



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I843712 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108100869

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07C233/88 (2006.01)

C07D211/30 (2006.01)

C07D213/44 (2006.01)

C07D305/06 (2006.01)

C07D309/06 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/4402 (2006.01)

A61K31/445 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/10

美國

62/615,948

(71)申請人：凱瑞康寧生技股份有限公司 (中華民國) XW LABORATORIES (TAIWAN) INC.
(TW)

新北市汐止區新台五路 1 段 99 號 19 樓之 1

(72)發明人：向 家寧 XIANG, JIA-NING (US)；徐雪松 XU, XUESONG (CN)；伍 維思 ENG, WAI-SI (US)；施皓維 SHIH, HAO-WEI (TW)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2004/045601A1

審查人員：吳祖漢

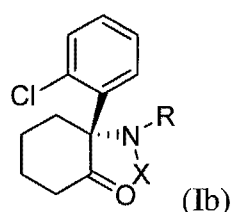
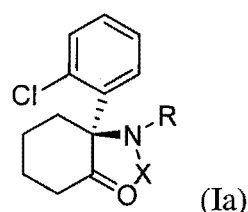
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 217 頁

(54)名稱

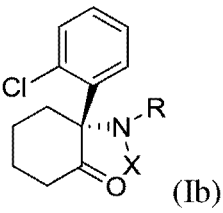
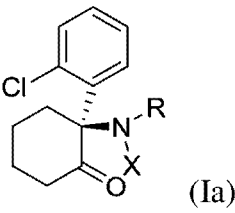
K 他命的前藥及其組成物及用途

(57)摘要

本發明關於(S)-或(R)-K 他命(包括同位素標記的 K 他命)的前藥及其組成物及用途。作為(S)-或(R)-K 他命(包括同位素標記的 K 他命)的前藥之具有式(Ia)或(Ib)之化合物及包含本文中提供的化合物之醫藥組成物係有用於治療或預防 CNS 疾病。更具體地，相關疾病包括抑鬱和疼痛。

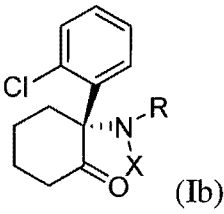
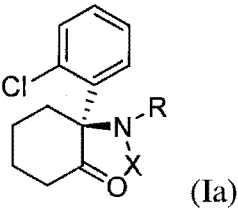


The present invention relates to prodrugs of (S)- or (R)-ketamine, including isotopically labeled ketamine, compositions and uses thereof. Compounds having formula (Ia) or (Ib) as the prodrugs of (S)- or (R)-ketamine, including isotopically labeled ketamine, and pharmaceutical compositions comprising the compounds provided herein are used for treating or preventing a CNS disease. More particularly, the related diseases include depression and pain.



特徵化學式：

式 (Ia)、式 (Ib)





I843712

【發明摘要】

【中文發明名稱】

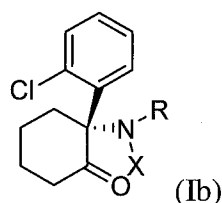
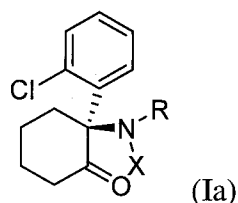
K 他命的前藥及其組成物及用途

【英文發明名稱】

PRODRUGS OF KETAMINE, COMPOSITIONS AND USES THEREOF

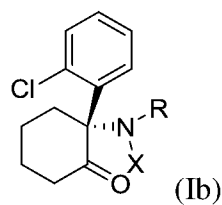
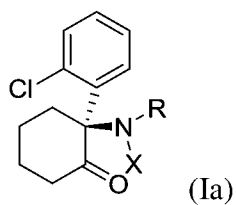
【中文】

本發明關於 (*S*)-或 (*R*)-K 他命 (包括同位素標記的 K 他命) 的前藥及其組成物及用途。作為 (*S*)-或 (*R*)-K 他命 (包括同位素標記的 K 他命) 的前藥之具有式 (Ia) 或 (Ib) 之化合物及包含本文中提供的化合物之醫藥組成物係有用於治療或預防 CNS 疾病。更具體地，相關疾病包括抑鬱和疼痛。



【 英文 】

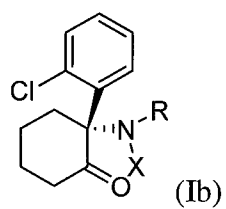
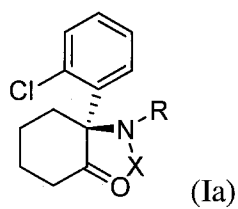
The present invention relates to prodrugs of (*S*)- or (*R*)-ketamine, including isotopically labeled ketamine, compositions and uses thereof. Compounds having formula (Ia) or (Ib) as the prodrugs of (*S*)- or (*R*)-ketamine, including isotopically labeled ketamine, and pharmaceutical compositions comprising the compounds provided herein are used for treating or preventing a CNS disease. More particularly, the related diseases include depression and pain.



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 式 (Ia)、式 (Ib)



【發明說明書】

【中文發明名稱】

K 他命的前藥及其組成物及用途

【英文發明名稱】

PRODRUGS OF KETAMINE, COMPOSITIONS AND USES THEREOF

相關申請案

【0001】本案請求於2018年1月10日向美國專利商標局申請的美國專利申請案編號62/615,948的優先權和權益，其之全部內容藉由引用併入本文中。

【技術領域】

【0002】本發明關於醫藥技術領域，且更具體地關於(S)-或(R)-K他命(包括同位素標記的K他命)的前藥及其組成物及用途。更具體地，本文揭示的化合物可用來作為NMDA (N-甲基-D-天冬胺酸)受體拮抗劑，用於治療、預防或減輕與NMDA受體相關之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病(neurological and psychiatric disorder or disease)，並且本文揭示的醫藥組成物也具有預防、治療或減輕(lessen)與NMDA受體相關的疾病的功能。更具體地，相關疾病包括抑鬱和疼痛。

【先前技術】

【0003】抗抑鬱藥是用於治療諸如重度抑鬱症(major depressive disorder, MDD)、低落性情感疾患(dysthymic disorder)、和季節性情感疾患(seasonal affective disorder)等疾病的中樞神經系統療法。MDD，也稱為臨床抑鬱症(clinical depression)，是持續兩週或更長時間並干擾一個人進行日常任務和享受以前帶來快樂的活動的能力的病症。

【0004】麩胺酸是大腦中主要的興奮性神經傳導介質。與傳統神經傳導介質類似，麩胺酸從神經細胞釋放、與受體結合並藉由再攝取轉運蛋白除去。麩胺酸受體系統非常複雜，且可根據它們的分子和藥理學特性分離成各種不同的受體亞型。大多數跨多種CNS適應症的臨床研究都集中在經由NMDA受體調節麩胺酸功能的藥品上。麩胺酸及其受體亞型在突觸可塑性上扮演基本角色，並影響基本人類情緒、認知和獎賞的過程。額外的角色包括神經發育效果和神經營養效果以及神經退化(neurodegeneration)。

【0005】K他命被歸類為NMDA受體拮抗劑，儘管其藥理學概況複雜並且它與許多受體結合。它在50年前首次被美國FDA批准為全身麻醉劑。在化學上，K他命是(R)-及(S)-K他命的外消旋混合物。於1998年，(S)-K他命在EU批准用於全身麻醉。

【0006】對於對K他命輸注顯示初步回應的患者而言，重複給藥K他命是一種潛在的抗抑鬱藥維持治療策略(continuation strategy)。對10例在他們一生中未回應達8種

抗抑鬱藥之平均的TRD患者進行為期兩週(6次輸注)的靜脈重複給藥K他命，在第6次輸注後導致蒙哥馬利抑鬱評定量表(MADRS；Mongomery-Asberg Depression Rating Scale)平均減少85%。

【0007】儘管經由靜脈(*i.v.*)輸注K他命具有有效效果及與治療治療抗性抑鬱症的其他藥品相比有利的位置，但這種給藥方案要求患者在診所獲得治療。K他命已經在人類中進行了研究，以評估其口服生體可用率。結果發現，由於大規模的首渡代謝(*first-pass metabolism*)，K他命在人類僅顯示17%的口服生體可用率，這阻止了它開發口服方案。此外，K他命的副作用可能與快速濃注給藥(*bolus dosing*)後的高C_{max}有關。

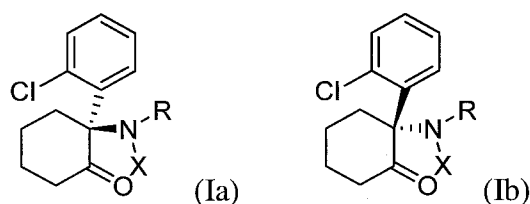
【0008】為了克服K他命的藥物動力學缺陷，前藥途徑將被用於鑑定可經由口服投予顯著改善K他命的藥物動力學概況之可行的K他命衍生物。可能所欲者為持續釋放調配劑，以除去藥品血漿濃度的峰值和谷值，以避免潛在的副作用。

【發明內容】

【0009】以下僅是本發明的一些方面的概述，但不限於此。本說明書的所有參考文獻都藉由引用彼等的整體而併入本文。當本說明書的揭示內容與引證案不同時，以本說明書的揭示內容為準。本發明提供了調節拮抗NMDA受體的化合物和醫藥組成物，它們的製備和相應的醫藥組成

物。本發明的化合物和/或醫藥組成物可以潛在地用於製造用於預防、治療或改善(ameliorate)患者之與NMDA受體相關之某些疾患或疾病(包括抑鬱和疼痛)的藥物。

【0010】具體地，在一個方面，本發明關於一種具有式(Ia)或(Ib)結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



其中 R 為 $-C(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)O(CHR^3)OC(=O)R^4$ 或 $-CD_3$ ；及 X 為 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ ；

其中 R^1 為視需要經取代或未經取代之芳基-OH、芳基-NH₂、烯基-OH、烯基-NH₂、烷基-NH₂、烷基-OH、碳環基或含有一個或多個 N 或 O 的雜環基；及 X 為 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ ；

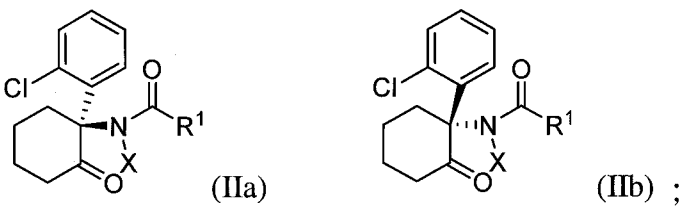
其中 R^2 為視需要經取代或未經取代之烷基、芳基、碳環基或含有一個或多個 O 的雜環基；及 X 為 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ ；

其中 R^4 獨立為經取代或未經取代之烷基、芳基、氮雜芳基、碳環基或含有一個或多個 O 或 N 的雜環基，同時 R^3 為 H 或經取代或未經取代之烷基；及 X 為 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。

【0011】本發明的一目的是具有式(Ia)或(Ib)結構的化合物為(*S*)-或(*R*)-K他命的前藥，其中“N-R”部分可以通過藉由內源酶的化學水解或代謝程序在體內裂解。具有式(Ia)或(Ib)的化合物可具有以下特性：i)與K他命相比，顯著改善口服生體可用率(oral bioavailability)；和ii)適用於

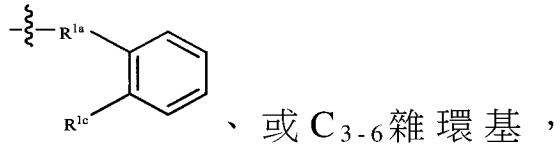
適合 QD 或 BID 的緩釋調配劑，以滿足患者的依從性和便利性。

【0012】在另一方面，本文中提供的是一種具有式 (IIa) 或 (IIb) 結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



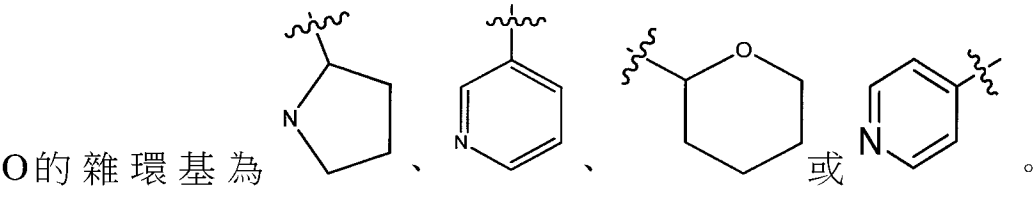
其中 R^1 為視需要經取代或未經取代之芳基 -OH、芳基 -NH₂、烯基 -OH、烯基 -NH₂、烷基 -NH₂、烷基 -OH、碳環基或含有一個或多個 N 或 O 的雜環基；及 X 為 -CH₃ 或 -CD₃。

【0013】於一種實施態樣中，其中 R^1 為胺基 C₁₋₆ 烷基、 $-R^{1a}NHCOR^{1b}$ 、 $-R^{1a}OCOR^{1b}$ 、 $-R^{1a}COOR^{1b}$ 、



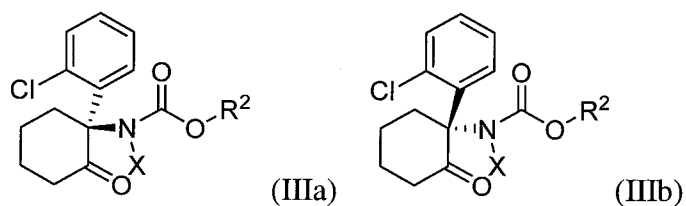
其中 R^1 視需要經 C₁₋₆ 烷基、-OH 或側氧基 (=O) 取代，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立為 H、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基，及 R^{1c} 為 -OH、C₁₋₃ 羥基烷基、-OCOR^{1b} 或 -CH₂ OCOR^{1b}。

【0014】於一種實施態樣中，該含有一個或多個 N 或



【0015】在另一方面，本文中提供的是一種具有式 (IIIa) 或 (IIIb) 結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、

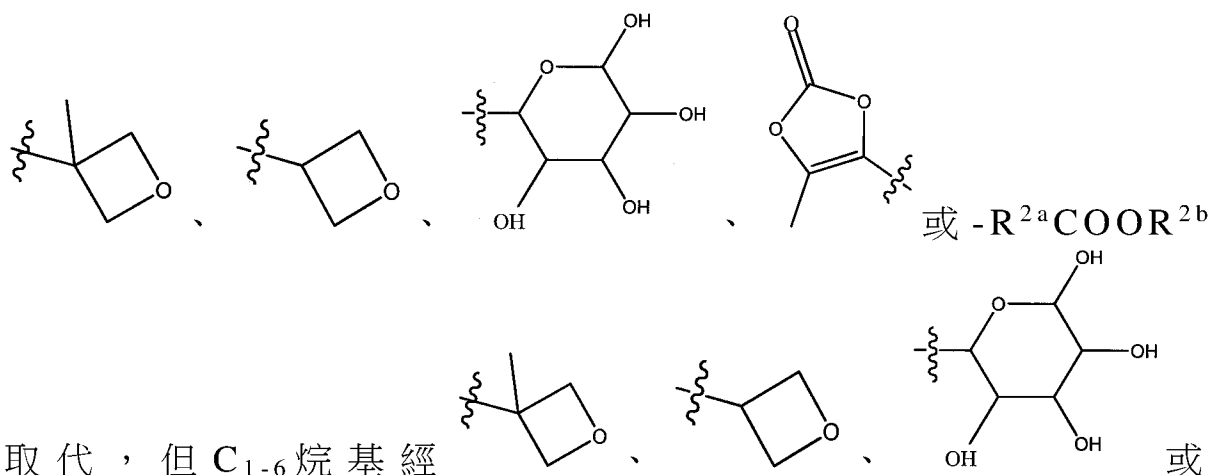
溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



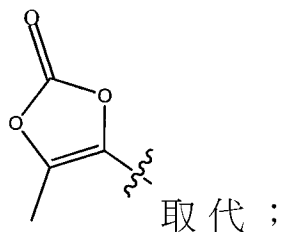
其中 R^2 為視需要經取代或未經取代之烷基、芳基、碳環基或含有一個或多個 O 的雜環基；及 X 為 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。

【0016】於一種實施態樣中， R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羧基烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、 $-R^{2a}S(O)_{n1}R^{2b}$ 、 $-R^{2a}COOR^{2b}$ 、 C_{3-6} 芳基或 C_{3-6} 雜環基，

其中 R²視需要經 C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆羥基烷基、



取代，但 C₁₋₆ 烷基經

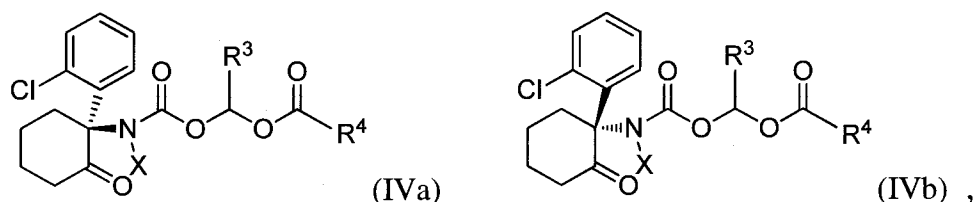


R^{2a}為 C₁₋₆烷基，其中 R^{2a}視需要經 C₁₋₆烷基或 -NH₂取代；

R^{2b}為H或C₁₋₆烷基；及

n_1 為 0、1、2。

【0017】在另一方面，本文中提供的是一種具有式(IVa)或(IVb)結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



其中 R^4 獨立為經取代或未經取代之烷基、芳基、氮雜芳基、碳環基或含有一個或多個O或N的雜環基，同時 R^3 為H或經取代或未經取代之烷基；及X為 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。

【0018】於一種實施態樣中， R^3 為H或 C_{1-6} 烷基。

【0019】於一種實施態樣中， R^4 為 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、 $-R^{4a}NCOR^{4b}$ 、 $-R^{4a}OCOR^{4b}$ 、



其中 R^4 視需要經 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 、側氧基($=O$)、 C_{1-6} 羥基烷基、

、或

取代，但 C_{1-6} 烷基經

或

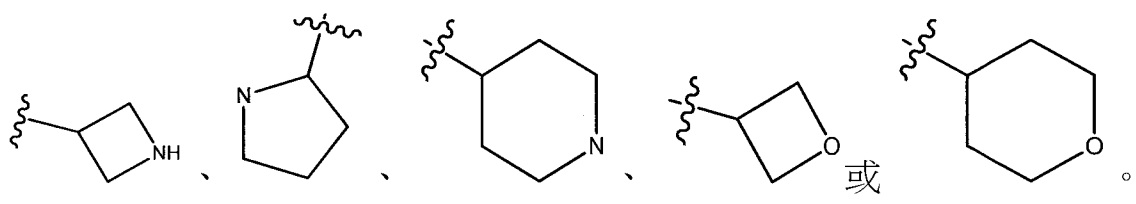
取代；

其中 R^{4a} 為 C_{1-6} 烷基， R^{4b} 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

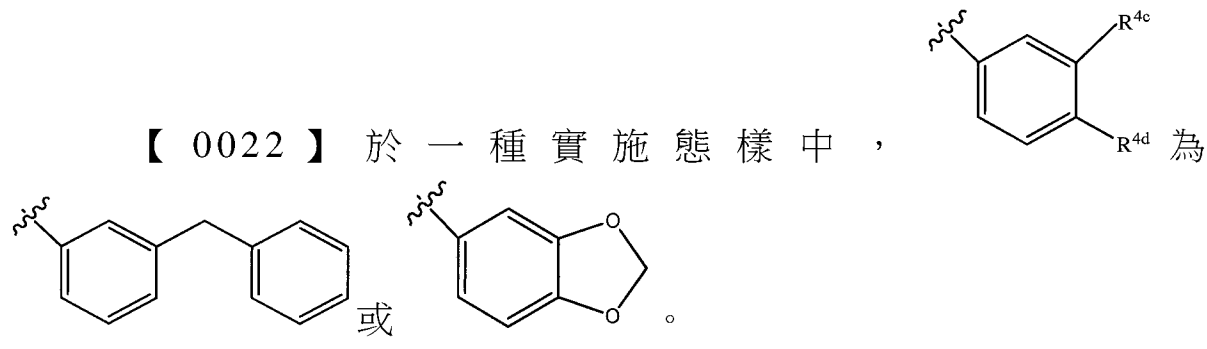
R^{4c} 為苄基， R^{4d} 為H，或 R^{4c} 及 R^{4d} 與它們所附接之碳原子一起形成 C_{5-6} 雜環基；及

n_2 為0、1或2。

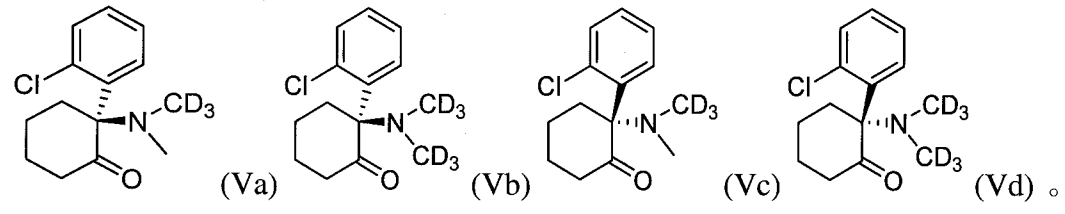
【0020】於一種實施態樣中， C_{1-6} 雜環基為



【0021】在一種實施態樣中，其中 C₁₋₅ 氮雜芳基為 ，其中 視需要經一或多個甲基或 -NH₂ 或其組合取代。



【0023】在另一方面，本文中提供的是一種具有式 (Va) 或 (Vb) 或 (Vc) 或 (Vd) 結構的化合物或其立體異構體、N-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



【0024】在另一方面，本文中提供的是一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物。

【0025】於一種實施態樣中，醫藥組成物進一步包含至少一種醫藥上可接受的賦形劑載劑、佐劑、媒劑或其組合。

【0026】於一種實施態樣中，醫藥組成物進一步包含

一種或多種醫藥上有效量的輔助治療劑，及其中該輔助治療劑係用於治療中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病。

【0027】於一種實施態樣中，中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病是抑鬱或疼痛。

【0028】於一種實施態樣中，輔助治療劑選自由鋰、醫藥或草藥抗抑鬱藥、抗驚厥藥、情緒安定劑、抗精神病劑及苯並二氮呋中的至少一種成員所組成群組。

【0029】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物之用途，其係用於製造用於預防、控制、治療或減輕患者之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病的藥物。

【0030】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物之用途，其係用於製造用於拮抗NMDA受體的藥物。

【0031】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物之用途，其係用於預防、控制、治療或減輕患者之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病。

【0032】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物之用途，其係用於拮抗NMDA受體。

【0033】在另一方面，本文中提供的是一種用於預防、控制、治療或減輕患者之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病的方法，其包含對有此需要之患者投予治療有效量的該化合物或該醫藥組成物。

【0034】在另一方面，本文中提供的是一種拮抗患者

之NMDA受體的方法，其包含對有此需要之患者投予治療有效量的該化合物或該醫藥組成物。

【0035】在另一方面，本文中提供的是用於製備、分離、和純化由式式(Ia)~(Vd)表示的化合物的方法。

【0036】生物測試結果顯示，本文提供的化合物對NMDA受體具有良好的拮抗作用，並顯示出更好的藥物動力學性質和生體可用率。

【0037】在本發明的化合物、醫藥組成物、和方法的某些實施態樣中，式(Ia)~(Vd)的化合物是選自下面詳細說明中描述或例舉的那些種類的化合物，或者是此種化合物的醫藥上可接受的鹽。

【0038】另一較佳實施態樣，本發明涉及製備多種醫藥組成物的方法，該醫藥組成物各包含有效量之至少一種式(Ia)~(Vd)的化合物或式(Ia)~(Vd)化合物的醫藥上可接受的鹽。根據本發明的醫藥組成物可進一步包含至少一種醫藥上可接受的賦形劑、載劑、佐劑、溶劑、撐體或其組合。

【0039】如果配製成固定劑量，這種組合產品使用在本文所述劑量範圍內(或如本技術領域具有通常知識者已知劑量範圍內)之本發明化合物和在彼等之劑量範圍內的其它醫藥上活性劑或治療劑。當組合調配劑不合適時，本發明化合物也可以與已知的抗抑鬱症劑和止痛劑相繼投予。在任何組合治療中，本發明不受限於投予順序；式(Ia)~(Vd)化合物可以在投予已知的抗抑鬱症劑和止痛劑之

前或之後投予。這些技術在本技術領域具有通常知識者以及主治醫師的技能範圍內。

【0040】又另一實施態樣為一種向有此需要之對象(例如人類)投予本發明化合物的方法，其係藉由向對象投予本發明的醫藥調配劑。

【0041】又另一實施態樣為一種製備本發明醫藥調配劑的方法，其係藉由混合至少一種本發明的醫藥上可接受的化合物，以及視需要之一或多種醫藥上可接受的添加劑或賦形劑。

【0042】為了從本發明所述的化合物製備醫藥組成物，惰性的醫藥上可接受載劑可以是固體或液體。固體形式的製劑包括粉末、片劑、可分散的顆粒、膠囊、珠子、扁囊劑和栓劑。粉末和片劑可以含有約5%至約95%的活性組成分。合適的固體載劑是本領域已知的，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。片劑、粉末、扁囊劑和膠囊可以用作適合口服投予的固體劑型。可以在A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa中找到醫藥上可接受的載劑和各種組成物的製造方法的實例。

【0043】液體形式製劑包括溶液、懸浮液和乳液。例如，存在用於腸胃外注射的水或水-丙二醇溶液或用於口服溶液、懸浮液和乳液的甜味劑和遮光劑的添加。液體形式製劑也可包括用於鼻內投予的溶液。

【0044】適於吸入的氣溶膠製劑可包括溶液和粉末形

式的固體，其可與醫藥上可接受的載劑(諸如惰性壓縮氣體，例如氮氣)組合。

【0045】亦包括固體形式的製劑，其意圖在使用前不久轉化為液體形式的製劑，以用於口服或腸胃外投予。此等液體形式包括溶液、懸浮液和乳液。

【0046】本發明化合物也可為透皮地可遞送。透皮(transdermal)組成物可以採取霜劑、洗劑、氣溶膠和/或乳劑的形式，並且可以包含在基質或儲庫型的透皮貼劑中，如本領域常規用於此目的者。

【0047】本發明化合物也可以皮下遞送。

【0048】較佳地口服或靜脈內遞送。

【0049】較佳地，醫藥調配劑是單位劑型。在這種形式中，調配劑次分為適當大小的單位劑量，其含有適量的活性成分，例如達到所欲目的的有效量。

【0050】單位劑量調配劑中活性化合物的量可以根據具體應用在約1 mg至約1000 mg，較佳地約1 mg至約500 mg，更佳地約1 mg至約300 mg，又更佳地約1 mg至約200 mg變化或調整。

【0051】所用的實際劑量可取決於患者的要求和所治療病症的嚴重程度而變化。決定特定情況的適當劑量方案為本技術領域中具有通常知識者的能力範圍內。為方便起見，有需要時可以將每日總劑量分次並在一天中分批投予。本發明化合物和/或其醫藥上可接受的鹽的投予量和頻率將根據主治臨床醫生考慮諸如患者的年齡、病況和大

小等因素以及所治療症狀的嚴重程度下的判斷來調節。用於口服投予的典型推薦日劑量方案可以在約 1 mg/天至約 300 mg/天，較佳地 10 mg/天至 200 mg/天，以一至兩個分次劑量。

【0052】本文揭示的任何實施態樣可以與其他實施態樣組合，只要它們彼此不矛盾，這即使在本發明的不同方面下描述之實施態樣亦適用。另外，一種實施態樣中的任何技術特徵可以應用於其他實施態樣中的相應技術特徵，只要它們彼此不矛盾，即使在本發明的不同方面下描述之實施態樣亦適用。

【0053】前述僅為概述本文揭示的某些方面，本質上並不意在限制於此。以下更全面地描述這些方面和其他方面和實施態樣。

【實施方式】

詳細說明和具體實施態樣

【0054】為簡潔起見，本說明書中引用的公開本(包括專利和專利申請案)的揭示內容係藉由引用整體而併入本文中。

【0055】大多數化學名稱是使用 IUPAC 命名法產生。有一些化學名稱是使用本領域已知的不同命名法或替代或商業名稱產生。如果名稱和結構之間存在衝突，則以結構為準。

定義和一般術語

【0056】 現在將詳細參考本發明的某些實施態樣，其之實例在所附結構和式中說明。本發明旨在涵蓋可以包括在由申請專利範圍限定的本發明的範圍內的所有替代物、修改物和均等物。本技術領域具有通常知識者將認知許多類似於或均等於本文所述的方法和材料，這些方法和材料可用於實踐本發明。本發明決不限於本文所述的方法和材料。如果所併入的文獻、專利和類似材料中的一或多者(包括但不限於定義的術語、術語用法、所描述的技術等)與本案不同或相矛盾，則以本案為準。

【0057】 還應理解，為了清楚起見，在分開的實施態樣的上下文中描述的本發明的某些特徵也可以在單個實施態樣中組合提供。相反，為簡潔起見，在單個實施態樣的上下文中描述的本發明的各種特徵也可以單獨提供或以任何合適的子組合提供。

【0058】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者通常理解的含義相同的含義。提及的所有專利和公開本均藉由引用整體而併入本文。

【0059】 如本文所用，除非另有說明，否則應適用以下定義。出於本發明的目的，化學元素根據CAS版本的元素週期表，和1994年第75版的化學與物理手冊(Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994)進行識別。另外，有機化學的一般原理在“Organic Chemistry”，Thomas

Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 以及 “March’s Advanced Organic Chemistry” by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中描述，其整體內容在此藉由引用而併入參考。

【0060】 如上並且遍及本揭示內容所用，除非另有說明，以下術語應理解為具有以下含義。如果缺少定義，則以本技術領域具有通常知識者已知的常規定義為準。如果本文提供的定義與任何引用的公開本中提供的定義衝突或不同，則以本文提供的定義為準。

【0061】 如本文所用，術語“包括”，“含有”和“包含”以其等開放且非限制性含義使用。

【0062】 如本文所用，單數形式“一(a)”，“一(an)”和“該”包括複數指示物，除非上下文另有明確規定。

【0063】 為了提供更簡潔的描述，一些於本文給出的量化表述不符合術語“約”。應理解，無論是否明確使用術語“約”，本文給出的每個數量都是指實際給定的值，並且它還意味著基於本領域的普通技術可以合理地推斷出此給定值的近似值，包括由於實驗和/或測量條件所致此給定值的均等物和近似值。每當以百分比給出產率，該產量是指相對於在特定化學計量條件下可獲得的相同實體的最大量，對其給出產率的實體的質量。除非另有說明，否則以百分比給出的濃度是指質量比。

【0064】 術語“視需要”或“視需要地”是指隨後描述的事件或情況可能但不是必要發生，並且該描述包括事件或

情況發生的情形和不發生的情形。

【0065】術語“視需要經取代”和“未經取代的或經取代”在本文中可互換使用，其意味著該結構未經取代或經本文揭示的一個或多個取代基取代，其中取代發生在本文提供結構或基團的任何化合價允許且合理的位置。

【0066】通常，術語“經取代”是指用特定的取代基的基團置換給定結構或基團中的一個或多個氫基團。除非另有說明，否則一取代基可在該基團的每個可取代和合理的位置上具有取代基。當給定結構中多於一個位置可以被選自特定群組的多於一個取代基取代時，取代基在每個位置可以相同或不同。本文揭示的取代基包括但不限於D、F、Cl、Br、I、-N₃、-CN、-NO₂、-OH、-SH、-NH₂、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、胺基烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基等。

化學定義

【0067】如本文所用，“烷基”是指具有1至12個碳原子的飽和直鏈或支鏈烴基。代表性的烷基包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊

基、正己基等，和較長的烷基，如庚基、辛基等。

【0068】在本說明書的各個地方，本文揭示的化合物的取代基以群組或範圍公開。具體地是指，本發明包括此等群組和範圍的成員的各個和每個單獨的子組合。例如，術語“C₁₋₆烷基”特別旨在單獨地揭示甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

【0069】術語“D”是指單個氘原子。

【0070】術語“烯基”是指含有2至12個碳原子和至少一個碳-碳sp²雙鍵的直鏈或支鏈一價烴基，並且包括具有“順式”和“反式”取向，或者，“E”和“Z”取向的基團。烯基可視需要地經一個或多個本文所述的取代基取代。

【0071】術語“炔基”是指含有2至12個碳原子和至少一個碳-碳sp三鍵的直鏈或支鏈一價烴基，其中炔基可視需要地經一個或多個本文所述的取代基取代。

【0072】術語“鹵素”或“鹵基”在本發明中可互換使用，並且是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0073】術語“烷氧基”是指經由氧原子附接到母體分子部分(moiety)的如前所定義之烷基。除非另有說明，烷氧基含有1-12個碳原子。在一種實施態樣中，烷氧基含有1-6個碳原子。在其他實施態樣中，烷氧基含有1-4個碳原子。在又一實施態樣中，烷氧基含有1-3個碳原子。烷氧基可視需要地經本文揭示的一個或多個取代基取代。如本文所用，“烷氧基烷基”是指-(烷基)-O-(烷基)，其中各“烷基”獨立地為如上定義的烷基。

【0074】“芳基”是指單環、雙環或三環芳香族基團，其中所有環都是芳香族。對於雙環或三環系統，各別芳香族環彼此稠合。示例性芳基基團包括但不限於苯基、萘基和蒽基。

【0075】術語“鹵烷基”是指經一個或多個鹵素原子取代的烷基，其中烷基如本文所定義。這些基團的一些非限制性實例包括但不限於 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 等。在一種實施態樣中，“鹵烷基”是指低級 C_{1-4} 鹵烷基，其中“ C_{1-4} 鹵烷基”包括經氟取代的 C_{1-4} 鹵烷基、經氯取代的 C_{1-4} 鹵烷基、經溴取代的 C_{1-4} 鹵烷基、經碘取代的 C_{1-4} 鹵烷基等。具體地，經氟取代的 C_{1-4} 鹵烷基包括 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCHF}_2$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 等。鹵烷基視需要經一個或多個本文所述的取代基取代。

【0076】術語“胺基烷基”是指經一個或多個胺基取代的烷基，其中烷基如本文所定義，並且胺基視需要經取代。

【0077】術語“經羥基取代的烷基”或“羥(基)烷基”是指經一個或多個羥基取代的烷基，其中烷基如本文所定義。這類基團的一些非限制性實例包括但不限於羥基甲基、羥基乙基、1,2-二羥基乙基等。

【0078】本文所用的術語“氬”是指具有一個質子和一

個中子的氫的安定同位素。

【0079】本文中可互換使用的術語“碳環基”和“碳環”是指呈單環、雙環或三環系統之具有3至12個碳原子的單價或多價環，其飽和或含有一或更多程度的不飽和，但在碳環基中不存在芳香族環。

【0080】術語“羥基”表示-OH基團。

【0081】本文中可互換使用的術語“雜環基”和“雜環”是指含有3至12個碳原子的單價或多價之單環、雙環或三環，其中各環中的一個或多個原子獨立地被雜原子置換，雜原子如本文所定義，並且環可以是飽和的或含有一或更多程度的不飽和，但芳香族環中不能存在芳香族。

【0082】術語“環烷基”是指呈單環、雙環或三環環系統之具有3至12個環碳原子的單價或多價之飽和環。

【0083】本技術領域具有通常知識者將認知上面列出或例示說明的雜芳基和環烷基的種類並非窮舉，並且也可以選擇在這些定義的術語範圍內的額外種類。

【0084】如本文所述，本文揭示的化合物可視需要經一個或多個取代基取代，或者如本發明的特定類別、亞類和種類中所例示者。

【0085】如本文所用，術語“經取代”是指特定的基團或部分帶有一個或多個合適的取代基。如本文所用，術語“未經取代”是指特定的基團不帶取代基。如本文所用，術語“視需要經取代的”是指特定的基團未經取代或經指定數目的取代基取代。當術語“經取代”用於描述結構系統時，

取代意味著發生在系統上任何化合價允許的位置。

【0086】如本文所用，表述“一個或多個取代基”表示可以在系統上任何化合價允許位置發生的最大可能取代數。在某個實施態樣中，一個或多個取代基是指1、2、3、4或5個取代基。在另一個實施方案中，一個或多個取代基是指1、2或3個取代基。

【0087】假設本文所示的具有不飽和化合價的原子被認為具有足夠數量的氫原子以滿足原子的化合價。

【0088】當任何變量（例如，烷基、烷烯基(alkylenyl)、雜芳基、 R^1 、 R^2 、或 R^a)出現在本文提供的任何式子或描述中的多個位置時，每次出現時該變量的定義獨立於在每一次出現時其之定義。

【0089】如本文所用的數值範圍，旨在包括連續的整數。例如，表述為“0到4”或“0-4”的範圍包括0、1、2、3和4，而表述為“10-20%”的範圍包括10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%和20%。類似地，數值範圍也旨在包括連續的分數。例如，表示為“1-2%”的範圍包括1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%和2.0%。

【0090】當顯示多官能部分時，附接到核心的點用線或連字符表示。例如，芳氧基-是指其中氧原子是附接到核心的點而芳基附接到氧原子之部分。

額外定義

【0091】如本文所用，術語“對象”包括哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物的實例包括但不限於哺乳動物類的任何成員：人類；非人類靈長類動物，諸如黑猩猩，以及其他類人猿和猴子；農場動物，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔子、犬和貓；和實驗動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳動物的實例包括但不限於鳥類、魚類等。在本發明的一種實施態樣中，哺乳動物是人類。

【0092】“患者”包括人類和動物。

【0093】術語“抑制劑”是指阻斷或以其他方式干擾特定生物活性的分子，諸如化合物、藥品、酶活化劑或激素。

【0094】術語“調節劑”是指分子，諸如本發明化合物，其增加或減少或以其他方式影響給定蛋白質、受體和/或離子通道的活性。

【0095】術語“有效量”或“治療有效量”是指足以提供所用生物學結果的試劑量。該結果可以是減少和/或緩減(alleviation)疾病或醫學病症的體徵、症狀(symptom)或原因，或生物系統的任何其他所欲改變。例如，治療用途的“有效量”是提供疾病狀態、症狀或醫學病症的臨床相關變化所需的化合物或包含該化合物的組成物的量。在任何個別情況下，適當的“有效”量可以由本領域普通技術人員使用常規實驗確定。因此，表述“有效量”通常是指使活性物質具有治療上所欲效果的量。

【 0096 】 如本文所用，術語“治療(treat)”或“治療(treatment)”涵蓋“預防性(preventative)”和“治癒性”治療二者。“預防性”治療旨在表示疾病的發展、疾病的症狀或醫學病症的延遲、抑制可能出現的症狀、或降低疾病或症狀發展或複發的風險。“治愈性”治療包括降低現有疾病、症狀或病症的嚴重性或抑制其惡化。因此，治療包括改善或預防現有疾病症狀的惡化、防止出現其他症狀、改善或預防症狀的潛在代謝原因、抑制疾患或疾病，例如，阻止疾患或疾病的發展、緩解(relieve)疾患或疾病、導致疾患或疾病消退、緩解由疾患或疾病引起的病症，或停止疾患或疾病的症狀。

【 0097 】 如本文所用，術語“投予(administration)”和“投予(administering)”化合物應理解為是指向有此需要的個體提供本發明化合物、包含本發明化合物或本發明化合物的前藥之醫藥組成物。應當認知到，非限制性技術領域中具有通常知識者可以治療目前患有神經和精神疾患的患者，或者藉由用有效量的本發明化合物預防性治療患有該疾病的患者。

【 0098 】 本文所用的術語“組成物”旨在涵蓋包含特定量的特定組成分的產品，以及直接或間接由特定量的特定組成分的組合產生的任何產品。與醫藥組成物有關的此種術語旨在涵蓋包含一或多種活性組成分和一或多種構成載劑的惰性組成分的產品，以及直接或間接地由任何兩種或更多種該等組成分的組合、複合或聚集而產生、或由其他

類型的反應或相互作用，諸如引起一種或多種該等組成分的解離而產生的任何產品。因此，本發明的醫藥組成物涵蓋藉由混合本發明化合物和醫藥上可接受載體製作的任何組成物。

額外化學描述

【0099】 本文給出的任何式子旨在表示出具有結構式所示結構的化合物以及某些變體或形式。例如，本文給出的任何式子的化合物可具有不對稱或手性中心，因此以不同的立體異構形式存在。通式化合物的所有立體異構體，包括光學異構體、對映異構體和非對映異構體，以及它們的混合物，都被認為落入該式子的範圍內。此外，某些結構可以以幾何異構體(即順式和反式異構體)、互變異構體或阻轉異構體的形式存在。所有這類異構形式及其混合物在本文中都被認為是本發明的一部分。因此，本文給出的任何式子旨在表示出外消旋體、一種或多種對映體形式、一種或多種非對映體形式、一種或多種互變異構體或阻轉異構體形式、及其混合物。

【0100】 “立體異構體”是指具有相同化學組成但在空間中原子或基團的排列方面不同的化合物。立體異構體包括對映異構體、非映映異構體、構型異構體(旋轉異構體)、幾何(順式/反式)異構體、阻轉異構體等。

【0101】 “手性”是指具有鏡像夥伴不可重疊性的分子，而術語“非手性”是指可與其鏡像夥伴重疊的分子。

【0102】“對映異構體”是指化合物的兩種立體異構體，它們是彼此不可重疊的鏡像。

【0103】“非對映異構體”是指具有兩個或多個手性中心且其分子彼此不是鏡像的立體異構體。非對映異構體具有不同的物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質或生物活性。可以在高分辨率分析程序(諸如電泳)和色譜法(諸如HPLC)下分離非對映異構體的混合物。

【0104】此處使用的立體化學定義和慣例通常地遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；以及 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

【0105】許多有機化合物以光學活性形式存在，即它們具有旋轉偏振光平面的能力。在描述光學活性化合物時，前綴詞 D 和 L、或 R 和 S 用於表示有關於其之手性中心的分子絕對構型。前綴詞 *d* 和 *l* 或 (+) 和 (-) 用於表示化合物所旋轉平面偏振光的符號，(-) 或 *l* 表示該化合物是左旋的。前綴有 (+) 或 *d* 的化合物是右旋的。特定的立體異構體可以稱為對映異構體，而這種立體異構體的混合物稱為對映異構體混合物。對映異構體的 50:50 混合物被稱為外消旋混合物或外消旋體，其可以發生在於化學反應或程序中沒有立體選擇性或立體特異性的情況下。

【0106】本文揭示的一或多種化合物的任何不對稱原子(例如，碳等)可以採外消旋富集或對映異構富集構型，

(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-構型。在某些實施態樣中，各不對稱原子具有至少50 %的對映異構過量、至少60 %的對映異構過量、至少70 %的對映異構過量、至少80 %的對映異構過量、至少90 %的對映異構過量、至少95 %的對映異構過量、或至少99%的對映異構過量的(*R*)-或(*S*)-構型。

【0107】取決於起始原料和程序的選擇，化合物可以呈可能立體異構體中的一種或其混合物的形式存在，例如外消旋體和非對映異構體混合物，這取決於不對稱碳原子的數量。光學活性(*R*)-和(*S*)-異構體可以使用手性合成組元或手性試劑製備，或使用常規技術拆分。如果化合物含有雙鍵，則取代基可以是*E*或*Z*構型。如果化合物含有經二取代的環烷基，則環烷基取代基可以具有相對於相同環烷基骨架的另一取代基的順式或反式構型。

【0108】任何所得立體異構體混合物可基於構成分的物理化學差異分離成純的或基本上純的幾何異構體、對映異構體、非對映異構體，例如，藉由色譜法和/或分段結晶。藉由本技術領域具有通常知識者已知的方法，例如藉由分離其非對映異構鹽，可以將任何所得的最終產物或中間體的外消旋體拆分成光學對映體。外消旋產物也可以藉由手性色譜法拆分，例如使用手性吸附劑的高效液相色譜法(HPLC)。較佳的對映異構體也可以藉由不對稱合成來製備。參見，例如，Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；*Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E.

Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

【0109】非映異構混合物可以藉由本技術領域具有通常知識者熟知的方法，諸如例如藉由色譜法和/或分段結晶，而基於它們的物理化學差異分離成它們各自的非對映異構體。對映異構體可藉由下列分離：與適當的光學活性化合物(例如手性助劑諸如手性醇或莫雪氏(Mosher's)鹽)反應而將對映異構混合物轉化為非對映異構體混合物；或藉由形成非對映異構鹽的混合物、分離非對映異構體並將單個非對映異構體轉化(例如，水解或脫鹽)成相應的純對映異構體。也可以使用手性HPLC柱分離對映異構體。

【0110】本發明化合物可形成醫藥上可接受的鹽，這也落入本發明的範圍內。“醫藥上可接受的鹽”是指式A化合物的游離酸或鹼的鹽，其無毒、生理上可耐受、與其中配製有彼的醫藥組成物可相容、以及以其他方式適合於調配和/或投予給對象。除非另有說明，否則本文提及的化合物應理解為包括該化合物的醫藥上可接受的鹽。

【0111】化合物的鹽包括與無機和/或有機酸形成的酸成鹽，以及與無機和/或有機鹼形成的鹼性鹽。此外，當給定化合物含有鹼性部分(諸如但不限於吡啶或咪唑)和酸性部分(諸如但不限於羧酸)時，本技術領域具有通常知識者將會認知到該化合物可能以兩性離子(“內鹽”)存在；這些鹽包括在本文所用的術語“鹽”中。本發明化合物的鹽可以藉由例如使化合物與某量(諸如等量)的合適的酸或鹼在介質中，諸如其中鹽會沉澱的介質或在水性介質中反應然後凍乾而製備。

【0112】示例性鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物鹽、溴化物鹽、碘化物鹽、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、糖酸鹽(saccharate)、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽(“甲磺酸鹽”)、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和撲酸鹽(即1,1'-亞甲基雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥上可接受的鹽可以涉及含括另外的分子諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他抗衡離子在內。抗衡離子可以是安定母體化合物上的電荷的任何有機或無機部分。此外，醫藥上可接受的鹽在其結構中可具有多於一個帶電原子。於多個帶電原子是醫藥上可接受的鹽的一部分的情形中可具有多個抗衡離子。因此，醫藥上可接受的鹽可以具有一

個或多個帶電原子和/或一個或多個抗衡離子。

【0113】示例性的酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonates)(也稱為甲苯磺酸鹽(tosylates))等。

【0114】示例性鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽、鋰鹽和鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽和鎂鹽)、與有機鹼，例如有機胺(諸如二環己胺、第三丁基胺)形成的鹽、與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸等)形成的鹽。鹼性含氮基團可以用諸如低級烷基鹵化物(例如甲基氯化物、甲基溴化物、甲基碘化物、乙基氯化物、乙基溴化物、乙基碘化物、丁基氯化物、丁基溴化物和丁基碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基硫酸鹽、二乙基硫酸鹽和二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基氯化物、癸基溴化物、癸基碘化物、月桂基氯化物、月桂基溴化物、月桂基碘化物、硬脂基氯化物、硬脂基溴化物、硬脂基碘化物、低級烷基鹵化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基溴化物和苯乙基溴化物)等季銨化。

【0115】另外，通常認為適合於從醫藥化合物形成醫藥上有用的鹽的酸和鹼被討論於例如 P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties,

Selection and Use. ; (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19 ; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217 ; Anderson *et al*, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York ; 及 The Orange Book (Food & Drug 投予, MD, available from FDA)中。這些揭示內容藉由引入併入本文參考。

【0116】另外，本文所述的任何化合物也旨在指稱任何未溶劑化的形式，或這種化合物的水合物、溶劑合物或同質異晶物，及其混合物，即使這些形式未明確列出亦然。“溶劑合物”是指本發明化合物與一種或多種溶劑分子的物理結合。這種物理結合涉及各式程度的離子和共價鍵結，包括氫鍵結。在某些情形下，溶劑合物將能夠區隔開 (isolation)，例如當一種或多種溶劑分子併入結晶固體的晶格中時。“溶劑合物”涵蓋溶液相和可區隔開的溶劑合物。合適的溶劑合物包括與醫藥上可接受的溶劑諸如水、乙醇等形成的溶劑合物。在一些實施態樣中，溶劑是水，溶劑合物是水合物。

【0117】本發明的一種或多種化合物可視需要地轉化為溶劑合物。製備溶劑合物的方法通常是已知的。因此，例如 M. Caira *et al.*, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) 描述了抗真菌劑氟康唑 (fluconazole) 在乙酸乙酯中和來自水的溶劑合物的製備。溶劑合物、半溶劑合物、水合物等的類似製劑描述於 E. C. van Tonder *et al*, AAPS

PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004)；及 A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001)中。典型的非限制性程序包括在高於環境溫度下將本發明化合物溶解在適量的溶劑(有機溶劑或水或其混合物)中，並以足以形成結晶的速率冷卻溶液，然後藉由標準方法分離結晶。分析技術，諸如紅外光譜，顯示溶劑(或水)存在於結晶中而為溶劑合物(或水合物)。

【0118】本發明也涉及式(A)化合物的醫藥活性代謝物，以及這些代謝物在本發明方法中的用途。“醫藥活性代謝物”是指式(A)化合物或其鹽在體內代謝的醫藥活性產物。化合物的活性代謝物可使用本領域已知或可得的常規技術測定。參見，例如，Bertolini *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016；Shan *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767；Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230；Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331；Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985)；及 Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991)。

【0119】本文給出的任何式子也旨在表示化合物的未標記的形式以及化合物的同位素標記形式。同位素標記的化合物具有由本文給出的式子表示的結構，除了一個或多個原子被具有選定的原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、

磷、氟、氯和碘的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、及 ^{125}I 。這類同位素標記的化合物可用於代謝研究(例如用 ^{14}C)、反應動力學研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術[諸如正電子發射斷層掃描(PET)或單光子發射計算機斷層掃描(SPECT)]包括藥物或受質組織分佈試驗，或用於患者的放射性治療。特別地， ^{18}F 或 ^{11}C 標記的化合物可能特別適用於PET或SPECT研究。此外，用較重的同位素諸如氘(即 ^2H)取代可以提供由於代謝安定性更高所致某些治療優勢，例如體內半衰期延長或劑量需求減少。本發明之同位素標記的化合物通常可以藉由用容易獲得的同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑，而藉由進行下述方案或實施例和製劑中所揭示的方法來製備。

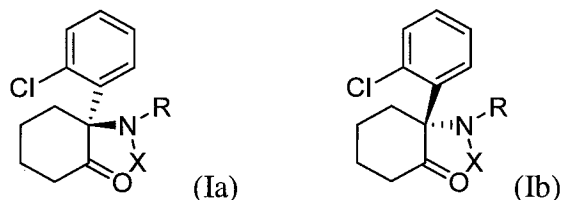
【0120】對於本文所述的化合物，術語“鹽”、“溶劑合物”、“同質異晶物”等的使用旨在同樣適用於本發明化合物的對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、阻轉異構體和外消旋體的鹽、溶劑合物和同質異晶形式。

本發明化合物的描述

【0121】本文中提供的是(*S*)-或(*R*)-K他命(包括同位素標記的K他命)的前藥及其組成物及用途。更具體地，作為(*S*)-或(*R*)-K他命(包括同位素標記的K他命)的前藥之本文揭示之具有式(Ia)~(Vd)的化合物可用來作為NMDA受體

拮抗劑，用於治療、預防或減輕與NMDA受體相關之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病，並且本文揭示的醫藥組成物也具有預防、治療或減輕與NMDA受體相關的疾病的功能。

【0122】在本發明的一種實施態樣中，提供了一種具有式(Ia)或(Ib)結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



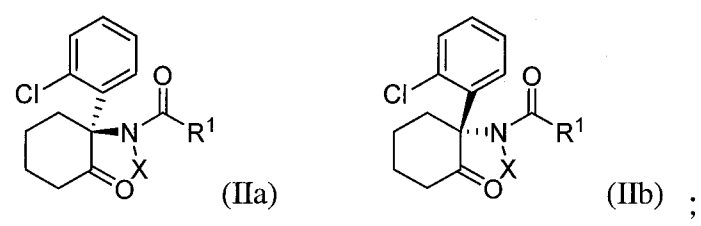
其中R為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CHR}^3)\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ 或 $-\text{CD}_3$ ；及X為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

其中 R^1 為視需要經取代或未經取代之芳基-OH、芳基- NH_2 、烯基-OH、烯基- NH_2 、烷基- NH_2 、烷基-OH、碳環基或含有一個或多個N或O的雜環基；及X為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ ；

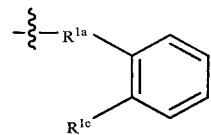
其中 R^2 為視需要經取代或未經取代之烷基、芳基、碳環基或含有一個或多個O的雜環基；及X為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ ；

其中 R^4 獨立為經取代或未經取代之烷基、芳基、氮雜芳基、碳環基或含有一個或多個O或N的雜環基，同時 R^3 為H或經取代或未經取代之烷基；及X為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

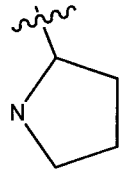
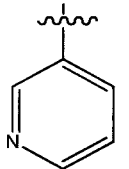
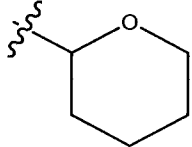
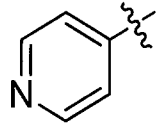
【0123】在另一方面，本文中提供的是一種具有式(IIa)或(IIb)結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



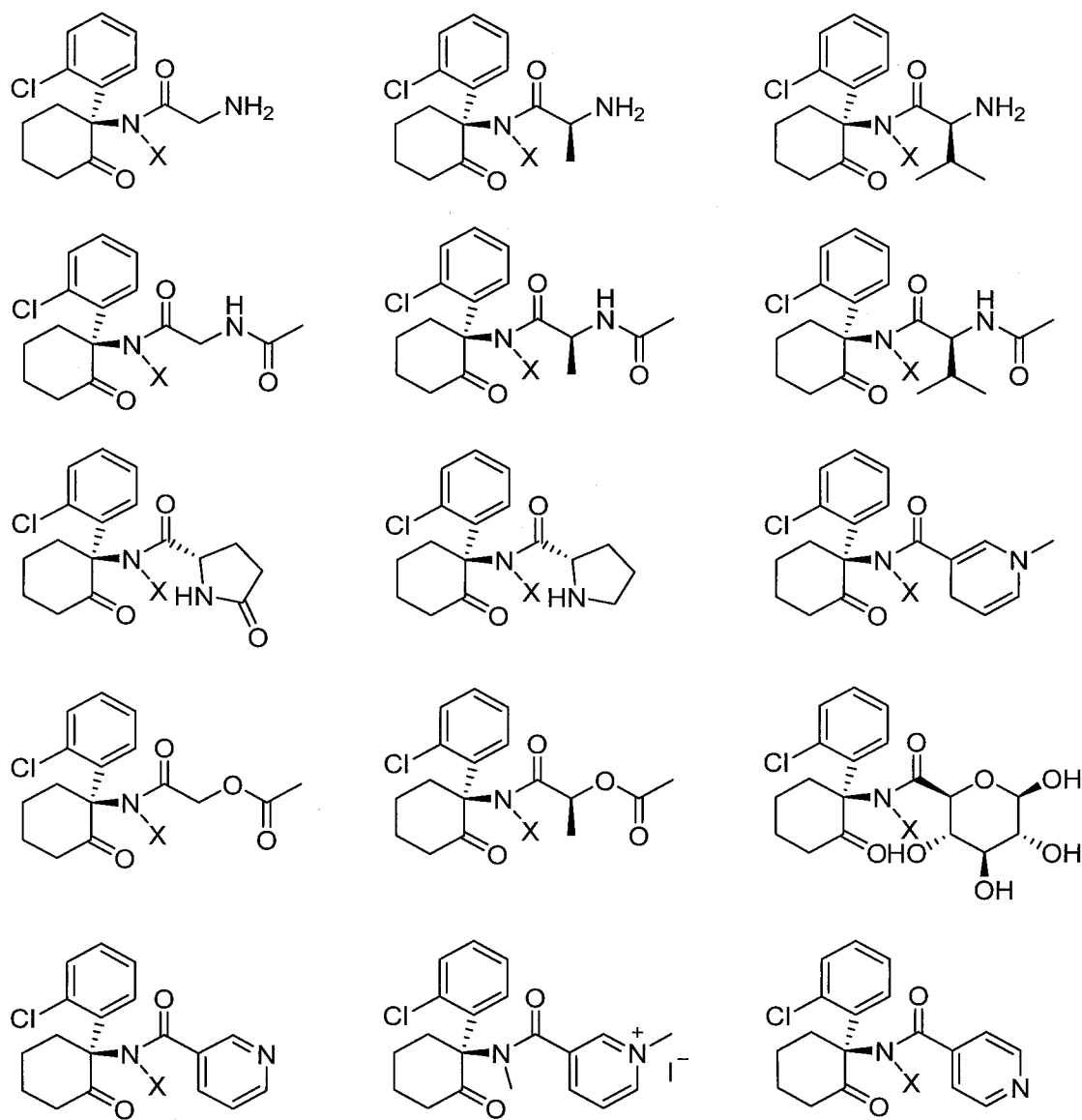
其中 R^1 為視需要經取代或未經取代之芳基 -OH、芳基 -NH₂、烯基 -OH、烯基 -NH₂、烷基 -NH₂、烷基 -OH、碳環基或含有一個或多個 N 或 O 的雜環基；及 X 為 -CH₃ 或 -CD₃。

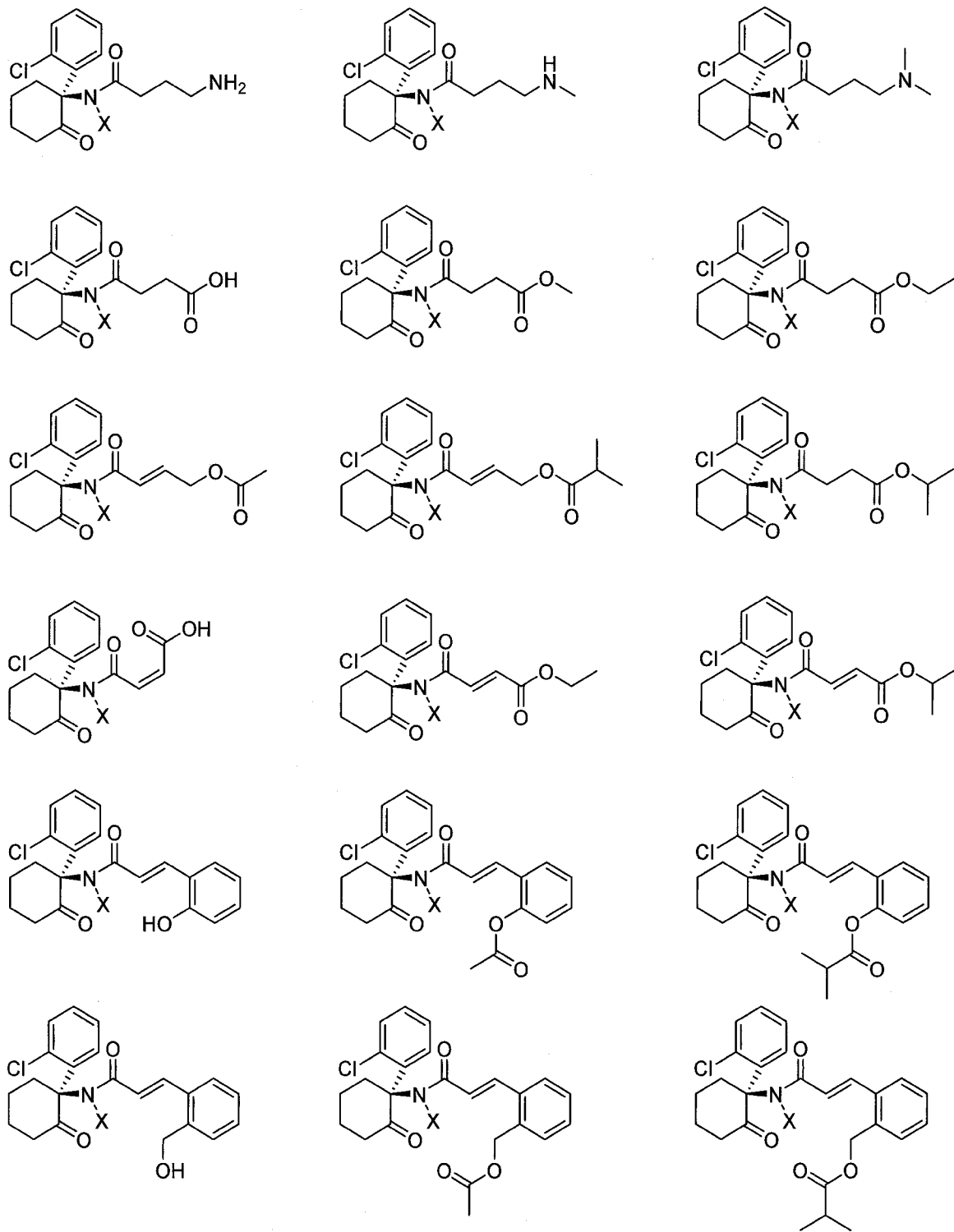
【0124】於一種實施態樣中，其中 R^1 為胺基 C₁₋₆ 烷基、 $-R^{1a}NHCOR^{1b}$ 、 $-R^{1a}OCOR^{1b}$ 、 $-R^{1a}COOR^{1b}$ 、、或 C₃₋₆ 雜環基，

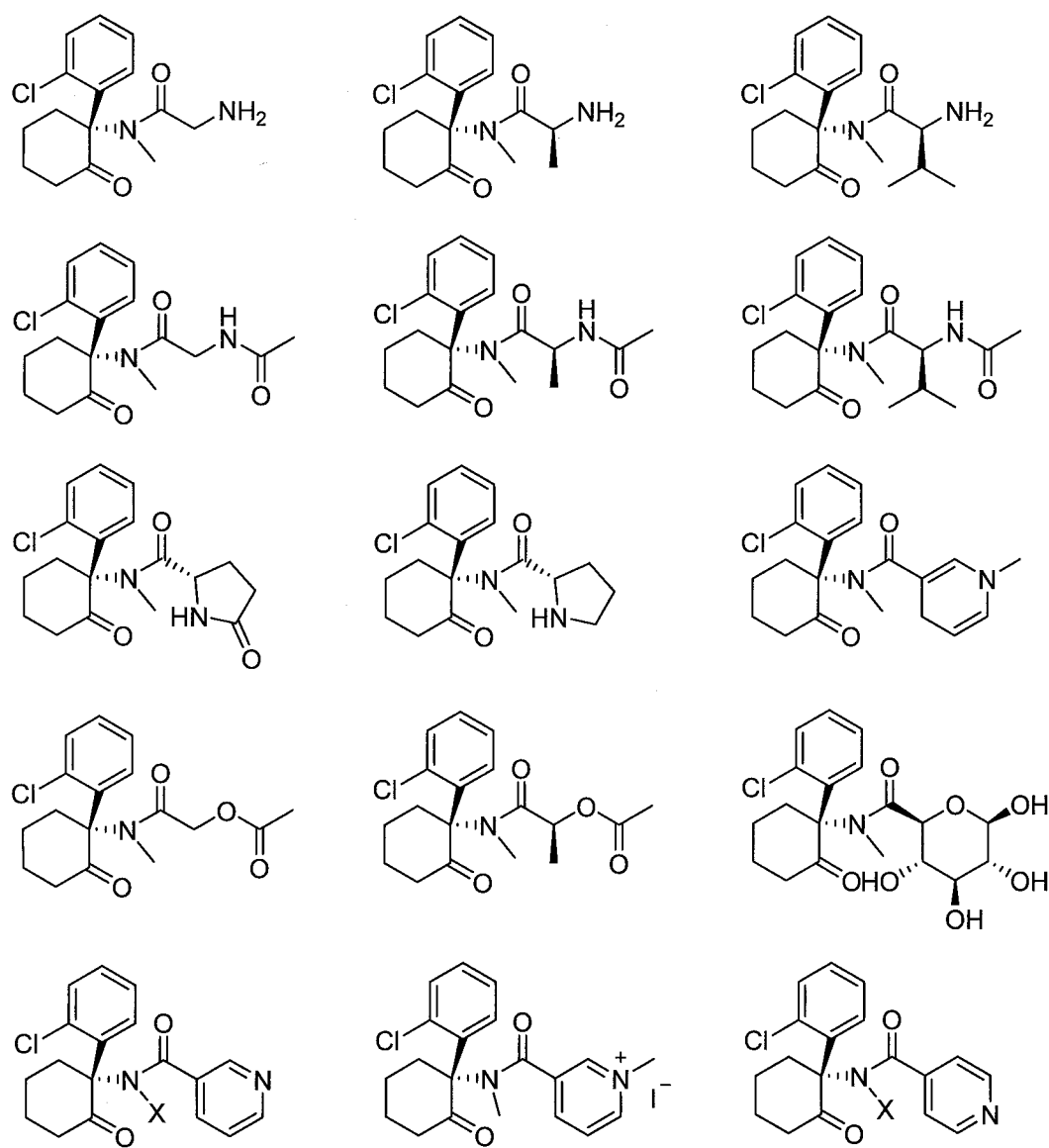
其中 R^1 視需要經 C₁₋₆ 烷基、-OH 或側氧基 (=O) 取代，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立為 H、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基，及 R^{1c} 為 -OH、C₁₋₃ 羥基烷基、-OCOR^{1b} 或 -CH₂ OCOR^{1b}。

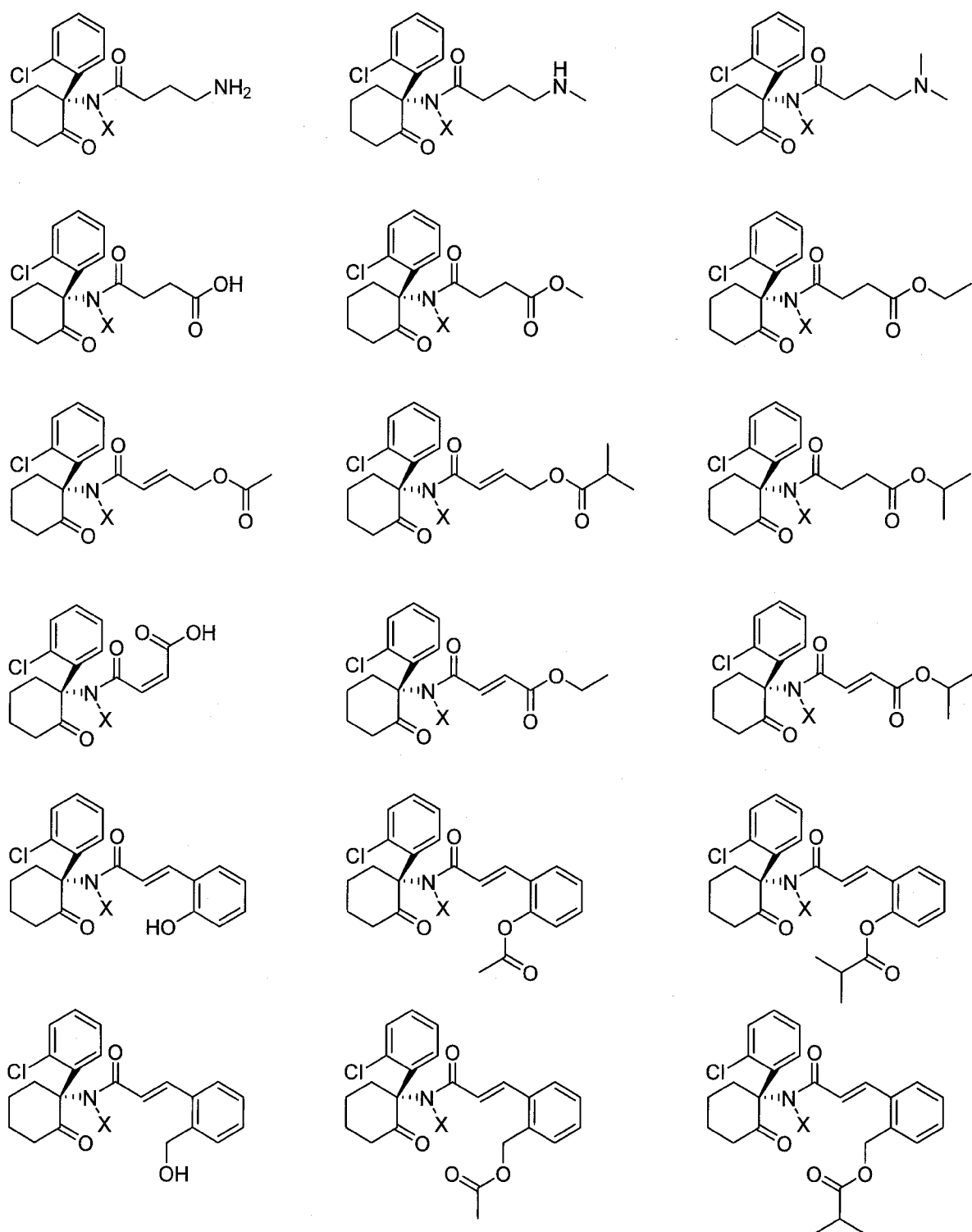
【0125】於一種實施態樣中，該含有一個或多個 N 或 O 的雜環基為 、、 或 。

【0126】在另一方面，本文中提供的是一種選自下列所組成群組之化合物，



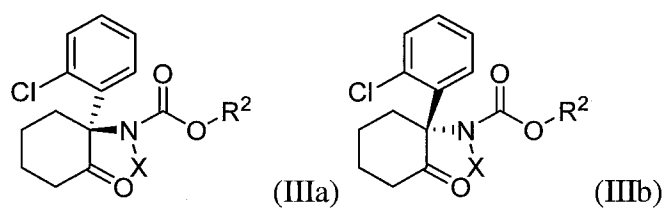






其中 X 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

【0127】在另一方面，本文中提供的是一種具有式 (IIIa) 或 (IIIb) 結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



其中R²為視需要經取代或未經取代之烷基、芳基、碳環基或含有一個或多個O的雜環基；及X為-CH₃或-CD₃。

【0128】於一種實施態樣中，R²為C₁₋₆烷基、C₁₋₆羥基烷基、胺基C₁₋₆烷基、-R^{2a}S(O)_{n1}R^{2b}、-R^{2a}COOR^{2b}、C₃₋₆芳基或C₃₋₆雜環基，

其中R²視需要經C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆羥基烷基、

或

-R^{2a}COOR^{2b}取代，但C₁₋₆烷基經

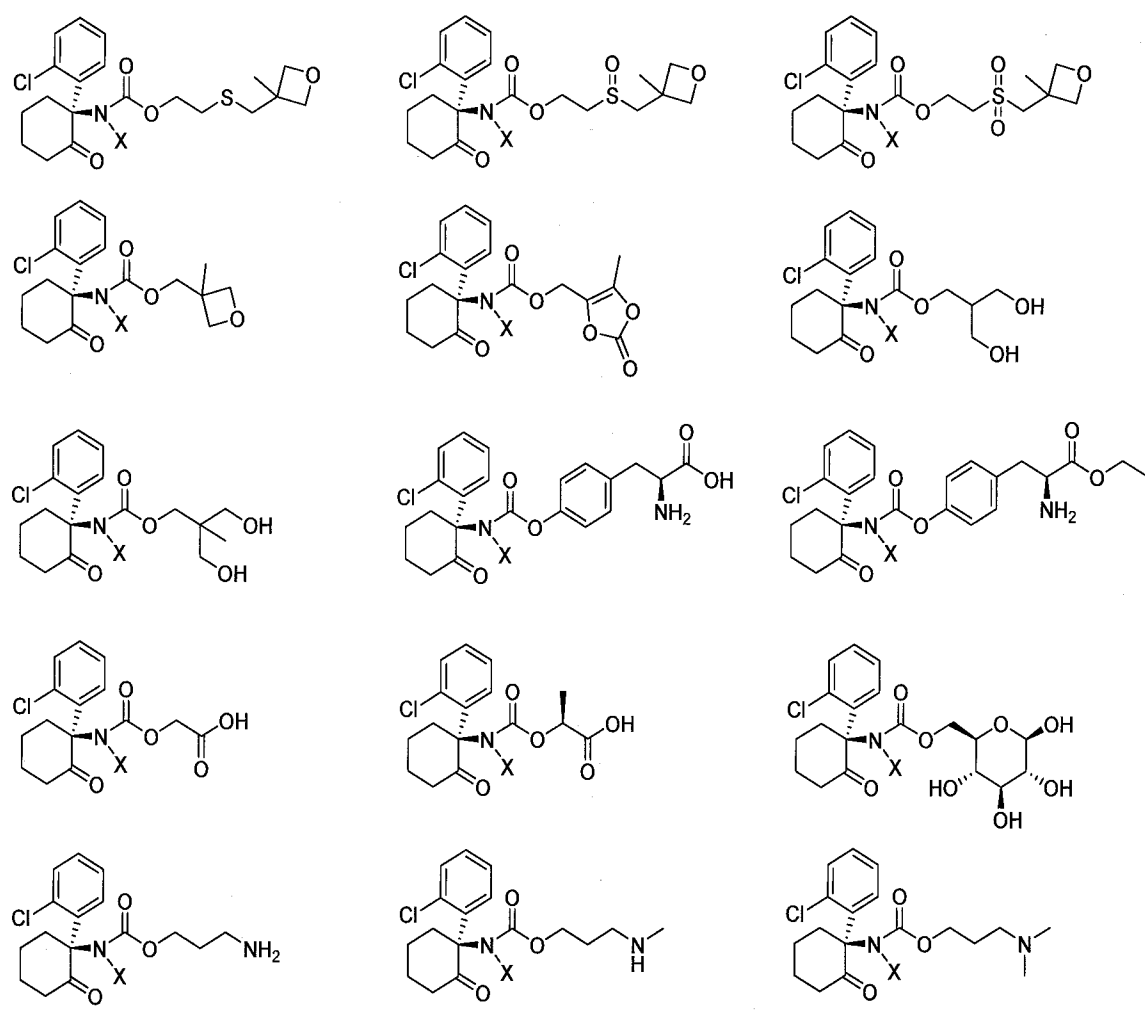
或

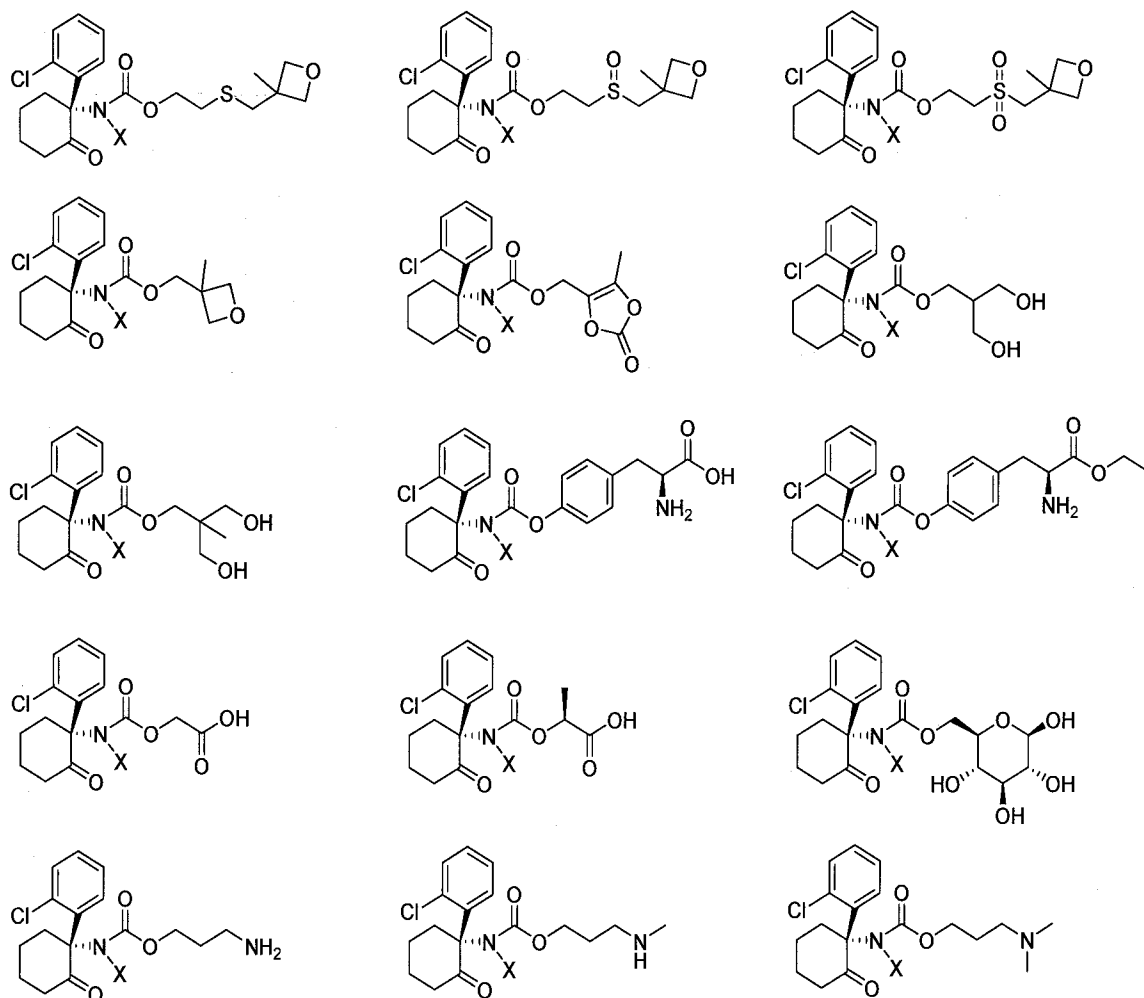
取代；

R^{2a}為C₁₋₆烷基，其中R^{2a}視需要經C₁₋₆烷基或-NH₂取代；

R^{2b}為H或C₁₋₆烷基；及
n₁為0、1、2。

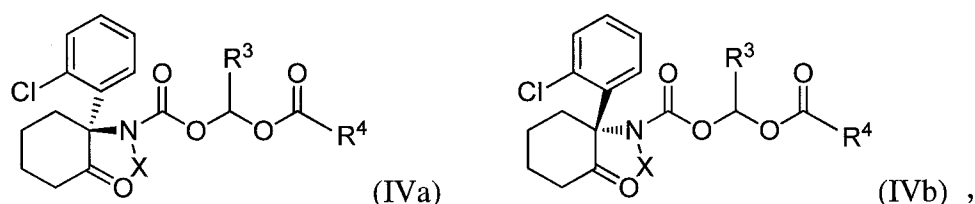
【0129】在另一方面，本文中提供的是一種選自下列所組成群組之化合物，





其中 X 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

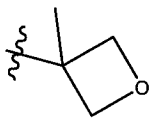
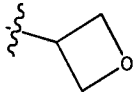
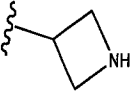
【0130】在另一方面，本文中提供的是一種具有式 (IVa) 或 (IVb) 結構的化合物或其立體異構體、*N*-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



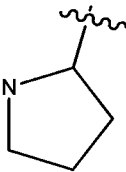
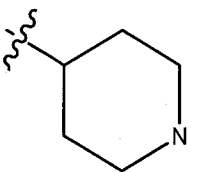
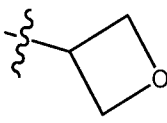
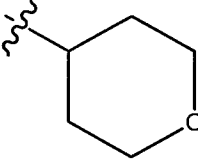
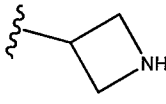
其中 R^4 獨立為經取代或未經取代之烷基、芳基、氮雜芳基、碳環基或含有一個或多個 O 或 N 的雜環基，同時 R^3 為 H 或經取代或未經取代之烷基；及 X 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

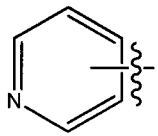
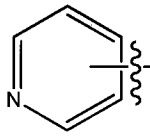
【0131】於一種實施態樣中， R^3 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

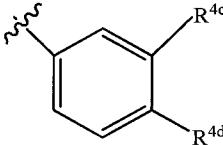
【0132】於一種實施態樣中， R^4 為 C_{1-6} 烷基、胺基
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羥基烷基、 $-R^{4a}NCOR^{4b}$ 、 $-R^{4a}OCOR^{4b}$ 、

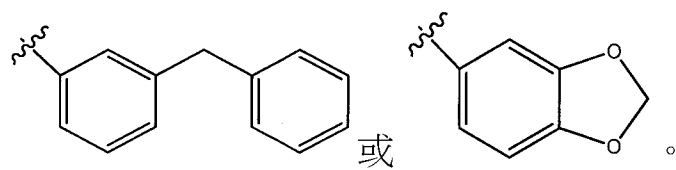
$-R^{4a}S(O)_{n_2}R^{4b}$ 、 C_{1-6} 雜環基、 C_{1-5} 氮雜芳基或
其中 R^4 視需要經 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 、側氧基($=O$)、 C_{1-6}
羥基烷基、、或  取代，但 C_{1-6} 烷基經
或  取代；

其中 R^{4a} 為 C_{1-6} 烷基， R^{4b} 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；
 R^{4c} 為苄基， R^{4d} 為H，或 R^{4c} 及 R^{4d} 與它們所附接之碳原
子一起形成 C_{5-6} 雜環基；及
 n_2 為0、1或2。

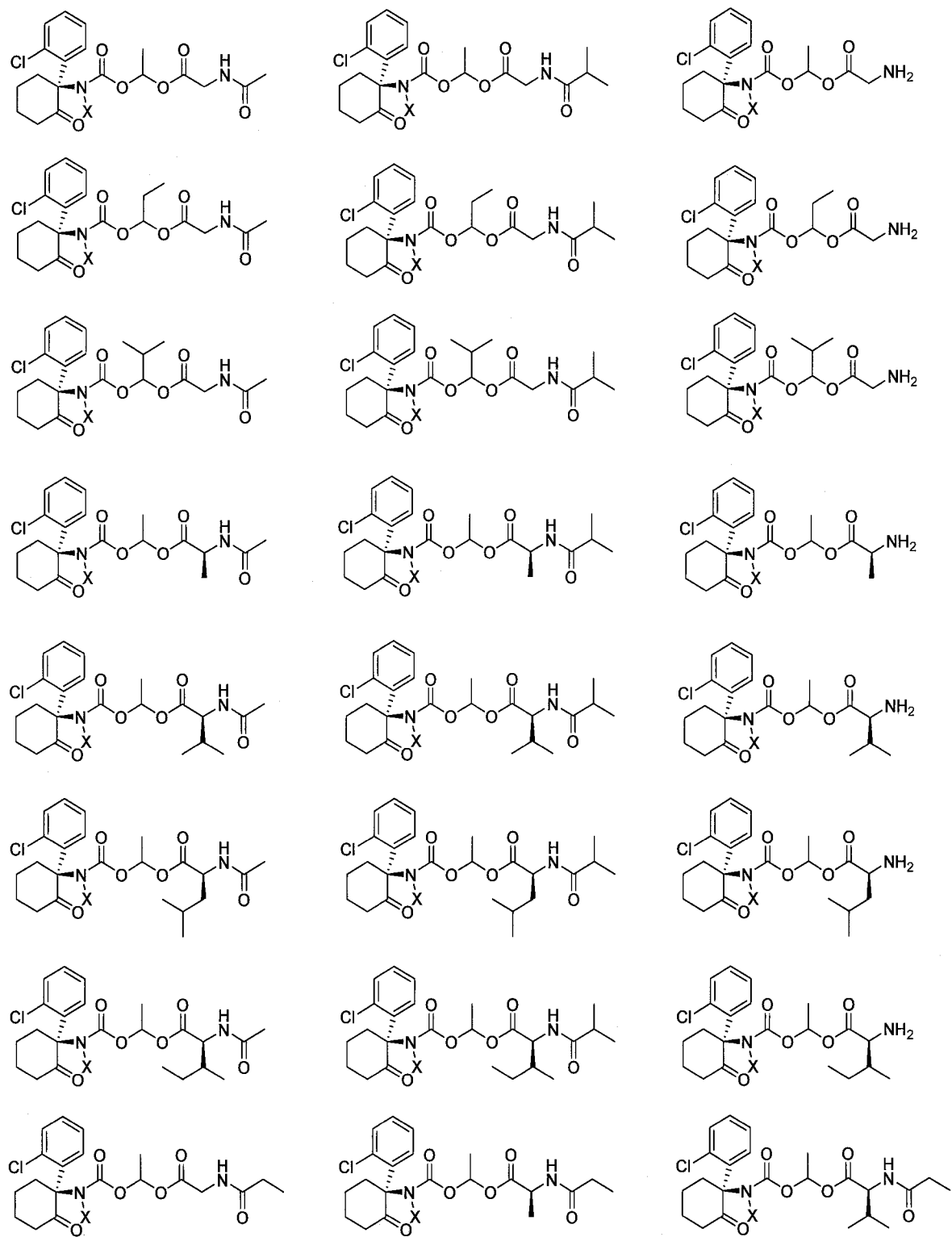
【0133】於一種實施態樣中， C_{1-6} 雜環基為 、
、 或 。


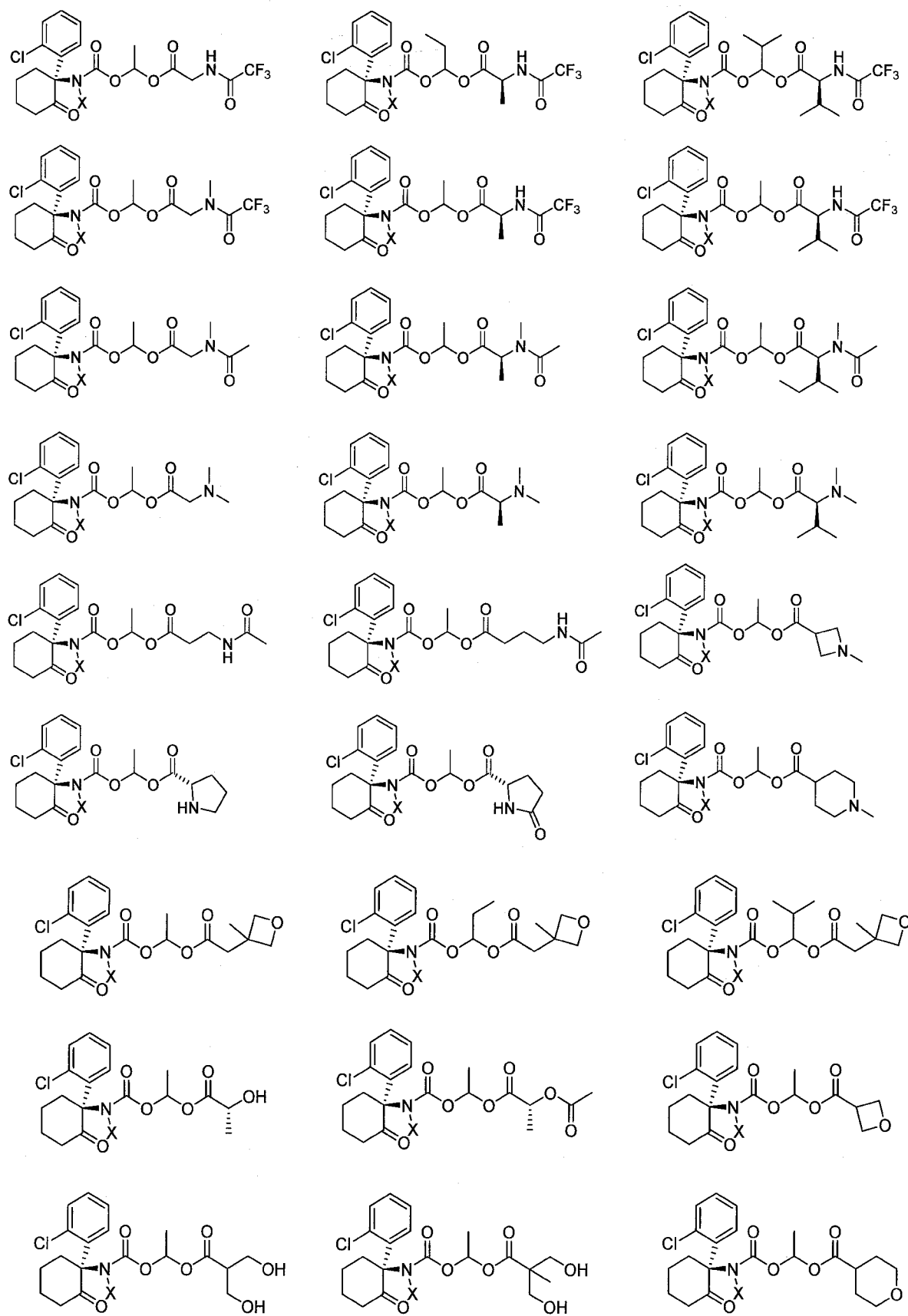
【0134】於一種實施態樣中，其中 C_{1-5} 氮雜芳基為
，其中  視需要經一或多個甲基或 $-NH_2$ 或其
組合取代。

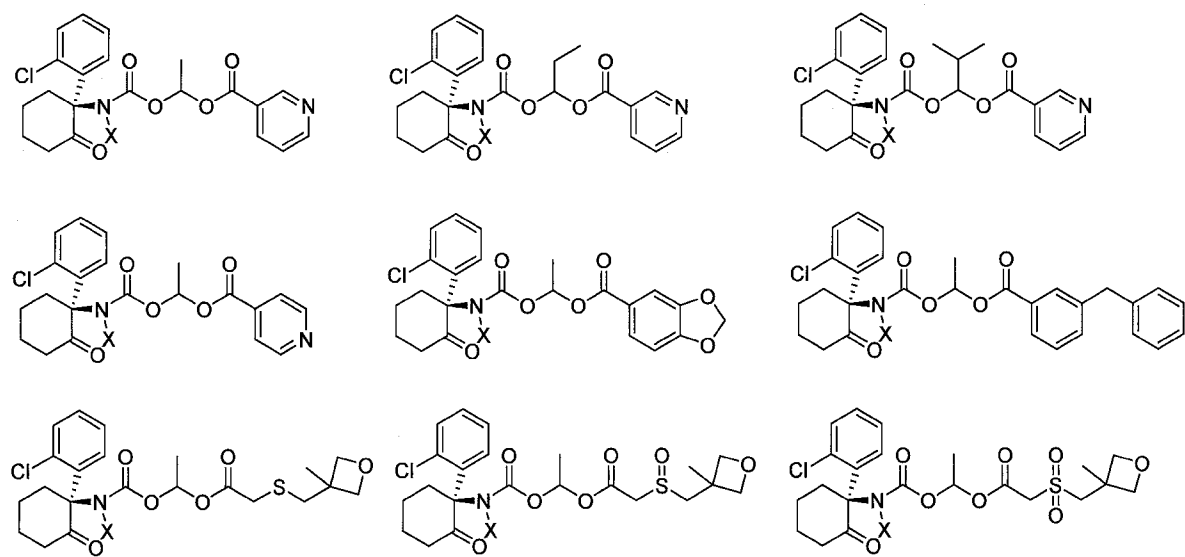
【0135】在一種實施態樣中，


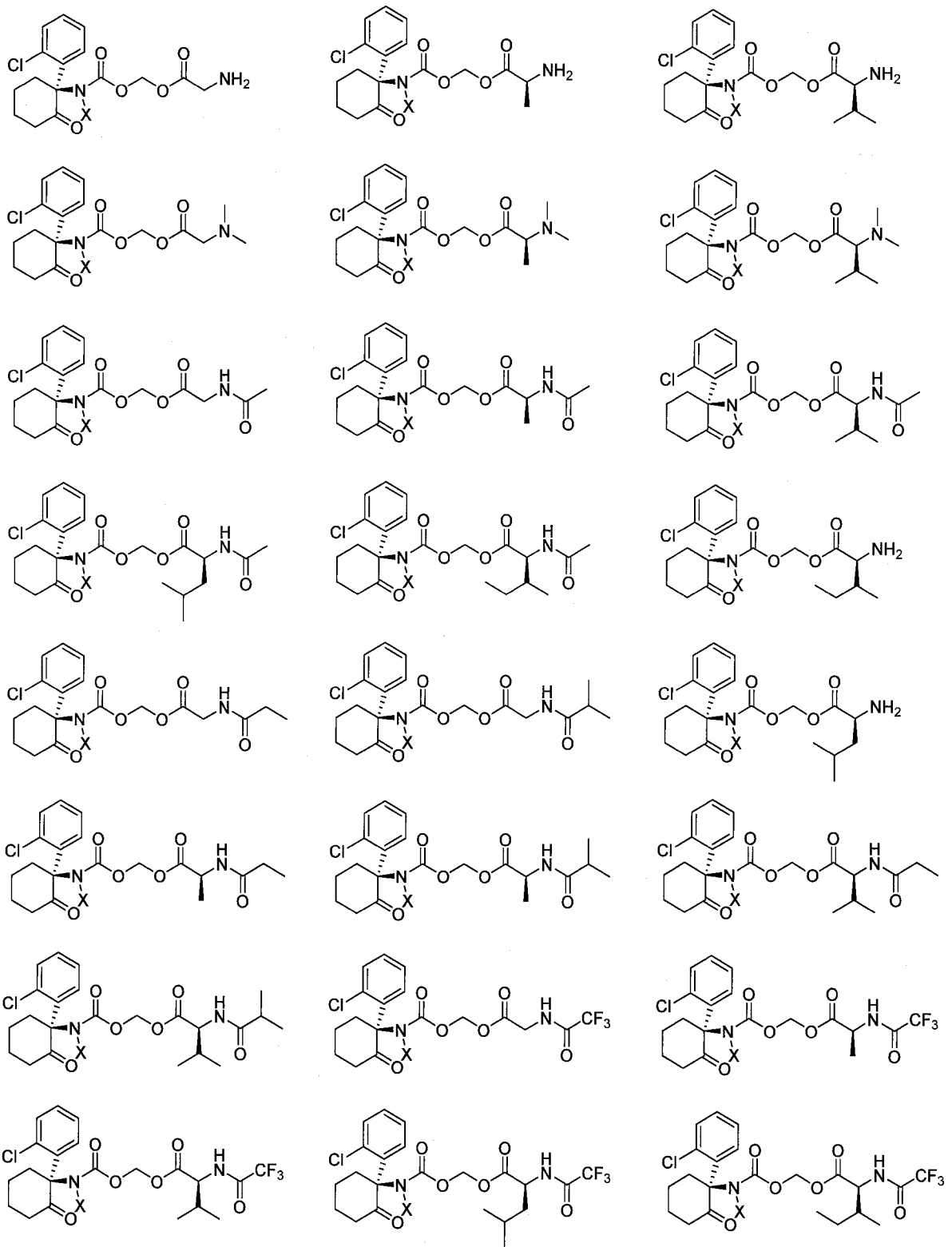


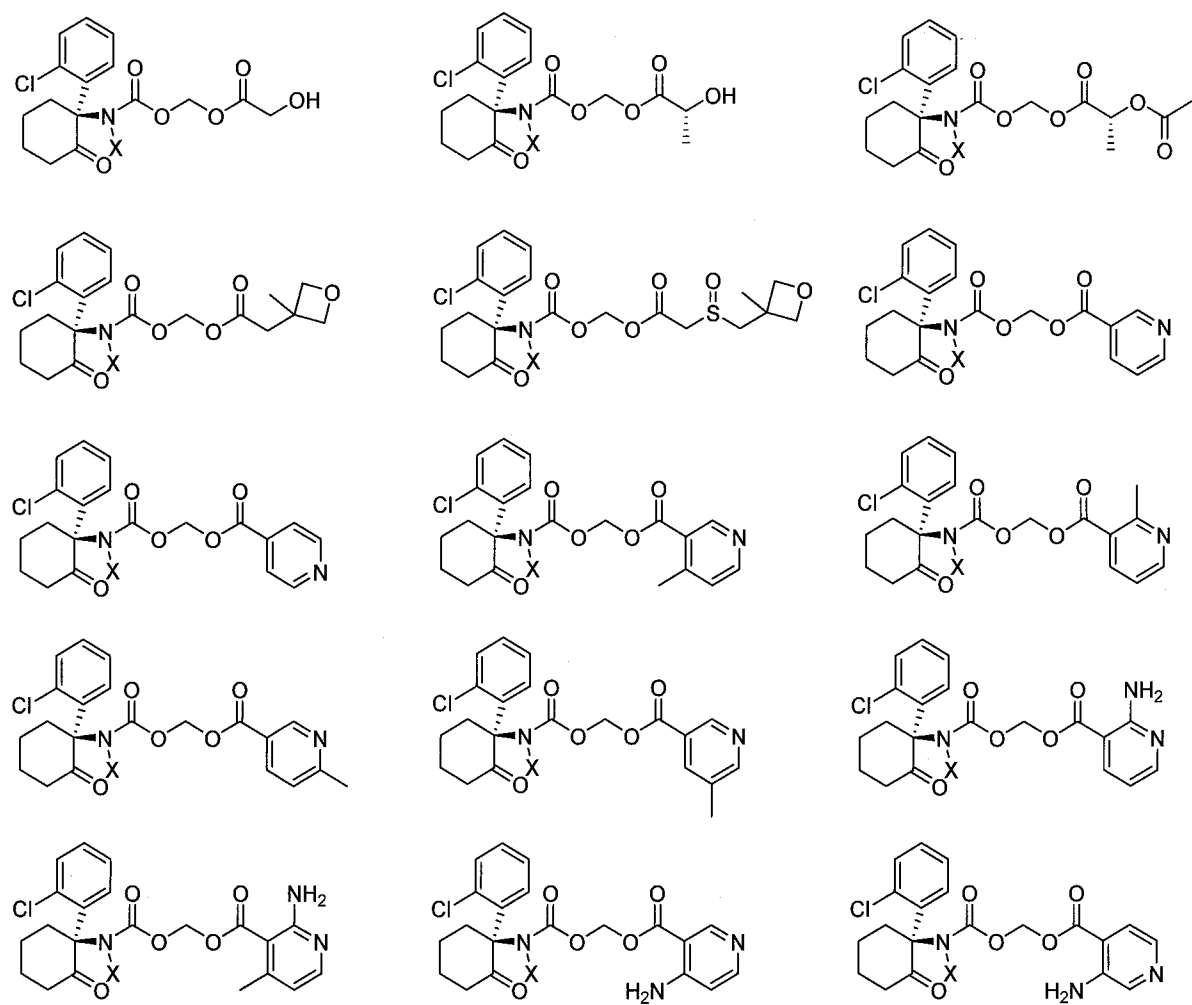
【0136】在另一方面，本文中提供的是一種選自下列所組成群組之化合物，

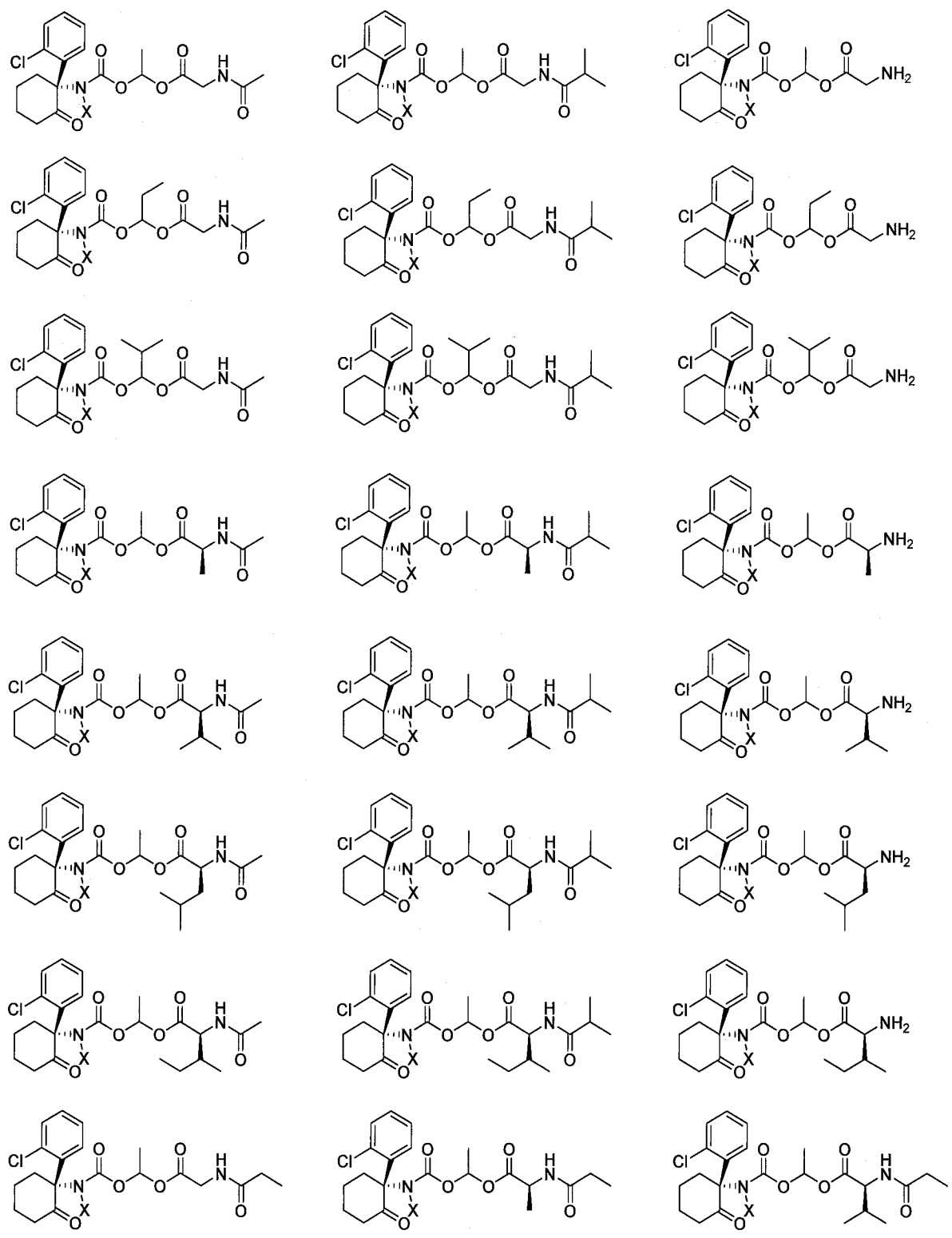


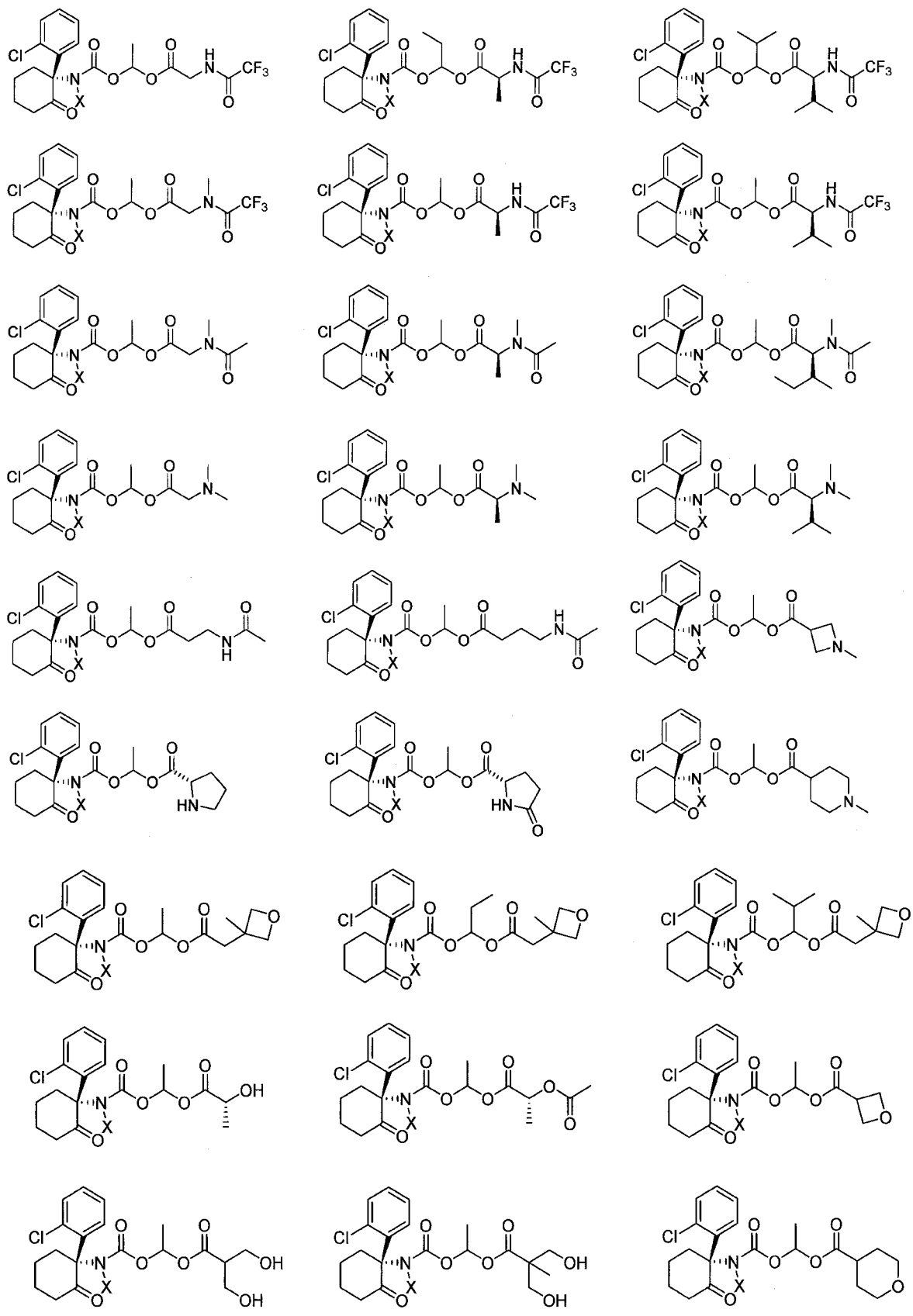


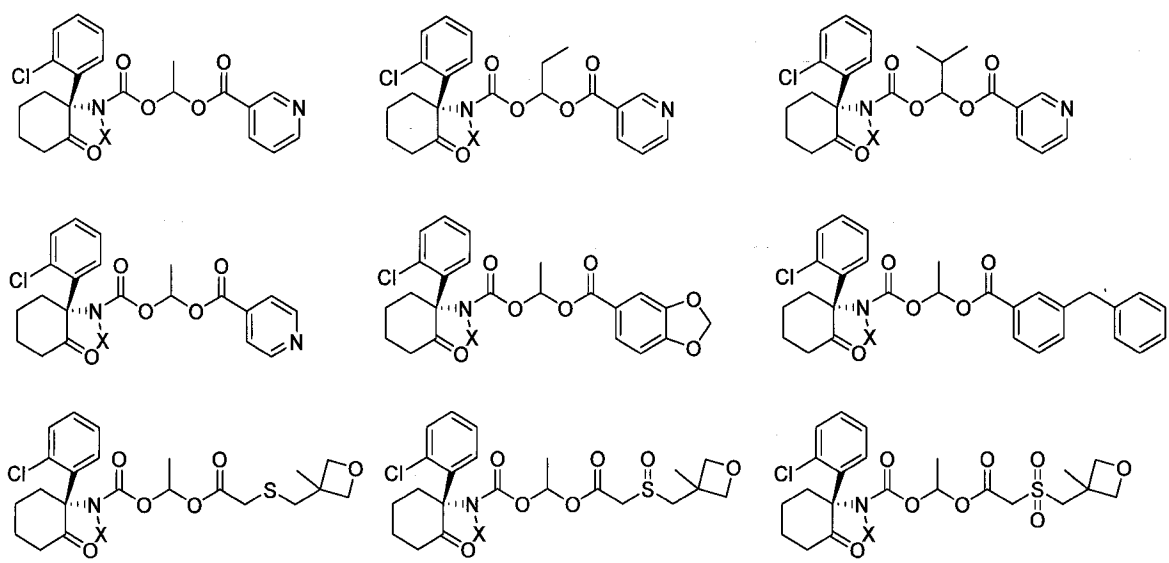


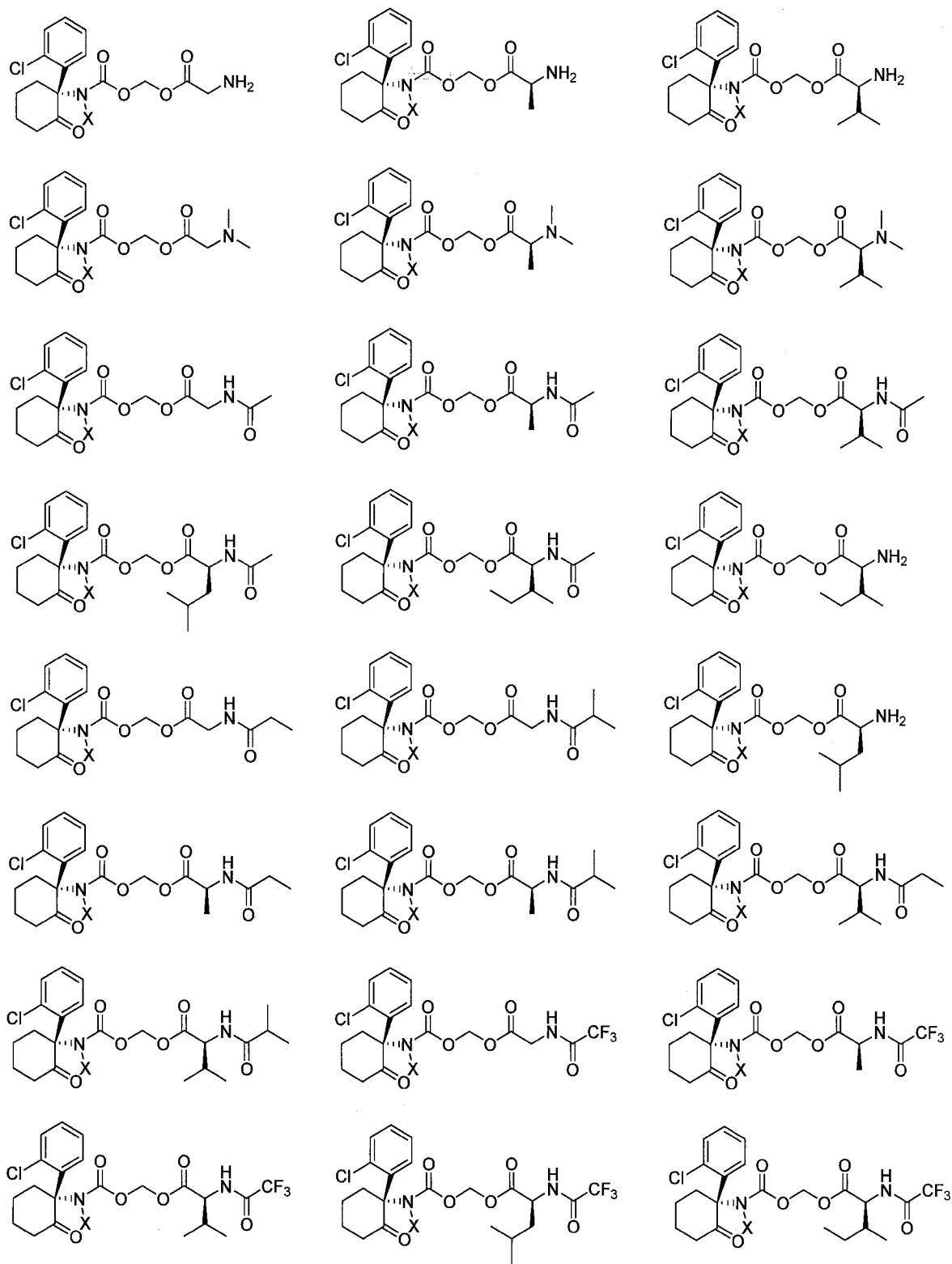


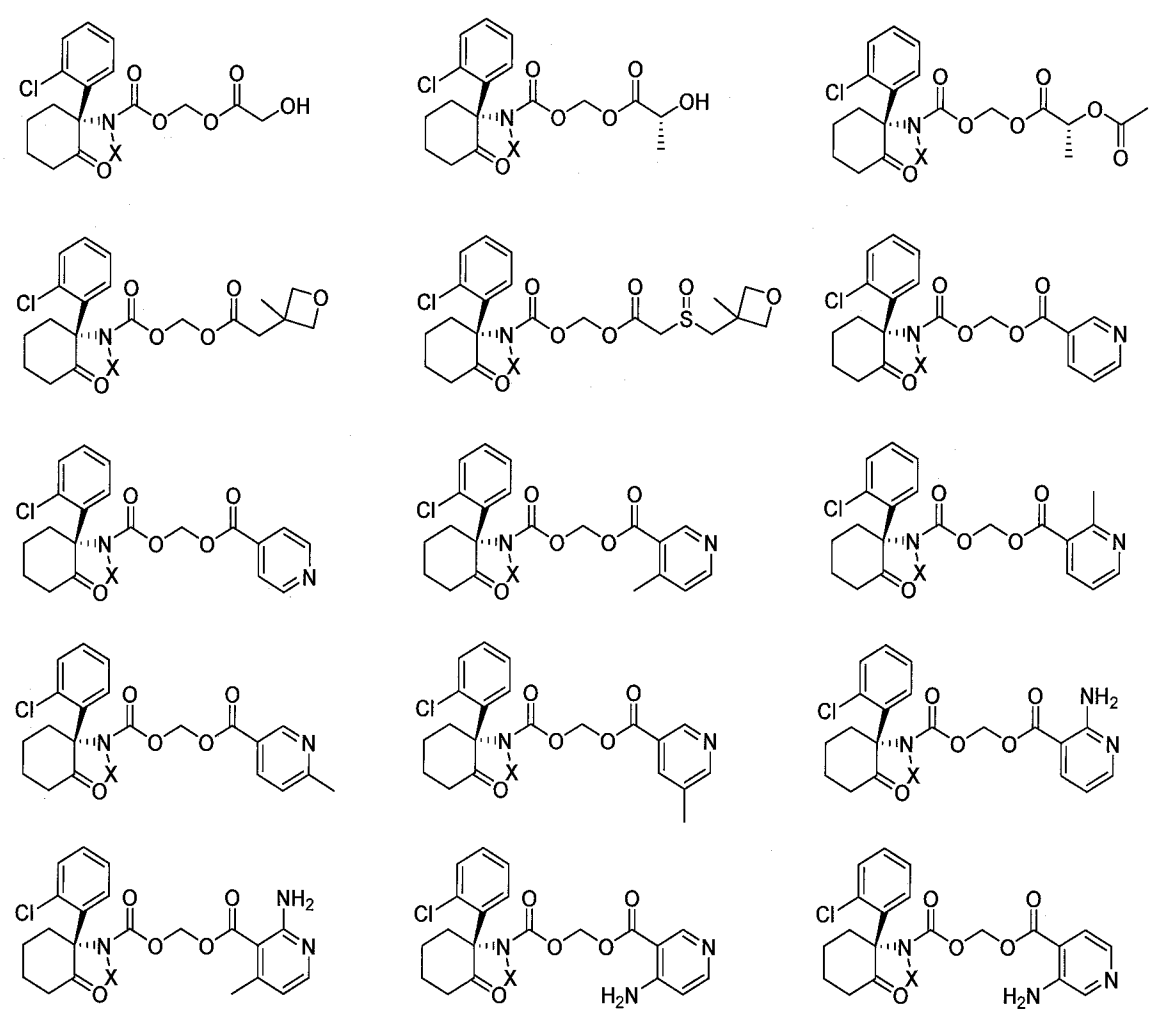




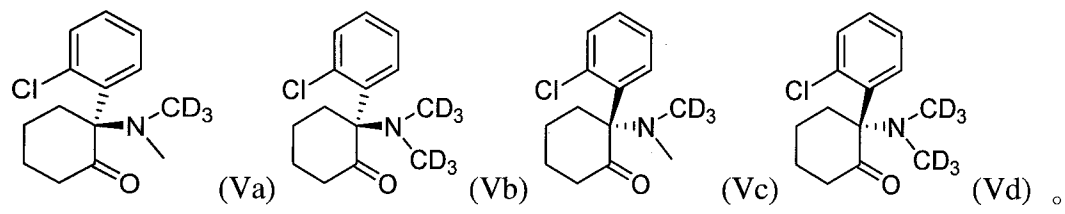








【0137】在另一方面，本文中提供的是一種具有式 (Va) 或 (Vb) 或 (Vc) 或 (Vd) 結構的化合物或其立體異構體、N-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥：



【0138】除非另有說明，否則本文揭示化合物的所有合適的同位素變化、立體異構體、互變異構體、溶劑合

物、代謝物、鹽和醫藥上可接受的化合物的前藥都落入本發明的範圍內。

【0139】上面式(Ia)~(Vd)中所示的化合物可以採不同的互變異構形式存在，並且所有這些互變異構體都包括在本發明的範圍內。

【0140】本文揭示化合物的*N*-氧化物也落入本發明的範圍內。本文揭示化合物的*N*-氧化物可以藉由使用常規氧化劑(諸例如過氧化氫)在酸諸如乙酸存在下在升高的溫度下氧化相應的氮鹼來製備，或者藉由與過酸諸如過乙酸在合適的溶劑(例如DCM、乙酸乙酯或乙酸甲酯)中反應，或在氯仿或DCM中與3-氯過氧苯甲酸反應來製備。

【0141】此外，當本文揭示的化合物形成水合物或溶劑合物時，這些都落入本發明的範圍內。類似地，本文揭示化合物的醫藥上可接受的鹽和溶劑合物也落入本發明的範圍內。

【0142】式(Ia)~(Vd)化合物可採鹽的形式存在。在一些實施態樣中，鹽是醫藥上可接受的鹽。本發明之醫藥上可接受的鹽可以藉由常規化學方法從鹼性或酸性部分合成。通常，這些鹽可以藉由使這些化合物的游離酸形式與化學計算量的適當鹼(諸如氫氧化鈉、氫氧化鈣、氫氧化鎂、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸鎂、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鈣、碳酸氫鎂、碳酸氫鉀等)反應，或藉由使這些化合物的游離鹼形式與化學計算量的適當酸反應來製備。這些反應典型在水或有機溶劑中進行，或在兩者

的混合物中進行。通常，在可行的情況下，所欲者為使用非水性介質，像是乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。找到額外之合適的鹽的列表可以在例如“*Remington's Pharmaceutical Sciences*”，20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；以及在“*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中找到。

【0143】本發明化合物是鹼性的，因此通常可以藉由加工合適的酸來形成醫藥上可接受的酸加成鹽。合適的酸包括醫藥上可接受的無機酸和有機酸。代表性的醫藥上可接受的酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硝酸甲酯鹽 (methylnitrate)、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺磺酸鹽 (sulfamate)、磷酸鹽、乙酸鹽、乙醇酸鹽、乙酸苯酯鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、丙烯酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、對胺基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、庚酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、苯甲酸甲酯鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、扁桃酸鹽、丹寧酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、撲酸鹽、丙二酸鹽、月桂酸鹽、戊二酸鹽、麩胺酸鹽、硫酸月桂酯鹽 (estolate)、甲磺酸鹽、乙基硫酸鹽、2-羥基水楊酸鹽 (2-hydroxyesilate)、苯

磺酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、對甲基苯磺酸鹽和萘-2-磺酸鹽等。

【0144】本文給出的任何式子也旨在表示化合物的同位素未富集的形式以及同位素富集形式。同位素富集的化合物具有由本發明的通式表示的結構，但是存在一個或多個原子被具有選定的原子質量或質量數的原子置換的事實。可併入本發明化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。

【0145】在另一方面，本發明的化合物包括如本文所定義的同位素富集化合物，例如，其中存在放射性同位素，諸如 ^3H 、 ^{14}C 和 ^{18}F ，或其中存在非放射性同位素，諸如 ^2H 和 ^{13}C 。這種同位素富集化合物可用於代謝研究(例如用 ^{14}C)、反應動力學研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術[諸如正電子發射斷層掃描(PET)或單光子發射計算機斷層掃描(SPECT)]包括藥物或受質組織分佈試驗，或用於患者的放射性治療。 ^{18}F 富集化合物特別適用於PET或SPECT研究。同位素富集的式(I)化合物通常可以藉由用容易獲得的同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑，而藉由進行下述方案或實施例和製劑中所揭示的方法來製備。

【0146】在另一方面，本文中提供的是一種醫藥組成物，其包含本發明的化合物。

【0147】於一種實施態樣中，該醫藥組成物進一步包

含至少一種醫藥上可接受的賦形劑載劑、佐劑、媒劑或其組合。

【0148】於一種實施態樣中，該醫藥組成物進一步包含一種或多種醫藥上有效量的輔助治療劑，及其中該輔助治療劑係用於治療中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病。

【0149】於一種實施態樣中，該中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病是抑鬱或疼痛。

【0150】於一種實施態樣中，該輔助治療劑選自由鋰、醫藥或草藥抗抑鬱藥、抗驚厥藥、情緒安定劑、抗精神病劑及苯並二氮呋中的至少一種成員所組成群組。

【0151】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物的用途，其係用於製造用於預防、控制、治療或減輕患者之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病的藥物。

【0152】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物的用途，其係用於製造用於拮抗NMDA受體的藥物。

【0153】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物的用途，其係用於預防、控制、治療或減輕患者之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病。

【0154】在另一方面，本文中提供的是該化合物或該醫藥組成物的用途，拮抗NMDA受體。

【0155】在另一方面，本文中提供的是一種用於預

防、控制、治療或減輕患者之中樞神經系統的神經和精神疾患或疾病的方法，其包含對有此需要之患者投予治療有效量的該化合物或該醫藥組成物。

【0156】在另一方面，本文中提供的是一種拮抗患者之NMDA受體的方法，其包含對有此需要之患者投予治療有效量的該化合物或該醫藥組成物。

【0157】在又一方面，發明涉及製作式(Ia)~(Vd)化合物及其醫藥上可接受的鹽的方法。

本發明化合物的組成物和製劑和投予

【0158】在一方面，本文中提供的是一種醫藥組成物，其包括式(Ia)~(Vd)的化合物或彼之立體異構體、互變異構體、N-氧化物、溶劑合物、代謝物、醫藥上可接受的鹽或前藥。視需要地，醫藥組成物醫進一步包含至少一種醫藥上可接受的載劑、佐劑、或賦形劑，和視需要的其他治療組成分和/或預防組成分。

【0159】合適的載體、佐劑和賦形劑是本技術領域具有通常知識者熟知的並且詳細描述在諸如 Ansel h. C. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia ; Gennaro A. R. *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia ; 及 Rowe R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press,

Chicago 中。

【0160】 本文所用的“醫藥上可接受的賦形劑”是指醫藥上可接受的材料、組成物或涉及賦予醫藥組成物形式或稠度的媒劑。當混合時，各賦形劑必須與醫藥組成物的其它組成分可相容，從而避免了當投患者時會顯著降低本發明化合物效力的相互作用以及將導致醫藥上不可接受的組成物。此外，各賦形劑當然必須具有足夠高的純度以使其為醫藥上可接受的。

【0161】 合適的醫藥上可接受的賦形劑將取決所選的具體劑型而變化。另外，可以選擇合適的醫藥上可接受的賦形劑，這是為了它們可以在組成物中起到特定功能。例如，可以選擇某些醫藥上可接受的賦形劑，因為它們促進產生均一(uniform)劑型。可以選擇某些醫藥上可接受的賦形劑，因為它們促進產生安定的劑型。可以選擇某些醫藥上可接受的賦形劑，因為它們一旦投予到患者促進從一個器官或身體的一部分攜帶或運輸本發明的化合物到另一個器官或身體的一部分。可以選擇某些醫藥上可接受的賦形劑，因為它們增強患者的依從性。

【0162】 合適的醫藥上可接受的賦形劑包括以下類型的賦形劑：稀釋劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、造粒劑、包衣劑、潤濕劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、掩味劑、著色劑、抗結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、表面活性劑和緩衝劑。本技術領域具有通常

知識者將理解，某些醫藥上可接受的賦形劑可以起到一種以上的作用，並且可以作為替代功能，這取決於調配劑中存在多少賦形劑以及調配劑中存在哪些其他組成分。

【0163】技術人員具有本領域的知識和技能，而使得他們能夠選擇於用於本發明的適當量的合適醫藥上可接受的賦形劑。此外，對本技術領域具有通常知識者來說，有許多描述醫藥上可接受的賦形劑之可得的資源，並且該等資源可用於選擇合適的醫藥上可接受的賦形劑。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)，The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)，及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

【0164】於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia，以及 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (其等之內容藉由引用併入本文)中，揭示用於調配醫藥上可接受的組成物的各種載劑和用於製備它們的已知技術。除非任何常規載劑介質與本發明化合物不可相容，諸如因產生任何非所欲的生物效果或以有害方式與醫藥上可接受的組成物的任何其他組分相互作用而與本發明化合物不可相容者外，其之使用預期落入本發明的範圍內。

【0165】本發明化合物典型將調配成適於藉由所欲投予途徑投予患者的劑型。例如，劑型包括那些適於(1)口服投予的劑型，諸如片劑、膠囊、囊片(caplet)、丸劑(pill)、錠劑(troche)、粉末、糖漿、酏劑、懸浮劑、溶液、乳劑、小袋和扁囊劑；(2)腸胃外投予，諸如無菌溶液、懸浮液和用於復溶的粉末；(3)透皮投予，諸如透皮貼劑；(4)直腸投予，諸如栓劑；(5)吸入，諸如氣溶膠、溶液和乾粉末；(6)局部投予，諸如霜劑、軟膏、洗劑、溶液、糊劑、噴霧劑、泡沫和凝膠。

【0166】還應理解，本發明的某些化合物可以採用於治療的游離形式存在，或在適當情況下，採醫藥上可接受的衍生物或其前藥存在。根據本發明，醫藥上可接受的衍生物或前藥包括但不限於，醫藥上可接受的前藥、鹽、酯、這些酯的鹽，或任何其他加合物或衍生物，其在投予到有此需要的患者時能夠直接或間接地提供本文中另有描述的化合物或其代謝物或殘餘物。

【0167】於一種實施態樣中，本文揭示的化合物可製備成口服劑型。於一種實施態樣中，本文揭示的化合物可製備成吸入劑型。於一種實施態樣中，本文揭示的化合物可製備成鼻腔投予劑型。於一種實施態樣中，本文揭示的化合物可製備成透皮劑型。於一種實施態樣中，本文揭示的化合物可製備成局部投予劑型。

【0168】本文提供的醫藥組成物可以採壓製片劑、片劑研磨劑、可咀嚼的含片(chewable lozenge)、速溶片劑、

多重壓製片劑或腸溶衣片劑、糖衣或薄膜包衣片劑的形式提供。腸溶包衣片劑是包覆有抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解的物質從而保護活性組成分免受胃的酸性環境影響的壓製片劑。腸溶包衣包括但不限於脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、胺化蟲膠和纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯。糖衣片劑是糖衣包圍的壓製片劑，糖衣可有益於掩蓋令人討厭的味道或氣味以及有益於保護片劑免於氧化。薄膜包衣片劑是覆蓋有薄層或水溶性材料膜的壓製片劑。薄膜包衣包括但不限於羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000和纖維素乙酸酯鄰苯二甲酸酯。薄膜包衣具有與糖包衣相同的一般特性。多重壓製片劑是藉由一個以上壓製循環製作的壓縮片劑，包括多層片劑，和壓縮包衣或乾燥包衣片劑。

【0169】片劑劑型可從粉末、結晶或顆粒形式的活性組成分單獨或與本文所述的一種或多種載劑或賦形劑組合(包括黏合劑、崩解劑、控制釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑和/或著色劑)製備。調味劑和甜味劑特別有用於形成可咀嚼的片劑和含片。

【0170】本文提供的醫藥組成物可以採軟膠囊或硬膠囊形式提供，膠囊可以從明膠、甲基纖維素、澱粉或藻酸鈣製得。硬明膠膠囊，也稱為乾填充膠囊(DFC)，是由兩個部分所組成，一個部分滑套在另個一部分上，因此完全包封活性組成分。軟彈性膠囊(SEC)是柔軟的球狀殼，例如明膠殼，其藉由添加甘油、山梨糖醇或類似的多元醇而

增塑。軟明膠殼可含有防腐劑以防止微生物的生長。合適的防腐劑是如本文所述的那些，包括對羥基苯甲酸甲酯和對羥基苯甲酸丙酯，以及山梨酸。本文提供的液體、半固體和固體劑型可以包封在膠囊中。合適的液體和半固體劑型包括在碳酸仲丙酯、植物油或甘油三酯中的溶液和懸浮液。含有這種溶液的膠囊可以如美國專利案編號 4,328,245；4,409,239；和 4,410,545 中所述般製備。還可以如本技術領域具有通常知識者已知的那樣塗覆(包衣)膠囊，以改變或維持活性組成分的溶解。

【0171】本文提供的醫藥組成物可以採液體和半固體劑型提供，包括乳液、溶液、懸浮液、酏劑和糖漿。乳液是兩相系統，其中一種液體以小球的形式分散遍及另一種液體中，它可以是水包油或油包水。乳液可包括醫藥上可接受的非水性液體或溶劑、乳化劑和防腐劑。懸浮液可包括醫藥上可接受的懸浮劑和防腐劑。水性醇系溶液可包括醫藥上可接受的縮醛，諸如低級烷基醛的二(低級烷基)縮醛，例如乙醛二乙縮醛(acetaldehyde diethyl acetal)；和具有一個或多個羥基的水混溶性溶劑，諸如丙二醇和乙醇。酏劑是澄清且甜之水醇溶液。糖漿是糖(例如蔗糖)的濃縮水溶液，並且也可以含有防腐劑。對於液體劑型，例如，聚乙二醇中的溶液可以用足量的醫藥上可接受的液體載劑(例如水)稀釋，以方便地測量而用於投予。

【0172】本文提供了一種醫藥組成物，其可以製備成適於藉由吸入投予患者的劑型，例如乾粉末、氣溶膠、懸

浮液或溶液組成物。於一種實施態樣中，本發明針對一種適於藉由吸入作為乾粉末投予患者的劑型。於一種實施態樣中，本發明針對一種適於藉由吸入作為乾粉末投予患者的劑型。用於藉由吸入遞送至肺部的乾粉末組成物典型包含與作為細碎粉末之一種或多種醫藥上可接受的賦形劑一起之作為細碎粉末的本文揭示的化合物或其醫藥上可接受的鹽。特別適用於乾粉末的醫藥上可接受的賦形劑是本技術領域具有通常知識者已知的，且包括乳糖、澱粉、甘露醇及單醣、二糖和多醣。細碎粉末可以藉由例如微粉化和研磨來製備。通常，尺寸減小的(例如微粉化的)化合物可用約1至10微米的 D_{50} 值(例如使用雷射繞射測量者)來定義。

【0173】適用於透皮投予的醫藥組成物可以採離散的貼劑存在，旨在與患者的表皮保持長時間的緊密接觸。例如，活性組成分可以藉由離子電滲法從貼劑遞送，如通常描述於 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中者。

【0174】適用於局部投予的醫藥組成物可以調配成軟膏、霜劑、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油。軟膏、霜劑和凝膠可以例如用水性或油性基底調配，同時加入合適的增稠劑和/或膠凝劑和/或溶劑。因此，這樣的基底可以包括例如水和/或油諸如液體石蠟或植物油諸如花生油或蓖麻油、或溶劑諸如聚乙二醇。可根據基底的性質使用的增稠劑和膠凝劑包括軟石蠟、硬脂酸鋁、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蠟、

羧基聚亞甲基和纖維素衍生物、和/或單硬脂酸甘油酯和/或非離子性乳化劑。

【0175】本文揭示的化合物也可以與作為靶向藥物載體的可溶性聚合物偶合。這些聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺基酚(polyhydroxypropylmethacrylamidophenol)、聚羥乙基天冬醯胺基酚(polyhydroxyethylaspartamidophenol)或聚環氧乙烷聚離胺酸，經棕櫚醯基取代。該等化合物另外可以與一類適於達成藥物控制釋放的可生物降解聚合物偶合，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二羥基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝膠的交聯或兩親性嵌段共聚物。

【0176】本文提供的醫藥組成物可以藉由用於局部或全身投予之注射、輸注或植入而胃腸外投予。如本文所用、腸胃外投予包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內和皮下投予。

【0177】本文提供的醫藥組成物可以調配成適合腸胃外投予的任何劑型，包括溶液、懸浮液、乳液、微包、脂質體、微球、奈米系統和適用於注射前於液體中之溶液或懸浮液的固體形式。這些劑型可根據醫藥學技術領域具有通常知識者已知的常規方法製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，同上)。

【0178】意圖用於腸胃外投予的醫藥組成物可包括一

種或多種醫藥上可接受的載劑和賦形劑，包括但不限於水性媒劑、水可混溶性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑或抗微生物生長的防腐劑、安定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑和分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、鉗合或螯合劑、冷凍保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調節劑和惰性氣體。

【0179】本文提供的醫藥組成物可以調配成立即或經修飾釋放劑型，包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放和編程釋放形式。

【0180】本文提供的醫藥組成物可以調配成用於單劑量或多劑量投予。將單劑量調配劑包裝在安瓿、小瓶或注射器中。多劑量腸胃外調配劑必須含有抑菌或抑黴濃度的抗微生物劑。如本領域已知和實踐的，所有腸胃外調配劑必須是無菌的。

【0181】本文提供的醫藥組成物可以與不損害所欲治療作用的其他活性組成分共同調配，或與補充所欲作用的物質共同調配。

【0182】於一種實施態樣中，本文揭示的治療方法包含向有此治療需要的患者投予安全且有效量的本發明化合物或含有本發明化合物的醫藥組成物。本文揭示的各實施例包含藉由向有此治療需要的患者投予安全且有效量的本發明化合物或含有本發明化合物的醫藥組成物來治療上述疾患或疾病。

【0183】於一種實施態樣中，本發明化合物或其醫藥

組成物可藉由任何合適的投予途徑投予，包括全身投予和局部投予二者。全身投予包括口服投予、腸外投予、透皮投予和直腸投予。腸胃外投予是指除了腸內或透皮之外的投予途徑，並且典型藉由注射或輸注。腸胃外投予包括靜脈內、肌肉內和皮下注射或輸注。局部投予包括施用到皮膚以及眼內、耳、陰道內、吸入和鼻內投予。在一種實施態樣中，本發明化合物或其醫藥組成物可以口服投予。於一種實施態樣中，本發明化合物或其醫藥組成物可藉由吸入投予。於另一種實施態樣中，本發明化合物或其醫藥組成物可鼻內投予。

【0184】於一種實施態樣中，本發明化合物或其醫藥組成物可以是投予一次或根據在給定的一段時間內以有變化的時間間隔投予多個劑量的給藥方案投予。例如，劑量可以每天投予一次、兩次、三次或四次。於一種實施態樣中，劑量是每天投予一次。在另一種實施態樣中，劑量每天投予兩次。可以投予劑量直到達到所欲治療效果或無限定期地維持所欲治療效果。適用於本發明化合物或其醫藥組成物的給藥方案取決於該化合物的藥物動力學性質，諸如吸收、分佈和半衰期，這可由技術領域中具有通常知識者決定。此外，本發明化合物或其醫藥組成物之合適的給藥方案(包括投予這些方案的持續時間)會取決於所治療的疾患、所治療疾患的嚴重程度、所治療患者的年齡和身體狀況、待治療患者的病史、並行療法的性質、所欲治療效果以及在本技術領域中具有通常知識者的知識和專業意見範

圍內的類似因素。本技術領域中具有通常知識者將進一步理解，考慮到個別患者對給藥方案的回應或隨著時間個別患者的需要改變，可能需要調整合適的給藥方案。

【0185】本發明化合物可以與一種或多種其他治療劑同時或在其之前或之後投予。本發明化合物可以藉由與在相同的醫藥組成物中的其它藥物所用者相同或不同的投予途徑分開投予，或者一起投予。

【0186】本文提供的化合物可與鎮靜劑、催眠藥、抗焦慮藥、抗精神病藥、抗焦慮藥、環吡咯啉酮、咪唑並吡啶、吡唑並嘧啶、次要鎮定劑(minor tranquilizer)、褪黑激素促效劑和拮抗劑、褪黑激素能劑(melatoninergic agent)、苯並二氮呋、巴比妥酸鹽、5HT-2拮抗劑、以及類似物。例如：阿地唑侖(adinazolan)、阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、阿普唑侖(alprazolam)、阿米替林(amitriptyline)、阿巴比妥(amobarbital)、阿莫沙平(amoxapine)、苯他西泮(bentazepam)、太息定(tacitin)、伯替唑他(brotizolam)、安非他酮(bupropion)、丁螺環酮(buspirone)、丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、卡普脲(capuride)、卡波氯醛(carbochloral)、氯醛甜茶鹼(chloral betaine)、水合氯醛(chloral hydrate)、哥羅丁(chlorodyne)、氯米帕明(clomipramine)、氯硝西泮(clonazepam)、多潘立酮(domperidone)、氯二氮平(methaminodiazepoxide)、氯乙雙酯(cloretate)、氯氮平(clozapine)、環丙西泮

(cyprazepam)、地昔帕明(desipramine)、德斯克模(dexclamo)、地西洋(diazepam)、氯醛柳胺(chloralsalicylamide)、二丙戊酸(divalproic acid)、苯海拉明(diphenhydramine)、多慮平(doxepin)、艾司唑仑(estazolam)、氯乙基戊烯炔醇(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、非諾班(fenobam)、氟硝西洋(flunitrazepam)、氟西洋(flurazepam)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxetine)、磷西洋(fosazepam)、格魯米特(glutethimide)、哈拉西洋(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、伊米帕明(imipramine)、鋰、蘿拉西洋(orazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、馬普替林(maprotiline)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素、甲基苯巴比妥(methylphenobarbital)、美普魯巴胺(meproamate)、甲喹酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、咪達唑仑(midazolam)、奈法唑酮(nefazodone)、尼索胺酯(nisobamate)、硝西洋(nitrazepam)、去甲替林(nortriptyline)、奧沙西洋(oxezepam)、三聚乙醛(paraldehyde)、帕羅西汀(paroxetine)、戊巴比妥(pentobarbital)、呱拉平(perlapine)、奮乃靜(perphenazine)、苯乙肼(phenelzine)、苯巴比妥(Phenobarbital)、普拉西洋(Prazepam)、普魯米近(promethazine)、異丙基酚、普羅替林(protriptyline)、誇西洋(quazepam)、瑞氯西洋(reclazepam)、洛利普南(rolipram)、西可巴比妥(secobarbital)、舍曲林

(sertraline)、舒普羅酮(suproclone)、替馬西洋(temazepam)、硫代利噻(thioridazine)、曲卡唑酯(tracazolate)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、曲唑酮(trazodone)、三唑苯並二氮呋(triazole benzodiazepine)、曲匹洋(trepipam)、三甲氧苯醋醯胺(tricetamide)、磷酸三氯乙酯、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、曲米帕明(trimeprimine)、烏達西洋(uldazepam)、文拉法辛(venlafaxine)、筭來普隆(zaleplon)、唑拉西洋(zolazepam)、佐沛眠(zolpidem)及其鹽和組成物，以及類似物。或者，可以在投予本文揭示的化合物期間使用物理方法，諸如光療法或電刺激。

【0187】另外，本發明的化合物可作為前藥投予。如本文所使用的，本發明化合物的“前藥”是該化合物的功能性衍生物，其在投予至患者時，最終在體內釋放本發明的化合物。以前藥投予本發明的化合物會使本技術領域具有通常知識者可進行下述中的一或多者：(a)修改化合物在體內作用的開始；(b)修改化合物在體內作用的持續時間；(c)修改化合物在體內的運輸或分佈；(d)修改化合物在體內的溶解度；和(e)克服副作用或化合物遇到的其他困難。用於製備前藥的典型功能性衍生物包含了在體內化學性或酶性裂解之化合物的修改。這樣的修改(包括磷酸鹽、醯胺、酯、硫酯、碳酸酯和胺基甲酸酯的製備)是本領域的技術人員所熟知的。

化合物和醫藥組成物的用途

【0188】本文揭示的化合物或醫藥組成物有效的作為 NMDA 受體拮抗劑，其用於治療或預防與 NMDA 受體相關的神經和精神疾患疾病，並且可用於製備拮抗 NMDA 受體的藥物。

【0189】所有與 NMDA 受體相關的疾病都可從所有類型的神經和精神疾患或疾病中選擇。

【0190】於一種實施態樣中，與 NMDA 受體相關的疾病包括抑鬱症、焦慮疾患、季節性情感疾患、躁症、雙極性情感疾患(bipolar disorder)、強迫疾患、由時差引起的失眠和疲勞、精神分裂症、癲癇發作(seizure)、恐慌發作、憂鬱症、酒精成癮、吸毒成癮、酗酒、藥物濫用、戒毒症狀、失眠、精神病性疾患、癲癇(epilepsy)、睡眠障礙、睡眠性疾患、睡眠呼吸中止症候群、強制性飲食失調(mandatory eating disorder)、纖維肌痛、壓力、肥胖、帕金森氏症、認知障礙、記憶紊亂、經前緊張症候群、偏頭痛、記憶喪失、阿茲海默症及或與正常或病理性老化相關的無症狀疾病或疾患。

【0191】應當理解，在某些環境條件下，例如壓力或恐懼(其中，壓力可能來自社會壓力源諸如社會壓力，或物理源諸如物理壓力，其包括由恐懼產生的壓力)，會促進或加速上述症狀或疾病中的任一者，且本文揭示的化合物特別有用於治療受這些環境調整的症狀和疾病。

【0192】除了可用於人類的治療外，本發明化合物及

其組成物也可用於獸醫的動物治療，諸如寵物、野生動物和農場動物的哺乳動物。在其他實施態樣中，本文揭示的動物包括馬、犬和貓。如本文所用，本文揭示的化合物包括其醫藥上可接受的衍生物。

本發明的較佳實施態樣

通用合成程序

【0193】提供以下實施例以便可以更全面地理解本發明。然而，應該理解，這些實施態樣僅提供了實施本發明的方法，並且本發明不限於這些實施態樣。

【0194】通常，本文揭示的化合物可藉由本文所述的方法製備，其中取代基係如上文對式(Ia)或式(Ib)所定義那般，除非另有說明。提供以下非限制性方案和實施例以進一步例示說明本發明。

【0195】本技術領域具有通常知識者將認知到，所描述的化學反應可以容易地適用於製備許多其他本文揭示的化合物，並且製備本文揭示的化合物的替代方法被認為是落入本文揭示的範圍內。本技術領域具有通常知識者將認知到，可以改變起始材料並採用額外的步驟來製備本發明所含括的化合物，如以下實施例所證明的。在某些情形下，可能需要保護某些反應性功能以達成上述某些轉換。通常，對有機合成領域的技術人員來說，這種保護基團的需要以及附接和除去這些基團所需的條件是顯而易見的。舉例來說，藉由本技術領域具有通常知識者顯而易見的修

改，例如，藉由適當地保護干擾基團，藉由利用除所述那些者之外之本領域已知的其他合適的試劑，和/或藉由對反應條件進行常規修改，可以成功地進行根據本發明的非示例性化合物的合成。或者，將認知到本發明中揭示的已知反應條件或反應為具有製備其它本文揭示的化合物的適用性。

【0196】在下面描述的實施例中，除非另有說明，否則所有溫度均以攝氏度表示。試劑購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Company、Arcos Chemical Company、Alfa Aesar Chemical Company及J&K Chemical Company，且除非另有說明，否則無需進一步純化即可使用。

化合物的製備

【0197】本發明的化合物(包括其鹽、酯、水合物或溶劑合物)，可使用任何已知的有機合成技術製備，並可根據多種可能的合成途徑合成。

【0198】製備本發明化合物的反應可在合適的溶劑中進行，這可為有機合成領域的技術人員輕易選擇。合適的溶劑可為與原料(反應物)、中間體或產物在進行反應的溫度下實質上不反應，例如，溫度範圍可以從溶劑的冷凍溫度到溶劑的沸騰溫度。給定的反應可以在一種溶劑或多於一種溶劑的混合物中進行。取決於具體的反應步驟，技術人員可以選擇用於特定反應步驟的合適溶劑。

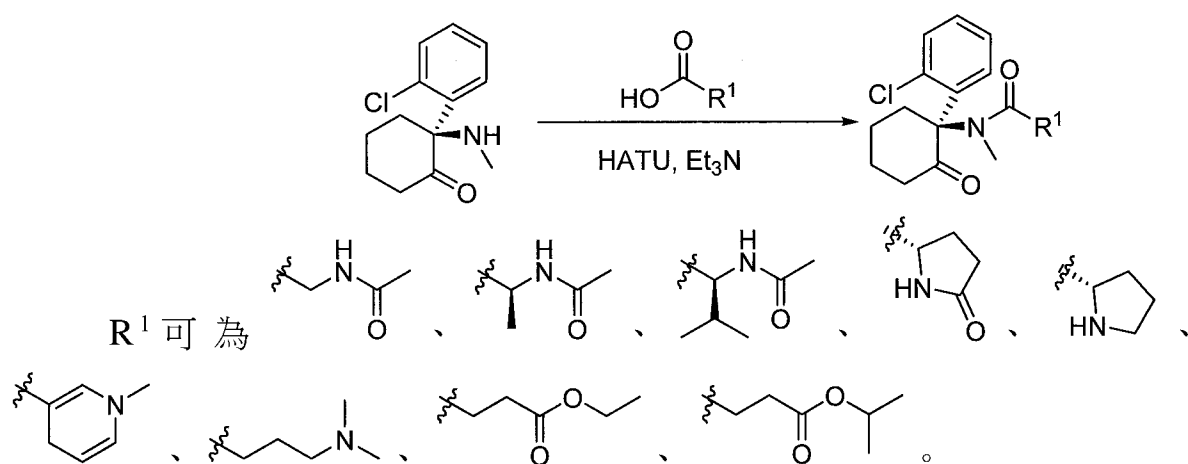
【0199】可以根據本領域已知的任何合適方法監測反

應。例如，可以藉由光譜手段諸如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜法，或藉由色譜方法諸如高性能液相色譜法(HPLC)、液相色譜法-質譜法(LCMS)或薄層色譜法(TLC)來監測產物的形成。本技術領域具有通常知識者可藉由各種方法，包括高效液相色譜法(HPLC) (“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883，其全部內容藉由引用併入本文)和正相二氧化矽色譜法來純化化合物。

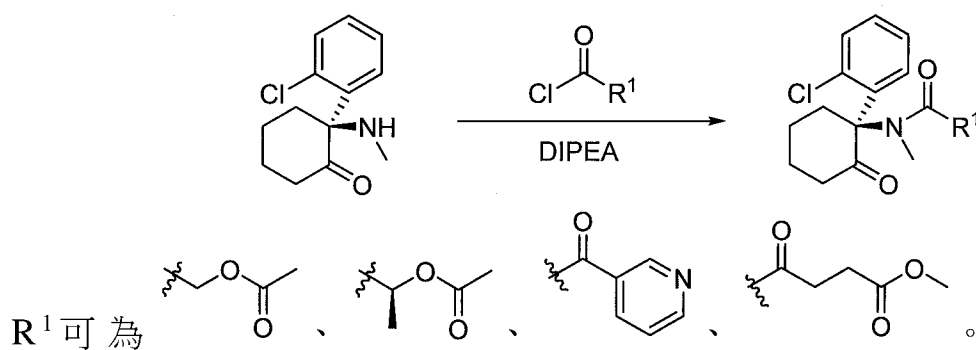
【0200】可以使用下述方法，和合成有機化學領域已知的合成方法或本技術領域具有通常知識者所理解的變化方法一起來合成本發明化合物。較佳的方法包括但不限於下面描述的那些方法。具體地，本發明的式(Ia)~(Vd)化合物可以藉由遵循下面列出的示例性通用合成方案中概述的步驟來合成，而反應物的縮寫或包含在合成方案中的反應物之化學基團的縮寫則在實施例中定義。

【0201】通常，對具有式(IIa)或(IIb)的化合物的合成可以根據以下合成方法進行，但不限於描述的這些方法。式(IIa)的例示說明如下。

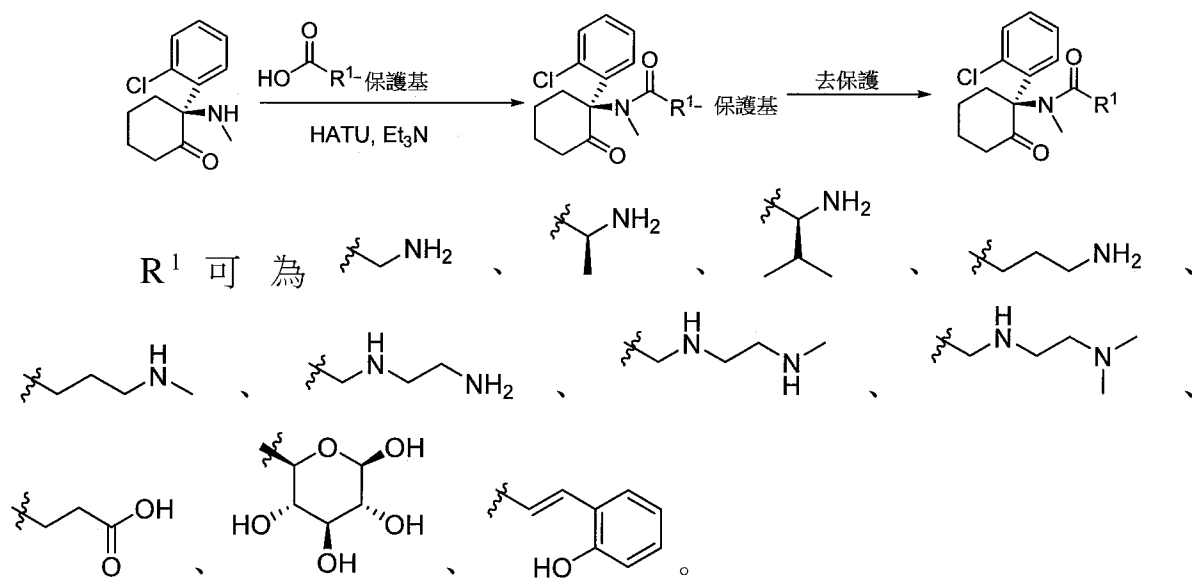
方案 1



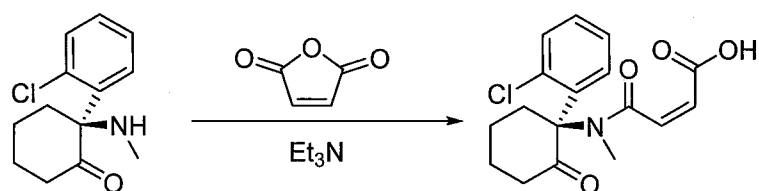
方案 2

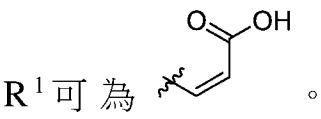


方案 3

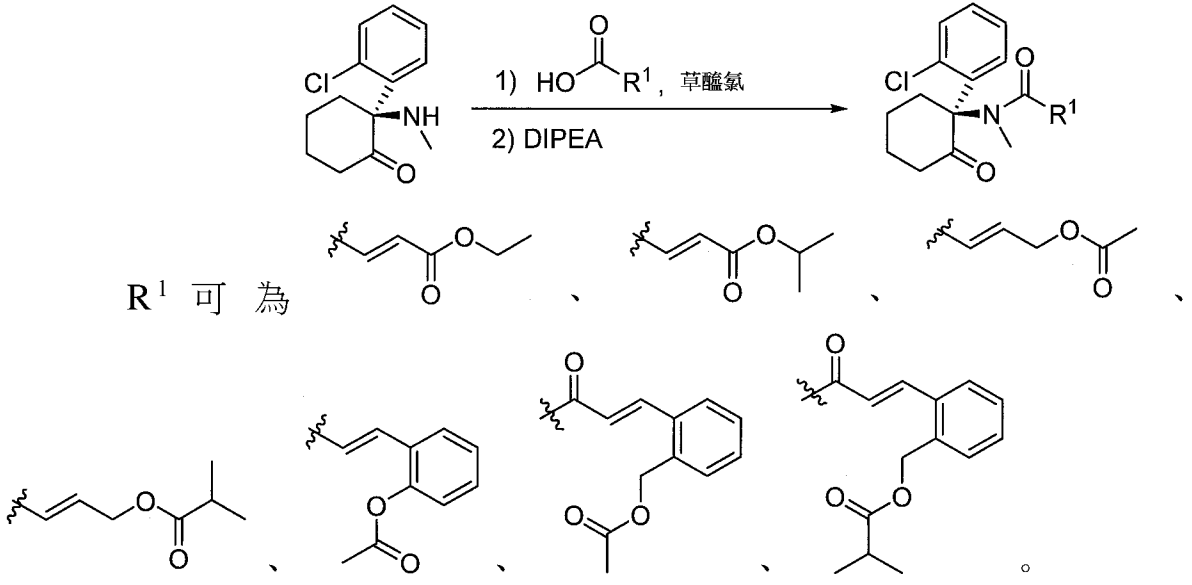


方案 4



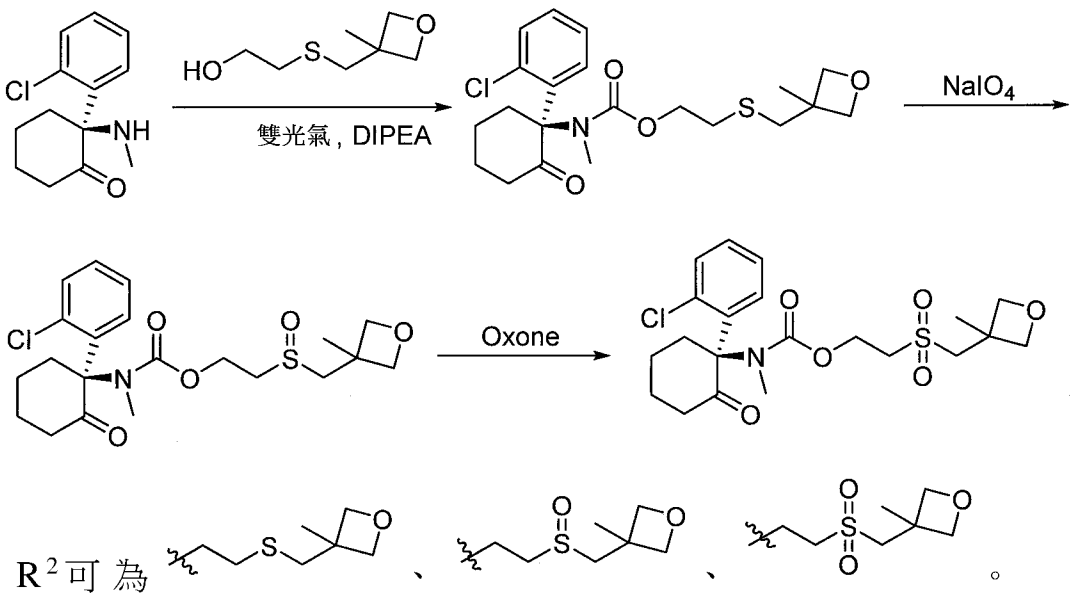


方案 5

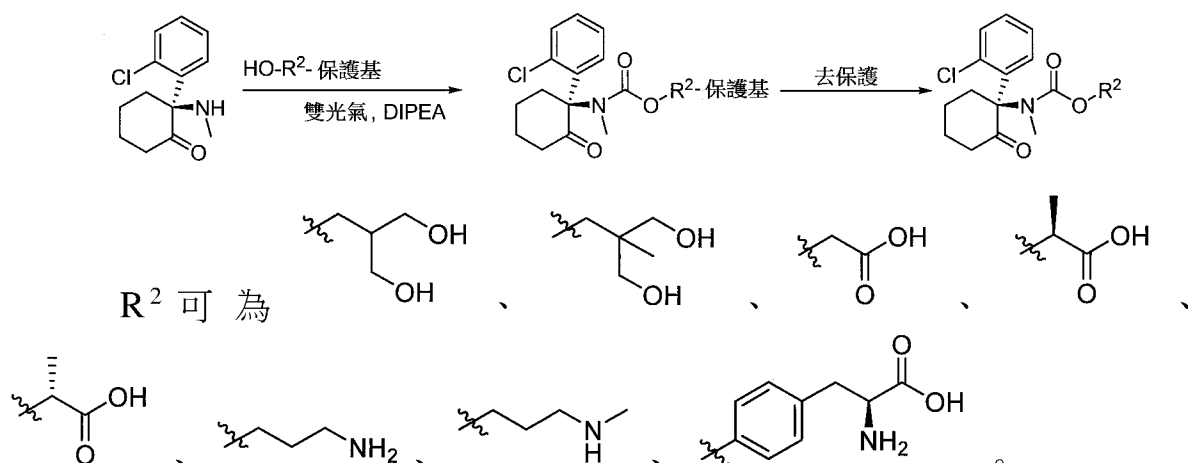


【0202】通常，對具有式(IIIa)或(IIIb)的化合物的合成可以根據以下合成方法進行，但不限於描述的這些方法。式(IIIa)的例示說明如下。

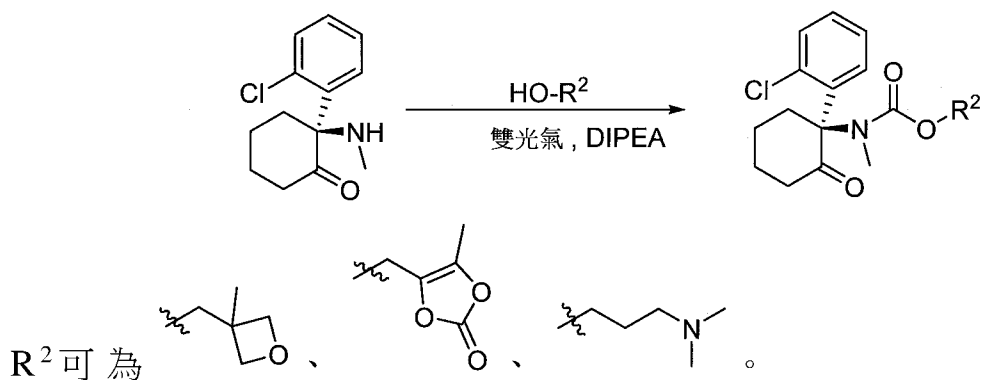
方案 6



方案 7

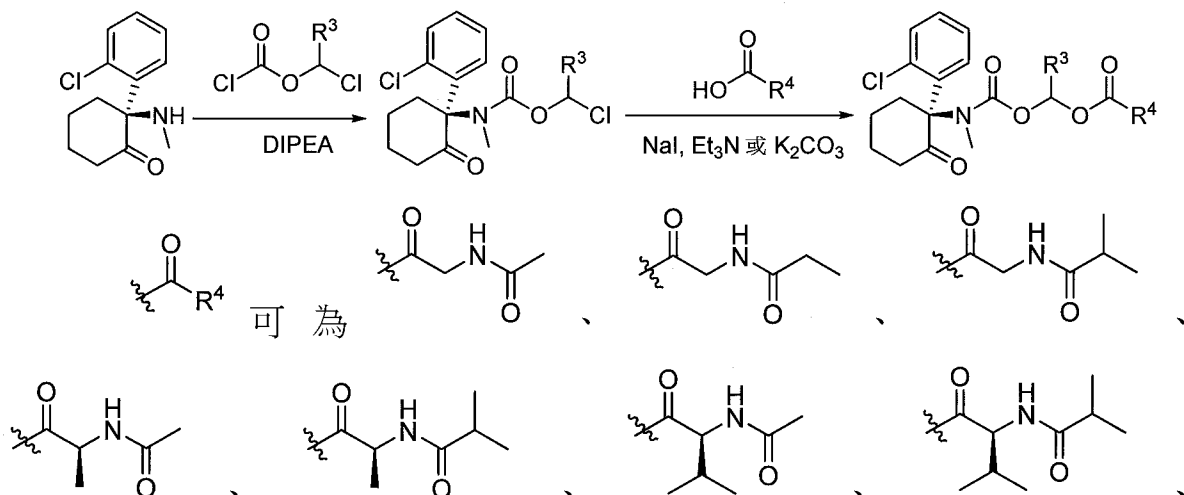


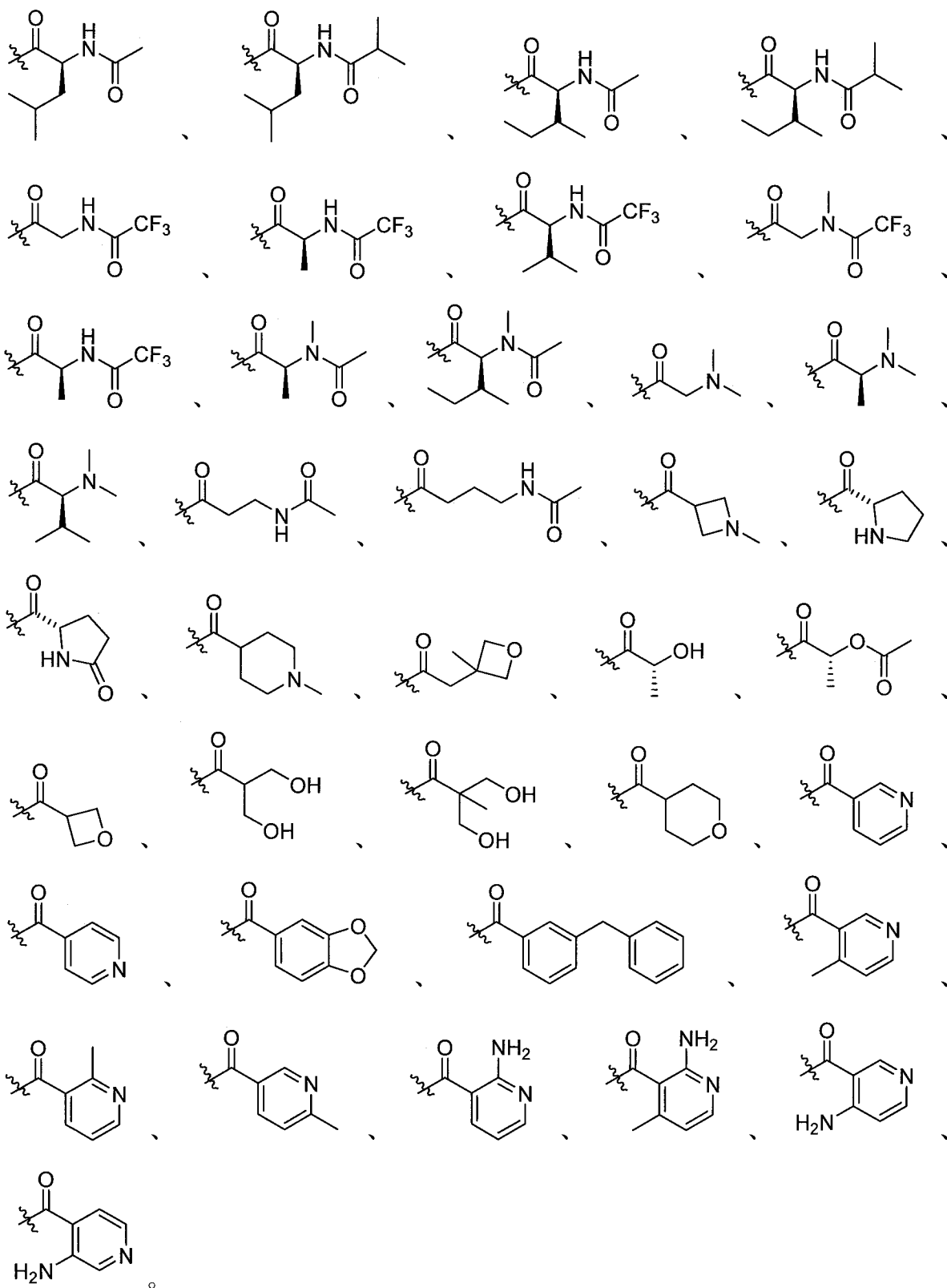
方案 8



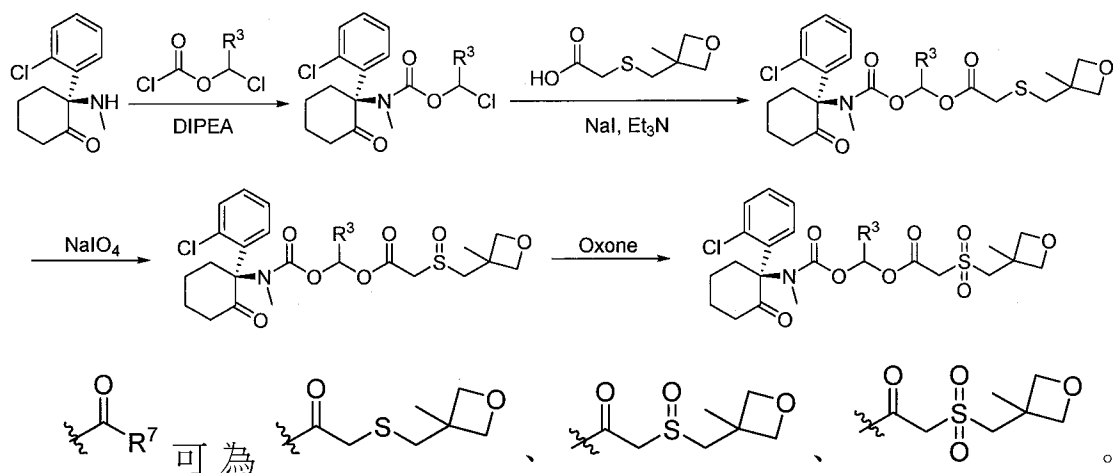
【0203】通常，對具有式(IVa)或(IVb)的化合物的合成可以根據以下合成方法進行，但不限於描述的這些方法。式(IVa)的例示說明如下。

方案 9

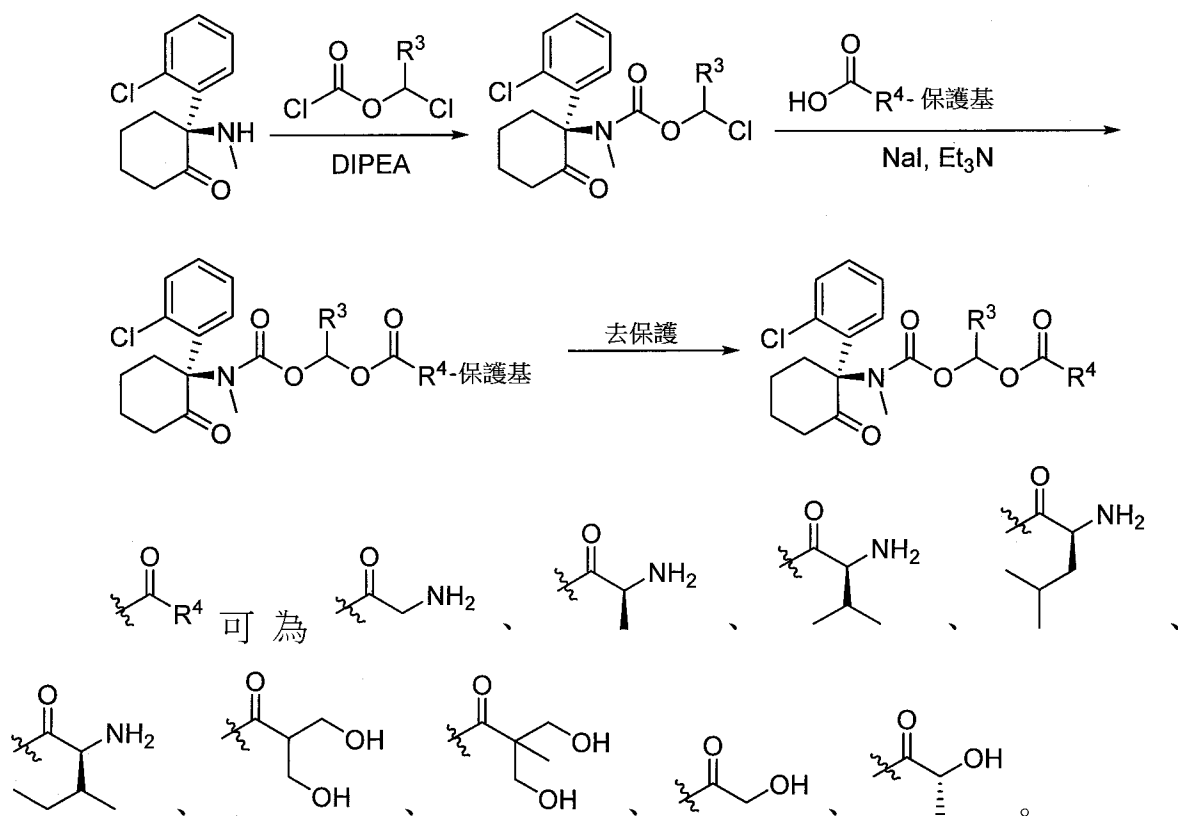




方案 10

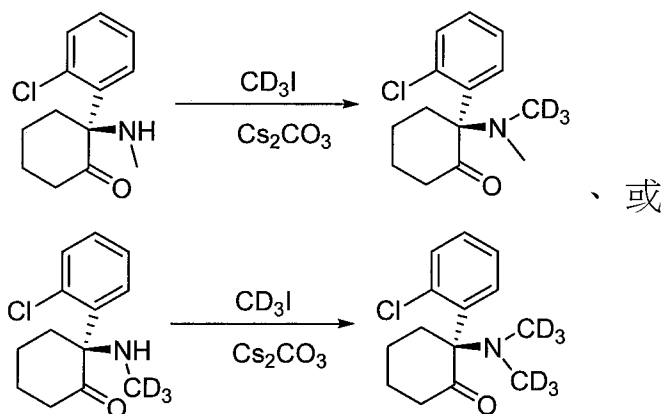


方案 11



【0204】通常，獲得具有式(Va)~(Vd)的化合物的合成可以根據以下合成方法進行，但不限於描述的這些方法。式(Va)或(Vb)的例示說明如下。

方案 12



示例性化合物的製備和表徵

【0205】本發明包括的化合物可以經由不同的方案製備。下面描述了經由各種方案的108種示例性化合物的詳細製備方法，並列出了表徵結果。

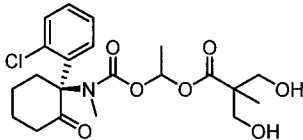
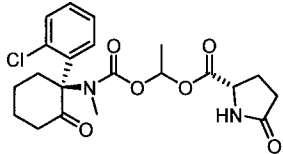
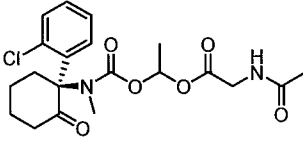
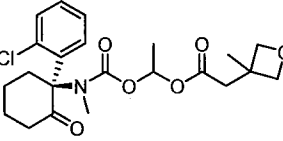
【0206】除非另有說明，否則所有試劑從商業供應商處購買，無需進一步純化。必要時採用藉標準方法進行溶劑乾燥。用於薄層色譜法(TLC)的板是在鋁板上預塗覆的E. Merck矽膠60F254 (0.24 nm厚度)，然後在UV光(365 nm和254 nm)下或通過用5 %的十二烷基磷酸鹽的乙醇溶液染色且隨後加熱而可見。柱色譜法係使用來自商業供應商的矽膠(200-400目)進行。¹H NMR光譜係在室溫下於BRUKER AVANCE III HD 500MHz NMR光譜儀和BRUKER AVANCE III HD 600MHz上記錄。溶劑信號用作¹H NMR的參考(CDC1₃，7.26 ppm；CD₃OD，3.31 ppm；DMSO-*d*₆，2.50 ppm；丙酮-*d*₆，2.05 ppm；D₂O，4.79 ppm)。以下縮寫用於解釋多重性(multiplicity)：s = 單重態，d = 雙重態，t = 三重態，q = 四重態，br. s = 寬單重態，dd = 雙重雙重態，

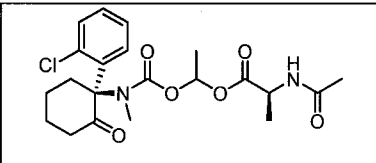
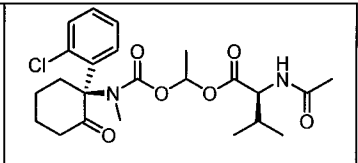
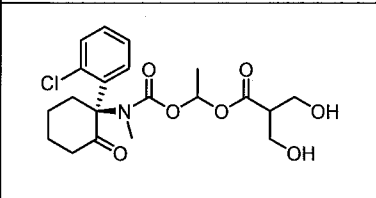
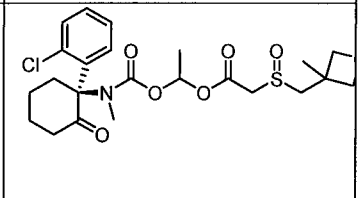
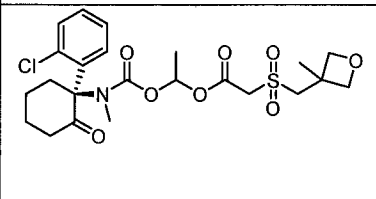
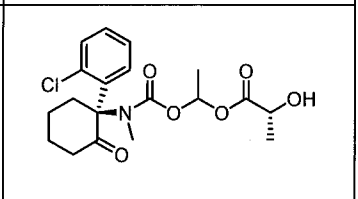
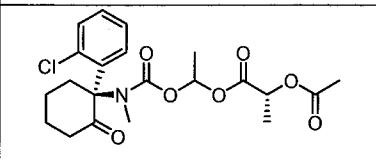
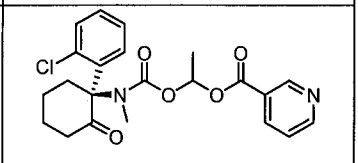
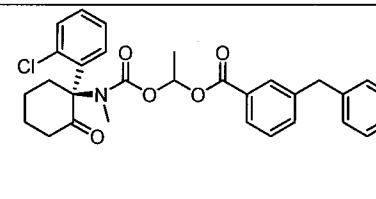
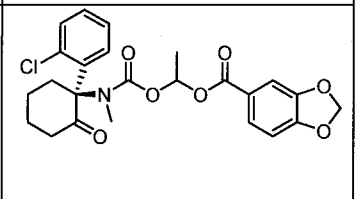
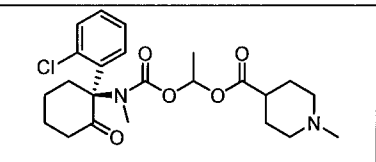
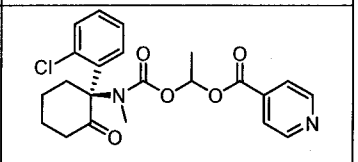
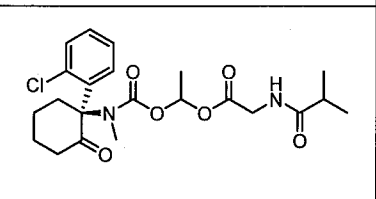
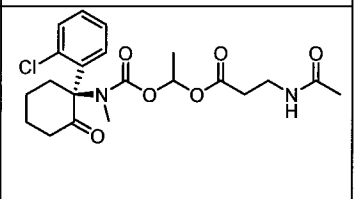
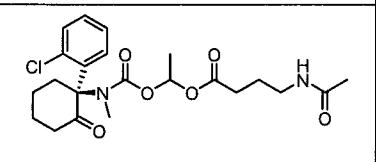
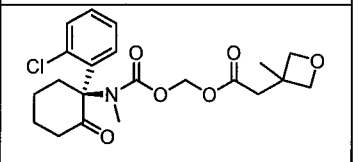
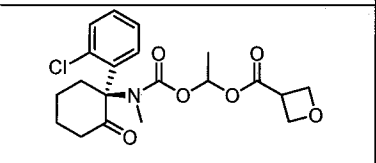
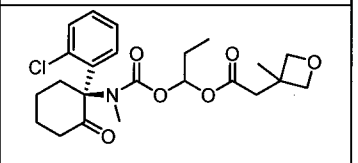
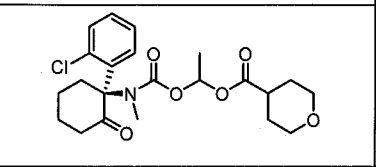
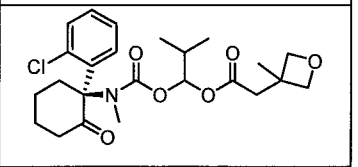
td = 三重雙重態，dt = 雙重三重態，dq = 雙重四重態，m = 多重態。實驗細節中使用的其他縮寫如下： δ = 單位為 ppm 之與四甲基矽烷相差之低場區化學位移，Ar = 芳基，Ac = 醯基，Boc = 第三丁氧基羰基，Bn = 苄基，DCM = 二氯甲烷，DCE = 二氯乙烷，DMF = *N,N'*-二甲基甲醯胺，NMP = *N*-甲基-2-吡咯啉酮，DIBAL-H = 二異丁基氫化鋁，DIPEA = 二異丙基乙胺，DMAP = 4-(二甲基胺基)吡啶，DMSO = 二甲亞砜，HATU = 六氟磷酸 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑並[4,5-*b*]吡啶鎘 3-氧化鹽，HOBT = 1-羥基苯並三唑，EA = 乙酸乙酯，Et = 乙基，Me = 甲基，Hz = 赫茲，HPLC = 高效液相色譜法，*J* = 偶合常數(在 NMR 中)，min = 分鐘，h = 小時，NMR = 核磁共振，NBS = *N*-溴琥珀醯亞胺，NCS = *N*-氯琥珀醯亞胺，prep = 製備型，PE = 石油醚，*s*-Bu = 第二丁基，*t*-Bu = 第三丁基，*i*Pr = 異丙基，TBAF = 四丁基氟化銨，*tert* = 第三，TFA = 三氟乙酸，THF = 四氫呋喃，MTBE = 甲基第三丁基醚，TLC = 薄層色譜法。

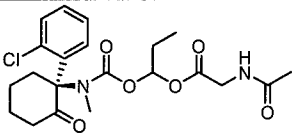
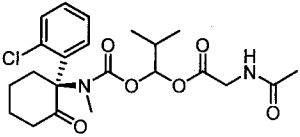
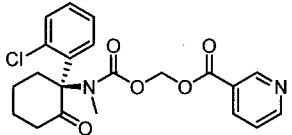
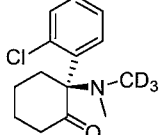
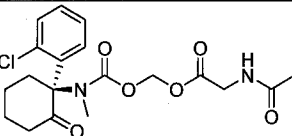
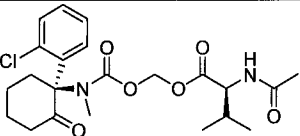
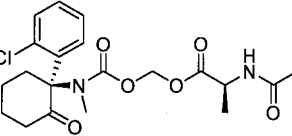
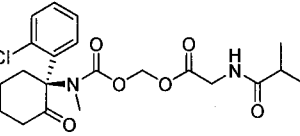
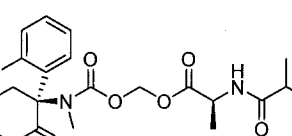
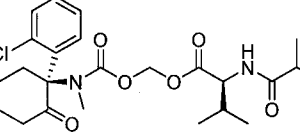
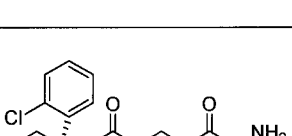
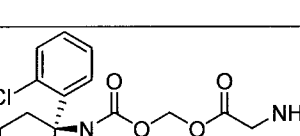
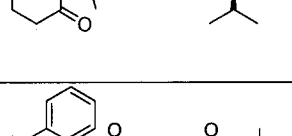
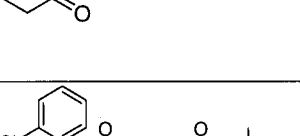
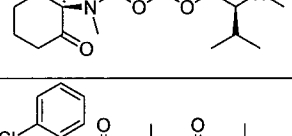
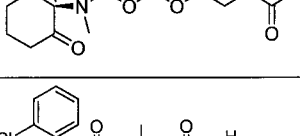
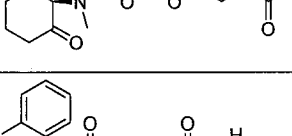
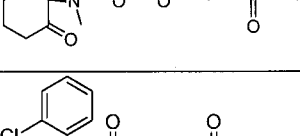
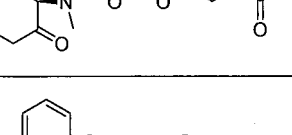
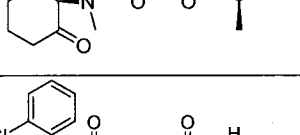
實施例

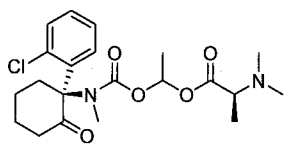
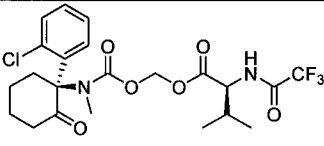
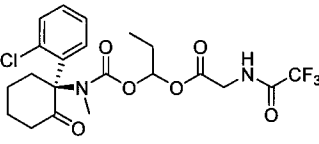
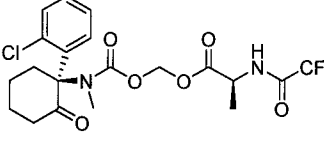
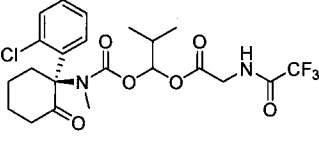
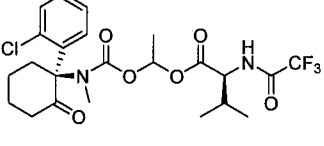
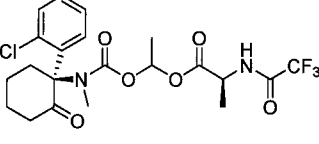
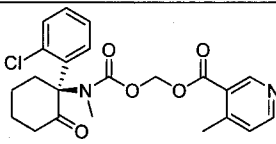
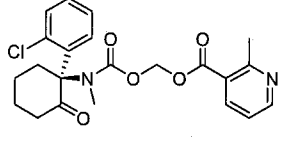
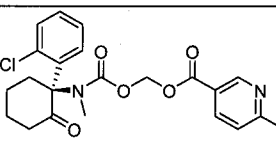
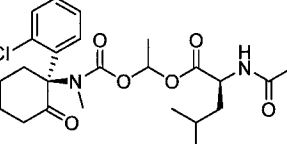
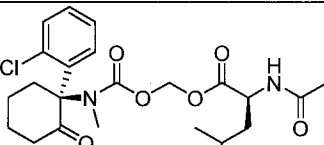
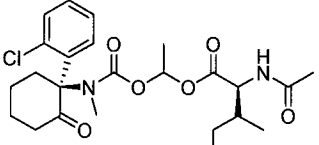
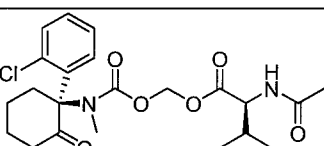
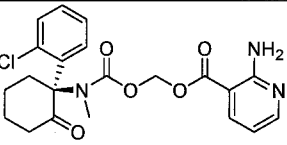
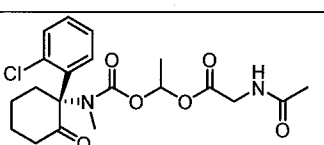
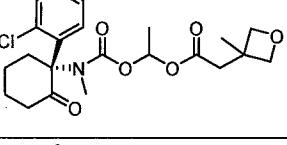
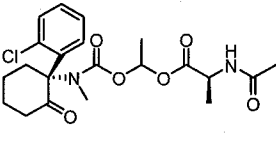
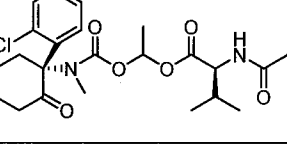
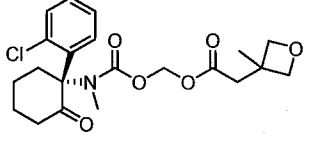
【0207】應當注意，下面詳細描述的本發明的實施例僅是用於解釋本發明的示例，而不應被解釋為限制本發明。沒有具體技術或條件的實施例可以根據本領域的文獻中的技術或條件或根據產品說明來實施。沒有製造商的試劑或儀器可通過常規購買獲得。本技術領域具有通常知識

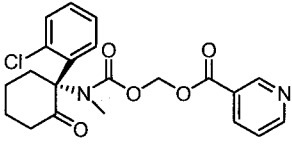
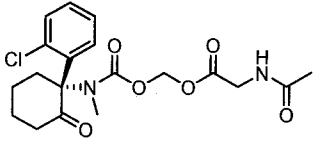
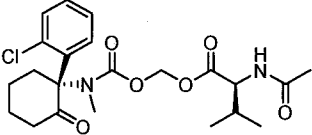
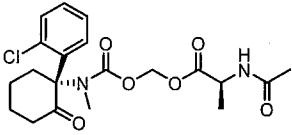
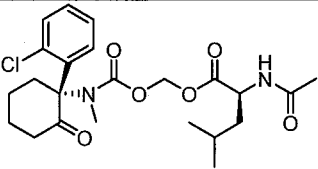
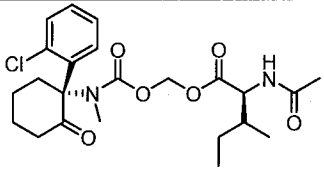
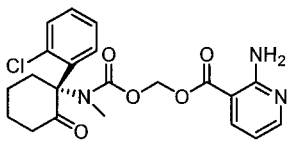
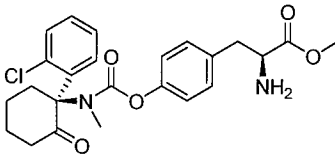
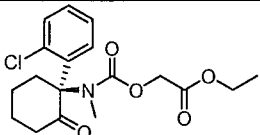
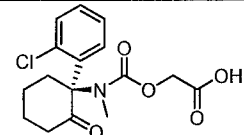
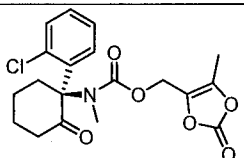
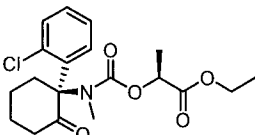
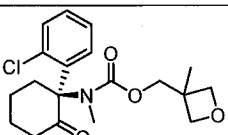
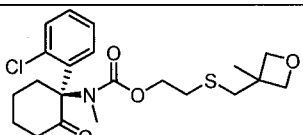
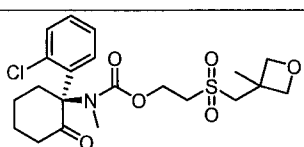
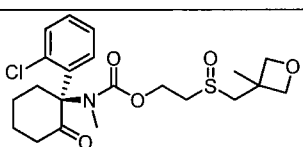
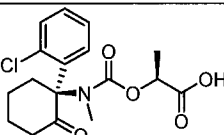
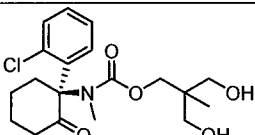
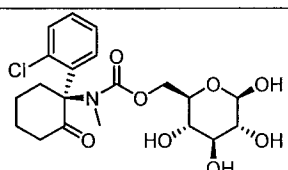
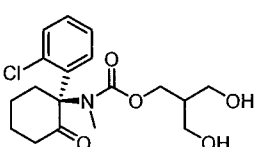
者將認知到，可以改變起始材料並採用額外的步驟來製備本發明所含括的化合物，如以下實施例所演示的。

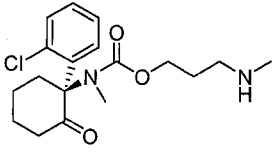
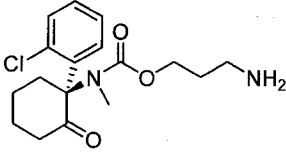
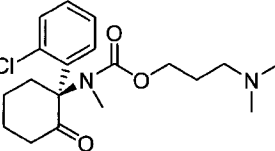
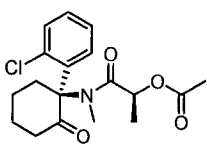
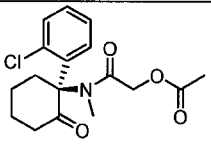
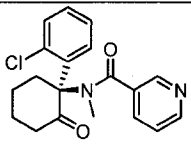
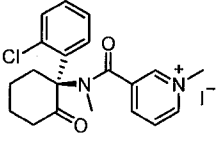
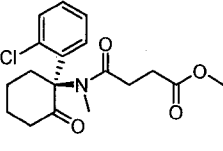
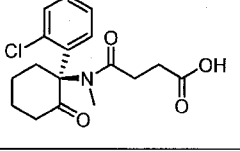
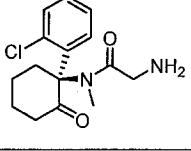
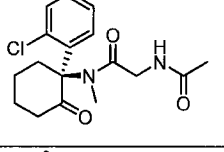
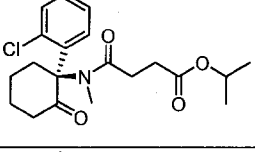
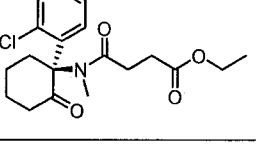
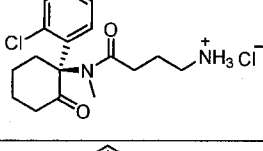
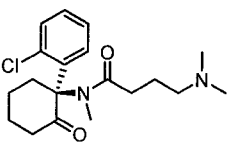
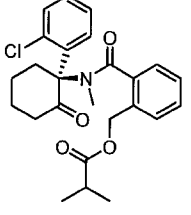
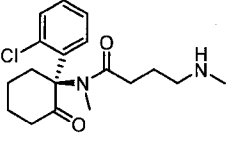
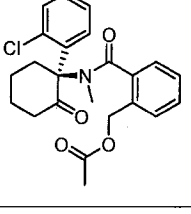
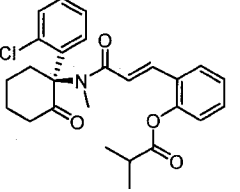
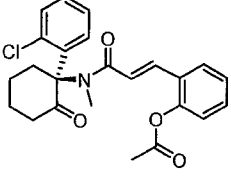
化合物	化學結構	化合物	化學結構
A-1		A-2	
A-3		A-4	

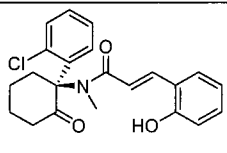
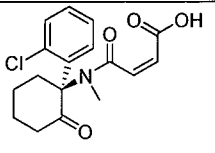
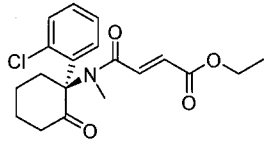
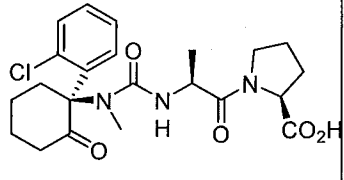
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	

A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	

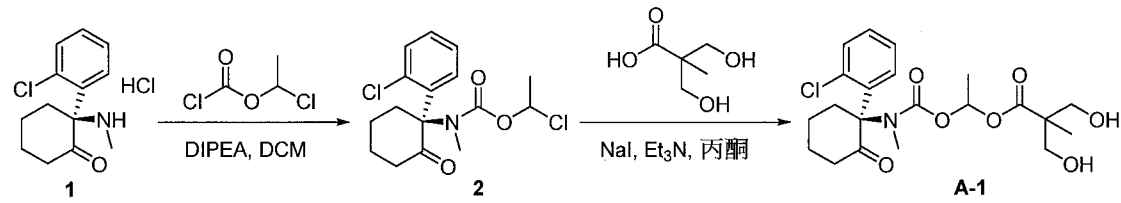
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	

A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	
A-83		A-84	

A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101		A-102	
A-103		A-104	

A-105		A-106	
A-107		A-108	

實施例 1：1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸酯 (A-1)



【0208】在 0℃，向 *S*-K 他命鹽酸鹽 **1** (274 mg，1.0 mmol) 和 DIPEA (260 mg，1.0 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中緩慢加入氯甲酸 1-氯乙酯 (172 mg，1.2 mmol)。反應在 25℃ 攪拌 1.5 h。反應混合物用 DCM (10 mL) 稀釋，並用水 (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/1 至 5/1) 洗脫而純化，得到 276 mg (79% 產率) 為白色固體的化合物 **2**。

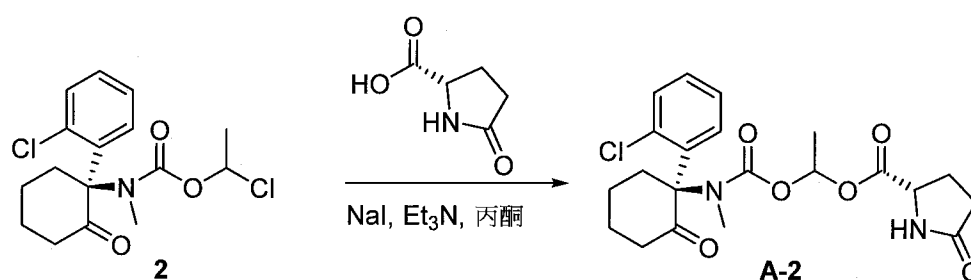
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.60-1.96 (m, 6H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.32-2.56 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.67-2.84 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 3H), 3.22-3.40 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H).

【0209】向化合物 **2** (150 mg, 0.44 mmol)、NaI (65 mg, 0.44 mmol) 和 3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酸 (292 mg, 2.18 mmol) 的丙酮 (1.7 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.31 mL, 2.18 mmol)。反應在 25°C 攪拌 5 h。將反應混合物濃縮並重新溶解在 EA (20 mL) 中，用 H₂O (8 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 4/6) 洗脫而純化，得到 95 mg (49% 產率) 為無色油的標題化合物 (**A-1**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.02 (br. s, 3H), 1.46 (br. s, 3H), 1.68 (br. s, 3H), 1.99 (br. s, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 4H), 4.72 (m, 2H), 6.61 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.46 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 442.2.

實施例 2：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基(2*S*)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸鹽 (**A-2**)



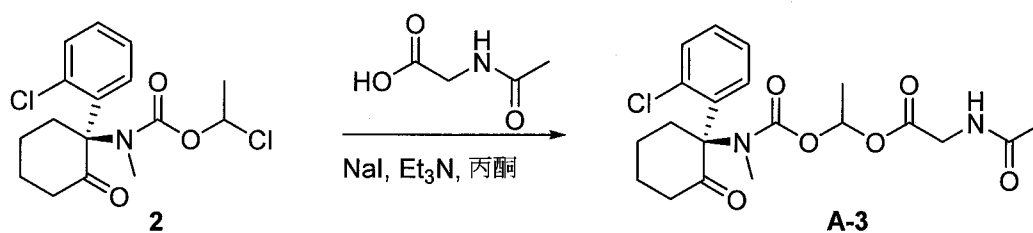
【0210】向化合物 **2** (100 mg, 0.29 mmol)、NaI (43

mg, 0.29 mmol)和(*S*)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸(188 mg, 1.46 mmol)的丙酮(1.2 mL)溶液中加入Et₃N (0.20 mL, 1.46 mmol)。反應在25℃攪拌5 h然後濃縮。混合物用EA (20 mL)稀釋並過濾。濃縮濾液, 然後在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至4/6)洗脫而純化, 得到50 mg (39%產率)為白色泡沫的標題化合物(**A-2**)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.48 (br. s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.88 (br. s, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.27-2.44 (m, 5H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 3.02 (br. s, 3H), 3.29-3.33 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 6.22-6.57 (m, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.97 (br. s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.44 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 437.2.

實施例3：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 乙醯甘胺酸酯(A-3)



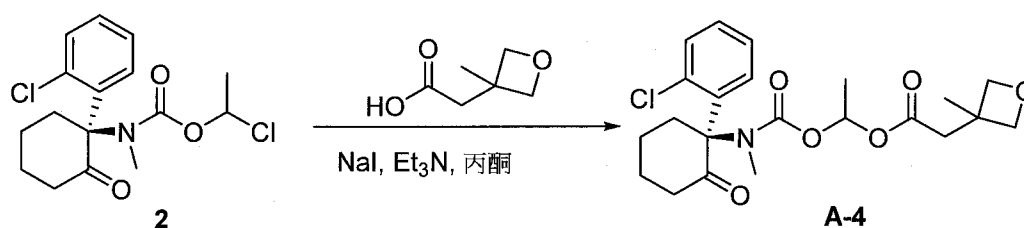
【0211】向化合物**2** (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol)和乙醯甘胺酸(176 mg, 1.5 mmol)的丙酮(6 mL)溶液中加入Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至70℃持續16 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (10 mL)中, 用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮而得到油, 其在矽膠柱上用己

烷/EA (100%己烷至1/2)洗脫而純化，得到110 mg (35%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-3)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.51 (br. s, 3H), 1.77-1.83 (m, 3H), 1.99-2.01 (m, 3H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 2H), 2.67-2.82 (m, 1H), 3.03-3.05 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 425.3$.

實施例4：1-(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸酯(A-4)



【0212】向化合物2 (262 mg, 0.76 mmol)、NaI (114 mg, 0.76 mmol)和2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸(296 mg, 2.28 mmol)的丙酮(9 mL)溶液中加入 Et_3N (0.53 mL, 3.8 mmol)。反應加熱至70℃持續3 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用 H_2O (5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/1)洗脫而純化，得到黃色油。加入乙醚(3 mL)，過濾，及用冷乙醚洗滌固體，得到102 mg (31%產率)為白色固體的標題化合物(A-4)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.38 (s, 3H), 1.48 (br.

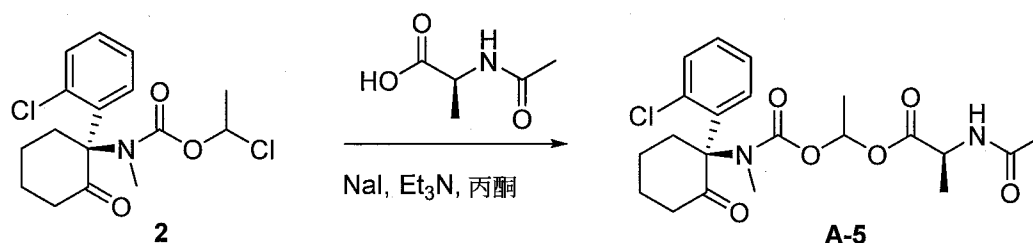
s, 3H), 1.76-1.84 (m, 3H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.31-3.36 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.59-4.61 (m, 2H), 6.69-6.72 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 438.4$.

【0213】濃縮濾液得到油並在 -20°C 保存，而得到黏稠固體。混合物用乙醚(2 mL)稀釋並收集濾液。濃縮濾液得到40 mg (12 %產率)為無色油的**A-4異構體**。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.32$ - 1.40 (m, 3H), 1.49 (br. s, 3H), 1.72-1.92 (m, 3H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 1H), 4.33-4.36 (m, 2H), 4.57-4.60 (m, 2H), 6.71-6.73 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H).

實施例 5：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 乙醯基-*L*-丙胺酸酯(**A-5**)



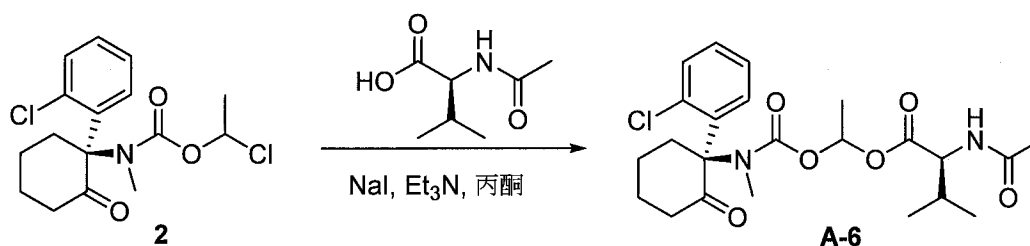
【0214】向化合物**2** (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (150 mg, 1.0 mmol)和(*S*)-2-乙醯胺基丙酸(328 mg, 2.5 mmol)

的丙酮(6 mL)溶液中加入 Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 1/1)洗脫而純化，得到 149 mg (68%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-5)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.13-1.28 (m, 3H), 1.31-1.59 (m, 3H), 1.60-1.79 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.21-2.42 (m, 2H), 2.53-2.75 (m, 1H), 2.96-2.98 (m, 3H), 3.06-3.21 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 1H), 6.55-6.65 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 1H), 8.15-8.41 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 439.1$.

實施例 6：1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 乙鹽基-L-纈胺酸酯(A-6)



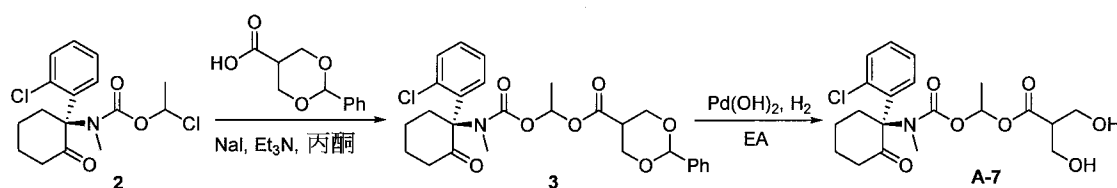
【0215】向化合物 2 (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (150 mg, 1.0 mmol)和(S)-2-乙鹽胺基-3-甲基丁酸(239 mg, 1.5 mmol)的丙酮(6 mL)溶液中加入 Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶

解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/1) 洗脫而純化，得到 159 mg (68% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (A-6)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.70-0.95 (m, 6H), 1.30-1.55 (m, 3H), 1.60-1.79 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.90-2.08 (m, 1H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 1H), 6.55-6.78 (m, 1H), 6.92-7.05 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 8.10-8.35 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.3$.

實施例 7：1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 3-羥基-2-(羥基甲基)丙酸酯 (A-7)



【0216】向化合物 **2** (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 2-苯基-1,3-二噁烷-5-甲酸 (520 mg, 2.5 mmol) 的丙酮 (6 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (10 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到

油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至4/1)洗脫而純化，得到175 mg (68%產率)為白色泡沫的化合物**3**。

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.51 (br. s, 3H), 1.76-1.81 (m, 3H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.70-6.73 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 5H), 7.42-7.47 (m, 3H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 516.3.

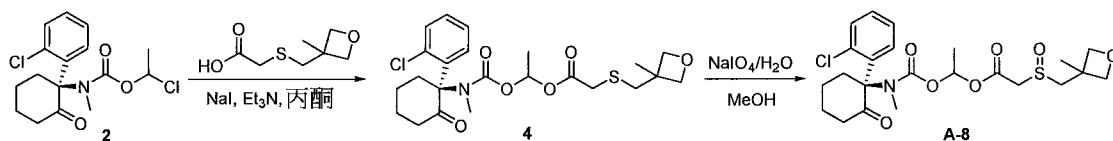
【0217】向化合物**3** (100 mg, 0.19 mmol)的EA (10 mL)溶液中加入Pd(OH)₂/C (11 mg)。反應在25℃，H₂氣氛下攪拌50 min。反應過濾通過矽藻土(Celite)墊並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至1/4)洗脫而純化，得到40 mg (49%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-7)。

¹HNMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.47 (br. s, 3H), 1.76-1.80 (m, 3H), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.70-2.73 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 5H), 6.72-6.75 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 428.1.

實施例8：1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)亞磺

鹽基)乙酸酯(A-8)



【0218】向化合物 2 (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)硫基)乙酸 (264 mg, 1.5 mmol) 的丙酮 (6 mL) 溶液中加入三乙胺 (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 2 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/1) 洗脫而純化，得到 180 mg (74% 產率) 為黃色油的化合物 4。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.20-1.35 (m, 3H), 1.40-1.65 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.30-2.60 (m, 3H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.04-3.07 (m, 3H), 3.20-3.45 (m, 3H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.35-4.50 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H).

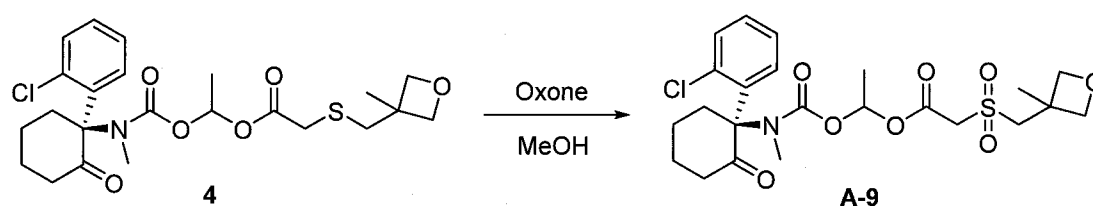
MS (ESI): [M + H]⁺ = 484.1.

【0219】在 0°C，向化合物 4 (140 mg, 0.29 mmol) 的 MeOH (1.4 mL) 溶液中滴加 NaIO₄ (62 mg, 0.29 mmol) 的 H₂O (0.7 mL) 溶液。反應在 25°C 攪拌 16 h，過濾並收集濾液。濃縮濾液，並在矽膠柱上用 DCM/MeOH (100% DCM 至 98/2) 洗脫而純化，得到 38 mg (26% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (A-8)。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.43-1.51 (m, 6H), 1.64-1.70 (m, 3H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 4H), 3.11-3.14 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.21-4.28 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 500.1.

實施例 9：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)磺醯基)乙酸酯 (A-9)



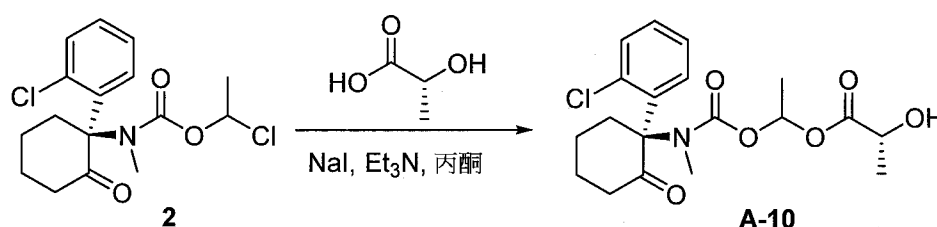
【0220】在 0℃，向化合物 **4** (141 mg, 0.29 mmol) 的 MeOH (1.1 mL) 溶液中滴加 Oxone (過一硫酸氫鉀複合鹽) (356 mg, 0.58 mmol) 的 H₂O (0.9 mL) 溶液。反應在 25℃ 攪拌 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用 H₂O (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/1) 洗脫而純化，得到 42 mg (29% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-9**)。

¹HNMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.19-1.21 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 6H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 2H),

3.04-3.08 (m, 3H), 3.20-3.40 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 3H), 4.53-4.67 (m, 2H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 516.2$.

實施例 10：1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 (2R)-2-羥基丙酸酯(A-10)

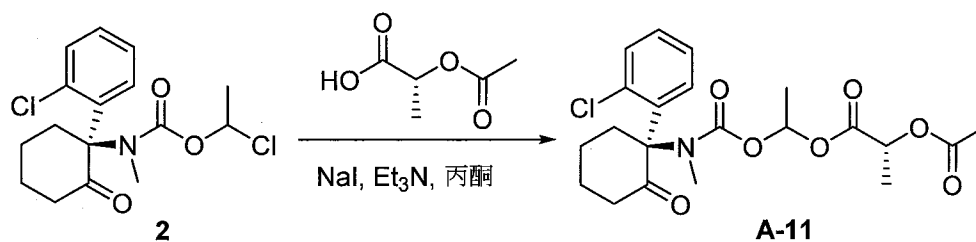


【0221】向化合物 **2** (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 *R*-乳酸 (227 mg, 2.5 mmol) 的丙酮 (6 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 3.5 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (10 mL) 中，用 H_2O (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/1) 洗脫而純化，得到 100 mg (50% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-10**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.20-1.26 (m, 3H), 1.45-1.47 (m, 3H), 1.65-1.69 (m, 3H), 1.98 (br. s, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.58 (br. s, 1H), 2.95-2.98 (m, 3H), 3.12-3.16 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 5.47-5.56 (m, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 398.1$.

實施例 11：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 (2*R*)-2-乙醯氧基丙酸酯(A-11)



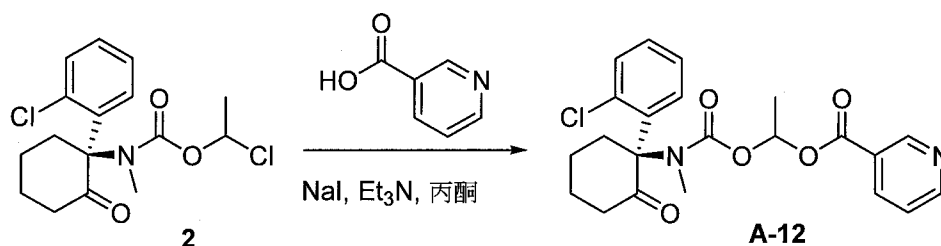
【0222】向化合物 **2** (172 mg, 0.5 mmol)、NaI (79 mg, 0.525 mmol) 和 (*R*)-2-乙醯氧基丙酸 (172 mg, 0.5 mmol) 的丙酮 (6 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 16 h。將反應濃縮並溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 65/35) 洗脫而純化，得到 204 mg (93% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-11**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.20-1.55 (m, 6H), 1.56-1.69 (m, 4H), 2.06-2.10 (m, 3H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.05-3.21 (m, 1H), 4.85-5.02 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 440.0$.

實施例 12：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)

胺甲鹽基)氧基)乙基 菸鹼酸酯(A-12)

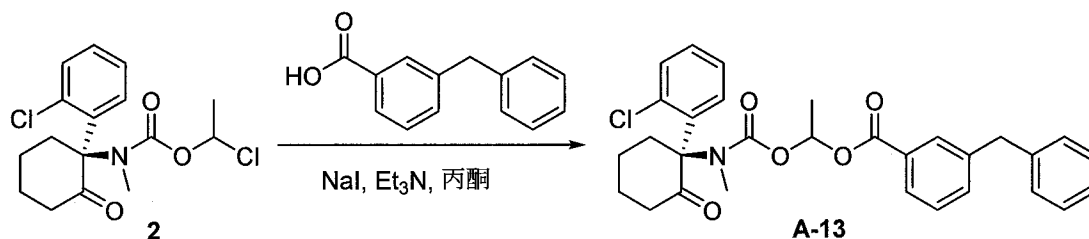


【0223】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和菸鹼酸 (92 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 3 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/1) 洗脫而純化，得到 47 mg (47% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-12**)。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.46-1.88 (m, 6H), 2.28-2.62 (m, 3H), 2.66-2.78 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 3H), 3.18-3.38 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 8.18-8.40 (m, 1H), 8.78-8.88 (m, 1H), 9.04-9.24 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 431.2.

實施例 13：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 3-苄基苯甲酸酯(A-13)

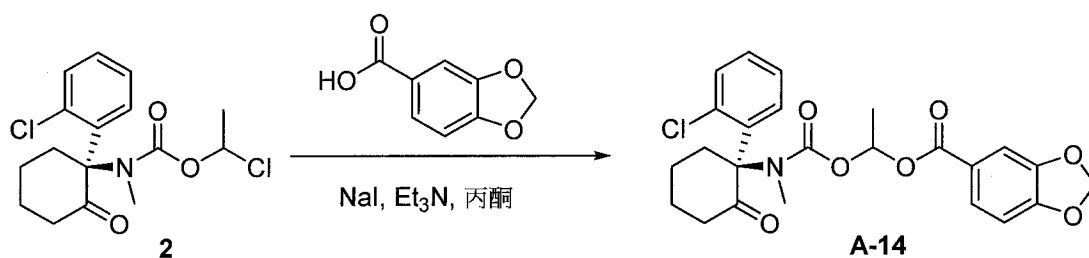


【0224】向化合物 **2** (54 mg, 0.16 mmol)、NaI (25 mg, 0.17 mmol) 和 3-苄基苯甲酸 (100 mg, 0.47 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.11 mL, 0.78 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 4/1) 洗脫而純化，得到 60 mg (74% 產率) 為無色固體的標題化合物 (**A-13**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.51-1.69 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 3H), 1.97-2.12 (m, 1H), 2.29-2.48 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H), 4.05 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.76-7.92 (m, 2H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 520.4$.

實施例 14：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 苯並[d][1,3]二噁呢-5-甲酸酯 (**A-14**)

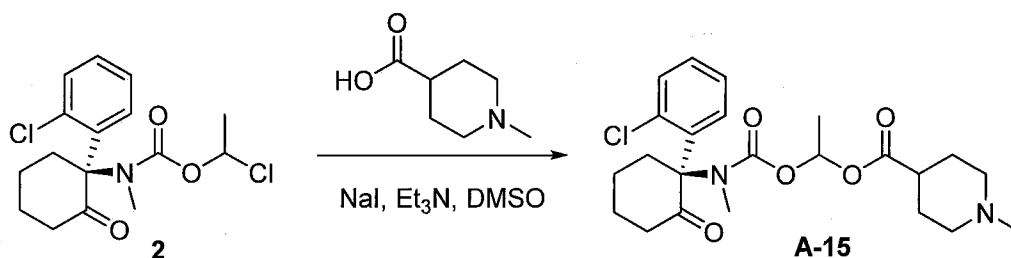


【0225】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (39 mg, 0.26 mmol) 和 苯並[d][1,3]二噁呢-5-甲酸 (125 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 16 h。將反應濃縮並溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 7/3) 洗脫而純化，得到 110 mg (93% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-14**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.43-1.70 (m, 3H), 1.71-1.90 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.28-2.52 (m, 2H), 2.65-2.87 (m, 1H), 3.07 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 3.34-3.45 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 2H), 7.57-7.72 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 474.3$.

實施例 15：1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙基 1-甲基哌啶-4-甲酸酯 (A-15)

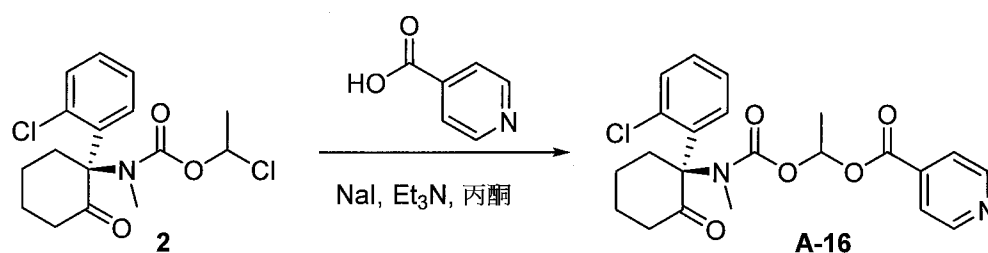


【0226】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 1-甲基哌啶-4-甲酸 (117 mg, 0.82 mmol) 的 DMSO (1 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應在 25℃ 攪拌 3 h。將反應濃縮且然後在矽膠柱上用 DCM/MeOH (100% 己烷至 95/5) 洗脫而純化，得到 23 mg (20% 產率) 為黃色油的標題化合物 (**A-15**)。

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 1.22-1.36 (m, 1H), 1.38-1.66 (m, 3H), 1.72-1.90 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.28-2.62 (m, 8H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.86-3.14 (m, 2H), 3.05-3.07 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 1H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 451.2.

實施例 16：1-(異菸鹼鹽氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-16**)



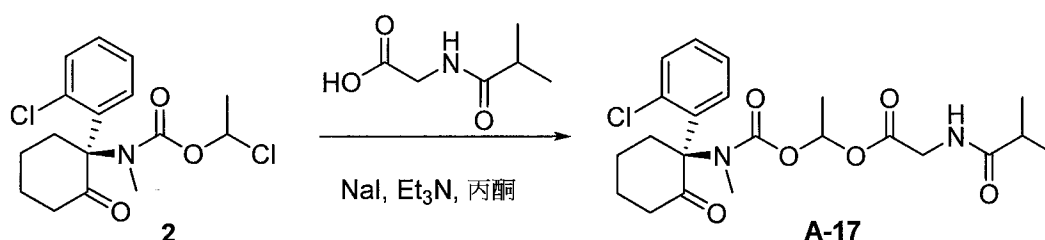
【0227】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和異菸鹼酸 (92 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 3 h。將反應濃縮並溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽

和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 4/1) 洗脫而純化，得到 50 mg (46% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-16**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.50-1.87 (m, 6H), 2.32-2.54 (m, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 3H), 3.17-3.35 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.77-7.92 (m, 2H), 8.78-8.86 (m, 2H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 430.8$.

實施例 17：1-(2-(異丁醯胺基)乙醯氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-17)



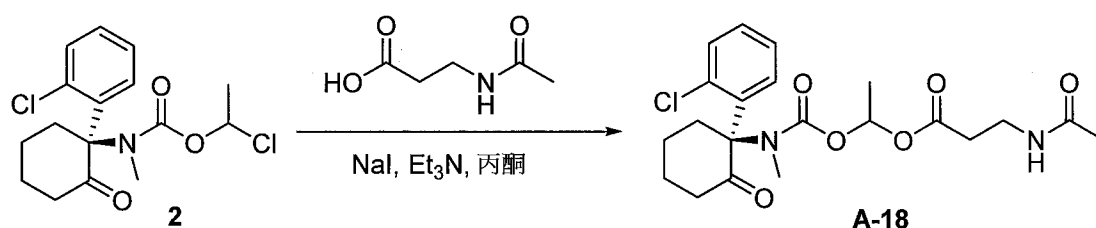
【0228】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 2-(異丁醯胺基)乙酸 (109 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/1) 洗脫而純化，得到 57 mg (50% 產率)。

率)為白色固體的標題化合物(**A-17**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.12-1.16 (m, 6H), 1.52 (s, 2H), 1.72-1.89 (m, 3H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.32-2.56 (m, 3H), 2.66-2.85 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 3H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.84-4.01 (m, 2H), 6.70-6.78 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452.6$.

實施例 18： 1-(3-乙醯胺基丙醯氧基)乙基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(**A-18**)



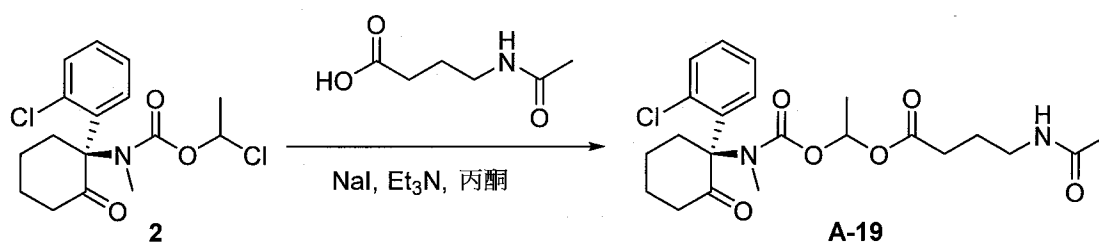
【 0229 】 向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol)和 3-乙醯胺基丙酸(98 mg, 0.75 mmol)的丙酮(3 mL)溶液中加入 Et_3N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 22 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 1/2)洗脫而純化，得到 20 mg (18%產率)為淺黃色油的標題化合物(**A-18**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.30-1.75 (m, 7H), 1.78 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.20-2.45 (m, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 3H), 3.00-3.25 (m,

3H), 6.55-6.70 (m, 1H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 3H), 7.80-7.90 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 438.9$.

實施例 19：1-(4-乙醯胺基丁醯氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-19)

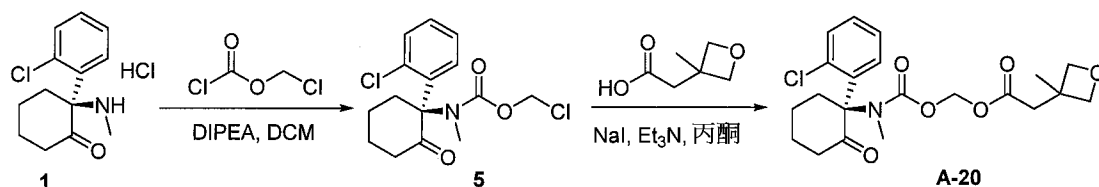


【0230】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 4-乙醯胺基丁酸 (109 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 22 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/2) 洗脫而純化，得到 72 mg (64% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-19**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.30-1.55 (m, 3H), 1.56-1.76 (m, 5H), 1.78 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.23-2.40 (m, 4H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 3H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 452.9$.

實施例 20：(2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙鹽氧基)甲基
(S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-20)



【0231】在 0°C ，向 *S*-K 他命鹽酸鹽 **1** (102 mg, 0.375 mmol) 和 DIPEA (97 mg, 0.75 mmol) 的 DCM (3.75 mL) 溶液中緩慢加入氯甲酸氯甲酯 (121 mg, 0.94 mmol)。反應在 25°C 攪拌 24 h。反應用 DCM (5 mL) 稀釋，並用水 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 9/1) 洗脫而純化，得到 93 mg (75% 產率) 為白色固體的化合物 **5**。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.68-1.90 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.20-3.33 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 330.2$.

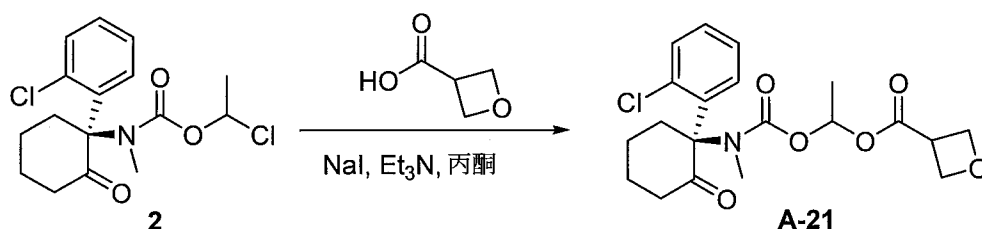
【0232】向化合物 **5** (82 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸 (98 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (173 mg, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 2 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5

mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 1/2)洗脫而純化，得到 84 mg (80%產率)為白色固體的標題化合物(A-20)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.39 (s, 3H), 1.68-1.88 (m, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.19-3.32 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.85 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.85 Hz, 2H), 5.66-5.86 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 424.5$.

實施例 21：1-(氧雜環丁烷-3-羰基氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-21)



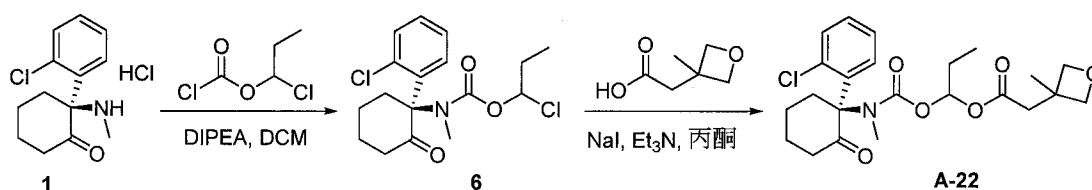
【0233】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol)和氧雜環丁烷-3-甲酸(77 mg, 0.75 mmol)的丙酮(3 mL)溶液中加入 Et_3N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL)中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3)洗脫而純化，得到 40 mg (49%產率)為淺

黃色油的標題化合物(A-21)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.33-1.64 (m, 3H), 1.68-1.90 (m, 4H), 2.34-2.53 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.04-3.06 (m, 3H), 3.20-3.34 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 4.55-4.82 (m, 4H), 6.75-6.82 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 409.9$.

實施例 22：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)丙基 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸酯 (A-22)



【0234】在 0°C ，向 *S*-K 他命鹽酸鹽 **1** (137 mg, 0.5 mmol) 和 DIPEA (130 mg, 1.0 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中緩慢加入氯甲酸 1-氯乙酯 (94 mg, 0.6 mmol)。反應在 25°C 攪拌 16 h。反應用 DCM (5 mL) 稀釋，並用水 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 10/1) 洗脫而純化，得到 133 mg (74% 產率) 為無色油的化合物 **6**。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ = 1.04-1.06 (m, 3H), 1.75-1.89 (m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.70-2.73 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 3H), 3.27-

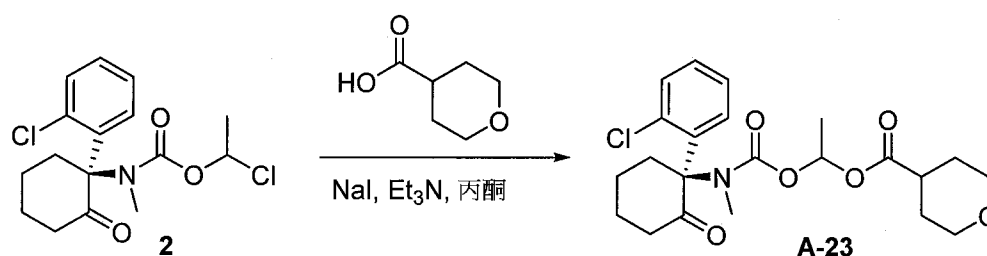
3.35 (m, 1H), 6.36-6.40 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H).

【0235】向化合物 **6** (90 mg, 0.25 mmol)、NaI (37 mg, 0.25 mmol) 和 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸 (98 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (1 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 10 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/1) 洗脫而純化，得到 32 mg (28% 產率) 為黃色油的標題化合物 (**A-22**)。

¹H NMR (600 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 0.89-1.04 (m, 3H), 1.38-1.41 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 5H), 2.41-2.55 (m, 2H), 2.67-2.84 (m, 4H), 3.06-3.09 (m, 3H), 3.20-3.37 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 2H), 6.63-6.67 (m, 1H), 7.09-7.014 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 452.0.

實施例 23：1-(四氫-2*H*-吡喃-4-羰基氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-23**)



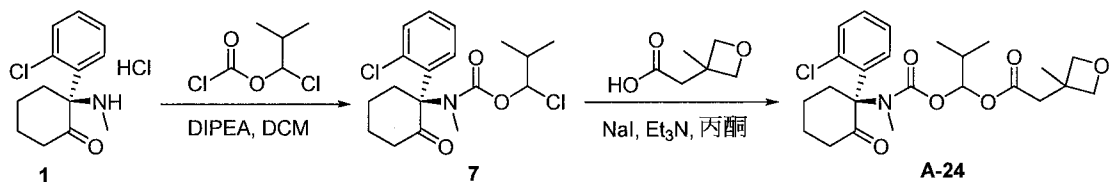
【0236】向化合物 **2** (86 mg, 0.25 mmol)、NaI (75

mg, 0.5 mmol)和四氫-2*H*-吡喃-4-甲酸(98 mg, 0.75 mmol)的丙酮(3 mL)溶液中加入Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至70°C持續16 h。將反應濃縮並溶解在DCM (5 mL)中, 用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮而得到油, 其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3)洗脫而純化, 得到72 mg (66%產率)為白色泡沫的標題化合物(**A-23**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.51 (s, 3H), 1.61-1.91 (m, 7H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.32-2.52 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 2H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 438.1$.

實施例 24：1-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙醯氧基)-2-甲基丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-24)



【0237】在0°C, 向*S*-K他命鹽酸鹽**1** (200 mg, 0.73 mmol)和DIPEA (0.25 mL, 1.46 mmol)的DCM (8 mL)溶液中緩慢加入氯甲酸1-氯-2-甲基丙基酯(312 mg, 1.83

mmol)，然後在25℃攪拌1 h。反應用DCM (5 mL)稀釋，並用水(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至9/1)洗脫而純化，得到230 mg (85%產率)為白色固體的化合物**7**。

¹HNMR (600 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 0.75-1.27 (m, 6H), 1.68-1.90 (m, 3H), 2.38-2.58 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 3H), 3.18-3.36 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 371.8.

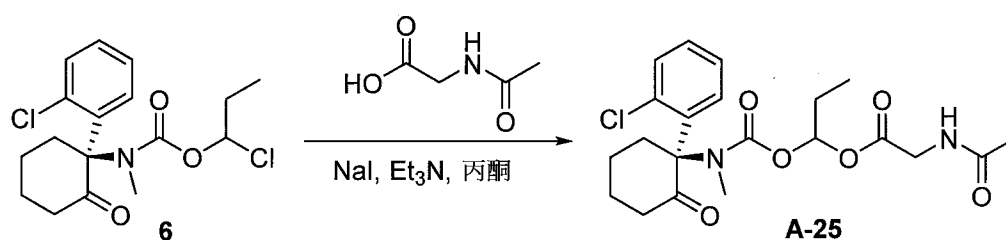
【0238】向化合物**7** (93 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol)和2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸(98 mg, 0.75 mmol)的丙酮(3 mL)溶液中加入Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至70℃持續5 h。將反應濃縮並溶解在DCM (5 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3)洗脫而純化，得到15 mg (13%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-24)。

¹HNMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 1.01 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.72-1.90 (m, 3H), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.32-2.52 (m, 2H), 2.64-2.88 (m, 3H), 3.05 (d, *J* = 20.2 Hz, 3H), 3.33-3.43 (m, 1H), 4.38 (dd, *J* = 1.8, 6.0 Hz, 2H), 4.6 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.27-

7.32 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 466.1$.

實施例 25： 1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)丙基 乙醯甘胺酸酯 (**A-25**)

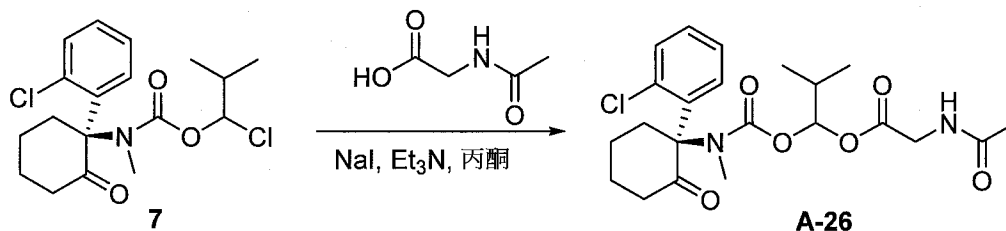


【0239】向化合物 **6** (90 mg, 0.25 mmol)、NaI (37 mg, 0.25 mmol) 和乙醯甘胺酸 (88 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (1 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 10 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/0 至 1/2) 洗脫而純化，得到 18 mg (16% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-25**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 丙酮- d_6) δ = 0.86-1.04 (m, 3H), 1.74-1.84 (m, 4H), 1.94-1.95 (m, 3H), 2.06-2.07 (m, 3H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 3H), 3.21-3.34 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 6.62-6.66 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 439.0$.

實施例 26：1-(2-乙醯胺基乙醯氧基)-2-甲基丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-26)

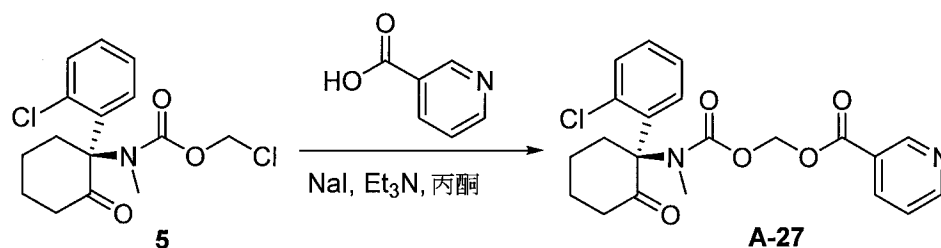


【0240】向化合物 **7** (93 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和乙醯甘胺酸 (88 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (2/3) 洗脫而純化，得到 29 mg (28% 產率) 為無色油的標題化合物 (**A-26**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.76-1.11 (m, 6H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.86 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 1H), 2.65-2.98 (m, 3H), 3.04-3.20 (m, 1H), 3.71-3.97 (m, 3H), 6.38-6.47 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 8.33-8.43 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 453.3$.

實施例 27：(菸鹼醯氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-27)

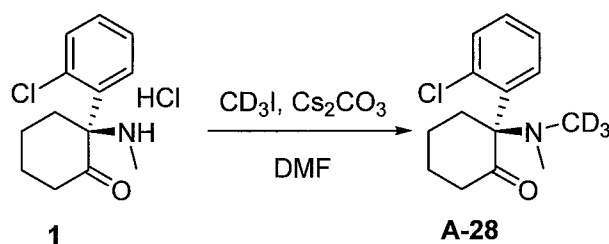


【0241】向化合物 **5** (82 mg, 0.25 mmol)、NaI (75 mg, 0.5 mmol) 和菸鹼酸 (92 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.18 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 2 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (3/2) 洗脫而純化，得到 32 mg (31% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-27**)。

¹H NMR (600 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.66-1.87 (m, 3H), 1.97-2.20 (m, 1H), 2.36-2.55 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 1H), 5.86-6.18 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 8.30-8.39 (m, 1H), 8.82-8.89 (m, 1H), 9.12-9.20 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 416.9.

實施例 28：2-(2-氯苯基)-2-(甲基(甲基-*d*₃)胺基)環己烷-1-酮 (A-28)

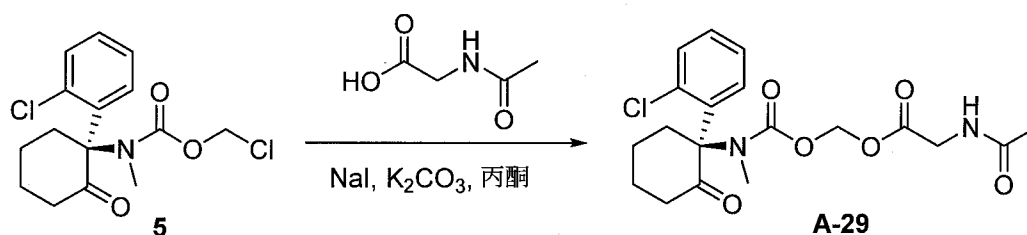


【0242】向 *S*-K他命鹽酸鹽 **1** (68 mg, 0.25 mmol) 和碘甲烷-*d*₃ (109 mg, 0.75 mmol) 和 Cs₂CO₃ (163 mg, 0.5 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液。反應在 25℃ 攪拌 4 h。反應用 DCM (5 mL) 稀釋，並用水 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/1) 洗脫而純化，得到 16 mg (23% 產率) 為黃色固體的標題化合物 (**A-28**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.58-1.48 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 255.0.

實施例 29：(2-乙醯胺基乙醯氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-29**)



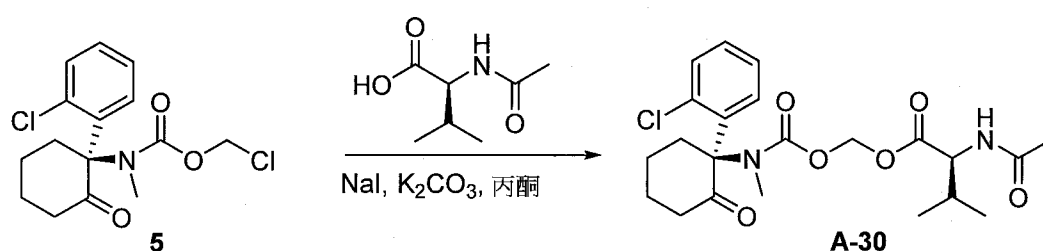
【0243】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 2-乙醯胺基乙酸 (53 mg, 0.45 mmol) 的

丙酮(2 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 3 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/4) 洗脫而純化，得到 25 mg (40% 產率) 為無色膠的標題化合物(A-29)。

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.61-1.77 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 2H), 5.62-5.78 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 411.1$.

實施例 30：((S)-2-乙醯胺基-3-甲基丁醯氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-30)



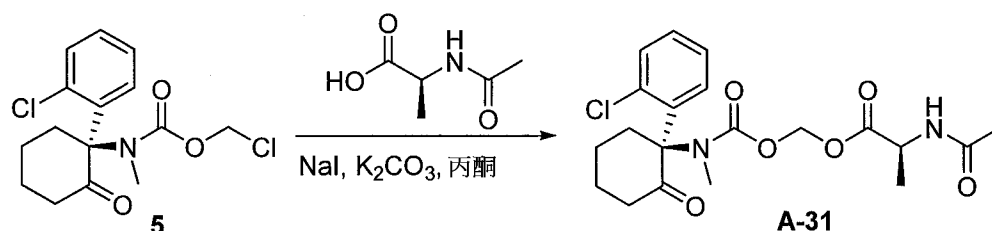
【0244】向化合物 5 (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 (S)-2-乙醯胺基-3-甲基丁酸(72 mg, 0.45 mmol) 的丙酮(2 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 3 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)和鹽水(5

mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 1/4)洗脫而純化，得到 65 mg (95%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-30)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.82-0.97 (m, 6H) 1.54-1.77 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.92-2.07 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.06-3.17 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 5.60-5.85 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 1H), 8.19-8.29 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 453.1$.

實施例 31：((*S*)-2-乙醯胺基丙醯氧基)甲基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-31)



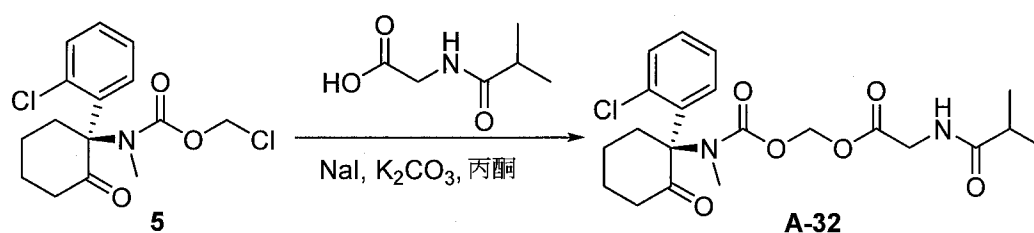
【0245】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (46 mg, 0.3 mmol)和(*S*)-2-乙醯胺基丙酸(60 mg, 0.46 mmol)的丙酮(1.8 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL)中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 13/7)洗脫而純化，得到 52

mg (81%產率)為白色泡沫的標題化合物(**A-31**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.22-1.30 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 5.60-5.80 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 424.8$.

實施例 32：(2-(異丁醯胺基)乙醯氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(**A-32**)



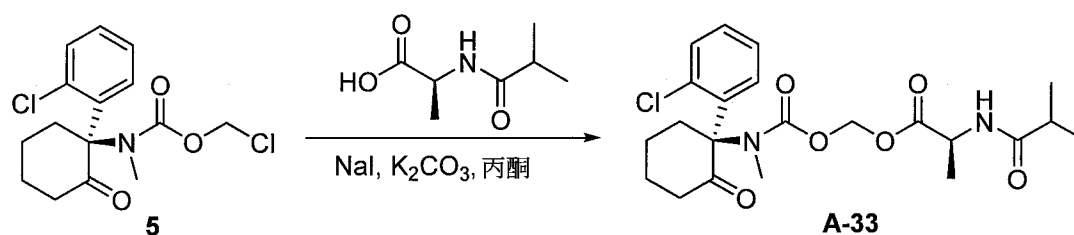
【0246】 向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (46 mg, 0.3 mmol) 和 2-(異丁醯胺基)乙酸 (66 mg, 0.46 mmol) 的丙酮 (1.8 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/1) 洗脫而純化，得到 47 mg (70% 產率) 為白色泡沫的標題化合物(**A-32**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.01 (d, J = 6.8 Hz,

6H), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 5.60-5.80 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 8.27 (t, $J = 5.64$ Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 439.2$.

實施例 33：((*S*)-2-(異丁醯胺基)丙醯氧基)甲基 (2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-33)



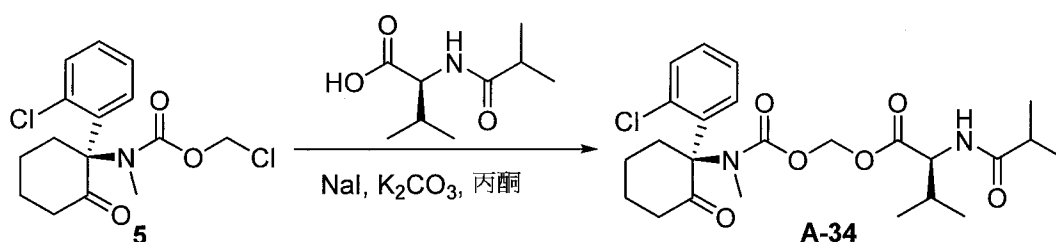
【0247】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 (*S*)-2-(異丁醯胺基)丙酸 (72 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 $70^\circ C$ 持續 4 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/2) 洗脫而純化，得到 30 mg (44% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-33**)。

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 0.96-1.03$ (m, 6H), 1.23-1.32 (m, 3H), 1.58-1.77 (m, 3H), 1.89-2.03 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 5.58-

5.82 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 8.17-8.29 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 453.0$.

實施例 34：((*S*)-2-(異丁醯胺基)-3-甲基丁醯氧基)甲基(*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-34)



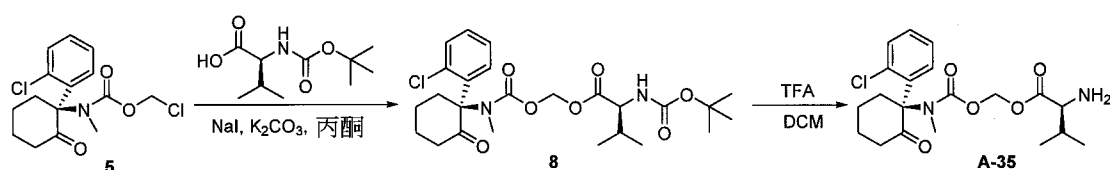
【0248】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (46 mg, 0.3 mmol) 和 (*S*)-2-(異丁醯胺基)-3-甲基丁酸 (102 mg, 0.46 mmol) 的丙酮 (1.8 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 7/3) 洗脫而純化，得到 67 mg (93% 產率) 為黃色泡沫的標題化合物 (**A-34**)。

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 0.85-0.94 (m, 6H), 0.96-1.02 (m, 6H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.60-5.88 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.30-

7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 481.1$.

實施例 35：(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 *L*-纈胺酸酯(A-35)



【0249】向化合物 **5** (150 mg, 0.46 mmol)、NaI (137 mg, 0.9 mmol) 和 *N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-纈胺酸 (297 mg, 1.4 mmol) 的丙酮 (5.4 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (315 mg, 2.3 mmol)。反應加熱至 $70^\circ C$ 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 4/1) 洗脫而純化，得到 191 mg (82% 產率) 為白色泡沫的化合物 **8**。

1H NMR (600 MHz, 丙酮- d_6) δ = 0.94-1.02 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.72-1.87 (m, 3H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 5.70-5.94 (m, 2H), 6.31 (br. s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 511.3$.

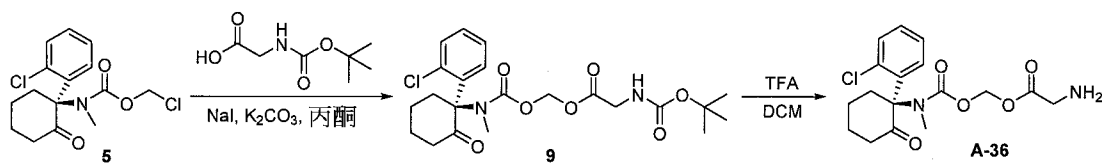
【0250】向化合物 **8** (71 mg, 0.14 mmol) 的 DCM (5

mL)溶液中加入TFA (0.19 mL, 2.5 mmol)。反應在25°C攪拌16 h。將反應濃縮而得到67 mg為無色膠之TFA鹽型式的標題化合物(A-35)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.92-0.99 (m, 6H), 1.56-1.78 (m, 3H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.06-3.17 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 5.68-5.86 (m, 1H), 5.87-6.05 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 8.45 (br. s, 3H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 411.2.

實施例 36： (S)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 甘胺酸酯 (A-36)



【0251】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (46 mg, 0.3 mmol) 和 *N*-(第三丁氧基羰基)-*L*-甘胺酸 (102 mg, 0.46 mmol) 的丙酮 (1.8 mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 7/3) 洗脫而純化，得到 54 mg (76% 產率) 為白色泡沫的化合物 **9**。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.42 (s, 9H), 1.69-1.87 (m, 3H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.82-3.92 (m, 2H), 5.70-5.88 (m, 2H), 6.44 (br. s, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H).

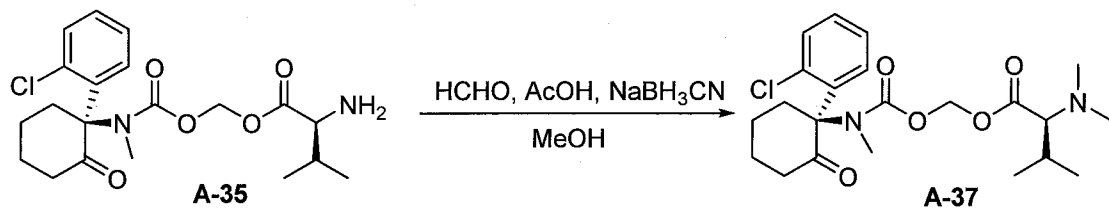
MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 469.1$.

【0252】向化合物**9** (25 mg, 0.05 mmol)的DCM (1.9 mL)溶液中加入TFA (0.07 mL, 0.96 mmol)。反應在25°C攪拌16 h。將反應濃縮而得到25 mg為無色膠之TFA鹽型式的標題化合物(**A-36**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.60-1.80 (m, 3H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.92 (br. s, 2H), 5.72-5.92 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 8.31 (br. s, 3H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 368.9$.

實施例 37：(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 二甲基-*L*-纈胺酸酯(**A-37**)



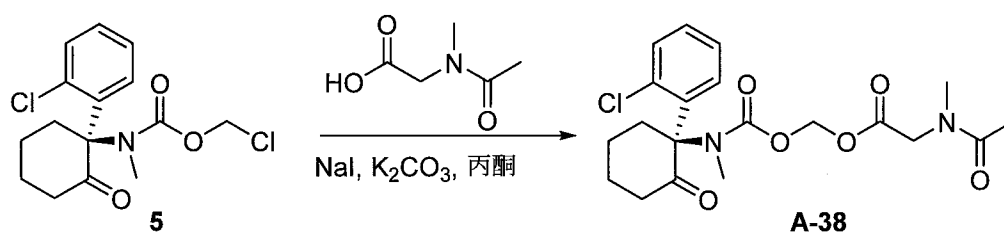
【0253】將化合物(**A-35**)TFA鹽(52 mg, 0.1 mmol)溶解在MeOH (5.8 mL)中並在冰浴中冷卻至0°C。將乙酸(0.02

mL, 0.4 mmol)和NaBH₃CN (13 mg, 0.2 mmol)加入上述溶液中並在0℃攪拌5 min。在0℃加入甲醛(37%, 在H₂O中, 0.02 mmol), 且反應混合物在25℃攪拌2.5 h。反應用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)淬滅, 並用水(5 mL)稀釋。水層用DCM (5 mL)萃取, 且有機層用鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮, 得到固體。固體用己烷洗滌, 然後在4℃用DCM和己烷再結晶。16 h後, 將混合物過濾並收集濾液, 濃縮得到20 mg (46%產率)為白色固體的標題化合物(A-37)。

¹HNMR (600 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.72-1.87 (m, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 439.5.

實施例 38：(2-(*N*-甲基乙醯胺基)乙醯氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-38)



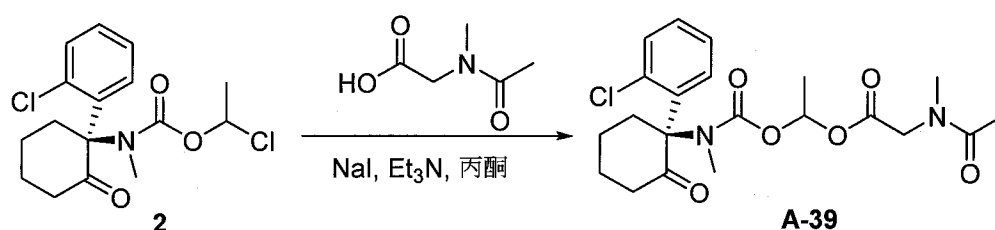
【0254】向化合物5 (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45

mg, 0.30 mmol) 和 2-(*N*-甲基乙醯胺基)乙酸 (99 mg, 0.76 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/4) 洗脫而純化，得到 25 mg (39% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-38**)。

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.61-1.76 (m, 3H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.54-2.73 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 3.08-3.18 (m, 1H), 4.06-4.37 (m, 2H), 5.61-5.86 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 425.3$.

實施例 39：1-(2-(*N*-甲基乙醯胺基)乙醯氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-39)



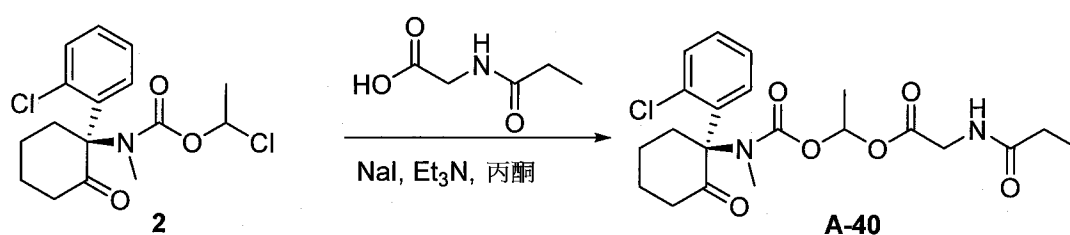
【0255】向化合物 **2** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (43 mg, 0.29 mmol) 和 2-(*N*-甲基乙醯胺基)乙酸 (95 mg, 0.73 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.10 mL, 0.73 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶

解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/4) 洗脫而純化，得到 36 mg (57% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (A-39)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.29-1.59 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 3H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.92-3.03 (m, 5H), 3.06-3.19 (m, 1H), 3.99-4.29 (m, 2H), 6.61-6.72 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 439.3$.

實施例 40：1-(2-(丙醯胺基)乙醯氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-40)



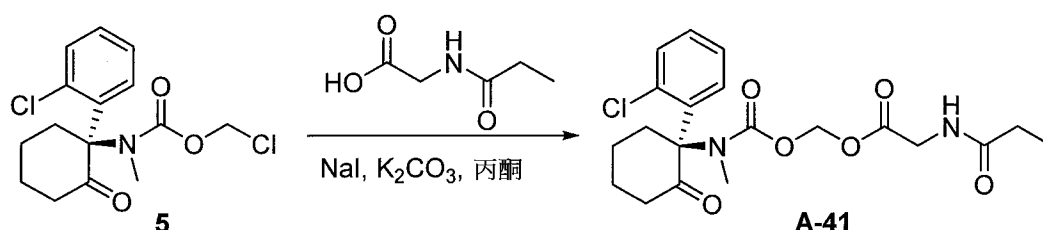
【0256】向化合物 2 (50 mg, 0.145 mmol)、NaI (23 mg, 0.15 mmol) 和 2-(丙醯胺基)乙酸 (57 mg, 0.435 mmol) 的丙酮 (1.8 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.1 mL, 0.725 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。

有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/1) 洗脫而純化，得到 41 mg (65% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-40**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.34-1.59 (m, 3H), 1.60-1.77 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.06-3.19 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.82-3.96 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 8.22-8.32 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 439.2$.

實施例 41： (2-(丙醯胺基)乙醯氧基)甲基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-41**)



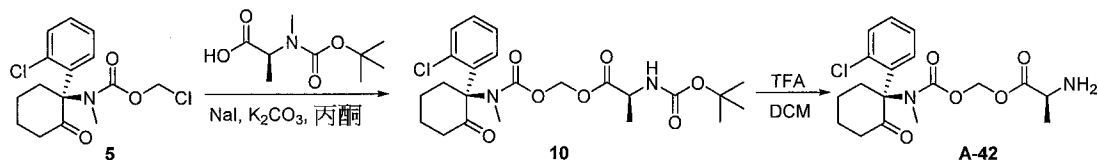
【0257】 向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (23 mg, 0.3 mmol) 和 2-(丙醯胺基)乙酸 (60 mg, 0.46 mmol) 的丙酮 (1.8 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱

上用己烷/EA (100%己烷至 2/3)洗脫而純化，得到 45 mg (69%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-41)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.62-1.78 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.15 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 2H), 5.60-5.80 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.30 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 425.4$.

實施例 42：(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 *L*-丙胺酸酯(A-42)



【0258】向化合物 **5** (150 mg, 0.45 mmol)、NaI (136 mg, 0.91 mmol)和 *N*-(第三丁氧基羰基)-*N*-甲基-*L*丙胺酸 (258 mg, 1.36 mmol)的丙酮(5 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (314 mg, 2.27 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (10 mL)中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 3/2)洗脫而純化，得到 200 mg (91%產率)為白色泡沫的化合物 **10**。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.19-1.28 (m, 3H), 1.28-1.46 (m, 9H), 1.57-1.79 (m, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 5.60-5.84 (m, 2H), 6.92-7.05 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H).

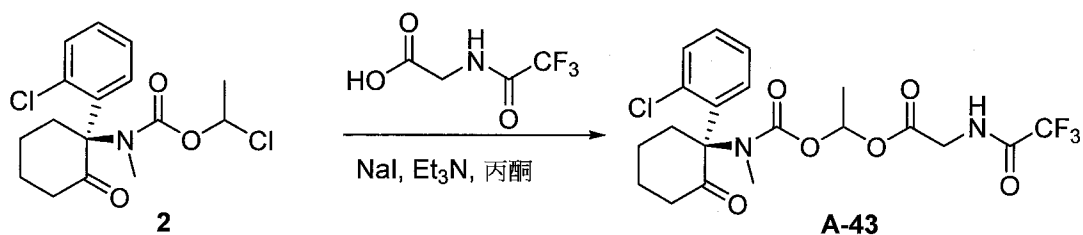
MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 483.3$.

【0259】向化合物 **10** (200 mg, 0.41 mmol) 的 DCM (15 mL) 溶液中加入 TFA (0.57 mL, 7.5 mmol)。反應在 25°C 攪拌 16 h。將反應濃縮而得到 250 mg 為無色膠之標題化合物 (**A-42**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.29-1.43 (m, 3H), 1.58-1.79 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.07-3.17 (m, 1H), 4.12-4.26 (m, 1H), 5.65-5.98 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 8.26-8.48 (m, 3H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 383.6$.

實施例 43：1-(2-(丙醯胺基)乙醯氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-43)

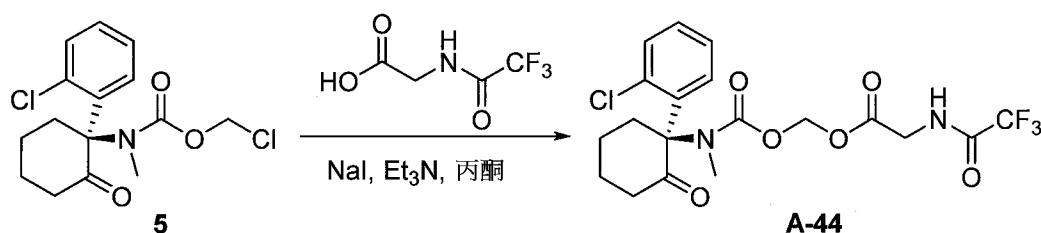


【0260】向化合物 **2** (103 mg, 0.3 mmol)、NaI (47 mg, 0.315 mmol) 和 2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-乙酸 (154 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/1) 洗脫而純化，得到 113 mg (79% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-43**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.37-1.58 (m, 3H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.06-3.20 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 9.99 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 479.1.

實施例 44：(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-44**)



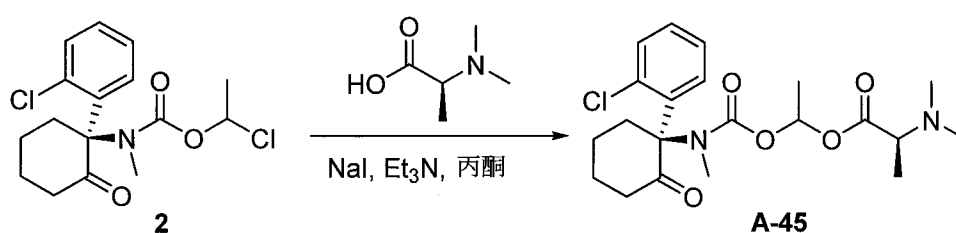
【0261】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (46

mg, 0.3 mmol) 和 2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-乙酸 (78 mg, 0.46 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.1 mL, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 7/3) 洗脫而純化，得到 14 mg (20% 產率) 為白色固體的標題化合物 (A-44)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.60-1.78 (m, 3H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.64-5.86 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 10.04 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 465.6.

實施例 45：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 二甲基-*L*-丙胺酸酯 (A-45)



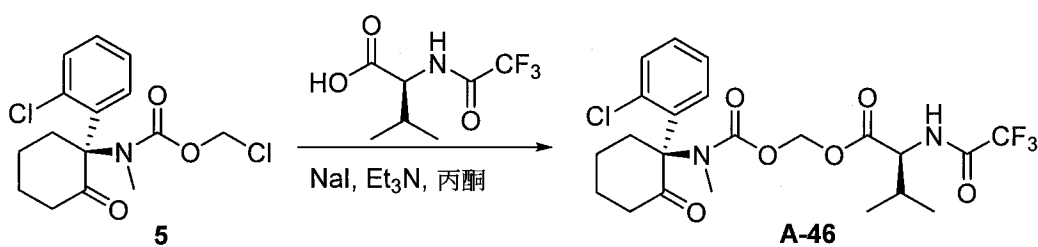
【0262】 向化合物 **2** (31 mg, 0.09 mmol)、NaI (27 mg, 0.18 mmol) 和 (*S*)-2-(二甲基胺基)-丙酸 (32 mg, 0.27 mmol) 的丙酮 (1 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.06 mL, 0.45 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 20 h。將反應濃縮並重新溶

解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/3) 洗脫而純化，得到 14 mg (37% 產率) 為黃色膠的標題化合物 (**A-45**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37-1.58 (m, 3H), 1.60-1.77 (m, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 6H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.05-3.19 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 425.5$.

實施例 46：((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-甲基丁醯氧基) 甲基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-46**)



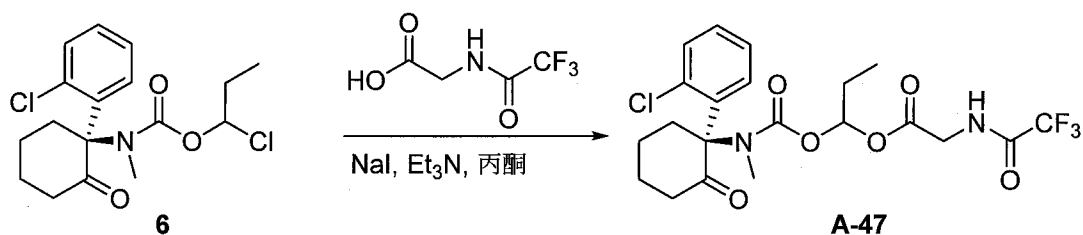
【0263】向化合物 **5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 (*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-甲基丁酸 (97 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.11 mL, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL)

和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至4/1)洗脫而純化，得到34 mg (44%產率)為白色膠的標題化合物(A-46)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.88-0.99 (m, 6H), 1.56-1.78 (m, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.18 (m, 1H), 4.17-4.29 (m, 1H), 5.70-5.88 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 9.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 507.5$.

實施例 47：1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯氧基)丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-47)



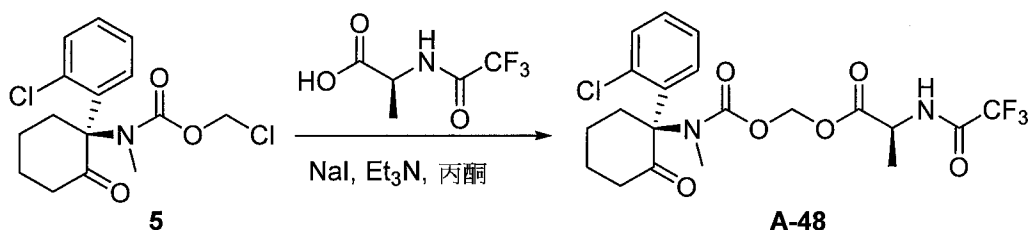
【0264】向化合物 **6** (50 mg, 0.14 mmol)、NaI (22 mg, 0.15 mmol) 和 2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-乙酸 (72 mg, 0.42 mmol) 的丙酮 (1.8 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.1 mL, 0.7 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到

油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/1)洗脫而純化，得到28 mg (41%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-47)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.80-1.02 (m, 3H), 1.58-1.92 (m, 5H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 3H), 3.04-3.20 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 6.57 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 9.93-10.06 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 493.4$.

實施例 48： ((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙醯氧基)甲基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-48)



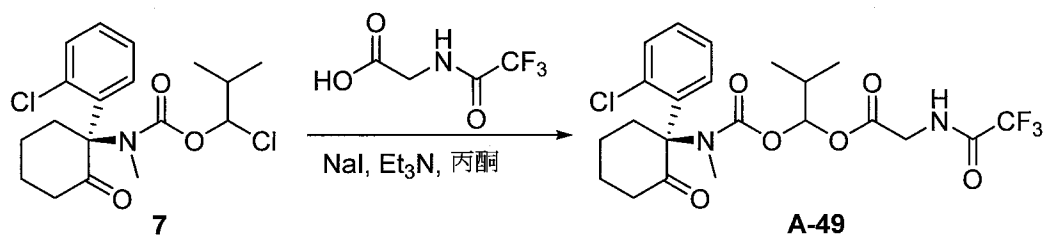
【0265】向化合物**5** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol)和(*S*)-2-(2,2,2-三氟-乙醯胺基)丙酸(84 mg, 0.45 mmol)的丙酮(2 mL)溶液中加入 Et_3N (0.11 mL, 0.76 mmol)。反應加熱至70℃持續1 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至4/1)洗脫而純化，得到13 mg (18%產率)為白色固體的標題化合物(A-

48) ○

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.34-1.45 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 3H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.07-3.18 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.66-5.86 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 9.91-10.02 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 479.2$.

實施例 49：1-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙醯氧基)-2-甲基丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-49)



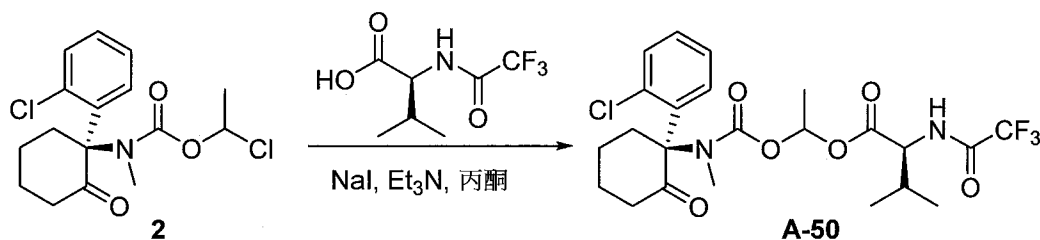
【0266】向化合物 **7** (93 mg, 0.25 mmol)、NaI (39 mg, 0.26 mmol) 和 2-(2,2,2-三氟-乙醯胺基)乙酸 (128 mg, 0.75 mmol) 的丙酮 (3 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.17 mL, 1.25 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/1) 洗脫而純化，得到 51 mg (40% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-49**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.80-1.08 (m, 6H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.93-2.15 (m, 2H), 2.28-2.41 (m, 2H),

2.64-2.72 (m, 1H), 2.96-2.99 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 10.01 (br. s, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 507.4$.

實施例 50： 1-((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3-甲基丁醯氧基)乙基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-50**)



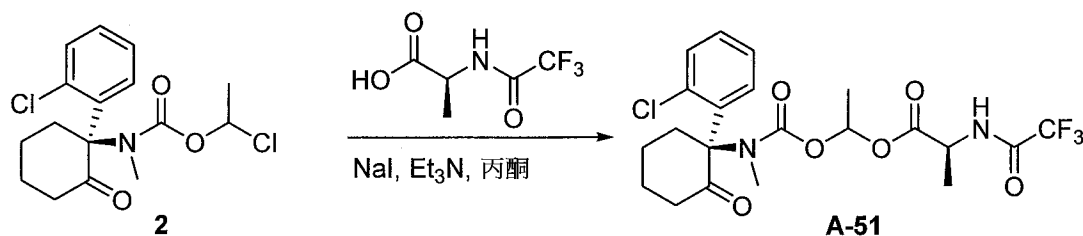
【0267】向化合物 **2** (103 mg, 0.3 mmol)、NaI (47 mg, 0.315 mmol) 和 (*S*)-2-(2,2,2-三氟-乙醯胺基)-3-甲基丁酸 (192 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 17/3) 洗脫而純化，得到 128 mg (82% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-50**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 0.82$ - 0.99 (m, 6H), 1.38-1.55 (m, 3H), 1.56-1.78 (m, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H),

2.10-2.20 (m, 1H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.05-3.16 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.91-7.01 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 9.76-9.88 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 521.5$.

實施例 51： 1-((*S*)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)丙醯氧基)乙基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-51**)



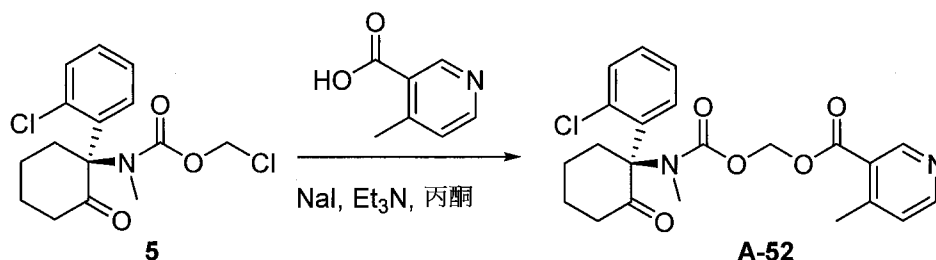
【0268】向化合物 **2** (103 mg, 0.3 mmol)、NaI (47 mg, 0.315 mmol) 和 (*S*)-2-(2,2,2-三氟-乙醯胺基)丙酸 (167 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 4/1) 洗脫而純化，得到 81 mg (55% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-51**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 1.32$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.40-1.58 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.95-2.98 (m,

3H), 3.10-3.19 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 6.66 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.91-7.00 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 9.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 493.4$.

實施例 52：(4-甲基吡啶-3-羧基氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-52)



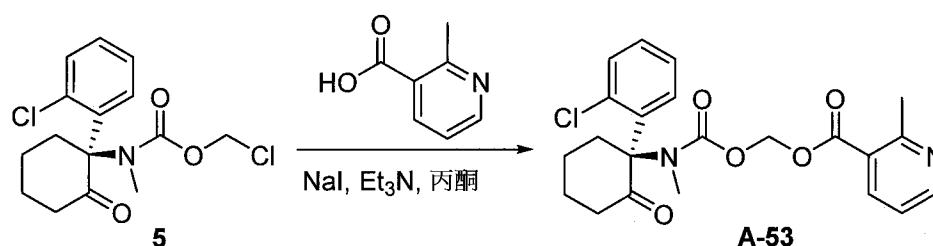
【0269】向化合物 **5** (100 mg, 0.3 mmol)、NaI (90 mg, 0.6 mmol)和 4-甲基吡啶-3-甲酸(123 mg, 0.9 mmol)的丙酮(4 mL)溶液中加入 Et_3N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL)中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 3/2)洗脫而純化，得到 45 mg (35%產率)為白色固體的標題化合物(A-52)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.62$ -1.77 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 5.80-6.12 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 5.0$

Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 431.1$.

實施例 53：(2-甲基吡啶-3-羧基氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-53)

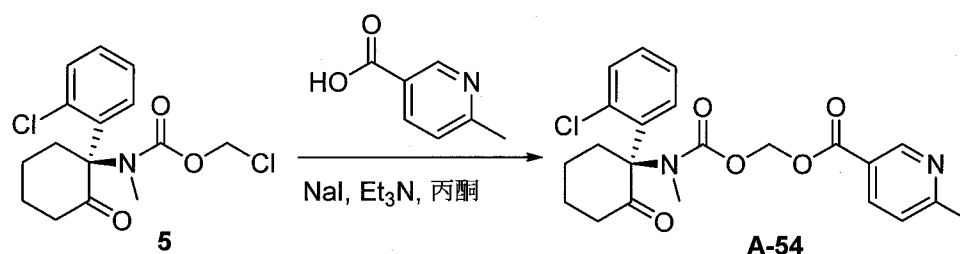


【0270】向化合物 **5** (100 mg, 0.3 mmol)、NaI (90 mg, 0.6 mmol) 和 2-甲基吡啶-3-甲酸 (123 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/2) 洗脫而純化，得到 56 mg (43% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-53**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1.62\text{--}1.77$ (m, 3H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.07-3.16 (m, 1H), 5.80-6.08 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 8.12-8.22 (m, 1H), 8.65-8.70 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 431.1$.

實施例 54：(6-甲基吡啶-3-羧基氧基)甲基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-54)

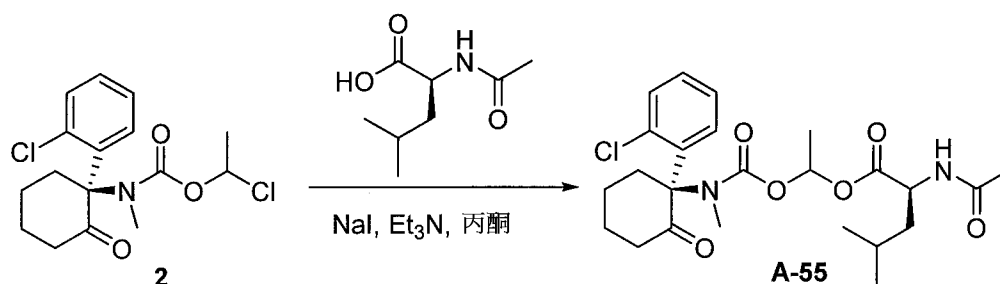


【0271】向化合物 **5** (100 mg, 0.3 mmol)、NaI (90 mg, 0.6 mmol) 和 6-甲基吡啶-3-甲酸 (123 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/0 至 3/2) 洗脫而純化，得到 44 mg (34% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-54**)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.61-1.76 (m, 3H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 5.82-6.08 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 8.12-8.24 (m, 1H), 8.97 (s, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 431.1.

實施例 55：1-((S)-2-乙醯胺基-4-甲基戊醯氧基)乙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-55)

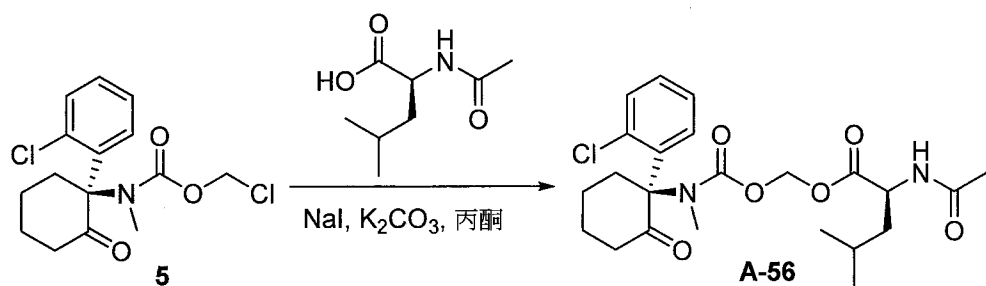


【0272】向化合物 **2** (103 mg, 0.3 mmol)、NaI (47 mg, 0.315 mmol) 和 (*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊酸 (156 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 11/9) 洗脫而純化，得到 102 mg (71% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-55**)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.79-0.91 (m, 6H), 1.36-1.77 (m, 9H), 1.84 (s, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.94-2.96 (m, 3H), 3.06-3.16 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 481.1.

實施例 56：((*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊醯氧基)甲基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-56**)

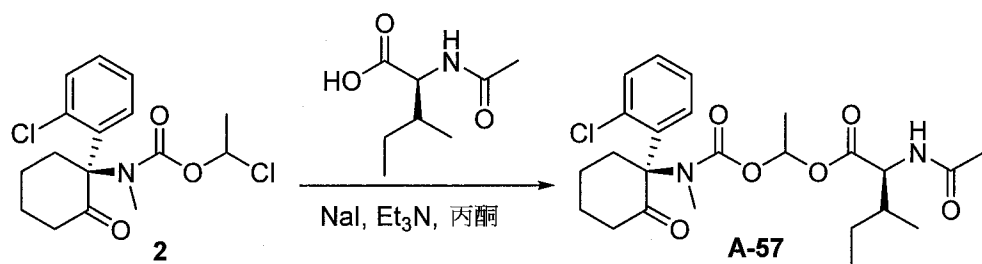


【0273】向化合物 **5** (100 mg, 0.3 mmol)、NaI (90 mg, 0.6 mmol) 和 (*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊酸 (156 mg, 0.9 mmol) 的丙酮 (4 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol)。反應加熱至 $70^\circ C$ 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/2) 洗脫而純化，得到 120 mg (86% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-56**)。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40-1.59 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.17 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 5.62-5.80 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 467.2$.

實施例 57：1-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸酯 (**A-57**)

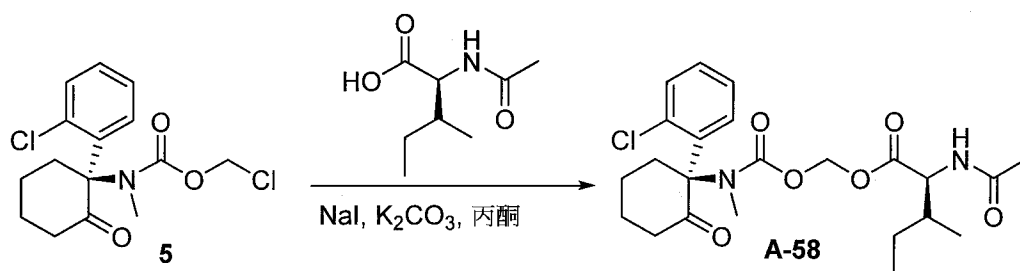


【0274】向化合物**2** (100 mg, 0.29 mmol)、NaI (87 mg, 0.58 mmol)和(2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊酸(151 mg, 0.87 mmol)的丙酮(4 mL)溶液中加入Et₃N (0.163 mL, 1.17 mmol)。反應加熱至70℃持續1 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用H₂O (5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至2/3)洗脫而純化，得到88 mg (63%產率)為白色固體的標題化合物(**A-57**)。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.65-0.78 (m, 2H), 0.78-0.89 (m, 4H), 1.12-1.21 (m, 1H), 1.28-1.59 (m, 4H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 3H), 3.04-3.20 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 1H), 6.62-6.74 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 1H), 8.09-8.22 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 481.2.

實施例 58：((2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊醯氧基)甲基(5*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(**A-58**)

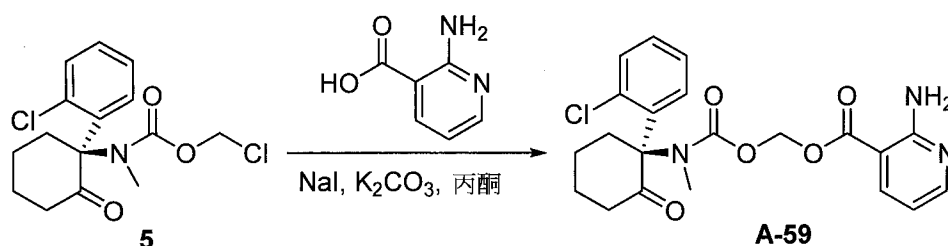


【0275】向化合物**5** (100 mg, 0.30 mmol)、NaI (91 mg, 0.60 mmol)和(2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊酸(157 mg, 0.91 mmol)的丙酮(4 mL)溶液中加入K₂CO₃ (209 mg, 1.51 mmol)。反應加熱至70℃持續1 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/2)洗脫而純化，得到130 mg (92%產率)為白色固體的標題化合物(**A-58**)。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.79-0.92 (m, 6H), 1.17-1.28 (m, 1H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.56-1.81 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.19 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 5.64-5.83 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 8.19-8.29 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 467.2.

實施例 59：(*S*)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基 2-胺基菸鹼酸酯(**A-59**)

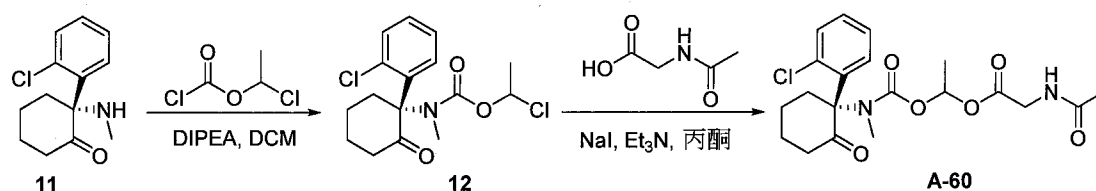


【0276】向化合物 **5** (100 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 2-氨基吡啶-3-甲酸 (63 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 $70^\circ C$ 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/3) 洗脫而純化，得到 40 mg (60% 產率) 為淡黃色泡沫的標題化合物 (**A-59**)。

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.59-1.76 (m, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 1H), 5.80-6.04 (m, 2H), 6.63-6.71 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 1.9, 4.6 Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 432.0$.

實施例 60：1-(2-乙醯胺基乙醯氧基)乙基 (R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基-甲基胺甲酸酯 (A-60)



【0277】在0℃，向*R*-K他命 **11** (1.0 g, 4.2 mmol)和DIPEA (1.36 g, 10.5 mmol)的DCM (42 mL)溶液中緩慢加入氯甲酸1-氯乙酯(1.50 g, 10.5 mmol)。反應在25℃攪拌1.5 h。反應用DCM (10 mL)稀釋，並用水(20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油。該油用冰MeOH稀釋並過濾，得到1.14 g (80%產率)為白色固體的化合物**12**。

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.60-1.96 (m, 6H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.30-2.56 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 3H), 3.24-3.39 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 1H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H).

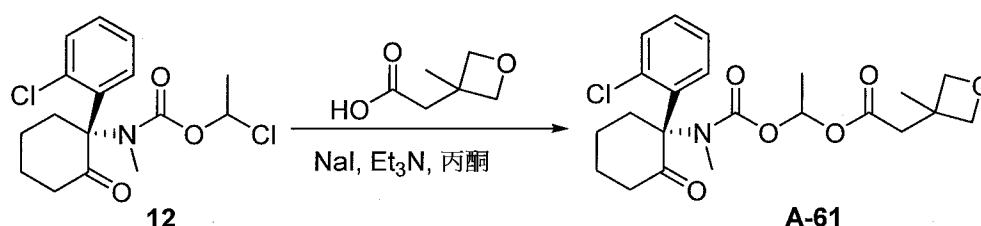
【0278】向化合物**12** (52 mg, 0.15 mmol)、NaI (24 mg, 0.16 mmol)和乙醯甘胺酸(53 mg, 0.45 mmol)的丙酮(1 mL)溶液中加入Et₃N (0.1 mL, 0.75 mmol)。反應加熱至70℃持續16 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (10 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)和鹽水(10 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/0至1/2)洗脫而純化，得到39 mg (61%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-60)。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.36-1.56 (m, 3H), 1.60-1.78 (m, 3H), 1.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.06-3.20 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.81-3.94 (m,

1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 8.28-8.37 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 425.2$.

實施例 61：1-(2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙醯氧基)乙基 (R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-61)

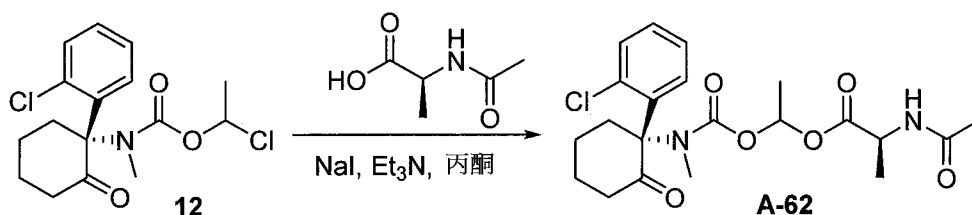


【0279】向化合物 **12** (121 mg, 0.35 mmol)、NaI (105 mg, 0.7 mmol) 和 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸 (137 mg, 1.05 mmol) 的丙酮 (5 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (242 mg, 1.75 mmol)。反應加熱至 $70^\circ C$ 持續 4 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用 H_2O (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/1) 洗脫而純化，得到黃色油。加入乙醚 (3 mL)，過濾，及用冷乙醚洗滌固體，得到的 15 mg (10% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-61**)。

1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ = 1.38 (s, 3H), 1.41-1.64 (m, 3H), 1.72-1.88 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.32-3.34 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 2H), 4.57-4.64 (m, 2H), 6.68-6.75 (m, 1H), 7.01-7.15 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 438.2$.

實施例 62：1-((*S*)-2-乙醯胺基丙醯氧基)乙基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-62)



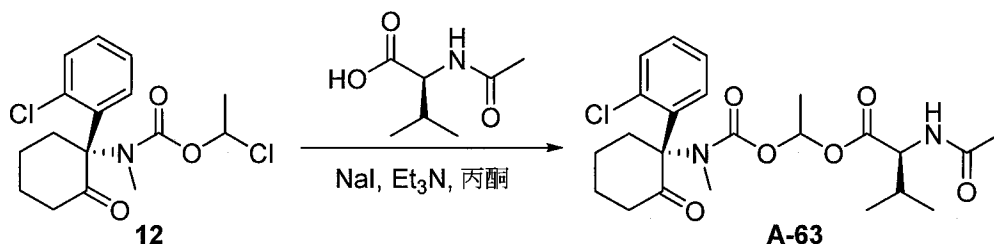
【0280】向化合物 **12** (52 mg, 0.15 mmol)、NaI (24 mg, 0.16 mmol) 和 (*S*)-2-乙醯胺基丙酸 (59 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (1 mL) 溶液中加入 Et_3N (0.1 mL, 0.75 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 16 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/1) 洗脫而純化，得到 47 mg (72% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-62**)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.15-1.30 (m, 3H), 1.34-1.58 (m, 3H), 1.60-1.77 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.06-3.20 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.25-8.37 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 439.3$.

實施例 63：1-((*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁醯氧基)乙基 (*R*)-

1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-63)

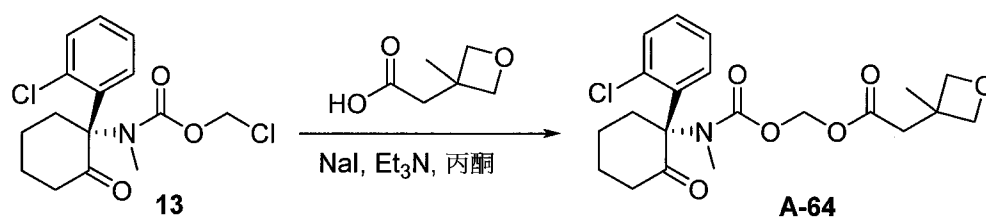


【0281】向化合物**12** (52 mg, 0.15 mmol)、NaI (24 mg, 0.16 mmol)和(*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁酸(72 mg, 0.45 mmol)的丙酮(1 mL)溶液中加入Et₃N (0.1 mL, 0.75 mmol)。反應加熱至70℃持續16 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至1/1)洗脫而純化，得到49 mg (70%產率)為白色泡沫的標題化合物(**A-63**)。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.82-0.93 (m, 6H), 1.36-1.56 (m, 3H), 1.60-1.77 (m, 3H), 1.88 (d, *J* = 21.0 Hz, 3H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 3H), 3.06-3.20 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 1H), 6.55-6.70 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 467.2.

實施例 64：(2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙醯氧基)甲基(*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-64)

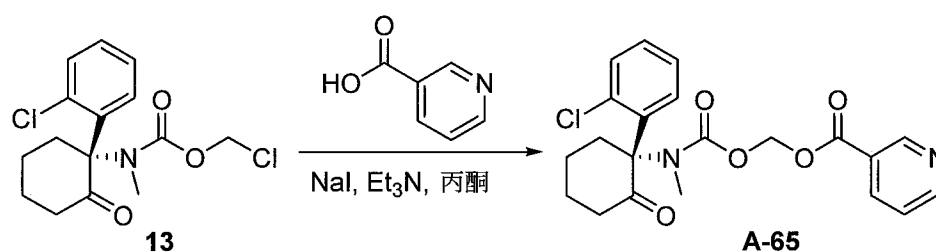


【0282】向化合物**13** (152 mg, 0.46 mmol)、NaI (138 mg, 0.92 mmol)和2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸 (120 mg, 0.92 mmol)的丙酮(3 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (254 mg, 1.84 mmol)。反應加熱至70℃持續1 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至1/2)洗脫而純化，得到74 mg (38%產率)為無色油的標題化合物(**A-64**)。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.32 (s, 3H), 1.60-1.79 (m, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.62-5.74 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 424.2$.

實施例 65：(菸鹼鹽氧基)甲基 (*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(**A-65**)

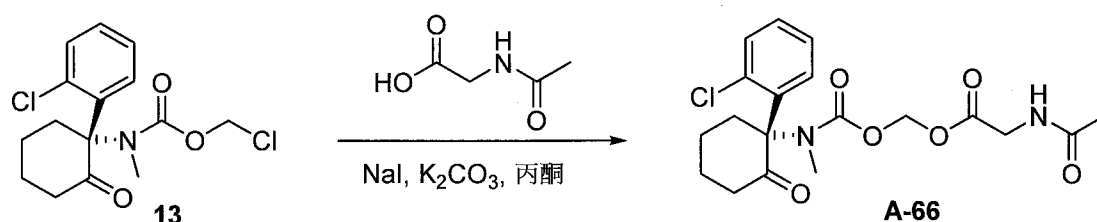


【0283】向 **13** (495 mg, 1.5 mmol)、NaI (450 mg, 3.0 mmol) 和 菸鹼酸 (554 mg, 4.5 mmol) 的丙酮 (18 mL) 溶液中加入 Et₃N (1.05 mL, 7.5 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (3/2) 洗脫而純化，得到 188 mg (30% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-65**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.60-1.77 (m, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 5.88-6.08 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.86-8.90 (m, 1H), 9.07-9.13 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 417.2.

實施例 66：(2-乙醯胺基乙醯氧基)甲基 1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基-甲基胺甲酸酯 (**A-66**)

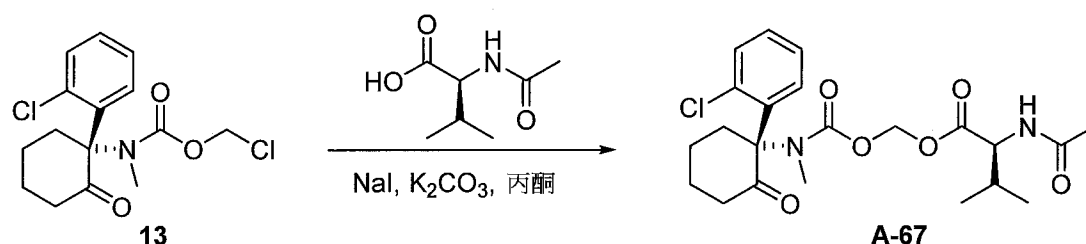


【0284】向 **13** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 2-乙醯胺基乙酸 (53.2 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 $70^\circ C$ 持續 3 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/4) 洗脫而純化，得到 17 mg (27% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-66**)。

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 1.62-1.77 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.79-3.93 (m, 2H), 5.62-5.79 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 411.2$.

實施例 67：((*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁醯氧基)甲基 1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-67**)

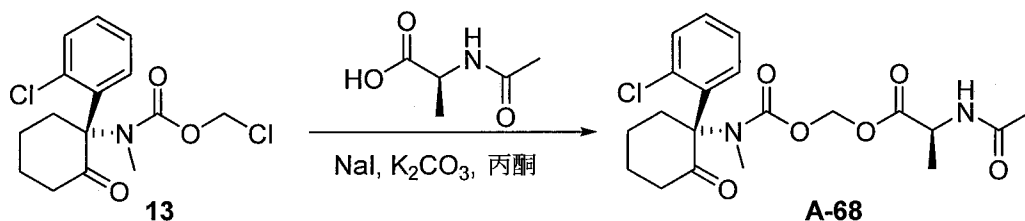


【0285】向化合物 **13** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 (*S*)-2-乙醯胺基-3-甲基丁酸 (72 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 3 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 1/4) 洗脫而純化，得到 56 mg (82% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-67**)。

1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 0.89-0.96 (m, 6H), 1.59-1.78 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 5.66-5.83 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 453.2$.

實施例 68：((*S*)-2-乙醯胺基丙醯氧基)甲基 (*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-68**)



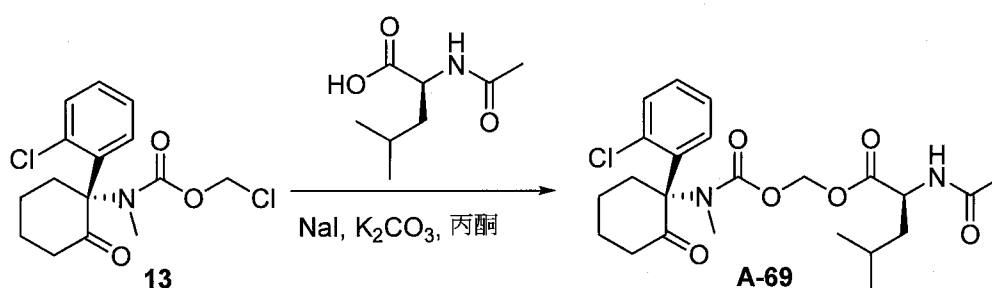
【0286】向 **13** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (46 mg, 0.30 mmol) 和 (*S*)-2-乙醯胺基丙酸 (60 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至

70℃ 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 13/7) 洗脫而純化，得到 54 mg (84% 產率) 為白色泡沫的標題化合物 (**A-68**)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.22-1.33 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.07-3.16 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 5.65-5.78 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 425.2.

實施例 69：((*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊醯氧基)甲基 (*R*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-69**)



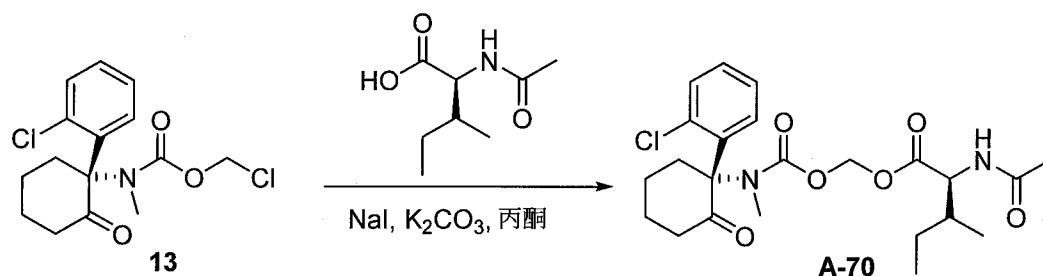
【0287】向化合物 **13** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.3 mmol) 和 (*S*)-2-乙醯胺基-4-甲基戊酸 (78 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (104 mg, 0.75 mmol)。反應加熱至 70℃ 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5

mL)洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/2)洗脫而純化，得到 55 mg (79%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-69)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 5.65-5.80 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 8.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.2$.

實施例 70：((2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊醯氧基)甲基 1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯(A-70)



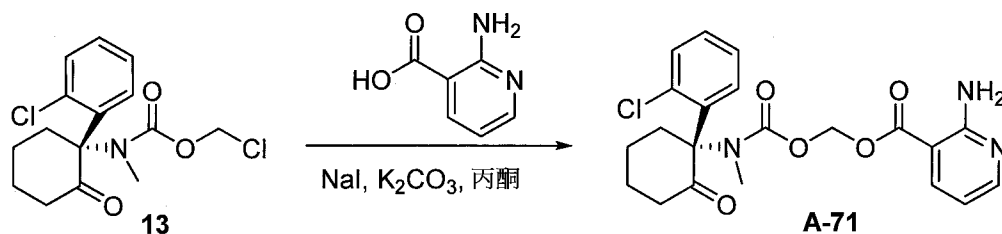
【0288】向化合物 **13** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 (2*S*,3*R*)-2-乙醯胺基-3-甲基戊酸 (79 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/2)洗脫而純

化，得到 60 mg (85%產率)為白色泡沫的標題化合物(A-70)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.81-0.92 (m, 6H), 1.18-1.26 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.59-1.81 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 5.66-5.82 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.1$.

實施例 71：(R)-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)甲基 2-胺基菸鹼酸酯(A-71)

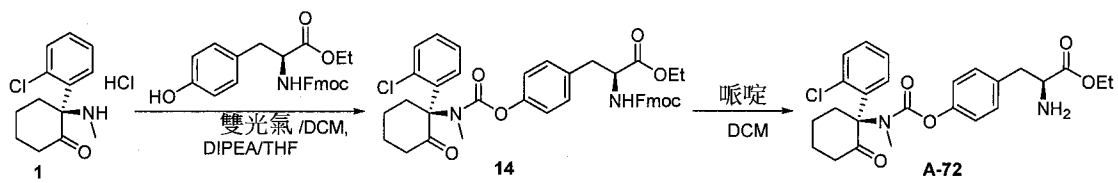


【0289】向化合物 **13** (50 mg, 0.15 mmol)、NaI (45 mg, 0.30 mmol) 和 2-胺基吡啶-3-甲酸 (63 mg, 0.45 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (105 mg, 0.76 mmol)。反應加熱至 70°C 持續 1 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/3) 洗脫而純化，得到 42 mg (64%產率) 為淡黃色泡沫的標題化合物(A-71)。

¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): 1.59-1.76 (m, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 1H), 5.81-6.05 (m, 2H), 6.63-6.71 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.99-8.08 (m, 1H), 8.26 (dd, *J* = 1.9, 4.6 Hz, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 432.1.

實施例 72： (*S*)-2-((((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(4-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)苯基)丙酸乙酯 (A-72)



【0290】在0℃，向雙光氣(237 mg，1.2 mmol)的DCM (12 mL)溶液中緩慢加入((((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)-*L*-酪胺酸乙酯(863 mg，2 mmol)的DCM (12 mL)溶液，然後在0℃在30 min內滴加DIPEA (1.05 mL，6 mmol)的THF (24 mL)溶液。反應在0℃攪拌30 min，然後加入化合物1 (274 mg，1 mmol)和DIPEA (0.18 mL，1 mmol)的DCM (15 mL)溶液。反應溫至25℃並攪拌16 h。反應倒入H₂O (50 mL)中並用DCM (50 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至4/1)洗脫而純化，得到590 mg (85%產率)為白色泡沫的化合物

14。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.75 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.01-3.04 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.16-4.27 (m, 4H), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.25-7.42 (m, 8H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86-7.89 (m, 3H).

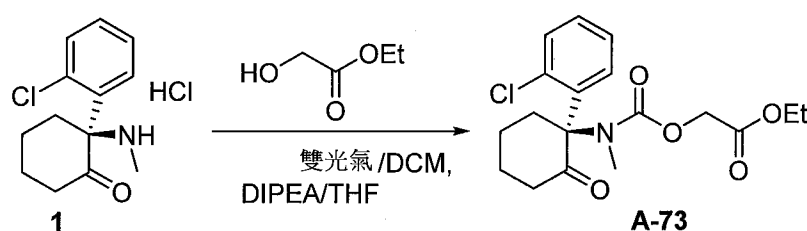
MS (ESI): [M + H]⁺ = 695.5.

【0291】向化合物 **14** (150 mg, 0.22 mmol) 的 DCM (4.5 mL) 溶液中加入哌啶 (0.21 mL, 2.2 mmol)。反應在 25 °C 攪拌 3 h。反應用 H₂O (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用 DCM/MeOH (100% DCM 至 97/3) 洗脫而純化，得到 75 mg (74% 產率) 為黃色膠的標題化合物 (**A-72**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.73-1.77 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.39-2.42 (m, 2H), 2.73-2.85 (m, 3H), 3.13 (s, 4H), 3.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.02-7.19 (m, 5H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 473.1.

實施例 73：(*S*)-2-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯 (**A-73**)

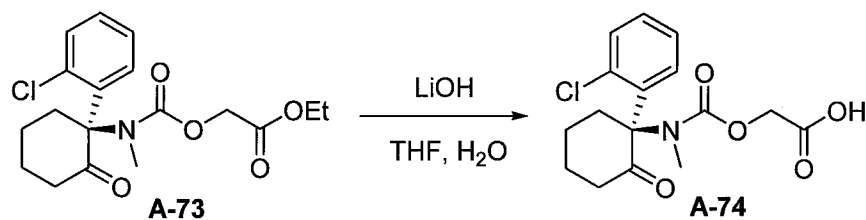


【0292】在0℃，向雙光氣(119 mg，0.6 mmol)的DCM (6 mL)溶液中緩慢加入2-羥基乙酸乙酯(104 mg，1 mmol)的DCM (6 mL)溶液，然後在0℃在30 min內滴加DIPEA (0.52 mg，3 mmol)的THF (6 mL)溶液。反應在0℃攪拌1 h，然後加入化合物**1** (137 mg，0.5 mmol)和DIPEA (0.087 mL，0.5 mmol)的DCM (6 mL)溶液。反應溫至25℃並攪拌16 h。反應倒入H₂O (20 mL)中並用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至2/1)洗脫而純化，得到70 mg (38%產率)為白色固體的標題化合物(**A-73**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.68 (t, *J* = 11.0 Hz, 3H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.63-2.65 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 368.3.

實施例 74：(S)-2-(((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)乙酸(**A-74**)

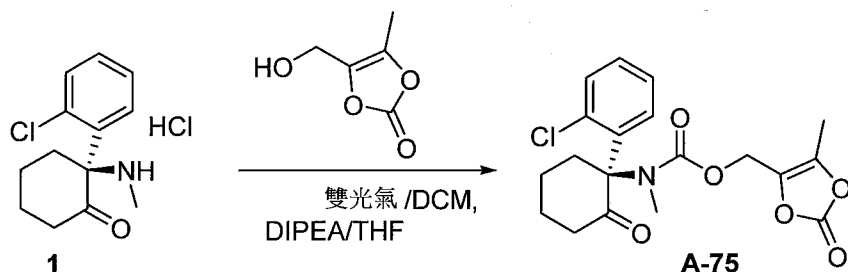


【0293】在0℃，向化合物(A-73) (74 mg, 0.2 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中加入 LiOH 水溶液 (0.5 mL, 1 M)。反應在 25℃ 攪拌 1.5 h 然後濃縮。混合物用 H₂O (3 mL) 稀釋並用 HCl 水溶液 (1M) 調節至 pH=3，然後用 DCM (5 mL) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到 50 mg (74% 產率) 為白色泡沫的標題化合物(A-74)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.68-1.72 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 4.55-4.90 (m, 2H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 340.2.

實施例 75：(5-甲基-2-側氧基-1,3-二噁呢-4-基)甲基 (S)-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)-(甲基)胺甲酸酯(A-75)



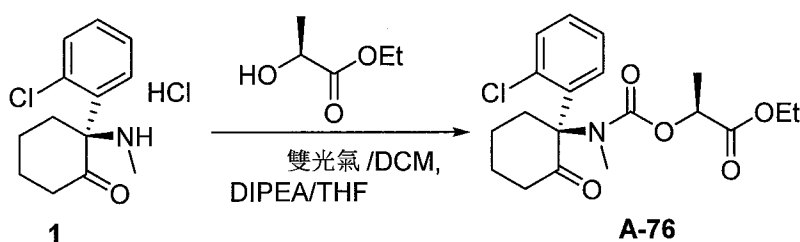
【0294】在0℃，向雙光氣 (119 mg, 0.6 mmol) 的 DCM (6 mL) 溶液中緩慢加入 4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二噁呢-2-酮 (130 mg, 1 mmol) 的 DCM (6 mL) 溶液，然後在 0℃ 在 30

min內滴加 DIPEA (0.52 mg, 3 mmol) 的 THF (6 mL) 溶液。反應在 0°C 攪拌 1 h，然後加入化合物 **1** (137 mg, 0.5 mmol) 和 DIPEA (0.087 mL, 0.5 mmol) 的 DCM (6 mL) 溶液。反應溫至 25°C 並攪拌 16 h。反應倒入 H₂O (20 mL) 中並用 DCM (20 mL×2) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/1) 洗脫而純化，得到 45 mg (23% 產率) 為無色油的標題化合物 (**A-75**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.66 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 1H).

MS (ESI): [M + Na]⁺ = 416.1.

實施例 76：(*S*)-2-((((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)-丙酸乙酯 (**A-76**)



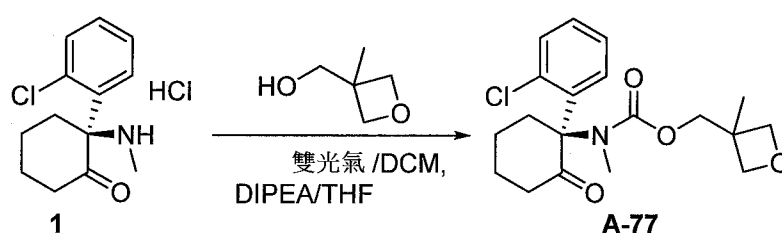
【0295】在 0°C，向雙光氣 (89 mg, 0.45 mmol) 的 DCM (4.5 mL) 溶液中緩慢加入 (*S*)-乙基 2-羥基丙酸酯 (89 mg, 0.75 mmol) 的 DCM (4.5 mL) 溶液，然後在 0°C 在 30 min 內滴加 DIPEA (0.4 mL, 2.25 mmol) 的 THF (9 mL) 溶液。反應在 0°C 攪拌 2 h，然後加入化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol) 和

DIPEA (0.044 mL, 0.25 mmol)的DCM (3.75 mL)溶液。反應溫至25℃並攪拌24 h。反應倒入H₂O (10 mL)中並用DCM (10 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至4/1)洗脫而純化，得到18 mg (18%產率)為淺黃色油的標題化合物(A-76)。

¹HNMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.15-1.35 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.25-2.55 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.18-3.32 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 382.2.

實施例 77：(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基 (S)-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)-胺甲酸酯(A-77)



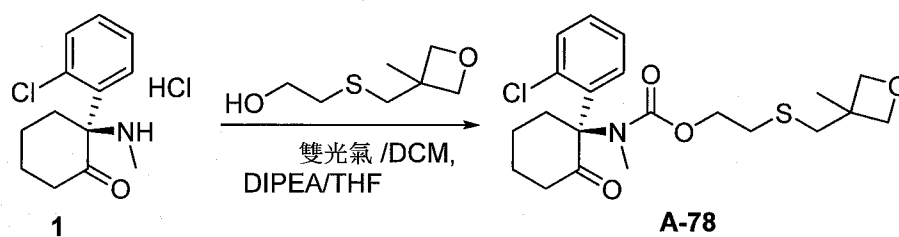
【0296】 在0℃，向雙光氣(59 mg, 0.3 mmol)的DCM (3 mL)溶液中緩慢加入(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲醇(51 mg, 0.5 mmol)的DCM (3 mL)溶液，然後在0℃在30 min內滴加DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)的THF (6 mL)溶液。反應在0℃攪拌2 h，然後加入化合物**1** (46 mg, 0.17 mmol)和

DIPEA (0.029 mL, 0.17 mmol)的DCM (3 mL)溶液。反應溫至25℃並攪拌24 h。反應倒入H₂O (20 mL)中並用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/1)洗脫而純化，得到46 mg (76%產率)為淺黃色油的標題化合物(A-77)。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.04-1.24 (m, 3H), 1.58-1.79 (m, 3H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.08-3.18 (m, 1H), 4.02-4.47 (m, 6H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 366.1.

實施例 78： 2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)硫基)乙基 (S)-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酸酯 (A-78)



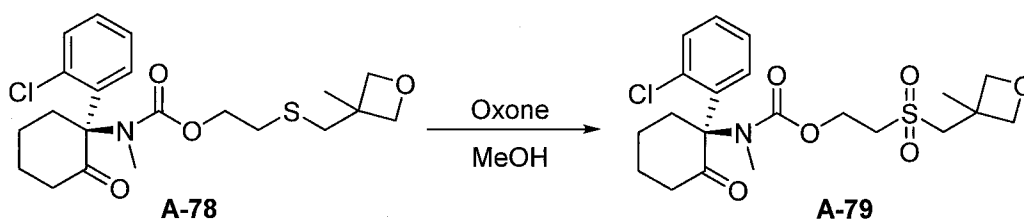
【0297】 在0℃，向雙光氣(356 mg, 1.8 mmol)的DCM (18 mL)溶液中緩慢加入2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)硫基)乙醇(486 mg, 3 mmol)的DCM (18 mL)溶液，然後在0℃在30 min內滴加DIPEA (1.57 mL, 9 mmol)的THF (36 mL)溶液。反應在0℃攪拌2 h然後加入化合物1 (273 mg, 1.0 mmol)和DIPEA (0.175 mL, 1.0 mmol)的DCM (15 mL)

溶液。反應溫至25℃並攪拌24 h。反應倒入H₂O (20 mL)中並用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至3/1)洗脫而純化，得到238 mg (56%產率)為黃色油的標題化合物(A-78)。

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 1.36 (s, 3H), 1.73-1.90 (m, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.71-2.99 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 4.20-4.37 (m, 4H), 4.45-4.52 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 425.9.

實施例 79：2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)磺醯基)乙基 (S)-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酸酯(A-79)



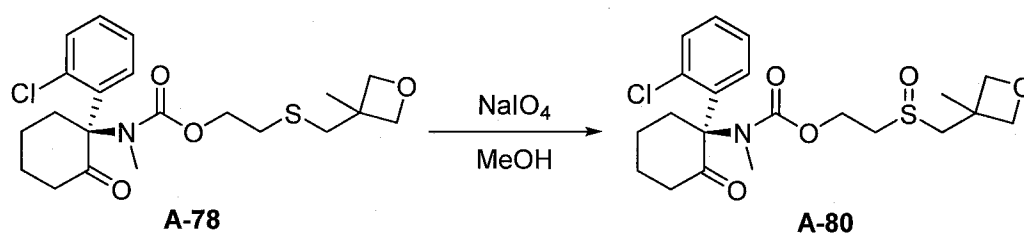
【0298】在0℃，向化合物(A-78) (33 mg, 0.08 mmol)的MeOH (0.3 mL)溶液中滴加Oxone (96 mg, 0.16 mmol)的H₂O (0.3 mL)溶液。反應在25℃攪拌16 h。將反應濃縮並重新溶解在DCM (5 mL)中，用H₂O (5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/2)洗脫而純化，得到17 mg (47%產率)為白色泡沫的

標題化合物(A-79)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.32 (s, 3H), 1.61-1.81 (m, 4H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.15-3.80 (m, 5H), 4.26 (s, 2H), 4.56-4.62 (m, 4H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 457.5$.

實施例 80：2-(((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基)亞磺醯基)乙基 ((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酸酯 (A-80)



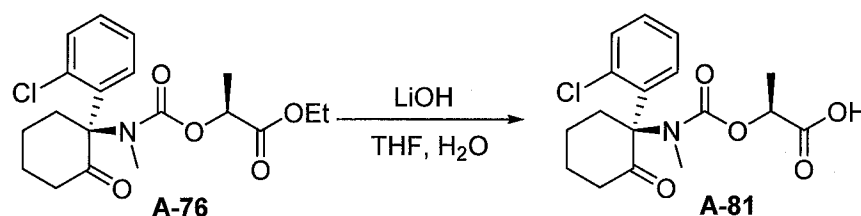
【0299】在0℃，向化合物(A-78) (85 mg, 0.2 mmol) 的 MeOH (0.8 mL) 溶液中滴加 NaIO₄ (43 mg, 0.2 mmol) 的 H₂O (0.4 mL) 溶液。反應在25℃攪拌3 h。將反應濃縮並重新溶解在 DCM (5 mL) 中，用 H₂O (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用 DCM/MeOH (100% DCM至97/3) 洗脫而純化，得到79 mg (89%產率) 為白色泡沫的化合物(A-80)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD₃OD) δ = 1.48-1.62 (m, 3H), 1.71-1.91 (m, 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.33--2.52 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 1H), 2.88-3.29 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.30-

3.38 (m, 2H), 4.33-4.58 (m, 4H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.71-4.81 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 442.0$.

實施例 81： (S)-2-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲鹽基)氧基)丙酸 (A-81)



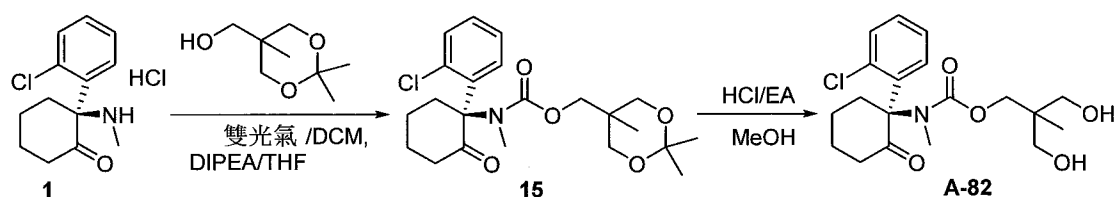
【0300】在0℃，向化合物(A-76) (46 mg, 0.12 mmol) 的 THF (1.8 mL) 溶液中加入 LiOH 水溶液 (0.3 mL, 1 M)。反應在 25℃ 攪拌 4 h 然後濃縮。混合物用稀釋 H₂O (3 mL) 稀釋並用 HCl 水溶液 (1M) 調節至 pH=3，然後用 DCM (5 mL) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到 16 mg (37% 產率) 為白色固體的標題化合物 (A-81)。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.43-1.59 (m, 3H), 1.70-1.86 (m, 4H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 1H), 4.95 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 354.4$.

實施例 82： 3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙基 (S)-(1-(2-氯

苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酸酯(A-82)



【0301】在 0℃，向雙光氣 (267 mg，1.35 mmol) 的 DCM (13.5 mL) 溶液中緩慢加入 (2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-基) 甲醇 (361 mg，2.25 mmol) 的 DCM (13.5 mL) 溶液，然後在 0℃ 在 30 min 內滴加 DIPEA (1.18 mL，6.75 mmol) 的 THF (27 mL) 溶液。反應在 0℃ 攪拌 2 h，然後加入化合物 **1** (206 mg，0.75 mmol) 和 DIPEA (0.131 mL，0.75 mmol) 的 DCM (11 mL) 溶液。反應溫至 25℃ 並攪拌 16 h。反應倒入 H₂O (20 mL) 中並用 DCM (20 mL×2) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (9/1) 洗脫而純化，得到 141 mg (44% 產率) 為白色泡沫的化合物 **15**。

¹H NMR (500 MHz，丙酮-*d*₆) δ = 1.29 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.72-1.86 (m, 3H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.34 (m, 1H), 3.40-3.80 (m, 5H), 4.01-4.24 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 424.3.

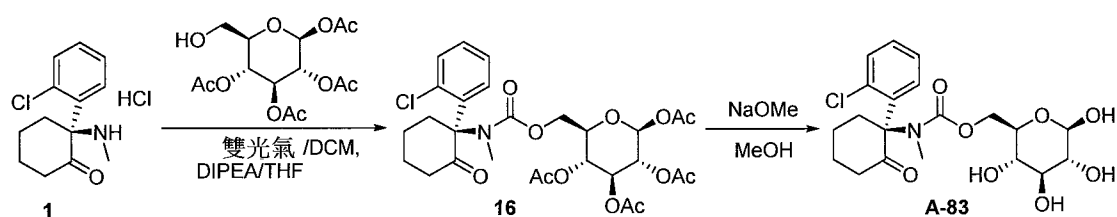
【0302】向化合物 **15** (140 mg，0.33 mmol) 的 MeOH (28 mL) 溶液中加入 HCl 溶液 (0.42 mL，0.2 M 於 EA 中)。反應在 25℃ 攪拌 2 h。將反應濃縮且然後在矽膠柱上用己烷

/EA (1/1)洗脫而純化，得到116 mg (92%產率)為白色泡沫的標題化合物(**A-82**)。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 0.86 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.25-3.85 (m, 6H), 4.00-4.20 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 384.3.

實施例 83： ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5,6-四羥基四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲基 ((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酸酯 (**A-83**)



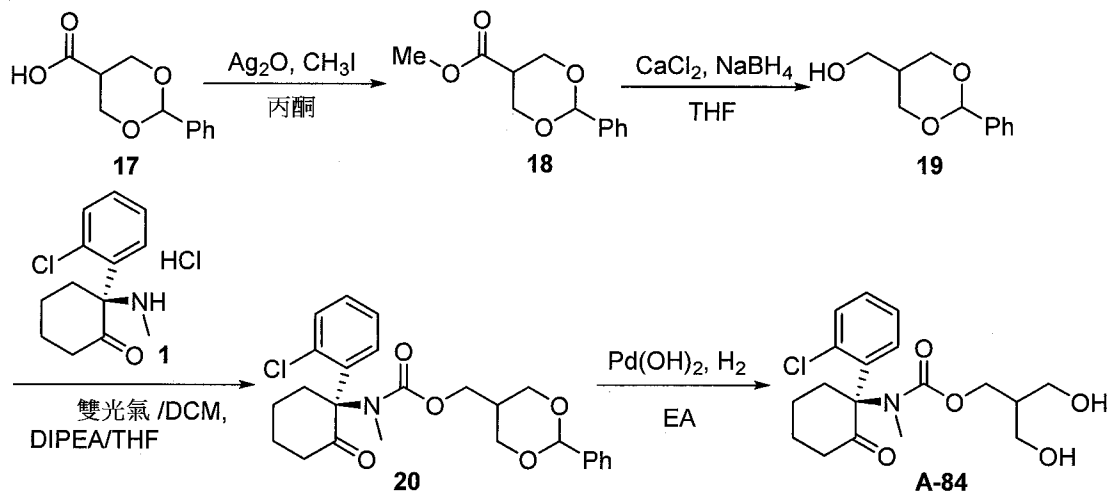
【0303】在0℃，向雙光氣(267 mg, 1.35 mmol)的DCM (13.5 mL)溶液中緩慢加入1,2,3,4-四-*O*-乙醯基-β-D-葡萄糖吡喃糖(361 mg, 2.25 mmol)的DCM (13.5 mL)溶液，然後在0℃在30 min內滴加DIPEA (1.18 mL, 6.75 mmol)的THF (27 mL)溶液。反應在0℃攪拌2 h，然後加入化合物**1** (206 mg, 0.75 mmol)和DIPEA (0.131 mL, 0.75 mmol)的DCM (11 mL)溶液。反應溫至25℃並攪拌16 h。反應倒入H₂O (20 mL)中並用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到粗製油**16**，其直接用於下面反應。

【0304】在25℃，向化合物**16**的MeOH (40 mL)溶液中加入3% NaOMe (於MeOH中，0.9 mL)。反應在25℃攪拌2 h然後用Dowex® 50WX4氫型調節至pH=3，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用DCM/MeOH (100% DCM至9/1)洗脫而純化，得到40 mg (12%產率)為白色固體的標題化合物(**A-83**)。

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.73-1.91 (m, 3H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 0.6H), 3.36-3.43 (m, 2.4H), 3.44-3.52 (m, 0.4H), 3.63-3.73 (m, 0.6H), 3.88-4.02 (m, 0.6H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 1.4H), 4.56-4.66 (m, 0.4H), 5.08-5.16 (m, 0.6H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 444.4.

實施例 84：3-羥基-2-(羥基甲基)丙基 (S)-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲酸酯(**A-84**)



【0305】向化合物 **17** (1.0 g, 4.8 mmol) 的丙酮 (25.5 mL) 溶液中加入 CH_3I (1.01 g, 71.1 mmol) 和 Ag_2O (1.16 g, 5.0 mmol)。懸浮液在 25°C 攪拌 16 h。反應過濾通過矽藻土並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100%己烷至 95/5) 洗脫而純化，得到 965 mg (90%產率) 為白色固體的化合物 **18**。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.10-3.20 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.01 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 4.8, 11.9 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.46-7.55 (m, 2H).

【0306】向 CaCl_2 (4.3 g, 39.2 mmol) 的 THF (110 mL) 溶液中加入 NaBH_4 (3.0 g, 78.3 mmol)。反應在 25°C 攪拌 4 h，然後加入化合物 **18** (965 mg, 4.35 mmol)。反應溫至回流並攪拌 16 h。反應倒入冰水中並用 DCM 萃取。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發，得到 836 mg (99%產率) 為白色固體的化合物 **19**。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 2.15-2.30 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 4.6, 11.6 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.41-7.50 (m, 2H).

【0307】在 0°C ，向雙光氣 (267 mg, 1.35 mmol) 的 DCM (13.5 mL) 溶液中緩慢加入 **19** (437 mg, 2.25 mmol) 的 DCM (13.5 mL) 溶液，然後在 0°C 在 30 min 內滴加 DIPEA (1.18 mL, 6.75 mmol) 的 THF (27 mL) 溶液。反應在 0°C 攪拌 2 h，然後加入化合物 **1** (206 mg, 0.75 mmol) 和 DIPEA (0.131 mL, 0.75 mmol) 的 DCM (11 mL) 溶液。反應溫至 25

℃ 並攪拌 16 h。反應倒入 H₂O (20 mL) 中並用 DCM (20 mL×2) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用 DCM/EA (100% DCM 至 10/1) 洗脫而純化，得到 243 mg (71% 產率) 為白色泡沫的化合物 **20**。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.70-1.88 (m, 4H), 2.34-2.48 (m, 3H), 2.68-2.78 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.60-3.84 (m, 2H), 3.90-4.08 (m, 2H), 4.10-4.32 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 7.40-7.50 (m, 3H).

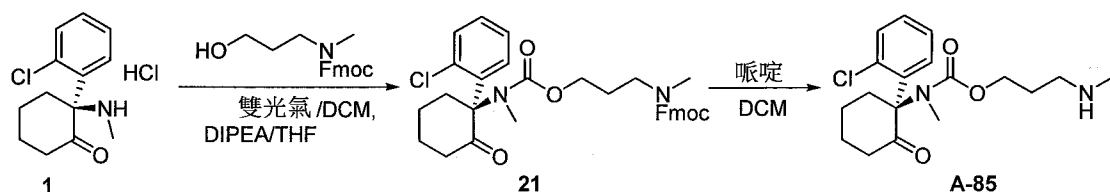
MS (ESI): [M + H]⁺ = 457.9.

【0308】向化合物 **20** (100 mg, 0.22 mmol) 的 EA (10 mL) 溶液中加入 Pd(OH)₂/C (15 mg)。反應在 25℃, H₂ 氣氛下攪拌 30 min。反應過濾通過矽藻土墊並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 EA) 洗脫而純化，得到 70 mg (86% 產率) 為淺黃色油的標題化合物 (**A-84**)。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.68-1.87 (m, 4H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.50-3.74 (m, 5H), 4.12-4.26 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 370.1.

實施例 85：3-(甲基胺基)丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-85)



【0309】在0℃，向雙光氣(89 mg，0.45 mmol)的DCM (4.5 mL)溶液中緩慢加入(9*H*-芴-9-基)甲基 3-羥丙基甲基胺甲酸酯(234 mg，0.75 mmol)的DCM (4.5 mL)溶液，然後在0℃在30 min內滴加DIPEA (0.392 mL，2.25 mmol)的THF (9.0 mL)溶液。反應在0℃攪拌1 h，然後加入化合物**1** (134 mg，0.49 mmol)和DIPEA (0.044 mL，0.25 mmol)的DCM (4.0 mL)溶液。反應溫至25℃並攪拌16 h。反應倒入H₂O (20 mL)中並用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (8/2)洗脫而純化，得到80 mg (28%產率)為白色固體的化合物**21**。

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.23-1.29 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.61-2.90 (m, 4H), 2.97-3.12 (m, 3H), 3.16-3.45 (m, 2H), 3.86-4.15 (m, 2H), 4.16-4.54 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 575.3.

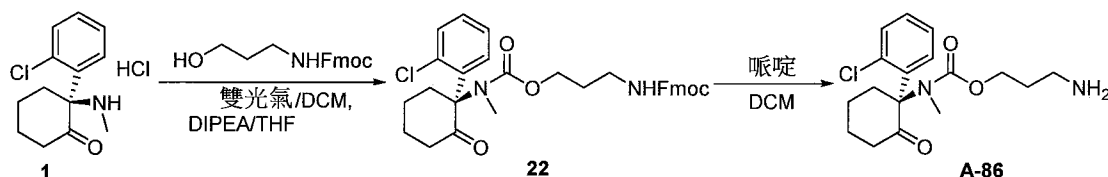
【0310】向化合物**21** (80 mg，0.139 mmol)的DCM (5 mL)溶液中加入哌啶(1 mL)。反應在25℃攪拌1.5 h。反應倒入HCl水溶液(20 mL，1 M)中並用DCM (20 mL×2)萃取。

有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 萃取，然後有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/5) 洗脫而純化，得到 28 mg (57% 產率) 為淡黃色固體的標題化合物 (**A-85**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.70-1.98 (m, 5H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.25-3.40 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 353.1$.

實施例 86：3-胺基丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (**A-86**)



【0311】在 0°C ，向雙光氣 (166 mg, 0.84 mmol) 的 DCM (9.0 mL) 溶液中緩慢加入 (9H-芴-9-基) 甲基 3-羥丙基胺甲酸酯 (414 mg, 1.39 mmol) 的 DCM (9 mL) 溶液，然後在 0°C 在 30 min 內滴加 DIPEA (0.728 mL, 4.17 mmol) 的 THF (18 mL) 溶液。反應在 0°C 攪拌 1 h，然後加入化合物 **1** (127 mg, 0.46 mmol) 和 DIPEA (0.081 mL, 0.46 mmol) 的 DCM (7.5 mL) 溶液。反應溫至 25°C 並攪拌 16 h。反應倒入 H_2O (20 mL) 中並用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取。有機層用 MgSO_4 乾

燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (8/2) 洗脫而純化，得到 74 mg (29%產率) 為白色固體的化合物 **22**。

$^1\text{HNMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.67-1.93 (m, 6H), 1.97-2.09 (m, 3H), 2.30-2.49 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.29-4.45 (m, 2H), 4.56-4.67 (m, 2H), 6.98-7.35 (m, 5H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H).

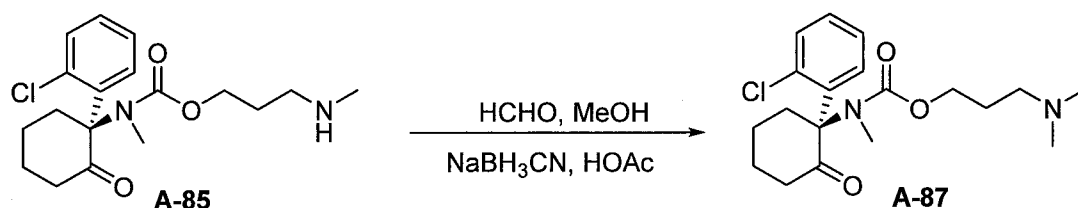
MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 561.2$.

【0312】向化合物 **22** (74 mg, 0.13 mmol) 的 DCM (3.0 mL) 溶液中加入哌啶 (1 mL)。反應在 25°C 攪拌 1.5 h。反應倒入 HCl 水溶液 (20 mL, 1 M) 中並用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取。有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 萃取，然後有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/5) 洗脫而純化，得到 30 mg (67%產率) 為黏稠固體的標題化合物 (**A-86**)。

$^1\text{HNMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.70-1.97 (m, 5H), 2.02-2.16 (m, 1H), 2.32-2.54 (m, 2H), 2.59-2.86 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 1H), 4.08-4.28 (m, 2H), 6.97-7.09 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 339.4$.

實施例 87：3-(甲基胺基)丙基 (S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基甲基胺甲酸酯 (A-87)

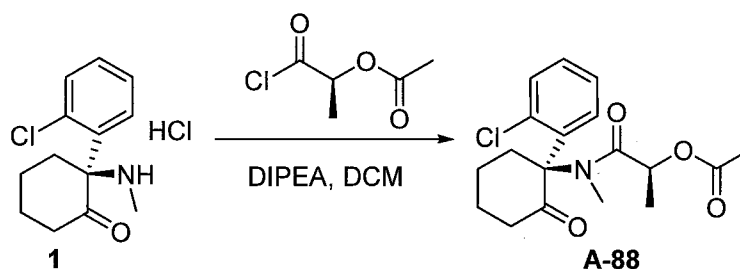


【 0313 】 在 0℃，向化合物 (A-85) (17 mg, 0.048 mmol) 的 MeOH (2.0 mL) 溶液中加入乙酸 (0.011 mL, 0.193 mmol) 和 NaBH₃CN (6.0 mg, 0.096 mmol)。反應在 0℃ 攪拌 5 min，然後加入甲醛 (0.004 mL, 0.118 mmol)。反應溫至 25℃ 並攪拌 2 h。反應倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 中並用 DCM (20 mL×2) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到 14 mg (79% 產率) 為白色固體的標題化合物 (A-87)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.70-1.82 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 9H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.27-3.38 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 367.4.

實施例 88：(S)-1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-1-側氧基丙烷-2-基 乙酸酯 (A-88)

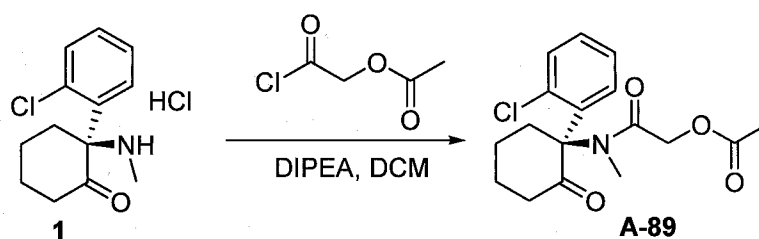


【0314】在0℃，向化合物**1** (150 mg, 0.55 mmol)和DIPEA (0.36 mL, 2.2 mmol)的DCM (3.0 mL)溶液中滴加(*S*)-1-(氯羰基)乙基 乙酸酯(0.17 mL, 1.4 mmol)。混合物溫至25℃並攪拌3 h。反應倒入飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)中並用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (85/15)洗脫而純化，得到138 mg (72%產率)為淺黃色泡沫的標題化合物(**A-88**)。

¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 5.46 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 351.9$.

實施例 89：(*S*)-2-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙基 乙酸酯(**A-89**)



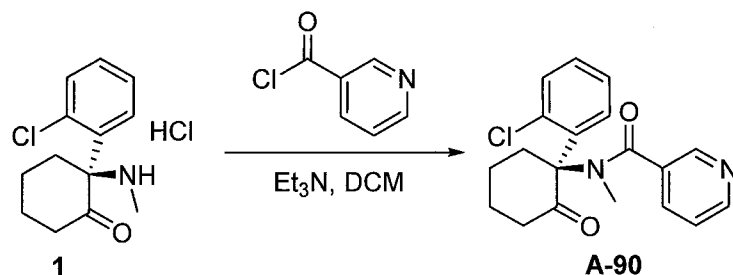
【0315】在0℃，向化合物**1** (150 mg, 0.55 mmol)和DIPEA (0.27 mL, 1.6 mmol)的DCM (3.0 mL)溶液中滴加(氯羰基)甲基 乙酸酯(0.09 mL, 0.8 mmol)。混合物溫至

25°C 並攪拌 3 h。反應倒入飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 中並用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (85/15) 洗脫而純化，得到 94 mg (51% 產率) 標為白色固體的題化合物 (**A-89**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.09-1.21 (m, 1H), 1.46-1.72 (m, 4H), 1.77-1.91 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94-3.16 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 338.1$.

實施例 90： (*S*)-*N*-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)-*N*-甲基菸鹼鹽胺 (**A-90**)

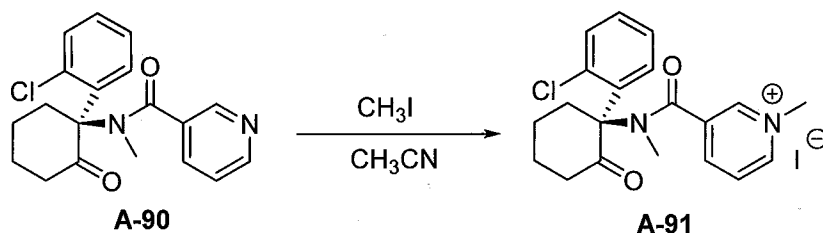


【0316】 在 0°C，向化合物 **1** (237 mg, 1 mmol) 和 Et_3N (0.63 mL, 4.5 mmol) 的 DCM (6 mL) 溶液中加入菸鹼鹽氯鹽酸鹽 (534 mg, 3 mmol)。混合物溫至 25°C 並攪拌 3 h。反應倒入飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 中並用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 3/2) 洗脫而純化，得到 274 mg (80% 產率) 為淺黃色固體的標題化合物 (**A-90**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.68-1.80 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.18-3.27 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 8.05-8.11 (m, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.82-8.86 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 343.0$.

實施例 91： (*S*)-3-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)-1-甲基吡啶-1-鎗 碘化物 (**A-91**)



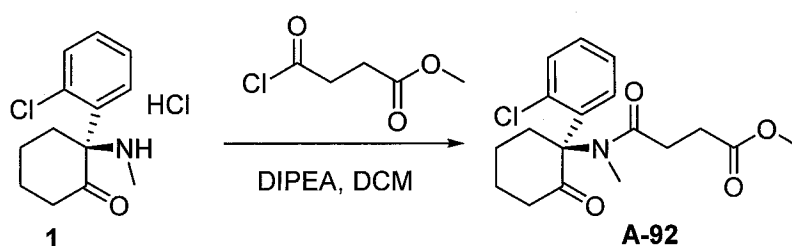
【 0317 】 向化合物 (**A-90**) (103 mg, 0.3 mmol) 的 CH_3CN (3 mL) 溶液中加入 CH_3I (0.09 mL, 1.5 mmol)。反應加熱到 80°C 持續 16 h，且在真空下除去溶劑。加入乙醚 (3 mL)，過濾，及用冷乙醚洗滌固體，得到的 111 mg (76% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-91**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.70-1.84 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.62-2.63 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 8.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.09 (d, J

= 6.1 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 357.4$.

實施例 92： (*S*)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-4-側氧基丁酸甲酯 (**A-92**)



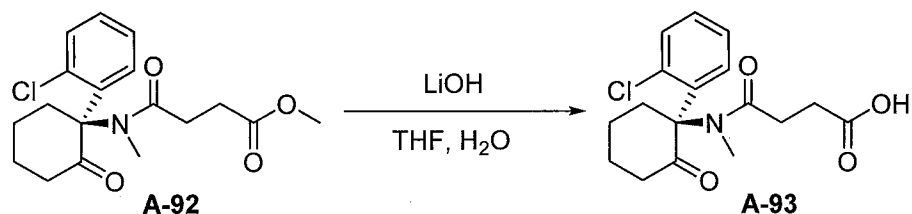
【0318】在 0℃，向化合物 **1** (150 mg, 0.55 mmol)、DIPEA (0.29 mL, 1.65 mmol) 的 DCM (3.0 mL) 溶液中滴加 3-(氯羰基)丙酸甲酯 (0.1 mL, 0.825 mmol)。反應溫至 25℃ 並攪拌 2 h。反應倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 中並用 DCM (20 mL×2) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (3/1) 洗脫而純化，得到 150 mg (78% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-92**)。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.66-1.86 (m, 4H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 352.1$.

實施例 93： (*S*)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺

基)-4-側氧基丁酸(A-93)

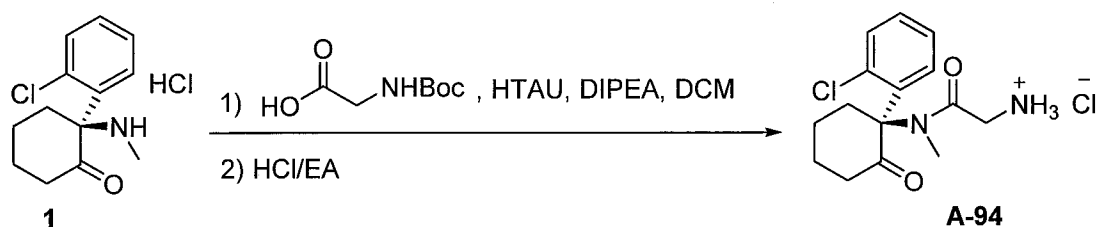


【0319】在 0℃，向化合物(A-92) (100 mg，0.285 mmol)的 THF (4.3 mL)溶液中加入 LiOH 水溶液(0.7 mL，1 M)。反應在 25℃ 攪拌 2 h 然後濃縮。混合物用 H₂O (3 mL)稀釋並用 HCl 水溶液(1M)調節至 pH=3，然後用 DCM (5 mL)萃取。有機層用 MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，得到 83 mg (83% 產率)為白色固體的標題化合物(A-93)。

¹HNMR (500 MHz，丙酮-*d*₆) δ = 1.63-1.83 (m, 4H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 3H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.24-3.33 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 338.3.

實施例 94：(S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-2-側氧基乙烷-1-氯化銨(A-94)



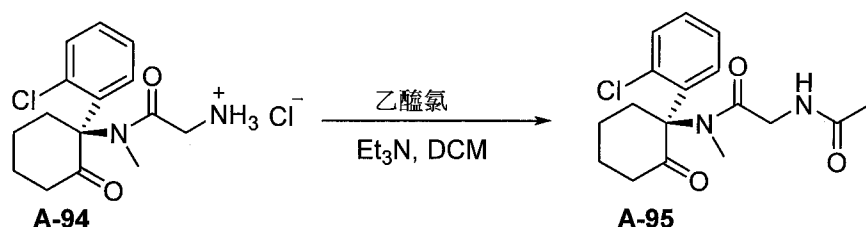
【0320】向化合物1 (68 mg，0.25 mmol)、(第三丁氧基羰基)甘胺酸(111 mg，0.375 mmol)和 HATU (114 mg，

0.3 mmol)的DCM (2 mL)溶液中加入DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol)。反應混合物在70℃微波照射20 min。反應用DCM (5 mL)稀釋，用H₂O (5 mL)和鹽水(5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/0至3/2)洗脫而純化，得到白色泡沫。將白色泡沫溶解在EA (1.5 mL)中，並加入HCl (0.15 mL, 2N的EA溶液)。反應在25℃攪拌16 h，過濾且固體用冷EA洗滌，得到35 mg (38%產率)為白色固體的標題化合物(A-94)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.68 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.45-7.46 (m, 1H), 8.18 (s, 3H).

MS (ESI): [M-H₂O]⁺ = 277.1.

實施例 95： (*S*)-2-乙醯胺基-N-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)-N-甲基乙醯胺 (A-95)



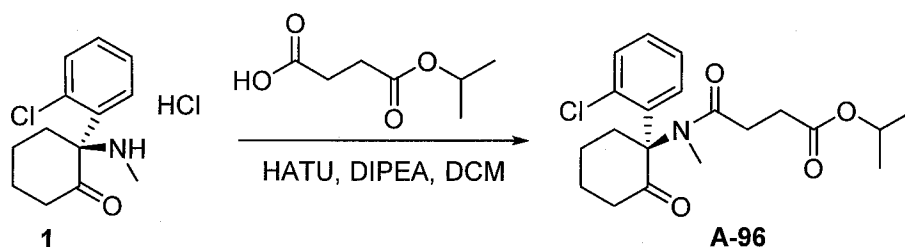
【0321】 向化合物(A-94) (35 mg, 0.12 mmol)和Et₃N (0.033 mL, 0.24 mmol)的DCM (2 mL)溶液中加入乙酐 (0.013 mL, 0.18 mmol)。反應在25℃攪拌16 h。反應用DCM (3 mL)稀釋，用H₂O (3 mL)和鹽水(3 mL)洗滌。有機

層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (100% 己烷至 2/1) 洗脫而純化，得到 20 mg (50% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-95**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.67 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 8.11 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 337.2$.

實施例 96： (*S*)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-4-側氧基丁酸異丙酯 (**A-96**)

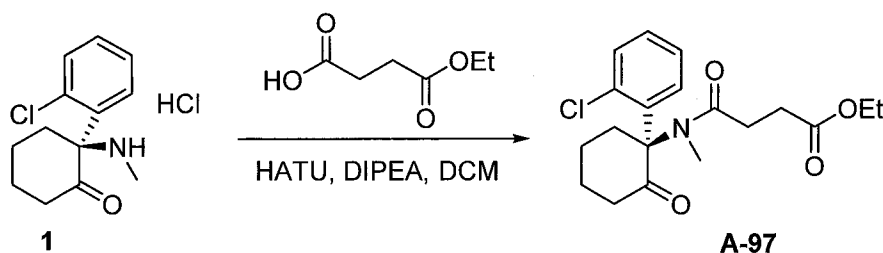


【0322】 向化合物 **1** (136 mg, 0.5 mmol)、3-(異丙氧基羰基)丙酸 (121 mg, 0.75 mmol) 和 HATU (228, 0.6 mmol) 的 DCM (4 mL) 溶液中加入 DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)。反應混合物在 70°C 微波照射 30 min。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H_2O (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用 DCM/EA (100% DCM 至 9/1) 洗脫而純化，得到 77 mg (40% 產率) 為無色油的標題化合物 (**A-96**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.18 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.66-1.86 (m, 4H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.50-2.67 (m, 3H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 380.2$.

實施例 97： (*S*)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-4-側氧基丁酸乙酯 (**A-97**)



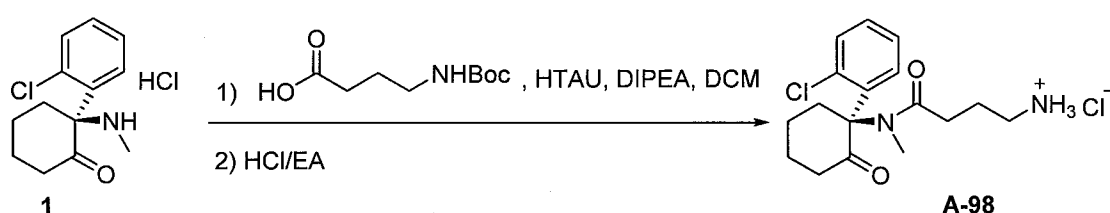
【0323】 向化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol)、3-(異丙氧基羰基)丙酸 (55.1 mg, 0.375 mmol) 和 HATU (114 mg, 0.3 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入 DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol)。反應混合物在 70°C 微波照射 30 min。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H_2O (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用 DCM/EA (100% DCM 至 9/1) 洗脫而純化，得到 47 mg (51% 產率) 為淺黃色泡沫的標題化合物 (**A-97**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.66-1.86 (m, 4H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.18 (s, 3H),

3.26-3.35 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 366.2$.

實施例 98： (*S*)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-4-側氧基丁烷-1-氯化銨 (**A-98**)



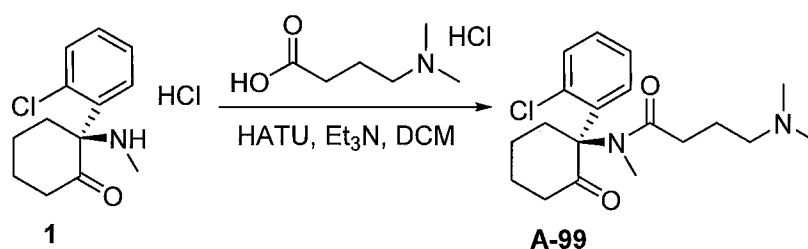
【0324】向化合物 **1** (137 mg, 0.5 mmol)、4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸 (152 mg, 0.75 mmol) 和 HATU (228 mg, 0.6 mmol) 的 DCM (4 mL) 溶液中加入 DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)。反應混合物在 70°C 微波照射 20 min。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/0 至 2/1) 洗脫而純化，得到白色泡沫。將白色泡沫溶解在乙醚 (1.5 mL) 中，並加入 HCl (1.5 mL, 2N 的乙醚溶液)。反應在 25°C 攪拌 16 h，過濾且固體用冷乙醚洗滌，得到 69 mg (39% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-98**)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.67 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.44 (m,

1H), 8.07 (s, 3H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 323.1$.

實施例 99： (*S*)-*N*-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)-4-(二甲基氨基)-*N*-甲基丁醯胺 (A-99)

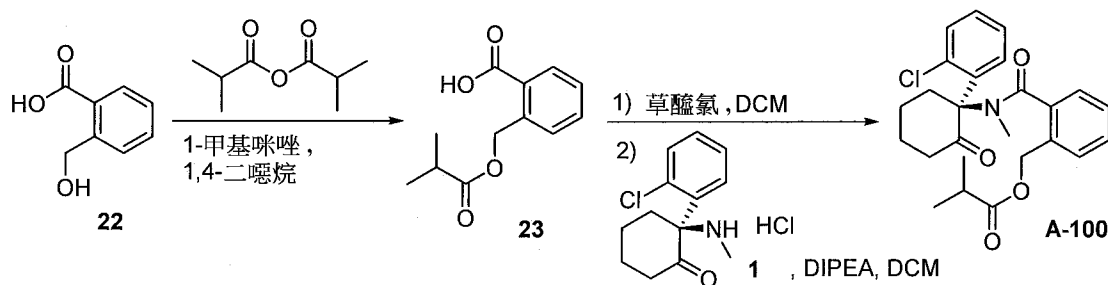


【0325】向化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol)、4-(二甲基氨基)丁酸鹽酸鹽 (84 mg, 0.5 mmol) 和 HATU (190 mg, 0.5 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入 DIPEA (0.22 mL, 1.25 mmol)。反應混合物在 70℃ 微波照射 30 min。反應用 DCM (5 mL) 稀釋，用 H₂O (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用 DCM/EA (1/1) 洗脫而純化，得到 13 mg (15% 產率) 為白色固體的標題化合物 (A-99)。

¹HNMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.70-1.83 (m, 4H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 350.9$.

實施例 100：(S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)苄基 異丁酸酯(A-100)



【0326】向化合物 **22** (304 mg, 2.0 mmol) 的 1,4-二噁烷 (5 mL) 溶液中加入異丁酸酐 (0.497 mL, 3.0 mmol) 和 1-甲基咪唑 (0.24 mL, 3.0 mmol)。反應在 25°C 攪拌 1 h，並在真空下除去溶劑。殘餘物用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (8/2) 洗脫而純化，得到 340 mg (77% 產率) 為白色固體的化合物 **23**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.17-1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.56-2.68 (m, 1H), 5.38-5.45 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.54-7.94 (m, 3H).

MS (ESI): [M + Na]⁺ = 245.0.

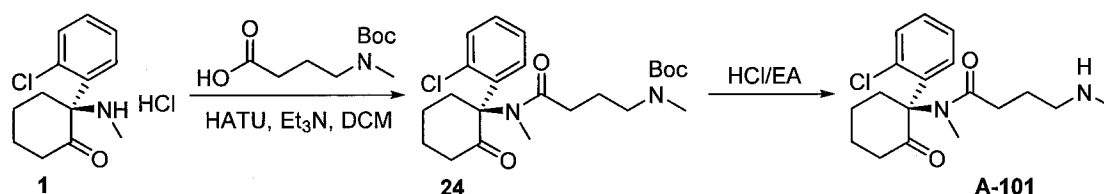
【0327】向化合物 **23** (83 mg, 0.374 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入草醯氯 (0.043 mL, 0.498 mmol)。反應在 25 °C 攪拌 4 h，並在真空下除去溶劑。殘餘物溶解在 DCM (2 mL)，並加入化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol) 和 DIPEA (0.065 mL, 0.375 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液。反應在 25°C 攪拌 16 h。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用

己烷/EA (85/15)，洗脫而純化得到 30 mg (27%產率)為白色固體的標題化合物 (**A-100**)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.17 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 6H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.24-5.33 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 1H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 442.3$.

實施例 101： (*S*)-*N*-(1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)-*N*-甲基-4-(甲基胺基)丁醯胺 (**A-101**)



【0328】 向化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol)、4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)丁酸 (81.4 mg, 0.375 mmol) 和 HATU (114 mg, 0.3 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入 DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol)。反應混合物在 70°C 微波照射 1 h。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H_2O (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3) 洗脫而純化，得到 45 mg (41%產率) 為白色固體的化合物 **24**。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 丙酮- d_6) δ = 1.46 (s, 9H), 1.69-

1.89 (m, 5H), 2.24-2.42 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.40 (m, 4H), 7.00-7.12 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H).

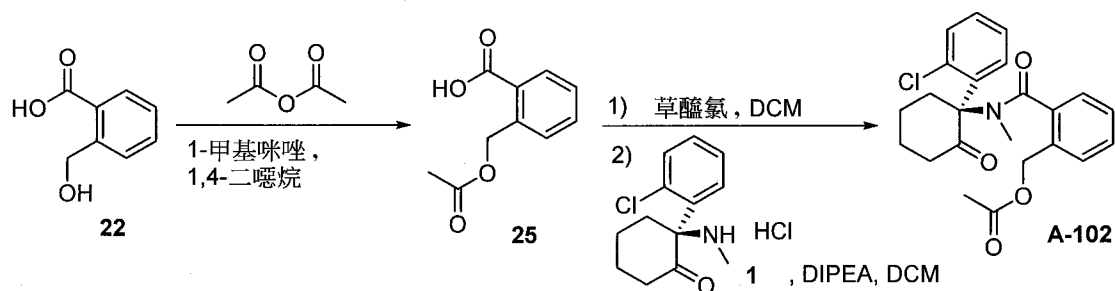
MS (ESI): $[M + H]^+ = 437.4$.

【0329】向化合物 **24** (45 mg, 0.1 mmol) 的 EA (3 mL) 溶液中加入 HCl (3 mL, 1 M 的 EA 溶液)。反應在 25°C 攪拌 16 h, 過濾並固體。固體倒入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 中並用 DCM (20 mL×2) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮而得到油, 其在矽膠柱上用 DCM/EA (1/1) 洗脫而純化, 得到 14 mg (42% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-101**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.72-1.90 (m, 5H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.56-2.75 (m, 5H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 337.3$.

實施例 102: (S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)苄基 乙酸酯 (**A-102**)



【0330】向化合物 **22** (304 mg, 2.0 mmol) 的 1,4-dioxane (5 mL) 溶液中加入乙酸酐 (0.28 mL, 3.0 mmol) 和 1-甲基咪唑 (0.240 mL, 3.0 mmol)。反應在 25°C 攪拌 1 h，並在真空下除去溶劑。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (8/2) 洗脫而純化，得到 100 mg (26% 產率) 為白色固體的化合物 **25**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.10 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H).

MS (ESI): [M + Na]⁺ = 217.1.

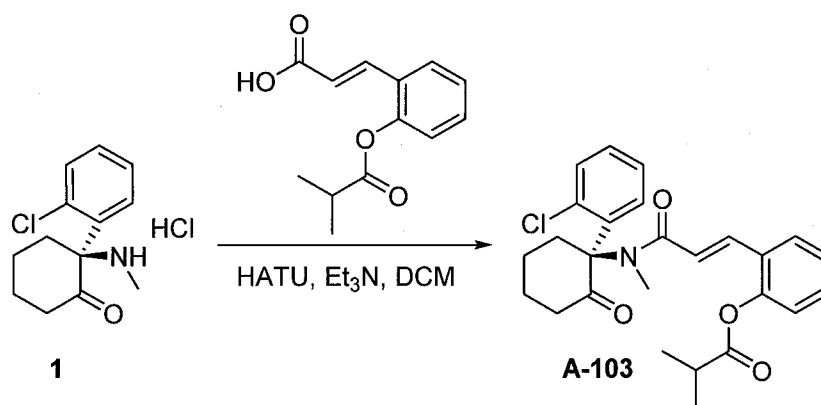
【0331】向化合物 **25** (73 mg, 0.375 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入草醯氯 (0.064 mL, 0.75 mmol)。反應在 25°C 攪拌 4 h，並在真空下除去溶劑。殘餘物用 DCM (2 mL) 溶解，並加入化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol) 和 DIPEA (0.065 mL, 0.375 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液。反應在 25°C 攪拌 16 h。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3) 洗脫而純化，得到 22 mg (21% 產率) 為黏稠油的標題化合物 (**A-102**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.75-1.85 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.37-3.49 (m, 1H), 5.11-5.20 (m, 1H), 5.23-5.32 (m,

1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 414.3$.

實施例 103： (*S,E*)-2-(3-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基 異丁酸酯 (**A-103**)



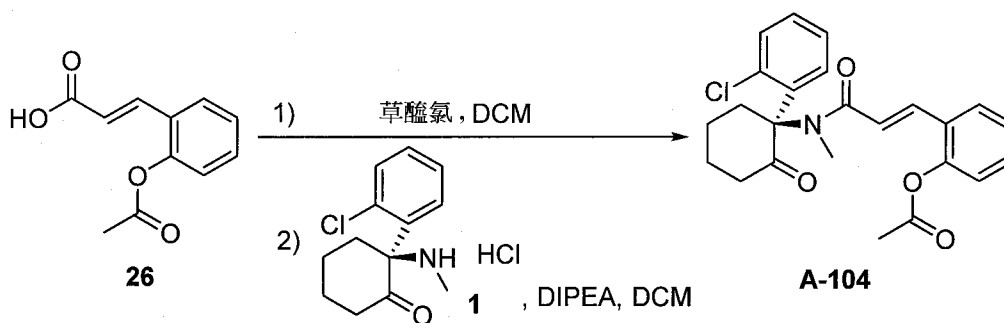
【0332】向化合物**1** (170 mg, 0.62 mmol)、(*E*)-3-(2-(異丁氧基)苯基)丙烯酸 (219 mg, 0.9 mmol) 和 HATU (285 mg, 0.75 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中加入 DIPEA (0.33 mL, 1.9 mmol)。反應加熱到 40 °C 持續 3 h。反應用 DCM (5 mL) 稀釋，用 H₂O (5 mL) 和鹽水 (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (3/1) 洗脫而純化，得到 28 mg (10% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-103**)。

¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ = 1.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.72-1.90 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.88-2.97 (m,

1H), 3.31 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H) 7.69 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 454.1$.

實施例 104： (*S,E*)-2-(3-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯基 乙酸酯 (**A-104**)



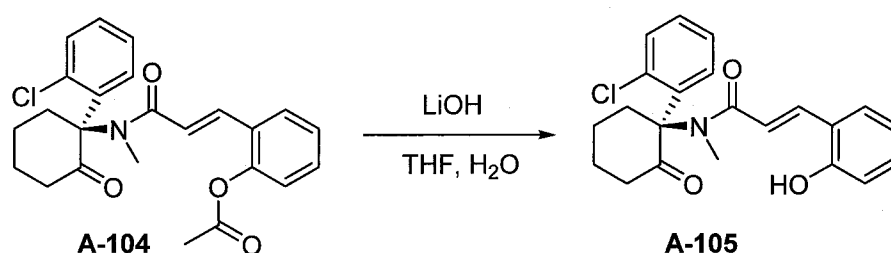
【0333】向化合物 **26** (51.5 mg, 0.25 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入草醯氯 (0.043 mL, 0.5 mmol)。反應在 25°C 攪拌 4 h，並在真空下除去溶劑。殘餘物用 DCM (2 mL) 溶解，並加入化合物 **1** (68 mg, 0.25 mmol) 和 DIPEA (0.065 mL, 0.375 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液。反應在 25°C 攪拌 16 h。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3) 洗脫而純化，得到 38 mg (36% 產率) 為白色固體的標題化合物 (**A-104**)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.71$ -1.80 (m, 2H), 1.82-

1.94 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.30-3.41 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 426.1$.

實施例 105： (*E*)-*N*-((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)-3-(2-羥基苯基)-*N*-甲基丙烯醯胺(A-105)



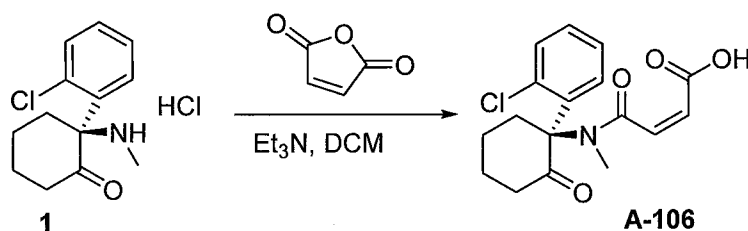
【0334】在 0℃，向化合物(A-104) (20 mg，0.047 mmol)的 THF (1 mL)溶液中加入 LiOH 水溶液 (0.8 mL，1 M)。反應在 25℃ 攪拌 2 h 然後濃縮。混合物用 H₂O (3 mL) 稀釋並用 HCl 水溶液 (1M) 調節至 pH=3，然後用 DCM (5 mL) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其從 DCM 和己烷中再結晶，得到 12 mg (66% 產率) 為白色固體的標題化合物(A-105)。

¹H NMR (500 MHz，丙酮-*d*₆) δ = 1.71-1.90 (m, 4H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.31-3.43 (m, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.32-

7.39 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H) 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 384.1$.

實施例 106： (S,Z)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸 (A-106)



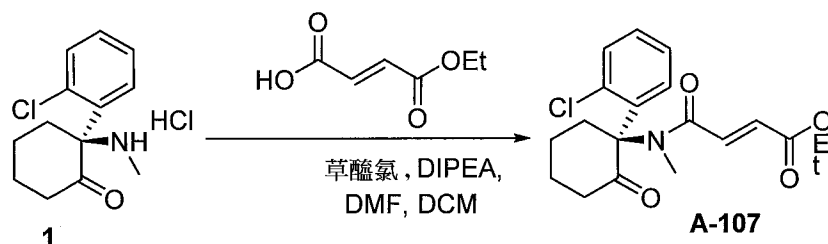
【0335】在 0℃，向化合物 **1** (137 mg, 0.5 mmol) 和呋喃-2,5-二酮 (392 mg, 4 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中加入 Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol)。反應在 25℃ 攪拌 22 h。混合物用 DCM (5 mL) 稀釋並用 NaOH 水溶液 (20 mL, 1 M) 洗滌。水層用 HCl 水溶液 (1M) 調節至 pH=3，然後用 DCM (20 mL) 萃取。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到 76 mg (45% 產率) 為淺黃色固體的標題化合物 (A-106)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.60-1.64 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.77-2.80 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.17-3.21 (m, 1H), 6.32-6.35 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H).

MS (ESI): $[M + Na]^+ = 358.0$.

實施例 107： (S,Z)-4-((1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲

基)胺基)-4-側氧基丁-2-烯酸(A-107)

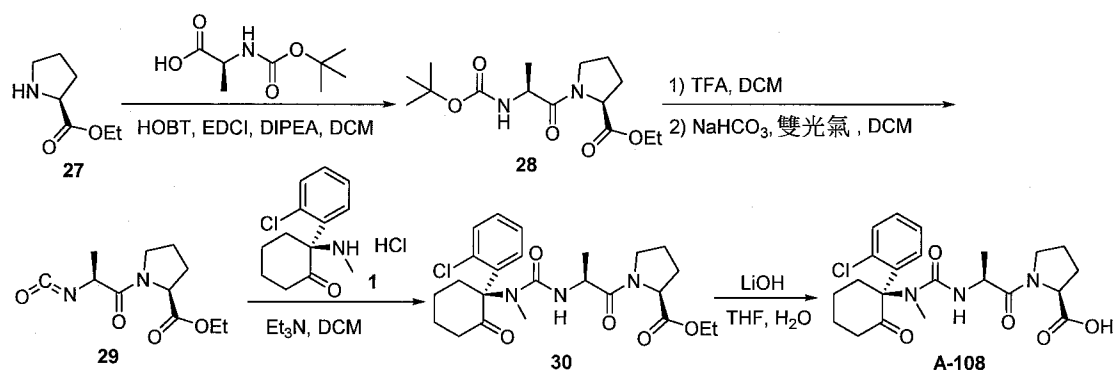


【 0336 】 向 (*E*)-4-乙氧基-4-側氧基丁-2-烯酸 (216 mg, 1.5 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中加入草醯氯 (0.26 mL, 3 mmol) 及幾滴 DMF。混合物在 25°C 攪拌 1 小時，然後在真空下乾燥。殘餘物溶於 DCM (3 mL) 中，在 0°C，加入化合物 **1** (137 mg, 0.5 mmol) 和 DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol) 的 DCM (3 mL) 溶液。反應在 25°C 攪拌 2 h。混合物用 DCM (5 mL) 稀釋並用水 (10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (4/1) 洗脫而純化，得到 76 mg (40% 產率) 為淺黃色泡沫的標題化合物 (**A-107**)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.32 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H), 1.76-1.84 (m, 3H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.31-2.34 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.67-6.70 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H).

MS (ESI): [M + H]⁺ = 364.1.

實施例 108：(((*S*)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)-*L*-丙胺醯基-*L*-脯胺酸 (**A-108**)



【0337】向化合物 **27** (1.3 g, 9.08 mmol) 的 DCM (25 mL) 溶液中滴加到(第三丁氧基羰基)-*L*丙胺酸(2.06 g, 10.9 mmol)、HOBT (2.21 g, 16.3 mmol)、EDCI (3.13 g, 16.3 mmol) 和 DIPEA (5.69 mL, 32.7 mmol) 的 DCM (25 mL) 溶液。反應在 25°C 攪拌 4 h。反應用 DCM (100 mL) 稀釋，用 H₂O (25 mL) 洗滌。分離有機層並用 HCl 水溶液 (1 M)，然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 和鹽水 (20 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (7/3) 洗脫而純化，得到 1.71 g (60% 產率) 為黏稠油的化合物 **28**。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.86-2.12 (m, 3H), 2.16-2.29 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 1H), 4.08-4.24 (m, 2H), 4.37-4.57 (m, 2H).

MS (ESI): $[M + H]^+ = 315.3$.

【0338】向化合物 **28** (527 mg, 1.67 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 TFA (5.0 mL)。反應在 25°C 攪拌 16 h 然後濃縮。反應用 DCM (10 mL) 稀釋，用 H₂O (5 mL) 洗滌。有機層用 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮而得到黏稠油 (360 mg)，其

溶解在DCM (8 mL)中並加入飽和NaHCO₃水溶液(12 mL)。在0℃，向該溶液緩慢加入雙光氣(166 mg, 0.84 mmol)。混合物在25℃攪拌5 h。反應用DCM (10 mL)稀釋，用H₂O (5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，得到為黏稠油的化合物**29** (373 mg)。

【0339】向化合物**29** (373 mg, 1.55 mmol)的DCM (10 mL)溶液中加入化合物**1** (118 mg, 0.43 mmol)和Et₃N (0.301 mL, 2.16 mmol)。反應加熱至70℃持續過夜。反應用DCM (10 mL)稀釋，用H₂O (5 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (6/4)洗脫而純化，得到192 mg (94%產率)為白色固體的化合物**30**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.07-1.21 (m, 4H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.37-1.56 (m, 5H), 1.56-1.71 (m, 3H), 1.73-2.06 (m, 6H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.82-3.06 (m, 1H), 3.49-3.63 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.95-4.13 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 4.76-4.89 (m, 1H), 6.12-6.25 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 4H).

MS (ESI): [M + Na]⁺ = 500.3.

【0340】向化合物**30** (187 mg, 0.39 mmol)的THF (4 mL)溶液中加入LiOH水溶液(2 mL, 1 M)。反應在25℃攪拌1 h然後濃縮。反應用DCM (10 mL)稀釋並用pH 3的HCl溶液(10 mL)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥，過濾並濃縮而得到油，其在矽膠柱上用己烷/EA (1/1)洗脫而純化，得到

110 mg (63%產率)為白色固體的標題化合物(A-108)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.35-1.52 (m, 3H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.77-1.99 (m, 4H), 2.03-2.23 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 3.9, 8.7 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H).

MS (ESI): [M + Na]⁺ = 472.2.

實施例 109：測試化合物的代謝安定性試驗

小鼠、大鼠、犬、猴子和人類肝臟S9級分代謝安定性試驗

【0341】小鼠、大鼠、犬、猴子和人類肝臟S9級分代謝安定性試驗的方案係用於測定本揭示化合物的半衰期(*T*_{1/2})及其在體外從前藥轉化成S-K他命的釋放效率。

【0342】以下是S9試驗的研究概要：1) 對於S-K他命釋放效率試驗而言，合併的肝臟S9級分(小鼠、大鼠、犬、猴子或人類)是從商業供應商獲得(例如，CD-1雄性小鼠肝臟S9，SD雄性大鼠肝臟S9，Beagle雄性犬肝臟S9，和混合性別合併的人類肝臟S9係購自Corning (Woburn, MA, USA)；馬來猴雄性猴子肝臟S9係購自Gibco (Thermo Fisher Scientific Inc. USA))並在使用前儲存在-80°C。2)將含有3 mM MgCl₂的磷酸鉀緩衝液(100 mM，pH 7.4)與測試物(3 μM，最終乙腈濃度0.1%)(三重複)在37°C培養箱中預孵育10min。3)藉由在2 mM NADPH存在下加入預熱的S9級

分 (1.0 mg/mL)來起始反應。最終孵育混合物體積為 200 μL。4)在預先定義的時間點(0至 60min)使用五倍體積的萃取溶劑終止所有反應。5)將終止孵育混合物的分裝物以 20,000 x g 離心 5 min。6)用 LC-MS/MS 分析上清液中測試物的剩餘量和 S-K 他命的形成量。數據如下表 1 所示。

表1：測試化合物在小鼠、大鼠、犬、猴子和人類肝臟S9級分中的代謝安定性

測試物	種族	T _{1/2} (min)	S-K 他命的 釋放效率 (%)
化合物 (A-1)	大鼠	14.30	51.69
化合物 (A-3)	犬	12.02	39.49
	人類	4.74	62.67
	猴子	3.84	38.97
	小鼠	<1	54.19
	大鼠	6.97	83.67
化合物 (A-4)	犬	2.56	50.26
	人類	2.33	64.76
	猴子	<1	91.36
	小鼠	1.10	44.16
	大鼠	4.59	91.39
化合物 (A-5)	大鼠	3.67	49.22
化合物 (A-7)	大鼠	15.83	40.55
化合物 (A-10)	小鼠	<1	64.37
化合物 (A-12)	犬	6.16	41.62
	小鼠	0.82	71.44
化合物 (A-14)	人類	<1	18.44

	小鼠	<1	30.89
化合物 (A-28)	人類	21.64	22.17
	小鼠	6.34	30.50
化合物 (A-16)	小鼠	1.21	65.12
化合物 (A-17)	小鼠	<1	60.65
化合物 (A-18)	小鼠	<1	50.13
化合物 (A-19)	小鼠	<1	60.76
化合物 (A-20)	猴子	<1	41.40
	小鼠	<1	57.46
	大鼠	2.08	68.26
化合物 (A-22)	小鼠	1.21	56.30
化合物 (A-24)	小鼠	1.35	34.90
化合物 (A-25)	小鼠	<1	113.75
	大鼠	2.37	69.17
化合物 (A-26)	小鼠	1.21	46.09
化合物 (A-27)	猴子	<1	47.14
	小鼠	1.01	47.70
	大鼠	<1	93.40
化合物 (A-30)	小鼠	3.25	19.05
	大鼠	2.20	12.62
化合物 (A-33)	小鼠	<1	64.83
化合物 (A-34)	小鼠	2.16	39.24
化合物 (A-35)	小鼠	1.31	91.63
化合物 (A-37)	小鼠	1.93	54.58
	大鼠	<1	75.56
化合物 (A-52)	大鼠	<1	56.62
化合物 (A-53)	大鼠	<1	72.61
S-K 他命	犬	5.14	100.00
	人類	111.36	100.00
	猴子	6.88	100.00
	小鼠	44.65	100.00
	大鼠	10.38	100.00

【0343】使用小鼠、大鼠、犬、猴子和人類肝臟S9級分的體外S-K他命的釋放效率試驗顯示，前藥化合物可以轉化為S-K他命並具有可變釋放效率，這表明它們會在投予小鼠、大鼠、犬、猴子和人類之後，在體循環中被轉化為S-K他命。

小鼠、大鼠、犬、猴子和人類肝臟全血代謝安定性試驗

【0344】小鼠、大鼠、犬、猴子和人類全血代謝安定性試驗的方案係用於測定本揭示化合物在體外從前藥轉化成S-K他命的的釋放效率。

【0345】以下是全血試驗的研究概要：1) 對於S-K他命釋放效率試驗而言，大鼠混合性別的全血是從商業供應商獲得(例如，肝素化CD-1小鼠全血池(N>5)和SD大鼠全血池(N>5)係購自BioLASCO (Yi-Lan, Taiwan)；肝素化beagle犬全血池(N=3)係購自毒理學和臨床前科學中心(CTPS, QPS台灣)；肝素化馬來猴全血池(N=3)係購自國防醫學中心(NDMC)實驗動物中心(LAC)；新鮮肝素化人類全血係自健康捐獻者(N>6)獲得)，使用前儲存於4℃。2) 測試物在37℃預熱的大鼠全血中以3 μM (最終乙腈濃度1%)在37℃孵育最多60min。3)在孵育後的預先定義時間點(0至60min)取出100 μL加標樣品溶液的分裝物，並立即藉由加入5倍體積的萃取溶劑萃取，然後以20,000 x g離心5 min。4)用LC-MS/MS分析上清液部份中測試物的剩餘量和K他命的形成量。然後將測量結果用於計算全血中測試化

合物轉化成 S-K 他命的轉化效率。數據如下表 2 所示。

表2. 測試化合物在小鼠、大鼠、犬、猴子和人類全血中的代謝安定性

測試物	種族	T _{1/2} (min)	S-K 他命的 釋放效率 (%)
化合物 (A-1)	大鼠	<1	45.71
化合物 (A-3)	犬	1.01	82.14
	人類	1.41	74.11

	猴子	<1	75.11
	小鼠	<1	67.47
	大鼠	<1	94.43
化合物 (A-4)	犬	>120	2.29
	人類	>120	2.56
	猴子	>120	12.88
	小鼠	<1	122.58
	大鼠	1.06	97.34
化合物 (A-5)	大鼠	<1	89.13
化合物 (A-7)	大鼠	8.68	65.17
化合物 (A-10)	小鼠	<1	78.13
化合物(A-12)	犬	35.64	33.52
	猴子	30.43	60.11
	小鼠	<1	119.76
化合物 (A-14)	人類	67.61	28.38
	猴子	44.18	34.25
	小鼠	<1	148.78
化合物 (A-28)	人類	>120	3.46
	小鼠	>120	8.25
化合物 (A-16)	猴子	21.82	55.26
	小鼠	<1	150.78
化合物 (A-17)	猴子	4.95	74.36
	小鼠	<1	136.03
化合物 (A-18)	小鼠	<1	98.97
化合物 (A-19)	小鼠	<1	125.27
化合物 (A-20)	猴子	5.65	62.86
	小鼠	<1	107.83
	大鼠	1.12	82.55
化合物 (A-22)	小鼠	<1	117.55
化合物 (A-24)	小鼠	<1	101.54
化合物 (A-25)	猴子	1.58	116.70
	小鼠	<1	187.52
	大鼠	<1	94.75

化合物 (A-26)	小鼠	<1	110.63
化合物 (A-27)	猴子	1.54	77.88
	小鼠	<1	113.11
	大鼠	<1	101.22
化合物 (A-30)	小鼠	3.25	117.02
	大鼠	<1	85.49
化合物 (A-33)	小鼠	1.08	143.70
化合物 (A-34)	小鼠	9.95	134.67
化合物 (A-35)	小鼠	1.06	141.89
化合物 (A-37)	小鼠	>120	20.18
	大鼠	>120	6.48
化合物 (A-52)	大鼠	3.29	87.68
化合物 (A-53)	大鼠	2.41	96.75
S-K 他命	犬	>120	100.00
	人類	>120	100.00
	猴子	>120	100.00
	小鼠	>120	100.00
	大鼠	>120	100.00

【0346】使用小鼠、大鼠、犬、猴子和人類全血的體外 S-K 他命的釋放效率試驗顯示，前藥化合物可以轉化為 S-K 他命並具有可變釋放效率，這表明它們會在投予小鼠、大鼠、犬、猴子和人類之後，在體循環中被轉化為 S-K 他命。

實施例 110：藥物動力學研究

【0347】在 CD-1 小鼠和 SD 大鼠中投予 (S-K 他命) 或口服投予 (S-K 他命或前藥) 後評價測試物的小鼠 / 大鼠藥物動力學概況。對於靜脈內投予 (IV)，在給藥前和給藥後 3 min、10 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h 和 8 h 後，

使用肝素化管從面部靜脈採集血液樣品，而對於口服投予 (PO)，在給藥前和給藥 10 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、和 8 h 後使用肝素化管從面部靜脈抽出血液樣品。在小鼠 PK 研究中，將小鼠分組以進行稀疏採樣策略。各小鼠在不同的採集時間提供兩份血液樣品。各時間點從三隻小鼠的交替組中採集血液樣品。為了防止化合物降解，一旦抽取的血液樣品立即以 1:3 (v/v) 比例與乙腈(含有 0.1% 甲酸)混合。將去蛋白化的樣品暫時保存在冰中，然後在生物分析前儲存在 -70°C。藉由 LC-MS/MS 測定血液中分析物的濃度。使用 PhoenixTM WinNonlin[®] 軟體計算各種藥物動力學參數。為了量化測試化合物在循環系統中的生物轉化效率，在口服投予後計算 S-K 他命的相對生體可用率。相對生體可用率的值表示成從測試化合物轉化之 S-K 他命的 AUC 與藉劑量調節的靜脈內投予單獨 S-K 他命 HCl 鹽的 AUC 的比率。數據如下表 3 和表 4 所示。

表3. S-K他命和代表性化合物的小鼠藥物動力學參數

		AUC _{last} (h*µg/mL)	T _{max} (min)	C _{max} (µg/mL)	生體可用率 F (%)
S-K 他命 HCl @ 10 µmol/Kg	IV	687			100.0
S-K 他命 HCl @ 20 µmol/Kg	PO	318	10	525	23.1**
化合物 (A-3) @ 20 µmol/Kg	PO*	323	10	739	23.5**
化合物 (A-4) @ 20 µmol/Kg	PO*	211	10	271	15.3**
化合物 (A-12) @ 20 µmol/Kg	PO*	178	10	271	13.0**
化合物 (A-20) @ 20 µmol/Kg	PO*	190	10	282	13.8**
化合物 (A-27) @ 20 µmol/Kg	PO*	425	10	808	30.9**
化合物 (A-37) @ 20 µmol/Kg	PO*	270	10	532	19.7**
化合物 (A-51) @ 20 µmol/Kg	PO*	323	10	786	223.5**

注：*基於S-K他命測量和計算，**相對生體可用率

表4. S-K他命和代表性化合物的大鼠藥物動力學參數

		AUC _{last} (h*nM)	T _{max} (min)	C _{max} (nM)	生體可用率 F (%)
S-K 他命 HCl @ 10 µmol/Kg	IV	739.0			100.0
S-K 他命 HCl @ 20 µmol/Kg	PO	72.1	10.0	116.0	4.9**
化合物 (A-3) @ 20 µmol/Kg	PO*	74.3	31.8	47.8	5.0**
化合物 (A-4) @ 20 µmol/Kg	PO*	127.0	25.8	88.0	8.6**
化合物 (A-20) @ 20 µmol/Kg	PO*	90.3	22.2	69.7	6.1**
化合物 (A-27) @ 20 µmol/Kg	PO*	99.4	30.0	85.5	6.7**
化合物 (A-37) @ 20 µmol/Kg	PO*	97.2	18.0	96.2	6.6**
化合物 (A-55) @ 20 µmol/Kg	PO*	97.5	18.0	79.9	6.6**
化合物 (A-58) @ 20 µmol/Kg	PO*	112	18.0	73.2	7.6**

注：*基於S-K他命測量和計算，**相對生體可用率

【0348】對於犬藥物動力學研究，將雄性Beagle犬個別圈養。口服投予組的犬在使用前禁食過夜，但可以自由飲水。IV組中的犬可以自由獲取食物和水。對於S-K他命HCl鹽，經由靜脈內(IV)投予，對各犬投予3.75 µmol/kg的單劑量。用於S-K他命HCl鹽的媒劑是鹽水。對於其他測試化合物，經由口服強飼法(n=3/組)，對各犬投予單劑量的各測試化合物。各測試化合物的劑量列於表5中。在投予IV和PO組內的個別犬後，在指定的時間點(給藥前、給藥後10 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、8 h)採

集血液樣品。為了防止化合物降解，一旦抽取的血液樣品立即以 1:3 (v/v)比例與乙腈(含有 0.1%甲酸)混合。將去蛋白化的樣品暫時保存在冰中，然後在生物分析前儲存在 -70℃。藉由 LC-MS/MS 測定血液中分析物的濃度。使用 Phoenix™ WinNonlin®軟體計算各種藥物動力學參數。為了量化測試化合物在循環系統中的生物轉化效率，在 PO 投予後計算 S-K 他命的相對生體可用率。數據如下表 5 所示。

表5. S-K他命和代表性化合物的犬藥物動力學參數

		AUC _{last} (nM*h)	T _{max} (h)	C _{max} (nM/mL)	生體可用率 F (%)
S-K 他命 HCl @ 3.75 µmol/kg	IV	244			100.00
S-K 他命 HCl @ 15 µmol/kg	PO*	17.2	0.44	9.0	1.8**
化合物 (A-3) @ 15 µmol/kg	PO*	54.5	0.28	53.7	5.6**
化合物 (A-4) @ 15 µmol/kg	PO*	42.3	0.67	27.0	4.3**

注：*基於S-K他命測量和計算，**相對生體可用率

【0349】對於猴子藥物動力學研究，研究了來自國防醫學中心(NDMC)實驗動物中心(LAC)的三隻馬來猴(兩隻雄性，一隻雌性，食蟹猴)。對象的平均年齡為6歲，平均體重為 6.6 kg (6至7 kg)。各處理在處理之間洗脫至少7天。在體內實驗當天，藉由肌內注射 Alfaxan (5 mg/kg)和右美托咪定(Dexmedetomidine) (10 mcg/kg)使猴子鎮靜。對於靜脈內投予，S-K他命 HCl溶液係經由頭靜脈以 33.2 µmol/kg的劑量呈快速濃注射(bolus injection)而緩慢投

予。對於口服投予，各測試化合物的劑量列於表6中，並經由口服強飼法投予。靜脈治療組中的猴子可以自由獲取實驗室飲食，口服治療組中的猴子在治療前禁食過夜，並在測試物投予後2至3小時餵食。在研究期間任食地供應飲用水。通過隱靜脈從猴子採集血液樣品(0.35 mL/各)。將採集的血液樣品置於含有肝素作為抗凝血劑的管中。在給藥前、給藥後10 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、和8 h採集靜脈內(IV)組的血液樣品。對於PO組，在給藥前、給藥後30 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、和8 h採集血液樣品。為了防止化合物降解，一旦從猴子抽取100 µL血液樣品，立即以1:3 (v/v)比例與300 µL乙腈(含有0.1%甲酸)混合。將去蛋白化的樣品暫時保存在冰中，然後在生物分析前儲存在-70℃。藉由LC-MS/MS測定血液中分析物的濃度。

表6. S-K他命和代表性化合物的猴子藥物動力學參數

		AUC _{last} (nM*h)	T _{max} (h)	C _{max} (nM/mL)	生體可用率 F (%)
S-K 他命HCl @ 3.2 µmol/kg	IV	2252.0			100.0
S-K 他命HCl @ 6.4 µmol/kg	PO*	23.4	4.0	12.7	0.5**
化合物 (A-3) @ 6.4 µmol/kg	PO*	83.1	3.7	22.8	1.8**

注：*基於S-K他命測量和計算，**相對生體可用率

【0350】最後，應該注意，還有其他方法來實施本發明。因此，本發明的實施態樣將以實施例描述，但是本發明不限於所描述的內容，可以在本發明或在申請專利範圍

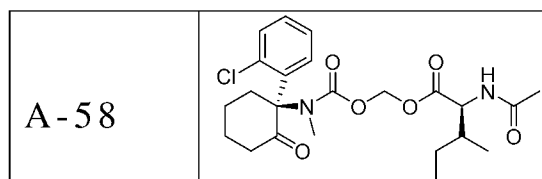
中添加的均等物的範圍內進行進一步的修改。

【0351】本文引用的所有出版物或專利均以引用的方式併入本發明。

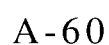
【0352】遍及本說明書，提及“實施態樣”，“一些實施態樣”，“一種實施態樣”，“另一實施例”，“實施例”，“具體實施例”或“一些實施例”意味著關聯於實施態樣或實施例描述的特定的特徵、結構、材料或特性是包括在本揭示的至少一種實施態樣或實施例中。因此，諸如“在一些實施態樣中”，“在一種實施態樣中”，“在實施態樣中”，“在另一實施例中”，“在實施例中”，“在特定實施例中”或“在一些實施例中”等短語在遍及此說明書中的各種位置出現不一定是指本揭示的同一實施態樣或實施例。此外，特定的特徵、結構、材料或特性可以在一個或多種實施態樣或實施例中以任何合適的方式組合。

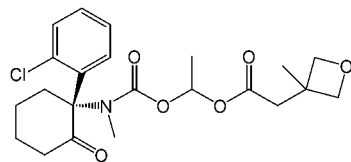
【0353】儘管已經示出和描述了說明性實施態樣，但是本技術領域具有通常知識者將理解，上述實施態樣不應被解釋為限制本揭示，而是可以在不脫離本揭示的精神、原則和範圍的情況下對實施態樣進行改變、替換和修改。

【請求項1】一種化合物，其中該化合物係選自A-3、A-4、A-51、A-55、及A-58：

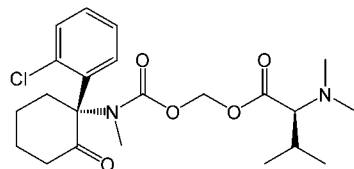


【請求項2】一種化合物，其中該化合物係選自：

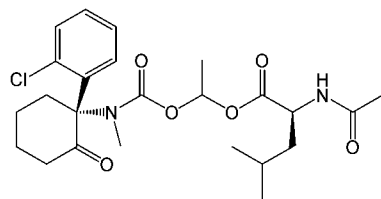




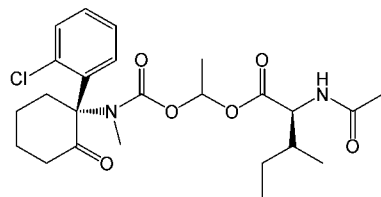
A-61



A-67



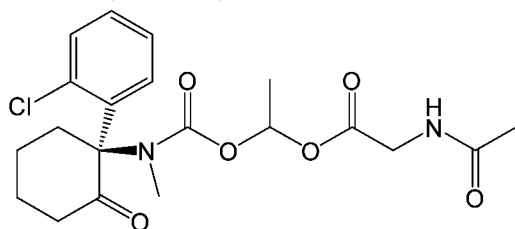
A-71

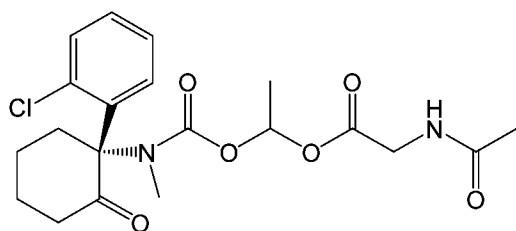


A-70

或前述化合物的任一者之醫藥上可接受之鹽。

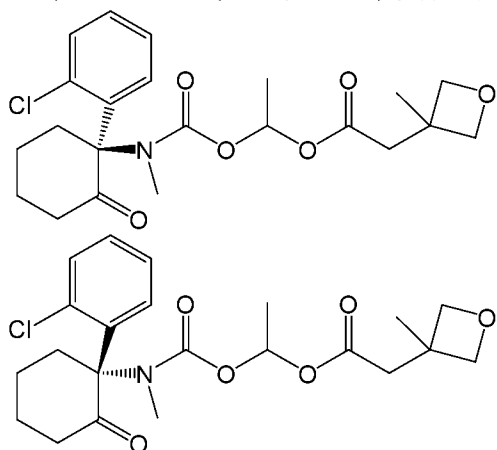
【請求項3】如請求項1或2之化合物，其中該化合物係選自1-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯甘胺酸酯(A-3)及1-(((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯甘胺酸酯(A-60)：





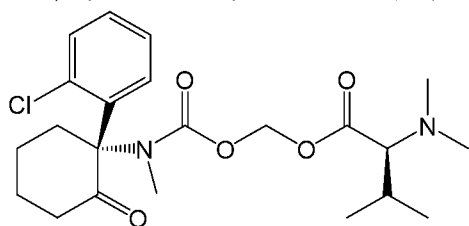
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項 4】如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物係選自 1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸酯 (A-4) 及 1-((((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基 2-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)乙酸酯 (A-61)：



或其醫藥上可接受之鹽。

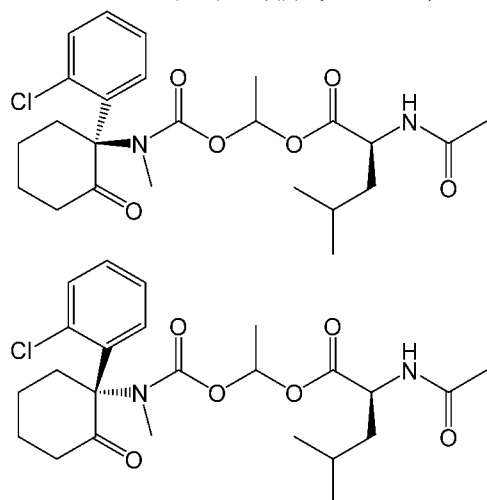
【請求項 5】如請求項 2 之化合物，其中該化合物係 (((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)甲基二甲基-L-纈胺酸酯 (A-67)：



或其醫藥上可接受之鹽。

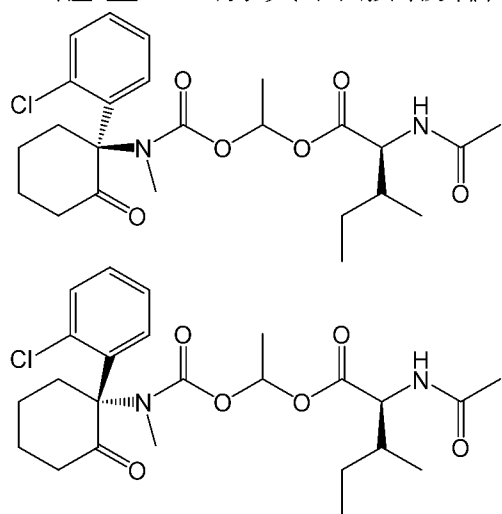
【請求項 6】如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物

係選自 1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-白胺酸酯(A-55)及 1-((((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-白胺酸酯(A-59)：



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項 7】如請求項 1 或 2 之化合物，其中該化合物係選自 1-((((S)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(A-58)及 1-((((R)-1-(2-氯苯基)-2-側氧基環己基)(甲基)胺甲醯基)氧基)乙基乙醯基-L-別異白胺酸酯(A-70)：



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項 8】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項 9】如請求項 8 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係口服調配劑。

【請求項 10】一種如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項 8 或 9 之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療疼痛的藥物。

【請求項 11】一種如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項 8 或 9 之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療抑鬱的藥物。