

發明專利說明書

200539856

(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：94115325

※申請日期：94.5.12

※IPC 分類：A61K 31/015, 31/335

一、發明名稱：(中文/英文)

治療性化合物

THERAPEUTIC COMPOUNDS

31/395, 31/38

Ab1P 25/00, 1/00

二、申請人：(共 1 人)

35/00

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

R&D HEADQUARTERS GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 金淑娟
JIN, SHUJUAN
2. 劉治平
LIU, ZIPING
3. 克萊兒 蜜爾本
MILBURN, CLAIRE
4. 米羅斯洛 湯馬斯裘斯基
TOMASZEWSKI, MIROSLAW
5. 克里司多福 華普爾
WALPOLE, CHRISTOPHER
6. 魏中永
WEI, ZHONG-YONG
7. 楊華
YANG, HUA

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 加拿大 CANADA
4. 加拿大 CANADA
5. 英國 U.K.
6. 加拿大 CANADA
7. 加拿大 CANADA

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. 瑞典；2004 年 05 月 25 日；0401342-1

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】

本發明係關於治療化合物，含有此等化合物之醫藥組合物，其製程及其用途。特定言之，本發明係關於可有效治療疼痛、癌症、多發性硬化、巴金森氏病、亨丁頓氏舞蹈症、阿耳滋海默氏疾病、焦慮病症、胃腸病症及/或心血管病症之化合物。

【先前技術】

多年來，疼痛處理已經是一項重要之研究領域。一般已習知的是，類大麻苷受體(例如CB₁受體、CB₂受體)配位體，包括催動劑、拮抗劑及逆催動劑，其係在多種動物模式中，經由與CB₁及/或CB₂受體交互作用，而產生疼痛之舒解。一般而言，CB₁受體主要係位於中樞神經系統中，然而CB₂受體主要係位於末梢中，且主要係受限制於衍生自免疫系統之細胞與組織。

雖然CB₁受體催動劑譬如 Δ^9 -四氫大麻油醇(Δ^9 -THC)與阿那達醯胺(anadamide)可用於動物之抗感受傷害模式中，但其傾向於施加不想要之CNS副作用，例如精神活性副作用、濫用可能性、藥物依賴性與耐藥性等。已知此等不想要之副作用係藉由位於CNS中之CB₁受體所媒介。但是，有數條証據指出作用於末梢位置或具有有限CNS曝露之CB₁催動劑，可以極經改良之整個活體內作用形態處理人類或動物中之疼痛。

因此，有一項對於新穎CB₁受體配位體譬如催動劑之需

求，其可用於處理疼痛或治療其他相關病徵或疾病，伴隨著經降低或最少之不想要 CNS 副作用。

【發明內容】

具體實施例之描述

本發明係提供 CB₁ 受體配位體，其可用於治療疼痛及/或其他相關病徵或疾病。

除非在本專利說明書內另有指定，否則本專利說明書中所使用之命名法，大致上係按照有機化學命名法，段落 A, B, C, D, E, F 及 H, Pergamon 出版社, Oxford, 1979 中所述之實例與規則，其係併於本文，參考其舉例之化學結構名稱及關於命名化學結構之規則。

"C_{m-n}" 或 "C_{m-n} 基團" 術語，單獨或作為字首使用，係指具有 m 至 n 個碳原子之任何基團。

"烴" 一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指僅包含碳與氫原子且至高 14 個碳原子之任何結構。

"烴基團" 或 "烴基" 術語，單獨或作為字尾或字首使用，係指由於自烴移除一或多個氫所造成之任何結構。

"烷基" 一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指包含 1 至約 12 個碳原子之單價直鏈或分枝鏈烴基。烷基之說明例，包括但不限於 C₁₋₆ 烷基，譬如甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙

基-1-丁基、丁基、異丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、新戊基及己基，與較長之烷基，譬如庚基與辛基。烷基可為未經取代，或被一或兩個適當取代基取代。

"次烷基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指包含1至約12個碳原子之二價直鏈或分枝鏈烴基，其係用以使兩種結構連結在一起。

"烯基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指具有至少一個碳-碳雙鍵，且包含至少2個至高達約12個碳原子之單價直鏈或分枝鏈烴基。烯基之雙鍵可為未共軛或經共軛至另一個不飽和基團。適當烯基包括但不限於C₂₋₆烯基，譬如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可為未經取代，或被一或兩個適當取代基取代。

"炔基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指具有至少一個碳-碳參鍵，且包含至少2個至高達約12個碳原子之單價直鏈或分枝鏈烴基。炔基之參鍵可為未共軛或經共軛至另一個不飽和基團。適當炔基包括但不限於C₂₋₆炔基，譬如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基及4-丁基-2-己炔基。炔基可為未經取代，或被一或兩個適當取代基取代。

"環烷基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指包含至少3個至高達約12個碳原子之飽和含單價環之烴基。環烷基之實例包括但不限於C₃₋₇環烷基，譬如環丙基、環丁基、

環戊基、環己基及環庚基，以及飽和環狀與雙環狀萜烯類。環烷基可為未經取代，或被一或兩個適當取代基取代。環烷基較佳為單環狀環或雙環狀環。

"環烯基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指具有至少一個碳-碳雙鍵，且包含至少3個至高達約12個碳原子之含單價環烴基。

"環炔基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指具有至少一個碳-碳參鍵，且包含約7個至高達約12個碳原子之含單價環烴基。

"芳基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指單價烴基，具有一或多個具有芳族特性(例如 $4n+2$ 個去定域化電子)之多不飽和碳環，且包含5個至高達約14個碳原子。

"次芳基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指二價烴基，具有一或多個具有芳族特性(例如 $4n+2$ 個去定域化電子)之多不飽和碳環，且包含5個至高達約14個碳原子，其係用以使兩種結構連結在一起。

"雜環"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指含環結構或分子，具有一或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子作為環結構之一部份，且包含至少3個而至高約20個原子在環中。雜環可為飽和或不飽和，含有一或多個雙鍵，且雜環可含有一個以上之環。當雜環含有一個以上之環時，該環可經稠合或未經稠合。稠合環一般係指至少兩個環，共用其間之兩個原子。雜環可具有芳族特性或可不具有芳族特性。

"雜芳族"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指含環結構或分子，具有一或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子作為環結構之一部份，且包含至少3個而至高約20個原子在環中，其中含環結構或分子具有芳族特性(例如 $4n+2$ 個去定域化電子)。

"雜環族基團"、"雜環族部份基團"、"雜環族"或"雜環基"術語，單獨或作為字尾或字首使用，係指藉由從雜環移除一或多個氫所衍生之基團。

"雜環基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指藉由從雜環移除一個氫所衍生之單價基團。

"次雜環基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指藉由從雜環移除兩個氫所衍生之二價基團，其係用以使兩種結構連結在一起。

"六員"一詞，作為字首使用，係指具有含有六個環原子之環之基團。

"五員"一詞，作為字首使用，係指具有含有五個環原子之環之基團。

五員環雜芳基為具有環之雜芳基，該環具有五個環原子，其中1、2或3個環原子係獨立選自N、O及S。

舉例之五員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、𠵽唑基、吡唑基、異噻唑基、異𠵽唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-𠵽二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-𠵽二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-𠵽二唑基。

六員環雜芳基為具有環之雜芳基，該環具有六個環原子，其中1,2或3個環原子係獨立選自N、O及S。

舉例之六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三吡基及嗒吡基。

"雜芳基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指具有芳族特性之雜環基。

"雜環烷基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指單環狀或多環狀環，包含碳與氫原子，及至少一個雜原子，較佳為1至3個選自氮、氧及硫之雜原子，且未具有不飽和性。雜環烷基之實例包括四氫吡咯基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、硫代嗎福啉基及哌喃基。雜環烷基可為未經取代，或被一或兩個適當取代基取代。雜環烷基較佳為單環狀或雙環狀環，更佳為單環狀環，其中該環包含3至6個碳原子及1至3個雜原子，於本文中稱為C₃₋₆雜環烷基。

雜環包括例如單環狀雜環，譬如：氮丙啶、環氧乙烷、環硫乙烷、一氮四圓、環氧丙烷、環硫丙烷、四氫吡咯、二氫吡咯、四氫咪唑、四氫吡唑、二氫吡唑、二氧伍圓、環丁砜、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩烷、六氫吡啶、1,2,3,6-四氫-吡啶、六氫吡嗪、嗎福啉、硫代嗎福啉、哌喃、硫代哌喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二氫吡啶、1,4-二氧陸圓、1,3-二氧陸圓、二氧陸圓、高六氫吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-一氮七圓烯、高六氫吡嗪、1,3-二氧七圓、4,7-

除了上述多環狀雜環基以外，雜環基包含多環狀雜環基，其中在兩個或多個環間之環稠合，包含超過一個對兩環共用之鍵結，與超過兩個對兩環共用之原子。此種經橋接雜環之實例，包括奎寧環基、二氮雙環并[2.2.1]庚基及7-氧雙環并[2.2.1]庚基。

"烷氧基"一詞，單獨或作為字尾或字首使用，係指通式-O-R基團，其中R係選自烴基。舉例之烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三-丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基及炔丙基氧基。

"胺"或"胺基"術語係指-NH₂。

鹵素包括氟、氯、溴及碘。

"鹵化"作為基團之字首使用，係意謂在基團上之一或多個氫被一或多個鹵素置換。

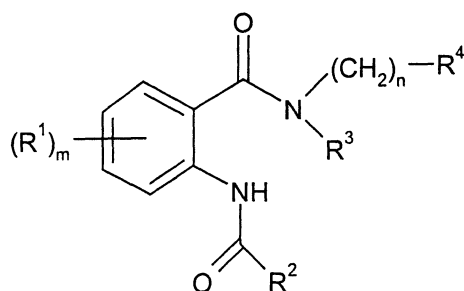
"RT"、"r.t."或"rt"係意謂室溫。

"DMF"係指二甲基甲醯胺。

"DIPEA"係指N,N-二異丙基乙胺。

"HATU"係指六氟磷酸2-(7-氮-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄。

本發明之一方面為式I化合物，其藥學上可接受之鹽，其非對映異構物、對掌異構物或混合物：



I

其中：

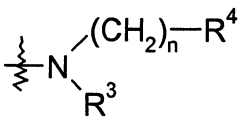
m 係選自 0, 1 及 2；

n 係選自 0, 1, 2, 3, 4 及 5；

R^1 係獨立選自鹵素、氰基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷胺基、乙醯胺基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烯基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基與 C_{2-10} 雜環基；其中該用於定義 R^2 之 C_{6-10} 芳基與 C_{2-10} 雜環基係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基、胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基；且

R^3 係選自氫與 C_{1-6} 烷基； R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜環基-胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基；其中該用於定義 R^4 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜環基-胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基、胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 C_{6-10}

芳基-C₁₋₆烷基；或  係為 C₂₋₁₀ 雜環基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、經鹵素取代之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵化 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷胺基、二 C₁₋₆ 烷基-胺基、胺基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₂₋₆ 雜芳基、雜芳基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基及 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基。

於另一項具體實施例中，本發明化合物係為式 I 化合物，其中

m 係選自 0, 1 及 2；

n 係選自 0, 1, 2, 3 及 4；

R¹ 係獨立選自鹵素、氰基、胺基、硝基、乙醯胺基、羥基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基、鹵化 C₁₋₃ 烷氧基及鹵化 C₁₋₃ 烷基；

R² 係選自 C₆₋₁₀ 芳基與 C₂₋₁₀ 雜環基，其中該用於定義 R² 之 C₆₋₁₀ 芳基與 C₂₋₁₀ 雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基、硝基、C₁₋₃ 烷氧基、鹵化 C₁₋₃ 烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₃ 烷基、胺基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、C₂₋₅ 雜環基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₃ 烷胺基、二 C₁₋₃ 烷基-胺基及胺基-C₁₋₃ 烷基；且

R³ 係選自氫與 C₁₋₆ 烷基；R⁴ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 雜環基-胺基、C₂₋₆ 雜環基氧基-胺基及 C₂₋₆ 雜環基；其中該用於定義 R⁴ 之 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₆ 雜環基-

胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基，視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、硝基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵化 C_{1-3} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-3} 烷

胺基、二 C_{1-3} 烷基-胺基及胺基- C_{1-3} 烷基；或 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---R}^4 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$ 係選自一氮七園烷基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、異四氫嘮唑基、三唑基、嗎福啉基、六氫吡啶基、硫代嗎福啉基、嗒咭基、六氫吡咭基、三咭基或1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基；其中該一氮七園烷基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、異四氫嘮唑基、三唑基、嗎福啉基、六氫吡啶基、硫代嗎福啉基、六氫吡咭基、三咭基及1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、硝基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵化 C_{1-3} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-3} 烷基、胺基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-3} 烷胺基、二 C_{1-3} 烷基-胺基及胺基- C_{1-3} 烷基。

於進一步具體實施例中，本發明化合物係為式I化合物，其中

m係選自0與1；

n係選自0, 1, 2, 3及4；

R^1 係獨立選自鹵素、胺基、硝基、乙醯胺基、羥基、 C_{1-3}

烷氧基、 C_{1-3} 烷基、鹵化 C_{1-3} 烷氧基及鹵化 C_{1-3} 烷基；

R^2 係選自苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、嘧唑基、吡唑基、異噻唑基、異嘧唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-嘧二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-嘧二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-嘧二唑基、吡啶基、二氫吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二氧陸園基、香豆素、二氫香豆基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并異嘧唑基、1,3-苯并二氧伍園烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基、3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯基、4H-1,3-苯并二氧陸園烯基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并嘧唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫基黃嘌呤基、卞唑基、卞啉基、吡啶基、吡咯里西啶基及喹諾里西啶基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、羥基、甲基、甲氧基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-吡唑基甲基；

R^3 係選自氫與 C_{1-6} 烷基；且

R^4 係選自



1

•



其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、甲基、甲氧基、羥基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-1,2-二唑基甲基。

於又進一步具體實施例中，本發明化合物係為式I化合物及其藥學上可接受之鹽，

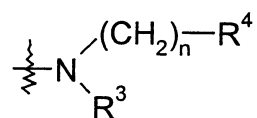
其中m為1；

n係選自0, 1, 2, 及3；

R^1 係獨立選自鹵素、胺基、硝基、乙醯胺基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、鹵化 C_{1-3} 烷氧基及鹵化 C_{1-3} 烷基；

R^2 係選自苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基與1,3,4-噁二唑基、吡啶基、二氫吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二氧陸園基、香豆素、二氫香豆基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并異噁唑基、1,3-苯并二氧伍園烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基、3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯基、4H-1,3-苯并二氧陸園烯基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫基黃嘌呤基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯里西啶基及喹諾里西啶基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、羥基、甲基、甲氧基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基、

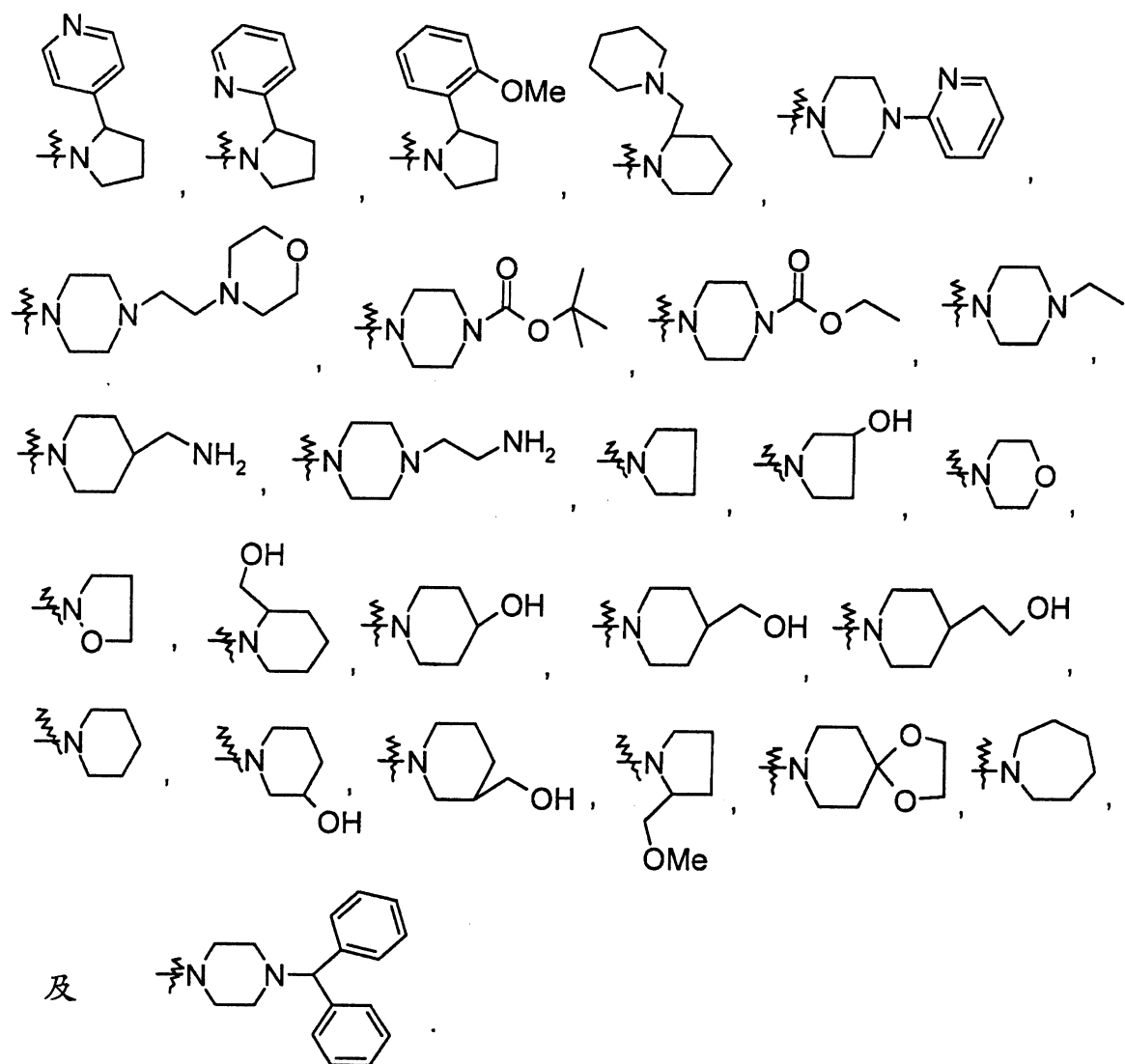
1H-吡啶基甲基；且



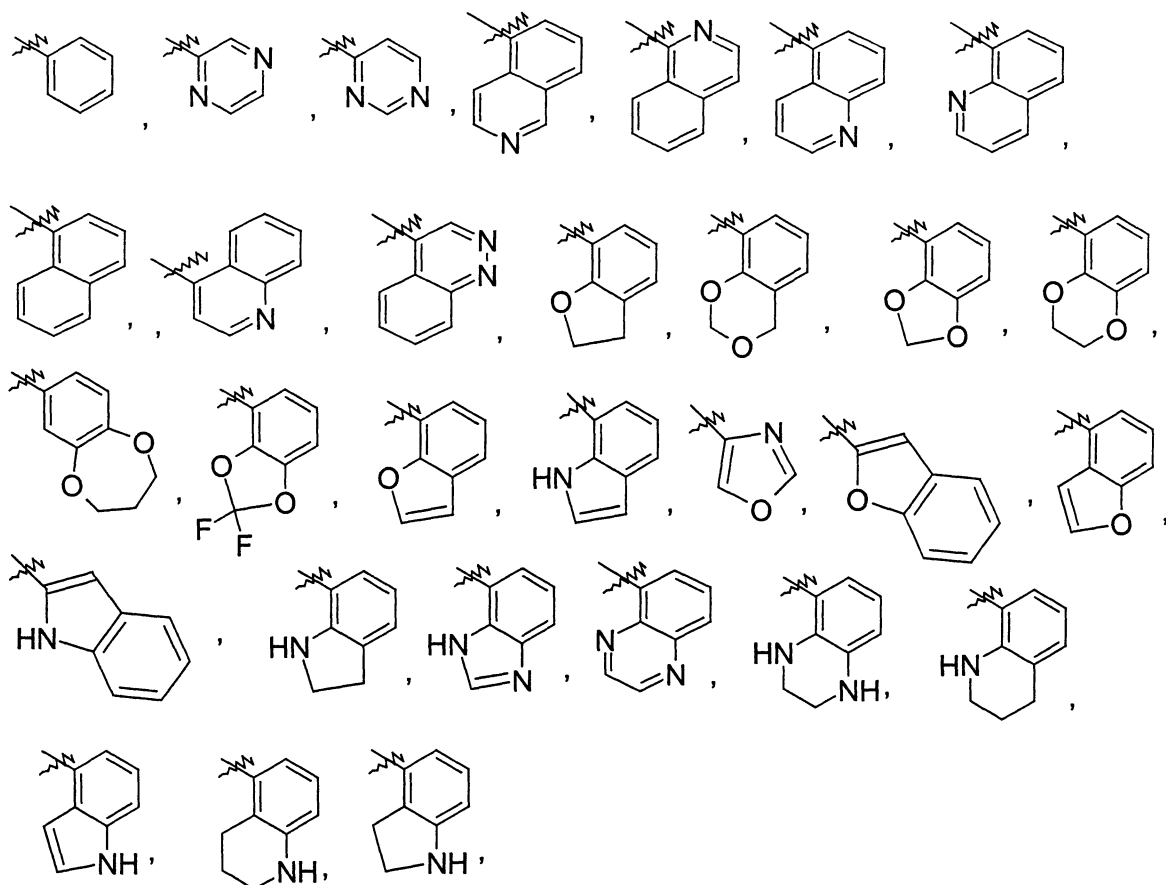
係選自一氮四環基、一氮七環烷基、異四氫
嘧啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、四氫吡咯
基及1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基，其係視情況被一或多個基
團取代，該基團係選自鹵素、氰基、硝基、甲基、乙基、
羥基、羥基-甲基、羥基-乙基、胺基-甲基、胺基-乙基、甲
氧基-甲基、甲氧基-苯基、乙氧羰基、第三-丁氧羰基、二
苯基-甲基、嗎福啉基-乙-2-基、六氫吡啶基-甲基及吡啶基。

特定言之，

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \text{N} \text{---} \end{array} \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_n - \text{R}^4 \\ \text{R}^3 \end{array}$$
 係選自

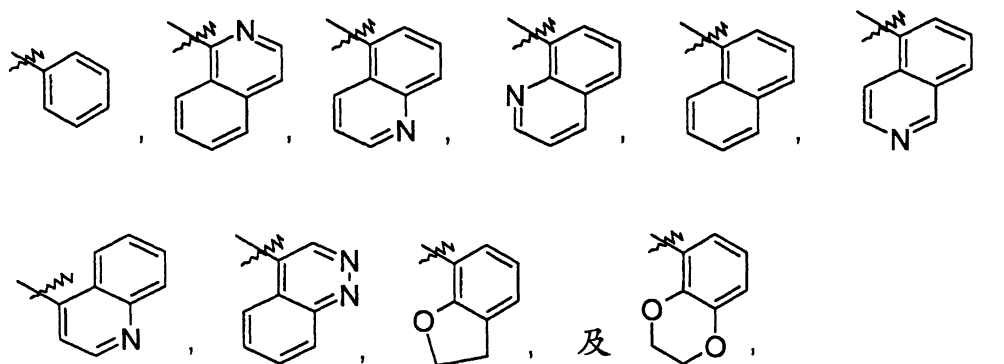


更特定言之， R^2 係選自



其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、甲基、甲氧基、羥基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-吡唑基甲基。

於一項更特定具體實施例中， R^2 係選自



，其係

視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、甲基、甲氧基、羥基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-吡唑基甲基。

應明瞭的是，當本發明化合物含有一或多個對掌中心時，本發明化合物可以對掌異構物或非對映異構物形式或以外消旋混合物存在與單離。本發明包括式I化合物之任何可能對掌異構物、非對映異構物、外消旋物或其混合物。本發明化合物之光學活性形式可例如藉由外消旋物之對掌性層析分離，藉由從光學活性起始物質合成，或藉由不對稱合成，以下述程序為基礎製成。

亦應明瞭的是，本發明之某些化合物可以幾何異構物存在，例如烯類之E與Z異構物。本發明包括式I化合物之任何幾何異構物。應進一步明瞭的是，本發明係涵蓋式I化合物之互變異構物。

亦應明瞭的是，本發明之某些化合物可以溶劑化合，例如水合，以及未溶劑化合形式存在。應進一步應明瞭的是，本發明係涵蓋式I化合物之所有此種溶劑化合形式。

在本發明範圍內者，亦為式I化合物之鹽。一般而言，本發明化合物之藥學上可接受之鹽，可使用此項技藝中所習知之標準程序獲得，例如經由使足夠鹼性之化合物，例如烷基胺，與適當酸例如HCl或醋酸反應，而得生理學上可接受之陰離子。亦可製成相應鹼金屬（譬如鈉、鉀或鋰）或鹼土金屬（譬如鈣）鹽，其方式是將具有適當酸性質子譬如羧酸或酚之本發明化合物，在含水媒質中，以一當量之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或烷氧化物（譬如乙氧化物或甲氧基化物）或適當鹼性有機胺（譬如膽鹼或葡甲胺）處理，接著是習用純化技術。

於一項具體實施例中，上述式I化合物可被轉化成其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，特別是酸加成鹽，譬如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

吾人目前已發現本發明化合物具有作為醫藥之活性，特別是作為調制劑或配位體，譬如CB₁受體之催動劑、部份催動劑、逆催動劑或拮抗劑。更特定言之，本發明化合物顯示作為CB₁受體催動劑之活性，且可使用於治療，尤其是舒解各種疼痛症狀，譬如慢性疼痛、神經病理性疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、因風濕性關節炎所造成之疼痛、偏頭痛、內臟疼痛等。但是，此清單不應被解釋為無遺漏。此外，本發明化合物可使用於其中有CB₁受體機能障礙存在或牽連之其他疾病狀態。再者，本發明化合物可用以治療癌症、多發性硬化、巴金森氏病、亨丁頓氏舞蹈症、阿耳滋海默氏疾病、焦慮病症、胃腸病症及心血管病症。

本發明之化合物可作為免疫調制劑使用，尤其是用於自身免疫疾病，譬如關節炎，皮膚移植物、器官移植及類似手術需求，膠原疾病、各種過敏反應，作為抗腫瘤劑與抗病毒劑使用。

本發明化合物可使用於其中類大麻苷受體之變性或機能障礙存在或牽連該範例之疾病狀態。這可涉及本發明化合物以同位素方式標識之變型，在診斷技術與成像應用譬如陽電子發射局部X射線檢法(PET)上之用途。

本發明化合物可用於治療腹瀉、抑鬱、焦慮及壓力相關

病症，譬如外傷後壓力病症、恐懼病症、一般性焦慮病症、社會恐怖症及迷亂性強迫病症，尿失禁、早洩、各種精神病、咳嗽、肺臟水腫，各種胃腸病症，例如便秘，功能性胃腸病症，譬如刺激性腸徵候簇與功能性消化不良，巴金森氏病及其他運動神經病症、外傷性腦部傷害、中風、心收縮梗塞形成後之心保護、脊髓損傷，及藥癮，包括酒精、菸鹼、類阿片及其他藥物濫用之治療，及交感神經系統病症，例如高血壓。

本發明化合物可作為止痛劑使用，以在一般麻醉與監控麻醉護理期間利用。具有不同性質之藥劑之組合，經常用以達成為保持麻醉狀態所需要作用之平衡(例如記憶缺失、止痛、肌肉鬆弛及鎮靜作用)。被包含在此組合之中者係為吸入麻醉劑、安眠藥、解焦慮劑、神經肌肉阻斷劑及類阿片。

於本發明之另一方面係為根據式I之化合物供抑制短暫下食管括約肌鬆弛(TLESR)，且因此供治療或預防胃與食管回流病症(GERD)之用途。在回流背後之主要機制已被視為係依低張性下食管括約肌而定。但是，例如 Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 第 517-535 頁，已証實大部份回流偶發事件係發生在短暫下食管括約肌鬆弛(TLESR)期間，意即鬆弛並非因吞服而觸發。在進一步具體實施例中，根據本發明之化合物可用於預防回流、治療或預防反胃、治療或預防氣喘、治療或預防喉炎、治療或預防肺病及處理未能發育健旺。

本發明之進一步方面係為根據式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於抑制短暫下食管括約肌鬆弛，供治療或預防GERD、預防回流、治療或預防反胃、治療或預防氣喘、治療或預防喉炎、治療或預防肺病及處理未能發育健旺。

本發明之又進一步方面係為根據式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療或預防功能性胃腸病症，譬如功能性消化不良(FD)。本發明之又再另一方面係為根據式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療或預防刺激性腸徵候簇(IRS)，譬如主要為便秘之IRS、主要為腹瀉之IRS或主要為交替排便之IRS。舉例之刺激性腸徵候簇(IRS)與功能性胃腸病症，譬如功能性消化不良，係說明於Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. 功能性腸病症與功能性腹痛，在：Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E 編著，Rome II：功能性胃腸病症：診斷，病理生理學及治療，第2版，McLean, VA：Degnon 聯合公司；2000：351-432及Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG及Whitehead WE, Rome II: 關於功能性胃腸病症之多國同感文件，Gut 45 (補充2), II1-II81.9-1-1999中。

亦在本發明之範圍內者係為根據上文式I之任何化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療任何上文所討論之症狀。

本發明之進一步方面係為一種治療患有任何上文所討論症狀之病患之方法，而其中係將有效量之根據上文式I之化

合物投予需要此種治療之病患。

因此，本發明係提供如前文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，供使用於療法上。

於進一步方面，本發明係提供如前文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物在用於療法之藥劑製造上之用途。

就本專利說明書而論，"療法"一詞亦包括"預防"，除非有相反之特定指示。"治療"與"治療上"術語應據此解釋。於本發明之內文中，"療法"一詞係進一步涵蓋投予有效量之本發明化合物，以緩和無論是先前存在之急性或慢性疾病狀態，或複發症狀。此定義亦涵蓋預防療法，以預防複發症狀，及對慢性病症之持續治療。

本發明化合物可用於療法，尤其是各種疼痛症狀之療法，包括但不限於：急性疼痛、慢性疼痛、神經病源性疼痛、背痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

在用於溫血動物譬如人類中之療法時，本發明之化合物可以習用醫藥組合物形式，藉由任何途徑，包括經口方式、肌內方式、皮下方式、局部方式、鼻內方式、腹膜腔內方式、胸內方式、靜脈內方式、硬膜外方式、鞘內方式、腦室內方式，及藉由注射至關節中投藥。

於本發明之一項具體實施例中，投藥途徑可為口服、靜脈內或肌內。

當決定在對於最適合特定病患下之個別服用法與劑量程度時，劑量係依投藥途徑、疾病之嚴重性、病患之年齡與

體重，及一般由負責醫師所考慮之其他因素而定。

對於自本發明化合物製備醫藥組合物，惰性藥學上可接受之載劑可為固體與液體之任一種。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可充作稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或片劑崩解劑；其亦可為包膠物質。

在粉末中，載劑為細分固體，其係在於與本發明之細分化合物或活性成份之混合物中。在片劑中，係將活性成份與具有必要黏結性質之載劑，以適當比例混合，並壓實成所要之形狀與大小。

關於製備栓劑組合物，係首先溶解低熔點蠟，譬如脂肪酸甘油酯與可可豆脂之混合物，並藉由例如攪拌，使活性成份分散於其中。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小之模具中，並使其冷卻與固化。

適當載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可豆脂等。

組合物一詞亦意欲包括活性成份與作為載體之包膠物質之配方，該包膠物質係提供膠囊，其中活性成份(使用或未使用其他載劑)係被載體圍繞，此載體因此係與其締合。同樣地，扁囊劑係被包含在內。

片劑、粉末、扁囊劑及膠囊可作為適於口服投藥之固體劑型使用。

液體形式組合物包括溶液、懸浮液及乳化液。例如，活性化合物之無菌水或水／丙二醇溶液可為適用於非經腸投藥之液體製劑。液體組合物亦可經調配而溶解在聚乙二醇水溶液中。

供口服投藥之水溶液可經由使活性成份溶解於水中，並按需要添加適當著色劑、矯味劑、安定劑及增稠劑而製成。供口服使用之含水懸浮液，可經由使細分活性成份與黏稠物質一起分散於水中而製成，該物質譬如天然合成膠質、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及醫藥配方技藝已知之其他懸浮劑。

依投藥模式而定，醫藥組合物較佳係包含0.05%至99%w(重量百分比)，更佳為0.10至50%w之本發明化合物，所有重量百分比均以全部組合物為基準。

用於實施本發明之治療上有效量，可利用已知標準測定，包括個別病患之年齡、體重及回應，並藉由此藝一般技術之一，在關於正被治療或預防之疾病論點內解釋。

在本發明之範圍內者，係為任何如上文定義之式I化合物於藥劑製造上之用途。

亦在本發明之範圍內者，係為任何式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療疼痛。

另外提供者為根據式I之任何化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療各種疼痛症狀，包括但不限於：急性疼痛、慢性疼痛、神經病原性疼痛、背痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

本發明之進一步一方面，係為一種治療患有任何上文所討論症狀之病患之方法，其中係將有效量之根據上文式I之化合物投予需要此種治療之病患。

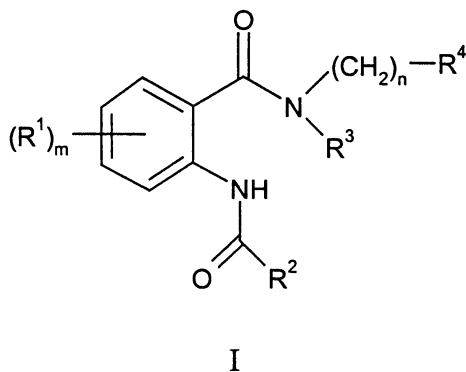
此外，其係提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之載劑。

特定言之，其係提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之載劑，以用於治療，更特別是疼痛之治療。

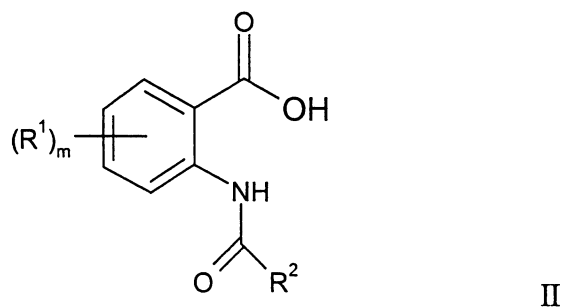
再者，其係提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之載劑，用於上文所討論之任何症狀。

本發明之另一方面，係為一種製備本發明化合物之方法。

於一項具體實施例中，本發明之方法係為製備式I化合物之方法，



其包括使式II化合物



與 $R^3(CH_2)_nR^4NH$ 化合物，於鹼譬如 DIPEA，溶劑譬如 DMF，及視情況選用之偶合試劑譬如 HATU 存在下反應之步驟，其中：

m 係選自 0, 1 及 2；

n 係選自 0, 1, 2, 3, 4 及 5；

R^1 係獨立選自鹵素、氰基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷胺基、乙醯胺基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烯基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基與 C_{2-10} 雜環基；其中該用於定義 R^2 之 C_{6-10} 芳基與 C_{2-10} 雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基、胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-5} 雜環基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基；且

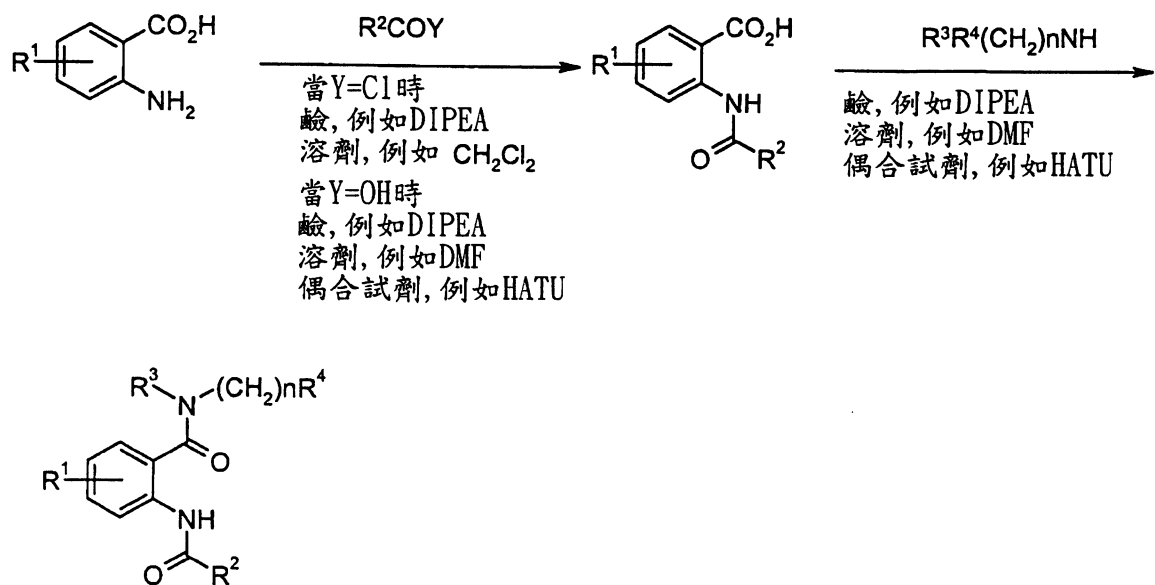
R^3 係選自氫與 C_{1-6} 烷基； R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜環基-胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基；其中該用於定義 R^4 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜環基-胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧

羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基、胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 C_{6-10}

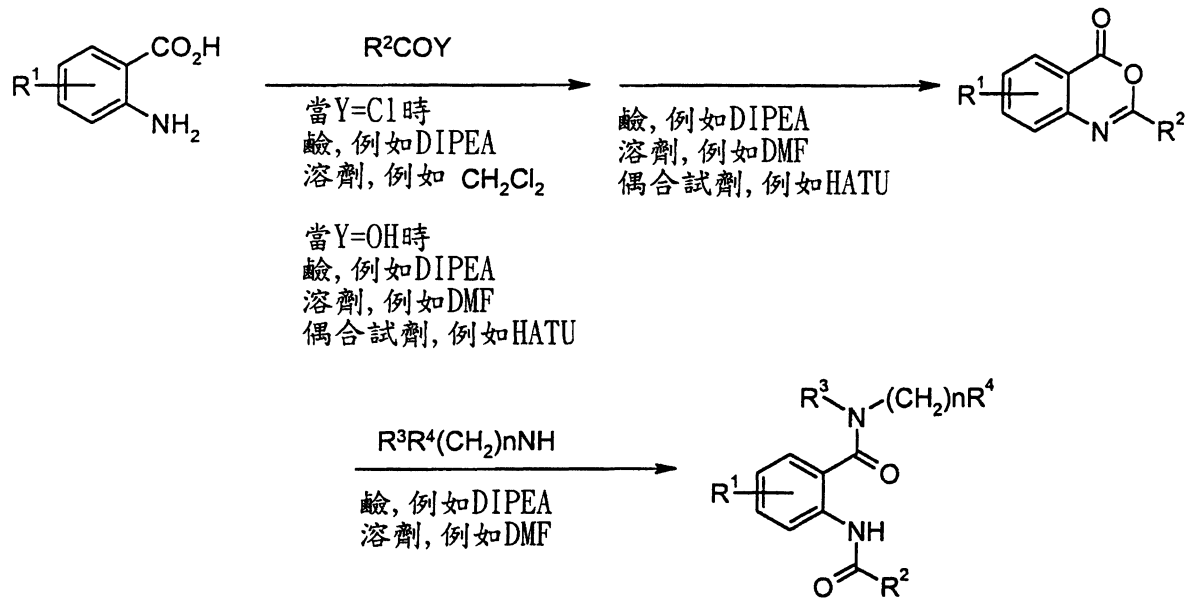
芳基- C_{1-6} 烷基；或 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array} \text{---} \text{R}^4$ 係選自 C_{2-10} 雜環基，其係視情況被一或多個基團取代，該團基係選自鹵素、鹵素取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基、胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基。

本發明之化合物可根據如圖式1-3中所描繪之合成途徑製備。

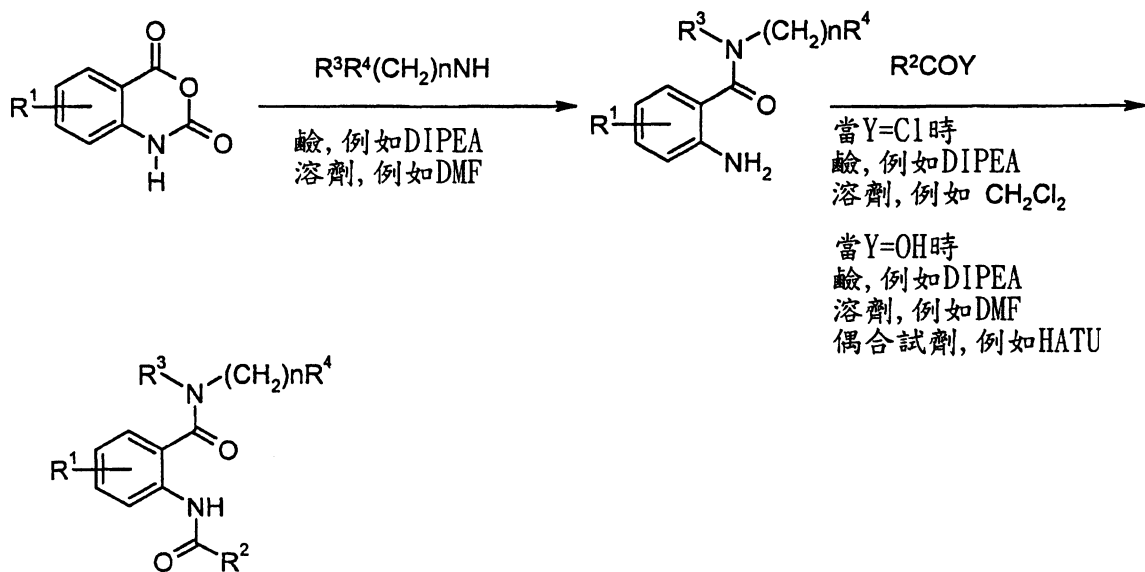
圖式1. 用於合成化合物之合成途徑



圖式2. 用於合成化合物之合成途徑



圖式3. 用於合成化合物之合成途徑

生物學評估hCB₁與hCB₂受體結合

使得自 Receptor Biology 之人類 CB₁ 受體 (hCB₁)，或得自 BioSignal 之人類 CB₂ 受體 (hCB₂) 細胞膜於 37°C 下融解，通過 25 號鈍端針頭 3 次，於類大麻苳結合緩衝劑 (50 mM Tris, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂ 及 0.5 毫克 / 毫升不含脂肪酸之 BSA, pH 7.4)

中稀釋，並將含有適當蛋白質量之液份分配在 96- 井板中。本發明化合物在 hCB_1 與 hCB_2 上之 IC_{50} ，係由 10- 點劑量 - 回應曲線評估，以 3H -CP55,940，於每井 20000 至 25000 dpm (0.17-0.21 nM) 下，在最後體積 300 微升中進行。總結合與非專一性結合係個別於 0.2 μM HU210 不存在與存在下測定。使此等板形成渦動，並在室溫下培養 60 分鐘，使用 3 毫升洗滌緩衝劑 (50 mM Tris, 5 mM $MgCl_2$, 0.5 毫克 BSA pH 7.0)，過濾經過具有 Tomtec 或 Packard 採集器之 Unifilters GF/B (經預浸泡在 0.1% 聚乙炔亞胺中)。使濾器於 55°C 下乾燥 1 小時。於添加 65 微升 / 井 MS-20 閃爍液體後，在 TopCount (Packard) 中計數放射活性 (cpm)。

hCB_1 與 hCB_2 GTP γ S 結合

使得自 Receptor Biology 之人類 CB_1 受體 (hCB_1)，或人類 CB_2 受體細胞膜 (BioSignal) 於 37°C 下融解，通過 25 號鈍端針頭 3 次，並在 GTP γ S 結合緩衝劑 (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$, pH 7.4, 0.1% BSA) 中稀釋。本發明化合物之 EC_{50} 與 E_{max} 係由 10- 點劑量 - 回應曲線評估，在 300 微升中，以適當量膜蛋白質與每井 100000-130000 dpm $GTP\gamma^3S$ (0.11-0.14 nM) 進行。基底與最高刺激之結合，係個別於 1 μM (hCB_2) 或 10 μM (hCB_1) Win 55,212-2 不存在與存在下測定。於分佈在板 (最後 15 μM (hCB_2) 或 30 μM (hCB_1) GDP) 中之前，使細胞膜與 56.25 μM (hCB_2) 或 112.5 μM (hCB_1) GDP 預培養 5 分鐘。使此等板形成渦動，並於室溫下培養 60 分鐘，使用 3 毫升洗滌緩衝劑 (50 mM Tris, 5 mM $MgCl_2$, 50 mM NaCl, pH 7.0)，在

具有 Tomtec 或 Packard 採集器之 Unifilters GF/B (經預浸泡在水中) 上過濾。使濾器於 55°C 下乾燥 1 小時。於添加 65 微升 / 井 MS-20 閃爍液體後，在 TopCount (Packard) 中計數放射活性 (cpm)。拮抗劑逆轉研究係以相同方式完成，惟 (a) 催動劑劑量-回應曲線係於固定濃度之拮抗劑存在下完成，或 (b) 拮抗劑劑量-回應曲線係於固定濃度之催動劑存在下完成。

以上述檢測為基礎，本發明特定化合物針對特定受體之解離常數 (K_i) 係使用下列方程式測定：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d),$$

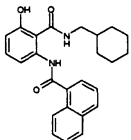
其中 IC_{50} 為本發明化合物在已發現 50% 置換下之濃度；

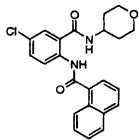
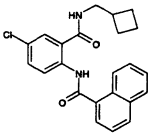
[rad] 為該時刻之標準或參考放射性配位體濃度；且

K_d 為放射性配位體針對特定受體之解離常數。

使用上文所提及之檢測，度量出大部份本發明化合物針對人類 CB_1 受體之 K_i ，係在 7.3-5900 nM 之範圍內。度量出大部份本發明化合物針對人類 CB_2 受體之 K_i ，係在約 4.7-5300 nM 之範圍內。度量出大部份本發明化合物針對人類 CB_1 受體之 EC_{50} ，係在約 40-6500 nM 之範圍內。度量出大部份本發明化合物針對人類 CB_1 受體之 E_{max} ，係在約 17.7-110% 之範圍內。

下表係說明關於一些舉例化合物之某些生物學活性。

化合物	結構	K_i (hCB1) (nM)	EC_{50} (hCB1) (nM)	E_{max} (hCB1) (%)
實例 49		179	968	109

實例 30		71	304	109
實例 17		7.3	41	95

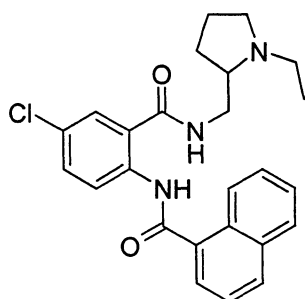
【實施方式】

實例

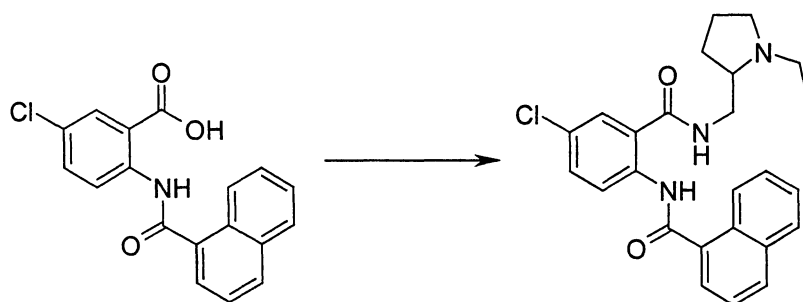
本發明將藉下述實例進一步更詳細地描述，其係描述本發明化合物可藉以製備、純化、分析及生物學上測試之方法，且其並非欲被解釋為限制本發明。

實例 1

N-[4-氯基-2-[[[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



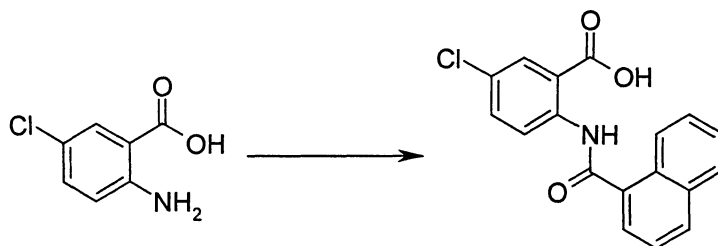
步驟 A. N-[4-氯基-2-[[[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



於室溫下，將 1-乙基-2-四氫吡咯甲胺 (156.0 毫克，1.22 毫莫

耳)添加至5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸(200.0毫克, 0.61毫莫耳, 關於其製備可參閱步驟B)與HATU(257.0毫克, 0.68毫莫耳)之DMF(5毫升)溶液內。將反應混合物攪拌過夜, 然後在真空中濃縮。使殘留物藉由逆相HPLC, 使用20-80% CH₃CN/H₂O純化, 接著凍乾, 以提供標題化合物, 為其相應之TFA鹽(76毫克, 23%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (t, J=7.23 Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.83 (d, J=6.25 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.92 (d, J=8.98 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.04 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 436.1.

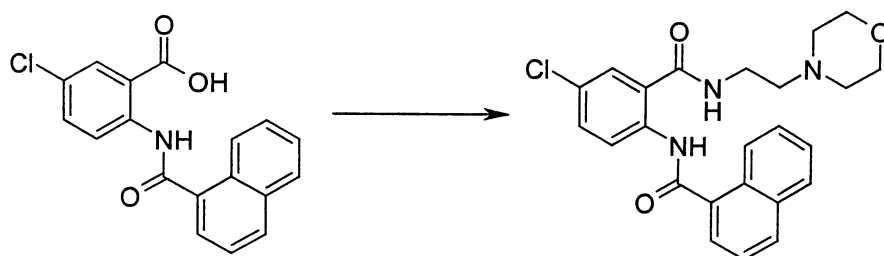
步驟B. 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸



在0°C下, 將1-萘羰基氯(97微升, 0.64毫莫耳)在CH₂Cl₂(毫升)中之溶液, 添加至2-胺基5-氯苯甲酸(110毫克, 0.64毫莫耳)與三乙胺(90微升, 0.64毫莫耳)在CH₂Cl₂(3.5毫升)中之混合物內。然後, 將反應混合物於室溫下攪拌過夜。於移除溶劑後, 將固體以H₂O洗滌, 收集, 並在真空中乾燥, 以提供標題化合物(200毫克, 95%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.15 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.23 Hz, 1H), 9.13 (d, J=8.79 Hz, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 326.

實例 2

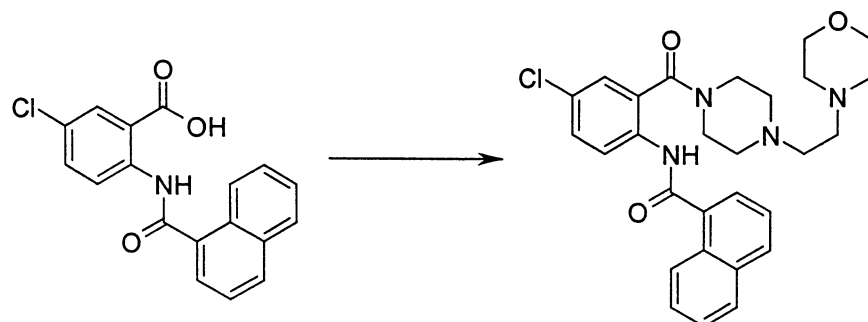
N-[4-氯基-2-[[[2-(4-嗎福啉基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸 (200.0 毫克，0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克，0.68 毫莫耳) 及 4-嗎福啉乙胺 (160 微升，1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化，然後凍乾，以提供標題化合物，為相應之 TFA 鹽 (58 毫克，17%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.24 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.93 (m, 8H), 7.56 (m, 3H), 7.68 (d, J=2.34 Hz, 2H), 7.85 (dd, J=7.13, 1.07 Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.76 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.87 (d, J=8.59 Hz, 1H), 11.68 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 438.1.

實例 3

N-[4-氯基-2-[[4-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-1-六氫吡啶基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

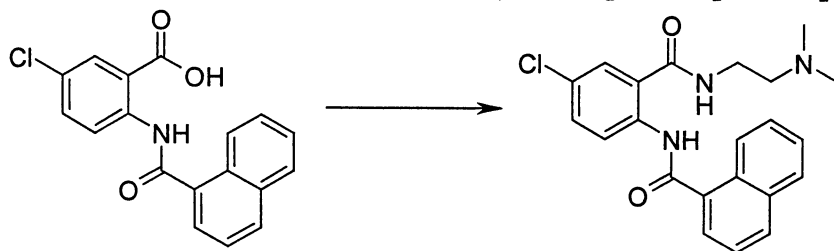


按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基

-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸(200.0 毫克, 0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克, 0.68 毫莫耳)及4-[2-(1-六氫吡啶基)乙基]-嗎福啉 (243 毫克, 1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC, 使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化, 然後凍乾, 以提供標題化合物, 為其相應之 TFA 鹽 (67 毫克, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (m, 8H), 3.14 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 7.20 (d, J=2.15 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.03 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 507.1.

實例 4

N-[4-氯基-2-[[[2-(二甲胺基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

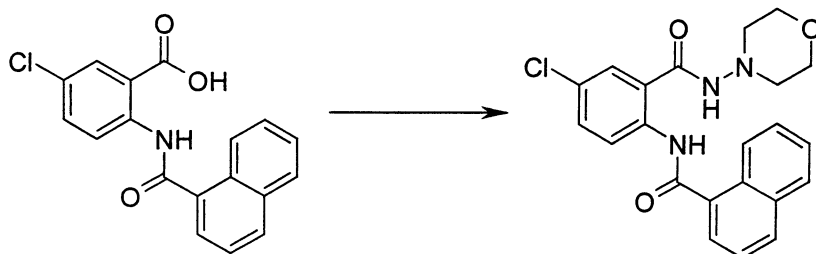


按照實例 1 中步驟 A 之程序, 使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸(200.0 毫克, 0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克, 0.68 毫莫耳)及 N,N-二甲基-1,2-乙二胺(136 微升, 1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC, 使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化, 然後凍乾, 以提供標題化合物, 為其相應之 TFA 鹽 (48 毫克, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.75 (s, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.51 (q, J=5.79 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.67 (dd, J=8.79, 2.54 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.34 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.50 (d, J=8.79 Hz, 1H), 9.01 (m, 1H), 9.28

(s, 1H), 11.74 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 396.1.

實例 5

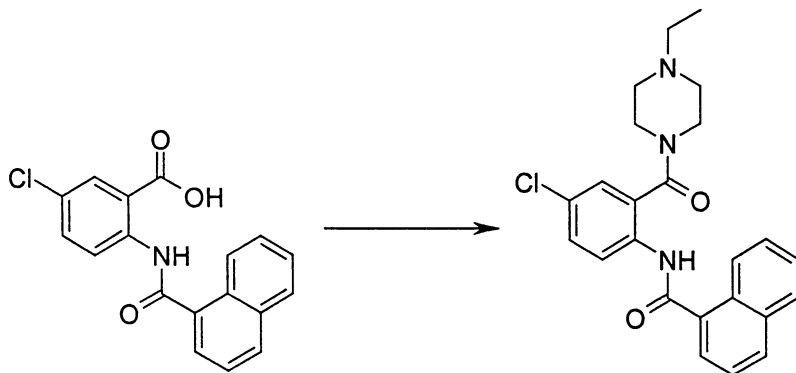
N-[4-氯基-2-[(4-嗎福啉基胺基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸 (200.0 毫克，0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克，0.68 毫莫耳) 及 4-胺基嗎福啉 (118 微升，1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化，然後凍乾，以提供標題化合物，為其相應之 TFA 鹽 (51 毫克，16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.78 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 7.57 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.79 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=6.25, 3.51 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.98 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.42 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 410.0.

實例 6

N-[4-氯基-2-[(4-乙基-1-六氫吡啶基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

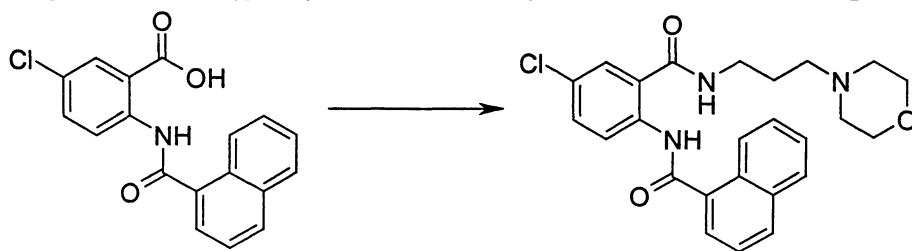


按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基

-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸(200.0 毫克, 0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克, 0.68 毫莫耳)及1-乙基六氫吡啶(192 微升, 1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC, 使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化, 然後凍乾, 以提供標題化合物, 為其相應之 TFA 鹽(64 毫克, 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.16 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.58 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.04 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 10.68 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 422.1.

實例 7

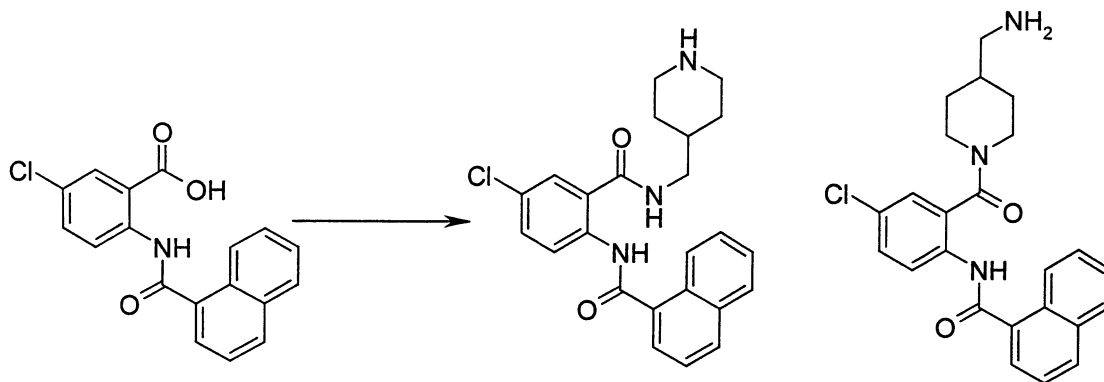
N-[4-氯基-2-[[[3-(4-嗎福啉基)丙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照實例 1 中步驟 A 之程序, 使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸(200.0 毫克, 0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克, 0.68 毫莫耳)及 4-嗎福啉丙胺(178 微升, 1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC, 使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化, 然後凍乾, 以提供標題化合物, 為其相應之 TFA 鹽(45 毫克, 13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.80 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.81 (dd, J=7.42, 1.56 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.49 (d, J=8.79 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 452.1.

實例 8 與 9

N-[4-氯基-2-[[4-六氫吡啶基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯
 胺與N-[2-[[4-(胺基甲基)-1-六氫吡啶基]羰基]-4-氯苯基]-1-萘
 羧醯胺



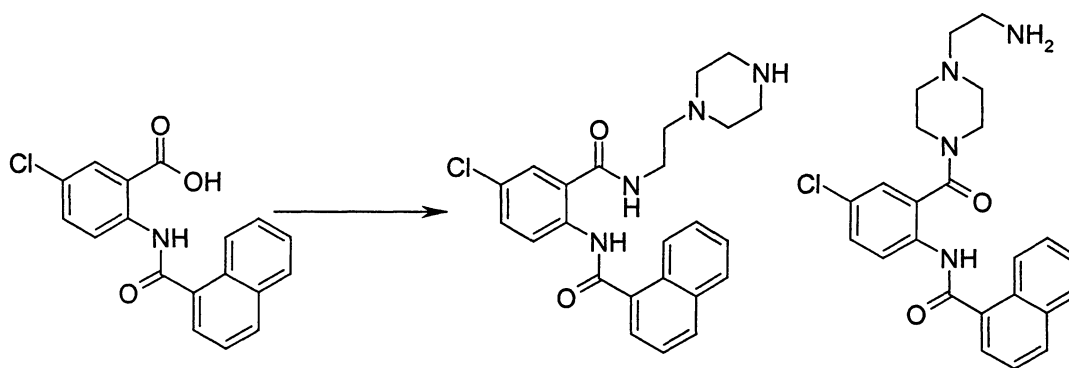
按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸 (200.0 毫克，0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克，0.68 毫莫耳) 及 4-(胺基甲基)六氫吡啶 (139 毫克，1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化，然後凍乾，以提供下列兩種化合物：

- a). N-[4-氯基-2-[[4-六氫吡啶基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺，為其相應之 TFA 鹽 (25 毫克，8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.24 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.74 (d, J=8.40 Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.65 (dd, J=8.88, 2.44 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.34 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=6.05, 3.32 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H) 8.39 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.87 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 422.1.
- b). N-[2-[[4-(胺基甲基)-1-六氫吡啶基]羰基]-4-氯苯基]-1-萘羧醯胺，為其相應之 TFA 鹽 (32 毫克，10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.25 (m, 4H), 1.61 (s, 2H), 1.74 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 4.39

(s, 2H), 7.38 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.42 (s, 1H). MS (ESI) ($M+H$)⁺ 422.1.

實例 10 與 11

N-[2-[[4-(2-胺基乙基)-1-六氫吡啶基]羰基]-4-氯苯基]-1-萘羧醯胺與 N-[4-氯基-2-[[[2-(1-六氫吡啶基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-氯基-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸 (200.0 毫克，0.61 毫莫耳)、HATU (257.0 毫克，0.68 毫莫耳) 及 1-(2-胺基乙基)六氫吡啶 (160 微升，1.22 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% CH_3CN/H_2O 純化，然後凍乾，以提供下列兩種二化合物：

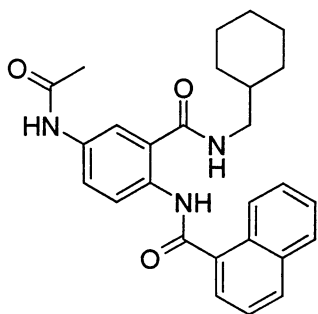
a). N-[2-[[4-(2-胺基乙基)-1-六氫吡啶基]羰基]-4-氯苯基]-1-萘羧醯胺，為其相應之 TFA 鹽 (19 毫克，6%)。¹H NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) δ 2.45 (m, 2H), 3.11 (m, 6H), 3.22 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.41 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.66 (dd, $J=7.03, 0.98$ Hz, 1H), 7.97 (m, 3H), 8.04 (d, $J=8.01$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=6.25, 3.32$ Hz, 1H), 10.64 (s, 1H). MS (ESI) ($M+H$)⁺ 437.1.

b) N-[4-氯基-2-[[[2-(1-六氫吡啶基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘

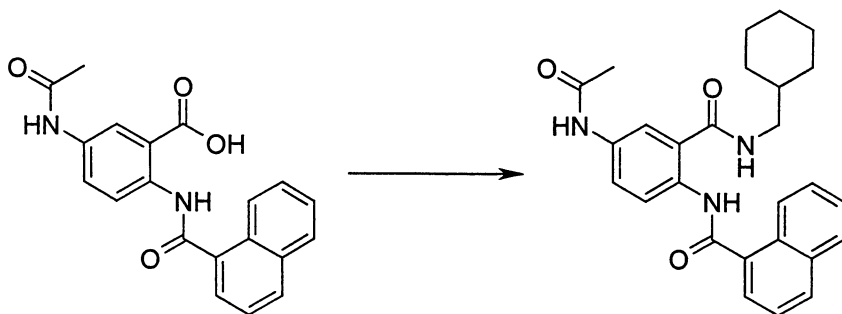
羧醯胺，為其相應之 TFA 鹽 (33 毫克，10%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2.44 (m, 2H), 3.22 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.08 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.99 (m, 2H), 11.81 (s, 1H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 437.1.

實例 12

N-[4-(乙醯胺基)-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



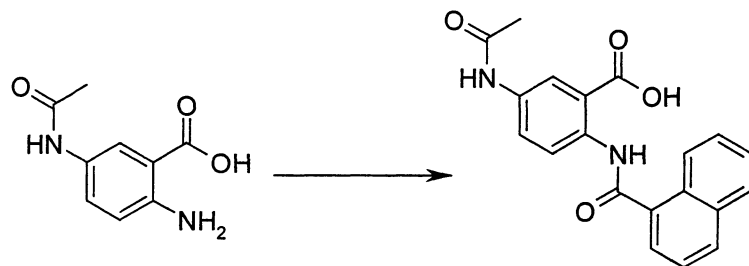
步驟 A. N-[4-(乙醯胺基)-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 5-(乙醯胺基)-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸 (1.55 毫莫耳，關於其製備可參閱步驟 B)、HATU (707.0 毫克，1.86 毫莫耳) 及環己基甲胺 (483 微升，3.1 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化，然後凍乾，以提供標題化合物 (36 毫克，5%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 0.83 (s, 2H), 1.07 (s, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.72 (m, 2H),

7.83 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.06 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.35 (d, $J=8.79$ Hz, 1H), 8.67 (t, $J=5.76$ Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).
MS (ESI) ($M+H$)⁺ 444.0.

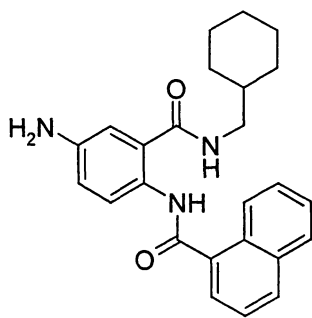
步驟 B. 5-(乙醯胺基)-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸



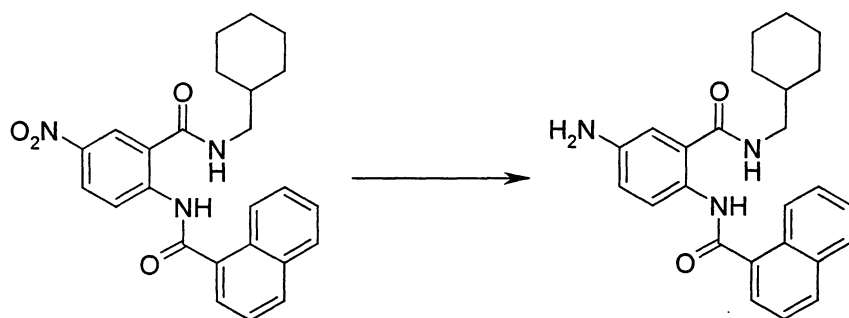
按照實例 1 中步驟 B 之程序，使用二氯甲烷(10 毫升)中之 5-(乙醯胺基)-2-胺基-苯甲酸(300 毫克，1.55 毫莫耳)、氯化 1-萘醯(310 微升，1.55 毫莫耳)及三乙胺(216 微升，1.55 毫莫耳)。將粗製 5-(乙醯胺基)-2-[(1-萘基羰基)胺基]-苯甲酸直接用於步驟 A。

實例 13

N-[4-胺基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

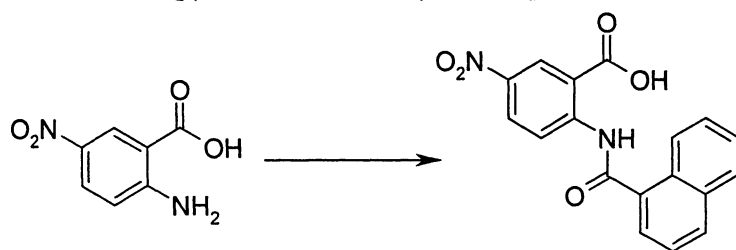


步驟 A. N-[4-胺基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



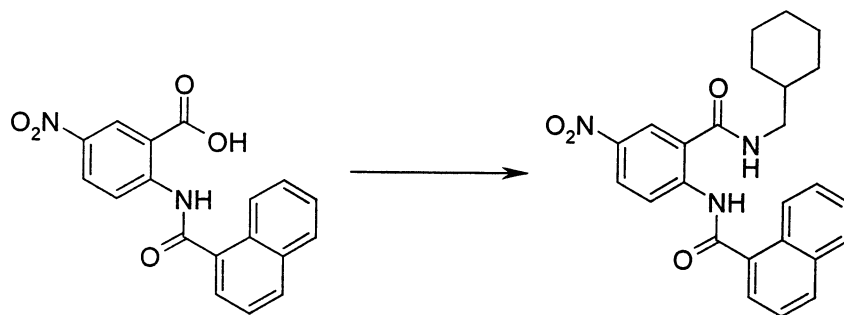
將鈀/碳(50毫克, 10%等級)添加至得自步驟C之N-[2-[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-硝基苯基]-1-萘羧醯胺在醋酸乙酯(30毫升)中之溶液內。將此懸浮液置於帕爾裝置中, 並於氬大氣下振盪3小時(40 psi)。然後, 使此懸浮液來到常壓, 並於矽藻土上過濾。使濾液在真空中濃縮。使產物藉由逆相 HPLC, 使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化, 然後凍乾, 以提供標題化合物(36毫克, 1.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.81 (m, 2H), 1.08 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.58 (m, 4H), 2.96 (t, J=6.35 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.71 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.19 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 402.2.

步驟B. 2-[(1-萘基羰基)胺基]-5-硝基-苯甲酸



按照實例1中步驟B之程序, 使用二氯甲烷(10毫升)中之5-硝基-2-胺基-苯甲酸(1.0毫克, 5.49毫莫耳)、氯化1-萘醯(1.1毫升, 5.49毫莫耳)及三乙胺(765微升, 5.49毫莫耳)。將粗製2-[(1-萘基羰基)胺基]-5-硝基-苯甲酸直接用於步驟C。

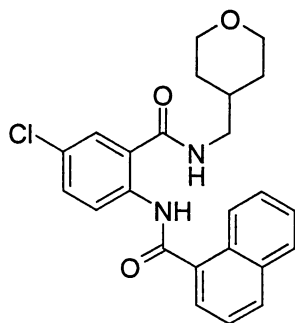
步驟 C. N-[2-[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-硝基苯基]-1-萘羧醯胺



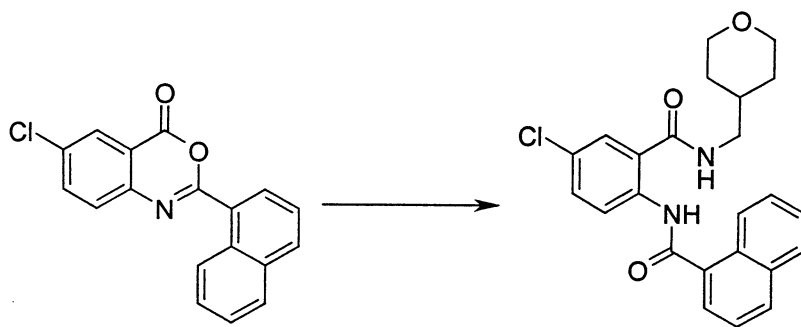
按照實例 1 中步驟 A 之程序，使用 DMF (5 毫升) 中之 2-[(1-萘基羰基)胺基]-5-硝基-苯甲酸 (5.49 毫莫耳)、HATU (2.3 克，6.05 毫莫耳) 及環己基甲胺 (1.43 毫升，11 毫莫耳)。使產物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% CH₃CN/H₂O 純化，然後直接用於步驟 A。

實例 14

N-[4-氯基-2-[[[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

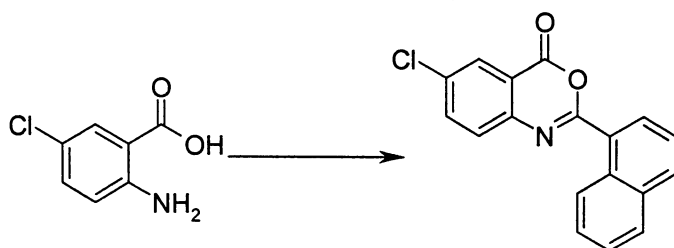


步驟 A. N-[4-氯基-2-[[[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



於室溫下，將4-胺基甲基四氫吡喃(75毫克，0.66毫莫耳)添加至6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮(100毫克，0.33毫莫耳，關於其製備可參閱步驟B)與二異丙基乙胺(0.5毫升)在DMF(2毫升)中之溶液內。於2小時後，以H₂O(10毫升)與乙醚(5毫升)使反應混合物淬滅。收集沉澱物，並在真空中乾燥，以提供標題化合物(130毫克，93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 11.49 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 423.0.

步驟B. 6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮

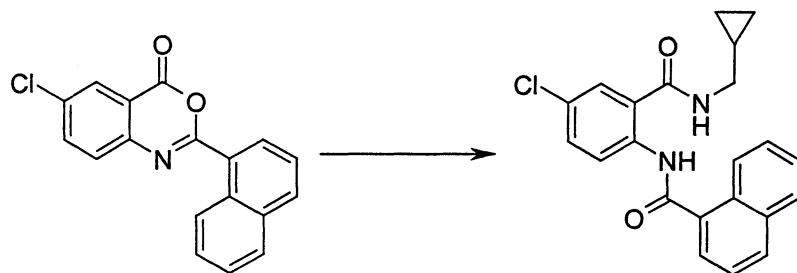


於室溫在0°C下，將CH₂Cl₂(2毫升)中之1-萘羧基氯(4.0克，21毫莫耳)添加至2-胺基5-氯苯甲酸(3.43克，20.0毫莫耳)與二異丙基乙胺(3毫升)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後在真空中縮合。使殘留物溶於無水DMF(30毫升)中，並接著添加二異丙基乙胺(3

毫升)與 HATU (8.4 克, 22 毫莫耳)。於室溫下在攪拌 1 小時後, 以冷水 (100 毫升) 在 0°C 下使反應淬滅。收集沉澱物, 並在真空中乾燥, 以提供標題化合物 (6.1 克, 99%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 308.0.

實例 15

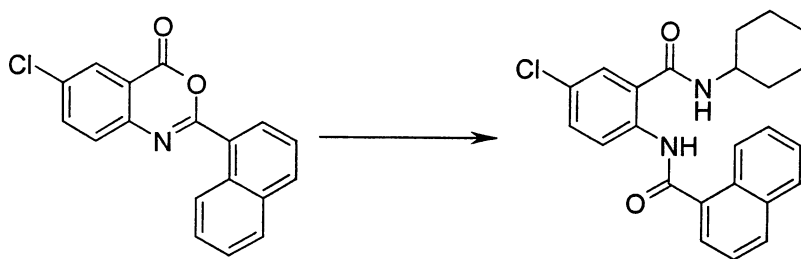
N-[4-氯基-2-[[(環丙基甲基) 胺基] 羰基] 苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克, 0.33 毫莫耳) 及環丙基甲胺 (71 毫克, 1.0 毫莫耳), 提供標題化合物 (64 毫克, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.24-0.27 (m, 2H), 0.55-0.59 (m, 2H), 0.98-1.08 (m, 1H), 3.22 (dd, J=7.23, 5.27 Hz, 2H), 6.31-6.36 (br. s., 1H), 7.51-7.59 (m, 5H), 7.85 (dd, J=7.22, 1.17 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.88-7.98 (d, J=8.20 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.88 (d, J=8.98 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 378.9; 對 C₂₂H₁₉ClN₂O₂ + 0.1 H₂O 之分析計算值: C, 69.42; H, 5.08; N, 7.36. 實測值: C, 69.42; H, 5.13; N, 7.36.

實例 16

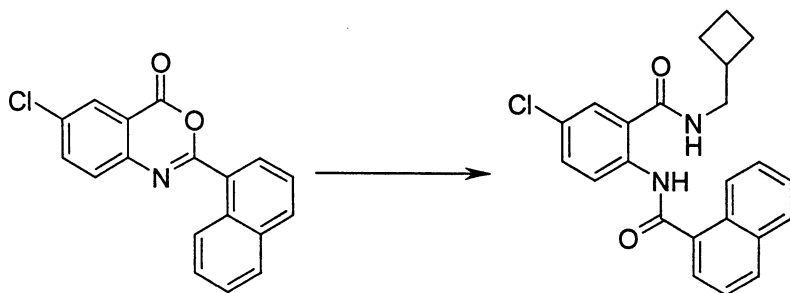
N-[4-氯基-2-[[(環己胺基) 羰基] 苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及環己胺 (99 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (103 毫克，79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.27 (m, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 6.07 (d, J=7.42 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.54 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.84 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=8.01, 1.17 Hz, 1H), 8.86 (d, J=8.79 Hz, 1H), 11.55-11.59 (br. s., 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 407.0; 對 C₂₄H₂₃ClN₂O₂ + 0.1 H₂O 之分析計算值：C, 70.53; H, 5.72; N, 6.85. 實測值：C, 70.69; H, 5.86; N, 6.79.

實例 17

N-[4-氯基-2-[(環丁基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

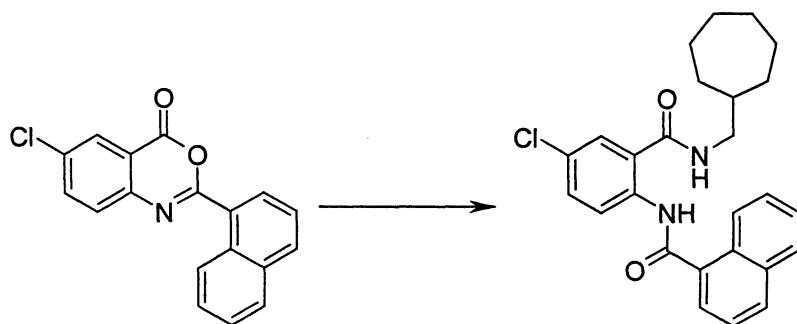


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及環丁基甲胺 (85 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物

(107 毫克, 85%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.76 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.39 (dd, $J=7.32$, 5.76 Hz, 2H), 6.15-6.22 (m, 1H), 7.45 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.84 (dd, $J=7.23$, 1.17 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=8.01$, 1.17 Hz, 1H), 8.87 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 11.55 (br. s., 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 393.0; 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2 + 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 69.99; H, 5.41; N, 7.10. 實測值: C, 70.09; H, 5.31; N, 7.02.

實例 18

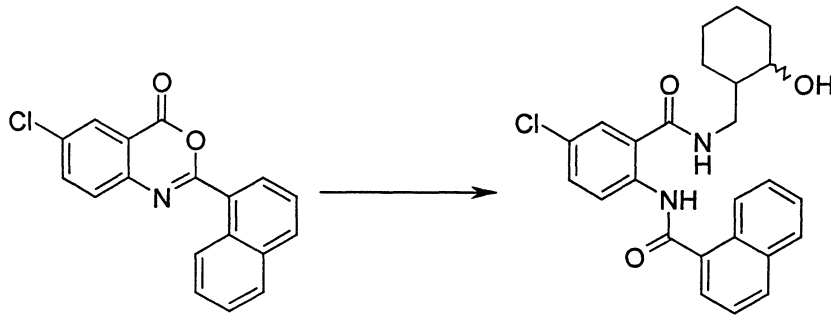
N-[4-氯基-2-[[[(環庚基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克, 0.33 毫莫耳) 及環庚烷甲胺 (127 毫克, 1.0 毫莫耳), 提供標題化合物 (128 毫克, 92%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.25 (m, 2H), 1.38-1.78 (m, 1H), 3.22 (t, $J=6.25$ Hz, 2H), 6.7-6.30 (m, 1H), 7.46 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.83 (dd, $J=7.03$, 1.17 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.87 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 11.53 (br. s., 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 435.0; 對 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 + 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 71.50; H, 6.28; N, 6.41. 實測值: C, 71.39; H, 6.25; N, 6.36.

實例 19

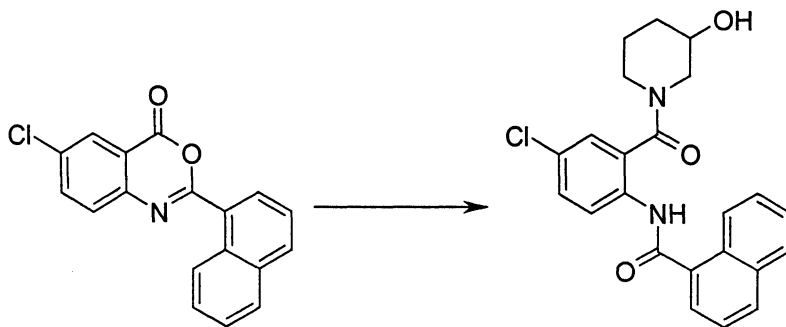
N-[4-氯基-2-[[[(2-羥基環己基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 2-(胺基甲基)-環己醇 (129 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (80 毫克，57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.36 (m, 1H), 1.46-1.67 (m, 8H), 1.81-1.91 (m, 1H), 3.39 (d, 5.86 Hz, 2H), 6.67-6.70 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.82 (dd, J=7.13, 1.27 Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.86-8.89 (m, 1H), 11.54-11.58 (br s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 473.0; 對 C₂₅H₂₅ClN₂O₃ + 0.1 H₂O + 0.1 CH₃OH 之分析計算值：C, 68.22；H, 5.84；N, 6.34. 實測值：C, 68.28；H, 5.75；N, 6.36.

實例 20

N-[4-氯基-2-[(3-羥基-1-六氫吡啶基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

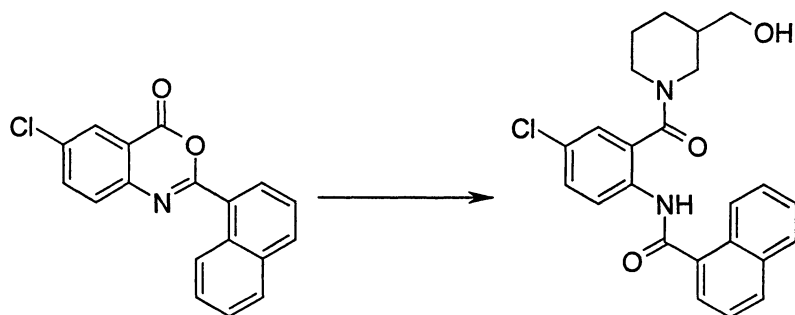


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫

升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮(100毫克, 0.33毫莫耳)及3-羥基六氫吡咩(101毫克, 1.0毫莫耳), 提供標題化合物(104毫克, 79%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43-1.55 (m, 1H), 1.63-1.93 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 1H), 3.31-3.54 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.73 (d, $J=6.64$ Hz, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.95 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.62$ Hz, 1H), 9.29-7.40 (br. s., 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 409.0; 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 67.27; H, 5.20; N, 6.82. 實測值: C, 67.18; H, 5.20; N, 6.75.

實例 21

N-[4-氯基-2-[[3-(羥甲基)-1-六氫吡咩基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

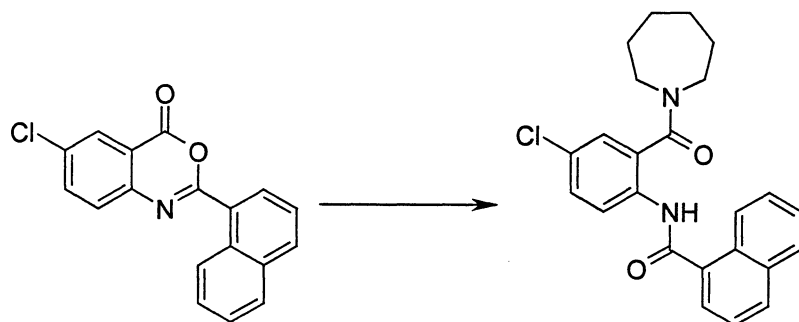


按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺(0.5毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮(100毫克, 0.33毫莫耳)及3-六氫吡咩甲醇(115毫克, 1.0毫莫耳), 提供標題化合物(124毫克, 92%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.87 (m, 8H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 7.25 (d, $J=2.54$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.79, 2.34$ Hz, 1H), 7.44-7.60 (m, 4H), 7.76 (dd, $J=7.13, 0.88$ Hz, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 8.46-8.48 (br s, 1H), 9.41 (br. s., 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 423.0; 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 之分析計算

值：C, 67.87；H, 5.51；N, 6.60. 實測值：C, 67.85；H, 5.47；N, 6.51.

實例 22

N-[4-氯基-2-[(六氫-1H-一氮七園烯-1-基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

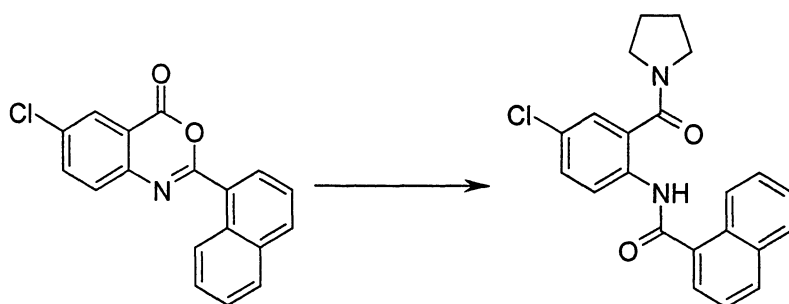


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及六氫-1H-一氮七園烯 (99 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (61 毫克，47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.58 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 4H), 3.49 (t, $J=6.15$ Hz, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 7.27 (d, $J=2.15$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.79, 2.34$ Hz, 1H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.74 (dd, $J=7.13, 1.27$ Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 8.44-8.48 (m, 2H), 9.20 (br s, 1H)；MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 407.0；

對 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2 + 0.1 \text{CH}_3\text{OH}$ 之分析計算值：C, 70.58；H, 5.75；N, 6.83. 實測值：C, 70.66；H, 5.50；N, 6.74.

實例 23

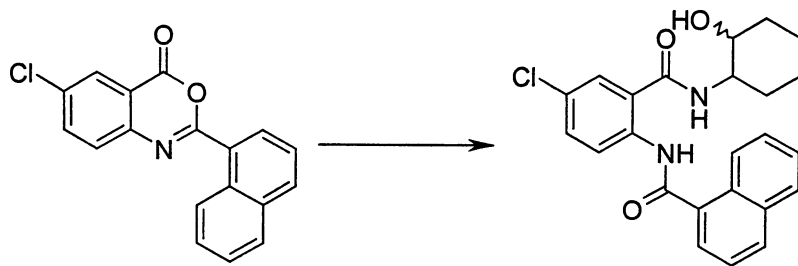
N-[4-氯基-2-(1-四氫吡咯基羰基)苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及四氫吡咯 (71 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (104 毫克，86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.86-1.99 (m, 4H), 3.54-3.61 (m, 4H), 7.40 (d, J=2.34 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.89, 2.44 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.81 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.40 Hz, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.59 (d, J=8.98 Hz, 1H), 10.15-10.22 (br s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 379.0; 對 C₂₂H₁₉ClN₂O₂ + 0.2 H₂O 之分析計算值：C, 69.09; H, 5.11; N, 7.32. 實測值：C, 69.16; H, 5.02; N, 7.27.

實例 24

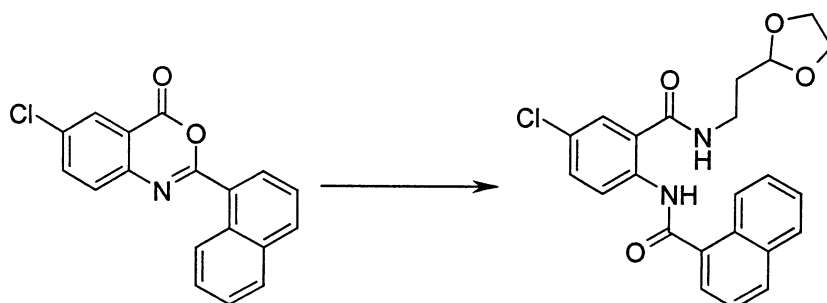
N-[4-氯基-2-[(2-羥基環己基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮 (150 毫克，0.49 毫莫耳) 及 2-胺基環己醇 (115 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (166 毫克，80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (m, 8H), 4.01 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.84 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 11.61 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 423.1.

實例 25

N-[4-氯基-2-[[[2-(1,3-二氧伍園-2-基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

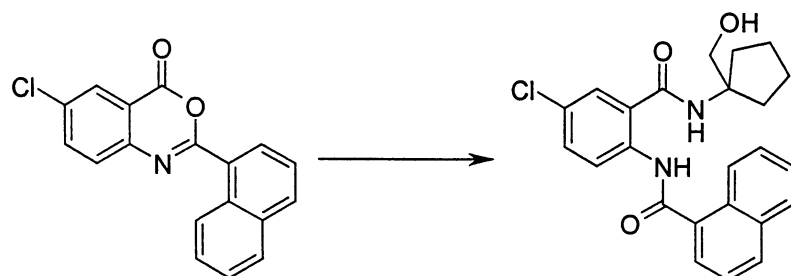


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并吡咯-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 2-(2-胺基乙基)-1,3-二氧伍園 (79 毫克，0.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (131 毫克，94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.88 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 11.72 (brs, 1H)；

MS (ESI) (M+H)⁺ 425.1.

實例 26

N-[4-氯基-2-[[[1-(羥甲基)環戊基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

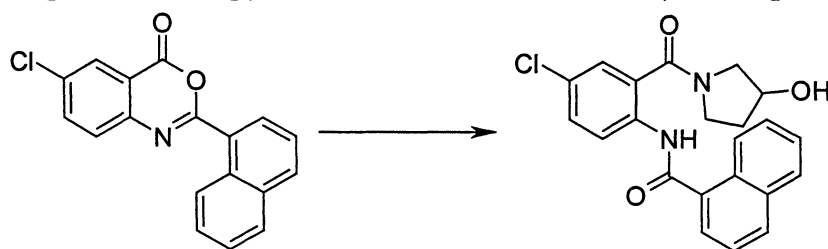


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并吡咯-4-酮 (100 毫克，0.33 毫

莫耳)及1-胺基-1-環戊烷甲醇(78毫克, 0.66毫莫耳), 提供標題化合物(75毫克, 54%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 3.37 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 6.26 (brs, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.78 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.18 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 423.1.

實例 27

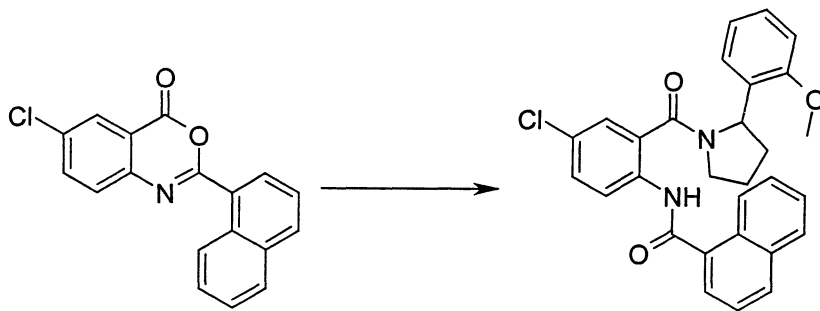
N-[4-氯基-2-[(3-羥基-1-四氫吡咯基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺(0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮(100 毫克, 0.33 毫莫耳)及 3-四氫吡咯醇(53 毫克, 0.66 毫莫耳), 提供標題化合物(45 毫克, 35%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.78 (m, 1H), 7.895 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.28-8.48 (m, 2H), 9.81-10.03 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 395.0.

實例 28

N-[4-氯基-2-[[2-(2-甲氧基苯基)-1-四氫吡咯基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

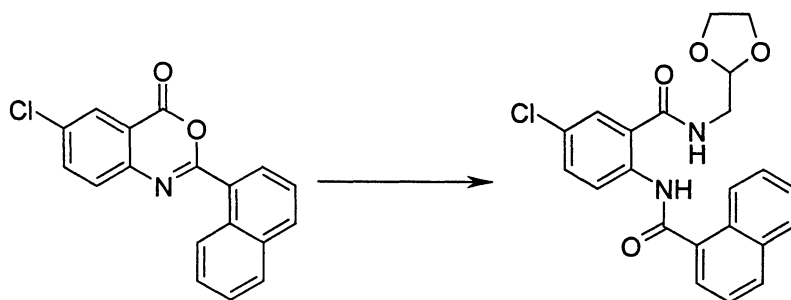


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 2-(2-甲氧基)-四氫吡咯 (117 毫克，0.66 毫莫耳)，以提供標題化合物 (52 毫克，33%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.66-3.83 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.67-8.00 (m, 12H), 8.52 (m, 2H), 9.68-10.04 (m, 1H) ;

MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 485.0.

實例 29

N-[4-氯基-2-[[1,3-二氧五環-2-基甲基)胺基]羰基]萘基]-1-萘羧
醯胺

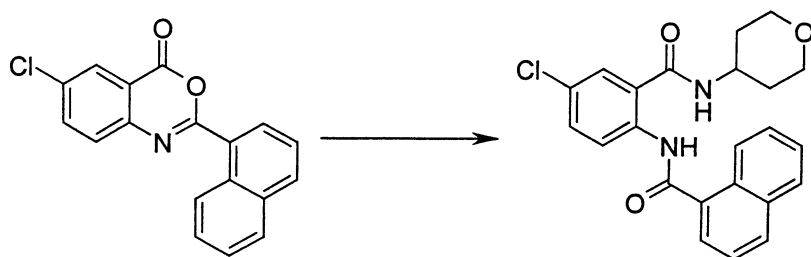


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 1,3-二氧五環-2-甲胺 (68 毫克，0.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (98 毫克，72%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.98 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 1H), 7.46

(s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.83 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.50 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 411.1.

實例 30

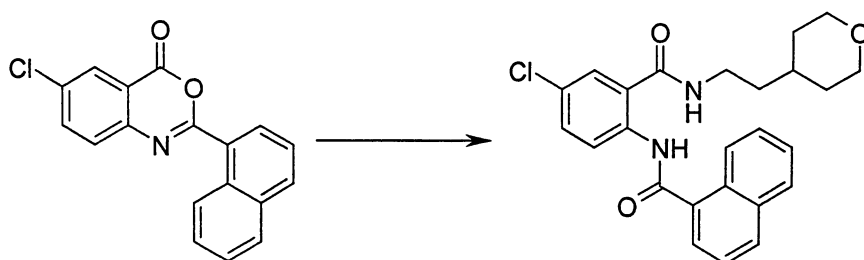
N-[4-氯基-2-[[[(四氫-2H-呋喃-4-基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 4-胺基四氫呋喃 (67 毫克，0.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (116 毫克，86%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 3.47 (dd, J=11.6, 9.6 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 6.04 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.84 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.51 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 409.0.

實例 31

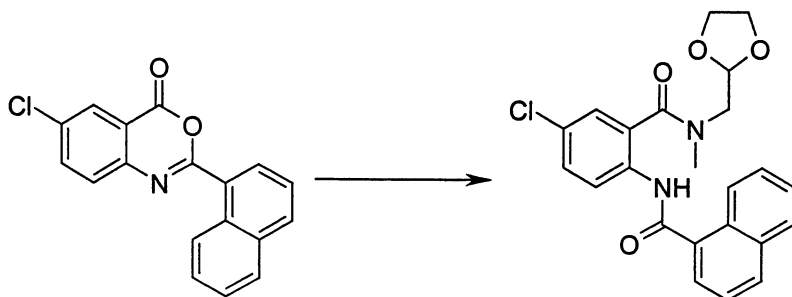
N-[4-氯基-2-[[[2-(四氫-2H-呋喃-4-基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 4-(胺基乙基)四氫吡喃 (86 毫克，0.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (119 毫克，83%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (m, 2H), 1.59 (m, 5H), 3.31 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.84 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 11.51 (brs, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 437.0.

實例 32

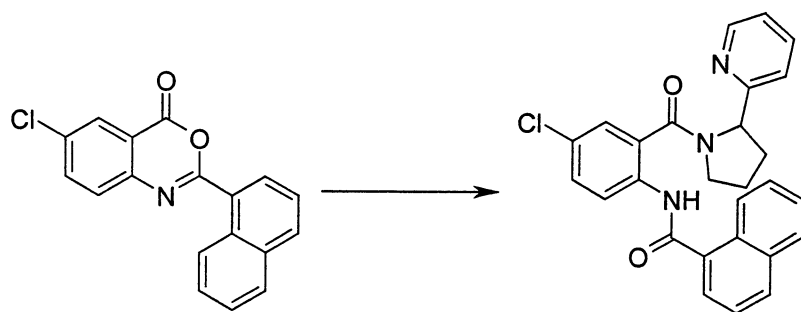
N-[4-氯基-2-[[[(1,3-二氧伍園-2-基甲基)甲胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 N-甲基-1,3-二氧伍園-2-甲胺 (78 毫克，0.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (68 毫克，49%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.13 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.43 (m, 2H), 9.15 (m, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 425.0.

實例 33

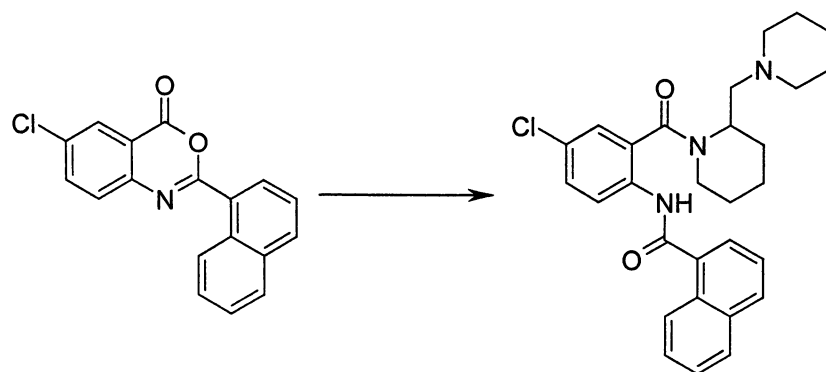
N-[4-氯基-2-[[2-(2-吡啶基)-1-四氫吡咯基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及 2-(2-四氫吡咯基)-吡啶 (98 毫克，0.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (68 毫克，45%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.93 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 10.12 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 456.0.

實例 34

N-[4-氯基-2-[[2-(1-六氫吡啶基甲基)-1-六氫吡啶基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

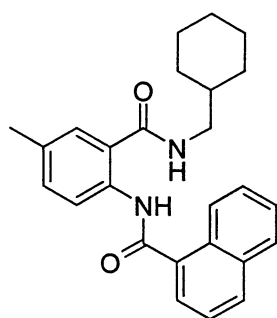


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫

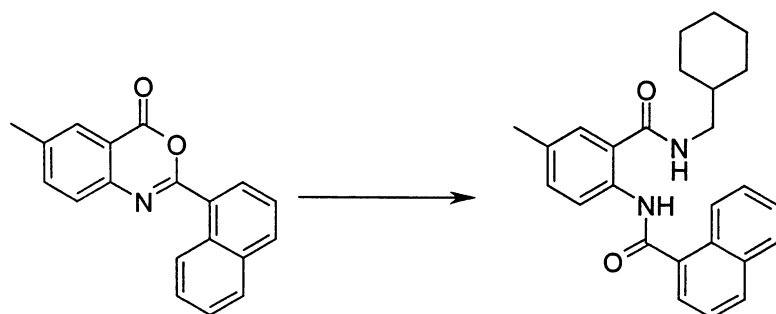
莫耳)及1-(2-六氫吡啶基甲基)-六氫吡啶(120毫克, 0.66毫莫耳), 提供標題化合物(70毫克, 43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0-5.0 (m, 21H), 7.38 (brs, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.78 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.48 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 490.0.

實例 35

N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-甲基苯基]-1-萘羧醯胺



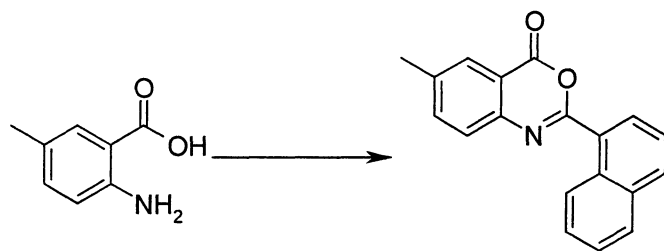
步驟 A. N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-甲基苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺(0.5 毫升)、6-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并吡咯-4-酮(80 毫克, 0.28 毫莫耳)及環己基甲胺(150 毫克, 1.3 毫莫耳), 提供標題化合物(105 毫克, 94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 11.50 (brs, 1H);

MS (ESI) (M+H)⁺ 401.0.

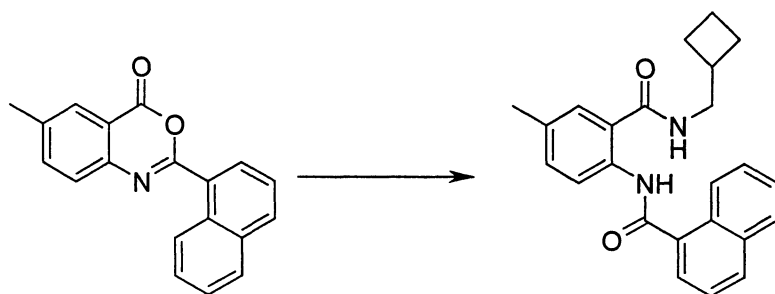
步驟 B. 6-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮



按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-氨基 5-甲基苯甲酸 (760 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羰基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.40 克，98%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 288.1.

實例 36

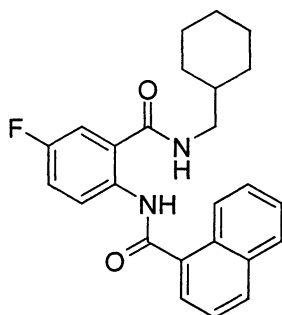
N-[2-[[環丁基甲基)胺基]羰基]-4-甲基苯基]-1-萘羧醯胺



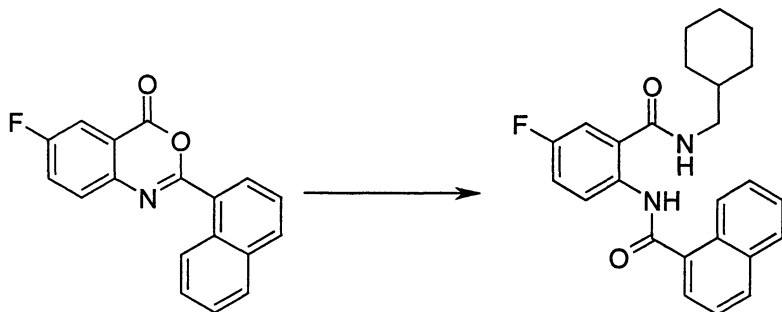
按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮 (80 毫克，0.28 毫莫耳) 及環丁基甲胺 (85 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (68 毫克，65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 11.51 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 373.0.

實例 37

N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-氟苯基]-1-萘羧醯胺



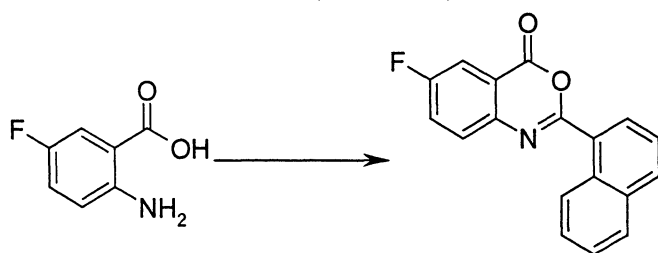
步驟 A. N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-氟苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氟基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (80 毫克，0.28 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克，1.3 毫莫耳)，提供標題化合物 (106 毫克，93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.87 (dd, J=9.2, 5.2 Hz, 1H), 11.40 (brs, 1H) ;

MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0.

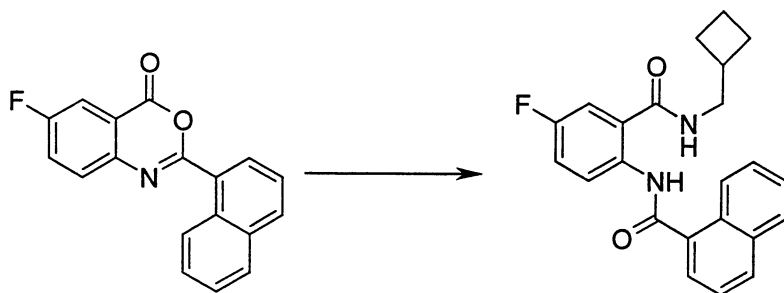
步驟 B. 6-氟基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮



按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-胺基 5-氟苯甲酸 (778 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羰基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.44 克，99%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 292.1。

實例 38

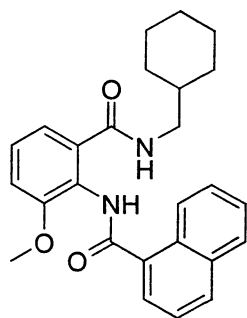
N-[2-[[(環丁基甲基) 胺基] 羰基]-4-氟苯基]-1-萘羧醯胺



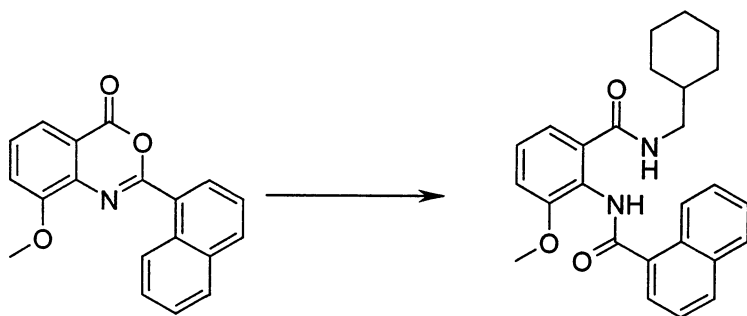
按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6-氟基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁吩-4-酮 (60 毫克，0.206 毫莫耳) 及環丁基甲胺 (85 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (77 毫克，99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.84 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.81 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 11.41 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 377.0。

實例 39

N-[2-[[(環己基甲基) 胺基] 羰基]-6-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺

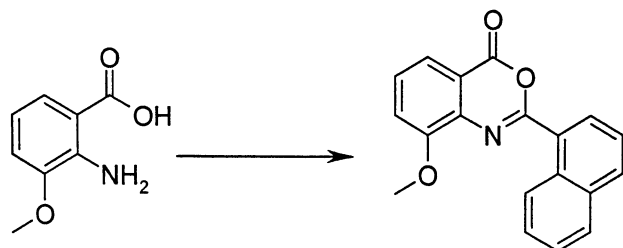


步驟 A. N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-6-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、8-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (80 毫克，0.264 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克，1.3 毫莫耳)，提供標題化合物 (92 毫克，84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.43 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.54 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 417.0.

步驟 B. 8-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮

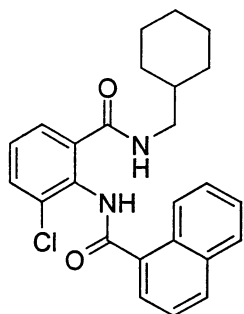


按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-胺基-3-甲氧基-苯甲酸 (835 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羧

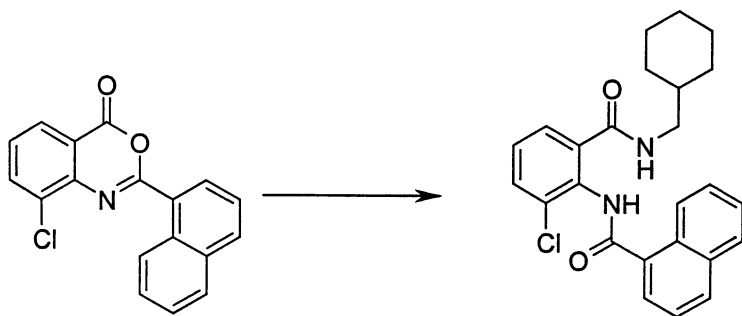
基氯 (1.05 克, 5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克, 5.5 毫莫耳), 提供標題化合物 (1.49 克, 98%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 304.1.

實例 40

N-[2-氯基-6-[[(環己基甲基) 胺基] 羰基] 苯基]-1-萘羧醯胺

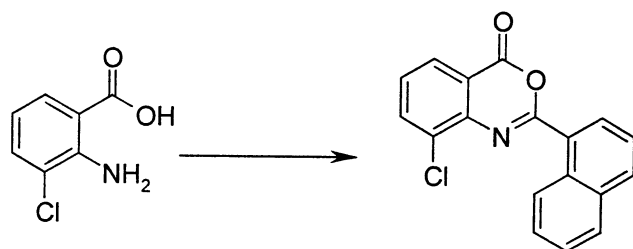


步驟 A. N-[2-氯基-6-[[(環己基甲基) 胺基] 羰基] 苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、8-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克, 0.33 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克, 1.3 毫莫耳), 提供標題化合物 (34 毫克, 25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 3.26 (t, J=6.4 Hz, 2H), 6.34 (brs, 1H), 7.31 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 421.0.

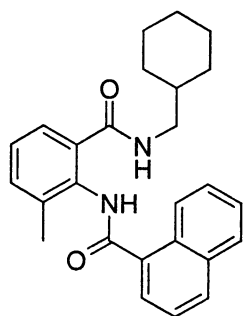
步驟 B. 8-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮



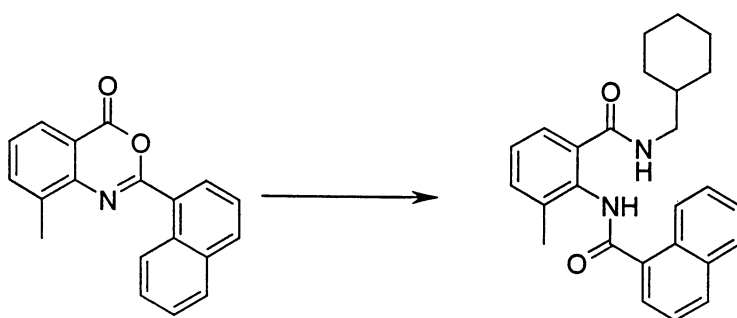
按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-氨基-3-氯苯甲酸 (855 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羧基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.53 克，99%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 308.0。

實例 41

N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-6-甲基苯基]-1-萘羧醯胺



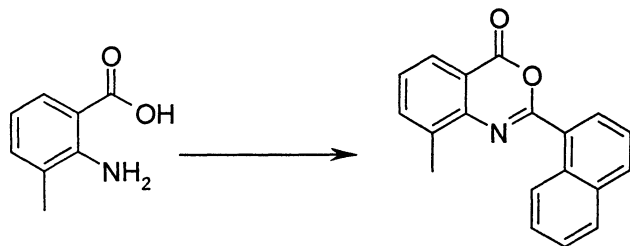
步驟 A. N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-6-甲基苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、8-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮 (100 毫克，0.35 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克，1.3 毫莫耳)，提供標題化合物 (105 毫克，75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (m, 2H), 1.16 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 3.25 (t, J=6.4 Hz, 2H),

6.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 9.40 (s, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 401.0.

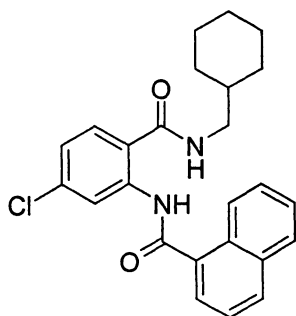
步驟 B. 8-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮



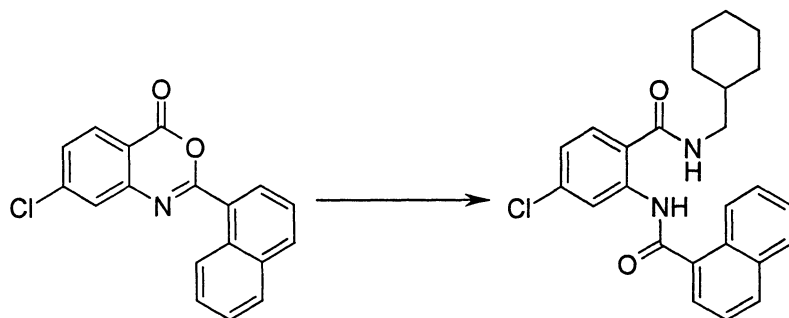
按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-氨基-3-甲基苯甲酸 (760 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羧基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.39 克，97%)。MS (ESI) ($M+H$)⁺ 288.1.

實例 42

N-[5-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



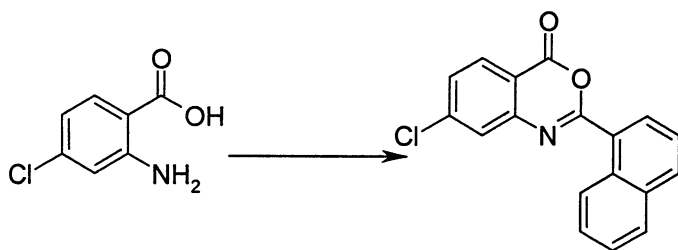
步驟 A. N-[5-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫

升)、7-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮(100毫克, 0.33毫莫耳)及環己基甲胺(150毫克, 1.3毫莫耳), 提供標題化合物(76毫克, 55%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=8.4, 1.28$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 11.81 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 421.0.

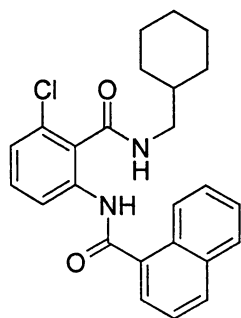
步驟 B. 7-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘔咩-4-酮



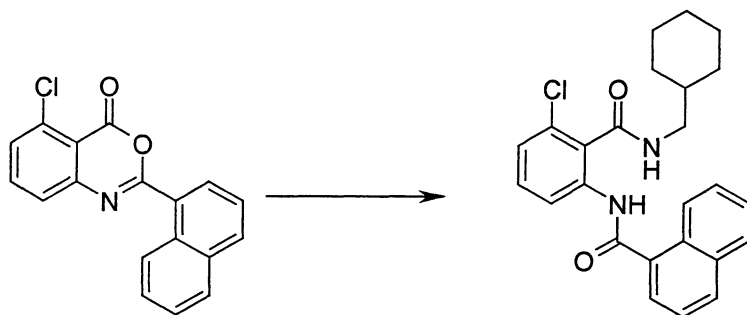
按照如實例 14 中步驟 B 之方法, 使用二異丙基乙胺(1毫升)、2-胺基-4-氯苯甲酸(855毫克, 5.0毫莫耳)、1-萘羰基氯(1.05克, 5.5毫莫耳)及與 HATU (2.1克, 5.5毫莫耳), 提供標題化合物(1.45克, 94%)。 MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 308.0.

實例 43

N-[3-氯基-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺

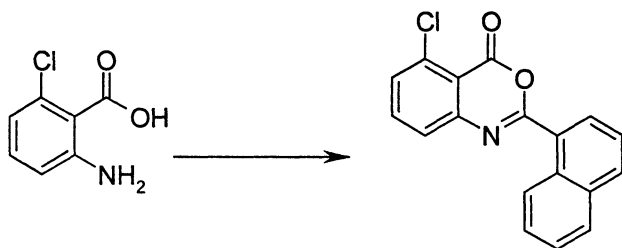


步驟 A. N-[3-氯基-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、5-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克，1.3 毫莫耳)，提供標題化合物 (128 毫克，92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.77 (dd, $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 9.73 (brs, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 421.0.

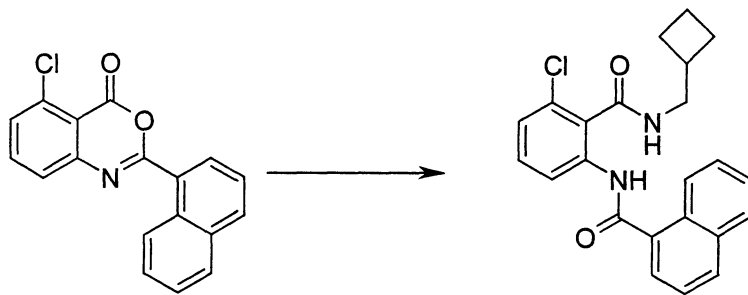
步驟 B. 5-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮



按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-氨基-6-氯苯甲酸 (855 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羰基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.50 克，98%)。MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 308.0.

實例 44

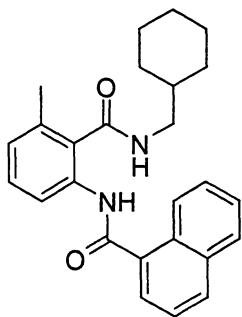
N-[3-氯基-2-[[環丁基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



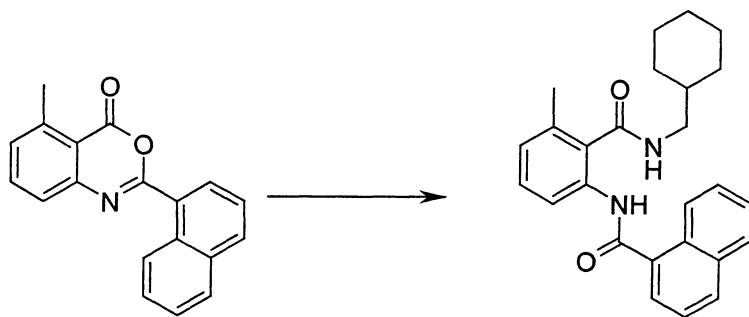
按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-氯基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并𪗇啉-4-酮 (716 毫克，2.33 毫莫耳) 與環丁基甲胺 (5.3 M，在 MeOH 中，0.88 毫升，4.66 毫莫耳)，提供標題化合物 (849 毫克，93%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (m, 2H) 1.86 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) 2.56 (m, 1H) 3.45 (dd, $J=7.23, 5.86$ Hz, 2H) 6.20 (m, 1H) 7.22 (dd, $J=8.01, 0.98$ Hz, 1H) 7.43 (t, $J=8.30$ Hz, 1H) 7.55 (m, 3H) 7.78 (dd, $J=7.03, 1.17$ Hz, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.98 (d, $J=8.40$ Hz, 1H) 8.48 (m, 2H) 9.75 (s, 1H)；MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 393.0；對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 之分析計算值：C, 70.31；H, 5.39；N, 7.13. 實測值：C, 70.54；H, 5.62；N, 7.05.

實例 45

N-[2-[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲基苯基]-1-萘羧醯胺

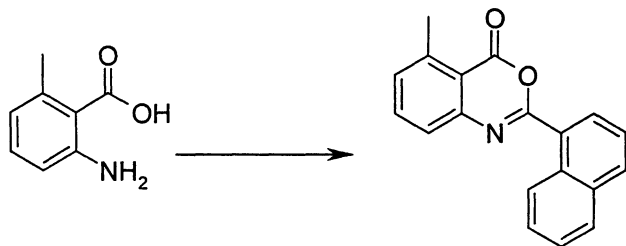


步驟 A. N-[2-[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲基苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、5-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.35 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克，1.3 毫莫耳)，提供標題化合物 (102 毫克，73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (m, 2H), 1.07 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.25 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.97 (brs, 1H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.74 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.93 (s, 1H) ; MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 401.0.

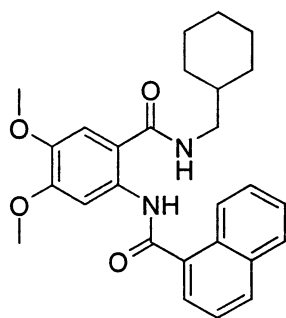
步驟 B. 5-甲基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮



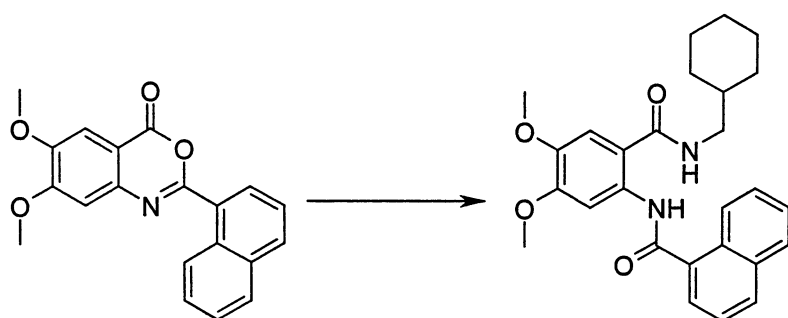
按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-氨基-6-甲基苯甲酸 (760 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羧基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.30 克，91%)。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 288.1.

實例 46

N-[2-[(環己基甲基)氨基]羰基]-4,5-二甲氧基苯基]-1-萘羧醯胺

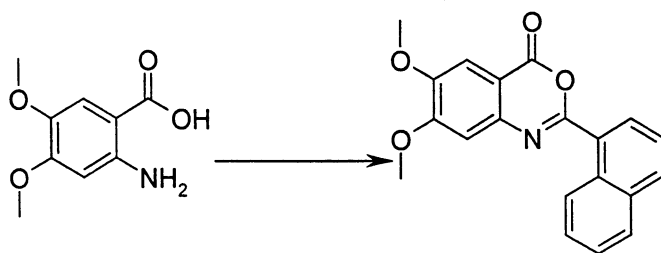


步驟 A. N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4,5-二甲氧基苯基]-1-萘
羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、6,7-二甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮 (100 毫克，0.30 毫莫耳) 及環己基甲胺 (150 毫克，1.3 毫莫耳)，提供標題化合物 (119 毫克，89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.23 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.09 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.86 (dd, J=6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.88 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 447.0.

步驟 B. 6,7-二甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮

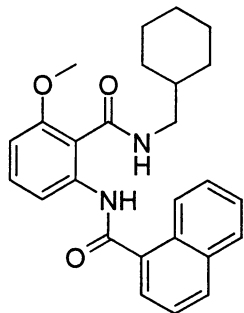


按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫

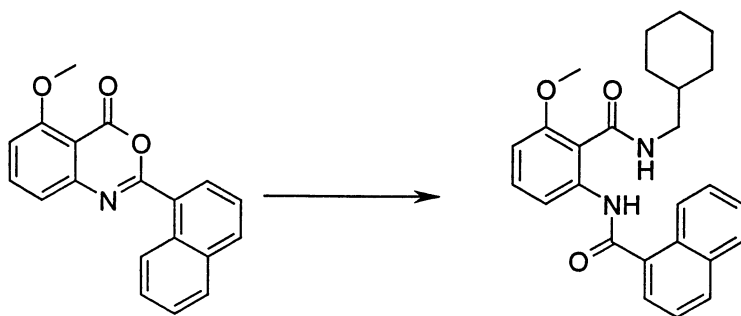
升)、2-氨基 4,5-二甲氧基-苯甲酸(990 毫克, 5.0 毫莫耳)、1-萘羧基氯(1.05 克, 5.5 毫莫耳)及 HATU(2.1 克, 5.5 毫莫耳), 提供標題化合物(1.28 克, 77%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 334.1.

實例 47

N-[2-[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺

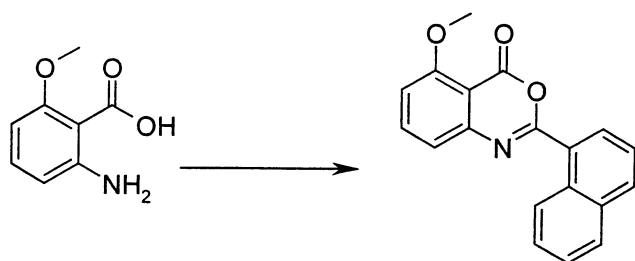


步驟 A. N-[2-[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺(0.5 毫升)、5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并𞞩-4-酮(303 毫克, 1.0 毫莫耳)及環己基甲胺(300 毫克, 2.6 毫莫耳), 提供標題化合物(350 毫克, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.23 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.78 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 417.0.

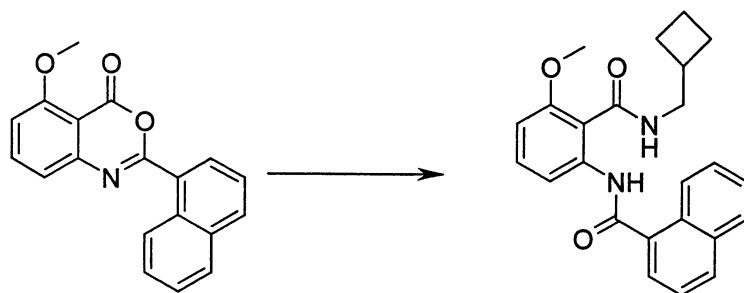
步驟 B. 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并𞞩-4-酮



按照如實例 14 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺 (1 毫升)、2-氨基-6-甲氧基-苯甲酸 (840 毫克，5.0 毫莫耳)、1-萘羧基氯 (1.05 克，5.5 毫莫耳) 及 HATU (2.1 克，5.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (1.33 克，88%)。MS (ESI) (M+H)⁺ 304.1.

實例 48

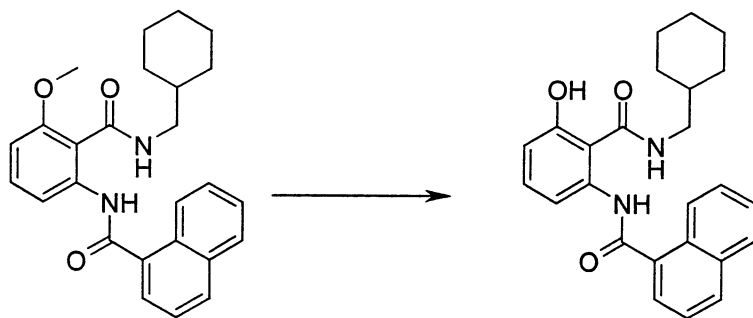
N-[2-[[環丁基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (0.5 毫升)、5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呿啶-4-酮 (61 毫克，0.2 毫莫耳) 及環丁基甲胺 (85 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (35 毫克，45%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.78 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 389.0.

實例 49

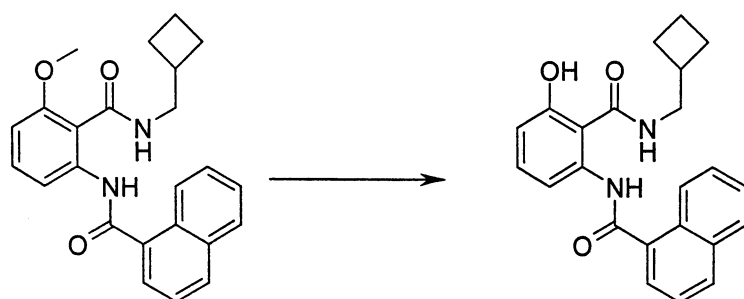
N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-3-羥苯基]-1-萘羧醯胺



於 0°C 下，將 BBr_3 (1 毫升) 添加至 N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺 (300.0 毫克，0.72 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (15 毫升) 溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後在真空中濃縮。使粗產物溶於 EtOAc 中，且以 1 M NH_4OH 水溶液、鹽水洗滌，並以無水 MgSO_4 脫水乾燥。於移除溶劑後，使殘留物藉由逆相 HPLC，使用 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 純化，然後凍乾，以提供標題化合物 (59 毫克，20%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (m, 2H), 1.12 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 3.17 (m, 2H), 6.66 (brs, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 12.08 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 403.0.

實例 50

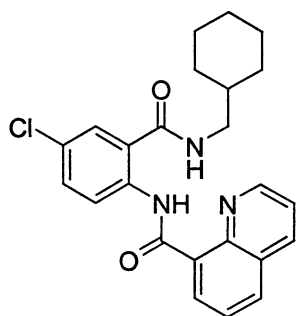
N-[2-[[[(環丁基甲基)胺基]羰基]-3-羥苯基]-1-萘羧醯胺



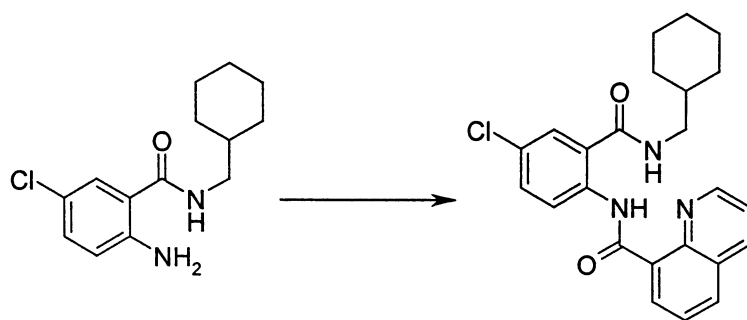
按照如實例 49 之方法，使用 N-[2-[[[(環丁基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺 (100.0 毫克，0.26 毫莫耳) 與 BBr₃ (1 毫升)，提供標題化合物 (22 毫克，23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.81 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 375.2.

實例 51

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-8-喹啉羧醯胺



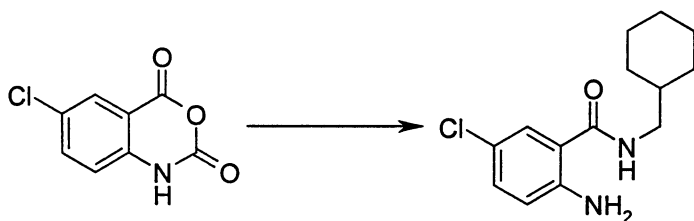
步驟 A. N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-8-喹啉羧醯胺



於 0°C 下，將二異丙基乙胺 (127 毫克，1.0 毫莫耳) 添加至 2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳，關於其製備可參閱步驟 B) 與 8-喹啉羧酸 (130 毫克，0.75 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內。於攪拌 20 分鐘後，添加

HATU (570 毫克, 1.5 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時, 然後以 H_2O (50 毫升) 使反應淬滅。收集沉澱物, 並在真空中乾燥, 以提供標題化合物 (88 毫克, 42%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 3.25 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 13.98 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 421.9.

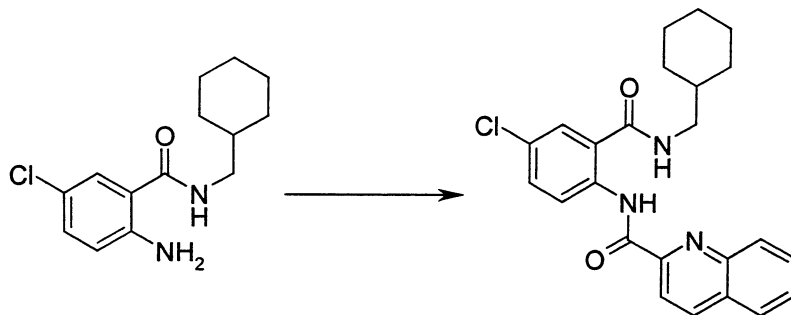
步驟 B. 2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺



於室溫下, 將環己基甲胺 (6.8 克, 60 毫莫耳) 添加至 5-氯基伊沙東 (isatonic) 酸酐 (6.0 克, 30 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (3.8 克, 30 毫莫耳) 在 DMF (50 毫升) 中之溶液內。2 小時後, 以 H_2O (100 毫升) 與乙醚 (50 毫升) 使反應混合物淬滅。收集沉澱物, 並在真空中乾燥, 以提供標題化合物 (7.0 克, 87%)。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 267.1.

實例 52

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基]胺基]羰基]苯基]-2-喹啉羧醯胺

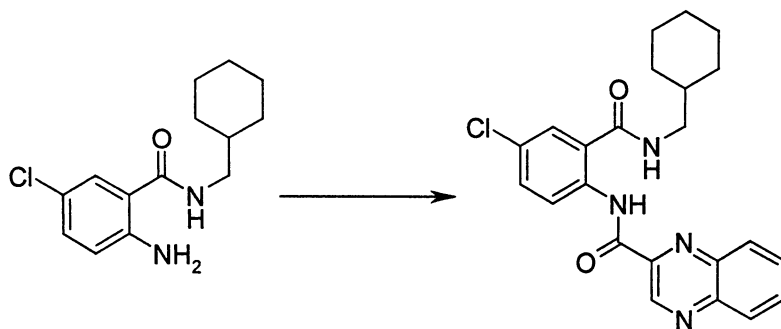


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (381 毫克，3.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (400 毫克，1.5 毫莫耳)、喹啉-2-羧酸 (346 毫克，2.0 毫莫耳) 及 HATU (760 毫克，2.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (380 毫克，60%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.35 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (dt, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.80 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 12.75 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 422.1.

實例 53

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-喹啉羧醯胺

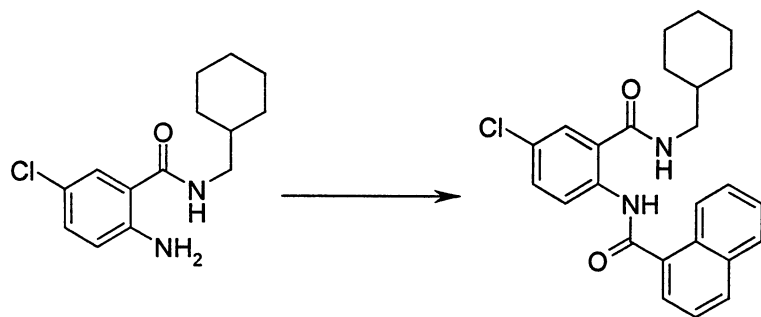


於 0°C 下，將氯化 2-喹啉醯 (148 毫克，0.75 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.5 毫升) 中之溶液，添加至二異丙基乙胺 (127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物內。然後，將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，接著以 H_2O (20 毫升) 使反應淬滅。

收集沉澱物，並在真空中乾燥，以提供標題化合物(106毫克，50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.34 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.16 (brs, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.81 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.74 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 423.1.

實例 54

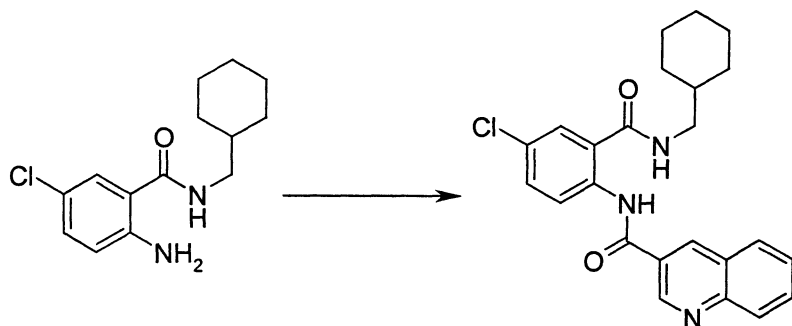
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(267 毫克，1.0 毫莫耳)及氯化 1-萘醯(296 毫克，1.5 毫莫耳)，提供標題化合物(178 毫克，43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.23 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.21 (brs, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.84 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.53 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 420.9.

實例 55

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-喹啉羧醯胺



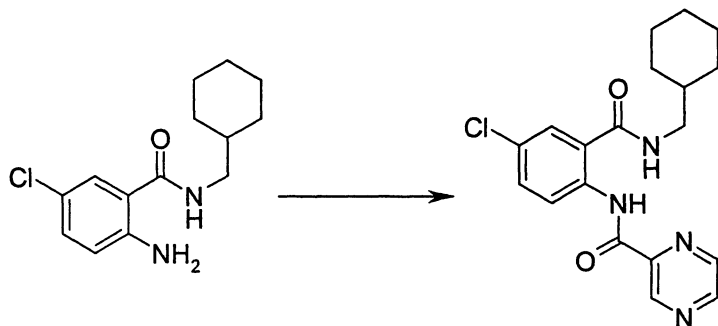
按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (187 毫克，0.7 毫莫耳)、3-喹啉羧酸 (173 毫克，1.0 毫莫耳) 及 HATU (380 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (25 毫克，8.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.30 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.26 (brs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.99 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.38 (brs, 1H);

MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 422.1.

實例 56

N-[4-氯基-2-[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-吡啶羧醯胺

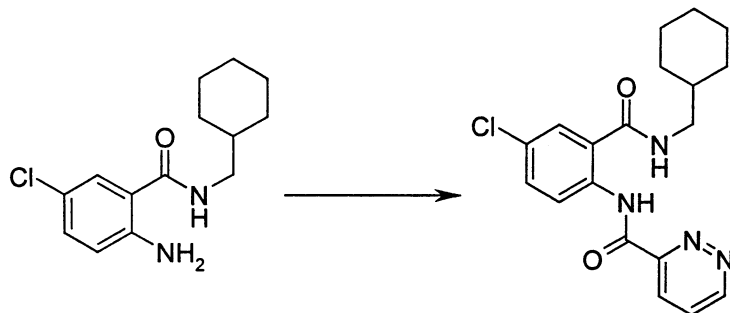


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳)、2-吡啶羧酸 (186 毫克，1.5 毫莫耳) 及 HATU (570 毫克，1.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (103 毫克，55%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.34 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.47 (s, 1H), 12.65 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 373.1.

實例 57

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-嗒吡羧醯胺



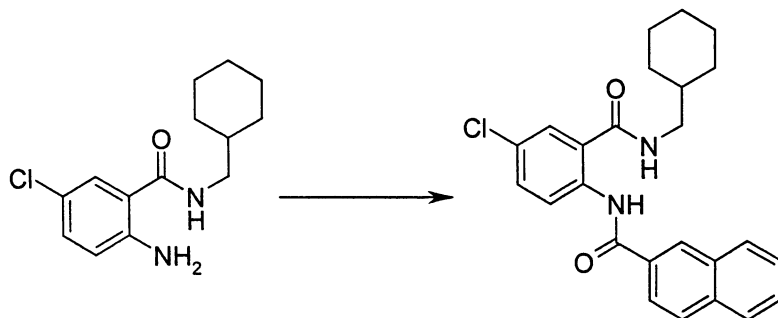
按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳)、3-嗒吡羧酸 (186 毫克，1.5 毫莫耳) 及 HATU (570 毫克，1.5 毫莫耳)，提供標題化合物 (105 毫克，56%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.74 (m, 6H), 3.35 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.20 (brs, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 8.36 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 13.06 (brs, 1H);

MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 373.1.

實例 58

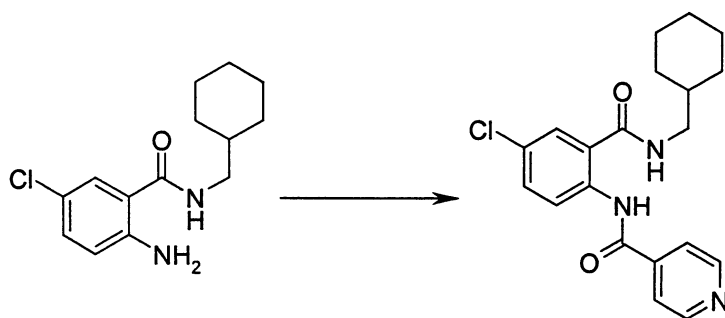
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-萘羧醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及氯化 2-萘醯(148 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(109 毫克，52%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.79 (m, 6H), 3.34 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.32 (brs, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.04 (m, 4H), 8.55 (s, 1H), 8.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 12.15 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 421.1.

實例 59

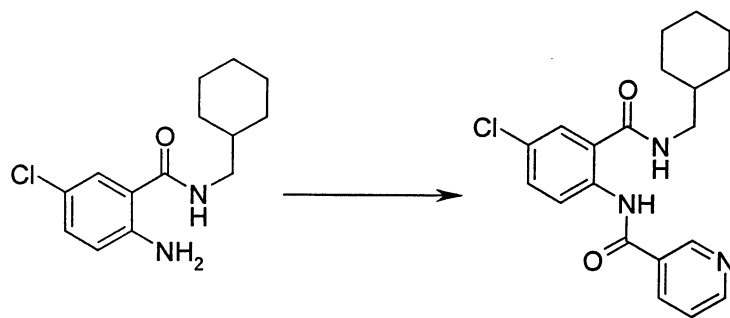
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-4-吡啶羧醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及氯化異菸鹼醯鹽酸鹽(135 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(27 毫克，14%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.74 (m, 6H), 3.29 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.28 (brs, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.81 (dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, 2H), 8.79 (m, 3H), 12.30 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 372.1.

實例 60

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-吡啶羧醯胺

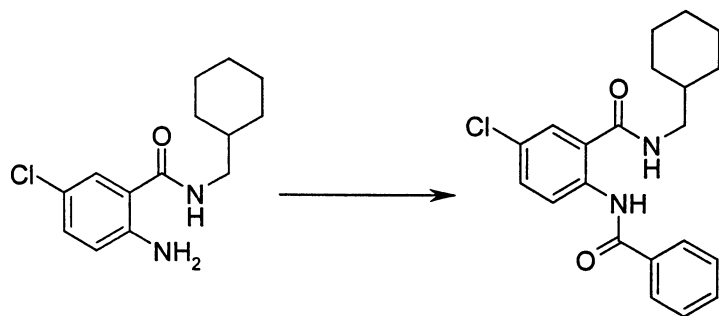


按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及氯化菸鹼醯鹽酸鹽(135 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(24 毫克，13%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.79 (m, 6H), 3.32 (t, J=6.4 Hz, 2H), 6.29 (brs, 1H), 7.48 (m, 3H), 8.28 (m, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 12.25 (brs, 1H) ;

MS (ESI) (M+H)⁺ 372.1.

實例 61

2-(苯甲醯胺基)-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺

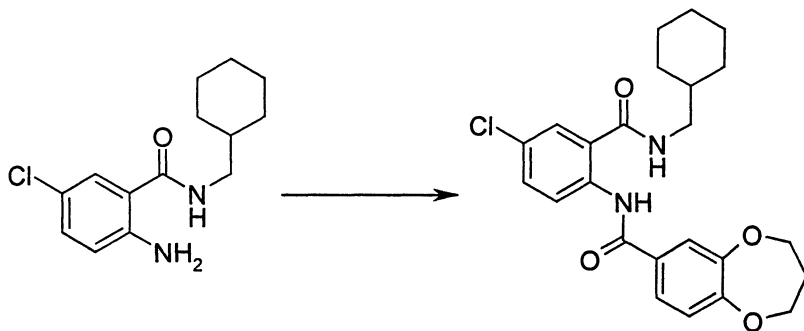


按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及氯化苯甲醯(105 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(75 毫克，41%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 3.32 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.50 (m, 5H), 8.02 (dd, J=6.8, 1.2 Hz, 2H), 8.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.96

(brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 371.1.

實例 62

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯-7-羧醯胺

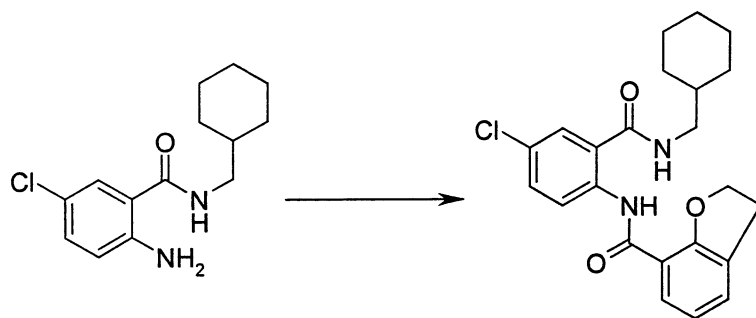


按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及 3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯-7-氯化碳醯(160 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(36 毫克，16%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 2.19 (m, 2H), 3.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.25 (m, 4H), 6.55 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.74 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 443.1.

實例 63

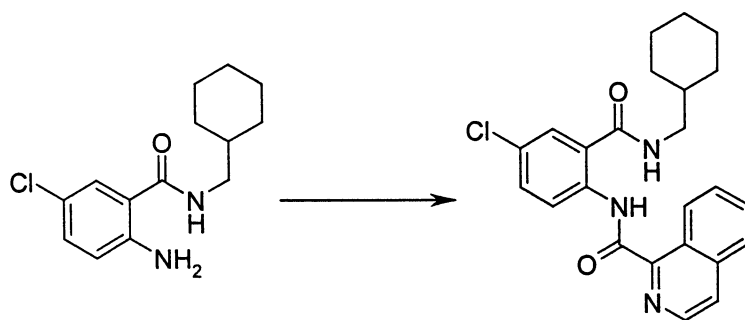
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二氫-7-苯并呋喃羧醯胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳)、2,3-二氫苯并呋喃-7-羧酸 (99 毫克，0.6 毫莫耳) 及 HATU (380 毫克，1.0 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (15 毫克，7%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 3.22 (m, 4H), 4.78 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 6.93 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.01 (brs, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 413.1.

實例 64

N-[4-氯基-2-[[環己基甲基]胺基]羰基]苯基]-1-異喹啉羧醯胺

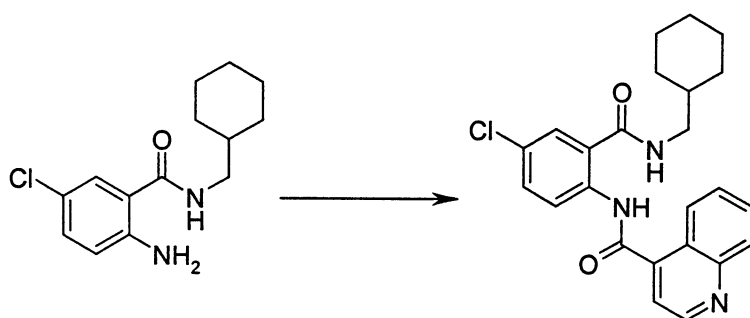


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳)、1-異喹啉羧酸 (173 毫克，1.0 毫莫耳) 及 HATU (380 毫克，1.0 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供

標題化合物 (28 毫克, 13%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 3.30 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.14 (brs, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 12.60 (brs, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 422.1.

實例 65

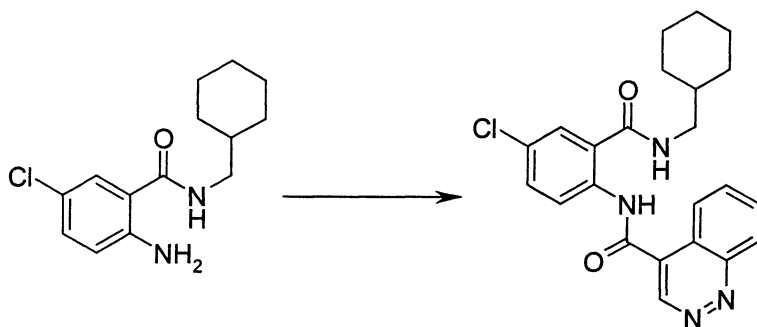
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-4-喹啉羧醯胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (127 毫克, 1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克, 0.5 毫莫耳)、4-喹啉羧酸 (173 毫克, 1.0 毫莫耳) 及 HATU (380 毫克, 1.0 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (20 毫克, 10%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.91 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 6H), 3.10 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.48 (m, 2H), 9.16 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 422.1.

實例 66

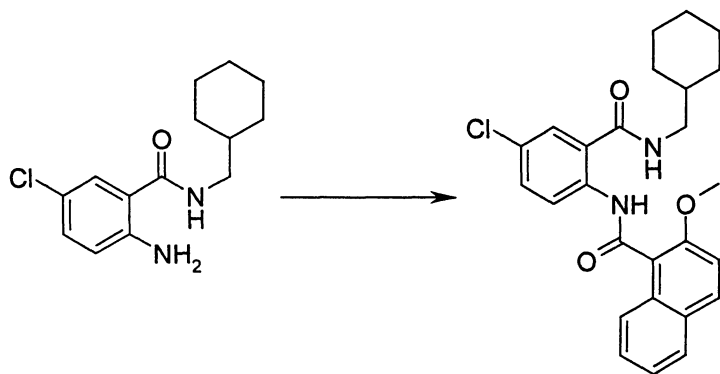
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-4-喹啉羧醯胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-氨基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳)、喹啉-4-羧酸 (174 毫克，1.0 毫莫耳) 及 HATU (380 毫克，1.0 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (25 毫克，12%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.66 (m, 6H), 3.14 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.51 (m, 3H), 9.52 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 423.1.

實例 67

N-[4-氯基-2-[[(環己基甲基) 胺基] 羰基] 苯基]-2-甲氧基-1-萘羧醯胺

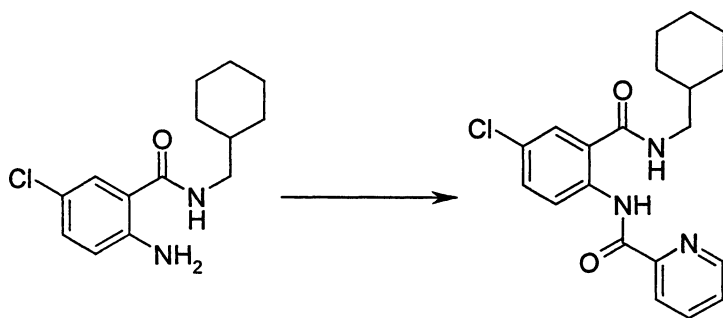


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-氨基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克，0.5 毫莫耳)、2-甲氧基-1-萘甲酸 (203 毫克，1.0 毫莫耳)

及 HATU (380 毫克, 1.0 毫莫耳), 藉由逆相 HPLC 純化後, 提供標題化合物 (12 毫克, 5%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.89 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.69 (m, 5H), 3.06 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.69 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 451.1.

實例 68

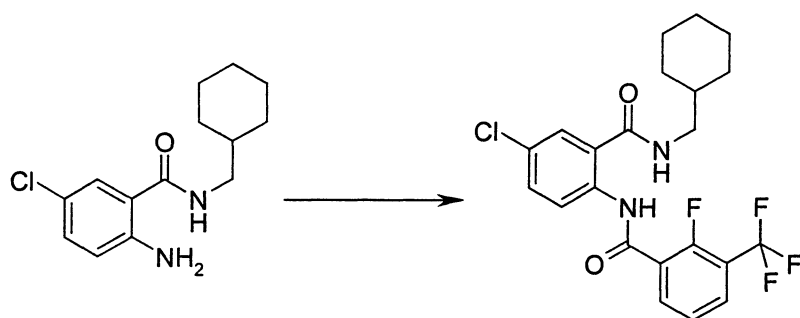
N-[4-氯基-2-[[環己基甲基]胺基]羰基]苯基]-2-吡啶羧醯胺



按照如實例 53 之方法, 使用二異丙基乙胺 (190 毫克, 1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (134 毫克, 0.5 毫莫耳) 及 2-吡啶羧基氯鹽酸鹽 (135 毫克, 0.75 毫莫耳), 提供標題化合物 (78 毫克, 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.13 (brs, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 8.22 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 12.57 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 372.1.

實例 69

N-[4-氯基-2-[[環己基甲基]胺基]羰基]苯基]-2-氯基-3-(三氟甲基)-苯甲醯胺

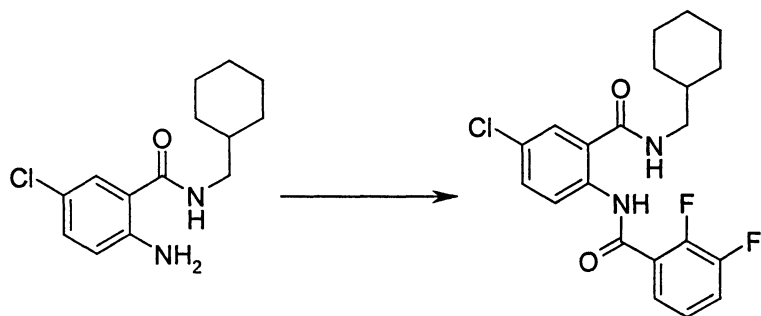


按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及 2-氟基-3-(三氟甲基)苯甲醯氯(177 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(84 毫克，37%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.77 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.39 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.69 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.64 (brs, 1H)；

MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 457.0.

實例 70

N-[4-氯基-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二氟-苯甲醯胺

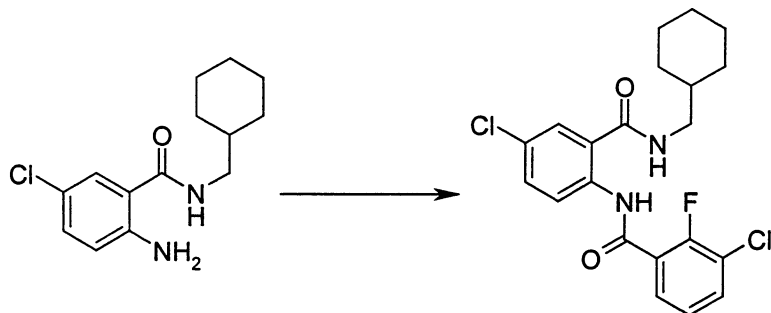


按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(190 毫克，1.5 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(134 毫克，0.5 毫莫耳)及 2,3-二氟-苯甲醯氯(132 毫克，0.75 毫莫耳)，提供標題化合物(17 毫克，8%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H),

7.21 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 11.64 (brs, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 407.0.

實例 71

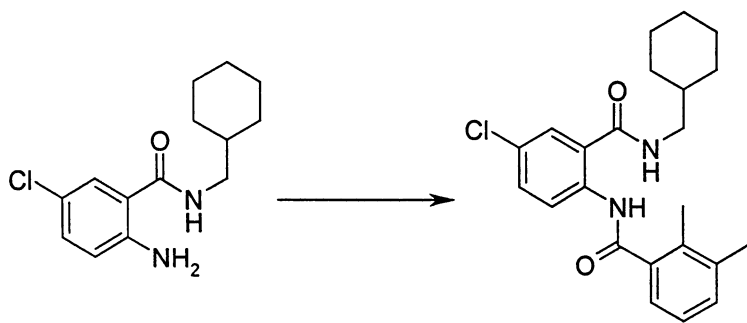
3-氯-N-[4-氯基-2-[[環己基甲基]胺基]羰基]苯基]-2-氟-苯甲醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50 毫克，0.19 毫莫耳)及 2-氟基-3-氯-苯甲醯氯(58 毫克，0.3 毫莫耳)，提供標題化合物(14 毫克，18%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.19 (brs, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 11.59 (brs, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 423.0.

實例 72

N-[4-氯基-2-[[環己基甲基]胺基]羰基]苯基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺

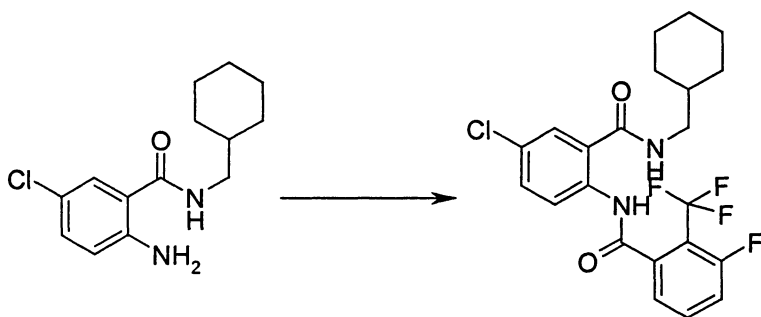


按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(127 毫克，1.0

毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50毫克, 0.19毫莫耳)及氯化2,3-二甲苯甲醯(51毫克, 0.3毫莫耳), 提供標題化合物(22毫克, 30%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 6.20 (brs, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 11.14 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 399.0.

實例 73

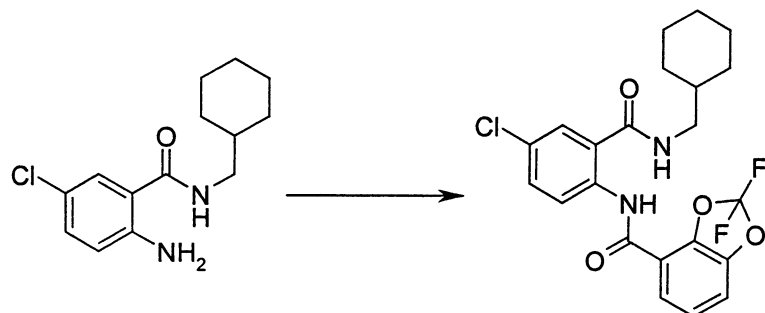
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-氟-2-(三氟甲基)-苯甲醯胺



按照如實例 53 之方法, 使用二異丙基乙胺(127毫克, 1.0毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50毫克, 0.19毫莫耳)及 3-氟基-2-(三氟甲基)苯甲醯氯(68毫克, 0.3毫莫耳), 提供標題化合物(20毫克, 15%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.24 (m, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.67 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.31 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 457.0.

實例 74

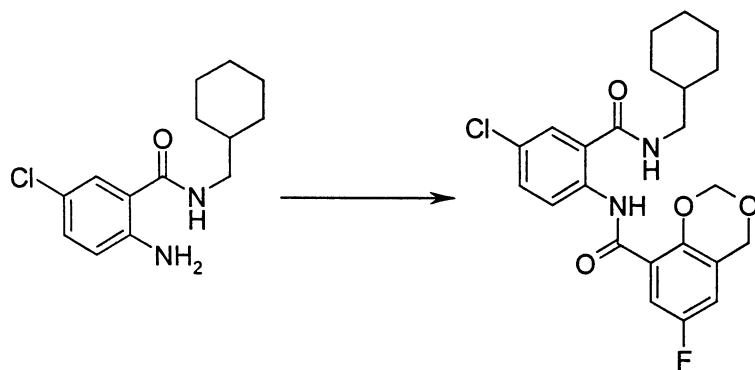
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍園烯-4-羧醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50 毫克，0.19 毫莫耳)及 2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍園烯-4-氯化碳醯(66 毫克，0.3 毫莫耳)，提供標題化合物(13 毫克，10%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 6.18 (brs, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.68 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.66 (brs, 1H) ; MS (ESI) (M+H)⁺ 451.0.

實例 75

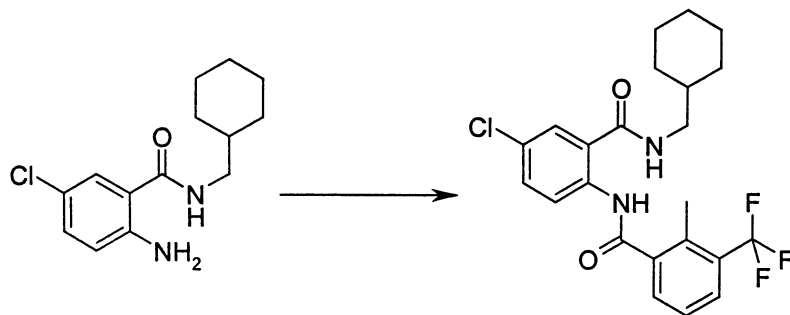
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-6-氟基-4H-1,3-苯并二氧陸園烯-8-羧醯胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (50 毫克，0.19 毫莫耳)、6-氟基-4H-1,3-苯并二氧陸園烯-8-羧酸 (60 毫克，0.3 毫莫耳) 及 HATU (152 毫克，0.4 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (39 毫克，47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.26 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.06 (brs, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.61 (brs, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 447.0.

實例 76

N-[4-氯基-2-[[(環己基甲基) 胺基] 羰基] 苯基]-2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲醯胺

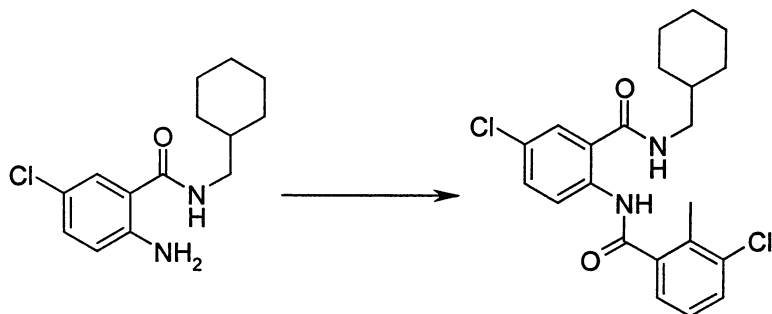


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (50 毫克，0.19 毫莫耳)、2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲酸 (61 毫克，0.3 毫莫耳) 及 HATU (152 毫克，0.4 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (20 毫克，23%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz,

1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 11.36 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 453.0.

實例 77

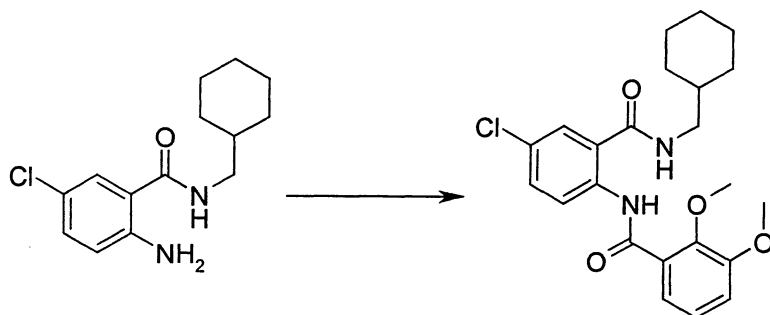
3-氯-N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-甲基-苯甲醯胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (50 毫克，0.19 毫莫耳)、2-甲基-3-氯-苯甲酸 (51 毫克，0.3 毫莫耳) 及 HATU (152 毫克，0.4 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (10 毫克，13%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 8.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.29 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0.

實例 78

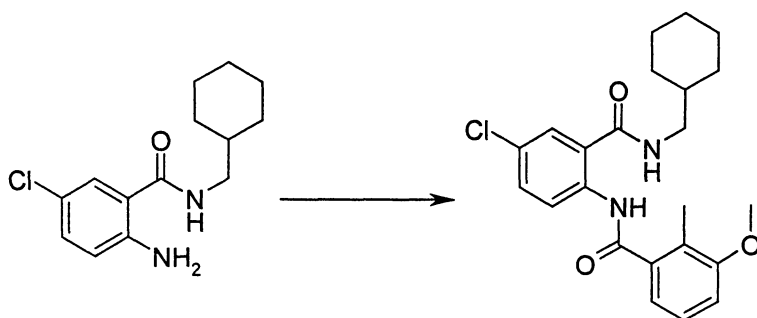
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二甲氧基-苯甲醯胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (50 毫克，0.19 毫莫耳)、2,3-二甲氧基-苯甲酸 (55 毫克，0.3 毫莫耳) 及 HATU (152 毫克，0.4 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物 (20 毫克，25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.27 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.12 (brs, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 11.54 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.0.

實例 79

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺

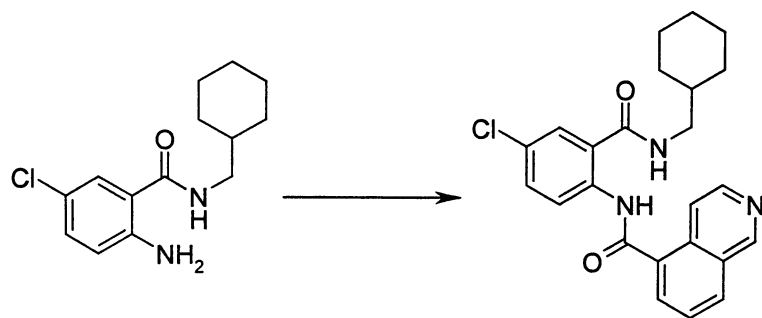


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺 (51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (50 毫克，0.19 毫莫耳)、2-甲基-3-甲氧基-苯甲酸 (50 毫克，0.3 毫莫耳)

莫耳)及 HATU (152 毫克, 0.4 毫莫耳), 藉由逆相 HPLC 純化後, 提供標題化合物 (15 毫克, 19%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.24 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.77 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.22 (brs, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.16 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 415.0.

實例 80

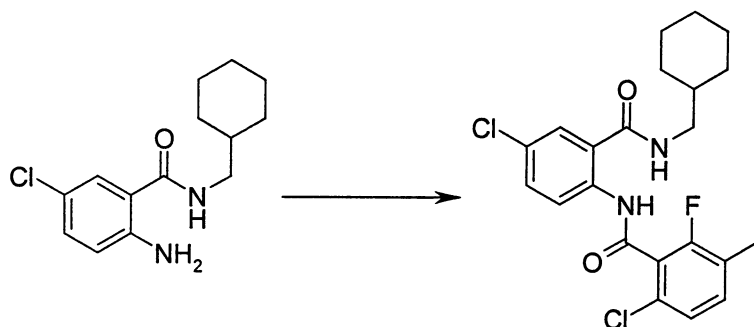
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-5-異喹啉羧酸鹽胺



按照如實例 51 中步驟 A 之方法, 使用二異丙基乙胺 (51 毫克, 0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺 (50 毫克, 0.19 毫莫耳)、異喹啉-5-羧酸 (52 毫克, 0.3 毫莫耳) 及 HATU (152 毫克, 0.4 毫莫耳), 藉由逆相 HPLC 純化後, 提供標題化合物 (18 毫克, 23%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.76 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 422.0.

實例 81

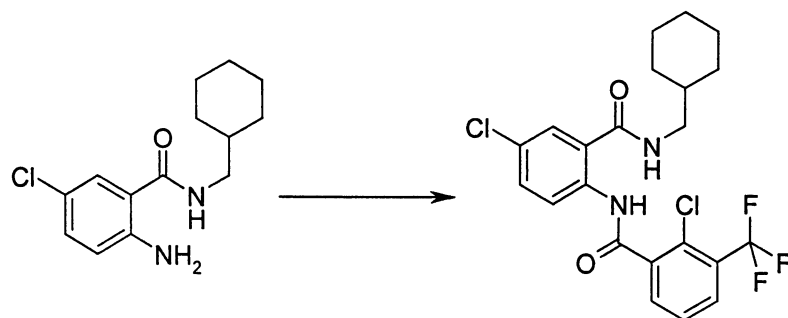
6-氯-N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-氟基-3-甲基-苯甲醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(127 毫克，1.0 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50 毫克，0.19 毫莫耳)及 2-氟基-6-氯基-3-甲基-苯甲醯氯(62 毫克，0.3 毫莫耳)，提供標題化合物(43 毫克，53%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 6.22 (brs, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.20 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 437.0.

實例 82

2-氯-N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-(三氟甲基)-苯甲醯胺

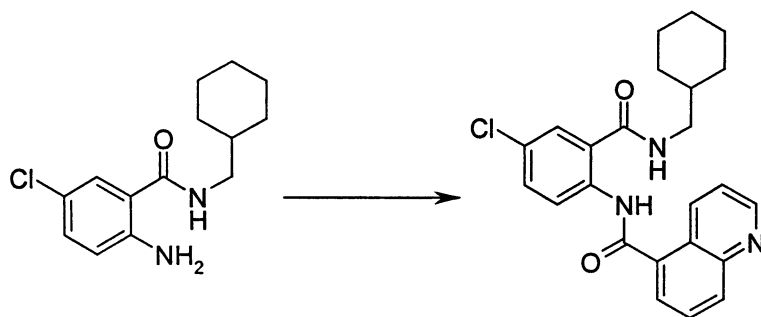


按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺(51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50 毫

克，0.19 毫莫耳)、2-氯基-3-(三氟甲基)-苯甲酸(69 毫克，0.3 毫莫耳)及 HATU(152 毫克，0.4 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物(12 毫克，14%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 11.42 (brs, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 473.0.

實例 83

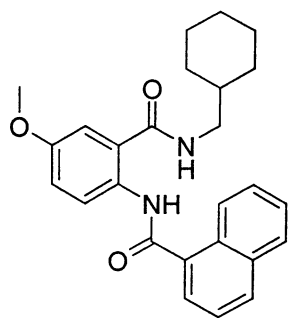
N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-5-喹啉羧醯胺



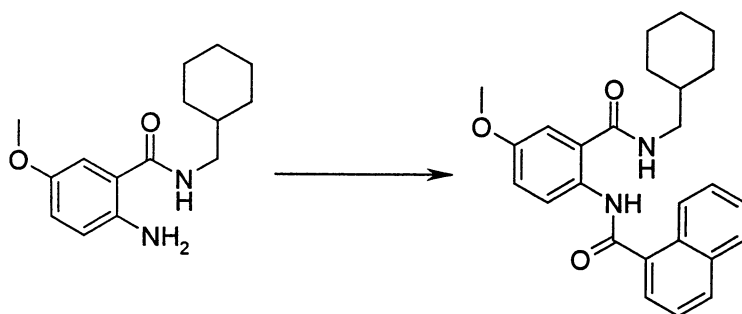
按照如實例 51 中步驟 A 之方法，使用二異丙基乙胺(51 毫克，0.4 毫莫耳)、2-胺基-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(50 毫克，0.19 毫莫耳)、喹啉-5-羧酸(52 毫克，0.3 毫莫耳)及 HATU(152 毫克，0.4 毫莫耳)，藉由逆相 HPLC 純化後，提供標題化合物(23 毫克，29%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ .98 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.74 (m, 6H), 3.17 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 422.0.

實例 84

N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺

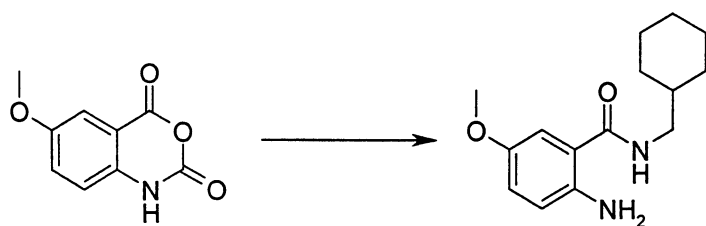


步驟 A. N-[2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]-4-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺



按照如實例 53 之方法，使用二異丙基乙胺(1 毫升)、2-胺基-5-甲氧基-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺(5.17 毫莫耳，關於其製備可參閱步驟 B)及氯化 1-萘醯(1.14 毫升，5.68 毫莫耳)，提供標題化合物(72 毫克，4%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 0.81 (d, $J=11.72$ Hz, 2H) 1.06 (m, 3H) 1.58 (m, 6H) 3.00 (t, $J=6.35$ Hz, 2H) 3.78 (s, 3H) 7.15 (dd, $J=8.98, 2.93$ Hz, 1H) 7.29 (d, $J=2.93$ Hz, 1H) 7.56 (m, 3H) 7.75 (dd, $J=7.03, 0.98$ Hz, 1H) 7.97 (dd, $J=6.15, 3.42$ Hz, 1H) 8.05 (d, $J=8.20$ Hz, 1H) 8.30 (dd, $J=6.35, 3.61$ Hz, 1H) 8.46 (d, $J=8.98$ Hz, 1H) 8.73 (s, 1H) 11.64 (s, 1H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 417.1.

步驟 B. 2-胺基-5-甲氧基-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺

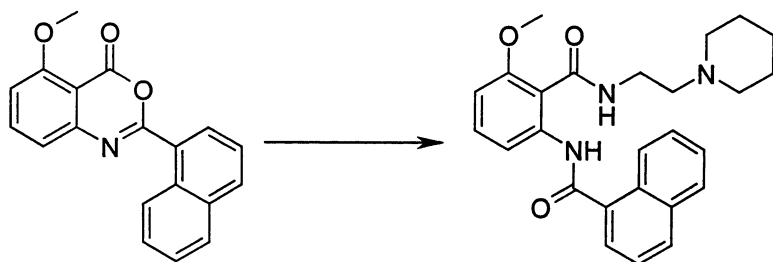


按照如實例 51 中步驟 B 之方法，使用二異丙基乙胺(1 毫

升)、5-甲氧基-伊沙東(isatonic)酸酐(1.0克, 5.17毫莫耳)、環己基甲胺(673微升, 5.17毫莫耳), 提供標題化合物, 其係直接使用於步驟A。

實例 85

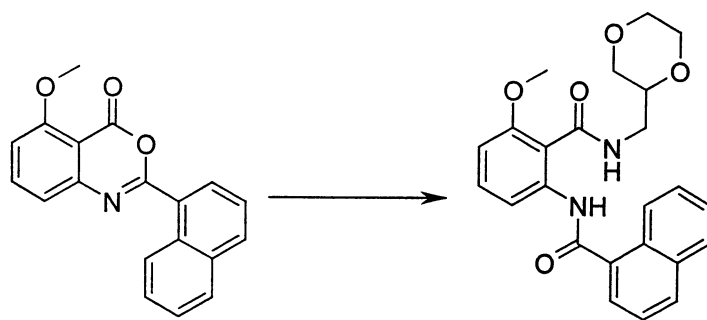
N-(3-甲氧基-2-{[(2-六氫吡啶-1-基乙基)胺基]羰基}苯基)-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法, 使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮(100 毫克, 0.33 毫莫耳)與(2-六氫吡啶-1-基乙基)胺(128 毫克, 1.0 毫莫耳), 提供標題化合物(79 毫克, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.77 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.61 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 12.79 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 432.0.

實例 86

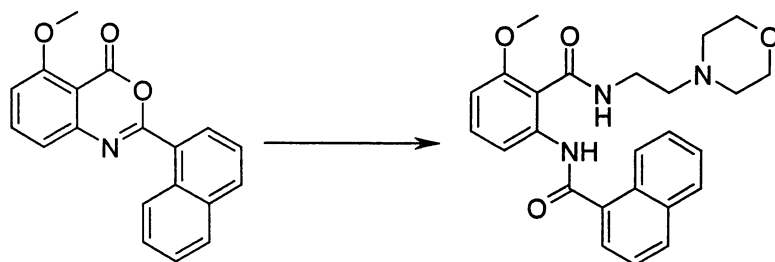
N-(2-{[(1,4-二氧陸園-2-基甲基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基 -2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪 -4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 與 (1,4-二氧陸園 -2-基甲基) 胺 (117 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (94 毫克，68%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.37 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.97 (s, 3H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 12.56 (brs, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 421.0.

實例 87

N-(3-甲氧基 -2-[(2-嗎福啉 -4-基乙基)胺基]羰基}苯基)-1-萘甲醯胺

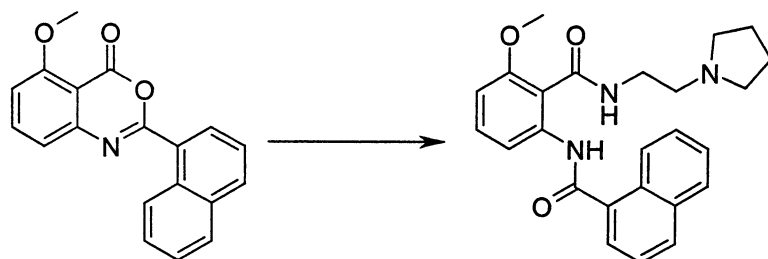


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基 -2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪 -4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 與 (2-嗎福啉 -4-基乙基) 胺 (130 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (112 毫克，78%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 6.78 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.53

(m, 4H), 7.87 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 12.72 (brs, 1H) ; MS (ESI) (M+H)⁺ 434.0.

實例 88

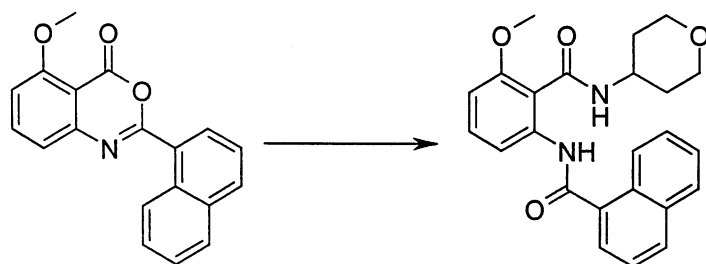
N-(3-甲氧基-2-[[2-(四氫吡咯-1-基)乙基]羰基]苯基)-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮(100 毫克，0.33 毫莫耳)與(2-四氫吡咯-1-基乙基)胺(114 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物(108 毫克，78%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.80 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.71 (brs, 1H) ; MS (ESI) (M+H)⁺ 418.0.

實例 89

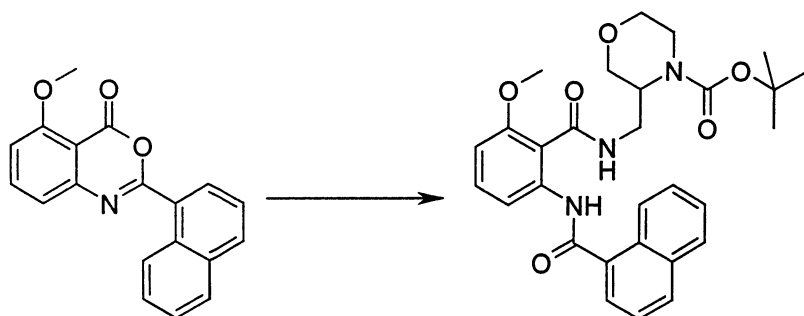
N-{3-甲氧基-2-[(四氫-2H-呋喃-4-基)羰基]苯基}-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮(100 毫克，0.33 毫莫耳)與四氫-2H-嘓喃-4-胺(101 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物(98 毫克，74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.50 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0.

實例 90

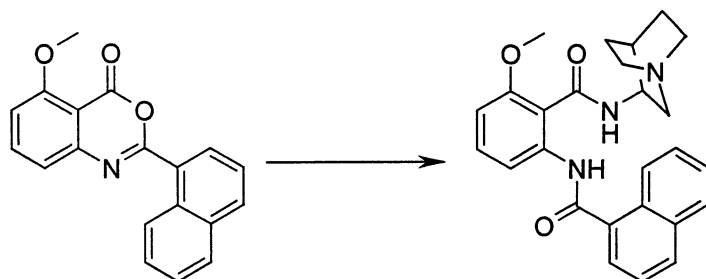
3-([2-甲氧基-6-(1-萘甲醯基胺基)苯甲醯基]胺基}甲基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮(100 毫克，0.33 毫莫耳)與 3-(胺基甲基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯(216 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物(120 毫克，70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9H), 3.19 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.80 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.88 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.80 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 520.0.

實例 91

N-{2-[(1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基胺基)羰基]-3-甲氧苯基}-1-萘甲醯胺



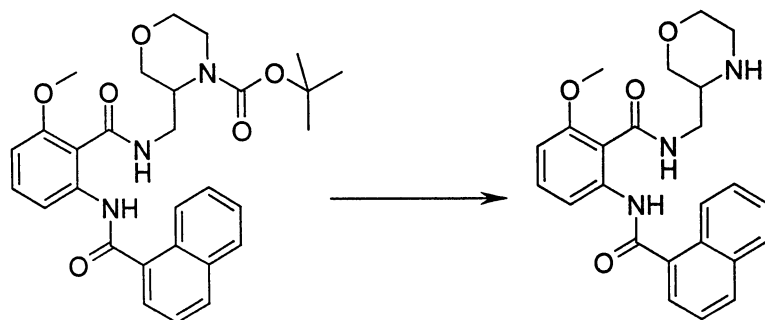
按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并𪗇啉-4-酮(100 毫克，0.33 毫莫耳)與奎寧環-3-胺(126 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物(55 毫克，39%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.79 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H) ;

MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 430.2.

實例 92

N-(3-甲氧基-2-[[[(嗎福啉-3-基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘甲醯胺

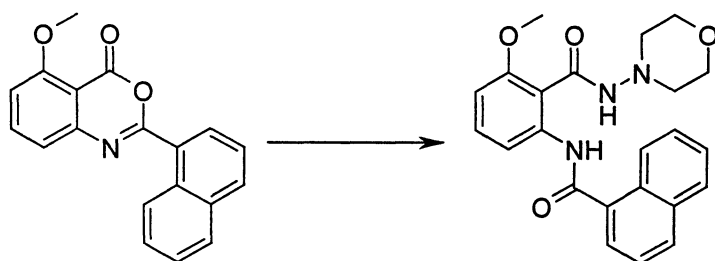


於室溫下，將 3-([2-甲氧基-6-(1-萘甲醯基胺基)苯甲醯基]胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯(100 毫克)在二氧陸園中

以 4N HCl 處理 2 小時。移除溶劑，提供標題化合物，為其 HCl 鹽，定量產率。¹H NMR (400 MHz, CD₃ OD) δ 2.85 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 7.04 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.87 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 420.2.

實例 93

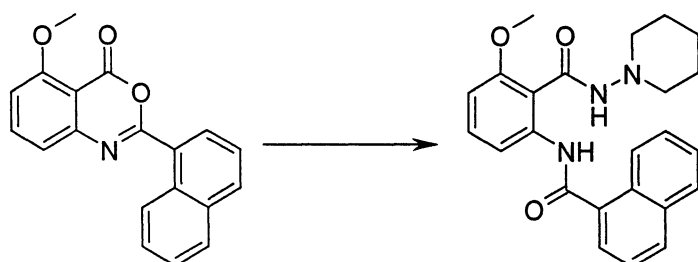
N-{3-甲氧基-2-[(嗎福啉-4-基胺基)羰基]苯基}-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并嘓啉-4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 與嗎福啉-4-胺 (102 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物，為其 TFA 鹽 (35 毫克，20%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃ OD) δ 2.87 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 406.2.

實例 94

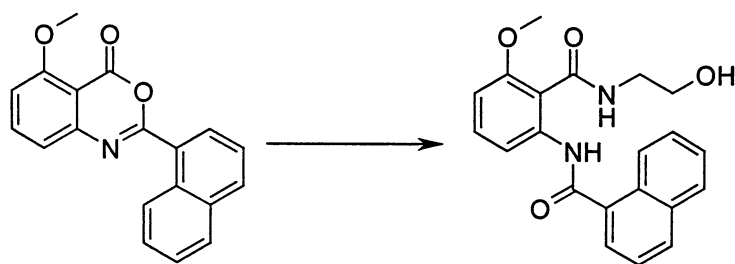
N-{3-甲氧基-2-[(六氫吡啶-1-基胺基)羰基]苯基}-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮(100 毫克，0.33 毫莫耳)與六氫吡啶-1-胺(100 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物，為其 TFA 鹽(24 毫克，14%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.56 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.79 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J=9.2 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 404.2.

實例 95

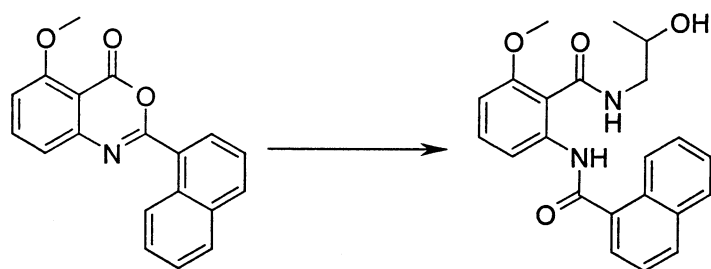
N-(2-{[(2-羥乙基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基-2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并呋喃-4-酮(100 毫克，0.33 毫莫耳)與 2-氨基乙醇(61 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物(72 毫克，60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.85 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 365.2.

實例 96

N-(2-{[(2-羥丙基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺

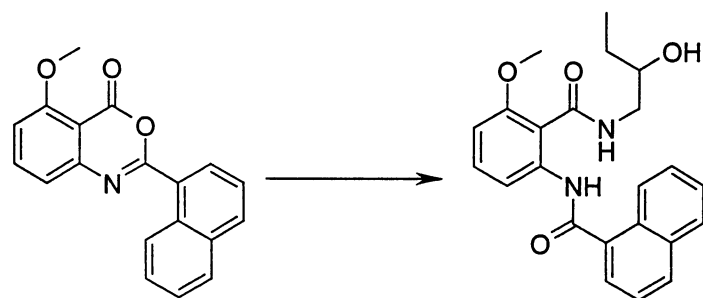


按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基 -2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪 -4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 與 1-胺基丙 -2-醇 (75 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物 (65 毫克，52%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 12.49 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 379.2.

實例 97

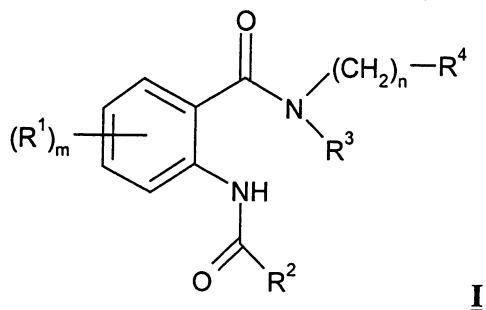
N-(2-[[(2-羥丁基) 胺基] 羰基]-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺



按照如實例 14 中步驟 A 之方法，使用 5-甲氧基 -2-(1-萘基)-4H-3,1-苯并噁嗪 -4-酮 (100 毫克，0.33 毫莫耳) 與 1-胺基丁 -2-醇 (89 毫克，1.0 毫莫耳)，提供標題化合物。MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 393.2.

五、中文發明摘要：

式I化合物或其藥學上可接受之鹽：

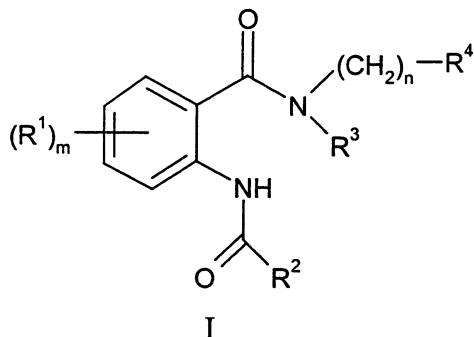


其中 R^1, R^2, R^3, R^4, m 及 n 均如本專利說明書中之定義，以及包含此等化合物之鹽類與醫藥組合物，係經製備。其可用於治療，特別是在疼痛之處理上。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽、非對映異構物、對掌異構物或混合物：



其中：

m係選自0, 1及2；

n係選自0, 1, 2, 3, 4及5；

R¹係獨立選自鹵素、氰基、胺基、硝基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷胺基、乙醯胺基、羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烯基及鹵化C₁₋₆烷基；

R²係選自C₆₋₁₀芳基與C₂₋₁₀雜環基；其中該用於定義R²之C₆₋₁₀芳基與C₂₋₁₀雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、氰基、硝基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₆烷基、胺基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷基-胺基、胺基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆雜芳基、雜芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基及C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基；且

R³係選自氫與C₁₋₆烷基；R⁴係選自C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₄₋₇環烯基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₆雜環基-胺基、C₂₋₆雜環基氧基-胺基及C₂₋₆雜環基；其中該用於定義R⁴之C₁₋₆烷

基、C₃₋₇環烷基、C₄₋₇環烯基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₆雜環基-胺基、C₂₋₆雜環基氧基-胺基及C₂₋₆雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、氰基、硝基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₆烷基、胺基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷基-胺基、胺基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆雜芳基、雜芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀

芳基及C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基；或 $\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^4 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$ 係為C₂₋₁₀雜環基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、經鹵素取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、氰基、硝基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₆烷基、胺基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷基-胺基、胺基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆雜芳基、雜芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基及C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中

m係選自0, 1及2；

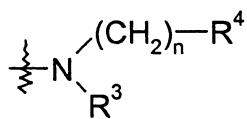
n係選自0, 1, 2, 3及4；

R¹係獨立選自鹵素、氰基、胺基、硝基、乙醯胺基、羥基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、鹵化C₁₋₃烷氧基及鹵化C₁₋₃烷基；

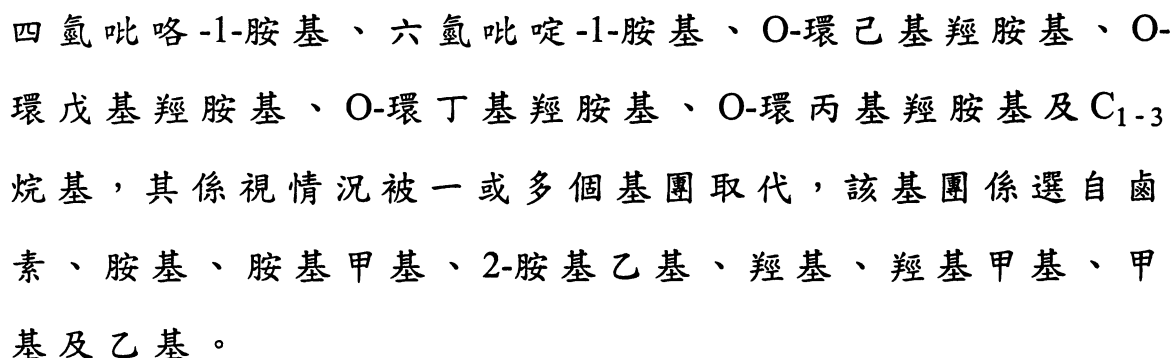
R²係選自C₆₋₁₀芳基與C₂₋₁₀雜環基，其中該用於定義R²之C₆₋₁₀芳基與C₂₋₁₀雜環基，係視情況被一或多個基團取

代，該基團係選自鹵素、鹵化C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、硝基、C₁₋₃烷氧基、鹵化C₁₋₃烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₃烷基、胺基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₂₋₅雜環基-C₁₋₃烷基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₃烷胺基、二C₁₋₃烷基-胺基及胺基-C₁₋₃烷基；且

R³係選自氫與C₁₋₆烷基；R⁴係選自C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆雜環基-胺基、C₂₋₆雜環基氧基-胺基及C₂₋₆雜環基；其中該用於定義R⁴之C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆雜環基-胺基、C₂₋₆雜環基氧基-胺基及C₂₋₆雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、硝基、C₁₋₃烷氧基、鹵化C₁₋₃烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₃烷基、胺基、C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₃烷胺基、二C₁₋₃烷基-胺基及胺基-C₁₋₃烷基；或

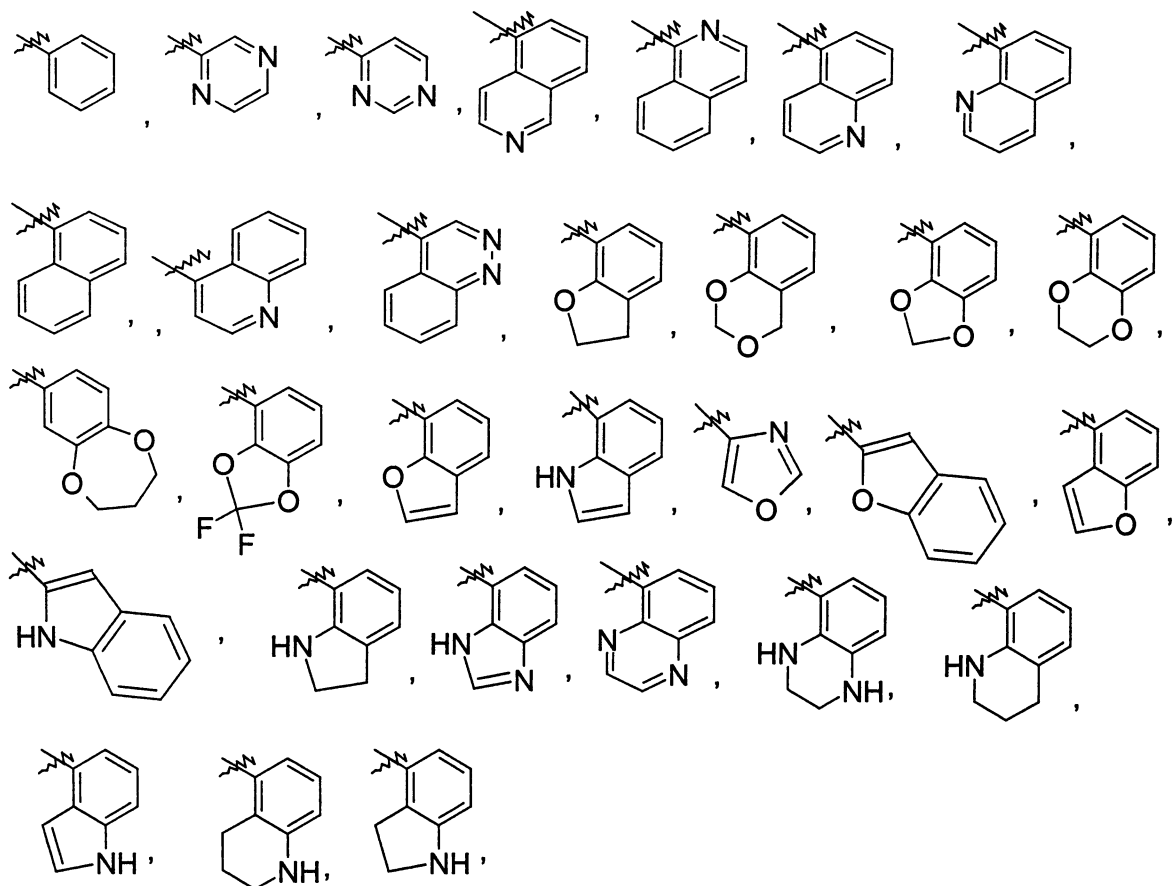


係選自一氮七圓烷基、吡咯基、二氮吡咯基、四氮吡咯基、咪唑基、四氮咪唑基、吡唑基、二氮吡唑基、四氮吡唑基、異四氮呋唑基、三唑基、嗎福啉基、六氮吡啶基、硫代嗎福啉基、嗒咩基、六氮吡咩基、三咩基或1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基；其中該一氮七圓烷基、吡咯基、二氮吡咯基、四氮吡咯基、咪唑基、四氮咪唑基、吡唑基、二氮吡唑基、四氮吡唑基、異四氮呋唑基、三唑基、嗎福啉基、六氮吡啶基、硫代嗎福啉基、六氮吡咩基、三咩基及1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基、硝基、C₁₋₃烷氧基、鹵化C₁₋₃烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₃烷基、胺



R^2 係選自

R^2 係選自



其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、甲基、甲氧基、羥基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-1,2-二唑基甲基。

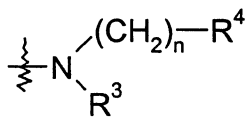
5. 如請求項1之化合物，其中m為1；

n係選自0, 1, 2及3；

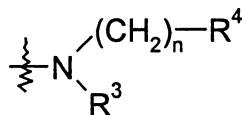
R^1 係獨立選自鹵素、胺基、硝基、乙醯胺基、羥基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、鹵化 C_{1-3} 烷氧基及鹵化 C_{1-3} 烷基；

R^2 係選自苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑

基、吡啶基、二氫吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二氧陸園基、香豆素、二氫香豆基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,2-苯并異呋啞基、1,3-苯并二氧伍園烯基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基、3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯基、4H-1,3-苯并二氧陸園烯基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并呋啞基、苯并噻啞基、苯并咪啞基、苯并三啞基、硫基黃嘌呤基、呋啞基、呋啉基、吡啶基、吡咯里西啞基及喹諾里西啞基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、羥基、甲基、甲氧基、胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三啞基甲基、1H-吡啞基甲基；且



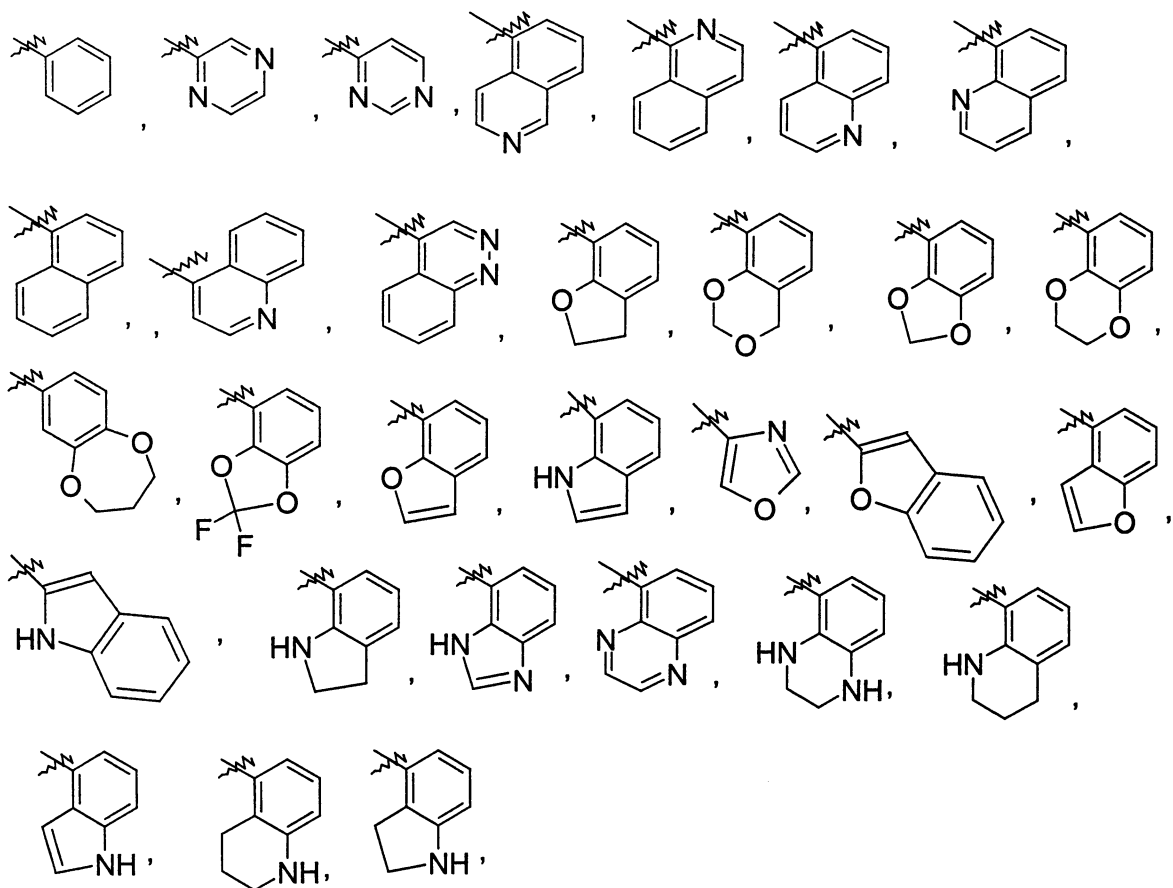
係選自一氮四園基、一氮七園烷基、異四氫呋啞基、嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、四氫吡咯基及1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、氟基、硝基、甲基、乙基、羥基、羥基-甲基、羥基-乙基、胺基-甲基、胺基-乙基、甲氧基-甲基、甲氧基-苯基、乙氧羰基、第三-丁氧羰基、二苯基-甲基、嗎福啉基-乙-2-基、六氫吡啶基-甲基及吡啶基。



6. 如請求項之5化合物，

係選自

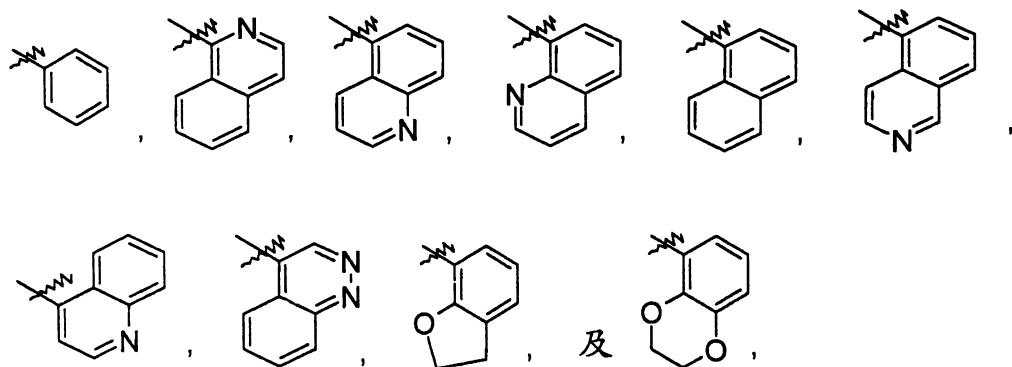




其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、甲基、甲氧基、羥基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-吡唑基甲基。

8. 如請求項1-6中任一項之化合物，其中

R^2 係選自



，其

係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、甲

基、甲氧基、羥基、甲氧基甲基、1H-1,2,3-三唑基甲基及1H-吡唑基甲基。

9. 一種化合物，其係選自：

N-[4-氯基-2-[[[(1-乙基-2-四氫吡咯基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[2-(4-嗎福啉基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[4-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-1-六氫吡啶基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[2-(二甲胺基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(4-嗎福啉基胺基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(4-乙基-1-六氫吡啶基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[3-(4-嗎福啉基)丙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[4-六氫吡啶基甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[4-(胺基甲基)-1-六氫吡啶基]羰基]-4-氯苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[4-(2-胺基乙基)-1-六氫吡啶基]羰基]-4-氯苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[2-(1-六氫吡啶基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-(乙醯胺基)-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-胺基-2-[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[環丙基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[環己胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[環丁基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[環庚基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(2-羥基環己基)甲基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(3-羥基-1-六氫吡啶基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[3-(羥甲基)-1-六氫吡啶基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(六氫-1H-一氮七圓烯-1-基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-(1-四氫吡咯基羰基)苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(2-羥基環己基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[2-(1,3-二氧五圓-2-基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[1-(羥甲基)環戊基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(3-羥基-1-四氫吡咯基)羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[2-(2-甲氧苯基)-1-四氫吡咯基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(1,3-二氧伍圓-2-基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基]胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[(1,3-二氧伍圓-2-基甲基)甲胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[2-(2-吡啶基)-1-四氫吡咯基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[2-(1-六氫吡啶基甲基)-1-六氫吡啶基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-4-甲基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環丁基甲基)胺基]羰基]-4-甲基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-4-氟苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環丁基甲基)胺基]羰基]-4-氟苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-6-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-氯基-6-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-6-甲基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[5-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[3-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[3-氯基-2-[[[環丁基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-4,5-二甲氧基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環丁基甲基)胺基]羰基]-3-甲氧基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-3-羥基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[2-[[[環丁基甲基)胺基]羰基]-3-羥基苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-8-喹啉羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-喹啉羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-喹啉羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-喹啉羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-吡啶羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-吡啶羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-萘羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-4-吡啶羧醯胺

胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-吡啶羧醯

胺；

2-(苯甲醯胺基)-5-氯-N-(環己基甲基)-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3,4-二氫
-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯-7-羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二氫-7-苯
并呋喃羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-1-異喹啉羧
醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-4-喹啉羧醯
胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-4-吡啉羧醯
胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-甲氧基-1-萘
羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-吡啶羧醯
胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-氟基-3-(三
氟甲基)-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二氟-苯甲
醯胺；

3-氯-N-[4-氯基-2-[[[(環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-氟-苯
甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二甲基-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-氟基-2-(三氟甲基)-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,2-二氟-1,3-苯并二氧伍圓烯-4-羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-6-氟基-4H-1,3-苯并二氧陸圓烯-8-羧醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲醯胺；

3-氯-N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2,3-二甲氧基-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-5-異喹啉羧醯胺；

6-氯-N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-2-氟基-3-甲基-苯甲醯胺；

2-氯-N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-3-(三氟甲基)-苯甲醯胺；

N-[4-氯基-2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]苯基]-5-喹啉羧醯胺；

N-[2-[[[環己基甲基)胺基]羰基]-4-甲氧苯基]-1-萘羧醯胺；

N-(3-甲氧基-2-[[[2-六氫吡啶-1-基乙基)胺基]羰基}苯基)-1-萘甲醯胺；

N-(2-[[[1,4-二氧陸圓-2-基甲基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺；

N-(3-甲氧基-2-[[[2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]羰基}苯基)-1-萘甲醯胺；

N-(3-甲氧基-2-[[[2-四氫吡咯-1-基乙基)胺基]羰基}苯基)-1-萘甲醯胺；

N-{3-甲氧基-2-[(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)羰基]苯基}-1-萘甲醯胺；

3-([2-甲氧基-6-(1-萘甲醯基胺基)苯甲醯基]胺基)甲基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯；

N-{2-[(1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基胺基)羰基]-3-甲氧苯基}-1-萘甲醯胺；

N-(3-甲氧基-2-[[[嗎福啉-3-基甲基)胺基]羰基}苯基)-1-萘甲醯胺；

N-{3-甲氧基-2-[(嗎福啉-4-基胺基)羰基]苯基}-1-萘甲醯胺；

N-{3-甲氧基-2-[(六氫吡啶-1-基胺基)羰基]苯基}-1-萘甲醯胺；

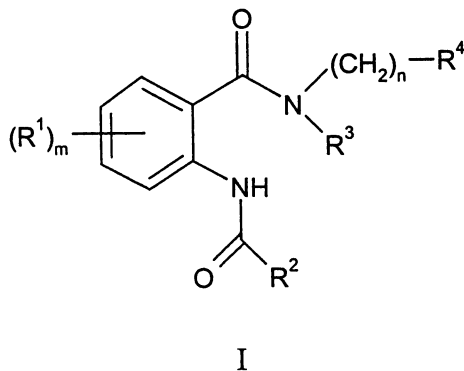
N-(2-[[[2-羥乙基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺；

N-(2-[[[2-羥丙基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺；

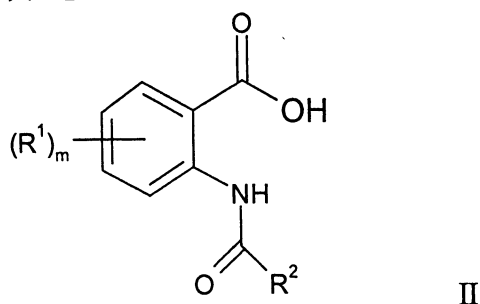
N-(2-[[[2-羥丁基)胺基]羰基}-3-甲氧苯基)-1-萘甲醯胺；

及其藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項 1-6、9 中任一項之化合物，其係作為藥劑使用。
11. 一種如請求項 1-9 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療疼痛。
12. 一種如請求項 1-9 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療功能性胃腸病症。
13. 一種如請求項 1-9 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療刺激性腸徵候簇。
14. 一種如請求項 1-9 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療焦慮、癌症、多發性硬化、巴金森氏病、亨丁頓氏舞蹈症、阿耳滋海默氏疾病及心血管病症。
15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1-9 中任一項之化合物及藥學上可接受載劑。
16. 一種製備式 I 化合物之方法，



其包括使式 II 化合物



與 $R^3(CH_2)_nR^4NH$ 化合物，於鹼譬如 DIPEA，溶劑譬如 DMF，及視情況選用之偶合試劑譬如 HATU 存在下反應之步驟，其中：

m 係選自 0, 1 及 2；

n 係選自 0, 1, 2, 3, 4 及 5；

R^1 係獨立選自鹵素、氰基、胺基、硝基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷胺基、乙醯胺基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烯基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

R^2 係選自 C_{6-10} 芳基與 C_{2-10} 雜環基；其中該用於定義 R^2 之 C_{6-10} 芳基與 C_{2-10} 雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基、胺基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-5} 雜環基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 雜芳基、雜芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基及 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基；且

R^3 係選自氫與 C_{1-6} 烷基； R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜環基-胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基；其中該用於定義 R^4 之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-7} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜環基-胺基、 C_{2-6} 雜環基氧基-胺基及 C_{2-6} 雜環基，係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、羥基、羥基- C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、

C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷基-胺基、胺基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆雜芳基、雜芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀

芳基及C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基；或 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \text{R}^3 \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \text{R}^4 \\ \text{---} \end{array}$ 係選自C₂₋₁₀雜

環基，其係視情況被一或多個基團取代，該基團係選自鹵素、鹵素取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、氰基、硝基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、羥基、羥基-C₁₋₆烷基、胺基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷胺基、二C₁₋₆烷基-胺基、胺基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆雜芳基、雜芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基及C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基。

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：