

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94121770

※ 申請日期：94.6.29

※IPC 分類：A61K 31/435, 31/495
A61P 25/28

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 γ -分泌酶抑制劑之經取代 N-芳基磺醯基雜環胺

SUBSTITUTED N-ARYLSULFONYLHETEROCYCLIC AMINES AS
GAMMA-SECRETASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 休伯特 B 喬西恩
JOSIEN, HUBERT B.
2. 約翰 W 克拉德
CLADER, JOHN W.
3. 湯姆斯 A 貝拉
BARA, THOMAS A.
4. 古若
XU, RUO
5. 李虹美
LI, HONGMEI
6. 德米特里 比薩尼斯基
PISSARNITSKI, DMITRI
7. 趙志強
ZHAO, ZHIQIANG

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 中國大陸 P.R.C.
5. 中國大陸 P.R.C.
6. 美國 U.S.A.
7. 中國大陸 P.R.C.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年06月30日；60/584,010

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明揭示新穎的 γ -分泌酶抑制劑，本發明亦揭示含有該等化合物之調配物。

本案主張2004年6月30日申請之美國臨時申請案第60/584,010號之利益。

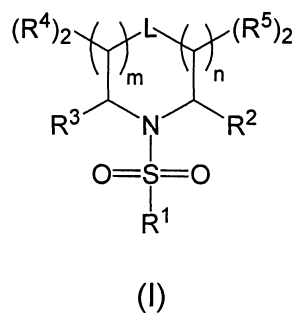
【先前技術】

2000年8月13日公開的WO 00/50391，揭示一種具有磺醯胺基團之化合物，用於治療及預防阿滋海默症及其他與澱粉樣蛋白沉積相關疾病。

由於現今對神經退化性疾病，如阿滋海默症之治療與預防的關注，一種此技藝中受歡迎之貢獻，係為用於此種治療或預防之化合物。本發明提供此種貢獻。

【發明內容】

本發明提供具有式I結構之伽偶-分泌酶(也稱為「 γ -分泌酶」)抑制劑(如拮抗劑)化合物：



或其醫藥上可接受的鹽及/或溶劑化物，其中：

L 為 -O-、-N(R⁶)-、-S-、-S(O)-、或 -S(O₂)-；

R¹係由下列組成之群中選出：未取代之芳基，經一或多

個相同或不同之 R^7 取代基取代之芳基，未經取代之雜芳基，及經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之雜芳基；

R^2 係由下列組成之群中選出：烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之烷基、 $-C(O)-Y$ 、 $-X-C(O)-Y$ 、-伸烷基- $X-C(O)-Y$ 、-伸烷基- $C(O)-Y$ 、-伸烷基-環伸烷基- $X-C(O)-Y$ 、-伸烷基-環伸烷基- $C(O)-Y$ 、-環伸烷基-伸烷基- $X-C(O)-Y$ 、-環伸烷基-伸烷基- $C(O)-Y$ 、伸烷基上經一或多個羥基取代之-環伸烷基-伸烷基- $C(O)-Y$ 、-環伸烷基- $X-C(O)-Y$ 、-環伸烷基- $C(O)-Y$ 、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基- $X-C(O)-Y$ 、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基- $C(O)-Y$ 、未取代之芳基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之芳基、未取代之雜芳基、及經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之雜芳基；

R^3 係由下列組成之群中選出：未取代之芳基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之芳基、未取代之雜芳基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之雜芳基、未取代之烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之烷基、未取代之環烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之環烷基、伸烷基-環烷基、環烷基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之伸烷基-環烷基、未取代之芳烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基任意獨立取代之芳烷基、未取代之芳基環烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基環烷基、未取代之雜芳烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨

立取代之雜芳烷基、未取代之雜芳基環烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜芳基環烷基、未取代之芳基雜環烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基雜環烷基、及未取代之烷氧基烷基；

各 R^4 及 R^5 係分別由下列組成之群中選出：H、烷基、及經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之烷基；或

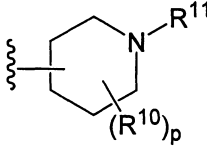
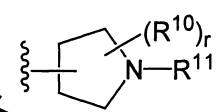
R^3 及 R^4 及與其相連的碳原子，共同形成一個4至8員環烷基或雜環烷基；

R^6 係由下列組成之群中選出：H、烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之烷基、未取代之芳基、及經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基；

R^7 係由下列組成之群中選出：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷基、經1至4個羥基取代之烷基、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (芳基)(烷基)、 $-C(O)O$ -烷基、 $-伸$ 烷基- NH (烷基)、 $-伸$ 烷基- N (烷基) $_2$ 、 $-伸$ 烷基- NH (芳基)、 $-伸$ 烷基- N (芳基) $_2$ 、 $-伸$ 烷基- N (芳基)(烷基)、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -烷基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -芳基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -芳基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -芳基、 $-NHC(O)$ -雜芳基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -雜芳基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -雜芳基、 $-NHC(O)-NH_2$ 、 $-NHC(O)-NH$ (烷基)、 $-NHC(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)-NH$ (芳基)、 $-NHC(O)-N$ (芳基) $_2$ 、 $-NHC(O)-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-$

$N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})C(O)-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{烷基})C(O)-N(\text{芳基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})C(O)-N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{芳基})C(O)-NH_2$ 、 $-N(\text{芳基})C(O)-NH(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{芳基})C(O)-N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{芳基})C(O)-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{芳基})C(O)-N(\text{芳基})_2$ 、及 $-N(\text{芳基})C(O)-N(\text{烷基})(\text{芳基})$ ；

R_8 及 R_9 係分別由下列組成之群中選出：H、烷基、環烷

基、芳烷基、雜芳烷基、, 及 ；

各 R^{10} 分別係由下列組成之群中選出：H、-OH、烷基、經 1 至 4 個羥基取代之烷基、-O-烷基、經 1 至 4 個羥基取代之 -O-烷基、環烷基、經 1 至 4 個羥基取代之環烷基、-C(O)O-烷基、-伸烷基-C(O)-OH、未取代之雜環烷基、經一或多個 R^7 基團取代之雜環烷基、-伸烷基-C(O)-NH₂、-伸烷基-C(O)-NH(烷基)、-伸烷基-C(O)-N(烷基)₂、-伸烷基-C(O)-NH(烷基)、-伸烷基-C(O)-N(烷基)₂、-伸烷基-C(O)-N(烷基)(芳基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(烷基)、-C(O)-N(烷基)₂、-C(O)-NH(芳基)、-C(O)-N(芳基)₂、-C(O)-N(烷基)(芳基)、-伸烷基-C(O)-O-環烷基、-O-環烷基、及經 1 至 4 個羥基取代之 -O-環烷基；或

兩個 R^{10} 基團及與其相連之環碳原子，共同形成一個 4 至 7 員環烷基或雜環烷基環；或

兩個 R^{10} 基團及與其相連之環碳原子，共同形成一個羰基；

R^{11} 為 H、烷基、經 1 至 4 個羥基取代之烷基、環烷基、經

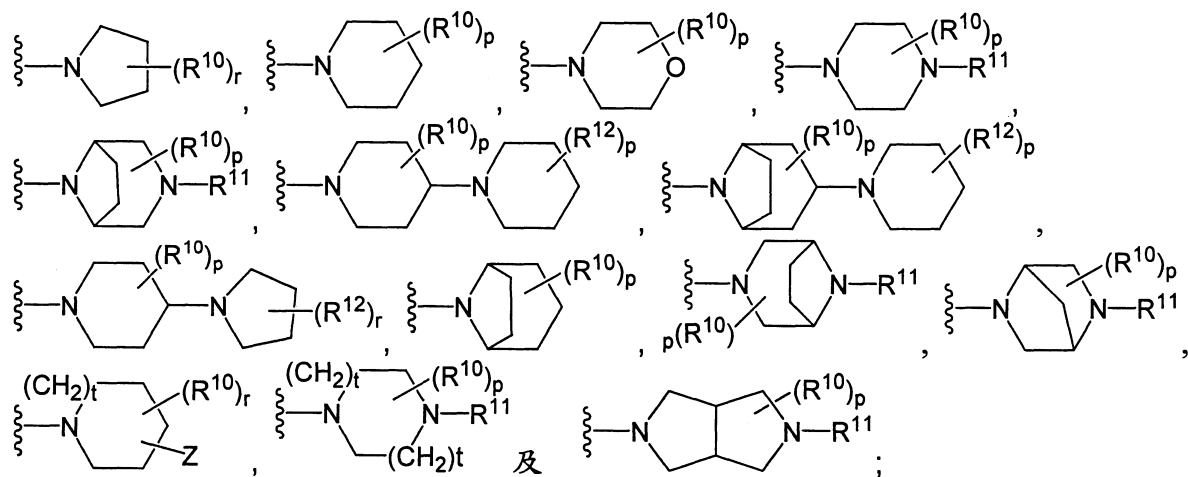
1至4個羥基取代之環烷基、芳烷基、雜芳基烷基、
 $-C(O)O$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、烷基部分經一或多個羥基取代之
 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -環烷基、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH$ (烷基)
 基)、 $-C(O)-N$ (烷基)₂、 $-C(O)-NH$ (芳基)、 $-C(O)-N$ (芳基)₂、 $-C(O)-N$ (烷基)(芳基)、 $-C(O)$ -伸烷基- NH_2 、 $-C(O)$ -伸
 烷基- NH (烷基)、 $-C(O)$ -伸烷基- N (烷基)₂、 $-C(O)$ -伸烷基- NH (芳基)、 $-C(O)$ -伸烷基- N (芳基)₂、 $-C(O)$ -伸烷基- N (烷基)(芳基)、 $-S(O_2)$ -烷基、-伸烷基- $C(O)-OH$ 、伸烷基- O -伸
 烷基- OH 、未取代之芳基、經一或多個 R^7 取代基獨立取代之芳基、未取代之雜芳基、經一或多個 R^7 取代基獨立取代之雜芳基、及-伸烷基- $C(O)O$ -烷基；

X選自 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-O$ -伸烷基-及-伸烷基- $O-$ ；

Y選自 $-NR^8R^9$ 、 $-N(R^6)-(CH_2)_b-NR^8R^9$ ，其中 b 為2至6之整數，未取代之芳基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基、未取代之雜芳基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜芳基、烷基、環烷基、未取代之芳烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳烷基、未取代之芳基環烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基環烷基、未取代之雜芳基烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜芳基烷基、未取代之雜芳基環烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜芳基環烷基、未取代之雜環烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜環烷基、未取代之芳基雜環烷基、及芳基

上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基雜環烷基；或

Y係由下列組成之群中選出：



Z係由下列組成之群中選出：H、-OH、-O-烷基、未取代之雜環烷基、經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基任意獨立取代之雜環烷基、-NR⁸R⁹、-NR⁸R¹³、未取代之苯稠合雜環烷基、及苯環或雜環烷基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基任意獨立取代之苯稠合雜環烷基；

各 R^{12} 分別為H或烷基；

R^{13} 係由下列組成之群中選出：H、未取代之雜環烷基、經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之雜環烷基、未取代之芳烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之芳烷基、未取代之雜芳烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基任意獨立取代之雜芳烷基、未取代之環烷基、經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基任意獨立取代之環烷基、未取代之-伸烷基-環烷

基、環烷基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之-伸烷基-環烷基、未取代之-伸烷基-雜環烷基、及雜環烷基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之-伸烷基-雜環烷基；

R^{14} 係由下列組成之群中選出：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ - NR^8R^9 、 $-C(O)O$ -烷基、 $-伸烷基-NR^8R^9$ 、 $-伸烷基-C(O)O$ -烷基、 $-N(R^8)C(O)$ -烷基、 $-N(R^8)C(O)$ -芳基、 $-N(R^8)C(O)$ -雜芳基、 $-N(R^8)C(O)-NR^8R^9$ 、哌啶基、吡咯烷基、芳基、雜芳基、及 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、其中該 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 之二氧原子鍵結在相同的碳原子上，且其限制條件為芳基及雜芳基部分不被該 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 基團所取代；

m 及 n 為0至3之整數，可以相同或不同；

p 為1至4之整數；

r 為1至3之整數；且

t 為0至2之整數。

本發明亦提供一種含有一或多種有效量之式I化合物及至少一種醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。

本發明亦提供一種抑制 γ -分泌酶之方法，包括對需治療的病人投予有效(即治療有效)量之一或多種式I化合物。

本發明亦提供一種治療一或多種神經退化性疾病之方法，包括對需要治療的病人施用一或多種有效量(即醫療有效量)之式I化合物。

本發明亦提供一種抑制澱粉樣蛋白(例如澱粉樣 β 蛋白)

在神經組織(如腦)之內、之上或周圍沉積的方法，包括對需要治療的病人施用一或多種有效量(即醫療有效量)的式I化合物。

本發明亦提供一種治療阿滋海默症的方法，包括對需要治療的病人施用一或多種有效量(即醫療有效量)的式I化合物。

【實施方式】

本發明第一實施態樣係式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物。

式I化合物另一實施態樣中， R^1 係經一或多個 R^7 取代基取代之芳基或雜芳基；

R^2 為 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基- $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基- $-(C_0-C_6)$ 伸烷基-X-C(O)-Y、 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基- $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基- $-(C_0-C_6)$ 伸烷基-C(O)-Y、或伸烷基上經一或多個羥基取代之 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基- $-(C_1-C_6)$ 伸烷基-C(O)-Y；

R^3 為芳基烷基、或環烷基，均可為未取代之基團，或經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之基團；

L為-O-或-N(R^6)-；

X為-O-或-N(R^6)-；且

m及n分別獨立地為0、1或2，且m+n必須為1或2。

式I化合物之另一實施態樣中，m及n各為1；

各 R^4 及 R^5 為H；且

R^1 為經一或多個 R^7 取代基取代之苯基。

式I化合物之另一實施態樣中， R^1 為經一或多個 R^7 取代

基取代之苯基、吡啶基、或苯硫基；

R^2 為 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-X-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-X-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 、或 (C_1-C_6) 伸烷基上經一或多個羥基取代之 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ ；

R^3 為苯基乙基、正-丙基、異-丙基、環丙基、或 $-CH_2-$ 環丙基，均可為未取代之基團，或經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之基團；

L 為 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$ ；

X 為 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$ ；且

m 及 n 各為 1。

式 I 化合物另一實施態樣中，L 為 $-O-$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中，L 為 $-NH-$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中，L 為 $-N((C_1-C_6)\text{烷基})$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中，L 為 $-S-$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中，L 為 $-S(O)-$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中，L 為 $-S(O)_2-$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中， R^2 選自 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-X-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-X-C(O)-Y$ 、及 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-(C_3-C_6)$ 環伸烷基 $-(C_0-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-Y$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中， R^2 為 $-CH_2-X-C(O)-Y$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中， R^2 為 $-CH_2-O-C(O)-Y$ 。

式 I 化合物另一實施態樣中， R^2 為 $-1,1\text{-環丙烯}-O-C(O)-Y$ 。

式I化合物另一實施態樣中， R^2 為-1,1-環丙烯- CH_2 - $\text{C}(\text{O})$ -Y或-1,1-環丙烯- $\text{CH}(\text{OH})$ - $\text{C}(\text{O})$ -Y。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為經一或多個 R^7 取代基取代之苯基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為環烷基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為環丙基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為烷基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為甲基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為乙基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為丙基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為異-丙基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為正-丙基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為3,5-二氟苯基。

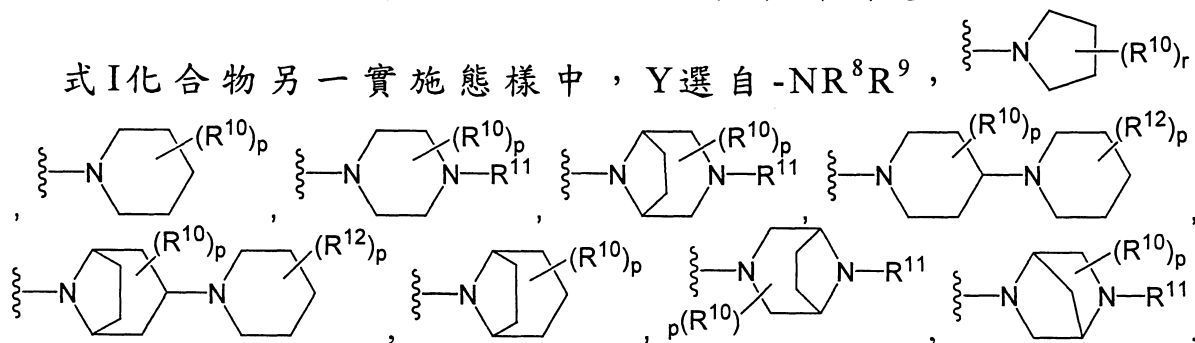
式I化合物另一實施態樣中， R^3 為環丙基。

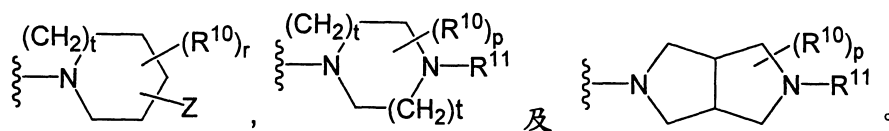
式I化合物另一實施態樣中， R^3 為- CH_2 -環丙基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 為- CH_2 -(2,2-二氟環丙基)。

式I化合物另一實施態樣中， R^1 為4-氯苯基。

式I化合物另一實施態樣中， R^1 為對-甲苯基。





式I化合物另一實施態樣中，各 R^4 獨立為H或甲基。

式I化合物另一實施態樣中，各 R^5 獨立為H或甲基。

式I化合物另一實施態樣中，各 R^4 為甲基。

式I化合物另一實施態樣中，各 R^4 及各 R^5 為H。

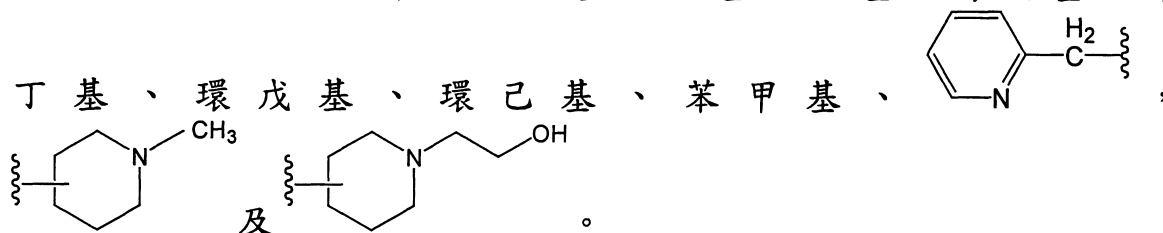
式I化合物另一實施態樣中，各 R^4 及各 R^5 係分別由下列組成之群中選出：H、甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、2-丁基、第三-丁基。

式I化合物另一實施態樣中， R^3 及 R^4 及與其相連之碳原子，共同形成一個4至8員環烷基或雜環烷基。

式I化合物另一實施態樣中， R^6 係由下列組成之群中選出：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、氯苯基、氟苯基、二氟苯基、三氟甲基苯基、及二(三氟甲基)苯基。

式I化合物另一實施態樣中， R^7 係由下列組成之群中選出：氯、溴、氟、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基、甲氧基、丙氧基、丁氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}(\text{甲基})$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{乙基})$ 、 $-\text{N}(\text{乙基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{甲基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{乙基}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{乙基})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})\text{C}(\text{O})-\text{甲基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{甲基}$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})\text{C}(\text{O})-\text{苯基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{苯基}$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})\text{C}(\text{O})-\text{吡啶基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{吡啶基}$ 、及 $-\text{N}(\text{甲基})\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{甲基})\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、及 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。

式I化合物另一實施態樣中， R^8 及 R^9 係分別由下列組成之群中選出：H、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環



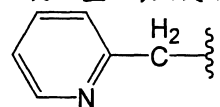
式I化合物另一實施態樣中，各 R^{10} 分別係由下列組成之群中選出：H、-OH、甲基、丙基、丁基、HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-OH、甲氧基、乙氧基、HO-CH₂-CH₂-O-、環戊基、環己基、羥基環戊基、羥基環己基、環戊基氧基、環己基氧基、羥基環戊基氧基、羥基環己基氧基、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃、-CH₂-C(O)-OH、-CH₂CH₂-C(O)-OH、未取代之哌啶基、經一或多個 R^7 取代基取代之哌啶基、哌啶基、經一或多個 R^7 取代基取代之哌啶基、二氮呋基、經一或多個 R^7 取代基取代之二氮呋基、-CH₂-C(O)-NH₂、-CH₂-C(O)-NH(CH₃)、-CH₂-C(O)-NH(CH₂CH₃)、-CH₂-C(O)-NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂-C(O)-NH(苯基)、-CH₂-C(O)-N(CH₃)(苯基)、-CH₂-C(O)-N(CH₂CH₃)(苯基)、-CH₂-C(O)-N(苯基)₂、-CH₂-C(O)-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(CH₃)、-C(O)-NH(CH₂CH₃)、-C(O)-NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)-NH(苯基)、-C(O)-N(CH₃)(苯基)、-C(O)-N(CH₂CH₃)(苯基)、-C(O)-N(苯基)₂、及-C(O)-N(CH₃)₂。

式I化合物另一實施態樣中，兩個 R^{10} 及與其相連之碳原子，共同形成一個4至7員環烷基或雜環烷基。

式I化合物另一實施態樣中，兩個 R^{10} 及與其相連之碳原子，共同形成一個螺環稠合內鹽胺環。

式I化合物另一實施態樣中，兩個 R^{10} 及與其相連之碳原子，共同形成一個螺環稠合4環內鹽胺環。

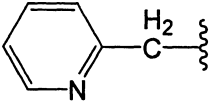
式I化合物另一實施態樣中， R^{11} 係由下列組成之群中選出：H、甲基、乙基、丙基、丁基、 $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-OH$ 、環戊烷基、環己烷基、羥基環戊烷基、羥基環己烷基、環戊烷基氧基、環己烷基氧基、羥基環戊烷基氧基、羥基環己烷基氧基、苯甲基、



、 $-C(O)O-$ 甲基、 $-C(O)O-$ 乙基、 $-C(O)-O-$ 第三-丁基、 $-C(O)-$ 甲基、 $-C(O)-$ 乙基、 $-C(O)-CH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)-$ 環丙基、 $-C(O)-$ 環丁基、 $-C(O)-$ 環戊基、 $-C(O)-$ 環己基、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH$ (苯基)、 $-C(O)-N$ (苯基)₂、 $-C(O)-N(CH_3)$ (苯基)、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、 $-C(O)-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)-CH_2-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2-NH$ (苯基)、 $-C(O)-CH_2-N$ (苯基)₂、 $-C(O)-CH_2-N(CH_3)$ (苯基)、 $-S(O_2)-$ 甲基、 $-S(O_2)-$ 乙基、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-O-CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-OH$ 、苯基、氯苯基、氟苯基、二氟苯基、三氟甲基苯基、二(三氟甲基)苯基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、 $-CH_2-C(O)O-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-C(O)O-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$ 、及 $-CH_2CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$ 。

式I化合物另一實施態樣中，各 R^{12} 係分別由下列組成之

群中選出：H、甲基、乙基、丙基及丁基。

式I化合物另一實施態樣中， R^{13} 係由下列組成之群中選出：H、哌啶基、哌啶基、四氫噻吩基、苯甲基、
、環丙基、環戊基、環己基、 $-\text{CH}_2$ -環己基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -環己基、 $-\text{CH}_2$ -環戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -環戊基及 $-\text{CH}_2$ -哌啶基。

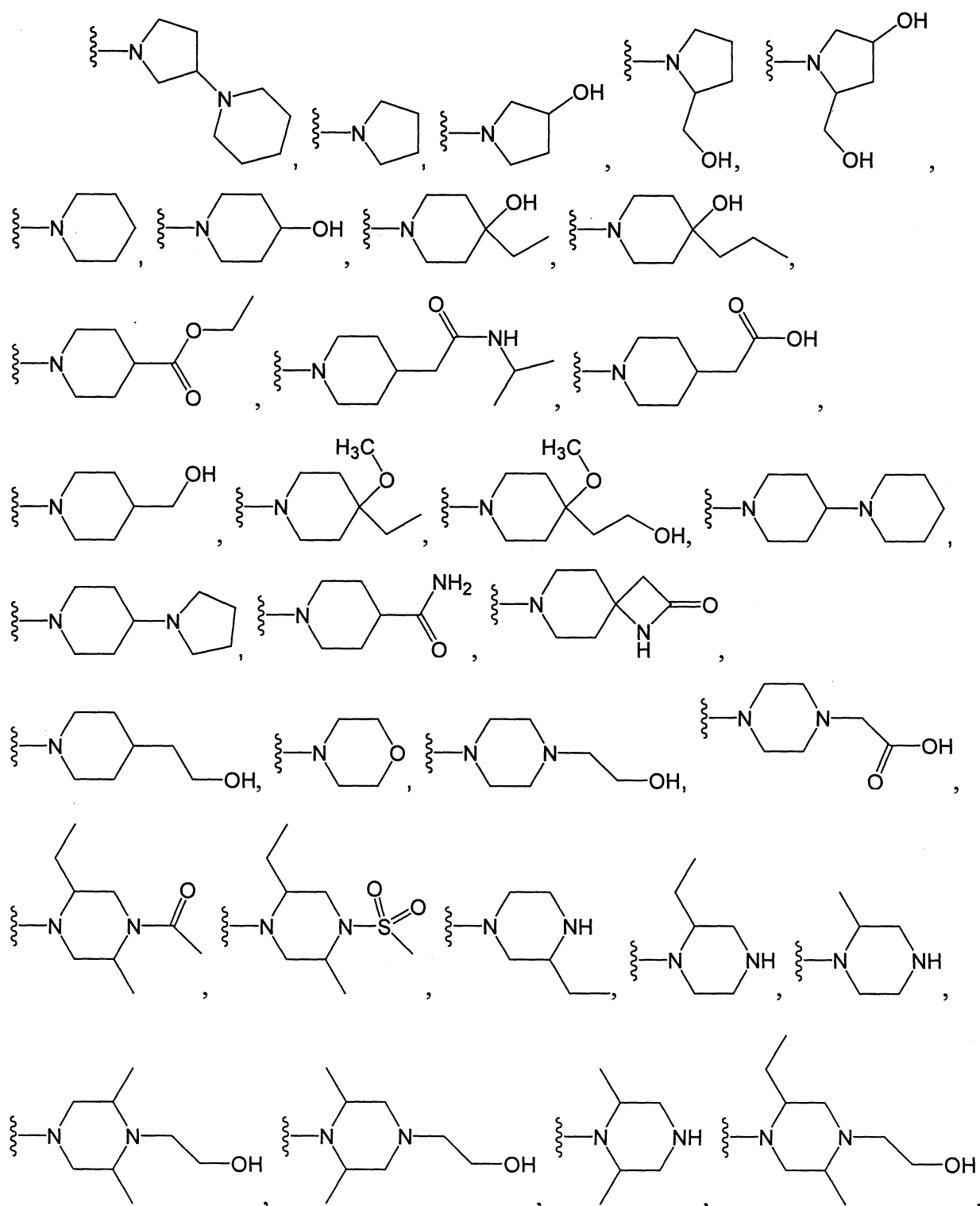
式I化合物另一實施態樣中， R^{14} 係由下列組成之群中選出：氯、氟、溴、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、甲氧基、乙氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}$ (甲基)、 $-\text{N}$ (甲基) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (乙基)、 $-\text{N}$ (乙基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -甲基、 $-\text{C}(\text{O})$ -乙基、 $-\text{C}(\text{O})$ -苯基、 $-\text{C}(\text{O})$ - N (甲基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -乙基、 $-\text{CH}_2$ - N (甲基) $_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - N (甲基) $_2$ 、 $-\text{CH}_2$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -甲基、 $-\text{N}$ (甲基) $\text{C}(\text{O})$ -甲基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -甲基、 $-\text{N}$ (甲基) $\text{C}(\text{O})$ -苯基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -苯基、 $-\text{N}$ (甲基) $\text{C}(\text{O})$ -吡啶基、 $-\text{NHC}(\text{O})$ -吡啶基、及 $-\text{N}$ (甲基) $\text{C}(\text{O})$ - N (甲基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (甲基) $\text{C}(\text{O})$ - NH_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ - N (甲基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ - NH_2 、哌啶基、吡咯烷基、苯基及哌啶基；

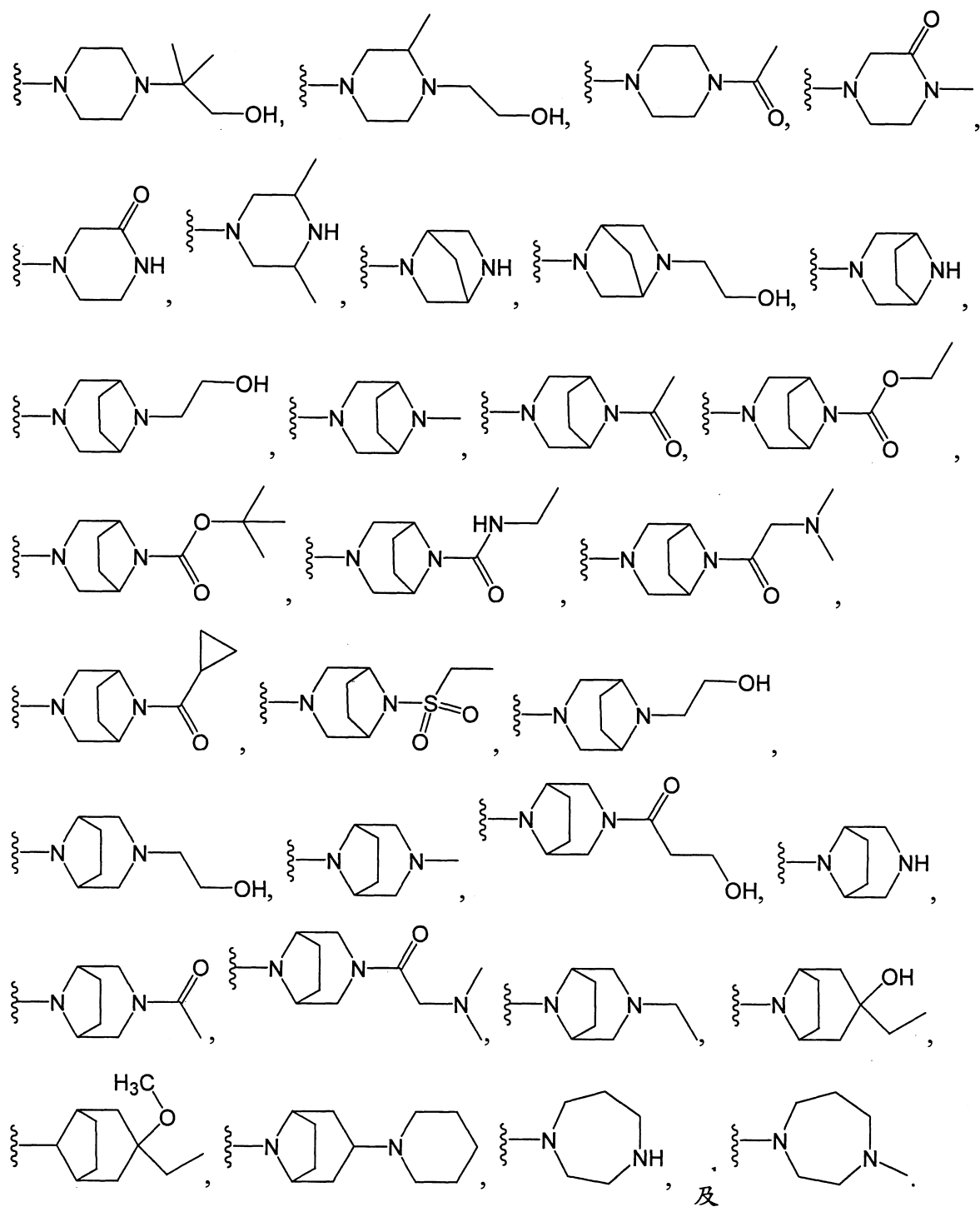
式I化合物另一實施態樣中， R^{15} 係由下列組成之群中選出：氯、氟、溴、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、甲氧基、乙氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、丙基、及丁基。

式I化合物另一實施態樣中，X係由下列組成之群中選出： $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}$ (甲基)-、 $-\text{N}$ (乙基)-、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 。

式I化合物另一實施態樣中，X為-O-。

式I化合物另一實施態樣中，Y係由下列組成之群中選出：
-NH(甲基)、-NH(乙基)、-N(甲基)₂、-N(乙基)₂、





另一實施態樣中，式I化合物具有式(II)所示結構，其中
L、Q、Y，及 R^3 如表1所示：

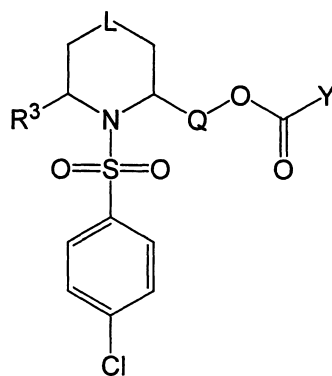
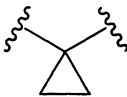
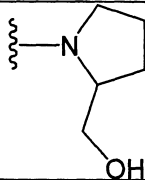
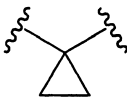
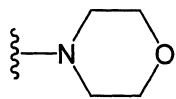
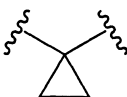
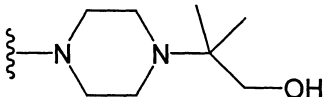
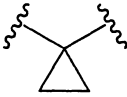
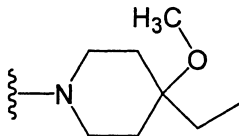
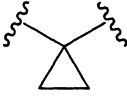
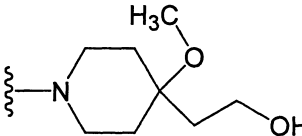
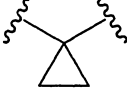
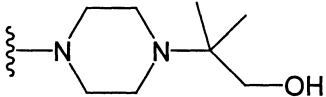
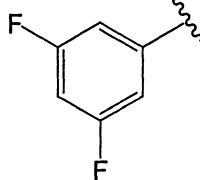
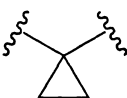
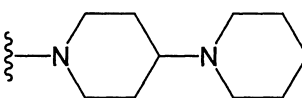
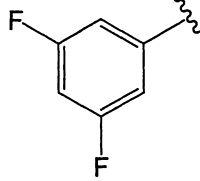
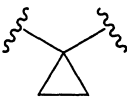
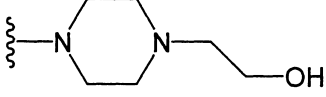
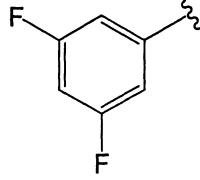
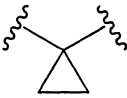
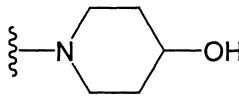
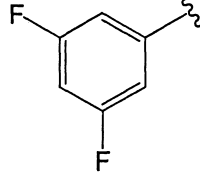
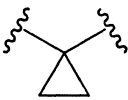
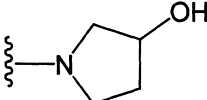
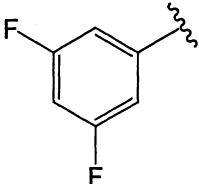
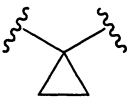
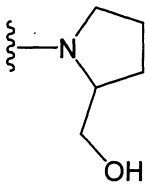
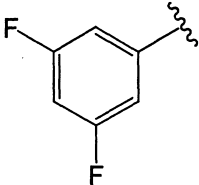
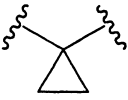
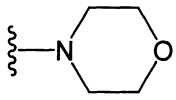
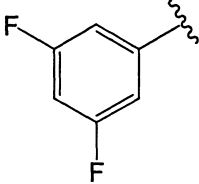
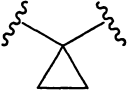
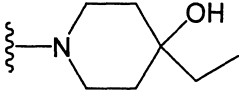
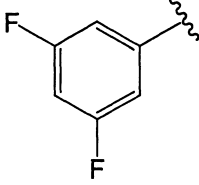
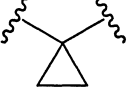
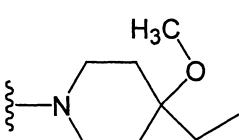
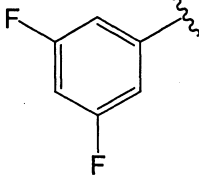
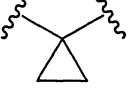
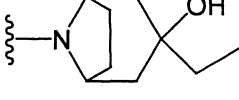
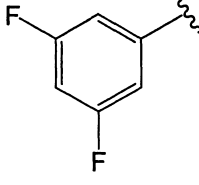
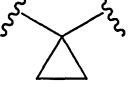
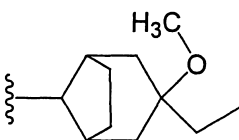
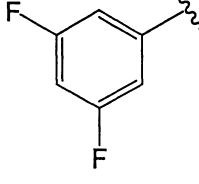
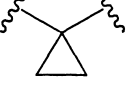
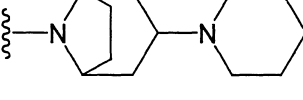
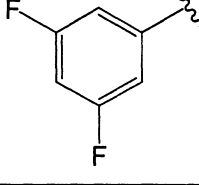
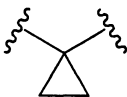
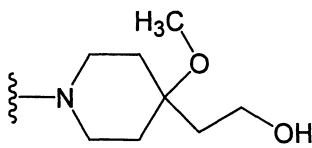
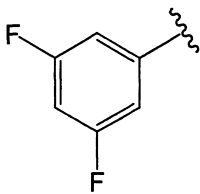
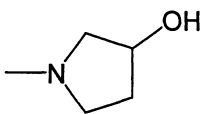
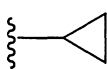
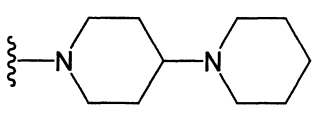
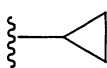
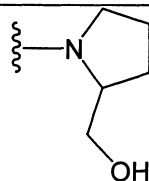
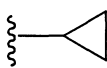
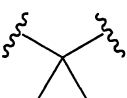
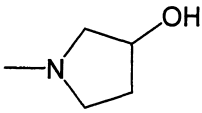
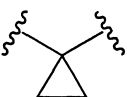
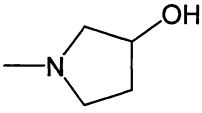
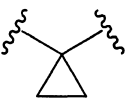
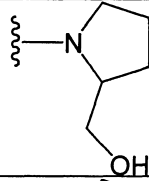
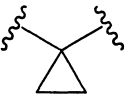
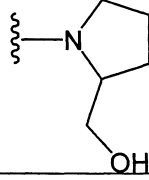
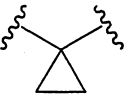
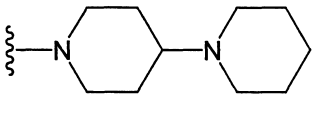
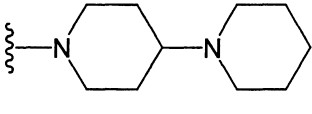
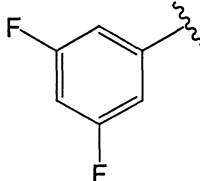


表 1

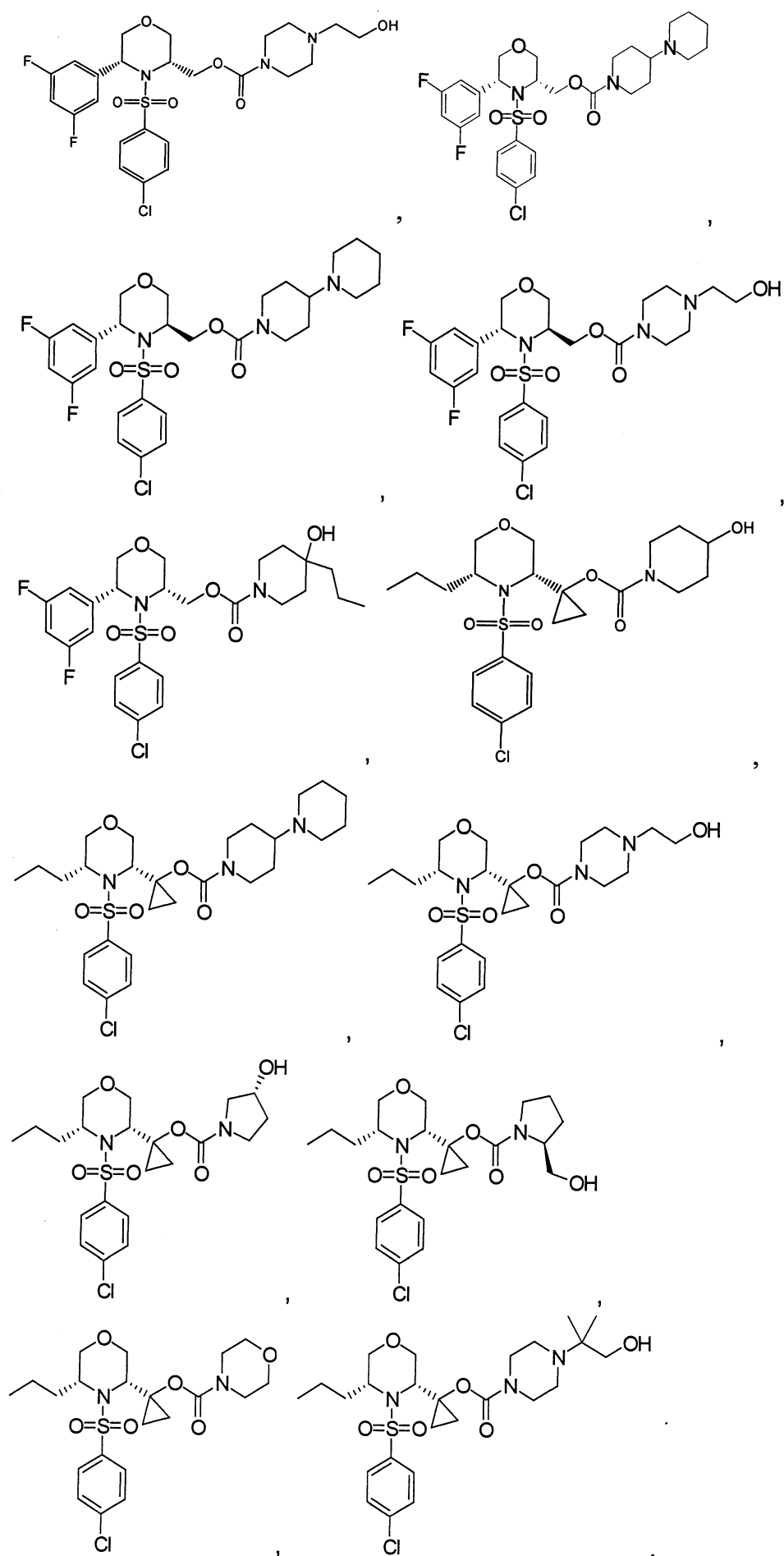
結構	L	Q	Y	R ³
i	-O-	-CH ₂ -		
ii	-O-	-CH ₂ -		
iii	-O-	-CH ₂ -		
iv	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
v	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
vi	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
vii	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃

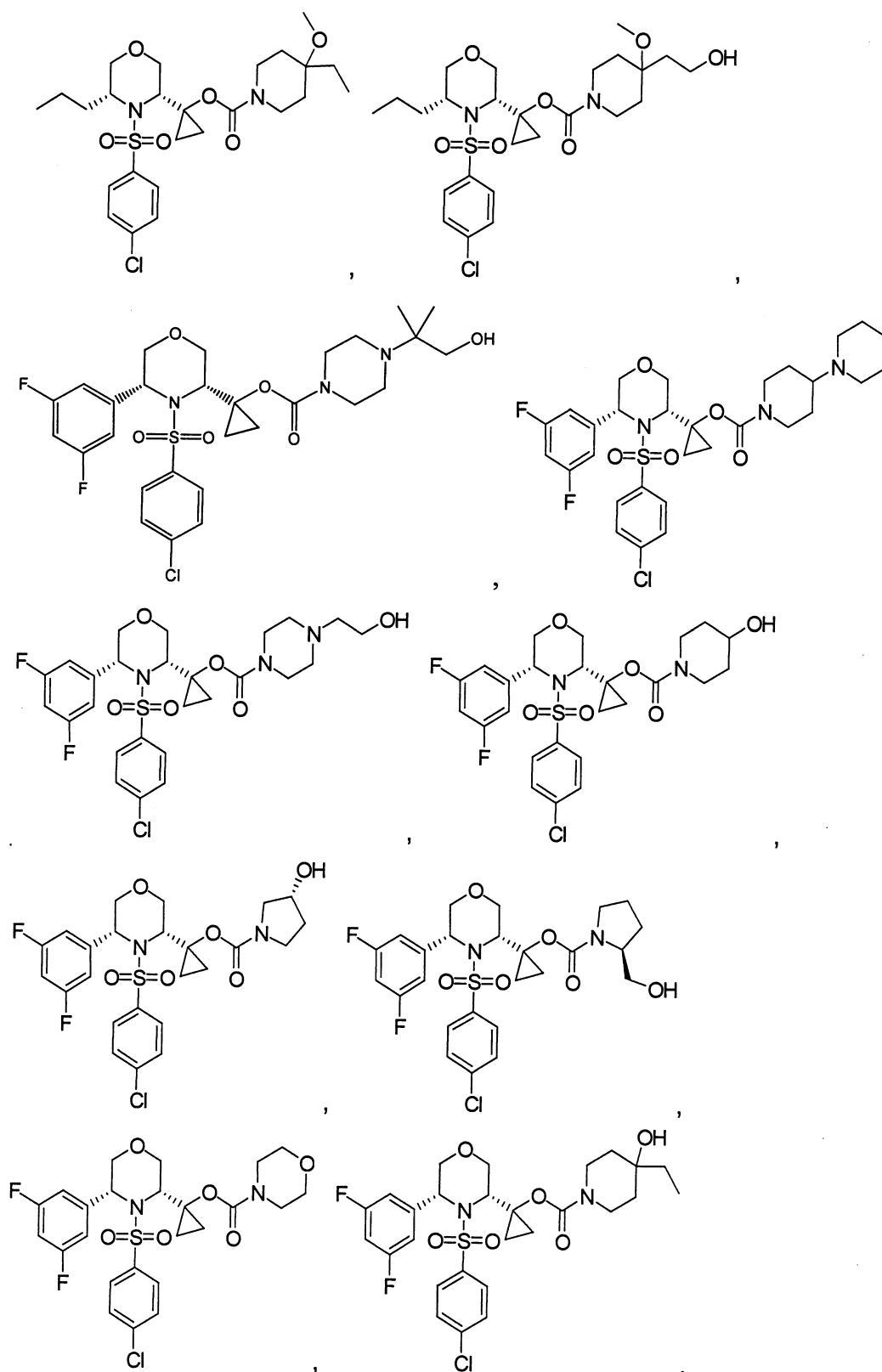
viii	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
ix	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
x	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
xi	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
xii	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
xiii	-O-			
xiv	-O-			
xv	-O-			
xvi	-O-			

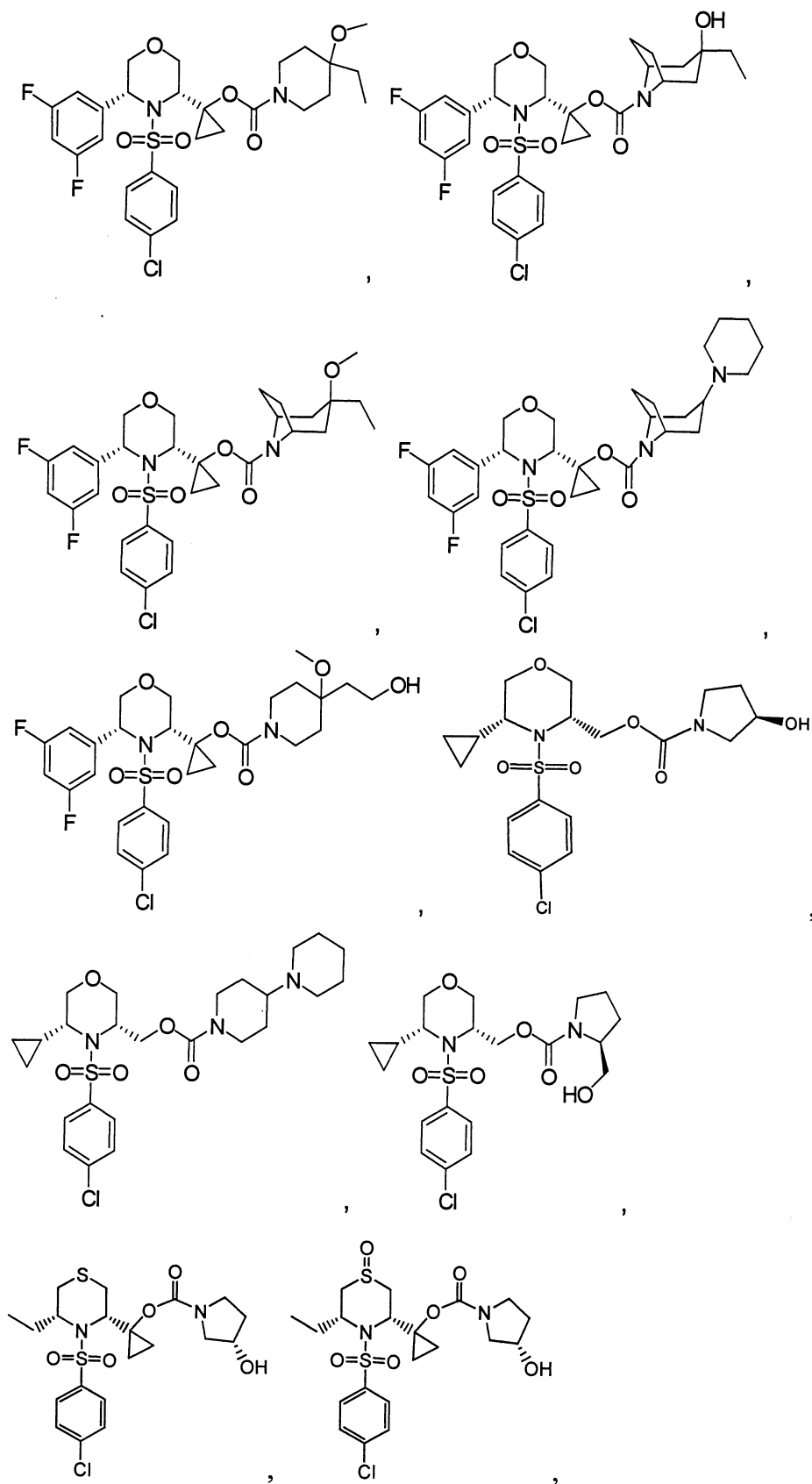
xvii	-O-			
xviii	-O-			
xix	-O-			
xx	-O-			
xxi	-O-			
xxii	-O-			
xxiii	-O-			
xxiv	-O-			

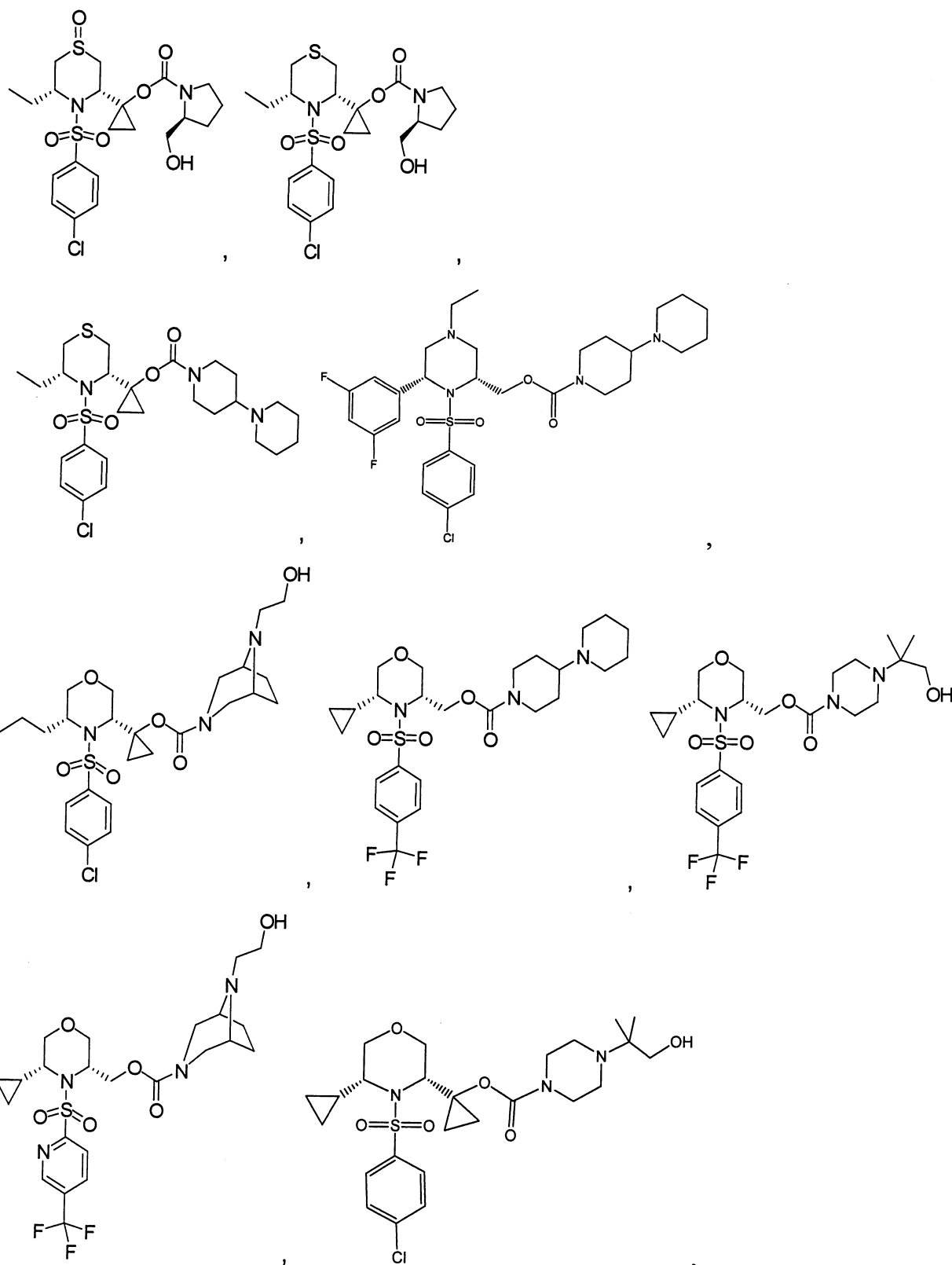
xxv	-O-			
xxvi	-O-	-CH ₂ -		
xxvii	-O-	-CH ₂ -		
xxviii	-O-	-CH ₂ -		
xxix	-S-			-CH ₂ CH ₃
xxx	-S(O)-			-CH ₂ CH ₃
xxxi	-S(O)-			-CH ₂ CH ₃
xxxii	-S-			-CH ₂ CH ₃
xxxiii	-S-			-CH ₂ CH ₃
xxiv	-N(CH ₂ CH ₃)-	-CH ₂ -		

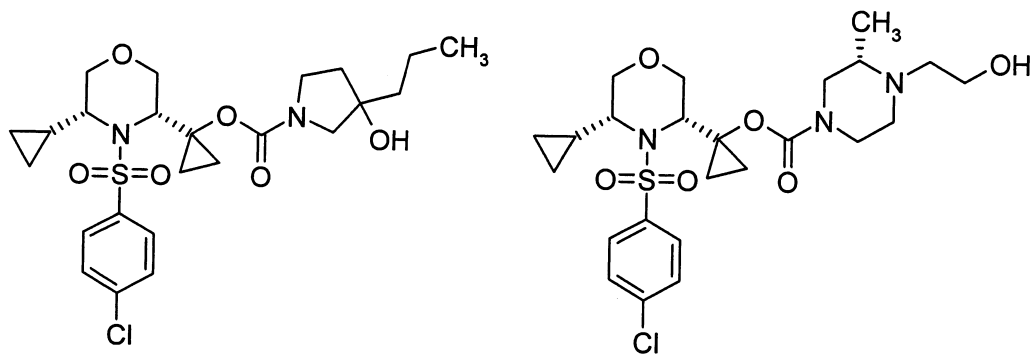
另一實施態樣中，式I化合物選自：





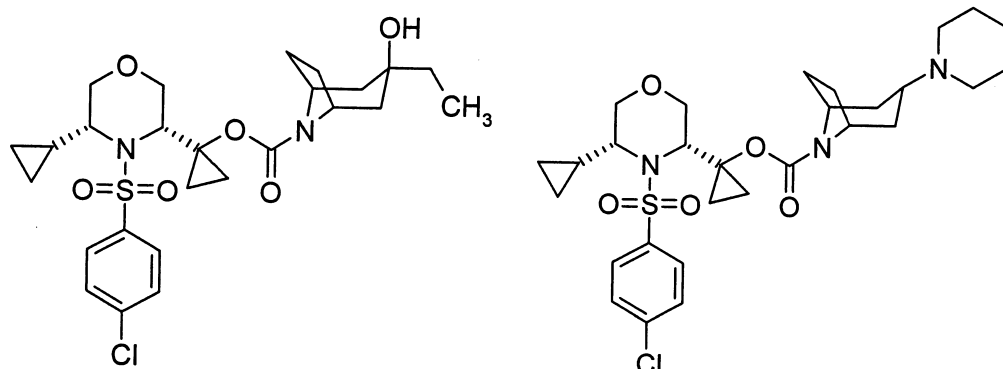






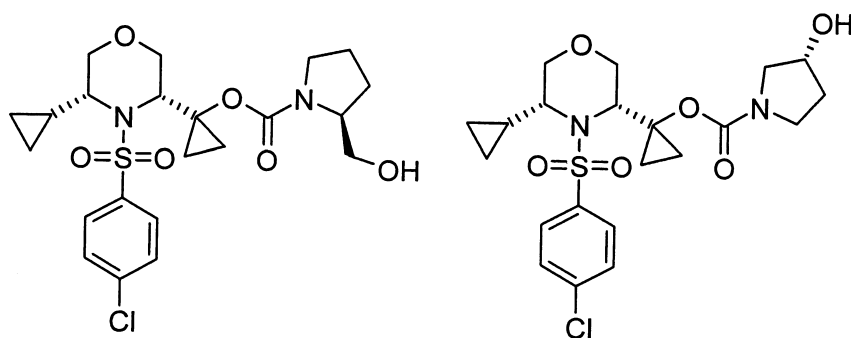
,

,



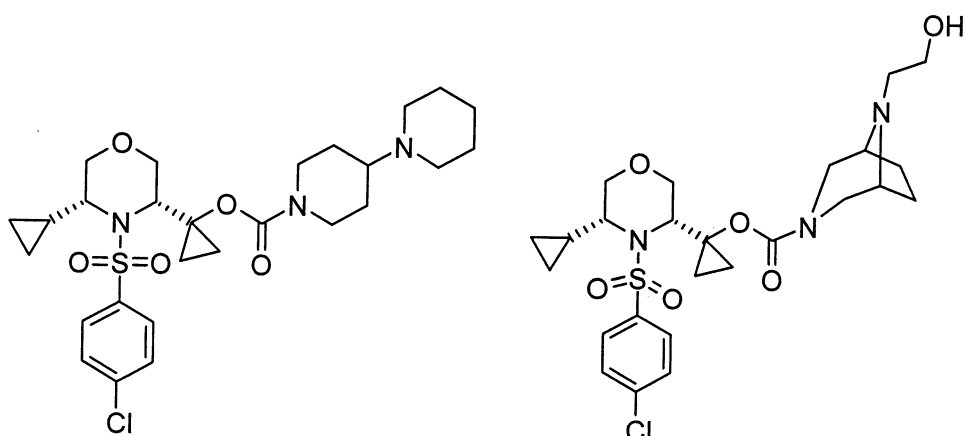
,

,



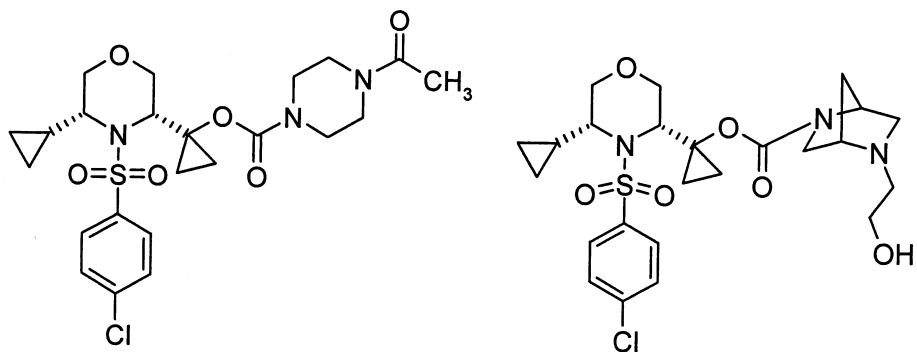
,

,

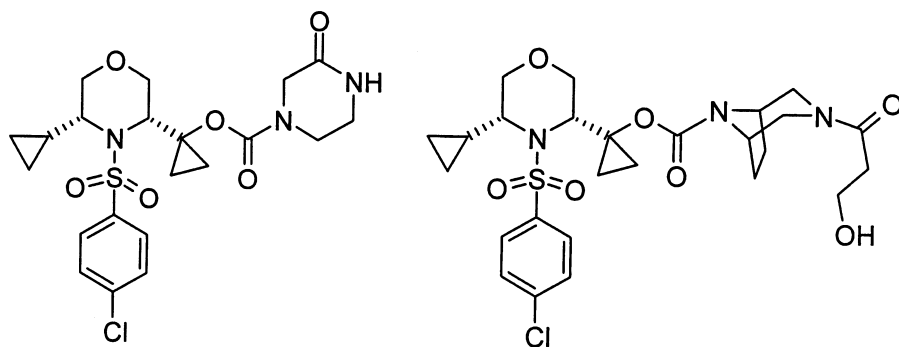


,

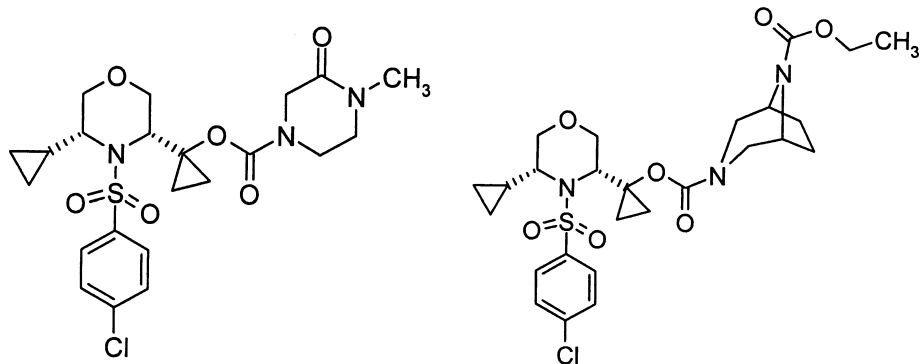
,



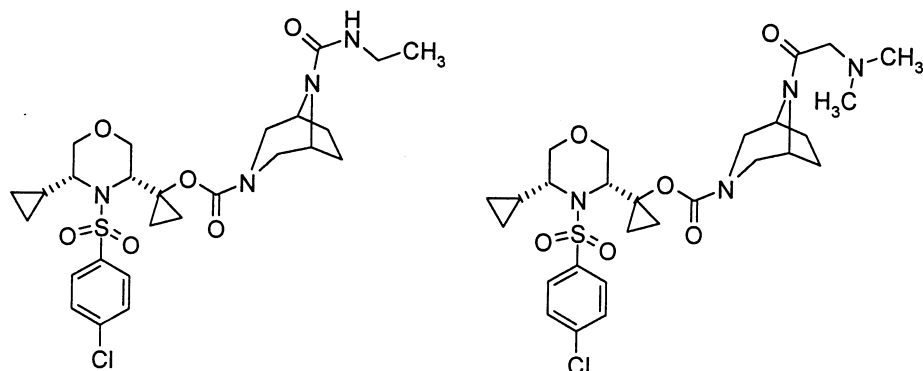
,



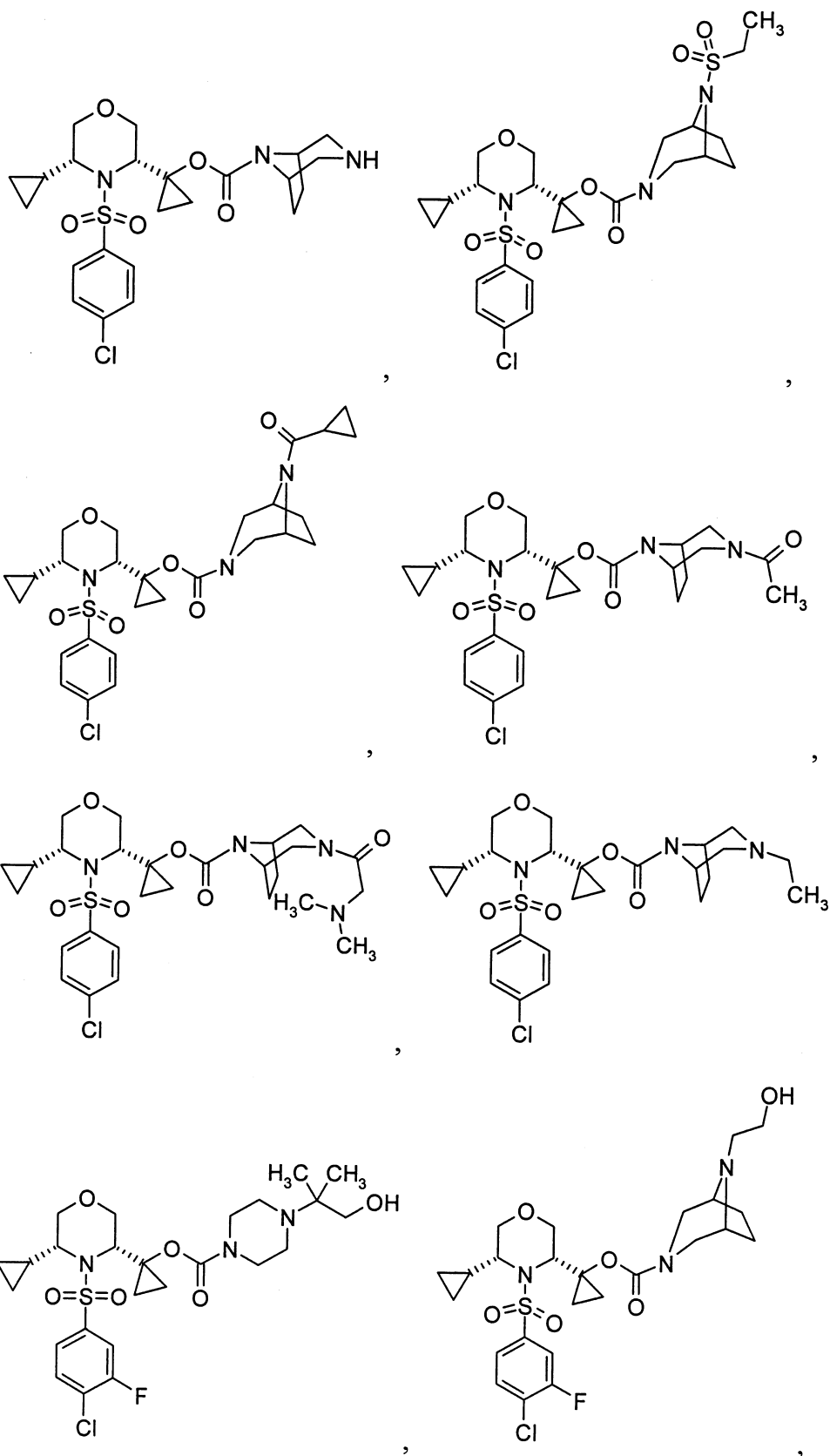
,

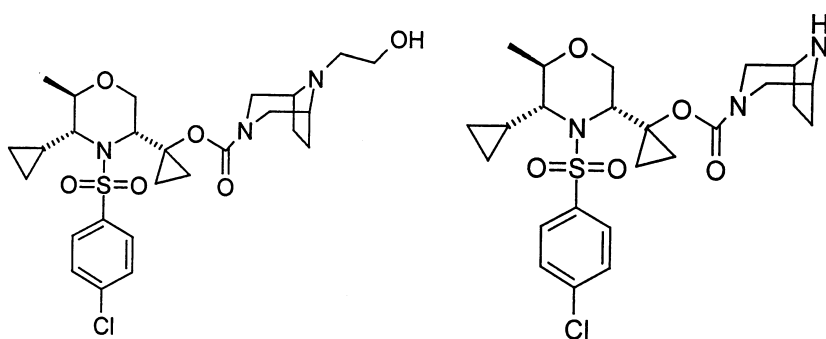
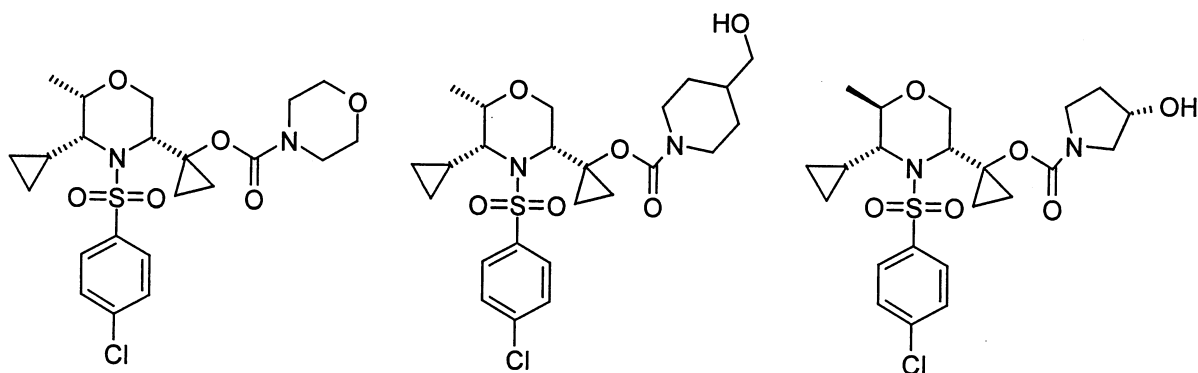
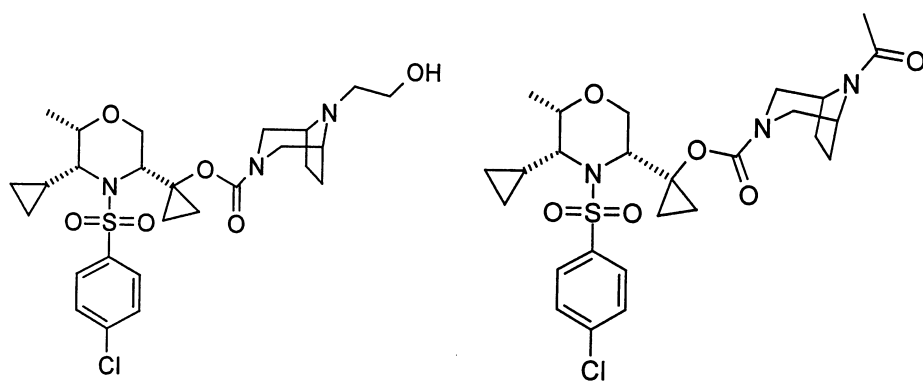
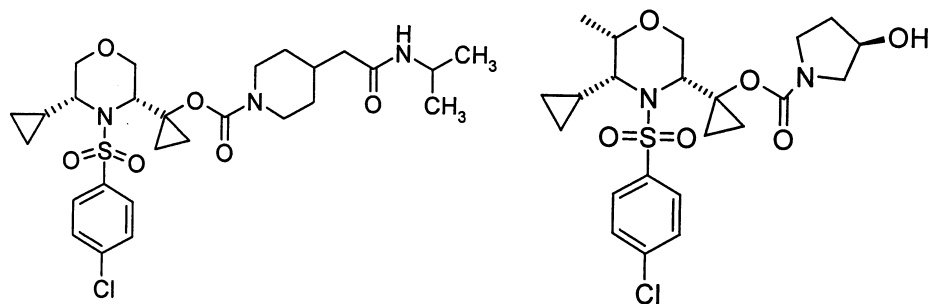


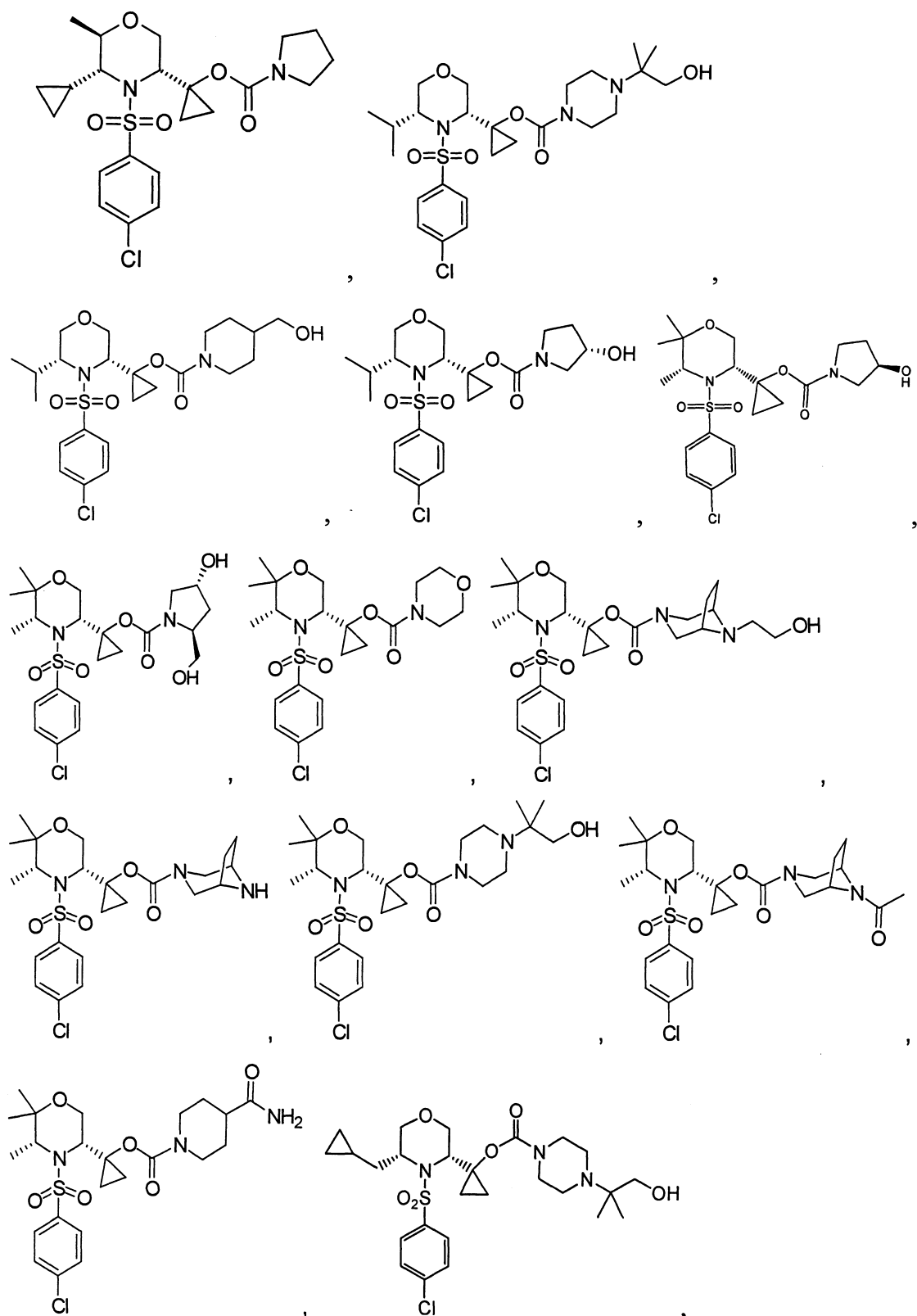
,

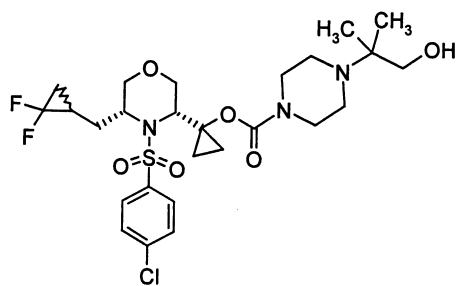
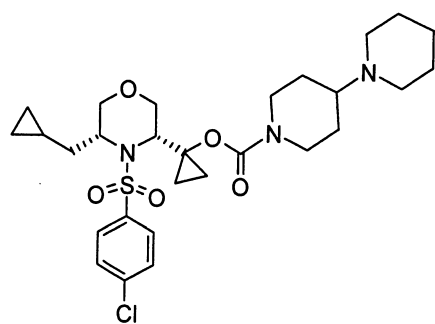


,

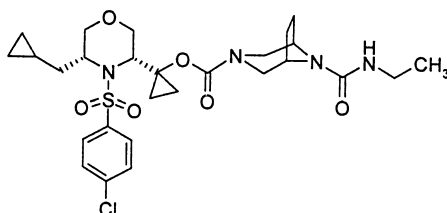
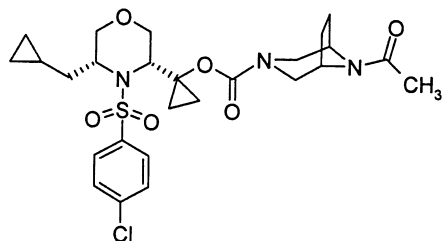
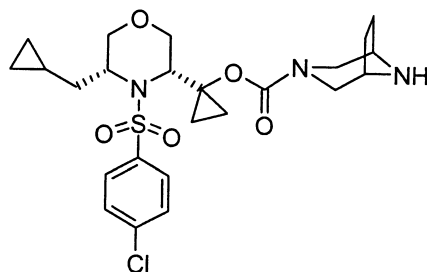
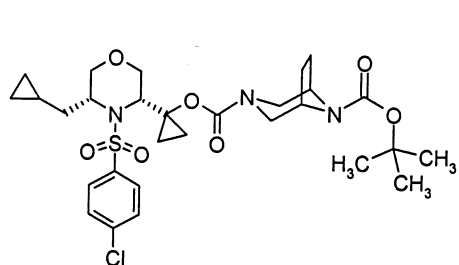
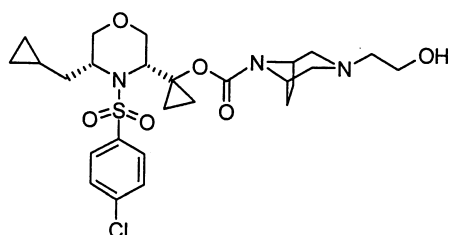
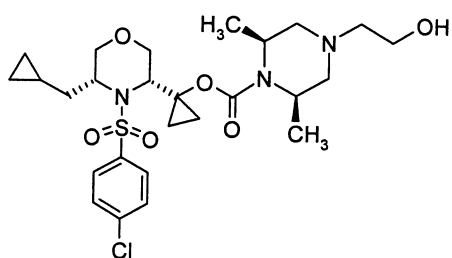
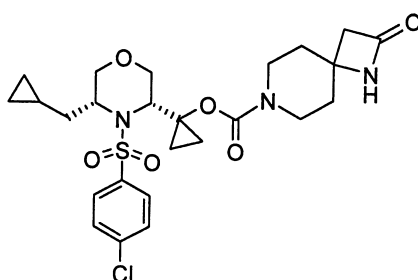
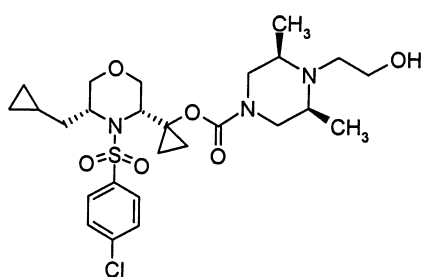
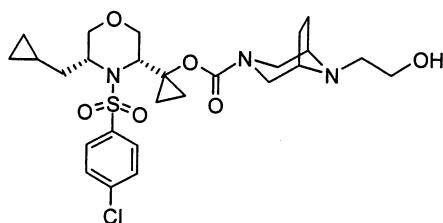
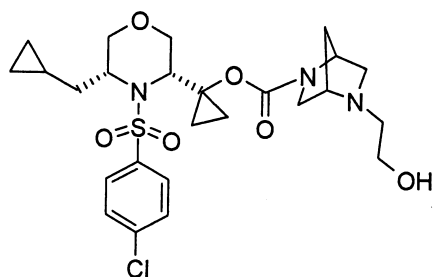


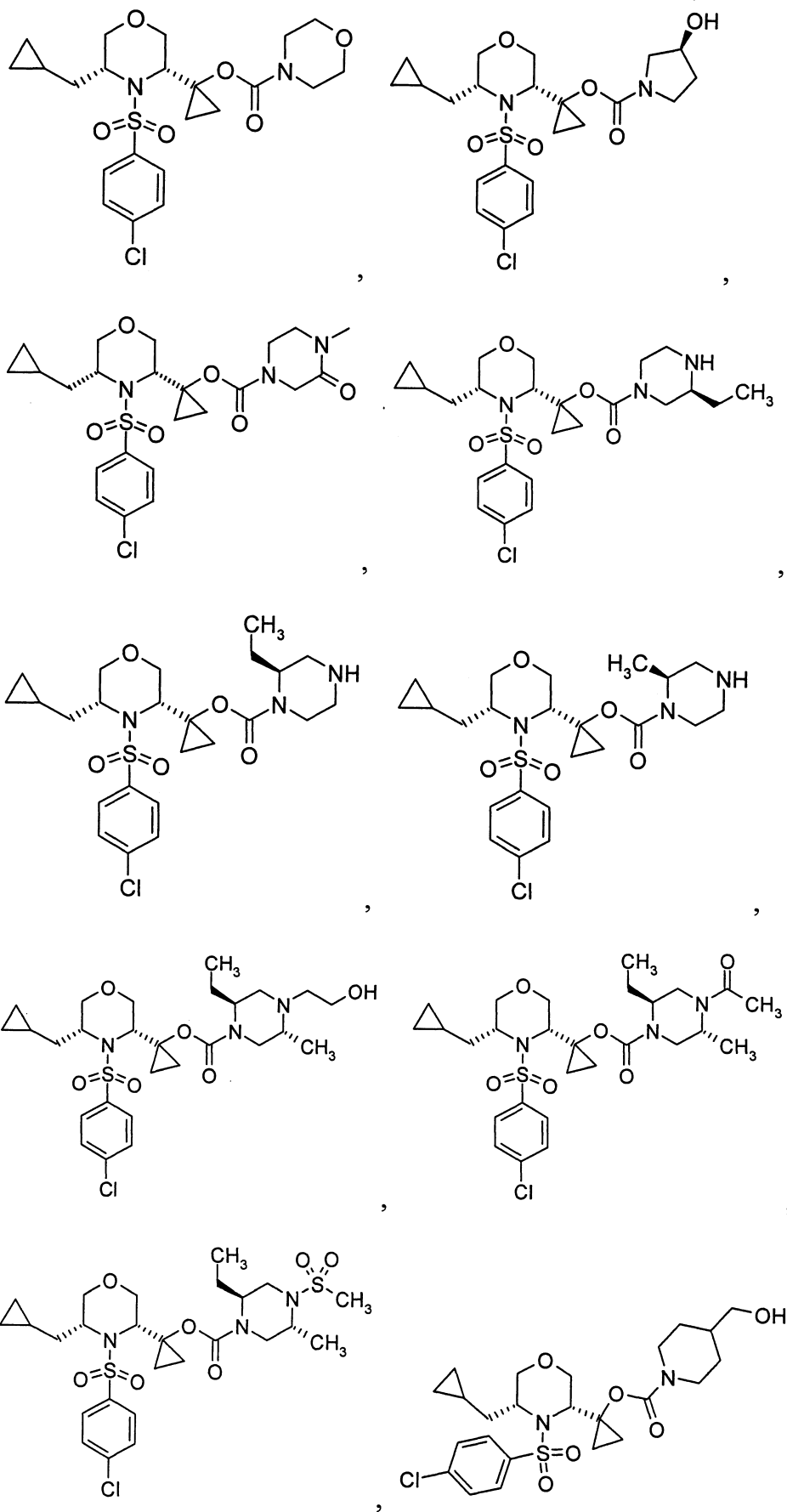


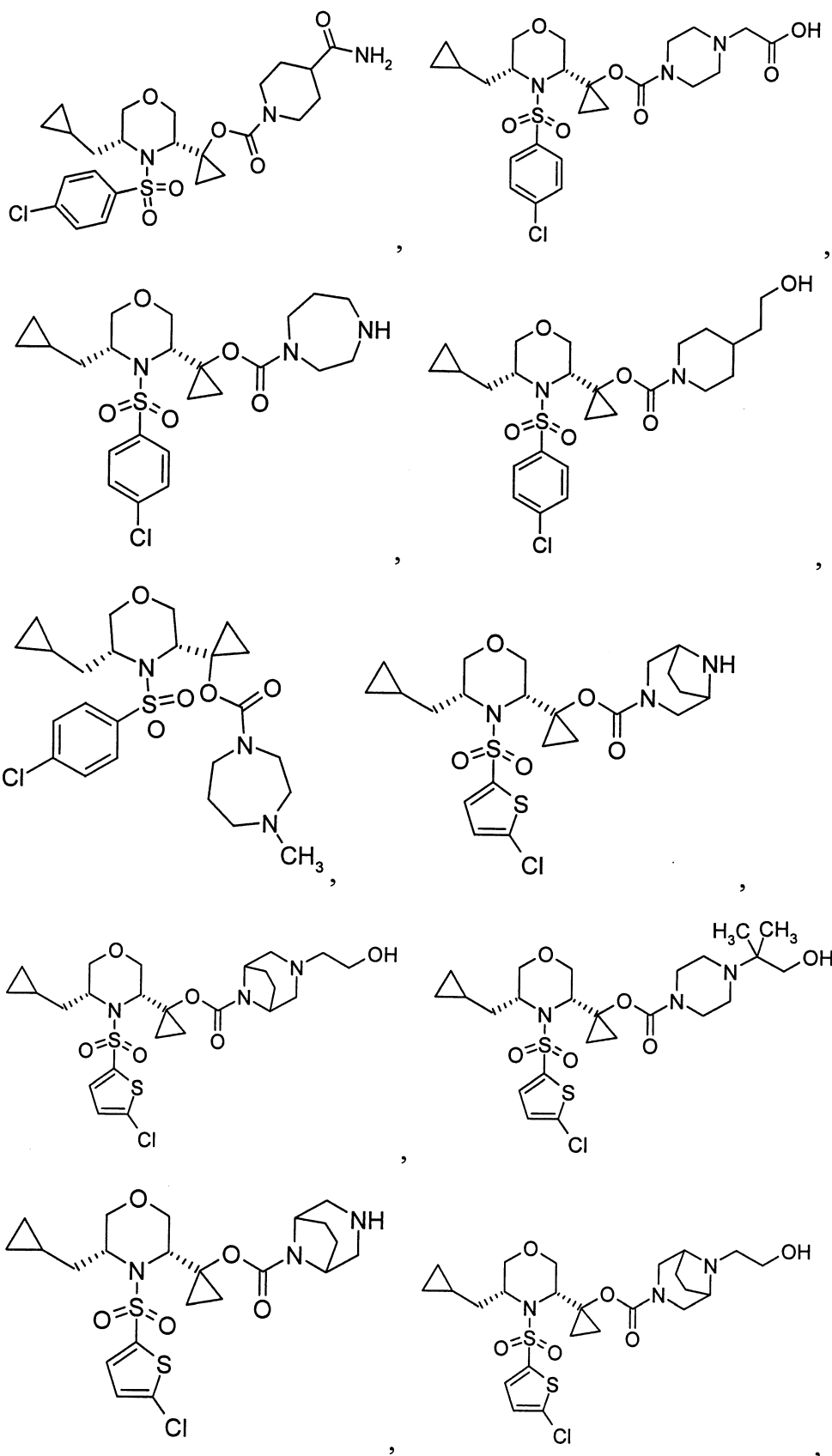


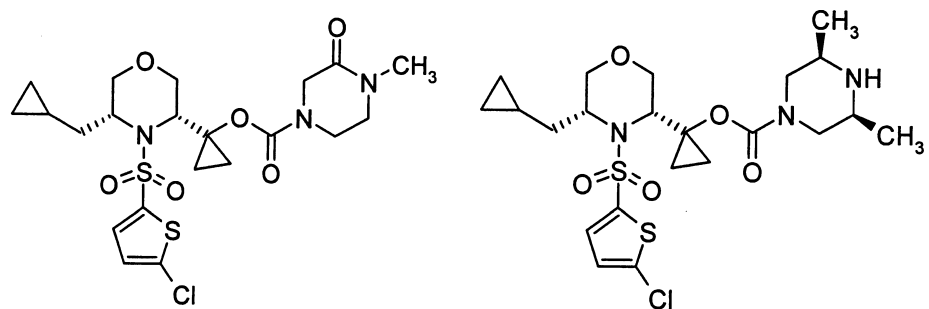


(兩種非對映異構物)

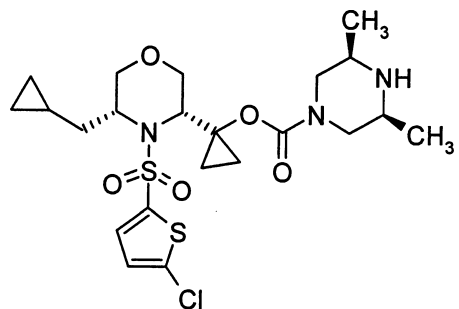




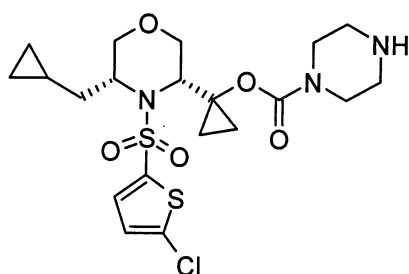




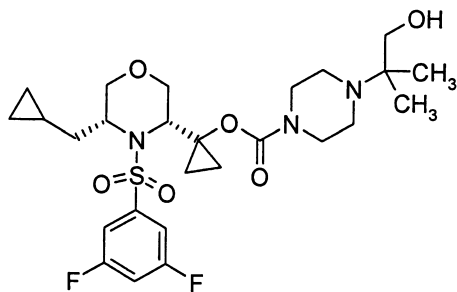
,



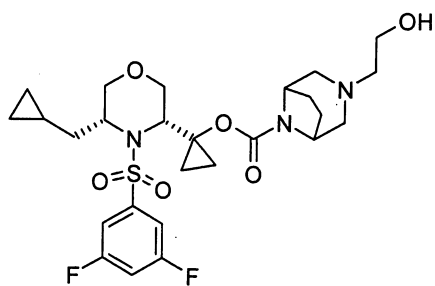
,



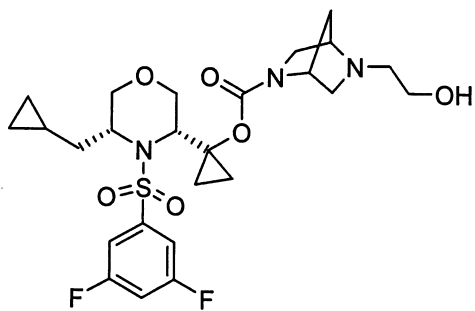
,



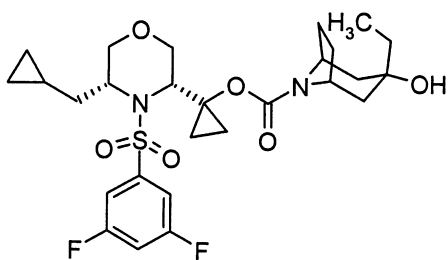
,



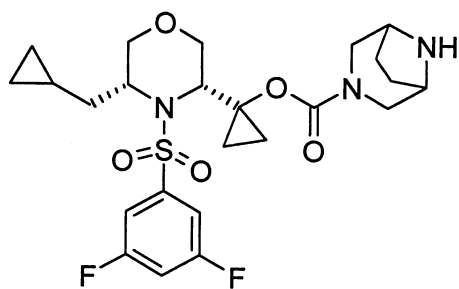
,



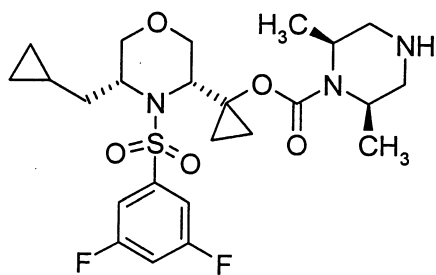
,



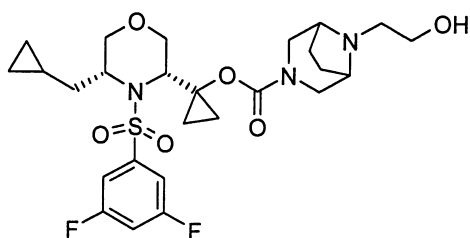
,



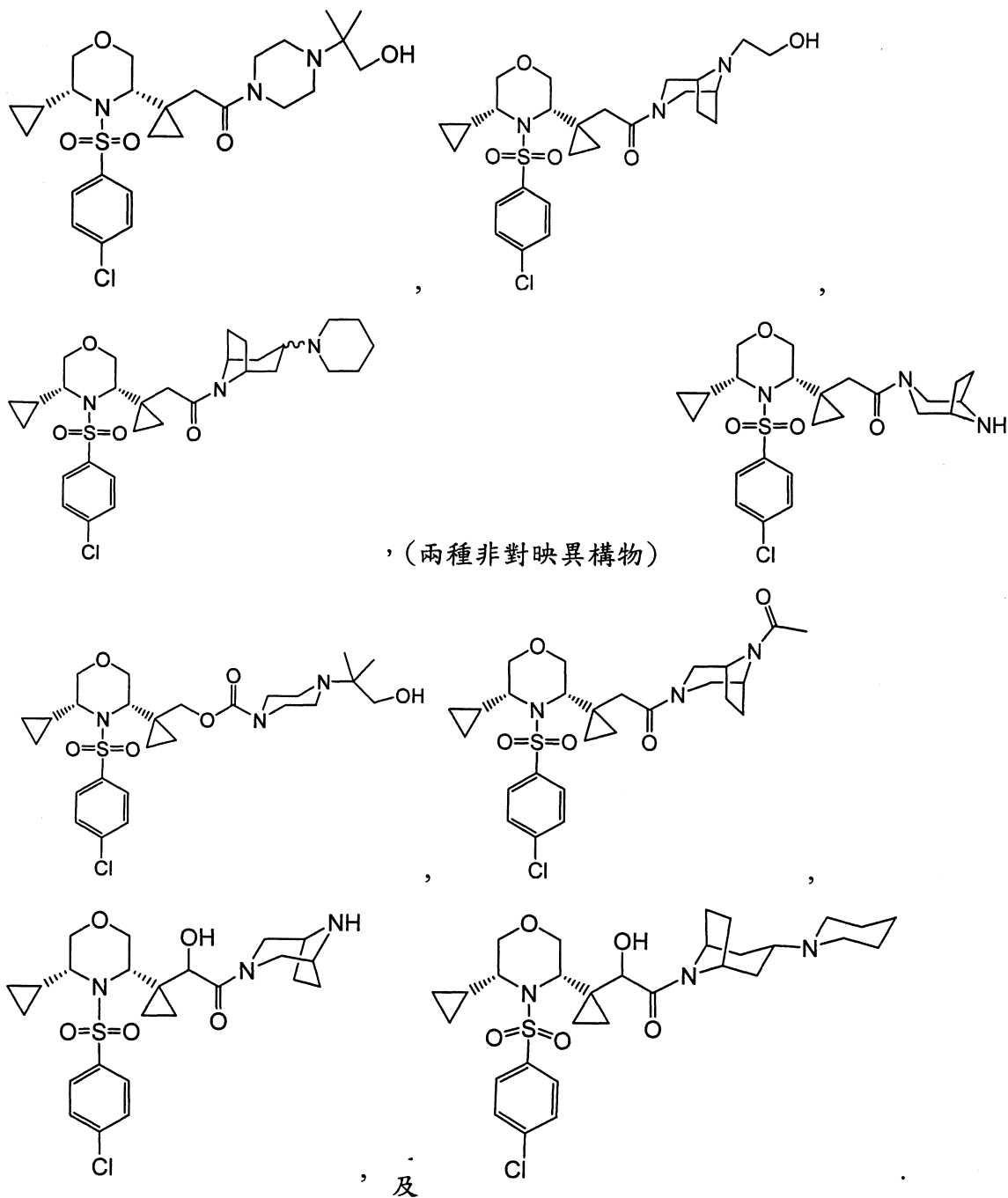
,



,



,



如上述及本文所揭示內容中所用之下列辭彙，除非特殊說明，應理解為具有以下含義：

「病人」包括人及動物。

「哺乳動物」係指人及其他哺乳動物。

「烷基」係指脂肪族碳氫基團，可為直鏈或支鏈，鏈內

包括約1至20個碳原子。較佳之烷基包括約1至12個鏈內碳原子。更較佳之烷基包括約1至6個鏈內碳原子。「支鏈」指一或多個較低碳數烷基，如甲基、乙基或丙基，結合在一直線烷基鏈上。「較低碳數烷基」指具有約1至6個鏈內碳原子之基團，可為直鏈或支鏈。「經取代之烷基」指烷基可經一或多個相同或不同之取代基取代，各取代基獨立選自鹵素、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基(除非特殊定義)。適當烷基之非限定性實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基及第三-丁基。

「伸烷基」指由上述烷基衍生而得之二價脂肪族碳氫基團。兩個「開放」之價鍵可在相同或不同碳原子上。伸烷基之非限定性實例包括-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-等。

「炔基」指含有至少一個碳-碳三鍵之脂肪族碳氫基團，可為直鏈或支鏈，含有約2至15個鏈內碳原子。較佳之炔基含有約2至12個鏈內碳原子；更較佳之炔基含有約2至4個鏈內碳原子。「支鏈」指一或多個較低碳數烷基，如甲基、乙基或丙基，結合在一直線炔基鏈上。「較低碳數炔基」指具有約2至6個鏈內碳原子之炔基，可為直鏈或支鏈。適當炔基之非限定性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。「經取代之炔基」指炔基可經一或多個相同或不同之取代基取代，各取代基獨立選自烷基、芳基及環烷基。

「芳基」指芳香族單環或多環系統，含有約6至14個碳原子，較佳約6至10個碳原子。芳基可經一或多個相同或不同之該「環系取代基」任意取代。適當芳基之非限定性實例包括苯基及萘基。

「雜芳基」指芳香族單環或多環系統，含有約5至14個環原子，較佳約5至10個環原子，其中一或多個環原子為碳以外的元素，如氮、氧或硫中的一個或幾個。較佳之雜芳基含有約5至6個環原子。「雜芳基」可經一或多個相同或不同之該「環系取代基」任意取代。雜芳基詞根名之首碼「氮雜」、「氧雜」或「硫雜」，分別指至少一個氮，氧或硫原子作為環原子存在。雜芳基之氮原子可被任意氧化成相應的N-氧化物。適當雜芳基之非限定性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶酮(包括N-取代吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃氮烷基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、喹啉基、酞嗪基、羥吡啶基、咪唑并[1,2-a]噻唑基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃氮烷基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并噻唑基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三吡基、苯並噻唑基及類似物。「雜芳基」也指部分飽和之雜芳基，如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及其類似物。


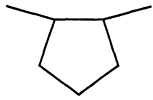
「芳基烷基」(或「芳烷基」)指芳基-烷基-基團、芳基

及烷基如前所述。較佳之芳烷基包括一較低碳數烷基。適當芳烷基之非限定性實例包括苯甲基、2-苯乙基及萘基甲基。通過烷基鍵合在母體基團上。

「烷基芳基」指烷基-芳基-基團、芳基及烷基如前所述。較佳之烷芳基包括一較低碳數烷基。適當烷基芳基之非限定性實例為甲苯基。通過芳基鍵合在母體基團上。

「環烷基」指非芳香族的單環或多環系統，含有約3至10個碳原子，較佳約5至10個碳原子。較佳之環烷基環含有約5至7個環原子。環烷基可經一或多個相同或不同之該「環系取代基」任意取代。適當飽和單環環烷基之非限定性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及類似物。適當的非芳香族不飽和單環環烷基之非限定性實例包括環戊烯基、環己烯基等。適當多環環烷基之非限定性實例包括1-十氫萘基、正伯基、金剛烷基及類似物，以及部分飽和之基團，如氫茛基、四氫萘基及其類似物。

「環伸烷基」指由上述環烷基衍生而得之二價環烷基。兩個打開的價鍵可以位於相同或不同之環碳原子上。環伸

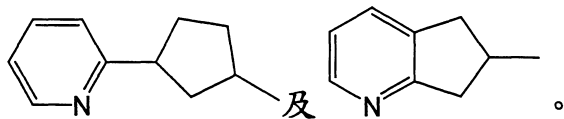
烷基之非限定性實例包括  ,  等。

「芳基環烷基」指芳基-環烷基-基團、芳基及環烷基如前所述。適當的芳基環烷基之非限定性實例包括苯基環戊基及氫茛基(indanyl)。

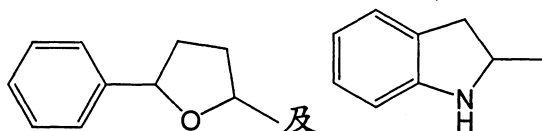
「雜芳基烷基」指雜芳基-烷基-基團、雜芳基及烷基如

前所述。較佳之雜芳基烷基含有一較低碳數烷基。通過烷基鍵合在母體基團上。

「雜芳基環烷基」指雜芳基-環烷基-基團、雜芳基及環烷基如前所述。適當的雜芳基環烷基之非限定性實例包括

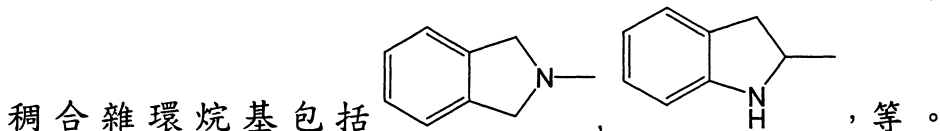


「芳基雜環烷基」指芳基-雜環烷基-，芳基及雜環烷基如前所述。適當的芳基雜環烷基之非限定性實例包括



通過雜環烷基鍵合在母體基團上。

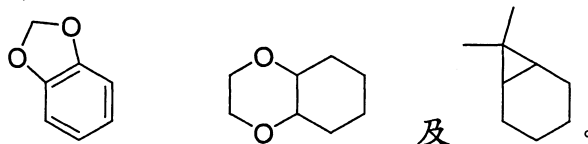
「苯稠合雜環烷基」指前述之芳基雜環烷基，其中芳基之苯環與雜環烷基稠合(即合用兩個環碳原子)。適當的苯稠合雜環烷基包括



「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴、或碘。較佳氟、氯及溴。

「環系取代基」係指結合在芳香族或非芳香族環系上的取代基，例如，取代環系上的一個活性氫。環系取代基可以相同或不同，各獨立選自烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、醯基、芳醯基、鹵素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羧基、芳氧基羧基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、

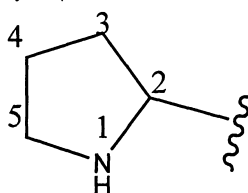
芳基烷基硫基、雜芳基烷基硫基、環烷基、雜環烷基、
 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (烷基)、
 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N -烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2$ 及
 $-SO_2NY_1Y_2$ ，其中 Y_1 及 Y_2 可為相同或不同，係分別由下列
 組成之群中選出：氫、烷基、芳基、環烷基、及芳烷基
 (除非特殊定義)。「環基取代基」也可指同一環系2個相鄰
 碳原子上的2個活性氫(例如各碳原子上的一個氫)被同時取
 代所得到之基團。此基團之實例為伸甲基二氧基、伸乙基
 二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 及其類似物，形成如下基團：



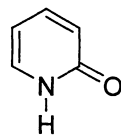
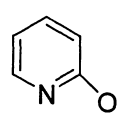
「雜環烷基」係指非芳香族單環或多環環系，含有約3
 至10個環原子，較佳約5至10個環原子。環系內有一或多
 個原子為碳以外的元素，如氮、氧或硫中一種或幾種。環
 系內無相鄰氧原子及/或硫原子存在，較佳之雜環烷基含
 有約5至6個環原子。雜環烷基詞根名之首碼「氮雜」、
 「氧雜」、「硫雜」，分別指至少一個氮，氧或硫原子作
 為環原子存在。雜環烷基環內任何一-NH均能以被保護之
 形式存在，如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團及類似物，
 此被保護之形式也被視為本發明一部分。雜環烷基可經一
 或多個相同或不同之該「環系取代基」任意取代。雜環烷
 基之氮或硫原子可被任意氧化成相應N-氧化物、S-氧化物
 或S,S-二氧化物。適合之單環雜環烷基之非限定性實例包
 括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑

基、1,4-二氧雜環乙烷基、四氫呋喃基、四氫苯硫基、內鹽胺及類似物。非芳香族不飽和單環雜環烷基之非限定性實例包括噻唑啉基、2,3-二氫呋喃基、2,3-二氫苯硫基等。

應注意的是，本發明含雜原子之環系中，與N、O或S相鄰之碳原子上無羥基。與其他雜原子相鄰之碳原子上也無含N或含S基團。例如環中：



無羥基直接結合在2位及5位碳原子上。

還應注意的是，互變異構物形式如， 及 ，在本發明中被當作同等物。

「雜芳烷基」係指雜芳基-烷基-基團、雜芳基及烷基定義如前。較佳之雜芳烷基含有一較低碳數烷基。適合的芳烷基之非限定性實例包括吡啶甲基及喹啉-3-基甲基。該基團通過烷基與母基團鍵合。

「羥基烷基」係指HO-烷基-基團，烷基定義如前。較佳之羥基烷基含有較低碳數烷基。適合的羥基烷基之非限定性實例包括羥基甲基及2-羥基乙基。

「醯基」係指H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基團，各基團定義如前。該基團通過羰基與母基團鍵合。較佳之醯基含有一較低碳數烷基。適合的醯基之非限定性實例包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

「芳醯基」係指芳基-C(O)-基團，芳基定義如前。該基團通過羰基與母基團鍵合。適合基團之非限定性實例包括苯甲醯基及1-萘甲醯基。

「烷氧基」係指烷基-O-基團，烷基定義如前。適合的烷氧基之非限定性實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、及正-丁氧基。該基團通過醚氧基與母基團鍵合。

「芳氧基」係指芳基-O-基團，芳基定義如前。適合的芳氧基之非限定性實例包括苯氧基及萘氧基。該基團通過醚氧基與母基團鍵合。

「烷硫基」係指烷基-S-基團，烷基定義如前。適合的烷硫基之非限定性實例包括甲基硫基及乙基硫基。該基團通過硫基與母基團鍵合。

「芳硫基」係指芳基-S-基團，芳基定義如前。適合的芳硫基之非限定性實例包括苯基硫基及萘基硫基。該基團通過硫基與母基團鍵合。

「芳基烷基硫基」係指芳基烷基-S-基團，芳基烷基定義如前。適合的芳基烷基硫基之非限定性實例為苯甲基硫基。該基團通過硫基與母基團鍵合。

「烷氧基羰基」係指烷基-O-CO-基團。適合的烷氧基羰基之非限定性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。該基團通過羰基與母基團鍵合。

「芳氧基羰基」係指芳基-O-C(O)-基團。適合的芳氧基羰基之非限定性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。該基

團通過羰基與母基團鍵合。

「芳基烷氧基羰基」係指芳基烷基-O-C(O)-基團。適合的芳基烷氧基羰基之非限定性實例為苯甲氧基羰基。該基團通過羰基與母基團鍵合。

「烷基磺醯基」指烷基-S(O₂)-基團。較佳基團中的烷基為一較低碳數烷基。該基團通過磺醯基與母基團鍵合。

「芳基磺醯基」係指芳基-S(O₂)-基團。該基團通過磺醯基與母基團鍵合。

「取代」係指，指定原子上之一或多個氫被所選基團取代，前提是不超過指定原子在其存在條件下之正常價態，且經取代得到一穩定化合物。允許取代基及/或變數之結合，只要該結合可得到穩定化合物。「穩定化合物」或「穩定結構」係指其穩定性足以使其能從發應混合物中被分離，達到有用純度，並被製備成有效的治療藥物，而其本身不被破壞之化合物。

當一基團經「一或多個」取代基取代，所指取代基可經一個取代基，二個取代基等所取代，前提為最後取代後之基團形成上述之穩定結構。

「任意取代」係指經特定基團任意取代。例如，被指定取代基任意取代之芳基，包括未取代之芳基，以及被任何指定取代基取代之芳基。

對於化合物，「分離的」或「分離形式」係指化合物從其合成過程中，或其天然來源或組合中，被分離後之物理狀態。對於化合物，「純化」或「純化狀態」指該化合物

從其純化過程中，或本發明或熟習此項技術者熟知之過程中，被獲得後之物理狀態，其純度足以由本發明該或熟習此項技術者熟知之標準分析技術對其進行結構鑑定。

還應注意的是，文字、方案、實例、表格等中，帶有不足價態之碳原子及雜原子，應被認定其具有足夠數量之氫原子，以滿足其價態所需。

化合物中官能性基團命名為「被保護」一詞，意指該基團以修飾後之形式存在，以防止該化合物參與化學反應時，在其被保護位置發生不期望發生之副反應。適合的保護基團為此技藝一般熟習此項技術者所熟知，也可參考標準教科書，如「T. W. Greene等，有機合成中的保護基團(1991)，Wiley，紐約」，以上文獻全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中。

當任何變數(如芳基、雜環烷基、 R^2 等)在任何組分中或式I中出現次數超過一次，其每次出現時之定義與其他每次出現時之定義，彼此相互獨立(除非特殊說明)。

「組合物」包括含有特定量特定成分之產物，以及直接或間接地由特定成分之組合而得的產物。

本發明化合物之前藥及溶劑化物，也包含在本發明範圍內。該「前藥」指一種藥物之前體化合物，在施用於患者時，通過代謝過程或化學過程進行化學轉化，產生式I化合物，或其鹽及/或溶劑化物。在「A.C.S研討會，T. Higuchi及V. Stella所著之《前藥作為新傳輸系統》(1987)14」中，以及「藥物設計中之生物可逆載體(1987)，

Edward B. Roche, ed., 美國制藥協會及 Pergamon 出版社」中，有關於前藥之論述。以上文獻的全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中。

「溶劑化物」指本發明化合物及一或多個溶劑分子之物理性結合。該物理性結合包括不同程度的離子鍵及共價鍵鍵合，包括氫鍵鍵合。某些情況下，溶劑化物能夠被分離，例如當結晶狀固體的晶格內含有含有一或多個溶劑分子時。「溶劑化物」包括溶液態溶劑化物及可分離溶劑化物。適當的溶劑化物之非限定性實例包括乙醇化物，甲醇化物及類似物。「水合物」為溶劑分子為水分子的溶劑化物。

「有效量」或「醫療有效量」係指本發明化合物或組合物的量，對於預防澱粉樣蛋白形成與/或沉積有效，從而產生所期望之治療、改善、抑制或預防效果。

式I化合物可形成鹽，此亦在本發明範圍之內。除非特殊說明，每當提及式I化合物時，應理解為包括其鹽在內。該「鹽」係指及無機酸與/或有機酸形成之酸式鹽，以及及無機鹼與/或有機鹼形成之鹼性鹽。另外，當式I化合物同時含有鹼性部分，例如但不限於吡啶或咪唑，及酸性部分，例如但不限於羧酸，此時可以形成兩性離子（「內鹽」），此亦包括在該「鹽」之範疇。醫藥上可接受的（即無毒的，生理上可接受的）鹽為較佳者，儘管其他鹽也有用。製備式I化合物的鹽，可以將式I化合物與一定量，如等量的酸或鹼，在一種成鹽後會發生沉澱的介質中

反應，或在一種水性介質中反應，之後冷凍乾燥。

酸加成鹽之實例包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦鹽、樟腦磺酸鹽、延胡索酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(也作甲苯磺酸鹽)及類似物。另外，在「P. Stahl等，Camille G.(eds.)，藥物鹽之性質、選擇及應用手冊(2002)Zurich：Wiley-VCH」；「S. Berge等，藥物學雜誌(1977)66(1)1-19」；「P. Gould，國際藥學雜誌(1986)33 201-217」；「Anderson等，藥物化學實踐(1996)，學術出版社，紐約」；及「橙色書(食品及藥品監督管理局，華盛頓特區，網站)」中，論述了一般認為適合與鹼性藥物化合物形成藥用鹽的酸。以上文獻全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中。

鹼性鹽之實例包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣鹽及鎂鹽，與有機鹼(如有機胺)形成的鹽如二環己胺鹽、第三-丁基胺鹽、及與胺基酸如精胺酸、離胺酸及類似物形成的鹽。含有鹼性氮之基團可被較低碳數烷基鹵化物(如甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(如癸基、月桂烷基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(如苯甲基及苯乙基之溴化物)、及其它物質四分化。

所有此的酸式鹽及鹼性鹽為本發明範圍內的醫藥上可接受之鹽。對於本發明之目的，所有酸式鹽及鹼性鹽，與相應化合物之游離形式相同等。

式I化合物、及其鹽、溶劑化物及前藥，可以其互變異構物形式存在(如醯胺及亞胺基)。所有互變形式均為本發明一部分。

本發明化合物所有立體異構物(如幾何異構物、光學異構物及類似物)(包括這些化合物鹽、溶劑化物及前藥之立體異構物，以及前藥鹽及溶劑化物之立體異構物)，例如由於各種取代基上不對稱碳而形成的立體異構物，包括對映異構物(即使沒有不對稱碳也可能存在)、旋轉異構物、阻轉異構物、及非對映異構物，上述所有異構物及位置異構物(如4-吡啶基及3-吡啶基)一樣包含在本發明範圍內。本發明化合物之立體異構物可以在基本沒有其他異構物情況下單獨存在，也可以與其他異構物混合，如形成外消旋體，或著與所有其他立體異構物或所選立體異構物混合。本發明之對掌性中心可以具有S構型或R構型，如「IUPAC 1974推薦」所定義。該「鹽」、「溶劑化物」、「前體藥物」及類似辭彙，同樣適用於本發明化合物的對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、外消旋體或前體藥物的鹽、溶劑化物及前體藥物。

式I化合物及其鹽、溶劑化物及前體藥物的多種形式均包含在本發明範圍內。

本發明化合物具有藥理活性；尤其是，式I化合物能抑

制 γ -分泌酶，因而可用於治療及預防神經退化性疾病，如阿滋海默症。

本發明代表性化合物包括但不限於實施例1-35之化合物。

醫藥組合物可包括一或多種式I化合物。用本發明該化合物製備醫藥組合物，醫藥上可接受之惰性載體可為固體或液體。固體製劑包括粉末、錠劑、分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末及錠劑可以包括約5%至95%活性化合物。適當的固體載體為此技藝習知，如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、蔗糖、乳糖。錠劑、粉末扁囊劑及膠囊劑可用作口服固體劑型。醫藥上可接受載體及各種組合物製備方法之實例，可參見「A. Gennaro(ed.)，雷明頓藥劑學，18版，(1990)，馬克出版公司，伊斯頓，賓夕法尼亞州」，以上文獻全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中。

液體製劑包括溶液劑、混懸劑及乳劑。例如，水溶液劑或水-丙二醇溶液劑，用於胃腸外注射給藥，或添加甜味劑及遮光劑，用於口服溶液劑、混懸劑及乳劑。液體製劑也包括鼻內給藥之溶液劑。

適於吸入之氣霧劑包括溶液形式及固體粉末形式，可與醫藥上可接受之載體，如氮氣等惰性壓縮氣體組合。

亦包括在使用前轉化成液體劑型，用於口服或胃腸外給藥之固體製劑。此的液體劑型包括溶液劑、混懸劑及乳劑。

本發明化合物亦可經皮傳輸。經皮組合物可採用乳膏，洗劑、氣霧劑及/或乳劑形式，可按此技藝傳統方法，包含在基質型或貯器型經皮貼片內。

較佳地，藥物製劑為單位劑量之劑型。該劑型中，製劑被分成適當規格之單位劑量，含有適量，如達到所需目的之有效量活性化合物。

單位制劑中活性化合物量可根據特定使用情況，在約0.01毫克至1000毫克之間變化或調整，較佳約0.01毫克至750毫克，更較佳約0.01毫克至500毫克，最較佳約0.01毫克至250毫克。

單位制劑中活性化合物量隨病人需要及治療病情嚴重程度之不同而改變。確定特定情況下之適當給藥劑量為此技藝一般技術。為方便起見，每日總劑量可按需要被分成幾部分，在一天內施用。

本發明化合物及/或其醫藥上可接受鹽之施用量及施用頻率，將根據臨床醫生之判斷，考慮年齡、病人病情及體格，以及治療症狀之嚴重程度等因素，進行調整。口服給藥之推薦日劑量約為0.04毫克/天至4000毫克/天，分成1至4個劑量。

實施例

以下製備方法及實施例可證實本發明，但不應解釋為對本發明範圍的限制。供選擇之製備方法及相似結構對於熟習此項技術者顯而易見。

提供的核磁共振資料，¹H質譜資料由 Varian Gemini-

300(300 MHz)或XL-400(400 MHz)獲得，報告為相對於四甲基矽烷之化學位移，以ppm為單位，以及質子數，多重性，及以Hz為單位之偶合常數。LC/MS資料由以下儀器分析而得：實用生物系統API-100質譜儀及島津SCL-10A液相層析柱：奧泰白金柱C18，3微米，內徑3.3 mm×7 mm；梯度洗提：0分鐘~10%CH₃CN水溶液，5分鐘~95%CH₃CN水溶液，7分鐘~95%CH₃CN水溶液，9分鐘。給出滯留時間及觀察到的母離子。

以下溶劑及試劑可由括號內之縮寫形式表示：

"AcOH"指醋酸。

"Boc"係指第三-丁氧基羰基。

"BOP試劑"係指苯並三唑-1-基-氧-三-(二甲基胺基)-磷六氟磷酸鹽。

"CBz"係指保護基團苯甲氧基。

"DCM"係指二氯甲烷。

"DCE"係指1,2-二氯乙烯。

"DDQ"係指2,3-二氯-5,6-二氯-1,4-苯醌。

"DIBALH"係指氫化二異丁基鋁。

"DEAD"係指氮雜二羧酸二乙酯。

"DMF"係指二甲基甲醯胺。

"EDCI"係指1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺。

"Et₂O"係指乙醚。

"EtOAc"係指乙酸乙酯。

"EtOH"係指乙醇。

"HOBT"指 1-羥基苯並三唑。

"LAH"或 " LiAlH_4 "係指氫化鋁。

"LCMS"係指液相層析低解析質譜合用。

"mCPBA"係指間-氯苯甲酸。

"Me"係指甲基。

"MeOH"係指甲醇。

"MS"係指質譜。

"NaOH"係指氫氧化鈉。

"NMR"係指核磁共振。

"HRMS"係指高解析質譜。

"OTBDMS"係指第三-丁基二甲基矽烷氧基(或第三-丁基二甲基矽烷基醚)。

"OTBDPS"係指第三-丁基二苯基矽烷氧基(或第三-丁基二苯基矽烷基醚)。

"P"係指保護基團(除非特殊說明，如 PPh_3 中，P指磷原子)。

"Ph"係指苯基。

"PMBCl"係指 4-甲氧基苯甲基氯。

" PPh_3 "係指三苯基膦。

"RT"係指室溫。

"TBAF"係指四丁基氟化銨。

"TBDMS"係指第三-丁基二甲基矽烷基。

"TBDMSCl"係指第三-丁基二甲基矽烷基氯。

"TBDMSOTf"係指第三-丁基二甲基矽烷基三氟甲磺酸。

"TBDPSCI"係指第三-丁基二苯基矽烷基氯。

"TBDMS"或"TBS"係指第三-丁基二甲基矽烷基。

"TFA"係指三氟乙酸。

"THF"係指四氫呋喃。

"TMS"係指三甲基矽烷。

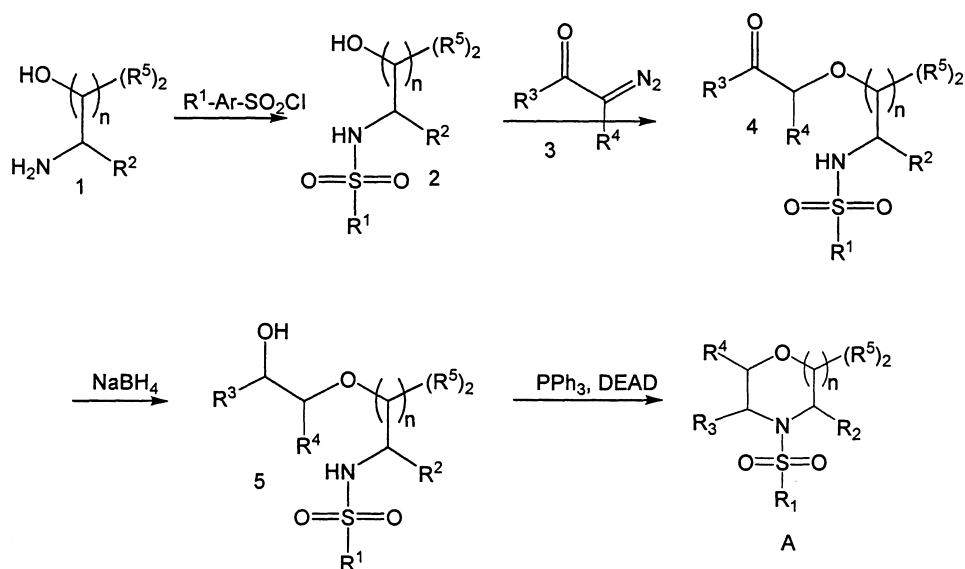
"TMSCl"係指三甲基矽烷基氯。

"Tos"或"tosyl"係指甲苯磺醯基。

式I化合物可通過熟習此項技術者熟知之各種方法或以下該方法進行製備。以下為典型方法：

方法1

方法1中，係製備具有結構A之式I化合物。

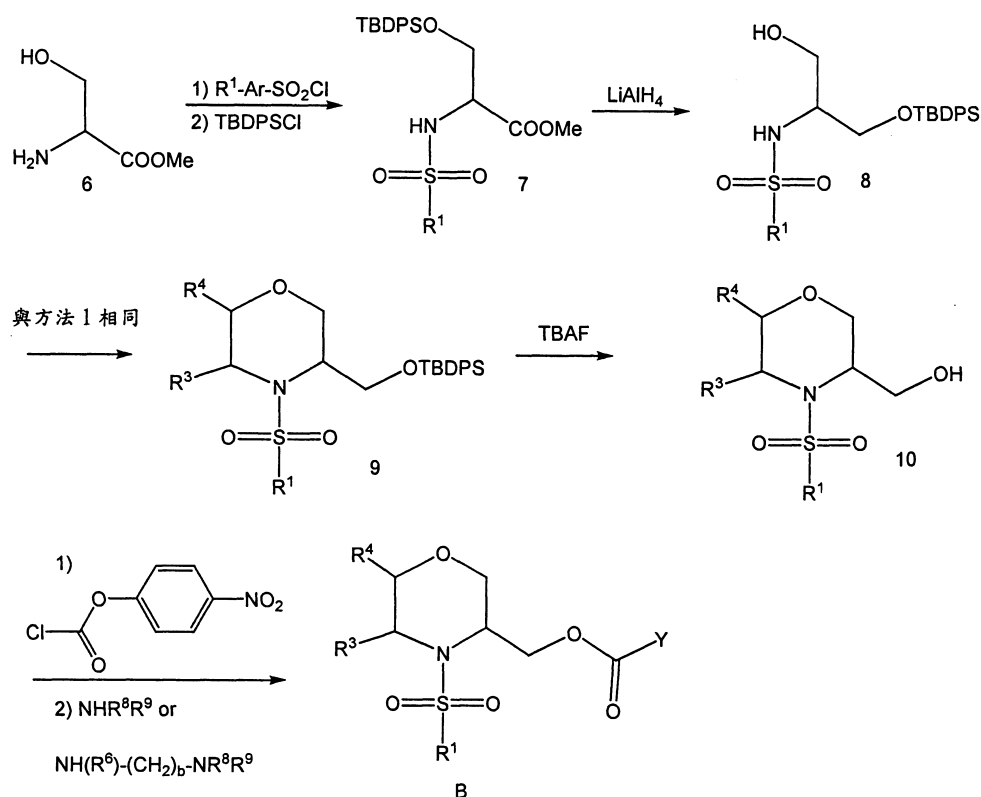


將胺基醇1在一種鹼，如三乙胺或碳酸鉀存在條件下，與磺醯基鹵化物反應，轉化為磺醯胺2。磺醯胺2再和重氮甲酮3，在一種催化劑如三氟甲磺銻(III)存在條件下反應。生成之酮4，再用一種還原劑如硼氫化鈉將其還原，再用一種磷如三苯基磷和一種重氮酯如DEAD或重氮胺，

將中間體磺醯胺醇5環化成最終之結構A化合物。

方法2

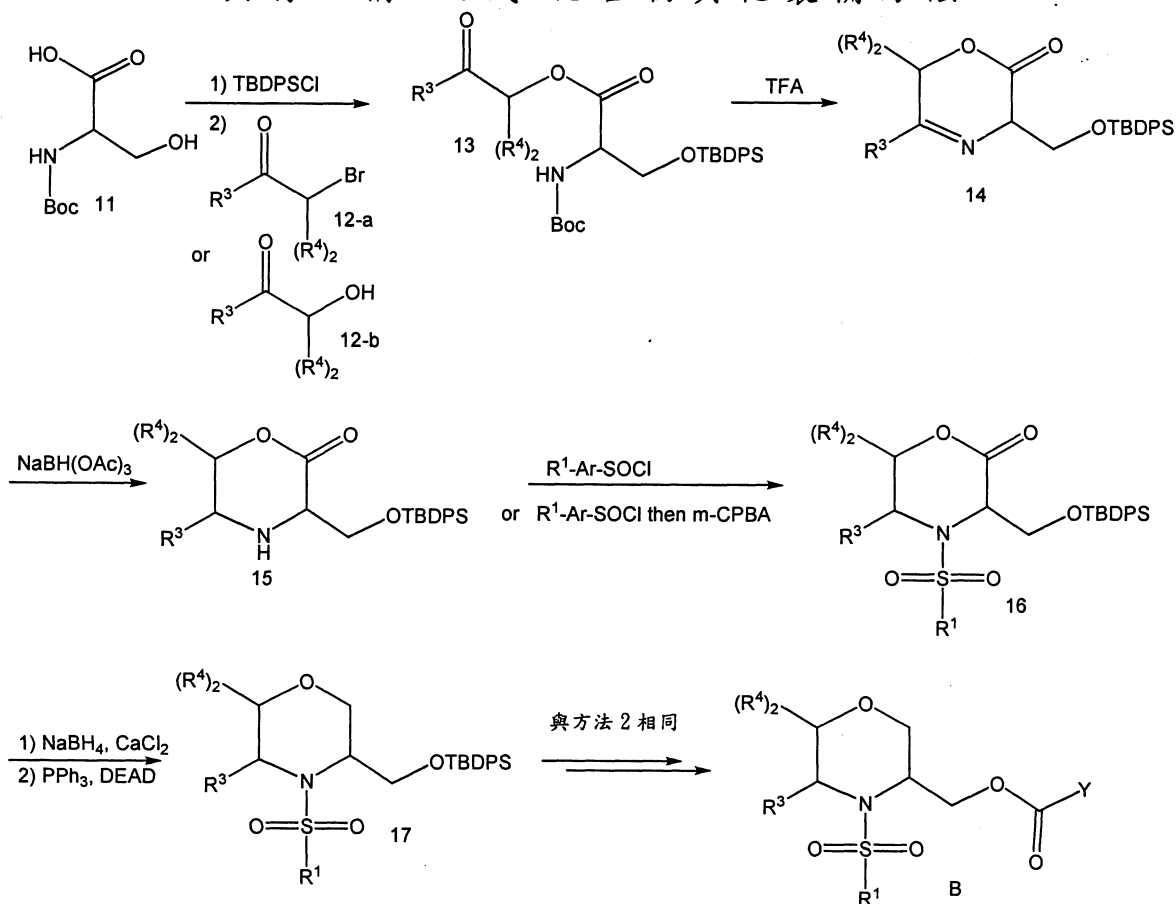
方法2中，製備具有結構B之式I化合物。



將絲胺酸酯如絲胺酸甲酯6，和磺醯基鹵化物反應，轉化為磺醯胺，接著，用典型保護基團如第三-丁基二苯基甲矽烷基(TBDPS)醚，保護醇羥基。用典型還原劑如氫化鋰鋁，將生成的酯7還原，然後，中間體8按方法1中該步驟進行反應，生成一環狀嗎啉磺醯胺9。然後在標準條件下除去醇保護基團，例如用TBAF處理。可用熟習此項技術者熟知方法將生成之醇10轉變為各種B類型化合物。例如，可與4-硝基氯甲酸酯反應，生成之碳酸鹽再和一級胺或二級胺反應，從而製得胺基甲酸鹽。

方法 3

方法 3 說明具有結構 B 之式 I 化合物其他製備方法

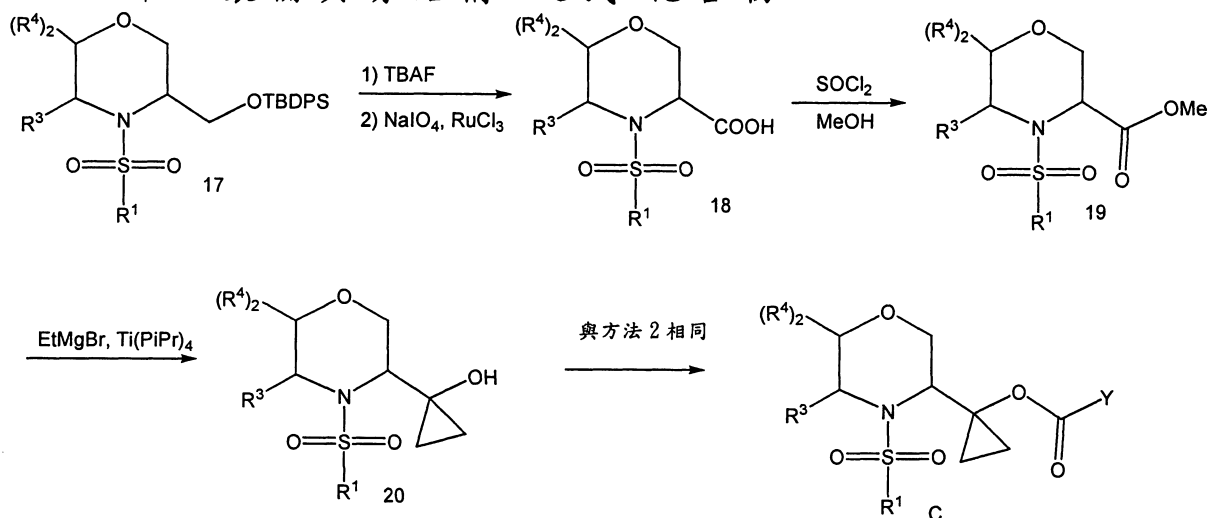


絲胺酸，其氮原子用一保護基團如 Boc 保護，其醇羥基用一典型保護基團如第三-丁基二苯基甲矽烷基醚保護，將生成的酸，在鹼如氫氧化鉀存在下，與鹵化烷基酮(如 12-a)反應，或在活化劑如 N,N'-二環己基碳二醯亞胺和 4-二甲基胺基嘧啶存在下，與羥基烷基酮(如 12-b)反應，從而生成酮酯 13。然後在標準條件下除去絲胺酸氮-經保護基團，例如用 TFA 除去絲胺酸 N-經保護基團，可以用鹼如碳酸鉀中和，接著，借助或不借助 TMSCl 等啟動劑，用典型還原劑如三乙酸硼氫化鈉將中間體 14 還原，生成胺

15。胺15和磺醯基鹵化物反應，或者先與亞磺醯基鹵化物反應，再用氧化劑如mCPBA氧化，從而生成磺醯胺16。用典型還原劑如硼氫化鈉和氯化鈣將磺醯胺16之酯部分打開並還原，用熟習此項技術者熟知之各種方法，將生成之二醇重新環化成嗎啉17，例如用三苯基磷化氫及DEAD(密蘇諾布(Mitsunobu)類方法)，或甲苯磺醯氯及嘓啶。然後用方法2該程序將嗎啉9轉變為結構B化合物。

方法4

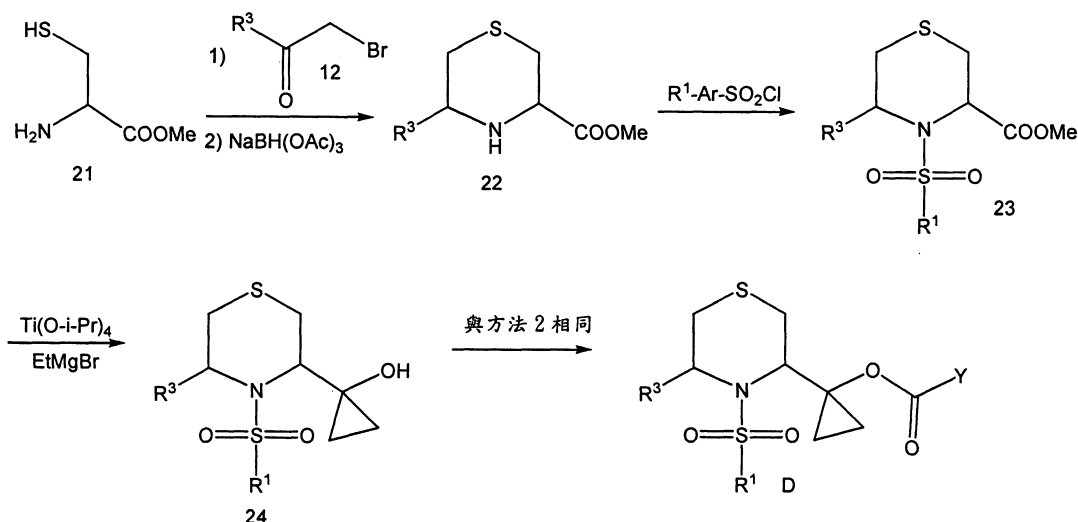
方法4中，製備具有結構C之式I化合物。



用一典型去保護劑如TBAF，將受保護之醇中間體17去保護，然後用標準方法如高碘酸鈉及氯化鈦將其氧化成酸18。然後用標準酯化方法如亞磺醯氯及甲醇，將該酸轉變為酯如甲酯19。再用標準方法如庫林科威氏(Kulinkovich)反應，用例如溴乙基鎂及異丙氧化鈦IV之條件，將酯19轉變為環丙醇20。最後用方法2該程序將醇20轉變為結構C化合物。

方法 5

方法 5 中，製備具有結構 D 之式 I 化合物。

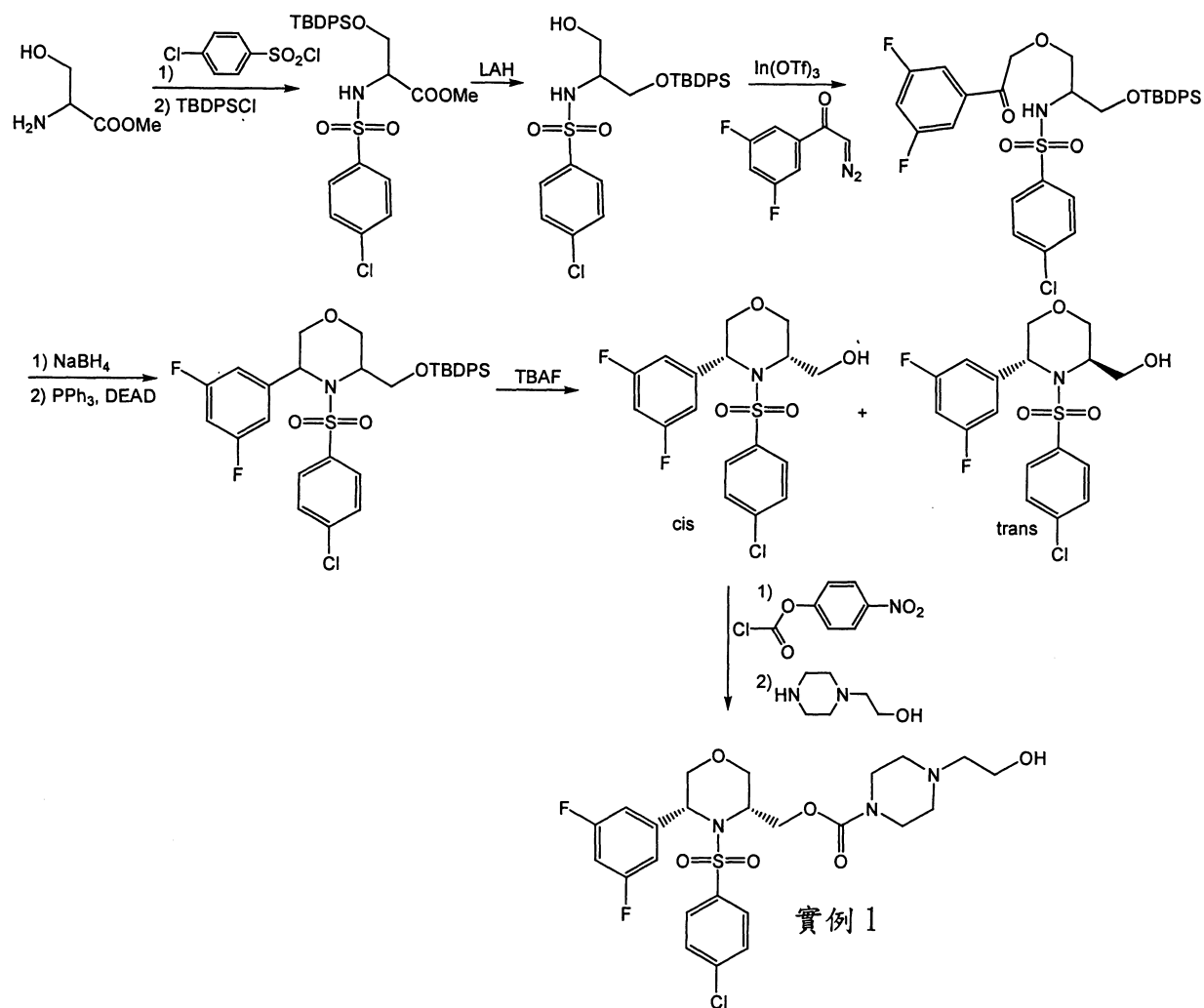


半胱胺酸酯如半胱胺酸甲酯 21 及鹵化甲基酮如溴酮 12，在鹼如氫氧化鉀存在條件下反應，用典型還原劑如三乙酸基硼氫化鈉將中間體亞胺還原，生成硫嗎啉 22。硫嗎啉 22 與磺醯基鹵化物反應，生成磺醯胺 23，用庫林科威氏 (Kulinkovich) 反應 (庫林科威氏，O.G. 化學綜述 100(2000)，2789；以上文獻全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中) 將該分子酯部分轉變為環丙烷醇 24。最後，用方法 2 該程序將醇 24 轉變為結構 D 化合物。

本發明對掌性化合物可用習知方法，例如通過對掌性固定相層析，進行分離。

本發明由以下實施例進一步證實，以下實施例不應解釋為對本發明範圍之限制。本發明範圍內可選的機制途徑及相似結構，對於熟習此項技術者顯而易見。

實例 1：4-(2-羥基-乙基)-哌啶-1-羧酸 4-(4-氯-苯磺醯基)-5-(3,5-二氯-苯基)-嗎啉-3-基甲基酯



步驟 1

在 0°C 下，向 DL-絲胺酸甲酯鹽酸鹽 (30 克，0.19 莫耳) 水溶液 (150 毫升) 中，加入碳酸鉀 (79 克，0.57 莫耳)，再加入 4-氯苯磺醯氯 (44 克，0.21 莫耳) THF (150 毫升) 溶液，反應加熱至室溫，保持 3 小時。用水將混合物稀釋，用乙醚及乙酸乙酯萃取。用 5% 檸檬酸溶液鹽水洗滌合併的有機層，然後用硫酸鈉乾燥，濃縮生成 48.5 克 (88%) 磺醯胺。

步驟 2

將步驟 1 得到之磺醯胺 (10 克，34.0 毫莫耳)，以及 TBDPSCl (10.3 克，37.4 毫莫耳) 及咪唑 (2.8 克，41 毫莫耳)

溶於DMF(50毫升)，在室溫下攪拌過夜。將該混合物倒入1：1之水及鹽水混合物中，用乙醚萃取，用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並濃縮。用快速層析矽膠柱將殘留物純化(用己烷/DCM 1：1至DCM進行洗提)，以獲得16.0克(89%)氧-經保護磺醯胺。

步驟3

在0℃下，步驟2所得氧-經保護磺醯胺(55.8克，0.10莫耳)THF(600毫升)溶液中加入LAH 1N DCM溶液(100毫升，0.10莫耳)，將該溶液加熱至室溫，保持1小時。向混合物中加入過量乙酸乙酯及0.5當量氫氧化鈉，用乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾，然後用乙酸乙酯及DCM萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用DCM/乙酸乙酯100：0至70：30)，得到39.5克(75%)醇。

步驟4

步驟3所得醇產物(28.8克，0.057莫耳)之DCM(200毫升)溶液中，加入2-重氮-1-(3,5-二氟苯基)-乙酮(9.6克，0.052莫耳)，在室溫下將該反應混合物攪拌15分鐘。再加入三氟甲磺銻(III)(5.7克，0.012莫耳)，分成四等分，每小時加入一份，共四小時加完。將該混合物在室溫下攪拌過夜。再以四等分加入三氟甲磺銻(III)(1.4克，0.0028莫耳)，加入方法同前，在室溫下將混合物攪拌過夜。濃縮溶劑後，用快速層析經矽膠(用己烷/乙酸乙酯100:0至1:1)將殘留物純化，得到4.0克酮，及23.5克回收之醇起始原料(由步驟3所得)。再將該醇(23.5克)按上述相同條件反應，又得到

3.30克酮產物以及18.5克回收之醇起始原料(由步驟3所得)。最後，將該醇(18.5克)按上述相同條件反應，又得到2.60克酮產物，以及14.8克回收之醇起始原料(由步驟3所得)(51%)。得到9.90克(26%)合併之酮產物。

步驟5

在0℃下，步驟4酮產物(12.2克，18.5毫莫耳)之甲醇(150毫升)溶液中加入硼氫化鈉(700毫克，18.5毫莫耳)，將該反應混合物攪拌1小時。然後用半鹽水將混合物稀釋，用DCM及乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用DCM/乙酸乙酯100：0至40：60洗提)，得到8.0克(67%)醇。

步驟6

步驟5所得醇產物(9.5克，14.4毫莫耳)以及三苯基磷化氫(5.7克，21.7毫莫耳)二者之THF(90毫升)溶液中，加入DEAD(3.4毫升，21.7毫莫耳)，將該混合物在室溫下攪拌過夜，然後濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯梯度洗提)，得到6.0克(65%)氧-經保護嗎啉。

步驟7

步驟6所得氧-經保護嗎啉產物(9.5克，14.4毫莫耳)之THF(100毫升)溶液中，加入1當量TBAF之THF(9.3毫升，9.3毫莫耳)溶液，將該反應物在室溫下攪拌1小時。然後濃縮，用DCM及50%碳酸氫鈉稀釋，再用DCM和乙酸乙酯萃取。合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物用快速層析經矽膠純化(用DCM/乙酸乙酯梯度洗提)，按洗提順

序，依次獲得1.5克(41%)順式-嗎啉醇，及1.5克(41%)反式-嗎啉醇。

步驟8

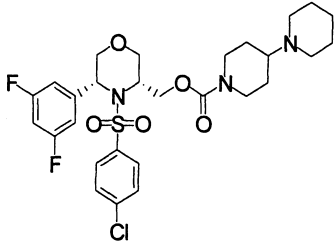
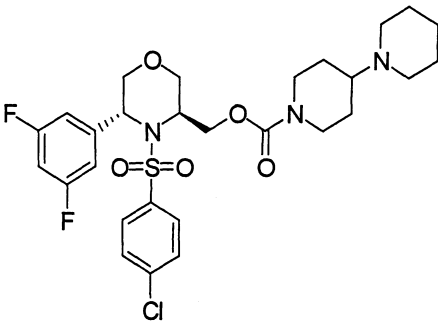
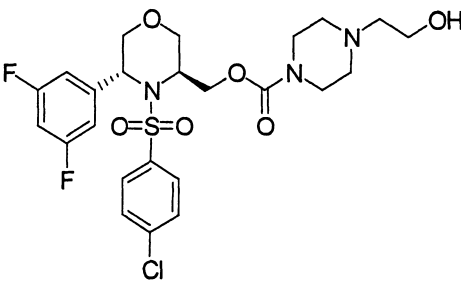
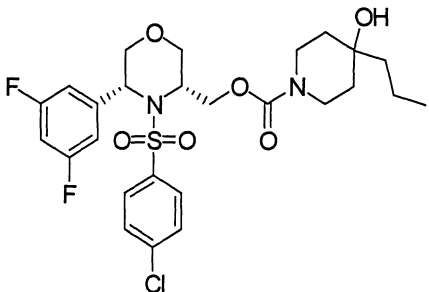
步驟7所得順式-嗎啉醇產物(52毫克，0.13毫莫耳)之乙腈/THF(1/1毫升)溶液中，加入嘧啶(50微升)，再加入4-硝基苯基氯甲酸酯(40毫克，0.2毫莫耳)，將反應物加熱至65°C過夜。將混合物濃縮，然後用快速層析經矽膠純化(用己烷/DCM梯度洗提)，得到61毫克硝基苯基碳酸酯。

步驟9

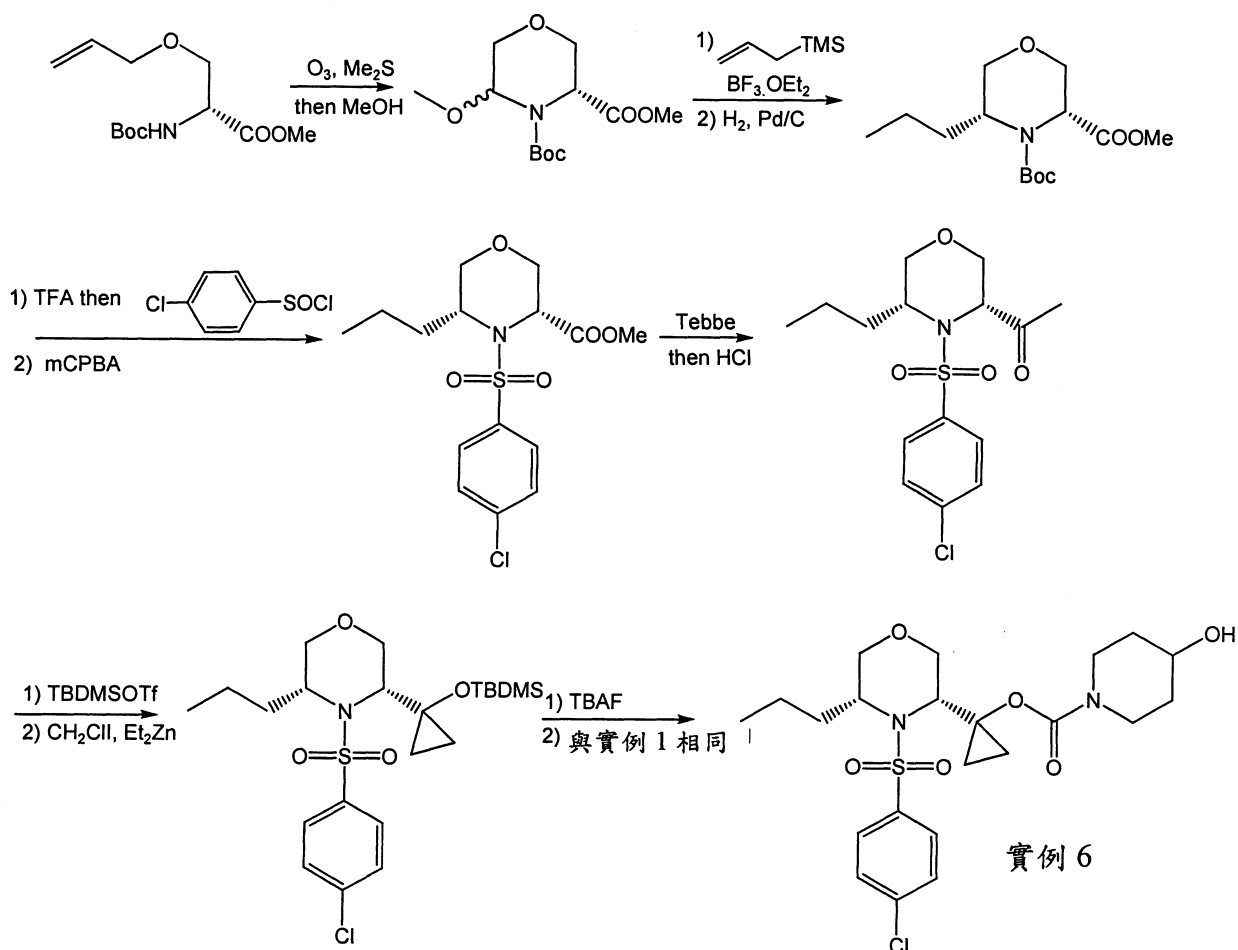
步驟8所得硝基苯基碳酸酯產物(19毫克，0.033毫莫耳)之DCE(1毫升)溶液中，加入氮-(2-羥基乙基)哌啶(100毫克)，反應物在室溫下攪拌過夜。最終混合物用DCM和0.5當量氫氧化鈉稀釋，用乙酸乙酯及DCM萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮，殘留物經製備矽膠純化(用DCM/甲醇9:1洗提)，再用1當量鹽酸乙醚液處理，得到20.2毫克產物，即例1的鹽酸鹽。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ7.82(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.40-3.75 (m, 10H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 5H); HRMS (MH⁺)=560.1434。

按實例1相似方法，用順式-嗎啉醇或反式-嗎啉醇，亦即步驟7所得產物，製備表2化合物。

表 2

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
2		598.1; 3.73
3		598.1; 3.77
4		560.1; 3.44
5		573.1; 4.51

實例 6：4-羥基-哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-丙基-嗎啉-3-基]-環丙酯



按美國專利公開文獻2003236296和2004014753中該方法製備5-甲氧基-嗎啉-3,4-二羧酸4-第三-丙基酯3-甲基酯(步驟1產物)，以上文獻全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中。

步驟 1

將氮-(第三-丁氧基羰基)-氧-烯丙基-D-絲胺酸甲酯(9.55克，36.8毫莫耳)溶於DCM(100毫升)及甲醇(50毫升)中，將該溶液冷卻至-78℃，用臭氧處理，直至呈現持久綠色。將該溶液用氮氣淨化，用二甲基硫處理(11.2毫升)，加熱至室溫，過夜。濃縮後，將粗產物用甲醇(120毫升)萃取，用對-甲苯磺酸(150毫克)處理4小時，然後濃縮。殘留

物用快速層析經矽膠純化(用環己烷/乙酸乙酯 90 : 10 至 50 : 50 洗提)，得到 5.02 克 (50%) 氮化物。

步驟 2

在 -78°C 下，步驟 1 所得氮化物產物 (5.02 克，18.2 毫莫耳) 之 DCM (805 毫升) 溶液中，連續加入烯丙基三甲基矽烷 (6.00 毫升，37.8 毫莫耳)，再加入三氟化硼二乙基醚 (560 微升)，在 -78°C 下攪拌 1 小時。然後加水終止反應，用 DCM 萃取該溶液 2 次，經硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯 90 : 10 至 60 : 40 洗提，得到 3.16 克 (61%) 烯丙基產物。

步驟 3

將步驟 2 所得烯丙基產物 (3.00 克，10.5 毫莫耳)，以及 10% 鈀炭催化劑 (300 毫克)，溶於乙酸乙酯 (10 毫升) 及甲醇 (10 毫升) 中，將該溶液在 1 大氣壓下氫化 6 小時，經矽藻土過濾並濃縮，得到 3.02 克 (100%) 正丙基產物。

步驟 4

將步驟 3 所得正丙基產物 (1.96 克，6.82 毫莫耳) 溶於 DCM (15 毫升) 及 TFA (5 毫升) 中，在室溫下攪拌 2 小時並濃縮。用 DCM 及冰水冷卻之 0.1 當量氫氧化鈉溶解殘留物，用 DCM 及乙酸乙酯萃取，用硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用 DCM (20 毫升) 溶解，用三乙胺 (2.00 毫升，14.3 毫莫耳) 及 4-氯苯磺醯氯 (2.07 克，10.6 毫莫耳) 處理，在室溫下攪拌過夜。再用水稀釋，用 DCM 萃取並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯 95 : 5 至 40 : 60 洗提)，得到

712毫克磺醯胺異構物A及434毫克異構物B(總產率49%)。

步驟5

將步驟4所得磺醯胺異構物A及B(1.15克，3.33毫莫耳)之DCM(20毫升)溶液，用mCPBA(1.20克，6.96毫莫耳)處理，反應物在室溫下攪拌過夜。然後該溶液倒入5%碳酸鈉，用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯90:10至50:50洗提)，得到1.08克(89%)酯磺醯胺。

步驟6

將步驟5所得酯磺醯胺產物(653毫克，1.80毫莫耳)溶於THF(22毫升)，在0℃下緩慢加入1當量特伯(Tebbe)試劑(奧爾德利希(Aldrich)甲苯溶液(14.5毫升)，10分鐘後，再加入嘧啶(1.20毫升，14.5毫莫耳)，將該反應混合物加熱至室溫，保持4小時。然後加乙酸乙酯終止該混合物反應，將其緩慢倒在冰上。然後加矽藻土及鹽水，產生之漿狀物在室溫下攪拌30分鐘。再將該漿狀物經矽藻土過濾，用乙酸乙酯/甲醇(9:1)和鹽水沖洗，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮。產生之殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/DCM 75:25至0:100洗提)，得到352毫克烯醇醚中間體。烯醇醚中間體(352毫克)溶於THF(10毫升)，在室溫下用1當量鹽酸(10毫升)處理2小時。然後將粗產物用水稀釋，用DCM及乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮，產生335毫克(54%)酮。

步驟 7

將步驟6所得酮產物(345毫克，1.00毫莫耳)，以及三乙胺(310微升，0.22毫莫耳)溶於DCM中(4毫升)中，在0℃下緩慢加入3-丁基二甲基矽烷三氟甲磺酸(250微升，1.10毫莫耳)，將反應物加熱至室溫，在室溫下過夜。將最終混合物濃縮，用快速層析經矽膠純化(用己烷/DCM 7：3至DCM洗提)，得到417毫克(91%)烯醇矽烷基醚。

步驟 8

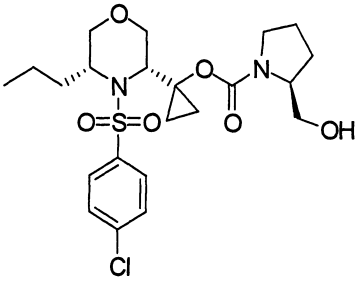
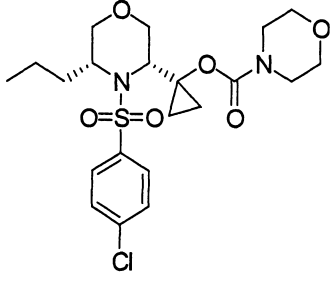
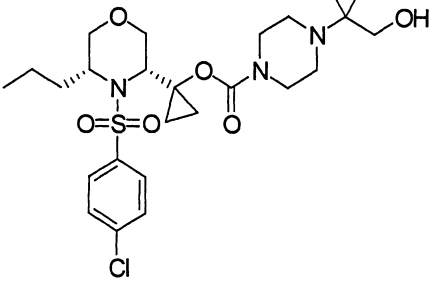
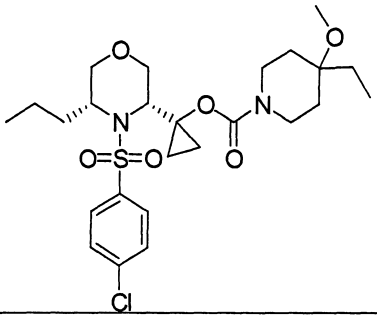
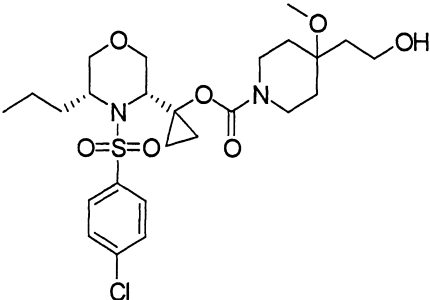
將1當量二乙基鋅溶於己烷(6.4毫升，6.4毫莫耳)DCM(12毫升)中，在0℃下緩慢加入氯碘甲烷(465微升，6.4毫莫耳)，10分鐘後，加入步驟7所得烯醇甲矽烷基醚產物(417毫克，0.91毫莫耳)之DCM(12毫升)溶液。將該溶液緩慢加熱至室溫，攪拌3小時。將該溶液倒入20%氯化銨溶液，用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到417毫克(97%)氧-經保護環丙醇。

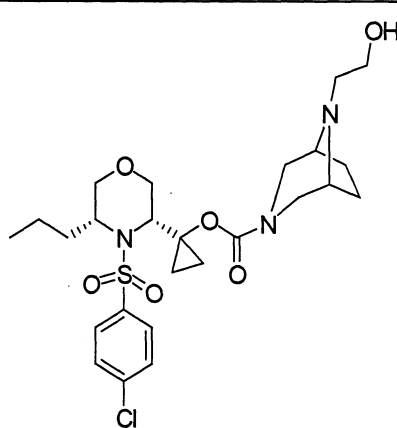
步驟 9

將步驟8所得氧-經保護環丙醇產物(417毫克，0.88毫莫耳)，以及1當量TBAF(2.0毫升，2.0毫莫耳)，溶於THF(4毫升)，將該溶液在室溫下攪拌過夜，然後濃縮。殘留物直接用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯85：15至0：100洗提)，得到257毫克(81%)環丙醇。

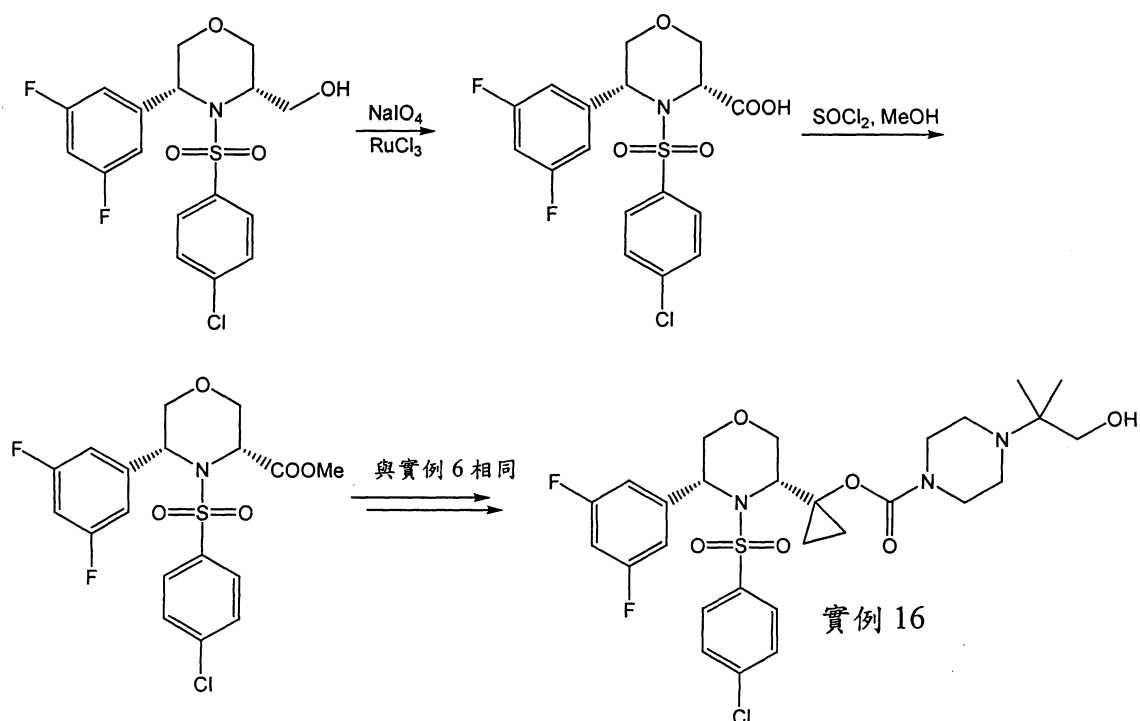
步驟 10

將步驟9所得環丙醇產物按實施例1，步驟8及步驟9該相似條件處理，最後一步驟中，用4-羥基哌啶取代N-(2-羥乙

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
10		487.3; 4.12
11		473.3; 4.29
12		544.3; 3.12
13		529.3; 5.18
14		545.3; 3.88

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
15		542.1; 3.06

實例 16：(4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-(3,5-二氟-苯基)-嗎啉-3-基]-環丙基酯



步驟 1

將實施例 1 步驟 7 所得順式-嗎啉醇產物 (520 毫克, 1.3 毫莫耳), 溶於乙酸乙酯 (4 毫升), 乙腈 (4 毫升) 及水 (8 毫升)

中，加入高碘酸鈉(770毫克，3.6毫莫耳)，再加入氯化鈦(III)水合物(50毫克)，在室溫下將該混合物攪拌過夜。將該反應物經矽藻土過濾，濾液用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮，製得580毫克粗產物酸。

步驟2

將步驟1所得粗產物酸(477毫克，1.15毫莫耳)溶於甲醇(10毫升)，加入亞硫醢氯(0.25毫升，3.5毫莫耳)，將反應物在60℃加熱2小時。然後將混合物濃縮，用飽和重碳酸鹽鈉中和，用DCM及乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到453毫克(92%)酯。

步驟3

將步驟2所得酯產物，按實施例6第6至第10步中該之相似方法處理，用2-甲基-2-哌啶-1-基-丙-1-醇取代最後一步驟中氮-(2-羥乙基)哌啶，得到所需產物，即實施例16產物。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ 7.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.20-3.70 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 2H), 2.40-2.80 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 6H), 1.08 (s, 6H), 0.70-0.90 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), -0.10 (m, 1H); HRMS (MH⁺) = 614.1892。

按實例16相似方法製備表4中化合物：

9

- 77 -



步驟 1

向 Boc-L-絲胺酸(12.95克, 63.1毫莫耳)之 DCM(150毫升)溶液中加入三乙胺(19.7毫升, 140毫莫耳), 再加入 TBDPSCl(16.7毫升, 65毫莫耳), 將反應混合物在室溫下攪拌2天。然後, 將該混合物用冰冷卻的5%檸檬酸處理, 用 DCM, 乙酸乙酯萃取, 經硫酸鈉乾燥並濃縮, 得到28.0克(100%)氧-經保護絲胺酸。

步驟 2

將步驟1所得氧-經保護絲胺酸產物(18.71克, 42.2毫莫耳)溶於甲醇(100毫升)和 DCM(30毫升), 緩慢加入氫氧化鉀(2.37克, 42.2毫莫耳)甲醇(100毫升)溶液, 然後將該反應混合物濃縮。將得到的固體, 以及碘化鉀(700毫克, 4.2毫莫耳)溶於 DMF(70毫升), 緩慢加入 2-溴-1-環丙基-乙酮(6.88克, 42.2毫莫耳)之 DMF(30毫升)溶液。將該反應液在室溫下攪拌2天, 然後濃縮, 用 DCM 稀釋, 用水洗2次, 經硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯 85:15 至 50:50 洗提), 得到22.3克(100%)酮。

步驟 3

將步驟2所得酮產物(22.3克, 42.2毫莫耳)溶於 TFA(30毫升)及 DCM(100毫升), 攪拌2小時, 然後濃縮。得到的殘留物用 DCM(250毫升)溶解, 加入過量碳酸鉀, 反應液在室溫下攪拌過夜。混合物經矽藻土過濾, 濃縮, 得到16.7克(97%)亞胺。

步驟 4

將步驟3所得亞胺產物(16.7克, 41.0毫莫耳)及三乙酸基硼氫化鈉(12.2克, 57.5毫莫耳)溶於乙腈(200毫升), 在0℃下緩慢加入TMSCl(5.6毫升, 44.0毫莫耳), 將該反應物加熱至室溫, 攪拌3小時。然後將該反應物經矽藻土過濾, 濃縮, 殘留物用飽和重碳酸鈉溶液溶解, 用乙酸乙酯及DCM萃取, 經硫酸鈉乾燥並濃縮, 得到16.3克(97%)胺。

步驟 5

將步驟4所得胺產物(18.07克, 44.1毫莫耳)溶於嘧啶(100毫升), 加入4-氯苯磺醯氯(11.60克, 55毫莫耳), 將該反應物在室溫下攪拌6小時, 然後濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯90:10至70:30洗提), 得到19.50克(76%)磺醯胺。

步驟 6

將步驟5所得磺醯胺產物(4.50克, 7.7毫莫耳), 以及氯化鈣(5.10克, 46.2毫莫耳), 溶於THF(45毫升)及乙醇(65毫升), 一次加入硼氫化鈉(0.87克, 23.1毫莫耳)。將該反應物在0℃下攪拌20分鐘, 然後加熱至60℃下, 保持1小時。最終混合物用乙酸乙酯稀釋, 用冰冷卻之5%檸檬酸水溶液處理, 用乙酸乙酯及DCM萃取, 經硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯98:2至乙酸乙酯洗提), 得到3.21克(71%)二醇。

步驟 7

將步驟6所得二醇(1.68克, 2.86毫莫耳), 以及三苯基磷

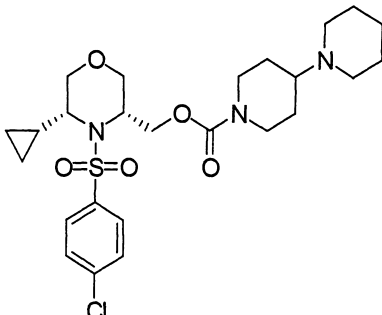
化氫(1.57克，6.00毫莫耳)，溶於甲苯(20毫升)溶液，加入 DEAD(1.05克，6.00毫莫耳)，將該溶液在室溫下攪拌過夜。將該反應物濃縮，用快速層析經矽膠純化(用己烷/DCM 75：25至0：100洗提)，得到1.03克(63%)嗎啉保護醇。

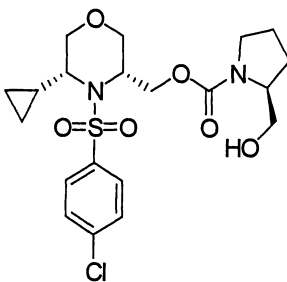
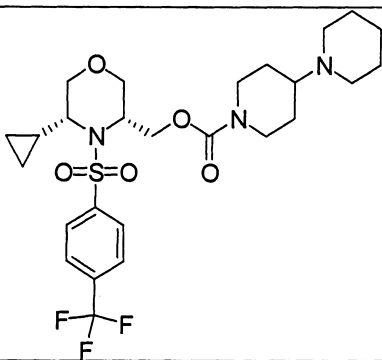
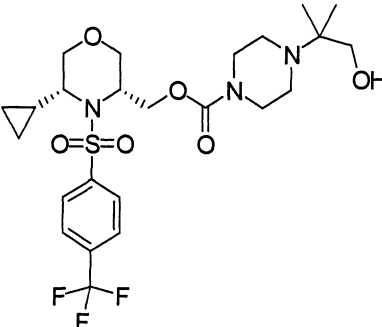
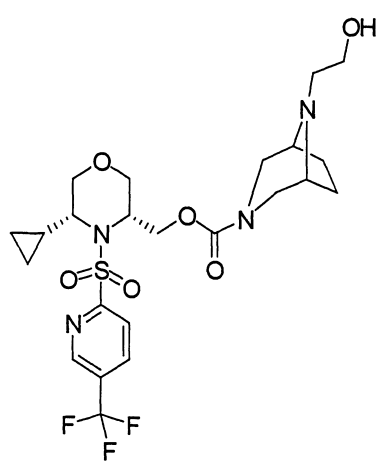
步驟8

將步驟7所得嗎啉保護醇，按實施例1步驟7至步驟9中該之相似條件處理，最後一步驟中用(R)-3-羥基吡咯烷取代氮-(2-羥基乙基)哌啶，得到所需產物，即實施例28產物。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ7.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.40-4.55 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.60-0.75 (m, 3H), 0.36 (m, 1H)。LCMS (MH⁺)=445.2，純度>99%。

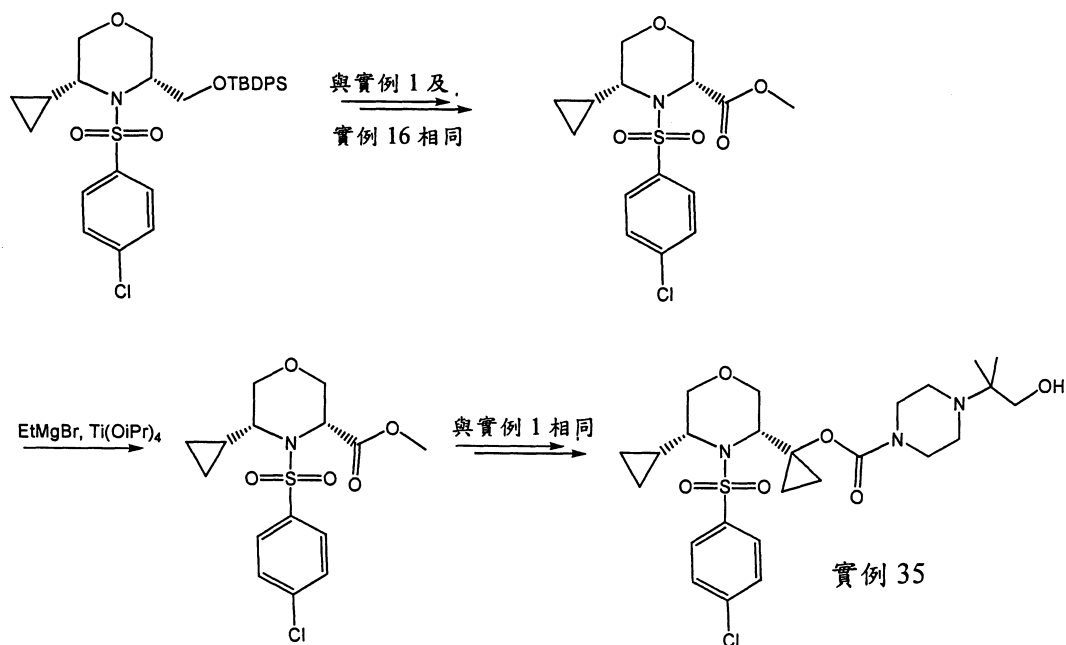
按實例29相似方法製備表5中化合物：

表 5

實例 編號	化合物	質譜 (M ⁺) ; 滯留時間 (分)
30		526.3; 2.88

實例 編號	化合物	質譜 (M ⁺) ; 滯留時間 (分)
31		459.3; 3.70
32		560.1; 3.27
33		549.6; 3.04
34		549.3; 2.86

實例 35：4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-
氯-苯磺酰基)-5-環丙基-嗎啶-3-基]-環丙基酯



步驟 1

實例 29 所得嗎啉保護醇產物，步驟 7 按照實施例 1 步驟 7 之相似條件去保護，生成的醇按實施例 16 第 1 至 2 步該相似條件處理，得到酯。

步驟 2

將步驟 1 所得酯產物 (1.90 克，5.3 毫莫耳) 溶於 THF (100 毫升)，加入異丙氧化鈦 (IV) (1.50 克，5.3 毫莫耳)，將該溶液冷卻至 0°C。然後用注射器，經 1 小時加入 3 當量溴化乙基鎂醚溶液 (9.0 毫升，26.5 毫莫耳)，在該溫度下，再將該反應液攪拌 30 分鐘。最終混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和重碳酸鈉溶液處理，用乙酸乙酯及 DCM 萃取，用硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化 (用己烷/乙酸乙酯 95:5 至乙酸乙酯洗提)，得到 1.16 克 (61%) 嗎啉環丙醇。

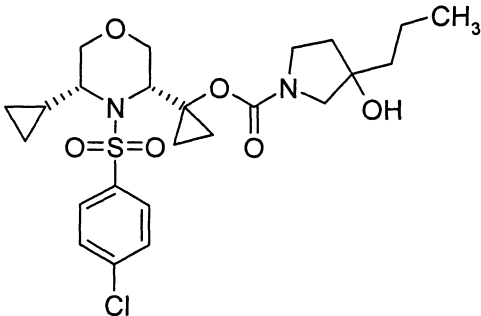
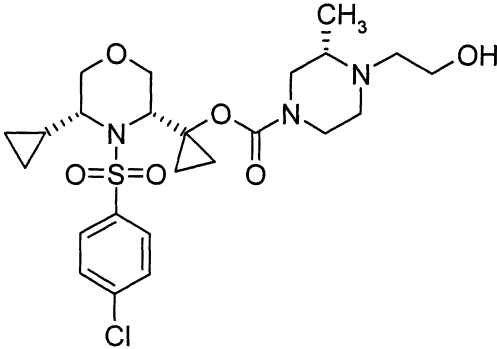
步驟 3

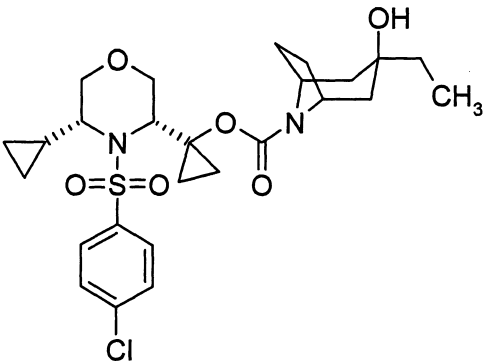
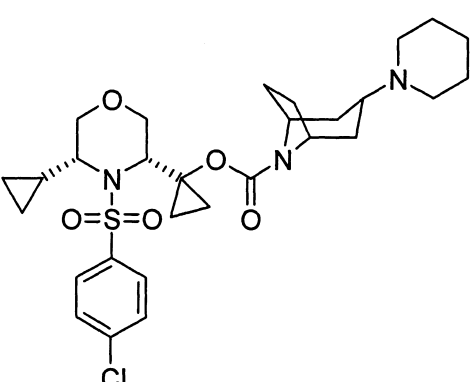
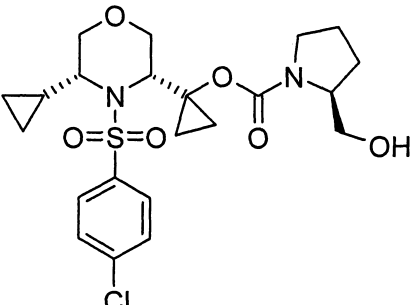
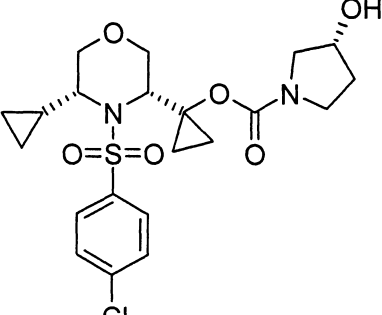
步驟 2 所得嗎啉環丙醇產物按實施例 1 第 8 至 9 步該相似條

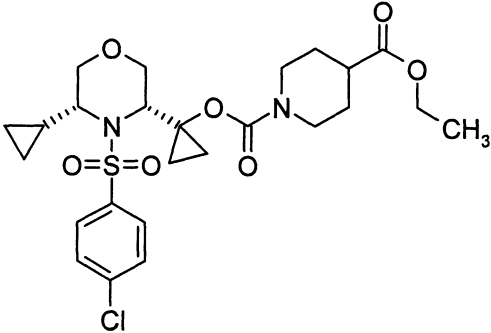
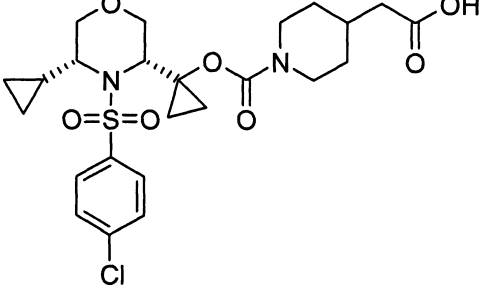
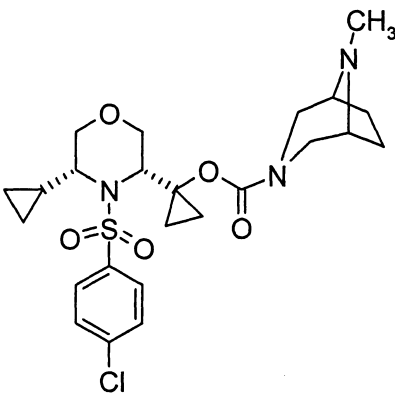
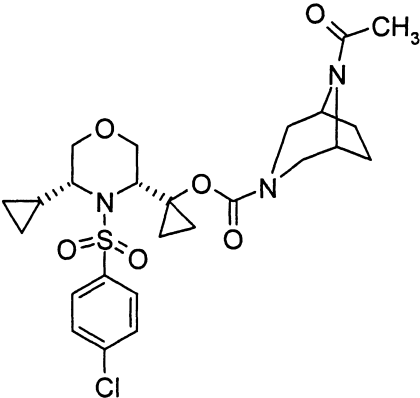
件處理，最後一步驟中用2-甲基-2-哌啶-1-基-丙-1-醇取代氮-(2-羥乙基)哌啶，得到所需產物，即實施例35產物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.30-3.50 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.45-2.85 (m, 5H), 1.60-1.85 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.90-1.25 (m, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.55-0.70 (m, 2H), 0.30 (m, 1H); HRMS (MH^+)=542.2079。

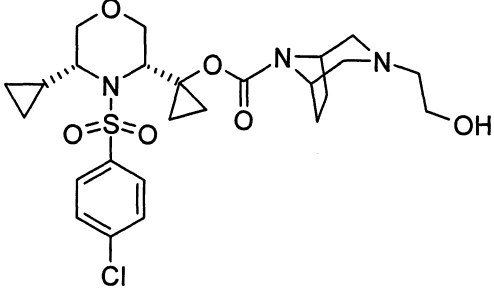
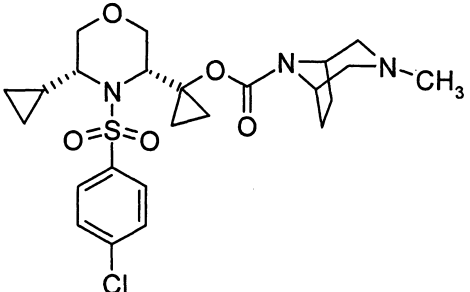
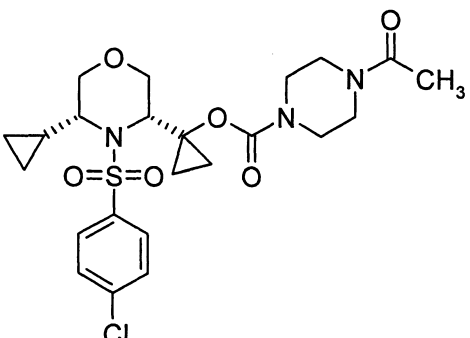
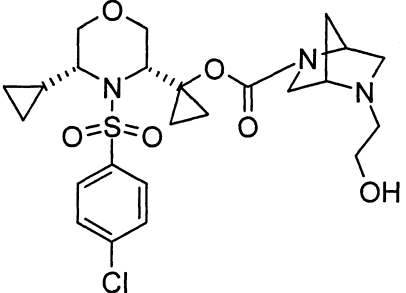
按實例35相似方法製備表6化合物：

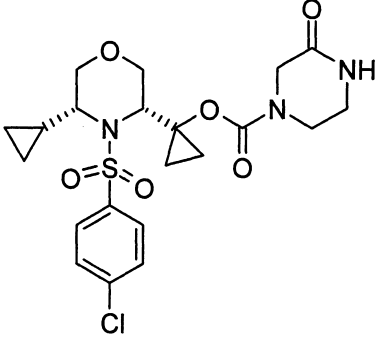
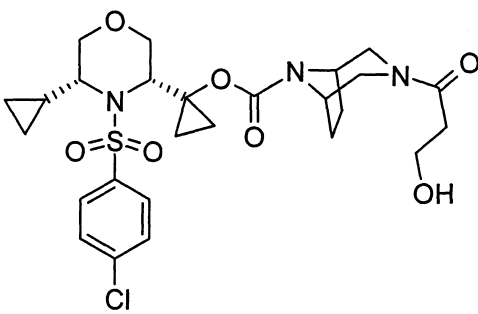
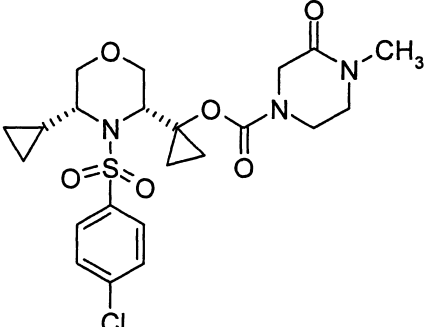
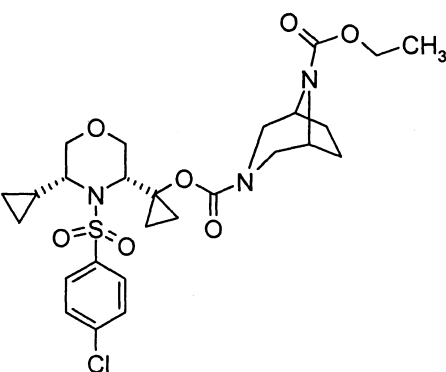
表 6：

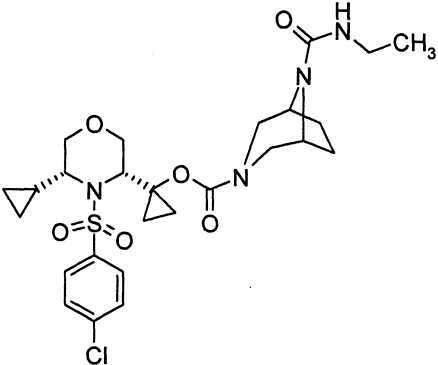
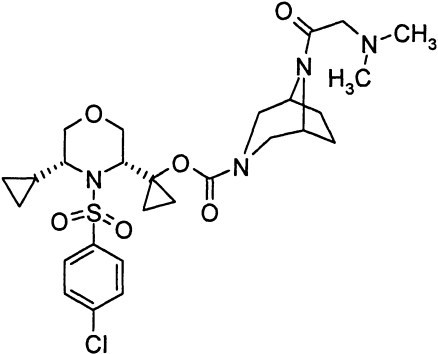
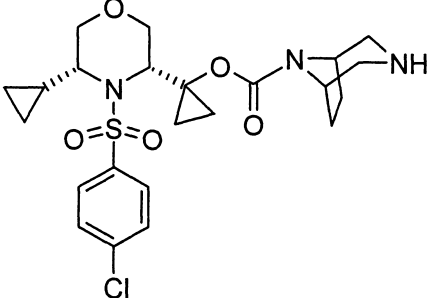
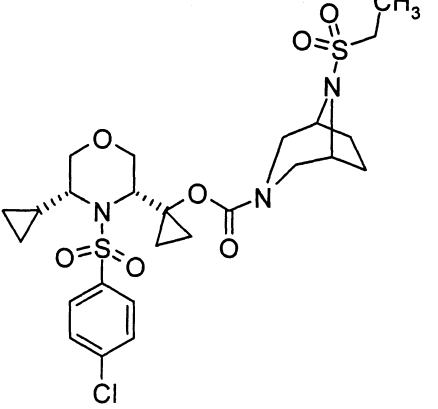
實例編號	化合物	質譜 (M^+) ; 滯留時間 (分)
36		513.1; 3.85
37		528.1; 2.95

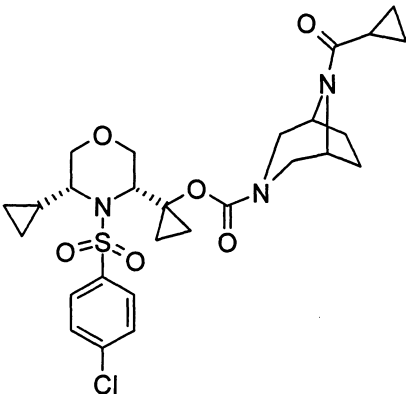
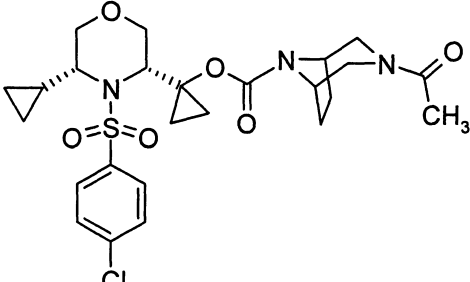
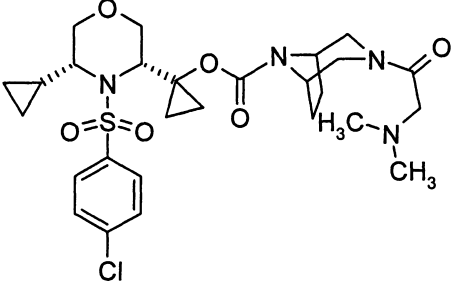
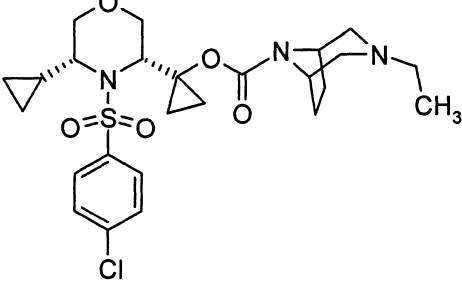
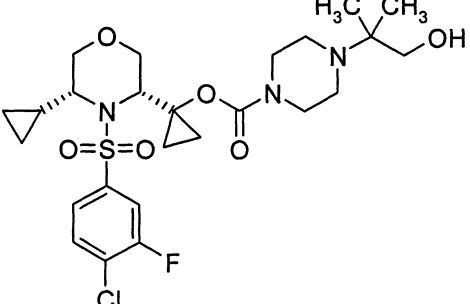
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
38		539.1; 3.88
39		578.1; 3.43
40		485.1; 3.64
41		471.1; 3.36

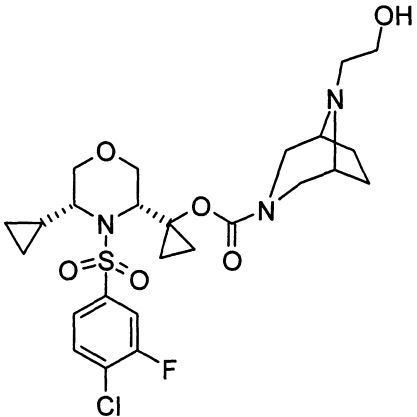
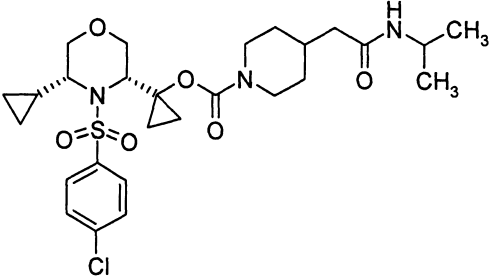
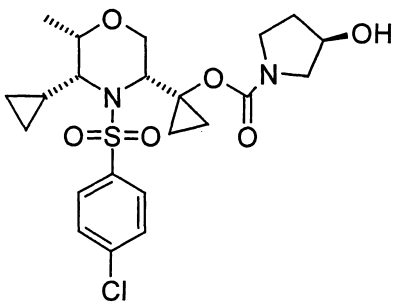
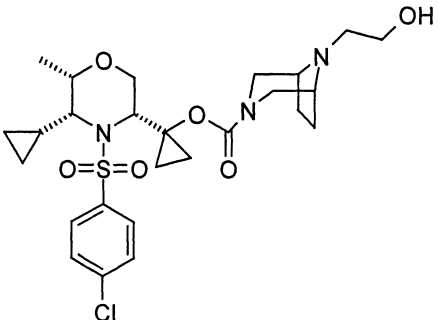
實例 編號	化合物	質譜 (M ⁺); 滯留時間 (分)
46		541.3; 4.77
47		527.3; 3.89
48		510.1; 3.21
49		538.1; 3.91

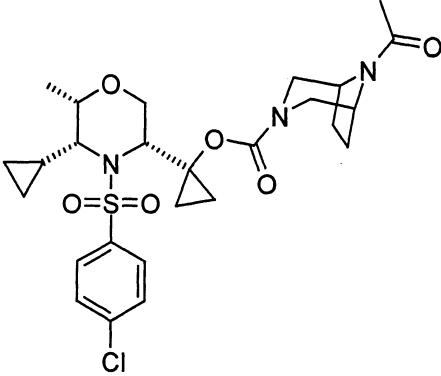
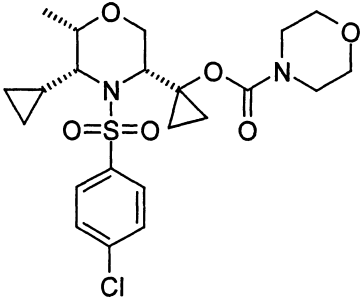
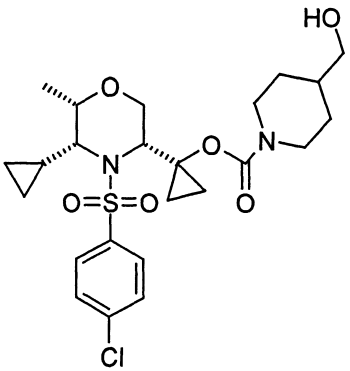
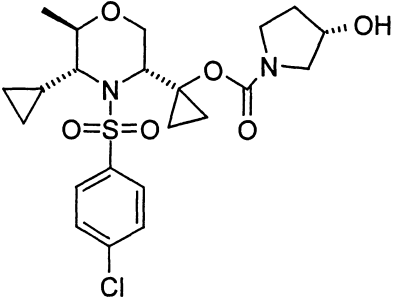
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
50		540.1; 3.10
51		510.1; 3.15
52		512.1; 3.84
53		526.1; 2.99

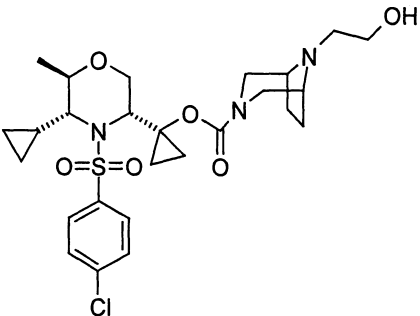
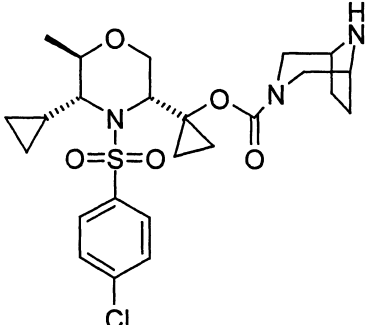
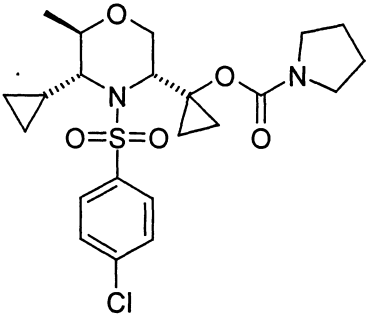
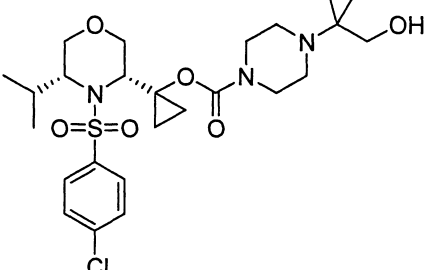
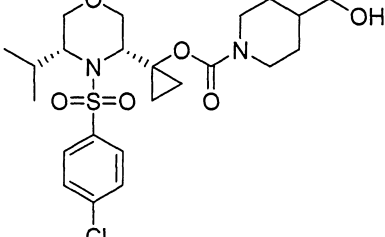
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
54		484.3; 3.28
55		568.3; 3.42
56		498.1; 3.81
57		568.3; 4.69

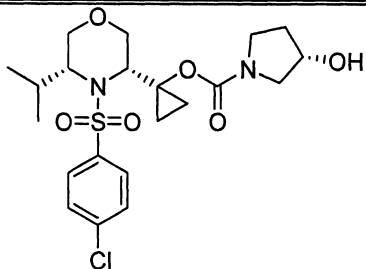
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
58		588.3; 4.41
59		581.3; 3.06
60		496.3; 3.00
61		588.3; 4.41

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
62		564.3; 4.17
63		538.1; 4.29
64		581.3; 3.43
65		524.3; 3.39
66		560.3; 3.15

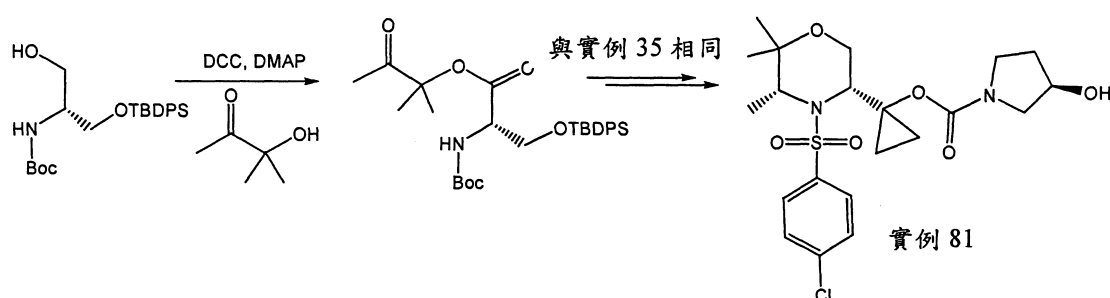
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
67		558.3; 3.09
68		568.3; 4.20
69		485.1; 4.13
70		554.1; 3.01

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
71		552.3; 4.01
72		485.3; 4.57
73		513.3; 4.35
74		485.1; 4.02

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
75		554.1; 2.95
76		510.1; 3.17
77		469.3; 4.94
78		544.1; 2.93
79		501.3; 4.12

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
80		473.3; 3.85

實例 81：3-羥基-吡咯烷-1-羧酸-[4-(4-氯-苯磺基)-5,6,6-三甲基-嗎啉-3-基]-環丙基酯



步驟 1

將實例 29 步驟 1 所得氧-經保護 L-絲胺酸 (37.8 克，85.2 毫莫耳)，以及 3-羥基-3-甲基-2-丁酮 (9.05 毫升，86 毫莫耳)，DCC (17.8 克，86 毫莫耳) 及 DMAP (10.5 克，86 毫莫耳) 溶於 DCM (200 毫升)，將該溶液在室溫下攪拌過夜。然後將該反應混合物用水稀釋，用 DCM 萃取，再乾燥，濃縮。殘留物用燒結盤過濾，用快速層析經矽膠純化 (用己烷/乙酸乙酯 95：5 至 80：20 洗提)，得到 29.95 克 (67%) 酮。

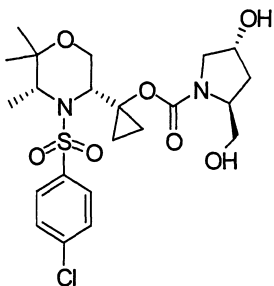
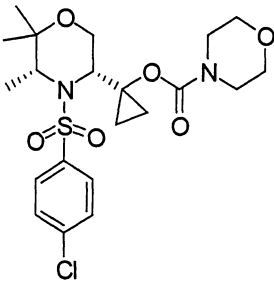
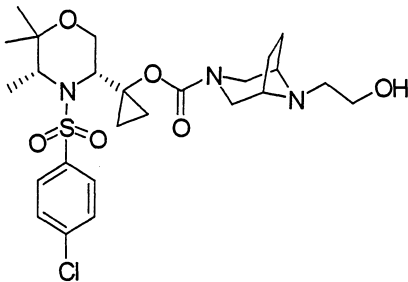
步驟 2

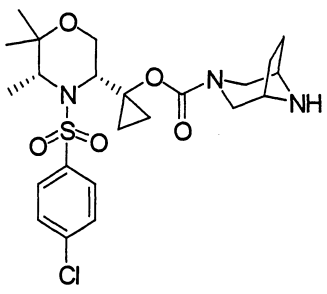
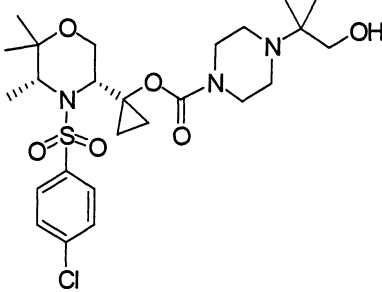
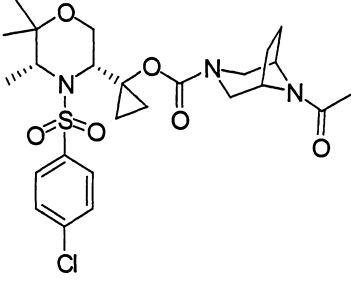
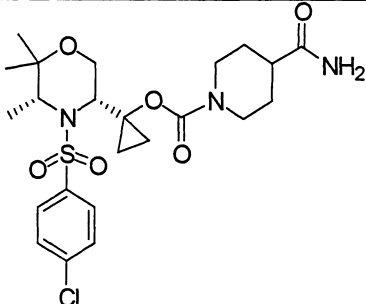
將步驟 1 所得酮產物，按實施例 29 第 3 至 7 步該相似條件處理，最後受保護嗎啉醇，按實施例 35 第 1 至 3 步該相似條

件處理，最後一步驟中應用(R)-3-羥基吡咯烷，得到所需產物，即實施例81產物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.55-4.70 (m, 1H), 4.20-4.50 (m, 1H), 3.20-3.90 (m, 6H), 3.05-3.20 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 2H), 1.54 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.80-1.65 (m, 5H), 1.06 (br s, 3H), 0.56 (m, 3H); LCMS (MH⁺)=473.3，純度>99%。

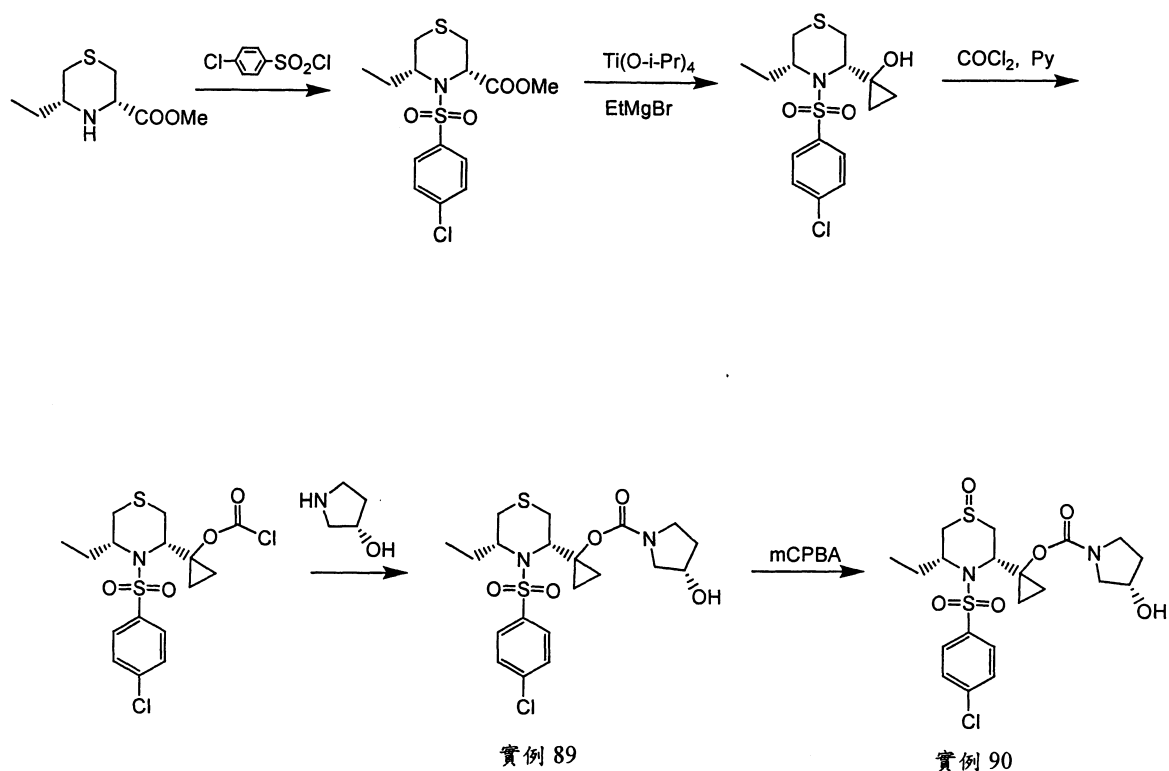
按與實施例81相似之方法製備表7中化合物：

表 7

實例 編號	化合物	質譜 (M ⁺); 滯留時間 (分)
82		503.3; 3.58
83		473.3; 4.50
84		542.3; 3.29

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
85		498.3; 3.38
86		544.3; 3.38
87		540.1; 4.02
88		514.3; 3.59

實例 89：3-羥基-吡咯烷-1-羧酸 1-[4-(4-氯-苯磺醯基)-5-乙基-硫嗎啉-3-基]-環丙基酯及實例 90：3-羥基-吡咯烷-1-羧酸 1-[4-(4-氯-苯磺醯基)-5-乙基-1-氧-114-硫嗎啉-3-基]-環丙基酯



依 SaKai 氏方法 (Kazuo Sakai and Naoto Yoneda, Chem. Pharm. Bull. 29 (1981), 1554 ; 整體以引用方式併入本文) 合成 5(R)-乙基-1,4-硫嗎啉基-3(S)-羧酸甲酯。

步驟 1

將 5(R)-乙基-1,4-硫嗎啉基-3(S)-羧酸甲酯 (2.6 克, 13.7 毫莫耳)、4-氯苯磺醯氯 (3.5 克, 16.5 毫莫耳) 及 嘧啉 (100 毫升) 加熱至 80°C, 過夜。除去嘧啉, 加入乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉溶液 (100 毫升), 1 當量鹽酸溶液 (100 毫升), 鹽水 (100 毫升) 清洗有機層, 然後經硫酸鈉乾燥。除去溶劑後, 得到之殘留物用快速層析純化 (用己烷/乙酸乙酯 100:0 至 75:25 洗提)。產物用己烷/乙酸乙酯進一步純化, 得到 1.75 克 (35%) 磺醯胺。

步驟 2

將步驟 1 所得磺醯胺產物 (1.0 克, 2.75 毫莫耳) 及 異丙氧

化鈦(IV)(234毫克, 0.8毫莫耳)溶於THF(30毫升), 將該溶液冷卻至0°C。用注射器, 經30分鐘加入溴化乙基鎂(3.0毫耳/升之醚溶液, 2.8毫升, 8.3毫莫耳)。再攪拌30分鐘後, 加入乙酸乙酯(50毫升)終止反應, 然後將混合物倒入飽和重碳酸鈉溶液(50毫升)。將沉澱通過一小塊矽藻土過濾。有機層用鹽水(50毫升)清洗, 經硫酸鈉乾燥。除去溶劑後, 得到的殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯100:0至75:25洗提), 得到0.60克(60%)環丙醇。

步驟3

將步驟2所得環丙醇產物(1.0克, 2.75毫莫耳)及鈦(IV)(450毫克, 1.25毫莫耳)溶於DCM(10毫升)。加入嘧啶(4毫升)及20%碳醯氯甲苯溶液(3毫升), 將該反應混合物再攪拌3小時。加入DCM(50毫升), 有機層用1當量鹽酸溶液(50毫升)清洗, 經硫酸鈉乾燥。除去溶劑後, 得到的殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯100:0至75:25洗提), 得到0.20克碳醯氯產物及70毫克未反應起始原料(步驟2之環丙醇產物)。

步驟4

將步驟3所得碳醯氯產物(70毫克, 0.16毫莫耳)溶於DCM(5毫升)中, 加入3(S)-羥基吡咯烷(28毫克, 0.32毫莫耳)。在室溫下攪拌10分鐘後, 加入DCM(50毫升), 有機層用鹽水(25毫升)清洗, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮。產物, 即實施例89產物, 用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯100:0至50:50洗提)。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ 7.74

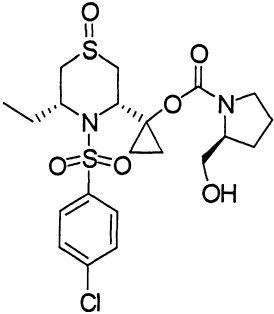
(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.05 (m, 1H), 3.2-3.8 (m, 4H), 1.7-2.5 (m, 8H), 1.0-1.2 (m, 7H). HRMS (MH^+)=475.1128。

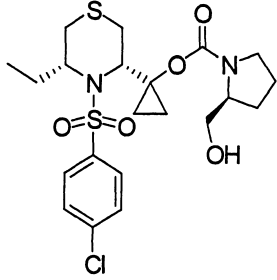
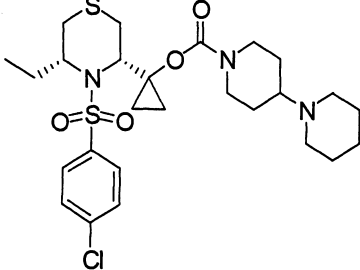
步驟 5

將步驟4所得產物(34毫克, 0.072毫莫耳)溶於DCM(5毫升), 加入mCPBA(77%, 16.1毫克, 0.72毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌10分鐘。然後加入DCM(40毫升)及1當量氫氧化鈉溶液(40毫升)。分離有機層及水層, 有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。產物, 即實施例90產物, 用快速層析經矽膠純化(用乙酸乙酯洗提)。 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 7.76 (dd, J=8.8 Hz及2 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=8.8 Hz和2 Hz, 2H), 4.86 (dd, J=6.4 Hz和5.2 Hz, 1H), 4.3-4.5 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 6H), 1.75-2.1 (m, 6H), 1.05-1.3 (m, 7H)。LCMS (MH^+)=491.3, 純度=99%。

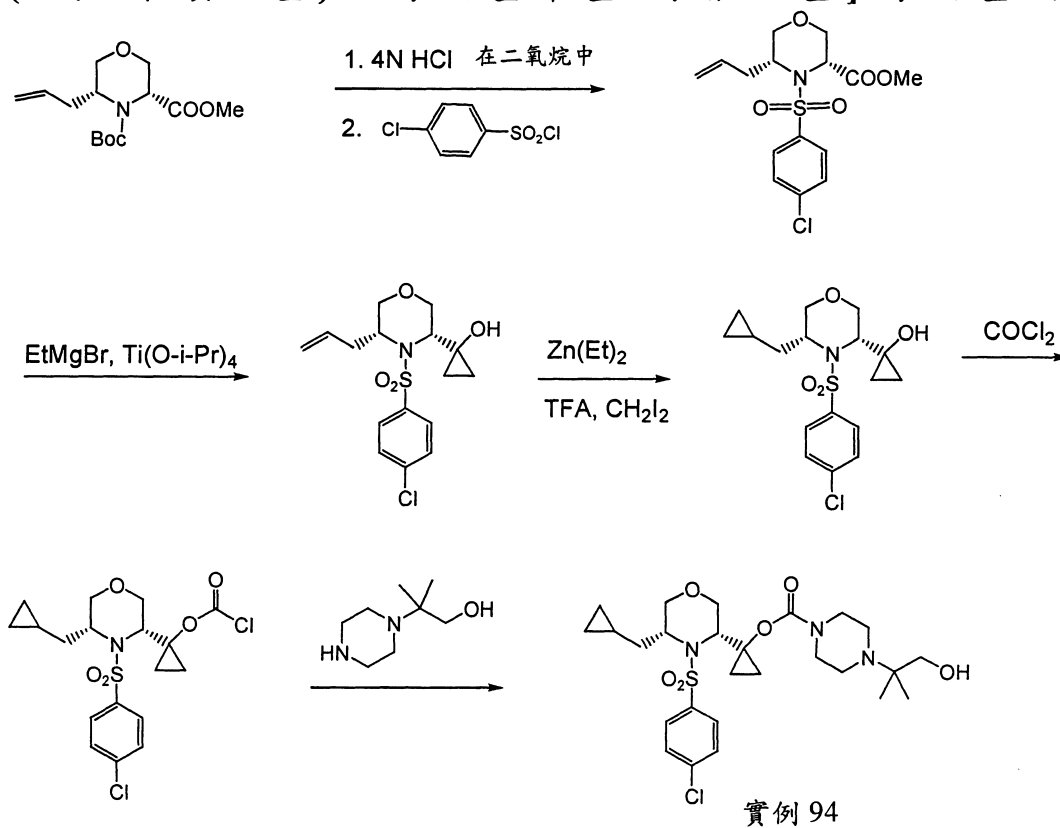
按實例89和90相似方法製備表8中化合物：

表 8

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
91		505.3; 3.21

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
92		489.3; 4.28
93		556.3; 3.58

實例 94：4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-哌啶-1-羧酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-環丙基甲基-嗎啶-3-基]-環丙基酯



步驟 1

將實施例 6 步驟 2 所得產物 (6.9 克, 24.2 毫莫耳) 及 4 當量

鹽酸溶於二氧雜環乙烷(50毫升)，在室溫下攪拌1小時。除去溶劑，殘留物在乙酸乙酯(200毫升)及飽和碳酸鈉溶液(200毫升)之間分配。有機層用水清洗(100毫升)，經硫酸鈉乾燥。除去溶劑，殘留物在真空下乾燥2小時。加入4-氯苯磺醯氯(7.6克，36.3毫莫耳)及嘧啶(100毫升)，加熱至80℃過夜。除去溶劑，使殘留物在乙酸乙酯(100毫升)及1當量鹽酸水溶液(100毫升)之間分配。有機層用鹽水清洗(100毫升)，經硫酸鈉乾燥，濃縮。產物用快速層析經矽膠純化(用乙酸乙酯/己烷0：100至25：75梯度洗提)，得到5.3克(61%)磺醯胺。

步驟2

在0℃下，將1當量二乙基鋅己烷溶液(44.2毫升，44.2毫莫耳)加入DCM(200毫升)中。用1分鐘，緩慢加入TFA(5.0克，44.2毫莫耳)之DCM(20毫升)溶液。將該反應液攪拌5分鐘。然後加入二碘甲烷(11.8克，44.2毫莫耳)之DCM(20毫升)溶液，將該反應液再攪拌5分鐘。然後加入步驟1所得磺醯胺產物(5.3克，14.8毫莫耳)之DCM(50毫升)溶液，將該反應物緩慢加熱至室溫，過夜。加入飽和氯化銨溶液(100毫升)終止反應，有機層用鹽水(100毫升)清洗，經硫酸鈉乾燥，濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用乙酸乙酯/己烷0：100至25：75洗提)，得到5.2克(94%)環丙基甲基產物。

步驟3

將步驟2所得環丙基甲基產物(4.5克，12毫莫耳)按實施

例35步驟2該相似條件處理，得到2.7克(60%)環丙醇。

步驟4

將步驟3所得環丙醇產物(2.7克，7.3毫莫耳)溶於DCM(30毫升)中，加入嘧啶(2毫升)及碳醯氯(20%甲苯溶液)，將該反應物在室溫下攪拌10分鐘。加入DCM(20毫升)，緩慢加入水(10毫升)終止反應。反應物用DCM(50毫升)進一步稀釋，有機層用1當量鹽酸水溶液(50毫升)清洗，經硫酸鈉乾燥。蒸乾溶劑後，殘留物用快速層析經矽膠純化(用乙酸乙酯/己烷0:100至25:75梯度洗提)，得到2.4克(76%)碳醯氯。

步驟5

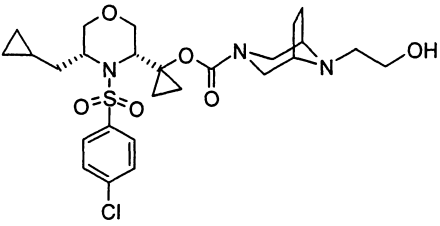
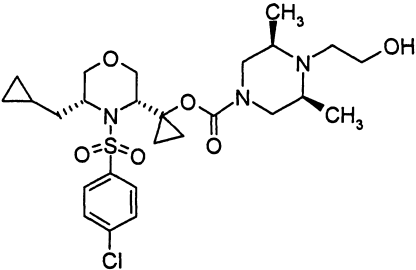
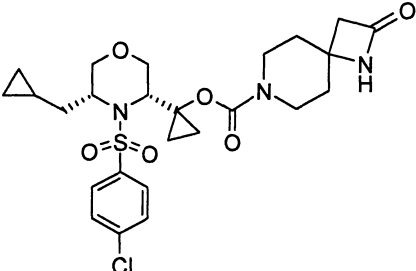
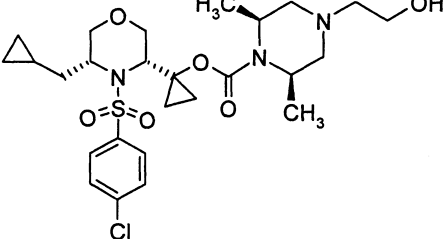
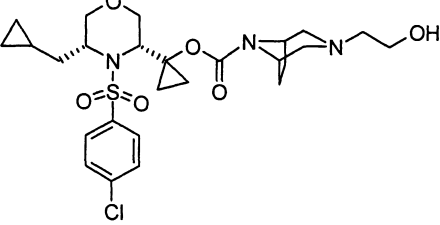
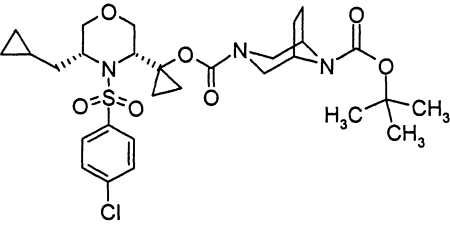
將步驟4所得碳醯氯產物(40毫克，0.092毫莫耳)溶於DCM(5毫升)，加入4-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-1-哌啶二鹽酸(23毫克，0.1毫莫耳)和幾滴二異丙基乙基胺。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後用DCM(40毫升)和飽和碳酸鈉溶液(40毫升)稀釋。分離有機層，用硫酸鈉乾燥並濃縮。產物用層析經矽膠純化(用乙酸乙酯/己烷50:50至100:0梯度洗提)，得到所需產物，如實施例94產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J=8.06 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.06 Hz, 2H), 4.55 (d, J=4.39 Hz, 1H), 3.76 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.99 (dd, J=12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.00 (s,

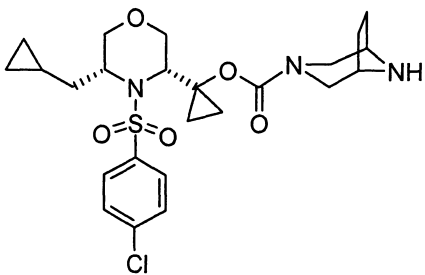
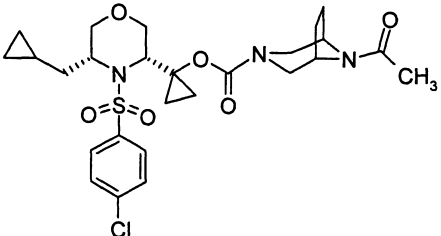
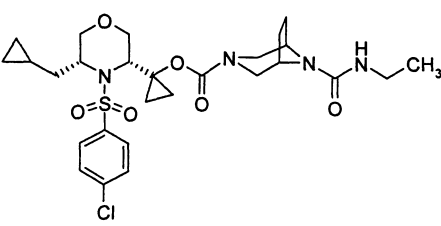
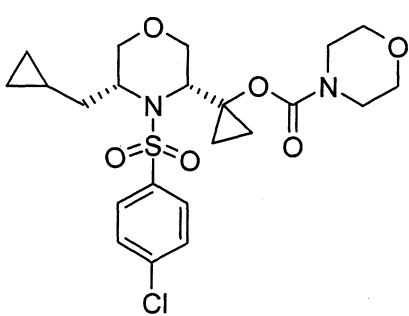
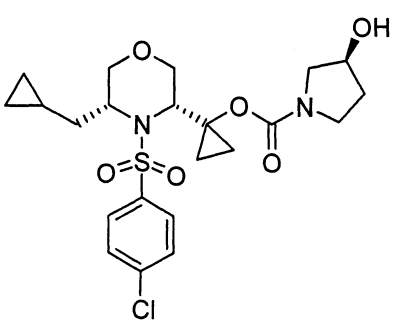
- 104 -

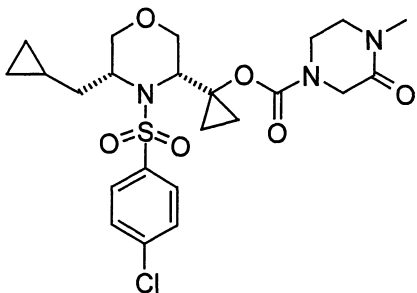
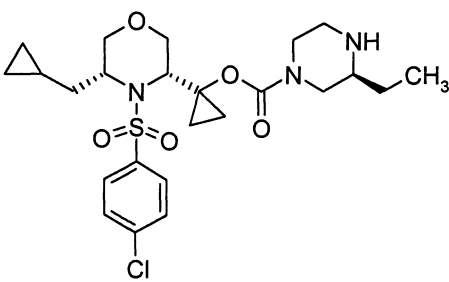
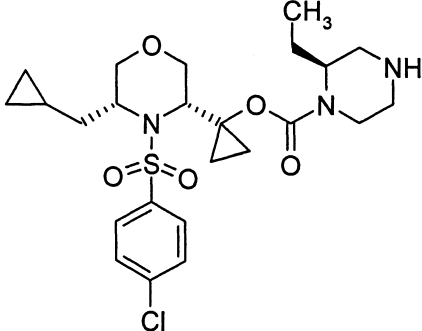
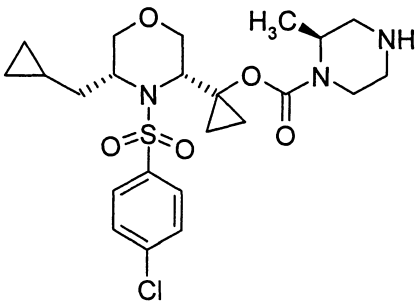
⑤

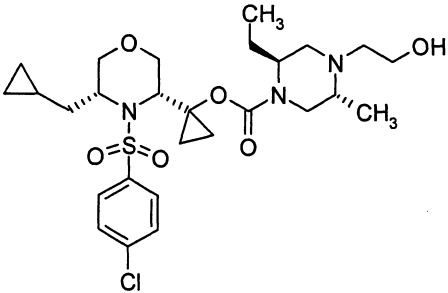
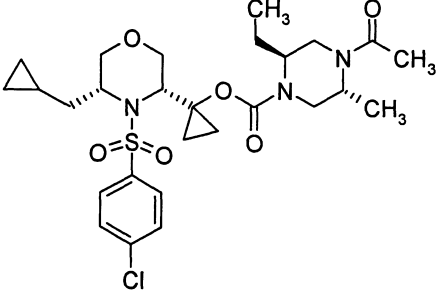
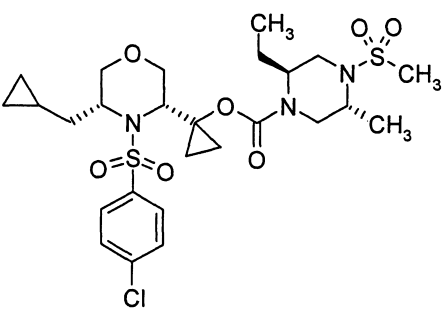
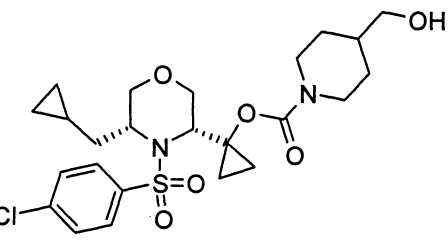
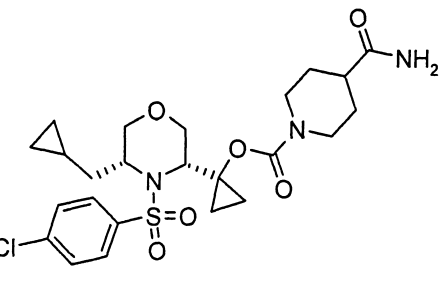
⑤

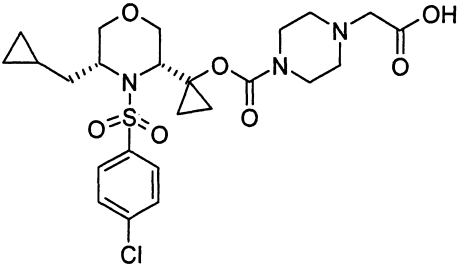
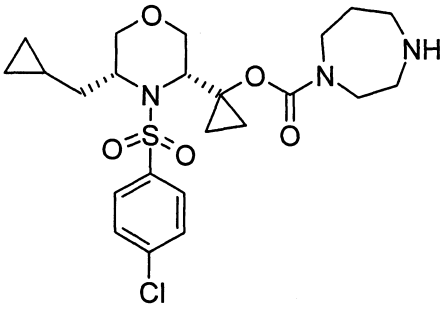
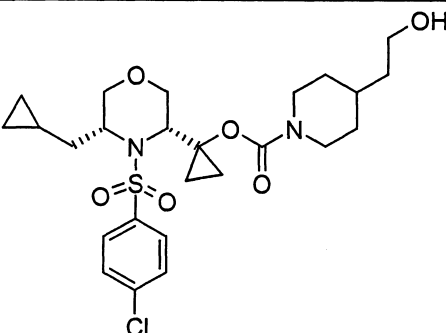
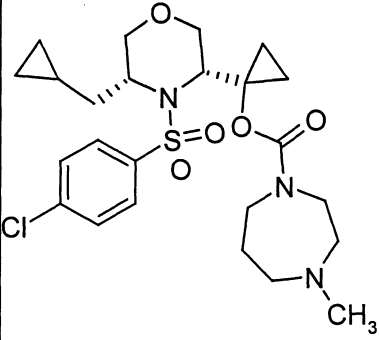
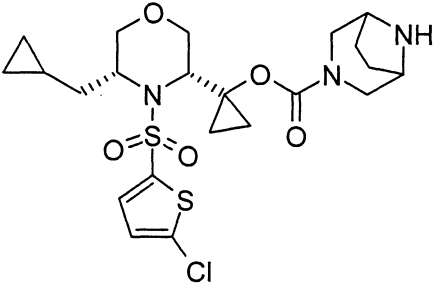
⑤

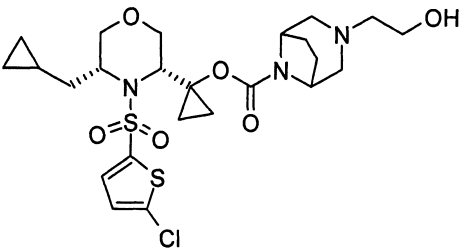
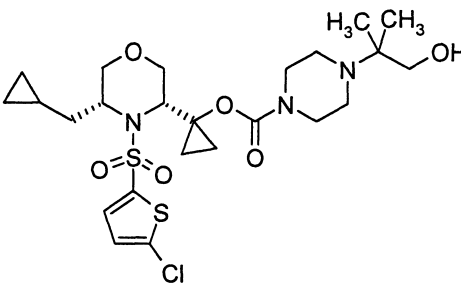
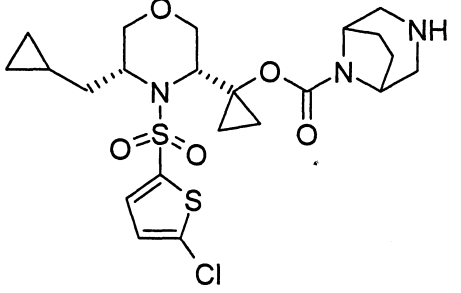
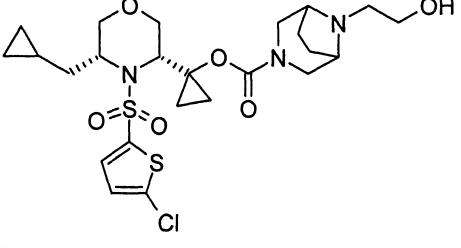
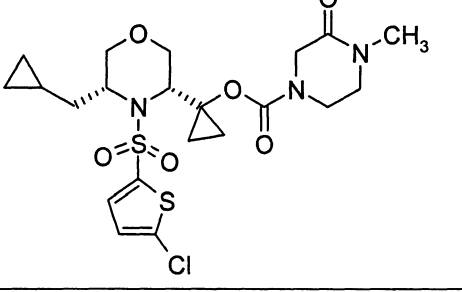
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
99		554.1; 1.25
100		556.1; 3.14
101		538.1; 4.02
102		556.1; 3.40
103		554.1; 3.36
104		610.3; 5.33

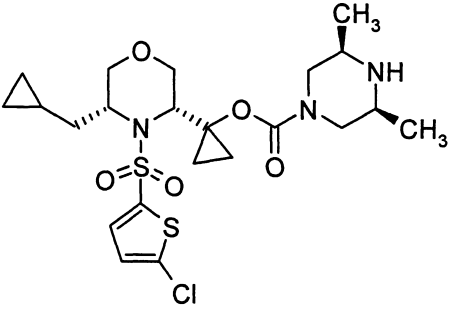
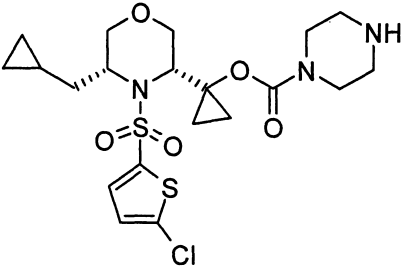
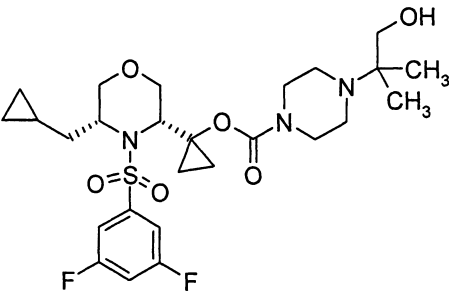
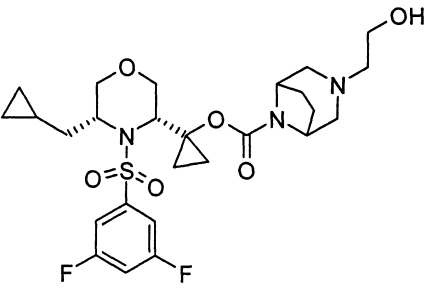
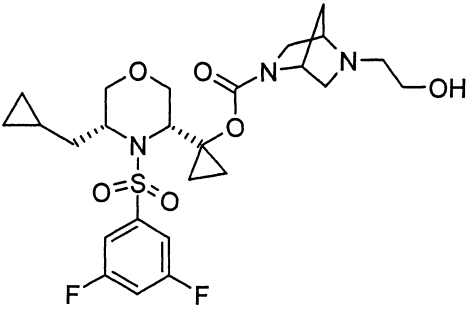
實例 編號	化合物	質譜 (M ⁺); 滯留時間 (分)
105		510.3; 3.22
106		552.1; 3.97
107		581.1; 3.97
108		485.3; 5.18
109		485.3; 3.77

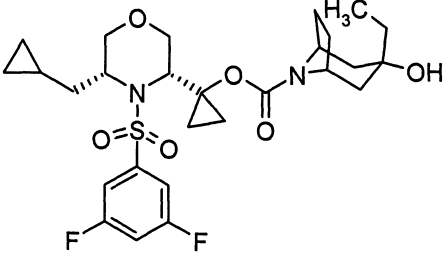
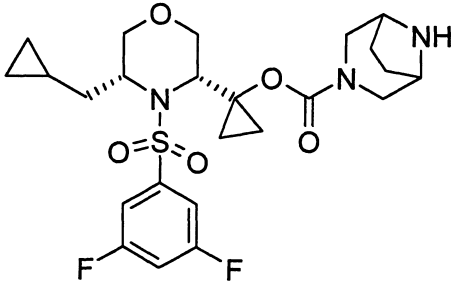
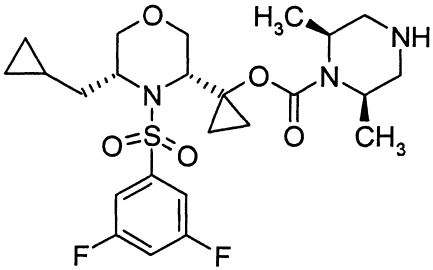
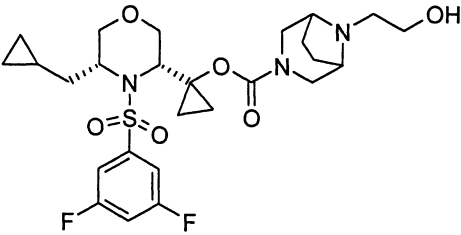
實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
110		512.1; 4.15
111		512.3; 3.33
112		512.3; 3.38
113		498.1; 3.07

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
114		570.1; 3.16
115		568.1; 4.62
116		604.1; 4.98
117		513.3; 4.19
118		526.3; 3.78

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
119		542.3; 3.21
120		498.3; 3.25
121		527.3; 4.34
122		512.3; 3.25
123		516.1; 3.01

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
124		560.3; 3.16
125		562.3; 3.22
126		516.3; 3.56
127		560.3; 3.59
128		518.3; 4.24

實例 編號	化合物	質譜 (M ⁺); 滯留時間 (分)
129		520.3; 3.65
130		490.3; 3.23
131		558.1; 3.30
132		556.1; 3.24
133		542.1; 3.13

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
134		555.1; 4.64
135		512.1; 3.24
136		514.1; 3.33
137		556.3; 3.11

實例 138 : [1,4'] 雙哌啶基 -1'-羧酸 1-(4-氯-苯磺醯基)-6-(3,5-二氟-苯基)-4-乙基-哌啶-2-基甲基酯

攪拌2小時。然後將反應混和物經矽藻土過濾，濃縮。殘留物用水稀釋，用過量濃氫氧化銨處理，用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮，得到11.08克(86%)二胺。

步驟3

將步驟2所得二胺產物(10.31克，48.6毫莫耳)溶於DCM(100毫升)，加入二-第三-丁基碳酸氫鹽(11.2克，51毫莫耳)，將該反應物在室溫下攪拌90分鐘，然後濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯85：15至60：40洗提)，得到9.12克(60%)烯丙基單保護二胺。

步驟4

將氫化鈉(60%己烷溶液，1.28克，32毫莫耳)懸浮於DMF(30毫升)，加入步驟3所得烯丙基單保護二胺產物(9.10克，29.1毫莫耳)之DMF(10毫升)溶液，將該反應混和物在室溫下攪拌30分鐘。然後加入溴乙烷(2.45毫升，33毫莫耳)，將該混合物在室溫下攪拌30分鐘，在70℃攪拌2小時。將最終混合物倒入乙酸乙酯及水，用乙酸乙酯萃取，用水清洗，經硫酸鈉乾燥，濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯90：10至70：30洗提)，得到7.31克(74%)烯丙基乙基單保護二胺。

步驟5

將步驟4所得烯丙基乙基單保護二胺產物(7.31克，21.44毫莫耳)溶於DCM(20毫升)和TFA(10毫升)，在室溫下攪拌2小時，然後濃縮。所得粗產物殘留物用稀氫氧化鈉處理，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮，得到5.35克

(100%)烯丙基乙基二胺。

步驟6

將步驟5所得烯丙基乙基二胺產物(5.35克，21.44毫莫耳)及二異丙基乙基胺(9.75毫升，54毫莫耳)溶於DCE(25毫升)，在0℃下緩慢加入乙基-2,3-二溴丙酸鹽(3.44毫升，23.6毫莫耳)之DCE(25毫升)溶液，將該反應物在室溫下攪拌過夜。檢查之後，殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/醚90：10至10：90洗提)，按洗提順序，依次得到2.68克(37%)反式-烯丙基哌啶酯和1.69克(23%)順式-烯丙基哌啶酯。

步驟7

將步驟6所得順式-烯丙基哌啶酯產物(1.80克，5.32毫莫耳)及三(三苯基膦)氯化銦(I)(700毫克)溶於乙醇(20毫升)及水(2毫升)，在100℃下攪拌3天。過濾並濃縮後，殘留物用快速層析經矽膠純化(用己烷/乙酸乙酯85：15至40：60洗提)，得到1.29克(75%)順式-哌啶酯。

步驟8

將步驟7所得順式-哌啶酯產物(1.28克，4.29毫莫耳)，4-氯苯磺醯氯(1.10克，5.2毫莫耳)及嘧啶(865微升，10.7毫莫耳)溶於DCE(15毫升)，在40℃加熱6小時，然後冷卻。將該混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液，用DCM及乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用DCM/己烷50：50至DCM洗提)，得到674毫克(33%)順式-哌啶磺醯胺酯。

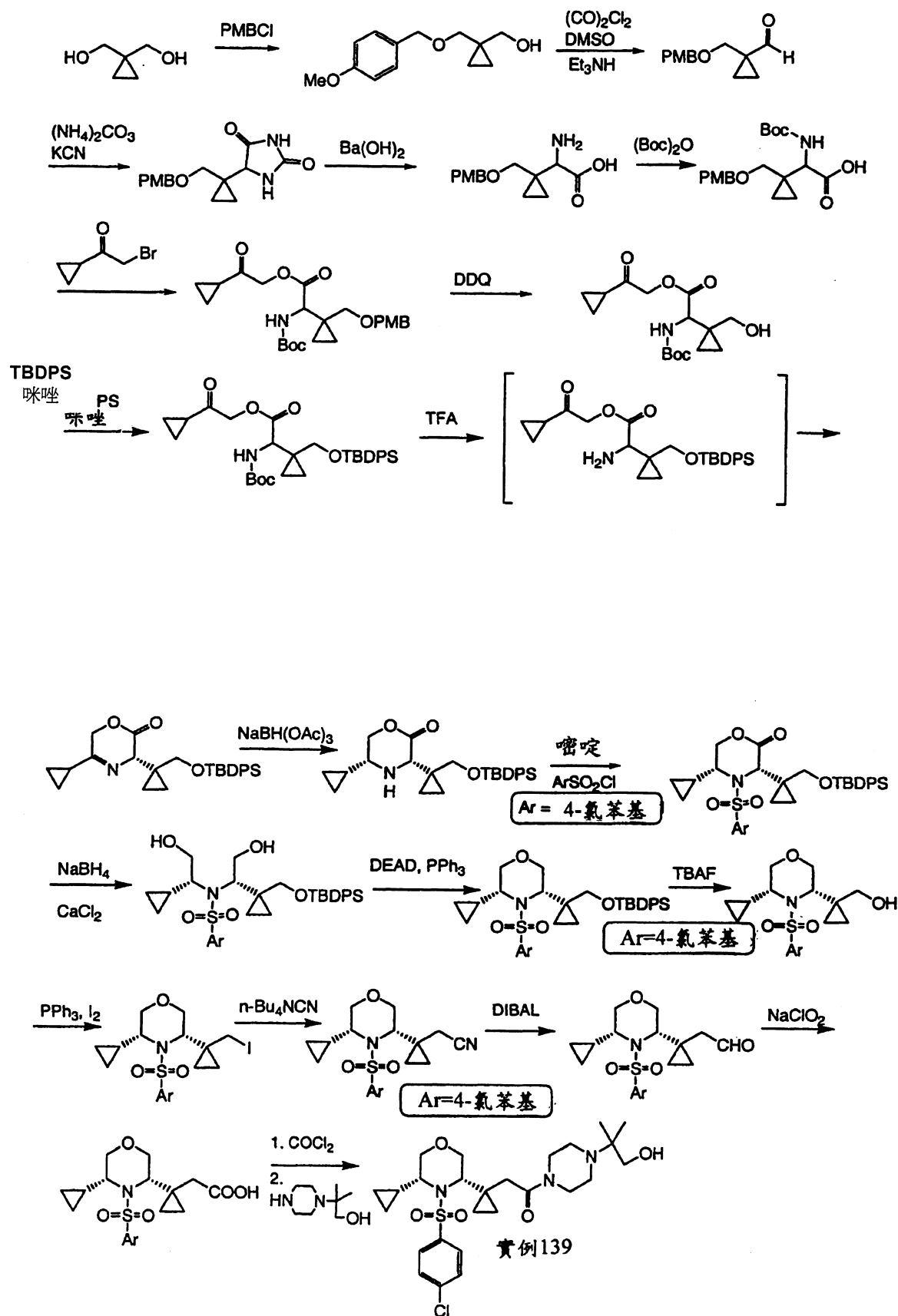
步驟 9

將步驟 8 所得順式-哌啶磺醯胺酯產物(307 毫克, 0.65 毫莫耳)溶於 THF(3 毫升), 在 0°C 用 LAH(1 當量 THF 溶液, 0.65 毫升, 0.65 毫莫耳)處理, 將該反應混合物加熱至室溫, 保持 30 分鐘。然後用乙酸乙酯終止反應, 用水稀釋, 經矽藻土過濾, 用乙酸乙酯萃取, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用 DCM 至 DCM/乙酸乙酯 1:1 洗提), 得到 257.7 毫克(92%)順式-哌啶磺醯胺醇。

步驟 10

將步驟 9 所得順式-哌啶磺醯胺醇產物, 按實施例 1 第 8 和第 9 步該相似條件處理, 最後一步驟中用 4-(氮-哌啶基)哌啶取代氮-(2-羥基乙基)哌啶, 得到所需產物, 如實施例 138 產物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.10-4.35 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.30 (d, 1H), 2.40-2.90 (m, 8H), 2.20-2.35 (m, 2H), 1.40-1.95 (m, 10H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H)。LCMS (MH⁺) = 625.1, 純度 >99%。

實例 139: 4-[[1-[順式-4-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-環丙基-3-嗎啶基]環丙基]乙醯基]-β,β-二甲基-1-哌啶乙醇:



步驟 1

向 14.7 克 (0.368 莫耳) 60% 氫化鈉礦物油分散體中快速加入 DMF (300 毫升)。向所得懸浮液中邊攪拌邊滴加 (1-羥基甲基-環丙基)-甲醇 (35.8 克, 0.350 莫耳) 之 DMF 溶液 (400 毫升)。再將該混合物攪拌 20 分鐘, 直至氫氣散發停止, 然後在冰浴中冷卻。滴加 PMBCl 之 DMF 溶液 (300 毫升)。將該混合物在 0°C 攪拌 2 小時, 然後在室溫下過夜。然後經矽藻土過濾, 濃縮。殘留物溶解在 DCM (1000 毫升) 中, 用水 (300 毫升) 及鹽水 (300 毫升) 洗 2 次。水洗液用 DCM 萃取 2 次。合併有機相, 用硫酸鈉乾燥, 濃縮。產物用快速層析經矽膠分離, 用 10-30% 乙酸乙酯/己烷先洗提該反應之二烷基化副產物, 再洗提得到 43.96 克所需單保護醇產物。

步驟 2

將 23.3 毫升 乙二醯氯溶於 DCM (750 毫升), 冷卻至 -65°C 至 -70°C, 向該溶液中滴加 DMSO (23.6 毫升) 之 DCM (106 毫升) 溶液。將該反應混合物再攪拌 1 小時, 再加入步驟 1 所得單保護醇產物 (29.6 克) 之 DCM (372 毫升) 溶液, 保持內部溫度在 -60°C 以下。再將該混合物攪拌 20 分鐘, 然後快速加入三乙胺 (186 毫升), 同時保持內部溫度在 -55 和 -60°C 之間。將該反應經 1 小時加熱至 0°C, 然後檢查, 用快速層析經矽膠純化, 用 20% 乙酸乙酯己烷混合物洗提, 得到 23.65 克乙醛。

步驟 3

步驟 2 所得乙醛產物 (18.2 克, 0.083 莫耳), 氰化鉀 (8.1 克, 0.124 莫耳), 碳酸銨 (23.9 克, 0.249 莫耳), 三乙胺 (50

毫升)和50%乙醇水液(100毫升)置於一350毫升玻璃壓力器皿中。超聲處理2分鐘後，將該混合物在60℃攪拌過夜，接著冷卻，DCM/水檢查。第二批以新製備的步驟2乙醛產物為起始物，製備方法類似。合併兩批粗產物，用甲醇、DCM及己烷混合溶劑重結晶，得到32.99克乙內醯脲。

步驟4

將步驟3所得乙內醯脲產物(21.4克，73.7毫莫耳)，氫氧化鋇(20.82克，147.4毫莫耳)及275毫升水混和，回流過夜。產生之沉澱用玻璃濾器趁熱濾出。濾液冷卻至60℃，用碳酸銨處理(16.4克，171毫莫耳)。混合物煮沸1小時，用玻璃濾器趁熱濾出氫氧化鋇沉澱。在通風櫥中，將濾液於一開口燒瓶內煮沸1小時，以破壞過量之碳酸銨，同時加水以彌補蒸發體積，使溶液體積保持在300毫升。將混合物冷卻至5℃，使所需產物沉澱，通過過濾收集產物，得到11.6克胺基酸。

步驟5

將步驟4所得胺基酸(26.3克，99.2毫莫耳)懸浮於二氧雜環乙烷(80毫升)及水(80毫升)混和液中，加入Boc₂O(38.98克，179毫莫耳)及三乙胺(27.9毫升)。攪拌過夜後，蒸去揮發物，所得殘留物溶於DCM，用20%檸檬酸清洗，水相用DCM反萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化，用己烷至20%乙酸乙酯/己烷洗提非極性混合物，然後用5-10%甲醇/DCM洗提所需之Boc-經保護胺基酸。

步驟 6

將步驟5所得Boc-經保護胺基酸(113.5克，0.391莫耳)加入DCM(250毫升)及甲醇(750毫升)，在0℃下加入氫氧化鉀(22.0克，0.39莫耳)之甲醇溶液(500毫升)。濃縮溶劑後，殘留物溶於DMF(250毫升)，在冰冷卻同時加入2-溴-1-環丙基-乙酮(63.8克，0.391莫耳)之DMF(150毫升)溶液。將該混合物在室溫攪拌過夜。標準水檢查(DCM/水)之後，用快速層析經矽膠分離產物，用30%乙酸乙酯/己烷洗提，得到114.7克酯。

步驟 7

將步驟6所得酯產物(15.2克，33.96毫莫耳)加入DCM(240毫升)及水(4.8毫升)，向該混合物中加入DDQ(8.4克，37.0毫莫耳)。將該反應液攪拌過夜，濾出固體，濃縮溶液。再按類似方法製備2批，每批含有50克步驟6酯產物。合併粗產物，用快速層析經矽膠純化，用0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提，再用40%乙酸乙酯/己烷洗提，最終產物用DCM、乙酸乙酯和己烷重結晶，得到61.88克醇。

步驟 8

將步驟7所得醇產物(61.88克，189毫莫耳)溶於THF(500毫升)，加入咪唑(25.75克，378毫莫耳)，再加入TBDPSCl(62.38克，227毫莫耳)之THF溶液(100毫升)。將反應物在室溫下攪拌過夜，用矽藻土濾出固體，濃縮濾液。將殘留物在乙酸乙酯及水之間分配。水相用乙酸乙酯萃取。合併有機層用硫酸鈉乾燥，濃縮。殘留物用乙酸乙

酯及己烷重結晶，得到83克受保護醇。再用快速層析經矽膠由母液分離得到12.5克被保護醇。

步驟9

將步驟8所得受保護醇產物(30克，53毫莫耳)加入300毫升DCM，向該溶液中加入TFA(90毫升)。攪拌1小時後，蒸去揮發物。產物再溶於300毫升DCM，與250毫升飽和碳酸氫鈉一起振搖，用DCM進一步萃取。合併有機相用硫酸鈉乾燥。蒸乾溶劑，所得殘留物與乙酸乙酯共同蒸發2次，在旋轉蒸發儀上熱水浴(60℃)蒸發20分鐘。產物用乙酸乙酯/己烷重結晶，得到17.0克亞胺。另外，用快速層析經矽膠由母液分離得到4.41克亞胺。

步驟10

將步驟9所得亞胺產物(4.41克，9.86毫莫耳)，及NaHB(OAc)₃(2.19克，10.35毫莫耳)加入50毫升DCM，在0℃下，向其中緩慢加入TMSCl(1.37毫升，10.84毫莫耳)。將該混合物攪拌過夜，用飽和碳酸氫鈉及DCM檢查，所得胺(2.90克)用快速層析經矽膠分離(用20%乙酸乙酯/己烷洗提)。

步驟11

將步驟10所得胺產物(12.3克，27.4毫莫耳)及4-氯苯磺醯氯(28.9克，137毫莫耳)加入230毫升嘧啶，將該混合物在85℃，於一壓力器皿中加熱過夜。濃縮溶劑，然後用快速層析經矽膠純化(用0至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提)，得到9.01克磺醯胺。

步驟 12

將步驟 11 所得磺醯胺產物 (8.82 克, 14.15 毫莫耳), 氯化鈣 (9.4 克, 84.9 毫莫耳), 70 毫升 THF 及 105 毫升乙醇混和, 向其中分步加入硼氫化鈉 (2.67 克, 70.76 毫莫耳)。將該反應物攪拌過夜, 用 20% 檸檬酸水溶液終止反應, 用 DCM 萃取, 用硫酸鎂乾燥, 濃縮。用快速層析經矽膠純化 (用 0 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗提), 得到 8.2 克二醇。

步驟 13

將步驟 12 所得二醇產物 (8.2 克, 13.1 毫莫耳), 以及三苯基磷化氫 (10.3 克, 39.3 毫莫耳), 及 1.5 克分子篩 (4A) 甲苯液 (120 毫升) 混和, 攪拌幾分鐘, 然後向其中緩慢加入 DEAD。反應液在室溫攪拌過夜。所需嗎啉產物 (5.44 克) 用快速層析經矽膠分離 (用 0 至 20% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗提)。

步驟 14

將步驟 13 所得嗎啉產物 (5.44 克, 8.93 毫莫耳) 加入 75 毫升 THF, 向其中加入 1 當量 TBAF 之 THF 溶液 (17.86 毫升, 17.86 毫莫耳)。混合物攪拌過夜, 用水終止反應, 用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水清洗, 用硫酸鎂乾燥, 濃縮。所需嗎啉醇 (3.4 克) 用快速層析經矽膠分離 (用 0 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗提)。

步驟 15

將步驟 14 所得嗎啉醇產物 (478 毫克, 1.29 毫莫耳) 加入 4.0 毫升乙腈及 8.0 毫升甲苯, 加入三苯基磷化氫 (406 毫

克，1.55毫莫耳)，碘(393毫克，1.55毫莫耳)及咪唑(263.5，3.87毫莫耳)。將反應液在室溫下攪拌1小時，用20%氯化銨水溶液終止反應，用二乙基醚萃取2次。有機相用飽和碳酸氫鈉，鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥，濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用0至80%DCM/己烷梯度洗提)，得到550毫克碘化物。

步驟16

將步驟15所得碘化物產物(550毫克，1.14毫莫耳)及氰化四丁基銨(371毫克，1.38毫莫耳)懸浮於10毫升乙腈中，攪拌1.5小時。向反應混合物中加入水，用乙酸乙酯萃取2次。有機相用鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥，濃縮。產物用快速層析經矽膠純化(用0至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提)，得到393毫克腈。

步驟17

將步驟16所得腈產物(393毫克，1.03毫莫耳)溶於DCM(7.0毫升)，在-78℃下用1莫耳/升DIBAL之DCM溶液(1.55毫升)處理。將該反應物在-78℃攪拌4小時，用甲醇(2.0毫升)終止反應。攪拌10分鐘後，加入1莫耳/升硫磺酸(2.0毫升)，繼續攪拌45分鐘。產物用DCM萃取2次，用水和鹽水清洗。有機相用硫酸鎂乾燥，濃縮。產物用快速層析經矽膠純化(用0至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提)，得到393毫克乙醛。

步驟18

將步驟17所得乙醛產物(325毫克，0.85毫莫耳)加入第

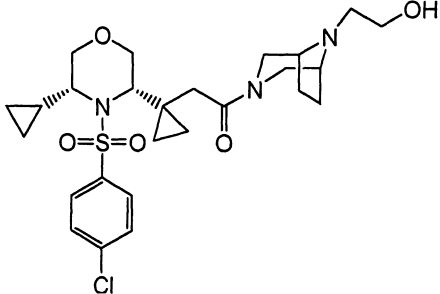
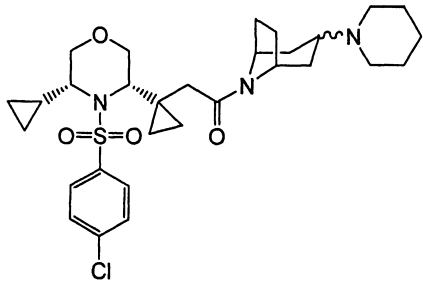
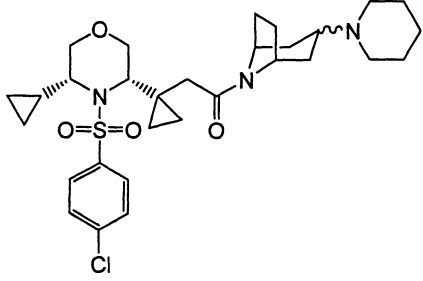
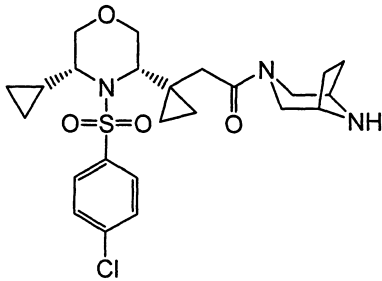
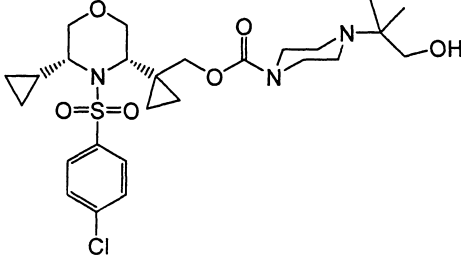
三-丁醇(12.0毫升)和水(3.0毫升)，向其中加入2-甲基-2-丁烯(0.361毫升，3.4毫莫耳)及亞氯酸鈉(246毫克，2.72毫莫耳)。將反應液在室溫下攪拌2小時，然後用飽和氯化銨終止反應，用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥，濃縮，得到390毫克羧酸粗產物，無需進一步純化即可用於下一步驟。

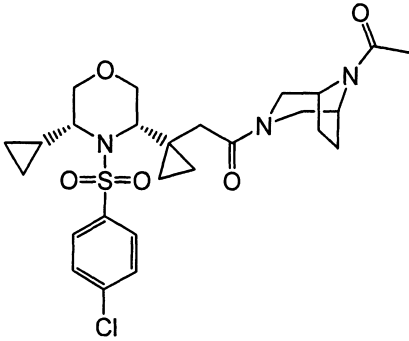
步驟19

將步驟18所得羧酸產物(60毫克，0.15毫莫耳)溶於2.0毫升DCM，其中加入乙二醯氯(0.105毫升，1.2毫莫耳)。將該混合物攪拌20分鐘。真空下除去溶劑。將殘留物轉移至一小瓶內，小瓶內含有70毫克(0.30毫莫耳)2-甲基-2哌啶-1-基-丙-1-醇鹽酸鹽和三乙胺(0.126毫升)之DCM(1.0毫升)溶液。將該混合物攪拌過夜，用DCM稀釋，用飽和碳酸氫鈉，水和鹽水清洗。有機相用硫酸鎂乾燥，濃縮，用製備矽膠薄層層析板純化，用7%甲醇/DCM作為溶劑，得到62毫克實施例139之產物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.74-3.30 (ser m, 9H), 2.91 (m, 1H), 2.81-2.45 (ser m, 6H), 2.20 (br, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.85-0.61 (ser m, 5H), 0.48 (m, 1H), 0.28 (m, 1H); LCMS (M+H⁺) m/z=540.3。滯留時間2.91分鐘。

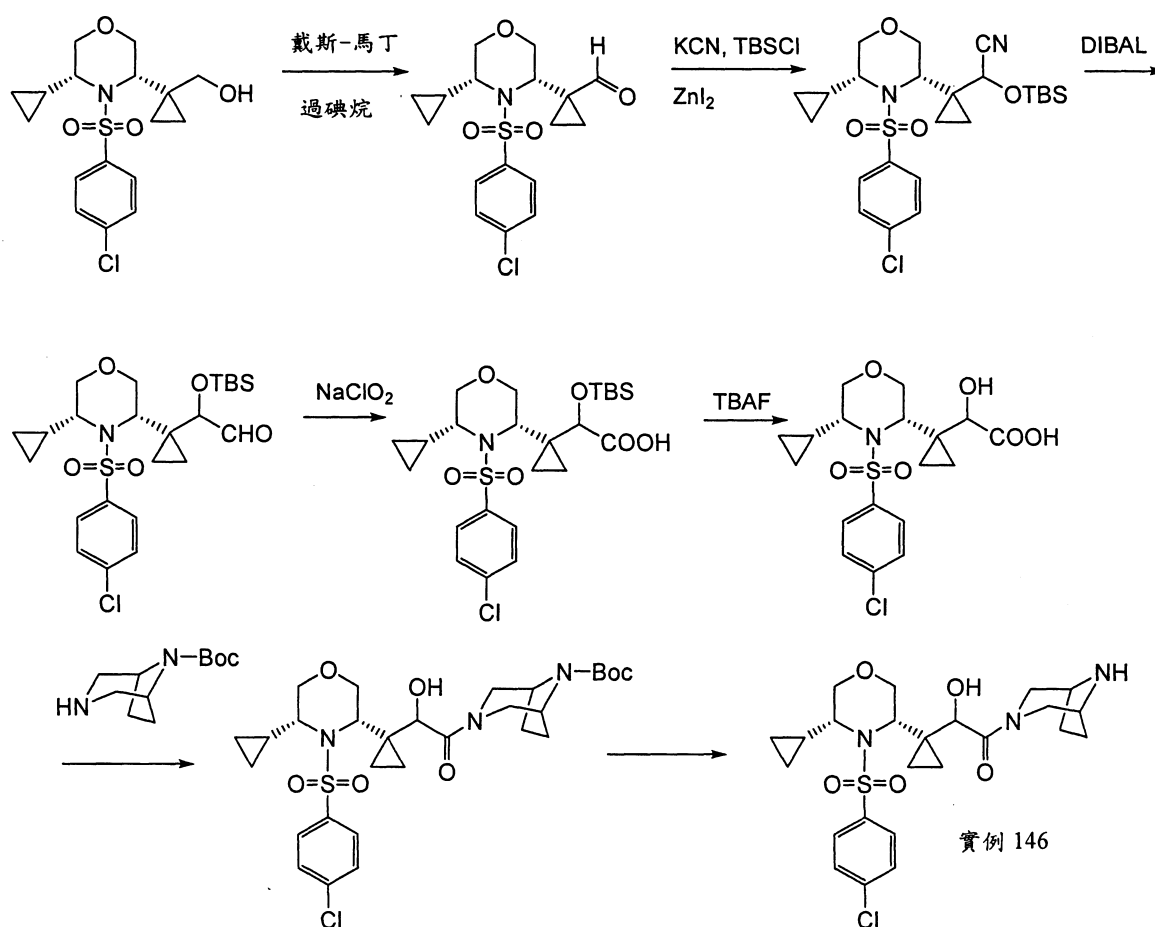
按製備實施例139產物類似方法，製備表9中化合物：

表 10

實例 編號	化合物	質譜 (M^+); 滯留時間 (分)
140		538.1; 2.91
141(非對映異構物 1)		576.1; 3.35
142(非對映異構物 2)		576.1; 3.31
143		494.3; 2.89
144		556.3; 3.89

實例 編號	化合物	質譜 (M^+) ; 滯留時間 (分)
145		536.3; 3.68

實例 146 : α -[1-[4-[(4-氯苯基)磺酰基]-5(r)]-環丙基-3(s)-嗎啉基]環丙基]- β -氧-3,8-二氮雙環[3.2.1]辛烷-3-乙醇



步驟 1

將實例 139 步驟 14 所得嗎啉醇產物溶於 DCM(12 毫升)，

向其中加入戴斯-馬丁過碘烷(633毫克, 1.49毫莫耳)固體。攪拌1小時後, 用15毫升飽和碳酸氫鈉溶液及600毫克固體 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 終止反應。攪拌該混合物, 直至得到澄清液-液二相混合物(1小時)。分離有機層, 水相用DCM萃取。合併有機層用硫酸鈉乾燥, 濃縮, 得到435毫克粗產物醛, 不需純化, 直接用於下一步。

步驟2

將步驟1所得醛產物(800毫克, 2.16毫莫耳)、氰化鉀(843毫克, 12.98毫莫耳)、TBSCl(488毫克, 3.24毫莫耳)及碘化鋅(34.5毫克, 0.108毫莫耳)與乙腈(15毫升)混和, 在55°C加熱過夜。再加入上述量氰化鉀, TBSCl及200毫克(0.672毫莫耳)碘化鋅, 將反應物再在55°C下加熱48小時。標準水檢查(DCM/水)之後, 殘留物用快速層析經矽膠純化(用0至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提), 得到393毫克受保護氰醇。

步驟3

將步驟2所得氰醇產物(393毫克, 0.76毫莫耳)溶於DCM(10毫升), 在-78°C下用1當量DIBAL之己烷(1.38毫升, 1.38毫莫耳)溶液處理。在該溫度下攪拌4小時後, 用40毫升酒石酸鹽緩衝液終止反應。混合物用50毫升DCM稀釋, 在室溫下攪拌1小時, 以水解亞胺中間體。用DCM萃取, 並用快速層析經矽膠純化(用0至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提), 以分離醛(140毫克)。

步驟4

將步驟3所得醛產物(140毫克，0.272毫莫耳)加入第三-丁醇(2.0毫升)及水(0.4毫升)，向其中加入2當量2-甲基-2-丁烯之THF(0.87毫升，1.74毫莫耳)溶液， $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (75毫克，0.544毫莫耳)及 NaClO_2 (78.7毫克，0.87毫莫耳)。將該混合物攪拌過夜，在DCM及20%檸檬酸之間分配。水相用DCM反萃取，合併有機相用硫酸鈉乾燥，蒸乾後，得到125毫克羧酸。

步驟5

將步驟4所得羧酸產物(125毫克，0.236毫莫耳)溶於THF(3毫升)，向其中加入1當量TBAF之THF(0.54毫升，0.54毫莫耳)溶液。混合物在室溫下攪拌過夜，用20%檸檬酸稀釋，用乙酸乙酯萃取，得到125毫克羧基羧酸。

步驟6

將步驟5所得羧基羧酸產物(60毫克，0.144毫莫耳)，及3,8-二氮-雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁基酯(61毫克，0.29毫莫耳)加入DCM(1.0毫升)，向其中加入BOP試劑(65毫克，0.144毫莫耳)，再加入氮-甲基嗎啉(47微升，0.43毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌5小時。用鹽水終止反應，用乙酸乙酯及DCM萃取。合併有機相用硫酸鎂乾燥，濃縮。殘留物用快速層析經矽膠純化(用4%甲醇/DCM洗提)，得到60毫克羧基醯胺。

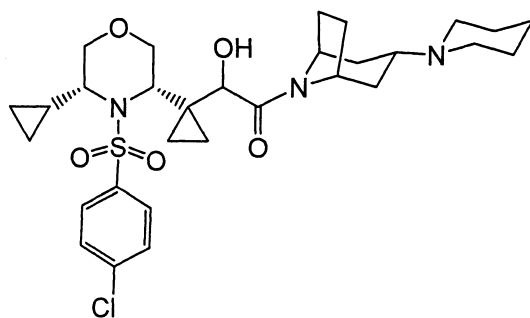
步驟7

將步驟6所得羧基醯胺產物(60毫克，0.0984毫莫耳)加入DCM(5毫升)，向其中加入0.5毫升TFA。將該混合物攪拌

50分鐘，除去溶劑。殘留物再溶於DCM，用2當量氫氧化鈉、水和鹽水清洗。有機相用硫酸鈉乾燥，濃縮，用製備矽膠薄層層析板純化(用10%甲醇/DCM洗提)，得到37.9毫克實施例146產物，產物為2：3之非對映異構物混合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 0.8H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1.2H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.29 (br d, 7.3 Hz, 0.4H), 5.14 (br d, 7.3 Hz, 0.6H), 4.18 (d, 11.7 Hz, 0.6H), 4.06-3.88 (ser m, 1.7H), 3.77-3.45 (ser m, 5.8H), 3.40-3.30 (ser m, 2.9H), 3.15 (dd, $J=6.6, 11.0$ Hz, 0.6H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 0.4H), 2.75 (dd, $J=5.1, 10.2$ Hz, 0.7H), 2.06 (m, 0.4H), 1.87-1.51 (ser m, 8H), 1.14-1.03 (ser m, 1H), 0.84-0.65 (ser m, 5.4H), 0.56 (m, 0.4H), 0.47 (m, 0.6H), 0.26 (m, 1H); LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) $m/z=510.3$ ，滯留時間2.65分鐘(單峰)。

實例 147：外- α -[1-[4-[(4-氯苯基)磺醯基]-5(r)]-環丙基-3(s)-嗎啉基]環丙基- β -氧-3-(1-哌啶基)-8-氮雙環[3.2.1]辛烷-8-乙醇



實例 147

按實例146類似方法製備實例147化合物。LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$)

$m/z=592.3$ ，滯留時間3.11分鐘。

分析：

本發明化合物之藥理活性可通過許多藥理學測定方法進行評估。以下所例示之藥理測定實例，用於測定本發明化合物及其鹽。

按照 Zhang 等(生物化學，40(16) 5049-5055, 2001)該方法測定 γ -分泌酶活性，以上文獻全文均作為參考文獻，全部包括在本說明書中。活性用抑制百分比或用抑制50%酶活性之化合物濃度表示。

試劑。抗體 W02、G2-10及 G2-11由 Konrad Beyreuther 博士處(海德爾堡大學，海德爾堡，德國)獲得。W02識別 A β 胜肽之 5-8 殘基，而 G2-10及 G2-11分別識別 A β 40及 A β 42 之特異 C-終端結構。Biotin-4G8購自 Senetec(聖路易斯，密蘇里州)。除非特殊說明，該實驗所有組織培養試劑來自於生命技術公司。胃酶抑素 A 購自羅氏分子生物化學公司；DFK167來源於酶系統產物(利佛莫耳，加州)。

cDNA 構築體，組織培養和細胞系構築。構築基因 SPC99-Ion 含有 APP 之前 18 個殘基及 C-末端 99 個胺基酸，帶有倫敦突變(London mutation)，在 Zhang, L., Song, L., 及 Parker, E.(1999) J. Biol. Chem. 274, 8966-8972 中有所記述。17 個胺基酸信號胜肽插入膜內經處理，在 A β 之氮-末端留下另一個白胺酸。SPC99-Ion 被選殖進入 pcDNA4/TO 載體(英韋創津(invitrogen)公司)，並轉染進入 293 個穩定轉染 pcDNA6/TR 的細胞，pcDNA6/TR 由 T-REx 系

統(英韋創津(invitrogen)公司)提供。經轉染細胞在杜貝可在改良伊格爾氏培養基(DMEM)中選擇，而該改良伊格爾氏培養基(DMEM)中係加入10%胎牛血清、100單位/毫升青黴素、100克/毫升鏈黴素、250克/毫升澤奧辛(zeocin)抗生素、及5克/毫升殺稻瘟菌素(blasticidin)(英韋創津(invitrogen)公司)。用0.1克/毫升四環素進行16-20小時誘導C99表現，並用三明治免疫分析法(見下文)分析調節培養基，從而從菌落中篩檢A β 產物。其中一個菌落(顯示為pTRE.15)係用於此些研究中。

膜製備物。細胞中C99表現，係用0.1克/毫升四環素誘導20小時。在採取細胞之前，將細胞在37°C下，用1莫耳/升佛波醇12-豆蔻酸鹽13-醋酸鹽(PMA)及1莫耳/升布瑞非定A(brefeidin A)(BFA)預處理5-6小時。將細胞用冷磷酸鹽緩衝液(PBS)洗3次，采在含有20毫莫耳/升Hepes(pH 7.5)、250毫莫耳/升蔗糖、50毫莫耳/升氯化鉀、2毫莫耳/升EDTA、2毫莫耳/升EGTA及全蛋白酶抑制劑片(羅氏分子生物化學公司)之緩衝液A內。用液態氮將細胞小球快速冷凍，使用前將其貯存於-70°C下。

為了製備膜，將細胞懸浮於緩衝液A中，在600 psi氮彈內溶解。將細胞溶解產物以1500 g離心10分鐘，以除去核及大細胞碎片。上清液以100000 g離心1小時。將膜小球重懸浮於緩衝液A加0.5莫耳/升氯化鈉溶液之內，以200000 g離心1小時，將膜收集。將鹽洗膜小球再在緩衝液A內清洗，以100000 g離心1小時。用鐵氟龍玻璃均質器

將最終膜小球重懸浮於小體積緩衝液A中。測定蛋白質濃度，用液態氮將膜分量快速冷凍，貯存於-70°C下。

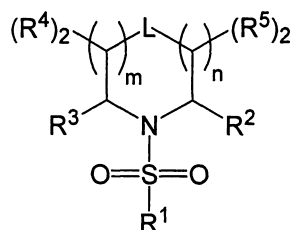
γ -分泌酶反應及A β 分析。為測定 γ -分泌酶活性，將膜在37°C下，在50微升緩衝液內溫育1小時，該緩衝液含有20毫莫耳/升Hepes(pH 7.0)及2毫莫耳/升EDTA。溫育結束時，用基於電化學發光(ECL)之免疫分析法，測定A β 40及A β 42。A β 40用TAG-G2-10及biotin-W02抗體對鑑定，而A β 42用TAG-G2-11及生物素-4G8鑑定。用ECL-M8儀器(IGEN國際公司)，按生產商說明指示，測定ECL信號。每一實驗所提供之資料為兩次測定或三次測定平均值。該 γ -分泌酶活性之特徵，用5個以上獨立膜製備物確證。

實施例4、34、90、及91化合物之IC₅₀大約高1微莫耳/升。其他實施例中所有化合物之IC₅₀在大約1納莫耳/升至1微莫耳/升之間。實施例2、15、16、30、35、36、43、47、51、59、69、75、78、88、94、98、99、110、122、135、142、146化合物之IC₅₀在大約1納莫耳/升至25納莫耳/升之間，分別為6.8、3.6、1.4、11.1、9.5、13.3、7.9、24.5、6.2、8.9、5.2、0.9、3.9、6.7、2.1、3.6、0.9、5.7、4.2、4.2、12.4及10.1。

本發明已結合上述具體實施態樣進行描述，許多替代、改良以及變化對於此技藝一般技術者係為顯而易見的。所有此等替代、改良及變化均落入本發明之精神及範疇中。

五、中文發明摘要：

本發明揭示新穎之式(I) γ 分泌酶抑制劑：



(I)

其中：

L為-O-、-N(R⁶)-、-S-、-S(O)-、或-S(O₂)-；

R¹係選自芳基及雜芳基組成之群；

R²係由下列組成之群中選出：烷基、-C(O)-Y、-X-C(O)-Y、-伸烷基-X-C(O)-Y、-伸烷基-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-X-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-C(O)-Y、-環伸烷基-伸烷基-X-C(O)-Y、-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y、-環伸烷基-X-C(O)-Y、-環伸烷基-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基-X-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y、芳基、及雜芳基；

R³係由下列組成之群中選出：芳基、雜芳基、烷基、環烷基、芳烷基、芳基環烷基、雜芳基烷基、雜芳基環烷基、芳基雜環烷基、及烷氧基烷基；

各R⁴及R⁵係分別選自H及烷基組成之群；且

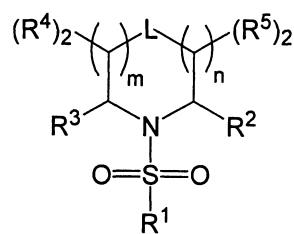
Y係由下列組成之群中選出：-NR⁸R⁹、-N(R⁶)-(CH₂)_b-NR⁸R⁹、芳基、雜芳基、烷基、環烷基、芳烷基、芳基環烷基、雜芳基烷基、雜芳基環烷基、及芳基雜環烷基；或

七、指定代表圖：

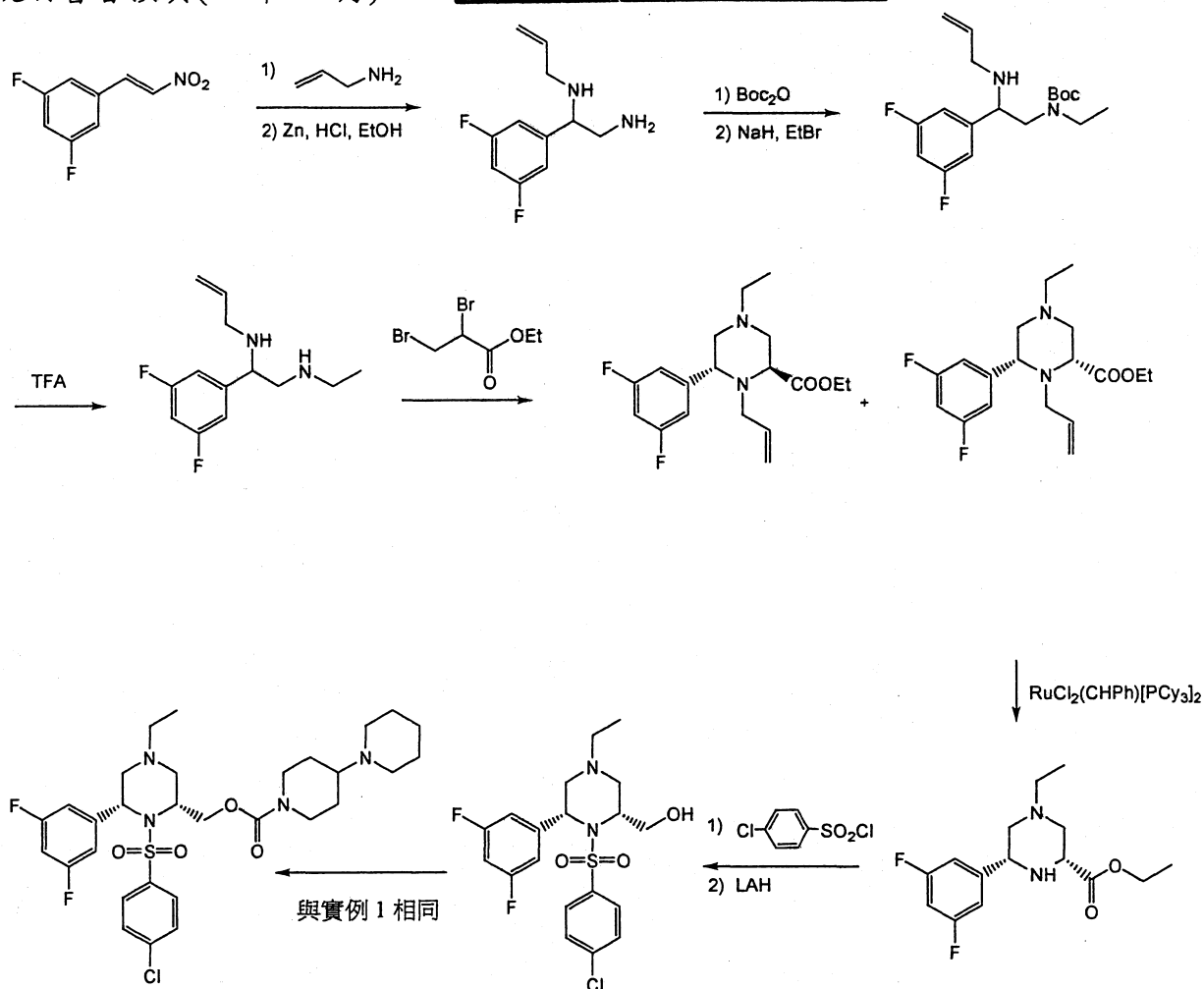
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



實例 138

步驟 1

將 1,3-二氟-5-(2-硝基-乙烯基)-苯(11.3 克, 61 毫莫耳)溶於 THF(100 毫升), 在室溫下, 用丙烯胺(18.3 毫升, 240 毫莫耳)處理 2 小時。然後將反應混合物濃縮, 用水稀釋, 用過量濃鹽酸處理, 然後濃縮, 得到 16.02 克(100%)鹽酸硝胺粗產物。

步驟 2

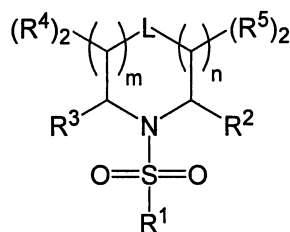
將步驟 1 所得鹽酸硝胺產物(16.02 克, 61 毫莫耳)懸浮於乙醇(120 毫升)及濃鹽酸(120 毫升)中, 在 0°C 下緩慢加入鋅(20.0 克), 將反應混合物在 0°C 下攪拌 5 分鐘, 再在室溫下

十、申請專利範圍：

年	月	日	修(更)正本
96	10	16	

公告本

1. 一種式 I 化合物：



或其醫藥上可接受鹽及/或溶劑化物，其中：

L 為 -O-、-N(R⁶)-、-S- 或 -S(O)-；

R¹ 係由下列組成之群中選出：未取代之芳基、經一或多個相同或不同之 R⁷ 取代基取代之芳基、未取代之雜芳基、及經一或多個相同或不同之 R⁷ 取代基取代之雜芳基；

R² 係由下列組成之群中選出：烷基、經一或多個相同或不同之 R⁷ 取代基取代之烷基、-C(O)-Y、-X-C(O)-Y、-伸烷基-X-C(O)-Y、-伸烷基-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-X-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-C(O)-Y、-環伸烷基-伸烷基-X-C(O)-Y、-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y、伸烷基上經一或多個羥基取代之-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y、-環伸烷基-X-C(O)-Y、-環伸烷基-C(O)-Y、-伸烷基-環伸烷基-伸烷基-X-C(O)-Y 及 -伸烷基-環伸烷基-伸烷基-C(O)-Y；

R³ 係由下列組成之群中選出：未取代之芳基、經一或多個相同或不同之 R⁷ 取代基取代之芳基、未取代之雜芳

基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之雜芳基、未取代之烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之烷基、未取代之環烷基、經一或多個相同或不同之 R^7 取代基取代之環烷基、伸烷基-環烷基、環烷基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之伸烷基-環烷基、未取代之芳烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基任意獨立取代之芳烷基、未取代之芳基環烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基環烷基、未取代之雜芳烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜芳烷基、未取代之雜芳基環烷基、雜芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之雜芳基環烷基、未取代之芳基雜環烷基、芳基上經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之芳基雜環烷基、及未取代之烷氧基烷基；

各 R^4 和 R^5 係分別由下列組成之群中選出：H、烷基、及經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之烷基；或

R^3 及 R^4 及與其相連的碳原子，形成一個4至8員環烷基或雜環烷基環；

R^6 係由下列組成之群中選出：H、烷基及經一或多個相同或不同之 R^7 取代基獨立取代之烷基；

R^7 係由下列組成之群中選出：鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷基、經1至4個羥基取代之烷基、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-C(O)O$ -烷基、 $-伸烷基-NH$ (烷基)、 $-伸烷基-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -

烷基、 $-\text{NHC(O)}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)}-\text{NH(烷基)}$ 、 $-\text{NHC(O)}-\text{N(烷基)}_2$ 、 $-\text{N(烷基)}\text{C(O)}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N(烷基)}\text{C(O)}-\text{NH(烷基)}$ 及 $-\text{N(烷基)}\text{C(O)}-\text{N(烷基)}_2$ ；

R_8 和 R_9 係分別由下列組成之群中選出：H、烷基及環烷基；

各 R^{10} 係分別由下列組成之群中選出：H、 $-\text{OH}$ 、烷基、經1至4個羥基取代之烷基、 $-\text{O-烷基}$ 、經1至4個羥基取代之 $-\text{O-烷基}$ 、環烷基、經1至4個羥基取代之環烷基、 $-\text{C(O)O-烷基}$ 、 $-\text{伸烷基-C(O)-OH}$ 、 $-\text{伸烷基-C(O)-NH}_2$ 、 $-\text{伸烷基-C(O)-NH(烷基)}$ 、 $-\text{伸烷基-C(O)-N(烷基)}_2$ 、 $-\text{C(O)-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)-NH(烷基)}$ 、 $-\text{C(O)-N(烷基)}_2$ 、 $-\text{O-環烷基}$ 及經1至4個羥基取代之 $-\text{O-環烷基}$ ；或

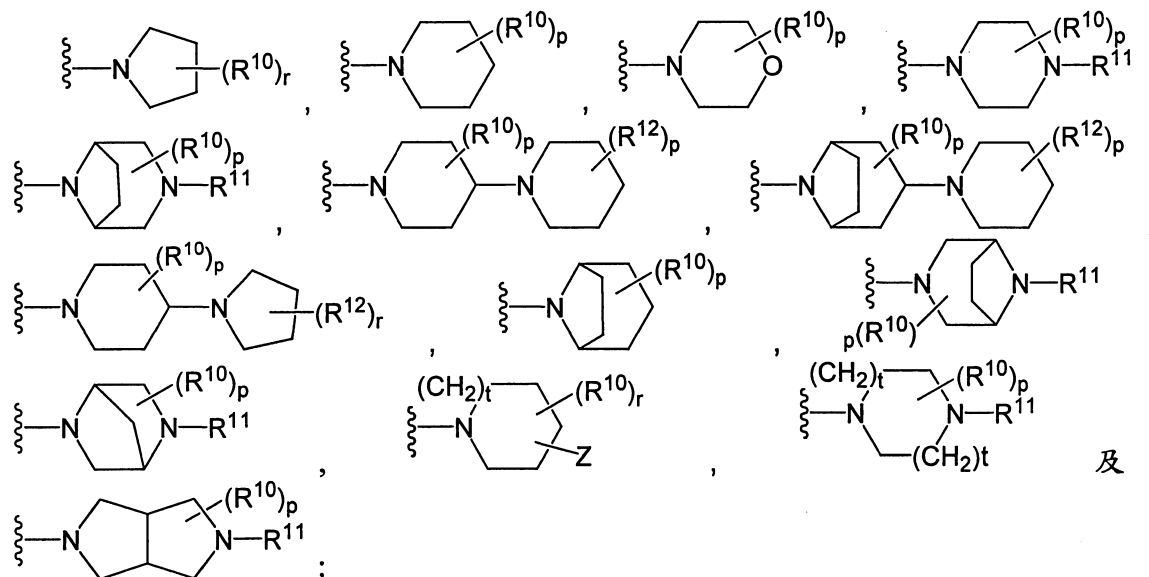
兩個 R^{10} 基團及與其相連之環碳原子，共同形成一個4至7員環烷基或雜環烷基；或

兩個 R^{10} 基團及與其相連之環碳原子，共同形成一個羰基；

R^{11} 為H、烷基、經1至4個羥基取代之烷基、環烷基、經1至4個羥基取代之環烷基、 $-\text{C(O)O-烷基}$ 、 $-\text{C(O)-烷基}$ 、烷基部分經一或多個羥基取代之 $-\text{C(O)-烷基}$ 、 $-\text{C(O)-環烷基}$ 、 $-\text{C(O)-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)-NH(烷基)}$ 、 $-\text{C(O)-N(烷基)}_2$ 、 $-\text{C(O)-伸烷基-NH}_2$ 、 $-\text{C(O)-伸烷基-NH(烷基)}$ 、 $-\text{C(O)-伸烷基-N(烷基)}_2$ 、 $-\text{S(O}_2\text{)-烷基}$ 、 $-\text{伸烷基-C(O)-OH}$ 、 $-\text{伸烷基-O-伸烷基-OH}$ 及 $-\text{伸烷基-C(O)O-烷基}$ ；

X係由下列組成之群中選出： $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-O-$ 伸烷基-及-伸烷基- $O-$ ；

Y係由下列組成之群中選出：



Z係由下列組成之群中選出： H 、 $-OH$ 、 $-O-$ 烷基、未取代之雜環烷基及視需要經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之雜環烷基；

各 R^{12} 分別為 H 或烷基；

R^{13} 係由下列組成之群中選出： H 、未取代之雜環烷基、經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之雜環烷基未取代之環烷基、視需要經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之環烷基、未取代之-伸烷基-環烷基、環烷基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之-伸烷基-環烷基、未取代之-伸烷基-雜環烷基、及雜環烷基上經一或多個相同或不同之 R^{14} 取代基獨立取代之-伸烷基-雜環烷基；

R^{14} 係由下列組成之群中選出：鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ -烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、-伸烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})$ -烷基、及 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ，其中該 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 的二氧原子結合在相同的碳原子上，且其限制條件為芳基及雜芳基部分不被該 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基團所取代；

m 及 n 為分別獨立地為0，1或2，其限制條件為 $m+n$ 為2；

p 為1至4之整數；

r 為1至3之整數；且

t 為0至2之整數；且

其中除非於別處指定，烷基部分包含1至6個碳原子；伸烷基部分包含0至6個碳原子；環烷基或環伸烷基包含3至10個碳原子；芳基部分指芳香族單或多環，其包含6至14個碳原子；雜環烷基部分包含3至10個環原子，其中一或多個環原子單獨或共同為氮、氧或硫；及雜芳基部分指芳香族單環或多環系統，其含有5至14個環原子，其中一或多個環原子單獨或共同為氮、氧或硫。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中：

R^1 為經一或多個 R^7 取代基取代之芳基或雜芳基；

R^2 為 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 伸烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環伸烷基 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 伸烷基 $-\text{X}-\text{C}(\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 伸烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環伸烷基 $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}$ 、或伸烷基上經一或多個羥基取代

之-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₁-C₆)伸烷基-C(O)-Y；

R³為芳基、烷基、或環烷基，其均可為未取代之基團，或經一或多個相同或不同之R⁷取代基取代之基團；

L為-O-或-N(R⁶)-；且

X為-O-或-N(R⁶)-。

3. 如請求項2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中：

R¹為經一或多個R⁷取代基取代之苯基、吡啶基、或苯硫基；

R²為-(C₁-C₆)伸烷基-X-C(O)-Y、-(C₃-C₆)環伸烷基-X-C(O)-Y、-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₁-C₆)伸烷基-C(O)-Y、或(C₁-C₆)伸烷基上經一或多個羥基取代之-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₁-C₆)伸烷基-C(O)-Y；

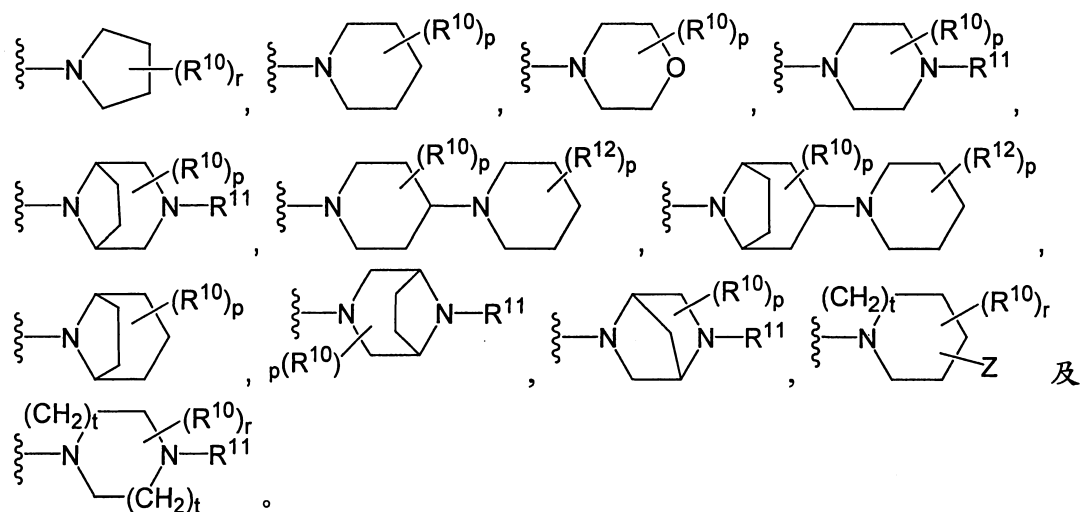
R³為苯基、乙基、正-丙基、異-丙基、環丙基、或-CH₂-環丙基，其均可為未取代之基團，或經一或多個相同或不同之R⁷取代基取代之基團；且

m及n各為1。

4. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中L為-O-。
5. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中L為-N((C₁-C₆)烷基)。
6. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中L為-S-。
7. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑

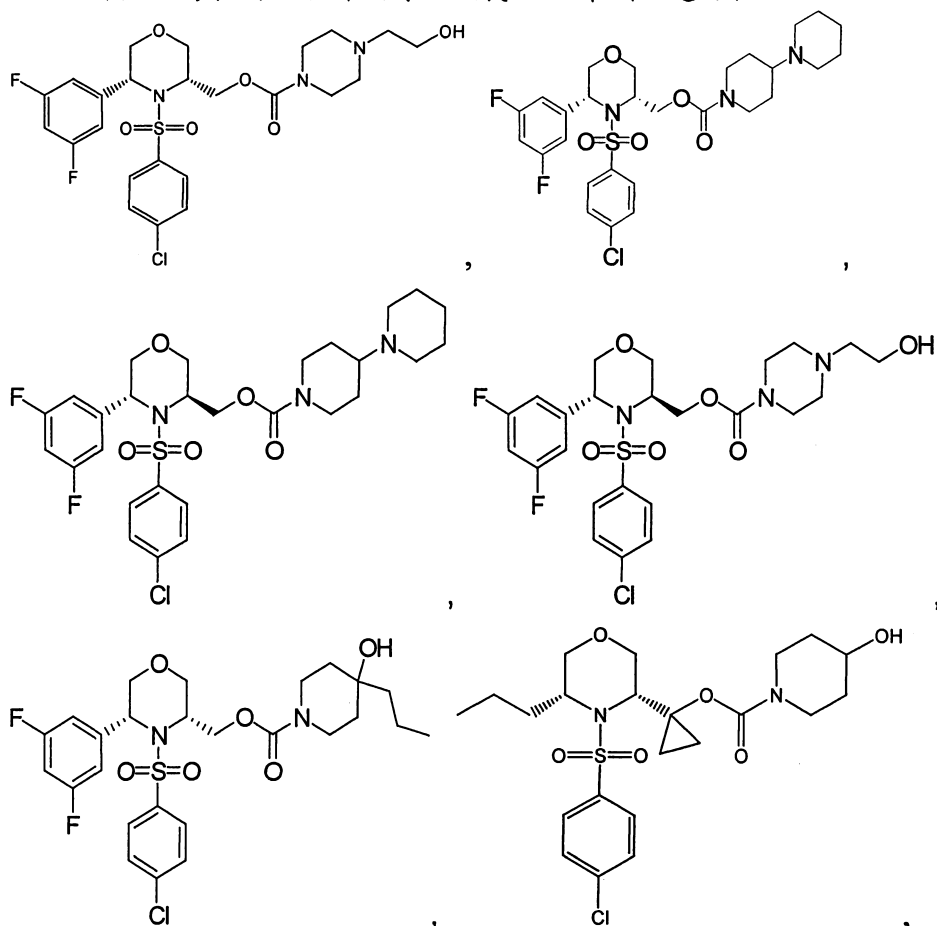
化物，其中L為-S(O)-。

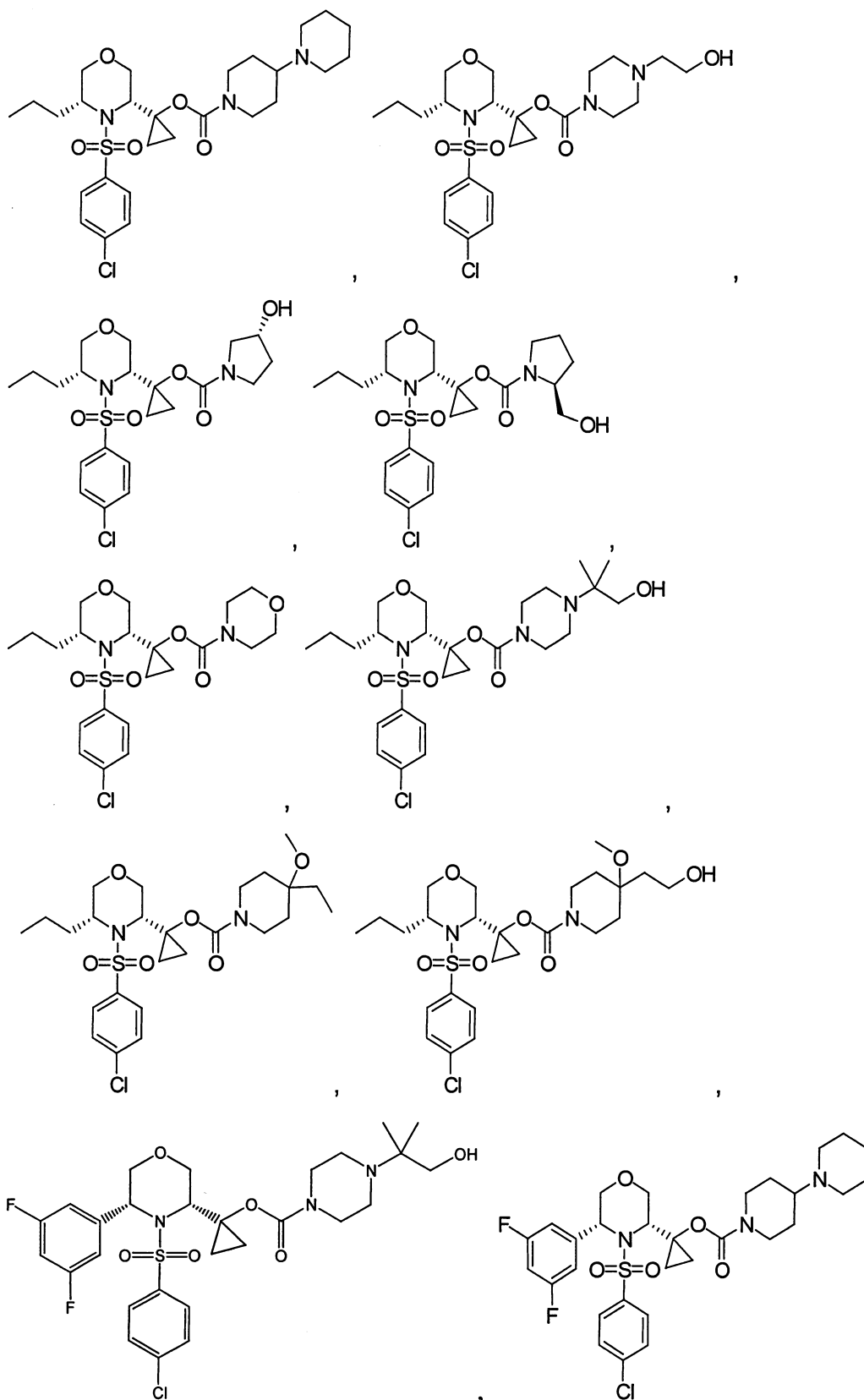
8. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^2 選自-(C₁-C₆)伸烷基-X-C(O)-Y、-(C₀-C₆)伸烷基-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₀-C₆)伸烷基-X-C(O)-Y、及-(C₀-C₆)伸烷基-(C₃-C₆)環伸烷基-(C₀-C₆)伸烷基-C(O)-Y組成之群。
9. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^2 為-CH₂-X-C(O)-Y。
10. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^2 為-CH₂-O-C(O)-Y。
11. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^2 為-1,1-環丙烯-O-C(O)-Y。
12. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^2 為-1,1-環丙烯-CH₂-C(O)-Y或-1,1-環丙烯-CH(OH)-C(O)-Y。
13. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^3 選自3,5-二氟苯基、環丙基、甲基、乙基、異-丙基、正-丙基、-CH₂-環丙基、-CH₂-(2,2-二氟環丙基)組成之群。
14. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中 R^1 為4-氯苯基。
15. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其中Y係由下列組成之群中選出： $-NR^8R^9$ ，

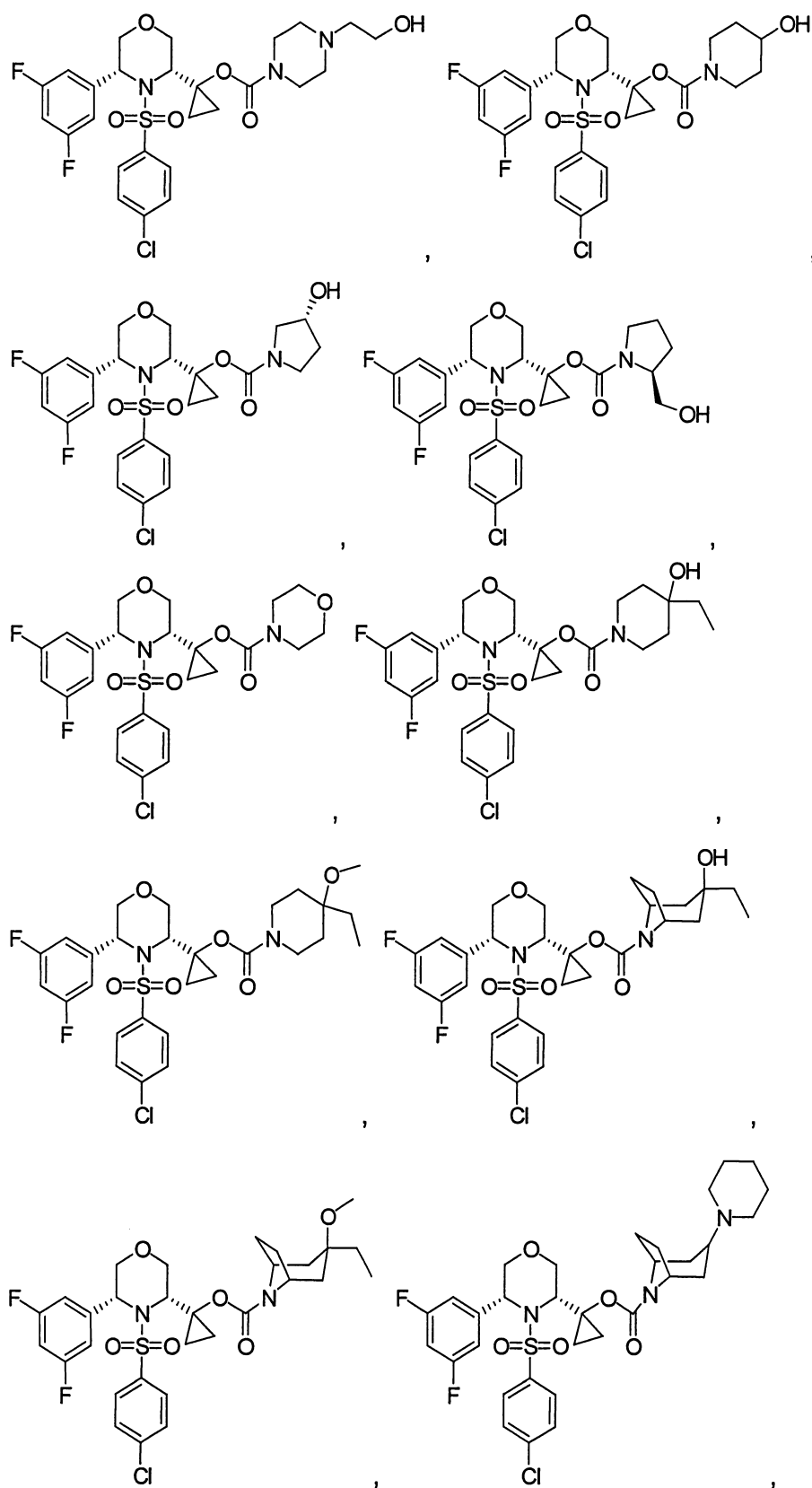


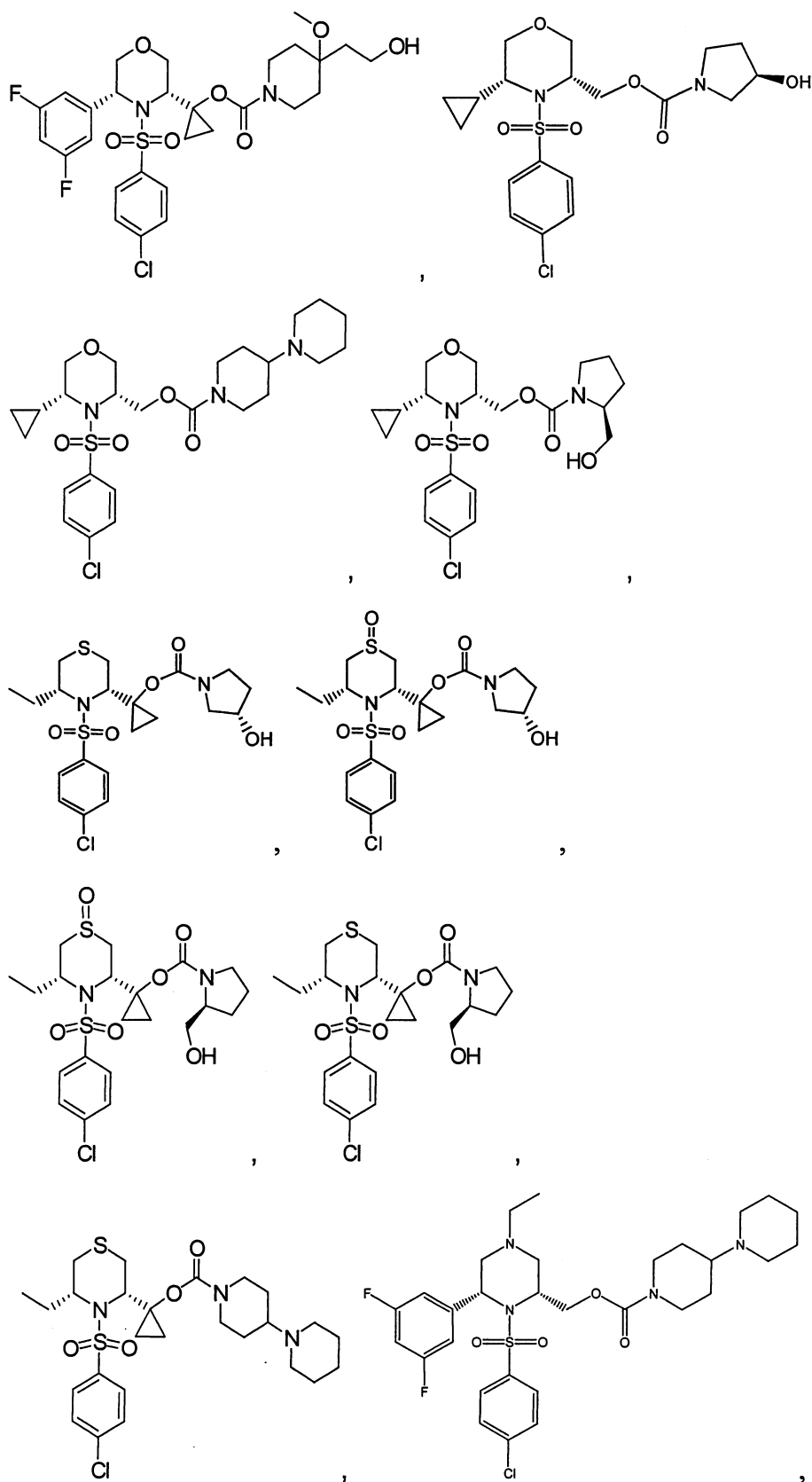
16. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑

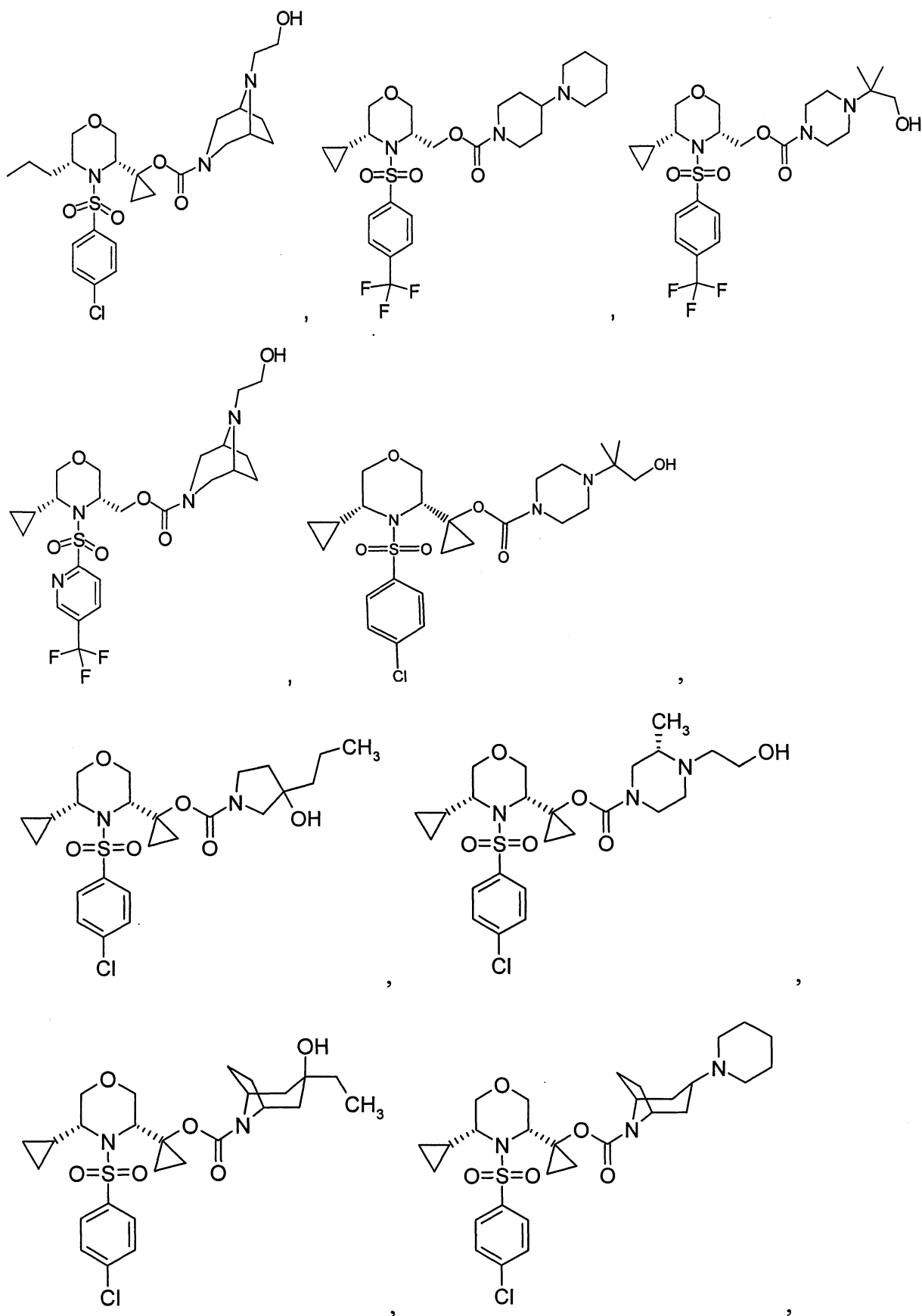
化物，其係由下列組成之群中選出：

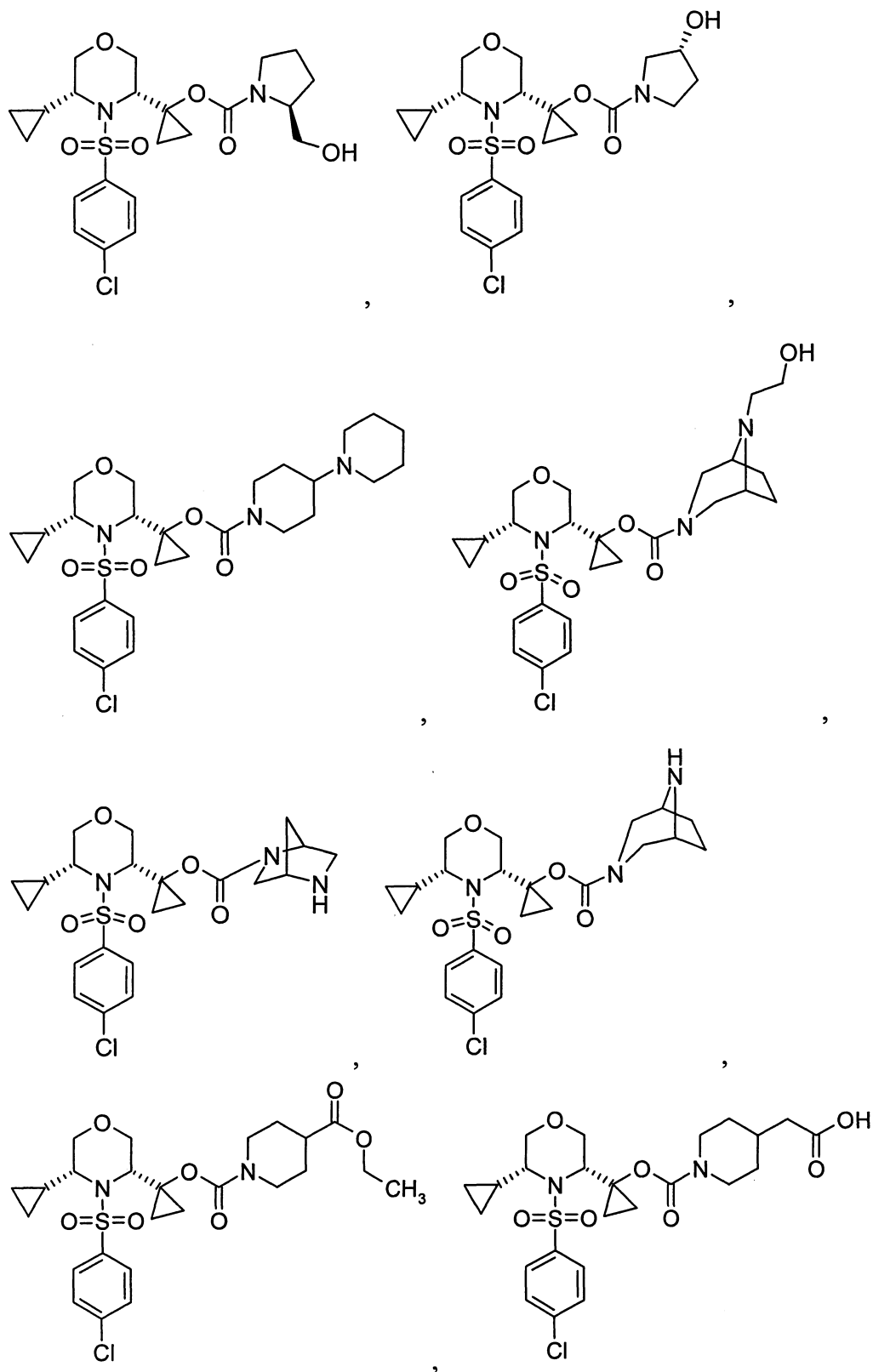


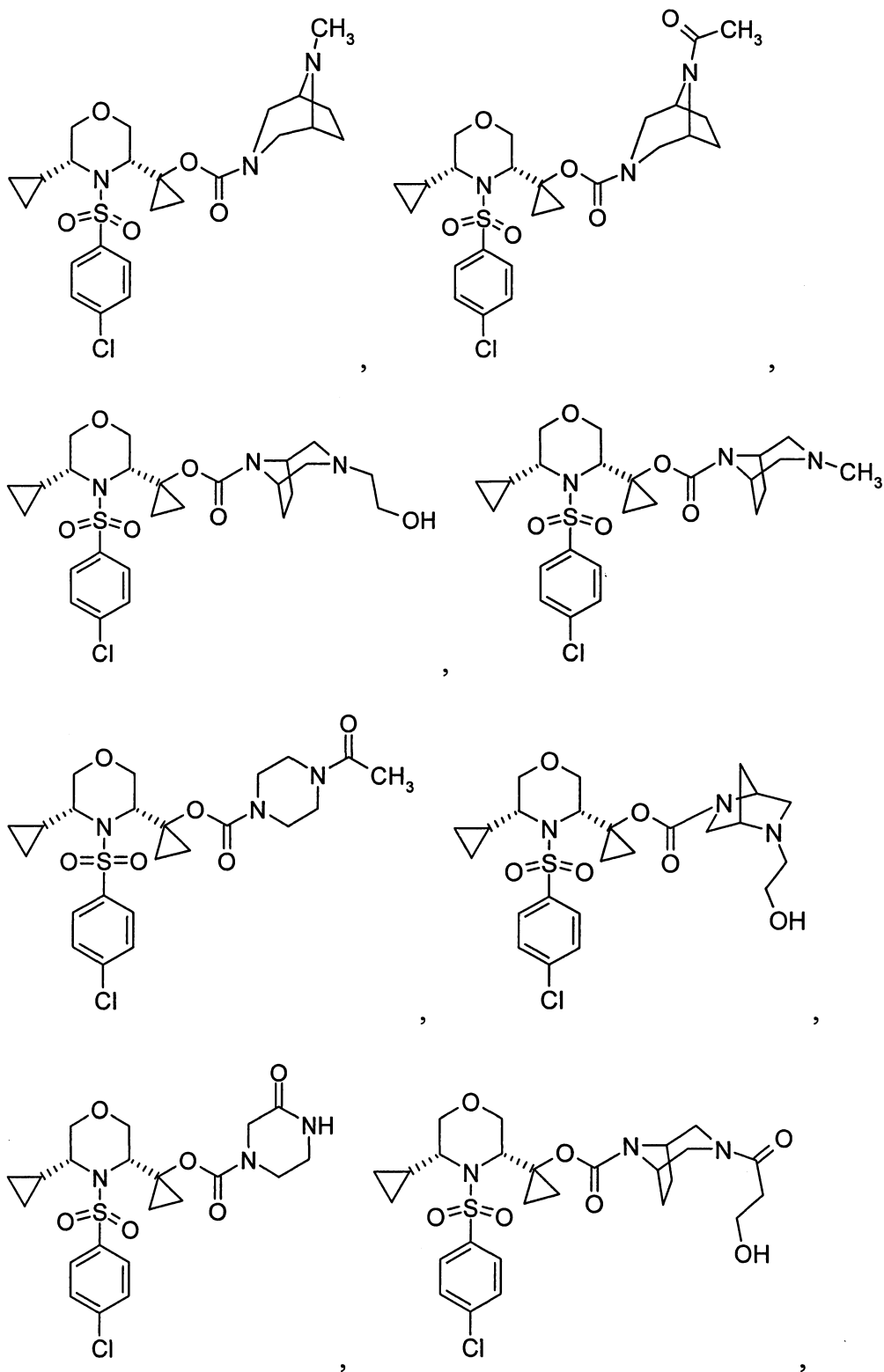


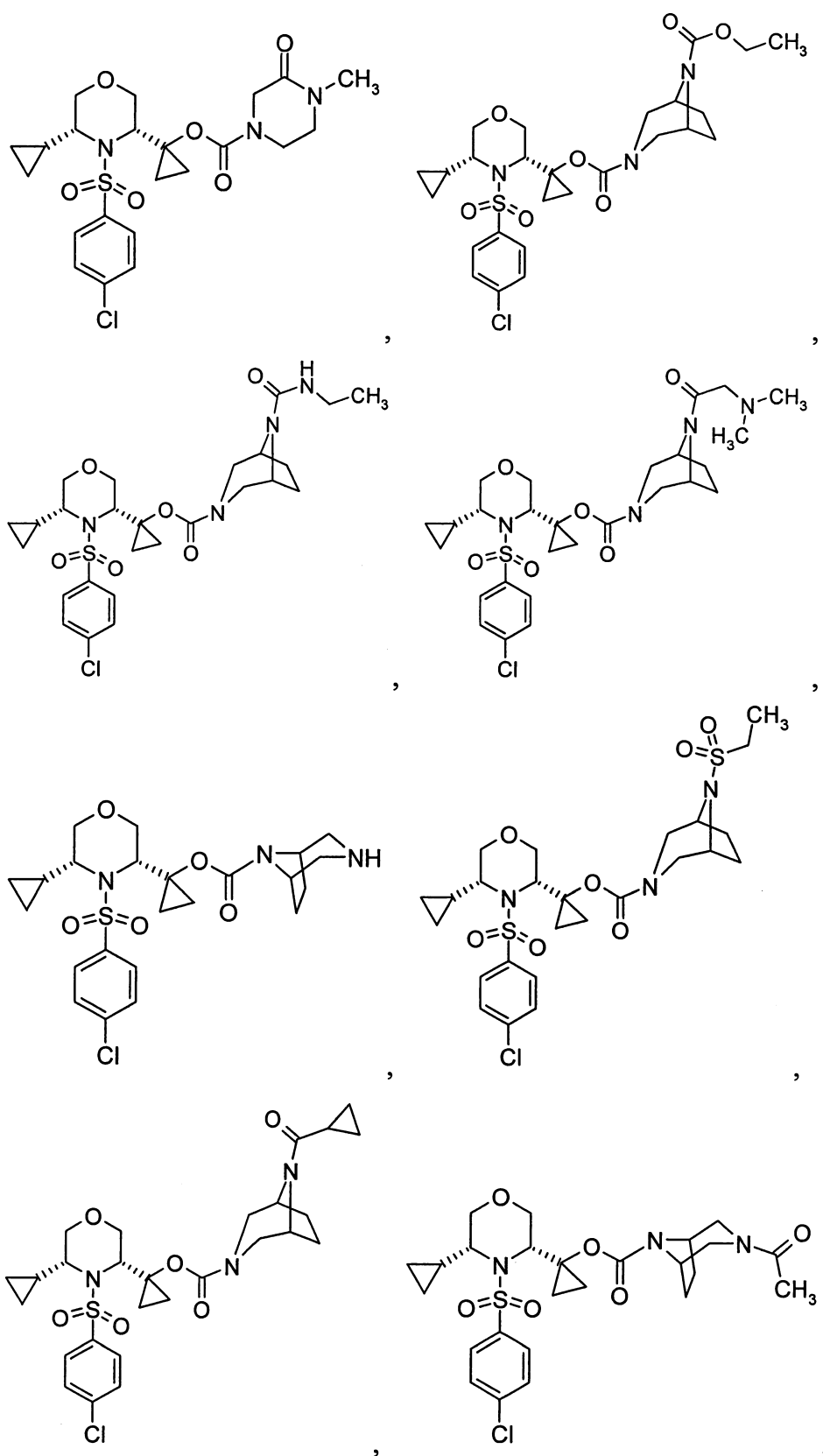


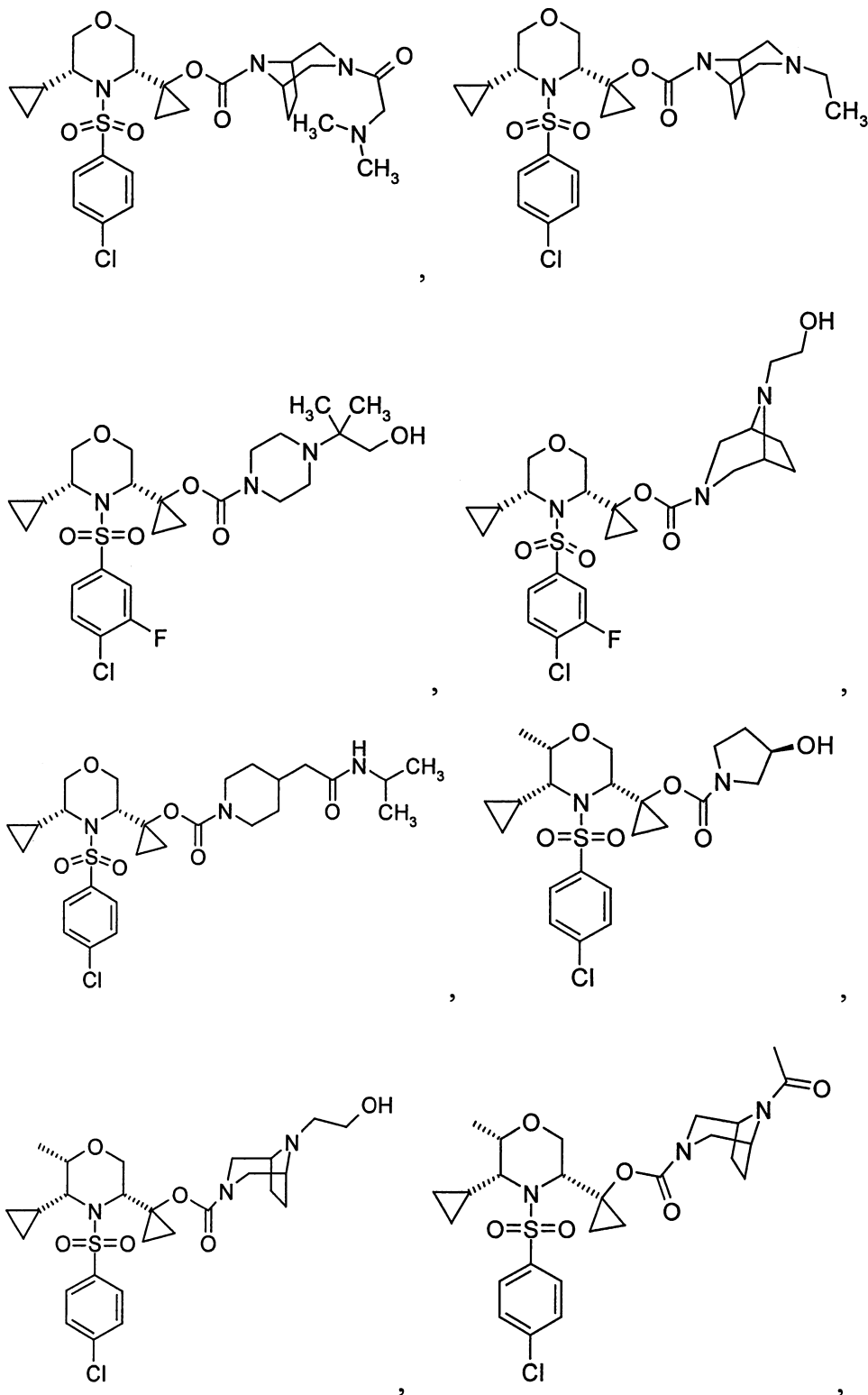


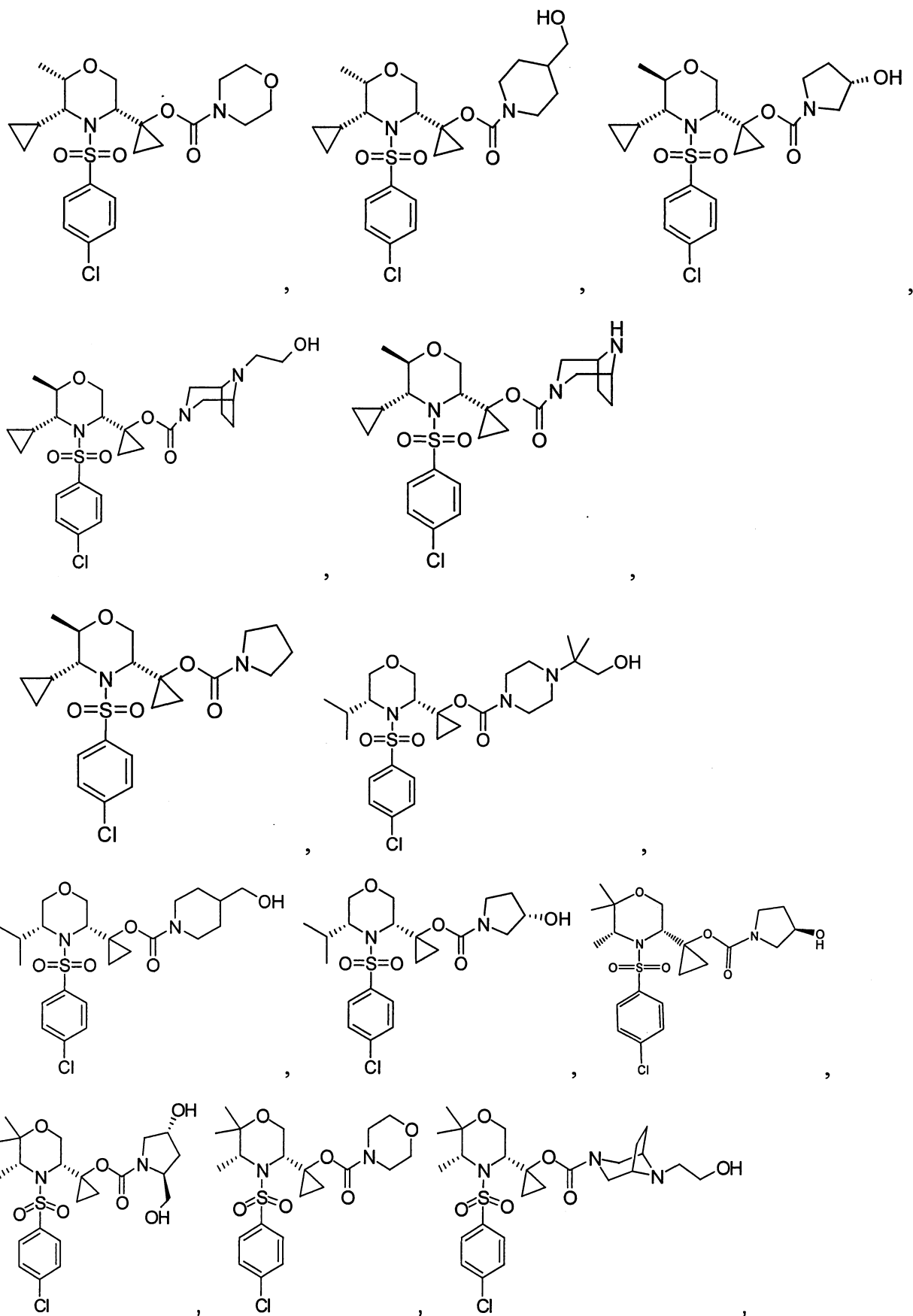


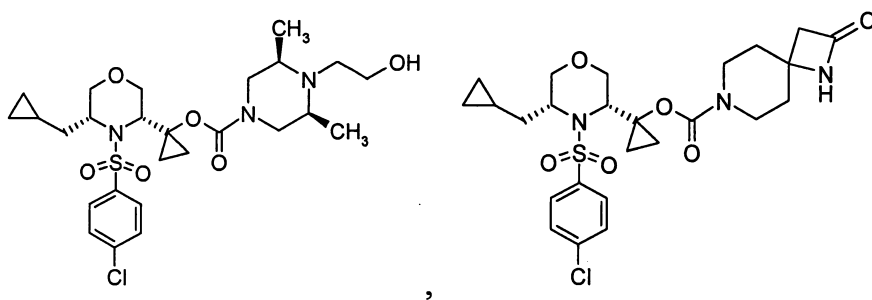
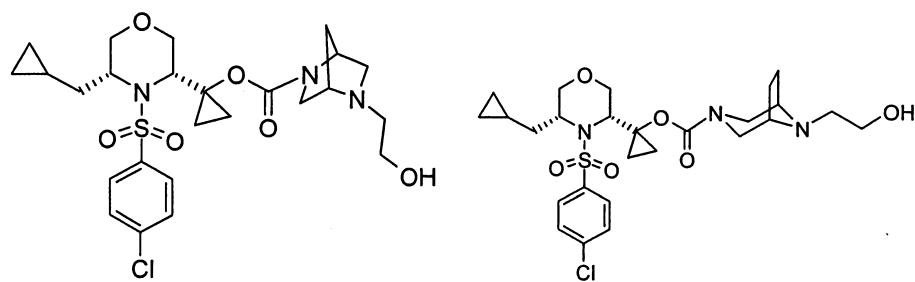
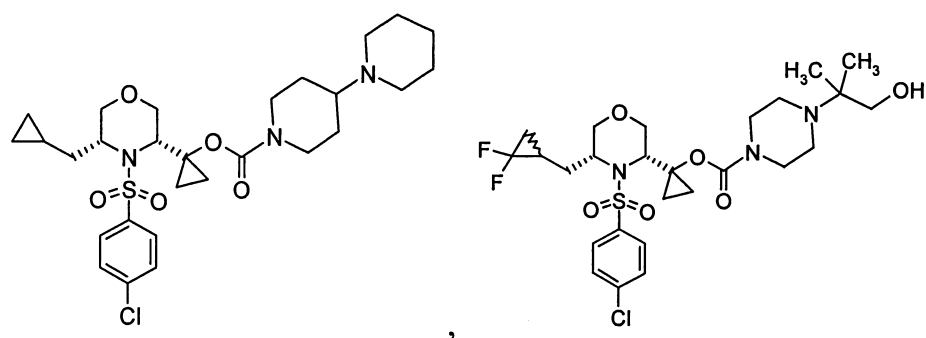
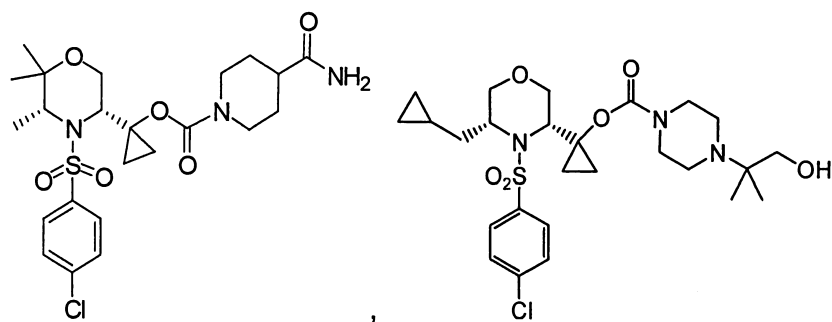
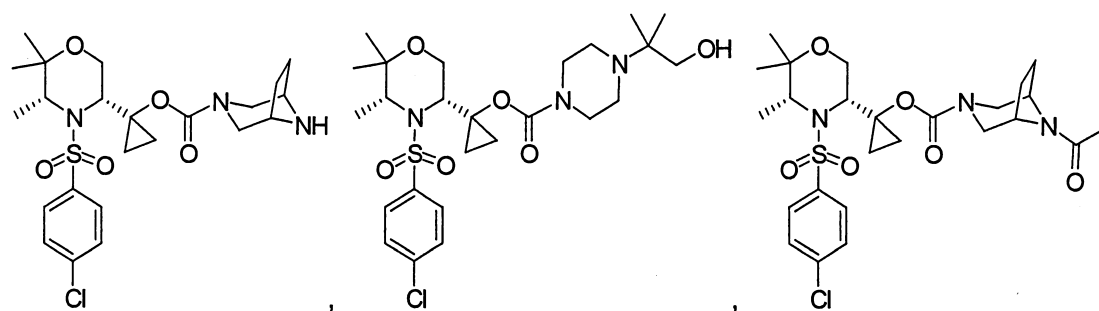


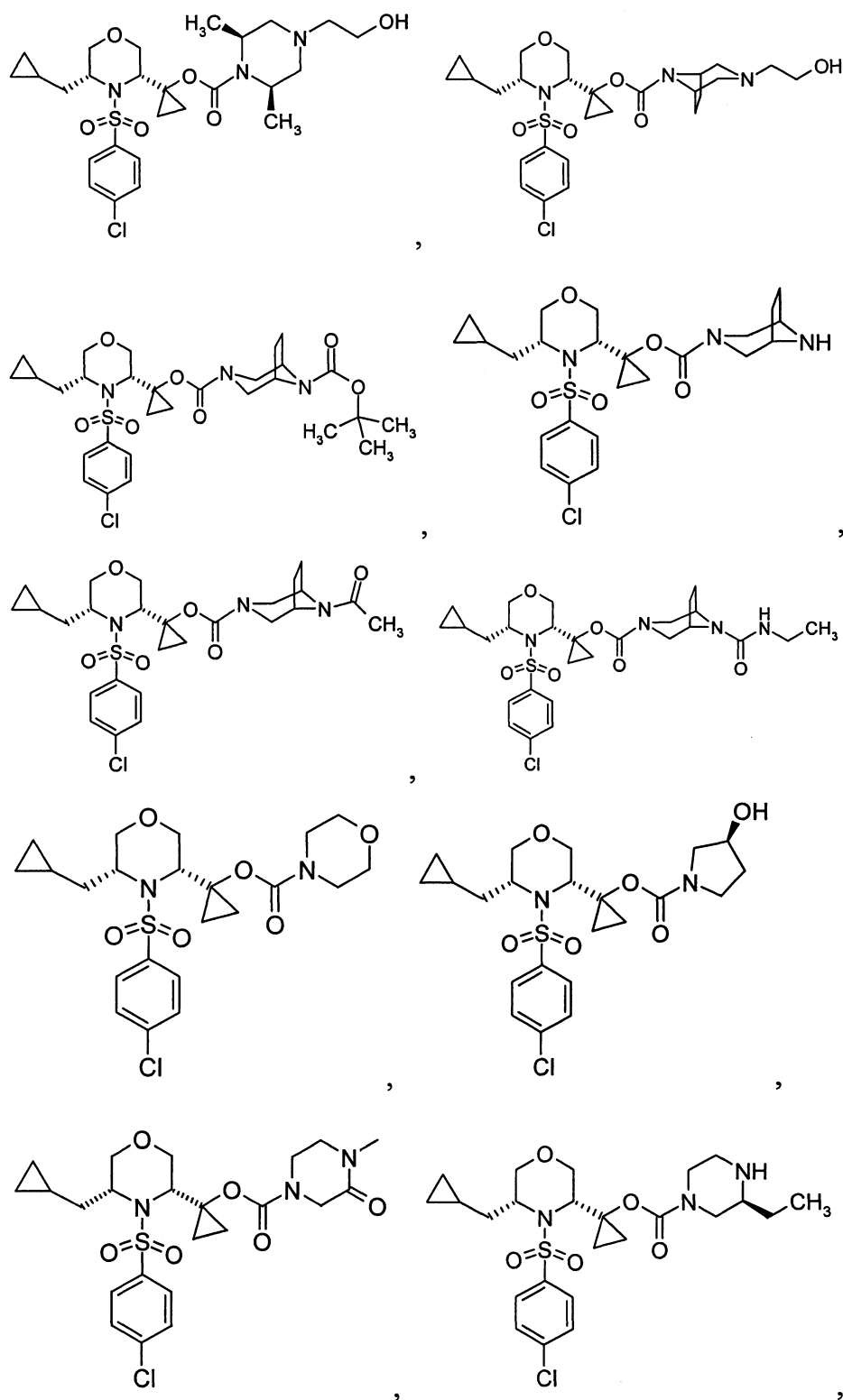


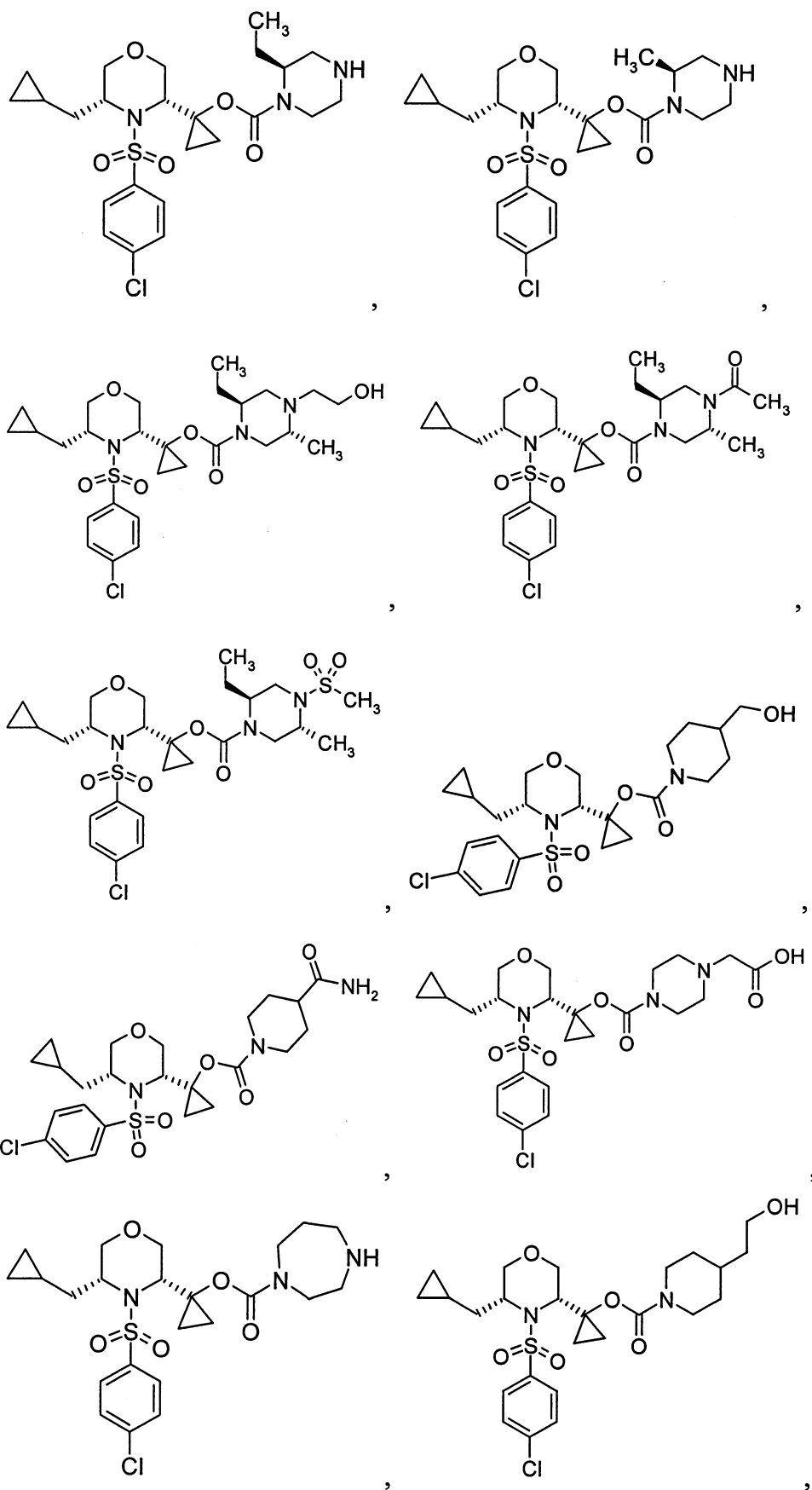


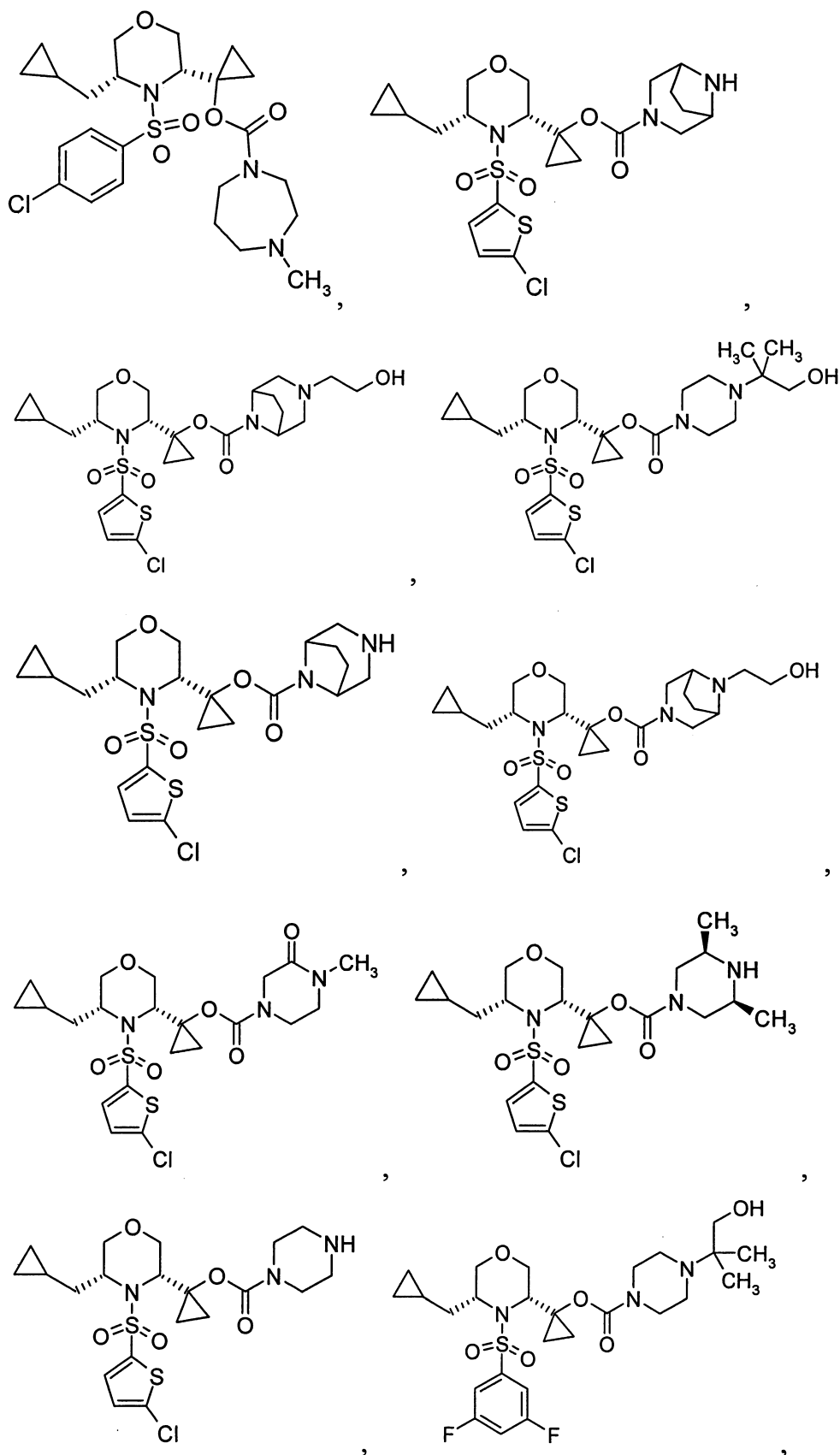


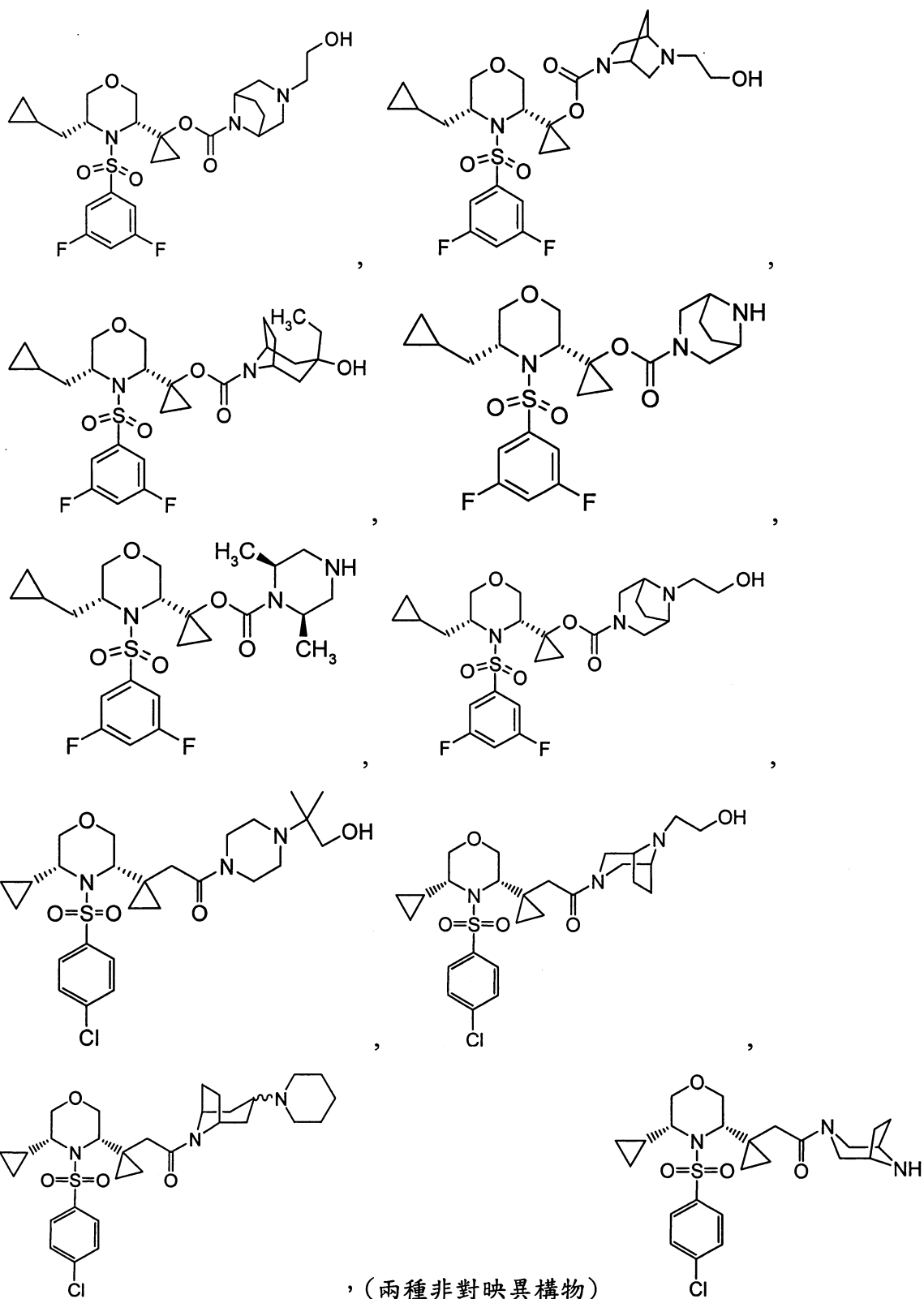




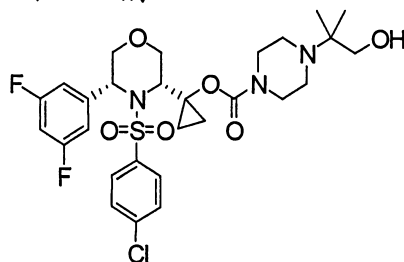




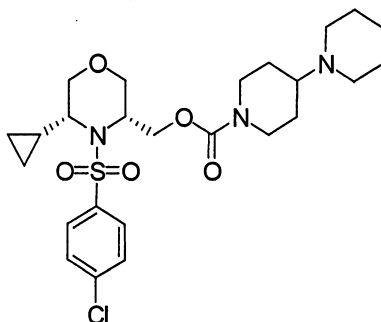




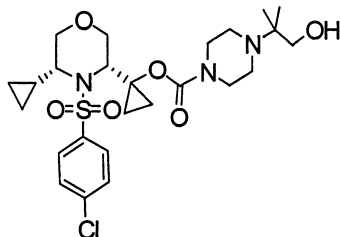
化物，其具有以下結構：



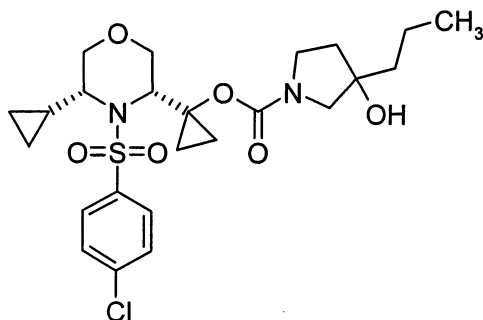
20. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



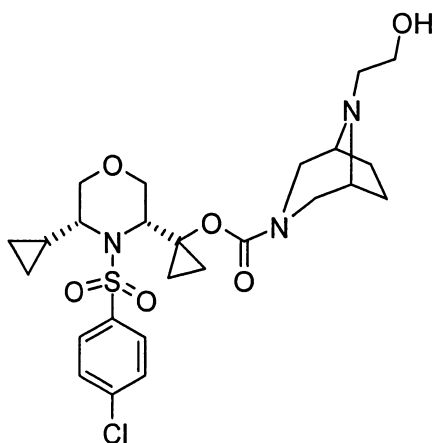
21. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



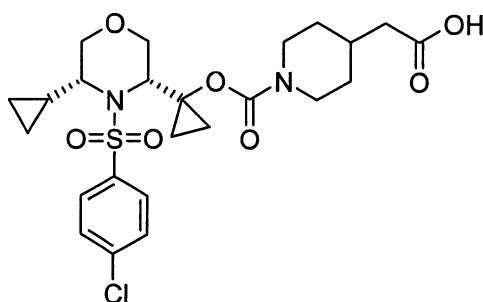
22. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



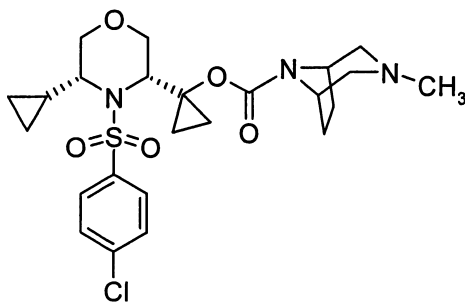
23. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



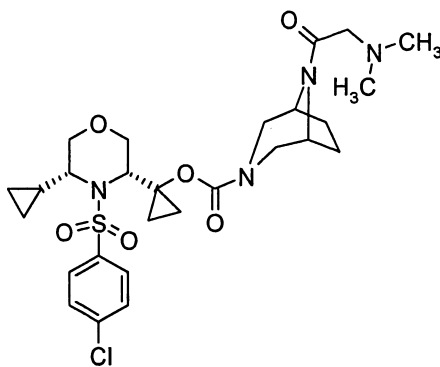
24. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化，其具有以下結構：



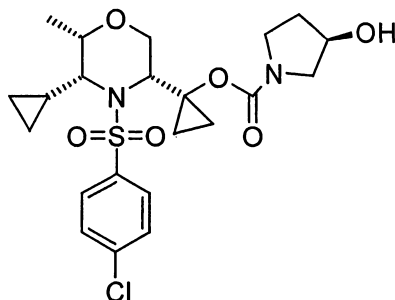
25. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化，其具有以下結構：



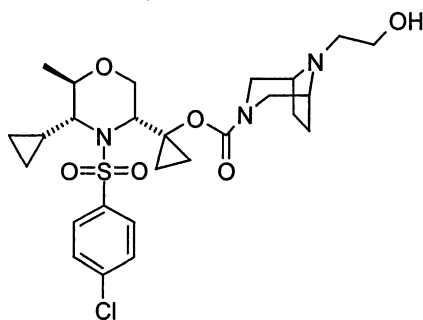
26. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化，其具有以下結構：



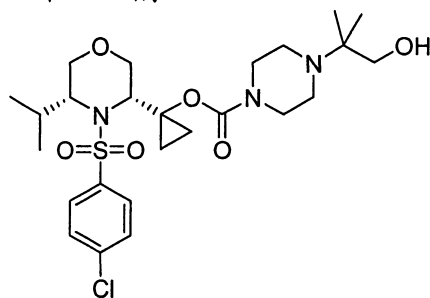
27. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑
化物，其具有以下結構：



28. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑
化物，其具有以下結構：

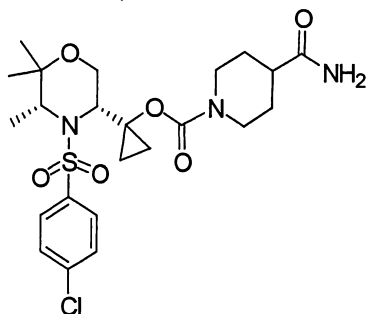


29. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑
化物，其具有以下結構：

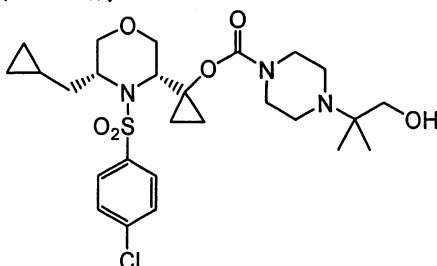


30. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑

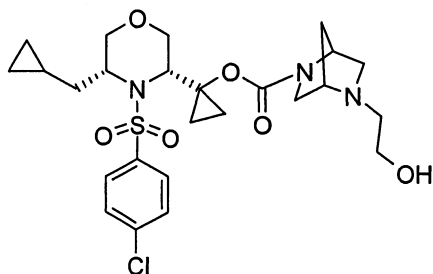
化物，其具有以下結構：



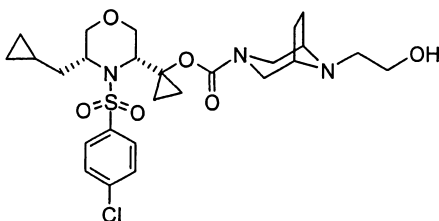
31. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，具有以下結構：



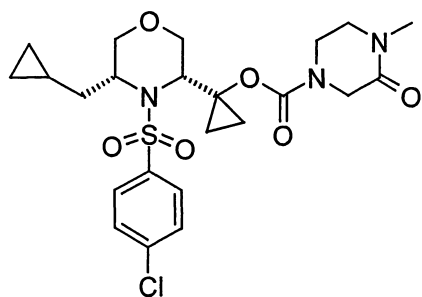
32. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



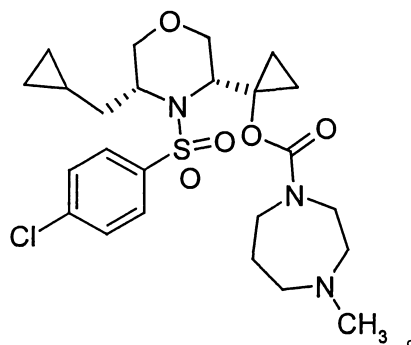
33. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



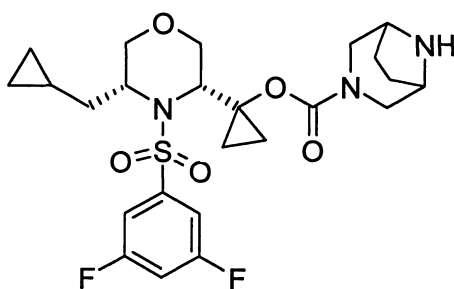
34. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



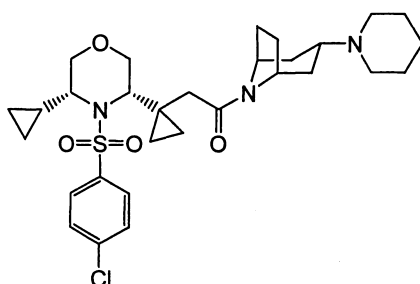
35. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑
化物，其具有以下結構：



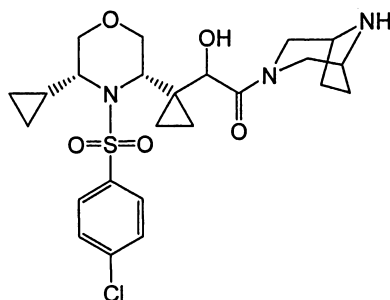
36. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑
化物，其具有以下結構：



37. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑
化物，其具有以下結構：



38. 如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物，其具有以下結構：



39. 一種抑制病人 γ -分泌酶、治療病人一或多種神經退化性疾病、抑制病人 β 澱粉樣蛋白沉積、治療病人阿滋海默症之醫藥組合物，其包括至少一種如請求項1之化合物及至少一種醫藥上可接受載劑。
40. 一種如請求項1之化合物之用途，係用於製備抑制病人 γ -分泌酶之醫藥品。
41. 一種如請求項1之化合物之用途，係用於製備治療病人一或多種神經退化性疾病之醫藥品。
42. 一種如請求項1之化合物之用途，係用於製備抑制病人 β 澱粉樣蛋白沉積之醫藥品。
43. 一種如請求項1之化合物之用途，係用於製備治療病人阿滋海默症之醫藥品。
44. 如請求項1之化合物，其係為純化形式。