



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940523 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098106277

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/17 歐洲專利局 08004922.4

(71)申請人：歌林達股份有限公司(德國) (DE)

德國

(72)發明人：歐伯布爾許史蒂凡(DE)；萊希 玫菈妮 REICH, MELANIE (DE)；蘇德曼 貝恩德 SUNDERMANN, BERND (DE)；安格貝爾格 維爾樂 ENGLBERGER, WERNER (DE)；赫斯 紗比娜 HEES, SABINE (DE)；喬斯托克 路斯 JOSTOCK, RUTH (DE)；修克 史蒂凡 SCHUNK, STEFAN (DE)；畢傑斯特維爾德 艾德華 BIJSTERVELD, EDWARD (NL)；泰爾 弗里茲 THEIL, FRITZ (DE)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 310 頁

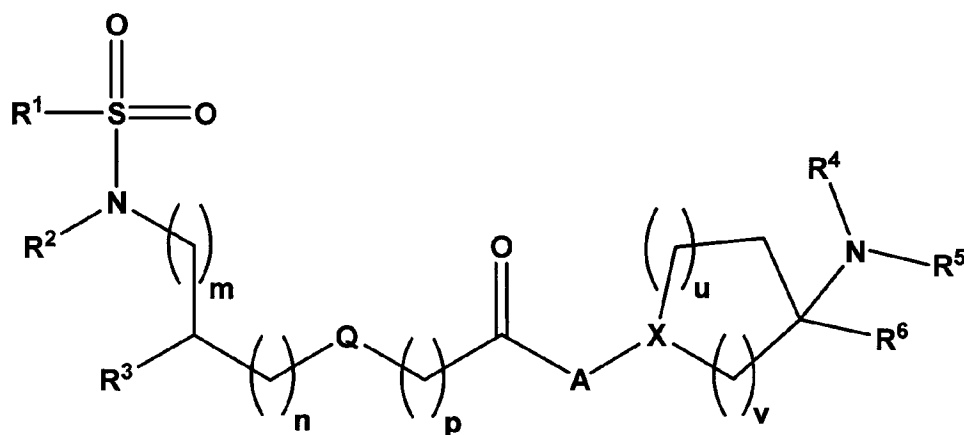
(54)名稱

被取代之磺醯胺衍生物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於被取代之磺醯胺衍生物、其等製備之方法、含有該等化合物之藥品及被取代之磺醯胺衍生物用於製備藥品。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940523 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098106277

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/17 歐洲專利局 08004922.4

(71)申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：歐伯布爾許史蒂凡 (DE)；萊希 玫菈妮 REICH, MELANIE (DE)；蘇德曼 貝恩德 SUNDERMANN, BERND (DE)；安格貝爾格 維爾樂 ENGLBERGER, WERNER (DE)；赫斯 紗比娜 HEES, SABINE (DE)；喬斯托克 路斯 JOSTOCK, RUTH (DE)；修克 史蒂凡 SCHUNK, STEFAN (DE)；畢傑斯特維爾德 艾德華 BIJSTERVELD, EDWARD (NL)；泰爾 弗里茲 THEIL, FRITZ (DE)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 310 頁

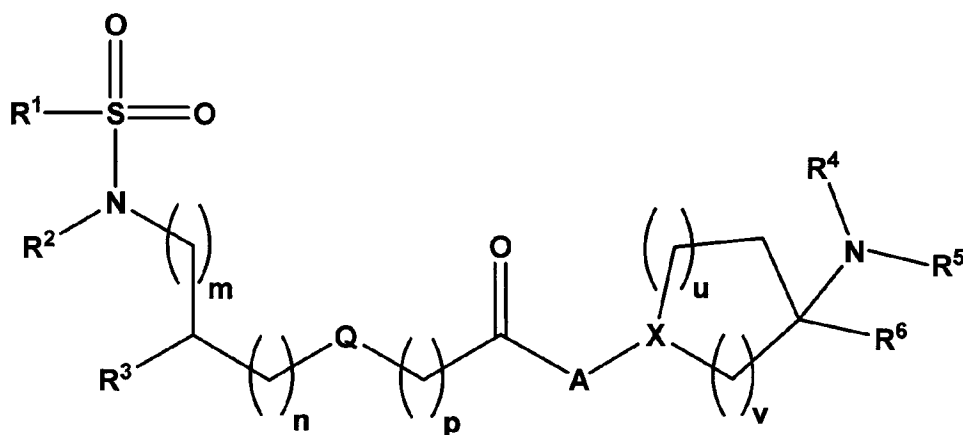
(54)名稱

被取代之磺醯胺衍生物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於被取代之磺醯胺衍生物、其等製備之方法、含有該等化合物之藥品及被取代之磺醯胺衍生物用於製備藥品。



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於被取代之磺醯胺衍生物、其等製備之方法、含有該等化合物之藥品及被取代之磺醯胺衍生物用於製備藥品。

【先前技術】

不同於緩激肽 2 受體(B2R)基本構成上之表現，於大多數之組織中緩激肽 1 受體(B1R)係未表現或僅微弱地表現。然而，緩激肽 1 受體之表現可於各細胞上被誘發。例如，於發炎反應之過程中於神經細胞上，但也會於各種周圍細胞上，諸如纖維母細胞、內皮細胞、顆粒白血細胞、巨噬細胞及淋巴球細胞等發生迅速且明顯誘發緩激肽 1 受體之現象。於發炎反應之過程中，於相關之細胞上發生從緩激肽 2 受體轉切至以緩激肽 1 受體為主導。白介素-1 (interleukin-1, IL-1)及組織壞死因子 α (TNF- α)等細胞因子於該緩激肽 1 受體之往上游調節中涉入相當深之程度(Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847)。於經過特殊之配體活化後，表現緩激肽 1 受體之細胞本身然後可分泌促進發炎細胞因子，諸如白介素-6 (IL-6)及白介素-8 (IL-8) (Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458)。其造成其他發炎細胞，例如嗜中性顆粒白血細胞向內轉移(Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145)。緩激肽 1 受體系統可經由該等機制對疾病之延緩產生貢獻。其已被大量之動物實驗所證實(overviews in Leeb-Lundberg et al., Pharmacol. Rev. 2005, 57, 27-77 及 Pesquero et al., Biol. Chem. 2006. 387, 119-126)。於人體上亦是如此，於罹患發炎性腸病病患之患部組織中例如於腸上皮細胞及巨噬細胞上(Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2005, 289, G361-366)或於罹患多發性

硬化症患者之 T 淋巴細胞上(Prat et al., Neurology. 1999; 53, 2087-2092)發現緩激肽 1 受體之表現有增加之現象，或發現於感染金黃色葡萄球菌時緩激肽 B2R-B1R 系統被活化之現象(Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063)。感染金黃色葡萄球菌係為症候群諸如皮膚表面感染至敗血病休克之原因。

以此所述之病生理關係為基礎，將緩激肽 1 受體拮抗劑使用於急性，且尤其是慢性之發炎疾病上存在著龐大之治療潛力。該等疾病包括呼吸道之病症(支氣管性氣喘、過敏、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊狀纖維化症等)、發炎性腸道症(潰瘍性結腸炎、克隆氏症(CD)等)、神經性病症(多發性硬化症、神經退化症等)、皮膚發炎(異位性皮膚炎、牛皮癬、細菌性感染等)及黏膜發炎(貝西氏症、盆腔炎、前列腺炎等)、風濕病(風濕性關節炎、骨關節炎等)、敗血性休克及再灌注症候群(以下之心肌梗塞、中風)。

緩激肽(受體)系統此外亦涉及調節血管之新生(有潛力作為癌症病例及眼睛黃斑點退化症之血管新生抑制劑)，且剔除緩激肽 1 受體基因之小鼠係受到保護不受特別富含脂肪之飲食誘發肥胖(Pesquero et al., Biol. Chem. 2006. 387, 119-126)。因此，緩激肽 1 受體拮抗劑亦適用於治療肥胖。

緩激肽 1 受體拮抗劑尤其適用於治療疼痛，尤其是發炎性之疼痛及神經性之疼痛(Calixto et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 1-16)，且本文中尤其是糖尿病引起之神經病變(Gabra et al., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143)。此外，其還適用於治療偏頭痛。

然而於發展緩激肽 1 受體調節劑時，存在如是之問題，即人類和大鼠之緩激肽 1 受體差異如此懸殊以造成許多化合物對人類受體良好之緩激肽 1 受體調節劑，但對大鼠受體之親和性很差或完全無親和性。該現象使得藥理學上動物之研究相當地困難，因

為許多研究通常係於大鼠身上進行。但是，如果於大鼠受體上無活性存在時，則於大鼠身上遂無法研究藥理作用或副作用。該情形已經導致轉植人類緩激肽 1 受體基因之動物產生，其被生產作為藥理學上動物研究之用 (Hess et al., Biol. Chem. 2006; 387(2):195-201)。

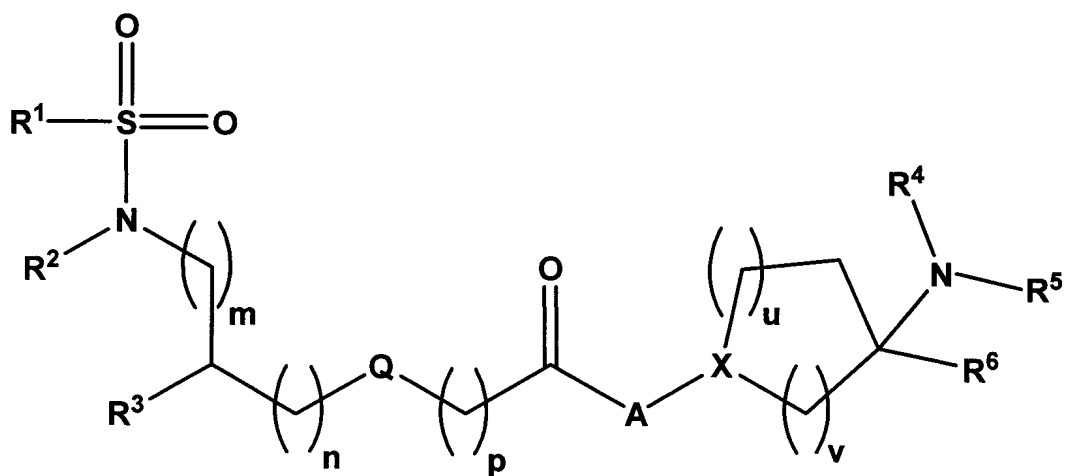
用基因轉植動物做研究然要比用未改變基因之動物作研究更昂貴。因為於研發藥物時，於大鼠身上進行之明確長期毒性研究係屬於標準之研究，但是如果對於受體不具有活性時，則該類研究即不恰當，該等化合物之研發缺乏一重要已被建立用於檢驗安全性之工具。因此存在對新穎之緩激肽 1 受體調節劑之需求，與大鼠受體及人類受體二者結合之緩激肽 1 受體具有特別之優點。

【發明內容】

本發明之一目的因而在於提供新穎之化合物，其等特別適合作為藥品中藥理之主成分化合物，較偏好是藥品，其用於治療至少部分係因為緩激肽 1 受體所造成之疾病或病症。

本目的係由根據本發明之被取代磺醯胺衍生物所達成。

本發明因而提供具有通式 I 之被取代磺醯胺衍生物



I

其中

m 表示 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；

Q 表示一單鍵、亞甲基(-CH₂-)或橋氧基(-O-)；

A 表示一單鍵及 X 表示氮原子；

或

A 表示 -N(R⁷)-(CH₂)₀₋₅- 及 X 表示 CH；

R¹ 表示芳香基、雜芳香基，或表示一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子(C₁₋₃)之亞烷基所鍵結；

R² 及 R³ 如下述(i)或(ii)中所定義：

(i) R² 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或表示一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結。

R³ 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基或雜芳香基；或表示一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結。

或

(ii) R² 及 R³ 及與其結合之殘基 -N-(CH₂)_m-CH- 一起共同形成一雜環，其可與一芳香基或雜芳香基熔合為一體，

其中該雜環係為飽和或至少為單一未飽和，但非為芳香環，且為 4-、5-、6-或 7-元環，除與 R² 基所鍵結之氮雜原子外，

還可至少含有另一雜原子，或一由氮原子、 NR^8 、氧原子、硫原子、硫氧基($\text{S}=\text{O}$)或磺基($\text{S}(=\text{O})_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，其中 R^8 表示為氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ 、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，及 R^9 表示含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^4 及 R^5 如下述(iii)或(iv)中所定義：

(iii) R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、3-至 8-元之雜環烷基、芳香基或雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、3-至 8-元之雜環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

或

(iv) R^4 及 R^5 及與其結合之氮原子一起共同形成一未被取代或單一被取代或多重被取代之雜環，其可與一飽和、至少單一未飽和或芳香環、未被取代或單一被取代或多重被取代之環系統熔合為一體，

其中該雜環為飽和，或至少為單一未飽和，但非為芳香環，為 4-、5-、6-或 7-元環，除與 R^4 及 R^5 基所鍵結之氮雜原子外，還可至少含有另一雜原子，或一由氮原子、 NR^{10} 、氧原子、硫原子、硫氧基($\text{S}=\text{O}$)及磺基($\text{S}(=\text{O})_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，

該環系統為 4-、5-、6-或 7-元環，且可至少含一雜原子，或

一由氮原子、 NR^{11} 、氧原子、硫原子、硫氧基($\text{S}=\text{O}$)及磺基($\text{S}(\text{O})_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，

R^{10} 表示為一殘基，其係由氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，及

R^{11} 表示一殘基，其係由氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^6 表示一芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^7 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

其中上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、含 2 至 6 個碳原子之亞炔基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、雜環烷基、芳香基及雜芳香基等殘基於每一情形中可為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，且上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 1 至 3 個碳原子之炔基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、含 2 至 6 個碳原子之亞炔基等殘基於每一情形中可為分叉或未分叉；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡

像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

於本發明中，「鹵素」該名詞較偏好表示殘基氟、氯、溴及碘，尤其較偏好殘基氟、氯及溴。

於本發明中，「含 1 至 6 個碳原子之烷基」該名詞包括含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀飽和碳氫化合物殘基，其可為分叉型或直鏈型(未分叉)，且未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。該等烷基較偏好由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基及己基等構成之組群所選出。尤其受偏好之烷基可由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基及三級-丁基等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 2 至 6 個碳原子之烯基」該名詞包括含 2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀不飽和碳氫化合物殘基，其可為分叉型或直鏈型(未分叉)，且未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。於本文中，該等烯基含有至少一個 C=C 雙鍵。烯基可較偏好由乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1, 3-二烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-2-烯-2-基、丁-1-烯-2-基、戊烯基及己烯基等構成之組群所選出。尤其受偏好之亞烯基可由乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-2-烯-2-基、丁-1-烯-2-基等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 3 至 8 個碳原子之環烷基」該名詞表示含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環狀飽和碳氫化合物殘基，其可為未被取代或被例如 2、3、4 或 5 個相同或不同之殘基於一或數個環

元原子上取代一次或數次。含 3 至 8 個碳原子之環烷基可較偏好由環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基等構成之組群所選出。

「3-至 8-元之雜環烷基」該名詞表示飽和之雜環，其可含 1、2、3、4 或 5 個相同或不同之雜環元原子作為環原子，其彼此無關地較偏好選自於氧、氮或硫組成之組群。如果該雜環烷基與一雜環原子，例如與氮原子鍵結時，則與該雜環烷基之鍵結較偏好由該雜環烷基其中之一碳環元原子完成。

3-至 8-元之雜環烷基尤其可為 4-、5-或 6-元環。3-至 8-元之雜環烷基之範例有氮雜環丁烷基(azetidinyI)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、二氧環己基(dioxanyl)及二氧環戊基(dioxolanyl)，其可選擇性地被取代，如下文所說明。

於本發明中，「芳香基」該名詞表示芳香烴之碳氫化合物，尤其是苯基及萘基。芳香基亦可與其他飽和、(部分)不飽和或芳香環系統產生縮合。每一芳香基皆可為未被取代或被取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，於其中該芳香基上之取代基可相同或不同，而且可於該芳香基上任意想要或可能之位置上。較有利者是該芳香基可由苯基、1-萘基及 2-萘基等構成之組群所選出，其等於每一情形中可為未被取代，或被例如 2、3、4 或 5 個殘基取代一次或數次。

於本發明中，「雜芳香基」該名詞表示一 5-、6-或 7-元之環狀芳香基，其含有至少 1 個，如果適當時亦 2、3、4 或 5 個雜原子，於其中該等雜原子可相同或不同，且該雜芳香基可為未被取代，或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。取代基可被鍵結於該雜芳香基上任意想要或可能之位置上。

該雜環可亦為一雙環或多環之部分，尤其是一單環、雙環或三環系統，其總共可超過 7-元環，較偏好達到 14-元環。較受偏好之雜環原子係由氮、氧及硫等構成之組群所選出。雜芳香基較偏好由吡咯基(pyrrolyl)、吲哚基(indolyl)、呋喃基(furyl, furanyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、噻吩基(thienyl, thiophenyl)、苯並噻吩基(benzothienyl)、苯並噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯並噻唑基(benzothiazolyl)、苯並三唑基(benzotriazolyl)、苯並二氧環戊基(benzodioxolanyl)、苯並二氧環己基(benzodioxanyl)、苯並噁唑基(benzoxazolyl)、苯並噁二唑基(benzoxadiazolyl)、咪唑並噻唑基(imidazothiazolyl)、二苯並呋喃基(dibenzofuranyl)、二苯並噻吩基(dibenzothienyl)、二氮雜萘基(phthalazinyl)、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、異噁唑基(isoxazolyl)、吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、吡喃基(pyranyl)、吲唑基(indazolyl)、嘌呤基(purinyl)、氮茛基(indolizinyll)、喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、喹唑啉基(quinazolinyl)、喹噁啉基(quinoxalinyll)、卡唑基(carbazolyl)、吩嗪基(phenazinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)及噁二唑基(oxadiazolyl)等構成之組群所選出，於其中與通式結構 I 之鍵結可經由該雜芳香基上任意想要或可能之環元原子進行。該雜芳香基可特別偏好由呋喃基(furyl)、噻吩基(thienyl)及吡啶基(pyridinyl)等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 1 至 3 個碳原子之亞烷基」或「含 1 至 6 個碳原子之亞烷基」該名詞包括具有 1、2 或 3 或分別具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀飽和碳氫化合物殘基，其可為分叉型或直鏈型(未分叉)，且為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，且其將一相應之殘基連結至一

主要通式結構上。亞烷基可較偏好由亞甲基($-\text{CH}_2-$)、亞乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、甲基亞甲基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、亞丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、甲基亞乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、乙基亞甲基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、亞丁基($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$)、1-甲基亞丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、2-甲基亞丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、1,2-二甲基亞乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、乙基亞乙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、亞異丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$)、丙基亞甲基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1-甲基-1-乙基亞甲基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、亞戊基($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$)、1-甲基亞丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、2-甲基亞丁基($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、1,3-二甲基亞異丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-二甲基亞丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、亞異戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、2,2-二甲基亞丙基($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$)、1-乙基亞丙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、2-乙基亞丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、甲基亞異丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1-乙基-2-甲基亞乙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1-甲基-1-乙基亞乙基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、丙基亞乙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、丙基亞乙基($-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、丁基亞甲基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、甲基丙基亞甲基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、二乙基亞甲基($-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$)及亞己基($-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$)等構成之組群所選出。該亞烷基可較偏好由亞甲基($-\text{CH}_2-$)、亞乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)及亞丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 2 至 6 個碳原子(C_{2-6})之亞烯基」該名詞包括具有 2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀碳氫化合物殘基，其具有一次或數次，例如 2、3 或 4 次之不飽和，且可為分叉型或直鏈

型(未分叉)，及未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，且其將一相應之殘基連結至一主要通式結構上。於本文中，該等亞烯基含有至少一個 C=C 雙鍵。該亞烯基可較偏好由亞乙烯基(-CH=CH-)、亞丙烯基(-CH=CH-CH₂-)、甲基亞乙烯基(-C(CH₃)=CH₂-)、亞丁-1-烯基(-CH=CH-CH₂-CH₂-)、亞丁-2-烯基(-CH₂-CH=CH-CH₂-)、亞丁-1,3-二烯基(-CH=CH-CH=CH-)、1-甲基亞丙烯基(-C(CH₃)=CH-CH₂-)、2-甲基亞丙烯基(-CH=C(CH₃)-CH₂-)、1,2-二甲基亞乙烯基(-C(CH₃)=C(CH₃)-)、乙基亞乙烯基(-C(CH₂CH₃)=CH-)、亞戊-1-烯基(-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-)、亞戊-2-烯基(-CH₂-CH=CH₂-CH₂-CH₂-)、亞戊-1,2-二烯基(-CH=CH=CH-CH₂-CH₂-)及亞戊-1,4-二烯基(-CH=CH₂-CH-CH=CH₂-)等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 2 至 6 個碳原子之亞炔基」該名詞包括具有 2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀碳氫化合物殘基，其具有一次或數次，例如 2、3 或 4 次之不飽和，且可為分叉型或直鏈型(未分叉)，及未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，且其將一相應之殘基連結至一主要通式結構上。於本文中，該等亞炔基含有至少一個 C≡C 三鍵。亞炔基可較偏好由亞乙炔基(-C≡C-)、亞丙炔基(-C≡C-CH₂-)、亞丁-1-炔基(-C≡C-CH₂-CH₂-)、3-甲基亞丙炔基(-C≡C-CH(CH₃)-)、亞丁-2-炔基(-CH₂-C≡C-CH₂-)、亞丁-1,3-二炔基(-C≡C-C≡C-)、3,3-二甲基亞丙炔基(-C≡C-C(CH₃)₂-)、亞戊-1-炔基(-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-)、亞戊-2-炔基(-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-)、亞戊-1,3-二炔基(-C≡C-C≡C-CH₂-)及亞戊-1,4-二炔基(-C≡C-CH₂-C≡C-)等構成之組群所選出。

於本發明中，「芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原

子之亞烷基，含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，含 2 至 6 個碳原子(C_{2-6})之亞烯基，或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結」該名詞意指該等含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基，或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基及芳香基或雜芳香基具有如上定義之含意，且該芳香基或雜芳香基係經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基，或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基與主要之通式結構鍵結。可提到之範例有苯甲基、苯乙基及苯丙基等。

於本發明中，「含 3 至 8 個碳原子之環烷基及雜環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基，或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結」該名詞意指該含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基，或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基、含 3 至 8 個碳原子之環烷及雜環烷基具有如上定義之含意，且含 3 至 8 個碳原子之環烷基及雜環烷基係經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，含 2 至 6 個碳原子之亞烯基，或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基與主要之通式結構鍵結。

關於「烷基」、「烯基」、「亞烷基」、「亞烯基」、「亞炔基」及「環烷基」，於本發明中，「被取代」該名詞被理解為一個氫原子被氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、胺基(NH_2)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($NH-C_{1-6}\text{-alkyl}$)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基($NH-C_{1-6}\text{-alkylene-OH}$)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基($N(C_{1-6}\text{-alkylene-OH})_2$)、硝基(NO_2)、巰基(SH)、含 1 至 6 個碳原

子(C₁₋₆)之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-alkyl)、羥基(OH)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)或苯甲基等所取代，於其中多重被取代數次之殘基被理解為該等殘基於不同或相同之原子上被取代數次，例如二次或三次，例如於相同之原子上被取代三次，如範例三氟甲基(CF₃)或 2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)，或於不同之位置上被取代，例如 1-氯-4-二氯丁-2-烯基(-CH(Cl)-CH=CH-CHCl₂)。而取代數次可為相同或不同之取代基所完成，例如 1-羥基-4-二氯丁-2-烯基(-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂)。

關於「芳香基」及「雜芳香基」，於本發明中，「被取代」該名詞被理解為於相應環上之一或數個氫原子被氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、胺基(NH₂)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、被一芳香基¹取代之胺基(NH-aryl¹)、被二個芳香基¹取代之胺基(N(aryl¹)₂)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基及一芳香基¹取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)aryl¹)、吡咯啉基(pyrrolinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、硝基(NO₂)、巯基(SH)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、羥基(OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-alkyl)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷基磺醯胺基(NHSO₂-C₁₋₆-alkyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之鹽胺基

(NHCOC₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、苯磺醯基甲基(CH₂SO₂-phenyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、三氟甲基(CF₃)、亞甲二氧基(-O-CH₂-O-)、亞乙二氧基(-O-CH₂-CH₂-O-)、亞異丁氧基(-O-C(CH₃)₂-CH₂-)、未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、咪唑基(imidazolyl)、哌啶基(piperidinyl)、苯甲氧基(benzyloxy)、苯氧基(phenoxy)、苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、吡啶基(pyridinyl)、被芳香基¹取代含 1 至 3 個碳原子之亞烷基(-C₁₋₃-alkylene-aryl¹)、苯甲基(benzyl)、噻吩基(thienyl)、呋喃基(furyl)取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，其中芳香基¹表示為一或數個不同原子上之苯基(phenyl)、呋喃基(furyl)、噻吩基(thienyl)或吡啶基(pyridinyl)，其中上述之取代基，除非另有說明，可選擇性地被上述取代基輪流取代。而芳香基及雜芳香基可由相同或不同之取代基取代數次。芳香基及雜芳香基較受偏好之取代基可由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基(-O-C₁₋₃-alkyl)、未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基(CF₃)、三氟甲氧基(OCF₃)、羥基(OH)、巰基(SH)、苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、呋喃基(furyl)、噻吩基(thienyl)及吡啶基(pyridinyl)等，尤其是由氟、氯、溴、甲基(CH₃)及甲氧基(OCH₃)等構成之組群所選出。

關於「3-至 8-元之雜環烷基」，「被取代」該名詞被理解為於一或數個環元原子上有一個氫原子被氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、胺基(NH₂)、被一個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子(C₁₋₆)之亞烷醇基取代之胺基(-NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、吡咯啉基

(pyrrolinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、硝基(NO_2)、巰基(SH)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-6}\text{-alkyl}$)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$)、羥基(OH)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基($\text{O-C}_{1-6}\text{-alkylene-OH}$)、橋氧基($=\text{O}$)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子(C_{1-6})烷基之羰基($\text{C(=O)C}_{1-6}\text{-alkyl}$)、羧基(CO_2H)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基($\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl}$)或苯甲基等所取代。而數次之取代可以為相同或不同之取代基所完成。與一氮環元原子鍵結之氫原子可被一含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中該等烷基、環烷基、亞烷基及芳香基及雜芳香基可如上所定義為未被取代或被取代。被取代之 3-至 8-元之雜環烷基之範例有 1-甲基哌啶-4-基(1-methylpiperidin-4-yl)、1-苯基哌啶-4-基(1-phenylpiperidin-4-yl)、1-苯甲基哌啶-4-基(1-benzylpiperidin-4-yl)、1-甲基吡咯烷-3-基(1-methylpyrrolidin-3-yl)、1-苯基吡咯烷-3-基(1-phenylpyrrolidin-3-yl)、1-苯甲基吡咯啉-3-基(1-benzylpyrrolin-3-yl)、1-甲基氮雜環丁烷-3-基(1-methylazetidin-3-yl)、1-苯基-氮雜環丁烷-3-基(1-phenyl-azetidin-3-yl)或 1-苯甲基氮雜環丁烷-3-基(1-benzylazetidin-3-yl)。

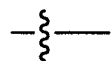
關於「雜環」，於本發明中，「被取代」該名詞意指與一碳環原子鍵結之氫原子被氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、胺基(NH_2)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-6}\text{-alkyl}$)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基($-\text{NH-C}_{1-6}\text{-alkylene-OH}$)、含

1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(-N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、硝基(NO₂)、巰基(SH)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-alkyl)、羥基(OH)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)或苯甲基等所取代。如果一雜環被取代數次，則該等取代基可於一及/或數個碳環原子之上。於受偏好之實施例中，於一或數個碳環原子上之一或數個氫原子被換成氟原子。

關於「飽和或至少部分不飽和之環系統」，其與由 R⁴ 及 R⁵ 所形成之雜環熔合成一體，於本發明中，「被取代」該名詞被理解為與一碳環原子鍵結之氫原子被氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、胺基(NH₂)、被一個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、硝基(NO₂)、巰基(SH)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-alkyl)、羥基(OH)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子(C₁₋₆)之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、被含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之羧基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)或苯甲基等所取代。如果該環系統被取代數次，則該等取代基可於一及/或數個碳環原子

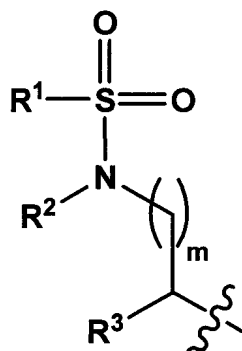
之上。有關於「芳香環系統」，其與由 R^4 及 R^5 所形成之雜環熔合成一體，於本發明中，「被取代」該名詞被理解為相對應之取代，如針對芳香基及雜芳香基所定義。

於本發明中，使用於通式中之符號

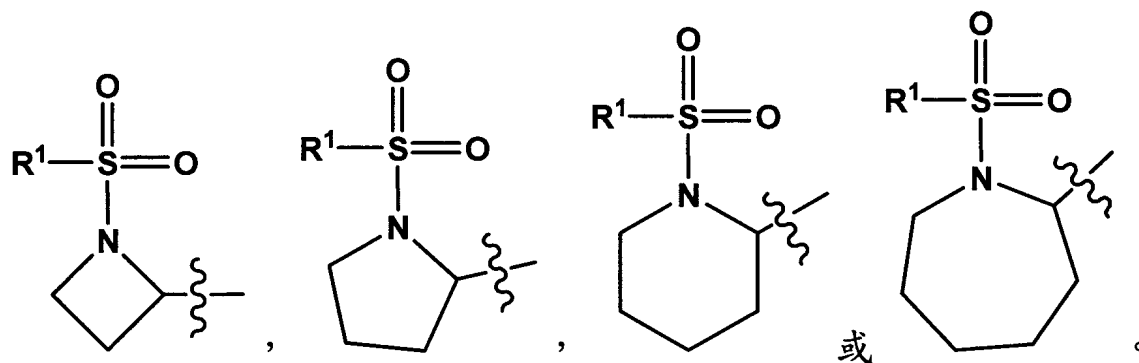


係表示一相對應之殘基被連結至該特殊之主要通式上。

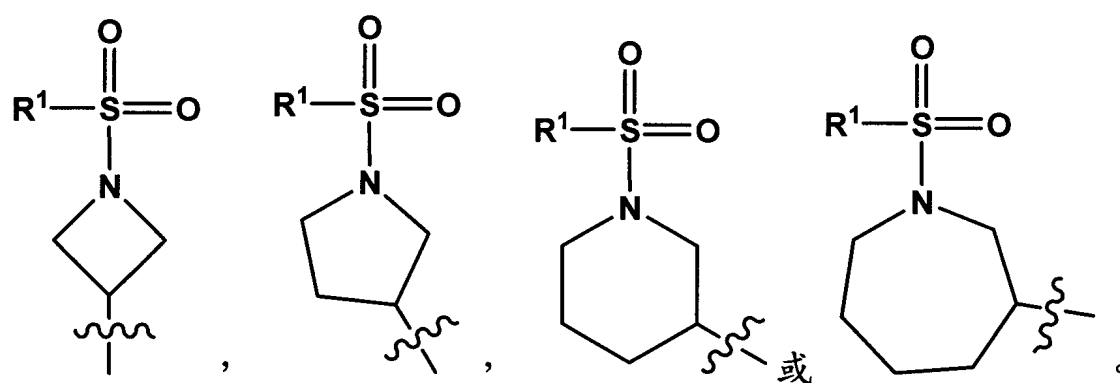
習知技藝者明瞭如果 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其無其他雜環原子且 $m=0$ ，時，則下列之部分結構



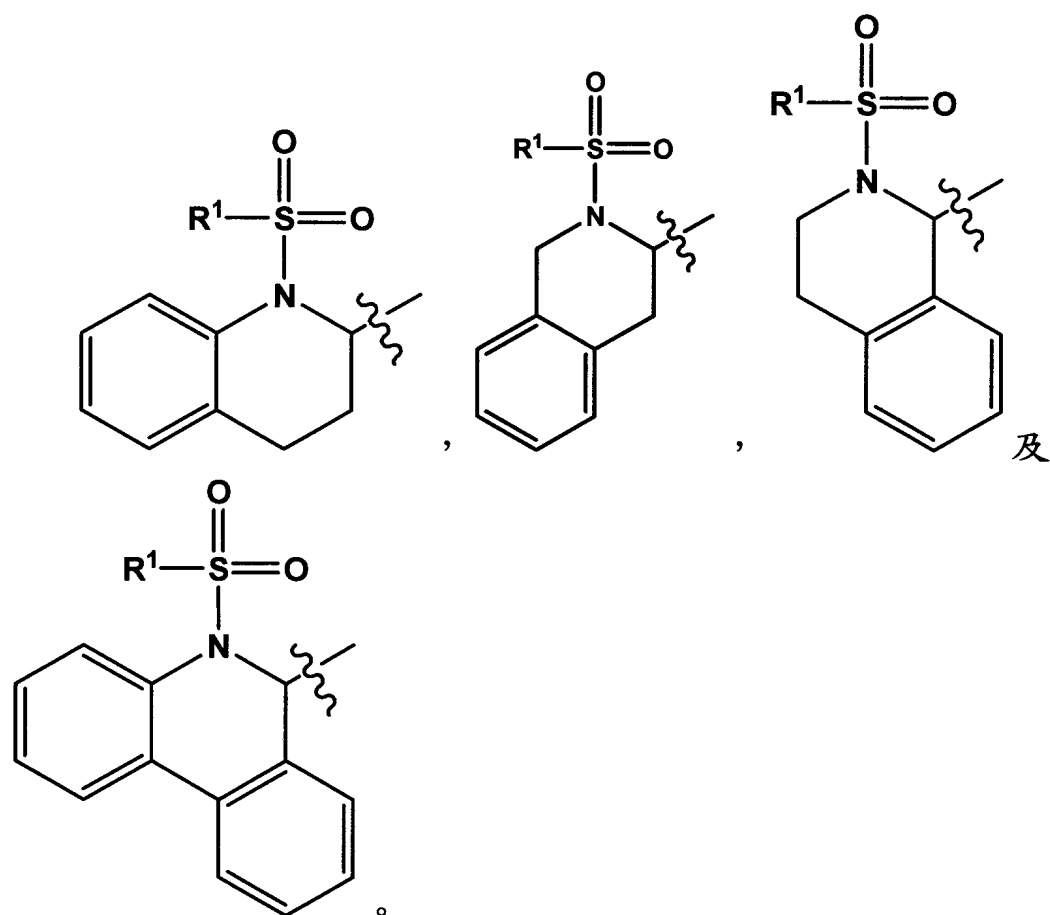
可取用下列之結構式：



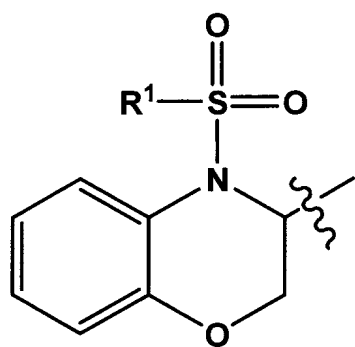
如果 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其無其他雜環原子且 $m=1$ 時，則會產生下列之結構式：



以上所述之含氮雜環可再與一或(可選擇性地)數個,尤其是與一或二個 5-或 6-元環熔合成一體。其可利用範例由下列部分結構被顯示:



取代基 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起亦可共同形成一 4-、5-、6-或 7-元之雜環,其不含其他如上所述之雜環原子。該類雜環然後亦可與一或(可選擇性地)數個,尤其是與一或二個 5-或 6-元環熔合成一體。其可利用範例由下列部分結構被顯示:



於本發明中，「生理學上可被接受之鹽類」該名詞被理解為意指較偏好為根據本發明之化合物與生理學上可被接受，尤其是被使用於人類及/或哺乳動物上之無機酸或有機酸所形成之鹽類。適用之酸類其範例有氫氯酸(hydrochloric acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、硫酸(sulfuric acid)、甲烷磺酸(methanesulfonic acid)、甲酸(formic acid)、醋酸(acetic acid)、草酸(oxalic acid)、丁二酸(succinic acid)、酒石酸(tartaric acid)、杏仁酸(mandelic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、乳酸(lactic acid)、檸檬酸(citric acid)、麩氨酸(glutamic acid)、1,1-二氧-1,2-二氫 1λ⁶- 苯並 [d] 異噻唑 -3- 酮 (1,1-dioxo-1,2-dihydro1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-one) (葡萄糖二酸(saccharic acid)、單甲基癸二酸(monomethylsebacic acid)、5-氧-脯氨酸(5-oxo-proline)、己烷-1-磺酸(hexane-1-sulfonic acid)、菸鹼酸(nicotinic acid)、2-,3- 或 4-氨基苯甲酸(2-,3- or 4-aminobenzoic acid)、2,4,6-三甲基苯甲酸(2,4,6-trimethylbenzoic acid)、α-硫辛酸(α-liponic acid)、乙醯甘氨酸(acetylglycine)、馬尿酸(hippuric acid)、磷酸(phosphoric acid)及/或天冬氨酸(aspartic acid)。其中又以氫氯酸之鹽類(氫氯酸鹽)及檸檬酸之鹽類(檸檬酸鹽)特別受到偏好。

於本發明較偏好之實施例中，於根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中，殘基 R¹ 表示苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、吲哚基(indolyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並噻吩基(benzothiophenyl),

benzothienyl)、苯並噁唑基(benzoxazolyl)、苯並噁二唑基(benzoxadiazolyl)、吡咯基(pyrrolyl)、呋喃基(furanyl)、噻吩基(thienyl)、吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、咪唑並噻唑基(imidazothiazolyl)、卡唑基(carbazolyl)、二苯並呋喃基(dibenzofuranyl)或二苯並噻吩基(dibenzothiophenyl, dibenzothienyl)、苯甲基(benzyl)或2-苯乙基(2-phenethyl)、較偏好苯基、萘基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑並噻唑基或二苯並呋喃基，尤其偏好苯基或萘基，於每一情形中為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關地較偏好由含1至3個碳原子之烷氧基、含1至6個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出。

於本發明另一較偏好之實施例中，於根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中，殘基 R^1 表示苯基或萘基，其中該苯基或萘基係未被取代，或被由甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯及溴等構成之組群所選出相同或不同之殘基取代一次或數次，例如2、3、4或5次。

於另一較偏好之實施例中，於根據本發明磺醯胺衍生物中之殘基 R^1 係由4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)、4-甲氧基-2,6-二甲苯基(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)、4-甲氧基-2,3,5-三甲苯基(4-methoxy-2,3,5-trimethylphenyl)、2,4,6-三甲苯基(2,4,6-trimethylphenyl)、2-氯-6-甲苯基(2-chloro-6-methylphenyl)、2,4,6-三氯苯基(2,4,6-trichlorophenyl)、2-氯-6-(三氟甲基)苯基

(2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl)、2,6-二氯-4-甲氧苯基(2,6-dichloro-4-methoxyphenyl)、2,4-二氯-6-甲苯基(2,4-dichloro-6-methylphenyl)、2-甲基萘基(2-methylnaphthyl)、2-氯萘基(2-chloronaphthyl)、2-氟萘基(2-fluoronaphthyl)、2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基(2-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)、4-氯-2,5-二甲苯基(4-chloro-2,5-dimethylphenyl)、2,3-二氯苯基(2,3-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基(2,4-dichlorophenyl)、3,4-二氯苯基(3,4-dichlorophenyl)、2,6-二氯苯基(2,6-dichlorophenyl)、2-(三氟甲基)苯基(2-(trifluoromethyl)phenyl)、3-(三氟甲基)苯基(3-(trifluoromethyl)phenyl)、4-(三氟甲基)苯基(4-(trifluoromethyl)phenyl)、2-甲氧苯基(2-methoxyphenyl)、3-甲氧苯基(3-methoxyphenyl)、4-甲氧苯基(4-methoxyphenyl)、1-萘基(1-naphthyl)及2-萘基(2-naphthyl)等構成之組群所選出。

於另一較偏好之實施例中，於根據本發明磺醯胺衍生物中之殘基 R^1 係由 3,4-二氯苯基(3,4-dichlorophenyl)、4-甲氧苯基(4-methoxyphenyl)、4-甲氧基-2,6-二甲苯基(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)、4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)、2,6-二氯苯基(2,6-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基(2,4-dichlorophenyl)、2,4,6-三氯苯基(2,4,6-trichlorophenyl)、2-氯-6-甲苯基(2-chloro-6-methylphenyl)、2,4,6-三甲苯基(2,4,6-trimethylphenyl)、2-(三氟甲基)苯基(2-(trifluoromethyl)phenyl)、3-(三氟甲基)苯基(3-(trifluoromethyl)phenyl)、1-萘基(1-naphthyl)、2-萘基(2-naphthyl)、2,4-二氯-6-甲苯基(2,4-dichloro-6-methylphenyl)及4-氯-2,5-二甲苯基(4-chloro-2,5-dimethylphenyl)等構成之組群所選出，更偏好者為 R^1 係由 3,4-二氯苯基(3,4-dichlorophenyl)、4-甲氧

苯基 (4-methoxyphenyl) 、 4- 甲氧基 -2,6- 二甲苯基 (4-methoxy-2,6-dimethylphenyl) 、 4- 甲氧基 -2,3,6- 三甲苯基 (4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl) 、 2,6- 二氯苯基 (2,6-dichlorophenyl) 、 2,4- 二氯苯基 (2,4-dichlorophenyl) 、 2,4,6- 三氯苯基 (2,4,6-trichlorophenyl) 、 2,4,6- 三甲苯基 (2,4,6-trimethylphenyl) 、 3-(三氟甲基) 苯基 (3-(trifluoromethyl)phenyl) 、 2- 萘基 (2-naphthyl) 、 2,4- 二氯 -6- 甲苯 (2,4-dichloro-6-methylphenyl) 及 4- 氯 -2,5- 二甲苯基 (4-chloro-2,5-dimethylphenyl) 等構成之組群所選出。

於另一較偏好之實施例中，於根據本發明磺醯胺衍生物中之殘基 R^1 係為 4- 甲氧基 -2,6- 二甲苯基 (4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)。

於本發明另一較偏好之實施例中，於根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中之殘基 R^2 係表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或芳香基；或表示一含 3 至 6 個碳原子之環烷基或芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結，其中該等含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基及芳香基於每一情形中可為未被取代或被取代一次或數次，其中尤其是芳香基被相同或不同之殘基取代一次或數次，該等殘基係由含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基等構成之組群所選出。

於本發明另一較偏好之實施例中，於根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中之殘基 R^2 係表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、

環烷基或苯基；或表示一苯基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中該苯基於每一情形中可為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，其中該等殘基係彼此無關地由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基及羥基等構成之組群所選出。

於本發明另一較偏好之實施例中，於根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中之殘基 R^2 係表示氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、苯基或苯甲基；較偏好者為 R^2 表示氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基或三級-丁基。

於本發明另一較偏好之實施例中，於根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中之殘基 R^2 係表示氫原子、甲基、乙基、苯基或苯甲基；較偏好者為 R^2 表示氫原子、甲基或乙基。

較偏好者是於根據本發明磺醯胺衍生物中之殘基 R^3 可表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或芳香基；其中含 1 至 6 個碳原子之烷基及芳香基等殘基於每一情形中可為未被取代或被取代一次或數次，其中尤其是該芳香基為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，該等殘基係彼此無關地由含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基及巰基等構成之組群所選出。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中，殘基 R^3 係表示氫原子或苯基；其中該苯基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之殘基取代一次或數次，其中該等殘基係彼此無關地由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧

基及羥基等構成之組群所選出。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中，殘基 R^3 係表示氫原子或未被取代之苯基。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 4-、5-、6-或 7-元之雜環，較偏好 5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體，其中該雜環為飽和或至少含有單一不飽和鍵，但並非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮雜原子之外，還含有至少一個氧原子。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 4-、5-、6-或 7-元之雜環，較偏好 5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一 5-或 6-元之雜環，其可與一個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體，其中該雜環為飽和或至少含有單一未飽和鍵，但並非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮雜原子之外，還含有至少一個氧原子。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 5-或 6-元之雜環，其可與一個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體。

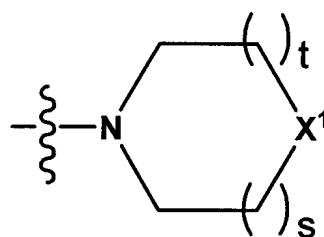
於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中，A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子；或 A 表示一由 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-(CH_2)-$ 、 $-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 及 $-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 等構成之組群所選出之殘基，及 X 表示 CH。

較偏好者是於該例中 A 表示一含有氮原子之殘基，則其於每

一情形中皆經由該氮原子與相鄰之羰基相連結。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子、被取代或未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基；或

該官能基- NR^4R^5 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



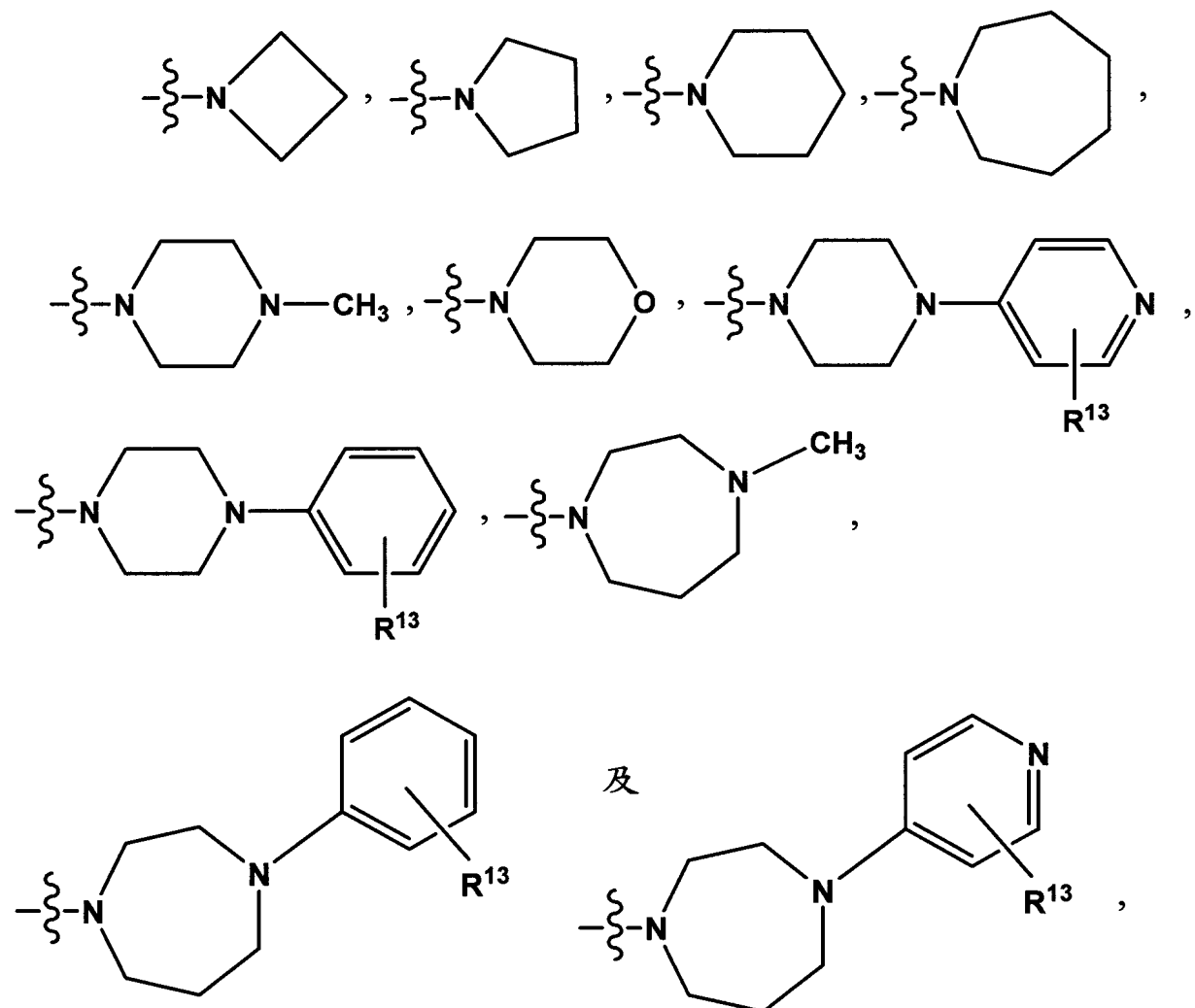
IIa

其中

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基(-C(halogen)₂-)，其中 R^{12} 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基或芳香基，較偏好為苯基或萘基；或雜芳香基，較偏好為一含 5-至 6-元具有 1 或 2 個氮雜原子之雜芳香基，尤其是 2-、3-或 4-吡啶基；或 R^{12} 表示為芳香基，較偏好為苯基或萘基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；或一雜芳香基，較偏好為一含 5-至 6-元具有 1 或 2 個氮雜原子之雜芳香基，尤其是 2-、3-或 4-吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結。於官能基-C(halogen)₂-中，鹵素較偏好表示為氟、氯、溴、碘，尤其較偏好為氟。於根據通式 IIa 之結構中，s 及 t 彼此無關地表示為 0、1 或 2，其前提是 $s + t = 0、1、2$ 或 3。較偏好為如果 X^1 表示為 NR^{12} 時，則 s 及 t 皆不為 0。上述與 R^{12} 有關含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、芳香基及雜芳香基等於每一情形中可為未被取代，或被相同或不同之殘基取代一次或數

次。例如，芳香基及雜芳香基於每一情形中可為未被取代，或被由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基及巰基等構成之組群所選出之相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。

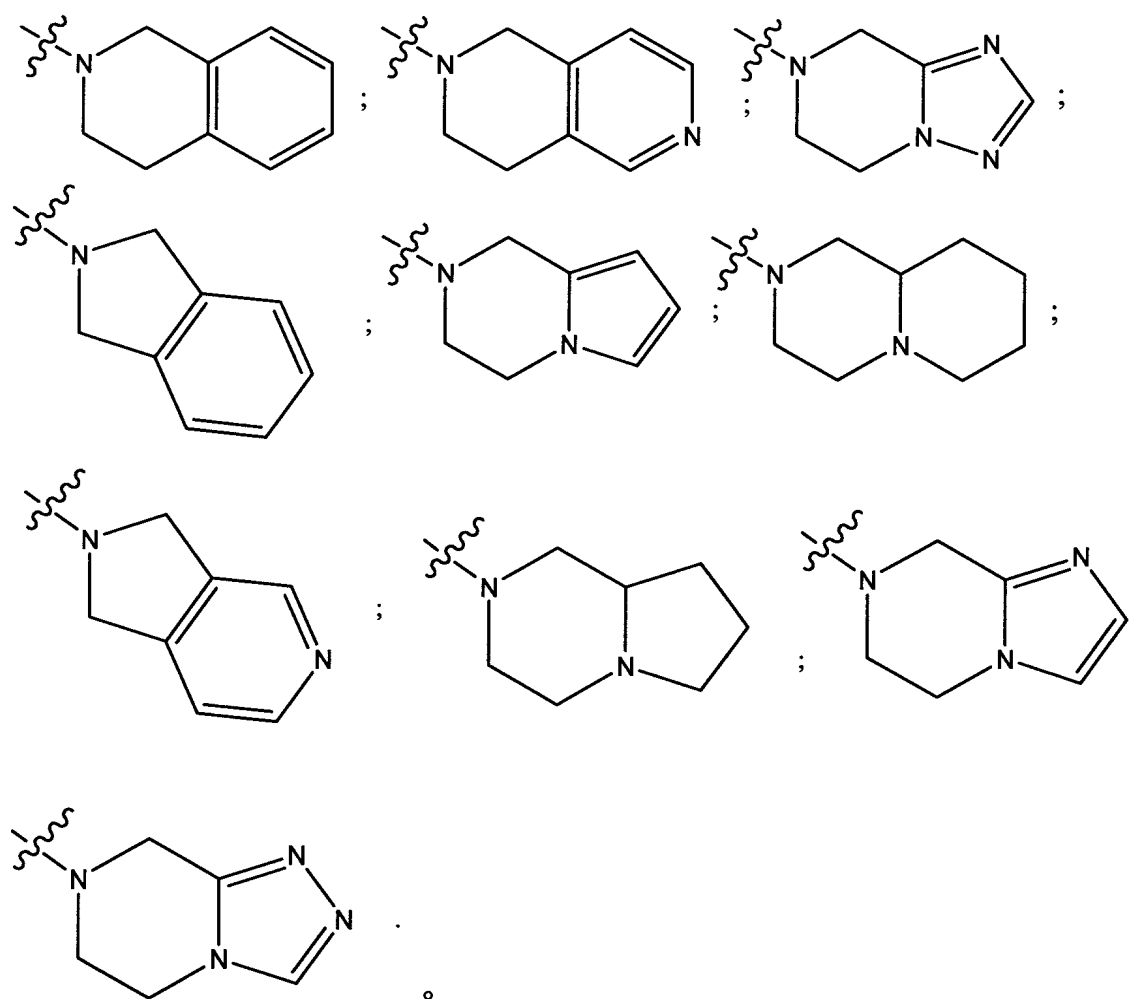
尤其是，根據通式 IIa 之環結構可由下列之組群選出，其包含：



其中殘基 R¹³ 於每一情形中表示為一或數個，可選擇性為 1、2、3、4 或 5 個取代基，其等可彼此無關地由氫、氟及氯等原子構成之組群所選出。

再者，根據本發明被取代之磺醯胺衍生物中之官能基-NR⁴R⁵ 係表示一根據通式 IIb 類型之環結構



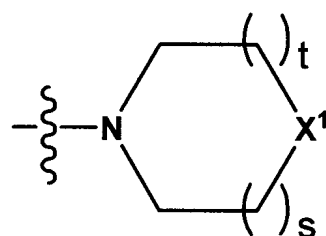


或

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其是氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基或三級-丁基等，

或

官能基- NR^4R^5 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



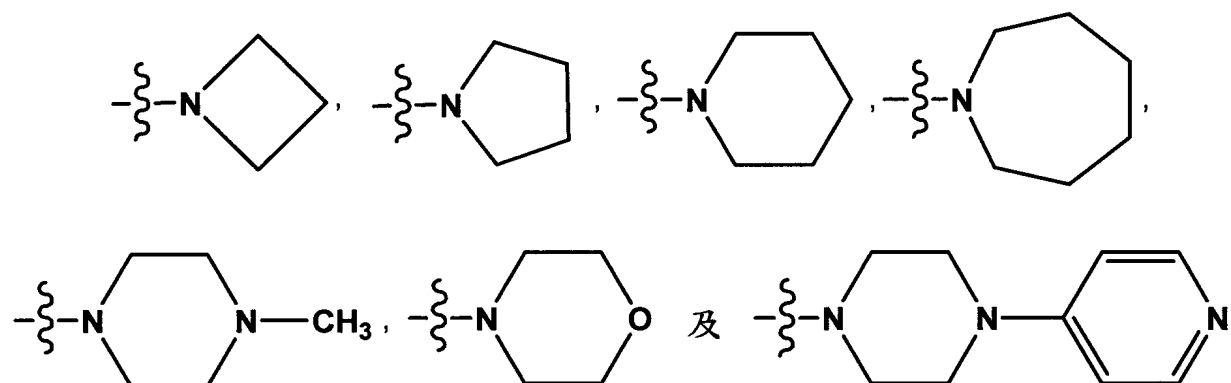
(IIa)

其中

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基($-C(\text{halogen})_2-$)，其中鹵素較偏好表示為氟、氯、或溴； R^{12} 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、萘基或吡啶基； s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 $s+t=0、1、2$ 或 3，

其中如果 X^1 表示為氧原子、硫原子或 NR^{12} 時，則 s 及 t 較偏好表示各自為 1。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為一殘基，其係由氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基及三級-丁基等構成之組群所選出，較偏好各自表示氫原子或甲基，或 R^4 及 R^5 及與其結合之氮原子一起共同形成一雜環基，其選自該組群，包含：

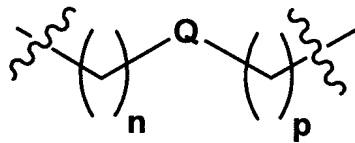


於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^6 表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基等殘基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^6 表示為苯基或吡啶基；或表示一苯基或吡啶基，其被亞甲基 $-(CH_2)-$ 、亞乙基 $-(CH_2)_2-$ 或亞丙基 $-(CH_2)_3-$ 所鍵結，其中該苯基或吡啶基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及羥基等構成之組群所選出。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， R^7 表示為一殘基，其係由氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基及三級-丁基等構成之組群所選出，較偏好由氫原子或甲基所選出。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中，於該部分結構中之 n 、 p 及 Q



被如是選擇以使該部分結構由該組群所選出，該組群包括一單鍵、亞甲基 $-(CH_2)-$ 、亞乙基 $-(CH_2)_2-$ 、亞丙基 $-(CH_2)_3-$ 、亞甲醚基 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 、亞乙甲醚基 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)-$ 、亞甲乙醚基 $-(CH_2)-O-(CH_2)_2-$ 、亞乙醚基 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)$ 及 $-(CH_2)-O-$ ；較偏好由該組群所選出，該組群包括一單鍵、亞甲基 $-(CH_2)-$ 、亞乙基 $-(CH_2)_2-$ 、亞甲醚基 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 、亞乙甲醚基 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)-$ 、亞甲乙醚基 $-(CH_2)-O-(CH_2)_2-$ 、亞乙醚基 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)$ 及 $-(CH_2)-O-$ 。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2 或 3，其前提是 $u + v = 2$ 或 3。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中， $u = 1$ 及

$v = 1$ 或 $u = 0$ 及 $v = 2$ 或 $u = 1$ 及 $v = 2$ 。

於根據本發明磺醯胺衍生物另一較偏好之實施例中，如果 R^2 及 R^3 如下文(i)中所定義，則 m 表示為 0。

同樣特別受到偏好之具有根據本發明通式 I 之被取代磺醯胺衍生物係為該類化合物，其中

m 係表示為 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1$ 、2、3 或 4；

Q 表示為一單鍵、亞甲基($-(CH_2)-$)或橋氧基($-O-$)；

R^1 表示為苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、吲哚基(indolyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並噻吩基(benzothiophenyl, benzothienyl)、苯並噁唑基(benzoxazolyl)、苯並噁二唑基(benzoxadiazolyl)、吡咯基(pyrrolyl)、呋喃基(furanyl)、噻吩基(thienyl)、吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、咪唑並噻唑基(imidazothiazolyl)、卡唑基(carbazolyl)、二苯並呋喃基(dibenzofuranyl) 或 二苯並噻吩基(dibenzothiophenyl, dibenzothienyl)，其等於每一情形中為未被取代或為被取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關地由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出；

R^2 表示為氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、苯基或苯甲基；較偏好為 R^2 表示為氫原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基；

R^3 表示為氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或芳香基；或表示一芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中該芳香

基於每一情形中為未被取代或為被相同或不同之殘基取代一次或數次，其中該等殘基彼此無關地由含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基及巰基等構成之組群所選出；或

R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體，其中該雜環為飽和或至少含有單一未飽和鍵，但並非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮雜原子之外，還含有至少一個氧原子，較偏好為 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；

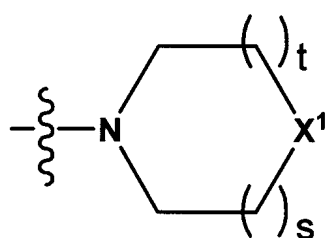
A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子；

或

A 表示 $-N(R^7)-(CH_2)_{0,1,2 \text{ 或 } 3}-$ 及 X 表示 CH；

R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，或

官能基 $-NR^4R^5$ 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



IIa

其中

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基 $(-C(\text{halogen})_2-)$ ，其中鹵素較偏好表示為氟、氯或溴； R^{12} 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、萘基或吡啶基；

s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 $s + t = 0、1、2$ 或 3，

其中如果 X^1 表示為氧原子、硫原子或 NR^{12} 時，則 s 及 t 較偏好各自表示為 1；

R^6 係表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等殘基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出；

R^7 係表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基或環丙基；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

同樣特別受到偏好之具有根據本發明通式 I 之被取代磺醯胺衍生物係為該類化合物，其中

m 係表示為 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；

Q 表示為一單鍵、亞甲基($-CH_2-$)或橋氧基($-O-$)；

R^1 表示為苯基或萘基，其等於每一情形中為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基係彼此無關地

由甲基、甲氧基、三氟甲基、氟、氯及溴等構成之組群所選出；
 R^2 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、苯基或苯甲基；較偏好為 R^2 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基或三級-丁基；

R^3 表示為氫原子或苯基；或

R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體，其中該雜環為飽和或至少含有單一未飽和鍵，但並非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮雜原子之外，還含有至少一個氧原子；較偏好 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；

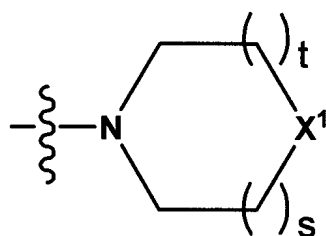
A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子；

或

A 表示 $-N(R^7)-(CH_2)_{0,1,2 \text{ 或 } 3}-$ 及 X 表示 CH；

R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，
 或

官能基 $-NR^4R^5$ 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



(IIa)

其中

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之

亞甲基(-C(halogen)₂-)，其中鹵素較偏好表示為氟、氯或溴；R¹²表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、萘基或吡啶基；s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 s + t = 0、1、2 或 3，

其中如果 X¹ 表示為氧原子、硫原子或 NR¹² 時，則 s 及 t 較偏好各自表示為 1；

R⁶ 係表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出；

R⁷ 係表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基或環丙基；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

同樣特別受到偏好之具有根據本發明通式 I 之被取代磺醯胺衍生物係為該類化合物，其中

m 係表示為 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 u + v = 1、2、3 或 4；

Q 表示為一單鍵、亞甲基(-CH₂-)或橋氧基(-O-)；

R^1 表示為 3,4-二氯苯基 (3,4-dichlorophenyl)、4-甲氧苯基 (4-methoxyphenyl)、4-甲氧基-2,6-二甲苯基 (4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)、4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基 (4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)、2,6-二氯苯基 (2,6-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基 (2,4-dichlorophenyl)、2,4,6-三氯苯基 (2,4,6-trichlorophenyl)、2-氯-6-甲苯基 (2-chloro-6-methylphenyl)、2,4,6-三甲苯基 (2,4,6-trimethylphenyl)、2-(三氟甲基)苯基 (2-(trifluoromethyl)phenyl)、3-(三氟甲基)苯基 (3-(trifluoromethyl)phenyl)、1-萘基 (1-naphthyl)、2-萘基 (2-naphthyl)、2,4-二氯-6-甲苯基 (2,4-dichloro-6-methylphenyl) 及 4-氯-2,5-二甲苯基 (4-chloro-2,5-dimethylphenyl) 等構成之組群所選出，更偏好 R^1 表示為 3,4-二氯苯基 (3,4-dichlorophenyl)、4-甲氧苯基 (4-methoxyphenyl)、4-甲氧基-2,6-二甲苯基 (4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)、4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基 (4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)、2,6-二氯苯基 (2,6-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基 (2,4-dichlorophenyl)、2,4,6-三氯苯基 (2,4,6-trichlorophenyl)、2,4,6-三甲苯基 (2,4,6-trimethylphenyl)、3-(三氟甲基)苯基 (3-(trifluoromethyl)phenyl)、2-萘基 (2-naphthyl)、2,4-二氯-6-甲苯基 (2,4-dichloro-6-methylphenyl) 或 4-氯-2,5-二甲苯基 (4-chloro-2,5-dimethylphenyl)；

R^2 表示為氫原子、甲基、乙基、苯基或苯甲基；較偏好者為 R^2 表示為氫原子、甲基或乙基；

R^3 表示為氫原子或苯基；或

R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 5-或 6-元之雜環，其可與一個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體，其中

該雜環為飽和或至少含有單一未飽和鍵，但並非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮雜原子之外，還含有至少一個氧原子；較偏好 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個 5-或 6-元之雜環，其可與一個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；

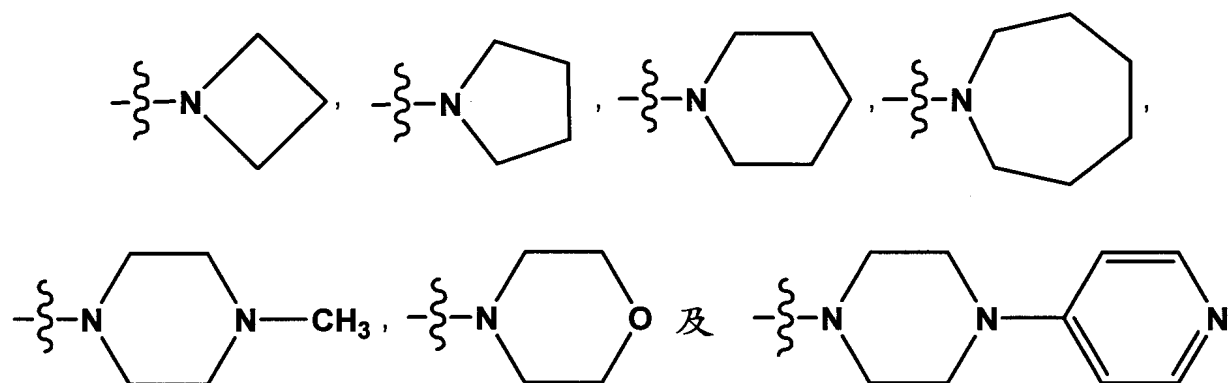
A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子；

或

A 表示 $-N(R^7)-(CH_2)_{0,1,2 \text{ 或 } 3}-$ 及 X 表示 CH；

R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子或甲基；或

R^4 及 R^5 及與其結合之氮原子一起共同形成一雜環，其係由該組群所選出，包含：



；

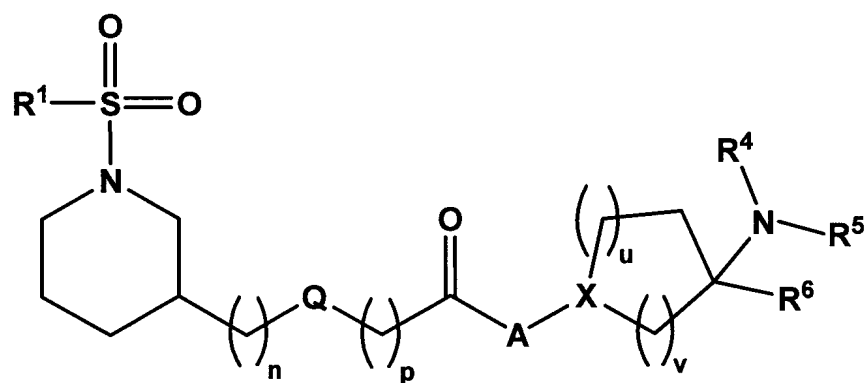
R^6 係表示為苯基或吡啶基，或表示一苯基或吡啶基，其被一含亞甲基 $-(CH_2)-$ 、亞乙基 $-(CH_2)_2-$ 、或亞丙基 $-(CH_2)_3-$ 所鍵結，其中該苯基或吡啶基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及羥基等構成之組群所選出。

R^7 係表示為氫原子、甲基或環丙基；

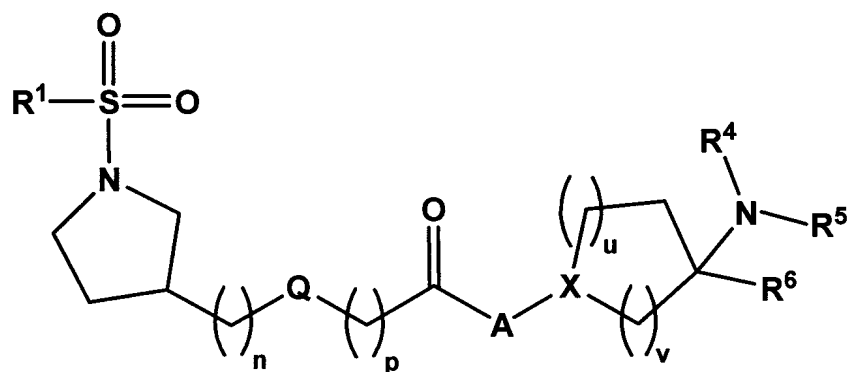
可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形

式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

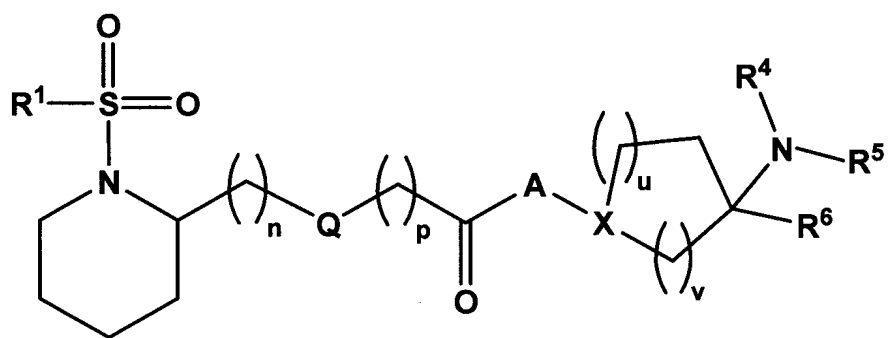
具有下列通式 Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih 及 Io 之化合物同樣亦特別受到偏好



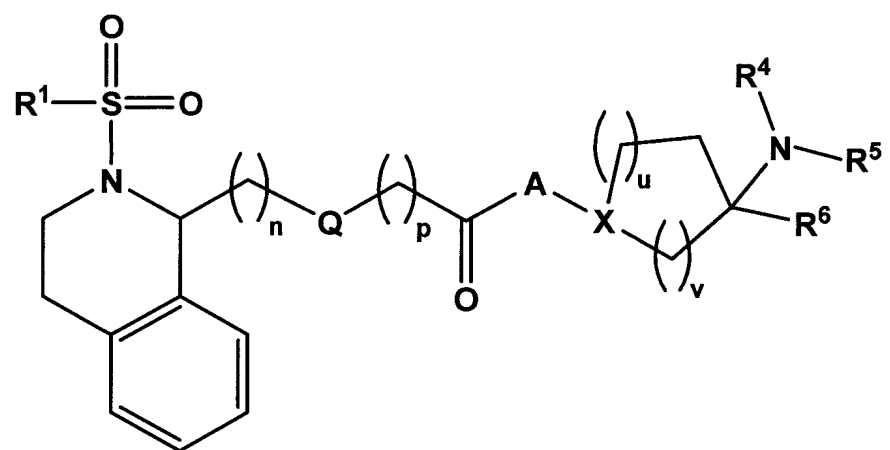
Ib



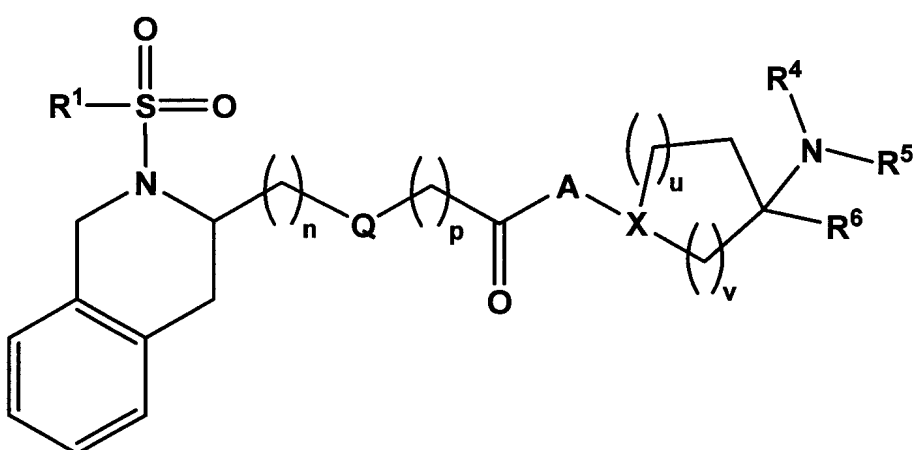
Ic



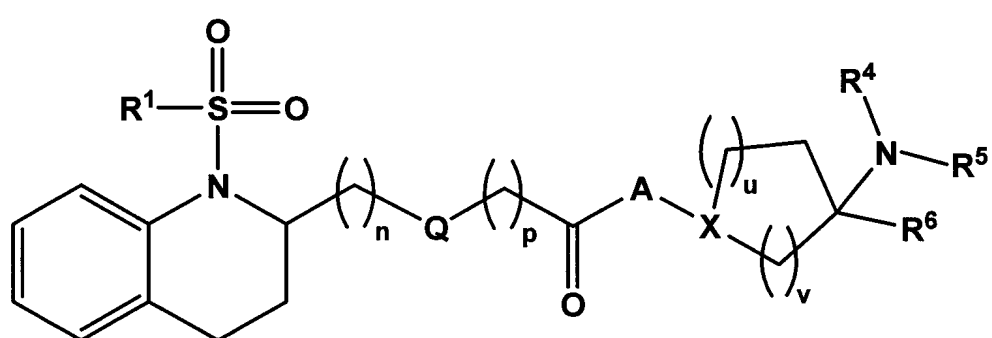
Id



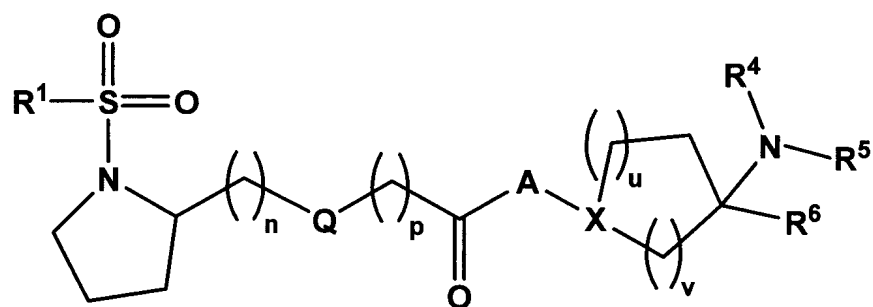
Ie



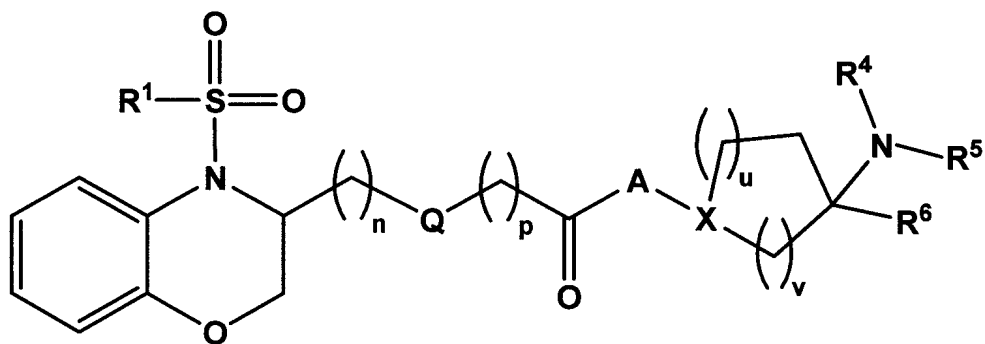
If



Ig



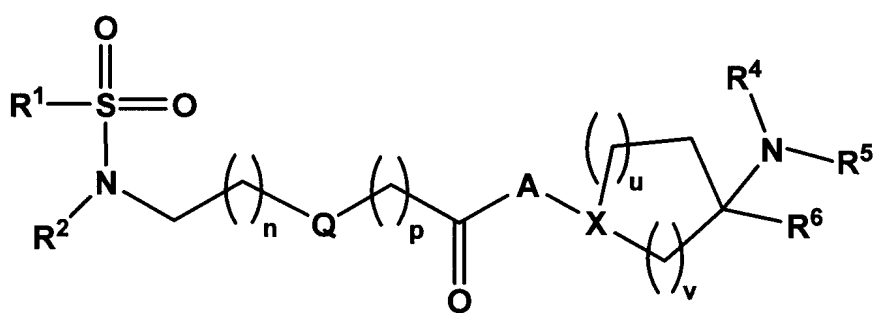
Ih



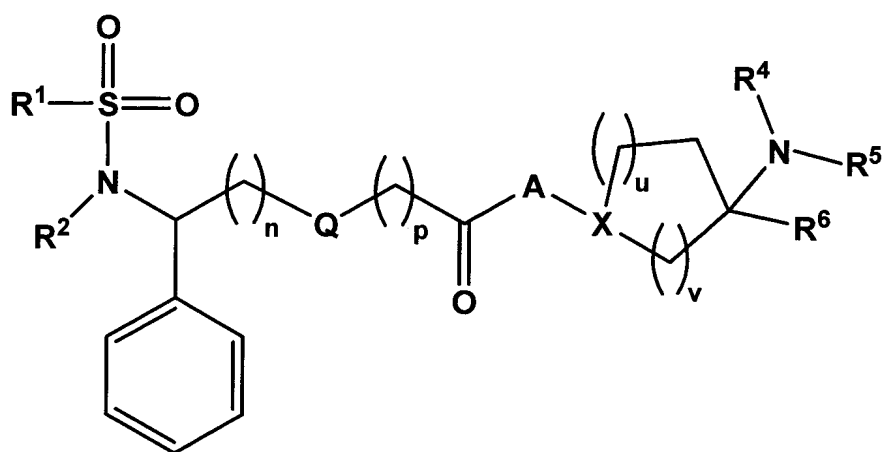
Io

其中 R^1 、 n 、 Q 、 p 、 A 、 X 、 u 、 v 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自皆具有其中一本文中所述之代表含意。

具有下列通式 Ii 及 Ij 之化合物同樣亦特別受到偏好



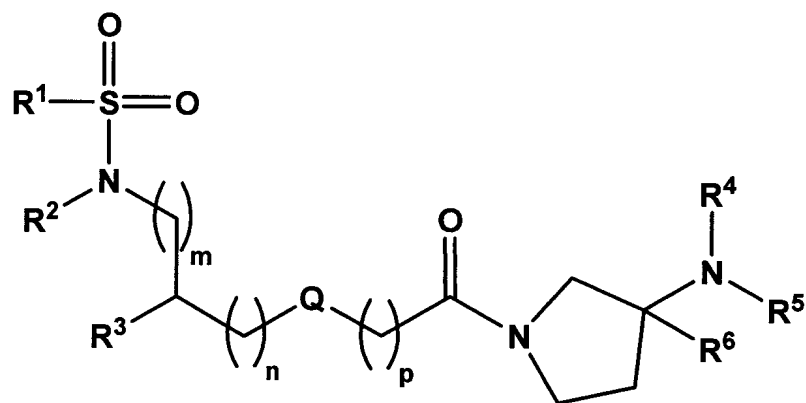
Ii



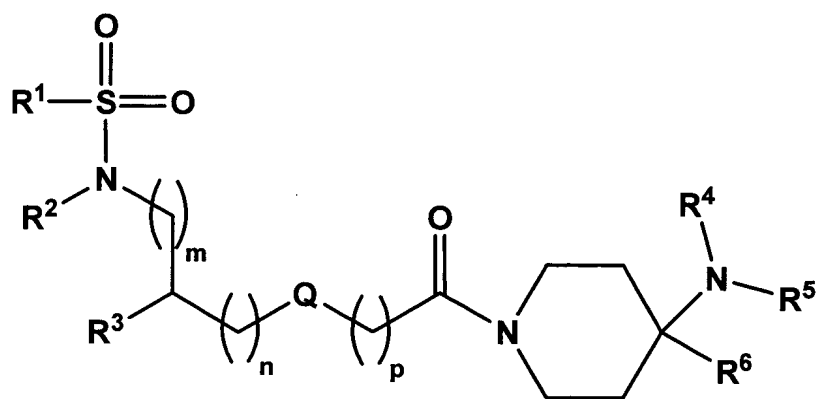
Ij

其中 R^1 、 R^2 、 n 、 Q 、 p 、 A 、 X 、 u 、 v 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自皆具有其中一本文中所述之代表含意。

具有下列通式 Ik 及 II 之化合物同樣亦特別受到偏好



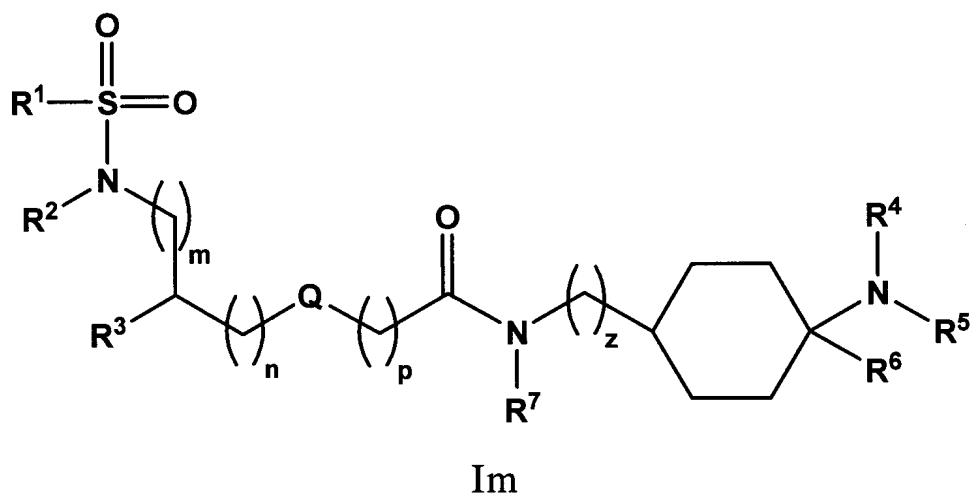
Ik



II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 Q 、 p 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自皆具有其中一本文中所述之代表含意。

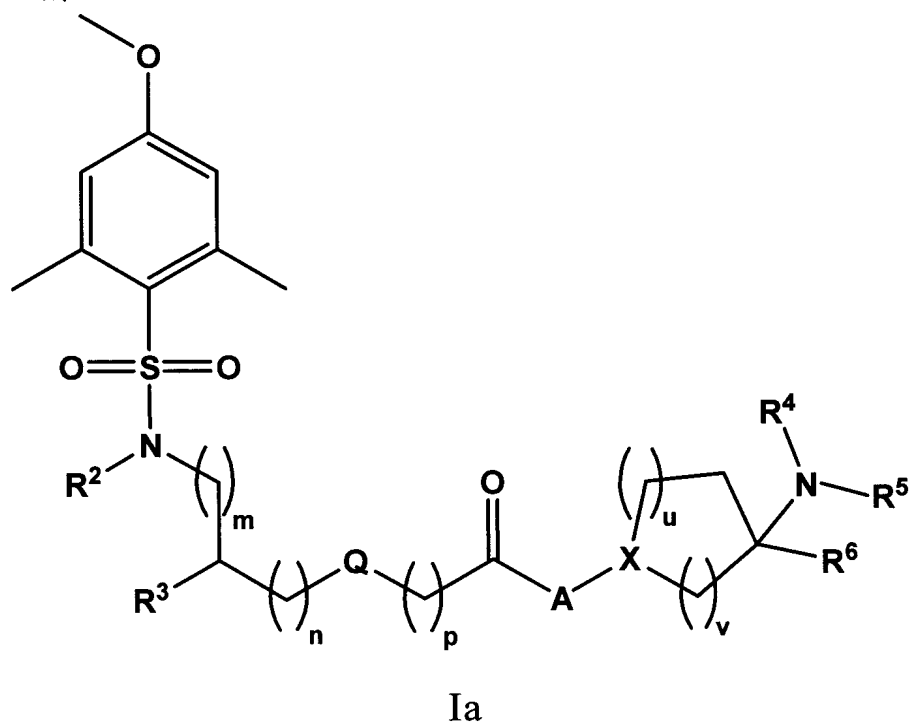
具有下列通式 Im 之化合物同樣亦特別受到偏好



其中 z 表示 0、1、2 或 3 及

R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 Q 、 p 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各自皆具有其中一本文中所述之代表含意。

特別受到偏好之根據本發明被取代磺醯胺衍生物係為該類具有通式 Ia 結構之化合物，



其中 R^2 、 R^3 、 m 、 n 、 Q 、 p 、 A 、 X 、 u 、 v 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各自皆具有其中一本文中所述之代表含意。

同樣特別受到偏好之具有根據本發明通式 Ia 之被取代磺醯胺衍生物係為該類化合物，其中

m 表示為 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1$ 、2、3 或 4；

Q 表示為一單鍵、亞甲基($-\text{CH}_2-$)或橋氧基($-\text{O}-$)；

R^2 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、環丙基、苯基或苯甲基；較偏好 R^2 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基或環丙基；

R^3 表示為氫原子或苯基；或

R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}-$ 一起共同形成一 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；其中該雜環為飽和或至少含有單一未飽和鍵，但非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮雜原子之外，還含有至少一個氧原子；較偏好者為 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}-$ 一起共同形成一個 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；

A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子；

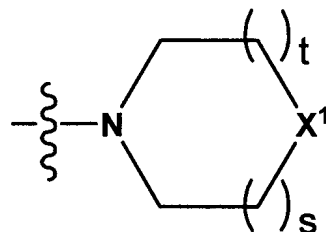
或

A 表示 $-\text{N}(\text{R}^7)-(\text{CH}_2)_{0, 1, 2 \text{ 或 } 3}-$ 及 X 表示 CH ；

R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為一殘基，其由氫原子、甲基、乙基、

正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基及三級-丁烷構成之組群所選出；或

官能基- NR^4R^5 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



IIa

其中

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基 ($-\text{C}(\text{halogen})_2-$)，其中鹵素較偏好表示為氟、氯或溴； R^{12} 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子 (C_{1-6}) 之烷基、苯基、萘基或吡啶基；

s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 $s+t=0$ 、1、2 或 3，

其中如果 X^1 表示為氧原子、硫原子或 NR^{12} 時，則 s 及 t 較偏好各自表示為 1；

R^6 表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基等殘基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出。

R^7 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基或環丙基；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

非常特別受偏好之根據本發明磺醯胺衍生物係由該組群所選出，其包含：

- (1) 2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺
- (2) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-((1-(4-甲氧基苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (3) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-甲氧基苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺
- (4) N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (5) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (6) N-(4-(二甲胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)-2-(2-(4-(甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (7) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-(甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (8) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N-乙基-4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (9) N-(4-(二甲胺基)-4-(4-氟苯甲基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (10) N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

- (11) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺
- (12) 2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)乙醯胺
- (13) 2-(2-(2,6-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺
- (14) N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (15) N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺
- (16) N-(4-(氮雜環庚-1-烷基)-4-苯甲基環己基)-2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺
- (17) N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (18) N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (19) N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(2-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)哌啶-2-基)乙氧基)乙醯胺
- (20) N-(4-(氮雜環庚-1-烷基)-4-苯甲基環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (21) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)乙醯胺
- (22) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺
- (23) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯基)乙氧基)乙醯胺

- (24) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (25) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N,2,4,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (26) 2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙醯胺
- (27) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺
- (28) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺
- (29) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(1-(均三甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (30) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)乙醯胺
- (31) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N-甲基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (32) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (33) N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (34) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (35) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (36) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)甲氧基)乙酮

- (37) N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (38) N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (39) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (40) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙醯胺
- (41) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (42) N-(2-(2-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (43) N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (44) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (45) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (46) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (47) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (48) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (49) 2-((1-(4-(甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮

- (50) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (51) 2-((1-(4-(甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (52) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (53) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (54) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (55) N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)茶-2-磺醯胺
- (56) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-N-甲基-3-(茶-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (57) 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (58) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (59) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (60) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (61) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (62) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮

- (63) N-(2-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (64) 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (65) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (66) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (67) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (68) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (69) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-氧-2-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (70) 1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (71) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (72) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (73) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (74) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (75) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮

- (76) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (77) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)乙酮
- (78) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (79) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-3-苯丙醯胺
- (80) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丙-1-酮
- (81) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (82) N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (83) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲基苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (84) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (85) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲基苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (86) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (87) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (88) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺

- (89) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-((4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-3-苯丙醯胺
- (90) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (91) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (92) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-((4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙醯胺
- (93) N-(3-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (94) N-((4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (95) N-(2-(4-苄基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (96) N-(3-(4-(4-氟苄基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (97) 1-(4-苄基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (98) N-(3-氧-1-苄基-3-(4-苄基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)萘-2-磺醯胺
- (99) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-苄基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮
- (100) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-苄基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (101) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苄基環己基)乙基)-N-甲基乙醯

胺

- (102) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (103) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (104) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (105) N-(3-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (106) N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (107) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基丙醯胺
- (108) 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酮
- (109) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮
- (110) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (111) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基乙醯胺
- (112) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (113) 1-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (114) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)

環己基)乙基)-3-苯丙醯胺

- (115) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮
- (116) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)乙酮
- (117) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺
- (118) N-(3-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (119) 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (120) N-(3-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (121) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (122) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (123) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (124) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺
- (125) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (126) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (127) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(3,4-二氯

- 苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (128) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)丙醯胺
- (129) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺
- (130) 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丙-1-酮
- (131) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙醯胺
- (132) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基丙醯胺
- (133) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (134) N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (135) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮
- (136) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)丙醯胺
- (137) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (138) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮
- (139) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙醯胺
- (140) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-((4-苯基

- 4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙醯胺
- (141) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙醯胺
- (142) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (143) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (144) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (145) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (146) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (147) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (148) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (149) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (150) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (151) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (152) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (153) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-(4-苯

基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺

- (154) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (155) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (156) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (157) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (158) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺
- (159) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (160) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺
- (161) N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (162) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (163) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (164) N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (165) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (166) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二

- 甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (167) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺
- (168) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (169) N-((4-苯甲基-4-嗎啉環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (170) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (171) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (172) N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (173) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (174) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-甲基乙醯胺
- (175) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺
- (176) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (177) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (178) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (179) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲基苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(吡

咯烷-1-基)環己基)乙醯胺

(180) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙醯胺

(181) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺

(182) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺

(183) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺

(184) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)-N-甲基乙醯胺

(185) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺

(186) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

(187) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺

(188) N-((4-苯甲基-4-嗎啉環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

(189) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

(190) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺

(191) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

(192) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯

基)哌啶-3-基)甲氧基)乙醯胺

(193) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2, 4-二氯-N-甲
苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

(194) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯
基)哌啶-3-氧基)乙醯胺

(195) N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲
基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺

(196) N-2-(2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧
基-N,2,6-三甲苯磺醯胺

(197) N-2-(2-(3-苯甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙
氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺

(198) N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡
咯烷-3-氧基)乙醯胺

(199) N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯
胺基)乙氧基)乙醯胺

(200) (S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧
基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯
胺

(201) (S)-N-(2-(4-氮雜環庚-1-烷基)-4-苯環己基)乙基)-2-((1-(4-甲
氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺

(202) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲
苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮

(203) N-(3-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-
二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺

(204) N-(3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-((1-(4-
甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺

- (205) N-(3-(4-氮雜環庚-1-烷基)-4-苯環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (206) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (207) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (208) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (209) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (210) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (211) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (212) 4-(1-(2-氯-6-甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丁-1-酮
- (213) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (214) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (215) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (216) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(萘-2-基磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (217) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙酮

- (218) N-苯甲基-N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺
- (219) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-2,6-二甲基-N-苯基苯磺醯胺
- (220) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酮
- (221) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酮
- (222) 2-((4-(2-氯-6-甲苯磺醯基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (223) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((4-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酮
- (224) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,3,6-四甲基苯基苯磺醯胺
- (225) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (226) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)丙-1-酮
- (227) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酮
- (228) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(萘-2-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酮

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

上述所使用根據本發明化合物之個別實施例之編號於下列本發明之說明，尤其是於範例之說明中被保留維持不變。

根據本發明之諸化合物對人類之緩激肽 1 受體或大鼠之緩激肽 1 受體具有拮抗作用。於本發明一較偏好之實施例中，根據本發明之諸化合物對人類之緩激肽 1 受體(hB1R)或大鼠之緩激肽 1 受體(rB1R)二者皆具有拮抗作用。

特別受偏好者為化合物，其於螢光成像讀板儀(FLIPR)之試驗中當濃度於 10 μ M 下顯示出對人類之緩激肽 1 受體及/或大鼠之緩激肽 1 受體具有至少 15%、25%、50%、70%、80%或 90%之抑制作用。非常特別受偏好者為化合物，其於當濃度於 10 μ M 下顯示出對人類之緩激肽 1 受體及對大鼠之緩激肽 1 受體具有至少 70%，較偏好至少 80%，特別偏好 90%之抑制作用。

物質之促效或拮抗作用可於人類及大鼠之緩激肽 1 受體上藉由異位表現細胞株(CHO K1 細胞)及藉助於對鈣離子(Ca^{+2})敏感之染劑(Fluo-4)於螢光成像讀板儀(FLIPR)中被定量。活化百分比(%)之數字係依據加入 Lys-Des-Arg⁹-緩激肽(0.5 nM)或 Des-Arg⁹-緩激肽(100 nM)後所產生之鈣離子(Ca^{+2})訊號。於加入促效劑後，拮抗劑造成鈣離子(Ca^{+2})流入被抑制。以抑制百分比(%)表示，其係與所能達到最大之抑制相比較。

根據本發明之物質能作用例如於與各種疾病有關之緩激肽 1 受體上，因此該物質適合作為藥品中醫藥之主成分。本發明因此亦提供藥品，其含有至少一根據本發明被取代之磺醯胺衍生物，

及選擇性地含有適用之添加劑及/或輔助性物質及/或選擇性地含有其他主成分。

同樣受偏好者還有化合物，其於濃度 1 μM 下顯示出對於人類 μ 型阿片劑受體具有至少 5%、10%、15%、25%、50%、70%、80% 或 90% 之抑制作用。測定抑制作用係藉助於習知技藝者所熟悉之傳統方法，尤其是藉助於下文中所述之試驗方法。

根據本發明之藥品，除含有至少一根據本發明被取代之磺醯胺衍生物外，還可選擇性地含有適用之添加劑及/或輔助性物質，亦即是載體物質、填充劑、溶劑、稀釋劑、染劑、及/或黏合劑，且可以液體藥品劑型給藥，其形式有注射液、滴劑或汁液，或以半固體藥品劑型給藥，其形式有顆粒、錠劑、藥丸、貼布、膠囊、藥膠布/噴塗藥膠布或氣膠。輔助性物質等之選擇及其等被使用之用量須視該藥品給藥之方式是否為口服、經口、非經腸道、靜脈內、腹腔內、皮內、肌肉內、鼻腔用、口腔用、直腸用或外用，例如用於皮膚、黏膜或眼睛，而定。錠劑、膜衣錠、膠囊、顆粒、滴劑、汁液及糖漿等劑型之處方皆適用於口服給藥，且溶液、懸浮液、溶於再調製之乾燥處方及噴劑則皆適用於非經腸道、外用及吸入等方式之給藥。於貯積劑型、溶解劑型或可選擇性加入促進穿透皮膚藥劑之藥膠布劑型中之根據本發明之磺醯胺衍生物皆為經皮給藥適用之處方。可用於口服或經皮方式之處方劑型可以延緩之方式釋出根據本發明經取代之磺醯胺衍生物。根據本發明經取代之磺醯胺衍生物亦可被使用於非經腸道長期之貯積劑型，例如植體或植入之幫浦。原則上還有其他為習知技藝者所知之主成分亦可被添加入根據本發明之藥品中。

施給病人之主成分用量係隨著病人之體重函數、給藥之方式、適應症及病症之嚴重度而有所不同。傳統上之給藥係以

0.00005 至 50 毫克/公斤，較偏好為 0.01 至 5 毫克/公斤之至少一根據本發明被取代之磺醯胺衍生物。

於本藥品較偏好之劑型中，其中所含有根據本發明之被取代之磺醯胺衍生物係以純質之非鏡像異構物及/或鏡像異構物，以消旋異構物，或是以該等非鏡像異構物及/或鏡像異構物不等莫耳數或等莫耳數之混合物存在。

緩激肽 1 受體尤其與疼痛有關。根據本發明被取代之磺醯胺衍生物因此可被用於製備一藥品用於治療疼痛，尤其是急性、由內臟引起、由神經病變引起或慢性之疼痛。根據本發明被取代之磺醯胺衍生物因此亦可被用於製備一用於治療發炎性疼痛之藥品。

本發明亦提供使用一根據本發明被取代之磺醯胺衍生物用於製備一藥品用於治療疼痛，尤其是急性、由內臟引起、由神經病變引起或慢性之疼痛。此外，本發明亦提供使用一根據本發明被取代之磺醯胺衍生物用於製備一藥品用於治療發炎性之疼痛。本發明亦提供使用一根據本發明被取代之磺醯胺衍生物於製備一藥品用於治療糖尿病、呼吸道疾病，例如支氣管性氣喘、過敏症、慢性阻塞性肺病(COPD)或囊狀纖維化症；發炎性腸道症，例如潰瘍性結腸炎或克隆氏症(CD)；神經性病變，例如多發性硬化症或神經退化症等；皮膚發炎，例如異位性皮膚炎、牛皮癬或細菌性感染；風濕病，例如風濕性關節炎或骨關節炎；敗血性休克；再灌注症候群，例如下列之心肌梗塞或中風；肥胖；及作為一血管新生之抑制劑。

於該背景下，其中之一上述使用中，一被使用經取代之磺醯胺衍生物較偏好係以純質之非鏡像異構物及/或鏡像異構物，以消旋異構物，或是以該等非鏡像異構物及/或鏡像異構物不等莫耳數

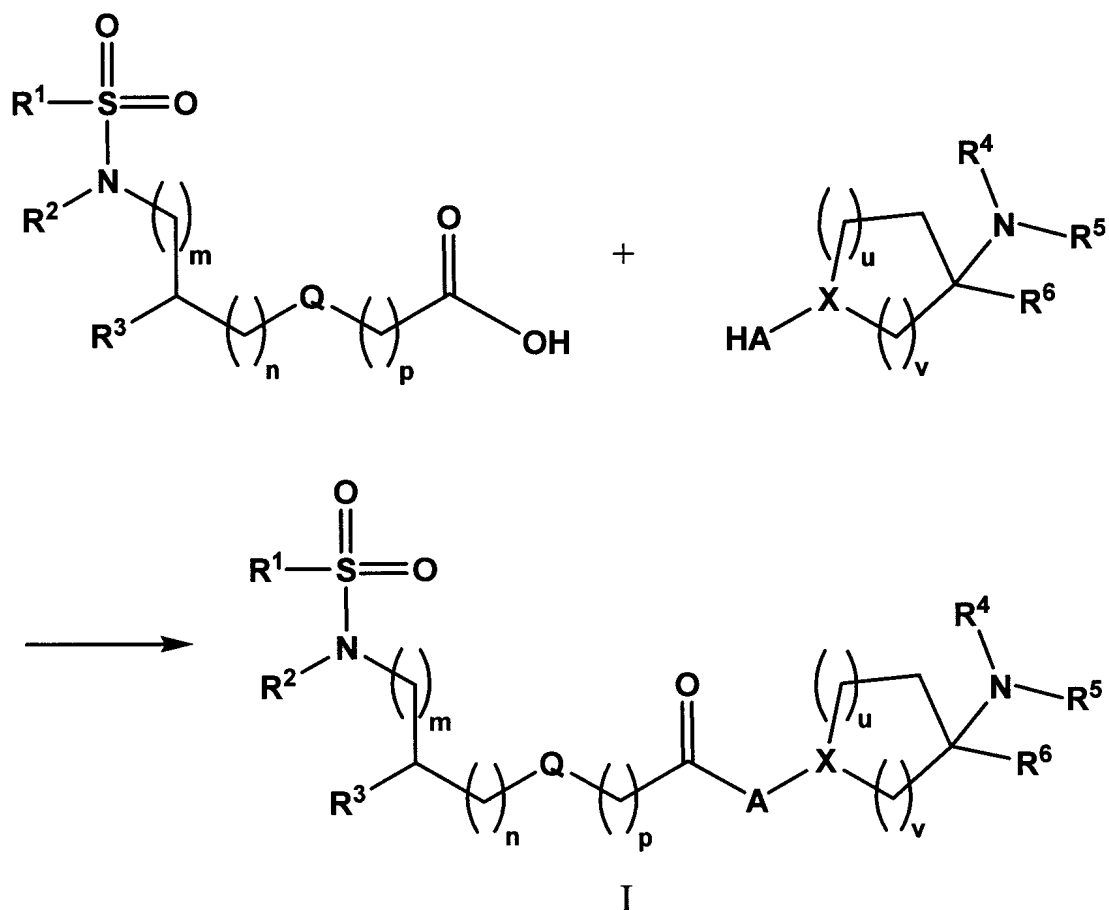
或等莫耳數之混合物存在。

本發明亦提供一方法，用於治療，尤其是於治療上述其中之一非人類之哺乳動物或人類需要治療之適應症，藉由給予一具有治療效果劑量之根據本發明被取代之磺醯胺衍生物，或一根據本發明之藥品。

本發明亦提供一方法，用於治療非人類之哺乳動物或人類所需治療，尤其是疼痛，藉由給予一具有治療效果劑量之根據本發明被取代之磺醯胺衍生物，或一根據本發明之藥品。疼痛該辭語尤其包含一或數種之發炎性疼痛、急性疼痛、內臟引起之疼痛、神經病變引起之疼痛或慢性疼痛。

本發明亦提供一製程，用於製備根據本發明被取代之磺醯胺衍生物，如以下說明、範例及申請專利範圍所述。

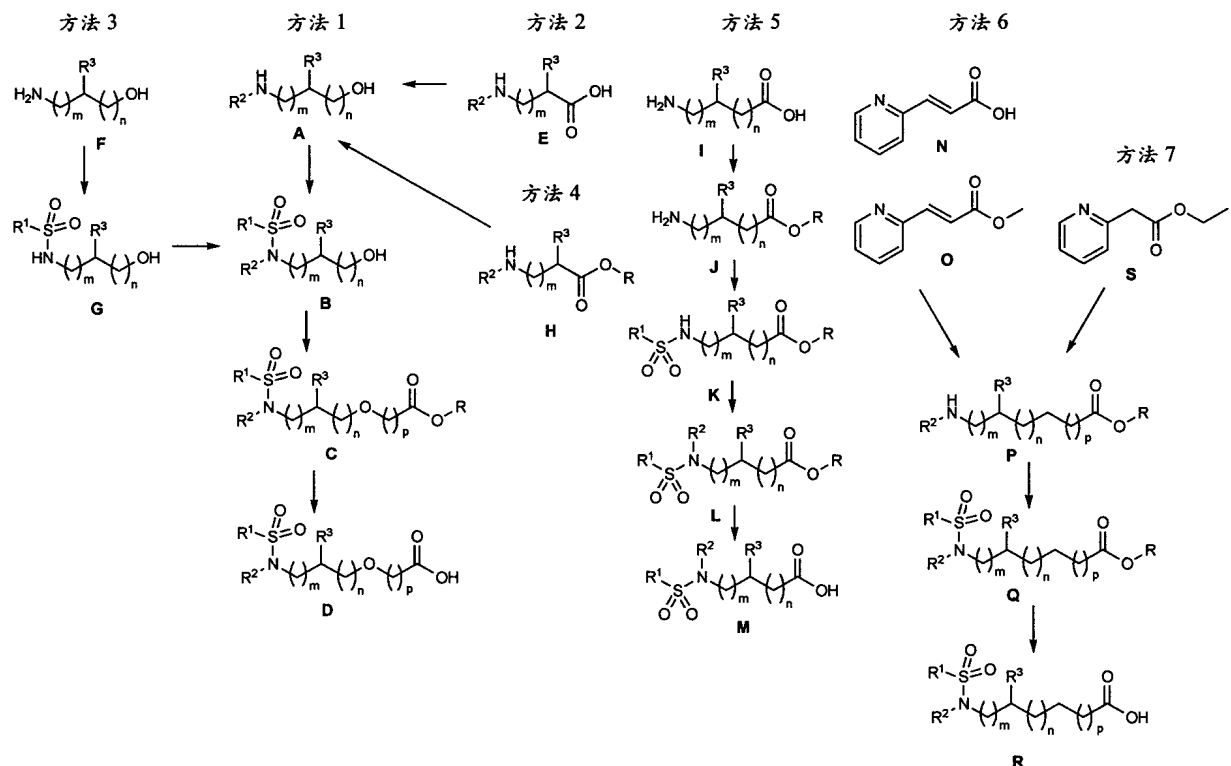
於本發明之一面向中，根據本發明被取代之磺醯胺衍生物係依照下述方法中所述之製程製備：



自由胺及羧酸於至少一脫水劑及可選擇地於一有機溶劑(反應溶媒)中之有機鹼存在下進行醯胺形成反應，結果產生根據本發明之化合物。

可被使用之脫水劑例如硫酸鈉或硫酸鎂、五氧化二磷，或試劑，諸如 1,1'-羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)(可選擇性有聚合物之鍵結)、三丁基硫脲(TBTU)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)、(苯並三唑-1-基-氧基)-三-吡咯烷基磷六氟磷酸鹽(PyBOP)或三氟乙醯五氟苯(PFPTFA)，亦可於 1-羥基-7-偶氮苯並三氮唑(HOAt)或 1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBT)之存在下。可被使用之有機鹼例如有三乙胺、二異丙基乙胺(DIPEA)或吡啶，且可被使用之有機溶劑例如有四氫呋喃(THF)、二氯甲烷、乙醚、二氧環己烷、二甲基甲醯胺(DMF)或乙腈。於醯胺形成反應步驟之溫度較偏好介於 0°C 至 50°C 之間。

製備酸單元之一般性合成方法



於方法 1 中，將消旋異構物(R 及 S 組態結構)或純鏡像異構物(R 或 S 組態結構)之氨基醇 A 與磺醯氯、磺醯溴或磺醯五氟苯酚 R^1SO_2X ($X=$ 氯、溴、鄰五氟苯基(OPFP))，選擇性地於一有機鹼或無機鹼之存在下，例如於碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、二甲基胺基吡啶、二乙胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之存在下，較偏好於一有機溶劑中，例如於丙酮、乙腈、二氯甲烷或四氫呋喃中，且於 0°C 至回流溫度之溫度下進行磺醯化反應，結果產生被磺醯化之氨基醇 B。

將該經磺醯化之氨基醇 B 於使用四丁基氯化銨或四丁基溴化銨或四丁基硫酸氫銨下，及於相移轉反應中使用一有機溶劑，例如四氫呋喃、甲苯、苯或二甲苯，及一無機鹼，例如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀，或於一有機鹼或無機鹼之存在下，傳統之無機鹼有金屬醇化物，例如甲醇鈉、乙醇鈉、三級-丁醇鉀，鋰鹼或鈉鹼，例如二異丙基胺鋰、丁基鋰、三級-丁基鋰、甲基化鈉，或金屬氫化物，例如氫化鉀、氫化鋰、氫化鈉，傳統上之有機鹼有二異丙基乙胺、三乙胺，於一有機溶劑中，例如於二氯甲烷、四氫呋喃或乙醚中，於 0°C 至回流溫度下，與鹵化之酯類衍生物進行烷化反應，結果產生通式結構 C 之產物。

於方法 2 中，將消旋異構物(R 及 S 組態結構)或純鏡像異構物(R 或 S 組態結構)之氨基酸 E 於使用金屬氫化物作為還原劑下，例如於使用氫化鋁鋰(LiAlH_4)、甲硼烷 x 二甲基硫($\text{BH}_3 \times \text{DMS}$)或硼氫化鈉(NaBH_4)下，及於一有機溶劑中，例如於四氫呋喃或乙醚中，且於 0°C 至回流溫度之溫度下，經由還原反應被轉變成氨基醇 A。其他步驟請見方法 1。

於方法 3 中，將消旋異構物(R 及 S 組態結構)或純鏡像異構物(R 或 S 組態結構)之氨基醇 F 與磺醯氯、磺醯溴或磺醯五氟苯酚

R^1SO_2X (X =氯、溴、鄰五氟苯基(OPFP))，選擇性地於一有機鹼或無機鹼之存在下，例如於碳酸鉀、碳酸氫鈉、二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、二甲基胺基吡啶、二乙胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之存在下，較偏好於一有機溶劑中，例如於丙酮、乙腈、二氯甲烷或四氫呋喃中，並且於 0°C 至回流溫度之溫度下進行磺醯化反應，結果產生被磺醯化之氨基醇 **G**。然後將該經磺醯化之氨基醇 **G** 與烷基鹵化物(RX , X =碘、溴、氯)、甲磺酸或其他烷化劑，選擇性地於一有機鹼或無機鹼下，例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或二異丙基乙胺(DIPEA)之存在下，較偏好溶解於一有機溶劑中，例如於二甲基甲醯胺、丙酮、四氫呋喃、乙腈、二氧環己烷或該等溶劑之混合液中，於 0°C 至回流溫度之反應溫度下進行烷化反應，結果產生被磺醯化之氨基醇 **B**。其他步驟請見方法 1。

於方法 4 中，將消旋異構物(R 及 S 組態結構)或純鏡像異構物(R 或 S 組態結構)之氨基酸酯 **H** 於使用金屬氫化物為還原劑下，例如於使用氫化鋁鋰($LiAlH_4$)、甲硼烷 x 二甲基硫($BH_3 \times DMS$)或硼氫化鈉($NaBH_4$)下，及於一有機溶劑中，例如於四氫呋喃或乙醚中，於 0°C 至回流溫度之溫度下，經由還原反應被轉變成氨基醇 **A**。其他步驟請見方法 1。

於方法 5 中，將消旋異構物(R 及 S 組態結構)或純鏡像異構物(R 或 S 組態結構)之酸化合物 **I** 於使用脫水劑下，例如無機酸，如硫酸或五氧化二磷(phosphorus oxide)，或有機之試劑，如亞硫醯氯(thionyl chloride)，及於有機溶劑中，例如於四氫呋喃、乙醚、甲醇、乙醇或二氯甲烷中，於室溫至回流溫度之反應溫度下進行酯化反應，結果產生產物 **J**。氨基酸酯化合物 **J** 然後與磺醯氯、磺醯溴或磺醯五氟苯酚 R_3SO_2X (X =氯、溴、鄰五氟苯基(OPFP))，選

擇性地於一有機鹼或無機鹼下，例如於碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、二甲基胺基吡啶、二乙胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之存在下，其較偏好於一有機溶劑中，例如於丙酮、乙腈、二氯甲烷或四氫呋喃中，並且於 0°C 至回流溫度之反應溫度下進行磺醯化反應，結果產生被磺醯化之氨基酯 **K**。然後將該經磺醯化之氨基酯 **K** 與烷基鹵化物(RX, X=碘、溴、氯)、甲磺酸或其他烷化劑，選擇性地於一有機鹼或無機鹼下，例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銨、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或二異丙基乙胺(DIPEA)之存在下，較偏好溶解於一有機溶劑中，例如於二甲基甲醯胺(DMF)、丙酮、四氫呋喃、乙腈、二氧環己烷或該等溶劑之混合液中，於 0°C 至回流溫度之溫度下進行烷化反應，結果產生被磺醯化之氨基酯 **L**。

於方法 6 中，將 3-(吡啶-2-基)丙烯酸 **N** 於使用脫水劑下，例如無機酸，如硫酸或五氧化二磷(phosphorus oxide)，或有機之試劑，如亞硫醯氯(thionyl chloride)，及於有機溶劑中，例如於四氫呋喃、乙醚、甲醇、乙醇或二氯甲烷中，於室溫至回流溫度之溫度下進行酯化反應，結果產生產物 **O**。

於方法 6 及方法 7 中，將酯類化合物 **O** 及 **S** 於習知技藝者所知之條件下於有機溶劑，例如於四氫呋喃、氯仿中，及於催化劑，例如氧化鉑之存在下，及使用正常壓力或增加壓力下之氫氣，進行氫化反應，結果產生中間產物 **P**。

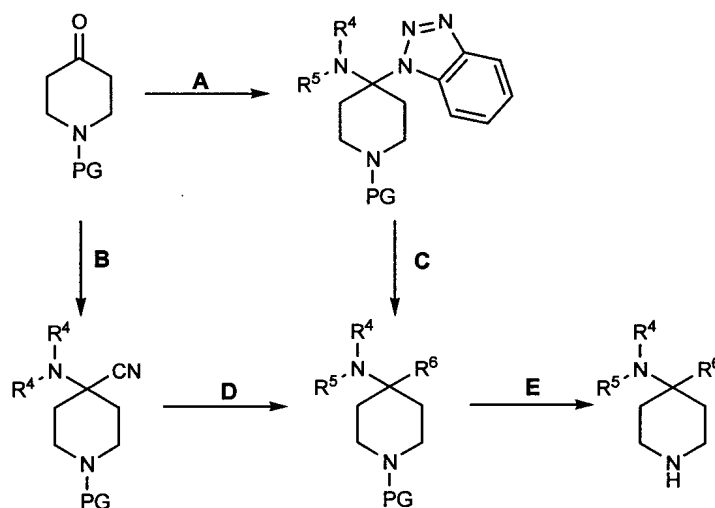
於方法 6 及方法 7 中，將產物 **P** 進一步與磺醯氯、磺醯溴或磺醯五氟苯酚 R^1SO_2X (X=氯、溴、鄰五氟苯基(OPFP))，選擇性地於一有機鹼或無機鹼之存在下，例如於碳酸鉀、碳酸氫鈉、二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、二乙胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之存在下，較偏好於一有機溶劑中，例如於乙腈、

二氯甲烷或四氫呋喃中，於 0°C 至回流溫度之溫度下進行磺醯化反應，結果產生被磺醯化之氨基酯 **Q**。

於方法 1 至 6 中，將酯類衍生物 **C**、**L** 及 **Q** 於使用有機酸，例如三氟乙酸，或無機酸之水溶液，例如氫氯酸，或使用無機鹼之水溶液，例如氫氧化鋰、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀之下，及於有機溶劑中，例如於甲醇、二氧環己烷、二氯甲烷、四氫呋喃、乙醚或該等溶劑之混合液中，並且於 0°C 至室溫之溫度下進行酯分解反應，結果產生具有通式 **D**、**M** 及 **R** 之酸性產物。

胺單元製備之一般性合成方法

一般性合成 1



A：將受保護之哌啶-4-酮於一為習知技藝者所知之反應下與一胺及 1H-苯並三唑進行縮醛胺生成反應，結果產生苯並三唑縮醛胺。習知技藝者清楚苯並三唑縮醛胺可以 1H 及 2H 二形式之平衡狀態存在。適用之溶劑有苯、甲苯、乙醇、乙醚或四氫呋喃。可能有必要使用一 Dean-Stark 水分離器，一分子篩或其他之脫水劑。於 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+110^{\circ}\text{C}$ 之反應溫度下，反應時間可介於 1 至 20 小時之間。

B：將受保護之哌啶-4-酮藉由加入一胺類及一氰離子之來源

並與之反應而轉變成脛化合物。該反應可以一階段或二階段方式進行，如習知技藝者所知悉。於二階段之方式中，首先合成脛醇並將之分離。脛醇可由受保護之哌啶-4-酮與氰化氫(HCN)、氰化鉀或氰化鈉反應而形成。典型之溶劑有水、甲醇、乙醇、四氫呋喃、哌啶、乙醚或該等溶劑之混合液等。如果使用氰化鈉及氰化鉀時，所需要之氰離子典型上可於加入例如亞硫酸氫鈉、硫酸、醋酸或氫氯酸等時被釋出。

氰化三甲基矽烷，例如同樣適合作為脛之來源。於該例中，氰離子可例如藉由加入三氟化硼-乙醚絡合物、三氟化銦(InF_3)或氯化氫等被釋出。該處典型之溶劑有水或甲苯。

(氰-碳)二乙基鋁例如適合被作為氰離子之另一來源。四氫呋喃、甲苯或該二溶劑之混合液皆適合被作為溶劑之用。

所有反應方式之反應溫度可介於 -78°C 至 $+25^\circ\text{C}$ 之間。醇類，例如甲醇或乙醇，皆特別適合作為醇脛與胺反應時之溶劑。該反應之溫度可介於 0°C 至 $+25^\circ\text{C}$ 之間。於一階段之方式中，主要生成之醇脛係與胺於原位上相互反應後產生。

C/D：將反應 A 所取得之苯並三唑縮醛胺及反應 B 取得之脛化合物於有機溶劑，例如乙醚、二氧環己烷或四氫呋喃中與有機金屬，諸如鎂、鋅或鋰之有機化合物進行反應，如習知技藝者所知，結果產生 4-取代 4-氨基哌啶。

E：移除保護基之方法須視所使用保護基之性質而定。適用之保護基例如有氨基甲酸三級-丁酯(Boc)、氨基甲酸苄甲酯(Cbz)、氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)或苄甲基等保護基。

氨基甲酸三級-丁酯(Boc)保護基例如可藉由與氯化氫於有機溶劑中，例如於二氧環己烷、甲醇、乙醇、乙腈或乙酸乙酯中相互反應，或藉由與三氟乙酸(TFA)或甲基磺酸於二氯甲烷或四氫呋

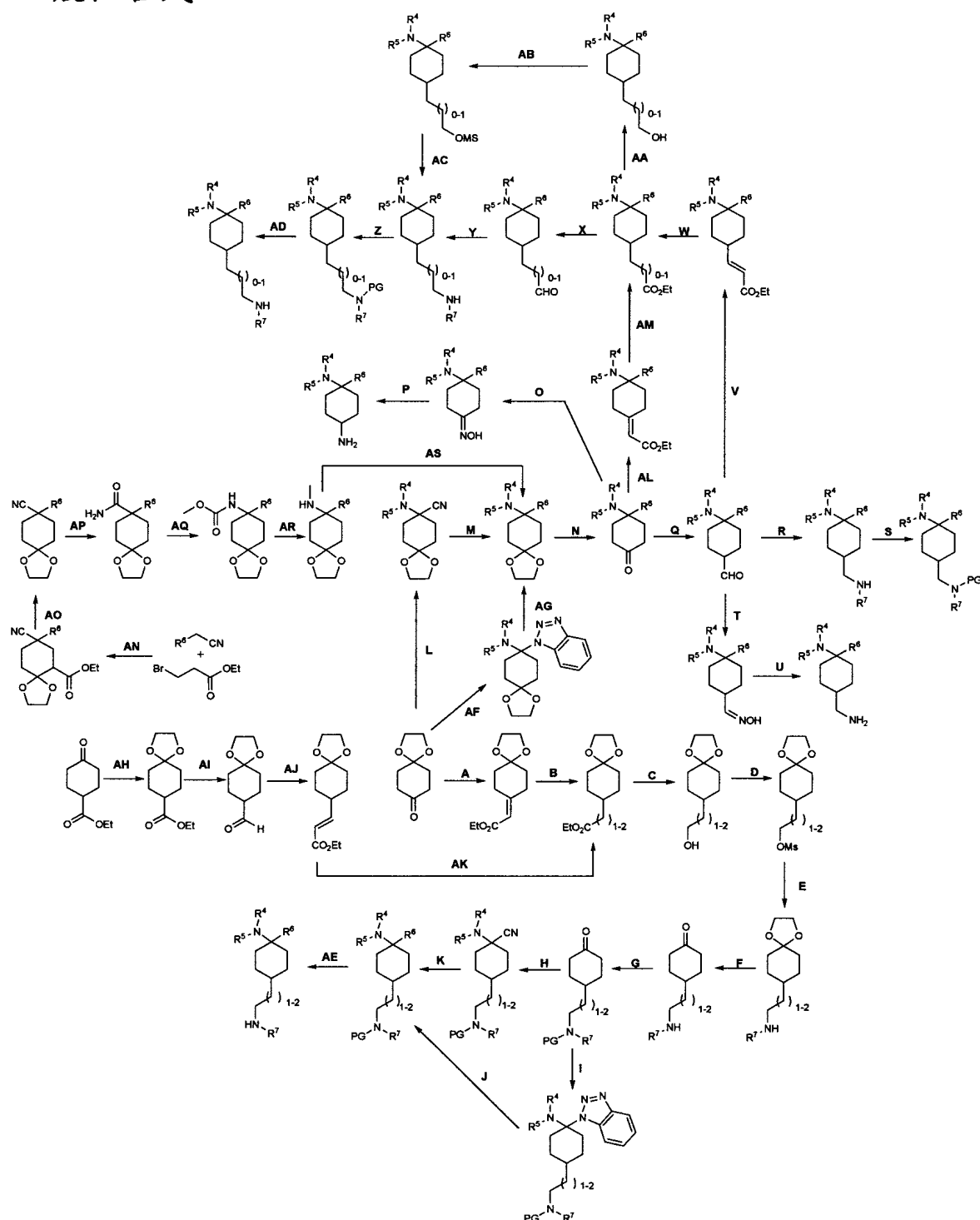
喃中，於 0°C 至 110°C 之反應溫度，反應時間 0.5 至 20 小時相互反應而被移除。氨基甲酸苄基酯(Cbz)保護基例如可於酸性之條件下被移除。該以酸性方式之移除例如可藉由與一由氫溴酸/冰醋酸組成之混合液，一由三氟乙酸與二氧環己烷/水組成之混合液，或一由氫氯酸與甲醇或乙醇組成之混合液相互反應下進行。但是試劑，例如於溶劑中，諸如於二氯甲烷(MC)、氯仿或乙腈中之三甲基矽基(Me₃Sil)，加入乙硫醇(ethanethiol)之三氟化硼-乙醚絡合物，或於溶劑中，諸如於二氯甲烷(MC)中之二甲基硫醚(Me₂S)，於二氯甲烷及硝基甲烷組成混合液中之氯化鋁/甲氧基苯(anisole)之混合物，或於甲醇中之三乙基矽烷(triethylsilane)/氯化鈣，其中加入三乙胺，亦同樣適用。另一方法係以氫解方式移除保護基，其係於升高壓力或於正常壓力下藉助於催化劑，如披鈹木炭(Pd on charcoal)、氫氧化鈣、氯化鈣、雷尼鎳或氧化鉑，於溶劑中，諸如甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、醋酸、乙酸乙酯、氯仿，選擇性地加入氫氯酸、甲酸或三氟乙酸，下進行。

氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)保護基通常係於鹼性條件下於溶劑中，諸如乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃、乙醚、甲醇、乙醇、正辛硫醇(1-Octanethiol)、二氯甲烷(MC)或氯仿中被移除。適用之鹼例如有二乙胺、吡啶、4-氨基吡啶、吡咯烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、氫氧化鈉或氫氧化鋰。然而，試劑如氧化銀/甲基碘(Ag₂O/MeI)亦可被使用。

苄基保護基可加以移除，例如藉由催化性氫化反應。適用之催化劑例如有披鈹木炭(Pd on charcoal)、氧化鉑或氫氧化鈣。該反應例如可於溶劑中，諸如乙醇、甲醇、2-丙醇、醋酸、四氫呋喃或二甲基甲醯胺(DMF)，可選擇性地加入酸，諸如三甲酸鋁(aluminium formate)、順丁烯二酸(maleic acid)或甲酸，或於該等溶

劑之混合液中進行。

一般性合成 2：



A / V / AJ / AL：不飽和酯可被製備，如習知技藝者所知，係以 Wittig-Horner 反應進行，由酮縮醛及 2-(二甲氧磷酸基)乙酸乙酯或 2-(二乙磷)乙酸甲酯在使用鹼，諸如氫化鈉、碳酸鉀、甲醇鈉

(sodium methanolate)、三級-丁醇鉀、二異丙醯胺鋰(lithium diisopropylamide)或正丁基鋰(n-butyllithium)之下，於溶劑中，諸如水、四氫呋喃、乙醚、異丙醚、己烷、苯、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲醯胺(DMF)或二甲基亞砜(DMSO)反應。試劑，如溴化鎂、三乙胺或六甲基磷酸三胺(HMPT)可選擇性地添加。

B / W / AK / AM：不飽和酯之雙鍵可被還原，如習知技藝者所知，係以和同質性或異質性催化劑進行氫解反應，或與還原劑進行反應行之。適用之同質性催化劑例如三(三苯基膦)氯化銻(tris(triphenylphosphane)rhodium chloride)於溶劑，例如苯或甲苯中。可被使用之異質性催化劑例如披鉑木炭(Pt on charcoal)、披鈀木炭(palladium on charcoal)、雷尼鎳或氧化鉑，於溶劑例如醋酸、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、己烷、氯仿或該等溶劑之混合液中。酸，例如硫酸或氫氯酸可選擇性地添加。適用之還原劑例如有溶於四氫呋喃中之 L-selectride。

C：將酯官能基還原產生醇類化合物之反應可於各種還原劑之幫助下進行。適用之還原劑例如硼氫化鋰(LiBH_4)或硼氫化鈉(NaBH_4)於溶劑，如乙醚、甲苯、四氫呋喃、水、甲醇、乙醇或該等溶劑之混合液中，可選擇性地加入輔助劑，如硼酸酯。然而溶於例如二甲氧基乙烷(DME)中之硼氫化鋅($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$)亦可被使用作為另一硼氫化物。然而，該還原反應亦可與溶於溶劑，如四氫呋喃或二氯甲烷(MC)中之甲硼烷二甲基硫醚($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$)進行。除此硼化合物之外，錯合物氫化鋁，例如於溶劑，如乙醚、苯、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷(MC)、二甲氧基乙烷(DME)、己烷或該等溶劑之混合液中之二異丁基氫化鋁(DIBAH)或氫化鋁鋁(LAH)亦適用於將酯官能基還原成醇類化合物。

D / AB：甲磺醯化反應，如習知技藝者所知，係於溶劑，例

如氯仿、二氯甲烷(MC)、乙醚、四氫呋喃或甲苯中進行，其中可選擇性地加入鹼，例如三乙胺、吡啶或二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)，及可選擇性地加入輔助劑，例如 N,N'-二甲基氨基吡啶(DMAP)。除將羥基轉變成適合作為離去基(leaving group)之甲磺醯基(mesylate)之外，其還可被轉變成其他為習知技藝者所知之離去基(如鹵素)。

E / AC：接下來被胺取代之反應，如習知技藝者所知，係於溶劑，如乙腈、苯、甲苯、水、甲醇、乙醇、1-丁醇、四氫呋喃、二氧環己烷、二甲氧基乙烷(DME)、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)或該等溶劑之混合液中進行，可選擇性地加入鹼，例如碳酸鈉、碳酸鉀、三乙胺或二異丙基乙胺，及其中可選擇性地加入輔助劑，諸如碘化鉀。

F / N：酮係於酸性條件下之縮醛裂解反應所取得，其係進行於習知技藝者所知之條件下。適用之酸有無機之 Brønstedt 或 Lewis 酸，如氫氯酸、硫酸、氯化銨或硫酸氫銨或氯化鋁，及有機酸，如對-甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)、醋酸、草酸、三氟甲基磺酸(trifluoromethanesulfonic acid)、甲酸、三氟乙酸或檸檬酸等二者。該反應可於-10°C至室溫之溫度下，於各種不同之溶劑，諸如於甲苯、四氫呋喃、氯仿、二氯甲烷(MC)、二甲苯、乙腈、水、二氧環己烷、丙酮、乙醚或乙酸乙酯中進行。

G / S / Z：胺官能基於保護基之幫助下獲得到保護。如習知技藝者所知，氨基甲酸酯(carbamate)，如氨基甲酸三級-丁酯(Boc)、氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)或氨基甲酸苄甲酯(Cbz(Z))等保護基，或苄甲基保護基皆適合作為保護基使用。

藉由二碳酸二-三級-丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)引入氨基甲酸三級-丁酯(BOC)保護基可於溶劑中，諸如二氧環己烷、二氯甲

烷(MC)、四氫呋喃、二甲基甲醯胺(DMF)、水、苯、甲苯、甲醇、乙腈或於該等溶劑之混合液中，其中可選擇性地加入氫氧化鈉、三乙胺、二異丙基乙胺、碳酸氫鈉、碳酸鈉或 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)，在介於 0°C 至 100°C 之間之該溫度下進行。

氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)保護基係藉由與氯甲酸-9-芴基甲酯(9H-fluoren-9-ylmethyl chloroformate)反應而被引入，該反應係於溶劑中，諸如二氯甲烷(MC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、乙醚、四氫呋喃、二氧環己烷、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)或水，可選擇性地加入一鹼，諸如二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉、碳酸鈉或碳酸氫鈉，且可選擇性地於微波輻射下進行。

氨基甲酸苄基酯(Cbz)保護基係藉由與氯甲酸苄基酯反應而被引入，該反應係於溶劑中，諸如乙醚、四氫呋喃、二甲基甲醯胺(DMF)、苯、甲苯、二氧環己烷、水、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷(MC)或氯仿，其中可選擇性地加入一鹼，諸如碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、氫氧化鉀或三乙胺，選擇性地加入一偶合劑，諸如 1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBt)下進行。

苄基保護基可藉由與氯苄基或溴苄基等化合物進行烷化反應，或藉由與苯甲醛進行還原性胺化反應而被引入。

該烷化反應可於溶劑中，諸如於乙醚、甲醇、水、乙腈、二氯甲烷(MC)、四氫呋喃、二甲基亞砜(DMSO)或該等溶劑之混合液中進行。如有必要時，必須要加入一鹼，諸如二乙胺、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨，及如有必要時，必須被加入一輔助試劑，諸如碘化鉀或碘化鈉。

還原性胺化反應係於溶劑中，諸如於甲醇、乙醇、1, 2-二氯乙烷(DCE)或二氯甲烷(MC)中進行。適用之還原劑例如有氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)或三乙醯氧基硼氫化鈉(sodium

triacetoxyborohydride)，可選擇性地加入醋酸。

H / L：酮係藉由加入一胺及一氰離子之來源並與之反應而轉變成氨基腈。該反應可以一階段或二階段方式進行，如習知技藝者所知悉。於二階段之方式中，首先合成腈醇並將之分離。腈醇可由受保護之二酮類與氰化氫(HCN)、氰化鉀或氰化鈉反應而形成。典型之溶劑有水、甲醇、乙醇、四氫呋喃、吡啶、乙醚或該等溶劑之混合液等。如果使用氰化鈉及氰化鉀時，所需要之氰離子典型上可於加入例如亞硫酸氫鈉、硫酸、醋酸或氫氯酸等時被釋出。

氰化三甲基矽烷，例如同樣適合作為腈之來源。於該例中，氰離子可例如藉由加入三氟化硼-乙醚絡合物、三氟化銦(InF₃)或氯化氫等被釋出。此處典型之溶劑有水或甲苯。

(氰-碳)二乙基鋁例如適合被作為氰離子另一來源之用。四氫呋喃、甲苯或該二溶劑之混合液皆適合被作為溶劑之用。

所有反應方式之反應溫度皆介於-78°C至+25°C之間。醇類，例如甲醇或乙醇，皆特別適合作為腈醇與胺反應時之溶劑。該反應之溫度可介於 0°C至+25°C之間。於一階段之方式中，主要生成之腈醇係與胺於原位上相互反應後產生。

I / AF：酮於一為習知技藝者所知之反應下與一胺及 1H-苯並三唑進行縮醛胺生成反應，結果產生苯並三唑縮醛胺。習知技藝者清楚苯並三唑縮醛胺可以 1H 及 2H 二形式之平衡狀態存在。

適用之溶劑有苯、甲苯、乙醇、乙醚或四氫呋喃。可能有必要使用一 Dean-Stark 水分離器，一分子篩或其他脫水劑。於+20°C至+110°C之反應溫度下，反應時間可介於 1 至 20 小時之間。

J / K / M / AG：由反應 I 及 AF 所取得之苯並三唑縮醛胺及由反應 H 及 L 取得之腈化合物可於有機溶劑，例如乙醚、二氧環己

烷或四氫呋喃中與有機金屬，諸如鎂、鋅或鋰之有機化合物進行反應，如習知技藝者所知，結果產生相對應受保護之胺化合物。

O / T：酮或醛於乙醛肟(oxim)生成反應中於習知技藝者所知之條件下與溶於一有機溶劑，如乙醇、甲醇、2-丙醇、2-甲基-丙-2-醇或乙腈中之羥胺鹽酸鹽、羥胺硫酸鹽或羥胺醋酸鹽進行反應，其中加入一有機鹼，如吡啶、醋酸鉀、三乙胺、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)或三級-丁醇鉀(potassium t-butyrate)，或加入一無機鹼之水溶液，諸如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或是加入鹼性離子交換樹脂 Amberlyst，結果產生乙醛肟。

P / U：胺可藉由習知技藝者所知之還原反應，將乙醛肟與還原劑，諸如於乙醇、甲醇、冰醋酸、四氫呋喃、乙醚或二氧環己烷中之氫化鋰鋁(LAH)、鈉、鋅、硼烷二甲基硫醚(borane dimethylsulfide)、硼氫化鈉/氯化鎳(II)·六結晶水進行還原反應，或將乙醛肟與作為異質性催化劑之氧化鈮或氧化鉑，其中將鹽酸加入溶於一醇，如甲醇或乙醇中，進行催化性氫化反應而產生。

Q：於反應混合物經過酸性純化處理之後，醛係於習知技藝者所知之條件下經由 Wittig 反應所製得，其係利用一相對應之鏷(phosphonium)化合物，例如(甲氧甲基)三苯基-氯化鏷，及一強鹼，例如三級-丁醇鉀(potassium tert-butyrate)、正丁基鋰(n-butyllithium)、二級-丁基鋰(s-butyllithium)、苯基鋰(phenyllithium)、二異丙基胺鋰(lithium diisopropylamide)或六甲基二矽基胺基鋰(lithium hexamethyldisilazide)，於有機溶劑中，諸如四氫呋喃、乙醚、環己烷、甲苯或該等溶劑之混合液，及於-78°C至+30°C之溫度下進行反應。

R / Y：接下來還原性胺化反應，如習知技藝者所知，係藉由先與胺反應，再藉由與還原劑，諸如三乙基氧基硼氫化鈉

($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、硼氫化鈉($\text{Na}(\text{BH})_4$)、氰基硼氫化鋰(LiBH_3CN)、氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)、甲硼烷-吡啶錯合物或 α -甲基吡啶-甲硼烷錯合物(α -picoline-borane complex)，於溶劑中，如乙醇、甲醇、二氯甲烷(MC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、苯、甲苯或該等溶劑之混合液中進行反應，可選擇性地加入酸類，諸如鹽酸或醋酸。另一作法係該醛化合物可先與一相對應之胺反應並產生亞胺化合物，可選擇性地加入脫水劑，然後再利用催化性之氫化反應將之轉變成胺化合物。適用之催化劑例如有於溶劑，如乙醇或甲醇中之氧化鉑、披鉍木炭或雷尼鎳。

X：酯官能基之還原可利用氫解法於溶劑，例如二甲氧基乙烷(DME)、乙醇或一溶劑之混合液中使用作為異質性催化劑之披鉍木炭進行。此外，習知技藝者還知道將酯化合物還原成醛化合物之反應可於還原劑，例如溶於甲苯中之二異丁基氫化鋁(DIBAH)或溶於四氫呋喃中之三(二乙胺基)氫化鋁鈉(sodium tris(diethylamino)aluminium hydride)之幫助下進行之。

AA：產生醇化合物之還原反應可於使用各種還原劑下進行。該還原反應可利用溶於溶劑，如四氫呋喃或二氯甲烷中之甲硼烷-二甲基硫醚($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$)進行。此外，溶於溶劑，如乙醚、苯、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷(MC)、二甲氧基乙烷(DME)、己烷或該等溶劑之混合液中之氫化鋁錯合物，如二異丁基氫化鋁(DIBAH)或氫化鋁鎂(LAH)亦適合作為還原成醇化合物反應之用。

AD /AE：移除保護基(PG)之方法視所使用保護基之性質而定。例如氨基甲酸酯(carbamates)，例如氨基甲酸三級-丁酯(Boc)、氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)或氨基甲酸苄甲酯(Cbz(Z))等保護基，或苄甲基保護基同樣適用。

氨基甲酸三級-丁酯(BOC)保護基例如可藉由和氯化氫於有機

溶劑中，例如於二氧環己烷、甲醇、乙醇、乙腈或乙酸乙酯中相互反應，或藉由和三氟乙酸(TFA)或甲基磺酸於二氯甲烷或四氫呋喃中相互反應，於 0°C 至 110°C 之溫度，反應時間從 0.5 至 20 小時，而被移除。

氨基甲酸苄基酯(Cbz)保護基例如可於酸性之條件下被移除。該以酸性方式之移除例如可藉由和一由氫溴酸/冰醋酸組成之混合液，一由三氟乙酸與二氧環己烷及水組成之混合液，或一由氫氯酸與甲醇或乙醇組成之混合液相互反應下進行。但是試劑，例如於溶劑中，諸如於二氯甲烷(MC)、氯仿或乙腈中之三甲基矽基(Me_3Si)，加入乙硫醇(ethanethiol)之三氟化硼-乙醚絡合物，或於溶劑中，諸如於二氯甲烷(MC)中之二甲基硫醚(Me_2S)，於二氯甲烷及硝基甲烷組成混合液中之氯化鋁/甲氧基苯(anisole)之混合物，或於甲醇中之三乙基矽烷(triethylsilane)/氯化鈹，其中加入三乙胺，亦同樣適用。另一方法係以氫解方式移除保護基，其係於升高壓力或於正常壓力下藉助於催化劑，例如披鈹木炭(Pd on charcoal)、氫氧化鈹、氯化鈹、雷尼鎳或氧化鉑，於溶劑中，諸如甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、醋酸、乙酸乙酯、氯仿，選擇性地加入氫氯酸、甲酸或三氟乙酸，下進行。

氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)保護基通常係於鹼性條件下於溶劑中，諸如乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃、乙醚、甲醇、乙醇、正辛硫醇(1-octanethiol)、二氯甲烷(MC)或氯仿中被移除。適用之鹼例如有二乙胺、吡啶、4-氨基吡啶、吡咯烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、氫氧化鈉或氫氧化鋰。然而，試劑如氧化銀/甲基碘($\text{Ag}_2\text{O}/\text{MeI}$)亦可被使用。

苄基保護基例如可藉由催化性氫化反應加以移除。適用之催化劑例如有披鈹木炭(Pd on charcoal)、氧化鉑或氫氧化鈹。該反

應例如可於溶劑中，諸如乙醇、甲醇、2-丙醇、醋酸、四氫呋喃或二甲基甲醯胺(DMF)加入酸，諸如甲酸銨(ammonium formate)、順丁烯二酸(maleic acid)或甲酸，或於該等溶劑之混合液中進行。

保護基一般可由多種之可能性中被選擇，且可依據下列之文獻被移除：

- Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag, 2005 (ISBN 3-13-135603-0)，尤其是第 505 至 524 頁、第 528 至 534 頁、第 570 至 585 頁、第 601 至 618 頁及第 625 頁；及
- Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience, 2007 (ISBN-13:978-0-471-69754-1)；尤其是第 696 至 932 頁。

AH：保護基可根據標準之文獻步驟被引入：

酮係於一質子酸催化劑(例如對-甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)或一酸性離子交換樹脂)存在下於例如苯或甲苯中於 Dean Stark 之條件下或於分子篩，一化學脫水劑，如硫酸鎂或硫酸鈣之存在下與乙-1,2-二醇(ethane-1,2-diol)反應。

任何其他適用之酮保護基可作為替代而被使用，請參閱

- Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag, 2005 (ISBN 3-13-135603-0)，尤其是第 50 至 110 頁
- Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience, 2007 (ISBN-13: 978-0-471-69754-1)；尤其是第 431 至 432 頁。

AI：酯化合物之還原(雖然使用一乙基酯，但可使用任何其他適用之酯化合物取而代之(例如甲基酯))係在利用於溶劑，例如乙

醚、苯、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷(MC)、二甲氧基乙烷(DME)、己烷或該等溶劑之混合液中之氫化鋁錯合物，如二異丁基氫化鋁(DIBAH)之下進行。

AN：腈化合物與乙基酯(亦可選用任何其他適用之酯類，例如甲基酯)於鹼性條件下進行反應，其中使用三級-丁醇鉀或氨基鈉(sodium amide)於一適用之溶劑或溶劑混合物中，如二甲基甲醯胺(DMF)、甲苯、乙醚或四氫呋喃中。

AO：該轉換反應係進行於氫氯酸及醋酸水溶液存在下之酸性條件下。

AP：腈化合物水解成相對應醯胺化合物之反應可進行於酸性或鹼性之條件下，其中例如使用氫氯酸、硫酸、多磷酸、氫溴酸、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或三甲基矽醇鉀(potassium trimethylsilanolate)，有時亦於金屬鹽，例如銅鹽之存在下，於一適用之溶劑或溶劑混合物中，其選自於甲醇、乙醇、二氯甲烷、二甲基亞砷(DMSO)、水及四氫呋喃中。

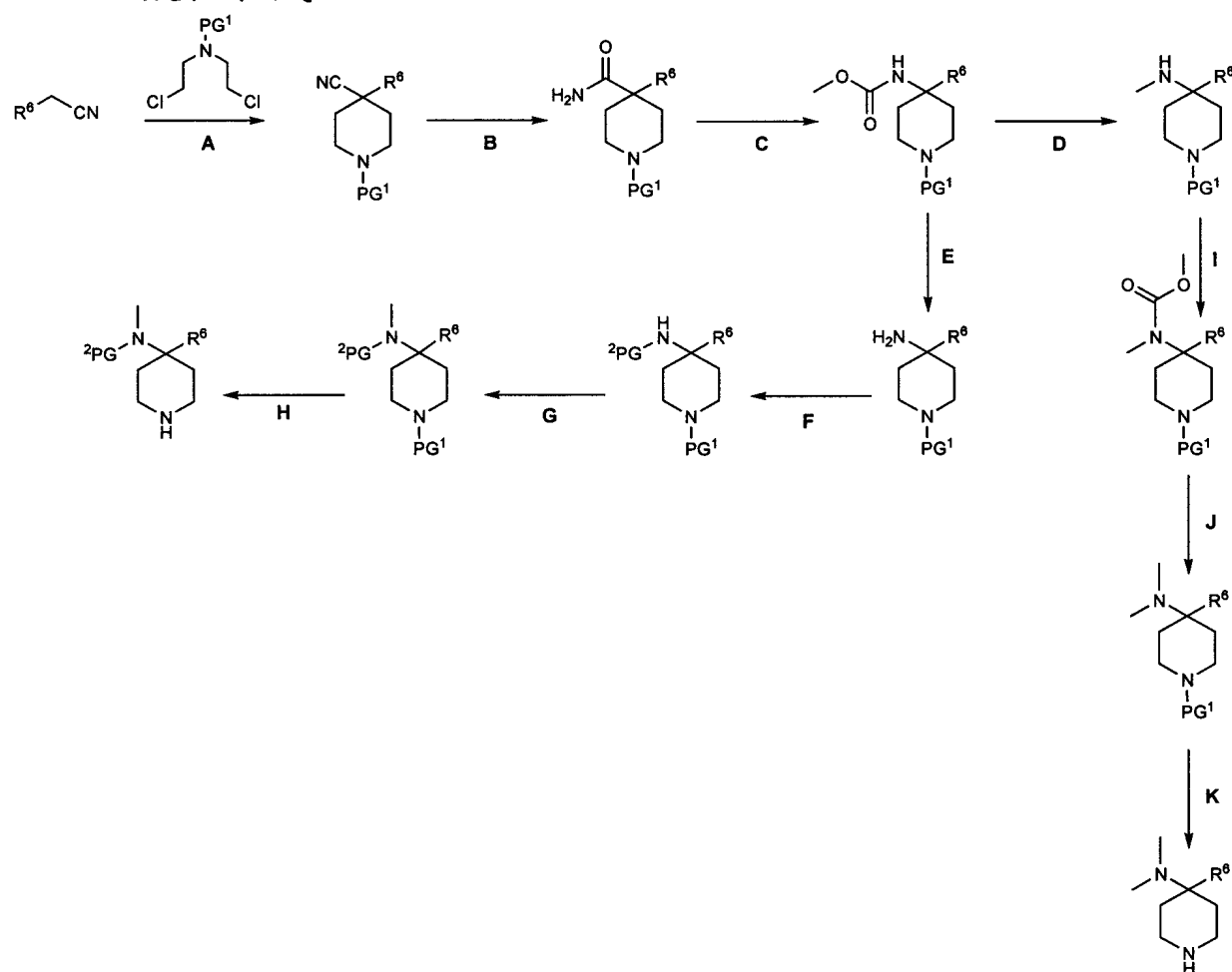
AQ：該轉換反應係於氟化鉀(KF)/氧化鋁及次氯酸鈉水溶液之存在下於溶劑中，諸如甲醇、乙醇、水或該等溶劑之混合液中進行。

AR：該轉換反應係在使用氫化鋁錯合物，如氫化鋰鋁(LAH)之下於溶劑中，諸如乙醚、苯、甲苯、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(MC)、二甲氧基乙烷(DME)、己烷或該等溶劑之混合液中進行。

AS：還原性胺化反應係藉由先將醛與胺反應，接著再被還原劑，諸如三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、硼氫化鈉(NaBH_4)、氰基硼氫化鋰(LiBH_3CN)、氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)、硼烷(borane)-吡啶絡合物或 α -甲基吡啶(picoline)-硼烷絡合物所還原，該反應係進行於溶劑中，諸如於乙醇、甲醇、二氯甲烷(MC)、1,2-二氯乙烷

(DCE)、四氫呋喃、二甲基甲醯胺(DMF)、苯、甲苯或該等溶劑之混合液中，可選擇地加入酸類，諸如氫氯酸或醋酸。另一作法係可將醛先與一相應之胺反應以產生亞胺，可選擇性地加入一脫水劑，然後再藉由催化性氫化反應將之轉變成胺。適用之催化劑例如有於溶劑中，諸如乙醇或甲醇中之氧化鉑(Pt_2O)、披鈹木炭(Pd on charcoal)或雷尼鎳等。

一般性合成 3：



A：氰化物與鹵素之反應(除不使用氯之外，還可使用其他適用之離去基，如溴離子或甲磺酸基)係於一適用之鹼之存在下，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫化鈉、碳酸鉀或三級-丁醇鉀等，有時於 18-冠-6(18-crown-6)、四丁基氯化銨(tetra-butylammonium chloride)或三乙苯甲基氯化銨(triethylbenzylammonium chloride)之存在下，於溶劑中，諸如苯、甲苯、水、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、

二甲基甲醯胺(DMF)或其等之混合液中進行。

B: 將腈化合物水解成相對應醯胺化合物之反應可進行於酸性或鹼性之條件下，其中例如使用氫氯酸、硫酸、多磷酸、氫溴酸、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或三甲基矽醇鉀(potassium trimethylsilanolate)，有時亦於金屬鹽，例如銅鹽之存在下，於一適用之溶劑或溶劑混合物中，其選自於甲醇、乙醇、二氯甲烷、二甲基亞砜(DMSO)、水及四氫呋喃中。

C: 該轉換反應係於氟化鉀(KF)/氧化鋁及次氯酸鈉水溶液之存在下於溶劑中，諸如甲醇、乙醇、水或該等溶劑之混合液中進行。

D / J: 該轉換反應係於使用氫化鋁錯合物，如氫化鋰鋁(LAH)之下於溶劑中，諸如乙醚、苯、甲苯、四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(MC)、二甲氧基乙烷(DME)、己烷或該等溶劑之混合液中進行。

E: 碳酸甲酯基之移除係於鹼之存在下，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉或氫氧化鋰等，於溶劑中，諸如甲醇、乙醇、水或其等之混合液中進行。

F: 移除保護基(PG)之方法視所使用保護基之性質而定。例如氨基甲酸酯(carbamates)，如氨基甲酸三級-丁酯(Boc)、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)或氨基甲酸苄甲酯(Cbz(Z))等保護基，或苄甲基保護基同樣適用。

較偏好之氨基甲酸三級-丁酯(Boc)保護基例如可藉由和氯化氫於有機溶劑中，例如於二氧環己烷、甲醇、乙醇、乙腈或乙酸乙酯中相互反應，或藉由和三氟乙酸(TFA)或甲基磺酸於二氯甲烷或四氫呋喃中相互反應，於 0°C 至 110°C 之溫度，反應時間從 0.5 至 20 小時，而被移除。

G: 烷化反應係於一適用之鹼之存在下，諸如氫化鈉或碳酸鉀

等，及一適用之甲烷化劑之存在下，諸如碘甲烷、溴甲烷或硫酸二甲酯等，於溶劑中，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃(THF)或其等之混合液中進行。

I：與氯甲酸甲酯進行之轉換反應係於一適用之鹼之存在下，諸如氫化鈉、三乙胺、Hünig 鹼、氫氧化鈉或碳酸鉀等，於一適用之溶劑中，諸如四氫呋喃(THF)、二氯甲烷、丙酮、乙醚、氯仿或其等之混合液中進行。

H / K：移除保護基(PG)之方法視所使用保護基之性質而定。例如氨基甲酸酯(carbamates)，如氨基甲酸三級-丁酯(Boc)、氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)或氨基甲酸苄甲酯(Cbz(Z))等保護基，或苄甲基保護基同樣適用。

氨基甲酸三級-丁酯(Boc)保護基例如可藉由和氯化氫於有機溶劑中，例如於二氧環己烷、甲醇、乙醇、乙腈或乙酸乙酯中相互反應，或藉由和三氟乙酸(TFA)或甲基磺酸於二氯甲烷或四氫呋喃中相互反應，於從 0°C 至 110°C 之溫度，反應時間從 0.5 至 20 小時，而被移除。氨基甲酸苄甲酯(Cbz)保護基例如可於酸性之條件下被移除。該以酸性方式之移除例如可藉由和一由氫溴酸與冰醋酸組成之混合液，一由三氟乙酸與二氧環己烷/水組成之混合液，或一由氫氯酸與甲醇或乙醇組成之混合液相互反應下進行。但是試劑，例如於溶劑中，諸如於二氯甲烷(MC)、氯仿或乙腈中之三甲基矽基(Me_3Si)，加入乙硫醇(ethanethiol)之三氟化硼-乙醚絡合物，或於溶劑中，諸如於二氯甲烷(MC)中之二甲基硫醚(Me_2S)，於二氯甲烷及硝基甲烷組成混合液中之氯化鋁/甲氧基苯(anisole)之混合物，或於甲醇中之三乙基矽烷(triethylsilane)/氯化鈹，其中加入三乙胺，亦同樣適用。另一方法係以氫解方式移除保護基，其係於升高壓力或於正常壓力下藉助於催化劑，如披鈹木炭(Pd on

charcoal)、氫氧化鈹、氯化鈹、雷尼鎳或氧化鉑，於溶劑中，諸如甲醇、乙醇、2-丙醇、四氫呋喃、醋酸、乙酸乙酯、氯仿，選擇性地加入氫氯酸、甲酸或三氟乙酸，下進行。氨基甲酸 9-芴基甲酯(Fmoc)保護基通常係於鹼性條件下於溶劑中，諸如乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃、乙醚、甲醇、乙醇、正辛硫醇(1-octanethiol)、二氯甲烷(MC)或氯仿中被移除。適用之鹼例如有二乙胺、哌啶、4-氯甲基哌啶、吡咯烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、氫氧化鈉或氫氧化鋰。然而，試劑如氧化銀/甲基碘($\text{Ag}_2\text{O}/\text{MeI}$)亦可被使用。

苯甲基保護基例如可藉由催化性氫化反應加以移除。適用之催化劑例如有披鈹木炭(Pd on charcoal)、氧化鉑或氫氧化鈹。該反應例如可於溶劑中，諸如乙醇、甲醇、2-丙醇、醋酸、四氫呋喃或二甲基甲醯胺(DMF)，其中可選擇性地加入酸，諸如甲酸銨(ammonium formate)、順丁烯二酸(maleic acid)或甲酸，或於該等溶劑之混合液中進行。

藥理學研究

1. 緩激肽-1-受體(B1R)之功能研究

物質之促效或拮抗作用可於人類或大鼠之緩激肽-1-受體(B1R)上藉由下列之試驗方法測定。根據該方法，流入通道內之鈣離子可藉助於一對於鈣離子敏感之染劑(Fluo-4 型，Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)，於一於螢光成像讀板儀中(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, 美國)加以定量。

方法：

於此使用到中國倉鼠卵巢細胞(CHO K1 細胞)，其穩定地被轉染人類 B1R 基因(hB1R 細胞，Euroscreen s.a., Gosselies, 比利時)或大鼠之 B1R 基因(rB1R 細胞，Axxam, Milan, 義大利)。於進行

功能研究時，將該等細胞種入底部透明之黑色 96 孔板中(BD Bioscience, Heidelberg, 德國)，其中濃度為每孔 20,000 至 25,000 個細胞。將該等細胞於 37°C 及 5% CO₂ 下隔夜培養於含 10% FBS (小牛血清, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)之培養基中 (hB1R 細胞：Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國；rB1R 細胞：D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)。隔日，於該等細胞中加入 2.13 μ M 溶於 HBSS 緩衝溶液(Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)中之 Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)，於該溶液中含有 2.5 mM Probenecid (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國)及 10 mM HEPES (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國)，並於 37°C 下維持 60 分鐘。

於細胞培養盤經過 HBSS 緩衝溶液洗滌過二次之後，加入 HBSS 緩衝溶液，其另外還含有 0.1% BSA (牛血清白蛋白；Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國)、5.6 mM 葡萄糖及 0.05%明膠 (Merck KGaA, Darmstadt, 德國)。於經過進一步於室溫下培養 20 分鐘之後，將該細胞培養盤置入螢光成像讀板儀(FLIPR)中進行鈣離子(Ca²⁺)之測定。此處於加入物質之前及之後，測量與鈣離子(Ca²⁺)相關連之螢光(λ_{ex} = 488 nm, λ_{em} = 540 nm)。定量係藉由測量與時間對應之最大螢光強度(FC, 螢光總數)。

2. FLIPR 試驗：

螢光成像讀板儀(FLIPR)之操作包含二物質條件。首先用微量吸管吸取測試物質(10 μ M)加至細胞中。並將流入細胞內之鈣離子(Ca²⁺)量與對照組相互比較(hB1R：Lys-Des-Arg⁹-緩激肽 0.5 nM；rB1R：Des-Arg⁹-緩激肽 100 nM)。此產生之數字係以活化百分比(%)表示，其係以加入 Lys-Des-Arg⁹-緩激肽(0.5 nM)或 Des-Arg⁹-緩激

肽(100 nM)後所產生之鈣離子訊號為依據。

經過培養 10 分鐘之後，施予 0.5 nM 之 Lys-Des-Arg⁹-緩激肽(hB1R)或 100 nM 之 Des-Arg⁹-緩激肽(rB1R)，並同樣測定流入細胞內之鈣離子(Ca²⁺)量。

拮抗劑造成鈣離子(Ca²⁺)流入細胞之流量被抑制。抑制百分比(%)係由比較可達到抑制之最大值計算而得。諸等化合物顯示出對人類及大鼠之受體具有良好之活性。

3. 人類 μ 型阿片劑受體親和性之測定方法

人類 μ 型阿片劑受體之受體親和性係於微量滴定盤中以同質性之組成被測定。進行該項測定時，將待測物質之系列稀釋液與表現人類 μ 型阿片劑受體之 CHO-K1 細胞之受體細胞膜製備品(15 至 40 微克蛋白質/ 250 微升培養批量) (RB-HOM 受體細胞膜製備品，源自 PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, 比利時)於 1 微莫耳/公升之放射性配體 [³H]-naloxone (NET719, PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, 比利時)及 1 毫克之麥胚凝集素(WGA)-葡萄球菌蛋白質(SPA)-球珠(wheat germ agglutinin SPA beads，源自 Amersham / Pharmacia, Freiburg, 德國)，其總體積為 250 微升，之存在下於室溫下培養 90 分鐘。將 50 毫莫耳/公升之 Tris-HCl 溶液，其中補充有 0.06%牛血清白蛋白，作為培養之緩衝溶液使用。另外再加入 100 微莫耳/公升之 naloxone 作為測定非專一性結合之用。於 90 分鐘培養時間結束之後，將微量滴定盤於 1,000 g 下離心 20 分鐘，並於一 β -計數器(Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, 德國)中測量其放射性。於測試物質濃度為 1 微莫耳/公升下，測定置換與人類 μ 型阿片劑受體結合之放射性配體之百分比，其結果以專一性結合抑制百分比表述之。由不同濃度測試物質之置換百分比為基點，計算 IC₅₀ 抑制濃度，其造成 50 個百分比

之放射性配體被置換。利用 Cheng-Prusoff 關係式轉換後，求得測試物質之 K_i 值。

【實施方式】

本發明將於下文中藉由範例進行說明。該等說明僅藉由範例為之，且不會限制整體於發明上之概念。

範例：

縮寫一覽表：

DIBAH	二異丁基氫化鋁(diisobutylaluminium hydride)
DIPEA	二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)
EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳二亞胺氫氯酸鹽 (N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride)
wt. %	重量百分比(per cent by weight)
h	小時(hour(s))
HOBt	1-羥基-1 氫-苯並三唑(1-hydroxy-1H-benzotriazole)
conc.	濃的(concentrated)
LAH	氫化鋰鋁(lithium aluminium hydride)
Mes	甲磺醯基(mesyl)
min	分鐘(minute(s))
N	當量濃度(normal)
RT	室溫(room temperature)
THF	四氫呋喃(tetrahydrofuran)
TFA	三氟乙酸(trifluoroacetic acid)
abs.	絕對(absolute)
eq.	克當量(equivalent(s))
Boc	氨基甲酸三級-丁酯(tert-butyl carbamate)

MC	二氯甲烷(methylene chloride)
HOAt	1-羥基-7-偶氮苯並三唑(1-hydroxy-7-azabenzotriazole)
M	莫耳濃度(molar)
DME	二甲氧基乙烷(dimethoxyethane)
EtOAc	乙酸乙酯(ethyl acetate)
Et ₃ N	三乙胺(triethylamine)
n-Bu ₄ NCl	氯化四正丁基銨鹽(tetra-n-butylammonium chloride)
Fmoc	氨基甲酸 9-芴基甲酯(9-fluorenyl methylcarbamate)
Cbz	氨基甲酸苄甲酯(benzyl carbamate)
DMF	二甲基甲醯胺(dimethylformamide)
DMAP	4-二甲基氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine)
DCE	1,2-二氯乙烷(1,2-dichloroethane)
DMSO	二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)
HMPT	六甲基磷酸三胺(hexamethylphosphorotriamide)
OPFP	鄰-五氟苯基(O-pentafluorophenyl)
DBU	1,8- 二 氮 雜 雙 環 [5.4.0] 十 一 碳 -7- 烯 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)
LAH	氫化鋰鋁(lithium aluminium hydride)

所有使用之化學藥品及溶劑係向傳統之供應商(例如：Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI 等)所購得，或由習知技藝者所知悉之方法合成而得。

所購得之物質，例如氧化鋁或矽膠[例如向德國 Darmstadt 之 Merck 公司購得]被作為管柱色層分析之固定相使用。薄層色層分析研究係以購得之高效能薄層色層分析(HPTLC)矽膠片(例如向 Darmstadt 之 E. Merck 公司購買之矽膠 60F 254)進行。

色層分析研究用之移動相，溶劑之混合比例，除非另有說明，

始終係以體積/體積表示之。

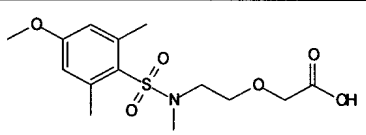
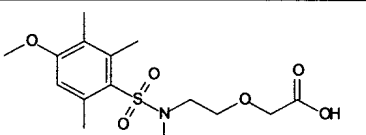
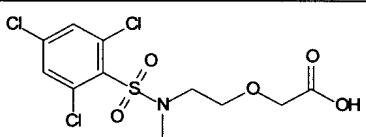
個別化合物之分析方法(亦即非經由平行合成方法製備之化合物)：

- 核磁共振(NMR)試驗係於一 Bruker 440 MHz 或 600 MHz 之機台上或於一 Varian 400 MHz 之機台上進行。
- 分析研究係以質量光譜分析法進行之。高效能液相色層分析-質量光譜(HPLC-MS)分析儀器及方法：

高效能液相層析儀：Waters Alliance 2795 with PDA Waters 2998；質量光譜儀：Micromass Quattro Micro TM API；管柱：Waters Atlantis[®] T3, 3 μ m, 100Å, 2.1 x 30 mm；管柱溫度：40°C；沖提液 A：純水+0.1% 甲酸；沖提液 B：乙腈+0.1% 甲酸；梯度：於 8.8 分鐘內從 0% B 至 100% B，100% B 維持 0.4 分鐘，於 0.01 分鐘內由 100% B 至 0% B，於 0%B 維持 0.8 分鐘；流速：1.0 毫升/分鐘；離子化：ES⁺，25V；組成：100 μ L/分鐘 70% 甲醇+0.2% 甲酸；UV：200-400 nm。

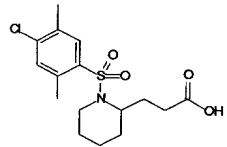
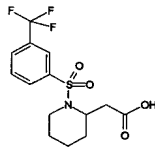
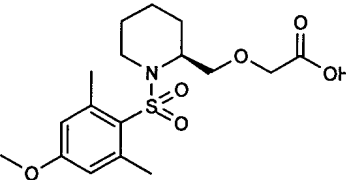
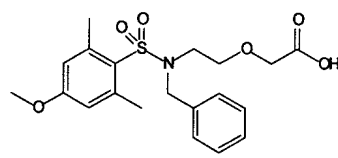
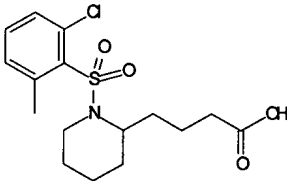
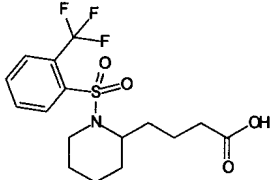
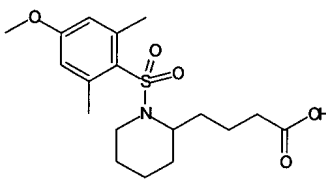
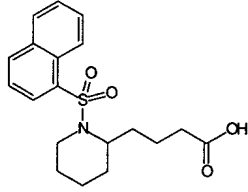
酸單元

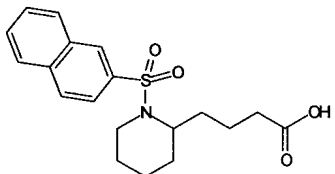
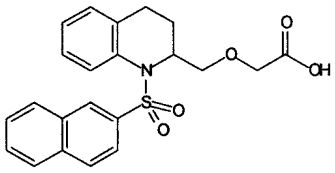
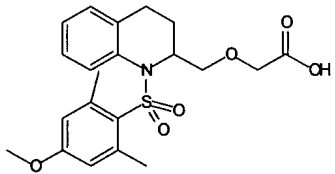
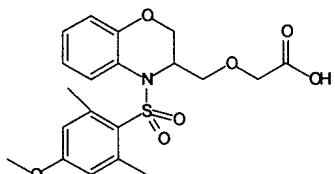
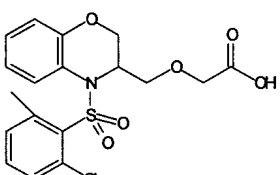
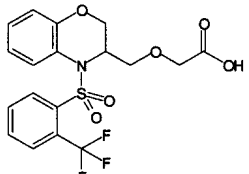
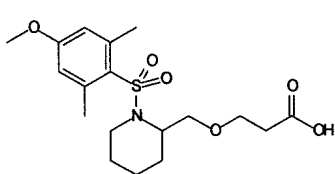
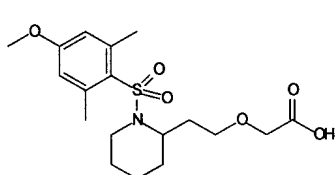
下列各酸單元被合成，並被使用作為根據本發明化合物之合成：

酸單元	結構式	名稱
AC1		2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-乙酸
AC2		2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)-乙酸
AC3		2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-乙酸

AC4		2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺酰基)乙氧基)-乙酸
AC5		2-(2-(N-甲基-3-(三氟甲基)苯磺酰基)乙氧基)-乙酸
AC6		2-(2-(N,2,4,6-四甲苯磺酰胺基)乙氧基)-乙酸
AC7		2-(2-(2,6-二氯-N-甲苯磺酰胺基)乙氧基)-乙酸
AC8		2-(2-(N-乙基-4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-乙酸
AC9		2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC10		2-((1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC11		2-((1-(4-甲氧基苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC12		2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸
AC13		2-((1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸
AC14		2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-3-氧基)乙酸

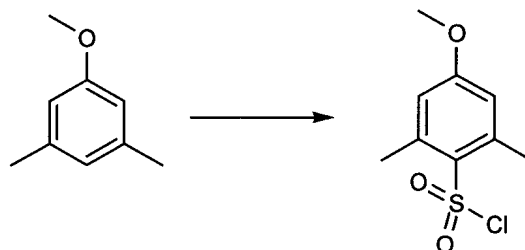
AC15		2-(1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)哌啶-3-氧基)乙酸
AC16		2-(1-(均三甲苯磺酰基)吡咯烷-3-氧基)乙酸
AC17		2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)吡咯烷-3-氧基)乙酸
AC18		2-(1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)吡咯烷-3-氧基)乙酸
AC19		2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-3-基)甲氧基)乙酸
AC20		2-(((1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)哌啶-3-基)甲氧基)乙酸
AC21		2-(2-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸
AC22		2-(2-(4-甲氧基苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸
AC23		2-(2-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酸
AC24		2-(((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酸
AC25		3-(萘-2-磺酰氨基)-3-苯丙酸

AC26		3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)丙酸
AC27		2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙酸
AC28		(S)-2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC29		2-(2-(N-苯甲基-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)乙氧基)乙酸
AC30		4-(1-(2-氯-6-甲基苯磺酰基)哌啶-2-基)丁酸
AC31		4-(1-(2-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)丁酸
AC32		4-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)丁酸
AC33		4-(1-(萘-1-磺酰基)哌啶-2-基)丁酸

AC34		4-(1-(萘-2-磺酰基)哌啶-2-基)丁酸
AC35		2-(((1-(萘-2-磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酸
AC36		2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酸
AC37		2-(((4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸
AC38		2-(((4-(2-氯-6-甲基苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸
AC39		2-(((4-(2-(三氟甲基)苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸
AC40		3-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酸
AC41		2-(2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酸

AC43		2-(2-(4-甲氧基-2,6-二甲基-N-苯基磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC44		2-((1-(2-(三氟甲基)苯磺醯胺基)吡啶-2-基)甲氧基)乙酸

4-甲氧基-2,6-二甲苯-1-磺醯氯之合成



將一由 3,5-二甲基苯甲醚(3,5-dimethylanisole) (102.5 公克，753 毫莫耳)溶於二氯甲烷(MC) (1,000 毫升)所組成之溶液冷卻至 0°C。將一由氯磺酸(chlorosulfonic acid) (251 毫升，3,763 毫莫耳)溶於二氯甲烷(MC) (250 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至該溶液中。經過 10 分鐘反應時間後，將該反應溶液置入冰浴中(1 公升)，將相加以分離，並以二氯甲烷(MC) (250 毫升)再萃取一次。將合併之有機相用水(1 公升)及飽和氯化鈉水溶液(1 公升)洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水份，並加以濃縮。產物利用矽膠管柱色層分析法加以純化(庚烷/二氯甲烷 5:1)。

產率：63.5 公克，36%。

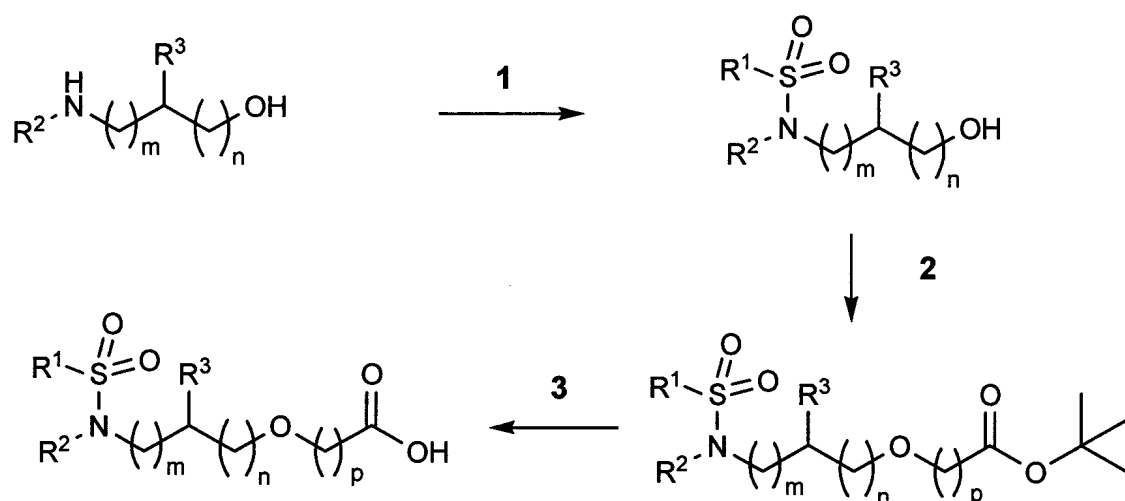
b) 酸單元之製備

命名	合成方法	酯裂解之方法	名稱
AC1	1	A	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲基磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC2	4	-	2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲

			苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC3	1	C	2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC4	1	C	2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC5	1	A	2-(2-(N-甲基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺基)乙氧基)-乙酸
AC6	1	A	2-(2-(N,2,4,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)-乙酸
AC7	1	C	2-(2-(2,6-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC8	3	C	2-(2-(N-乙基-4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸
AC9	2	B	2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC10	2	C	2-(((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC11	2	B	2-(((1-(4-甲氧基苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸
AC12	2	B	2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸
AC13	2	B	2-(((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸

AC14	1	C	2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙酸
AC15	1	C	2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙酸
AC16	1	B	2-(1-(異亞丙基丙磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙酸
AC17	1	B	2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙酸
AC18	1	C	2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙酸
AC19	1	C	2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)甲氧基)乙酸
AC20	1	C	2-(((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙酸
AC21	5	-	2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸
AC22	5	-	2-(2-(4-甲氧基苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸
AC23	1	C	2-(2-(1-(4-甲氧基苯磺醯基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酸

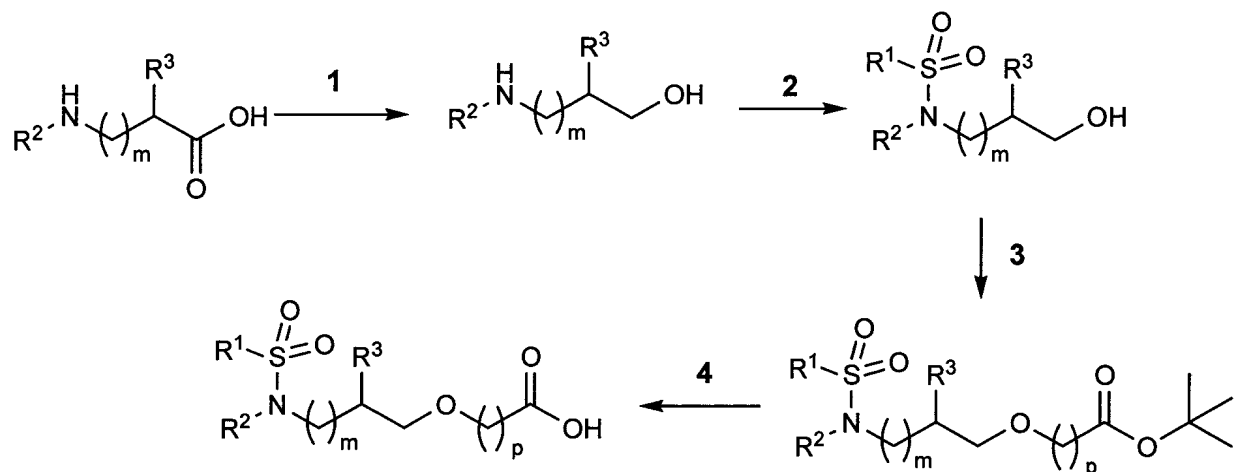
起始於氨基醇之磺醯化酸單元之一般性製備 (方法 1)



第 1 階段：將三乙胺(Et_3N)(80 毫莫耳)加至一由氨基醇(35 毫莫耳)溶於二氯甲烷(CH_2Cl_2) (200 毫升)所組成之溶液中，並利用冰浴將該混合物冷卻至 0°C 。然後加入磺醯氯(sulfonyl chloride) (32 毫莫耳)，並於室溫下攪拌該混合物 3 小時。於加入 0.5 M HCl (100 毫升)之後，將有機相分離，並用水洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水份，過濾，並將溶劑於真空下移除。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

第 2 階段：將氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$) (100 毫莫耳)加至一由第 1 階段產物(30 毫莫耳)溶於甲苯(125 毫升)所組成之溶液中，將該混合物冷卻至 0°C ，然後以滴流方式先加入 35%強度之氫氧化鈉水溶液(150 毫升)，接著再加入由溴乙酸三級-丁基酯(45 毫莫耳)溶於甲苯(25 毫升)所組成之溶液。將反應混合物攪拌 3 小時，然後用水洗滌，直至 pH 值呈現中性為止。用硫酸鈉乾燥去除水分，並於真空下將有機溶劑移除。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中，或利用管柱色層分析法加以純化。

起始於氨基酸之磺醯化酸單元之一般性製備 (方法 2)



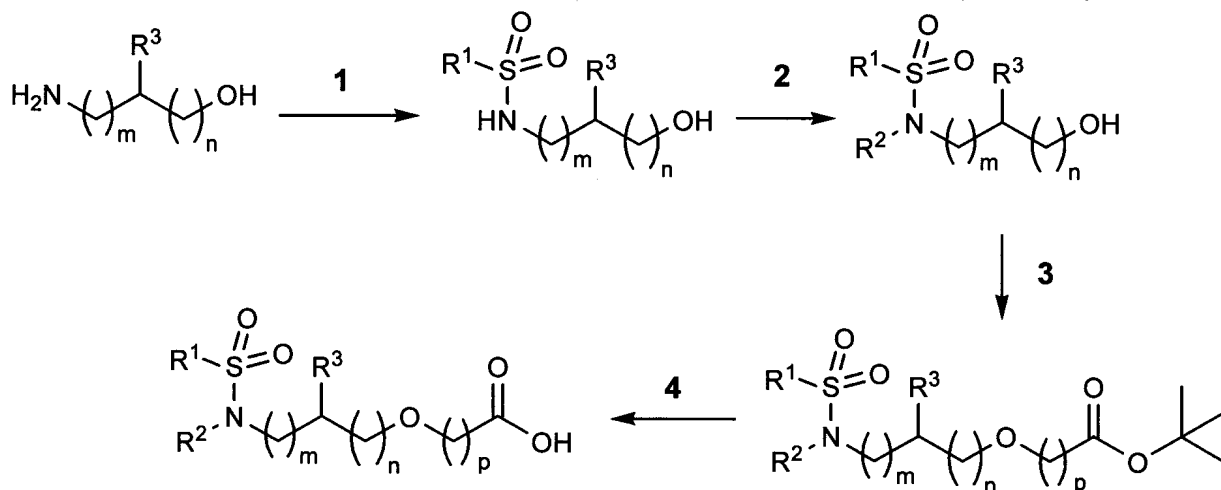
第 1 階段：將氫化鋁鎂(LiAlH₄)(100 毫升，1.0M 乙醚溶液)於氫氣氣壓下以連續方式加入一由氨基酸(100 毫莫耳)於四氫呋喃(150 毫升)所形成之懸浮溶液中，於此同時於介於-10°C 及室溫間之溫度下攪拌該混合物。將該反應混合物攪拌 16 小時，於此期間將該混合物加熱至室溫。然後再度將該混合物冷卻至 0°C，並於攪拌下加入乙酸乙酯(20 毫升)、水(8 毫升)、15%強度之氫氧化鈉水溶液(8 毫升)及水(20 毫升)。經過過濾之後，殘留物用乙醚洗滌。然後於真空下將合併後有機相中之溶劑移除且將產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

第 2 階段：將三乙胺(Et₃N)(125 毫莫耳)加至一由氨基醇(100 毫莫耳)溶於二氯甲烷(CH₂Cl₂)(200 毫升)所組成之溶液中，並利用冰浴將該混合物冷卻至 0°C。然後不經稀釋或以二氯甲烷溶液(100 毫升)之形式將特殊之磺醯氯(sulfonyl chloride)(50 毫莫耳)加入，並於室溫下攪拌該混合物 3 小時。於加入 0.5 M 氫氯酸 (100 毫升)之後，將有機相分離，並用水洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水份，過濾，並將溶劑於真空下移除。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中，或利用管柱色層分析法加以純化。

第 3 階段：將氯化四正丁基銨鹽(n-Bu₄NCl) (10 毫莫耳)加至一由第 2 階段產物(31 毫莫耳)溶於甲苯(200 毫升)所組成之溶液中。將該混合物冷卻至 0°C，然後以滴流方式先加入 35%強度之氫

氧化鈉水溶液(200 毫升)，接著再加入由溴乙酸三級-丁基酯(46 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 3 小時，然後用水洗滌，直至 pH 值呈現中性為止。用硫酸鈉乾燥去除水分，並於真空下將有機溶劑移除。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中，或利用管柱色層分析法加以純化。

起始於氨基醇之磺醯化酸單元之一般性製備 (方法 3)



第 1 階段：將三乙胺(Et_3N)(80 毫莫耳)加至一由氨基醇(35 毫莫耳)溶於二氯甲烷(CH_2Cl_2) (200 毫升)所組成之溶液中，並利用冰浴將該混合物冷卻至 0°C 。然後加入磺醯氯(sulfonyl chloride) (32 毫莫耳)，並於室溫下攪拌該混合物 3 小時。於加入 0.5 M HCl (100 毫升)之後，將有機相分離，並用水洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水份，過濾，並將溶劑於真空下移除。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

第 2 階段：將固體碳酸鉀(50 毫莫耳)加至一由第 1 階段產生之產物(26 毫莫耳)及鹵化烷(50 毫莫耳)溶於丙酮(200 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物於 40°C 下隔夜攪拌。於經過過濾及移除溶劑之後，獲得到粗產物，其於無進一步純化下被使用於下一階段中，或利用管柱色層分析法被加以純化。

第 3 階段：將氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$) (10 毫莫耳)加至

一由第 2 階段產物(30 毫莫耳)溶於甲苯(125 毫升)所組成之溶液中。將該混合物冷卻至 0°C，然後以滴流方式先加入 35%強度之氫氧化鈉水溶液(150 毫升)，接著再加入由溴乙酸三級-丁基酯(45 毫莫耳)溶於甲苯(25 毫升)所組成之溶液。將反應混合物攪拌 3 小時，然後用水洗滌，直至 pH 值呈現中性為止。用硫酸鈉乾燥去除水分，並於真空下將有機溶劑移除。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中，或利用管柱色層分析法加以純化。

酯類裂解方法

方法 A

將反應產物(20 毫莫耳)溶解於 4N 之氫氯酸二氧環己烷(80 毫莫耳)溶液中。將該溶液於室溫下隔夜攪拌。接著將大部分之溶劑蒸發移除且以再結晶之方式或色層分析法純化該粗產物。

方法 B

將反應產物(30 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(200 毫升)中。加入三氟乙酸(TFA)(30 毫升)，並將該混合物於室溫下攪拌該混合物 2 小時。接著將大部分之溶劑蒸發移除且以再結晶之方式或色層分析法純化該粗產物。

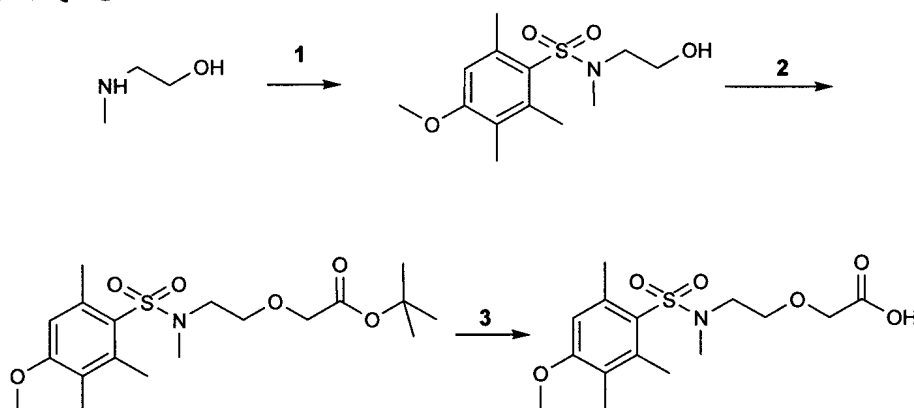
方法 C

將反應產物(30 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(100 毫升)及甲醇(100 毫升)中。加入 6N 氫氧化鈉水溶液(150 毫升)，並將該反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。接著將大部分之溶劑蒸發移除。於 0°C 下加入 6N 鹽酸水溶液(155 毫升)。於經過二氯甲烷萃取之後，用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，然後過濾去除乾燥劑，最後再將溶劑蒸發移除，得到該粗產物，其利用管柱色層分析法被加以純化。

方法 4

製備 2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)-乙酸

AC2 之合成說明



第 1 階段：將一由 4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺醯氯 (4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride)(2.29 公克，9.19 毫莫耳)溶於四氫呋喃(30 毫升)所組成之溶液於 0°C 下以滴流方式加至一由 2-甲基氨基乙醇(2-methyl-aminoethanol)(0.89 公克，0.95 毫升，11.8 毫莫耳)及三乙胺(Et₃N)(5 毫升)溶於四氫呋喃(15 毫升)所組成之溶液中。接著將該混合物於室溫下攪拌該混合物 5 小時，然後於真空下將該混合物離心去除溶劑，且之後將殘留物重新溶解於碳酸氫鈉溶液中，且用乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取該混合液。經過合併之有機相用硫酸鈉乾燥去除其水分，並於真空下濃縮乾燥。產率：2.38 公克(90%)。

第 2 階段：於 0°C 下將 2.35% 氫氧化鈉水溶液(40 毫升)加至一由 N-(2-羥乙基)-4-甲氧基-2,3,6,N-四甲苯磺醯胺 (N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-2,3,6,N-tetramethylbenzenesulfonamide)(2.34 公克，8.2 毫莫耳)及硫酸氫四正丁基銨鹽 (tetra-n-butylammonium hydrogen sulfate)(611 毫克，1.8 毫莫耳)溶於甲苯(40 毫升)所組成之溶液中。然後以滴流方式將一由溴乙酸三級-丁酯(bromoacetic acid tert-butyl ester)(2.40 公克，1.82 毫莫耳)溶於甲苯(35 毫升)所組成之溶液加至該被強烈攪拌之二相溶液系統中。接著將該混合液於室溫下攪拌 2 小時，然後將水相部分分離去除。有機相部分用水洗滌(3 x 40 毫升)，直至

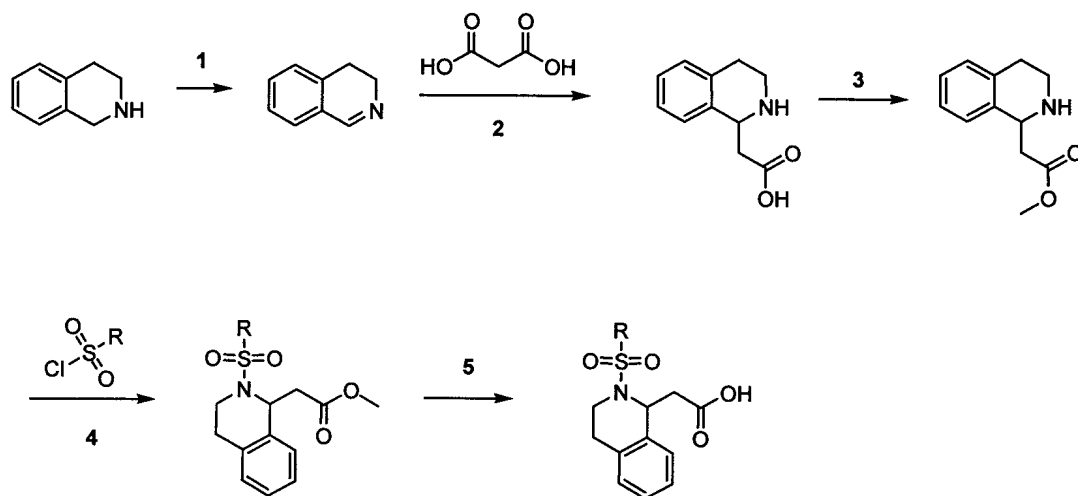
pH 值呈現中性為止。再用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，然後於真空下濃縮有機相。所得到之殘留物利用快速色層分析法(乙酸乙酯/環己烷 1:3)純化之。產率：2.50 公克(76%)。

第 3 階段：先將三乙基矽烷(triethylsilane) (1.12 公克，1.54 毫莫耳，9.6 毫莫耳)，然後將三氟乙酸(5 毫升)加至一由 {2-[(4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺醯基)-甲胺基]-乙氧基}-乙酸三級-丁酯 ({2-[(4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonyl)-methylamino]-ethoxy}-acetic acid tert-butyl ester) (2.48 公克，6.18 毫莫耳)溶於二氯甲烷(50 毫升)所組成之溶液中，並將該反應混合物於室溫下攪拌 5 小時。接著將該反應混合物於真空下濃縮乾燥，然後將殘留物重新再溶解於甲苯中，並再次濃縮該混合物。將粗產物溶解於乙酸乙酯中，並用 5%碳酸氫鈉水溶液萃取該溶液(3 x 50 毫升)。將合併之水相用濃鹽酸調整 pH 值至 1，並用乙酸乙酯萃取之(3 x 50 毫升)。將合併之乙酸乙酯有機相用硫酸鈉乾燥去除水分，並於真空下濃縮乾燥。產率：2.41 公克(>99%)。

方法 5

製備 2-(2-(4-甲氧基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙酸

AC2 之合成說明



第 1 階段：將 N-溴丁二醯亞胺(N-Bromosuccinimide)(19.0 公

克，107 毫莫耳)分成數個部份於 15 分鐘內加至一由 1,2,3,4-四氫異喹啉(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)(12.94 公克，97 毫莫耳)溶於二氯甲烷(200 毫升)所組成之溶液中。攪拌該反應混合物，根據 TLC 之監控直至反應產物不再出現為止(二氯甲烷/甲醇 9/1)。加入氫氧化鈉溶液(50 毫升，30%水溶液)，並攪拌該混合物 1 小時。將有機相分離收集，並用水洗滌(100 毫升)。接著再以 10%鹽酸(2 x 100 毫升)萃取該有機相。將合併之酸萃取液用二氯甲烷(100 毫升)萃取，並用濃氨水將該萃取液轉變成鹼性(pH 9)，再用二氯甲烷萃取(2 x 100 毫升)。於經過硫酸鈉乾燥去除水分及過濾之後，將溶劑於真空下移除。產率：12.0 公克，94%

第 2 階段：將 3,4-二氫異喹啉(3,4-Dihydroisoquinoline)(12.0 公克，92 毫莫耳)及丙二酸(malonic acid)(9.6 公克，92 毫莫耳)加在一起，並將該混合物先於室溫下攪拌，接著於 120°C 下攪拌 30 分鐘。於冷卻至室溫之後，用 2-丙醇水溶液將固體殘留物結晶析出(於 4°C 下 2 週)。將殘留物過濾收集，並用少量之 2-丙醇洗滌。產率：11.54 公克，66%。

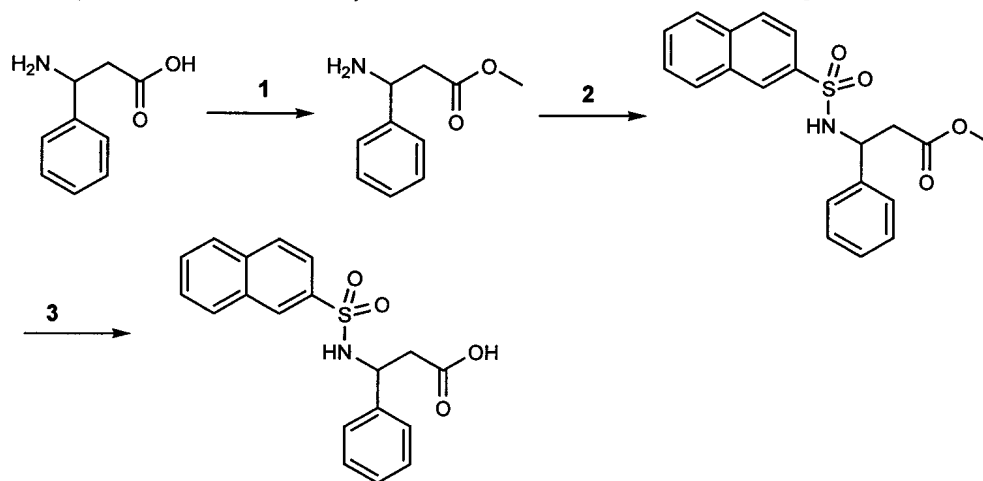
第 3 階段：於氮氣氣壓下，將硫酸(6.4 毫升，120 毫莫耳)加至一由該酸化合物(11.50 公克，60.1 毫莫耳)溶於甲醇(250 毫升)所組成之溶液中。將該混合物於回流加熱下攪拌 5 小時。接著將該反應混合物隔夜冷卻至室溫，然後將溶劑於真空下移除，並將殘留物重新溶解於乙酸乙酯(250 毫升)中。用飽和碳酸氫鈉水溶液(250 毫升)洗滌該有機相，接著用硫酸鈉乾燥去除有機相之水份，過濾除去乾燥劑，最後於真空下將溶劑移除。產率：10.53 公克，85%。

第 4 階段：將三乙胺(Et₃N)(14.9 毫升，106 毫莫耳)加至一由該酯化合物(9.55 公克，46.5 毫莫耳)溶於二氯甲烷(150 毫升)所組

成之溶液中。然後將該反應混合物冷卻至 0°C。接著以滴流方式將一由磺醯鹵化物(42 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液加入該溶液中。於經過室溫下隔夜攪拌之後，將 0.5M 鹽酸(100 毫升)加入該溶液中，並將有機相分離收集，接著用水洗滌。於經過硫酸鈉將有機相乾燥去除水分及過濾去除乾燥劑之後，將溶劑於真空下移除。所得到之產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷)純化之。產率：15.22 公克，96%

第 5 階段：將 6M 氫氧化鈉溶液(120 毫升)加至一由該酯化合物(15.22 公克，40.54 毫莫耳)溶於四氫呋喃(200 毫升)及水(120 毫升)所組成之溶液中且於室溫下隔夜攪拌該混合物。將該反應混合物於真空下濃縮，且將 6M 鹽酸(125 毫升)及二氯甲烷(400 毫升)加入其中。於有機相被分離收集之後，其被飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並且被硫酸鈉乾燥去除水分。經過過濾去除乾燥劑之後，將溶劑於真空下移除。產率：14.65 公克，100%。

製備 3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙酸 AC25 之合成說明



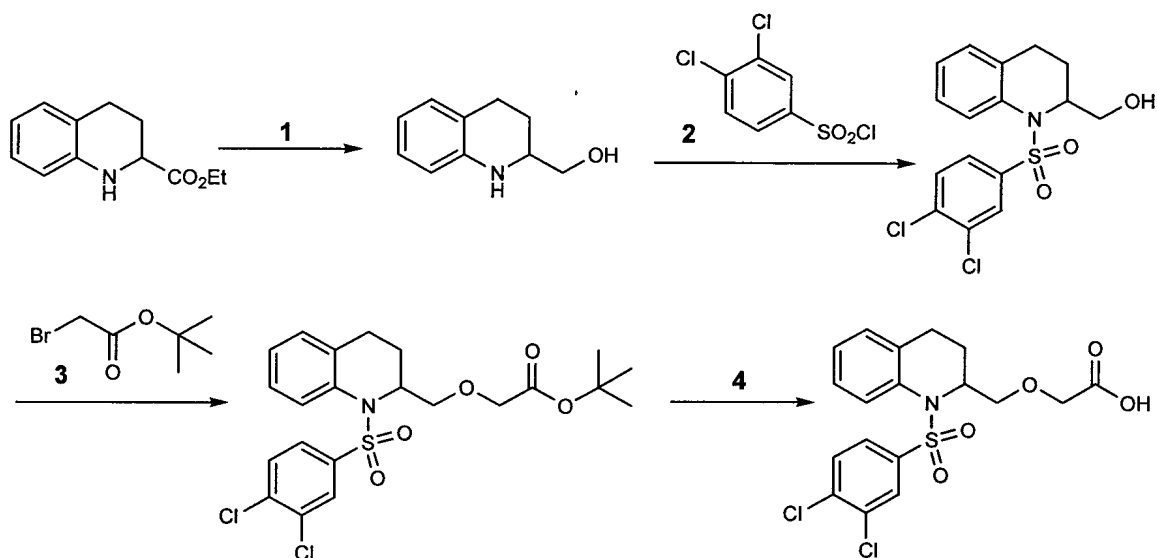
第 1 階段：將亞硫醯氯(thionyl chloride) (19.1 公克，162 毫莫耳)以滴流方式加至一被冷卻至 0°C 由 3-氨基-3-苯丙酸(3-amino-3-phenylpropionic acid) (8.9 公克，54 毫莫耳) 溶於甲醇(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。然後於回流下，將該反應混合物加熱 12 小時(用 TLC 監控)。將溶劑完全移除，並將殘餘物於真空

下乾燥。將粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

第 2 階段：將三乙胺(9.7 公克，96 毫莫耳)加至一被冷卻至 0°C 由 3-氨基-苯丙酸甲酯(methyl 3-amino-phenylpropionate) (5.73 公克，32 毫莫耳)溶於二氯甲烷(MC)所組成之溶液中。將溶解於二氯甲烷(50 毫升)中之萘-2-磺酰氯(naphthalene-2-sulfonyl chloride) (8.7 公克，38.4 毫莫耳)加至該反應溶液中。將該反應混合物於室溫下攪拌 3 小時(用 TLC 監控)。當反應結束時，用二氯甲烷稀釋該反應產物，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，且用硫酸鈉乾燥去除水分，並加以過濾之。於真空下將有機溶劑移除。且粗產物利用管柱色層分析法加以純化(矽膠，乙酸乙酯/己烷 3：7)。

第 3 階段：於反應溫度為 0°C 下，將氫氧化鋰 x 結晶水(LiOH x H₂O) (0.25 公克，18 毫莫耳)加至一由 3-(萘-2-磺酰胺基)-3-苯丙酸甲酯(methyl 3-(naphthalene-2-sulfonamido)-3-phenylpropionate) (3.3 公克，9 毫莫耳)溶於甲醇/水混合液(3：1，90 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。於減壓下將溶劑移除。將殘留物溶於水中，並將該混合物用二氯甲烷洗滌。然後用鹽酸(1N)謹慎地將水相酸化，並用乙酸乙酯萃取之。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該有機相，並用硫酸鈉乾燥去水。經過移除溶劑之後，所得到之產物具有足夠之純度。

製備 2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酸 AC24 之合成說明



第 1 階段：將 1,2,3,4- 四氫喹啉 -2- 羧酸乙酯 (1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid ethyl ester) (25 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (5 毫升/莫耳) 之溶液於 0℃ 下以滴流之方式加入一由氫化鋰鋁 (2 克當量) 溶於四氫呋喃 (50 毫升) 所形成之懸浮溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 1 小時，然後於回流下加熱 4 小時。於加入飽和硫酸鈉水溶液後，過濾該混合物，並於真空下將有機溶劑移除。利用管柱色層分析法將該產物純化 (3 : 7 乙酸乙酯/己烷)。產率：50%。

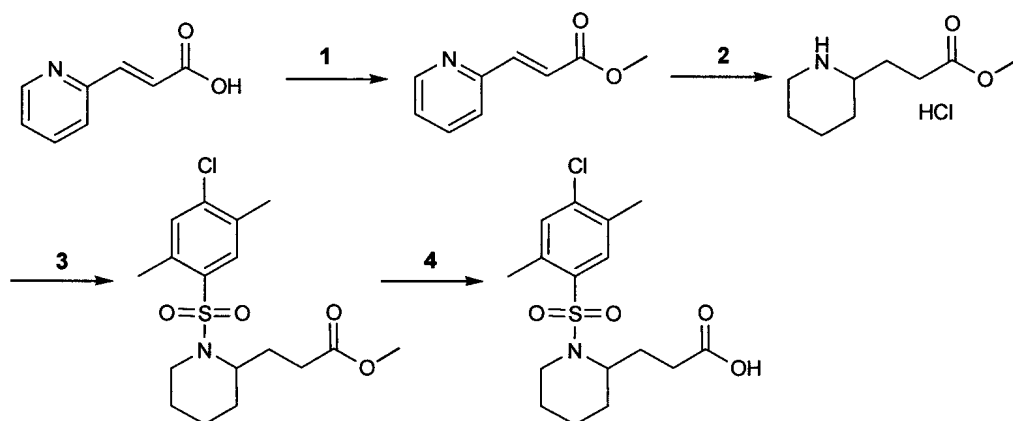
第 2 階段：將溶於二氯甲烷 (50 毫升) 中之吡啶 (5 克當量)、N,N'-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (0.5 克當量) 及 3,4-二氯苯磺醯氯 (3,4-dichlorobenzenesulfonyl chloride) (1.2 克當量) 加至一被冷卻至 0℃ 由第 1 階段產生之醇類 (16 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (5 毫升/毫莫耳) 所組成之溶液中。於 0℃ 下攪拌 5 小時之後，加入二氯甲烷，並用硫酸銅水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該混合物。於經過用硫酸鈉乾燥去除水分及過濾之後，於真空下將溶劑移除。利用管柱色層分析法將該產物純化 (5 : 95 乙酸乙酯/二氯甲烷)。產率：80%。

第 3 階段：將一由第 2 階段產生之磺醯胺 (16 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (100 毫升) 所組成之溶液於攪拌下以滴流方式加至一被冷卻

至 0°C 由氫化鈉(2 克當量)溶於四氫呋喃(300 毫升)所形成之懸浮溶液中。於經過於該溫度下攪拌 45 分鐘之後，加入一由溴乙酸三級-丁酯(bromoacetic acid tert-butyl ester) (1.5 克當量)溶於四氫呋喃(50 毫升)所組成之溶液。將該反應混合物於 50°C 下加熱 20 小時。然後將該混合物冷卻至 0°C，加入冰，並用乙酸乙酯萃取該混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，並用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分。於過濾之後，於真空下將溶劑移除。利用管柱色層分析法將該產物純化(1：9 乙酸乙酯/己烷)。產率：50%。

第 4 階段：將三氟乙酸(13 克當量)於 0°C 下藉由攪拌加入三級-丁酯(1 克當量)溶於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。經過 0°C 下攪拌 3 小時之後，將溶劑於真空下移除。將該粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

製備 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丙酸 AC26 之合成說明



第 1 階段：將硫酸(12.8 毫升，240 毫莫耳)加至一由 3-(2-吡啶基)-丙烯酸(3-(2-pyridyl)-acrylic acid) (23.88 公克，160 毫莫耳)溶於甲醇(750 毫升)所組成之溶液中。然後將該反應混合物於回流下隔夜加熱，於冷卻至室溫之後，將反應混合物倒入飽和之碳酸氫鈉水溶液(1 毫升)中。將甲醇於減壓濃縮機上抽離，並將水相部份用乙酸乙酯(400 毫升)萃取二次。用飽和之氯化鈉水溶液(500 毫升)

洗滌有機相，然後用硫酸鈉乾燥去除其水份，最後將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一階段中。產率：22.19 公克，85%。

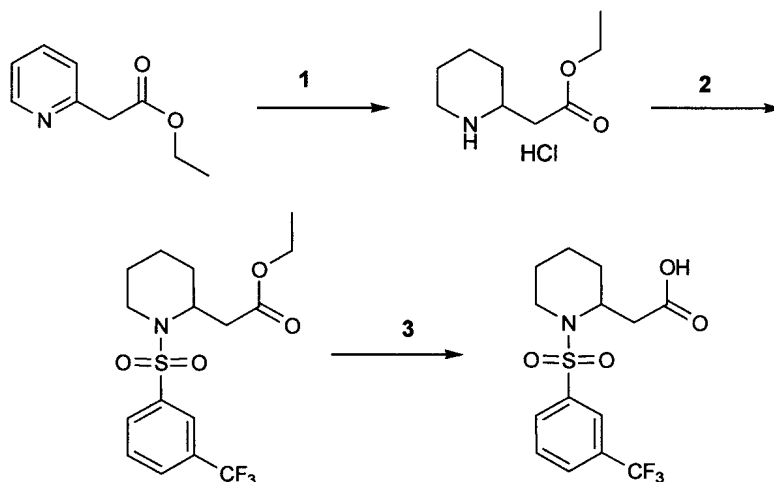
第 2 階段：將 3-(吡啶-2-基)-丙烯酸甲酯 (methyl 3-(pyridin-2-yl)(22.15 公克，136 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(300 毫升)及氯仿(10.9 毫升)中，然後於氮氣氣壓下將氧化鉑(PtO_2)(3.08 公克，13.6 毫莫耳，0.1 克當量)加入其中。將該溶液首先用氮氣注滿 10 分鐘，接著於一氮氣氣壓(8 巴)下隔夜攪拌。經過冷卻之後，將該混合物再次先用氮氣注滿，接著藉由矽藻土過濾將催化劑移除，並用二氯甲烷洗滌之。將濾液於真空下濃縮至乾燥。3-(哌啶-2-基)-丙酸甲酯氯化氫鹽 (methyl 3-(piperidin-2-yl)propionate hydrochloride)，於無進一步純化下被使用於下一階段中。產率：27.95 公克，99%。

第 3 階段：將一由三乙胺(14.7 毫升，104.5 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(150 毫升)所組成之溶液加至一由 3-(哌啶-2-基)丙酸甲酯氫氯酸鹽(8.69 公克，41.8 毫莫耳)及 4-氯-2,5-二甲基苯磺醯氯(4-chloro-2,5-dimethylbenzenesulfonyl chloride)(10 公克，41.8 毫莫耳)溶於二氯甲烷(150 毫升)所組成之溶液中。於室溫下將反應混合物隔夜攪拌，然後用鹽酸(1M，300 毫升)洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水份，並將有機相加以濃縮。將粗產物利用矽膠管柱色層分析法加以純化(庚烷/乙酸乙酯 6：1 至 3：1)。產率：12.82 公克，82%。

第 4 階段：將氫氧化鈉水溶液(6M，100 毫升)加至一由 3-(1-(4-氯-2,5-二甲基苯磺醯基)哌啶-2-基)丙酸甲酯 (methyl 3-(1-(4-chloro-2,5-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)propionate)(12.82 公克，34.3 毫莫耳)溶於四氫呋喃(100 毫升)所組成之溶液

中。經過 1 小時之反應時間後，於減壓濃縮機上將溶劑移除，並將殘留物冷卻至 0°C。加入鹽酸(6M, 100 毫升)，並用乙酸乙酯萃取該混合物。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水份，並將有機相加以濃縮。產率：12.36 公克，100%。

製備 2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酸 AC27 之合成說明



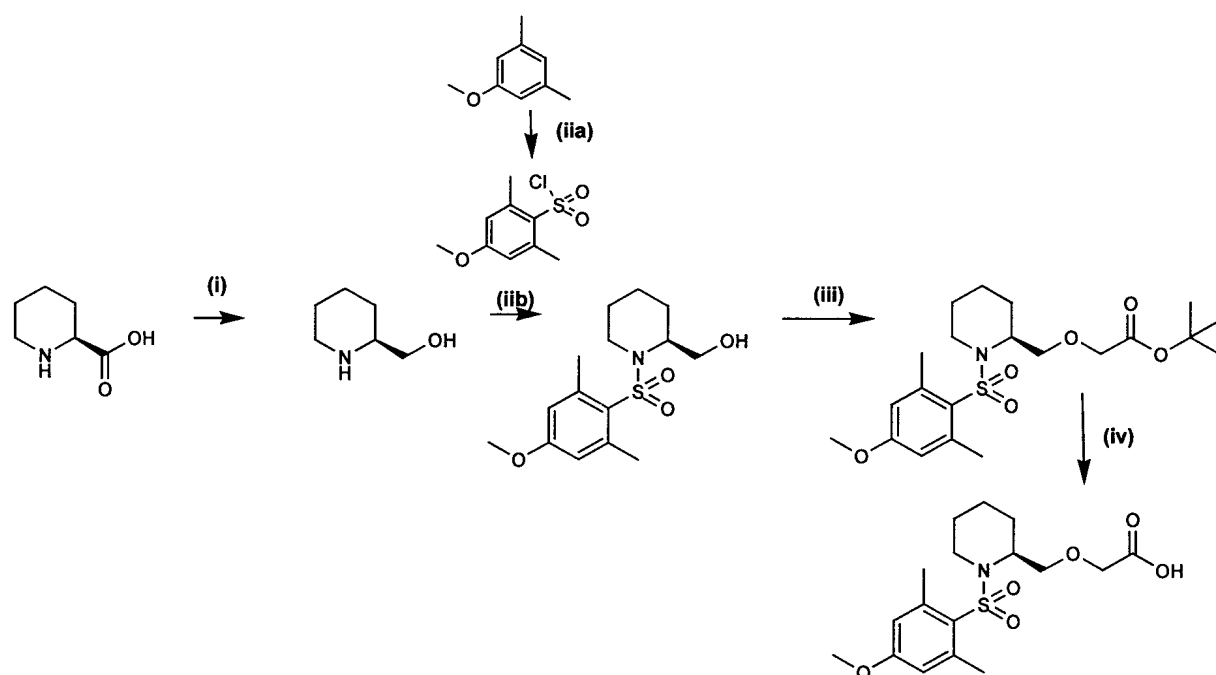
第 1 階段：將 2-(吡啶-2-基)乙酸乙酯 (ethyl 2-(pyridin-2-yl)acetate) (24.51 公克，148.4 毫莫耳)溶解於乙醇(130 毫升)中，並加入氧化鉑(3.37 公克，14.84 毫莫耳，0.1 克當量)及氯仿(20 毫升)。將該懸浮液於氬氣氣壓(8 毫巴)及 40°C 下隔夜攪拌。根據 TLC 之監控(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95：5)，該反應並不完全，因此再加入氯仿(15 毫升)，並將該混合物於氬氣氣壓(8 毫巴)及 40°C 下繼續攪拌二天(以 TLC 監控)。經過冷卻之後，先將混合物用矽藻土過濾以去除催化劑，然後將濾液於真空下乾燥。將 2-(哌啶-2-基)乙酸乙酯氫氯酸鹽 (ethyl 2-(piperidin-2-yl)acetate hydrochloride) 於無進一步純化下使用於下一階段中。產率：31.51 公克，>100%。

第 2 階段：將 2-(哌啶-2-基)乙酸乙酯氫氯酸鹽(7.5 公克，最多 36.1 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(MC) (225 毫升)中，並加入三乙胺(11 毫升，78.3 毫莫耳)。然後將 3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯

(3-(trifluoromethyl)benzene-1-sulfonyl chloride) (9.72 公克，39.7 毫莫耳)以滴流方式加至該溶液中，並於室溫下隔夜攪拌該混合物。當反應結束時(以 TLC 監控，二氯甲烷/甲醇 98：2)，用二氯甲烷(275 毫升)稀釋該反應混合物，並先後用硫酸氫鉀水溶液(0.5 M，500 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(500 毫升)洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水份，並將有機相加以濃縮。將粗產物利用矽膠管柱色層分析法加以純化(二氯甲烷)。產率：10.45 公克，76%於二階段上。

第 3 階段：將 2-(1-3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酸乙酯(ethyl 2-(1-3-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)piperidin- 2-yl)acetate) (10.45 公克，27.5 毫莫耳)溶解於一由甲醇(150 毫升)、二氧環己烷(40 毫升)及氫氧化鈉水溶液(4M，41.3 毫升，165.2 毫莫耳，6 克當量)組成之混合液中，並將該溶液隔夜攪拌。當反應結束時(以 TLC 監控，二氯甲烷/甲醇 95：5)，將該溶液濃縮。將粗產物用乙酸乙酯(600 毫升)重新溶解，並用硫酸氫鉀水溶液(0.5 M，600 毫升)洗滌該混合物。用乙酸乙酯(100 毫升)再次萃取水相，並用飽和氯化鈉水溶液(500 毫升)洗滌合併之有機相，再以硫酸鈉乾燥去除有機相之水份，並將有機相加以濃縮乾燥。產率：9.4 公克，97%。

製備(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸 AC28 之合成說明：



第 (i) 階段：起初時先將 (S)- 哌啶 -2- 羧酸 ((S)-piperidine-2-carboxylic acid)(2 公克，15.5 毫莫耳)加入四氫呋喃(20 毫升)中，再將三氟化硼乙醚(boron trifluoride etherate)(2.1 毫升，117.1 毫莫耳)加入其中，接著再加入硼二甲基硫醚(boron dimethylsulfide)溶於四氫呋喃之溶液(以滴流方式，3 毫升，30.9 毫莫耳)。然後將該反應混合物於回流下加熱 16 小時。用冰冷之甲醇(10 毫升)冷卻該反應混合物，然後接著以滴流方式將鹽酸溶液(高濃度水溶液，3 毫升)加入其中，再將該混合物回流加熱 30 分鐘。於混合物冷卻之後，將其用稀釋之氫氧化鈉水溶液(4%)調整 pH 值呈鹼性，並用二氯甲烷萃取(3 x 50 毫升)。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，並將其於真空下濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

產率：44%。

第(iia)階段：將氯磺酸(2.3 克當量)溶於二氯甲烷(0.5 毫升/毫莫耳)所組成之溶液以滴流方式緩緩加入一被冷卻至 0°C 由 3,5-二甲基苯甲醚(3,5-dimethylanisole) (1 克當量)溶於二氯甲烷 (1 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，為時 10 分鐘。繼續攪拌該反應混合物

10 分鐘，然後將該混合物以滴流方式緩緩加至冰水中(5 克當量，相對於氯磺酸)。將二相分離而水相部份用二氯甲烷萃取(數次，以 UV 監控)。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥去除水分，並於真空下濃縮乾燥。

產率：82%。

第 (iib) 階段：將 (S)- 哌啶 -2- 基 甲 醇 ((S)-Piperidin-2-ylmethanol)(1.1 克當量)溶解於二氯甲烷(4 毫升/毫莫耳)中，且將三乙胺(2.5 克當量)加入其中。於 0°C 下以滴流方式將一由 4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 氯 (4-methoxy-2,6-dimethylbenzenesulfonyl chloride)(1 克當量)溶於二氯甲烷(2 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。且將該混合物於室溫下攪拌 90 分鐘。加入鹽酸溶液(水溶液，0.5 莫耳/公升，2 毫升/毫莫耳)後，攪拌該混合物 15 分鐘。然後將二相分離。有機相用水洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水分，並於真空下被濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

產率：20%。

第 (iii) 階段：於 0°C 下將氯化四正丁基銨鹽 (tetra-n-Butylammonium chloride) (0.33 克當量)及氫氧化鈉水溶液(5 毫升/毫莫耳，35%)加至一冰冷，由(S)-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲醇 ((S)-(1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)methanol)(1 克當量)溶於甲苯(5 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。然後於 0°C 下以滴流方式緩緩將溴乙酸三級-丁酯(tert-Butyl bromoacetate)(1.5 克當量)加入該溶液中。於經過室溫下攪拌 90 分鐘之後，將二相分離；有機相用水洗滌，直至 pH 值呈現中性為止。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水份，並將其於真空下濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下使用

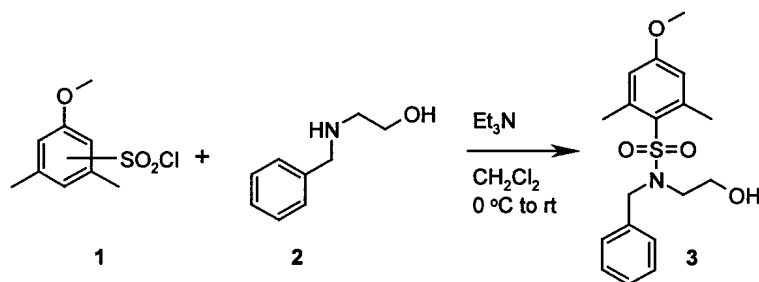
於下一階段中。

產率：64%。

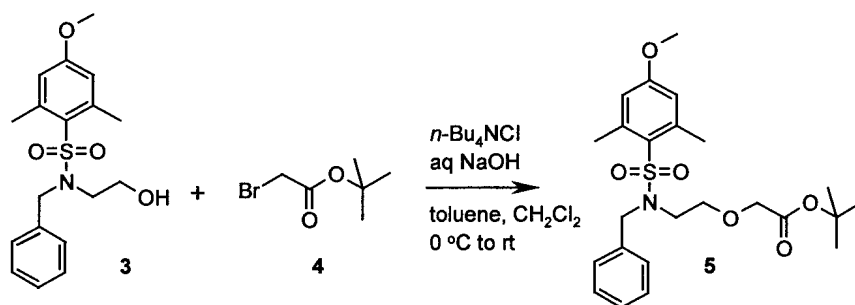
第(iv)階段：將(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸三級-丁酯((S)-tert-Butyl 2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)methoxy)acetate)(1 克當量)溶解於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)中。將該溶液冷卻，並於 0°C 下緩緩加入三氟乙酸(13 克當量)。於經過室溫下攪拌 2 小時之後，將該反應混合物於真空下濃縮，並將殘留物加以乾燥。該粗產物於無進一步純化下使用於下一階段中。

產率：定量。

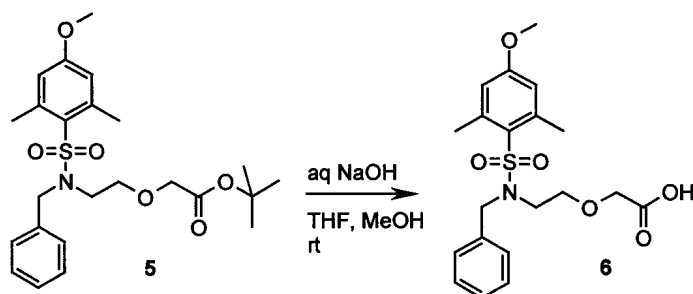
酸建構基礎單元 AC-29 之合成：2-(2-(N-苯甲基-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸 (AC-29)



3. 將三乙胺(Et₃N)(22.5 毫升，160 毫莫耳)加至一由 N-苯甲基氨基乙醇(N-benzylaminoethanol)(2，10.0 毫升，70.3 毫莫耳)溶於二氯甲烷(200 毫升)所組成之溶液中。冷卻該混合物至 0°C，然後以滴流方式將一由化合物 1(15.0 公克，63.9 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液加入該混合物中。將該混合物於室溫下攪拌 3 小時。加入 1M 鹽酸水溶液(150 毫升)。於經過二相分離之後，將有機層用水洗滌(100 毫升)，接著用硫酸鈉乾燥去除其水分，且於減壓下蒸發乾燥。經過管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)純化後，得到醯胺化合物 3(14.93 公克，67%)。



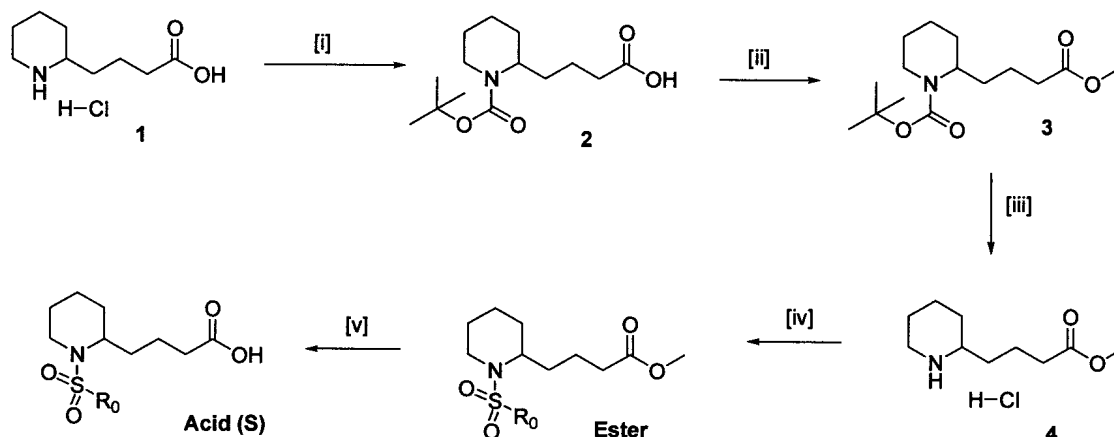
5. 將氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$)(3.95 公克, 14.2 毫莫耳)加至一由化合物 3 (14.9 公克, 42.6 毫莫耳)溶於甲苯(100 毫升)所組成之溶液中。於溶液被冷卻至 0°C 之後, 將 35% 氫氧化鈉水溶液(175 毫升)加至其中。接著以滴流方式加入溴乙酸三級-丁酯(*tert*-butyl bromoacetate)(4, 9.32 毫升, 64 毫莫耳)。於室溫下攪拌該混合物 3 小時。將有機層分離收集, 並用水洗滌(3 x 300 毫升)。接著用硫酸鈉乾燥去除其水分, 並將其蒸發至乾燥。經過管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 3:1)純化後, 得到化合物 5 (19.40 公克, 98%)。



6. 將 6M 氫氧化鈉水溶液(150 毫升, 900 毫莫耳)加至一由化合物 5 (19.4 公克, 41.8 毫莫耳)溶於四氫呋喃(165 毫升)及甲醇(150 毫升)所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物。經過 1 小時後, 將有機溶劑蒸發移除, 然後於 0°C 下加入 6M 鹽酸水溶液(155 毫升)。用乙酸乙酯萃取水層(2 x 150 毫升)。將有機層合併, 用硫酸鈉乾燥去除其水分, 並蒸發至乾燥。該產物與乙醚(Et_2O)及異丙醚(*i*- Pr_2O)共蒸發(2 x), 產得化合物 6 (17.05 公克, 100%)。

酸建構基礎單元 AC-30、AC-31、AC-32、AC-34 之合成：

4-(1-(2-氯-6-甲苄磺醯基)哌啶-2-基)丁酸(AC-30)、4-(1-(2-(三氟甲基)苄磺醯基)哌啶-2-基)丁酸 (AC-31)、4-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-2-基)丁酸 (AC-32)及 4-(1-(萘-2-磺醯基)哌啶-2-基)丁酸 (AC-34)



第(i)階段：4-(1-三級-丁氧羰基)哌啶-2-基)丁酸 (2)

將 4-哌啶-2-基)丁酸氫氯酸鹽 (4-Piperidin-2-ylbutanoic acid Hydrochloride)(10.0 公克，48.3 毫莫耳)及碳酸鉀(26.6 公克，193.1 毫莫耳)溶解於蒸餾水(70 毫升)及二氧環己烷(124 毫升)中。將該反應混合物冷卻至 0°C，並於該溫度下緩緩將二碳酸二-三級-丁酯 (Di-tert-butylidicarbonate)(11.4 公克，53.1 毫莫耳)加入其中。於室溫下攪拌該反應混合物 24 小時。於反應完成之後，加入水及乙酸乙酯，並將二相分離。水相部份用乙酸乙酯萃取一次。然後用 2M 鹽酸(水溶液)滴定水相部份使其達到 pH 值 =2。於該 pH 值下，用二氯甲烷萃取該水相 4 次。合併之有機層用硫酸鎂乾燥除去水分，然後過濾去除乾燥劑，最後將有機相蒸發至乾燥，結果得到(2) (13.13 公克，100%)。

第(ii)階段：2-(4-甲氧基-4-氧丁基)哌啶-1-羧酸三級-丁酯 (3)

將 1,1'-羰基二咪唑(1,1'-carbonyldiimidazole)(23.3 公克，143.7

毫莫耳)加至一由 4-(1-三級-丁氧羰基)哌啶-2-基)丁酸 (4-(1-tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)butanoic acid)(2)(26 公克, 95.8 毫莫耳)溶於二氯甲烷所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 1 小時。接著將甲醇(19.4 毫升, 479 毫莫耳)加入其中, 並隔夜攪拌該反應混合物。利用薄層色層分析法監控反應是否完成。當反應完成之後, 將該反應混合物用飽和氯化銨水溶液洗滌三次, 接著用飽和氯化鈉水溶液洗滌二次。有機層用硫酸鎂乾燥除去水分, 然後過濾去除乾燥劑, 最後將有機相於真空下蒸發至乾燥, 結果得到 2-(4-甲氧基-4-氧丁基)哌啶-1-羧酸三級-丁酯 (3) (25.67 公克, 94%)。

第(iii)階段：4-(哌啶-2-基)丁酸甲酯氫氯酸鹽 (4)

將乙醯氯(acetyl chloride)以滴流方式緩緩加至一由 2-(4-甲氧基-4-氧丁基)哌啶-1-羧酸三級-丁酯 (tert-Butyl 2-(4-methoxy-4-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate) (3) (25.67 公克, 89.9 毫莫耳)溶於甲醇所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 5 小時。利用薄層色層分析法監控反應是否完成。當反應完成之後, 將該反應混合物置於真空下蒸發至乾燥, 結果得到 4-(哌啶-2-基)丁酸甲酯氫氯酸鹽 (4) (20.14 公克, 100%)。

通則性步驟 GPI-磺醯化反應 (酯 30-34)

步驟(iv):

將磺醯氯(sulfonyl chloride)(3 克當量)加至一由 4-(哌啶-2-基)丁酸甲酯氫氯酸鹽 (methyl 4-(piperidin-2-yl)butanoate hydrochloride) (4) (1 克當量)溶於二氯甲烷所組成之溶液中。接著以滴流方式將 N-乙基二異丙胺(N-Ethyl-diisopropylamine)(3 克當量)慢慢加至該溶液中。於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。利用薄層色層分析法監控反應是否完成。當反應完成之後, 用 1M 鹽酸(水

溶液)使該反應混合物成為酸性。接著用飽和氯化鈉水溶液使水相飽和，然後用二氯乙烷萃取水相三次。合併之有機層用硫酸鎂乾燥除去水分，然後過濾去除乾燥劑，且於真空下蒸發至乾燥。經過管柱色層分析法(氧化鋁；己烷/乙酸乙酯)純化後，得到所要之產物。

123

通則性步驟 GPIII-皂化反應 (AC 30-34)：**步驟(v)：**

將氫氧化鋰加至一由(酯化合物 30-34)(1 克當量)溶於甲醇/水所組成之溶液中，於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。利用薄層色層分析法監控反應是否完成。當反應完成之後，將甲醇於真空下蒸發乾燥且將殘留物溶於乙酸乙酯中。用稀鹽酸使該反應混合物成為酸性。用乙酸乙酯萃取水層二次。合併之有機相用硫酸鈉乾燥除去水分，並於真空下蒸發至乾燥，結果得到所要之產物 (AC30 – AC34)。

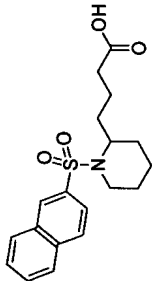
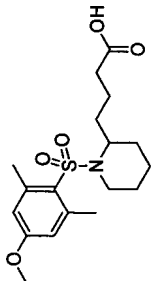
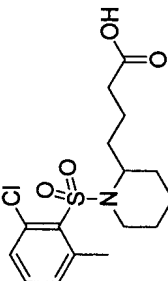
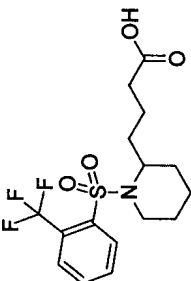
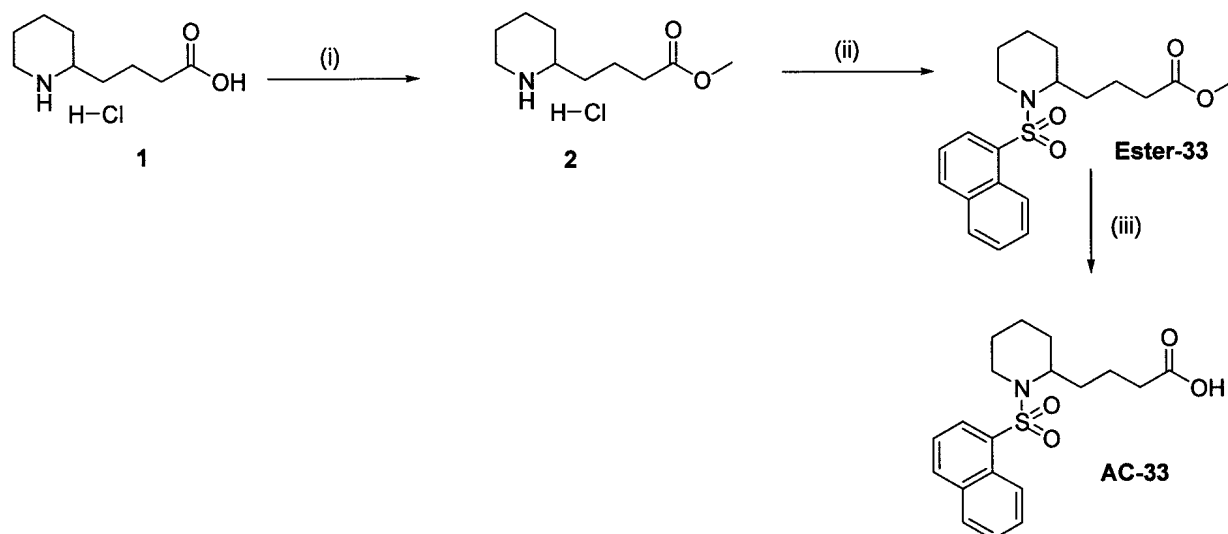
酸化化合物 編號	結構	名稱	磺醯胺酯(酯)	合成依據	產率	備註
AC-34		4-(1-(萘-2-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸 (v-01)	4-(1-(萘-2-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯 (酯 34)	GP II	102% (23.2 毫莫耳)	
AC-32		4-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丁酸(v-02)	4-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯 (酯 32)	GP II	90% (14.6 毫莫耳)	
AC-30		4-(1-(2-氯-6-甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丁酸(v-03)	4-(1-(2-氯-6-甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯(酯 30)	GP II	112% (8.22 毫莫耳)	
AC-31		4-(1-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)丁酸	4-(1-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯	GP II	125% (11.1 毫莫耳)	

表 2：磺醯胺酸之合成

酸建構基礎單元 AC-33 之合成：

4-(1-(萘-1-磺醯基)哌啶-2-基)丁酸 (AC-33)

**第(i)步驟：4-(哌啶-2-基)丁酸甲酯氫氯酸鹽 (2)**

將一由 4-(2-哌啶基)丁酸氫氯酸鹽(4-(2-piperidinyl)butanoic acid hydrochloride)(5.95 公克，34.8 毫莫耳)溶於甲醇(104 毫升)所組成之溶液冷卻至 0°C。於此溫度下緩緩將亞硫醯氯(thionylchloride)(7.54 毫升，104.3 毫莫耳)加入其中。將該反應混合物於回流下加熱 12 小時。然後將溶劑於真空下蒸發移除。產生之殘留物加入乙酸乙酯中使成懸浮溶液，並於回流下繼續加熱。趁熱將懸浮溶液過濾。於濾液中有一白色固體析出，其被過濾收集並於真空下乾燥，得到 4-(哌啶-2-基)丁酸甲酯氫氯酸鹽(Methyl 4-(piperidin-2-yl)butanoate hydrochloride) (2) (3.49 公克，45%)。

第(ii)階段：4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯 (酯 33)

將萘-1-磺醯氯(naphthalene-1-sulfonylchloride)(13.7 公克，60.55 毫莫耳)加至一由 4-(哌啶-2-基)丁酸甲酯氫氯酸鹽 (2)(3.74 公克，20.2 毫莫耳)溶於二氯甲烷(143 毫升)所組成之溶液中。接著以滴流方式將 N-乙基-二異丙胺(N-Ethyl-diisopropylamine)(10.2 毫升，60.55 毫莫耳)加入該溶液中。於室溫下隔夜攪拌該反應混合

物。利用薄層色層分析法監控反應是否完成。當反應完成之後，用 1M 鹽酸(水溶液)使該反應混合物成為酸性。接著用飽和氯化鈉水溶液使水相飽和，然後用二氯乙烷萃取水相四次。合併之有機層用硫酸鎂乾燥除去水分，然後過濾去除乾燥劑，最後將有機相於真空下蒸發至乾燥。經過管柱色層分析法(氧化鋁，己烷/乙酸乙酯 97:3→9:1)純化後，得到所要之產物 4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯(methyl 4-(1-(naphthalene-1-ylsulfonyl)piperidin-2-yl)butanoate) (酯 33) (4.95 公克，65%)。

第(iii)階段：4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸 (AC-33)

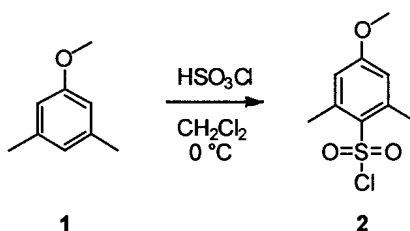
將氫氧化鋰(1.58 公克，65.9 毫莫耳)加至一由 4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸甲酯 (酯-33) (4.95 公克，13.18 毫莫耳)溶於甲醇/水(54 毫升/36 毫升)所組成之溶液中。於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。利用薄層色層分析法監控反應是否完成。當反應完成之後，將甲醇於真空下蒸發乾燥。殘留物溶於乙酸乙酯中。用稀鹽酸使該反應混合物成為酸性。用乙酸乙酯萃取水相二次。合併之有機層用硫酸鈉乾燥除去水分，並於真空下蒸發至乾燥，得到所要之產物 4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁酸(4-(1-(naphthalene-1-ylsulfonyl)piperidin-2-yl)butanoic acid) (AC-33) (4.38 公克，91%)。

酸建構基礎單元 AC-35 之合成：2-((1-(萘-2-磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酸 (AC-35)

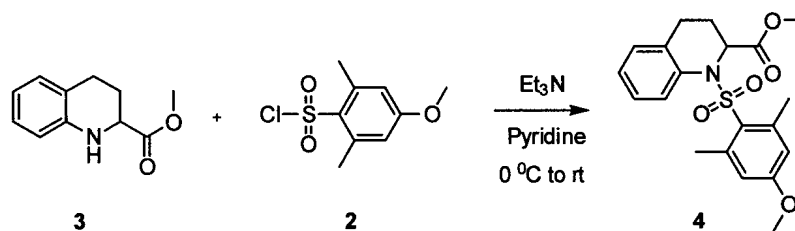
酸建構基礎單元 AC-35 之合成係依照合成酸建構基礎單元 AC-36 之方法進行，其中係使用萘-2-磺醯氯(naphthalene-2-sulfonyl chloride)而非使用 4-甲氧基-2,6-二甲苯-1-磺醯氯(4-methoxy-2,6-dimethylbenzene-1-sulfonyl chloride)。

酸建構基礎單元 AC-36 之合成：2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺

鹽基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酸 (AC-36)

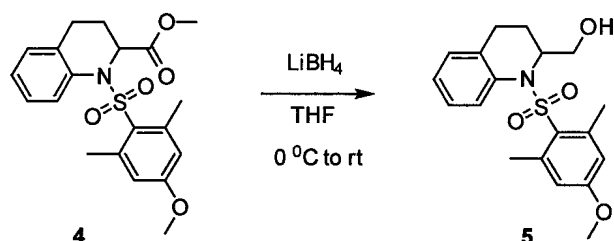


2. 於 0°C 下將一由氯磺酸(chlorosulfonic acid)(247 毫升, 3687 毫莫耳)溶於二氯甲烷(250 毫升)所組成之溶液以滴流之方式加至一由 3,5-二甲基苯甲醚(3,5-dimethylanisole) (1, 100.44 公克, 737 毫莫耳)溶於二氯甲烷(1 公升)所組成之溶液中。經過 15 分鐘反應時間後, 將該反應混合物倒入冰水中(1.5 公升), 並以二氯甲烷(250 毫升)萃取該混合物。用冰水(1 公升)及冰冷之飽和碳酸氫鈉水溶液(1 公升)快速將有機相洗滌, 接著用硫酸鈉乾燥去除其水份, 並將有機相於減壓下濃縮。經過管柱色層分析法(矽膠, 己烷/二氯甲烷 5:1)純化後, 得到磺醯氯 2 (79.64 公克, 46%), 淡黃色油狀物, 其於冷凍器中於 -20°C 下被隔夜進行結晶。產物因為性質不安定, 故被儲存於冷凍器內之氬氣中。

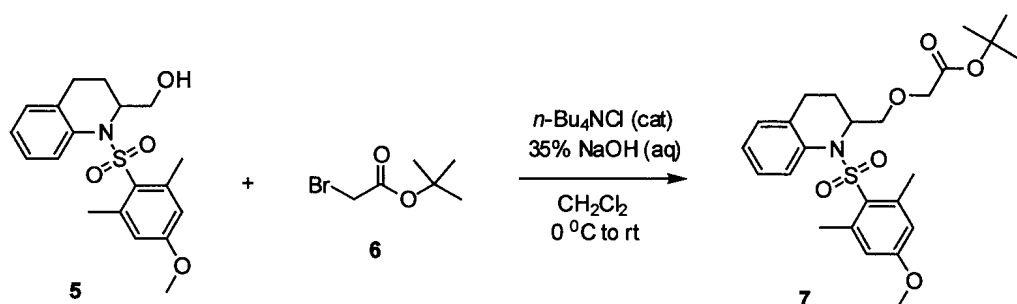


4. 將磺醯氯 2 (20.23 公克, 86 毫莫耳)加至一由酯化合物 3 (8.24 公克, 43.1 毫莫耳)溶於無水吡啶(10.5 毫升, 129 毫莫耳)所形成之混合物中。於 40°C 下隔夜攪拌該混合物。加入二氯甲烷(100 毫升), 並用 1M 鹽酸水溶液(100 毫升)洗滌該混合物。接著用硫酸鈉乾燥去除有機相之水份, 並將於減壓下濃縮至乾燥。經過管柱色層分析法(矽膠, 甲苯/乙酸乙酯 24:1)純化後, 得到磺醯胺化合

物 4 (14.39 公克，86%)。

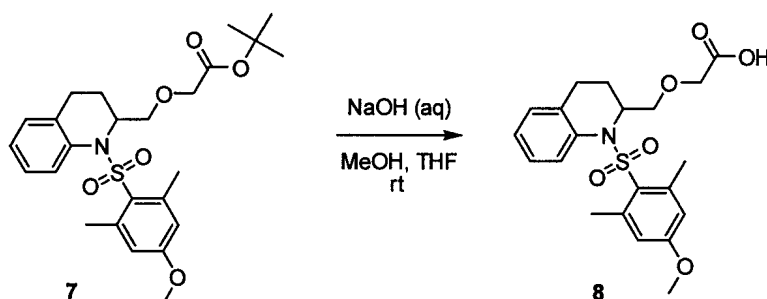


5. 將磺醯胺化合物 4 (14.29 公克，36.7 毫莫耳)溶解於無水之四氫呋喃(100 毫升)中。於經過冷卻至 0°C 之後，將一由 2M 硼氫化鋰(LiBH_4)溶於四氫呋喃(33.0 毫升，66.0 毫莫耳)所組成之溶液以滴流之方式慢慢加至該反應混合物中。於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。根據 TLC 之結果(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 1:1)，該反應並未完全進行。再加入 2M 硼氫化鋰(LiBH_4)溶於四氫呋喃(18.35 毫升，36.7 毫莫耳)之溶液，並於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。根據 TLC 之結果，反應已完全進行。藉由加入硫酸鈉·10 結晶水($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)及水將反應混合物冷卻，再加入硫酸鈉以去除殘留之水份。將乾燥劑過濾移除，用硫酸鈉加以乾燥，並於減壓下蒸發至乾燥，將殘留物重新溶解於二氯甲烷(100 毫升)中，接著用水(100 毫升)洗滌，最後於減壓下蒸發至乾燥，得到醇化合物 5 (14.01 公克，106%)。



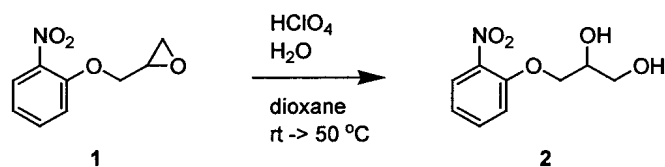
7. 將氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$)(3.36 公克，12.1 毫莫耳)加至一由前步驟得到之醇化合物 5 (13.23 公克，最大 34.7 毫莫耳)溶於二氯甲烷(80 毫升)所組成之溶液中。將該混合物冷卻至 0°C ，

然後加入 35%之氫氧化鈉水溶液(84 毫升)，接著再加入 2-溴乙酸三級-丁酯(*tert*-butyl 2-bromoacetate)(6, 6.40 毫升, 43.9 毫莫耳)。經過室溫下攪拌 4 小時之後，於 TLC (矽膠，庚烷/乙酸乙酯 1:1) 上不再觀察到有起始反應物質存在。將有機相分離收集，並用水(3 x 150 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(150 毫升)洗滌，直至 pH 值呈現中性為止。接著用硫酸鈉乾燥去除水分，並於減壓下將其濃縮。殘留物之純化係將粗產物加至管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 4:1)二次，得到酯化合物 7 (14.90 公克，二步驟皆為 90%)。

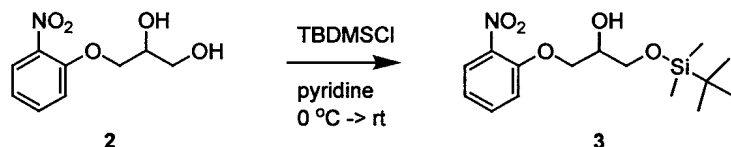


8. 將一由前步驟得到之酯化合物 7 (14.82 公克, 31.2 毫莫耳)、甲醇(110 毫升)、四氫呋喃(110 毫升)及 4M 氫氧化鈉水溶液(117 毫升, 467 毫莫耳)等組成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。根據 TLC 之結果(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)，該反應已完全進行。將該溶液於減壓下濃縮以移除有機溶劑。所得到之懸浮溶液於冷卻至 0°C 下用 6M 鹽酸水溶液(120 毫升)加以酸化。加入二氯甲烷(250 毫升)。經過二相分離之後，用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，並於減壓下將其蒸發至乾燥，結果得到羧酸化合物 8 (12.64 公克, 97%)。

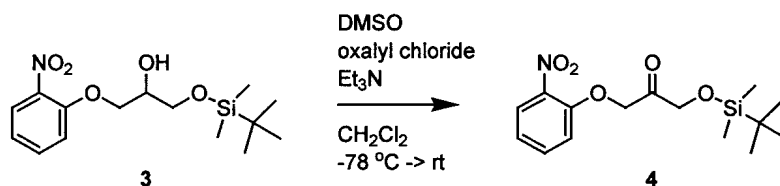
酸建構基礎單元 AC-37 之合成: 2-((4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸 (AC-37)



2. 將過氯酸(3.30 毫升，38.2 毫莫耳)加至一由化合物 1 (37.3 公克，191 毫莫耳)溶於二氧環己烷(746 毫升)及水(568 毫升)所組成之溶液中，並將該反應混合物於 50°C 下隔夜攪拌。將反應混合物之體積濃縮至原來之一半，然後加入飽和之碳酸氫鈉水溶液。用乙酸乙酯萃取水層(二次)，然後用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層。用硫酸鈉乾燥去除水分，接著將有機層濃縮。利用管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2：3)將該殘留物純化。得到化合物 2 之產率 (30.6 公克，75%)。

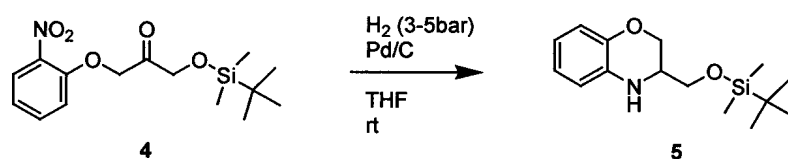


3. 於以冰浴冷卻之下將三級-丁基二甲基氯矽烷 (tert-butyldimethylsilyl chloride) (23.8 公克，158 毫莫耳)加至一由化合物 2 (30.6 公克，143 毫莫耳)溶於吡啶(75 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，接著加以濃縮，然後加入甲苯與之共蒸發。將殘留物重新溶解於乙酸乙酯中，並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，而將之濃縮產生化合物 3 (46.7 公克，99%)。



4. 將一由二甲基亞砷(DMSO) (21.24 毫升，299 毫莫耳)溶於二氯甲烷(600 毫升)所組成之溶液於 30 分鐘內以滴流方式加至一

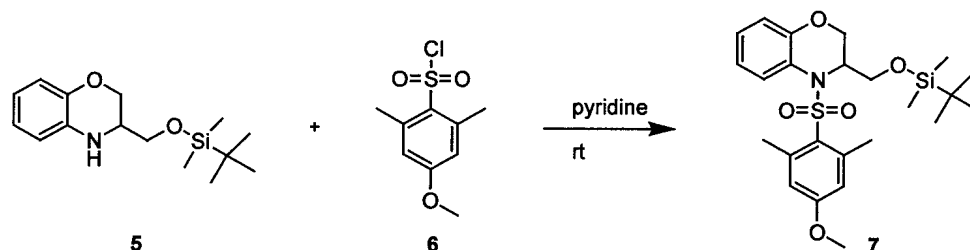
由草醯氯(oxalyl chloride) (15.0 毫升, 171 毫莫耳)溶於二氯甲烷(300 毫升)所組成之溶液中,與此同時將其內部溫度維持在 -65°C 以下。將一由化合物 **3** (46.7 公克, 142 毫莫耳)溶於二氯甲烷(300 毫升)所組成之溶液於 15 分鐘內以滴流方式加至該溶液中,與此同時將溫度維持在 -65°C 以下。將該反應混合物於 -78°C 下繼續攪拌 45 分鐘,然後加入三乙胺(Et_3N) (99.0 毫升, 172 毫莫耳)。當反應混合物於 -78°C 下被攪拌 45 分鐘之後,讓該反應混合物回溫至室溫,並繼續攪拌 1 小時。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該反應混合物,並用硫酸鈉乾燥去除其水分,而將之濃縮。將殘留物重新溶解於乙醚(Et_2O),然後過濾溶液,並將濾液濃縮及結晶(乙醚/庚烷)。產生化合物 **4** (30.9 公克, 67%)。再將母液濃縮及結晶(乙醚/庚烷),而又產生化合物 **4** (2.27 公克, 5%)。



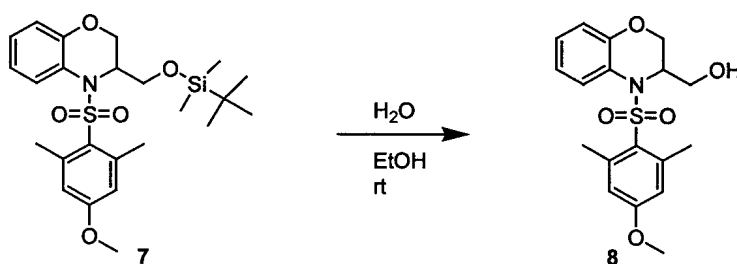
5. 將一由化合物 **4** (18 公克, 55.3 毫莫耳)及 10%鈀碳催化劑(Pd/C) (1.8 公克, 1.7 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(150 毫升)所形成之混合物於約 3 巴之氫氣氣壓下攪拌 2 天,然後於 5 巴之氫氣氣壓下繼續攪拌 1 天。將該反應混合物用矽藻土過濾,再用四氫呋喃沖提之。將濾液濃縮,並將 10%鈀碳催化劑(Pd/C) (1.8 公克, 1.7 毫莫耳)加至溶於無水四氫呋喃(150 毫升)之殘留物,所產生之反應混合物於 5 巴之氫氣氣壓下攪拌 1 天。將該反應混合物用矽藻土過濾,再用四氫呋喃沖提之。將濾液濃縮,並利用管柱色層分析法(矽膠,庚烷/乙醚 9:1)純化之,產生化合物 **5** (7.11 公克, 46%)。

將另一批由化合物 **4** (15.06 公克, 46.3 毫莫耳)及 10%鈀碳催

化劑(Pd/C) (1.5 公克, 1.4 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(150 毫升)所形成之混合物於氫氣氣壓(約 5 巴)下攪拌 2 天。將該反應混合物用矽藻土過濾, 再用四氫呋喃沖提之。將濾液濃縮, 並利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙醚 9:1)純化之, 產生化合物 **5** (3.20 公克, 25%)。

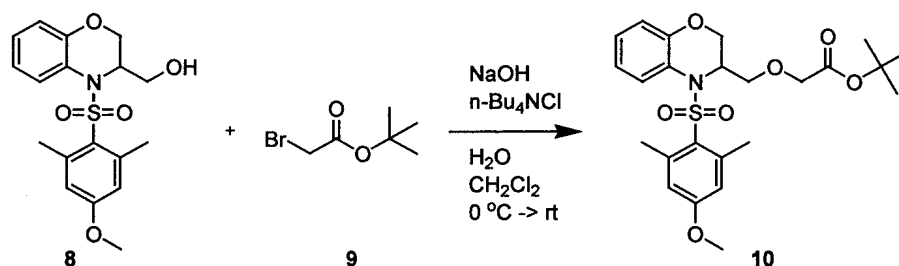


7. 將磺醯氯 **6** (8.96 公克, 38.2 毫莫耳)加至一由化合物 **5** (9.70 公克, 34.7 毫莫耳)溶於吡啶(8.42 毫升)所組成之溶液中, 然後將該反應混合物於室溫下攪拌 2 天。將該反應混合物濃縮乾燥, 然後重新溶解於二氯甲烷中, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該反應混合物, 並用硫酸鈉乾燥去除其水分, 而將之濃縮乾燥, 得到粗產物 **7**, 其可直接被使用於下一步驟中。

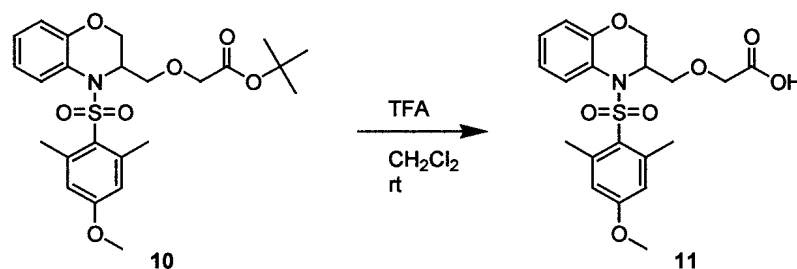


8. 將粗產物 **7** 於加熱下溶解於乙醇(大約 100 毫升)及水(大約 100 毫升)中, 並令其靜置隔夜。將該反應混合物濃縮乾燥, 然後重新溶解於二氯甲烷中, 用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌該反應混合物, 並用硫酸鈉乾燥去除其水分, 而將之濃縮乾燥。將殘留物用乙酸乙酯/庚烷(2:1)及一些二氯甲烷結晶沈澱。所產生之沈澱物用乙酸乙酯/庚烷(2:1)洗滌, 然後於濾紙上

乾燥，而得到化合物 **8** (9.68 公克，77%，於二步驟)。

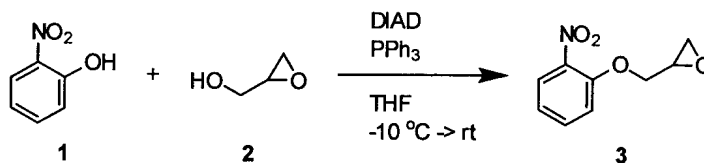


10. 將 35%之氫氧化鈉水溶液(130 毫升)及溴乙酸三級-丁酯 (tert-butyl bromoacetate) (**9**, 11.6 毫升，80.0 毫莫耳)依序加至一冰冷，由化合物 **8** (9.68 公克，26.6 毫莫耳)及氯化四正丁基銨鹽 (n-Bu₄NCl) (2.44 公克，8.79 毫莫耳)溶於二氯甲烷(130 毫升)所組成之溶液中，並將該反應混合物於室溫下攪拌 4.5 小時，然後將水加入其中。將有機層分離收集，並用水洗滌(2 次)，再用硫酸鈉乾燥去除其水分，而將之濃縮乾燥。將殘留物利用管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 4:1 至 3:1)純化之。結果產生化合物 **10** (11.9 公克，94%)。

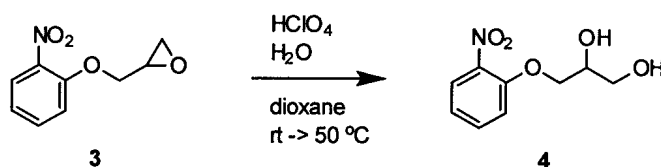


11. 將一由化合物 **10** (11.80 公克，24.7 毫莫耳)及三氟乙酸 (TFA) (25 毫升，324 毫莫耳)溶於二氯甲烷(125 毫升)所組成之溶液室溫下攪拌 2.5 小時。將該反應混合物濃縮乾燥，並加入甲苯與之共蒸發(2 次)及加入二氯甲烷與之共蒸發(2 次)。將殘留物置於真空下乾燥 1 天，產生化合物 **11** (10.26 公克，99%)。

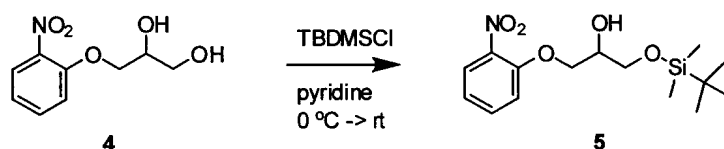
酸建構基礎單元 AC-38 之合成：2-((4-(2-氯-6-甲 苯磺酰基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸 (AC-38)



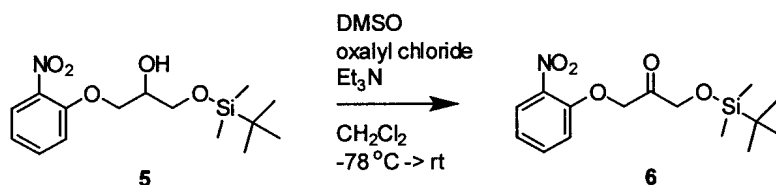
3. 將一由偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD) (149 毫升, 719 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃(200 毫升)所組成之溶液於 30 分鐘內加至一由 2-硝基苯酚(2-nitrophenol) (1, 100 公克, 719 毫莫耳)、2,3-環氧-1-丙醇(glycidol) (2, 50.0 毫升, 719 毫莫耳)及三苯基膦(PPh_3) (189 公克, 719 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(800 毫升)所組成之溶液中, 於此同時將溫度維持在 -10°C 至 -5°C 之間。將該反應混合物於此溫度範圍內攪拌 1 小時, 然後繼續於室溫下進行隔夜攪拌。將該反應混合物濃縮乾燥, 再將殘留物於甲苯中攪拌溶解。過濾該溶液, 然後將濾液濃縮乾燥。利用管柱色層分析法(矽膠, 甲苯/丙酮 95:5)純化, 產生化合物 3 (114.25 公克, 81%)。



4. 將過氯酸(4.96 毫升, 57.4 毫莫耳)加至一由化合物 3 (56.02 公克, 287 毫莫耳)溶於(1124 毫升)及水(856 毫升)所組成之溶液中, 並將該反應混合物於 50°C 下隔夜攪拌。將反應混合物之體積濃縮至原來之一半, 然後加入飽和之碳酸氫鈉水溶液。用乙酸乙酯萃取水層(二次), 然後用飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分, 接著將有機相濃縮乾燥。利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 2:3 至 1:2)將該殘留物純化, 得到化合物 4 之產率 (47.45 公克, 78%)。

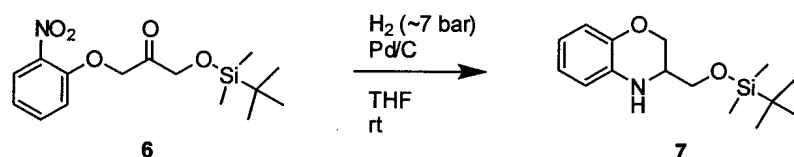


5. 將三級-丁基二甲基氯矽烷(tert-butyldimethylsilyl chloride) (36.9 公克，245 毫莫耳)加至一由化合物 4 (47.45 公克，223 毫莫耳)溶於吡啶(117 毫升)所組成之溶液中，於此同時用冰浴冷卻。於室溫下攪拌該反應混合物 2 小時。而之後濃縮乾燥，並加入甲苯與之共蒸發。再將殘留物重新溶解於乙酸乙酯中，並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。接著用硫酸鈉乾燥去除水分，而濃縮乾燥得到化合物 5 (77.94 公克，100%)。

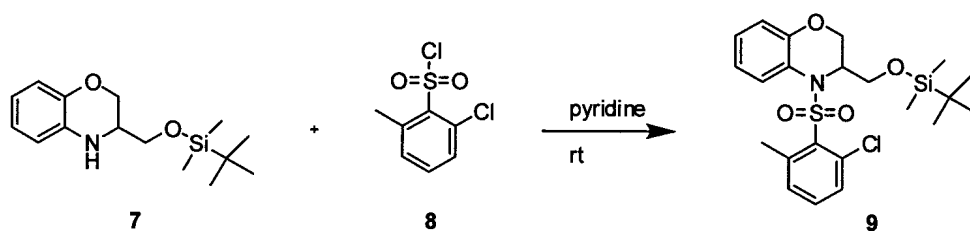


6. 將一由二甲基亞砷(DMSO) (35.0 毫升，500 毫莫耳)溶於二氯甲烷(1 公升)所組成之溶液於 1 小時內以滴流方式加至一由草醯氯(oxalyl chloride) (25.0 毫升，286 毫莫耳)溶於二氯甲烷(500 毫升)所組成之溶液中，與此同時將其內部溫度維持在 -65°C 以下。將一由化合物 5 (77.94 公克，221 毫莫耳)溶於二氯甲烷(500 毫升)所組成之溶液於 30 分鐘內以滴流方式加至該溶液中，與此同時將溫度維持在 -65°C 以下。將反應混合物於 -78°C 下繼續攪拌 45 分鐘，然後加入三乙胺(Et_3N) (166 毫升，1.190 莫耳)。當反應混合物於 -78°C 下被攪拌 45 分鐘之後，讓該反應混合物回溫至室溫，並繼續攪拌 1 小時。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該反應混合物，並用硫酸鈉乾燥去除其水分並濃縮乾燥。將殘留物重新溶解於乙醚(Et_2O)中，然後過濾溶液，並將濾液濃縮。濃縮之殘留物於一小層矽砂上被過濾(庚烷/乙酸乙酯 4:1)，並且被結晶(二異丙醚/庚烷)，產生化合物 6 (23.15 公克，32.1%)。將母液再濃縮及再結晶(庚烷)，結果

又再產生化合物 **6** (3.20 公克, 4%)。將母液濃縮並利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 4:1 至 3:1)純化, 接著再加以結晶(乙醚/庚烷), 得到化合物 **6** (4.16 公克, 6%)。合併所有之結晶, 得到化合物 **6** (30.51 公克, 42%)。

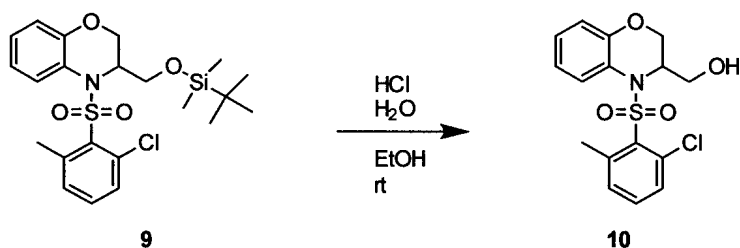


7. 將一由化合物 **6** (24.36 公克, 74.9 毫莫耳)及 10%鈀碳催化劑(Pd/C) (2.4 公克, 23 毫莫耳)溶於乙醇(350 毫升)所形成之混合物於一個 1 公升之殺菌釜中於 60°C 及氮氣氣壓下攪拌。經過加壓之後, 反應槽內之氮氣達到大約 7 巴, 當激烈攪拌時, 壓力迅速下降。重覆數次加壓使反應槽之氮氣壓力達到大約 7 巴, 直到壓力幾乎維持不變達 10 分鐘為止。然後將反應混合物於 60°C 及 4 巴下隔夜攪拌。將該反應混合物用矽藻土過濾, 再用乙醇沖提之。將濾液濃縮, 並加入庚烷與之共蒸發, 並利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/異丙醚 9:1 至 4:1)純化之, 產生化合物 **7** (14.75 公克, 71%)。

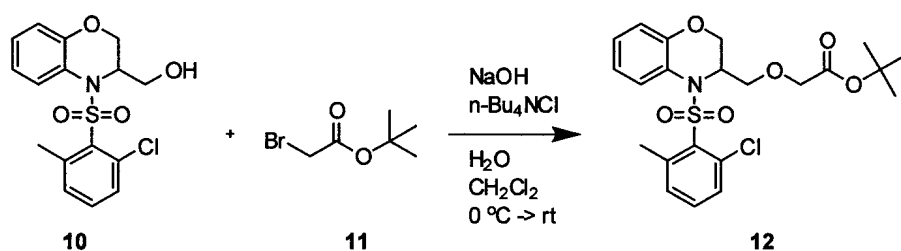


7. 將 2-氯-6-甲 苯磺醯氯(2-chloro-6-methylbenzenesulfonyl chloride) (**8**, 7.82 公克, 34.8 毫莫耳)加至一由化合物 **7** (8.83 公克, 31.6 毫莫耳)溶於吡啶(7.67 毫升, 95.0 毫莫耳)所組成之溶液中, 並將該反應混合物於室溫下隔夜攪拌。於該反應混合物中加入二氯乙烷及水。將有機相分離, 並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 並用硫酸鈉乾燥去除水分且濃縮乾燥產生粗產物 **9**, 其可直接被使

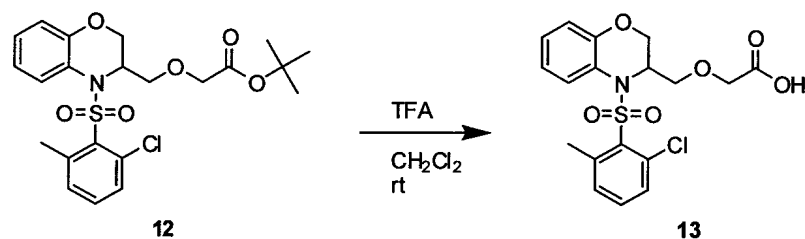
用於下一步驟中。



10. 將 1M 之鹽酸(50 毫升, 50 毫莫耳)水溶液加至由粗製化合物 **9** 溶於乙醇(200 毫升)所組成之溶液中, 並將該反應混合物於室溫下隔夜攪拌。將該反應混合物濃縮乾燥, 並重新溶解於二氯甲烷中, 然後用飽和之碳酸氫鈉水溶液洗滌該溶液。用硫酸鈉乾燥去除水分並濃縮。所得到之殘留物利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 2:1)純化之, 產生化合物 **10** (7.75 公克, 69%, 二步驟)。

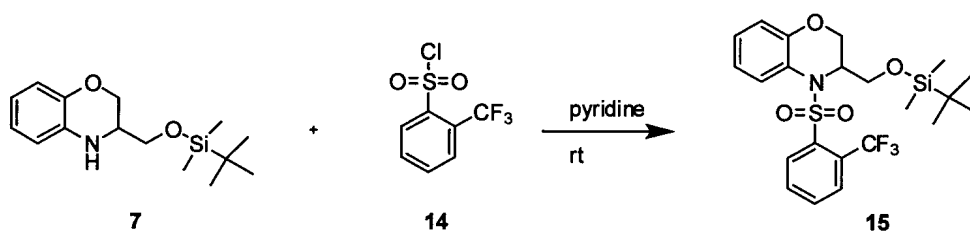


12. 將 35%之氫氧化鈉水溶液(110 毫升)及溴乙酸三級-丁酯(tert-butyl bromoacetate) (**11**, 9.57 毫升, 65.7 毫莫耳)依序加至一冰冷由化合物 **10** (7.75 公克, 21.9 毫莫耳)及氯化四正丁基銨鹽(n-Bu₄NCl) (2.00 公克, 7.23 毫莫耳)溶於二氯甲烷(110 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物於室溫下攪拌 4 小時, 然後將水加入其中。將有機相分離, 並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 再用硫酸鈉乾燥去除水分且濃縮。將濃縮之殘留物利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 4:1)純化之。結果產生化合物 **12** (9.98 公克, 92%)。

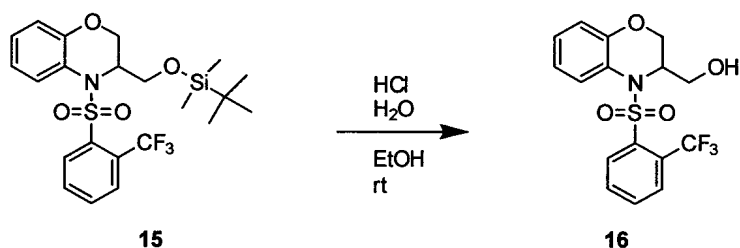


13. 將一由化合物 12 (9.98 公克，20.1 毫莫耳)及三氟乙酸 (TFA) (20 毫升，260 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液室溫下攪拌 2 小時。將該反應混合物濃縮乾燥，並加入甲苯與之共蒸發(2 次)及加入二氯甲烷與之共蒸發(2 次)。將殘留物移置於一裝有二氯甲烷之瓶子內，濃縮並於真空下隔夜乾燥，產生化合物 13 (8.50 公克，103%)。

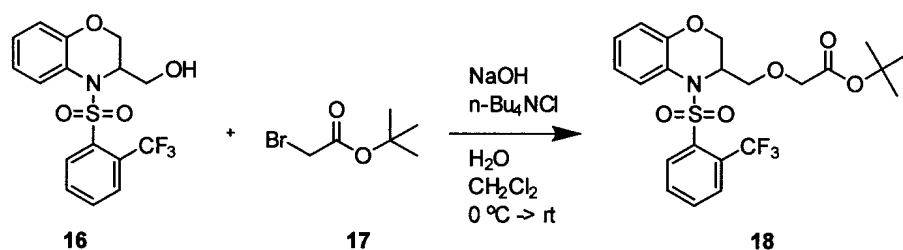
酸建構基礎單元 AC-39 之合成：2-((4-(2-(三氟甲基)苯磺酰基)-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸 (AC-39)



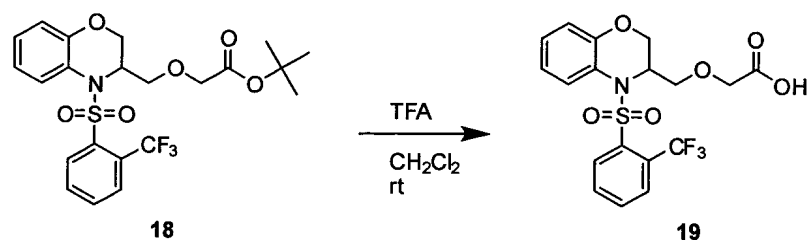
15. 將 2-(三氟甲基)苯磺酰氯 (2-(trifluoromethyl) benzenesulfonyl chloride) (14, 8.50 公克，34.8 毫莫耳)加至一由化合物 7 (8.83 公克，31.6 毫莫耳)溶於吡啶(7.67 毫升，95.0 毫莫耳)所組成之溶液中。於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。於該反應混合物中加入二氯甲烷及水。將有機相分離收集，並用飽和氯化鈉水溶液洗滌。且濃縮乾燥後得到粗產物 15，其可直接被使用於下一步驟中。



16. 將 1M 鹽酸水溶液(50 毫升, 50 毫莫耳)加至粗產物 **15** 溶於乙醇(200 毫升)之溶液且於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。將反應混合物濃縮乾燥, 並重新溶解於二氯甲烷中, 用飽和之碳酸氫鈉水溶液洗滌, 用硫酸鈉乾燥去除其水分, 並濃縮乾燥。殘留物利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 2:1)加以純化, 得到化合物 **16** (10.29 公克, 78%, 於二步驟)。

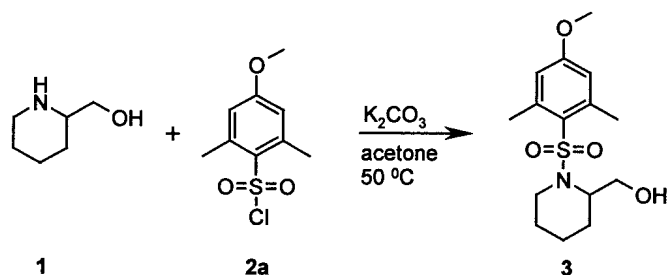


18. 將 35% 氫氧化鈉水溶液(125 毫升)及溴乙酸三級-丁酯(tert-butyl bromoacetate)(17, 10.83 公克, 74.4 毫莫耳)依序分別加至一冰冷, 由化合物 16 (10.29 公克, 24.81 毫莫耳)及氯化四正丁基銨鹽(n-Bu₄NCl)(2.28 公克, 8.19 毫莫耳)溶於二氯甲烷(125 毫升)所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 4 小時, 然後將水加入其中。將有機層分離收集, 並用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之, 用硫酸鈉乾燥去除水分且濃縮乾燥。殘留物利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 4:1)加以純化, 得到化合物 18 (11.65 公克, 93%)。

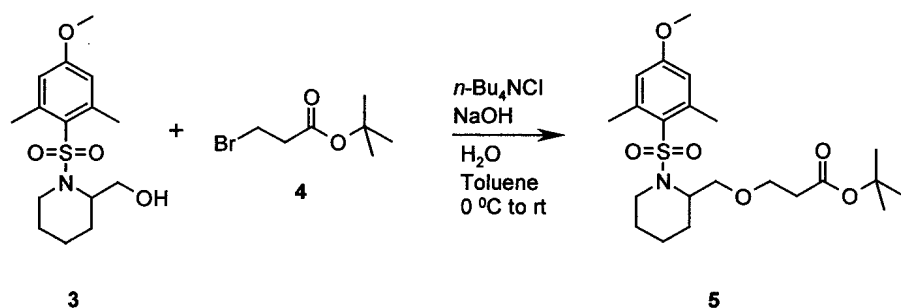


19. 將一由化合物 18 (11.55 公克, 22.98 毫莫耳)及三氟乙酸 (TFA)(20 毫升, 260 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液於室溫下攪拌 2 小時。將該反應混合物濃縮乾燥, 並加入甲苯與之共蒸發(2 次)及加入二氯甲烷與之共蒸發(2 次)。將殘留物移置於一裝有二氯甲烷之瓶子內, 濃縮並於真空下隔夜乾燥。結果產生化合物 19 (10.18 公克, 103%)。

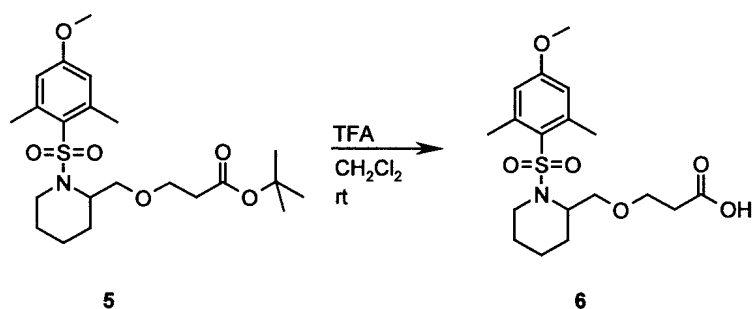
酸建構基礎單元 AC-40 之合成: 3-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)丙酸 (AC-40)



3. 將 2-哌啶甲醇(2-Piperidinemethanol) (1, 8.1 公克, 70.11 毫莫耳)置入丙酮(350 毫升)中使成懸浮溶液。於該懸浮溶液中, 加入碳酸鉀(19.4 公克, 140.22 毫莫耳), 接著再加入磺醯氯 2a (18.1 公克, 77.12 毫莫耳)。將該混合物於 50°C 下隔夜攪拌。於冷卻至室溫後, 將反應混合物過濾, 並將濾液蒸發至乾燥。利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 2:1)純化殘留物, 得到白色固體之化合物 3 (12.9 公克, 59%)。



5. 將氯化四丁基銨鹽(Bu_4NCl) (3.7 公克, 13.48 毫莫耳)加至一由醇類化合物 **3** (12.8 公克, 40.84 毫莫耳)溶於甲苯(200 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物冷卻至 0°C , 然後加入 35%之氫氧化鈉水溶液(250 毫升), 接著再以滴流方式加入由 3-溴丙酸三級-丁酯(*tert*-butyl 3-bromopropionate) (**4**, 8.2 毫升, 49.01 毫莫耳)溶於甲苯(50 毫升)所組成之溶液。將該混合物於室溫下隔夜攪拌。接著將有機層分離收集, 並用水洗滌直至 pH 值呈現中性為止, 用硫酸鈉乾燥去除水分, 濃縮且加入二氯甲烷並與之共蒸發(3 次)。利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 4:1)純化殘留物。結果得到黃色油狀之化合物 **5** (11.2 公克, 62%)。

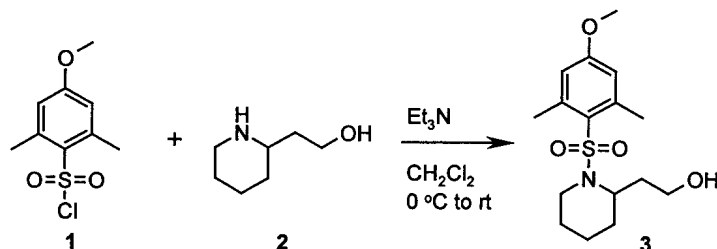


6. 將化合物三級-丁酯 **5** (10.9 公克, 24.68 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(150 毫升)中。於該溶液中加入三氟乙酸(TFA) (75 毫升), 並將該混合物於室溫下隔夜攪拌。接著將反應混合物濃縮, 並加入甲苯與之共蒸發(3 次)及加入二氯甲烷與之共蒸發(3 次)。

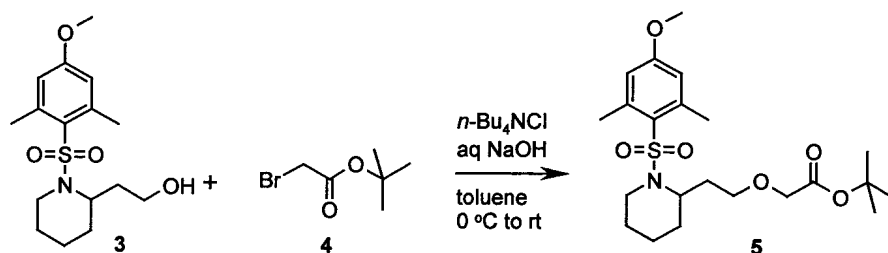
然後利用管柱色層分析法(矽膠, 庚烷/乙酸乙酯 2:1 + 2%乙酸)純化粗殘留物。最後再加入甲苯與之共蒸發(2 次)及加入二氯甲

烷與之共蒸發(3次)，得到黃色油狀之化合物 6 (9.2 公克，97%)。

酸建構基礎單元 AC-41 之合成：2-(2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酸 (AC-41)

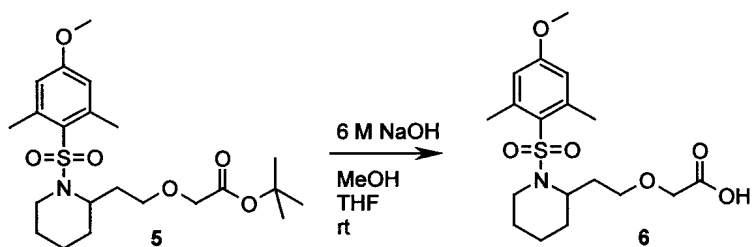


3. 將三乙胺(Et_3N) (14.1 毫升，109 毫莫耳)加至一由 2-哌啶乙醇(2-piperidineethanol) (2, 5.63 公克，43.6 毫莫耳)溶於二氯甲烷(200 毫升)所組成之溶液中。於 0°C 下將 4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯氯(4-methoxy-2,6-dimethylbenzenesulfonyl chloride) (1, 10.23 公克，43.6 毫莫耳)加至該溶液中。將該反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，然後於室溫下隔夜攪拌。加入 1M 鹽酸水溶液(150 毫升)且於二相分離之後，將有機層用飽和氯化鈉水溶液(150 毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水分，並蒸發至乾燥，得到化合物 3 (14.85 公克，104%)。



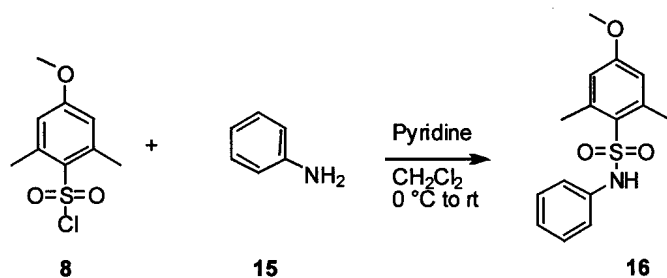
5. 將氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$) (4.04 公克，14.5 毫莫耳)加至一由醇類化合物 3 (14.8 公克，43.6 毫莫耳)溶於甲苯(200 毫升)所組成之溶液中。當該反應混合物被冷卻至 0°C 之後，加入 35% 之氫氧化鈉水溶液(200 毫升)，接著再以滴流方式加入溴乙酸三級-丁酯(tert-butyl bromoacetate) (4, 9.53 毫升，65.4 毫莫耳)。將該反

應混合物於室溫下攪拌 3 小時。接著將有機相分離收集，並用水(3 x 200 毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥去除水分，且蒸發至乾燥。利用管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 4:1)純化殘留物，得到化合物 **5** (12.90 公克，67%，於二步驟)。



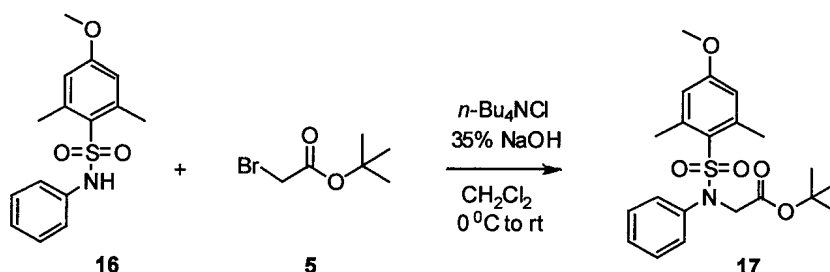
6. 將 6M 之氫氧化鈉水溶液(95 毫升)加至一由酯類化合物 **5** (12.90 公克，29.2 毫莫耳)溶於四氫呋喃(95 毫升)及甲醇(95 毫升)所組成之溶液中。經過 1 小時後，將有機溶劑蒸發移除，並於 0°C 下加入 6M 之鹽酸(95 毫升)水溶液。用乙酸乙酯(500 毫升)萃取該混合物，用硫酸鈉乾燥去除水分且加入乙醚與之共蒸發(2 次)，得到化合物 **6** (11.07 公克，98%)。

酸建構基礎單元 AC-43 之合成: 2-(2-(4-甲氧基-2,6-二甲基-N-苯基苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸 (AC-43)

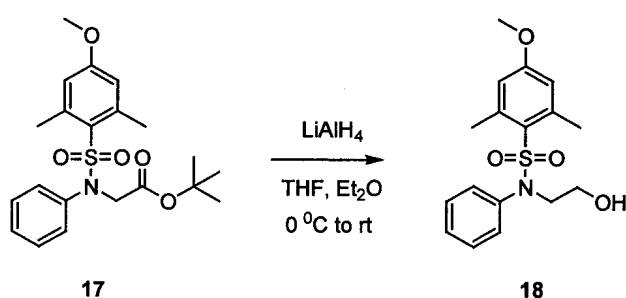


16. 將一由磺醯氯 **8** (10.1 公克，43.0 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一被攪拌及被冷卻，由苯胺(aniline)(**15**，3.92 毫升，43.0 毫莫耳)及吡啶(10.4 毫升，129 毫莫耳)溶於二氯甲烷(250 毫升)所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 3 小時。用 0.5M 硫酸氫鉀水溶液(100 毫升)及飽和碳酸

氫鈉水溶液(100 毫升)洗滌該混合物。接著用硫酸鈉乾燥去除其水分，並將其蒸發至乾燥，得到粗製磺醯胺化合物 **16** (14.87 公克，119%)。

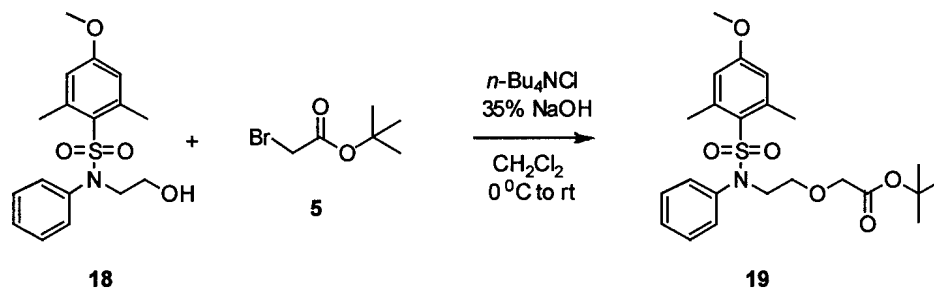


17. 將一由前步驟得到之磺醯胺化合物 **16** (14.72 公克，最大 43.0 毫莫耳)及氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$)(1.50 公克，5.40 毫莫耳)溶於二氯甲烷(150 毫升)所組成之溶液冷卻至 0°C ，然後加入 35%之氫氧化鈉水溶液(150 毫升)。經過 10 分鐘之後，加入溴乙酸三級-丁酯(tert-butyl bromoacetate) (**5**, 11.2 毫升，76.0 毫莫耳)及於室溫下攪拌該反應混合物 3 小時。將二層分離；有機層用水(3 x 200 毫升)洗滌。用硫酸鈉乾燥去除有機層之水分且蒸發至乾燥，得到粗製酯化合物 **17** (22.6 公克，130%)。

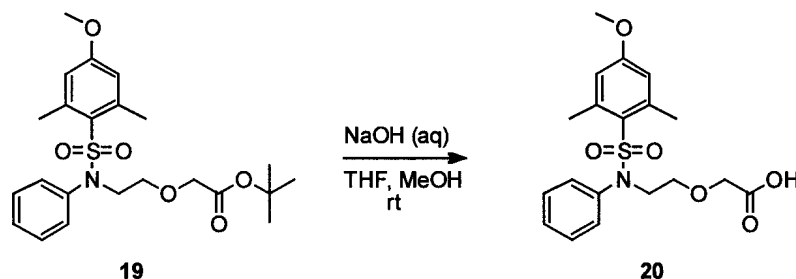


18. 將一由 4M 氫化鋁鋸(LiAlH_4)溶於乙醚(20.9 毫升，84.0 毫莫耳)所組成之溶液以滴流方式加至一被攪拌及被冷卻(至 0°C)，酯化合物 **17** (22.6 公克，最大 43.0 毫莫耳)溶於四氫呋喃(225 毫升)所組成之溶液中。於完成添加後，於 0°C 下攪拌該反應混合物 15 分鐘，並加入硫酸鈉·10 結晶水($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)，直至氣體發生停

止為止且於室溫下隔夜攪拌該反應混合物。將混合物經由一小片含有硫酸鈉之鋪墊過濾，然後將濾液蒸發至乾燥。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)加以純化，得到醇化合物 **18** (11.25 公克，78%，於三步驟)。



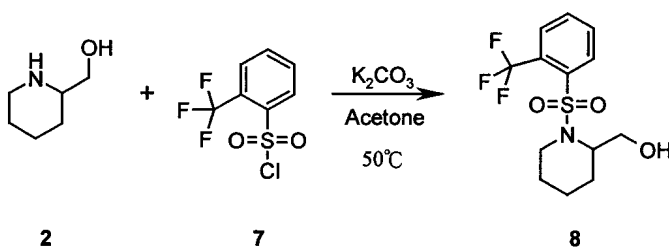
19. 於 0°C 下將 35% 之氫氧化鈉水溶液(120 毫升)加至一由前步驟得到之醇化合物 **18** (11.24 公克，33.5 毫莫耳)及氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$)(992 毫克，3.57 毫莫耳)溶於二氯甲烷(120 毫升)所組成之溶液中，然後接著加入溴乙酸三級-丁酯(*tert*-butyl bromoacetate) (**5**, 7.43 毫升，50.3 毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混合物。經過 3 小時之後，將二層分離；有機相用水(3 x 250 毫升)洗滌。用硫酸鈉乾燥去除有機層之水份，並將有機相蒸發至乾燥。殘留物利用管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 3:1)加以純化，得到黃色油狀之酯化合物 **19** (12.00 公克，80%)。



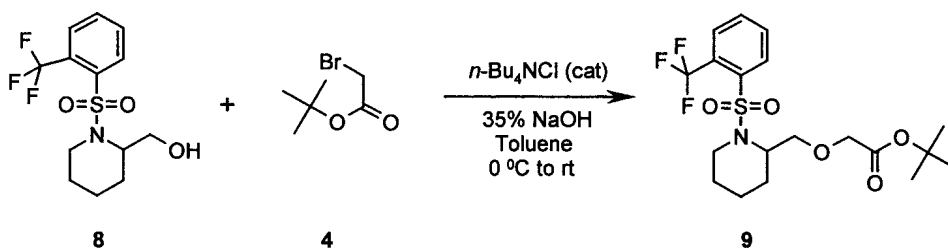
20. 將 4M 之氫氧化鈉水溶液(200 毫升，800 毫莫耳)加至一酯化合物 **19** (12.00 公克 26.70 毫莫耳)溶於甲醇(200 毫升)及四氫呋喃(200 毫升)所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物。經

過 3 小時之後，將有機溶劑蒸發移除。水相部份用 6M 鹽酸水溶液(250 毫升)加以酸化。接著用二氯甲烷(200 毫升)萃取水層。用硫酸鈉乾燥去除合併有機相之水分，並將其蒸發至乾燥，得到建構基礎單元 **20** (11.27 公克，107%)。

酸建構基礎單元 AC-44 之合成：2-((1-(2-(三氟甲基)苯磺醯胺基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸 (AC-44) (ACI00 454/ ME20060001-1-41)

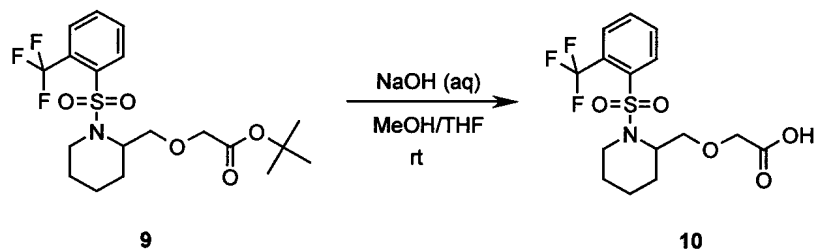


8. 將前步驟得到之醇化合物 **2** (4.3 公克，37.2 毫莫耳)置入丙酮(150 毫升)中使成懸浮溶液。於該懸浮溶液中，加入碳酸鉀(10.27 公克，74.3 毫莫耳)及 2-(三氟甲基)苯磺醯氯(2-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride) (**7**，10 公克，40.9 毫莫耳)。將該混合物於 50°C 下隔夜攪拌。於冷卻至室溫後，將反應混合物過濾，並將濾液於減壓下蒸發至乾燥。利用管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)純化粗產物。結果得到 8.95 公克(75%)之醇化合物 **8**。



9. 將氯化四正丁基銨鹽($n\text{-Bu}_4\text{NCl}$)(2.54 公克，9.1 毫莫耳)加至一由前步驟得到之醇化合物 **8** (8.95 公克，27.7 毫莫耳)溶於甲苯

(100 毫升)所組成之溶液中。將該混合物冷卻至 0°C，然後加入 35% 之氫氧化鈉水溶液(100 毫升)，接著再加入溴乙酸三級-丁酯 (tert-butyl bromoacetate)(4，6.05 毫升，41.5 毫莫耳)。經過室溫下攪拌 3 小時之後，於 TLC (矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)上不再觀察到有起始反應物質存在。將有機層分離收集，並用水(4 x 200 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(200 毫升)洗滌，直至 pH 值呈現中性為止。接著用硫酸鈉乾燥去除水分，並於減壓下將其濃縮。殘留物之純化係將粗產物加至管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 4:1)，得到 11.57 公克(96%)之酯化合物 9。

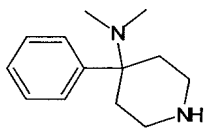
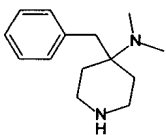
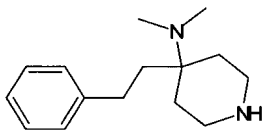
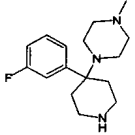
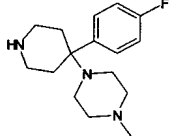
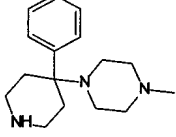
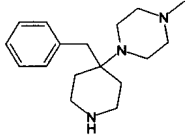
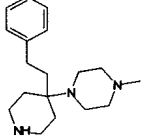


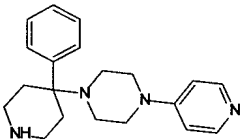
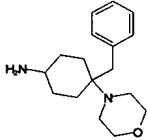
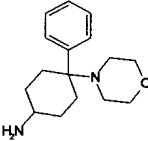
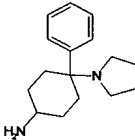
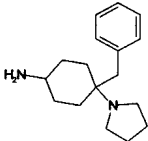
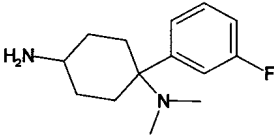
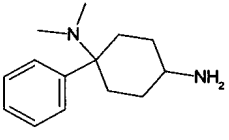
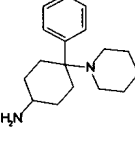
10. 將一酯化合物 9 (11.57 公克，26.4 毫莫耳)、6M 氫氧化鈉水溶液(88 毫升，528 毫莫耳)、甲醇(85 毫升)及四氫呋喃(85 毫升)等組成之混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。根據 TLC 之結果(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)，該反應已完全進行。將該溶液於減壓下濃縮以移除甲醇。所得到之懸浮溶液於冷卻至 0°C 下用 6M 鹽酸水溶液(120 毫升)加以酸化。加入二氯甲烷(300 毫升)及經過二相分離之後，水層用二氯甲烷(100 毫升)萃取。用硫酸鈉乾燥去除合併後有機相之水分，並於減壓下將其蒸發至乾燥，得到 9.89 公克(98%)之羧酸化合物 10。

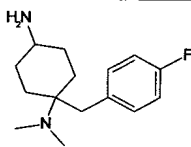
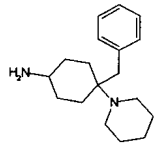
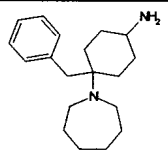
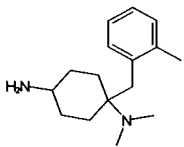
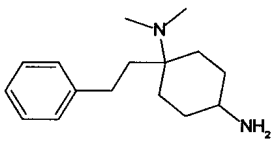
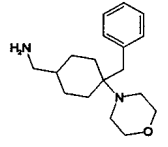
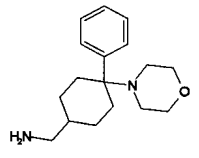
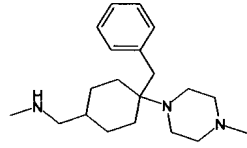
胺單元

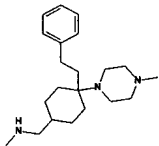
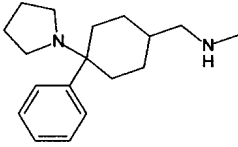
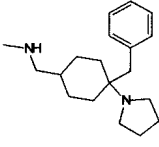
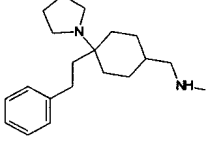
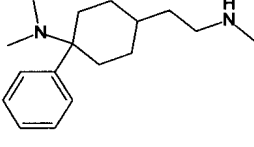
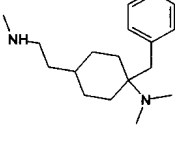
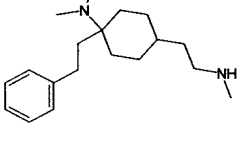
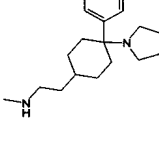
下列之胺單元被製備並用於合成根據本發明之化合物：

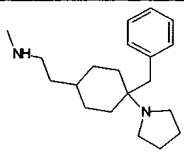
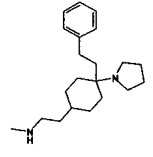
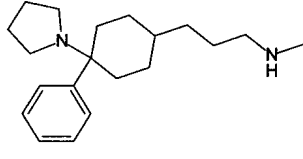
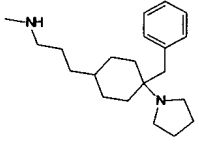
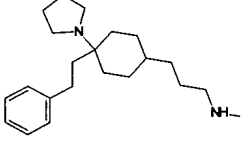
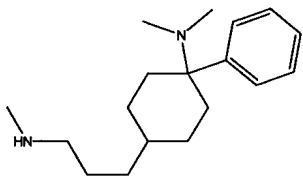
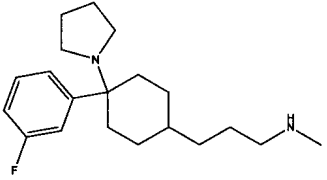
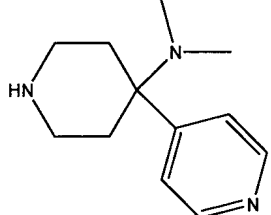
胺單元	結構式	名稱

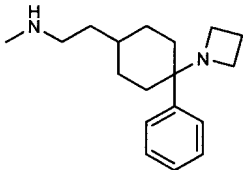
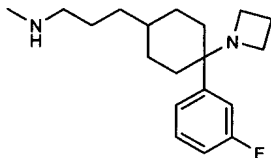
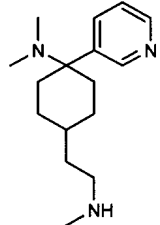
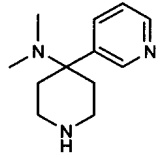
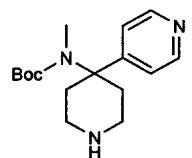
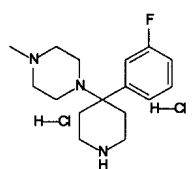
AM1		N,N-二甲基-4-苯哌啶-4-胺
AM2		4-苯甲基-N,N-二甲基哌啶-4-胺
AM3		N,N-二甲基-4-苯乙基哌啶-4-胺
AM4		1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪
AM5		1-(4-(4-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪
AM6		1-甲基-4-(4-苯哌啶-4-基)哌嗪
AM7		1-(4-苯甲基哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪
AM8		1-甲基-4-(4-苯乙基哌啶-4-基)哌嗪

AM9		1-(4-苯哌啶-4-基)-4-(吡啶-4-基)哌嗪
AM10		4-苯甲基-4-嗎啉環己胺
AM11		4-嗎啉基-4-苯環己胺
AM12		4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己胺
AM13		4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己胺
AM14		1-(3-氟苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,4-二胺
AM15		N1,N1-二甲基-1-苯環己烷-1,4-二胺
AM16		4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己胺

AM17		1-(4-氟苯基)-N1,N1-二甲基 環己烷-1,4-二胺
AM18		4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己胺
AM19		4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-苯基 環己胺
AM20		N1,N1-二甲基-1-(2-甲基苯甲 基)環己烷-1,4-二胺
AM21		N1,N1-二甲基-1-苯乙基環己 烷-1,4-二胺
AM22		(4-苯基-4-嗎啉環己基)甲胺
AM23		(4-嗎啉基-4-苯環己基)甲胺
AM24		1-(4-苯基-4-(4-甲基哌嗪-1- 基)環己基)-N-甲基甲胺

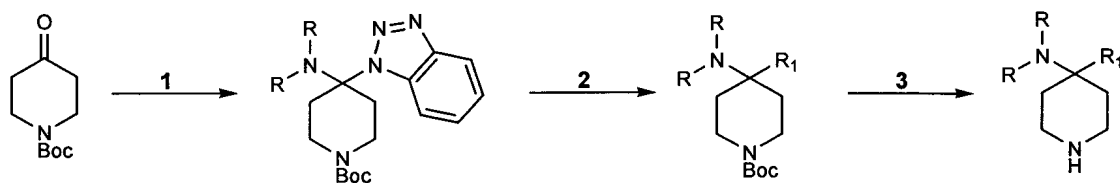
AM25		N-甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基环己基)甲胺
AM26		N-甲基-1-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲胺
AM27		1-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)-N-甲基甲胺
AM28		N-甲基-1-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲胺
AM29		N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-苯环己胺
AM30		1-苯甲基-N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)环己胺
AM31		N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-苯乙基环己胺
AM32		N-甲基-2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙胺

AM33		2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基乙胺
AM34		N-甲基-2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙胺
AM35		N-甲基-3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙-1-胺
AM36		3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺
AM37		N-甲基-3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙-1-胺
AM38		N,N-二甲基-4-(3-(甲胺基)丙基)-1-苯基環己胺
AM39		3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺
AM40		N,N-二甲基-4-(吡啶-4-基)-哌啶-4-胺

		啉-4-胺
AM41		2-(4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-苯環己基)-N-甲基乙胺
AM42		3-(4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-(3-氟苯基環己基)-N-甲基丙-1-胺
AM43		N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-(吡啶-3-基)環己胺
AM44		N,N-二甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺
AM45		4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸三級-丁基甲酯
AM46		1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪二氫氯酸鹽

胺化合物 AM1 至 AM9 之合成

方法 A

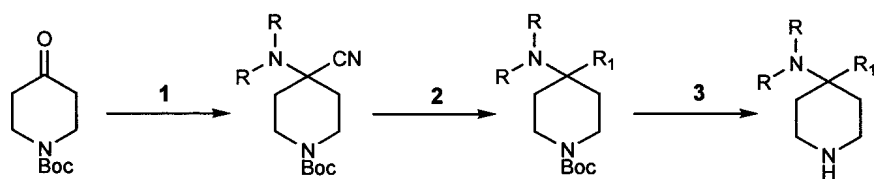


第 1 階段：將 N-Boc-哌啶酮(N-Boc-piperidone)(15 毫莫耳)、相對應之胺化合物(15 毫莫耳)及苯並三唑(15 毫莫耳)置入苯(60 毫升)並於回流下加熱，其中使用 Dean-Stark 水分離器。然後於減壓下將溶劑移除。所得到之粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 2 階段：於 0°C 下將相對應之苯並三唑反應產物(12 毫莫耳)溶於四氫呋喃之溶液以滴流方式加至一由 Grignard 試劑溶於四氫呋喃(60 毫莫耳)所組成之溶液中。將該反應混合物加熱至 25°C，並於該溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。然後將該反應混合物冷卻至 0°C，並加入飽和氯化銨水溶液。用乙酸乙酯萃取該混合物。有機相部份連續用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。且用硫酸鈉乾燥去除水分。將溶劑移除後，所得到之粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 98:2 至 95:5)純化之。

第 3 階段：於 0°C 下將三氟乙酸(TFA)(20%二氯甲烷溶液，5 毫升/毫莫耳)加至受 Boc-保護之化合物中。然後將該混合物於室溫下攪拌 3 小時(以 TLC 監控)。將溶劑完全移除後，所得到之粗產物(三氟乙酸鹽)於無進一步純化下繼續被使用。

方法 B



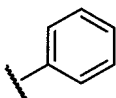
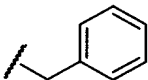
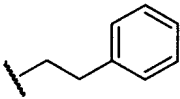
第 1 階段：將氰化鉀(24 毫莫耳)及二甲胺(22 毫莫耳)加至一由 Boc-哌啶酮(Boc-piperidone)(20 毫莫耳)溶於乙醇(20 毫升)及水

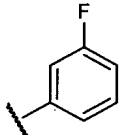
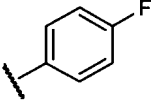
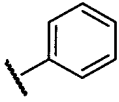
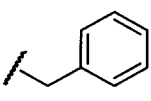
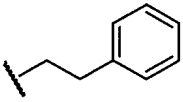
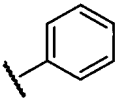
(10 毫升)混合液所組成之溶液中。將該反應物於 25°C 下攪拌 72 小時(LCT 監控)。將該反應混合物以乙酸乙酯稀釋。然後連續用水、硫酸鐵水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，且接著用硫酸鈉乾燥去除水分。將溶劑於減壓下移除後，所得到之粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 2 階段：將氨基腈(aminonitrile)(15 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(100 毫升)中，並將溶於四氫呋喃(30 毫升)中之相對應 Grignard 試劑(60 毫莫耳)於氬氣氣壓下以滴流方式加入該溶液中，於此同時用冰冷卻之。將該反應混合物加熱至 25°C，並於此溫度下攪拌 36 小時(以 TLC 監控)。當反應結束時，加入氯化銨水溶液(100 毫升)，然後將該混合物用乙酸乙酯萃取。接著用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。再以硫酸鈉乾燥去除水分並濃縮之。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 98:2 至 95:5)純化之。

第 3 階段：於 0°C 下將三氟乙酸(TFA)(20%二氯甲烷溶液，5 毫升/毫莫耳)加至受 Boc-保護之化合物中。然後將該混合物於室溫下攪拌 3 小時(以 TLC 監控)。將溶劑完全移除後，該粗產物(三氟乙酸鹽)於無進一步純化下繼續被使用。

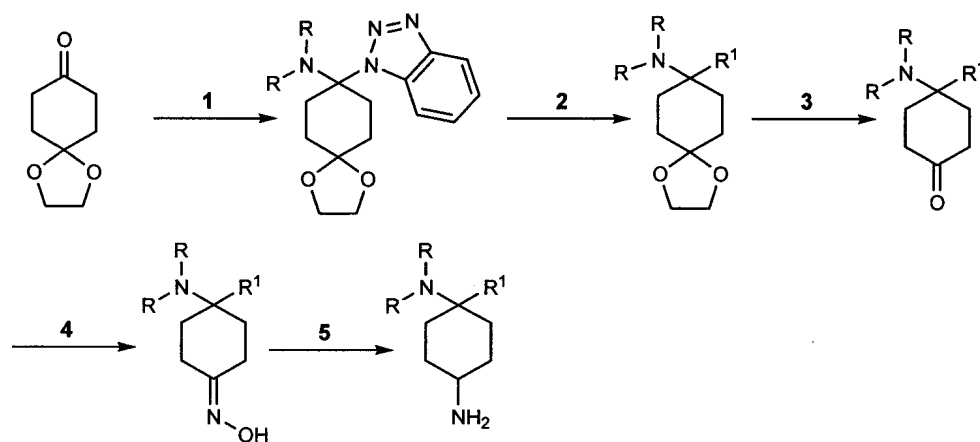
胺單元 AM1 至 AM9

編碼	NR ₂	R ¹	方法	名稱
AM1	NMe ₂		B	N,N-二甲基-4-苯哌啶-4-胺
AM2	NMe ₂		B	4-苯甲基-N, N-二甲基哌啶-4-胺
AM3	NMe ₂		B	N,N-二甲基-4-苯乙基哌啶-4-胺

AM4			A	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪
AM5			A	1-(4-(4-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪
AM6			A	1-甲基-4-(4-苯哌啶-4-基)哌嗪
AM7			A	1-(4-苯甲基哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪
AM8			A	1-甲基-4-(4-苯乙基哌啶-4-基)哌嗪
AM9			A	1-(4-苯哌啶-4-基)-4-(吡啶-4-基)哌嗪

胺化合物 AM10 至 AM21 之合成

方法 A



第 1 階段：將環己-1,4-二酮單乙二醇縮酮(cyclohexane-1,4-dione monoethylene ketal)(15 毫莫耳)、相對應之胺化合物(15 毫

莫耳)及苯並三唑(15 毫莫耳)置入苯(60 毫升)並於回流下加熱，其中使用 Dean-Stark 水分離器。然後於減壓下將溶劑移除。所得到之粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 2 階段：於 0°C 下將相對應之苯並三唑反應產物(12 毫莫耳)溶於四氫呋喃之溶液以滴流方式加至一由 Grignard 試劑溶於四氫呋喃(60 毫莫耳)所組成之溶液中。將該反應混合物加熱至 25°C，並於此溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。然後將該反應混合物冷卻至 0°C，並加入飽和氯化銨水溶液。用乙酸乙酯萃取該混合物。有機相連續用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。接著用硫酸鈉乾燥去除水分。將溶劑移除後，所得到之粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 98:2 至 95:5)純化之。

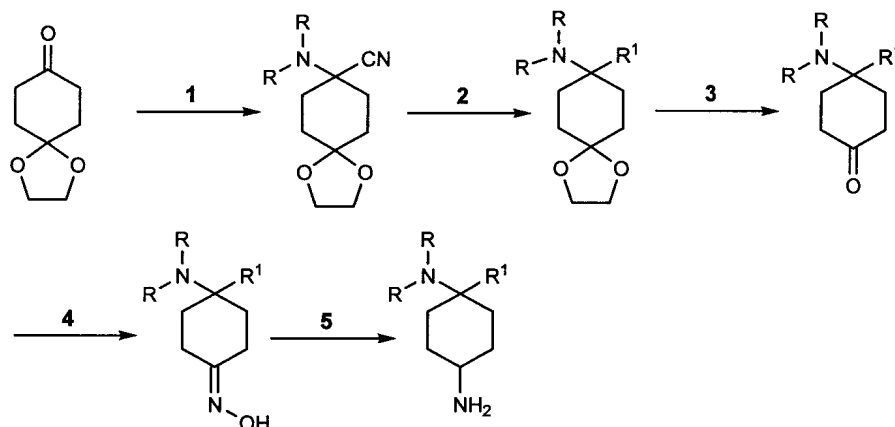
第 3 階段：於 0°C 下將 Grignard 產物 (105 毫莫耳)緩緩加至一由濃鹽酸及水組成之溶液(1:1, 88 毫升)中。將該反應混合物於 25°C 下攪拌 20 小時。然後用乙酸乙酯萃取該混合物二次(每次 100 毫升)。接著用 5N 氫氧化鈉水溶液將萃取液調整成鹼性。用二氯甲烷萃取該溶液三次(每次 100 毫升)。有機相用硫酸鈉乾燥去除水分，並加以濃縮。該產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 4 階段：於 25°C 下將離子交換樹脂 Amberlyst A21 (40 公克)加至一由酮化合物(40 毫莫耳)溶於絕對酒精(200 毫升)組成之溶液中。將該反應混合物於 25°C 下攪拌 20 小時。過濾去除離子交換樹脂，並以乙醇洗滌二次，每次 200 毫升。將合併後之有機相濃縮乾燥。所得到之粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 5 階段：於氬氣氣壓下將氫化鋰鋁(LAH)(77 毫莫耳)加至無水四氫呋喃(400 毫升)中。將該反應混合物升溫至 60°C，然後以滴流方式將一由肟化合物(oxime)(38.5 毫莫耳)溶於四氫呋喃(90 毫升)組成之溶液加至該混合物中。將該反應混合物於 60°C 下攪拌 4 小

時，然後冷卻之。於冰浴冷卻之下將水(100 毫升)以滴流方式加入該混合物中。接著以矽膠過濾該溶液。水相部份用乙酸乙酯萃取。將合併後之有機相濃縮後，且得到粗產物，其利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 90:10)純化之。

方法 B



第 1 階段：將氰化鉀(24 毫莫耳)及相對應之胺化合物(22 毫莫耳)加至一由環己-1,4-二酮單乙二醇縮酮(cyclohexane-1,4-dione monoethylene ketal) (20 毫莫耳)溶於乙醇(20 毫升)及水(10 毫升)混合液所組成之溶液中。將該反應混合物於 25°C 下攪拌 72 小時(以 TLC 監控)。然後以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。接著連續用水、硫酸鐵水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。接著用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分。將溶劑於減壓下移除後，該粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 2 階段：將氨基腈(aminonitrile)(15 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(100 毫升)中，並將溶於四氫呋喃(30 毫升)中之相對應 Grignard 試劑(60 毫莫耳)於氫氣氣壓下以滴流方式加入該溶液中，於此同時用冰冷卻之。將該反應混合物加熱至 25°C，並於此溫度下攪拌 36 小時(以 TLC 監控)。當反應結束時，加入氯化銨水溶液(100 毫升)，然後將該混合物用乙酸乙酯萃取。接著用水及飽和氯化鈉水溶液

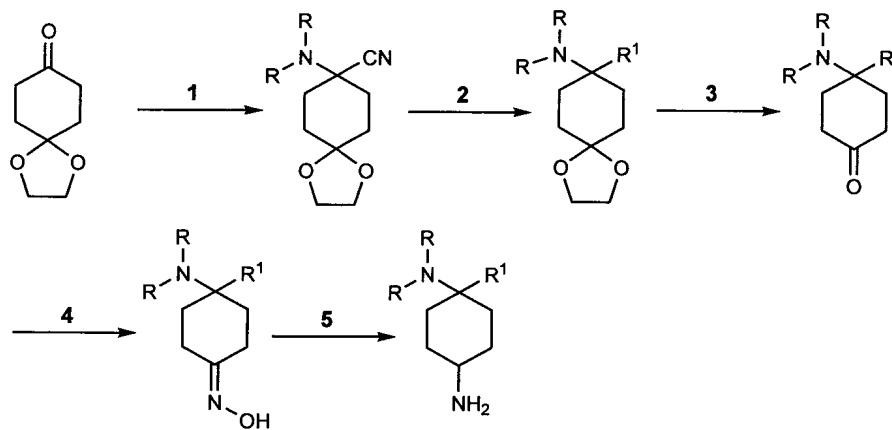
洗滌有機相，以硫酸鈉乾燥去除水分並濃縮之。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 98:2 至 95:5)純化之。

第 3 階段：於 0°C 下將鹽酸水溶液(6N, 20 毫升)加至乙縮醛(10 毫莫耳)中，然後將該混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。水相以乙酸乙酯洗滌之，且以氫氧化鈉水溶液(6N)將其 pH 值調整至大約為 14 左右。用二氯甲烷萃取該水相。而有機相則接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除該混合物之水分，並於減壓下將溶劑移除。該粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 4 階段：於 25°C 下將離子交換樹脂 Amberlyst A21 (40 公克)加至一由酮化合物(40 毫莫耳)溶於絕對酒精(200 毫升)組成之溶液中。將該反應混合物於 25°C 下攪拌 20 小時。過濾去除離子交換樹脂，並以乙醇洗滌二次，每次 200 毫升。將合併後之有機相濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

第 5 階段：於氬氣氣壓下將氫化鋰鋁(LAH)(77 毫莫耳)加至無水四氫呋喃(400 毫升)中。將該反應混合物升溫至 60°C，然後以滴流方式將一由肟化合物(oxime)(38.5 毫莫耳)溶於四氫呋喃(90 毫升)組成之溶液加至該混合物中。將該反應混合物於 60°C 下攪拌 4 小時，然後冷卻之。於冰浴冷卻之下將水(100 毫升)以滴流方式加入該混合物中。接著以矽膠過濾該溶液。水相部份用乙酸乙酯萃取。將合併後之有機相濃縮而得到粗產物，其利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 90:10)純化之。

方法 C



第 1 階段：將 40% 之二甲胺水溶液(116 毫升，0.92 毫耳)或相對應之胺化合物(0.92 毫耳)、環己-1,4-二酮單乙二醇縮酮(cyclohexane-1,4-dione monoethylene ketal) (30.0 公克，0.192 毫耳)及氰化鉀(30.0 公克，0.46 毫耳)加至一由 4N 鹽酸(50 毫升)及甲醇(30 毫升)組成之溶液中，於此同時用冰浴冷卻該反應混合物(如果未使用 40% 之二甲胺溶液時，則必須另外加水(0.1 毫升/每毫耳胺化合物)。將該反應混合物於室溫下攪拌 72 小時，然後於加入水(80 毫升)後，用乙醚萃取該混合物(4 x 100 毫升)。於溶液經過濃縮之後，殘留物重新被溶解於二氯甲烷(200 毫升)中。且用硫酸鎂隔夜乾燥去除水分。濃縮有機相，得到一白色固體之縮酮化合物。

第 2 階段：於氫氣氣壓下及冰浴冷卻之下將溶解於四氫呋喃(210 毫升)中之氨基腈(aminonitrile)(0.1 毫耳)以 15 分鐘之時間加至一含相對應 Grignard 試劑(0.198 毫耳)之溶液中，然後將該混合物於室溫下攪拌 16 小時。於進行反應混合物之純化時，將飽和氯化銨水溶液(150 毫升)於冰浴冷卻之下加入該反應混合物中，然後以乙醚萃取混合物三次(3 x 100 毫升)。有機相部份則用水(100 毫升)及飽和氯化銨水溶液以搖動方式萃取，並加以濃縮之。該粗產物重新溶解於甲乙酮(280 毫升)中，並且於冰浴冷卻之下將氯三甲基矽烷(chlorotrimethylsilane)(18.8 毫升，0.15 毫耳)加入該混合物中。經過 6 小時反應時間之後，可分離出白色固體之氫氯酸鹽。

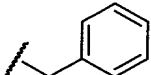
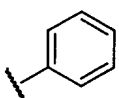
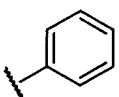
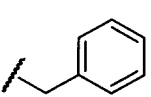
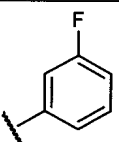
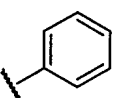
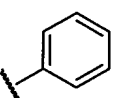
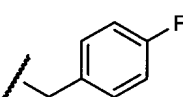
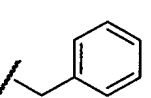
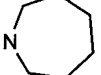
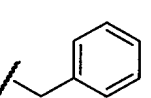
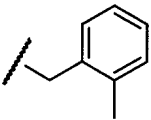
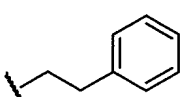
第 3 階段：將該氫氯酸鹽(35.2 毫莫耳)溶解於 7.5N 之鹽酸水溶液(36 毫升)中，然後將該溶液於室溫下攪拌 96 小時。當水解反應結束時，用乙醚(2 x 50 毫升)萃取反應混合物。接著用 5N 氫氧化鈉水溶液將水相部份調整成鹼性，然後於冰浴冷卻下以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取該水相且濃縮。該粗產物於無進一步純化下繼續被使用。

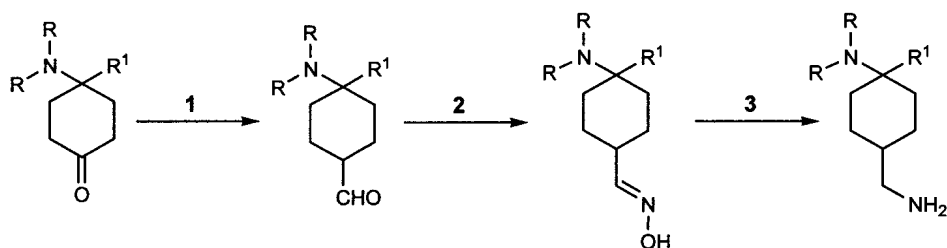
第 4 階段：將酮化合物(46 毫莫耳)及鹽酸羥胺(hydroxylamine hydrochloride)(4.8 公克，69 毫莫耳)溶解於絕對酒精(120 毫升)中。然後於將離子交換樹脂 Amberlyst A21 (30.67 公克，127.28 毫克當量)加至該溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物。反應之過程以 TLC 監控。將離子交換樹脂過濾去除，並且於燒結上用乙醇(3 x 50 毫升)洗滌。將乙醇蒸餾移除而殘留物以 5N 氫氧化鈉水溶液調整其 pH 值至 11。將鹼性之水相以水稀釋，並以乙酸乙酯(4 x 30 毫升)萃取之。有機相以硫酸鈉乾燥去除水分，並被加以濃縮。

第 5 階段：於氧氣被排除之下將無水四氫呋喃(200 毫升)於反應初始加至一反應容器中，然後將氫化鋰鋁(LAH)(1,644 公克，43 毫莫耳)加至其中。將該混合物加熱至 60°C，然後將肟化合物(oxime)(21.5 毫莫耳)分成數個部份加至該混合物中。將該混合物於內部溫度為 60°C 下攪拌 8 小時。反應之過程以 TLC 監控。於純化時，小心將水(100 毫升)加入混合物中，然後用矽藻土過濾該混合物。留在濾紙上之殘留物以四氫呋喃洗滌之。將四氫呋喃於減壓濃縮機上蒸餾移除。殘留物以 5N 氫氧化鈉水溶液調整其 pH 值至 11，並以乙酸乙酯(5 x 20 毫升)萃取之。有機相以硫酸鈉乾燥去除水分，並加以蒸發。

胺單元 AM10 至 AM21

編碼	NR ₂	R ¹	方法	名稱

AM10			A	4-苯甲基-4-嗎啉環己胺
AM11			B	4-嗎啉基-4-苯環己胺
AM12			B	4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己胺
AM13			A	4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己胺
AM14	NMe ₂		C	1-(3-氟苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,4-二胺
AM15	NMe ₂		C	N1,N1-二甲基-1-苯環己烷-1,4-二胺
AM16			C	4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己胺
AM17	NMe ₂		C	1-(4-氟苯甲基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,4-二胺
AM18			C	4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己胺
AM19			C	4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-苯甲基環己胺
AM20	NMe ₂		C	N1,N1-二甲基-1-(2-甲基苯甲基)環己烷-1,4-二胺
AM21	NMe ₂		C	N1,N1-二甲基-1-苯乙基環己烷-1,4-二胺

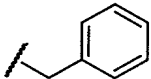
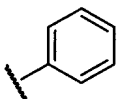
胺化合物 AM22 至 AM23 之合成

第 1 階段：於氬氣氣壓下及 0°C 下將一由(甲氧基甲基)三苯基氯化膦((methoxymethyl)triphenyl-phosphonium chloride)(10 毫莫耳)於無水四氫呋喃中組成之懸浮溶液以滴流方式加至一由三級-丁酸鉀(potassium tert-butyrate)(10 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液中，然後於該溫度下攪拌該混合物 15 分鐘。將一由酮化合物(6 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃所組成之溶液於 25°C 下以滴流方式加至該混合物中，然後於此溫度下攪拌該混合物 16 小時。將該混合物冷卻至 0°C，並以鹽酸水溶液(6N)使其酸化。於經過室溫下攪拌 1 小時後，以乙酸乙酯萃取該混合物，水相部份則以氫氧化鈉水溶液(5N)將其 pH 值調整成鹼性(大約為 pH 11)，並以二氯甲烷萃取水相。於經過硫酸鈉乾燥去除有機相之水分後，溶劑於真空下被移除而該粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

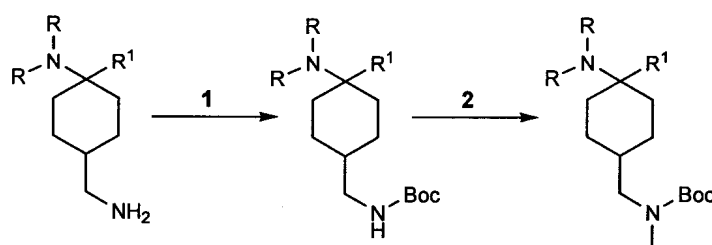
第 2 階段：於 25°C 下將離子交換樹脂 Amberlyst A21 (40 公克)加至一由醛化合物(40 毫莫耳)溶於絕對酒精(200 毫升)組成之溶液中。將該反應混合物於 25°C 下攪拌 20 小時。過濾去除離子交換樹脂，並以乙醇洗滌二次，每次 200 毫升。將合併後之有機相濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 3 階段：於氬氣氣壓下將氫化鋰鋁(LAH)(77 毫莫耳)加至無水四氫呋喃(400 毫升)中。將該反應混合物升溫至 60°C，然後以滴流方式將一由肟化合物(oxime)(38.5 毫莫耳)溶於四氫呋喃(90 毫升)

組成之溶液加至該混合物中。將該反應混合物於 60°C 下攪拌 4 小時，然後冷卻之。於冰浴冷卻之下將水(100 毫升)以滴流方式加入該混合物中。接著以矽膠過濾該溶液。水相部份用乙酸乙酯萃取。將合併後之有機相濃縮後而得到粗產物，其利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 90:10)純化之。

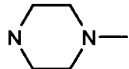
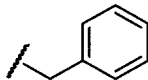
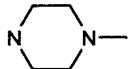
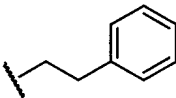
編碼	NR ₂	R ¹	名稱
AM22			(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)甲胺
AM23			(4-嗎啉基-4-苯環己基)甲胺

胺化合物 AM24 及 AM25 之合成



第 1 階段：於 0°C 下將二異丙基乙胺(DIPEA)(1.5 克當量)及二碳酸二-三級-丁酯(di-tert-butyl dicarbonate) (1.5 克當量)加至一由環己基甲胺(cyclohexylmethanamine)(1 克當量)溶於二氯甲烷(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。該反應溶液被加熱至 25°C 並於該溫度下攪拌 6 小時(以 TLC 控制)。當反應完成時，反應混合物以二氯甲烷稀釋之。所產生之有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除該混合物之水分，並於減壓下將溶劑移除。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯 1:1)被加以純化。

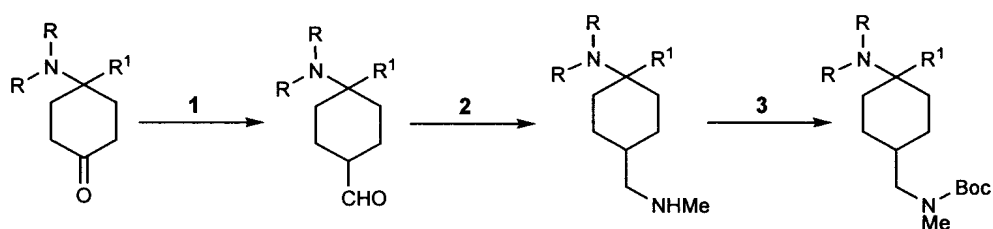
第 2 階段：將氫化鈉(1.5 克當量)及甲基碘(methyl iodide)(10 克當量)加至一被冷卻，由受 Boc 保護之胺化合物(1 克當量)溶於四氫呋喃所組成之溶液中，然後於室溫下攪拌該反應混合物 3 小時。當反應結束時(以 TLC 監控)，用水水解該混合物，然後於減壓下將四氫呋喃移除。將殘留物重新溶解於乙酸乙酯中，並接連用水及氯化鈉水溶液洗滌該溶液。有機相部份以硫酸鈉乾燥去除水分，並被加以濃縮。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯 8:2)被加以純化。

編碼	NR ₂	R ¹	名稱
AM24			1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)-N-甲基甲胺*
AM25			N-甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲胺**

*合成所需之 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲胺係依照合成胺 22 及 AM23 之方法所製備。

**合成所需之 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲胺係依照合成胺 22 及 AM23 之方法所製備。

胺化合物 AM26 至 AM28 之合成



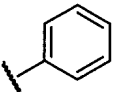
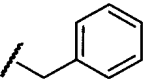
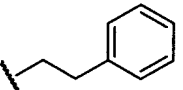
第 1 階段：於氬氣氣壓下及 0°C 下將一由(甲氧基甲基)三苯基氯化磷((methoxymethyl)triphenyl-phosphonium chloride)(10 毫莫耳)於無水四氫呋喃中組成之懸浮溶液以滴流方式加至一由三級-丁酸鉀(potassium tert-butyrate)(10 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液中，然後於此溫度下攪拌該混合物 15 分鐘。將一由酮化合物(6 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃所組成之溶液於 25°C 下以滴流方式加至該混合物中，然後於此溫度下攪拌該混合物 16 小時。將該混合物冷卻至 0°C，並以鹽酸水溶液(6N)使其酸化。於經過室溫下攪拌 1 小時後，以乙酸乙酯萃取該混合物，水相部份則以氫氧化鈉水溶液(5N)將其 pH 值調整成鹼性(大約為 pH 11)，並以二氯甲烷萃取水相。於經過硫酸鈉乾燥去除水分後，溶劑於真空下被移除。所得到之粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 2 階段：於氬氣氣壓下將一含甲胺(2M 之四氫呋喃溶液，7.5 毫升)及分子篩(4Å，500 重量百分比，以醛為基礎)之溶液加至一由醛(10 毫莫耳)溶於二氯甲烷(50 毫升)所組成之溶液中，然後於 25°C 下攪拌該混合物 6 小時。過濾該反應溶液，並將溶劑完全移除，將該殘留物重新溶解於無水甲醇(50 毫升)中，然後將該混合物冷卻至 0°C。將硼氫化鈉(7.5 毫莫耳)分成數個部份加至該溶液中，然後將該混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。於冰浴下進行水解反應，然後將溶劑於減壓濃縮機上移除。且該殘留物重新被溶解於乙酸乙酯中。所產生之有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並用硫酸鈉乾燥去除其水分。溶劑移除且該得到之粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 3 階段：於 0°C 下將二異丙基乙胺(DIPEA)(25 毫莫耳)及二碳酸二-三級-丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)(15 毫莫耳)加至一由胺衍生物(10 毫莫耳)溶於二氯甲烷(30 毫升)所組成之溶液中。將該

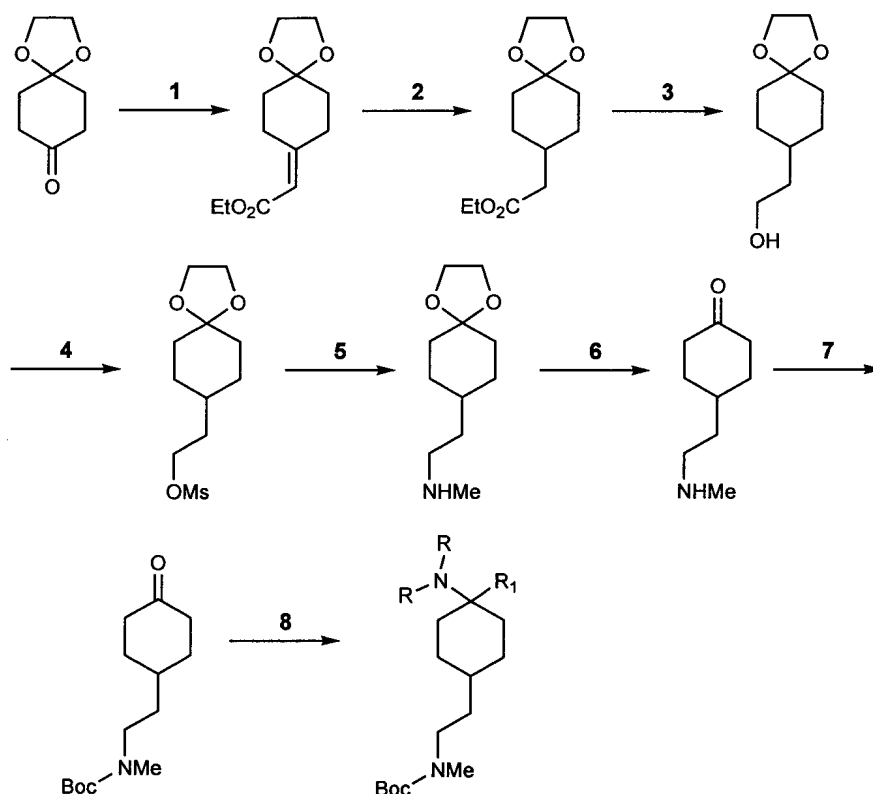
反應溶液加熱至室溫，並於此溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。當反應完成時，反應混合物以二氯甲烷稀釋之，且有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除水分，並於減壓下將溶劑移除。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 9:1)被加以純化。

胺單元 AM26 至 AM28

編碼	NR ₂	R ¹	名稱
AM26			N-甲基-1-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲胺
AM27			1-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基甲胺
AM28			N-甲基-1-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲胺*

*合成所需之 4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己酮係依照合成 AM10 至 AM21 之方法(方法 B)所製備。

胺化合物 AM29 至 AM34 之合成



方法 A

第 1 階段：將一由三乙基膦乙酸 (triethylphosphonium acetate)(11 毫莫耳)溶於四氫呋喃(50 毫升)所組成之溶液加至一被冷卻至 0°C ，由氫化鈉(60%，10 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(50 毫升)組成之溶液中。將反應混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌該混合物 30 分鐘。然後將混合物冷卻至 0°C ，並於此溫度下以滴流方式將溶於無水四氫呋喃(50 毫升)之 1,4-二氧-螺旋[4.5]癸-8-酮(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one) (10 毫莫耳)加至該混合物中。將該反應混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌該混合物 16 小時，直至該轉換反應完全進行為止(以 TLC 監控)。然後以冰及飽和氯化鈉水溶液進行水解反應，而水相以乙酸乙酯萃取之。該有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，且將其濃縮。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，己烷/乙酸乙酯 8:2)被加以純化。

第 2 階段：首先以氫氣將一由酯化合物(10 毫莫耳)溶於甲醇

(30 毫升)所組成之溶液脫除氧氣，然後將披鉑木炭(Pd/C)(10%，50 重量百分比)加入混合物中。接著於大氣壓力下將反應混合物進行氫化反應 16 小時(以 TLC 監控)。然後以矽藻土過濾該混合物，其以甲醇洗滌。將合併之有機相濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 3 階段：將一由(1,4-二氧-螺旋[4.5]癸-8-基)-乙酸乙酯((1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl)-acetic acid ethyl ester)(10 毫莫耳)溶於四氫呋喃(50 毫升)所組成之溶液以 30 分鐘之時間加至一被冷卻至 0°C，由氫化鋰鋁(LAH)(10 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(30 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌該混合物 1 小時，直至該轉換反應完全進行為止(以 TLC 監控)。將該混合物冷卻至 0°C，並於加入硫酸鈉下進行水解反應。用矽藻土過濾該混合物，然後將溶劑移除。而該粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 4 階段：於氮氣下及 0°C 下將甲基磺醯氯(methanesulfonic acid chloride)(11 毫莫耳)以滴流方式加至一由前步驟得到之醇化合物(10 毫莫耳)溶於二氯甲烷(50 毫升)所組成之溶液中。當完成添加之步驟時，將該混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌 2 小時(以 TLC 監控)。當反應結束時，以二氯甲烷稀釋該混合物。該有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並用硫酸鈉乾燥去除其水分。該產物立即被使用於下一步驟中。

第 5 階段：將一由甲胺(methylamine)溶於四氫呋喃(2M，10 毫升)所組成之溶液加至一由前步驟得到之被甲磺酸化之醇化合物(5 毫莫耳)溶於四氫呋喃(5 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物於一密閉反應容器中加熱至 100°C，並持續 16 小時。於減壓下將溶劑移除。所得到之粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

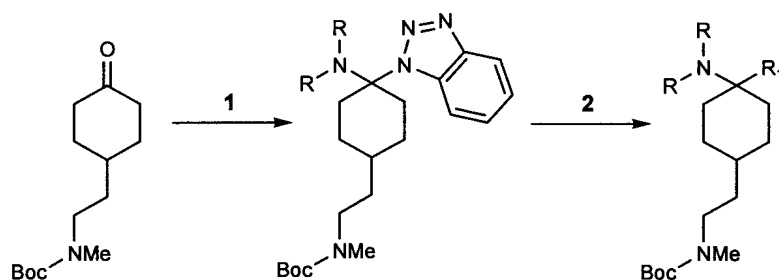
第 6 階段：於 0°C 下將鹽酸水溶液(6N, 20 毫升)加至[2-(1, 4-二氧 - 螺旋 [4.5] 癸 -8- 基) 乙 基] 甲 胺 ([2-(1, 4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-yl)ethyl]-methyl-amine)(10 毫莫耳)中。而將該混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌該混合物 16 小時(以 TLC 監控)。水相用乙酸乙酯洗滌，並以氫氧化鈉水溶液(6N)將其 pH 值調整成大約為 pH 14。用二氯甲烷萃取水相且接著有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。該混合物用硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將溶劑完全移除。該粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 7 階段：於 0°C 下將二異丙基乙胺(DIPEA)(37.5 毫莫耳)及二碳酸二-三級-丁酯(di-tert-butyl dicarbonate) (22.5 毫莫耳)加至一由 4-(2- 甲 胺 基 - 乙 基) 環 己 酮 (4-(2-methylamino-ethyl)-cyclohexanone)(15 毫莫耳)溶於二氯甲烷(45 毫升)所組成之溶液中。該反應溶液被加熱至室溫，並於此溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。當反應完成時，該混合物以二氯甲烷稀釋。該有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除該混合物之水分，並於減壓下將溶劑移除。所得到之粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯 95:5)被加以純化。

第 8 階段：將氰化鉀(14.4 毫莫耳)及二甲胺(13.2 毫莫耳)加至一由 甲 基 -[2-(4- 氧 - 環 己 基)- 乙 基]- 羧 酸 三 級 - 丁 酯 (methyl-[2-(4-oxo-cyclohexyl)-ethyl]-carbonic acid tert-butyl ester)(12 毫莫耳)溶於乙醇(12 毫升)及水(6 毫升)之混合液所組成之溶液中。然後將該反應混合物於 25°C 下攪拌 72 小時(以 TLC 監控)。接著以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。所產生之有機相則接連以水、硫酸鐵水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，然後用硫酸鈉

乾燥去除其水分。將溶劑於減壓下移除，該粗產物則重新溶解於四氫呋喃(50 毫升)中，然後於冰浴冷卻下加入相對應之 Grignard 試劑(60 毫莫耳)於混合物中。將該反應混合物加熱至 25°C，並於此溫度下攪拌 36 小時(以 TLC 監控)。當反應結束時，加入氯化銨水溶液(100 毫升)，然後將該混合物用乙酸乙酯萃取。該有機相部份以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，且以硫酸鈉乾燥去除其水分並濃縮之。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 9:1)純化之。

方法 B

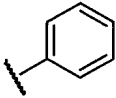
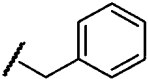
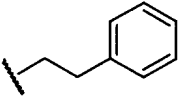
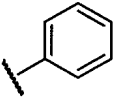
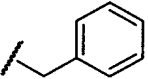
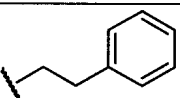


第 1 階段：將一由甲基-[2-(4-氧-環己基)-乙基]-羧酸三級-丁酯 (methyl-[2-(4-oxo-cyclohexyl)-ethyl]-carboxylic acid tert-butyl ester) (10 毫莫耳，請參見方法 A)、相對應之胺化合物(10 毫莫耳)及苯並三唑(10 毫莫耳)置入苯(100 毫升)中並於回流下加熱，其中使用 Dean-Stark 水分離器。於減壓下將溶劑移除。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

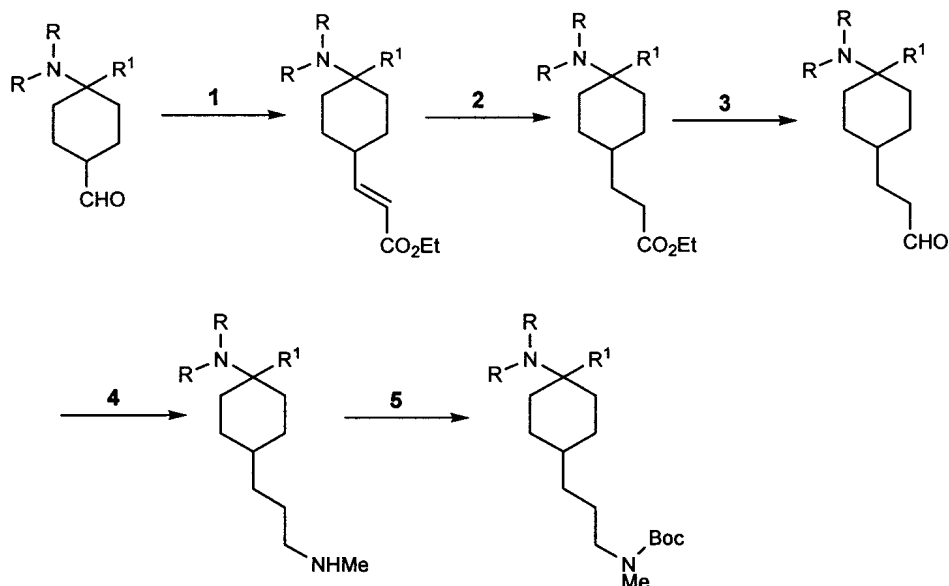
第 2 階段：於 0°C 下將相對應之苯並三唑反應產物(15 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃之溶液以滴流方式加至一由 Grignard 試劑溶於四氫呋喃(60 毫莫耳)所組成之溶液中。將該反應混合物加熱至 25°C，並於此溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。然後將該反應混合物冷卻至 0°C，並加入飽和氯化銨水溶液。且用乙酸乙酯萃取該

混合物。有機相部份連續用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。用硫酸鈉乾燥去除水分。將溶劑移除且該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 9:1)純化之。

胺單元 AM29 至 AM34

編碼	NR ₂	R ¹	方法	名稱
AM29	NMe ₂		A	N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-苯環己胺
AM30	NMe ₂		A	1-苯甲基-N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)環己胺
AM31	NMe ₂		A	N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-苯乙基環己胺
AM32			B	N-甲基-2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙胺
AM33			B	2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基乙胺
AM34			B	N-甲基-2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙胺

胺化合物 AM35 至 AM37 之合成



第 1 階段：將一由三乙基膦乙酸 (triethylphosphonium acetate)(11 毫莫耳)溶於四氫呋喃(50 毫升)所組成之溶液加至一被冷卻至 0°C ，由氫化鈉(60%，10 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(50 毫升)組成之溶液中。且將混合物加熱至室溫。於該溫度下攪拌該混合物 30 分鐘。然後將其冷卻至 0°C ，並於此溫度下以滴流方式將溶於無水四氫呋喃(50 毫升)之醛化合物(10 毫莫耳)加至該混合物中。將該反應混合物加熱至室溫，並於此溫度下攪拌該混合物 16 小時，直至該轉換反應完全進行為止(以 TLC 監控)。然後以冰及飽和氯化鈉水溶液進行水解反應，而水相以乙酸乙酯萃取之。該有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，且將其濃縮。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，己烷/乙酸乙酯 8:2)被加以純化。

第 2 階段：首先以氫氣將一由酯化合物(10 毫莫耳)溶於甲醇(30 毫升)所組成之溶液脫除氧氣 15 分鐘，然後將披鉬木炭 (Pd/C)(10%，50 重量百分比)加入混合物中。接著於大氣壓力下將反應混合物進行氫化反應 16 小時(以 TLC 監控)。然後以矽藻土過濾該混合物，其以甲醇洗滌。將合併之有機相濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 3 階段：於氫氣下及 -70°C 之下將二異丁基氫化鋁

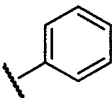
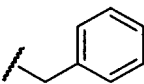
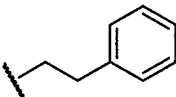
(DIBAH)(16.5 毫莫耳，1.5M 之甲苯溶液)以滴流方式加至一酯化合物(15 毫莫耳)溶於無水甲苯(20 毫升)所組成之溶液中。將該混合物於此溫度下攪拌 2 小時(以 TLC 監控)。當反應完成時，將甲醇於 -70°C 之下加入該混合物中，且將該混合物加熱至室溫，然後將飽和氯化鈉水溶液(30 毫升)加至該溶液中。用矽膠過濾該混合物。將水相分離收集，並以乙酸乙酯萃取之。所產生之有機相以飽和之氯化鈉水溶液洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，並加以濃縮且該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

第 4 階段：於氬氣下將一由甲胺(methylamine)(2M 四氫呋喃溶液，7.5 毫升)及分子篩($4\text{\AA}$ ，500 重量百分比，以醛為基礎)組成之溶液加至一由前步驟得到之醛化合物(10 毫莫耳)溶於二氯甲烷(50 毫升)所組成之溶液中，且將該反應混合物於 25°C 下攪拌 6 小時。過濾該反應混合物，將溶劑完全移除，並將殘留物重新溶解於無水甲醇(50 毫升)中，然後將該混合物冷卻至 0°C 。將硼氫化鈉(7.5 毫莫耳)分成數個部份加至該溶液中且將該反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。於加入冰下進行水解反應，將溶劑於減壓濃縮機上移除而所得之殘留物重新被溶解於乙酸乙酯中。該有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，接著用硫酸鈉乾燥去除其水分。溶劑完全移除且所得之粗產物於無進一步純化下被進一步使用。

第 5 階段：於 0°C 下將二異丙基乙胺(DIPEA)(25 毫莫耳)及二碳酸二-三級-丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)(15 毫莫耳)加至一由胺衍生物(10 毫莫耳)溶於二氯甲烷(30 毫升)所組成之溶液中。將該反應溶液加熱至室溫，並於此溫度下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。當反應完成時，反應混合物以二氯甲烷稀釋之。且該有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。用硫酸鈉乾燥去除水分，並於

減壓下將溶劑移除。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95:5 至 9:1)被加以純化。

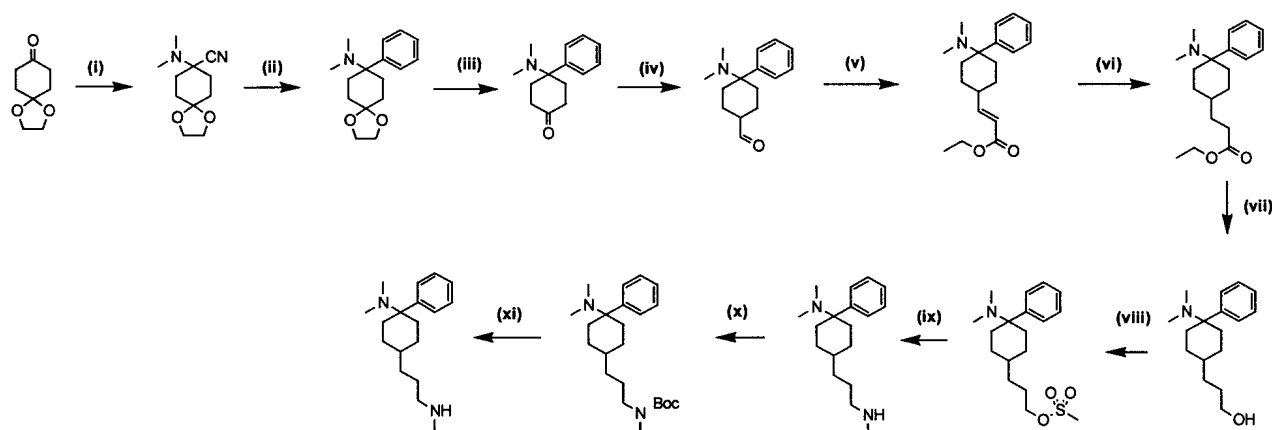
胺單元 AM35 至 AM37

編碼	NR ₂	R ¹	名稱
AM35			N-甲基-3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙-1-胺
AM36			3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺
AM37			N-甲基-3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙-1-胺

胺化合物 AM38 之合成

N,N-二甲基-4-(3-(甲胺基)丙基)-1-苯基環己胺

(使用於範例化合物 203 之合成)



第(i)階段：將醋酸(3 毫升)及二乙胺(40%克當量，20 毫升)加至一由 1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-酮(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one)(2.2 公克，12.8 毫莫耳)溶於甲醇(5 毫升)所組成之溶液中。冷卻該反應混合物，然後於 0°C 下及於一惰性氣體之下將氰化鉀(2 公克，15.36 毫莫耳)加入該反應混合物

中。攪拌該混合物 24 小時，於此同時可將混合物加熱至室溫。接著將氫氧化銨水溶液(飽和，50%稀釋，100 毫升)加至該混合物中，然後攪拌該混合物 30 分鐘後，加入乙酸乙酯(500 毫升)稀釋之。其用飽和之氯化鈉水溶液(4 次)、水(4 次)、飽和之硫酸鐵水溶液(直至顏色不再消失為止)洗滌，且再次用飽和氯化鈉水溶液洗滌(1 次)。用硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，並於真空下將其濃縮而於無純化下被使用。

產率：50%。

第(ii)階段：將 8-(二甲胺基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-腈(8-(Dimethylamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile) (1.4 公克，6.66 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(20 毫升，無水)中，冷卻該溶液，然後於一惰性氣體下緩緩將溴化苯基鎂(phenylmagnesium bromide)溶液(1 毫莫耳/公升於四氫呋喃溶液，60 毫升)加至該溶液中。經過室溫下攪拌 18 小時後，再度冷卻該混合物，並於加入飽和氯化銨水溶液下進行水解反應。用乙酸乙酯萃取該混合物(3 x 100 毫升)。合併後之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於真空下濃縮乾燥。該粗產物利用管柱色層分析法(矽膠)以 3%甲醇於二氯甲烷中純化。

產率：46%。

第(iii)階段：將 N,N-二甲基-8-苯-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-胺(N,N-Dimethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amine) (1 克當量)冷卻，然後以滴流方式緩緩將鹽酸水溶液(20 克當量，6 毫莫耳/毫升)加入其中。將冰浴移開，並讓該反應混合物攪拌 16 小時。用乙酸乙酯(3 x 50 毫升)洗滌該混合物而水相用氫氧化鈉水溶液(6 毫莫耳/公升)調整 pH 值成鹼性，並以二氯甲烷(4 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並以硫酸鈉乾燥去

除其水分，然後於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：67%。

第(iv)階段：將(甲氧基甲基)三苯基膦((methoxymethyl) triphenylphosphine) (2 克當量)於反應初始時加入四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳，無水)中且冷卻該混合物。於一惰性氣體下及於 0°C 之下以滴流方式將溶解於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳)中之三級-丁酸鉀(potassium tert-butyrate)(3 克當量)加入該混合物中。於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘，然後再度將其冷卻。接著 0°C 下以滴流方式將溶解於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳)中之 4-(二甲胺基)-4-苯環己酮(4-(dimethylamin)-4-phenylcyclohexanone)(1 克當量)加至該混合物中。於室溫下攪拌該混合物 16 小時，然後將其冷卻，而水解反應係於鹽酸水溶液(克當量，6 莫耳/公升，6 毫升/毫莫耳)之存在下緩緩進行。水相部份以乙醚洗滌(1 次)，然後以氫氧化鈉水溶液(克當量，5 莫耳/公升)將其 pH 值調整成鹼性，再以二氯甲烷萃取(4 次)。該等有機相以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，且於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(v)階段：於一惰性氣體下將膦鹽基乙酸三乙酯(triethyl phosphonoacetate) (1.1 克當量，溶解於四氫呋喃，2 毫升/毫莫耳)以滴流方式加至一被冷卻(至 0°C)，由氫化鈉(60%於礦物油中，1.1 克當量)於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳，無水)中所組成之懸浮溶液中。於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘，然後再度將其冷卻，接著 0°C 下以滴流方式緩緩將溶解於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳)中之 4-(二甲胺基)-4-苯環己醛(4-(dimethylamin)-4-

phenylcyclohexanecarbaldehyde) (1 克當量)加至該混合物中。於室溫下攪拌該混合物 16 小時，然後將其冷卻，水解反應係於冰之存在下進行且用乙酸乙酯萃取該混合物(2 次)。合併後之有機相以飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(vi)階段：於一惰性氣體下將(E)-3-(4-二甲胺基)-4-苯環己基)丙烯酸乙酯 ((E)-ethyl 3-(4-dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl)acrylate) (1 克當量)溶解於甲醇(2 毫升/毫莫耳)中，然後加入披鉬木炭(Pd/C)(10%，0.1 公克/毫莫耳)。於氫氣(1 大氣壓)下攪拌該混合物 4 小時。反應混合物以矽藻土過濾(以甲醇洗滌)，然後將濾液於真空下濃縮乾燥。該粗產物於無純化下被使用於下一步驟中。
產率：22%。

第(vii)階段：將氫化鋰鋁(1.5 克當量)於反應初始時加入四氫呋喃(40 毫升/毫莫耳，無水)中，並冷卻該混合物，然後於 0°C 下及於一惰性氣體之下以滴流方式將溶解於四氫呋喃(15 毫升/毫莫耳)中之 3-(4-二甲胺基)-4-苯環己基)丙酸乙酯 (ethyl 3-(4-dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl)propanoate) (1 克當量)加至該混合物中。接著於 0°C 下攪拌該混合物 30 分鐘。然後於飽和硫酸鈉水溶液存在下進行水解反應。於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘。反應混合物以矽藻土過濾(以乙酸乙酯洗滌)，然後將濾液於真空下濃縮乾燥，而該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(viii)階段：將 3-(4-二甲胺基)-4-苯環己基)丙-1-醇

(3-(4-Dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl)propan-1-ol) (1.1 克當量) 溶解於二氯甲烷(4 毫升/毫莫耳)及三乙胺(2.5 克當量)中，且冷卻該混合物。於 0°C 下以滴流方式將溶解於二氯甲烷(2 毫升/毫莫耳)中之甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride)(1 克當量)加至該混合物中。於室溫下攪拌該混合物 90 分鐘後，加入鹽酸水溶液(0.5 莫耳/公升，3 毫升/毫莫耳)，並攪拌該混合物 15 分鐘。於二相分離之後，有機相以水洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，且於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(ix)階段：於一密閉反應容器中將甲基磺酸 3-(4-二甲胺基)-4-苯環己基)丙酯(3-(4-Dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl)propyl methanesulfonate)(1 克當量)及甲胺溶液(3 莫耳/公升，2 克當量四氫呋喃溶液)於 70°C 下加熱 16 小時。於真空下濃縮乾燥該反應混合物。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(x)階段：於一惰性氣體下將二異丙基乙胺(2.5 克當量)及 Boc 酐(Boc anhydride)(2.2 克當量)加至一由 N,N-二甲基-4-(3-(甲胺基)丙基)-1-苯環己胺(N,N-dimethyl-4-(3-(methylamino)propyl)-1-phenylcyclohexamine)(1 克當量)溶於二氯甲烷(7 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 16 小時，然後以二氯甲烷稀釋之，且該稀釋液以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌之。有機相則以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物則以管柱色層分析法(矽膠)，5%甲醇之二氯甲烷溶液純化之。產率：26% (於三個階段之後)。

第(xi)階段：於 0°C 下將三氟乙酸(13 克當量)加至一由 3-(4-(二

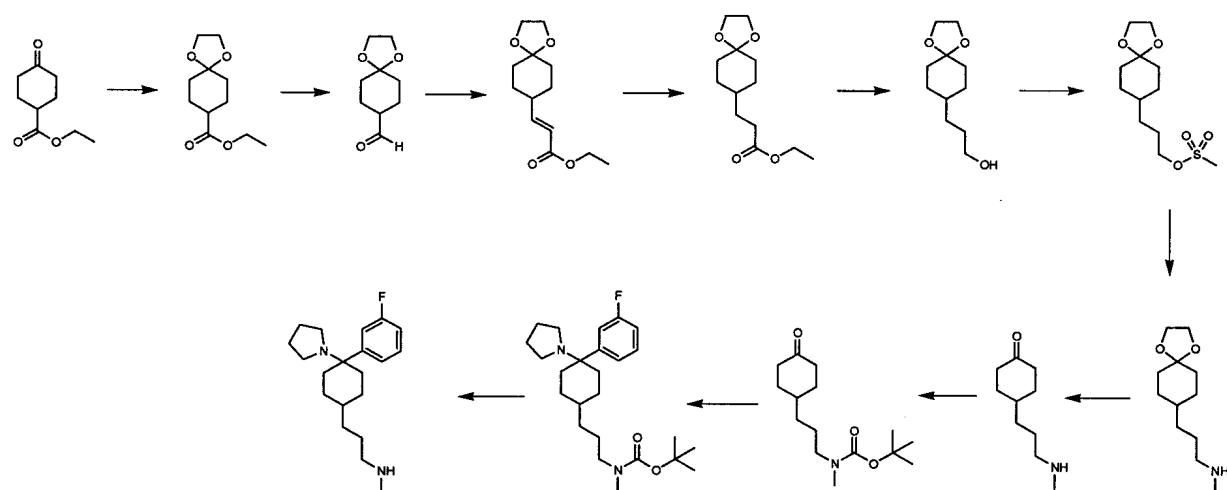
甲胺基)-4-苯環己基)丙基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯(tert-butyl 3-(4-(dimethylamino)-4-phenyl-cyclohexyl)propyl(methyl)carbamate) (1 克當量)溶於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 2 小時。將其於真空下濃縮，並將殘留物加以乾燥。該去除保護基之胺化合物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

胺化合物 AM39 之合成

3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺

(使用於範例化合物 204 之合成)



第(i)階段：將 4-氧環己烷羧酸(4-Oxocyclohexanecarboxylic acid)(20 公克，117 毫莫耳)溶解於甲苯(60 毫升，無水)中，並於 0°C 下將乙二醇(ethylene glycol)(23 毫升，411 毫莫耳)及對-甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)(265 毫克)加至該溶液中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 16 小時，且於冰浴下進行水解反應。用乙酸乙酯(300 毫升)萃取該反應混合物，且該有機相則以碳酸鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，及於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使

用於下一步驟中。

產率：90%。

第(ii)階段：將 1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-羧酸乙酯(ethyl 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylate)(23 公克，107 毫莫耳)溶解於甲苯(460 毫升)中。冷卻該溶液，然後於-78°C 下及於一惰性氣體之下以滴流方式將二異丁基氫化鋁(diisobutylaluminium hydride)(118 毫升，1 莫耳/公升甲苯溶液)加至該溶液中。於相同溫度下攪拌該反應混合物 2 小時，然後於飽和氯化鈉水溶液存在下進行水解反應，將冰浴移開，並於室溫下攪拌該混合物 1 小時。用矽藻土過濾收集沉澱物(以乙酸乙酯洗滌之)而有機相則以飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，且於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：80%。

第(iii)階段：於一惰性氣體之下將三乙基膦乙酸(triethyl phosphonoacetate)(19.6 毫升，99 毫莫耳，溶解於 250 毫升之四氫呋喃中)以滴流方式加至一被冷卻(至 0°C)，由氫化鈉(60% 於礦物油中，4.8 公克，99 毫莫耳)於四氫呋喃(250 毫升，無水)中組成之懸浮溶液中，且於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘。再度冷卻該混合物，然後於 0°C 下以滴流方式緩緩將溶解於四氫呋喃(250 毫升)中之 1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-醛(1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbaldehyde) (15.3 公克，90 毫莫耳)加入該混合物中。於室溫下攪拌該混合物 16 小時，於冰浴下進行水解反應且該反應混合物用乙酸乙酯(2 x 300 毫升)萃取。合併後之有機相以飽和氯化鈉水溶液洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物則以管柱色層分析法(矽膠)，以 20%乙酸乙酯之己烷純化之。

產率：46%。

第(iv)階段：將(E)-3-(1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基)丙烯酸乙酯((E)-Ethyl 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-yl)acrylate)(10 公克)溶解於甲醇(100 毫升)中，並將該溶液充滿一惰性氣體。加入披鉍木炭(Pd/C)(10%，4.7 公克)，且於氫氣(1 大氣壓)下攪拌該混合物 4 小時。反應混合物以矽藻土過濾(以甲醇洗滌)，然後將濾液於真空下濃縮乾燥。該粗產物於無未進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：92%。

第(v)階段：將氫化鋰鋁(2.2 公克，5.7 毫莫耳)於反應初始時加入四氫呋喃(150 毫升，無水)中，冷卻該混合物，然後於一惰性氣體之下以滴流方式將溶解於四氫呋喃(50 毫升)中之 3-(1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基)丙酸乙酯(ethyl 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-yl)propanoate)(9.3 公克，3.8 毫莫耳)加至該混合物中。於 0°C 下攪拌該混合物 30 分鐘，然後於飽和硫酸鈉水溶液存在下進行水解反應，且於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘。其以矽藻土過濾(以 250 毫升之乙酸乙酯洗滌)，然後於真空下濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(vi)階段：將 3-(1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基)丙-1-醇(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-yl)propan-1-ol)(1.1 克當量)溶解於二氯甲烷(4 毫升/毫莫耳)及三乙胺(2.5 克當量)中。冷卻該混合物，然後於 0°C 下以滴流方式將溶解於二氯甲烷(2 毫升/毫莫耳)中之甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride)(1 克當量)加至該混合物中。於室溫下攪拌該混合物 90 分鐘後，加入鹽酸溶液(水溶液，0.5 莫耳/公升，3 毫升/毫莫耳)，並攪拌該混合物 15 分鐘。於二相分離之後，有機相部份以水洗滌之，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後

於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

第(vii)階段：於一密閉容器中將甲基磺酸 3-(1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基)丙酯 (3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-yl)propyl methanesulfonate) (5.3 公克，19 毫莫耳)及甲胺溶液(100 毫升，3 莫耳/公升四氫呋喃溶液)於 70°C 下加熱 16 小時。於真空下濃縮乾燥該反應混合物且該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

第(viii)階段：將 N-甲基-3-(1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基)丙-1-胺 (N-methyl-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)propan-1-amine) (3.8 公克，18 毫莫耳)加以冷卻，然後將鹽酸溶液(70 毫升，水溶液，6 莫耳/公升)以滴流方式緩緩加入該反應物中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 16 小時。用乙酸乙酯(3 x 50 毫升)洗滌該反應混合物。水相部份用氫氧化鈉水溶液(6 莫耳/公升)調整 pH 值成鹼性(pH = 14)，並以二氯甲烷(4 x 100 毫升)萃取之。該等有機相以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

第(ix)階段：於一惰性氣體下將二異丙基乙胺(3.7 毫升，22.5 毫莫耳)及 Boc 酐(Boc anhydride)(2.1 公克，19.8 毫莫耳)加至一被冷卻，由 4-(3-(甲胺基)丙基)-環己酮(4-(3-(methylamino)propyl)-cyclohexanone)(1.5 公克，9 毫莫耳)溶於二氯甲烷(60 毫升)所組成之溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 16 小時，以二氯甲烷(250 毫升)稀釋且以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於真空下將其濃縮乾燥。該粗產物則以管柱色層

分析法(矽膠)，5%甲醇之二氯甲烷溶液純化之。

產率：58% (於三個階段之後)。

第(x)階段：使用水分離器將甲基-(3-(4-氧環己基)丙基)氨基甲酸三級-丁酯 (tert-Butyl methyl-(3-(4-oxocyclohexyl)propyl) carbamate)(1.5 公克，5.6 毫莫耳)、苯並三唑(benzotriazole)(0.66 公克，5.6 毫莫耳)及吡咯烷(pyrrolidine) (0.5 毫升，5.6 毫莫耳)於苯液(無水)中回流 18 小時。冷卻該反應混合物，然後將其於真空下濃縮/乾燥。將粗產物重新溶解於四氫呋喃(無水)中，冷卻該反應混合物，然後於一惰性氣體下以滴流方式將溴化 3-氟苯基鎂 (3-fluorophenylmagnesium bromide)溶液(56 毫莫耳)溶解於四氫呋喃中。經過室溫下攪拌 18 小時後，再度冷卻該混合物，並於加入飽和氯化銨水溶液下進行水解反應。用乙酸乙酯萃取該混合物(3 x 100 毫升)，合併後之有機相以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於真空下濃縮乾燥。該粗產物以管柱色層分析法(矽膠)，5%甲醇之二氯甲烷溶液純化之。

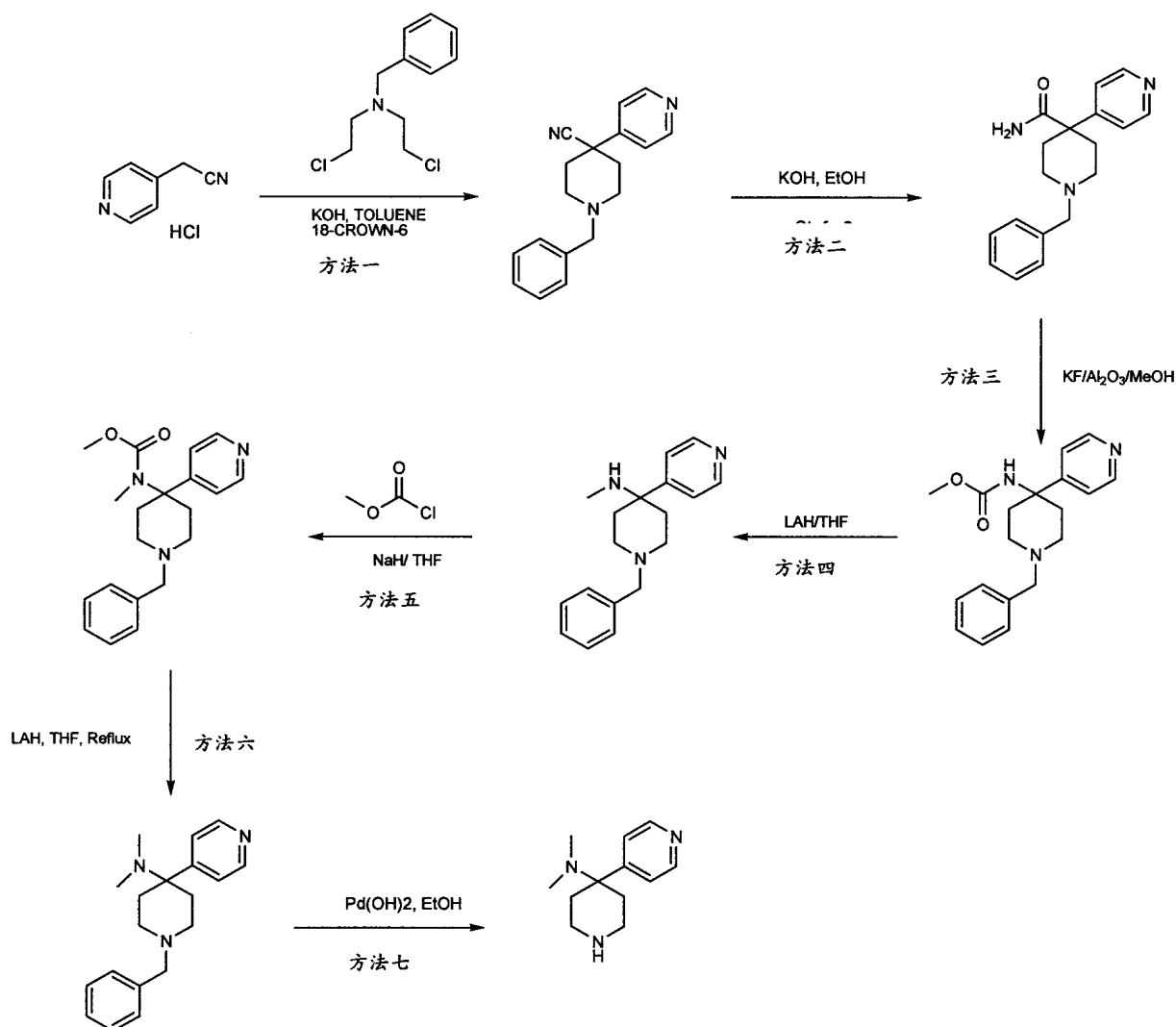
產率：15%。

第(xi)階段：於 0°C 下將三氟乙酸(13 克當量)加至一由 3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯 (tert-butyl 3-(4-(3-fluorophenyl)-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl) propyl(methyl)carbamate)(1 克當量)溶於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 2 小時。將該反應混合物於真空下濃縮，並將殘留物加以乾燥。該去除保護基之胺化合物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

產率：定量。

胺化合物 AM40 之合成

(使用於範例化合物 206 之合成)



第 1 階段：

於 25°C 下及於氫氣之下將 2-(吡啶-4-基)乙腈氫氯酸鹽 (2-(pyridin-4-yl)acetonitrile hydrochloride) (2 公克, 12 毫莫耳) 加至一由乾燥且經研磨成粉之氫氧化鉀 (3.36 公克, 60 毫莫耳) 於無水甲苯 (40 毫升) 所組成之懸浮溶液中, 然後冷卻該反應混合物至 0°C。將溶解於甲苯 (30 毫升) 中之 N-苯甲基-2-氯-N-(2-氯乙基) 乙胺 (N-Benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl) ethanamine) (3.6 公克, 15 毫莫耳) 以滴流方式加至反應混合物中, 接著再將 18-冠 6 (18-crown-6) (0.6 公克, 2.4 毫莫耳) 加至該混合物中, 然後將該混合物於回流下加熱 2 小時。將該反應混合物於加入碎冰下進行水

解反應，然後以二氯甲烷萃取該混合物。所產生之有機相以水(2次)及飽和氯化鈉水溶液洗滌之，接著以硫酸鈉乾燥去除其水分，過濾去除乾燥劑，且於真空下濃縮。該粗產物以管柱色層分析法(矽膠，3%甲醇之二氯甲烷溶液)純化之。而所要之產物 1-苯甲基-4(吡啶-4-基)哌啶-4-腈 (1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidine-4-carbonitrile)以純質之形式被分離得到。

產率：50%。

第 2 階段：

於攪拌下將氫氧化鉀加至一由 1-苯甲基-4(吡啶-4-基)哌啶-4-腈(3 公克，10.8 毫莫耳)溶於乙醇/水混合液(1/1，92 毫升)所組成之溶液中，然後將該混合物於回流下加熱 5 小時。將溶劑於真空下移除，然後於 0℃ 下藉由滴流方式將稀醋酸(45 毫升之冰醋酸 + 15 毫升之水)加至所得到之殘留物中以使其成為酸性(pH = 2)。將該混合物以氯仿萃取 3 次，所得到合併後之有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥去除其水分，過濾去除乾燥劑，且於真空下濃縮。該粗產物以管柱色層分析法(中性氧化鋁，3%甲醇之二氯甲烷溶液)純化之。而所要之產物 1-苯甲基-4(吡啶-4-基)哌啶-4-醯胺(1-benzyl-4-(pyridine-4-yl)piperidine-4-carboxamide)以純質之形式被分離得到。

產率：83%。

第 3 階段：

氟化鉀(KF)/氧化鋁(10 公克)及次氯酸鈉水溶液(4%水溶液，15 毫升)加至一由 1-苯甲基-4(吡啶-4-基)哌啶-4-醯胺(1.5 公克，5.08 毫莫耳)溶於甲醇(38 毫升)所組成之溶液中。然後於 25℃ 下攪拌該反應混合物 2 小時。將固體物質過濾去除(並且用甲醇洗滌)，並於真空下將甲醇移除，該粗產物以管柱色層分析法(中性氧化鋁，2%甲

醇之二氯甲烷溶液)純化之，而所要之產物 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸甲酯 (methyl 1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-ylcarbamate) 以純質之形式被分離得到。

產率：70%。

[氟化鉀(KF)/氧化鋁之製備：將氟化鉀(15 公克)溶解於蒸餾水(200 毫升)中。然後將中性氧化鋁(20 公克)加入其中。於 25°C 下攪拌該混合物 16 小時。將水於 50°C 真空下移除。殘留物於完全真空下被乾燥 5 小時，接著直接被使用在反應上。]

第 4 階段：

於 0°C 下將一由 1-苯甲基-4(吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸甲酯(1.2 公克，3.69 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(20 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由氫化鋁鋁(0.29 公克，7.38 毫莫耳)於無水四氫呋喃(20 毫升)所組成之懸浮溶液中。當完成該添加之步驟時，將此反應混合物於回流下加熱 1 小時。冷卻該反應混合物，然後於 0°C 下於飽和硫酸鈉水溶液存在下進行水解反應。將該混合物以矽藻土過濾之，並以乙酸乙酯洗滌殘留物。於真空下將溶劑移除，並將殘留物加以乾燥。該粗產物以管柱色層分析法(中性氧化鋁，3%甲醇之二氯甲烷溶液)純化之，而所要之產物 1-苯甲基-N-甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺 (1-benzyl-N-methyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-amine) 以純質之形式被分離得到。

產率：65%。

第 5 階段：

於 0°C 下及氫氣之下將一由 1-苯甲基-N-甲基-4(吡啶-4-基)哌啶-4-胺(0.4 公克，1.4 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(7 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由氫化鈉(50%，410 毫克，8.54 毫莫耳)於

無水四氫呋喃(5 毫升)所組成之懸浮溶液中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 1 小時，然後再度冷卻至 0°C。以滴流方式加入氯甲酸甲酯(methyl chloroformate)(0.135 毫升，1.7 毫莫耳)，然後於 25°C 下攪拌該反應混合物 16 小時。於 0°C 下加入碎冰進行水解反應，然後以乙酸乙酯稀釋該混合物，接著以飽和氯化鈉水溶液洗滌該稀釋液，以硫酸鈉乾燥去除水分，並過濾去除乾燥劑，最後於真空下濃縮乾燥。該粗產物以管柱色層分析法(中性氧化鋁，3%甲醇之二氯甲烷溶液)純化之，而所要之產物 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸甲酯(methyl 1-benzyl-4-(pyridin-4-yl) piperidin-4-yl(methyl)carbamate)以純質之形式被分離得到。

產率：51%。

第 6 階段：

於 0°C 下將溶解於無水四氫呋喃(5 毫升)中之 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸甲酯(0.25 公克，0.73 毫莫耳)以滴流方式加至一由氫化鋰鋁(57 毫克，1.47 毫莫耳)於無水四氫呋喃(5 毫升)所組成之懸浮溶液中。將該溶液於回流下加熱 1 小時。然後於 0°C 下於飽和硫酸鈉水溶液存在下進行水解反應。將該混合物以矽藻土過濾之，並以乙酸乙酯洗滌殘留物。於真空下將濾液濃縮，並將殘留物加以乾燥。該粗產物以管柱色層分析法(中性氧化鋁，2%甲醇之二氯甲烷溶液)純化之，而所要之產物 1-苯甲基-N,N-二甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺(1-benzyl-N,N-dimethyl-4-(pyridin-4-yl) piperidin-4-amine)以純質之形式被分離得到。

產率：68%。

第 7 階段：

將一由 1-苯甲基-N,N-二甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺(150 毫

克，0.5 毫莫耳)溶於乙醇(10 毫升)所組成之溶液用氫氣注滿 10 分鐘，並以一次量將氫氧化鈉(20%，23 毫克)加入該溶液中。將該反應混合物於氫氣(氣球)下攪拌 16 小時，然後以矽藻土過濾，殘留物以乙醇洗滌。將濾液於真空下濃縮。該粗產物，即所要之產物 N,N-二甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺(N,N-dimethyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-amine)則不再進一步純化。

產率：95%。

胺化合物 AM41 之合成：

2-(4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-苯環己基)-N-甲基乙胺

該一胺化合物建構基礎單元之合成係依照合成胺化合物 AM32 (N-甲基-2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙胺)之方法所製備，其中吡咯烷被氮雜環庚烷所取代。

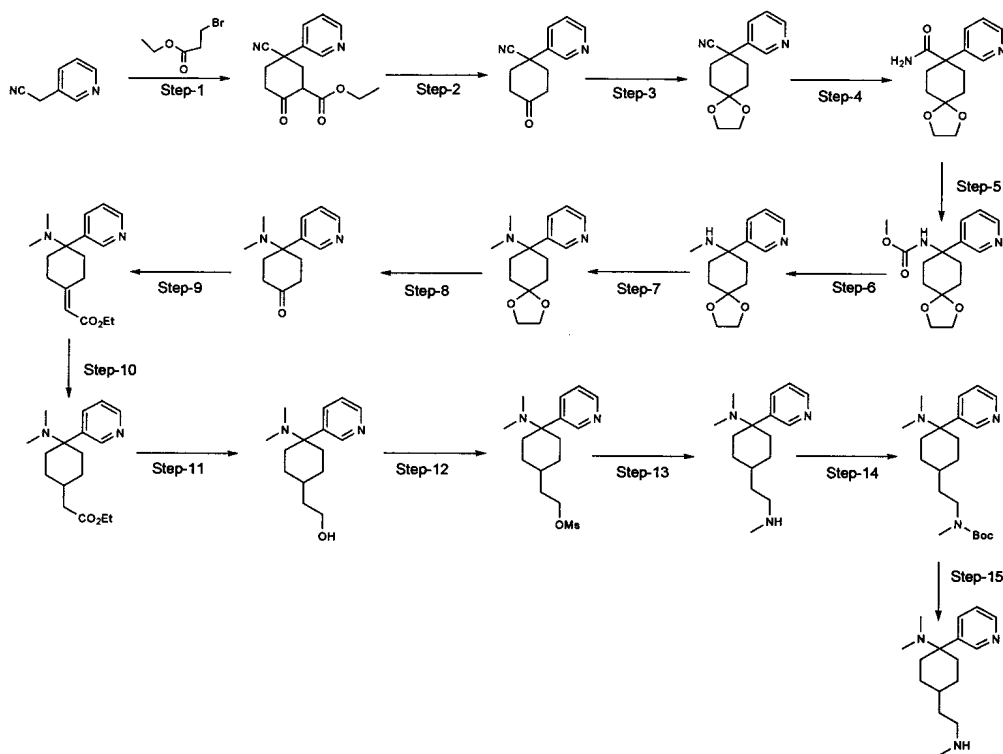
胺化合物 AM42 之合成

3-(4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-(3-氟苯基環己基)-N-甲基丙-1-胺

該一胺化合物建構基礎單元之合成係依照合成胺化合物 AM39 (3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺)之方法所製備，其中吡咯烷被氮雜環庚烷所取代。

胺化合物 AM43 之合成

N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-(吡啶-3-基)環己胺



第 1 階段：5-氰基-2-氧-5-(吡啶-3-基)環己烷羧酸乙酯(ethyl 5-cyano-2-oxo-5-(pyridin-3-yl)cyclohexanecarboxylate)

將溶於二甲基甲醯胺(DMF)(30 毫升)中之三級-丁醇鉀(t BuOK)(5.47 公克, 50.82 毫莫耳)以滴流方式加至一被冷卻至 0°C , 由 2-(吡啶-3-基)乙腈(1.0 公克, 8.47 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(10 毫升)所組成之溶液中, 並於室溫下攪拌該混合物 1 小時。將該反應混合物冷卻至 0°C , 然後於該混合物中加入溶於二甲基甲醯胺(10 毫升)中之 3-溴丙酸乙酯(ethyl 3-bromopropanoate)(2.37 毫升, 18.63 毫莫耳), 於室溫下攪拌該混合物 16 小時。其以冰止息, 將該反應混合物以乙酸乙酯萃取(2 次), 所產生之有機層以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥去除水分, 並於真空下將其溶劑移除。該粗產物經由管柱色層分析法(矽膠, 為 20% 乙酸乙酯之己烷溶液)純化後產生所要之產物。

產率：57%。

第 2 階段：4-氧-1-(吡啶-3-基)環己烷腈

(4-oxo-1-(pyridin-3-yl)cyclohexanecarbonitrile)

將 5-氟基-2-氧-5-(吡啶-3-基)環己烷羧酸乙酯(614 毫克, 2.2 毫莫耳)溶解於醋酸(6.8 毫升)及濃鹽酸(2.9 毫升)中, 並於 110°C 下攪拌 4 小時。將該反應混合物於冰浴中用 5N 氫氧化鈉水溶液加以鹼化。以乙酸乙酯萃取該水層, 然後以無水硫酸鈉乾燥去除有機層之水分, 並將其加以蒸發乾燥產生所要之產物。

產率: 60%。

第 3 階段: 8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-腈
(8-(pyridine-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)

將 4-氧-1-(吡啶-3-基)環己烷腈(330 毫克, 1.65 毫莫耳)溶解於甲苯(10 毫升)及乙二醇(0.182 毫升)中, 並將一催化劑量之對甲苯磺醯胺(PTSA)加入該溶液中。於 110°C 及 Dean-Stark 條件下攪拌該混合物 2 小時。加入水(5 毫升), 並以飽和碳酸氫鈉水溶液(15 毫升)。水(15 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(15 毫升)等洗滌有機層。將有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分, 並將其加以蒸發乾燥, 產生所要之產物。

產率: 93%。

第 4 階段: 8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-醯胺
(8-(pyridine-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxamide)

將 8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-腈(1.00 公克, 4.18 毫莫耳)溶解於乙醇: 水混合液(40 毫升, 1:1)中, 然後加入氫氧化鉀(1.17 公克, 20.9 毫莫耳)於該溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 48 小時, 然後於 80°C 下攪拌 9 小時。隨之將溶劑蒸發。用水(5 毫升)及醋酸(15 毫升)將殘留物之 pH 值調整至 2, 並用氯仿萃取該混合物(4 次)。合併後之有機層以硫酸鈉乾燥去除其水分, 並將其蒸發乾燥, 產生所要之產物。

產率：90%。

第 5 階段： 8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基氨基甲酸甲酯 (methyl 8-(pyridine-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-ylcarbamate)

將 8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-醯胺(2.0 公克，7.63 毫莫耳)溶解於甲醇(53 毫升)中，然後將氟化鉀/氧化鋁(KF/Al₂O₃)(15.2 公克)及次氯酸鈉溶液(22 毫升)加入該溶液中。於室溫下攪拌該反應混合物 1 小時，然後過濾該混合物，並以甲醇洗滌之。濾液於真空下濃縮。該粗產物經由管柱色層分析法(鋁)純化後產生所要之產物。

產率：28%。

第 6 階段：N-甲基-8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-胺 (N-Methyl-8-(pyridin-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane- 8-amine)

於氫氣之下將氫化鋰鋁(LAH)(0.36 公克，8.24 毫莫耳)溶解於無水四氫呋喃(20 毫升)中。然後緩緩將一由 8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-基氨基甲酸甲酯(1.00 公克，4.12 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液加至該溶液中。將該反應混合物於回流下攪拌 1 小時。用四氫呋喃水溶液冷卻氫化鋰鋁。將該混合物通過一矽藻土鋪墊過濾，並以四氫呋喃洗滌鋪墊。該粗產物經由矽膠管柱色層分析法純化後產生所要之產物。

產率：43%。

第 7 階段：N,N-二甲基-8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-胺 (N,N-dimethyl-8-(pyridin-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5] decan-8-amine)

於氫氣之下將 37% 甲醛水溶液(1.37 毫升)及披鉬木炭(Pd/C)(138 毫克)加至一由 N-甲基-8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]

癸-8-胺(138 毫克, 0.55 毫莫耳)溶於乙醇(20 毫升)所組成之溶液中。將該反應混合物利用一氫氣氣球進行氫化反應(披鉑木炭, 16 小時)。將該混合物通過一矽藻土鋪墊過濾, 並以乙醇洗滌殘留物。將乙醇蒸發, 並以水(10 毫升)稀釋殘留物, 且以二氯甲烷萃取(3 次)。有機層以硫酸鈉乾燥去除其水分, 過濾去除乾燥劑, 且於真空下濃縮乾燥產生所要之產物。

產率: 89%。

**第 8 階段: 4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己酮
(4-(dimethylamino)-4-(pyridin-3-yl)cyclohexanone)**

將 6N 鹽酸溶液(2.6 毫升/毫莫耳)以滴流方式加入至 0°C 之 N,N-二甲基-8-(吡啶-3-基)-1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-胺中, 於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘。將水加至該反應混合物中, 並以乙酸乙酯洗滌水相層。用 5N 氫氧化鈉水溶液將該水相加以鹼化, 並以二氯甲烷萃取該水相(2 次)。合併之有機層以硫酸鈉乾燥去除其水分, 過濾去除乾燥劑, 且於真空下將其濃縮乾燥產生所要之產物。

產率: 66%。

**第 9 階段: 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)亞環己基)乙酸乙酯
(ethyl 2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridine-3-yl)cyclohexylidene)acetate)**

將一由三乙基膦乙酸(triethyl phosphonoacetate) (1.1 克當量)溶於四氫呋喃(5 毫升/毫莫耳)所組成之溶液緩緩加至一被冷卻(至 0°C)由 60%氫化鈉(1.1 克當量)溶解於無水四氫呋喃(5 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中, 然後令該生成之反應混合物於 25°C 下攪拌 30 分鐘。接著將該混合物冷卻至 0°C, 並於維持相同溫度下以滴流方式將溶於無水四氫呋喃(5 毫升/毫莫耳)中之 4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己酮(1 克當量)加至該混合物中。讓該反應混合物於 25°C 下

繼續攪拌 16 小時然後用冰及飽和氯化鈉水溶液冷卻該混合物，並以乙酸乙酯萃取之。接著先後以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，再以硫酸鈉乾燥去除水分且於減壓下蒸發得到粗產物，其經由管柱色層分析法(10%甲醇二氯甲烷溶液)純化後產生所要之化合物。

產率：70%。

**第 10 階段：2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙酸乙酯
(ethyl 2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridine-3-yl)cyclohexyl) acetate)**

將一由 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)亞環己基)乙酸乙酯(1 克當量)溶於甲醇(5 毫升/毫莫耳)所組成之溶液用氫氣脫除氧氣為時 15 分鐘，然後加入 10%披鉑木炭(Pd/C)(50 重量百分比)。所形成之反應混合物於大氣壓力下進行氫化反應 1 小時。將其物通過一矽藻土鋪墊過濾，並以甲醇洗滌殘留物而將合併之有機層蒸發至完全而產生粗產物，其經由管柱色層分析法(10%甲醇二氯甲烷溶液)純化後產生所要之化合物。

產率：37%。

第 11 階段：2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙醇(ethyl 2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridin-3-yl)cyclohexyl) ethanol)

於氫氣之下以滴流方式將一由 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙酸乙酯(1 克當量)溶於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳)所組成之溶液加至一被冷卻(至 0°C)由氫化鋰鋁(LAH)(1.2 克當量)溶解於四氫呋喃(3 毫升)組成之懸浮溶液中。於完成添加步驟之後，讓該反應混合物於此溫度下攪拌 2 小時，於彼時起始反應物質完全被耗盡(以 TLC 監控)。用飽和硫酸鈉水溶液小心使該反應止息，並經由一矽藻土鋪墊過濾該混合物。殘留物用乙酸乙酯洗滌，合併之有機層以硫酸鈉乾燥去除水分，且於減壓下蒸發產生粗產物，其

於無進一步純化下被直接使用於下一步驟中。

產率：90%。

第 12 階段：甲基磺酸 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙酯 (2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridine-3-yl)cyclohexyl)ethyl methanesulfonate)

將三乙胺(21.2 毫莫耳)及甲基磺醯氯(7.95 毫莫耳)於 0°C 下加至一 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙醇(5.3 毫莫耳)之二氯甲烷(22 毫莫耳)溶液中，並讓該形成之反應混合物於相同溫度下攪拌 2 小時(以 TLC 監控)。用二氯甲烷稀釋該反應混合物，繼而以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，且有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分。於減壓下將有機層蒸發乾燥。得到粗產物，其於無進一步純化下被直接使用於下一步驟中。

第 13 階段：N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-(吡啶-3-基)環己胺 (N,N-dimethyl-4-(2-(methylamino)ethyl)-1-(pyridin-3-yl)cyclohexanamine)

將甲基磺酸 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙酯(0.64 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(1 毫升)中，然後將甲胺四氫呋喃溶液(10 毫升)加至一密封之試管中。隔夜攪拌該混合物。將該反應混合物濃縮乾燥，而所得之粗產物於無進一步純化下被使用於下一步驟中。

第 14 階段：2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯(tert-butyl 2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridine-3-yl)cyclohexyl)ethyl(methyl)carbamate)

將三乙胺(1.609 毫莫耳)加至一被冷卻至 0°C 且被攪拌，由 N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-(吡啶-3-基)環己胺(0.6451 毫莫耳)溶於二氯甲烷所組成之溶液中。於室溫下攪拌該混合物 2 小時，然

後以二氯甲烷稀釋之。所產生之有機層以水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，並以硫酸鈉乾燥去除其水分。該粗產物以管柱色層分析法加以純化。

產率：36%。

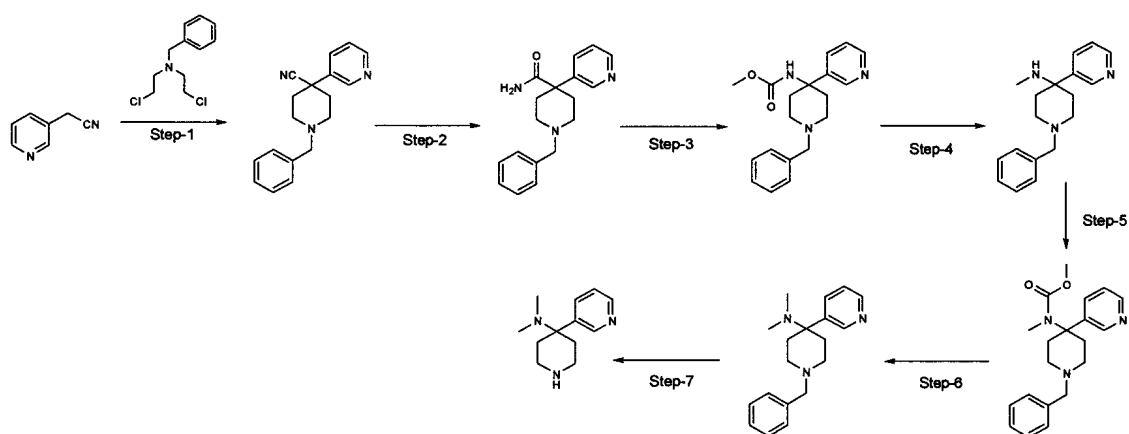
第 15 階段：N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-(吡啶-3-基)環己胺 (N,N-dimethyl-4-(2-(methylamino)ethyl)-1-(pyridin-3-yl)cyclohexanamine)(胺化合物 A43)

將 2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯(0.235 毫莫耳)溶解於被冷卻至 0°C 之二氯甲烷中，然後加入三氟乙酸(TFA)(2 毫升/毫莫耳)。繼續攪拌該反應混合物 2 小時。將溶劑從混合物中完全蒸發，並且維持在高度真空之下而得到所要之產物。

產率：定量。

胺化合物 AM44 之合成：

N,N-二甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺



第 1 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-腈 (1-benzyl-4-(pyridin-3-yl)piperidine-4-carbonitrile)

於氫氣之下及 25°C 下將 2-(吡啶-3-基)乙腈

(2-(pyridin-3-yl)acetonitrile)之氫氯酸鹽(1.8 公克, 0.0152 莫耳)加至一由無水且經研磨成粉末之氫氧化鉀(4.2 公克)於無水甲苯(50 毫升)所組成之懸浮溶液。將形成之反應混合物冷卻至 0°C, 然後加入 N- 苯 甲 基 -2- 氯 -N-(2- 氯 乙 基) 乙 胺 (N-benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl)ethanamine)(4.2 公克, 0.0182 莫耳), 接著再加入 18-冠-6 (18-crown-6)(1 公克)。讓該混合物於回流 2 小時。然後用碎冰使反應止息, 並以二氯甲烷萃取。所產生之有機層以水(2 次)及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 並以硫酸鈉乾燥去除其水分, 過濾去除乾燥劑, 且於減壓下加以濃縮乾燥得到粗產物質, 其以管柱色層分析法(100 至 200 篩孔矽膠, 3% 甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率: 82%。

第 2 階段: 1- 苯 甲 基 -4-(吡 啶 -3- 基) 哌 啶 -4- 醯 胺 (1-benzyl-4-(pyridin-3-yl)piperidine-4-carboxamide)

將氫氧化鉀加至一由 1- 苯 甲 基 -4-(吡 啶 -3- 基) 哌 啶 -4- 腈 (3.5 公克, 0.0118 莫耳)溶於乙醇: 水混合液(100 毫升, 1:1)所組成之溶液中, 然後將該混合物於回流 7 小時。接著將溶劑於減壓下蒸發, 並使其與甲苯共蒸發。該粗產物以管柱色層分析法(中性鋁, 2% 甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率: 72%。

第 3 階段: 1- 苯 甲 基 -4-(吡 啶 -3- 基) 哌 啶 -4- 基 氨 基 甲 酸 甲 酯 (methyl 1-benzyl-4-(pyridin-3-yl)piperidine-4-carbamate)

將氟化鉀/氧化鋁(KF/Al₂O₃)(20 公克)及 4%次氯酸鈉水溶液(25 毫升)加至一被攪拌, 由 1- 苯 甲 基 -4-(吡 啶 -3- 基) 哌 啶 -4- 醯 胺 (2.7 公克, 0.0091 莫耳)溶於甲醇 (60 毫升)所組成之溶液中。將該混合物於 25°C 下攪拌 4 小時。將固體物質過濾, 並用甲醇洗滌。將甲

醇部份於減壓下蒸發，得到粗產物，其以管柱色層分析法(中性鋁，0.5%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：54%。

**第 4 階段：1-苯甲基-N-甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺
(1-benzyl-N-methyl-4-(pyridin-3-yl)piperidine-4-amine)**

於 0°C 下將一由 1-苯甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基氨基甲酸甲酯(1.6 公克，5.21 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(30 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由氫化鋁鋁(LAH)(10.42 毫莫耳)於無水四氫呋喃(30 毫升)組成之懸浮溶液中。將該形成之溶液回流 1 小時。該反應混合物冷卻至 0°C，並以飽和硫酸鈉水溶液止息之，然後經由矽藻土鋪墊過濾，且該殘留物以乙酸乙酯洗滌。於減壓下將合併之有機層蒸發至乾燥。而該粗產物以管柱色層分析法(中性鋁，2%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：57.9%。

第 5 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸甲酯 (methyl 1-benzyl-4-(pyridin-3-yl)piperidine-4-yl(methyl) carbamate)

於 0°C 下及氫氣之下將一由 1-苯甲基-N-甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺(800 毫克，2.846 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(20 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由 50%氫化鈉(819 毫克，17.076 毫莫耳)於無水四氫呋喃(15 毫升)所組成之懸浮溶液中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 1 小時，然後再將該混合物冷卻至 0°C，接著將氯甲酸甲酯(0.268 毫升，3.415 毫莫耳)以滴流方式加入。將所生成之溶液加溫至 25°C，然後攪拌 16 小時。將該反應混合物冷卻至 0°C，並以碎冰止息，繼而以乙酸乙酯稀釋。所產生之有機相以飽和氯化鈉水溶液洗滌，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而過濾去除乾

燥劑，最且於減壓下加以濃縮乾燥。得到粗產物質，其以管柱色層分析法(中性鋁，2%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：51%。

**第 6 階段：1-苯甲基-N,N-二甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺
(1-benzyl-N,N-dimethyl-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-amine)**

於 0°C 下將一由 1-苯甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸甲酯)(500 毫克，1.470 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由氫化鋁鋁(LAH)(112 毫克，2.94 毫莫耳)於無水四氫呋喃(10 毫升)組成之懸浮溶液中。將該形成之溶液回流 1 小時。接著將該反應混合物冷卻至 0°C，並以飽和硫酸鈉水溶液止息。然後經由矽藻土鋪墊過濾之且將該殘留物以乙酸乙酯洗滌。於減壓下將濾液蒸發至乾燥，而該粗產物以管柱色層分析法(中性鋁，2%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：73%。

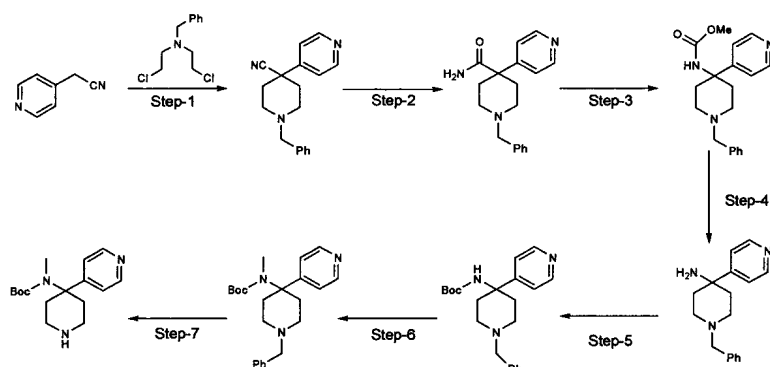
**第 7 階段：N,N-二甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺
(N,N-dimethyl-4-(pyridin-3-yl)piperidine-4-amine)(胺化合物 A44)**

將氫氣充入一由 1-苯甲基-N,N-二甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺(300 毫克，1.013 毫莫耳)溶於甲醇(100 毫升)所組成之溶液中為時 10 分鐘，然後分別加入 20%之氫氧化鈉(23 毫克)及醋酸(0.075 毫升)。讓該反應混合物真空且於氫氣下(氣球)攪拌 1 小時。經由矽藻土鋪墊過濾該混合物，並用乙醇洗滌之。濾液於減壓下加以濃縮，以分離得到所要純質形式之化合物，其於無進一步純化而被使用於下一步驟中。

產率：98%。

胺化合物 AM45 之合成：

4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸三級-丁基甲酯



第 1 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-腈
(1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidine-4-carbonitrile)

於氫氣之下及 25°C 下將 2-(吡啶-3-基)乙腈 (2-(pyridin-3-yl)acetonitrile) 之氫氯酸鹽 (1.8 公克, 0.0152 莫耳) 加至一由無水且經研磨成粉末之氫氧化鉀 (4.2 公克) 於無水甲苯 (50 毫升) 所組成之懸浮溶液。將形成之反應混合物冷卻至 0°C，然後於該混合物中加入苯甲基-二-(2-氯乙基)-胺 (benzyl-bis-(2-chloroethyl)-amine) (4.2 公克, 0.0182 莫耳)，接著再加入 18-冠-6 (18-crown-6) (1 公克)。讓該混合物回流 2 小時。然後用碎冰使反應止息，並以二氯甲烷萃取。有機層以水 (2 次) 及飽和氯化鈉水溶液洗滌，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，過濾去除乾燥劑，且於減壓下加以濃縮乾燥得到粗產物質，其以管柱色層分析法 (100 至 200 篩孔矽膠, 3% 甲醇二氯甲烷溶液) 純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：49%。

第 2 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-醯胺
(1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidine-4-carboxamide)

將氫氧化鉀(3.02 公克)加至一被攪拌，由 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-腈(3.0 公克，10.8 毫莫耳)溶於乙醇：水混合液(92 毫升，1:1)所組成之溶液中，然後將該混合物回流 7 小時。將溶劑於減壓下蒸發，並使其與甲苯共蒸發。該粗產物以管柱色層分析法(中性鋁，2%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：53%。

**第 3 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸甲酯
(methyl 1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate)**

將氟化鉀/氧化鋁(KF/Al₂O₃)(12.70 公克)及 4%次氯酸鈉水溶液(18.36 毫升)加至一被攪拌，由 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-醯胺(1.7 公克，5.743 毫莫耳)溶於甲醇 (60 毫升)所組成之溶液中。將該混合物於 25°C 下攪拌 4 小時。將固體物質過濾去除，並用甲醇洗滌。將甲醇部份於減壓下蒸發得到粗產物質，其以管柱色層分析法(中性鋁，0.5%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之純質形式化合物。

產率：74%。

**第 4 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺
(1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-amine)**

將 60%之氫氧化鉀溶液加至一由被攪拌，由 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸甲酯(1.4 公克，4.307 毫莫耳)溶於甲醇所組成之溶液中。然後將該形成之反應混合物回流 9 小時。將該混合物蒸發至乾燥。且粗產物以管柱色層分析法(中性鋁，0.5%甲醇二氯甲烷溶液)加以純化。

產率：65%。

第 5 階段：1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸三級-丁

酯(tert-butyl 1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate)

於 0°C 下及氬氣之下將一由 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺 (750 毫克, 2.796 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(15 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由 50%氫化鈉(669 毫克, 13.95 毫莫耳)於無水四氫呋喃(15 毫升)所組成之懸浮溶液中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 30 分鐘, 然後再將該混合物冷卻至 0°C, 接著將二碳酸二-三級-丁酯((Boc)₂O)(0.697 毫升, 3.34 毫莫耳)以滴流方式加入。讓所生成之溶液加溫至 25°C, 然後於此溫度下攪拌 48 小時。將該反應混合物冷卻至 0°C, 並以碎冰止息, 以乙酸乙酯稀釋, 以飽和氯化鈉水溶液洗滌, 並以硫酸鈉乾燥去除其水分, 過濾去除乾燥劑, 且於減壓下加以濃縮乾燥得到之粗產物, 其以管柱色層分析法(中性鋁, 0.25%甲醇二氯甲烷溶液)加以純化。

產率: 48.5%。

第 6 階段: 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯 (tert-butyl 1-benzyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate)

於 0°C 下將一由 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸三級-丁酯(500 毫克, 1.362 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液以滴流方式加至一由氫化鈉(261 毫克, 5.448 毫莫耳)於無水四氫呋喃(10 毫升)組成之懸浮溶液中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 30 分鐘, 然後再將其冷卻至 0°C, 接著以滴流方式將甲基碘(methyl iodide)(0.254 毫升, 4.086 毫莫耳)加入。讓該生成之反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。然後將該反應混合物冷卻至 0°C, 並以碎冰止息, 繼而以乙酸乙酯稀釋。該混合物接著以飽和氯化鈉水溶液洗滌, 並以硫酸鈉乾燥去除其水分, 繼而過濾去除乾燥

劑，且於減壓下加以濃縮乾燥得到粗產物質，其以管柱色層分析法(中性鋁，0.5%甲醇二氯甲烷溶液)純化後分離得到所要之化合物。

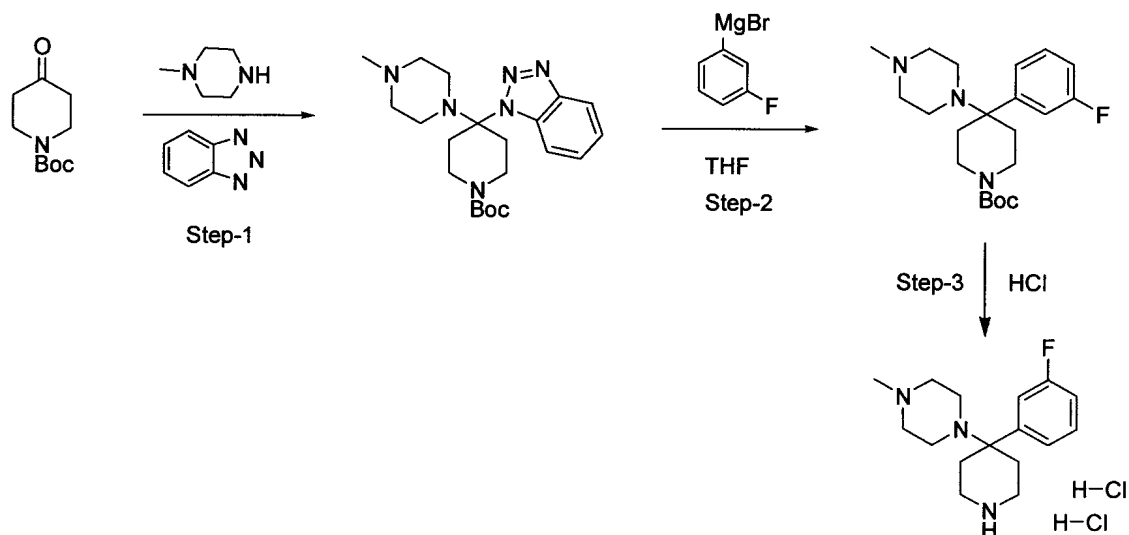
產率：38%。

第 7 階段：4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸三級-丁基甲酯 (tert-butyl methyl(4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-yl)carbamate)(胺化合物 A45)

用氫氣將一由 1-苯甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯(200 毫克，0.524 毫莫耳)溶於甲醇(30 毫升)所組成之溶液脫除空氣為時 10 分鐘，然後分別加入 20%之氫氧化鈉(96 毫克)及醋酸(0.075 毫升)。讓該反應混合物真空，且使用氫氣球於氫氣下攪拌 1 小時。經由矽藻土鋪墊過濾該反應混合物，並用乙醇洗滌。濾液於減壓下加以濃縮，以分離得到所要純質形式之化合物，其於無進一步純化而被使用於下一步驟中。

產率：86%。

胺化合物 AM46 之合成：1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪二氫氯酸鹽 (1-(4-(3-fluorophenyl)piperidin-4-yl)-4-methylpiperazine dihydrochloride)



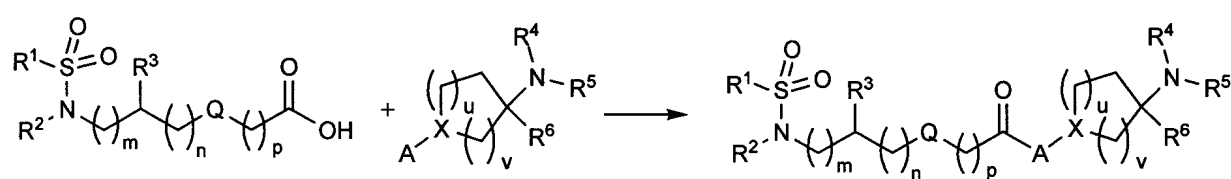
第 1 階段：將 N-Boc 哌啶酮(N-Boc piperidone) (15 毫莫耳)、N-甲基哌嗪(N-methylpiperazine) (1 克當量)及 1-H-苯並三唑 (1 克當量)置入苯 (60 毫升)並回流 16 小時以共蒸發移除水分，其中使用 Dean-Stark 水分離器。然後於減壓下將溶劑蒸發，且所得到之粗產塊直接使用於下一步驟中。

產率：86%(粗產物)。

第 2 階段：於 0°C 下將溶於無水四氫呋喃中之由步驟 1 所得到之苯並三唑反應產物(12 毫莫耳)以滴流方式加至一 Grignard 試劑 (60 毫莫耳)之四氫呋喃溶液中且讓該生成之反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時(以 TLC 監控)。將其冷卻至 0°C，並以飽和氯化銨水溶液止息，且以乙酸乙酯萃取。有機層接連用水、飽和氯化鈉水溶液洗滌，及最後用硫酸鈉乾燥去除水分。將有機層於減壓下移除後得到之粗產物利用管柱色層分析法(2%甲醇二氯甲烷溶液)純化之。產率：30%。

第 3 階段：於 0°C 下將由步驟 2 所得到受 boc 保護之胺化合物 (25.8 毫莫耳)溶解於甲醇/四氫呋喃混合液(126 毫升，1:1)中，並將之冷卻至 0°C。於此溫度下，將乙醯氯(acetyl chloride)(129 毫莫耳)加入。於室溫下攪拌該反應混合物 3 小時(以 TLC 監控)。當反應完成後，將溶劑於減壓下蒸發得到所要之產物。產率：108%。

平行合成方法



(等式，方法 1、2 及 4)

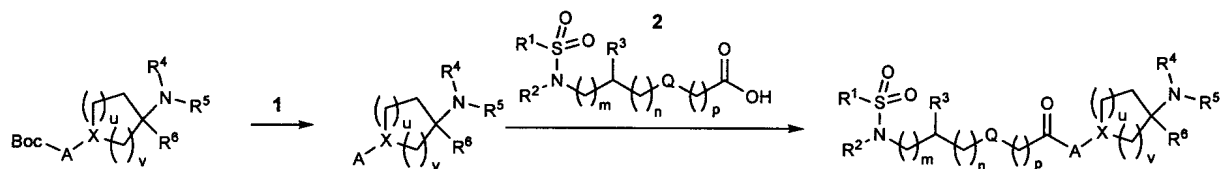
方法 1

將酸溶液(0.05M 之二氯甲烷溶液，2 毫升)加至 105 微莫耳之 1,1'-羰基二咪唑(CDI)溶液(0.105M 之二氯甲烷溶液，1 毫升)中，並於室溫下將該混合物搖盪 1 小時。然後於室溫下將 100 微莫耳之胺化合物溶液(0.1M 之二氯甲烷溶液)加入，並於室溫下繼續搖盪將該混合物 12 小時。接著將 3 毫升之水加入該反應混合物中，並將該混合物搖盪 15 分鐘且將有機相分離收集。於經過蒸餾去除溶劑之後，該粗產物利用液相層析-質譜分析法(LC-MS)被加以分析，並利用高效能液體層析儀(HPLC)被加以純化。

方法 2

於攪拌之下，將該特別之胺化合物(50 至 70 毫克，1.2 克當量)，其被溶解於二氯甲烷(3 毫升/毫莫耳)中、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(1.5 克當量)、1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBT)(1 克當量)及二異丙基乙胺(DIPEA)(2 克當量)加至一由該酸化合物(50 毫克，1 克當量)溶於二氯甲烷(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。當反應結束時，粗產物經由管柱色層分析法所純化(Biotage 平行純化系統)。

方法 3



第 1 階段：於 0°C 下，將三氟乙酸(TFA) (20%二氯甲烷溶液，5 毫升/毫莫耳)加至受 Boc-保護之胺化合物(1 克當量)中。將反應混合物加溫至 25°C，並於此溫度下攪拌 3 小時(以 TLC 監控)。接著將溶劑完全移除，並使其完全乾燥以去除殘留之三氟乙酸。粗

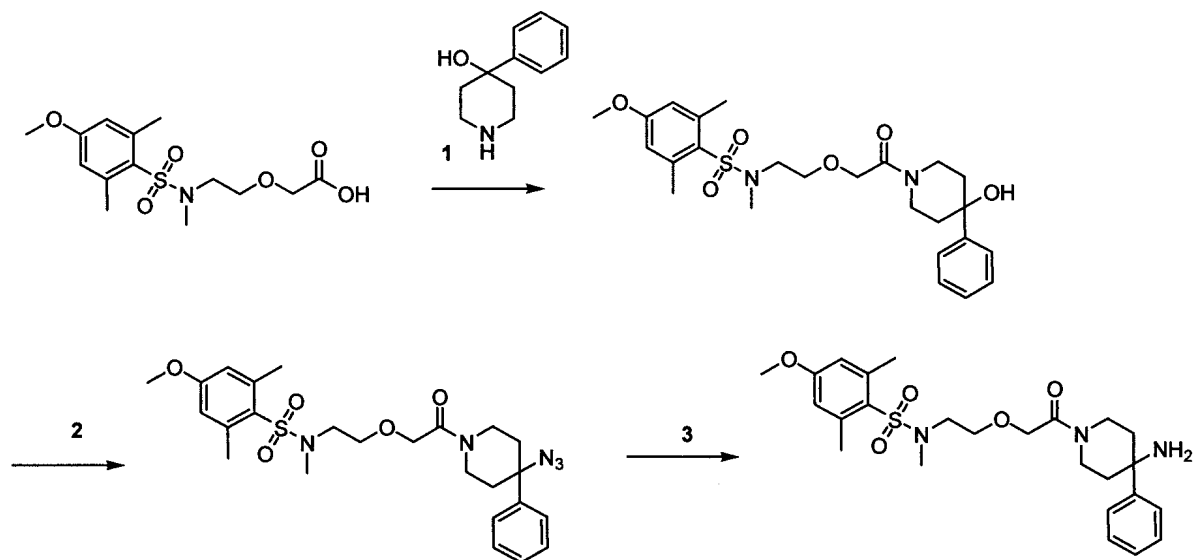
產物於無進一步被純化下被使用。

第 2 階段：將 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI) (1 克當量)、1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBt) (0.7 克當量)及二異丙基乙胺(DIPEA) (2 克當量)加至一由酸單元(0.7 克當量)溶於二氯甲烷(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，並於 25°C 下攪拌 15 分鐘。於另外一反應容器中，將溶於二氯甲烷(2 毫升/毫莫耳)中之受 Boc 保護之胺化合物(1 克當量)冷卻至 0°C，並加入二異丙基乙胺(DIPEA) (2.5 克當量)。將由該方式得到之溶液加至酸單元之溶液中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 16 小時，然後以二氯甲烷稀釋。有機相則接連以氯化銨水溶液、碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，並濃縮乾燥之。粗產物以 Biotage 平行純化系統被加以純化。

方法 4

將 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI) (1 克當量)、1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBt) (0.7 克當量)及二異丙基乙胺(DIPEA) (2 克當量)加至一由酸單元(0.7 克當量)溶於二氯甲烷(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，並於 25°C 下攪拌該混合物 15 分鐘。然後將溶解於二氯甲烷(2 毫升/毫莫耳)中之胺單元(1 克當量)加入。於 25°C 下攪拌該反應混合物 16 小時，然後以二氯甲烷稀釋。所產生之有機相則接連以氯化銨水溶液、碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機相再以硫酸鈉乾燥去除其水分並濃縮乾燥。該粗產物以 Biotage 平行純化系統被加以純化。

範例 196：N-(2-(2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺之製備
(N-(2-(2-(4-amino-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-oxoethoxy)ethyl)-4-methoxy-N,2,6-trimethylbenzenesulfonamide)



第 1 階段：將一由酸化合物 AC1 (4.00 公克，12.1 毫莫耳)、4-苯基哌啶-4-醇(4-phenylpiperidin-4-ol)(2.14 公克，12.1 毫莫耳)、二異丙基乙胺(DIPEA)(4.0 毫升，24 毫莫耳)及 1-羥基-7-偶氮苯並三氮唑(HOAt)(165 毫克，1.21 毫莫耳)於二氯甲烷(250 毫升)中所組成之懸浮溶液冷卻至 0°C，然後於該溶液中加入 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(2.76 公克，14.48 毫莫耳)，並首先於 0°C 下攪拌該混合物 30 分鐘，接著於室溫下隔夜攪拌該混合物。接著以 1M 鹽酸(每次 100 毫升)及飽和氯化鈉溶液萃取有機相三次，並以硫酸鈉乾燥去除其水分，過濾去除乾燥劑且濃縮乾燥。粗產物則以管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/7M 氨甲醇溶液，98:2)被加以純化。

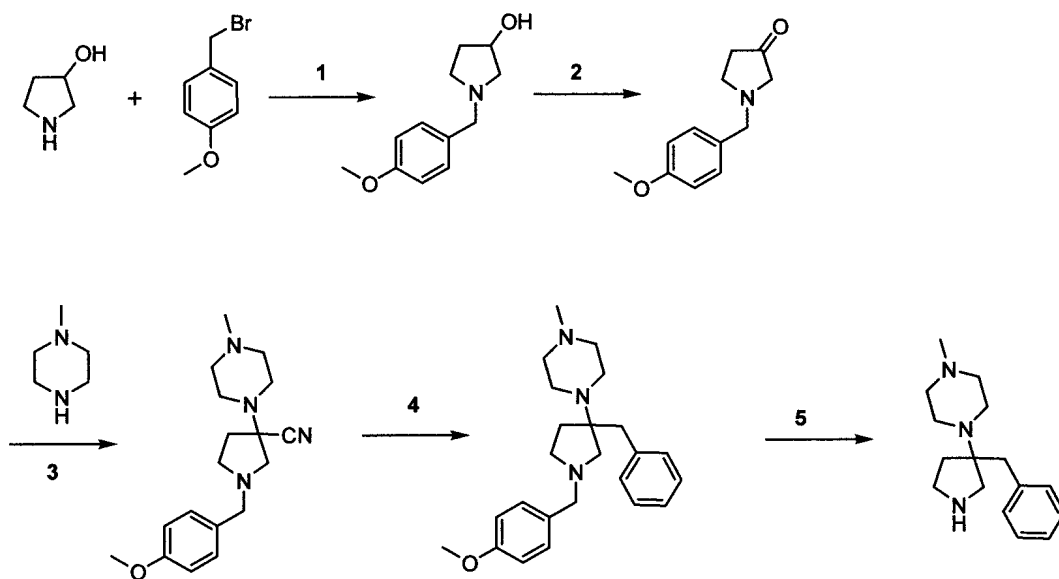
第 2 階段：疊氮三甲基矽烷(trimethylsilyl azide)(11.07 毫升，83.4 毫莫耳)加至一由該醇化合物(4.09 公克，8.34 毫莫耳)及三氟化硼乙醚(BF₃Et₂O)(2.12 毫升，16.7 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液中。將該反應溶液加熱至 40 至 45°C，然後於此溫度下隔夜攪拌該混合物。於該混合物中再加入疊氮三甲基矽烷(5.53 毫升，41.7 毫莫耳)，然後於 40 至 45°C 下繼續攪拌該混合物

8 小時。接著再加入疊氮三甲基矽烷(5.53 毫升, 41.7 毫莫耳), 然後於 40 至 45°C 下隔夜攪拌該混合物。於經過冷卻之後, 先用氯化銨水溶液洗滌有機相, 再以硫酸鈉乾燥去除水分, 且濃縮乾燥。所得到之殘留物重新被溶解於無水酒精二次, 並將該混合物濃縮。將該粗產物儲存於冷凍器中, 並於無進一步純化下使用於下一階段中。

第 3 階段: 將一疊氮(azide)化合物(4.71 公克, 最大 8.34 毫莫耳)溶於乙醇(100 毫升)所組成之溶液首先充入氮氣。然後將披鉍木炭(Pd(C))(10%, 444 毫克, 0.42 毫莫耳)加入該溶液中, 並於氮氣之下攪拌該反應混合物 7 小時。將該反應混合物再度充入氮氣 20 分鐘, 然後以矽藻土過濾之。將過濾用之矽藻土用乙醇洗滌, 並將濾液於減壓下濃縮乾燥。隔日, 將殘留物重新溶解於乙醇(100 毫升)中, 並將該混合物充入氮氣 10 分鐘。然後將披鉍木炭(Pd(C))(10%, 444 毫克, 0.42 毫莫耳)加入該混合物中, 並於氮氣之下攪拌該反應混合物 5 小時。將該反應混合物再度充入氮氣 10 分鐘, 然後以矽藻土過濾之。將過濾用之矽藻土用乙醇洗滌, 並將濾液於減壓下濃縮乾燥。所得到之粗產物以管柱色層分析法(矽膠, 乙酸乙酯/二氯甲烷 1:1→二氯甲烷→二氯甲烷/7M 氮甲醇溶液 95:5)被加以純化。

範例 197: N-(2-(2-(3-苯甲基-3-(4-甲基哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺之製備
(N-(2-(2-(3-benzyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethoxy)ethyl)-4-methoxy-N,2,6-trimethylbenzenesulfonamide)

1-(3- 苯 甲 基 吡 咯 烷 -3 基)-4- 甲 基 哌 嗪
(1-(3-benzylpyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperazine)之製備



第 1 階段：將一由 DL-3-吡咯烷醇(2.83 公克，32.5 毫莫耳)、對-甲氧基溴甲苯(p-methoxybenzyl bromide)(6.53 公克，32.5 毫莫耳)及碳酸鉀(13.49 公克，97.6 毫莫耳)於丙酮(100 毫升)中所組成之懸浮溶液於回流下攪拌 90 分鐘。過濾該反應混合物，並將濾液於減壓下濃縮乾燥。該粗產物於無進一步純化下被使用於下一階段中。

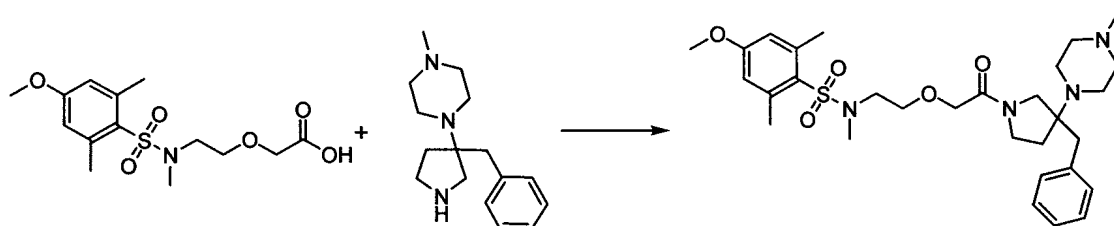
第 2 階段：將三氧化硫-吡啶(SO₃-pyridine)(15.52 公克，97.5 毫莫耳)分成數個部份加至一由第 1 階段所得到之醇化合物(最大 32.5 毫莫耳)、三乙胺(27.1 毫升，195 毫莫耳)及二甲基亞砷(DMSO)(23 毫升，325 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)所組成之溶液中，然後於室溫下攪拌該反應混合物 3 小時。於混合物中加入飽和氯化銨水溶液(100 毫升)。於分離二相之後，將水相用二氯甲烷萃取一次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下被濃縮乾燥。該粗產物以管柱色層分析法(矽膠，庚烷/乙酸乙酯 2:1)被加以純化。

第 3 階段：將一酮化合物(2.62 公克，12.8 毫莫耳)及 1-甲基哌

嗪(1-methylpiperazine) (1.28 公克，12.8 毫莫耳)於鹽酸水溶液(pH 值 3.5，5 毫升)中所組成之懸浮溶液於室溫下攪拌 5 小時。接著加入氰化鉀(875 毫克，13.44 毫莫耳)，然後將該混合物於室溫下隔夜攪拌。加入乙酸乙酯(50 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(50 毫升)，接著以乙酸乙酯(50 毫升)萃取水相。合併之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其濃縮乾燥。殘留物被溶解於二氯甲烷中二次以上，並將該混合物濃縮乾燥。粗產物於無進一步純化下被繼續使用。

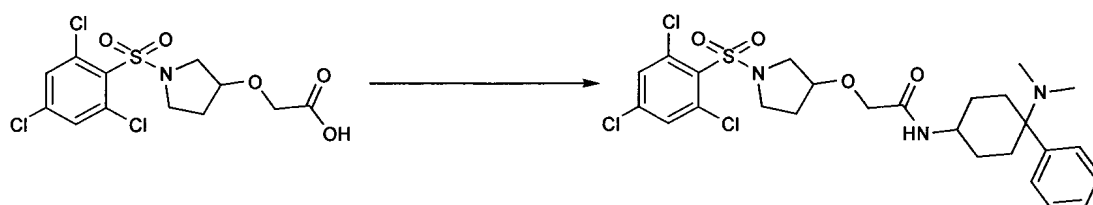
第 4 階段：該反應係進行於氮氣之下。將一由苯甲基溴化鎂(benzylmagnesium bromide)溶於四氫呋喃(20 重量百分比，24 公克，31.8 毫莫耳)所組成之溶液冷卻至 0°C 且以滴流方式將一腈化合物(2.0 公克，6.4 毫莫耳)溶於四氫呋喃(15 毫升)所組成之溶液於大約 30 分鐘之時間加至該溶液中。於室溫下隔夜攪拌該反應溶液。當反應結束時，將飽和氯化銨水溶液(50 毫升)及水(50 毫升)加至該混合物中。用乙酸乙酯萃取混合物三次(每次 50 毫升)，並以硫酸鈉乾燥去除水分，且於減壓下濃縮乾燥。所得到之粗產物以管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/7M 氯甲醇溶液，98:2)被加以純化。

第 5 階段：於回流下，將氯甲酸 1-氯乙酯(1-chloroethyl chloroformate) (681 微升，6.31 毫莫耳)加至一由對-甲氧基苯甲胺(p-methoxybenzylamine) (7.479 毫克，1.26 毫莫耳)溶於二甲氧基乙烷(DME)(10 毫升)所組成之溶液中，並將該混合物於回流下繼續加熱 90 分鐘。將所得到之溶液濃縮至乾燥，殘留物再度被溶解於二甲基醛醚中，並濃縮該混合物。殘留物重新溶解於甲醇中，並攪拌該混合物 60 分鐘，然後將其於真空下濃縮。粗產物於無純化下被繼續使用。



將一由上文反應式中之胺化合物(最大 1.26 毫莫耳)、羧酸化合物 AC1 (418 毫克, 1.26 毫莫耳)及二異丙基乙胺(DIPEA)(625 微升, 3.78 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液冷卻至 0°C。然後將 1-羥基-7-偶氮苯並三氮唑(HOAt)(18 毫克, 0.13 毫莫耳)及 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(289 毫克, 1.51 毫莫耳)加入, 並於 0°C 下攪拌該反應混合物 30 分鐘, 接著再於室溫下隔夜攪拌。用二氯甲烷(50 毫升)稀釋該混合物, 並以飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。接著以硫酸鈉乾燥去除水分, 並於減壓下濃縮乾燥。所得到之粗產物先以管柱色層分析法(矽膠, 二氯甲烷/7M 氯甲醇溶液 98:2), 再以製備型液相層析質量光譜儀(LCMS)加以純化。將所得到之化合物重新溶解於乙酸乙酯(25 毫升)中, 並將混合物過濾, 且將濾液濃縮至乾燥。殘留物再次被溶解於乙酸乙酯(50 毫升)中。將該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌二次(每次 50 毫升), 接著以硫酸鈉乾燥去除其水分, 並於減壓下將其乾燥濃縮。

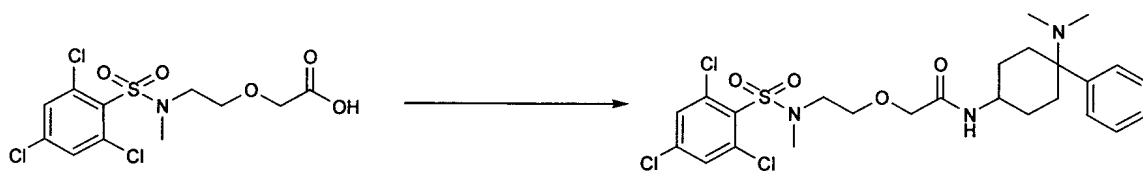
範例 198: N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺 (N-(4-(dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl)-2-(1-(2,4,6-trichlorophenylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy)acetamide)



將 N,N'-羰基二咪唑(N,N'-carbonyldiimidazole)(164 毫克, 1.02 毫莫耳)加至一由上文反應式中之羧酸化合物 **AC18** (331 毫克, 0.85 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液中, 然後於室溫下攪拌該混合物 1 小時。接著於該混合物中加入一由 N1,N1-二甲基-1-苯環己烷-1,4-二胺(N1,N1-dimethyl-1-phenylcyclohexane-1,4-diamine) **AM15** (205 毫克, 0.94 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液, 然後於室溫下隔夜攪拌該混合物。接著將該混合物於真空下濃縮, 殘留物重新溶解於碳酸氫鈉水溶液中。用二氯甲烷萃取該混合物(3 x 20 毫升)。合併之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分, 且將其濃縮乾燥。殘留物經由快速色層分析法以氯仿/甲醇(95:5)而得到純化。產率: 190 毫克, 37%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.30-1.55 (m, 6H); 1.55-1.80 (m, 2H); 1.93 (s, 6H); 1.95-2.13 (m, 2H); 2.58 (br d, 2H, $J = 11.6$ Hz); 3.45 (dd, 2H, $J = 9.6, 4.6$ Hz); 3.59 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz); 3.83 及 3.84 (2s, 2H); 4.18 (m, 1H); 7.17-7.40 (m, 5H); 7.54 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); 7.90 (2H, s)。

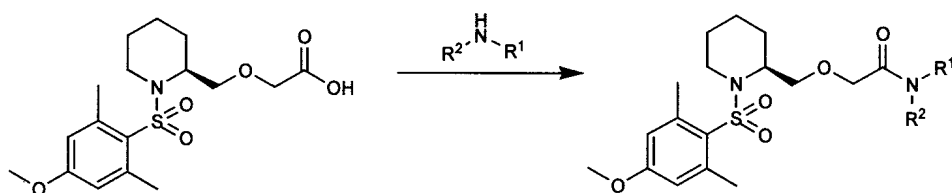
範例 199: N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲 苯 磺 醯 胺 基) 乙 氧 基) 乙 醯 胺
(N-(4-(dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl)-2-(2-(2,4,6-trichloro-N-methylphenylsulfonamido)ethoxy)acetamide)



將 N,N'-羰基二咪唑(N, N'-carbonyldiimidazole)(154 毫克, 0.95 毫莫耳)加至一由上文反應式中之羧酸化合物 **AC3** (298 毫克, 0.79 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液中, 然後於室溫下攪拌該混合物 1 小時。接著於該混合物中加入一由 N1,N1-二甲基-1-苯環己烷-1,4-二胺 (N1,N1-dimethyl-1-phenylcyclohexane-1,4-diamine) **AM15** (190 毫克, 0.87 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)所組成之溶液, 然後於室溫下隔夜攪拌該混合物。將該混合物於真空下濃縮後, 殘留物重新溶解於碳酸氫鈉水溶液中。用二氯甲烷萃取該混合物(3 x 20 毫升)。合併之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分, 且將其濃縮乾燥。殘留物經由快速色層分析法以氯仿/甲醇(95:5)得到純化。產率: 296 毫克, 65%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.41-1.59 (m, 4H); 1.69 (q, 2H, $J = 10.9$ Hz); 1.77 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz); 1.92 (s, 6H); 2.57 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz); 2.90 (s, 3H); 3.49 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz); 3.61 (t, 3H, $J = 5.3$ Hz); 3.84 (s, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.30-7.38 (m, 4H); 7.51 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz); 7.90 (s, 2H)。

由(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸 ((S)-2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)methoxy)acetic acid)製備個別物質:



範例 200

(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
 ((S)-2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl) methoxy)-N-methyl-N-(2-(4-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl) ethyl)acetamide)

將(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸 ((S)-2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl) methoxy)acetic acid) (1 克當量)溶解於二氯甲烷(5 毫升/毫莫耳)中。冷卻該溶液，然後於 0°C 下將二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)(2.5 克當量)、1-羥基苯並三唑水合物(1-hydroxybenzotriazole hydrate)(1 克當量)及 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(1.5 克當量)加至該溶液中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 15 分鐘。再次冷卻該反應混合物，然後於 0°C 下將 N-甲基-2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙胺(N-methyl-2-(4-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)ethanamine)(胺化合物 AM32, 1.2 克當量)加至該溶液中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 16 小時。用二氯甲烷稀釋該混合物，繼而以飽和之氯化銨水溶液、飽和之氯化鈉水溶液及飽和之碳酸鈉水溶液洗滌，然後再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。接著以硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，繼而將其於真空下濃縮乾燥。該粗產物乃經由管柱色層分析法(矽膠，2%甲醇之二氯甲烷溶液)而得到純化。

產率：53%，黃色，微細結晶。

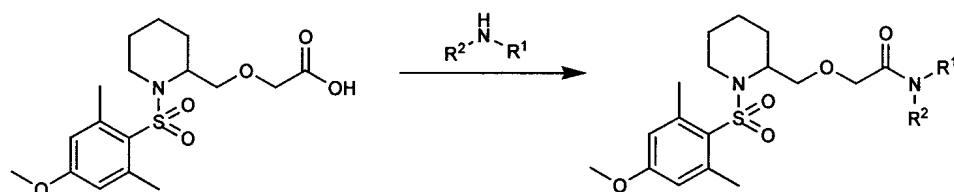
質量光譜，留滯時間(R_t) = 4.1 分鐘， $m/z = 640.3[MH]^+$

下表中所列舉之諸範例化合物係依據範例 200 所述之方法由

(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸與相對應之胺化合物(R^1R^2NH)相互反應製備而得。

範例號碼		胺化合物(R^1R^2NH)	產率(%)	質量光譜, m/z (MH^+)
201		2-(4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-苯環己基)-N-甲基乙胺 AM41 (依照胺化合物 AM32 所合成)	30	$R_t = 3.7$ 分鐘, $m/z = 626.2$ $[MH]^+$

由 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸 (2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)methoxy)acetic acid) (酸化合物 AC9)製備個別物質：



範例 202

1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮氫氯酸鹽 (1-(4-(dimethylamino)-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)methoxy)ethanone hydrochloride)

將 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸 (2-((1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenylsulfonyl)piperidin-2-yl)methoxy)acetic acid)(酸化合物 AC9)(1 克當量)溶解

於二氯甲烷(5 毫升/毫莫耳)中。冷卻該溶液，然後於 0°C 下將二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)(2.5 克當量)、1-羥基苯並三唑水合物(1-hydroxybenzotriazole hydrate)(1 克當量)及 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(1.5 克當量)加至該溶液中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 15 分鐘。再次冷卻該反應混合物，然後於 0°C 下將 N,N-二甲基-4-苯基哌啶-4-胺(N,N-dimethyl-4-phenylpiperidin-4-amine)(胺化合物 AM1, 1.2 克當量)加至該溶液中。將冰浴移開，並於室溫下攪拌該反應混合物 16 小時。用二氯甲烷稀釋該混合物，繼而以飽和之氯化銨水溶液、飽和之氯化鈉水溶液、飽和之碳酸鈉水溶液洗滌該混合物，再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌之。接著以硫酸鈉乾燥去除合併有機相之水分，繼而將其於真空下濃縮乾燥。該粗產物乃經由管柱色層分析法(矽膠，2%甲醇之二氯甲烷溶液)而得到純化。氫氯酸鹽係由(dioxane)溶液沉澱而來，該溶液為氫氯酸之溶液(飽和)。

產率：48%，黃色，微細結晶。

質量光譜，留滯時間(R_t) = 3.2 分鐘， $m/z = 558.1[MH]^+$

下表中所列舉之諸範例化合物係依據範例 202 所述之方法由 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酸(酸化合物 AC9)與相對應之胺化合物(R^1R^2NH)相互反應製備而得。

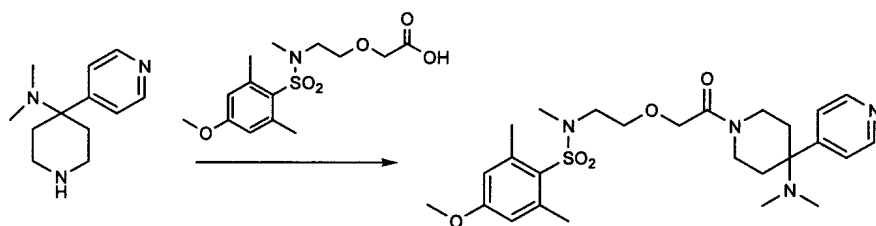
範例 號碼	胺化合物 (R^1R^2NH)	產率(%)	質量光譜， m/z (MH^+)
203	N,N-二甲基-4-(3-(甲胺基)丙基)-1-苯基環己胺 AM38	79	$R_t = 4.1$ 分鐘， $m/z = 628.3$ $[MH]^+$

204		3-(4-(3- 氟 苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺 AM39	30	$R_t = 4.0$ 分鐘， $m/z = 672.2$ $[MH]^+$
205		3-(4-(氮雜環庚烷-1-基)-4-(3- 氟 苯基)環己基)-N-甲基丙-1-胺 AM42*	27	$R_t = 3.9$ 分鐘， $m/z = 640.2$ $[MH]^+$

*該胺化合物之合成係依照合成 3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-N-甲基丙-1-胺(使用於製備範例化合物 204)之方法進行。

範例 206：

N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
(N-(2-(2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridine-4-yl)piperidin-1-yl)-2-oxoethoxy)ethyl)-4-methoxy-N,2,6-trimethylbenzenesulfonamide)



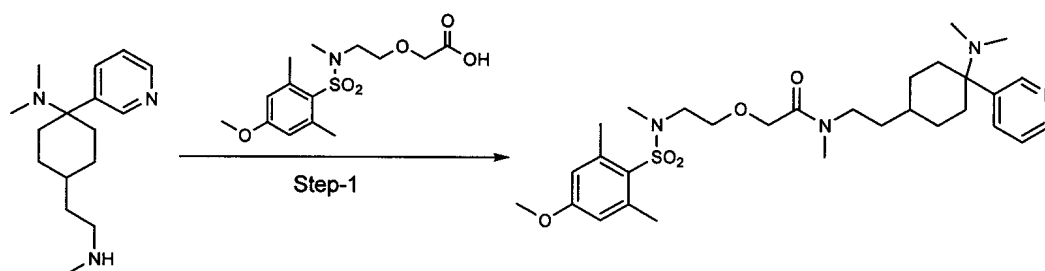
於 0°C 下將二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)(2.5 克當量)、1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBT)(1 克當量)及 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(1.5 克當量)加至一由 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸(2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)-acetic acid)(AC1) (0.406 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之

溶液中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 15 分鐘，然後再次冷卻該反應混合物至 0°C，將 N,N-二甲基-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-胺 (N,N-dimethyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-amine) (1.1 克 當量)(AM40)加入且於 25°C 下攪拌該反應混合物 16 小時。用二氯甲烷(30 毫升)稀釋該混合物，繼而以飽和之氯化銨水溶液、飽和之氯化鈉水溶液、飽和之碳酸鈉水溶液洗滌，然後再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌之。接著以硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，且於真空下濃縮乾燥。該粗產物乃經由管柱色層分析法(中性氧化鋁，2% 甲醇之二氯甲烷溶液)純化。

產率：30%。

質量光譜，留滯時間(R_t) = 2.5 分鐘， $m/z = 519.2[MH]^+$

範例 207： N-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺 (N-(2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridin-3-yl)cyclohexyl)ethyl)-2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)-N-methylacetamide)



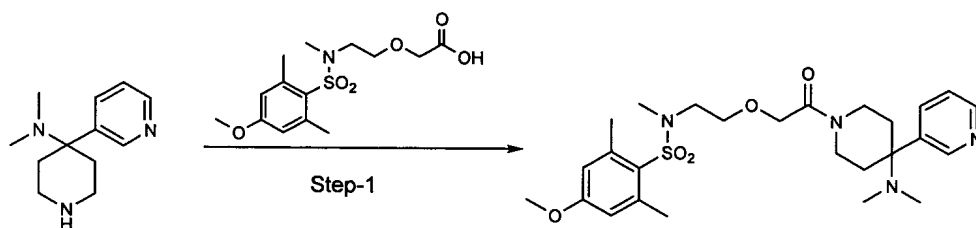
第 1 步驟： N-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺 (N-(2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridin-3-yl)cyclohexyl)ethyl)-2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)-N-methylacetamide)(範例 207)

於 0°C 下，將二異丙基乙胺(diisopropyl ethylamine)(0.085 毫升，0.4905 毫莫耳)加至一由 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸 (2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)acetic acid)(羧酸 S1)(76 毫克，0.1962 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，緊接在後加入 1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBT)(27 毫克，0.1962 毫莫耳)及 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(57 毫克，0.2943 毫莫耳)。將所生成之溶液於 25°C 下攪拌 15 分鐘，然後再度將其冷卻至 0°C，並將溶解於二氯甲烷(3 毫升)中之 N,N-二甲基-4-(2-(甲胺基)乙基)-1-(吡啶-3-基)環己胺 (N,N-dimethyl-4-(2-(methylamino)ethyl)-1-(pyridin-3-yl)cyclohexamine)(85 毫克)加入該反應混合物中。讓該反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。用二氯甲烷(30 毫升)稀釋該混合物，繼而以飽和之氯化銨水溶液、飽和之氯化鈉水溶液及飽和之碳酸鈉水溶液洗滌該混合物，最後再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，且於減壓下蒸發至乾燥而產生粗產物。該粗產物質經由管柱色層分析法之純化而產生所要之產物。

產率：44%。

質量光譜，留滯時間(R_t) = 2.5 分鐘， $m/z = 505.4$ $[MH]^+$

範例 208： N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
(N-(2-(2-(4-(dimethylamino)-4-(pyridin-3-yl)-piperidin-1-yl)-2-oxoethoxy)ethyl)-4-methoxy-N,2,6-trimethylbenzenesulfonamide)



第 1 步驟：N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺(範例 208)

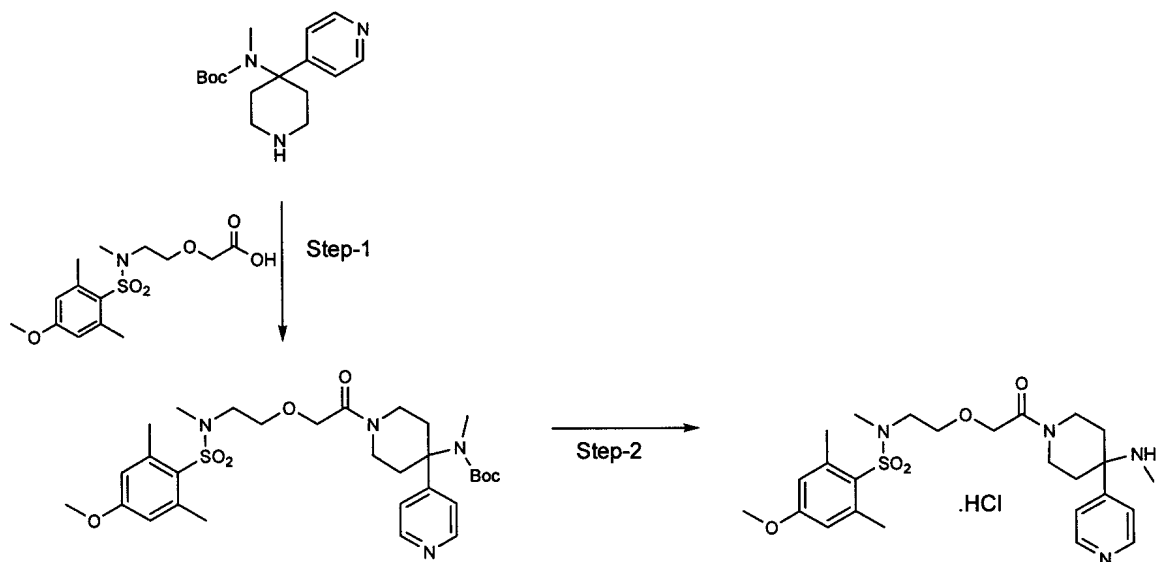
於 0°C 下，將二異丙基乙胺(diisopropyl ethylamine)(0.336 毫升，0.487 毫莫耳)加至一由 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸 (2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)acetic acid)(羧酸 S1) (129 毫克，0.390 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，緊接在後加入 1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBT)(65.79 毫克，0.487 毫莫耳)及 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(140 毫克，0.730 毫莫耳)。將所生成之溶液於 25°C 下攪拌 15 分鐘，然後再度將其冷卻至 0°C，並將溶解於二氯甲烷及二甲基甲醯胺(DMF)(3 毫升及 2 毫升)中之 N,N-二甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺 (N,N-dimethyl-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-amine)(90 毫克)加入該反應混合物中。讓該混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。用二氯甲烷(30 毫升)稀釋該混合物，以飽和之氯化銨水溶液、飽和之氯化鈉水溶液及飽和之碳酸鈉水溶液洗滌該混合物，然後再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌之。接著以硫酸鈉乾燥去除水分，繼而將其於減壓下濃縮至乾燥。所得到之粗產物乃經由管柱色層分析法(中性氧化鋁，0.5%甲醇之二氯甲烷溶液)純化。

產率：30%。

質量光譜，留滯時間(R_t) = 2.8 分鐘， m/z = 575.4[MH]⁺

範例 209：4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(甲胺基)-4-(吡啶

-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺氫氯酸鹽
(4-methoxy-N,2,6-trimethyl-N-(2-(2-(4-(methylamino)-4-(pyridin-4-yl)-piperidin-1-yl)-2-oxoethoxy)ethyl)benzenesulfonamide hydrochloride)



第 1 步驟：1-(2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯
(tert-butyl 1-(2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)acetyl)-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate)

於 0℃ 下，將二異丙基乙胺(diisopropyl ethylamine)(0.316 毫
升，0.457 毫莫耳)加至一由 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)
乙氧基)乙酸(2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)
ethoxy)acetic acid)(羧酸 S1) (120 毫克，0.365 毫莫耳)溶於二氯甲
烷(10 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中，緊接在後加入 1-羥基-1 氫-
苯並三唑(HOBT)(61.74 毫克，0.457 毫莫耳)及 N-(3-二甲胺基丙
基)-N'-乙基-碳二亞胺(EDCI)(131 毫克，0.685 毫莫耳)。將所生成
之溶液於 25℃ 下攪拌 15 分鐘，然後再度將其冷卻至 0℃，並於此
溫度下將溶解於二氯甲烷及二甲基甲醯胺(DMF)(3 毫升)中之

4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基甲酸三級-丁基甲酯(tert-butyl methyl(4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-yl)carbamate)(130 毫克)加入。讓該反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。用二氯甲烷(30 毫升)稀釋該混合物，繼而以飽和之氯化銨水溶液、飽和之氯化鈉水溶液及飽和之碳酸鈉水溶液洗滌，然後再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥去除水分，且將其於減壓下濃縮至乾燥以得到之粗產物。該粗產物經由 BIOTAGE 管柱色層分析法(2% 甲醇之二氯甲烷溶液)之純化而產生所要之產物。

產率：14%。

第 2 步驟：4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺氫氯酸鹽(範例 209)

於冷卻之條件下，以滴流方式將二氧環己烷-鹽酸(dioxane-HCl)混合液加至一由 1-(2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-4-基(甲基)氨基甲酸三級-丁酯 (tert-butyl 1-(2-(2-(4-methoxy-N,2,6-trimethylphenylsulfonamido)ethoxy)acetyl)-4-(pyridin-4-yl)piperidin-4-yl(methyl)carbamate)溶於乙酸乙酯所組成之溶液中且將該混合物於室溫下攪拌 2 小時。於減壓下將溶劑蒸發，並與甲苯共蒸發(2 次)得到所要之產物。

產率：90%。

質量光譜，留滯時間(R_t) = 2.5 分鐘， m/z = 505.4[MH]⁺

下表中顯示範例化合物之合成方法(平行合成法)。

所合成之諸範例化合物(1)至(205)被分析，尤其藉助於其等之分子量。分子量皆由電噴霧電離質譜(ESI-MS)測得，其被摘要於下表中。

範例	名稱	方法	質量 (ESI-MS)
1	2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺	1	627.2
2	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-((1-(4-甲氧基苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	1	571.3
3	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-甲氧基苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺	1	589.3
4	N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	1	571.3
5	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺	1	571.3
6	N-(4-(二甲胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)-2-(2-(4-(甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	1	549.3
7	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-(甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	1	559.3
8	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N-乙基-4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	1	587.3

9	N-(4-(二甲胺基)-4-(4-氟苯甲基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	1	563.3
10	N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	1	559.3
11	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺	1	571.3
12	2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)乙醯胺	1	627.2
13	2-(2-(2,6-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺	1	569.2
14	N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺	1	571.3
15	N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺	1	653.2
16	N-(4-(氮雜環庚-1-烷基)-4-苯甲基環己基)-2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺	1	667.2
17	N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺	1	585.3

	鹽胺基)乙氧基)乙鹽胺		
18	N-(4- 苯 甲 基 -4-(哌 啶 -1- 基) 環 己 基)-2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 鹽 基) 吡 咯 烷 -3- 氧 基) 乙 鹽 胺	1	597.3
19	N-(4-(二 甲 胺 基)-4- 苯 環 己 基)-2-(2-(1-(4- 甲 氧 基 磺 鹽 基) 哌 啶 -2- 基) 乙 氧 基) 乙 鹽 胺	1	557.3
20	N-(4-(氮 雜 環 庚 -1- 烷 基)-4- 苯 甲 基 環 己 基)-2-(2-(4- 甲 氧 基 -N,2,6- 三 甲 苯 磺 鹽 胺 基) 乙 氧 基) 乙 鹽 胺	1	599.3
21	2-(2-(2,4- 二 氯 -N- 甲 苯 磺 鹽 胺 基) 乙 氧 基)-N-(4-(二 甲 胺 基)-4-(3- 氟 苯 基) 環 己 基) 乙 鹽 胺	1	559.2
22	2-(2-(2,4- 二 氯 -N- 甲 苯 磺 鹽 胺 基) 乙 氧 基)-N-(4-(二 甲 胺 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基) 乙 鹽 胺	1	569.2
23	N-(4-(二 甲 胺 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基)-2-(2-(2,4,6- 三 氯 -N- 甲 苯 磺 鹽 基) 乙 氧 基) 乙 鹽 胺	1	603.2
24	N-(4-(二 甲 胺 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基)-2-(2-(4- 甲 氧 基 -N,2,3,6- 四 甲 苯 磺 鹽 胺 基) 乙 氧 基) 乙 鹽 胺	1	573.3
25	N-(4-(二 甲 胺 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基)-2-(2-(N,2,4,6- 四 甲 苯 磺 鹽 胺 基) 乙 氧 基) 乙 鹽 胺	1	543.3
26	2-(2-(3,4- 二 氯 苯 磺 鹽 基)-1,2,3,4- 四	1	599.2

	氮異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙醯胺		
27	2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺	1	583.3
28	2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺	1	585.3
29	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(1-(均三甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺	1	555.3
30	2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)乙醯胺	1	569.2
31	N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N-甲基-3-(三氟甲基)苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	1	569.7
32	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺	3	653.4
33	N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	605.3
34	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基	3	599.3

	-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺		
35	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺	3	585.3
36	1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酮	4	629.2
37	N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	633.3
38	N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	633.3
39	N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺	3	613.4
40	N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙醯胺	3	623.3
41	4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺	4	572.3
42	N-(2-(2-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪	4	590.3

	-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N, 2, 6-三甲苯磺酰胺		
43	N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙酰胺	3	647.3
44	N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N, 2, 6-三甲苯磺酰胺	4	590.3
45	N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺	3	599.3
46	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)乙酰胺	3	667.4
47	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)乙酰胺	3	613.4
48	N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N, 2, 6-三甲苯磺酰胺	4	545.3
49	2-((1-(4-(甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮	4	612.3
50	1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-	4	585.3

	基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮		
51	2-((1-(4-(甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)乙酰胺	3	653.4
52	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基环己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺	3	601.4
53	N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)环己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺	3	587.3
54	N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺	4	517.3
55	N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺酰胺	4	624.3
56	N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺酰胺基)-3-苯丙酰胺	3	637.3
57	1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮	4	626.4
58	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基	3	627.4

	-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺		
59	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺	3	681.4
60	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺	3	639.4
61	N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺	3	685.3
62	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮	4	675.4
63	N-(2-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N, 2, 6-三甲苯磺醯胺	4	531.3
64	1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮	4	592.3
65	1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮	4	571.3

66	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)乙酰胺	3	625.4
67	1-4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮	4	630.3
68	N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺	3	653.4
69	4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-氧-2-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙基)苯磺酰胺	4	635.3
70	1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮	4	630.3
71	1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙酮	4	565.3
72	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯环己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺	3	573.3
73	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基环己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙	3	641.4

	醯胺		
74	N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺	3	651.4
75	1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮	4	557.3
76	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	621.3
77	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)乙酮	4	640.4
78	N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺	3	639.4
79	N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-3-苯丙醯胺	3	665.4
80	1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丙-1-酮	4	559.3
81	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺	3	613.4

82	N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺酰胺	4	596.3
83	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)丙基)乙酰胺	3	613.4
84	N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)环己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺	3	627.4
85	N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)丙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺	3	627.4
86	N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)环己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺酰胺基)-3-苯丙酰胺	3	611.3
87	4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺酰胺	4	600.3
88	N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺	3	667.4
89	N-甲基-3-(萘-2-磺酰胺基)-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲	3	637.3

	基)-3-苯丙醯胺		
90	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺	3	597.3
91	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺	3	641.4
92	N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙醯胺	3	609.3
93	N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	647.3
94	N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	619.3
95	N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	607.3
96	N-(3-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺	4	614.3
97	1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮	4	551.2

98	N-(3-氧-1-苯基-3-(4-苯基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基) 萘-2-磺酰胺	4	659.3
99	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-苯基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	4	663.3
100	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-苯基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮	4	733.2
101	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基环己基)乙基)-N-甲基乙酰胺	3	699.3
102	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基环己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺酰胺基)-3-苯丙酰胺	3	625.3
103	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮	4	688.2
104	N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺	3	711.3
105	N-(3-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-	4	569.3

	基)-3-氧-1-苯丙基) 萘-2-磺酰胺		
106	N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙酰胺	3	619.3
107	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯环己基)乙基)-N-甲基丙酰胺	3	601.3
108	1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酮	4	684.2
109	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮	4	615.2
110	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)丙-1-酮	4	600.3
111	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯环己基)乙基)-N-甲基乙酰胺	3	671.2
112	N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)-N-甲基-3-(萘-2-磺酰基)-3-苯丙酰胺	3	623.3
113	1-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺	4	655.3

	鹽基) 哌啶-2-基)乙酮		
114	N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-3-苯丙醯胺	3	651.4
115	2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮	4	670.2
116	2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)乙酮	4	698.3
117	N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺	3	641.3
118	N-(3-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺	4	610.3
119	1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮	4	620.3
120	N-(3-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺	4	614.3
121	N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺	3	633.3
122	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶	4	628.3

	-2-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)丙-1-酮		
123	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)丙-1-酮	4	545.3
124	N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基丙磺胺	3	655.4
125	N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙磺胺	3	593.3
126	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮	4	688.2
127	N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙磺胺	3	697.3
128	N-甲基-3-(萘-2-磺酰胺基)-3-苯基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)丙磺胺	3	637.3
129	N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基丙磺胺	3	627.3
130	1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌	4	614.3

	啉-1-基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)丙-1-酮		
131	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)丙酰胺	3	655.4
132	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基环己基)乙基)-N-甲基丙酰胺	3	629.3
133	2-((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)丙基)乙酰胺	3	711.3
134	N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)丙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙酰胺	3	661.4
135	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	4	618.3
136	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)丙基)丙酰胺	3	641.3
137	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)丙-1-酮	4	573.3
138	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌	4	618.3

	嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮		
139	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)丙酰胺	3	627.3
140	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)丙酰胺	3	613.3
141	3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)甲基)丙酰胺	3	641.3
142	N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酰胺	2	641.2
143	N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺	2	668.4
144	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基环己基)甲基)乙酰胺	2	682.4
145	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙酰胺	2	583.3
146	N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)吡	2	627.2

	咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺		
147	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺	2	597.3
148	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺	2	668.4
149	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	611.3
150	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺	2	557.3
151	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	597.3
152	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺	2	613.3
153	2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺	2	569.3
154	N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-甲	2	654.4

	基乙醯胺		
155	N-(4- 苯 甲 基 -4- 嗎 啉 環 己 基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	627.3
156	N-(4- 苯 甲 基 -4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	641.2
157	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺	2	627.3
158	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺	2	613.3
159	N-(4- 苯 甲 基 -4- 嗎 啉 環 己 基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	613.3
160	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺	2	599.3
161	N- 甲 基 -N-((4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基) 甲 基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	726.3
162	N-((4- 苯 甲 基 -4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 環 己 基) 甲 基)-N- 甲 基 -2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	712.3

163	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	655.2
164	N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	643.1
165	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺	2	642.4
166	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺	2	583.3
167	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺	2	573.3
168	N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	698.2
169	N-((4-苯甲基-4-嗎啉環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺	2	627.3
170	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	2	571.3

171	N-((4- 苯 甲 基 -4- 嗎 啉 環 己 基)-2-(2-(4- 甲 氧 基 -N,2,6- 三 甲 苯 磺 醯 胺 基)乙 氧 基)乙 醯 胺	2	587.3
172	N- 甲 基 -N-((4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基)甲 基)-2-((1-(2,4,6- 三 氯 苯 磺 醯 基)吡 咯 烷 -2- 基)甲 氧 基)乙 醯 胺	2	712.2
173	2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 基)吡 咯 烷 -3- 氧 基)-N-((4- 嗎 啉 基 -4- 苯 環 己 基)甲 基)乙 醯 胺	2	599.3
174	N-((4- 苯 甲 基 -4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)環 己 基)甲 基)-2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 基)吡 咯 烷 -3- 氧 基)-N- 甲 基 乙 醯 胺	2	640.4
175	N-((4- 苯 甲 基 -4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)環 己 基)甲 基)-N- 甲 基 -2-(1-(2,4,6- 三 氯 苯 磺 醯 基)哌 啶 -3- 氧 基)乙 醯 胺	2	698.2
176	2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 基)哌 啶 -3- 氧 基)-N-(4- 苯 基 -4-(吡 咯 烷 -1- 基)環 己 基)乙 醯 胺	2	583.3
177	2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 基)吡 咯 烷 -3- 氧 基)-N- 甲 基 -N-((4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-4- 苯 乙 基 環 己 基)甲 基)乙 醯 胺	2	654.4
178	N-(4- 苯 基 -4-(吡 咯 烷 -1- 基)環 己 基)-2-(1-(2,4,6- 三 氯 苯 磺 醯 基)吡 咯	2	613.1

	烷-3-氧基)乙醯胺		
179	2-(2-(2,4-二氯-N-甲基苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺	2	567.2
180	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙醯胺	2	611.3
181	N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺	2	597.3
182	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺	2	682.4
183	N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺	2	628.4
184	N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)-N-甲基乙醯胺	2	654.4
185	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺	2	587.3
186	N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環	2	672.2

	己基)甲基)-N-甲基-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺		
187	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)-N-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺	2	597.3
188	N-((4-苄甲基-4-嗎啉環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	2	601.3
189	N-(4-苄甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	2	615.2
190	N-(4-苄甲基-4-嗎啉環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺	2	613.3
191	N-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	2	601.1
192	N-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苄磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙醯胺	2	641.2
193	N-(4-苄甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4-二氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺	2	581.2
194	N-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苄磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺	2	627.2

195	N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基环己基)甲基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺酰胺基)乙氧基)乙酰胺	2	686.2
196	N-2-(2-(4-氨基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺		489.2
197	N-2-(2-(3-苯甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺		572.3
198	N-(4-(二甲胺基)-4-苯环己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)吡咯烷-3-氧基)乙酰胺		587.1
199	N-(4-(二甲胺基)-4-苯环己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺酰胺基)乙氧基)乙酰胺		575.1
200	(S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)环己基)乙基)乙酰胺		639.4
201	(S)-N-(2-(4-氮杂环庚-1-烷基)-4-苯环己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙酰胺		625.3
202	1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮		593.3

203	N-(3-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺		627.4
204	N-(3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺		671.4
205	N-(3-(4-氮雜環庚-1-烷基)-4-苯環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺		639.4
206	N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺		

其他之範例化合物 210 至 228 亦由根據下文所述之方法之平行合成所製備。而產物及試劑、建構基礎單元及方法間之相關性可由下列之合成表中取得。

由平行合成法所製得之粗產物先經由 HPLC-MS^[1]進行分析，然後再經由逆相 HPLC-MS^[2]進行純化。產物之鑑別係由分析性之 HPLC-MS^[1]測量所證明。

平行合成：CC 醯胺化合物合成之實驗方法

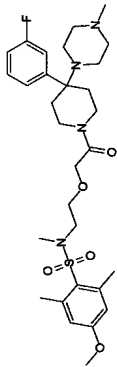
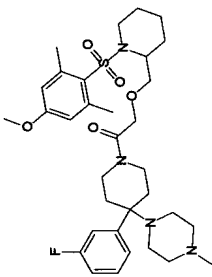
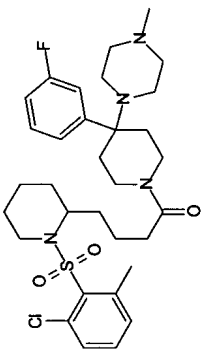
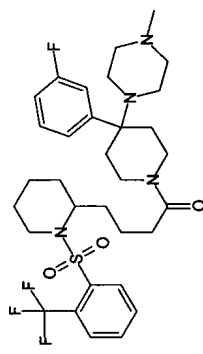
將一由 1,1'-羰基二咪唑(1,1'-carbonyldiimidazole) (150 微莫耳)溶於 1 毫升二氯甲烷所組成之溶液加至一由酸化合物 AC (100 微莫耳)溶於 1 毫升二氯甲烷所組成之溶液中，然後將該反應混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。接著加入一由胺化合物 AM (150 微莫耳)及 Hünigs 鹼(500 微莫耳)溶於 1 毫升二氯甲烷所組成之溶液。將該

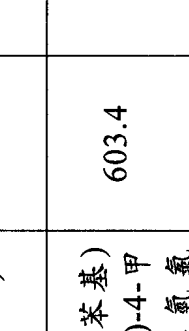
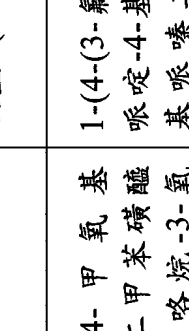
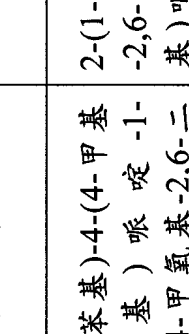
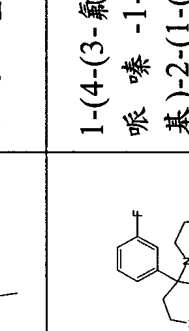
混合物於室溫下攪拌 18 小時。溶劑於減壓下於真空離心機(廠牌：GeneVac)中蒸發。最後之純化係由高效能液相層析-質量光譜儀(HPLC-MS^[2])完成。最後之分析則係由液相層析-質量光譜儀(LC-MS^[1])完成。

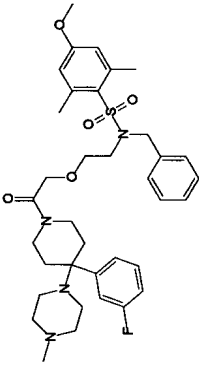
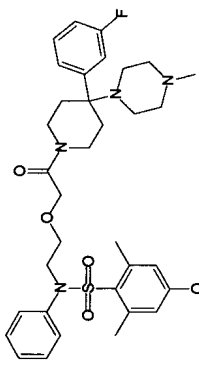
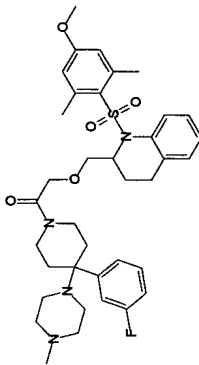
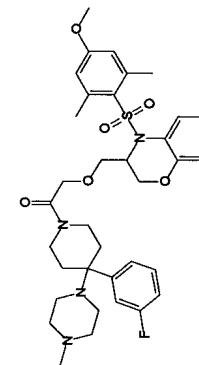
[1]高效能液相層析-質量光譜儀(HPLC-MS)分析之設備及方法：

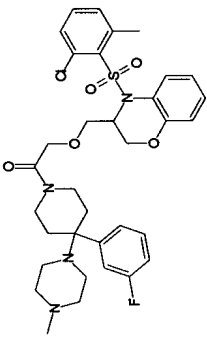
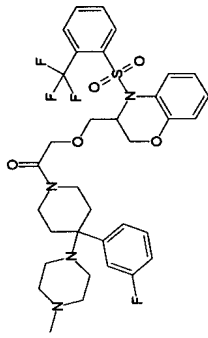
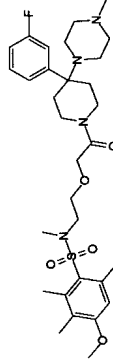
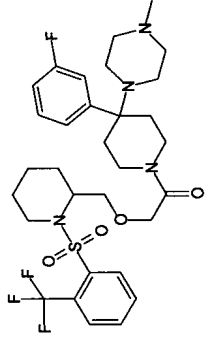
平行合成方法：高效能液相層析儀(HPLC)：Waters Alliance 2795 with PDA Waters 2996；質量光譜儀：ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS Detector；管柱：Atlantis dC18 30 x 2.1 mm, 3 μ m；管柱溫度：40°C；沖提液 A：純水+0.1%甲酸；沖提液 B：甲醇(梯度等級)+0.1%甲酸；梯度：於 2.3 分鐘內從 0% B 至 100% B，100% B 維持 0.4 分鐘，於 0.01 分鐘內由 100% B 至 0% B，於 0% B 維持 0.8 分鐘；流速：1.0 毫升/分鐘；離子化：ES⁺，25V；組成：100 μ L/分鐘 70%甲醇+0.2%甲酸；UV：200-400 nm。

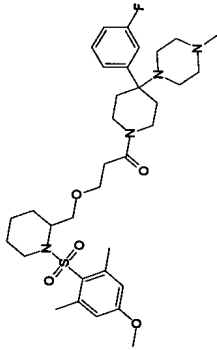
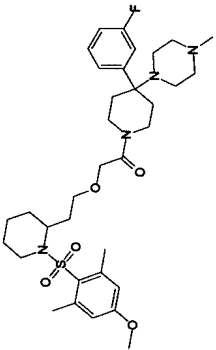
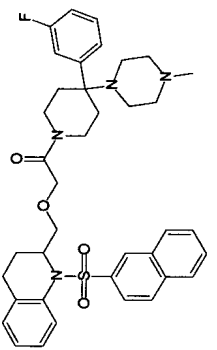
[2]高效能液相層析-質量光譜儀(HPLC-MS)純化之設備及方法：製備型幫浦：Waters 2525；組成幫浦：Waters 515；輔助偵測器：Waters DAD 2487；質量光譜儀偵測器：Waters Micromass ZQ；注入器/部分分液收集器：Waters Sample Manager 2767；梯度：開始時：60%水 40%甲醇 → 12 至 14.5 分鐘：0%水 100%甲醇 → 14.5 至 15 分鐘：60%水 40%甲醇；流速：35 毫升/分鐘；管柱：Macherey-Nagel, C18 Gravity, 100 x 21 mm, 5 μ 。

範例編號	結構	名稱	酸 (S)	胺 (A)	被偵測到之[M+]	滯留時間 [分鐘]
210		N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲氧基)-4-甲氧基)-2-氧乙基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺	2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙酸 (AC-01)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-2-氮氣酸鹽 (AM-41)	591.4	1.46
211		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基)-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)哌啶-2-基)乙酮	2-((1-(4-甲氧基)-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基乙酸 (AC-09)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-2-氮氣酸鹽 (AM-41)	631.4	1.55
212		4-(1-(2-氯-6-甲氧基)-4-(3-氟苯基)-4-(4-甲氧基)-1-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	4-(1-(2-氯-6-甲氧基)-4-(3-氟苯基)-4-(4-甲氧基)-1-基)哌啶-2-基)丁-1-酮 (AC-30)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-2-氮氣酸鹽 (AM-41)	619.3	1.58
213		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-4-(1-(2-(三氟甲基)哌啶-2-基)丁-1-基)哌啶-2-基)丁-1-酮	4-(1-(2-(三氟甲基)哌啶-2-基)丁-1-基)哌啶-2-基)丁-1-酮 (AC-31)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲氧基哌啶-2-氮氣酸鹽 (AM-41)	639.4	1.60

214		1-(4-(3-氟苯基) 哌啶-1-基)-4-(4-甲基 哌啶-1-基)-4-(4-甲 氧基)-4-(1-(4-甲氧基-2,6-二 甲基苯磺酰基)哌啶-2-基)甲 氧基)丁-1-酮	4-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6-二甲苯磺酰 基)哌啶-2-基)丁 酸 (AC-32)	1-(4-(3-氟苯基) 哌啶-4-基)-4-甲 基哌啶二氮氯 酸盐 (AM-41)	629.4	1.61
215		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基 哌啶-1-基)-哌啶-1- 基)-4-(1-(萘-1-基磺酰基) 哌啶-2-基)丁-1-酮 (CC_06)	4-(1-(萘-1-基磺 酰基)哌啶-2-基) 丁酸 (AC-33)	1-(4-(3-氟苯基) 哌啶-4-基)-4-甲 基哌啶二氮氯 酸盐 (AM-41)	621.4	1.61
216		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基 哌啶-1-基)-哌啶-1- 基)-4-(1-(萘-2-基磺酰基) 哌啶-2-基)丁-1-酮	4-(1-(萘-2-基磺 酰基)哌啶-2-基) 丁酸 (AC-34)	1-(4-(3-氟苯基) 哌啶-4-基)-4-甲 基哌啶二氮氯 酸盐 (AM-41)	621.4	1.64
217		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基 哌啶-1-基)-哌啶-1- 基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二 甲基苯磺酰基)吡咯烷-3-氧 基)乙酮	2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6-二甲苯磺酰 基)吡咯烷-3-氧 基)乙酸 (AC-17)	1-(4-(3-氟苯基) 哌啶-4-基)-4-甲 基哌啶二氮氯 酸盐 (AM-41)	603.4	1.49

218		N-苯甲基-N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-甲氧基)-2-氧乙基)苯基磺酰胺	2-(2-(N-苯甲基-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)乙氧基)乙酸 (AC-29)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌啶二氢氯酸盐 (AM-41)	667.4	1.64
219		N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-甲氧基)-2-氧乙基)-N-苯基苯磺酰胺	2-(2-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)乙氧基)乙酸 (AC-43)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌啶二氢氯酸盐 (AM-41)	653.4	1.59
220		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基)-2,6-二甲苯磺酰胺基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酮	2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)乙基)乙酸 (AC-36)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌啶二氢氯酸盐 (AM-41)	679.4	1.64
221		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基)-2,6-二甲苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酮	2-((4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酸 (AC-37)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌啶二氢氯酸盐 (AM-41)	681.4	1.63

222		2-((4-(2-氯-6-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3-基)-4-甲基-1-((4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮	2-((4-(2-氯-6-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3-基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮 (AC-38)	1-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	671.3	1.62
223		1-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	2-((4-(2-氯-6-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3-基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮 (AC-39)	1-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	691.4	1.60
224		N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)-2-氧乙基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	2-(2-(4-基)-N,2,3,6-四基)苯基)乙酮 (AC-02)	1-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	605.4	1.53
225		1-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	2-((1-(2-(3-基)-2-基)吡啶-2-基)甲氧基)乙酮 (AC-44)	1-(4-(3-氟苯基)-4-基)吡啶-1-基)乙酮二氮基嘧啶 (AM-41)	641.3	1.53

226		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)丙-1-酮	3-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)氧基)丙酸 (AC-40)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)羧酸二氢氯基哌嗪 (AM-41)	645.4	1.54
227		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酮	2-(2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)乙氧基)乙酸 (AC-41)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)羧酸二氢氯基哌嗪 (AM-41)	645.3	1.52
228		1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-2,6-二甲苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酮	2-((1-(苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)氧基)乙酸 (AC-35)	1-(4-(3-氟苯基)哌啶-4-基)羧酸二氢氯基哌嗪 (AM-41)	671.3	1.62

藥理研究結果

根據本發明化合物對人類及大鼠緩激肽 1 受體(B1R)之促效或拮抗作用被依照如上所述之方法進行測定。

拮抗劑造成鈣離子(Ca^{+2})流入細胞內之量被抑制。抑制百分比(%)係由比較可達到抑制之最大值計算而得。根據本發明之化合物顯示出對於人類及對於大鼠之受體具有良好之活性。

根據本發明之化合物對於 μ 型阿片劑受體之親和性同樣如上文所述之方法進行測定。

範例	人類 B1R 拮抗作用 [10 μM] 抑制百分比(%)	大鼠 rB1R 拮抗作用 [10 μM] 抑制百分比(%)	μ 型阿片劑受體 [10 μM] 抑制百分比(%)
1	96	105	42
2	48	104	64
3	98	102	54
4	43	100	37
5	104	100	41
6	100	100	98
7	103	100	55
8	73	99	61
9	104	95	---
10	103	95	50
11	100	90	43
12	77	88	37
13	95	84	60
14	89	82	40
15	55	82	15

16	91	80	30
17	86	75	18
18	68	74	---
19	51	73	96
20	91	69	7
21	29	67	100
22	84	66	66
23	96	66	69
24	97	65	65
25	93	63	51
26	84	56	102
27	69	51	27
28	60	48	39
29	61	46	48
30	63	39	49
31	50	29	35
32	104	102	66
33	94	101	44
34	104	101	69
35	102	101	26
36	101	101	44
37	103	101	62
38	98	101	13
39	105	101	32
40	103	101	88
41	103	101	---

42	105	101	9
43	102	101	24
44	102	101	2
45	104	100	15
46	104	100	32
47	102	100	39
48	102	100	8
49	103	100	10
50	102	100	20
51	102	100	46
52	104	100	33
53	103	100	56
54	103	100	42
55	99	100	34
56	101	100	49
57	100	100	19
58	103	100	11
59	101	100	10
60	103	100	79
61	49	100	24
62	103	100	61
63	102	100	28
64	84	100	12
65	104	100	19
66	102	100	31
67	101	100	3

68	103	100	41
69	102	99	36
70	104	99	13
71	92	99	28
72	103	99	96
73	104	99	40
74	102	99	25
75	103	99	29
76	98	99	43
77	100	99	38
78	101	99	15
79	102	99	6
80	86	99	61
81	104	99	96
82	99	99	22
83	103	99	63
84	104	99	61
85	99	99	14
86	101	99	76
87	99	98	27
88	101	98	14
89	92	98	47
90	97	97	97
91	98	97	7
92	101	95	83
93	98	94	11

94	64	93	5
95	99	93	50
96	100	91	46
97	102	91	31
98	72	91	65
99	100	90	36
100	51	88	21
101	99	88	36
102	97	85	81
103	73	82	---
104	60	82	26
105	83	81	55
106	101	79	78
107	105	79	99
108	60	79	8
109	80	78	94
110	104	78	54
111	80	78	100
112	97	77	19
113	79	74	74
114	96	73	40
115	71	72	9
116	57	71	---
117	103	70	55
118	101	69	18
119	90	69	59

120	97	67	35
121	102	66	24
122	105	66	2
123	103	60	69
124	98	58	17
125	98	56	99
126	87	55	0
127	90	54	17
128	98	53	69
129	104	52	9
130	102	49	7
131	99	47	33
132	103	43	45
133	92	42	52
134	102	38	2
135	104	37	4
136	99	32	66
137	104	30	34
138	102	28	---
139	105	24	56
140	103	21	28
141	104	20	23
142	92	113	98
143	103	111	34
144	103	111	19
145	92	110	93

146	64	108	101
147	94	108	93
148	102	106	18
149	103	105	73
150	102	104	85
151	90	103	66
152	84	102	32
153	97	102	86
154	95	101	13
155	97	100	34
156	76	100	91
157	76	99	36
158	87	99	63
159	45	98	37
160	93	98	49
161	101	98	13
162	102	94	42
163	84	93	93
164	74	90	85
165	103	90	27
166	92	90	30
167	100	88	25
168	88	88	71
169	41	86	24
170	104	84	29
171	75	82	29

172	98	79	35
173	64	78	26
174	99	78	10
175	97	77	58
176	89	77	88
177	103	76	29
178	53	76	92
179	41	75	94
180	71	73	48
181	78	71	46
182	106	67	7
183	102	66	5
184	93	65	26
185	93	65	15
186	97	64	9
187	95	63	84
188	95	63	13
189	65	60	54
190	90	57	36
191	90	55	90
192	99	50	99
193	93	34	56
194	96	33	95
195	100	28	17
196	103	100	15
197	98	99	13

198	63	47	100
199	76	36	100
200	99	105	75
201	100	97	81
202	100	103	62
203	99	98	80
204	99	103	59
205	100	100	77
206	100	99	4
207	100	101	96
208	100	102	30
209	100	99	17
210	100	101	
211	100	101	
212	100	100	
213	100	100	
214	99	101	
215	100	100	
216	100	95	
217	100	98	
218		101	
219		61	
220		97	
221	99	99	
222	97	97	
223	84	97	

224		100	
225	100	101	
226	100	100	
227	100	99	
228	100	101	

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分)

※申請案號：98106277

※申請日：98.2.27 ※IPC 分類：

C07D	401/14	2006.01
C07D	413/14	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61K	31/538	2006.01
A61P	29/00	2006.01
A61P	25/06	2006.01
A61P	3/10	2006.01
A61P	3/04	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

被取代之磺醯胺衍生物

Substituted sulfonamide derivatives

二、中文發明摘要：

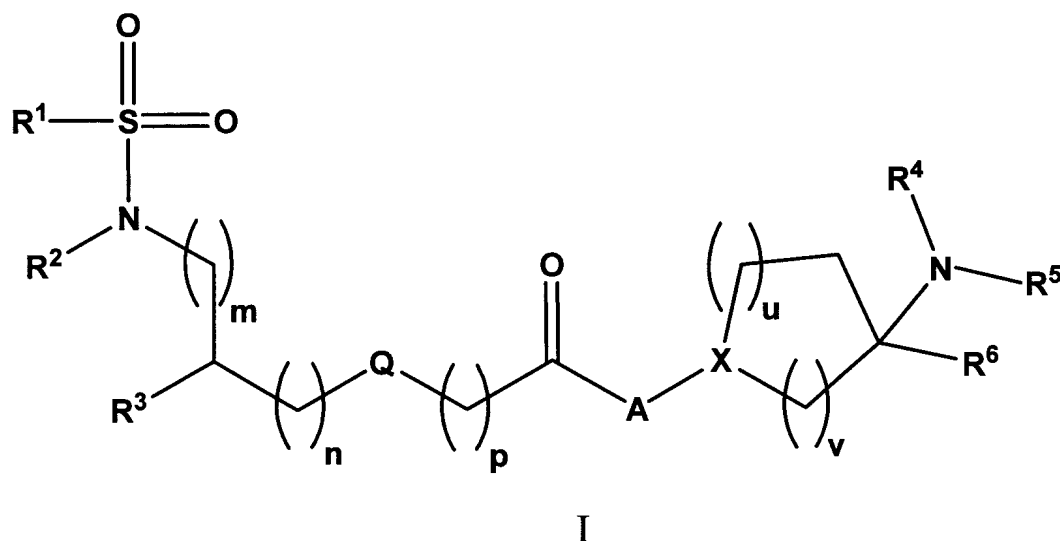
本發明係關於被取代之磺醯胺衍生物、其等製備之方法、含有該等化合物之藥品及被取代之磺醯胺衍生物用於製備藥品。

三、英文發明摘要：

The invention relates to substituted sulfonamide derivatives, processes for the preparation thereof, medicament containing these compounds and the use of substituted sulfonamide derivatives for the preparation of medicaments.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有通式 I 之被取代之磺醯胺衍生物



其中

m 表示 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；

Q 表示一單鍵、亞甲基(-CH₂-)或橋氧基(-O-)；

A 表示一單鍵及 X 表示氮原子；

或

A 表示 -N(R⁷)-(CH₂)₀₋₅- 及 X 表示 CH；

R¹ 表示芳香基、雜芳香基，或表示一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R² 及 R³ 如下述(i)或(ii)中所定義：

- (i) R² 表示氮原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或表示一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6

個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結；

R^3 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基或雜芳香基；或表示一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結；

或

- (ii) R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一個雜環，其可與任意一芳香基或雜芳香基熔合為一體，其雜環係為飽和或至少為單一未飽和，但非為芳香環，為 4-、5-、6-或 7-元環，除與 R^2 基所鍵結之氮雜原子外，還可至少含有另一雜原子，或一由氮原子、 NR^8 、氧原子、硫原子、硫氧基($S=O$)或磺醯基($S(=O)_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，其殘基 R^8 表示為氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、 $-C(=O)-R^9$ 、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，及 R^9 表示含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^4 及 R^5 如下述(iii)或(iv)中所定義：

- (iii) R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、3-至 8-元之雜環烷基、芳香基或雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、3-至 8-元之雜環烷基、

芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

或

- (iv) R^4 及 R^5 與及與其結合之氮原子一起共同形成一未被取代或單一被取代或多重被取代之雜環，其可與一飽和、至少單一飽和或芳香環、未被取代或單一被取代或多重被取代之環系統熔合為一體，

其雜環係為飽和、或至少為單一未飽和，但非為芳香環，為 4-、5-、6-或 7-元環，除與 R^4 及 R^5 基所鍵結之氮雜原子外，還可至少含有另一雜原子，或一由氮原子、 NR^{10} 、氧原子、硫原子、硫氧基($S=O$)及磺基($S(=O)_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，

該環系統係為 4-、5-、6-或 7-元環，且可至少含一雜原子，或一由氮原子、 NR^{11} 、氧原子、硫原子、硫氧基($S=O$)及磺基($S(=O)_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，

R^{10} 表示為一殘基，其係由氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，及

R^{11} 表示一殘基，其係由氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^6 表示一芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^7 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原

子之環烷基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

其上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、含 2 至 6 個碳原子之亞炔基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、雜環烷基、芳香基及雜芳香基等殘基於每一情形中可為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，且上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 1 至 3 個碳原子之炔基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基及含 2 至 6 個碳原子之亞炔基等殘基於每一情形中可為分叉或未分叉；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之磺醯胺衍生物

其中

m 表示 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；

Q 表示一單鍵、亞甲基(-CH₂-)或橋氧基(-O-)；

A 表示一單鍵及 X 表示氮原子；

或

A 表示 -N(R⁷)-(CH₂)₀₋₅- 及 X 表示 CH；

R^1 表示芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^2 及 R^3 如下述(i)或(ii)中所定義：

(i) R^2 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或表示一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結；

R^3 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基或雜芳香基；或表示一芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結；

或

(ii) R^2 及 R^3 及與其結合之殘基-N-(CH₂)_m-CH-一起共同形成一雜環，其可與任意一芳香基或雜芳香基熔合為一體，其雜環係為飽和或至少為單一未飽和，但非為芳香環，為 4-、5-、6-或 7-元環，除與 R^2 基所鍵結之氮雜原子外，還可至少含有另一雜原子，或一由氮原子、NR⁸、氧原子、硫原子、硫氧基(S=O)或磺醯基(S(=O)₂)等構成之組群所選出之雜原子基，於其中殘基 R^8 表示為氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、-C(=O)-R⁹、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，及 R^9 表示含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1

至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，

R^4 及 R^5 如下述(iii)或(iv)中所定義：

(iii) R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、3-至 8-元之雜環烷基、芳香基或雜芳香基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、3-至 8-元之雜環烷基、芳香基或雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

或

(iv) R^4 及 R^5 及與其結合之氮原子一起共同形成一未被取代或單一被取代或多重被取代之雜環，其可與一飽和、至少單一未飽和或芳香環、未被取代、單一被取代或多重被取代之環系統熔合為一體，

其雜環係為飽和、至少為單一未飽和，但並非為芳香環，為 4-、5-、6-或 7-元環，除與 R^4 及 R^5 基所鍵結之氮雜原子外，還可至少含有另一雜原子，或一由氮原子、 NR^{10} 、氧原子、硫原子、硫氧基($S=O$)及磺醯基($S(=O)_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，

該環系統為 4-、5-、6-或 7-元環，且可至少含一雜原子或一由氮原子、 NR^{11} 、氧原子、硫原子、硫氧基($S=O$)及磺醯基($S(=O)_2$)等構成之組群所選出之雜原子基，

R^{10} 表示為一殘基，其係由氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，及

R^{11} 表示一殘基，其係由氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷

基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，
或一芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基，
其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^6 表示一芳香基、雜芳香基，或一芳香基或雜芳香基，其被
一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結；

R^7 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原
子之環烷基，或一含 3 至 8 個碳原子之環烷基，其被一含 1
至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；

其上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基、
含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含
2 至 6 個碳原子之亞烯基、含 2 至 6 個碳原子之亞炔基、含 3
至 8 個碳原子之環烷基、雜環烷基、芳香基及雜芳香基等殘基
於每一情形中可為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次
或數次，且上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子
之烯基、含 1 至 3 個碳原子之炔基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷
基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、含 2 至 6 個碳原子之亞炔基
等殘基於每一情形中可為分叉或未分叉；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像
異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，
鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形
中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類，

其

一被取代之烷基、烯基、亞烷基、亞烯基、亞炔基或環烷基係
被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基彼此無關
地由氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、胺基(NH₂)、被一含 1 至 6
個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個

碳原子之亞烷醇基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、硝基(NO₂)、巰基(SH)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-alkyl)、羥基(OH)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)及苯甲基等構成之組群所選出。

一被取代之雜環烷基係被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基彼此無關地由氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、吡咯啉基(pyrrolinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、硝基、巰基、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(-S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(-O-C₁₋₆-alkyl)、羥基、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(-O-benzyl)、被含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)及苯甲基等構成之組群所選出，或如果存在一氮雜原子時，則該環可被一含 1 至 6 個碳原子之烷基、

含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基取代或被一含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基及雜芳香基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結取代，其等烷基、環烷基、亞烷基及芳香基及雜芳香基可為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，

及被取代之芳香基或雜芳香基係被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基彼此無關地由氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基 (NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基 (NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基 (N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基 (N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、被一芳香基¹取代之胺基 (NH-aryl¹)、被二個芳香基¹取代之胺基 (N(aryl¹)₂)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基及一芳香基¹取代之胺基 (-N(C₁₋₆-alkyl)aryl¹)、吡咯啉基 (pyrrolinyl)、哌嗪基 (piperazinyl)、嗎啉基 (morpholinyl)、硝基、巰基、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基 (S-C₁₋₆-alkyl)、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基 (O-C₁₋₆-alkyl)、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基 (O-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基 (C(=O)C₁₋₆-alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷基磺醯胺基 (NH-SO₂-C₁₋₆-alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷基醯胺基 (NH-CO-C₁₋₆-alkyl)、羧基 (CO₂H)、苯磺醯基甲基 (CH₂SO₂-phenyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基 (CO₂-C₁₋₆-alkyl)、三氟甲氧基 (OCF₃)、三氟甲基 (CF₃)、亞甲二氧基 (-O-CH₂-O-)、亞乙二氧基 (-O-CH₂-CH₂-O-)、亞異丁氧基 (-O-C(CH₃)₂-CH₂-)、未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基、吡咯

烷基(pyrrolidinyl)、咪唑基(imidazolyl)、哌啶基(piperidinyl)、苯甲氧基(benzyloxy)、苯氧基(phenoxy)、苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、吡啶基(pyridinyl)、被芳香基¹取代含 1 至 3 個碳原子之亞烷基(-C₁₋₃-alkylene-aryl¹)、苯甲基(benzyl)、噻吩基(thienyl)及呋喃基(furyl)等構成之組群所選出，其芳香基¹表示為苯基(phenyl)、呋喃基(furyl)、噻吩基(thienyl)或吡啶基(pyridinyl)；

一被取代之雜環係被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等取代基彼此無關地由氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、被一個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(-N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、硝基、巰基、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-alkyl)、羥基、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、含 1 至 6 個碳原子)烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)及苯甲基等構成之組群所選出，

一被取代之飽和或至少部分不飽和之環系統，其與由 R⁴ 及 R⁵ 形成之雜環熔合成一體，被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等取代基彼此無關地由氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₆-alkyl)、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基

(NH-C₁₋₆-alkylene-OH)、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二個含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkyl)₂)、被二個含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基(N(C₁₋₆-alkylene-OH)₂)、硝基、巰基、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-alkyl)、苯甲硫基(S-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子(C₁₋₆)之烷氧基(-O-C₁₋₆-alkyl)、羥基、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基(O-C₁₋₆-alkylene-OH)、橋氧基(=O)、苯甲氧基(O-benzyl)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基(C(=O)C₁₋₆-alkyl)、羧基(CO₂H)、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基(CO₂-C₁₋₆-alkyl)或苯甲基等構成之組群所選出，及

一被取代之芳香環系統，其與由 R⁴ 及 R⁵ 形成之雜環熔合成一體，如上述對芳香基及雜芳香基所定義被取代。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R¹ 表示苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、吲哚基(Indolyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並噻吩基(benzothiophenyl, benzothienyl)、苯並噁唑基(benzoxazolyl)、苯並噁二唑基(benzoxadiazolyl)、吡咯基(pyrrolyl)、呋喃基(furanyl)、噻吩基(thienyl)、吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、咪唑並噻唑基(imidazothiazolyl)、卡唑基(carbazolyl)、二苯並呋喃基(dibenzofuranyl)、二苯並噻吩基(dibenzothiophenyl, dibenzothienyl)、苯甲基(benzyl)或 2-苯乙基(2-phenethyl)，較偏好苯基、萘基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑並噻唑基或二苯並呋喃基，尤其偏好苯基或萘基，於每一情形中為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等取代基較偏好彼此無關地由含 1 至 3 個碳原子之烷

氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出。

4. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^1 表示苯基或萘基，於每一情形中為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等取代基彼此無關地由甲基、甲氧基、三氟甲基、氟、氯及溴等構成之組群所選出。
5. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^2 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或芳香基；或表示一含 3 至 6 個碳原子之環烷基或芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、或含 2 至 6 個碳原子之亞炔基所鍵結，其含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 2 至 6 個碳原子之亞烯基、含 2 至 6 個碳原子之亞炔基及芳香基等殘基於每一情形中為未被取代或被取代一次或數次，其尤其是芳香基被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關地由含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基及巰基等構成之組群所選出。
6. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^2 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、環丙基或苯基；或表示一苯基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結，其苯基於每一情形中為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等殘基彼此無關地由甲基、乙

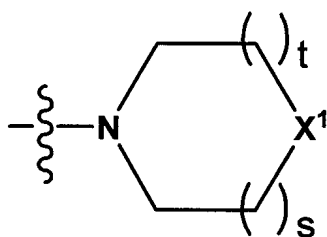
- 基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基及羥基等構成之組群所選出。
7. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^3 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或芳香基；其含 1 至 6 個碳原子之烷基及芳香基等殘基於每一情形中為未被取代或被取代一次或數次，其芳香基尤其是被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等取代基彼此無關地由含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基及巰基等構成之組群所選出。
 8. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^3 表示氫原子或苯基，其苯基於每一情形中為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等殘基彼此無關地由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基及羥基等構成之組群所選出。
 9. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合為一體，其雜環係為飽和或至少為單一未飽和，但非為芳香環，且除與 R^2 基所鍵結之氮雜原子外，還可至少含有一氧原子。
 10. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 A 表示一單鍵及 X 表示氮原子或 A 表示 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-(CH_2)-$ 、 $-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 或 $-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 及 X

表示 CH。

11. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^4 及 R^5 彼此無關地表示各自氫原子、被取代或未被取代之含 1 至 6 個碳原子(C_{1-6})之烷基；

或

官能基- NR^4R^5 表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



IIa

其

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基($C(\text{halogen})_2$)，其鹵素較偏好表示氟、氯或溴，其 R^{12} 表示氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基；或芳香基，較偏好為苯基或萘基；或雜芳香基，較偏好為一含 5-至 6-元具有 1 或 2 個氮雜原子之雜芳香基，尤其是吡啶基；或 R^{12} 表示為芳香基，較偏好為苯基或萘基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；或一雜芳香基，較偏好為一含 5-至 6-元具有 1 或 2 個氮雜原子之雜芳香基，尤其是吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結；及

s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 $s+t=0$ 、1、2 或 3，

其上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、芳香基及雜芳香基等殘基於每一情形中可為未被取代或被相

同或不同之殘基取代一次或數次。

12. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^6 表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基等殘基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出。
13. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 R^7 表示氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、環丙基、環丁基、環丙基或環己基。
14. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中
 m 表示為 0 或 1；
 n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；
 u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；
 Q 表示為一單鍵、亞甲基($-\text{CH}_2-$)或橋氧基($-\text{O}-$)；
 R^1 表示為苯基、萘基、吡啶基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑並噻唑基、呋唑基、二苯並呋喃基或二苯並噻吩基，其等於每一情形中為未被取代或為被取代一次或數次，其等取代基彼此無關地由含 1 至 3 個碳原

子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出；

R^2 表示為氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、苯基或苯甲基；較偏好者為 R^2 表示為氫原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基；

R^3 表示為氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或芳香基；或表示一芳香基，其被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結，其芳香基於每一情形中為未被取代或為被相同或不同之殘基取代一次或數次，其等殘基彼此無關地由含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基及巰基等構成之組群所選出；或

R^2 及 R^3 及與其結合之殘基 $-N-(CH_2)_m-CH-$ 一起共同形成一 4-、5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；其雜環為飽和或至少為單一未飽和，但非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮原子之外，還含有至少一個氧原子，

A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子，

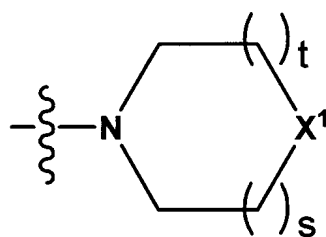
或

A 表示 $-N(R^7)-(CH_2)_{0, 1, 2 \text{ 或 } 3}-$ 及 X 表示 CH；

R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，

或

官能基 $-NR^4R^5$ 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



IIa

其

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基($C(\text{halogen})_2$)，其鹵素較偏好表示為氟、氯或溴， R^{12} 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、萘基或吡啶基；

s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 $s + t = 0$ 、1、2 或 3，

其如果 X^1 表示為氧原子、硫原子或 NR^{12} 時，則 s 及 t 較偏好各自表示為 1；

R^6 係表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等殘基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出；

R^7 係表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基或環丙基；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，

鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

15. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中

m 表示為 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；

Q 表示為一單鍵、亞甲基(-CH₂-)或橋氧基(-O-)；

R¹ 表示為苯基或萘基，於每一情形中為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，其等取代基係彼此無關地由甲基、甲氧基、三氟甲基、氟、氯及溴等構成之組群所選出；

R² 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、苯基或苯甲基，較偏好者為 R² 表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基或三級-丁基，

R³ 表示為氫原子或苯基，或

R² 及 R³ 及其與結合之殘基-N-(CH₂)_m-CH-一起共同形成一 5-、6-或 7-元之雜環，其可與一或二個 6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體，其雜環為飽和或至少為單一未飽和，但非為芳香環，且除 R² 殘基所鍵結之氮原子之外，還含有至少一個氧原子；

A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子

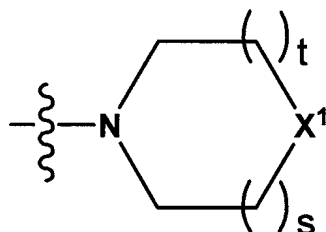
或

A 表示-N(R⁷)-(CH₂)_{0、1、2 或 3}-及 X 表示 CH；

R⁴ 及 R⁵ 彼此無關地各自表示為氫原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基；

或

官能基- NR^4R^5 係表示根據通式 IIa 類型之雜環結構



IIa

其

X^1 表示氧原子、硫原子、 NR^{12} 、亞甲基或被二個鹵素原子取代之亞甲基($\text{C}(\text{halogen})_2$)，其鹵素較偏好表示為氟、氯或溴； R^{12} 表示氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、萘基或吡啶基；

s 及 t 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2，其前提是 $s + t = 0$ 、1、2 或 3，

於其中如果 X^1 表示為氧原子、硫原子或 NR^{12} 時，則 s 及 t 較偏好各自表示為 1；

R^6 係表示為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或表示一苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其被一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結，其苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或吡啶基等殘基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基及氰基等構成之組群所選出；

R^7 係表示為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、

異丁基、二級-丁基、三級-丁基或環丙基；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

16. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中

m 表示為 0 或 1；

n 及 p 彼此無關地各自表示為 0、1 或 2；

u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2、3 或 4，其前提是 $u + v = 1、2、3$ 或 4；

Q 表示為一單鍵、亞甲基(-CH₂-)或橋氧基(-O-)；

R¹ 表示為 3,4-二氯苯基(3,4-dichlorophenyl)、4-甲氧苯基(4-methoxyphenyl)、4-甲氧基-2,6-二甲苯基(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)、4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)、2,6-二氯苯基(2,6-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基(2,4-dichlorophenyl)、2,4,6-三氯苯基(2,4,6-trichlorophenyl)、2-氯-6-甲苯基(2-chloro-6-methylphenyl)、2,4,6-三甲苯基(2,4,6-trimethylphenyl)、2-(三氟甲基)苯基(2-(trifluoromethyl)phenyl)、3-(三氟甲基)苯基(3-(trifluoromethyl)phenyl)、1-萘基(1-naphthyl)、2-萘基(2-naphthyl)、2,4-二氯-6-甲苯基(2,4-dichloro-6-methylphenyl)或 4-氯-2,5-二甲苯基(4-chloro-2,5-dimethylphenyl)等構成之組群所選出；更偏好為 R¹ 表示為 3,4-二氯苯基(3,4-dichlorophenyl)、4-甲氧苯基(4-methoxyphenyl)、4-甲氧基

-2,6-二甲苯基(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)、4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)、2,6-二氯苯基(2,6-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基(2,4-dichlorophenyl)、2,4,6-三氯苯基(2,4,6-trichlorophenyl)、2,4,6-三甲苯基(2,4,6-trimethylphenyl)、3-(三氟甲基)苯基(3-(trifluoromethyl)phenyl)、2-萘基(2-naphthyl)、2,4-二氯-6-甲苯(2,4-dichloro-6-methylphenyl)或4-氯-2,5-二甲苯基(4-chloro-2,5-dimethylphenyl)；

R^2 表示為氫原子、甲基、乙基、苯基或苯甲基，較偏好為 R^2 表示為氫原子、甲基或乙基，

R^3 表示為氫原子或苯基，或

R^2 及 R^3 及與其結合之殘基-N-(CH₂)_m-CH-一起共同形成一5-或6-元之雜環，其可與一6-元之芳香環(苯並基)熔合成一體；其雜環為飽和或至少為單一不飽和鍵，但非為芳香環，且除 R^2 殘基所鍵結之氮原子之外，還含有至少一個氧原子；

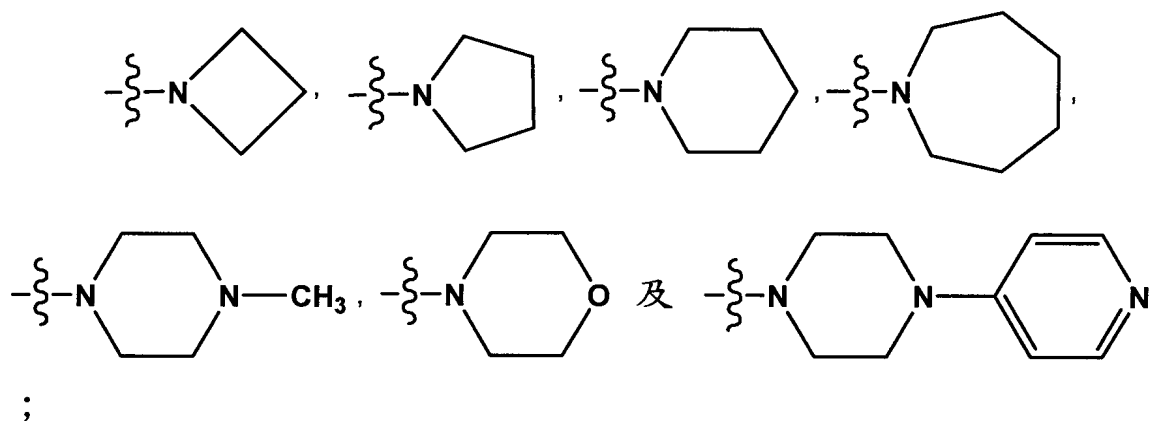
A 表示一單鍵，且 X 表示氮原子

或

A 表示-N(R⁷)-(CH₂)_{0、1、2或3}-及 X 表示 CH；

R^4 及 R^5 彼此無關地各自表示為氫原子或甲基；或

R^4 及 R^5 及與其結合之氮原子一起共同形成一雜環，其係由該組群所選出，包含：

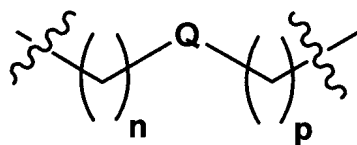


R^6 表示為苯基或吡啶基，或表示一苯基或吡啶基，其被一含亞甲基($-(CH_2)-$)、亞乙基($-(CH_2)_2-$)、或亞丙基($-(CH_2)_3-$)所鍵結，其苯基或吡啶基於每一情形中係為未被取代或為被相同或不同之取代基取代一次或數次，該等取代基係彼此無關地由含甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基及羥基等構成之組群所選出；

R^7 表示為氫原子、甲基或環丙基；

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

17. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中於該部分結構中之 n 、 p 及 Q



被選擇以使該部分結構由該組群所選出，該組群包括一單鍵、亞甲基($-(CH_2)-$)、亞乙基($-(CH_2)_2-$)、亞丙基($-(CH_2)_3-$)、亞甲醚基($-(CH_2)-O-(CH_2)-$)、亞乙甲醚基($-(CH_2)_2-O-(CH_2)-$)、亞甲乙

醚基 $-(\text{CH}_2)\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、亞乙醚基 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、 $\text{-O-}(\text{CH}_2)$ 及 $\text{-(CH}_2)\text{-O-}$ 。

18. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 u 及 v 彼此無關地各自表示為 0、1、2 或 3，其前提是 $u + v = 2$ 或 3。
19. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中 $u = 1$ 及 $v = 1$ 或 $u = 0$ 及 $v = 2$ 或 $u = 1$ 及 $v = 2$ 。
20. 根據前述申請專利範圍中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物，其中磺醯胺衍生物係選自於該組群，其包含：
 - (1) 2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺
 - (2) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-((1-(4-甲氧基磺醯基)吡啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
 - (3) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-甲氧基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺
 - (4) N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基磺醯基)吡啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
 - (5) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
 - (6) N-(4-(二甲胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)-2-(2-(4-(甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
 - (7) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-(甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
 - (8) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N-乙基-4-甲氧基-2,3,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
 - (9) N-(4-(二甲胺基)-4-(4-氟苯基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基

- N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (10) N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (11) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺
- (12) 2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)乙醯胺
- (13) 2-(2-(2,6-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺
- (14) N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (15) N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺
- (16) N-(4-(氮雜環庚-1-烷基)-4-苯甲基環己基)-2-(2-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)乙醯胺
- (17) N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (18) N-(4-苯甲基-4-(哌啶-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (19) N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)乙氧基)乙醯胺
- (20) N-(4-(氮雜環庚-1-烷基)-4-苯甲基環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (21) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)乙醯胺
- (22) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺

- 基)-4-苯乙基環己基)乙醯胺
- (23) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯基)乙氧基)乙醯胺
- (24) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (25) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N,2,4,6-四甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (26) 2-(2-(3,4-二氯苄磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙醯胺
- (27) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺
- (28) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苄磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(哌啶-1-基)環己基)乙醯胺
- (29) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(1-(均三甲苄磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (30) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-(二甲胺基)-4-(2-甲基苯甲基)環己基)乙醯胺
- (31) N-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)-2-(2-(N-甲基-3-(三氟甲基)苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (32) 2-(((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (33) N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苄磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (34) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苄磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺

- (35) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙酰胺
- (36) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酮
- (37) N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺基)哌啶-2-基)乙酰胺
- (38) N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺基)哌啶-2-基)乙酰胺
- (39) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺
- (40) N-甲基-3-(萘-2-磺基)-3-苯基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙酰胺
- (41) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺酰胺
- (42) N-(2-(2-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺
- (43) N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺基)哌啶-2-基)乙酰胺
- (44) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺
- (45) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基乙酰胺
- (46) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙酰胺
- (47) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺酰胺基)乙氧基)-N-甲基

- N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (48) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (49) 2-((1-(4-(甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮
- (50) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (51) 2-((1-(4-(甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (52) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (53) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (54) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (55) N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)脞-2-磺醯胺
- (56) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-N-甲基-3-(脞-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (57) 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (58) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (59) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙

基)乙醯胺

- (60) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (61) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (62) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (63) N-(2-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (64) 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (65) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (66) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)乙醯胺
- (67) 1-4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (68) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (69) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-氧-2-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (70) 1-4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-

- 甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (71) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (72) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (73) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (74) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (75) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (76) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (77) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)乙酮
- (78) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (79) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-3-苯丙醯胺
- (80) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丙-1-酮
- (81) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (82) N-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯

丙基)萘-2-磺醯胺

- (83) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (84) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (85) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (86) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (87) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (88) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (89) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-((4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-3-苯丙醯胺
- (90) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (91) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙醯胺
- (92) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-((4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙醯胺
- (93) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (94) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-N-甲基

- 2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (95) N-(2-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (96) N-(3-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (97) 1-(4-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (98) N-(3-氧-1-苯基-3-(4-苯基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙基)萘-2-磺醯胺
- (99) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-苯基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮
- (100) 2-(((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-苯基-4-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (101) 2-(((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基乙醯胺
- (102) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基環己基)乙基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (103) 2-(((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (104) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (105) N-(3-(4-(二甲胺基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺

- (106) N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (107) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基丙醯胺
- (108) 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)乙酮
- (109) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮
- (110) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (111) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基乙醯胺
- (112) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯丙醯胺
- (113) 1-(4-苯基-4-(4-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (114) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-N-(2-(4-苯乙基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-3-苯丙醯胺
- (115) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酮
- (116) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)乙酮
- (117) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺
- (118) N-(3-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-

苯丙基)萘-2-磺醯胺

- (119) 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙酮
- (120) N-(3-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧-1-苯丙基)萘-2-磺醯胺
- (121) N-(2-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (122) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (123) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (124) N-(3-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺
- (125) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)乙基)-N-甲基-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)乙醯胺
- (126) 2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-1-(4-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (127) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(3,4-二氯苯磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (128) N-甲基-3-(萘-2-磺醯胺基)-3-苯基-N-(3-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)丙醯胺
- (129) N-((4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-N-甲基丙醯胺
- (130) 1-(4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丙-1-酮

- (131) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(2-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙酰胺
- (132) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-(2-(4-(二甲胺基)-4-苄基環己基)乙基)-N-甲基丙酰胺
- (133) 2-(((1-(3,4-二氯苯磺酰基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)乙酰胺
- (134) N-甲基-N-(3-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯磺酰基)哌啶-2-基)乙酰胺
- (135) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(3-氟苄基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮
- (136) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(3-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)丙酰胺
- (137) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(二甲胺基)-4-苄基哌啶-1-基)丙-1-酮
- (138) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-1-(4-(4-氟苄基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮
- (139) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-(2-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)丙酰胺
- (140) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-((4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙酰胺
- (141) 3-(1-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)哌啶-2-基)-N-甲基-N-((4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)甲基)丙酰胺
- (142) N-(4-苄基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(((1-(2,4,6-三氯苯磺酰基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酰胺
- (143) N-((4-苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲

- 基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (144) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (145) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (146) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (147) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (148) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (149) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (150) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (151) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (152) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (153) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (154) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲

氧基)-N-甲基乙醯胺

- (155) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (156) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (157) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (158) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺
- (159) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (160) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺
- (161) N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (162) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (163) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (164) N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (165) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (166) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺

- (167) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-嗎啉基-4-苯環己基)乙醯胺
- (168) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (169) N-((4-苯甲基-4-嗎啉環己基)甲基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (170) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (171) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (172) N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙醯胺
- (173) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (174) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-甲基乙醯胺
- (175) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺
- (176) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (177) 2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (178) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺

醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺

- (179) 2-(2-(2,4-二氯-N-甲基苯磺醯胺基)乙氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (180) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙醯胺
- (181) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺
- (182) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)-N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)乙醯胺
- (183) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (184) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)-N-甲基乙醯胺
- (185) 2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-((4-嗎啉基-4-苯環己基)甲基)乙醯胺
- (186) N-((4-苯甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)環己基)甲基)-N-甲基-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (187) 2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)-N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙醯胺
- (188) N-((4-苯甲基-4-嗎啉環己基)甲基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (189) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苯磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (190) N-(4-苯甲基-4-嗎啉環己基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺

- (191) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (192) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-((1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-3-基)甲氧基)乙醯胺
- (193) N-(4-苯甲基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(2-(2,4-二氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (194) N-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)哌啶-3-氧基)乙醯胺
- (195) N-甲基-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙基環己基)甲基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (196) N-2-(2-(4-氯基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苄磺醯胺
- (197) N-2-(2-(3-苯甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苄磺醯胺
- (198) N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(1-(2,4,6-三氯苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙醯胺
- (199) N-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)-2-(2-(2,4,6-三氯-N-甲苄磺醯胺基)乙氧基)乙醯胺
- (200) (S)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基-N-(2-(4-苯基-4-(吡咯烷-1-基)環己基)乙基)乙醯胺
- (201) (S)-N-(2-(4-氮雜環庚-1-烷基)-4-苯環己基)乙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (202) 1-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苄磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮

- (203) N-(3-(4-(二甲胺基)-4-苯環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (204) N-(3-(4-(3-氟苯基)-4-(吡咯烷-1-基)環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (205) N-(3-(4-氮雜環庚-1-烷基)-4-苯環己基)丙基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-N-甲基乙醯胺
- (206) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (207) N-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)環己基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺基)乙氧基)-N-甲基乙醯胺
- (208) N-(2-(2-(4-(二甲胺基)-4-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (209) 4-甲氧基-N,2,6-三甲基-N-(2-(2-(4-(甲胺基)-4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)苯磺醯胺
- (210) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,6-三甲苯磺醯胺
- (211) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)甲氧基)乙酮
- (212) 4-(1-(2-氯-6-甲苯磺醯基)哌啶-2-基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)丁-1-酮
- (213) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (214) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(4-

- 甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (215) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(萘-1-基磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (216) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-(1-(萘-2-基磺醯基)哌啶-2-基)丁-1-酮
- (217) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)吡咯烷-3-氧基)乙酮
- (218) N-苯甲基-N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺
- (219) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-2,6-二甲基-N-苯基苯磺醯胺
- (220) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲氧基)乙酮
- (221) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯基)-3,4-二氢-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酮
- (222) 2-((4-(2-氯-6-甲苯磺醯基)-3,4-二氢-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)-1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙酮
- (223) 1-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-((4-(2-(三氟甲基)苯磺醯基)-3,4-二氢-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-3-基)甲氧基)乙酮
- (224) N-(2-(2-(4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-氧乙氧基)乙基)-4-甲氧基-N,2,3,6-四甲苯基苯磺醯胺

(225) 1-(4-(3- 氟 苯 基)-4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 哌 啶 -1- 基)-2-((1-(2-(三 氟 甲 基) 苯 磺 醯 基) 哌 啶 -2- 基) 甲 氧 基) 乙 酮

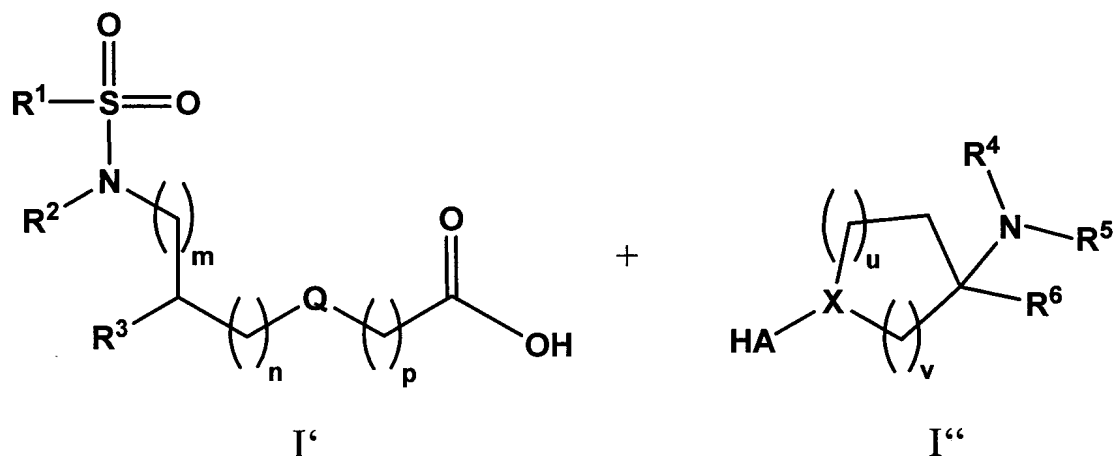
(226) 1-(4-(3- 氟 苯 基)-4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 哌 啶 -1- 基)-3-((1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 基) 哌 啶 -2- 基) 甲 氧 基) 丙 -1- 酮

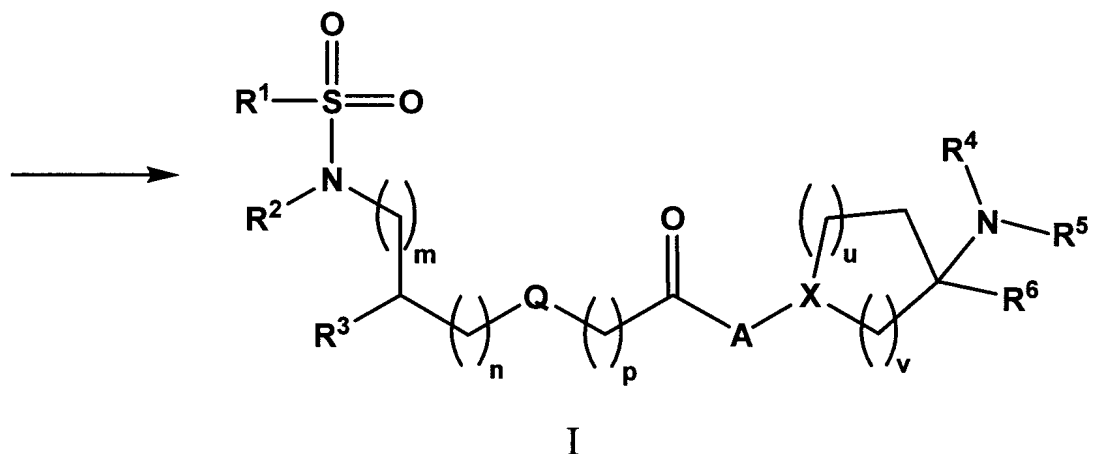
(227) 1-(4-(3- 氟 苯 基)-4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 哌 啶 -1- 基)-2-(2-(1-(4- 甲 氧 基 -2,6- 二 甲 苯 磺 醯 基) 哌 啶 -2- 基) 乙 氧 基) 乙 酮

(228) 1-(4-(3- 氟 苯 基)-4-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 哌 啶 -1- 基)-2-((1-(萘 -2- 基 磺 醯 基)-1,2,3,4- 四 氫 喹 啉 -2- 基) 甲 氧 基) 乙 酮

可選擇的是其形式為一個別之鏡像異構物，或一個別之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每一情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

21. 一種用於製備前述申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物之方法，其中





自由胺 1''及羧酸 1'於醯胺形成反應中於至少一脫水劑及於可選擇之情況下一溶於有機溶劑(反應媒介)中之有機鹼存在之下相互反應而生成具有通式 I 結構之化合物。

22. 一種含有至少根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項或數項所述之被取代之磺醯胺衍生物之藥品，可選擇性地含有適用之添加劑及/或輔助物質及/或其他活性化合物。
23. 一種至少根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述之被取代之磺醯胺衍生物，用於製備治療疼痛之藥品，尤其是發炎性疼痛、急性疼痛、神經病變引起之疼痛或慢性疼痛。
24. 一種至少根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述之被取代之磺醯胺衍生物於製備治療疼痛之藥品，尤其是發炎性疼痛、急性疼痛、內臟引起之疼痛、神經病變引起之疼痛或慢性疼痛。
25. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項所述之被取代之磺醯胺衍生物，用於製備藥品以治療偏頭痛、糖尿病、呼吸道疾病、發炎性腸道病症、神經性病症、皮膚發炎、風濕病、敗血性休克、再灌注症候群、肥胖及作為一血管新生之抑制劑。

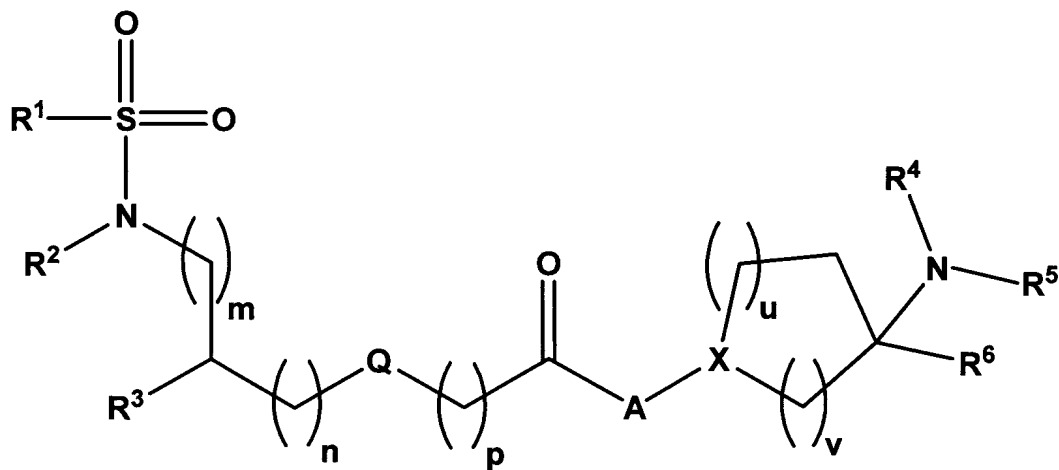
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無圖式

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I