200906408

文時黏貼條碼

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：P7114785

※ 申請日期：P7.4.23

※IPC 分類：A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

哌啶衍生物及其用途

PIPERIDINE DERIVATIVE AND USE THEREOF

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

武田藥品工業股份有限公司/TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：（中文/英文）（簽章）長谷川閑史/HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國大阪府大阪市中央區道修町四丁目 1 番 1 號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國　籍：（中文/英文）日本國/JAPAN

三、發明人：（共 5 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 白井淳也/SHIRAI, JUNYA
2. 森本真二/MORIMOTO, SHINJI
3. 杉山英之/SUGIYAMA, HIDEYUKI
4. 坂內信貴/SAKAUCHI, NOBUKI
5. 吉川武/YOSHIKAWA, TAKESHI

國　籍：（中文/英文）1. 至 5. 日本國/JAPAN

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. 日本國　2007 年 4 月 24 日　特願 2007-114858　（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

本發明係有關對速激肽受體(tachykinin receptor)具有優越拮抗作用之新穎之哌啶衍生物，及其用途。

【先前技術】

速激肽為一群神經肽之通稱用語。P 物質(SP)、神經激肽-A 與神經激肽-B 已知存在哺乳動物中，且已知彼等胜肽與存在活體內之對應受體(神經激肽-1、神經激肽-2 與神經激肽-3)結合，從而展現各種生物活性。

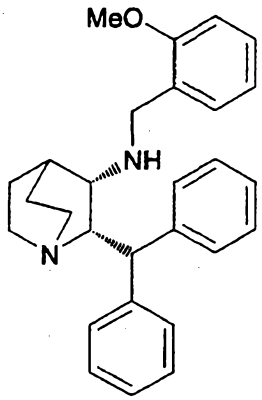
於該等神經肽中，SP 歷史最長，且已被詳細研究。1931 年，證實 SP 存在馬腸抽出物中；1971 年，其結構被確定：SP 係由 11 個胺基酸組成之胜肽。

SP 廣泛分佈於中樞及周邊神經系，且具有多種生理活性，例如血管擴張、增加血管外溢物、收縮平滑肌、刺激神經元、分泌唾液、促進尿多、增強免疫等，此外還具有作為第一級感覺神經元傳遞物質之功能。特別是，一般已知，由於疼痛刺激而自脊髓背角神經元終端釋出之 SP 傳達疼痛訊息至第二級神經元，及自周邊終端釋出之 SP 誘發其受體之炎性反應。因此，一般認為，SP 涉及多種失調症(例如，疼痛、頭痛特別是偏頭痛、阿滋海默氏症、多發性硬化症、心血管調整、慢性炎性疾病例如慢性風濕性關節炎、呼吸性疾病包括氣喘或過敏性鼻炎、腸炎性疾病包括潰瘍性結腸炎與克隆氏(Crohn)症、眼睛損害與眼睛炎性疾病、擴散性玻璃體視網膜病變、腸躁症、頻尿、精神病、

嘔吐等)(例如，非專利參考案 1 及非專利參考案 2)。

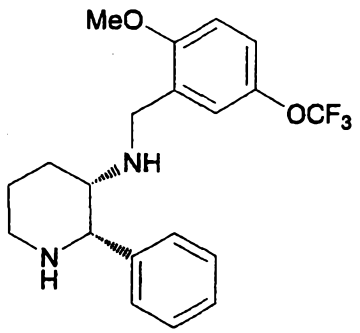
目前，下述化合物被稱為對 SP 受體具有拮抗作用之化合物。

專利參考案 1 中，揭示下式化合物：



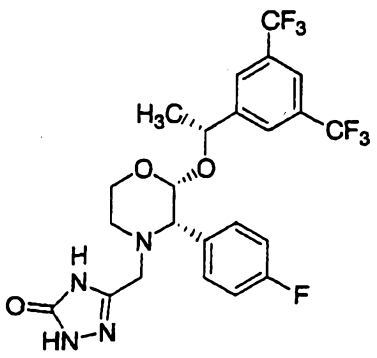
等或其鹽；

專利參考案 2 中，揭示下式化合物：



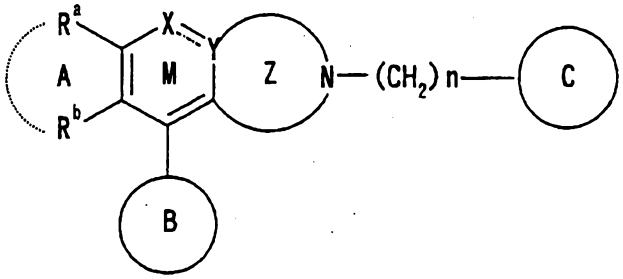
等或其鹽；

專利參考案 3 中，揭示下式化合物：

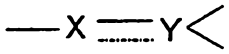


等或其鹽；及

專利參考案4中，揭示下式雜環化合物或其鹽：

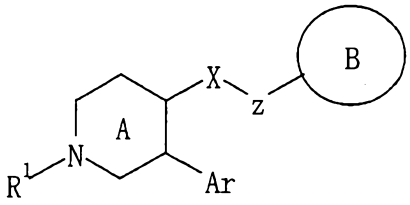


式中M環係具有-N=C<、-CO-N<或-CS-N<作為如下式部分結構之雜環



R^a與R^b彼此結合形成A環，或者二者可相同或不同而代表氫原子或M環之取代基；A環與B環分別為視需要具有一或多個取代基之碳環或雜環，彼等至少有一者為視需要具有一或多個取代基之雜環；C環為視需要具有一或多個取代基之碳環或雜環；Z環為視需要具有一或多個取代基之含氮雜環；n為1至6之整數。

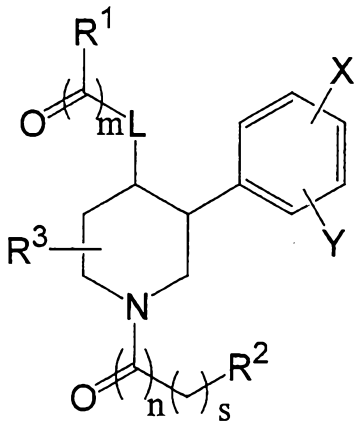
專利參考案5敘述具有速激肽受體拮抗作用之下式所示之化合物或其鹽：



式中Ar為芳基、芳烷基或芳族雜環基團，各者視需要具有一或多個取代基，R^1為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基

團，X 為氧原子或視需要具有取代基之亞胺基，Z 為視需要具有一或多個取代基之亞甲基，A 環為視需要進一步具有一或多個取代基之哌啶環，B 環為視需要具有一或多個取代基之芳族環，惟當 Z 為被酮基取代之亞甲基時，則 R^1 不為甲基及當 Z 為被甲基取代之亞甲基時，則 B 環為具有一或多個取代基之芳族環。

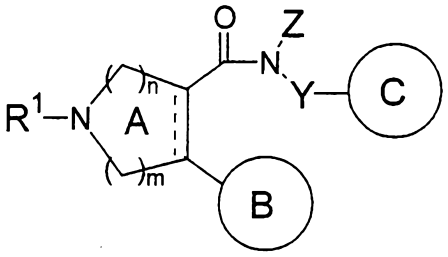
專利參考案 6 敘述具有速激肽受體拮抗作用之下式所示之化合物或其鹽：



式中 m 為 0 或 1；n 為 0 或 1；s 為 0 或 1；L 為 -O- 或 -N(R^4)-；R^1 與 R^2 各自獨立地為氫原子、芳基、雜芳基、C_{1-6} 烷基、雜環烷基、C_{1-6} 烷基雜環烷基、C_{1-6} 烷基雜芳基、C_{1-6} 烷基-O-芳基、C_{1-6} 烷基芳基、或 $-CH_2N(R^4)(R^5)$，其中各該雜環烷基、C_{1-6} 烷基雜環烷基、C_{1-6} 烷基雜芳基、C_{1-6} 烷基-O-芳基、芳基、C_{1-6} 烷基芳基、雜芳基、與 $-CH_2N(R^4)(R^5)$ 視需要獨立地被選自 X'、Y' 或 Z' 之 1 至 3 個取代基取代；R^3 為氫原子、CF_3、OH、或 C_{1-6} 烷基；R^4 與 R^5 係各自獨立地選自氫原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} $(C=O)R^7$；R^7 為 C_{1-6} 烷基、OH、$-CH_2N(R^4)(R^5)$ 或 $-OR^4$；R^8 與 R^9 各自獨立地為

C_{1-6}烷基；X、Y、X'、Y'與Z'係各自獨立地選自氫原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-NR^4R^5、CF_3、OH、-O-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-$C(=O)R^7$、芳基、雜芳基、環烷基、NO_2、C_{1-6}烷基芳基、-O-芳基、鹵素、CN、-$CH_3N(R^4)(R^5)$、-$C(=O)R^7$、-$R^6C(=O)R^7$或-$R^6C(=O)N(R^4)(R^5)$；及R^6為化學鍵、-CH_2-、-O-或-NR^4-。

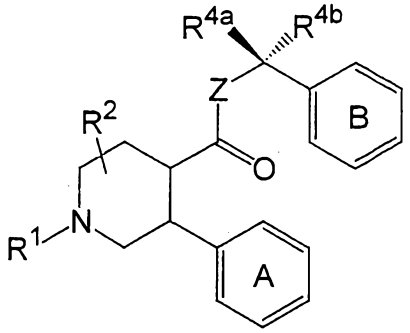
專利參考案7敘述具有速激肽受體拮抗作用之下式所示之化合物或其鹽：



(I)

式中A環為視需要進一步具有一或多個取代基之含氮雜環，B環與C環各為視需要具有一或多個取代基之芳族環，R^1為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團，Z為視需要經鹵化之C_{1-6}烷基，Y為視需要具有一或多個取代基之亞甲基，m與n各為0至5之整數，m+n為2至5之整數，及---為單鍵或雙鍵。

專利參考案8敘述具有速激肽受體拮抗作用之下式所示之化合物或其製藥上可接受之鹽：



式中 A 環為視需要具有一或多個取代基之苯環，

B 環為視需要具有一或多個取代基之苯環，

R^1 為氫原子或胺基之取代基，

R^2 為氫原子、視需要具有一或多個取代基之羥基、視需要具有一或多個取代基之胺基、視需要具有一或多個取代基之烷基、視需要具有一或多個取代基之羰基，

Z 為氧原子或-N(R^3)-所示之基團，

R^3 為氫原子或視需要具有一或多個取代基之烷基，

R^{4a} 與 R^{4b} 相同或不同，各為氫原子或視需要具有一或多個取代基之烷基、或終端互相結合形成伸烷基之基團。

專利參考案 1：EP 436,334 A

專利參考案 2：WO 92/17449

專利參考案 3：WO 95/16679

專利參考案 4：JP-A-9-263585

專利參考案 5：WO 03/101964

專利參考案 6：US 2005/0256164 A

專利參考案 7：WO 2005/068427

專利參考案 8：WO 2006/004195

非專利參考案 1：Physiological Reviews, vol. 73, p.

229-308 (1993)

非專利參考案 2：Journal of Autonomic Pharmacology, vol. 13, p. 23-93 (1993)

【發明內容】

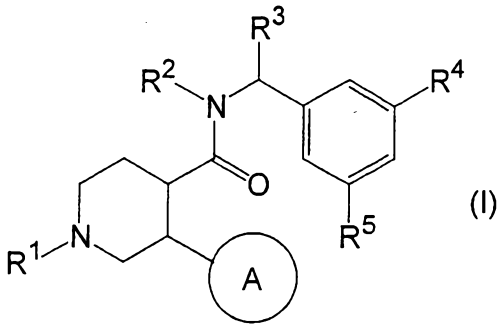
本發明欲解決之問題

本發明之目的在於提供具有與包括上述諸化合物之已知化合物不同化學結構之對速激肽受體等具有拮抗作用之哌啶衍生物、含有該衍生物之下泌尿道疾病預防或治療劑等。

本發明人等慮及上述情況而進行精深研究，結果，預料之外地發現下式(I)所示之哌啶衍生物或其鹽基於其特殊化學結構，對速激肽受體具有極佳拮抗作用(特別是對SP 受體之拮抗作用)等，可作為非常令人滿意之醫藥組成物。基於彼等發現，本發明人等完成本發明。

詳言之，本發明提供：

[1] 一種下式所示之化合物(下文有時簡稱化合物(I))或其鹽：



(I)

式中

R^1 為

(1) 胺甲醯甲基、

(2) 甲磺醯乙羰基、

(3) 胺磺醯丙羰基、

(4) 苯磺醯乙羰基、

(5) 吡啶-2-基羰基、

(6) 5-甲氧羰基吡啶-2-基羰基、

(7) 5-羥吡啶-2-基羰基、

(8) 6-羥吡啶-2-基羰基、

(9) 5-溴吡啶-2-基羰基、

(10) 6-甲基吡啶-2-基羰基、

(11) 5-胺甲醯吡啶-2-基羰基、

(12) 2-胺基吡啶-5-基羰基、

(13) 2-乙醯胺基吡啶-5-基羰基、

(14) 吡啶-3-基羰基、

(15) 吡啡-2-基羰基、

(16) 嘧啶-5-基羰基、

(17) 2-胺基嘧啶-5-基羰基、

(18) 2-乙醯胺基嘧啶-5-基羰基、

(19) 2-甲氧羰胺基嘧啶-5-基羰基、

(20) 三亞甲亞胺(azetidine)-3-基羰基、

(21) 1-第三丁氧羰基三亞甲亞胺-3-基羰基、

(22) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)三亞甲亞胺-3-基羰基、

(23) 1-羥甲基羰基三亞甲亞胺-3-基羰基、

(24) 金剛烷-1-基羰基、

(25) 1-胺甲醯基-1-甲基乙羰基、

(26) 二甲胺基甲基羰基、

(27) 1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮-1-基甲基羰基、

(28) 2,3,5,6-四氫嘧啶-2,6-二酮-4-基甲基羰基、

(29) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、

(30) 1-乙氧羰基哌啶-4-基羰基、

(31) 1-異丙氧羰基哌啶-4-基羰基、

(32) 1-環丙磺醯哌啶-4-基羰基、

(33) 1-(1-羥乙羰基)哌啶-4-基羰基、

(34) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、

(35) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙羰基、

(36) 噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、

(37) 1-(2-羥基-2-甲基丙羰基)哌啶-4-基羰基、

(38) 3-甲基咪唑啶-4,4-二甲基-2,5-二酮-1-基甲基羰基、

(39) 4,4-二甲基哌啶-2,6-二酮-1-基甲基羰基、

(40) 嗎啉-2,6-二酮-1-基甲基羰基、

(41) 咪唑-2-基羰基、

(42) 咪唑-4-基羰基、

(43) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙基、

(44) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基丙基、

(45) 6-氯嗒吡-3-基、

(46) 6-乙醯胺基嗒吡-3-基、

(47) 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、

(48) 5-乙醯胺基吡啶-2-基、

(49) 4-硝基噻唑-2-基、

(50) 2,2,2-三氯乙氧羰基、

(51) 乙磺醯基、

(52) 環丙磺醯基、

(53) 異丁磺醯基、

(54) 1-苄氧羰基哌啶-4-基磺醯基、

(55) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基磺醯基、

(56) 乙氧乙磺醯基、

(57) 羥乙磺醯基、

(58) 嗎啉-1-基乙磺醯基、

(59) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙磺醯基、

(60) 吲哚-6-基羰基、

(61) 苯并咪唑-6-基羰基、

(62) 苯并噻唑-2-基羰基、

(63) 噻唑-2-基羰基、

(64) 環丙胺羰甲基、

(65) 4-羥哌啶-1-基羰甲基、

(66) 1-第三丁氧羰基哌啶-4-基、

(67) 哌啶-4-基、

(68) 1-異丙氧羰基哌啶-4-基、

(69) 1-胺羰基羰基哌啶-4-基、

(70) 1-胺甲醯哌啶-4-基、

(71) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基、

(72) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-4-基、

(73) 1-胺甲醯基-1-甲基乙基、

(74) 1-乙醯哌啶-4-基甲基、

(75) 4-胺甲醯哌啶-1-基羰甲基、

(76) 3-酮哌吩-1-基羰甲基、

(77) 甲氧羰基乙基、

(78) 胺甲醯乙基、

(79) 環戊烯-3-酮-1-基、

(80) 4,4-二甲基環己烯-3-酮-1-基、

(81) 2-羥基-1-甲基乙基、

(82) 1-胺甲醯乙基、

(83) 2-甲磺醯基-1-甲基乙基、

(84) 3-羥基-3-甲基丁基、

(85) 4-乙醯胺基苯甲醯基、

(86) 4-氰基苯甲醯基、

(87) 4-胺甲醯苯甲醯基、

(88) 10-樟腦磺醯基、

(89) 6-氯嗒吩-3-基、

(90) 吡啶-2-基、

(91) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-4-基羰基、

(92) 1-甲氧甲基羰基哌啶-4-基羰基、

(93) 1-胺羰基哌啶-4-基羰基、

(94) 1-胺羰基羰基哌啶-4-基羰基、

(95) 1-異丙基哌啶-4-基羰基、

(96) 1-(1-羥環丙羰基)哌啶-4-基羰基、

(97) 四唑-5-基甲基羰基、

(98) 1-(四唑-1-基甲基羰基)哌啶-4-基羰基、

(99) 1-(乙醯胺基甲基羰基)哌啶-4-基羰基、

(100) 2-羥乙羰基、

(101) 硫代嗎啉-1,1-二氧化(dioxido)-4-基甲基羰基、

(102) 二甲基胺磺醯基、

(103) 4-乙醯胺基苯磺醯基、

(104) 吡啶-2-基磺醯基、

(105) 吡啶-3-基磺醯基、

(106) 6-氯吡啶-3-基磺醯基、

(107) 6-(嗎啉-1-基)吡啶-3-基磺醯基、

(108) 哌啶-3-基羰基、

(109) 1-第三丁氧羰基哌啶-3-基羰基、

(110) 1-甲氧羰基哌啶-3-基羰基、

(111) 1-乙醯哌啶-3-基羰基、

(112) 1-羥甲基羰基哌啶-3-基羰基、

(113) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-3-基羰基、

(114) 1-甲磺醯甲基羰基哌啶-3-基羰基、

(115) 1-甲磺醯哌啶-3-基羰基、

(116) 1-胺羰基羰基哌啶-3-基羰基、

(117) 4-羥甲基羰基胺基環己烷-1-基羰基、

(118) 4-甲氧甲基羰基胺基環己烷-1-基羰基、

(119) 4-胺羰基胺基環己烷-1-基羰基、

(120) 4-胺羰基羰胺基環己烷-1-基羰基、

(121) 4-甲磺醯胺基環己烷-1-基羰基、

(122) 四氫呋喃-3-基羰基、

(123) 噻唑啶-2-酮-4-基羰基、

(124) 1-第三丁氧羰基吡咯啶-3-基羰基、

(125) 1-甲氧羰基吡咯啶-3-基羰基、或

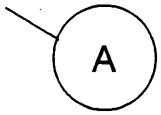
(126) 1-羥甲基羰基吡咯啶-3-基羰基；

R^2為甲基或環丙基；

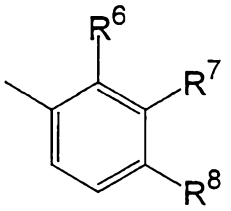
R^3為氫原子或甲基；

R^4為氯原子或三氟甲基；

R^5為氯原子或三氟甲基；及



為下式所示之基團：



式中

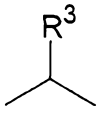
R^6為氫原子、甲基、乙基或異丙基；

R^7為氫原子、甲基或氯原子；及

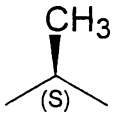
R^8為氫原子、氟原子、氯原子或甲基；或

3-甲基噻吩-2-基。

[2] 上述[1]之化合物，式中該部分結構：

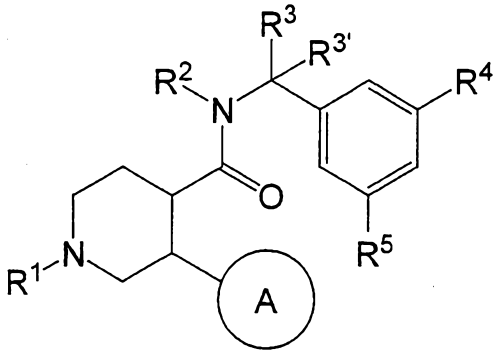


為



。

[3] 一種下式所示之化合物(下文有時簡稱化合物(XXX))或其鹽：



(XXX)

式中

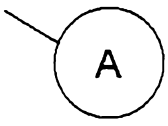
R^1為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團；

R^2為視需要經鹵化之C_{1-6}烷基；

R^3與$R^{3'}$各自獨立地為氫原子或甲基，或R^3與$R^{3'}$視需要彼此結合並和與其鍵結之碳原子一起形成環；

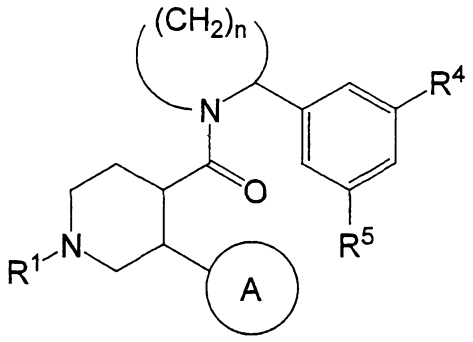
R^4為氯原子或三氟甲基；

R^5為氯原子或三氟甲基；及



為視需要具有一或多個取代基之雜環基團。

[4] 一種下式所示之化合物(下文有時簡稱化合物(XXXI))或其鹽：



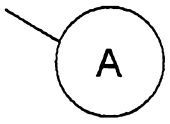
(XXXI)

式中

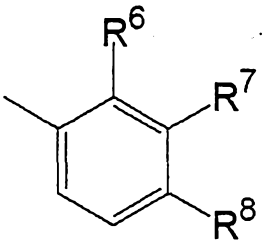
R^1為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團；

R^4為氯原子或三氟甲基；

R^5為氯原子或三氟甲基；



為下式所示之基團：



式中

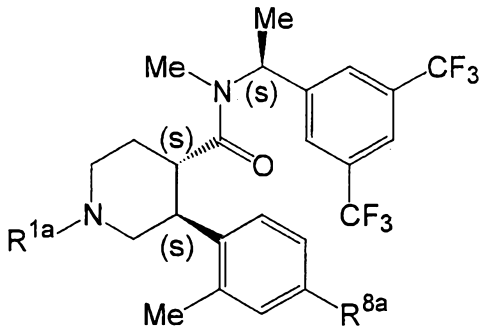
R^6為氫原子、甲基、乙基或異丙基；

R^7為氫原子、甲基或氯原子；

R^8為氫原子、氟原子、氯原子或甲基；及

n為3至6之整數。

[5] 一種下式所示之光學活性化合物(下文有時簡稱化合物(II))或其鹽：



(II)

式中

R^{1a}為

(1) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、

(2) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、

(3) 胺甲醯甲基、

(4) 嘧啶-5-基羰基、

(5) 甲磺醯乙羰基、

(6) 環丙磺醯基、

(7) 胺羰基羰基、

(8) 甲磺醯基、或

(9) 甲磺醯乙基；

R^{8a}為

(1) 氫原子、或

(2) 氟原子；及

(s) 顯示該不對稱碳之空間組態為S-組態。

[6] (3R,4R)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[7] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[1-(羥乙醯基)哌

啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[8] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[9] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[10] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[11] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[12] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[2-(環丙胺基)-2-酮乙基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[13] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[2-(4-羥哌啶-1-基)-2-酮乙基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[14] (3R*,4R*)-1'-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[15] (3S,4S)-N^4-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯

基)-N^4-甲基-1,4'-聯哌啶-1',4-二甲醯胺或其鹽。

[16] (3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[17] (3R*,4R*)-1-(2-胺基-1,1-二甲基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[18] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(3-酮基環戊-1-烯-1-基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[19] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(4,4-二甲基-3-酮基環己-1-烯-1-基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[20] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(2-羥基-1-甲基乙基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[21] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[22] (3R*,4R*)-1-[5-(乙醯胺基)吡啶-2-基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[23] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(乙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[24] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(2-乙氧乙基)磺醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[25] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯

基)-N-甲基-1-[(2-嗎啉-4-基乙基)磺醯基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[26] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(二甲基胺磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[27] (3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(吡啶-2-基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[28] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[29] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[30] (3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[31] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[32] (3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[33] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[34] (3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[35] (3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[36] (3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[37] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[38] (3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[39] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[40] (3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[41] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(環丙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

[42] (3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[43] N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{[1-(羥乙醯基)吡啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(3-甲基噻吩-2-基)吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[44] N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{[1-(羥乙醯基)吡啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(3-甲基噻吩-2-基)吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[45] (3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[46] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(甲磺醯基)吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[47] (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[2-(甲磺醯基)乙基]吡啶-4-甲醯胺或其鹽。

[48] 一種上述[1]至[47]任一化合物之前藥。

[49] 一種醫藥組成物，其含有上述[1]至[47]任一化合物、或其前藥。

[50] 上述[49]之醫藥組成物，其為速激肽受體拮抗劑。

[51] 上述[49]之醫藥組成物，其為下泌尿道疾病、胃腸疾病或中樞神經系疾病之預防或治療劑。

[52] 上述[49]之醫藥組成物，其為膀胱過動症、腸躁症、

炎性腸疾、嘔吐、噁心、憂鬱症、焦慮性神經症、焦慮症、骨盆內臟疼痛或間質性膀胱炎之預防或治療劑。

[53] 一種用於預防或治療哺乳動物下泌尿道疾病、胃腸疾病或中樞神經系疾病之方法，該方法包括投與有效量之上述[1]至[47]任一化合物、其鹽、或其前藥。

[54] 一種上述[1]至[47]任一化合物、其鹽或其前藥之用途，其係用於製造預防或治療下泌尿道疾病、胃腸疾病或中樞神經系疾病等之藥劑。

本發明之功效

化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)、其鹽及其前藥具有高速激肽受體拮抗作用(特別是，高P物質受體拮抗作用)、優越之藥效持續性(代謝穩定性)、及低毒性(例如血管毒性)，係安全之醫藥劑，且對其他製劑之衝擊最小。因此，化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)、其鹽及其前藥可作為醫藥劑(例如，速激肽受體拮抗劑、下泌尿道疾病預防或治療劑等)之用。

發明之詳細說明

茲於下文說明式(I)化合物之取代基。

R^1 為(1)胺甲醯甲基、(2)甲磺醯乙羰基、(3)胺磺醯丙羰基、(4)苯磺醯乙羰基、(5)吡啶-2-基羰基、(6) 5-甲氧羰基吡啶-2-基羰基、(7) 5-羥吡啶-2-基羰基、(8) 6-羥吡啶-2-基羰基、(9) 5-溴吡啶-2-基羰基、(10) 6-甲基吡啶-2-基羰基、(11) 5-胺甲醯吡啶-2-基羰基、(12) 2-胺基吡啶-5-基羰

基、(13) 2-乙醯胺基吡啶-5-基羰基、(14)吡啶-3-基羰基、(15)吡咯-2-基羰基、(16)嘧啶-5-基羰基、(17) 2-胺基嘧啶-5-基羰基、(18) 2-乙醯胺基嘧啶-5-基羰基、(19) 2-甲氧羰胺基嘧啶-5-基羰基、(20)三亞甲亞胺-3-基羰基、(21) 1-第三丁氧羰基三亞甲亞胺-3-基羰基、(22) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)三亞甲亞胺-3-基羰基、(23) 1-羥甲基羰基三亞甲亞胺-3-基羰基、(24)金剛烷-1-基羰基、(25) 1-胺甲醯基-1-甲基乙羰基、(26)二甲胺基甲基羰基、(27) 1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮-1-基甲基羰基、(28) 2,3,5,6-四氫嘧啶-2,6-二酮-4-基甲基羰基、(29) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、(30) 1-乙氧羰基哌啶-4-基羰基、(31) 1-異丙氧羰基哌啶-4-基羰基、(32) 1-環丙磺醯哌啶-4-基羰基、(33) 1-(1-羥乙羰基)哌啶-4-基羰基、(34) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、(35) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙羰基、(36)噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、(37) 1-(2-羥基-2-甲基丙羰基)哌啶-4-基羰基、(38) 3-甲基咪唑啶-4,4-二甲基-2,5-二酮-1-基甲基羰基、(39) 4,4-二甲基哌啶-2,6-二酮-1-基甲基羰基、(40)嗎啉-2,6-二酮-1-基甲基羰基、(41)咪唑-2-基羰基、(42)咪唑-4-基羰基、(43) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙基、(44) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基丙基、(45) 6-氯嗒咯-3-基、(46) 6-乙醯胺基嗒咯-3-基、(47) 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、(48) 5-乙醯胺基吡啶-2-基、(49) 4-硝基噻唑-2-基、(50) 2,2,2-三氯乙氧羰基、(51)乙磺醯基、(52)環丙磺醯基、(53)異丁磺醯基、(54) 1-苄氧羰基哌啶-4-基磺醯

基、(55) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基磺醯基、(56)乙氧乙磺醯基、(57)羥乙磺醯基、(58)嗎啉-1-基乙磺醯基、(59) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙磺醯基、(60)吲哚-6-基羰基、(61)苯并咪唑-6-基羰基、(62)苯并噻唑-2-基羰基、(63)噻唑-2-基羰基、(64)環丙胺羰甲基、(65) 4-羥哌啶-1-基羰甲基、(66) 1-第三丁氧羰基哌啶-4-基、(67)哌啶-4-基、(68) 1-異丙氧羰基哌啶-4-基、(69) 1-胺羰基羰基哌啶-4-基、(70) 1-胺甲醯哌啶-4-基、(71) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基、(72) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-4-基、(73) 1-胺甲醯基-1-甲基乙基、(74) 1-乙醯哌啶-4-基甲基、(75) 4-胺甲醯哌啶-1-基羰甲基、(76) 3-酮哌咁-1-基羰甲基、(77)甲氧羰基乙基、(78)胺甲醯乙基、(79)環戊烯-3-酮-1-基、(80) 4,4-二甲基環己烯-3-酮-1-基、(81) 2-羥基-1-甲基乙基、(82) 1-胺甲醯乙基、(83) 2-甲磺醯基-1-甲基乙基、(84) 3-羥基-3-甲基丁基、(85) 4-乙醯胺基苯甲醯基、(86) 4-氰基苯甲醯基、(87) 4-胺甲醯苯甲醯基、(88) 10-樟腦磺醯基、(89) 6-氯嗒咁-3-基、(90)吡啶-2-基、(91) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-4-基羰基、(92) 1-甲氧甲基羰基哌啶-4-基羰基、(93) 1-胺羰基哌啶-4-基羰基、(94) 1-胺羰基羰基哌啶-4-基羰基、(95) 1-異丙基哌啶-4-基羰基、(96) 1-(1-羥環丙羰基)哌啶-4-基羰基、(97)四唑-5-基甲基羰基、(98) 1-(四唑-1-基甲基羰基)哌啶-4-基羰基、(99) 1-(乙醯胺基甲基羰基)哌啶-4-基羰基、(100) 2-羥乙羰基、(101)硫代嗎啉-1,1-二氧化-4-基甲基羰基、(102)二甲基胺磺醯基、(103) 4-乙醯胺基苯磺醯

基、(104)吡啶-2-基磺醯基、(105)吡啶-3-基磺醯基、(106) 6-氯吡啶-3-基磺醯基、(107) 6-(嗎啉-1-基)吡啶-3-基磺醯基、(108)哌啶-3-基羰基、(109) 1-第三丁氧羰基哌啶-3-基羰基、(110) 1-甲氧羰基哌啶-3-基羰基、(111) 1-乙醯哌啶-3-基羰基、(112) 1-羥甲基羰基哌啶-3-基羰基、(113) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-3-基羰基、(114) 1-甲磺醯甲基羰基哌啶-3-基羰基、(115) 1-甲磺醯哌啶-3-基羰基、(116) 1-胺羰基羰基哌啶-3-基羰基、(117) 4-羥甲基羰基胺基環己烷-1-基羰基、(118) 4-甲氧甲基羰基胺基環己烷-1-基羰基、(119) 4-胺羰基胺基環己烷-1-基羰基、(120) 4-胺羰基羰基胺基環己烷-1-基羰基、(121) 4-甲磺醯胺基環己烷-1-基羰基、(122)四氫呋喃-3-基羰基、(123)噻唑啶-2-酮-4-基羰基、(124) 1-第三丁氧羰基吡咯啶-3-基羰基、(125) 1-甲氧羰基吡咯啶-3-基羰基、或(126) 1-羥甲基羰基吡咯啶-3-基羰基。

其中，R^1較佳為(1) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、(2) 1-(1-羥乙羰基)哌啶-4-基羰基、(3) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、(4)胺甲醯甲基、(5)嘧啶-5-基羰基、(6)甲磺醯乙羰基或(7)環丙磺醯基。

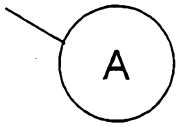
於化合物(I)中，R^2為甲基或環丙基；其中，以甲基較佳。

於化合物(I)中，R^3為氫原子或甲基。

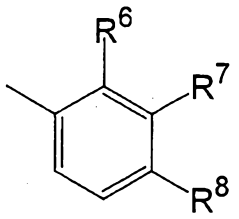
於化合物(I)中，R^4為氯原子或三氟甲基。

於化合物(I)中，R^5為氯原子或三氟甲基。

於化合物(I)中，

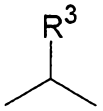


為下式所示之基團：

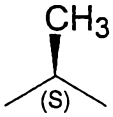


式中 R^6 為氫原子、甲基、乙基或異丙基，R^7 為氫原子、甲基或氯原子，及 R^8 為氫原子、氟原子、氯原子或甲基、或 3-甲基噻吩-2-基。

於化合物(I)中，部分結構：



較佳為



。亦即，與 R^3 (或 CH_3)鍵結的不對稱碳之絕對組態較佳為 S-組態。

詳言之，化合物(I)較佳為

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[[1-羥乙醯基(glycoloyl)哌啶-4-基]羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺及其鹽等。

詳言之，以下述化合物及其鹽為較佳。

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[[1-羥乙醯基哌啶-4-基]羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺、與

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺。

茲於下文說明式(II)化合物之取代基。

R^{1a}為(1) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、(2) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、(3)胺甲醯甲基、(4)嘧啶-5-基羰基、(5)甲磺醯乙羰基、(6)環丙磺醯基、(7)胺羰基羰基、(8)甲磺醯基、或(9)甲磺醯乙基。

詳言之，R^{1a}較佳為(1) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、(2) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、或(3)胺羰基羰基。

R^{8a}為氫原子或氟原子。

詳言之，下述化合物及其鹽為較佳之化合物(II)。

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺、

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(環丙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、

(3R*,4S*)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(1-

羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺(高極性)、
(3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺、
(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺、與
(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[2-(甲磺醯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺。

茲於下文說明化合物(XXX)之取代基。

於化合物(XXX)中，R^1為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團。

R^1所示「視需要具有一或多個取代基之烴基」之「烴基」為，例如，脂族烴基、單環飽和烴基、芳族烴基等，較佳者為具有1至16個碳原子者。詳言之，係使用例如烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基及芳烷基等。

「烷基」，舉例而言，以C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)等較佳，更佳為C_{1-4}烷基。

「烯基」，舉例而言，以C_{2-6}烯基(例如，乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基等)等為較佳。

「炔基」，舉例而言，以C_{2-6}炔基(例如，乙炔基、炔

丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-己炔基等)等為較佳。

「環烷基」，舉例而言，以 C_{3-8} 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等)等較佳，更佳為 C_{3-6} 環烷基。

「芳基」，舉例而言，較佳為 C_{6-14} 芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蒽基等)等。

「芳烷基」，舉例而言，較佳為 C_{7-16} 芳烷基(例如，苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等)等。

R^1 所示「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」之「雜環基團」包括除了碳原子外，含有 1 至 4 個(較佳為 1 至 3 個)選自氮原子、氧原子與硫原子之一或兩種雜原子之 5 至 14 員(較佳為 5 至 10 員)單環至三環(較佳為單環或雙環)芳族或非芳族雜環基團等。除了碳原子外，含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子之 5 員環基團係使用例如 2-或 3-噻吩基、2-或 3-呋喃基、1-、2-或 3-吡咯基、1-、2-或 3-吡咯啶基、2-、4-或 5-噁唑基、3-、4-或 5-異噁唑基、2-、4-或 5-噻唑基、3-、4-或 5-異噻唑基、3-、4-或 5-吡唑基、2-、3-或 4-吡唑啶基、2-、4-或 5-咪唑基、1-、2-或 4-咪唑啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1H-或 2H-四唑基等；除了碳原子外，含有 1 至 4 個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子之 6 員環基團係使用例如 2-、3-或 4-吡啶基、N-氧化-2-、3-或 4-吡啶基、2-、4-或

5-嘧啶基、N-氧化-2-、4-或5-嘧啶基、硫代嗎啉基、嗎啉基、N-哌啶基、2-、3-或4-哌啶基、噻喃基、1,4-噁呯基、1,4-噻呯基、1,3-噻呯基、哌呯基、三呯基、3-或4-嗒呯基、吡呯基、N-氧化-3-或4-嗒呯基等；除了碳原子外，含有1至4個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子之雙環或三環稠環基團(較佳為，上述5-或6員環與一或兩個除了碳原子外，含有1至4個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子之5-或6員環基團稠合形成之基團)係使用例如吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、酞呯基、喹唑啉基、喹噁啉基、吲呯基、喹呯基、1,8-萘啶基、二苯并呋喃基、咔唑基、吖啶基、啡啶基、吨基(cromanyl)、啡噻呯基、啡噁呯基等；其中，較佳為除了碳原子外，含有1至4個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子之5至7員(較佳為5或6員)芳族或非芳族雜環基團。

R^1所示「視需要具有一或多個取代基之烴基」及「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」之「取代基」為，例如，選自下列之1至3個基團：(1)鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、(2)硝基、(3)氰基、(4)視需要具有1至5個(較佳為1至3個)鹵原子之C_{1-6}烷基(例如，甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、丙基、3,3,3-三氟丙基、異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基、6,6,6-三

氟己基等)、(5)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{2-6} 烯基(例如，乙烯基、烯丙基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、第二丁烯基、3,3,3-三氟-1-丙烯基、4,4,4-三氟-1-丁烯基等)、(6)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{2-6} 炔基(例如，乙炔基、炔丙基、丁炔基、1-己炔基、3,3,3-三氟-1-丙炔基、4,4,4-三氟-1-丁炔基等)、(7)視需要具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)鹵原子之 C_{3-6} 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、4,4-二氯環己基、2,2,3,3-四氟環戊基、4-氯環己基等)、(8) C_{6-14} 芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、2-蒽基等)、(9) C_{7-16} 芳烷基(例如，苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等)、(10)羥基、(11)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)、(12) C_{6-14} 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基等)、(13)巯基、(14)視需要具有 1 至 3 個鹵原子之 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等)、(15) C_{6-14} 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基等)、(16)胺基、(17)單-C_{1-6} 烷胺基(例如，甲胺基、乙胺基等)、(18)單-C_{6-14} 芳胺基(例如，苯胺基、1-萘胺基、2-萘胺基等)、(19)二-C_{1-6} 烷胺基(例如，二甲胺基、二乙胺基等)、(20)二-C_{6-14} 芳胺基(例如，二苯胺基等)、(21)

甲醯基、(22) C_{1-6}烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)、(23) C_{6-14}芳基-羰基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)、(24)羧基、(25) C_{1-6}烷氧-羰基(例如，甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、第三丁氧羰基等)、(26) C_{6-14}芳氧-羰基(例如，苯氧羰基等)、(27)胺甲醯基、(28)硫代胺甲醯基、(29)單-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如，甲胺甲醯基、乙胺甲醯基等)、(30)二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如，二甲胺甲醯基、二乙胺甲醯基、乙基甲胺甲醯基等)、(31) C_{6-14}芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、(32) C_{1-6}烷基磺醯基(例如，甲磺醯基、乙磺醯基等)、(33) C_{6-14}芳基磺醯基(例如，苯磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、(34) C_{1-6}烷基亞磺醯基(例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)、(35) C_{6-14}芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)、(36)甲醯胺基、(37) C_{1-6}烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基等)、(38) C_{6-14}芳基-羰胺基(例如，苯甲醯胺基、萘甲醯胺基等)、(39) C_{1-6}烷氧基-羰胺基(例如，甲氧羰胺基、乙氧羰胺基、丙氧羰胺基、丁氧羰胺基等)、(40) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(例如，甲磺醯基胺基、乙磺醯基胺基等)、(41) C_{6-14}芳基磺醯基胺基(例如，苯磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)、(42) C_{1-6}烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基等)、(43) C_{6-14}芳基-羰氧基(例如，苯甲醯氧基、萘基羰氧基等)、(44) C_{1-6}烷氧基-羰氧基(例如，甲氧羰氧基、乙氧羰氧基、丙氧羰氧基、丁氧羰氧基

等)、(45)單-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧基、乙胺甲醯氧基等)、(46)二-C_{1-6}烷基-胺甲醯氧基(例如，二甲基胺甲醯氧基、二乙基胺甲醯氧基等)、(47) C_{6-14}芳基-胺甲醯氧基(例如，苯基胺甲醯氧基、萘基胺甲醯氧基等)、(48)除了碳原子及一個氮原子外，含有1至4個選自氮原子、氧原子與硫原子之一或兩種雜原子之5至7員飽和環狀胺基(例如，吡咯啶-1-基、N-哌啶基、哌咔-1-基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、六氫氮呯-1-基等)、(49)除了碳原子外，含有1至4個選自氮原子、硫原子與氧原子之一或兩種雜原子之5至10員芳族雜環基團(例如，2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)、(50) C_{1-3}伸烷二氧基(例如，亞甲二氧基、伸乙二氧基等)、(51)酮基等。

R^1所示之「醯基」，可述及者為，例如，下式所示之醯基：$-(C=O)-R^{11}$、$-(C=O)-OR^{11}$、$-(C=O)-NR^{11}R^{12}$、$-(C=S)-NHR^{11}$或$-SO_2-R^{13}$；式中R^{11}為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之雜環基團、C_{1-6}烷氧基、胺甲醯基、C_{1-6}烷氧-羰基或C_{1-6}烷基-胺甲醯基，R^{12}為氫原子或C_{1-6}烷基，及R^{13}為視需要具有一或多個取代基之烴基或視需要具有一或多個取代基

之雜環基團。

R^{11}或R^{13}所示之「視需要具有一或多個取代基之烴基」及「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」可使用與R^1所示「視需要具有一或多個取代基之烴基」及「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」類似者。

R^{11}所示之「C_{1-6}烷氧基」，可述及者為，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等。

R^{11}所示之「C_{1-6}烷氧-羰基」，可述及者為，甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等。

R^{11}所示之「C_{1-6}烷基-胺甲醯基」，可述及者為，甲胺甲醯基、乙胺甲醯基、丙胺甲醯基、異丙胺甲醯基、丁胺甲醯基、異丁胺甲醯基、第二丁胺甲醯基、第三丁胺甲醯基、戊胺甲醯基、己胺甲醯基等。

R^{12}所示之「C_{1-6}烷基」，可述及者為，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等。

較佳之R^1為(1)氫原子、(2)視需要被1至3個羥基取代之C_{1-6}烷基-羰基、(3)C_{1-6}烷氧-羰基、與(4)胺羰基羰基(胺甲醯基羰基)較佳；更佳為氫原子、羥乙醯基、第三丁氧羰基、乙醯基與胺羰基羰基(胺甲醯基羰基)。

於化合物(XXX)中，R^2為視需要經鹵化之C_{1-6}烷基；

較佳之 R^2 為 C_{1-3} 烷基，更佳為甲基。

於化合物(XXX)中，R^3 與 $R^{3'}$ 各自獨立地為氫原子或甲基，或 R^3 與 $R^{3'}$ 視需要彼此結合並和與其鍵結之碳原子一起形成環。

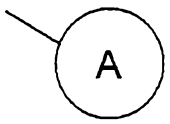
「由 R^3 與 $R^{3'}$ 彼此結合和與其鍵結之碳原子一起形成之環」為，例如，環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、環己烷環等。

R^3 與 $R^{3'}$ 較佳分別為氫原子與甲基，以其一為氫原子及另一者為甲基之組合更佳。

於化合物(XXX)中，R^4 為氫原子或三氟甲基；較佳之 R^4 為三氟甲基。

於化合物(XXX)中，R^5 為氫原子或三氟甲基；較佳之 R^5 為三氟甲基。

於化合物(XXX)中，



為視需要具有一或多個取代基之雜環基團。

至於「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」，可述及者為與上述 R^1 所示「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」類似者。

較佳之「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」為，除了碳原子外，含有 1 至 4 個選自氮原子、氧原子與硫原子之一或兩種雜原子之 5 或 6 員芳族雜環基團(例如，呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基等)等(該雜環基團視需要具有一或多

個取代基)；較佳為視需要被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代之 5 或 6 員芳族雜環基團；特佳為 3-甲基噻吩-2-基。

尤其較佳之化合物(XXX)為下述化合物或其鹽。

(3R*,4S*)-4-{[{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}[甲基]胺基]羰基}-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-1-甲酸第三丁酯、

N-{(3R*,4S*)-(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺與

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺。

茲於下文說明化合物(XXXI)之取代基。

於化合物(XXXI)中，R^1 為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團。

R^1 所示之「視需要具有一或多個取代基之烴基」、「醯基」與「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」，可述及者為，與上述化合物(XXX)中 R^1 所示「視需要具有一或多個取代基之烴基」、「醯基」與「視需要具有一或多個取代基之雜環基團」類似者。

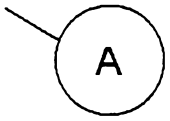
較佳之 R^1 為(1)氫原子、(2) C_{1-6} 烷氧-羰基、或(3)視需要被 1 或 2 個 C_{1-6} 烷基-羰胺基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基；更佳為氫原子、第三丁氧羰基與乙醯胺基甲基羰基。

於化合物(XXXI)中，R^4 為氯原子或三氟甲基；較佳之

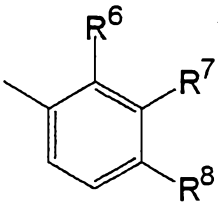
R^4為氫原子。

於化合物(XXXI)中，R^5為氫原子或三氟甲基；較佳之R^5為氫原子。

於化合物(XXXI)中，



為下式所示之基團：



式中R^6為氫原子、甲基、乙基或異丙基，R^7為氫原子、甲基或氯原子，及R^8為氫原子、氟原子、氯原子或甲基；此基團以4-氟-2-甲苯基為較佳。

於化合物(XXXI)中，n為3至6之整數；n較佳為3。

尤其較佳之化合物(XXXI)為下述化合物或其鹽。

(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯、

(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶、與

N-{2-[(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]-2-酮乙基}乙醯胺。

化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)之鹽包括，例如，金屬鹽、銨鹽、與有機鹼之鹽、與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與鹼性或酸性胺基酸之鹽等。金屬鹽之適當實例包括鹼金屬鹽例如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金

屬鹽例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。與有機鹼之鹽之適當實例包括與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N'-二苄基伸乙二胺等形成之鹽。與無機酸之鹽之適當實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。與有機酸之鹽包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。與鹼性胺基酸之鹽之適當實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽。與酸性胺基酸之鹽之適當實例包括與天冬胺酸與麩胺酸等形成之鹽。

其中，以醫藥上可接受之鹽較佳。舉例而言，若化合物具有酸性官能基，則較佳者為無機鹽例如鹼金屬鹽(例如，鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如，鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等)、銨鹽等；若化合物具有鹼性官能基，則較佳者為與無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽，或與有機酸例如乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)之前藥意指於活體內、生理條件下，利用與酵素、胃酸等之反應，亦即，利用酵素性氧化、還原、水解反應等或利用與胃酸之水解反應等，即轉化為本發明之化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)之化合物。

本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)之前藥包括本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)式中之胺基經醯基、烷基或磷醯基(phosphoryl group)修飾者(例如，本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)式中之胺基經花生醯基、丙胺醯基、戊胺羰基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁環戊烯-4-基)甲氧羰基、四氫呋喃基、吡咯啶基甲基、三甲基乙醯氧基甲基、第三丁基等修飾者)等；本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)式中之羥基經醯基、烷基、磷醯基或氧硼基修飾者(例如，本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)式中之羥基經乙醯基、十六醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、琥珀醯基、反丁烯二醯基、丙胺醯基或二甲胺基甲基羰基等修飾者)等；本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)式中之羧基經酯或醯胺修飾者(例如，本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)式中之羧基經乙酯、苯酯、羧基甲酯、二甲胺基甲酯、三甲基乙醯氧基甲酯、乙氧羰氧基乙酯、酞酯、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁環戊烯-4-基)甲酯、環己氧羰基乙酯或甲基醯胺等修飾者)等。彼等化合物可利用本質上已知之方法，以本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)等予以製備。

此外，本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)之前藥可為於 Hirokawa 出版公司出版之

"Pharmaceutical Research and Development", Vol. 7(Drug Design), pp. 163-198 (1990)中所述之生理條件下，轉化為本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)之化合物。

溶劑合物，例如，本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)及其鹽之水合物，均涵蓋於本發明範圍之內。本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)可以同位素(例如，^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I等)等予以標記。此外，化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)可為氘化化合物。

本發明化合物(I)等若具有對掌中心，則可能存在例如鏡像異構物或非鏡像異構物等異構物。此等異構物及其混合物均涵蓋於本發明範圍之內。此外，一些實例中可能有產生構形異構物之情形，惟此等異構物或其混合物亦涵蓋於本發明化合物(I)或其鹽之內。就活性觀點而言，化合物(I)等較佳為反式異構物。

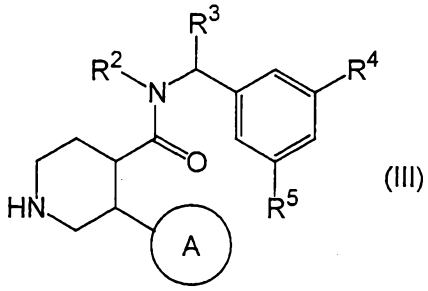
茲於下文說明本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)及其鹽之製法。

本發明化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)及其鹽可根據見述於 WO2005/068427 或 WO2006/004195 之方法製造。

[方法 A]

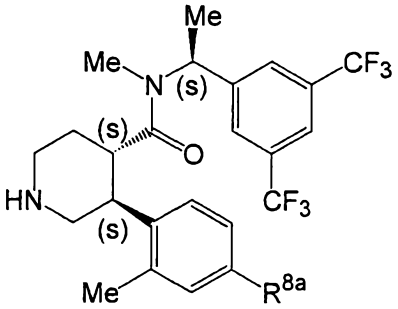
本發明化合物(I)、化合物(II)及其鹽可利用使下式所示之化合物或其鹽進行烷基化反應或醯基化反應予以製

造：



(III)

或



(IV)

式中各符號如上文所界定(下文稱為化合物(III)或化合物(IV))。此反應可根據本質上已知之方法進行，例如，使該化合物與作為烷基化劑或醯基化劑之下式所示之化合物或其鹽或其反應性衍生物反應：

R^1-OH (V) 或 R^{1a}-OH (Va)

式中 R^1 與 R^{1a} 如上文所界定(下文稱為化合物(V)或化合物(Va))。

關於化合物(V)或化合物(Va)或其鹽之反應性衍生物，舉例而言，可使用下式所示之化合物(下文簡稱為反應性衍生物)或其鹽：

R^1-L^1 (VI) 或 R^{1a}-L^1 (VIa)

式中 L^1 為釋離基(leaving group)及其他符號如上文所界定。

L^1 所示之釋離基，可使用例如鹵原子(氯原子、溴原

子、碘原子等)、經取代之磺醯氧基(C_{1-6}烷基磺醯氧基例如甲磺醯氧基、乙磺醯氧基等；C_{6-14}芳基磺醯氧基例如苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等；C_{7-16}芳烷基磺醯氧基例如苄基磺醯氧基等)、醯氧基(乙醯氧基、苯甲醯氧基等)、被雜環或芳基(琥珀醯亞胺、苯并三唑、喹啉、4-硝苯基等)取代之氧基、雜環(咪唑等)等。

使用上述反應性衍生物作為烷基化劑之反應通常可使該反應性衍生物於溶劑中，於鹼存在下進行。溶劑之實例包括醇類(甲醇、乙醇、丙醇等)、醚類(二甲氧乙烷、二噁烷、四氫呋喃等)、酮類(丙酮等)、腈類(乙腈等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、亞碸類(二甲亞碸等)、水等；彼等可呈適當混合物使用。鹼包括，例如，有機鹼(三甲胺、三乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、無機鹼(碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉等)、與金屬氫化物(氫化鈉等)。每1莫耳基質所用鹼量為，例如，約1至約100莫耳當量，較佳為約1至約10莫耳當量。

反應性衍生物包括，例如，鹵化物(氯化物、溴化物、碘化物等)、硫酸酯類、或磺酸酯類(甲磺酸酯、對甲苯磺酸酯、苯磺酸酯等)等，特別是鹵化物。每1莫耳基質所用反應性衍生物之量為，例如，1至5莫耳當量，較佳為1至3莫耳當量。

如果需要，可藉加入添加劑促進反應。此等添加劑包括，例如，碘化鹽(碘化鈉、碘化鉀等)等；每1莫耳基質之用量為約0.1至10莫耳當量，較佳為約0.1至5莫耳當

量。

反應溫度通常為-10℃至200℃，較佳為約0℃至110℃；反應時間通常為0.5小時至48小時，較佳為0.5小時至16小時。

使用上述反應性衍生物作為醯基化劑之反應係視反應性衍生物或基質之種類而定，惟通常係於溶劑中進行。如果需要，則可添加適當鹼以促進反應。溶劑包括，例如，烴類(苯、甲苯等)、醚類(乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)、酯類(乙酸乙酯等)、鹵化烴(氯仿、二氯甲烷等)、酯類(乙酸乙酯等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、芳族胺(吡啶等)、水等；彼等可呈適當混合物使用。此外，鹼包括，例如，鹼金屬氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、碳酸鹽(碳酸氫鹽例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；碳酸鈉；碳酸鉀等)、乙酸鹽(乙酸鈉等)、三級胺(三甲胺、三乙胺、N-甲基嗎啉等)。相對於1莫耳基質，所用鹼量為，例如，約1至100莫耳當量，較佳為約1至10莫耳當量。

醯基化劑包括，例如，甲酸、磺酸、磷酸、碳酸或其反應性衍生物(例如，醯基鹵化物、酸酐、混合酸酐、活性酯等)、異氰酸酯、異硫氰酸酯等。

相對於1莫耳基質，此等醯基化劑所用量通常為約1至10莫耳當量，較佳為約1至3莫耳當量。反應溫度通常為約-10°C至150°C，較佳為約0°C至100°C；反應時間通常為約15分鐘至24小時，較佳為約30分鐘至16小時。

此外，化合物(I)或化合物(II)或其鹽亦可利用使化合

物(III)或(IV)或其鹽與醛類及酮類反應，並使產生之亞胺或亞銨離子還原即可製造。

產生亞胺或亞銨離子之反應通常係於對反應無不利影響之溶劑中進行。此等溶劑包括，例如，芳族烴類(甲苯、二甲苯等)、脂族烴類(庚烷、己烷等)、鹵化烴(氯仿、二氯甲烷等)、醚類(乙醚、四氫呋喃、二噁烷等)、醇類(甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇、苄醇等)、腈類(乙腈等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、亞碸類(二甲亞碸等)等；此等溶劑可呈適當比率之混合物使用。所用醛包括，例如，福馬林、視需要經取代之 C_{1-5} 烷基-醛(例如，乙醛等)、視需要經取代之芳族醛(例如，苯甲醛等)等；相對於 1 莫耳基質，所用醛量為例如，約 1 至 100 莫耳當量，較佳為約 1 至 5 莫耳當量。

如果需要，該反應可有利地藉由添加觸媒進行。此等觸媒包括，例如，無機酸(鹽酸、氫溴酸、硫酸等)、羧酸類(甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸等)、磺酸類(甲磺酸、對甲苯磺酸等)、路易氏(Lewis)酸(氯化鋁、氯化鋅、溴化鋅、三氟化硼、氯化鈦等)、乙酸鹽(乙酸鈉、乙酸鉀等)與分子篩(分子篩 3A、4A、5A 等)。相對於 1 莫耳基質，所用觸媒之量為，例如，約 0.01 至 50 莫耳當量，較佳為約 0.1 至 10 莫耳當量。

反應溫度通常為約 0℃ 至 200℃，較佳為約 20℃ 至 150℃；反應時間通常為 0.5 至 48 小時，較佳為 0.5 至 24 小時。

亞胺或亞銨離子之還原反應可利用本質上已知之方法進行，例如，使用金屬氫化物之方法或利用催化性氫化反應之方法。

作為還原劑之金屬氫化物包括，例如，金屬氫化物(硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鋅、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧硼氫化鈉、氰基硼氫化鋰、氫化二丁鋁、氫化鋁、氫化鋁鋰等)、硼烷複合物(硼烷-四氫呋喃複合物、鄰苯二酚硼烷等)等。金屬氫化物較佳為包括硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧硼氫化鈉等。相對於1莫耳基質，所用還原劑之量為，例如，約1至50莫耳當量，較佳為約1至10莫耳當量。此外，反應溶劑包括，例如，芳族烴類(甲苯,二甲苯等)、脂族烴類(庚烷、己烷等)、鹵化烴(氯仿、二氯甲烷等)、醚類(乙醚、四氫呋喃、二噁烷等)、醇類(甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇、苄醇等)、腈類(乙腈等)、醯胺類(二甲基甲醯胺等)、亞碸類(二甲亞碸等)等。此等溶劑可呈適當比率之混合物使用。反應溫度通常為約-80℃至80℃，較佳為約-40℃至40℃；反應時間通常為約5分鐘至48小時，較佳為約1至24小時。

該催化性氫化反應可於氫氣氛圍下及於觸媒存在下進行。所用觸媒較佳為鈀(鈀-碳、氫氧化鈀、氧化鈀等)、鎳[阮尼(Raney)-鎳等]、鉑(氧化鉑、鉑碳等)、銠(乙酸銠等)等；相對於1莫耳基質，其用量為，例如，約0.001至1當量，較佳為約0.01至0.5當量。

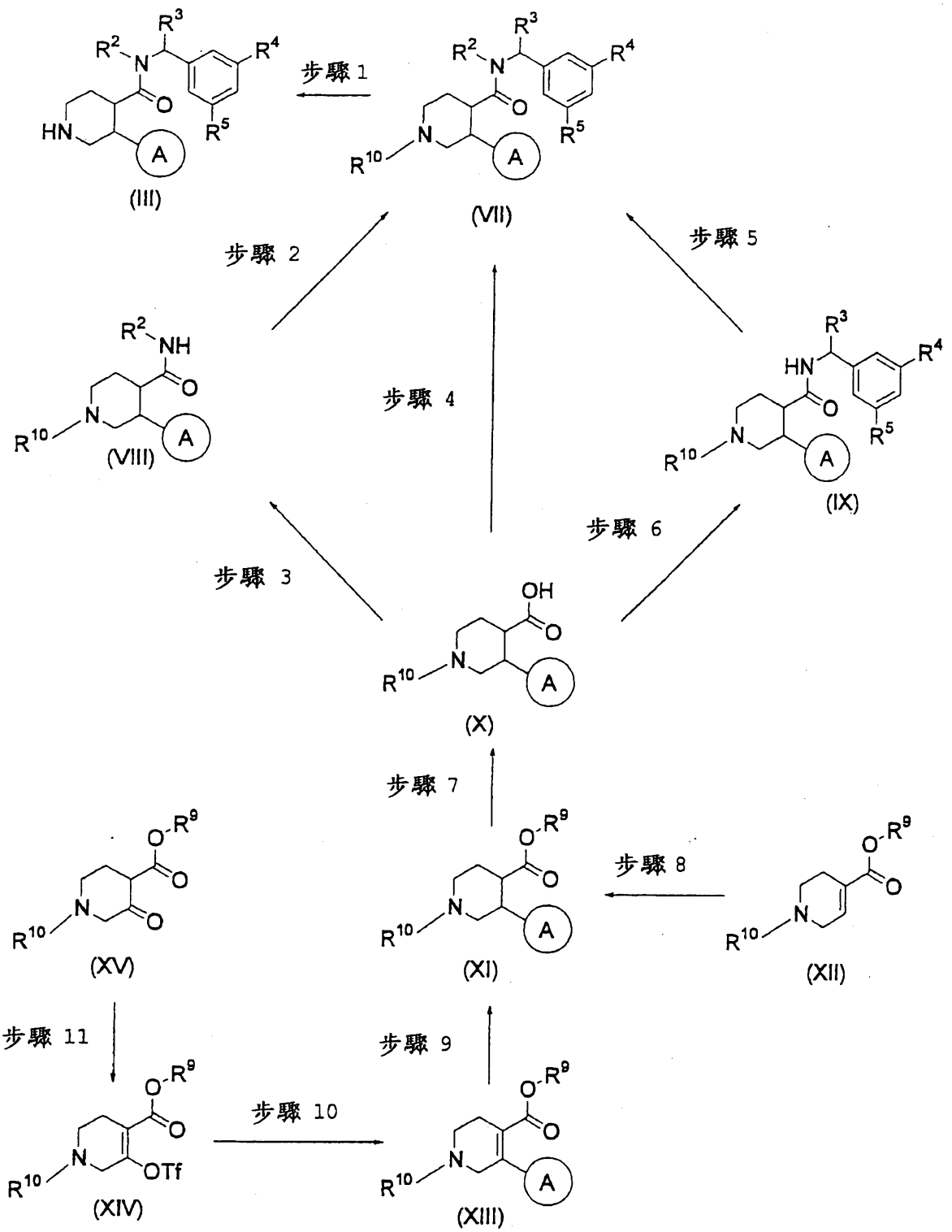
催化性氫化反應通常係於反應惰性之溶劑中進行。可

使用之此等溶劑為例如，醇類(甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、烴類(苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴(二氯甲烷、氯仿等)、醚類(乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)、酯類(乙酸乙酯等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、羧酸類(乙酸等)、水或其混合物。進行該反應之氫壓通常為約 1 至 50 大氣壓，較佳為約 1 至 10 大氣壓。反應溫度通常為約 0℃至 150℃，較佳為 20℃至 100℃；反應時間通常為約 5 分鐘至 72 小時，較佳為 0.5 至 40 小時。

本製法中，化合物(I)或化合物(II)亦可以本製法於同時產生及還原亞胺或亞銨離子反應之下，不單離亞胺或亞銨離子之中間產物，直接由化合物(III)或(IV)製造。於此情形下，反應混合物之 pH 較佳為約 4 至 5。

於方法 A 中作為起始化合物用之化合物(III)可利用以下文敘述之方法 B 製得之化合物(VII)或其鹽進行脫醯基反應或脫烷基反應予以製造。於方法 A 中作為起始化合物用之化合物(IV)可根據已知方法(例如，WO2006/004195)製造。

[方法 B]



式中 R^9 為視需要具有一或多個取代基之烴基、R^{10} 為視需要具有一或多個取代基之烴基或視需要具有一或多個取代基之醯基，其他符號如上文所界定。

R^9 所示之視需要具有一或多個取代基之烴基為下文

敘述之羧基-保護基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、苄基等)。R^{10}所示之視需要具有一或多個取代基之烴基及視需要具有一或多個取代基之醯基為下文敘述之胺基-保護基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、苄基、第三丁氧羰基、醯基、丙醯基、苯甲醯基等)。

(步驟 1)

此步驟中，係使化合物(VII)或其鹽進行脫醯基化反應或脫烷基化反應，以製造化合物(III)。

此等脫醯基化反應可根據已知方法進行。舉例而言，該反應通常係於酸或鹼存在下進行，如果需要，則使用對反應無不利影響之溶劑，惟視基質種類而可改變。

酸較佳為無機酸(鹽酸、氫溴酸、硫酸等)、甲酸(乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸等)、磺酸(甲磺酸、甲苯磺酸等)、路易氏酸(氯化鋁、氯化錫、溴化鋅等)等；如果需要，則可為二或多種酸之混合物。所用酸之量視溶劑種類及其他反應條件而異，惟每 1 莫耳化合物(VII)通常為約 0.1 莫耳當量或 0.1 莫耳當量以上；酸亦可作為溶劑用。

鹼為，例如，較佳為無機鹼(鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等、鹼金屬碳酸氫鹽例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等、鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等、醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉等)、或有機鹼(胺類例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺等、環狀胺類例如吡啶、4-二甲胺基吡啶等)等；較佳為氫氧化鈉、氫氧化鉀、乙醇鈉等。

所用鹼之量視溶劑種類及其他反應條件而異，惟每 1

莫耳化合物(VII)通常為約 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為約 0.1 至 5 莫耳當量。

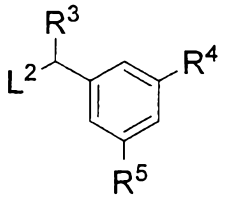
對反應無不利影響之溶劑包括，例如，醇類(甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、異丁醇、第三丁醇等)、芳族烴類(苯、甲苯、二甲苯等)、脂族烴類(己烷、庚烷等)、鹵化烴(二氯甲烷、氯仿等)、醚類(乙醚、二異丙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(乙腈等)、酯類(乙酸乙酯等)、羧酸類(乙酸等)、醯胺類(二甲基甲醯胺等)、亞碸類(二甲亞碸等)、水等。此等溶劑可呈適當比率之二或多種之混合物使用。

反應溫度為例如，約-50°C 至 200°C，較佳為約 0°C 至 100°C；反應時間視化合物(VII)或其鹽之種類、反應溫度等而異；其為例如，約 0.5 小時至 100 小時，較佳為約 0.5 小時至 24 小時。

脫烷基反應可利用已知方法，例如，見述於 Theodara W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.," (1999) Wiley-Interscience 等之方法或其類似方法進行。舉例而言，該脫烷基反應可利用以酸、鹼、紫外線照射、過渡金屬觸媒等處理，或利用氧化、還原或醯基化反應隨後利用水解等進行，或可使用其組合方法。

(步驟 2)

此步驟中，係使化合物(VIII)與下式所示之化合物或其鹽反應，以製造化合物(VII)：


(XVI)

式中 L^2 為釋離基，其他符號如上文所界定。

L^2 所示之釋離基，可使用例如鹵原子(氯原子、溴原子、碘原子等)、經取代之磺醯氧基(甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、苯磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、苄基磺醯氧基等)、醯氧基(乙醯氧基、苯甲醯氧基等)、被雜環或芳基(琥珀酸亞胺、苯并三唑、喹啉、4-硝苯基等)取代之氧基、雜環(咪唑等)等；特別以鹵原子為較佳。每 1 莫耳化合物(VIII)所用化合物(XVI)之量為，例如，約 1 至 5 莫耳當量，較佳為約 1 至 3 莫耳當量。

此反應通常可利用使化合物(XVI)於溶劑中，鹼存在下反應而進行。溶劑之實例包括醇類(甲醇、乙醇、丙醇等)、醚類(二甲氧乙烷、二噁烷、四氫呋喃等)、酮類(丙酮等)、腈類(乙腈等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、亞碸類(二甲亞碸等)、水等；彼等可呈適當混合物使用。鹼之實例包括有機鹼類(三甲胺、三乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、無機鹼類(碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉等)等。每 1 莫耳基質所用鹼量為，例如，約 1 至 100 莫耳當量，較佳為約 1 至 10 莫耳當量。

如果需要，則可藉加入添加劑促進反應。此等添加劑之實例包括碘化鹽(碘化鈉、碘化鉀等)等；每 1 莫耳化合物(VIII)之用量為約 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為約 0.1 至 5

莫耳當量。

反應溫度通常為-10°C 至 200°C，較佳為約 0°C 至 110°C；反應時間通常為 0.5 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 16 小時。

(步驟 3)

此步驟中，係使化合物(X)或其鹽與下式所示之化合物或其鹽進行脫水縮合反應，以製造化合物(VIII)：

R^2-NH_2 (XVII)

式中各符號如上文所界定。

化合物(XVII)及其鹽係市售可得，或可根據已知方法製造。每 1 莫耳化合物(X)，其用量為約 1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 2 莫耳當量。

至於脫水縮合反應之方法，可使用本質上已知之方法，例如，見述於“4th Ed. Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) 22, Organic Synthesis IV”, The Chemical Society of Japan Ed. 1991 等之方法或其類似方法。此等方法，可述及者為，例如，使用縮合劑之方法、經由反應性衍生物之方法等。

「使用縮合劑之方法」中所用縮合劑之實例包括二環己基碳化二亞胺、二異丙基碳化二亞胺、N-乙基-N'-3-二甲胺基丙基碳化二亞胺及其鹽酸鹽、六氟磷酸苯并三唑-1-基-參(二甲胺基)鏻、二苯基磷醯基疊氮化物等。彼等可單獨使用或組合添加劑(例如，N-羥基琥珀醯亞胺、1-羥基苯并三唑、3-羥基-4-酮基-3,4-二氫-1,2,3-苯并三吩等)使用。

每 1 莫耳化合物(X)所用縮合劑之量為約 1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 2 莫耳當量；每 1 莫耳化合物(X)所用添加劑之量為約 1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 2 莫耳當量。

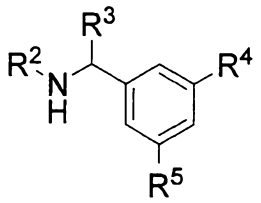
上述反應通常於對反應無不利影響之溶劑中進行，可添加適當鹼以促進反應。可述及之溶劑為，例如，烴類(苯、甲苯等)、醚類(乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)、酯類(乙酸乙酯等)、鹵化烴(氯仿、二氯甲烷等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、芳族胺(吡啶等)、水等；彼等可適當予以混合。可述及之鹼為，例如，鹼金屬氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、碳酸氫鹽(碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)、碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等)、乙酸鹽(乙酸鈉等)、三級胺(三甲胺、三乙胺、N-甲基嗎啉等)、芳族胺(吡啶、甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺等)等。每 1 莫耳基質所用鹼之量通常為約 1 至 100 莫耳當量，較佳為約 1 至 5 莫耳當量。反應溫度通常為約-80°C 至 150°C，較佳為約 0°C 至 50°C；反應時間通常為約 0.5 至 48 小時，較佳為 0.5 至 16 小時。

可述及之「經由反應性衍生物之方法」之反應性衍生物為，例如，醯基鹵化物、酸酐、混合酸酐、活性酯等。成為反應性衍生物之轉化反應可根據本質上已知之方法進行。可述及者為，例如，成為醯基鹵化物之轉化反應、使用醯基鹵化物(例如，亞硫醯氯、草醯氯等)之方法、使用磷鹵化物及磷酸(例如，三氯化磷、五氯化磷等)之方法等。上述使用反應性衍生物之反應通常於對反應無不利影響之溶劑中進行，可添加適用於促進反應之鹼，惟視反應性衍

生物或基質之種類而可改變。此反應所用溶劑與鹼之種類及量、反應溫度與反應時間與上述「使用縮合劑之方法」中所述者相同。

(步驟 4)

此步驟中，係使化合物(X)或其鹽與下式所示之化合物或其鹽進行脫水縮合反應，以製造化合物(VII)：


(XVIII)

式中各符號如上文所界定。此步驟可以如方法 B 步驟 3 之相同方式進行。

化合物(XVIII)或其鹽可為市售可得產品，或可根據已知方法製造；每 1 莫耳化合物(X)，其用量為約 1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 2 莫耳當量。

(步驟 5)

此步驟中，係使化合物(IX)與下式所示之化合物或其鹽反應，以製造化合物(VII)：

R^2-L^3 (XIX)

式中 L^3 為釋離基，其他符號如上文所界定。此步驟可以如方法 B 步驟 2 之相同方式進行。

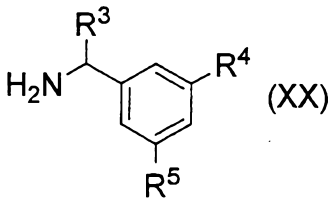
L^3 所示之釋離基，可述及者為與方法 B 步驟 2 中之 L^2 類似者。

化合物(XIX)或其鹽可為市售可得產品，或可根據已知方法製造。每 1 莫耳化合物(IX)，其用量為約 1 至 10 莫耳

當量，較佳為約 1 至 2 莫耳當量。

(步驟 6)

此步驟中，係使化合物(X)或其鹽與下式所示之化合物或其鹽進行脫水縮合反應，以製造化合物(IX)：



(XX)

式中各符號如上文所界定。此步驟可以方法 B 步驟 3 之相同方式進行。

化合物(XX)或其鹽可為市售可得產品，或可根據已知方法製造。每 1 莫耳化合物(X)，其用量為約 1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 2 莫耳當量。

(步驟 7)

此步驟中，係使化合物(X)進行水解反應，使其轉化為化合物(XI)。此反應可根據本質上已知之方法，通常係於酸或鹼存在下，如果需要，則於對反應無不利影響之溶劑中進行。

可用之酸為，例如，無機酸(鹽酸、氫溴酸、硫酸等)、羧酸類(乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸等)、磺酸類(甲磺酸、甲苯磺酸等)、路易氏酸(氯化鋁、氯化錫、溴化鋅等)等。如果需要，則可為二或多種酸之混合物。所用酸之量視溶劑種類及其他反應條件而異，惟通常每 1 莫耳化合物(XI)為約 0.1 莫耳當量或 0.1 莫耳當量以上；酸亦可作為溶劑用。

可用之鹼為，例如，無機鹼(鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬碳酸氫鹽例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉等)或有機鹼(胺類例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺等；環狀胺類例如吡啶、4-二甲胺基吡啶等)等。其中，以氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、乙醇鈉等較佳。所用鹼之量雖視溶劑種類及其他反應條件而異，惟每 1 莫耳化合物(XI)通常為約 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為約 0.1 至 5 莫耳當量。

對反應無不利影響之溶劑包括，例如，醇類(甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、異丁醇、第三丁醇等)、烴類(苯、甲苯、二甲苯、己烷、庚烷等)、鹵化烴(二氯甲烷、氯仿等)、醚類(乙醚、二異丙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、腈類(乙腈等)、羧酸類(乙酸等)、醯胺類(二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等)、亞碸類(二甲亞碸等)、水等。彼等溶劑可使用呈適當比率之二或多種之混合物。

反應溫度為，例如，約-50°C 至 200°C，較佳為約 0°C 至 100°C；反應時間視化合物(XI)或其鹽之種類、反應溫度等而異；其為例如，約 0.5 小時至 100 小時，較佳為約 0.5 小時至 24 小時。

(步驟 8)

此步驟中，係利用添加下式所示之化合物或其鹽至化合物(XII)或其鹽中，以製造化合物(XI)：



式中 X 為鹵原子，其他符號如上文所界定。

為起始物質之化合物(XII)或其鹽可為市售可得產品，或可根據本質上已知之方法製造(例如，Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1981, vol. 6, pages 1754-1762)。

式(XXI)所示之格利納(Grignard)試劑可為市售可得產品，或可根據本質上已知之方法，例如，見述於"4th Ed. Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) 24, Organic Synthesis VI", The Chemical Society of Japan Ed. 1991 之方法或其類似方法製備。

此步驟中，反應係利用添加視需要之添加劑有利地進行。此等添加劑包括，例如，銅鹽(例如，氯化銅、溴化銅、碘化銅、氰化銅等)、鋰鹽(例如，氯化鋰、溴化鋰、碘化鋰等)、路易氏酸(例如，三氟化硼、三甲基矽烷基氯、氯化鋁等)、路易氏鹼(例如，三丁膦、三苯膦、二甲基伸乙二胺等)、其混合物等；其中，以溴化銅、碘化銅、氰化銅等較佳。每 1 莫耳式(XXI)所示格利納試劑所用添加劑之量為約 0.001 至 10 莫耳當量，較佳為約 0.1 至 2 莫耳當量。

此步驟係於反應惰性溶劑中進行。可使用之此等溶劑為，例如，烴類(己烷,苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴(二氯甲烷、氯仿等)、醚類(乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)或其混

合物。反應溫度通常為約-80°C 至 50°C，較佳為約-35°C 至 0°C；反應時間通常為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。

(步驟 9)

此步驟中，係使化合物(XIII)進行還原反應，使其轉化為化合物(XI)。此步驟可根據本質上已知之方法進行，例如，使用金屬或金屬鹽使化合物(XIII)還原、使用過渡金屬觸媒進行催化性氫化反應使化合物(XIII)還原，以製造化合物(XI)。

用於「以金屬或金屬鹽還原」之金屬及金屬鹽較佳為，例如，鹼金屬(鋰、鈉、鉀等)、鹼土金屬(鎂、鈣等)、其他金屬(鋅、鉻、鈦、鐵、鈀、硒等)、金屬鹽(鋅-汞齊、鋅-銅合金、鋁-汞齊、亞硫酸氫鈉等)等。每 1 莫耳基質所用還原劑之量為約 1 至 50 莫耳當量，較佳為約 1 至 5 莫耳當量。

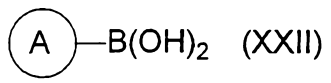
用於該反應之溶劑包括，例如，醇類(甲醇、乙醇、2-丙醇、第三丁醇、苄醇等)、胺(液態氨、甲基胺、乙胺、伸乙二胺等)、醚類(乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷等)、無機酸(鹽酸、氫溴酸、硫酸等)、羧酸類(乙酸等)、醯胺類(六甲基磷醯胺)、水等；彼等溶劑可單獨或呈混合物使用。

反應溫度通常為約-80°C 至 150°C，較佳為約-80°C 至 100°C；反應時間通常為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 1 小時至 24 小時。

用於「使用過渡金屬觸媒利用催化性氫化反應還原」之過渡金屬觸媒較佳為，例如，鈀(鈀-碳、氫氧化鈀、氧化鈀等)、鎳(阮尼鎳等)、鉑(氧化鉑、鉑碳等)、銠(乙酸銠、銠碳等)等，相對於1莫耳基質，其用量為，例如，約0.001至1當量，較佳為約0.01至0.5當量。此催化性氫化反應通常於反應惰性溶劑中進行。此等溶劑可使用，例如，醇類(甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)、烴類(苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴(二氯甲烷、氯仿等)、醚類(乙醚、二噁烷、四氫呋喃等)、酯類(乙酸乙酯等)、醯胺類(N,N-二甲基甲醯胺等)、羧酸類(乙酸等)、水或其混合物。進行該反應之氫壓通常為約1至500大氣壓，較佳為約1至100大氣壓。反應溫度通常為約0°C至150°C，較佳為約20°C至100°C；反應時間通常為5分鐘至72小時，較佳為0.5小時至40小時。

(步驟10)

此步驟中，係使化合物(XIV)或其鹽與下式所示之化合物或其鹽進行偶聯(coupling)反應，以製造化合物(XIII)：



(XXII)

式中各符號如上文所界定。

此步驟可利用本質上已知之方法進行[例如，Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457 (1995)等]，舉例而言，於過渡金屬觸媒及鹼存在下，在對反應無不利影響之溶劑中進行。

所用過渡金屬觸媒可為，例如，鈀觸媒(乙酸鈀、氯化

鈀、肆(三苯膦)鈀等)、鎳觸媒(氯化鎳等)等。需要時，可添加配位體(三苯膦、三-第三丁膦等)或可使用金屬氧化物(氧化銅、氧化銀等)等作為共觸媒。所用觸媒之量雖視觸媒種類而異，惟每1莫耳化合物(XIV)通常為約0.0001至1莫耳當量，較佳為約0.01至0.5莫耳當量。每1莫耳化合物(XIV)所用配位體之量通常為約0.0001至4莫耳當量，較佳為約0.01至2莫耳當量，及每1莫耳化合物(XIV)所用共觸媒之量為約0.0001至4莫耳當量，較佳為約0.01至2莫耳當量。

所用之鹼，可述及者為，例如，有機胺(三甲胺、三乙胺、二異丙胺、N-甲基嗎啉、1,8-二吖雙環[5.4.0]十一-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、鹼金屬鹽(碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、金屬氫化物(氫化鉀、氫化鈉等)、鹼金屬醇鹽(甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等)、鹼金屬二矽烷胺化物(二矽烷胺化鋰、二矽烷胺化鈉、二矽烷胺化鉀等)等；其中，以鹼金屬鹽例如碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鈉、磷酸鉀等；鹼金屬醇鹽例如第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；有機胺類例如三乙胺、二異丙胺等較佳。每1莫耳化合物(XIV)所用鹼量為，約0.1至10莫耳當量，較佳為約1至5莫耳當量。

所用溶劑可為對反應無不利影響之任何溶劑，可使用，例如，烴類(苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴(氯仿、1,2-二氯乙烷等)、腈類(乙腈等)、醚類(二甲氧乙烷、四氫呋

喃)、醇類(甲醇、乙醇等)、非質子極性溶劑(二甲基甲醯胺、二甲亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其混合物。反應溫度通常為約-10°C至200°C，較佳為約0°C至150°C；反應時間通常為0.5小時至48小時，較佳為0.5小時至16小時。(步驟11)

此步驟中，係使化合物(XV)或其鹽進行三氟甲磺醯化反應以製造化合物(XIV)或其鹽。於上述反應圖式中，Tf為三氟甲磺醯基，其他符號如上文所界定。

作為起始物質之化合物(XV)或其鹽可為市售可得產品，或可根據已知方法製造(例如，Heterocycles, 1978, vol. 11, pages 267-273等)。

此步驟可根據本質上已知之方法，例如，見述於"4th Ed. Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) 24, Organic Synthesis VI", The Chemical Society of Japan Ed. 1991等之方法或其類似方法進行。舉例而言，該步驟可利用使三氟甲磺醯化劑於鹼存在下，在對反應無不利影響之溶劑中反應而進行。

所用鹼包括，例如，有機胺(三甲胺、三乙胺、二異丙胺、N-甲基嗎啉、1,8-二吖雙環[5,4,0]十一-7-烯、吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、鹼金屬鹽(碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、金屬氫化物(氫化鉀、氫化鈉等)等；較佳為，有機胺類例如三乙胺、二異丙胺等、金屬氫化物例如氫化鈉等。每1莫耳化合物(XV)所用鹼量為，約0.1至10莫耳當量，較佳為約1

至 5 莫耳當量。

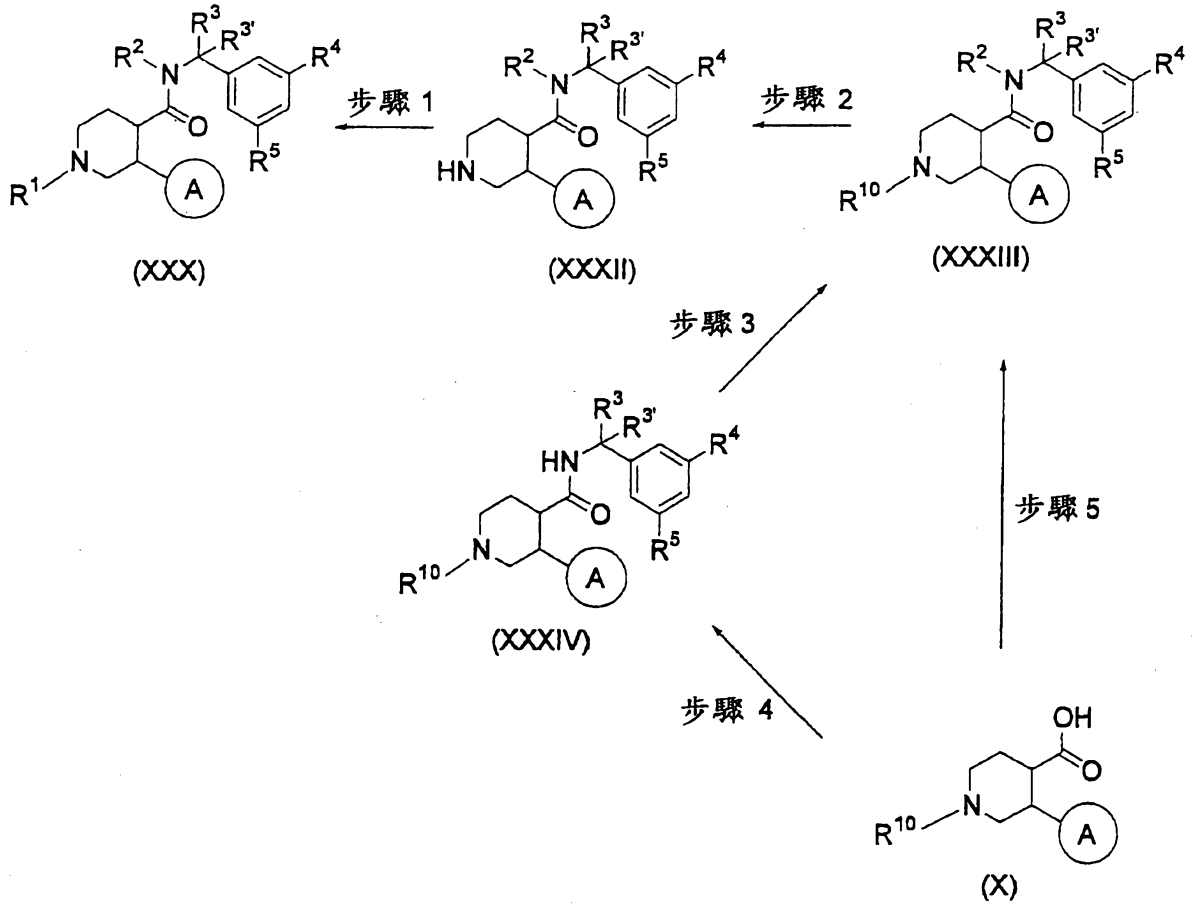
所用溶劑可為對反應無不利影響之任何溶劑，可使用，例如，烴類(苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴(氯仿、1,2-二氯乙烷等)、酯類(乙酸乙酯等)、腈類(乙腈等)、醚類(二甲氧乙烷、四氫呋喃)、非質子極性溶劑(二甲基甲醯胺、二甲亞碸、六甲基磷醯胺等)或其混合物。

三氟甲磺醯化劑包括，例如，磺酸酐(例如，三氟甲磺酸酐等)、鹵化之磺醯基類(例如，三氟甲磺醯氯等)、磺醯亞胺類(例如，N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)等)、磺酸酯類(例如，三氟甲磺酸乙酯等)等；較佳為，磺酸酐例如三氟甲磺酸酐等、磺醯亞胺類例如 N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)等。每 1 莫耳化合物(XV)所用三氟甲磺醯化劑之量為約 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 5 莫耳當量。

反應溫度通常為約-80°C 至 100°C，較佳為約-80°C 至 20°C；反應時間通常為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 8 小時。

本發明化合物(XXX)及其鹽可利用下述方法 C 製造。

[方法 C]



式中各符號如上文所界定。

(步驟 1)

此步驟中，係使化合物(XXXII)或其鹽進行烷基化反應或醯基化反應，以製造化合物(XXX)或其鹽。此步驟可以方法 A 之相同方式進行。

(步驟 2)

此步驟中，係使化合物(XXXIII)或其鹽進行脫烷基化反應或脫醯基化反應，以製造化合物(XXXII)或其鹽。此步驟可以方法 B 步驟 1 之相同方式進行。

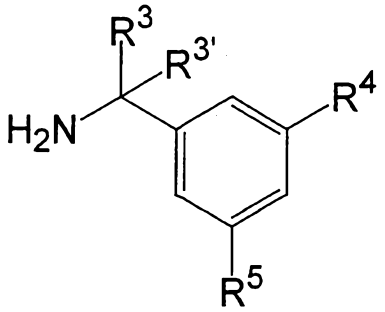
(步驟 3)

此步驟中，係使化合物(XXXIV)或其鹽與化合物(XIX)或其鹽反應，以製造化合物(XXXIII)。此步驟可以方法 B

步驟 5 之相同方式進行。

(步驟 4)

此步驟中，係使化合物(X)或其鹽與下式所示之化合物(XXXV)(下文簡稱為化合物(XXXV))或其鹽進行脫水縮合反應，以製造化合物(XXXIV)：

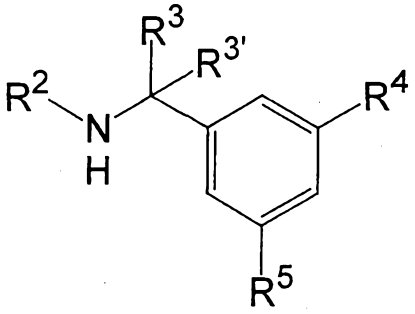


(XXXV)

式中各符號如上文所界定。此步驟可以方法 B 步驟 3 之相同方式進行。

(步驟 5)

此步驟中，係使化合物(X)或其鹽與下式所示之化合物(XXXVI)(下文簡稱為化合物(XXXVI))或其鹽進行脫水縮合反應，以製造化合物(XXXIII)：

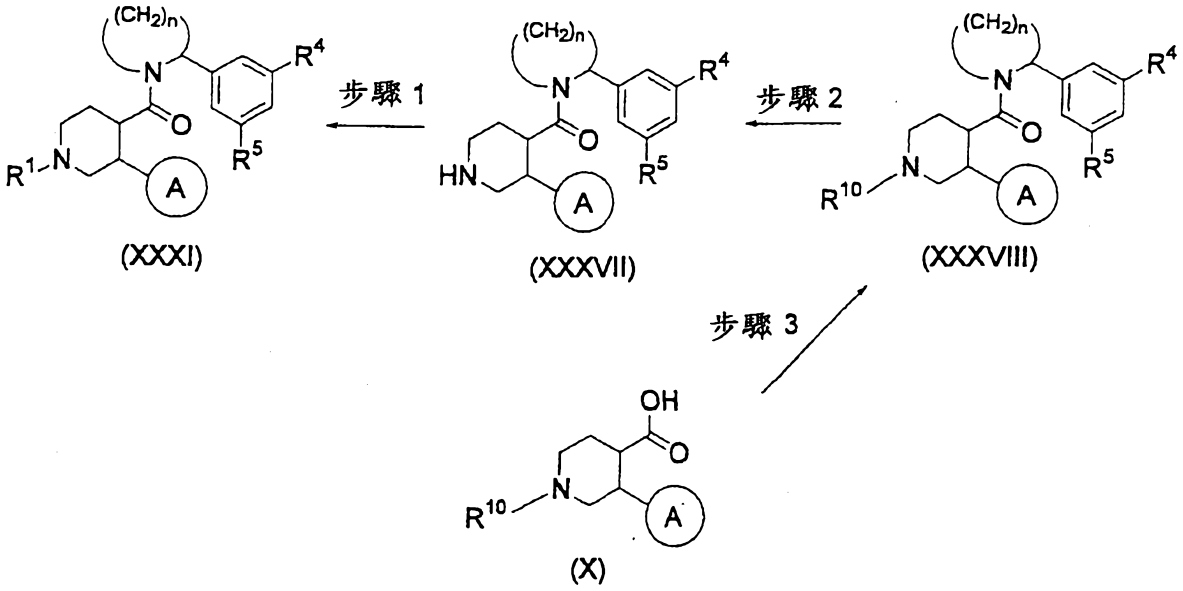


(XXXVI)

式中各符號如上文所界定。此步驟可以方法 B 步驟 3 之相同方式進行。

本發明化合物(XXXI)及其鹽可利用下述方法 D 製造。

[方法 D]



式中各符號如上文所界定。

(步驟 1)

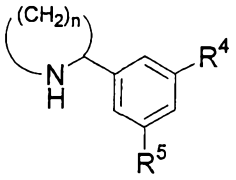
此步驟中，係使化合物(XXXVII)或其鹽進行烷基化反應或醯基化反應，以製造化合物(XXXI)或其鹽。此步驟可以方法 A 之相同方式進行。

(步驟 2)

此步驟中，係使化合物(XXXVIII)或其鹽進行脫烷基化反應或脫醯基化反應，以製造化合物(XXXVII)或其鹽。此步驟可以方法 B 步驟 1 之相同方式進行。

(步驟 3)

此步驟中，係使化合物(X)或其鹽與下式所示之化合物(XXXIX)(下文簡稱為化合物(XXXIX))或其鹽進行脫水縮合反應，以製造化合物(XXXVIII)：


(XXXIX)

式中各符號如上文所界定。此步驟可以方法B步驟3之相同方式進行。

化合物(XXXIX)或其鹽可為市售可得產品，或可根據已知方法製造(例如 WO2006/015150)。

用於合成目標化合物與起始物質之諸反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或羥基取代基時，此等基團可使用胜肽化學等中一般使用之保護基予以保護。於此情形下，如果需要，則可於反應後移除此等保護基，製得目標化合物。

此等保護基包括，例如，見述於 Wiley-Interscience 出版，Theodara W. Greene、Peter G. M. Wuts 編輯之“Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)”之保護基。

胺基保護基之實例包括甲醯基、C_{1-6} 烷基-羰基(乙醯基、丙醯基等)、苯基羰基、C_{1-6} 烷基-氧羰基(甲氧羰基、乙氧羰基等)、芳氧羰基(苯氧羰基等)、C_{7-10} 芳烷基-羰基(苄氧羰基等)、苄基、二苯甲基、三苯甲基、酞醯基等，各者可具有取代基。此等取代基之實例包括鹵原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、C_{1-6} 烷基-羰基(乙醯基、丙醯基、丁基羰基等)、硝基等；取代基個數為1至3個。

羧基保護基之實例包括 C_{1-6} 烷基(甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基等)、苯基、三苯甲基、矽烷基等，各者可具有取代基。彼等取代基之實例包括鹵原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、甲醯基、C_{1-6}

烷基-羰基(乙醯基、丙醯基、丁基羰基等)、硝基等；取代基個數為 1 至 3 個。

羥基保護基之實例包括 C_{1-6} 烷基(甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基等)、苯基、C_{7-10} 芳烷基(苄基等)、甲醯基、C_{1-6} 烷基-羰基(乙醯基、丙醯基等)、芳氧羰基(苯氧羰基等)、C_{7-10} 芳烷基-羰基(苄氧羰基等)、吡喃基、呋喃基、矽烷基等，各者可具有取代基。彼等取代基之實例包括鹵原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、C_{1-6} 烷基、苯基、C_{7-10} 芳烷基、硝基等；取代基個數為 1 至 4 個。

此等保護基可利用已知脫保護方法或見述於 Wiley-Interscience 出版，Theodara W. Greene、Peter G. M. Wuts 編輯之"Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)"等之方法或其類似方法移除。例如，可使用以酸、鹼、還原劑、紫外線照射、肼、苯基肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁銨、乙酸鈀等處理之方法。

此外，於上述諸反應中，當起始化合物可形成鹽時，該化合物可呈鹽使用。此等鹽包括，例如，化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)之鹽中所例示者。

利用該等方法從而製備之化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)可利用典型分離方法例如再結晶、蒸餾、層析法等予以單離及純化。

當化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)包含光學異構物、立體異構物、位向異構物及旋轉

異構物時，彼等亦隸屬諸化合物範圍之內，及可根據本質上已知之合成及分離方法(例如，濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)製得單一產物。舉例而言，當化合物(I)具有光學異構物時，自此化合物析離之光學異構物亦涵蓋於化合物(I)中。

光學異構物可利用本質上已知之方法製備。詳言之，使用光學活性合成中間產物，或根據習知方法使最終消旋產物進行光學解析以獲得光學異構物。

光學解析方法可為本質上已知之方法，例如分級再結晶法、對掌管柱法、非鏡像異構物法等。

1)分級再結晶法

此方法中，形成具有光學活性化合物(例如，(+)-杏仁酸、(-)-杏仁酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、(-)-1-苯乙胺、金雞納寧、(-)-金雞納啶、番木鱉鹼等)之消旋物鹽，利用分級再結晶法將其分離，需要時，則利用中和(neutralization)步驟製得游離之光學異構物。

2)對掌管柱法

此方法係施加消旋物或其鹽至光學異構物分離用管柱(對掌管柱)，使其分離。於液相層析法之情形下，舉例而言，係施加光學異構物混合物於對掌管柱例如ENANTIO-OVM(Tosoh公司製造)、對掌系列(Daicel化學工業公司製造)等，以水、各種緩衝劑(例如，磷酸鹽緩衝劑)及有機溶劑(例如，乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺等)單獨或呈摻合物予以展開，以分離光學異

構物。於氣相層析法之情形下，舉例而言，係使用對掌管柱例如 CP-Chirasil-DeX CB (GL Sciences公司製造)等進行分離。

3)非鏡像異構物法

此方法係利用與光學活性試劑之化學反應，將消旋混合物製備為非鏡像異構物混合物，利用典型分離方式(例如，分級再結晶法、層析法等)等將其製為單一物質，並進行化學處理例如水解等，以分離光學活性試劑，因而製得光學異構物。舉例而言，當化合物(I)於分子內含有羥基、或一級或二級胺基時，使該化合物與光學活性有機酸(例如，MTPA[α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基乙酸]、(-)-薑氧乙酸等)等進行縮合反應，分別得到酯化合物或醯胺化合物之非鏡像異構物。當化合物(I)具有羧酸基團時，使此化合物與光學活性胺或醇試劑進行縮合反應，分別得到醯胺化合物或酯化合物之非鏡像異構物。利用酸水解或鹼水解將分離之非鏡像異構物轉化為原始化合物之光學異構物。

化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)可呈結晶型。

化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)之結晶可利用本質上已知之結晶法，使化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)與化合物(XXXI)結晶化而製備。

結晶方法之實例包括溶液結晶法、蒸汽結晶法、熔融結晶法等。

「溶液結晶法」典型地為利用改變有關化合物之溶解

性(溶劑組成、pH、溫度、離子強度、氧化還原狀態等)或溶劑用量等各種因素，使不飽和狀態轉換為過度飽和狀態之方法。詳言之，可述及者為，例如，濃縮法、冷移(cold removing)法、反應法(擴散法、電解法)、熱水長晶法、熔劑(flux)法等。所用溶劑之實例包括芳族烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴(例如，二氯甲烷、氯仿等)、飽和烴類(例如，己烷、庚烷、環己烷等)、醚類(例如，乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等)、腈類(例如，乙腈等)、酮類(例如，丙酮等)、亞碸類(例如，二甲亞碸等)、酸醯胺類(例如，N,N-二甲基甲醯胺等)、酯類(例如，乙酸乙酯等)、醇類(例如，甲醇、乙醇、異丙基醇等)、水等。彼等溶劑係單獨或以適當比率(例如，1:1 至 1:100 (容積比))組合二或多種使用。需要時，亦可使用種晶。

「蒸汽結晶法」為，例如，蒸發法(密閉管法、氣流法)、氣相反應法、化學輸送法等。

「熔融結晶法」為，例如，正常凍結法(Czochralski法、溫度梯度法及 Bridgman 法)、區熔法(區域調平法及浮區法)、特殊長晶法(VLS 法及液相磊晶法)等。

結晶法之較佳實例包括於溫度 20 至 120°C 之適當溶劑(例如，醇類如甲醇、乙醇等)中溶解化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)，然後冷卻所得溶液至不高於溶解溫度之溫度(例如，0 至 50°C，較佳為 0 至 20°C)之方法等。

如此製得之本發明結晶可利用，例如，過濾法等予以

單離。

至於所得結晶之分析方法，通常係使用利用X光粉末繞射之結晶分析法。此外，可述及之結晶方位測定法為機械法、光學法等。

上述製法中製得之化合物(I)、化合物(II)、化合物(XXX)或化合物(XXXI)之結晶(下文簡稱為「本發明結晶」)具有高純度、高品質與低吸濕性、即使於常態條件下長期保存後亦不變質，及具有極為優越之穩定性。彼等結晶亦具優越之生物性質(例如，活體內動力學性質(被吸收性、分佈性、代謝性、分泌性)、功效表現等)，係極有用之醫藥劑。

於本發明說明書中，比旋光度($[\alpha]_D$)意指使用，例如，旋光計(JASCO Corporation (JASCO)、P-1030旋光計(No.AP-2))等測得者。

於本發明說明書中，熔點意指使用，例如，微熔點裝置(Yanako, MP-500D)或DSC(微差掃描量熱計)設備(SEIKO，EXSTAR 6000)等測得者。

於本發明說明書中，X光粉末繞射之波峰意指使用，例如，以Cu-Kα射線等為光線源之RINT Ultima$^+$ 2100 (Rigaku Corporation)等測得者。

一般而言，熔點及X光粉末繞射之波峰視測量裝置、測量條件等而異。本發明說明書中之結晶可具有與本發明說明書敘述之熔點或X光粉末繞射波峰不同之數值，只要其各屬一般誤差範圍之內即可。

本發明化合物具有極佳之速激肽受體拮抗作用，特別

是P物質受體拮抗作用、神經激肽A受體拮抗作用，此外還對由辣椒素誘發之氣管血管滲透性增加具有抑制作用。本發明化合物具低毒性，因此相當安全。

因此，對P物質受體與神經激肽A受體等具有優越拮抗作用之本發明化合物可作為安全醫藥組成物用，以預防或治療哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人類等)之下述P物質相關疾病：

(1)下泌尿道疾病[例如，排尿異常例如膀胱過動症、應力性尿失禁、混合性尿失禁、由於前列腺肥大之下泌尿道症狀、骨盆內臟疼痛、由於慢性前列腺炎之下泌尿道症狀、由於間質性膀胱炎之下泌尿道症狀等]；

(2)胃腸疾病[例如，腸躁症、炎性腸疾、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、由脲酶陽性螺旋革蘭氏陰性細菌(例如，幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)等)引致之異常(例如，胃炎、胃潰瘍等)、胃癌、胃造口術後失調、消化不良、食道潰瘍、胰臟炎、結腸息肉、膽結石、痔瘡、消化性潰瘍、情境性迴腸炎、嘔吐、噁心、動暈症、厭食症、暴食症、便秘、腹瀉、腹鳴等]；

(3)炎性或過敏性疾病[例如，過敏性鼻炎、結膜炎、胃腸過敏、花粉熱、過敏性反應、皮膚炎、皰疹、牛皮癬、支氣管炎、咳痰、視網膜病變、手術後及受傷後發炎、回歸性腫大(regression of puffiness)、咽喉炎、膀胱炎、腦膜炎、炎性眼疾等]；

(4)骨關節病變疾病[例如，類風濕關節炎(慢性類風濕

關節炎)、變形性關節炎、類風濕性脊髓炎、骨質疏鬆症，細胞異常生長、骨折、骨再折、軟骨病、骨質缺乏、骨質貝西氏(Behcet)症、剛直性脊髓炎、由於膝關節變形之關節組織壞損及其類似疾病等]；

(5)呼吸性疾病[例如，寒邪、肺炎、氣喘、肺動脈高血壓、肺栓塞/肺閉塞、肺類肉瘤症、肺結核、間質性肺炎、矽肺病、成年人呼吸急促症候群、慢性閉塞性肺疾、咳嗽等]；

(6)感染性疾病[HIV 感染性疾病、由於巨細胞病毒之病毒感染性疾病、流行性感冒病毒、皰疹病毒等、立克次體感染性疾病、細菌感染性疾病、性傳染病、肺囊蟲肺炎、幽門螺旋桿菌感染性疾病、全身性真菌感染性疾病、結核病、侵入性葡萄球菌感染性疾病、急性病毒性腦炎、急性細菌性腦膜炎、AIDS 腦炎、敗血症(septicemia)、膿血病(sepsis)、敗血重症(sepsis gravis)、敗血性休克、內毒素休克、中毒性休克症候群等]；

(7)癌症[例如，原發性、轉移性或再發性乳癌、前列腺癌、胰臟癌、胃癌、肺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌、肛門癌)、食道癌、十二指腸癌、頭頸癌(舌癌、咽癌、喉癌)、腦瘤、神經鞘瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝癌、腎臟癌、結腸癌、子宮癌(子宮體癌、子宮頸癌)、卵巢癌、膀胱癌、皮膚癌、血管瘤、惡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、甲狀腺癌、骨瘤、血管纖維瘤、視網膜肉瘤、陰莖癌、小兒科實體癌、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、AIDS 引起之卡波西

氏肉瘤、上頷竇腫瘤、纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、肪肪肉瘤、子宮纖維狀腫瘤、成骨細胞瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、癌性間皮腫瘤、例如白血病、何杰金氏(Hodgkin)症等腫瘤]；

(8)中樞神經性疾病[例如，神經退化性疾病(例如，阿滋海默氏症、唐氏(Down)症、帕金森氏(Parkinson)症、庫賈氏(Creutzfeldt-Jakob)症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(LS)、亨丁頓(Huntington)舞蹈症、糖尿病性神經病變、多發性硬化症等)、心理疾病(例如，精神分裂症、憂鬱症、狂躁、焦慮性神經症、強迫性精神官能症、恐慌症、癲癇、酒癮、焦慮症、焦慮心理狀態、情感異常、循環性精神病質、神經興奮敏感症、孤獨症、昏厥、成癮、低性慾等)、中樞神經系及周邊神經失調(例如，頭創傷、脊椎創傷、腦水腫、感覺功能失調、感覺功能異常、自律神經功能失調、自律神經功能異常、鞭抽式損傷等)、記憶力失調(例如，老年癡呆症、失憶症、腦血管性癡呆症等)、腦血管失調(例如，由於顱內出血、腦梗塞等之失調與後果及/或併發症、無症狀腦血管意外、短暫性腦缺血發作、高血壓性腦病變、血腦屏障失調等)、腦血管意外復發及後果(神經症狀、心理症狀、主觀症狀、日常生活活動失調等)、腦血管閉塞後中樞功能不足、腦循環及/或腎循環自主調節失調或異常]、睡眠失調；

(9)循環系統疾病[例如，急性冠狀動脈症候群(例如，急性心肌梗塞、不穩定性心絞痛等)、周邊動脈阻塞、雷諾

氏(Raynaud)症、伯格氏(Buerger)症、冠狀動脈介入治療(冠狀動脈氣球擴張術(PTCA)、定向冠狀動脈粥樣瘤塊切除術(DCA)、置放支架等)後再狹窄、冠狀動脈繞道手術後再狹窄、其他周邊動脈介入治療(血管修復術、粥樣瘤塊切除術、置放支架等)或繞道手術後再狹窄、缺血性心臟疾病(例如，心肌梗塞、心絞痛等)、心肌炎、間歇性跛行症、腔隙性腦梗塞、動脈硬化症(例如，動脈粥狀硬化等)、心臟衰竭(急性心臟衰竭、伴隨充血之慢性心臟衰竭)、心律不整、動脈粥狀硬化斑塊進展、血栓形成、高血壓、高血壓性耳鳴、低血壓等]；

(10)疼痛[例如，頭痛、偏頭痛、神經痛及骨盆內臟疼痛包括膀胱痛等]；

(11)自體免疫疾病[例如，膠原症、全身紅斑性狼瘡、硬皮症、多動脈炎、重症肌無力、多發性硬化症、蕭格倫氏(Sjogren)症候群、貝西氏症等]；

(12)肝臟疾病[例如，肝炎(包括慢性肝炎、肝硬化、間質性肝病)等]；

(13)胰臟疾病[例如，胰臟炎(包括慢性胰臟炎)等]；

(14)腎臟疾病[例如，腎炎、腎絲球腎炎、腎絲球硬化症、腎衰竭、血栓性小血管病變、洗腎併發症、器官失調包括由於輻射之腎病、糖尿病性腎病等]；

(15)代謝性疾病[例如，糖尿病性疾病(胰島素依賴型糖尿病、糖尿病併發症、糖尿病性視網病變、糖尿病性小血管病變、糖尿病性神經病變等)、葡萄糖耐受性異常、肥胖

症、前列腺肥大、性功能障礙等]；

(16)內分泌疾病[例如，愛迪生氏(Addison)症、庫欣氏(Cushing)症候群、黑色素細胞瘤、原發性皮質醛酮症等]；

(17)其他疾病

(a)移植排斥[例如，移植後排斥、移植後紅血球增多症、高血壓、器官失調及/或血管肥大、移植物對抗宿主疾病等]、

(b)血液及/或血液成分特徵異常[例如，血小板凝集增加、紅血球變形性異常、白血球黏著性增加、血液黏性增加、紅血球增多症、血管性紫斑、自體免疫溶血性貧血、泛發性血管內凝血症候群(DIC)、多發性脊髓病變等]、

(c)婦科疾病[例如，更年期失調、妊娠中毒、子宮內膜異位、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳腺疾病、經前症候群等]、

(d)皮膚病[例如，瘢瘤、血管瘤、牛皮癬、搔癢等]、

(e)眼睛疾病[例如，青光眼、高眼壓症等]、

(f)耳鼻喉科疾病[例如，蒙紐(Menuel)症候群、耳鳴、味覺失調、頭暈、不平衡、吞嚥困難等]、

(g)由於環境及/或職業因素之疾病(例如，輻射失調症、由於紫外線·紅外線·雷射光之失調症、高山症等)、

(h)運動失調症、僵硬、顫抖、運動傷害、運動不能症、

(i)慢性疲勞症候群、

(j)嬰兒猝死症、

(k)打嗝、

(l)引起心悸、暈眩、胃灼熱等之疾病。

彼等疾病中，本發明化合物特別可作為速激肽受體拮抗劑、下泌尿道症狀例如頻尿、尿失禁等之改善劑、彼等下泌尿道症狀之治療藥劑、胃腸疾病之預防或治療劑、或中樞神經疾病之預防或治療劑。詳言之，本發明化合物 可作為膀胱過動症、腸躁症、炎性腸疾、嘔吐、噁心、憂鬱症、焦慮性神經症、焦慮症、骨盆內臟疼痛或間質性膀胱炎之預防或治療劑。

含有本發明化合物之醫藥製劑可呈例如粉劑、粒劑、錠劑、膠囊、栓劑、口服崩解膜等任何固體製劑，或呈糖漿、乳液、注射液、懸浮液等任何液體形式。

含有本發明化合物之醫藥製劑可以任何習知方法製造，例如，根據欲製造製劑之形式予以摻合、捏和、粒化、製錠、塗層、滅菌、乳化等。欲製造此等醫藥製劑時，舉例而言，可參照日本藥典藥劑製備一般原則之各項目。此外，本發明醫藥製劑可調配為含有活性成分與可生物降解之聚合物化合物之緩釋性製劑。緩釋性製劑可根據見述於JP-A-9-263545之方法製造。

於本發明醫藥製劑中，本發明化合物或其鹽之含量視該等製劑形式而異，惟通常相對於各製劑總量，為約0.01至100重量%，較佳為約0.1至50重量%，更佳為0.5至20重量%。

當本發明化合物用於上述醫藥製劑時，其可單獨使用，或利用一般方法，與適當、醫藥上可接受之載劑，舉例而言，賦形劑(例如，澱粉、乳糖、蔗糖、碳酸鈣、磷酸

鈣等)、黏合劑(例如，澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素、海藻酸、明膠、聚乙烯基吡咯啶酮等)、潤滑劑(例如，硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等)、崩解劑(例如，羧甲基纖維素鈣、滑石等)、稀釋劑(例如，注射用水、生理食鹽水等)及需要時，與添加劑(例如，安定劑、防腐劑、著色劑、芳香劑、溶解助劑、乳化劑、緩衝劑、等張劑等)等呈摻合物使用。其可調配為固體製劑例如粉劑、細粒劑、粒劑、錠劑、膠囊、口服崩解膜等，或調配為液體製劑例如注射劑等，及可經口或非經腸投與。

本發明醫藥製劑之劑量視本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之種類、投與途徑、病患狀態及年齡等而不同。舉例而言，投與罹患排尿異常的成年人之醫藥製劑之口服劑量，以本發明化合物計，通常為約 0.005 至 50 毫克/公斤體重/天，較佳為約 0.05 至 10 毫克/公斤體重/天，更佳為約 0.2 至 4 毫克/公斤體重/天，一天投與一次，或一天分二或三次投與。

當本發明醫藥組成物為緩釋性製劑時，其劑量視本發明化合物種類及含量、調配法、藥物釋放持續期、欲投與之動物(例如，哺乳動物如人類、大鼠、小鼠、貓、狗、兔、牛、豬等)、及投與目的而不同。例如，於非經腸投與時，較佳為 1 週內自製劑釋放約 0.1 至約 100 毫克之本發明化合物。

本發明化合物可與其他醫藥活性成分以適當比率呈混

合物或組合物使用。

本發明化合物與其他醫藥活性成分之組合物可得到下述極佳功效：

(1)相較於分開投與本發明化合物或其他醫藥活性成分，劑量可減少。更詳言之，當本發明化合物與抗膽鹼藥劑或 NK-2 受體拮抗劑組合時，相較於分開投與抗膽鹼藥劑或 NK-2 受體拮抗劑，其劑量可減少，因此，例如口乾之副作用可減少；

(2)根據病患症狀(輕微症狀、嚴重症狀等)，可挑選與本發明化合物組合之藥物；

(3)藉由選擇與本發明化合物具有不同作用機制之其他醫藥活性成分，可設計較長之治療期間；

(4)藉由選擇與本發明化合物具有不同作用機制之其他醫藥活性成分，可獲得治療功效之延續；及

(5)藉由組合本發明化合物與其他醫藥活性成分，可獲得增效作用。

與本發明化合物混合或組合者(下文簡稱組合藥劑)包括下述藥劑：

(1)糖尿病治療劑

胰島素製劑(例如，自牛或豬胰臟抽取之動物性胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母以遺傳工程技術合成之人類胰島素製劑；胰島素鋅；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素片段或衍生物(例如，INS-1 等)等)、胰島素敏感性賦能劑(例如，匹格列酮(pioglitazone)鹽酸鹽、曲格列酮(troglitazone)、

羅格列酮(roseglitazone)或其順丁烯二酸鹽、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等)、α-葡萄糖苷酶抑制劑(例如，伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格利醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)等)、雙縮胍類(例如，苯乙雙胍、二甲雙胍、丁二胍等)、磺醯脲類(例如，甲苯磺丁脲、優降糖、甲磺雙環脲、氯磺丙脲、甲磺氮桌脲、乙磺環己脲、氯格列吡脲(glyclopyramide)、格胰比瑞(glimepiride)等)及其他胰島素促泌素(例如，瑞帕利耐(repaglinide)、絲那利耐(senaglinide)、絲那利耐(senaglinide)、密帝利耐(mitiglinide)或其鈣鹽水合物、GLP-1、那替利耐(nateglinide)等)、二肽基肽酶 IV 抑制劑(例如，維達利亭(Vildagliptin)、西塔利亭(sitagliptin)、沙雜利亭(saxagliptin)、阿洛利亭(alogliptin)、NVP-DPP-728、PT-100、P32/98 等)、胰澱粉樣多肽(amylin)促效劑(例如，普蘭林太(pramlintide)等)、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如，釩酸等)、葡萄糖生成作用抑制劑(例如，肝糖磷解酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、胰高血糖激素拮抗劑等)、SGLT (鈉-葡萄糖共同運輸子)抑制劑(例如，T-1095 等)；

(2)糖尿病併發症治療劑

醛糖還原酶抑制劑(例如，托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、珍那司他(zenarestat)、捉頗司他(zopolrestat)、非達司他(fidarestat)(SNK-860)、明那司他(minalrestat)、CT-112 等)、神經營養因子(例如，NGF、NT-3

等)、AGE 抑制劑(例如，ALT-945、皮瑪格代因(pimagedine)、吡妥沙辛(pyratoxathine)、溴化 N-苯醯甲基噻鉍(ALT-766)、EXO-226 等)、活性氧清除劑(例如，硫辛酸等)、腦血管擴張劑(例如，太普萊(tiapuride)等)等；

(3)抗高脂血劑

抑制膽固醇合成之司他汀(statin)化合物(例如，普拉伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、福路伐他汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)或其鹽(例如，鈉鹽等)等)、角鯊烯合成酶抑制劑或具有三酸甘油酯降低作用之纖維酸酯(fibrate)化合物(例如，倍絮纖維酸酯(bezafibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)、辛纖維酸酯(simfibrate)、克利諾纖維酸酯(clinofibrate)等)等；

(4)降血壓劑

血管收縮素轉化酶抑制劑(例如，卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、德拉普利(delapril)等、血管收縮素 II 拮抗劑(例如，羅沙坦(losartan)、肯德沙坦錠(candesartan cilexetil)等)、鈣拮抗劑(例如，玫尼滴平(manidipine)、尼費滴平(nifedipine)、安洛滴平(amlodipine)、愛佛尼滴平(efonidipine)、尼卡滴平(nicardipine)等)、可樂寧(clonidine)等；

(5)減肥劑

作用於中樞神經系統之減肥劑(例如，地芬佛拉明(dexfenfluramine)、芬佛拉明(fenfluramine)、酚特明

(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非拉蒙(amfepramone)、地塞酚塔明(dexamphetamine)、氯苯咪吲哚(mazindol)、苯基丙醇胺、氯苄苯丙胺(clobenzorex)等)、胰脂肪酶抑制劑(例如，奧利司他(orlistat)等)、β_3促效劑(例如 CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140、YM-178、KRP-204、KUC-7483、KUC-7322、KUL-7211、MN-246、L-796568、塔利貝隆(talibegron)、索拉貝隆(solabegron)等)、抑制食慾之胜肽(例如，瘦體素(leptin)、CNTF(纖毛狀神經營養因子)等)、縮膽囊肽促效劑(例如，林替崔特(lintitript)、FPL-15849 等)、血清素 2C 受體促效劑(例如，APD-356、SCA-136、ATHX-105、WAY-163909、YM-348)等；

(6)利尿劑

黃嘌呤衍生物(例如，可可鹼柳酸鈉、可可鹼柳酸鈣等)、噻哄化物(thiazide)製劑(例如，乙噻哄化物、環戊噻哄化物、三氯甲噻哄化物、雙氫氯噻哄化物、氫氟甲噻哄化物、苄雙氫氯噻哄化物、五氟噻哄化物、多噻哄化物、甲氯噻哄化物)、抗醛固酮製劑(例如，螺旋內酯固醇、三胺喋呤等)、碳酸鹽脫水酶抑制劑(例如，乙醯唑胺等)、氯苯磺醯胺製劑(例如，氯噻酮、倍可降(mefruside)、達帕胺(indapamide))、阿佐西邁(azosemide)、異山梨糖醇、利尿酸、皮瑞塔耐(piretanide)、丁苯氧酸、利尿磺胺等；

(7)化學治療劑

烷基化劑(例如，環磷醯胺、愛佛沙邁(ifosamide)等)、

新陳代謝拮抗劑(例如，胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶等)、抗癌性抗生素(例如，絲裂黴素、阿黴素(adriamycin)等)、植物衍生之抗癌劑(例如，長春新鹼、溫得辛(vindesine)、紫杉醇等)、順鉑錠、卡鉑錠(carboplatin)、依托泊苷(etoposide)等；其中，以 5-氟尿嘧啶衍生物例如氟鐵龍(Furtulon)與新氟鐵龍(Neo-Furtulon)較佳；

(8)免疫治療劑

微生物或細菌衍生成分(例如，胞壁醯(muramyl)二胜肽衍生物、匹西巴尼(Picibanil)等)、免疫賦能劑多醣類(例如，香菇糖、裂褶菌多醣、蛋白多醣(krestin)等)、遺傳工程改造之細胞介素(例如，干擾素、介白素(IL)等)、群落刺激因子(例如，粒性細胞群落刺激因子、促紅血球生成素等)等；其中，以 IL-1、IL-2、IL-12 等較佳；

(9)於動物模式或臨床工作中認定之改善惡病質之治療劑

黃體酮衍生物(例如，甲地孕酮乙酸酯)[Journal of Clinical Oncology, vol. 12, pp. 213-225, 1994]、滅吐靈(metoclopramide)製劑、四氫大麻酚製劑(上述參考文獻運用於此二者)、脂肪代謝改善劑(例如，廿碳戊酸)[British Journal of Cancer, vol. 68, pp. 314-318, 1993]、生長激素、IGF-1、nhe 惡病質誘發因子例如 TNF-α、LIF、IL-6 與瘤素 M 等之抗體；

(10)抗炎劑

類固醇類(例如，地塞米松(dexamethasone)等)、玻尿酸鈉、環氧酶抑制劑(例如，消炎痛)、酮洛芬(ketoprofen)、

洛索洛芬(loxoprofen)、美洛昔康(meloxicam)、安匹昔康(ampiroxicam)、塞勒昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)等)等；

(11)雜項

糖化作用抑制劑(例如，ALT-711 等)、神經再生促進藥劑(例如，Y-128、VX853、普羅沙泰(prosaptide)等)、作用於中樞神經系統之藥劑(例如，抗抑鬱劑例如去鬱敏(desipramine)、阿米替靈(amitriptyline)、丙咪哄(imipramine)、氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、多慮平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine)等)、抗癎攣劑(例如，拉莫三哄(lamotrigine)、卡馬西平(carbamazepine)、加巴噴丁(gabapentin))、抗心律不整藥劑(例如，慢心利(mexiletine))、乙醯膽鹼受體配位體(例如，ABT-594)、內皮素受體拮抗劑(例如，ABT-627)、單胺攝取抑制劑(例如，挫麥醇(tramadol))、吲哚胺攝取抑制劑(例如，氟西汀、帕羅西汀)、麻醉性鎮痛劑(例如，嗎啡)、非麻醉性鎮痛劑(例如，丁丙諾非(buprenorphine)、阿索馬多(axomadol))、GABA 受體促效劑、GABA 攝取抑制劑(例如，噻加賓(tiagabine))、α_2受體促效劑(例如，可樂寧(clonidine))、局部鎮痛劑(例如，辣椒素)、蛋白激酶 C 抑制劑(例如，LY-333531)、抗焦慮藥劑(例如，苯并二氮呯類)、磷酸二酯酶抑制劑(例如，西地那非(sildenafil))、多巴胺受體促效劑(例如，阿樸嗎啡)、多巴胺受體拮抗劑(例如，氟哌啶酮(haloperidol))、血清素受體促效劑(例如，

檸檬酸坦度螺酮(tandospirone)、舒馬普坦(sumatryptan)、暢能錠(tegaserod))、血清素受體拮抗劑(例如，鹽酸賽庚啶(cyproheptadine)、昂丹司瓊(ondansetron))、血清素攝取抑制劑(例如，順丁烯二酸氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀、帕羅西汀)、催眠藥劑(例如，三唑侖(triazolam)、唑吡坦(zolpidem))、抗膽鹼能劑、α_1 受體封阻劑(例如，坦洛新(tamsulosin)、烏拉地爾(urapidil)、萘哌地爾(naftopidil)、西洛多辛(silodosin))、肌肉鬆弛劑(例如，巴氯芬(baclofen)等)、鉀通道開啓劑(例如，尼可地爾(nicorandil))、鈣通道封阻劑(例如，尼非地平(nifedipine))、氯化物通道開啓劑(例如，魯必洛酮(lubiprostone))、阿滋海默氏症預防及/或治療劑(例如，多嗪培齊(donepezil)、利佛斯狄明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine))、巴金森(Parkinson)症治療劑(例如，左旋多巴(L-dopa))、多發性硬化症預防及/或治療劑(例如，β-1a 干擾素)、組織胺 H_1 受體抑制劑(例如，鹽酸異丙吩(promethazine))、質子泵抑制劑(例如，蘭索拉唑(lansoprazole)、奧美拉唑(omeprazole))、抗血栓劑(例如，阿斯匹靈、西洛他唑(cilostazol))、NK-2 受體拮抗劑、NK-3 受體拮抗劑(例如，塔內坦(talnetant))、HIV 感染治療劑(沙奎那韋(saquinavir)、齊多夫錠(zidovudine)、干安能(lamivudine)、喹韋拉平(nevirapine))、慢性阻塞性肺疾治療劑(沙美特羅(salmeterol)、噻托溴銨(thiotropium bromide)、西洛密拉(cilomilast))、利尿劑(例如，樂泄錠(furosemide))、抗利尿劑(例如，利尿抗激素 V2 受體促效

劑)等；

抗膽鹼劑包括，例如，阿托品(atropine)、莨菪胺、後馬托品(homatropine)、托吡卡胺(tropicamide)、環噴托酯(cyclopentolate)、溴丁基莨菪胺、溴丙胺太林(propantheline)、溴甲貝那替啡(methylbenactyzium)、溴美噴酯(mepenzolate)、黃酮哌酯(flavoxate)、哌侖西平(pirenzepine)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、苯海索(trihexyphenidyl)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、達非那新(darifenacin)、托特羅定(tolterodine)、索利那新(solifenacin)、特密維林(temiverine)、曲司氯(trospium chloride)或其鹽(例如，硫酸阿托品、氫溴酸莨菪胺、氫溴酸後馬托品、鹽酸環噴托酯、鹽酸黃酮哌酯、鹽酸哌侖西平、鹽酸苯海索、氯奧昔布寧、酒石酸托特羅定、琥珀酸索利那新等)等，較佳為，奧昔布寧、丙哌維林、達非那新、托特羅定、索利那新、特密維林、曲司氯或其鹽(例如，氯奧昔布寧、酒石酸托特羅定、琥珀酸索利那新等)；此外，可使用乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如，地斯的明(distigmine)等)等；

NK-2 受體拮抗劑包括，例如，哌啶衍生物例如 GR159897、GR149861、SR48968 (沙瑞度坦(saredutant))、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281 等、全氫異吲哚衍生物例如 RPR-106145 等、喹啉衍生物例如 SB-414240 等、吡咯嘧啶

衍生物例如 ZM-253270 等、假胜肽衍生物例如 MEN11420 (內帕度坦(nepadutant))、SCH217048、L-659877、PD-147714 (CAM-2291)、MEN10376、S16474 等、及其他例如 GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627、或其鹽等。

含有本發明化合物之混合物或組合物及附隨藥劑之醫藥組成物可調配為

(1)呈含有本發明化合物及附隨藥劑之醫藥組成物之單一調配劑、或

(2)包含分開調配之本發明化合物及附隨藥劑之調配劑。下文中，彼等調配劑通常概括性地簡稱本發明之組合藥劑。

本發明之組合藥劑可以如上述含本發明化合物之醫藥製劑之相同方式，將本發明化合物及附隨藥劑活性成分分開或同時存在或與醫藥上可接受之載劑等一起混合予以調配。

本發明組合藥劑之每日劑量視欲投與對象症狀嚴重性、年齡、性別、體重與敏感性、投與時間及間隔、醫藥製劑之調配法與種類、活性成分種類等而不同，並未特別設限。就本發明化合物之日劑量而言，若未引致副作用問題，則無特別限制。於經口投與情形下，每 1 公斤哺乳動物體重，日劑量通常在約 0.005 至 100 毫克，較佳約 0.05 至 50 毫克，更佳約 0.2 至 30 毫克之範圍內；可一天投與一次，或每天分成二或三次投與。

本發明化合物或組合藥劑之劑量可設定於不引起副作

用問題之範圍內。本發明化合物或組合藥劑之日劑量視欲投與對象症狀嚴重性、年齡、性別、體重與敏感性、投與時間及間隔、醫藥製劑之調配法與種類、活性成分種類等而不同，並未特別設限。於經口投與情形下，每1公斤哺乳動物體重，就活性成分而言之日劑量通常在約0.001至2000毫克，較佳約0.01至500毫克，更佳約0.1至100毫克之範圍內；可一天投與一次，或一天分二至四次投與。

於投與本發明組合藥劑時，本發明化合物與組合藥劑可同時投與，或組合藥劑可於投與本發明化合物之前投與，反之亦然。錯開投與時，其時間間隔視欲投與之活性成分、調配劑及投與途徑而不同。舉例而言，若先投與組合藥劑，則本發明化合物可於投與組合藥劑後1分鐘至3天，較佳為10分鐘至1天，更佳為15分鐘至1小時投與。若先投與本發明化合物，則組合藥劑可於投與本發明化合物後1分鐘至1天，較佳為10分鐘至6小時，更佳為15分鐘至1小時投與。

於較佳投與方法中，係經口投與約0.001至200毫克/公斤調配為口服製劑之組合藥劑，然後於約15分鐘後，投與日劑量為約0.005至100毫克/公斤之調配為口服製劑之本發明化合物。

於本發明之組合藥劑中，本發明化合物含量視製劑型而不同，惟相對於總製劑，通常在0.01至100重量%，較佳為0.1至50重量%，進一步較佳為0.5至20重量%之範圍內。

此外，見述於本發明說明書參考例之化合物與化合物(I)等一樣，亦具有優越之速激肽受體拮抗作用。

【實施方式】

實例

茲參照下述參考例、實例、製備例及實驗例進一步詳細說明本發明，彼等不擬對本發明構成侷限，且在不偏離本發明範圍下，可加以修飾。

除非另行具體說明，否則下述參考例及實施例中，管柱層析法之溶洗係於監測下利用 TLC (薄層層析法)進行。該 TLC 監測中，係使用 Merck & Co 製造之 60F254，TLC 板，及使用管柱層析法中所用之溶洗溶劑為溶劑。檢測時，係使用 UV 檢測。至於管柱層析法中之矽膠，則使用 Merck & Co 製造之矽膠 60 (70 至 230 篩目)。本文中指稱之「室溫」意指通常約 10°C 至約 35°C。乾燥抽取時，係使用硫酸鈉或硫酸鎂。

實施例及實例中之縮寫意指下述意義：

LC：液相層析法

MS：質譜圖譜

ESI：電噴灑離子化法

FAB：快速原子撞擊法

M：化合物分子量

NMR：核磁共振光譜

Hz：赫茲

J：偶聯常數

m：多重峰

q：四重峰

t：三重峰

d：二重峰

s：單峰

br：寬峰

dt：雙三重峰

ddd：雙雙二重峰

brs：寬單峰

^{t}Bu：第三丁基

Boc：第三丁氧羰基

N：當量濃度

MPa：兆帕(mega pascal)

MeOH：甲醇

EtOH：乙醇

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DMSO：二甲亞碸

IPE：二異丙醚

DME：1,2-二甲氧乙烷

HOBt•H_2O：1-羥苯并三唑單水合物

HOBt•NH_3：1-羥基苯并三唑胺複合物

WSC•HCl：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽

$NaBH(OAc)_3$：三乙醯氧硼氫化鈉

$Pd(PPh_3)_4$：肆(三苯膦)鈀(0)

Et_3N：三乙胺

TFA：三氟乙酸

實例及參考例中之 LC-MS 係於下述條件下進行測量。

利用 LC-MS 之分析

儀器：Waters LC-MS 系統

HPLC：Agilent HP1100

MS：Micromass ZMD

HPLC 條件

管柱：CAPCELL PAK C18UG120，S-3 微米(μm)，1.5×35 毫米(Shiseido)

溶劑：溶液 A；含有 0.05%三氟乙酸之水；溶液 B；含有 0.05%三氟乙酸之乙腈

梯度週期：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B= 90/10)，2.00 分鐘(溶液 A/溶液 B= 5/95)，2.75 分鐘(溶液 A/溶液 B= 5/95)，2.76 分鐘(溶液 A/溶液 B= 90/10)，3.60 分鐘(溶液 A/溶液 B= 90/10)

注入容積：2 微升(μL)，流速：0.5 毫升分鐘，檢測方法：UV 220 奈米

MS 條件

離子化方法：ESI

於下文例示化合物之質譜法之說明中，對應化合物之分子量以 M 表示。

實例及參考例中，利用製備性 HPLC 之純化係於下述條件下進行。

儀器：High Throughput Purification System, Gilson Company, Inc.

管柱：CombiPrep ODS-A S-5 微米，50×20 毫米(YMC)

溶劑：溶液 A；含有 0.1%三氟乙酸之水；溶液 B；含有 0.1%三氟乙酸之乙腈

梯度週期：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B= 95/5)，1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B= 95/5)，5.20 分鐘(溶液 A/溶液 B= 5/95)，6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B= 5/95)，6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B= 95/5)，6.60 分鐘(溶液 A/溶液 B= 95/5)

流速：25 毫升分鐘，檢測方法：UV 220 奈米(nm)

對掌性 HPLC 條件(參考例 1 非鏡像異構物、鏡像異構物過量值之測量)

管柱：對掌性 CEL OD-RH 4.6 毫米 ID×150 毫米

溶劑：50mM 磷酸二氫鉀(pH 8.0)/乙腈=85/15

注入容積：20 微升

流速：0.3 毫升分鐘

溫度：40°C

檢測方法：UV 220 奈米

諸實例中利用微波之反應係使用下述裝置進行。

儀器：Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd.

參考例 1

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄

基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(400毫克)、草胺酸(113毫克)與Et_3N (348微升)之THF (10毫升)溶液中，添加WSC•HCl (244毫克)與$HOBt•H_2O$ (193毫克)，此混合物於室溫攪拌19小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(184毫克，43%)。

MS (ESI+):516 (M+H)

參考例2

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同之方式進行反應與純化，其係使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與草胺酸製得。

MS (ESI+):516 (M+H)

參考例3

3-[((3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-苯基哌啶-1-基)羰基]三亞甲亞胺-1-甲酸甲酯

0°C下，於實例6所製得化合物(300毫克)與Et_3N (185

微升)之 THF(6 毫升)溶液中，添加氯甲酸甲酯(50.2 微升)，攪拌此混合物或 1.5 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(122 毫克，39%)。

MS (ESI+):586 (M+H)

參考例 4

(3R*,4S*)-1-[(1-乙醯三亞甲亞胺-3-基)羰基]-N-(3,5-雙(三氟甲基)苄基)-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 3 相同方式之反應與純化及使用乙醯氯製得。

MS (ESI+):570 (M+H)

參考例 5

基 4-[((3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-苯基哌啶-1-基)羰基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用 N-Boc-哌啶甲酸製得。

MS (ESI+):656 (M+H)

參考例 6

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-(哌啶-4-基羰基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於參考例 5 所製得化合物(1.98 克)之乙酸乙酯(20 毫

升)-EtOH (5 毫升)混合溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(2.27 毫升)溶液，於 60°C 加熱攪拌此混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物，過濾及使用 IPE 與己烷收集沉澱，得到呈白色非晶固體之標題化合物(1.79 克，100%)。

MS (ESI+):556 (M-HCl+H)

參考例 7

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-1-(甲磺醯基)-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

參考例 8

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-1-[2-(甲磺醯基)乙基]-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於 2-(甲磺醯基)乙醇(204 毫克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加甲磺醯氯(124 微升)與 Et_3N (218 微升)。此混合物於室溫攪拌 2 小時，過濾收集沉澱。室溫下，於濾液中添加(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(300 毫克)與 Et_3N (218 微升)之 THF (20 毫升)溶液，攪拌此混合物 26 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。從滯留時間短之溶離份製得呈白色非晶固體之參考例 7 化合物(118 毫克，36%)。減壓濃縮滯留時間長之溶離份並以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色非晶固體之參考例 8 化

合物(148 毫克，43%)。

參考例 7 化合物

MS (ESI+):523 (M+H)

參考例 8 化合物

MS (ESI+):551 (M-HCl+H)

參考例 9

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-嘧啶-2-基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(400 毫克)之 THF (8 毫升)溶液中，添加 Et_3N (128 微升)，此混合物於室溫攪拌 20 分鐘。過濾分離沉澱，減壓濃縮濾液。使殘留物溶於 EtOH(2 毫升)中，添加 2-氯嘧啶(98.2 毫克)。反應容器於 100°C 微波反應裝置中微波照射 30 分鐘×2 次。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色非晶固體之標題化合物(106.2 毫克，23%)。

MS (ESI+):523 (M-HCl+H)

參考例 10

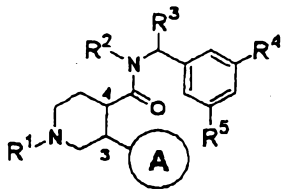
(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-吡咁-2-基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

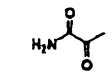
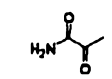
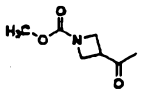
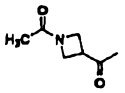
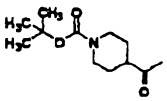
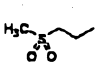
標題化合物係利用如參考例 9 相同方式之反應與純化及使用 2-氯吡啉製得。

MS (ESI+):523 (M-HCl+H)

參考例 1 至 10 敘述之諸化合物示於下文(表 1)。

[表 1]



參考例編號	主體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
1	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		516 (M+H)
2	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		516 (M+H)
3	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		586 (M+H)
4	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		570 (M+H)
5	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		656 (M+H)
6	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	556 (M-HCl+H)
7	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		523 (M+H)
8	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	551 (M-HCl+H)
9	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	523 (M-HCl+H)
10	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	523 (M-HCl+H)

參考例 11

1-羥乙醯基哌啶-4-甲酸

(步驟 1)

0°C 下，於 N-Boc-哌啶甲酸(isonipecotic acid，亦稱為哌啶-4-甲酸)(2.3 克)與 DMF (約 50 微升)之 THF (15 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.95 毫升)，此混合物於 0°C 攪拌 1 小時。於 0°C 減壓濃縮混合物，添加 THF (15 毫升)至殘留物中。冷卻此溶液至 0°C，添加苄醇(3.12 毫升)、Et_3N (2.1 毫升)與 4-二甲胺基吡啶(0.24 克)，此混合物於室溫攪拌 24 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑；10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之粗哌啶-1,4-二甲酸 4-苄酯 1-第三丁酯(5.0 克)。

(步驟 2)

於步驟 1 所製得化合物(5.0 克)之乙酸乙酯(10 毫升)溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(10 毫升)溶液，此混合物於 50°C 攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈白色粉末之哌啶-4-甲酸苄酯單鹽酸鹽(2.5 克，97%)。

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(10.0 克)、乙醇酸(4.46 克)與 Et_3N (5.46 毫升)之 CH_3CN (100 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (15.0 克)與 $HOBt·H_2O$ (8.98 克)，此混合物於室溫攪拌 2 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，

乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之1-羥乙醯基哌啶-4-甲酸苄酯(6.25克，57%)。

MS (ESI+):278 (M+H)

(步驟4)

1大氣壓氫氣氛圍下，於室溫，攪拌步驟3所製得之化合物(6.25克)與10%Pd-碳(2.5克)之EtOH (200毫升)溶液14小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液，得到呈白色粉末之標題化合物(3.90克，93%)。

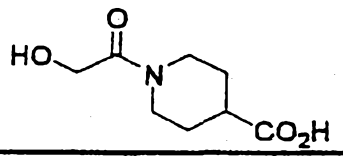
元素分析值：$C_8H_{13}NO_4$

實測值：C, 51.33；H, 7.00；N, 7.48

計算值：C, 51.06；H, 7.01；N, 7.42

參考例11敘述之化合物示於(表2)。

[表2]

參考例編號	結構式
11	

參考例12

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4S*)-N-

[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-氟苯基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):534 (M+H)

參考例 13

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟苯基)-N-甲基吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-氟苯基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):534 (M+H)

參考例 14

4-{[(3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟苯基)吡啶-1-基]羰基}吡啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-氟苯基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 N-Boc-吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):674 (M+H)

參考例 15

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟苯基)-N-甲基-1-(吡啶-4-基羰基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 14 製得之化合物製得。

MS (ESI+):574 (M-HCl+H)

參考例 16

4-{[(3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸甲酯

標題化合物係利用如參考例 3 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 15 製得之化合物製得。

MS (ESI+):632 (M+H)

參考例 17

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

5 大氣壓氫氛圍下，於 80°C，攪拌以已知方法(WO2003/014121)合成之 1-苄基-5-(4-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸(10.0 克)與 10%Pd-碳(2.50 克)之 EtOH (250 毫升)溶液 5.5 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液。室溫下，於所得殘留物之 CH_3CN (50 毫升)溶液中，添加 Boc_2O (9.70 克)與 Et_3N (6.01 毫升)，攪拌此混合物 2 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以檸檬酸水溶液及水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之(3R*,4S*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟苯基)哌啶-4-甲酸(3.63 克，35%)。

MS (ESI+):324 (M+H)

(步驟 2)

於步驟 1 所製得化合物(2.00 克)與環丙胺(515 微升)之 CH_3CN (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (1.42 克)與 HOBt

•H_2O (1.14 克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之(3R*,4S*)-4-[(環丙胺基)羰基]-3-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.09 克，93%)。

MS (ESI+):307 (M-^{t}Bu)

(步驟 3)

0°C 下，於步驟 2 所製得化合物(2.08 克)之 DMF (15 毫升)溶液中，添加氫化鈉(60%油懸浮液，298 毫克)，攪拌此混合物 1 分鐘。0°C 下，以 30 分鐘添加 3,5-雙(三氟甲基)苄基溴(2.29 克)之 THF (15 毫升)溶液至反應混合物中，於室溫攪拌此混合物 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；0→33%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之(3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基]{環丙基}胺基]羰基}-3-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.34 克，69%)。

MS (ESI+):589 (M+H)

(步驟 4)

於步驟 3 所製得化合物(2.34 克)之乙酸乙酯(35 毫升)溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(15 毫升)溶液，此混合

物於室溫攪拌 18 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以 EtOH-IPE 結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(1.93 克，92%)。

MS (ESI+):489 (M-HCl+H)

參考例 18

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 17 製得之化合物製得。

MS (ESI+):560 (M+H)

參考例 19

(3R*,4S*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於參考例 17 所所製得化合物(210 毫克)與 2-碘乙醯胺(104 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液中，添加 Et_3N (139 微升)，此混合物於室溫攪拌 8 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化。如此獲得之無色油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色非晶固體之標題化合物(170 毫克)。

MS (ESI+):546 (M-HCl+H)

參考例 20

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰

基}-3-(2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(步驟 1)

-30°C 下，以 1 小時，於 1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(8.77 克)與碘化亞銅(I)(2.14 克)之 Et_2O(80 毫升)溶液中，添加 1M 溴化 2-甲苯基鎂(100 毫升/THF 溶液)，此混合物於-10°C 進一步攪拌 1 小時。添加飽和氯化銨水溶液與乙酸乙酯於反應混合物，過濾去除不溶物質。濾液以氯化銨水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；33→66%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之粗 1-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲酸乙酯(11.85 克，88%)。

(步驟 2)

0°C 下，於步驟 1 所所製得化合物(11.85 克)之 CH_3CN (150 毫升)溶液中，添加氯甲酸 1-氯乙酯(5.87 毫升)，回流加熱此混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加甲醇(150 毫升)，回流加熱此混合物 3 小時。減壓濃縮反應混合物，0°C 下，添加 Et_3N (8.21 毫升)與 Boc_2O (12.9 克)之 CH_3CN (20 毫升)溶液至殘留物之 CH_3CN (150 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；14→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之粗 3-(2-甲苯基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(8.34 克，53%)。

(步驟 3)

室溫下，於步驟 2 所所製得化合物(8.34 克)之 MeOH (50 毫升)溶液中，添加 28%甲醇鈉-MeOH (6.95 克)，回流加熱此混合物 3 小時。於反應混合物中添加 2N 氫氧化鈉水溶液(18 毫升)與 THF (25 毫升)，此混合物於 50°C 攪拌 3 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物分配於 1M $KHSO_4$ 水溶液與乙酸乙酯間。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；14→20%乙酸乙酯/己烷)純化，以乙酸乙酯-IPE-己烷結晶化，得到呈白色粉末之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(2.40 克，31%)。

MS (ESI+):246 (M-^{t}BuO)

(步驟 4)

於步驟 3 所所製得化合物(2.40 克)、1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(2.52 克)與 Et_3N (1.26 毫升)之 CH_3CN (30 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (1.73 克)與 HOBt·H_2O (0.69 克)，此混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→50%乙酸乙酯/己烷)純化。殘留物以乙酸乙酯-IPE-己烷結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(2.87 克，68%)。

MS (ESI+):485 (M-^{t}BuO)

參考例 21

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例17，步驟4相同之方式進行反應與純化並使用參考例20製得之化合物製得。

MS (ESI+):459 (M-HCl+H)

參考例22

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯吡啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例21所製得化合物與1-乙醯吡啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):612 (M+H)

參考例23

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)吡啶-1-基]羰基}吡啶-1-甲酸甲酯

標題化合物係利用如參考例3相同之方式進行反應與純化並使用參考例19，步驟2製得之化合物製得。

MS (ESI+):628 (M+H)

參考例24

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](環丙基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)吡啶-1-基]羰基}吡啶-1-甲酸甲酯

(步驟1)

利用如參考例17及參考例5相同方式之反應與純化，使用參考例20，步驟3製得之化合物製得4-{[(3R*,4R*)-4-

{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](環丙基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)吡啶-1-基]羰基}吡啶-1-甲酸第三丁酯。

MS (ESI+):696 (M+H)

(步驟 2)

利用如參考例 6 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 製得之化合物製得(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(2-甲苯基)-1-(吡啶-4-基羰基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽。

MS (ESI+):596 (M-HCl+H)

(步驟 3)

標題化合物係使用步驟 2 製得之化合物並利用如參考例 3 相同方式之反應與純化而製得。

MS (ESI+):654 (M+H)

參考例 25

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-乙苯基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如參考例 20 相同方式之反應與純化及使用溴化 2-乙苯基鎂製得。

MS (ESI+):573 (M+H)

參考例 26

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-乙苯基)-N-甲基吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 17，步驟 4 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 25 製得之化合物製得。

MS (ESI+):473 (M-HCl+H)

參考例 27

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯哌啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-乙苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 26 所製得化合物與 1-乙醯哌啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):626 (M+H)

參考例 28

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-乙苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 26 製得之化合物製得。

MS (ESI+):544 (M+H)

參考例 29

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-異丙苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(步驟 1)

0°C 下，於氫化鈉(60%油懸浮液，2.50 克)之 DMF (100 毫升)溶液中，添加 1-苄基-3-酮基哌啶-4-甲酸乙酯單鹽酸鹽(7.44 克)，攪拌此混合物 5 分鐘。添加 N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)(10.0 克)，此混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物傾入冰水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。於所得殘

留物之甲苯(100 毫升)與水(6 毫升)混合物中，添加(2-異丙苯基)硼酸(6.15 克)、碳酸鉀(3.45 克)與肆(三苯膦)鈀(0)(2.89 克)，此混合物於氬氣氛圍下，100°C，攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→25%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色油之 1-苄基-5-(2-異丙苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(9.09 克，100%)。

MS (ESI+):364 (M+H)

(步驟 2)

0°C 下，於步驟 1 製得化合物(9.80 克)之 CH_3CN (50 毫升)溶液中，添加氯甲酸 1-氯乙酯(3.77 毫升)，於 100°C 回流加熱此混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加甲醇(50 毫升)，回流加熱此混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物。0°C 下，於殘留物之 CH_3CN (40 毫升)溶液中，添加 Et_3N (4.51 毫升)與 Boc_2O (7.05 克)之 CH_3CN (10 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之粗 3-(2-異丙苯基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(6.72 克，66%)。於上述製得油(3.91 克)之 MeOH (50 毫升)溶液中，添加鎂(2.3 克)，此混合物於室

溫攪拌 14 小時。添加飽和氯化銨水溶液(50 毫升)溶液至反應混合物中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。於所得殘留物之 EtOH (50 毫升)溶液中，添加氫化鈉(60%油懸浮液，0.83 克)，此混合物於 80°C 攪拌 2 小時。將反應混合物傾入氯化銨水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；20→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之(3R*,4R*)-3-(2-異丙苯基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(3.39 克，87%)。

MS (ESI+):376 (M+H)

(步驟 3)

於步驟 2 所所製得化合物(3.29 克)於 THF (30 毫升)與 EtOH(10 毫升)混合物之溶液中，添加 8N 氫氧化鈉水溶液(50 毫升)，此混合物於 80°C 攪拌 2 天。以檸檬酸水溶液使反應混合物呈弱酸性，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→67%乙酸乙酯/己烷)純化，以乙酸乙酯-己烷結晶化，得到呈白色粉末之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(2-異丙苯基)哌啶-4-甲酸(1.02 克，34%)。

元素分析值：$C_{20}H_{29}NO_4$

實測值：C, 69.14；H, 8.41；N, 4.03

計算值：C, 68.93；H, 8.37；N, 3.91

(步驟 4)

0°C 下，於步驟 3 所所製得化合物(0.95 克)與 DMF (約 50 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.29 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C 下，添加所得殘留物之 THF (10 毫升)溶液至 1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(0.92 克)與 Et_3N (0.96 毫升)之 THF (10 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→40%乙酸乙酯/己烷)純化，以乙酸乙酯-己烷結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(1.36 克，85%)。

MS (ESI+):587 (M+H)

參考例 30

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-異丙苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於參考例 29 所所製得化合物(1.26 克)之乙酸乙酯(10 毫升)溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(1.26 毫升)溶液，此混合物於 50°C 加熱攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯-IPE 結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(0.935 克，83%)。

MS (ESI+):487 (M-HCl+H)

參考例 31

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-異丙苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 30 製得之化合物製得。

MS (ESI+):558 (M+H)

參考例 32

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯哌啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-異丙苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 30 所製得化合物與 1-乙醯哌啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):640 (M+H)

參考例 33

(3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(3-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

參考例 34

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(3-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(步驟 1)

-30°C 下，以 1 小時，於 1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(15.0 克)與碘化亞銅(I)(2.76 克)之 Et_2O (50 毫升)溶液中，添加 1M 溴化 3-甲苯基鎂-Et_2O (132 毫升)溶液，此混合物進一步於-10°C 攪拌 1 小時。添加飽和氯化銨水溶液與乙酸乙酯於反應混合物，過濾去除不溶物質。濾液

以氯化銨水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用減壓蒸餾法純化，得到呈無色油之 1-甲基-3-(3-甲苯基)哌啶-4-甲酸乙酯(12.7 克，54.8%)。

沸點：110-125°C (7 mmHg)

(步驟 2)

0°C 下，於步驟 1 所所製得化合物(12.5 克)之 CH_3CN (50 毫升)溶液中，添加氯甲酸 1-氯乙酯(8.21 毫升)，回流加熱此混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加甲醇(50 毫升)，回流加熱此混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物。0°C 下，於殘留物之 CH_3CN (100 毫升)溶液中，添加 Et_3N (10.0 毫升)與 Boc_2O (11.5 克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；14→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 3-(3-甲苯基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(8.34 克，53%)。

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(15.1 克)之 THF (70 毫升)溶液中，添加 2N 氫氧化鉀水溶液(144 毫升)，此混合物於 50°C 攪拌 48 小時。以檸檬酸水溶液使反應混合物呈弱酸性，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→100%乙酸乙酯/己烷)純化，以乙酸乙酯-己烷結晶化，得到呈白色粉末之 1-(第三丁氧羰基)-3-(3-

甲苯基)哌啶-4-甲酸(1.69 克，12%)。

熔點：121-123°C

(步驟 4)

於步驟 3 所製得化合物(1.00 克)、1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(1.05 克)與 Et_3N (0.53 毫升)之 CH_3CN (15 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (0.90 克)與 HOBt•H_2O (0.58 克)，此混合物於室溫攪拌 24 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→20%乙酸乙酯/己烷)純化。

從滯留時間短之溶離份製得呈白色粉末之參考例 33 化合物(0.371 克，21%)。從滯留時間長之溶離份製得呈白色粉末之參考例 34 化合物(0.265 克，15%)。

參考例 33 化合物

MS (ESI+):559 (M+H)

參考例 34 化合物

MS (ESI+):559 (M+H)

參考例 35

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 33 製得之化合物製得。

MS (ESI+):459 (M-HCl+H)

參考例 36

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 34 製得之化合物製得。

MS (ESI+):459 (M-HCl+H)

參考例 37

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 35 製得之化合物製得。

MS (ESI+):530 (M+H)

參考例 38

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 36 製得之化合物製得。

MS (ESI+):530 (M+H)

參考例 39

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯吡啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 36 所製得化合物與 1-乙醯吡啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):612 (M+H)

參考例 40

(3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

參考例 41

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如參考例 33 至 34 相同方式之反應與純化及使用溴化 4-甲苯基鎂製得。

從滯留時間短之溶離份製得呈白色粉末之參考例 40 化合物。從滯留時間長之溶離份製得呈白色粉末之參考例 41 化合物。

參考例 40 化合物

MS (ESI+):559 (M+H)

化合物 of 參考例 41

MS (ESI+):559 (M+H)

參考例 42

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 40 製得之化合物製得。

MS (ESI+):459 (M-HCl+H)

參考例 43

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-甲苯基)

哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 41 製得之化合物製得。

MS (ESI+):459 (M-HCl+H)

參考例 44

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 43 製得之化合物製得。

MS (ESI+):530 (M+H)

參考例 45

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯哌啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 43 所製得化合物與 1-乙醯哌啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):612 (M+H)

參考例 46

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 42 製得之化合物製得。

MS (ESI+):530 (M+H)

參考例 47

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):548

參考例48

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與N-Boc-六氫異菸酸製得。

MS (ESI+):688 (M+H)

參考例49

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(哌啶-4-基羰基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例6相同之方式進行反應與純化並使用參考例48製得之化合物製得。

MS (ESI+):588 (M-HCl+H)

參考例50

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-

羥乙醯基-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與乙醇酸製得。

MS (ESI+):535 (M+H)

參考例51

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 β-羥基異戊酸製得。

MS (ESI+):577 (M+H)

參考例52

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[(甲磺醯基)乙醯基]哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與甲磺醯乙酸製得。

MS (ESI+):597 (M+H)

參考例53

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥基丁醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化

及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與3-羥基丁酸製得。

MS (ESI+):563 (M+H)

參考例54

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸甲酯

標題化合物係利用如參考例3相同之方式進行反應與純化並使用參考例49製得之化合物製得。

MS (ESI+):646 (M+H)

參考例55

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-{[1-(甲磺醯基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例3相同之方式進行反應與純化並使用參考例49所製得化合物與甲磺醯氯製得。

MS (ESI+):666 (M+H)

參考例56

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(5-酮基-D-脯胺醯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與D-焦麩胺酸製得。

MS (ESI+):588 (M+H)

參考例57

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-

甲基-1-(1-甲基-5-酮基-D-脯胺醯基)哌啶-4-甲醯胺

0°C下，於參考例56所製得化合物(100毫克)之THF (5毫升)溶液中，添加氫化鈉(60%油懸浮液，8.2毫克)之THF (5毫升)懸浮液。於0°C攪拌5分鐘後，添加甲基碘(28毫克)，此混合物於室溫攪拌16小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到標題化合物。

MS (ESI+):602 (M+H)

參考例58

3-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}三亞甲亞胺-1-甲酸甲酯

(步驟1)

利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與Boc-三亞甲亞胺-3-甲酸製得3-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯。

MS (ESI+):660 (M+H)

(步驟2)

利用如參考例6相同方式之反應與純化並使用步驟1

製得之化合物而製得(3R*,4R*)-1-(三亞甲亞胺-3-基羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽。

MS (ESI+):560 (M-HCl+H)

(步驟 3)

標題化合物係利用如參考例 3 相同方式之反應與純化及使用步驟 2 製得之化合物製得。

MS (ESI+):618 (M+H)

參考例 59

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 2-羥基異丁酸製得。

MS (ESI+):563 (M+H)

參考例 60

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥環丙基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 1-羥基-1-環丙烷甲酸製得。

MS (ESI+):561 (M+H)

參考例 61

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-乳醯基-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與乳酸製得。

MS (ESI+):549 (M+H)

參考例 62

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[2-(二甲胺基)-2-酮乙基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(256 毫克)、2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(77 微升)與 NaI (60 毫克)之 DMF (10 毫升)溶液中，添加 Et_3N (174 微升)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑；100%乙酸乙酯)純化，得到無色油。所得油以 1 當量 0.4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(217 毫克，73%)。

MS (ESI+):562 (M-HCl+H)

參考例 63

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(205毫克)、四氫-4H-吡喃-4-酮(48毫克)之乙酸(0.4毫升)-二氯甲烷(5毫升)溶液中，添加 $NaBH(OAc)_3$ (254毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。進一步添加四氫-4H-吡喃-4-酮(160毫克)與 $TiCl_4$ (催化用量)，攪拌此混合物一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油(116毫克)。使此油溶於乙酸乙酯(2毫升)中，以1當量0.4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(105毫克，44%)。

MS (ESI+):561 (M-HCl+H)

參考例64

(3R*,4R*)-1'-乙醯基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(205毫克)、1-乙醯基-4-哌啶酮(339毫克)之乙酸(0.4毫升)-二氯甲烷(5毫升)溶液中，添加 $NaBH(OAc)_3$ (254毫克)與 $TiCl_4$ (催化用量)，此混合物於室溫攪拌3天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%

乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油(125 毫克)。使此油溶於乙酸乙酯(2 毫升)中，以 1 當量 0.4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(107 毫克，42%)。

MS (ESI+):602 (M-HCl+H)

參考例 65

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1'-(甲磺醯基)-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

利用如參考例 3 相同方式之反應與純化及使用實例 106 所製得化合物與甲磺醯氯製得無色油。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):638 (M-HCl+H)

參考例 66

[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]乙酸第三丁酯

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(256 毫克)、溴乙酸第三丁酯(146 毫克)與 NaI (15 毫克)之 DMF (4 毫升)溶液中，添加 Et_3N (174 微升)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；0→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色非晶固體之標題化合物(295 毫克，100%)。

MS (ESI+):592 (M+H)

參考例 67

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(2-嗎啉-4-基-2-酮乙基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於室溫攪拌參考例 66 所製得化合物(295 毫克)之 TFA (3.5 毫升)溶液 14 小時。減壓濃縮反應溶液，於殘留物中添加 CH_3CN (3.0 毫升)。接著，添加 WSC·HCl (115 毫克)、HOBt·H_2O (91.9 毫克)、嗎啉(52.5 微升)與 Et_3N (83.6 微升)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(219 毫克，68%)。

MS (ESI+):604 (M-HCl+H)

參考例 68

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[2-(甲磺醯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於 2-(甲磺醯基)乙醇(95.6 毫克)之 THF (5 毫升)溶液中，添加甲磺醯氯(75.4 微升)與 Et_3N (122 微升)，此混合物於室溫攪拌 20 分鐘。過濾去除不溶物質，添加濾液至(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(150 毫克)與 Et_3N (122 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌一天。將反

應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。所得油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(36.8毫克，55%)。

MS (ESI+):583 (M-HCl+H)

參考例69

(3R*,4R*)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於室溫攪拌(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(200毫克)、N-(2-氯乙基)乙醯胺(62.9毫克)、K_2CO_3 (70.4毫克)與NaI (76.4毫克)之CH_3CN (5毫升)溶液16小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。所得油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(101.7毫克，44%)。

MS (ESI+):562 (M-HCl+H)

參考例70

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(2-羥乙基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於室溫攪拌(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(205 毫克)、2-碘乙醇(62.3 微升)與 K_2CO_3 (83 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液 2 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；30→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油，以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯予以處理，得到呈白色粉末之標題化合物(117 毫克，53%)。

MS (ESI+):521 (M-HCl+H)

參考例 71

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥丙基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於室溫攪拌(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(170 毫克)、3-溴丙醇(70.5 毫克)與 Et_3N (115 微升)之 THF (5 毫升)溶液 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油，以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯予以處理，得到呈白色粉末之標題化合物(107 毫克，57%)。

MS (ESI+):535 (M-HCl+H)

參考例 72

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸甲酯

標題化合物係利用如參考例3相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與氯甲酸甲酯製得。

MS (ESI+):535 (M+H)

參考例73

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(異丙磺醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例3相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與異丙磺醯氯製得。

MS (ESI+):583 (M+H)

參考例74

(3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(108.6克)、草胺酸(22.6克)與Et_3N (35.4毫升)之CH_3CN (1060毫升)溶液中，添加WSC•HCl (48.7克)與$HOBt•H_2O$ (32.5克)，此混合物於室溫攪拌14小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；

50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。使所得產物溶於 MeOH (600 毫升)中，添加活性碳(5 克)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。過濾去除活性碳，減壓濃縮濾液，得到淡粉紅色非晶固體(119.7 克)。於 50°C，使所得非晶固體溶於 MeOH (424 毫升)中，添加水(352 毫升)。加入種晶，攪拌令此混合物冷卻至室溫。再攪拌 3 小時後，添加水(490 毫升)。於室溫再攪拌 3 小時後，過濾收集沉澱。此沉澱以水洗滌，與水(1400 毫升)混合，混合物於 90°C 攪拌 14 小時。冷卻至室溫後，過濾獲得呈白色粉末之標題化合物(110.9 克，96%)。

MS (ESI+):548 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -19.1°(c 1.0，MeOH)

熔點：124°C

元素分析值：$C_{25}H_{24}N_3O_3F_7$

實測值：C, 54.85；H, 4.42；N, 7.68

計算值：C, 54.64；H, 4.39；N, 7.66

參考例 75

(3R,4R)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

使以已知方法(WO2006/004195)合成之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(42.9 克)溶於乙酸乙酯(1270 毫升)中，於室溫，以 2 小時，添加(R)-(-)-1-苯基乙胺(7.70 克)之乙酸乙酯(635 毫升)溶液，再

攪拌此混合物一小時。過濾沉澱，以乙酸乙酯洗滌，得到白色粉末(24.3 克)。使所得白色粉末溶於檸檬酸水溶液(檸檬酸 14 克/水 200 毫升)與乙酸乙酯(200 毫升)中，分離有機層。此有機層以水(兩次)及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之(3R,4R)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(17.8 克，39%)。

MS (ESI+):264 (M+H)

(步驟 2)

0°C 下，於步驟 1 所製得化合物(2.0 克)與 DMF (31 微升)之 THF (18 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.61 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C 下，添加所得殘留物之 THF (40 毫升)溶液至 1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(1.91 克)與 $^{i}Pr_2NEt$ (2.28 毫升)之 THF (40 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→40%乙酸乙酯/己烷)純化，以乙酸乙酯-IPE 結晶化，得到呈白色粉末之(3R,4R)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.03 克，89%)。

MS (ESI+):577 (M+H)

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(2.93 克)之乙酸乙酯(10 毫升)

溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(20 毫升)溶液，此混合物於室溫加熱攪拌 14 小時。減壓濃縮反應混合物，過濾及使用 IPE 與己烷收集沉澱，得到呈白色粉末之(3R,4R)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(2.55 克，98%)。

MS (ESI+):477 (M-HCl+H)

(步驟 4)

於步驟 3 所製得化合物(2.45 克)、草胺酸(0.64 克)與 Et_3N (1.0 毫升)之 CH_3CN (24 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (1.37 克)與 HOBt•H_2O (1.10 克)，此混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。於 50°C，使所得產物溶於 MeOH (20 毫升)中，添加水(4 毫升)。攪拌此混合物 2 小時並冷卻至室溫，過濾收集沉澱。以水洗滌沉澱，使其與水(20 毫升)混合，混合物於 85°C 攪拌 8 小時。冷卻至室溫後，過濾混合物，得到呈白色粉末之標題化合物(2.34 克，90%)。

MS (ESI+):548 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +19.5°(c 1.0，MeOH)

元素分析值：$C_{25}H_{24}N_3O_3F_7$

實測值：C, 54.85；H, 4.42；N, 7.68

計算值：C, 54.62；H, 4.44；N, 7.72

參考例 76

(3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(210.8 毫克)、草胺酸(46.3 毫克)與 Et_3N (61 微升)之 CH_3CN (4 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (99.7 毫克)與 HOBt·H_2O (79.6 毫克)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；40→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(157 毫克，70%)。

MS (ESI+):562 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +85.4°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{26}H_{26}N_3O_3F_7$

實測值：C, 55.62；H, 4.67；N, 7.48

計算值：C, 55.59；H, 4.72；N, 7.51

參考例 77

(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺

室溫下，於 2-(甲磺醯基)乙醇(186 毫克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加甲磺醯氯(113 微升)與 Et_3N (198 微升)。

於室溫攪拌 2.5 小時後，過濾分離沉澱。室溫下，於濾液中添加以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(300 毫克)與 Et_3N (198 微升)之 THF (20 毫升)溶液，攪拌此混合物 20.5 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(69.7 毫克，22%)。

MS (ESI+):569 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +100.3°(c 1.01，MeOH)

參考例 78

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](環丙基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(3.37 克)與環丙胺(831 微升)之 CH_3CN (50 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (2.30 克)與 $HOBt \cdot H_2O$ (1.84 克)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之(3R*,4R*)-4-[(環丙胺基)羰基]-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.05 克，81%)。

MS (ESI+):321 (M-^{t}Bu+2H)

(步驟 2)

0°C 下，於步驟 1 所製得化合物(753 毫克)之 DMF (8 毫升)溶液中，添加氫化鈉(60%油懸浮液，96 毫克)，攪拌此混合物 15 分鐘。添加 3,5-雙(三氟甲基)苄基溴(550 微升)至反應混合物中，此混合物於室溫攪拌一天。進一步添加氫化鈉(60%油懸浮液，96 毫克)與 3,5-雙(三氟甲基)苄基溴(550 微升)，此混合物於 60°C 攪拌 2 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；25→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(608 毫克，50%)。

MS (ESI+):547 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 79

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於參考例 78 所製得化合物(2.33 克)之乙酸乙酯(4 毫升)溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(16 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 3 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以 EtOH-IPE 結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(2.09 克，100%)。MS (ESI+):503 (M-HCl+H)

參考例 80

(3R*,4R*)-N^4-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N^4-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1,4-二甲醯胺

0°C 下，於參考例 79 所製得化合物(150 毫克)與三光氣(113 毫克)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 Et_3N (116 微升)，此混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。0°C 下，添加 28%氨水溶液(928 微升)，此混合物於室溫攪拌 19 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(99.1 毫克，65%)。

MS (ESI+):546 (M+H)

參考例 81

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 製得之化合物製得。

MS (ESI+):574 (M+H)

參考例 82

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-1-[(2,6-二酮基哌啶-4-基)羰基]-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 所製得化合物與 2,6-二酮基哌啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):642 (M+H)

參考例 83

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-羥乙醯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例79所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):561 (M+H)

參考例84

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例79所製得化合物與β-羥基異戊酸製得。

MS (ESI+):603 (M+H)

參考例85

(3R*,4R*)-1-(N-乙醯甘胺醯基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例79所製得化合物與乙醯甘胺酸製得。

MS (ESI+):602 (M+H)

參考例86

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺

參考例87

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[2-(甲磺醯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於2-(甲磺醯基)乙醇(97毫克)之THF (4毫升)

溶液中，添加甲磺醯氯(73.6 微升)與 Et_3N (129 微升)。此混合物於室溫攪拌 1 小時，過濾分離沉澱。室溫下，於濾液中添加參考例 79 所製得化合物(200 毫克)與 Et_3N (129 微升)之 THF (4 毫升)溶液，攪拌此混合物 24 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。從滯留時間短之溶離份製得呈白色非晶固體之參考例 86 化合物(55.2 毫克，26%)。減壓濃縮滯留時間長之溶離份，以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之參考例 87 化合物(54.3 毫克，23%)。

參考例 86 化合物

MS (ESI+):581 (M+H)

參考例 87 化合物

MS (ESI+):609 (M-HCl+H)

參考例 88

(3R*,4R*)-1'-乙醯基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於參考例 79 所製得化合物(269 毫克)與 1-乙醯基-4-哌啶酮(91.8 毫克)之 EtOH (4 毫升)溶液中，添加 $TiCl_4$ (192 微升)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。添加 $NaBH(OAc)_3$ (212 毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。於反應混合物中添加 1-乙醯基-4-哌啶酮(307 毫克)、Et_3N(84 微升)與 $NaBH(OAc)_3$

(106 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油(116 毫克)。此油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(99.0 毫克，30%)。

MS (ESI+):628 (M-HCl+H)

參考例 89

(3R*,4R*)-4-{[{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}(環丙基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較小)

參考例 90

(3R*,4R*)-4-{[{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}(環丙基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較大)

(步驟 1)

0°C 下，於 3',5'-雙(三氟甲基)苯乙酮(37.1 克)之 MeOH (100 毫升)溶液中，添加環丙胺(20.7 克)之 MeOH (45 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌一天。冷卻反應混合物至 0°C，添加 $NaBH_4$ (5.48 克)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中加水，減壓濃縮此混合物。於殘留物上傾入 2N 氫氧化鈉水溶液，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物

以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之 N-{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}環丙胺單鹽酸鹽(37.0 克，76%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 0.50-1.00 (4H, m), 1.67 (3H, d, J=6.9 Hz), 4.75 (1H, br), 8.17 (1H, s), 8.42 (2H, s), 9.79 (1H, br), 10.17 (1H, br)

(步驟 2)

0℃ 下，於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(0.67 克)與 DMF (10 微升)之 THF (15 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.21 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，予以減壓濃縮。0°C 下，添加所得殘留物之 THF (10 毫升)溶液至步驟 1 所製得化合物(0.80 克)與 Et_3N (0.51 毫升)之 THF (5 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→40%乙酸乙酯/己烷)純化。從滯留時間短之溶離份製得呈無色油之參考例 89 化合物(0.36 克，29%)。從滯留時間長之溶離份製得呈無色油之參考例 90 化合物(0.45 克，37%)。

參考例 89 化合物

MS (ESI+):561 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 90 化合物

MS (ESI+):561 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 91

(3R*,4R*)-N-{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(極性較小)

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 89 製得之化合物製得。

MS (ESI+):517 (M-HCl+H)

參考例 92

(3R*,4R*)-N-{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(極性較大)

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 90 製得之化合物製得。

MS (ESI+):517 (M-HCl+H)

參考例 93

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺(極性較小)

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 91 製得之化合物製得。

^{1}H-NMR(300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.015-0.030(2H, m), 0.50-0.75 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.90-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (4H, m), 2.69-2.85 (1H, m), 3.05-3.30 (1H, m), 3.35-3.60 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 4.55-5.20 (2H, m), 5.30 (1H, q, J=7.2 Hz), 5.52-5.59 (1H, m), 6.78-6.90 (2H, m),

6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.52 (2H, s), 7.69 (1H, s)

MS (ESI+):588 (M+H)

參考例 94

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺(極性較大)

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 92 製得之化合物製得。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.45-0.65 (2H, m), 0.80-0.95 (2H, m), 1.51 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.80-2.10 (2H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 2.71-2.86 (1H, m), 3.02-3.26 (1H, m), 3.45-3.70 (1H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.54-5.25 (2H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 6.90-7.08 (1H, m), 7.08-7.18 (1H, m), 7.26 (2H, s), 7.66 (1H, s)

MS (ESI+):588 (M+H)

參考例 95

(3R*,4R*)-4-{[[3-氯-5-(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(步驟 1)

0°C 下，以 1 小時，於 3-三氟甲基苯甲酸(203.4 克)之濃硫酸(880 毫升)溶液中，添加 90%發煙硝酸(210 毫升)。此混合物於 35°C 攪拌 3 小時，緩緩傾入至冰(約 1 公

斤)中。使用水(500 毫升)過濾收集沉澱，使其溶於乙酸乙酯(500 毫升)中。該乙酸乙酯溶液以水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之 3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(232.5 克，92%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ8.69 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.1 (1H, s)

(步驟 2)

1 大氣壓氫氛圍下，於室溫，將步驟 1 所製得化合物(103 克×2 批次)與 10%鈀-碳(5.15 克×2 批次)於 EtOH (1500 毫升×2 批次)之懸浮液攪拌 7 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液，得到呈淡黃色粉末之 3-胺基-5-(三氟甲基)苯甲酸(180 克，100%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 4.00-6.00 (2H, br), 7.10 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.72 (1H, s)

(步驟 3)

加溫 ^{t}BuONO (35.2 克)與 CuCl (38.6 克)之 CH_3CN (375 毫升)溶液至 45 至 50°C。冷卻反應混合物以維持於 45 至 50°C 下，緩緩添加步驟 2 製得之化合物(50.0 克)。於 50°C 攪拌 30 分鐘後，冷卻此混合物至 10°C。添加 6N 鹽酸(250 毫升)，攪拌此混合物 10 分鐘。所得產物以乙酸乙酯萃取兩次。其有機層以 10%檸檬酸水溶液與水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→25%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之 3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸(33.1 克，60%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 4.00-6.00 (1H, br), 7.86 (1H, s), 8.26 (2H, s)

(步驟 4)

將步驟 3 所製得化合物(21.6 克)、DMF (100 微升)與亞硫醯氯(21.0 毫升)之甲苯(63 毫升)溶液於 85°C 攪拌 1 小時。減壓濃縮反應混合物，使殘留物溶於 DME (50 毫升)中。冷卻此 DME 溶液至-78°C 後，緩緩添加 $NaBH_4$ (5.83 克)。此反應混合物於室溫攪拌 1 小時，將其傾入至 6N 鹽酸與冰中。所得產物以乙酸乙酯萃取兩次，其有機層以飽和氯化銨水溶液與水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。然而，於所得殘留物中，步驟 3 製得之化合物仍未具反應性。0°C 下，使該殘留物溶於 THF (50 毫升)中，添加 1.1M 硼烷-THF 複合物(280 毫升/THF 溶液)。此混合物於 90°C 攪拌 2 小時，冷卻後，添加 6N 鹽酸(50 毫升)。所得產物以乙酸乙酯萃取兩次，其有機層以飽和氯化銨水溶液與水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(10.7 克，53%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.92 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.76 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.52 (2H, s), 7.55 (1H, s)

(步驟 5)

將步驟 4 所製得化合物(1.00 克)與 MnO_2 (2.06 克)之甲苯(30 毫升)溶液於 50°C 攪拌 12 小時。進一步添加 MnO_2 (2.06 克)，此混合物於 50°C 攪拌 2 小時。過濾去除不溶物

質，減壓濃縮濾液。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑；5%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色油之 3-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛(0.609 克，62%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.04 (1H, s), 10.00 (1H, s)

(步驟 6)

於步驟 5 所製得化合物(7.57 克)之 MeOH (49 毫升)溶液中，添加 38%甲胺(9.8 毫升/MeOH 溶液)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。冷卻反應混合物至 0°C，添加 $NaBH_4$ (1.40 克)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中加水，減壓濃縮此混合物。於殘留物上傾入 2N 氫氧化鈉水溶液，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之 1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(7.10 克，75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 2.60 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.64 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.89 (1H, s)

(步驟 7)

0°C 下，於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(1.26 克)與 DMF (50 微升)之 THF (25 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.39 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C 下，添加所得殘留物之 CH_3CN (10 毫升)溶液至步驟 6 所製得化合物(1.17 克)

與 Et_3N (1.18 毫升)之 THF (25 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(1.43 克，71%)。

MS (ESI+):487 ($M-^tBu+2H$)

參考例 96

(3R*,4R*)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 95 製得之化合物製得。

MS (ESI+):443 (M-HCl+H)

參考例 97

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 96 製得之化合物製得。

MS (ESI+):514 (M+H)

參考例 98

(3R*,4R*)-4-{[{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}[甲基]胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較小)

參考例 99

(3R*,4R*)-4-{[{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}[甲基]胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較大)

(步驟 1)

於參考例 95，步驟 2 所製得化合物(13.8 克)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(7.88 克)與 Et_3N (11.3 毫升)之 CH_3CN (100 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (25.8 克)與 HOBt·H_2O (15.5 克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色油之 3-氯-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(15.09 克，84%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.69 (1H, s), 7.86 (2H, m)

(步驟 2)

-30°C 下，於步驟 1 所製得化合物(15.0 克)之 THF (150 毫升)溶液中，添加 1M 溴化甲基鎂(80 毫升/THF 溶液)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物傾入氯化銨水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙酮(12.37 克，99%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 2.65 (3H, s), 7.80 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.09 (1H, s)

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(12.0 克)之 MeOH (23 毫升)溶液中，添加 38%甲胺(14.9 毫升/MeOH 溶液)，此混合物於室溫攪拌 2 天。冷卻反應混合物至 0°C，添加 $NaBH_4$ (2.10 克)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中加水，減壓濃縮此混合物。於殘留物上傾入 2N 氫氧化鈉水溶液，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈無色油之粗 1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-N-甲基乙胺(12.26 克，96%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.30 (3H, s), 3.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.50 (1H, s)

(步驟 4)

0°C 下，於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(2.00 克)與 DMF (30 微升)之 THF (15 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.62 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C 下，添加所得殘留物之 THF (10 毫升)至步驟 3 所製得化合物(1.69 克)與 Et_3N (1.24 毫升)之 CH_3CN (25 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗

滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→40%乙酸乙酯/己烷)純化。

從滯留時間短之溶離份製得呈無色油之參考例 98 化合物(0.90 克，27%)。從滯留時間長之溶離份製得呈無色油之參考例 99 化合物(2.15 克，65%)。

參考例 98 化合物

MS (ESI+):501 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 99 化合物

MS (ESI+):501 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 100

(3R*,4R*)-N-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(極性較小)

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 98 製得之化合物製得。

MS (ESI+):457 (M-HCl+H)

參考例 101

(3R*,4R*)-N-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(極性較大)

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 99 製得之化合物製得。

MS (ESI+):457 (M-HCl+H)

參考例 102

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺(極性

較小)

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 100 製得之化合物製得。

MS (ESI+):528 (M+H)

參考例 103

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺(極性較大)

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 101 製得之化合物製得。

MS (ESI+):528 (M+H)

參考例 110

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(3,4-二氯苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(步驟 1)

於 0°C，添加以已知方法(WO2005/068427)合成之 1-苄基-5-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(19.7 克)與氯甲酸 1-氯乙酯(9.85 毫升)之 CH_3CN (100 毫升)溶液，回流加熱此混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加甲醇(150 毫升)，回流加熱此混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物。於殘留物之 CH_3CN (150 毫升)溶液中，添加 Et_3N (7.7 毫升)與 Boc_2O (12.1 克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減

壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之 5-(3,4-二氯苯基)-3,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(10.2 克，51%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.97 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9H, s), 2.51-2.56 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.97 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.4,2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz)

(步驟 2)

於步驟 1 所製得化合物(7.10 克)之 MeOH (144 毫升)溶液中，添加鎂(4.31 克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液(300 毫升)，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。於所得殘留物之 EtOH (116 毫升)溶液中，添加乙醇鈉(鈉 0.82 克/EtOH 66 毫升)，此混合物於 90°C 攪拌 2 小時。將反應混合物傾入氯化銨水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色油之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶-4-甲酸乙酯(7.2 克，100%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (9H, s), 1.65-1.85 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.96 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.80-4.40 (2H, br),

7.04-7.37 (3H, m)

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(7.2 克)之 EtOH (11 毫升)溶液中，添加 8N 氫氧化鈉水溶液(11 毫升)，此混合物於 90°C 攪拌 1 小時。以檸檬酸水溶液使反應混合物呈弱酸性，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之 (3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(3,4-二氯苯基)哌啶-4-甲酸 (5.89 克，89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.45 (9H, s), 1.65-2.20 (2H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.20-4.40 (2H, m), 7.02-7.36 (3H, m)

(步驟 4)

0°C 下，於步驟 3 所製得化合物(0.74 克)與 DMF (約 20 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.26 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。添加所得殘留物之 THF (10 毫升)溶液至 1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(0.70 克)與 Et_3N (0.69 毫升)之 CH_3CN (15 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(1.12 克，92%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.47 (9H, s), 1.75-2.00 (2H, m), 2.60-3.30 (7H, m), 4.00-4.80 (4H, m), 6.96-7.83 (6H, m)

MS (ESI+):558 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 111

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(3,4-二氯苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 110 製得之化合物製得。

MS (ESI+):514 (M-HCl+H)

參考例 112

(3R*,4R*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(3,4-二氯苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 111 製得之化合物製得。

MS (ESI+):585 (M+H)

參考例 113

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯哌啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(3,4-二氯苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 111 所製得化合物與 1-乙醯哌啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):667 (M+H)

參考例 114

(3R*,4S*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

(步驟 1)

0°C 下，於 1-苄基-3-酮基哌啶-4-甲酸乙酯鹽酸鹽(8.74 克)之 DMF (40 毫升)溶液中，添加氫化鈉(60%油懸浮液，2.93 克)，攪拌此混合物 5 分鐘。添加 N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺) (11.5 克)，此混合物於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物傾入冰水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到無色油。於以上所製得油之甲苯(118 毫升)-H_2O (7 毫升)溶液中，添加 3-甲基噻吩-2-硼酸(5.00 克)、碳酸鉀(4.05 克)與肆(三苯膦)鈀(0) (3.39 克)，氬氣氛圍下，於 100°C 攪拌此混合物 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以氯化銨水溶液與飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 1-苄基-5-(3-甲基-2-噻吩基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸乙酯(7.13 克，71%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.05 (3H, s), 2.55-2.60 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.20 (2H, t, J=2.6 Hz), 3.64 (2H, s), 3.95 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.76 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.24-7.36 (5H, m)

(步驟 2)

於 0°C，添加步驟 1 所製得化合物(7.00 克)與氯甲酸

1-氯乙酯(4.0 毫升)之 CH_3CN (50 毫升)溶液，回流加熱此混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加甲醇(50 毫升)，回流加熱此混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物，添加 Et_3N (3.43 毫升)與 Boc_2O (5.37 克)於殘留物之 CH_3CN (50 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 5-(3-甲基-2-噻吩基)-3,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯(6.02 克，84%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.97 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.54-2.59 (2H, m), 3.59 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.97 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.08 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.19 (1H, d, J=5.1 Hz)

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(5.98 克)之 MeOH (70 毫升)溶液中，添加鎂(4.13 克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液(300 毫升)，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。添加氫化鈉(60%油懸浮液，1.36 克)至所得殘留物之 EtOH (100 毫升)溶液中，此混合物於 90°C 攪拌 2 小時。將反應混合物傾入氯化銨水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯

度；5→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈淡黃色油之(3R*,4S*)-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(3.84克，64%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.55-2.90 (3H, m), 3.32 (1H, dt, J=11.1, 4.2 Hz), 3.90-4.40 (4H, m), 6.77 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=4.8 Hz)

(步驟4)

於步驟3所製得化合物(3.74克)之EtOH (50毫升)溶液中，添加12N氫氧化鈉水溶液(30毫升)，此混合物於90°C攪拌14小時。以檸檬酸水溶液使反應混合物呈弱酸性，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之(3R*,4S*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲酸(2.38克，69%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.46 (9H, s), 1.65-1.85 (1H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.62-2.90 (3H, m), 3.29 (1H, dt, J=11.1, 4.5 Hz), 4.10-4.30 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=5.1 Hz)

(步驟5)

0°C下，於步驟4所製得化合物(1.00克)與DMF (約30微升)之THF (10毫升)溶液中，添加草醯氯(0.32毫升)。此混合物於0°C攪拌1小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C下，添加所得殘留物之THF (10毫升)溶液至

1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(1.08 克)與 Et_3N (1.07 毫升)之 CH_3CN (20 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(1.61 克，93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.46-1.55 (9H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.20-2.30 (3H, m), 2.60-3.10 (6H, m), 3.54 (1H, dt, J=11.4, 4.5 Hz), 4.10-5.00 (4H, m), 6.74-6.81 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m)

MS (ESI+):509 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 115

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例 6 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 114 製得之化合物製得。

MS (ESI+):465 (M-HCl+H)

參考例 116

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 115 製得之化合物製得。

MS (ESI+):536 (M+H)

參考例 117

(3R*,4S*)-1-[(1-乙醯哌啶-4-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如參考例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 115 所製得化合物與 1-乙醯哌啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):618 (M+H)

參考例 118

(3R*,4S*)-4-{[[3-氯-5-(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

0°C 下，於參考例 114，步驟 4 所製得化合物(0.80 克)與 DMF (約 30 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加草醯氯(0.32 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C 下，添加所得殘留物之 CH_3CN (20 毫升)溶液至參考例 95，步驟 6 所製得化合物(0.78 克)與 Et_3N (0.86 毫升)之 THF (10 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→50%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之標題化合物(1.23 克，94%)。

MS (ESI+):475 (M-^{t}Bu+2H)

參考例 119

(3R*,4S*)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-

噻吩基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如參考例6相同之方式進行反應與純化並使用參考例118製得之化合物製得。

MS (ESI+):431 (M-HCl+H)

參考例120

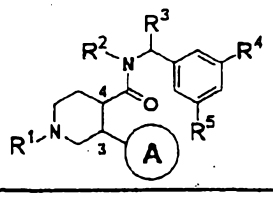
(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺

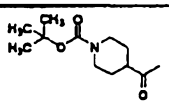
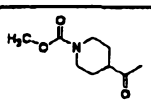
標題化合物係利用如參考例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例119製得之化合物製得。

MS (ESI+):501 (M+H)

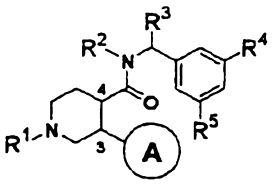
參考例12至103及110至120敘述之諸化合物示於(表3)至(表13)。

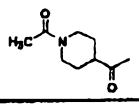
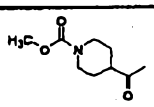
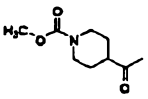
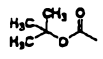
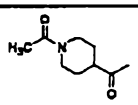
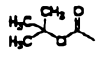
[表 3]



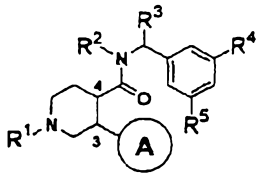
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
12	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		534 (M+H)
13	(3S*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		534 (M+H)
14	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
15	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	574 (M-HCl+H)
16	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		632 (M+H)
17	(3R*,4S*)		H		H	CF_3	CF_3	HCl	489 (M-HCl+H)
18	(3R*,4S*)				H	CF_3	CF_3		560 (M+H)
19	(3R*,4S*)				H	CF_3	CF_3	HCl	546 (M-HCl+H)
20	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		485 (M-^{t}BuO)
21	(3R*,4R*)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	459 (M-HCl+H)

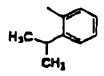
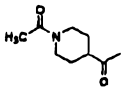
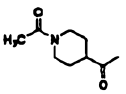
[表 4]



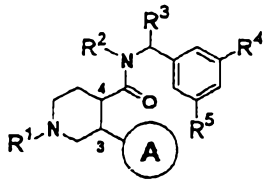
參考例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
22	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		612 (M+H)
23	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
24	(3R*,4R*)				H	CF_3	CF_3		654 (M+H)
25	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		573 (M+H)
26	(3R*,4R*)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	473 (M-HCl+H)
27	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		626 (M+H)
28	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		544 (M+H)
29	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		587 (M+H)
30	(3R*,4R*)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	487 (M-HCl+H)
31	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		558 (M+H)

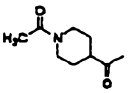
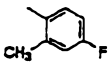
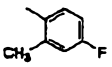
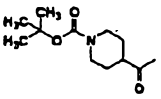
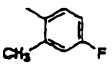
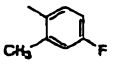
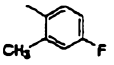
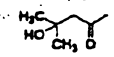
[表 5]



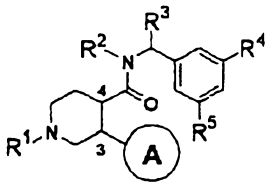
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
32	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		640 (M+H)
33	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		559 (M+H)
34	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		559 (M+H)
35	(3*R**,4*S**)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	459 (M-HCl+H)
36	(3*R**,4*R**)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	459 (M-HCl+H)
37	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		530 (M+H)
38	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		530 (M+H)
39	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		612 (M+H)
40	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		559 (M+H)
41	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		559 (M+H)

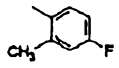
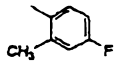
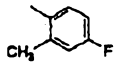
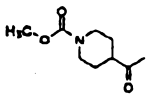
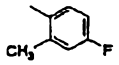
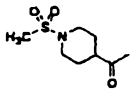
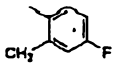
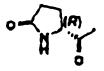
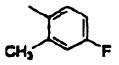
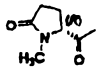
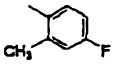
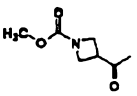
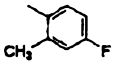
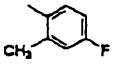
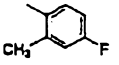
[表 6]



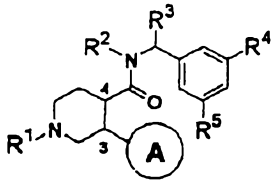
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
42	(3R*,4R*)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	459 (M-HCl+H)
43	(3R*,4S*)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	459 (M-HCl+H)
44	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		530 (M+H)
45	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		612 (M+H)
46	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		530 (M+H)
47	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		548 (M+H)
48	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		688 (M+H)
49	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	588 (M-HCl+H)
50	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		535 (M+H)
51	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		577 (M+H)

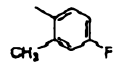
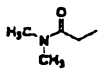
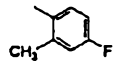
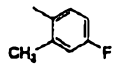
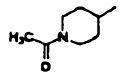
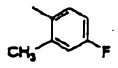
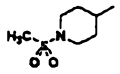
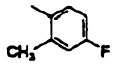
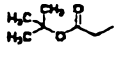
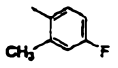
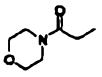
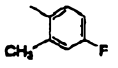
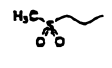
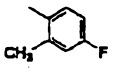
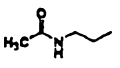
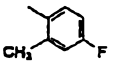
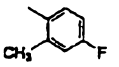
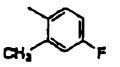
[表 7]



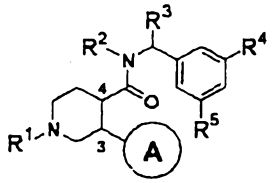
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
52	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		597 (M+H)
53	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		563 (M+H)
54	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
55	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		666 (M+H)
56	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		588 (M+H)
57	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		602 (M+H)
58	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		618 (M+H)
59	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		563 (M+H)
60	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		561 (M+H)
61	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		549 (M+H)

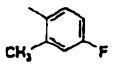
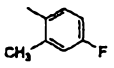
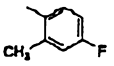
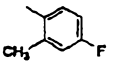
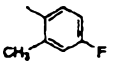
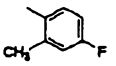
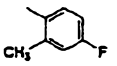
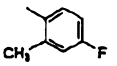
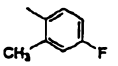
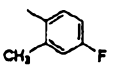
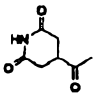
[表 8]



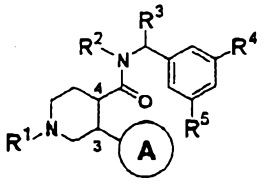
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
62	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	562 (M-HCl+H)
63	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	561 (M-HCl+H)
64	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	602 (M-HCl+H)
65	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	638 (M-HCl+H)
66	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		592 (M+H)
67	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	604 (M-HCl+H)
68	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	583 (M-HCl+H)
69	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	562 (M-HCl+H)
70	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	521 (M-HCl+H)
71	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	535 (M-HCl+H)
72	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		535 (M+H)

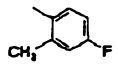
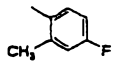
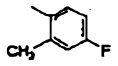
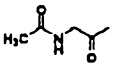
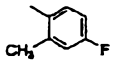
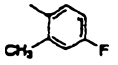
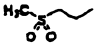
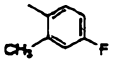
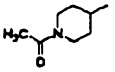
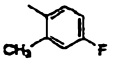
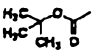
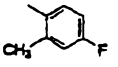
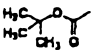
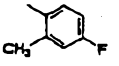
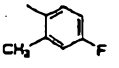
[表 9]



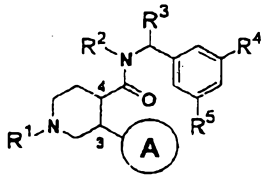
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
73	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		583 (M+H)
74	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		548 (M+H)
75	(3*R*,4*R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		548 (M+H)
76	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3		562 (M+H)
77	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3		569 (M+H)
78	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		547 (M-^{t}Bu+2H)
79	(3*R**,4*R**)		H	▷	H	CF_3	CF_3	HCl	503 (M-HCl+H)
80	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		546 (M+H)
81	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		574 (M+H)
82	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)

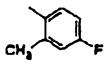
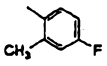
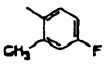
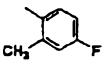
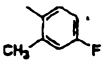
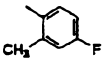
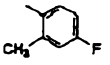
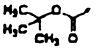
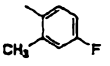
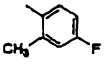
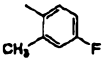
[表 10]



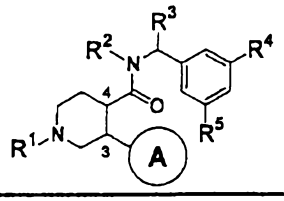
參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
83	(3*R**,4*R**)				H	CF_3	CF_3		561 (M+H)
84	(3*R**,4*R**)				H	CF_3	CF_3		603 (M+H)
85	(3*R**,4*R**)				H	CF_3	CF_3		602 (M+H)
86	(3*R**,4*R**)				H	CF_3	CF_3		581 (M+H)
87	(3*R**,4*R**)				H	CF_3	CF_3	HCl	609 (M-HCl+H)
88	(3*R**,4*R**)				H	CF_3	CF_3	HCl	628 (M-HCl+H)
89	(3*R**,4*R**) (less polar)				CH_3	CF_3	CF_3		561 (M-^{t}Bu+2H)
90	(3*R**,4*R**) (more polar)				CH_3	CF_3	CF_3		561 (M-^{t}Bu+2H)
91	(3*R**,4*R**) (less polar)		H		CH_3	CF_3	CF_3	HCl	517 (M-HCl+H)
92	(3*R**,4*R**) (more polar)		H		CH_3	CF_3	CF_3	HCl	517 (M-HCl+H)

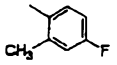
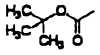
[表 11]



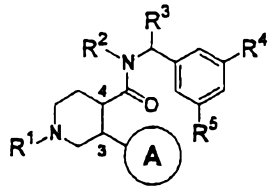
參考例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
93	(3R*,4R*) (less polar)				CH_3	CF_3	CF_3		588 (M+H)
94	(3R*,4R*) (more polar)				CH_3	CF_3	CF_3		588 (M+H)
95	(3R*,4R*)			CH_3	H	Cl	CF_3		487 (M-^{t}Bu+2H)
96	(3R*,4R*)		H	CH_3	H	Cl	CF_3	HCl	443 (M-HCl+H)
97	(3R*,4R*)			CH_3	H	Cl	CF_3		514 (M+H)
98	(3R*,4R*) (less polar)			CH_3	CH_3	Cl	CF_3		501 (M-^{t}Bu+2H)
99	(3R*,4R*) (more polar)			CH_3	CH_3	Cl	CF_3		501 (M-^{t}Bu+2H)
100	(3R*,4R*) (less polar)		H	CH_3	CH_3	Cl	CF_3	HCl	457 (M-HCl+H)
101	(3R*,4R*) (more polar)		H	CH_3	CH_3	Cl	CF_3	HCl	457 (M-HCl+H)
102	(3R*,4R*) (less polar)			CH_3	CH_3	Cl	CF_3		528 (M+H)

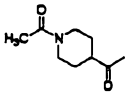
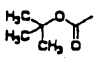
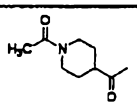
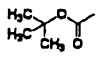
[表 12]



參考例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
103	(3*R**,4*R**) (more polar)			CH_3	CH_3	Cl	CF_3		528 (M+H)
110	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		558 (M-^{t}Bu+2H)
111	(3*R**,4*R**)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	514 (M-HCl+H)
112	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		585 (M+H)

[表 13]



參考例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
113	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		667 (M+H)
114	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		509 (M-^{t}Bu+2H)
115	(3*R**,4*S**)		H	CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	465 (M-HCl+H)
116	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		536 (M+H)
117	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		618 (M+H)
118	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	Cl	CF_3		475 (M-^{t}Bu+2H)
119	(3*R**,4*S**)		H	CH_3	H	Cl	CF_3	HCl	431 (M-HCl+H)
120	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	Cl	CF_3		501 (M+H)

參考例 127

1-乳醯哌啶-4-甲酸

標題化合物係利用如參考例 11，步驟 3 至 4 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 11，步驟 2 所製得化合物與乳酸製得。

元素分析值：$C_9H_{15}NO_4$

實測值：C, 53.72；H, 7.51；N, 6.96

計算值：C, 53.52；H, 7.56；N, 6.88

參考例 128

1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-甲酸

標題化合物係利用如參考例 11，步驟 3 至 4 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 11，步驟 2 所製得化合物與 L-乳酸製得。

元素分析值：$C_9H_{15}NO_4$

實測值：C, 53.72；H, 7.51；N, 6.96

計算值：C, 53.50；H, 7.62；N, 6.79

參考例 129

1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-甲酸

標題化合物係利用如參考例 11，步驟 3 至 4 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 11，步驟 2 所製得化合物與 D-乳酸製得。

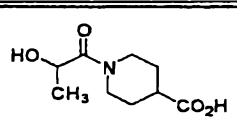
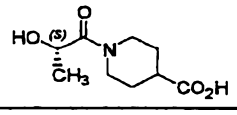
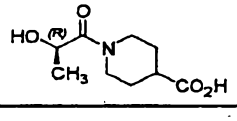
元素分析值：$C_9H_{15}NO_4$

實測值：C, 53.72；H, 7.51；N, 6.96

計算值：C, 53.55；H, 7.60；N, 6.82

參考例 127 至 129 敘述之諸化合物示於(表 14)。

[表 14]

參考例編號	結構式
127	
128	
129	

實例 1

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(206 毫克)、3-(甲磺醯基)丙酸(94.9 毫克)與 Et_3N (174 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (122 毫克)與 HOBt•H_2O (96.5 毫克)，此混合物於室溫攪拌 19 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(327 毫克，68%)。

MS (ESI+):579 (M+H)

實例 2

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-(吡啶-2-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):550 (M+H)

實例 3

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-(吡咔-2-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及

使用 2-吡啉甲酸製得。

MS (ESI+):551 (M+H)

實例 4

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-(吡啶-3-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用菸鹼酸製得。

MS (ESI+):550 (M+H)

實例 5

3-[((3R*,4S*)-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-苯基哌啶-1-基)羰基]三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用 Boc-三亞甲亞胺-3-甲酸製得。

MS (ESI+):628 (M+H)

實例 6

(3R*,4S*)-1-(三亞甲亞胺-3-基羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於實例 5 所製得化合物(1.67 克)之乙酸乙酯(15 毫升)-EtOH (5 毫升)混合物之溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(2.0 毫升)溶液，此混合物於 60°C 加熱攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加乙酸乙酯，此混合物以碳酸氫鈉水溶液鹼化。分離有機層，以水洗滌，減壓蒸發溶劑。一部分所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)及製備

性 HPLC 純化。如此獲得之無色油(80.6 毫克)以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色非晶固體之標題化合物(53.9 毫克)。

MS (ESI+):528 (M-HCl+H)

實例 7

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 6 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):614 (M+H)

實例 8

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與參考例 11 所製得化合物製得。

MS (ESI+):614 (M+H)

實例 9

(3R*,4S*)-1-[4-(乙醯胺基)苯甲醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用 4-乙醯胺基苯甲酸製得。

MS (ESI+):606 (M+H)

實例 10

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(4-氰基苯甲醯基)-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用 4-氰基苯甲酸製得。

MS (ESI+):574 (M+H)

實例 11

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({[(1R,4S)-7,7-二甲基-2-酮基雙環[2.2.1]庚-1-基]甲基}磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

0°C 下，於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(150 毫克)與 Et_3N (102 微升)之 THF (6 毫升)溶液中，添加(-)-10-樟腦磺氯(89.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌 2 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶之標題化合物(174 毫克，86%)。

MS (ESI+):691 (M+H)

實例 12

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(6-氯嗒呯-3-基)-N-甲基-3-苯基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯

基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(400 毫克)之 THF (8 毫升)溶液中，添加 Et_3N (128 微升)，此混合物於室溫攪拌 20 分鐘。過濾分離沉澱，減壓濃縮濾液。使殘留物溶於 EtOH (4 毫升)中，添加 3,6-二氯嗒哄(105 毫克)，回流加熱此混合物 6 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色結晶之標題化合物(53.6 毫克，62%)。

MS (ESI+):557 (M-HCl+H)

實例 13

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-苯基-1-吡啶-2-基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 12 相同方式之反應與純化及使用 2-氯吡啶製得。

M (ESI+):522 (M-HCl+H)

實例 14

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與參考例 11 所製得化合物製得。

MS (ESI+):632 (M+H)

實例 15

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(4-氟苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與參考例 11 製得之化合物製得。

MS (ESI+):632 (M+H)

實例 16

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

於參考例 21 所製得化合物(198 毫克)、參考例 11 所製得化合物(97.3 毫克)與 Et_3N (61 微升)之 CH_3CN (4 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (100 毫克)與 HOBt•H_2O (79.6 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，以乙酸乙酯-己烷結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(223 毫克，89%)。

MS (ESI+):628 (M+H)

熔點：173-174°C

實例 17

(3R,4R)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[[1-羥乙醯基哌啶-4-基]羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

實例 18

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[[1-羥乙醯基哌啶-4-基]羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

利用對掌管柱層析法進行實例 16 所製得化合物(1.16克)之光學析離。濃縮滯留時間短之溶離份，製得呈白色非晶固體之實例 17 化合物(0.509 克)。濃縮滯留時間長之溶離份，製得呈白色非晶固體之實例 18 化合物(0.491 克)。

利用對掌管柱層析法之純化條件

管柱：CHIRALPAK AD 50 毫米內徑×500 毫米長

溶劑：己烷/2-丙醇=50/50

流速：75 毫升/分鐘

溫度：30°C

檢測方法：UV 230 奈米

實例 17 化合物

MS (ESI+)：628 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +3.8°(c 0.94，MeOH)

元素分析值 ：$C_{31}H_{35}N_3O_4F_6$

實測值：C, 59.38；H, 5.68；N, 6.63

計算值：C, 59.32；H, 5.62；N, 6.70

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.64-2.20 (5H, m), 2.38 (3H, d, J=13.5 Hz), 2.45-2.85 (3H, m), 2.92 (3H, d, J=8.7 Hz), 2.99-3.18 (2H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 3.32-3.70 (3H, m),

3.80-3.95 (1H, m), 4.01-4.35 (4H, m), 4.40-4.59 (1H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.79-4.94 (1H, m), 7.04-7.17 (4H, m), 7.36 (2H, d, J=11.7 Hz), 7.72 (1H, s)

實例 18 化合物

MS (ESI+):628 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -5.4°(c 1.00，MeOH)

元素分析值 ：$C_{31}H_{35}N_3O_4F_6$

實測值：C, 59.25；H, 5.83；N, 6.53

計算值：C, 59.32；H, 5.62；N, 6.70

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.64-2.20 (5H, m), 2.38 (3H, d, J=13.5 Hz), 2.45-2.85 (3H, m), 2.92 (3H, d, J=8.7 Hz), 2.99-3.18 (2H, m), 3.19-3.31 (1H, m), 3.32-3.70 (3H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.01-4.35 (4H, m), 4.40-4.59 (1H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.79-4.94 (1H, m), 7.04-7.17 (4H, m), 7.36 (2H, d, J=11.7 Hz), 7.72 (1H, s)

實例 19

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-乳醯哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 21 所製得化合物與 N-Boc-哌啶甲酸，製得呈白色非晶固體之 4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸第三丁酯。

MS (ESI+):670 (M+H)

(步驟 2)

利用如實例 6 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 製得之化合物製得呈白色非晶固體之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)-1-(哌啶-4-基羰基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽。

MS (ESI+):570 (M-HCl+H)

(步驟 3)

利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 2 所製得化合物與乳酸，製得呈白色非晶固體之標題化合物。

MS (ESI+):642 (M+H)

實例 20

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(1-羥環丙基)羰基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 19，步驟 2 所製得化合物與 1-羥基-1-環丙烷甲酸製得呈白色非晶固體之標題化合物。

MS (ESI+):654 (M+H)

實例 21

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸乙酯

0°C 下，於實例 19，步驟 2 所製得化合物(200 毫克)與 Et_3N (115 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加氯甲酸乙酯(115 微升)，此混合物於室溫攪拌 6.5 小時。將反應混合

物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(66.9 毫克，32%)。

MS (ESI+):642 (M+H)

實例 22

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸異丙酯

利用如實例 21 相同方式之反應與純化及使用氯甲酸異丙酯製得呈白色非晶固體之標題化合物。

MS (ESI+):656 (M+H)

實例 23

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[1-(環丙磺醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

利用如實例 21 相同方式之反應與純化及使用環丙烷磺醯氯製得呈白色非晶固體之標題化合物。

MS (ESI+):674 (M+H)

實例 24

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 21 製得之化合物與以已知方法(Journal of the American

Chemical Society (1948), 70 1021-1022)合成之(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸製得呈白色非晶固體之標題化合物。

MS (ESI+):628 (M+H)

實例 25

(3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於參考例 21 所製得化合物(198 毫克)與 2-碘乙醯胺(104 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液中，添加 Et_3N (139 微升)，此混合物於室溫攪拌 8 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化。如此獲得之無色油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色非晶固體之標題化合物(151 毫克，73%)。

MS (ESI+):516 (M-HCl+H)

實例 26

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-乳醯哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

於參考例 20，步驟 3 製得之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(7.00 克)之丙酮(87.6 毫升)溶液中，添加(S)-1-苯基乙胺(1.35 克)之丙酮(21.9 毫升)溶

液，此混合物於室溫攪拌 4 小時。使用丙酮(18.2 毫升)過濾收集沉澱。於以上製得沉澱之水(30 毫升)與乙酸乙酯(30 毫升)溶液中，添加檸檬酸(1.33 克)。分離有機層，以水洗滌，乾燥。減壓蒸發溶劑，得到呈白色粉末之(3S,4S)-1-(第三丁氧羰基)-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(1.51 克)。

MS (ESI+):246 (M-^{t}BuO)

(步驟 2)

於步驟 1 所製得化合物(1.30 克)與 1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基甲胺單鹽酸鹽(1.43 克)之 CH_3CN (20 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (1.43 克)與 HOBt·H_2O (1.19 克)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→25%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之(3S,4S)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.97 克，87%)。

MS (ESI+):559 (M+H)

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(2.00 克)之乙酸乙酯(36 毫升)-EtOH (3.6 毫升)混合物溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(2.69 毫升)溶液，此混合物於 60°C 加熱攪拌 4 小時。減壓濃縮反應混合物，得到呈白色粉末之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單

鹽酸鹽(1.54 克，87%)。

MS (ESI+):459 (M-HCl+H)

(步驟 4)

於步驟 3 所製得化合物(200 毫克)、參考例 127 所製得化合物(106 毫克)與 Et_3N (169 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (119 毫克)與 HOBt·H_2O (93.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌 22 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(119.5 毫克，46%)。

MS (ESI+):642 (M+H)

實例 27

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 19，步驟 2 所製得化合物與β-羥基異戊酸製得呈白色非晶固體之標題化合物。

MS (ESI+):670 (M+H)

實例 28

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

於實例 26，步驟 3 所製得化合物(200 毫克)、參考例 128 所製得化合物(106 毫克)與 Et_3N (169 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (119 毫克)與 $HOBt·H_2O$ (93.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(164.4 毫克，63%)。

MS (ESI+):642 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -7.2°(c 1.0，MeOH)

元素分析值：$C_{32}H_{37}N_3O_4F_6$

實測值：C, 59.52；H, 5.93；N, 6.36

計算值：C, 59.90；H, 5.81；N, 6.55

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.23-1.38 (4H, m), 1.66-2.01 (3H, m), 2.35 (3H, d, J=13.8 Hz), 2.50-2.88 (4H, m), 2.93 (3H, d, J=8.1 Hz), 3.01-3.19 (2H, m), 3.26 (1H, dt, J=10.7, 4.4 Hz), 3.34-3.54 (1H, m), 3.71-3.94 (3H, m), 4.05-4.37 (2H, m), 4.39-4.61 (2H, m), 4.70 (1H, t, J=16.3 Hz), 4.80-4.95 (1H, m), 7.06-7.17 (4H, m), 7.36 (2H, d, J=12.3 Hz), 7.72 (1H, s)

實例 29

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

於實例 26，步驟 3 所製得化合物(200 毫克)、參考例 129 所製得化合物(106 毫克)與 Et_3N (169 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (119 毫克)與 $HOBt•H_2O$ (93.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(130.6 毫克，50%)。

MS (ESI+):642 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -4.2°(c 1.0，MeOH)

元素分析值：$C_{32}H_{37}N_3O_4F_6•0.3H_2O$

實測值：C, 59.41；H, 5.93；N, 6.42

計算值：C, 59.40；H, 5.86；N, 6.49

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.28-1.39 (4H, m), 1.67-2.01 (3H, m), 2.38 (3H, d, J=14.7 Hz), 2.51-2.88 (4H, m), 2.93 (3H, d, J=8.4 Hz), 3.02-3.19 (2H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.34-3.57 (1H, m), 3.71-3.94 (3H, m), 4.04-4.35 (2H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 7.04-7.19 (4H, m), 7.36 (2H, d, J=12.9 Hz), 7.72 (1H, s)

實例 30

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

0°C 下，於實例 26，步驟 1 所製得化合物(5.00 克)與 DMF (約 50 微升)之 THF (50 毫升)溶液中，添加草醯氯(1.56 毫升)。於 0°C 攪拌 10 分鐘後，0°C 下，添加(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基乙胺單鹽酸鹽(4.67 克)與 Et_3N (6.55 毫升)之 THF (50 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→30%乙酸乙酯/己烷)純化，以 IPE-己烷結晶化，得到呈白色粉末之(3S,4S)-4-{[{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}(甲基)胺基]羰基}-3-(2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.84 克，32%)。

MS (ESI+):573 (M+H)

(步驟 2)

於步驟 1 所製得化合物(2.63 克)之乙酸乙酯(46 毫升)-EtOH (4.6 毫升)混合物溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(3.4 毫升)溶液，此混合物於 60°C 加熱攪拌 10 小時。減壓濃縮反應混合物，以 Et_2O 結晶化，得到呈白色粉末之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(2.29 克，98%)。

MS (ESI+):473 (M-HCl+H)

(步驟 3)

於步驟 2 所製得化合物(200 毫克)、(5,5-二甲基-2,4-

二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸(95.6 毫克)與 Et_3N (169 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (119 毫克)與 HOBt·H_2O (93.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(161.0 毫克，64%)。

MS (ESI+):642 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -56.7°(c 0.96，MeOH)

元素分析值：$C_{31}H_{33}N_3O_3F_6$

實測值：C, 57.71；H, 5.17；N, 6.40

計算值：C, 58.03；H, 5.18；N, 6.55

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.45 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s), 1.85-2.03 (2H, m), 2.43 (3H, d, J=5.1 Hz), 2.65 (3H, d, J=5.1 Hz), 2.69-2.85 (1H, m), 3.09-3.34 (2H, m), 3.41-3.65 (1H, m), 3.68-3.99 (1H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 4.56-4.83 (1H, m), 5.88 (1H, q, J=5.8 Hz), 6.99-7.19 (4H, m), 7.26 (2H, s), 7.70 (1H, s)

實例 31

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-3-(2-異丙苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 30 所製得化合物與參考例 11 製得之化合

物製得。

MS (ESI+):656 (M+H)

實例 32

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 36 製得之化合物與參考例 11 製得之化合物製得。

MS (ESI+):628 (M+H)

實例 33

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 35 製得之化合物與參考例 11 製得之化合物製得。

MS (ESI+):628 (M+H)

實例 34

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(4-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 42 製得之化合物與參考例 11 製得之化合物製得。

MS (ESI+):628 (M+H)

實例 35

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與參考例11製得之化合物製得。

MS (ESI+):646 (M+H)

實例36

(3R*,4R*)-N-(3,5-雙(三氟甲基)苄基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(1H-四唑-5-基乙醯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2005/068427)合成之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與1H-四唑-5-基乙酸製得。

MS (ESI+):587 (M+H)

實例37

(3R*,4R*)-N-(3,5-雙(三氟甲基)苄基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-{[1-(1H-四唑-1-基乙醯基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例49所製得化合物與1H-四唑-1-乙酸製得。

MS (ESI+):698 (M+H)

實例38

(3R*,4R*)-1-{[1-(N-乙醯甘胺醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-

[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例49所製得化合物與乙醯甘胺酸製得。

MS (ESI+):687 (M+H)

實例39

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥丙醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與3-羥基丙酸製得。

MS (ESI+):549 (M+H)

實例40

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):611 (M+H)

實例41

(3R*,4R*)-1-[4-(胺磺醯基)丁醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯

基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 3-羧基丙磺醯胺製得。

MS (ESI+):626 (M+H)

實例 42

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(苯磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 3-(苯磺醯基)丙酸製得。

MS (ESI+):673 (M+H)

實例 43

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1,1-二氧化硫代嗎啉-4-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 4-硫代嗎啉乙酸 1,1-二氧化物單水合物製得。

MS (ESI+):652 (M+H)

實例 44

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純

化並使用參考例 49 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):646 (M+H)

實例 45

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-乳醯哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與乳酸製得。

MS (ESI+):660 (M+H)

實例 46

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 49 所製得化合物與 2-羥基異丁酸製得。

MS (ESI+):674 (M+H)

實例 47

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(甲氧乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 49 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):660 (M+H)

實例 48

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲醯胺

0°C 下，於參考例 49 所製得化合物(250 毫克)與三光氣(245 毫克)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 Et_3N (112 微升)，此混合物於 0°C 攪拌 20 分鐘。0°C 下，添加 28%氨水溶液(1.33 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 22 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(157 毫克，62%)。

MS (ESI+):631 (M+H)

實例 49

(3R*,4R*)-1-({1-[胺基(酮基)乙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 49 所製得化合物與草胺酸製得。

MS (ESI+):659 (M+H)

實例 50

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-異丙基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於參考例49所製得化合物(102毫克)與丙酮(59.5微升)之乙酸乙酯(7毫升)溶液中，添加 Et_3N (22.8微升)，此混合物於室溫攪拌5分鐘。添加 $NaBH(OAc)_3$ (239毫克)與乙酸(9.4微升)，此混合物於室溫攪拌19小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色非晶固體之標題化合物(122毫克，88%)。

MS (ESI+):630 (M-HCl+H)

實例51

3-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 1-Boc-哌啶-3-甲酸製得。

MS (ESI+):688 (M+H)

實例52

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(哌啶-3-基羰基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例6相同方式之反應與純化及使用實例51製得之化合物製得。

MS (ESI+):588 (M-HCl+H)

實例 53

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯哌啶-3-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

0°C 下，於實例 52 所製得化合物(187 毫克)與 $^{i}Pr_2NEt$ (125 微升)之 CH_3CN (4 毫升)溶液中，添加乙醯氯(25.6 微升)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(86 毫克，46%)。

MS (ESI+):630 (M+H)

實例 54

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-3-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 52 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):646 (M+H)

實例 55

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-3-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 52 所製得化合物與 2-羥基異丁酸製得。

MS (ESI+):674 (M+H)

實例 56

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[1-羥基-2-(甲磺醯基)乙基]吡啶-3-基}羰基)-N-甲基吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 52 所製得化合物與甲磺醯乙酸製得。

MS (ESI+):708 (M+H)

實例 57

3-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)吡啶-1-基]羰基}吡啶-1-甲酸甲酯

0°C 下，於實例 52 所製得化合物(250 毫克)與 Et_3N (134 微升)之 CH_3CN (4 毫升)溶液中，添加氯甲酸甲酯(37.1 微升)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化並以乙酸乙酯-IPE 結晶化，得到呈白色粉末之標題化合物(206 毫克，80%)。

MS (ESI+):646 (M+H)

實例 58

(3R*,4R*)-1-({1-[胺基(酮基)乙醯基]吡啶-3-基}羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基吡啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用實例52所製得化合物與草胺酸製得。

MS (ESI+):659 (M+H)

實例59

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-{[1-(甲磺醯基)哌啶-3-基]羰基}哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例57相同方式之反應與純化及使用實例52所製得化合物與甲磺醯氯製得。

MS (ESI+):666 (M+H)

實例60

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[反式-4-(羥乙醯基胺基)環己基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟1)

利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與反式-4-[(第三丁氧羰基)胺基]環己烷甲酸製得(反式-4-{[(3R*,4R*)-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}環己基)胺甲酸第三丁酯。

MS (ESI+):702 (M+H)

(步驟2)

利用如實例6相同方式之反應與純化及使用步驟1製得之化合物製得(3R*,4R*)-1-[(反式-4-胺基環己基)羰

基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽。

MS (ESI+):602 (M-HCl+H)

(步驟 3)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 2 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):660 (M+H)

實例 61

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({反式-4-[(甲氧乙醯基)胺基]環己基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 60，步驟 2 所製得化合物與甲氧乙酸製得。

MS (ESI+):674 (M+H)

實例 62

(3R*,4R*)-1-({反式-4-[(胺羰基)胺基]環己基}羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 48 相同方式之反應與純化及使用實例 60，步驟 2 製得之化合物製得。

MS (ESI+):645 (M+H)

實例 63

N-(反式-4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}環己基)乙

二醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 60，步驟 2 所製得化合物與草胺酸製得。

MS (ESI+):673 (M+H)

實例 64

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-({反式-4-[(甲磺醯基)胺基]環己基}羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 57 相同方式之反應與純化及使用實例 60，步驟 2 所製得化合物與甲磺醯氯製得。

MS (ESI+):680 (M+H)

實例 65

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(四氫呋喃-3-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與四氫-3-呋喃甲酸製得。

MS (ESI+):575 (M+H)

實例 66

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-{[(4R)-2-酮基-1,3-噻唑啶-4-基]羰基}哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及

使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 L-2-酮基噻唑啶-4-甲酸製得。

MS (ESI+):606 (M+H)

實例 67

3-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與吡咯啶-1,3-二甲酸 1-第三丁酯製得。

MS (ESI+):674 (M+H)

實例 68

3-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-1-甲酸甲酯

(步驟 1)

利用如實例 6 相同方式之反應與純化及使用實例 67 製得之化合物製得(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(吡咯啶-3-基羰基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽。

MS (ESI+):574 (M-HCl+H)

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 57 相同方式之反應與純化

及使用步驟 1 製得之化合物製得。

MS (ESI+):632 (M+H)

實例 69

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基吡咯啶-3-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 68，步驟 1 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):632 (M+H)

實例 70

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)三亞甲亞胺-3-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 58，步驟 2 所製得化合物與 2-羥基異丁酸製得。

MS (ESI+):646 (M+H)

實例 71

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基三亞甲亞胺-3-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 58，步驟 2 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):618 (M+H)

實例 72

(3R*,4R*)-1-(1-金剛烷羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 1-金剛烷甲酸製得。MS (ESI+):639 (M+H)

實例 73

(3R*,4R*)-1-(3-胺基-2,2-二甲基-3-酮基丙醯基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

0°C 下，於二甲基丙二酸(79.3 毫克)之 DMF (10 微升)與 THF (10 毫升)混合物溶液中，添加草醯氯(51.5 微升)，此混合物於 0°C 攪拌 2 小時。於反應混合物中添加(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(154 毫克)與 $^{i}Pr_2NEt$ (261 微升)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入 0.1N 鹽酸中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈無色油之粗 3-[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]-2,2-二甲基-3-酮基丙酸(206 毫克)。

(步驟 2)

於步驟 1 所製得化合物(206 毫克)之 CH_3CN (4 毫升)

溶液中，添加 WSC•HCl (115 毫克)與 HOBt•NH_3 (91.3 毫克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；40→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(80 毫克，45%)。

MS (ESI+):590 (M+H)

實例 74

(3R*,4R*)-N-(3,5-雙(三氟甲基)苄基)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 N,N-二甲基甘胺酸製得無色非晶固體。所得非晶固體以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):562 (M-HCl+H)

實例 75

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(2,4-二酮基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與(2,4-二酮基-3,4-二

氫嘧啶-1(2H)-基)乙酸製得。

MS (ESI+):629 (M+H)

實例 76

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸製得。

MS (ESI+):646 (M+H)

實例 77

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

利用如實例 78，步驟 1 相同方式之反應與純化及使用2,4-噁唑啶酮製得粗(2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸。(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 所製得化合物與(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):618 (M+H)

實例 78

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[(3,4,4-三甲基-2,5-二酮基咪唑啶-1-基)乙醯基]哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

0°C 下，於 1,5,5-三甲基乙內醯脲(4.98 克)之 DMF (30 毫升)溶液中，添加 60%NaH (1.68 克)，攪拌此混合物 30 分鐘。於反應混合物中添加溴乙酸苄酯(8.0 克)之 DMF (10 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油(8.5 克)。氫氛圍(0.1 MPa)下，於室溫，攪拌所得油(7.3 克)與 10%鈀-碳(0.73 克)之 EtOH (130 毫升)懸浮液 5 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液，得到呈白色結晶之(3,4,4-三甲基-2,5-二酮基咪唑啶-1-基)乙酸(4.6 克)。

熔點：130-132°C

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 所製得化合物與(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):659 (M+H)

實例 79

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(4,4-二甲基-2,6-二酮基哌啶-1-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

利用如實例 78，步驟 1 相同方式之反應與純化及使用 3,3-二甲基戊二醯亞胺製得(4,4-二甲基-2,6-二酮基哌啶-1-基)乙酸。

熔點：125°C

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 所製得化合物與(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):658 (M+H)

實例 80

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(3,5-二酮基嗎啉-4-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

利用如實例 78，步驟 1 相同方式之反應與純化及使用 3,5-二酮基嗎啉製得(3,5-二酮基嗎啉-4-基)乙酸。

熔點：101°C

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及

使用步驟 1 所製得之化合物與(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):632 (M+H)

實例 81

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[3-(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)丙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

回流加熱下，攪拌 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮(1.0 克)與丙烯酸苄酯(5.18 克)之吡啶(38.8 毫升)與水(7.8 毫升)混合物溶液 19 小時，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以檸檬酸水溶液及水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 3-(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)丙酸苄酯(2.84 克，100%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.51 (6H, s), 2.75 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.85 (2H, d, J=6.8 Hz), 5.10 (2H, s), 7.31-7.39 (5H, m)

(步驟 2)

1 大氣壓氫氛圍下，於室溫，攪拌步驟 1 製得之化合物(2.39 克)與 10%鈀-碳(800 毫克)之 EtOH (24 毫升)懸浮液 12 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液，得到呈白色粉末

之 3-(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)丙酸(1.45克，88%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.57 (6H, s), 2.78 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.84 (2H, t, J=7.0 Hz)

(步驟 3)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 2 所製得化合物與(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):660 (M+H)

實例 82

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(2,6-二酮基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)羰基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與正酸單水合物製得。

MS (ESI+):615 (M+H)

實例 83

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(吡啶-2-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):582 (M+H)

實例 84

6-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}菸鹼酸甲酯

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 5-(甲氧羰基)吡啶-2-甲酸製得。

MS (ESI+):640 (M+H)

實例 85

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(5-羥吡啶-2-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 5-羥吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):598 (M+H)

實例 86

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(6-羥吡啶-2-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 6-羥吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):598 (M+H)

實例 87

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5-溴吡啶-2-基)羰基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 5-溴吡啶-2-甲酸製得。

MS (ESI+):660, 662 (M+H)

實例 88

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[(6-甲基吡啶-2-基)羰基]哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 6-甲基吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):596 (M+H)

實例 89

6-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}菸鹼醯胺

實例 84 所製得之化合物(150 毫克)之 28%氨水溶液(0.5 毫升)與 MeOH (1.5 毫升)混合物溶液於 100°C 微波反應裝置中微波照射 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。添加 WSC•HCl (55.1 毫克)、HOBt•NH_3 (42.8 毫克)、Et_3N (39.2 微升)與 THF (5 毫升)於所得殘留物，此混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃

取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(48 毫克，33%)。

MS (ESI+):625 (M+H)

實例 90

(3R*,4R*)-1-[(6-胺基吡啶-3-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 6-胺基菸鹼酸製得。

MS (ESI+):597 (M+H)

實例 91

(3R*,4R*)-1-{[6-(乙醯胺基)吡啶-3-基]羰基}-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 2-乙醯胺基-5-吡啶甲酸製得。

MS (ESI+):639 (M+H)

實例 92

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及

使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與嘧啶-5-甲酸製得。

MS (ESI+):583 (M+H)

實例 93

(3R*,4R*)-1-[(2-胺基嘧啶-5-基)羰基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 2-胺基嘧啶-5-甲酸製得。

MS (ESI+):598 (M+H)

實例 94

(3R*,4R*)-1-{[2-(乙醯胺基)嘧啶-5-基]羰基}-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於 160°C，攪拌實例 93 所製得化合物(150 毫克)之乙酸酐(2.5 毫升)溶液 5 小時。將反應混合物傾入碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(61 毫克，38%)。

MS (ESI+):640 (M+H)

實例 95

(5-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰

基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]羰基}嘧啶-2-基)胺甲酸甲酯

0°C下，於實例93所製得化合物(100毫克)與氫化鈉(60%油懸浮液，8.0毫克)之THF (2毫升)溶液中，添加氯甲酸甲酯(15.8微升)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(35毫克，32%)。

MS (ESI+):656 (M+H)

實例96

(3R*,4R*)-1-[4-(胺羰基)苯甲醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與對酞酸單醯胺製得。

MS (ESI+):624 (M+H)

實例97

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(1H-咪唑-4-基羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與咪唑-4-甲酸製得。

MS (ESI+):571 (M+H)

實例 98

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(1H-吲哚-6-基羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與吲哚-6-甲酸製得。

MS (ESI+):620 (M+H)

實例 99

(3R*,4R*)-1-(1H-苯并咪唑-6-基羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 5-苯并咪唑甲酸製得。

MS (ESI+):621 (M+H)

實例 100

(3R*,4R*)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 1,3-苯并噻唑-2-羰基氯製得。

MS (ESI+):638 (M+H)

實例 101

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(1,3-噻唑-2-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與1,3-噻唑-2-羰基氯製得。

MS (ESI+):588 (M+H)

實例 102

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(1H-咪唑-2-基羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 1H-咪唑-2-甲酸製得。

MS (ESI+):571 (M+H)

實例 103

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[2-(環丙胺基)-2-酮乙基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

於室溫，攪拌參考例66所製得化合物(236毫克)之 TFA (3.5 毫升)溶液 14 小時。減壓濃縮反應溶液，得到呈無色油之粗[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]乙酸。

(步驟 2)

添加 CH_3CN (3.5 毫升)至步驟 1 製得粗產物、WSC•HCl (92 毫克)、$HOBt•H_2O$ (73.5 毫克)、環丙胺(36 微升)與 Et_3N (72.5 微升)中，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(167 毫克，68%)。

MS (ESI+):574 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{28}H_{31}N_3O_2ClF_7$

實測值：C, 55.18；H, 5.04；N, 6.40

計算值：C, 55.13；H, 5.12；N, 6.89

熔點：210-214°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.51-0.56 (2H, m), 0.79-0.85 (2H, m), 1.83-2.02 (2H, m), 2.15-2.45 (5H, m), 2.72-3.01 (9H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 4.24-4.80 (2H, m), 6.66-7.83 (7H, m) (呈其游離胺進行 NMR 鑑定)

實例 104

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[2-(4-羥哌啶-1-基)-2-酮乙基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

於室溫，攪拌參考例66所製得化合物(236毫克)之TFA(3.5毫升)溶液14小時。減壓濃縮反應溶液，得到呈無色油之粗[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]乙酸。

(步驟2)

添加CH_3CN (3.5毫升)至步驟1製得粗產物、WSC•HCl (92毫克)、$HOBt•H_2O$ (73.5毫克)、4-羥基哌啶(52.8毫克)與Et_3N (72.5微升)中，此混合物於室溫攪拌14小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；30→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。所得油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(188毫克，72%)。

MS (ESI+):618 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{30}H_{35}N_3O_3ClF_7$

實測值：C, 54.85；H, 5.42；N, 6.16

計算值：C, 55.09；H, 5.39；N, 6.42

熔點：220-224°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.40-1.65 (2H, m), 1.83-2.45 (11H, m), 2.76-4.82 (15H, m), 6.69-7.84 (6H, m) (呈其游離胺進行NMR鑑定)

實例105

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰

基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1,4'-聯哌啶-1'-甲酸第三丁酯

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(527 毫克)與1-Boc-4-哌啶酮(1990 毫克)之乙酸乙酯(15 毫升)溶液中，添加 Et_3N (181 微升)，此混合物於室溫攪拌 2 小時。進一步添加乙酸(1 毫升)與 $NaBH(OAc)_3$ (1060 毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；10→50%乙酸乙酯/己烷)純化，接著利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(547毫克，83%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

實例 106

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽

於實例 105 所製得化合物(470 毫克)之乙酸乙酯(3 毫升)溶液中，添加 4N 氯化氫/乙酸乙酯(3 毫升)溶液，此混合物於室溫加熱攪拌 4 小時。減壓濃縮反應混合物，以MeOH-乙酸乙酯結晶化，得到呈白色結晶之標題化合物(419 毫克，93%)。

MS (ESI+):560 (M-2HCl+H)

實例 107

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1,4'-聯哌啶-1'-甲酸異丙酯單鹽酸鹽

利用如實例57相同方式之反應與純化及使用實例106所製得化合物與氯甲酸異丙酯製得無色油。此油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):646 (M-HCl+H)

實例 108

(3R*,4R*)-1'-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

利用如實例1相同方式之反應與純化及使用實例106所製得化合物與草胺酸製得無色油。此油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):631 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{30}H_{34}N_4O_3ClF_7 \cdot H_2O$

實測值：C, 52.41；H, 5.43；N, 8.06

計算值：C, 52.60；H, 5.30；N, 8.18

熔點：175-176°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.47-1.67 (2H, m), 1.83-2.03 (4H, m), 2.18-3.11 (14H, m), 3.49-3.57 (1H, m), 4.21-4.82 (4H, m), 5.91 (1H, br), 6.69-7.83 (7H, m) (呈其游離胺進行NMR鑑定)

實例 109

(3R*,4R*)-N4-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N4-甲基-1,4'-聯哌啶-1',4-二甲醯胺單鹽酸鹽

利用如實例48相同方式之反應與純化及使用實例106製得之化合物製得無色油。此油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):603 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{29}H_{34}N_4O_2ClF_7 \cdot 2.5H_2O$

實測值：C, 50.71；H, 5.60；N, 8.36

計算值：C, 50.92；H, 5.75；N, 8.19

熔點：175-178°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.43-1.57 (2H, m), 1.83-2.03 (4H, m), 2.18-3.10 (14H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.95-5.15 (5H, m), 6.73-8.37 (7H, m) (呈其游離胺進行NMR鑑定)

實例110

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1'-羥乙醯基-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

利用如實例1相同方式之反應與純化及使用實例106所製得化合物與乙醇酸製得無色油。此油以1當量4N氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):618 (M-HCl+H)

實例111

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1'-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 106 所製得化合物與 2-羥基異丁酸製得無色油。此油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到標題化合物。

MS (ESI+):646 (M-HCl+H)

實例 112

(3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(205 毫克)、2-溴乙醯胺(82.8 毫克)與 NaI (12 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液中，添加 Et_3N (140 微升)，此混合物於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到白色非晶固體。如此獲得之非晶固體以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(215 毫克，94%)。

MS (ESI+):534 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{25}H_{27}N_3O_2ClF_7 \cdot H_2O \cdot 0.1IPE$

實測值：C, 51.56；H, 5.01；N, 7.21

計算值：C, 51.40；H, 5.12；N, 7.02

熔點：175-177°C

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 1.91-2.17 (2H, m), 2.32-2.41 (3H, m), 2.64-3.02 (3H, m), 3.20-3.35 (3H, m),

3.56-3.96 (5H, m), 4.18-5.09 (2H, m), 6.67-8.09 (8H, m)

(呈其游離胺進行 NMR 鑑定)

實例 113

(3R*,4R*)-1-(2-胺基-1,1-二甲基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

0°C 下，於 2-溴異丁醯溴(4.58 克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加苄醇(2.05 克)與吡啶(1.62 毫升)之 THF (40 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌 4 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；0→20%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 2-溴-2-甲基丙酸苄酯(4.80 克，98%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.95 (6H, s), 5.21 (2H, s), 7.33-7.39 (5H, m)

(步驟 2)

室溫下，於步驟 1 所製得化合物(206 毫克)、(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(205 毫克)、與 NaI (12 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液中，添加 ^{i}Pr$_2$NEt (418 微升)，於 50°C 攪拌此混合物 1 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯

度；0→33%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之2-[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]-2-甲基丙酸苄酯(172 毫克，66%)。

MS (ESI+):653 (M+H)

(步驟 3)

1 大氣壓氫氛圍及室溫下，攪拌步驟 2 所製得之化合物(161 毫克)與 10%鈀-碳(10 毫克)之乙酸乙酯(4 毫升)與 EtOH (2.5 毫升)混合物的懸浮液 12 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液，得到呈白色粉末之 2-[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]-2-甲基丙酸(137 毫克，99%)。

MS (ESI+):563 (M+H)

(步驟 4)

於步驟 3 所製得化合物(137 毫克)之 CH_3CN (6 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (70.0 毫克)與 HOBt•NH_3 (55.5 毫克)，此混合物於室溫攪拌 2 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；10→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。如此獲得之油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(96 毫克，40%)。

MS (ESI+):562 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{27}H_{31}N_3O_2ClF_7$

實測值：C, 53.96；H, 5.25；N, 6.92

計算值：C, 54.23；H, 5.23；N, 7.03

熔點：209-211°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.17-1.28 (6H, m), 1.87-2.44 (8H, m), 2.78-3.06 (5H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 4.25-4.80 (2H, m), 5.52 (1H, br), 6.74-7.84 (7H, m) (呈其游離胺進行NMR鑑定)

實例 114

(3R*,4R*)-1-{2-[4-(胺羰基)哌啶-1-基]-2-酮乙基}-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 104，步驟 2 相同方式之反應與純化及使用實例 104，步驟 1 所製得化合物與哌啶甲醯胺製得。

MS (ESI+):645 (M-HCl+H)

實例 115

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[2-酮基-2-(3-酮哌吩-1-基)乙基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 104，步驟 2 相同方式之反應與純化及使用實例 104，步驟 1 所製得化合物與哌吩-2-酮製得。

MS (ESI+):617 (M-HCl+H)

實例 116

3-[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]丙酸甲酯單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 112 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 3-溴丙酸甲酯製得。

MS (ESI+):563 (M-HCl+H)

實例 117

(3R*,4R*)-1-(3-胺基-3-酮丙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於 60°C，攪拌實例 116 所製得化合物(222 毫克)與 28%氨水(2.0 毫升)之 MeOH (1 毫升)溶液 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→5%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。如此獲得之油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(127 毫克，55%)。

MS (ESI+):548 (M-HCl+H)

實例 118

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(3-酮基環戊-1-烯-1-基)哌啶-4-甲醯胺

於 100°C，攪拌(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄

基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(280毫克)、1,3-環戊烷二酮(64.3 毫克)與對甲苯磺酸單水合物(10 毫克)之甲苯(5.5 毫升)溶液 1.5 小時。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→1%MeOH/乙酸乙酯)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(243 毫克，80%)。

MS (ESI+):557 (M+H)

元素分析值：$C_{28}H_{27}N_2O_2Cl_2F_7$

實測值：C, 60.43；H, 5.09；N, 4.90

計算值：C, 60.43；H, 4.89；N, 5.03

熔點：192-193°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.95-1.98 (2H, m), 2.39-2.64 (7H, m), 2.78-3.29 (6H, m), 3.48-4.23 (4H, m), 4.55-5.12 (2H, m), 6.78-7.85 (6H, m)

實例 119

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(4,4-二甲基-3-酮基環己-1-烯-1-基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 118 相同方式之反應與純化及使用 4,4-二甲基-1,3-環己烷二酮製得。

MS (ESI+):599 (M+H)

元素分析值：$C_{31}H_{33}N_2O_2F_7$

實測值：C, 61.91；H, 5.47；N, 4.60

計算值：C, 62.20；H, 5.56；N, 4.68

熔點：137-138°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.12 (6H, s), 1.83-1.98 (4H, m), 2.39-2.49 (5H, m), 2.78-3.06 (5H, m), 3.21-4.86 (6H, m), 5.16-5.19 (1H, m), 6.68-7.84 (6H, m)

實例 120

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(2-羥基-1-甲基乙基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於室溫，攪拌(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(205毫克)、羥基丙酮(296毫克)與 Et_3N (725微升)之乙酸乙酯(4毫升)溶液 30 分鐘。添加乙酸(0.2毫升)與 $NaBH(OAc)_3$ (424毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。如此獲得之油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(136毫克，60%)。

MS (ESI+):535 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{26}H_{30}N_2O_2ClF_7$

實測值：C, 54.54；H, 5.30；N, 4.88

計算值：C, 54.69；H, 5.30；N, 4.91

熔點：234-236°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.85-0.93 (3H, m), 1.83-3.64 (18H, m), 4.21-4.83 (2H, m), 6.70-7.84 (6H, m) (呈其游離胺進行 NMR 鑑定)

實例 121

(3R*,4R*)-1-(2-胺基-1-甲基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

利用如實例 113，步驟 1 相同方式之反應與純化及使用 2-溴丙醯溴製得 2-溴丙酸苄酯。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.84 (3H, d, J=7.1 Hz), 4.41 (1H, q, J=7.1 Hz), 5.20 (2H, s), 7.33-7.41 (5H, m)

(步驟 2)

利用如實例 113，步驟 2 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 製得之化合物製得 2-[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]丙酸苄酯。

MS (ESI+):639 (M+H)

(步驟 3)

利用如實例 113，步驟 3 相同方式之反應與純化及使用步驟 2 製得之化合物製得 2-[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]丙酸。

MS (ESI+):549 (M+H)

(步驟 4)

標題化合物係利用如實例 113，步驟 4 相同方式之反應與純化及使用步驟 3 製得之化合物製得。

MS (ESI+):548 (M-HCl+H)

實例 122

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[1-甲基-2-(甲磺醯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺(315 毫克)、甲磺醯丙酮(180 毫克)與乙酸(38 微升)之乙酸乙酯(30 毫升)溶液中，添加 $NaBH(OAc)_3$ (443 毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)及製備性 HPLC 純化。如此獲得之無色油(149.6 毫克)以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(47.4 毫克，11%)。

MS (ESI+):597 (M-HCl+H)

實例 123

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

0°C 下，於 3-甲基-1,3-丁烷二醇(1.0 克)之吡啶(10 毫升)溶液中，添加對甲苯磺醯氯(2.26 克)，此混合物於室溫攪拌 27 小時。將反應混合物傾入乙酸乙酯中，有機層以 1N 鹽酸與水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈無色油之 4-甲基苯磺酸 3-羥基-3-甲基丁酯(878 毫克，35%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.22 (6H, s), 1.34 (1H, s), 1.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.45 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.3 Hz)

(步驟 2)

於 80°C，攪拌步驟 1 所製得化合物(151 毫克)、(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(200 毫克)、碳酸鉀(65 毫克)與 NaI (88.1 毫克)之 CH_3CN (10 毫升)溶液 18 小時。將反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。如此獲得之無色油(202.4 毫克)以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(132.0 毫克，56%)。

MS (ESI+):563 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{28}H_{33}N_2O_2ClF_7 \cdot 1.3H_2O$

實測值：C, 54.04；H, 5.85；N, 4.43

計算值：C, 54.12；H, 5.77；N, 4.51

熔點：126-128°C

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 1.12 (6H, s), 1.72-1.86 (2H, m), 1.87-2.06 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.03-3.21 (4H, m), 3.47-3.65 (2H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.54 (1H, s), 4.80 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.83-6.96 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.1, 6.2 Hz)7.55 (2H, s), 7.93 (1H, s), 10.18 (1H, s)

實例 124

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[2-(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

室溫下，於 5,5-二甲基-1,3-噁唑啶-2,4-二酮(500 毫克)之 DMF (10 毫升)溶液中，添加 NaH (186 毫克)，攪拌此混合物 5 分鐘。進一步添加 1-溴-2-氯乙烷(430 微升)，此混合物於室溫攪拌 4 天。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加乙酸乙酯。其有機層以檸檬酸水溶液及水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈無色油之粗 3-(2-氯乙基)-5,5-二甲基-1,3-噁唑啶-2,4-二酮。

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 123，步驟 2 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 製得之化合物製得。

MS (ESI+):632 (M-HCl+H)

實例 125

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[3-(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)丙基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

室溫下，於 5,5-二甲基-1,3-噁唑啶-2,4-二酮(500 毫克)之 DMF (10 毫升)溶液中，添加 NaH (186 毫克)，攪拌此混合物 5 分鐘。進一步添加 1-溴-3-氯丙烷(508 微升)，此混合物於室溫攪拌 4 天。減壓濃縮反應混合物，於殘留物中添加乙酸乙酯。其有機層以檸檬酸水溶液及水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑，得到呈無色油之粗 3-(3-氯丙基)-5,5-二甲基-1,3-噁唑啶-2,4-二酮。

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 123，步驟 2 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 製得之化合物製得。

MS (ESI+):645 (M-HCl+H)

實例 126

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(6-氯嗒呯-3-基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(200 毫克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 Et_3N (59.8 微升)，此混合物於室溫攪拌 10 分鐘。過濾分離沉澱，減壓濃縮濾液。使殘留物溶於

DMF (2 毫升)中，添加 3,6-二氯嗒呯(54.3 毫克)，此混合物於 120°C 微波反應裝置中微波照射 60 分鐘。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色結晶之標題化合物(56.5 毫克，23%)。

MS (ESI+):646 (M-HCl+H)

實例 127

(3R*,4R*)-1-[6-(乙醯胺基)嗒呯-3-基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(500 毫克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 Et_3N (149 微升)，此混合物於室溫攪拌 20 分鐘。過濾分離沉澱，減壓濃縮濾液。使殘留物溶於 DMF(2 毫升)中，添加以已知方法(Journal of Organic (1972), 37 (19), 2960-3)合成之 N-(6-氯嗒呯-3-基)乙醯胺(167 毫克)，此混合物於 100°C 微波反應裝置中微波照射 60 分鐘。此混合物進一步於 150°C 微波反應裝置中微波照射 60 分鐘。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)

純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色結晶之標題化合物(39.6 毫克，6.3%)。

MS (ESI+):612 (M-HCl+H)

實例 128

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(150 毫克)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(59 毫克)與 Et_3N (122 微升)，此混合物於室溫攪拌 19 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色結晶之標題化合物(49.9 毫克，28%)。

MS (ESI+):575 (M-HCl+H)

實例 129

(3R*,4R*)-1-[5-(乙醯胺基)吡啶-2-基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(300 毫克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 Et_3N (89.7 微升)，此混合物於室溫攪

拌 30 分鐘。過濾分離沉澱，減壓濃縮濾液。於殘留物中添加 5-乙醯胺基-2-溴吡啶(132 毫克)，此混合物於 150°C 攪拌 17 小時。冷卻後，於反應混合物中添加乙酸乙酯。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液與水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色結晶之標題化合物(65 毫克，17%)。

MS (ESI+):611 (M-HCl+H)

元素分析值：$C_{30}H_{30}N_2O_4ClF_7 \cdot 1.1H_2O$

實測值：C, 53.96；H, 4.73；N, 4.40

計算值：C, 54.04；H, 4.81；N, 8.40

熔點：213-215°C

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 1.88-2.03 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.15-3.77 (4H, m), 4.00-4.16 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=15.4 Hz), 4.28-4.40 (1H, m), 4.78 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.83-6.96 (2H, m), 6.96-7.33 (2H, m), 7.36-7.50 (1H, m), 7.54 (2H, s), 7.77-7.90 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.97 (1H, s)

實例 130

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(5-硝基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-甲醯胺

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(300 毫克)之 EtOH

(10 毫升)溶液中，添加 2-溴-5-硝基噻唑(208 毫克)與碳酸氫鈉(90.1 毫克)，回流加熱此混合物 17 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶之標題化合物(481 毫克，82%)。

MS (ESI+):605 (M+H)

實例 131

(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸 2,2,2-三氯乙酯

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯製得。

元素分析值：$C_{26}H_{24}N_2O_3Cl_3F_7 \cdot H_2O$

實測值：C, 47.78；H, 3.73；N, 4.29

計算值：C, 47.56；H, 3.84；N, 4.19

實例 132

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(乙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與乙磺醯氯製得。

MS (ESI+):569 (M+H)

元素分析值：$C_{25}H_{27}N_2O_3SF_7$

實測值：C, 52.83；H, 4.74；N, 4.89

計算值：C, 52.81；H, 4.79；N, 4.93

熔點：170-171°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.38 (3H, t, J=7 Hz), 1.91-2.08 (2H, m), 2.42-2.47 (3H, m), 2.73-3.15 (8H, m), 3.52-4.04 (3H, m), 4.17-4.87 (2H, m), 6.70-7.85 (6H, m)

實例 133

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(環丙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與環丙烷磺醯氯製得。

MS (ESI+):581 (M+H)

實例 134

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(異丁磺醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 2-甲基-1-丙磺醯氯製得。

MS (ESI+):597 (M+H)

實例 135

4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](甲基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]磺醯基}哌啶-1-甲酸苄酯

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 4-(氯磺醯基)哌啶-1-甲酸苄酯製得。

MS (ESI+):758 (M+H)

實例 136

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)磺醯基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

(步驟 1)

1 大氣壓氫氛圍下，於室溫，攪拌實例 135 所製得化合物(616 毫克)與 10%鈀-碳(120 毫克)之 EtOH (10 毫升)懸浮液 30 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(哌啶-4-基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(438 毫克，82%)。

MS (ESI+):624 (M-HCl+H)

(步驟 2)

標題化合物係利用如實例 1 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 所製得化合物與乙醇酸製得。

MS (ESI+):682 (M+H)

實例 137

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(2-羥乙基)磺醯基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(500 毫克)與 Et_3N (340 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 2-氯乙磺醯氯(201 毫克)，此混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；0→100%乙酸乙酯/己烷)純化。濃縮滯留時間短之溶離份，得到呈白色粉末之(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-甲醯胺(138 毫克，24%)，濃縮滯留時間長之溶離份，得到呈白色非晶固體之標題化合物(103 毫克，18%)。

滯留時間短之化合物

MS (ESI+):567 (M+H)

滯留時間長之化合物(實例 1 化合物 37)

MS (ESI+):585 (M+H)

實例 138

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(2-乙氧乙基)磺醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲

苯基)-N-甲基-1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-甲醯胺(411 毫克)之 EtOH (4 毫升)與 THF (4 毫升)混合物的溶液中，添加 1N 氫氧化鈉水溶液(3.4 毫升)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(92 毫克，22%)。

MS (ESI+):613 (M+H)

元素分析值：$C_{27}H_{31}N_2O_4SF_7$

實測值：C, 52.74；H, 4.01；N, 4.48

計算值：C, 52.94；H, 5.10；N, 4.57

熔點：151-153°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.22 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.91-2.13 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.79 (1H, t, J=12.1 Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.06 (1H, dt, J=11.1, 4.4 Hz), 3.23 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.52 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.58 (1H, dt, J=11.1, 4.2 Hz), 3.73-3.79 (1H, m), 3.78 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.99 (1H, d, J=12.5 Hz), 4.19 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.84 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.77 (1H, dt, J=8.2, 2.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J=9.8, 2.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.5, 5.5 Hz), 7.36 (2H, s), 7.73 (1H, s)

實例 139

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-

甲基-1-[(2-嗎啉-4-基乙基)磺醯基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於 80°C，加熱(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-甲醯胺(238 毫克)與嗎啉(2 毫升) 6 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(151 毫克，52%)。

MS (ESI+):654 (M-HCl+H)

熔點：196-198°C

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 1.56-1.74 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.44-2.57 (4H, m), 2.81-2.98 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.06-3.21 (3H, m), 3.23-3.83 (7H, m), 3.86-4.09 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.82 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.82-6.94 (2H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.55 (2H, s), 7.93 (1H, s)

實例 140

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[2-(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙基]磺醯基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

回流加熱下，攪拌(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(乙烯磺醯基)哌啶-4-甲醯

胺(150 毫克)、5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮(38.5 毫克)與碳酸鉀(41.5 毫克)之 CH_3CN (10 毫升)溶液 17 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(119 毫克，30%)。

MS (ESI+):696 (M+H)

實例 141

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({[(1S,4R)-7,7-二甲基-2-酮基雙環[2.2.1]庚-1-基]甲基}磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽製得。

MS (ESI+):691 (M+H)

實例 142

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(二甲胺基)磺醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與二甲胺磺醯氯製得。

MS (ESI+):584 (M+H)

元素分析值：$C_{25}H_{28}N_3O_5SF_7$

實測值：C, 51.56；H, 4.81；N, 7.27

計算值：C, 51.45；H, 4.84；N, 7.20

熔點：142-144°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.91-2.11 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.77 (1H, t, J=12.0 Hz), 2.84 (6H, s), 2.87-3.00 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (1H, dt, J=10.5, 5.4 Hz), 3.54 (1H, dt, J=11.1, 4.2 Hz), 3.64 (1H, dd, J=12.1, 2.8 Hz), 3.89 (1H, d, J=11.9 Hz), 4.21 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.81 (1H, d, J=14.9 Hz), 6.74-6.87 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J=8.3, 5.7 Hz), 7.37 (2H, s), 7.73 (1H, s)

實例 143

(3R*,4R*)-1-{[4-(乙醯胺基)苯基]磺醯基}-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與4-乙醯胺苯磺醯氯製得。

MS (ESI+):674 (M+H)

實例 144

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(吡啶-2-基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲

苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與氯化 2-氯磺醯基-吡啶鎓製得。

MS (ESI+):618 (M+H)

元素分析值：$C_{28}H_{26}N_3O_5SF_7$

實測值：C, 54.42；H, 4.33；N, 6.67

計算值：C, 54.45；H, 4.24；N, 6.80

熔點：187-189°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.82-2.09 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.74 (1H, t, J=12.3 Hz), 2.92 (3H, s), 2.94-3.09 (2H, m), 3.57 (1H, dt, J=11.4, 4.2 Hz), 3.97 (1H, dd, J=12.9, 2.7 Hz), 4.16 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.23 (1H, d, J=13.3 Hz), 4.82 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.73 (1H, dt, J=8.3, 2.7 Hz), 6.81 (1H, dd, J=9.8, 2.7 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.34 (2H, s), 7.51 (1H, ddd, J=7.0, 5.1, 1.1 Hz), 7.72 (1H, s), 7.87-8.00 (2H, m), 8.74 (1H, d, J=4.5 Hz)

實例 145

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(吡啶-3-基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與吡啶-3-磺醯氯，並以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理所得產物製得。

MS (ESI+):618 (M-HCl+H)

實例 146

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(6-氯吡啶-3-基)磺醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽與 6-氯-吡啶-3-磺醯氯製得。

MS (ESI+):652 (M+H)

實例 147

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[(6-嗎啉-4-基吡啶-3-基)磺醯基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

於室溫攪拌實例146所製得化合物(142毫克)與嗎啉(2毫升)之混合物 9 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到無色油。所得油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之標題化合物(86.6 毫克，54%)。

MS (ESI+):703 (M-HCl+H)

實例 148

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(615毫克)、(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸(292毫克)與 Et_3N (217微升)之 CH_3CN (6毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (299毫克)與 $HOBt·H_2O$ (184毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；10→67%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(671毫克，87%)。

MS (ESI+):646 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -12.9° (c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{30}H_{30}N_3O_5F_7·0.1IPE$

實測值：C, 56.10；H, 5.02；N, 6.28

計算值：C, 56.04；H, 4.83；N, 6.41

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.65 (6H, s), 1.90-2.04 (2H, m), 2.36-4.91 (16H, m), 6.74-7.09 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.73-7.85 (1H, m)

實例 149

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-

甲醯胺單鹽酸鹽(200 毫克)、參考例 11 所製得化合物(94.9 毫克)與 Et_3N (163 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (114 毫克)與 HOBt·H_2O (90.5 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(25.1 毫克，10%)。

MS (ESI+):646 (M+H)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ 1.65-2.02 (4H, m), 2.39 (3H, d, J=12.9 Hz), 2.43-2.90 (4H, m), 2.96 (3H, d, J=5.3 Hz), 3.00-3.14 (2H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 3.29-3.52 (1H, m), 3.51-3.68 (2H, m), 3.73-3.91 (1H, m), 4.04-4.22 (3H, m), 4.24-4.61 (2H, m), 4.61-4.79 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.14-6.92 (2H, m), 7.00-7.13 (1H, m), 7.37 (2H, d ,J=12.1 Hz), 7.74 (1H, s)

實例 150

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(200 毫克)、參考例 128 所製得化合物(102 毫克)與 Et_3N (163 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC

·HCl (114 毫克)與 HOBt·H_2O (90.5 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(87.2 毫克，34%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -9.1°(c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{32}H_{36}N_3O_4F_7$·0.3H_2O

實測值：C, 57.79；H, 5.61；N, 6.18

計算值：C, 57.79；H, 5.55；N, 6.32

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.22-1.42 (4H, m), 1.66-2.02 (3H, m), 2.40 (3H, d, J=12.3 Hz), 2.44-2.91 (4H, m), 2.93 (3H, s), 3.03-3.16 (2H, m), 3.15-3.29 (1H, m), 3.31-3.51 (1H, m), 3.71-3.96 (3H, m), 4.00-4.38 (2H, m), 4.40-4.60 (2H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 4.83-4.95 (1H, m), 6.72-6.91 (2H, m), 7.01-7.13 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=11.4 Hz), 7.74 (1H, s)

實例 151

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-

甲醯胺單鹽酸鹽(200 毫克)、參考例 129 所製得化合物(102 毫克)與 Et_3N (163 微升)之 THF (10 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (114 毫克)與 HOBt·H_2O (90.5 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(100.5 毫克，39%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -6.7° (c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{32}H_{36}N_3O_4F_7 \cdot 0.3H_2O$

實測值：C, 57.68；H, 5.57；N, 6.23

計算值：C, 57.79；H, 5.55；N, 6.32

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.28-1.46 (4H, m), 1.66-2.01 (3H, m), 2.39 (3H, d, J=12.5 Hz), 2.44-2.92 (4H, m), 2.97 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 3.30-3.53 (1H, m), 3.72-3.92 (3H, m), 4.02-4.35 (2H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.69 (1H, d, J=14.8 Hz), 4.88 (1H, d, J=14.8 Hz), 6.74-6.93 (2H, m), 7.00-7.14 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=13.3 Hz), 7.74 (1H, s)

實例 152

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(158 毫克)、參考例 11 所製得化合物(67.4 毫克)與 Et_3N (50.2 微升)之 CH_3CN (3 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (69.0 毫克)與 HOBt•H_2O (55.1 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；0→9%MeOH/乙酸乙酯)，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(136 毫克，69%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -53.9°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{32}H_{36}N_3O_4F_7$•0.5H_2O

實測值：C, 57.22；H, 5.69；N, 6.26

計算值：C, 57.48；H, 5.58；N, 6.28

熔點：108-116°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.47 (3H, d, J=7 Hz), 1.70-2.00 (7H, m), 2.40-4.90 (19H, m), 5.86-5.93 (1H, m), 6.75-7.84 (6H, m)

實例 153

(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(158 毫克)、參考例 11 所製得化合物(67.4 毫克)與 Et_3N (50.2 微升)之 CH_3CN (3 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (69.0 毫克)與 HOBt·H_2O (55.1 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；0→5%MeOH/乙酸乙酯)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(120 毫克，61%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +87.7°(c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{32}H_{36}N_3O_4F_7$

實測值：C, 58.23；H, 5.75；N, 6.15

計算值：C, 58.27；H, 5.50；N, 6.37

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.17 (3H, d, J=7 Hz), 1.70-2.00 (7H, m), 2.43-5.29 (19H, m), 5.91 (1H, m), 6.63-7.81 (6H, m)

實例 154

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-

{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(263 毫克)、(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸(122 毫克)與 Et_3N (91 微升)之 CH_3CN (4 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (125 毫克)與 $HOBt•H_2O$ (77 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；10→67%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(300 毫克，91%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -54.7°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{31}H_{32}N_3O_5F_7$

實測值：C, 56.48；H, 5.08；N, 6.20

計算值：C, 56.45；H, 4.89；N, 6.37

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.47 (3H, d, J=7 Hz), 1.65 (6H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-4.79 (14H, m), 5.88-5.94 (1H, m), 6.71-7.84 (6H, m)

實例 155

(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯

基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(263 毫克)、(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙酸(122 毫克)與 Et_3N (91 微升)之 CH_3CN (4 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (125 毫克)與 $HOBt·H_2O$ (77 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex)(溶劑梯度；10→67%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色粉末之標題化合物(306 毫克，93%)。

MS (ESI+):660 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +77.5°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{31}H_{32}N_3O_5F_7$

實測值：C, 56.45；H, 5.05；N, 6.21

計算值：C, 56.45；H, 4.89；N, 6.37

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.15-1.18 (3H, m), 1.66 (6H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.42-5.29 (14H, m), 5.87-5.94 (1H, m), 6.83-7.81 (6H, m)

實例 156

(3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

室溫下，於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(211 毫克)與 2-碘乙醯胺(104 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液中，添加 Et_3N (139

微升)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；10→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(212 毫克，97%)。

MS (ESI+):548 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -43.8°(c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{26}H_{28}N_3O_2F_7 \cdot 0.1$ 己烷

實測值：C, 57.64；H, 5.60；N, 7.35

計算值：C, 57.45；H, 5.33；N, 7.56

熔點：161-164°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.16-1.47 (3H, m), 1.87-2.08 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.48-2.65 (3H, m), 2.88-3.11 (5H, m), 3.61 (1H, dt, J=11,4 Hz), 5.10-5.92 (2H, m), 6.72-7.03 (3H, m), 7.11 (1H, br), 7.28-7.83 (3H, m)

實例 157

(3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(211 毫克)與 2-碘乙醯胺(104 毫克)之 DMF (3 毫升)溶液中，添加 Et_3N (139

微升)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；10→100%乙酸乙酯/己烷)純化。如此獲得之無色油以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(216 毫克，92%)。

MS (ESI+):548 (M-HCl+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +89.3°(c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{26}H_{28}N_3O_2F_7 \cdot 0.5H_2O$

實測值：C, 52.67；H, 5.37；N, 6.97

計算值：C, 52.66；H, 5.10；N, 7.09

熔點：133-139°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.16-1.70 (3H, m), 1.85-3.74 (14H, m), 5.26-5.95 (2H, m), 6.60-7.80 (7H, m) (呈其游離胺進行 NMR 鑑定)

實例 158

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(150 毫克)、嘧啶-5-甲酸(47.1 毫克)與 Et_3N (119 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (83.5 毫克)與 HOBt•H_2O (66.7 毫克)，此混

合物於室溫攪拌4天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(137毫克，81%)。

MS (ESI+):597 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -73.7°(c 0.90，MeOH)

元素分析值：$C_{29}H_{27}N_4O_2F_7 \cdot 0.2H_2O$

實測值：C, 58.08；H, 4.48；N, 9.20

計算值：C, 58.04；H, 4.60；N, 9.34

熔點：185-188°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.47 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.81-2.15 (2H, m), 2.39-2.56 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.85-3.02 (1H, m), 3.05-3.37 (2H, m), 3.46-4.01 (2H, m), 4.68-5.04 (1H, m), 5.91 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.70-6.88 (2H, m), 6.94-7.09 (1H, m), 7.26 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.86 (2H, s), 9.28 (1H, s)

實例159

(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(150毫克)、嘧啶-5-甲

酸(47.1 毫克)與 Et_3N (119 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (83.5 毫克)與 HOBt•H_2O (66.7 毫克)，此混合物於室溫攪拌 4 天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(135 毫克，80%)。

MS (ESI+):597 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +80.1°(c 0.95，MeOH)

元素分析值：$C_{29}H_{27}N_4O_2F_7$•0.3H_2O

實測值：C, 57.82；H, 4.65；N, 9.16

計算值：C, 57.87；H, 4.62；N, 9.31

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.46 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.81-2.15 (2H, m), 2.27-2.53 (3H, m), 2.59 (3H, s), 2.73-3.02 (1H, m), 3.13-3.41 (1H, m), 3.20 (1H, dt, J=10.8, 4.1 Hz), 3.45-4.04 (2H, m), 4.72-5.09 (1H, m), 5.91 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.78-6.89 (2H, m), 7.02-7.19 (1H, m), 7.58 (2H, s), 7.77 (1H, s), 8.86 (2H, s), 9.29 (1H, s)

實例 160

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯

基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(120 毫克)、3-(甲磺醯基)丙酸(45.1 毫克)與 Et_3N (95.2 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (66.8 毫克)與 HOBt•H_2O (52.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(98.1 毫克，69%)。

MS (ESI+):625 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -46.4°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{28}H_{31}N_2O_4SF_7$•0.3H_2O

實測值：C, 53.39；H, 5.04；N, 4.26

計算值：C, 53.38；H, 5.06；N, 4.45

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.46 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.78-2.02 (2H, m), 2.42 (3H, d, J=11.4 Hz), 2.48-2.59 (1H, m), 2.67 (3H, d, J=2.7 Hz), 2.68-2.78 (1H, m), 2.89 (1H, t, J=7.2 Hz), 2.93-3.29 (3H, m), 2.99 (3H, d, J=3.4 Hz), 3.34-3.56 (2H, m), 3.77-4.11 (1H, m), 4.59-4.90 (1H, m), 5.90 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.72-6.92 (2H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.28 (2H, s), 7.72 (1H, s)

實例 161

(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(120 毫克)、3-(甲磺醯基)丙酸(45.1 毫克)與 Et_3N (95.2 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (66.8 毫克)與 HOBt·H_2O (52.8 毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(85.2 毫克，60%)。

MS (ESI+):625 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ +95.1°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{28}H_{31}N_2O_4SF_7 \cdot 0.2H_2O$

實測值：C, 53.50；H, 5.18；N, 4.36

計算值：C, 53.53；H, 5.04；N, 4.46

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.36 (3H, d, J=8.1 Hz), 1.86-2.00 (2H, m), 2.44 (3H, d, J=10.6 Hz), 2.47-2.66 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.86-2.93 (1H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.08-3.29 (2H, m), 3.33-3.59 (3H, m), 3.80-4.11 (1H, m), 4.63-4.89 (1H, m), 5.91 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.82-6.96 (2H, m), 7.06-7.15 (1H, m), 7.58 (2H, s), 7.77 (1H, s)

實例 162

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(環丙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

0°C 下，於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(200 毫克)與 Et_3N (132 微升)之 THF (5 毫升)溶液中，添加環丙烷磺醯氯(64.0 毫克)，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(137 毫克，61%)。

MS (ESI+):595 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -21.3°(c 1.03，MeOH)

熔點：154-156°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.94-1.08 (2H, m), 1.16-1.27 (2H, m), 1.47 (3H, d, J=1.8 Hz), 1.93-2.13 (2H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.79 (1H, t, J=12.1 Hz), 2.92-3.12 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=12.5, 3.0 Hz), 4.04 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.91 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.77 (1H, dt, J=8.3, 2.7 Hz), 6.85 (1H, dd, J=9.8, 2.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.3, 5.7 Hz), 7.29 (2H, s), 7.72 (1H, s)

實例 163

(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 所製得化合物與參考例 11 所製得化合物製得。

MS (ESI+):672 (M+H)

實例 164

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 製得之化合物製得。

MS (ESI+):637 (M+H)

實例 165

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 所製得化合物與嘧啶-5-甲酸製得。MS (ESI+):609 (M+H)

實例 166

(3R*,4R*)-1-{[4-(乙醯胺基)苯基]磺醯基}-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 11 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 所製得化合物與 4-乙醯胺苯磺醯氯製得。MS (ESI+):700 (M+H)

實例 167

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(吡啶-3-基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 11 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 所製得化合物與吡啶-3-磺醯氯，並以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理所得產物製得。

MS (ESI+):644 (M-HCl+H)

實例 168

(3R*,4R*)-1-[(1-乙醯哌啶-4-基)甲基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

(步驟 1)

於參考例 79 所製得化合物(500 毫克)與 Et_3N (129 微升)之乙酸乙酯(30 毫升)溶液中，添加 4-甲醯哌啶-1-甲酸第三丁酯(297 毫克)與乙酸(53.3 微升)，此混合物於室溫攪拌 5 分鐘。於反應混合物中添加 $NaBH(OAc)_3$ (517 毫克)，此混合物於室溫攪拌 13.5 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之 4-{[(3R*,4R*)-4-{[[3,5-雙(三氟甲基)苄基](環丙基)胺基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(119.9 毫克，19%)。

MS (ESI+):700 (M+H)

(步驟 2)

利用如實例 6 相同方式之反應與純化及使用步驟 1 製得之化合物製得粗(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-甲醯胺二鹽酸鹽。

MS (ESI+):600 (M-2HCl+H)

(步驟 3)

標題化合物係利用如實例 11 相同方式之反應與純化及使用步驟 2 所製得化合物與乙醯氯，並以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理所得產物製得。

MS (ESI+):642 (M-HCl+H)

實例 169

(3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

標題化合物係利用如實例 25 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 79 製得之化合物製得。

MS (ESI+):560 (M-HCl+H)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 0.60-1.10 (4H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 2.75-3.15 (4H, m), 3.35-3.65 (2H, m), 4.04-4.80 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.62-8.02 (7H, m)

(呈其游離胺進行 NMR 鑑定)

實例 170

(3R*,4R*)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯

基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例96所製得化合物與參考例11所製得化合物製得。

MS (ESI+):612 (M+H)

實例171

(3R*,4R*)-N-{1-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺(極性較大)

標題化合物係利用如實例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例101所製得化合物與參考例11所製得化合物製得。

MS (ESI+):626 (M+H)

實例172

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(3,4-二氯苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同之方式進行反應與純化並使用參考例111所製得化合物與參考例11所製得化合物製得。

MS (ESI+):682 (M+H)

實例173

(3R*,4S*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例1相同之方式進行反應與純

化並使用參考例115所製得化合物與參考例11所製得化合物製得。

MS (ESI+):634 (M+H)

實例 174

(3R*,4S*)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)苄基]-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例119所製得化合物與參考例11所製得化合物製得。

MS (ESI+):600 (M+H)

實例 175

(3R*,4S*)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺(極性較小)

於實例 189 所製得化合物(300 毫克)、參考例 11 所製得化合物(170 毫克)與 Et_3N (81 微升)之 CH_3CN (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (230 毫克)與 HOBt•H_2O (130 毫克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(215 毫克，57%)。

MS (ESI+):648 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -75.4°(c 1.0，MeOH)

元素分析值：$C_{30}H_{35}N_3O_4SF_6$

實測值：C, 55.38；H, 5.38；N, 6.31

計算值：C, 55.63；H, 5.45；N, 6.49

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.27 (3H, d, J=8.4 Hz), 1.60-2.50 (9H, m), 2.50-5.40 (16H, m), 5.90-6.05 (1H, m), 6.78-6.88 (1H, m), 7.00-7.18 (1H, m), 7.59 (2H, s), 7.76 (1H, s)

實例 176

(3R*,4S*)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺(極性較大)

於實例 190 所製得化合物(300 毫克)、參考例 11 所製得化合物(170 毫克)與 Et_3N (81 微升)之 CH_3CN (5 毫升)溶液中，添加 WSC•HCl (230 毫克)與 HOBt•H_2O (130 毫克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色非晶固體之標題化合物(364 毫克，97%)。

MS (ESI+):648 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -82.6°(c 1.0，MeOH)

元素分析值：$C_{30}H_{35}N_3O_4SF_6$

實測值：C, 55.49；H, 5.52；N, 6.31

計算值：C, 55.63；H, 5.45；N, 6.49

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.49 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.65-2.30 (9H, m), 2.50-5.20 (16H, m), 5.93 (1H, q, J=6.9 Hz), 6.75-6.81 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.36 (2H, s), 7.73 (1H, s)

實例 177

(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(2-乙苯基)-1-[(1-羥乙醯基哌啶-4-基)羰基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

標題化合物係利用如實例 1 相同之方式進行反應與純化並使用參考例 26 所製得化合物與參考例 11 所製得化合物製得。

MS (ESI+):642 (M+H)

實例 178

(3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法 (WO2006/004195) 合成之 (3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽 (210.8 毫克)、草胺酸 (46.3 毫克) 與 Et_3N (61 微升) 之 CH_3CN (4 毫升) 溶液中，添加 WSC·HCl (99.7 毫克) 與 HOBt·H_2O (79.6 毫克)，此混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠

管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；40→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(198毫克，88%)。

MS (ESI+):562 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -73.0°(c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{26}H_{26}N_3O_3F_7$

實測值：C, 55.62；H, 4.67；N, 7.48

計算值：C, 55.72；H, 4.82；N, 7.43

熔點：97-109°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.18-1.48 (3H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.44-3.69 (10H, m), 4.55-5.23 (2H, m), 5.60-5.66 (1H, m), 5.87-5.94 (1H, m), 6.73-7.84 (7H, m)

實例 179

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺

實例 180

(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[2-(甲磺醯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽

室溫下，於 2-(甲磺醯基)乙醇(186 毫克)之 THF (10 毫升)溶液中，添加甲磺醯氯(113 微升)與 Et_3N (198 微升)。於室溫攪拌 2.5 小時後，過濾分離沉澱。室溫下，於濾液中添加以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯

基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(300 毫克)與 Et_3N (198 微升)之 THF (20 毫升)溶液，攪拌此混合物 20.5 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化。從滯留時間短之溶離份製得呈白色結晶粉末之實例 179 化合物(59.6 毫克，18%)。減壓濃縮滯留時間長之溶離份，以 1 當量 4N 氯化氫/乙酸乙酯處理，得到呈白色粉末之實例 180 化合物(60.5 毫克，17%)。

實例 179 化合物

MS (ESI+):569 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -27.9°(c 1.03，MeOH)

元素分析值：$C_{25}H_{27}N_2O_3SF_7$

實測值：C, 52.97；H, 4.64；N, 4.85

計算值：C, 52.81；H, 4.79；N, 4.93

熔點：168-172°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.47 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.95-2.14 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.66 (1H, t, J=12.0 Hz), 2.68 (3H, s), 2.85 (1H, dt, J=11.9, 3.8 Hz), 2.84 (3H, s), 3.02 (1H, dt, J=10.8, 4.5 Hz), 3.63 (1H, dt, J=11.2, 4.2 Hz), 3.82 (1H, ddd, J=12.5, 4.2, 1.5 Hz), 4.03 (1H, d, J=12.1), 5.91 (1H, q, J=7.2 Hz), 6.76 (1H, dt, J=8.3, 2.7 Hz), 6.86 (1H, dd, J=9.5, 2.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 5.5 Hz), 7.28

(2H, s), 7.72 (1H, s)

實例 180 化合物

MS (ESI+):597 (M-HCl+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -30.5°(c 1.01，MeOH)

元素分析值：$C_{27}H_{32}N_2O_3SClF_7 \cdot 1.2H_2O$

實測值：C, 49.51；H, 5.06；N, 4.27

計算值：C, 49.54；H, 5.30；N, 4.28

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 1.44 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.86-2.07 (1H, m), 2.09-2.24 (1H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.00-3.27 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.38-3.56 (4H, m), 3.61-3.85 (3H, m), 5.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.82-6.93 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=10.4, 5.8 Hz), 7.41 (2H, s), 7.94 (1H, s), 10.5 (1H, s)

實例 181

(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較小)

實例 182

(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較大)

(步驟 1)

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3R*,4R*)-1-(第三丁氧羰基)-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲酸(1.2 克)、參照已知方法(WO2006/015150)合成之 2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶(1.0 克)與 Et_3N (729 毫克)之 DMF (20 毫升)溶液中，添

加 WSC•HCl (1.03 克)與 HOBt•H_2O (828 毫克)，此混合物於室溫攪拌 14 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→20%乙酸乙酯/己烷)純化。從滯留時間短之溶離份製得呈白色粉末之實例 181 化合物(400 毫克，21%)。從滯留時間長之溶離份製得呈白色粉末之實例 182 化合物(720 毫克，37%)。

實例 181 化合物

MS (ESI+):479 (M-^{t}Bu+2H)

實例 182 化合物

MS (ESI+):479 (M-^{t}Bu+2H)

實例 183

(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶單鹽酸鹽(極性較小)

標題化合物係利用如參考例 6 相同方式之反應與純化及使用實例 181 製得之化合物製得。

MS (ESI+):435 (M-HCl+H)

實例 184

(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶單鹽酸鹽(極性較大)

標題化合物係利用如參考例 6 相同方式之反應與純化及使用實例 182 製得之化合物製得。

MS (ESI+):435 (M-HCl+H)

實例 185

N-{2-[(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]-2-酮乙基}乙醯胺(極性較小)

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 183 所製得化合物與 N-乙醯甘胺酸製得。

MS (ESI+):534 (M+H)

實例 186

N-{2-[(3R*,4R*)-4-{[2-(3,5-二氯苯基)吡咯啶-1-基]羰基}-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-1-基]-2-酮乙基}乙醯胺(極性較大)

標題化合物係利用如參考例 1 相同方式之反應與純化及使用實例 184 所製得化合物與 N-乙醯甘胺酸製得。

MS (ESI+):534 (M+H)

實例 187

(3R*,4S*)-4-{[{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}[甲基]胺基]羰基}-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較小)

實例 188

(3R*,4S*)-4-{[{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}[甲基]胺基]羰基}-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(極性較大)

0°C 下，於參考例 114，步驟 4 所製得化合物(0.80 克)與 DMF (15 微升)之 THF (20 毫升)溶液中，添加草醯氯

(0.26 毫升)。此混合物於 0°C 攪拌 1 小時，以冰冷卻下，減壓濃縮反應混合物。0°C 下，於所得殘留物之 THF (10 毫升)溶液中，添加(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-甲基乙胺單鹽酸鹽(0.91 克)與 $^{i}Pr_2NEt$ (1.03 毫升)之 THF (10 毫升)溶液，此混合物於室溫攪拌一天。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(溶劑梯度；5→40%乙酸乙酯/己烷)純化。從滯留時間短之溶離份製得呈白色粉末之實例 187 化合物(0.71 克，50%)。從滯留時間長之溶離份製得呈白色粉末之實例 188 化合物(0.67 克，47%)。

實例 187 化合物

MS (ESI+):523 (M-^{t}Bu+2H)

$[\alpha]_D^{25}$ -81.7°(c 0.52，MeOH)

元素分析值：$C_{27}H_{32}N_2O_3SF_6$

實測值：C, 56.05；H, 5.57；N, 4.84

計算值：C, 56.11；H, 5.51；N, 4.81

實例 188 化合物

MS (ESI+):523 (M-^{t}Bu+2H)

$[\alpha]_D^{25}$ -86.9°(c 0.51，MeOH)

元素分析值：$C_{27}H_{32}N_2O_3SF_6$

實測值：C, 56.05；H, 5.57；N, 4.84

計算值：C, 55.84；H, 5.54；N, 4.70

實例 189

N-{(3R*,4S*)-(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(極性較小)

標題化合物係利用如參考例6相同方式之反應與純化及使用實例187製得之化合物製得。

MS (ESI+):479 (M-HCl+H)

實例190

(3R*,4S*)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(極性較大)

標題化合物係利用如參考例6相同方式之反應與純化及使用實例188製得之化合物製得。

MS (ESI+):479 (M-HCl+H)

實例191

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺(極性較小)

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用實例189製得之化合物製得。

MS (ESI+):550 (M+H)

實例192

(3R*,4S*)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-N-甲基-3-(3-甲基-2-噻吩基)哌啶-4-甲醯胺(極性較大)

標題化合物係利用如參考例1相同方式之反應與純化及使用實例190製得之化合物製得。

MS (ESI+):550 (M+H)

實例 193

(3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺

於以已知方法(WO2006/004195)合成之(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺單鹽酸鹽(1.05 克)、草胺酸(214 毫克)與 Et_3N (335 微升)之 CH_3CN (10 毫升)溶液中，添加 WSC·HCl (460 毫克)與 $HOBt·H_2O$ (306 毫克)，此混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物傾入水中，所得產物以乙酸乙酯萃取。其有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗滌，乾燥，減壓蒸發溶劑。所得殘留物利用矽膠管柱層析法(NH Chromatorex) (溶劑梯度；50→100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到呈白色結晶粉末之標題化合物(833 毫克，74%)。

MS (ESI+):562 (M+H)

$[\alpha]_D^{25}$ -73.0°(c 1.00，MeOH)

元素分析值：$C_{26}H_{26}N_3O_3F_7$

實測值：C, 55.57；H, 4.61；N, 7.50

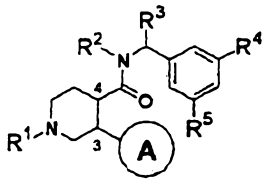
計算值：C, 55.72；H, 4.82；N, 7.43

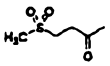
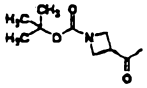
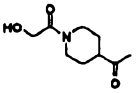
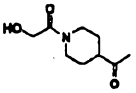
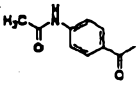
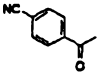
熔點：121-126°C

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 1.18-1.48 (3H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.44-3.69 (10H, m), 4.55-5.23 (2H, m), 5.60-5.66 (1H, m), 5.87-5.94 (1H, m), 6.73-7.84 (7H, m)

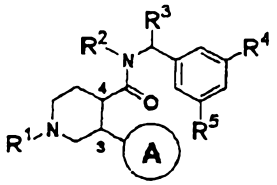
實例 1 至 192 敘述之諸化合物示於(表 15)至(表 33)。

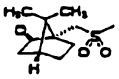
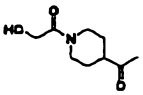
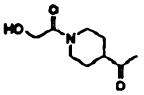
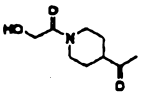
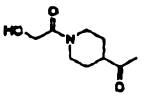
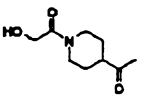
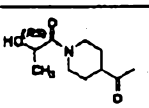
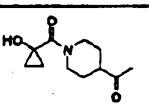
[表 15]



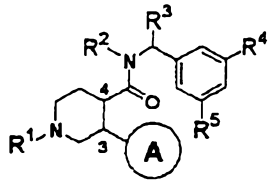
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
1	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		579 (M+H)
2	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		550 (M+H)
3	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		551 (M+H)
4	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		550 (M+H)
5	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
6	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	528 (M-HCl+H)
7	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		614 (M+H)
8	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		614 (M+H)
9	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		606 (M+H)
10	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		574 (M+H)

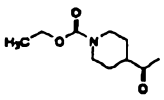
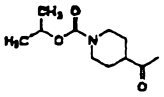
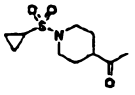
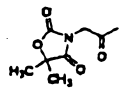
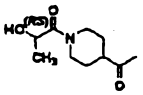
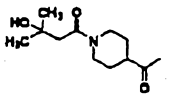
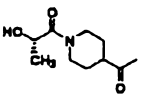
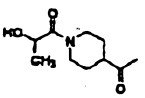
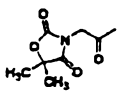
[表 16]



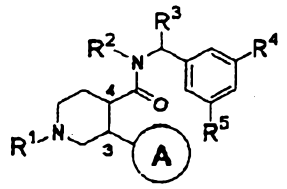
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
11	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		691 (M+H)
12	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	557 (M-HCl+H)
13	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	522 (M-HCl+H)
14	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		632 (M+H)
15	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		632 (M+H)
16	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
17	(3*R*,4*R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
18	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
19	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)
20	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		654 (M+H)

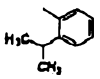
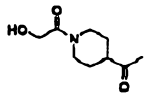
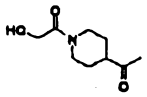
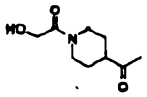
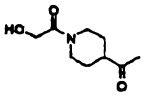
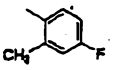
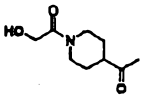
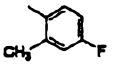
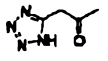
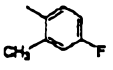
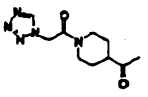
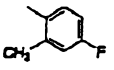
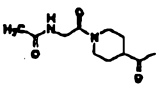
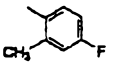
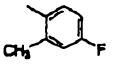
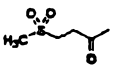
[表 17]



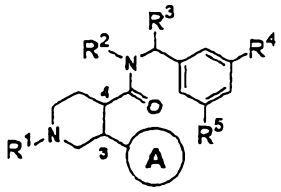
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
21	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)
22	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		656 (M+H)
23	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
24	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
25	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	516 (M-HCl+H)
26	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)
27	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		670 (M+H)
28	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)
29	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)
30	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		642 (M+H)

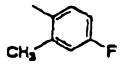
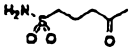
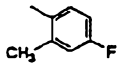
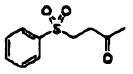
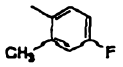
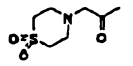
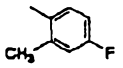
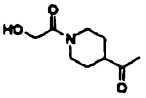
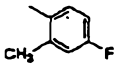
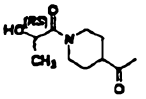
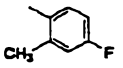
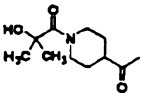
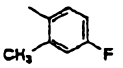
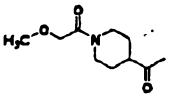
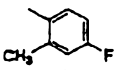
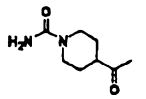
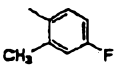
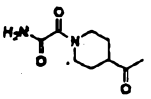
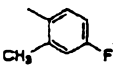
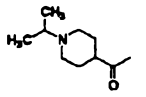
[表 18]



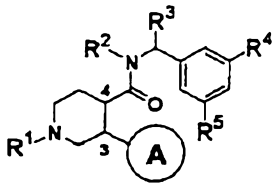
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
31	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		656 (M+H)
32	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
33	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
34	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		628 (M+H)
35	(3R*,4S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
36	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		587 (M+H)
37	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		698 (M+H)
38	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		687 (M+H)
39	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		549 (M+H)
40	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		611 (M+H)

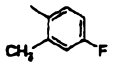
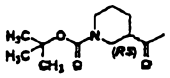
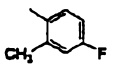
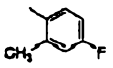
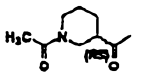
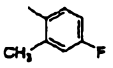
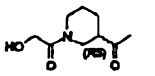
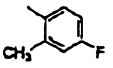
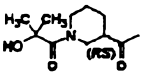
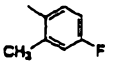
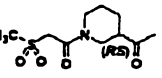
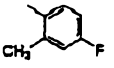
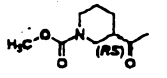
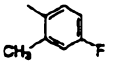
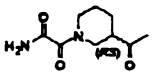
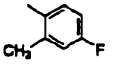
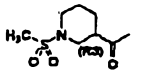
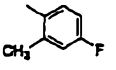
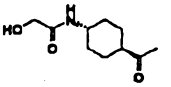
[表 19]



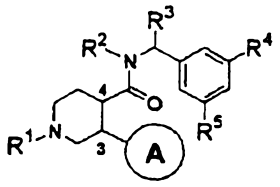
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
41	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		626 (M+H)
42	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		673 (M+H)
43	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		652 (M+H)
44	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
45	(3S,4S)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)
46	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
47	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)
48	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		631 (M+H)
49	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		659 (M+H)
50	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	630 (M-HCl+H)

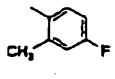
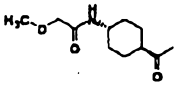
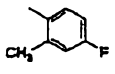
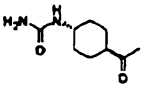
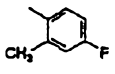
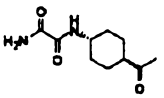
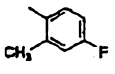
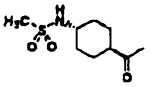
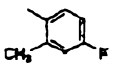
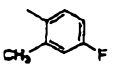
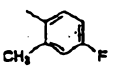
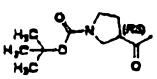
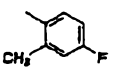
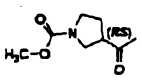
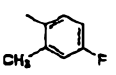
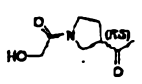
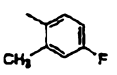
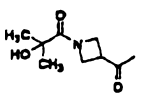
[表 20]



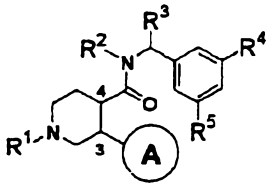
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
51	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		688 (M+H)
52	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	588 (M-HCl+H)
53	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		630 (M+H)
54	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
55	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
56	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		708 (M+H)
57	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
58	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		659 (M+H)
59	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		666 (M+H)
60	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)

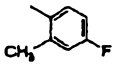
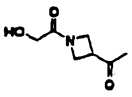
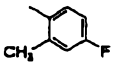
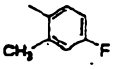
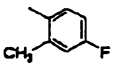
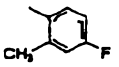
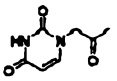
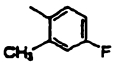
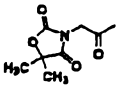
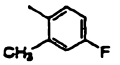
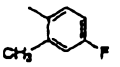
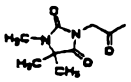
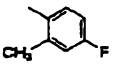
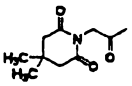
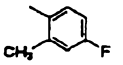
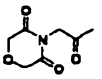
[表 21]



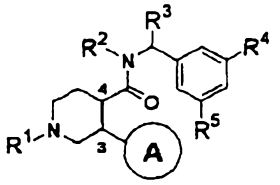
實例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
61	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
62	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		645 (M+H)
63	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		673 (M+H)
64	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		680 (M+H)
65	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		575 (M+H)
66	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		606 (M+H)
67	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
68	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		632 (M+H)
69	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		632 (M+H)
70	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)

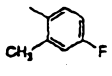
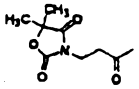
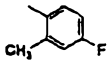
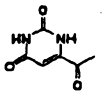
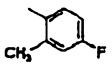
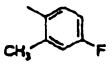
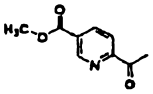
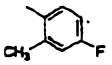
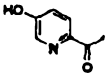
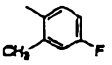
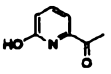
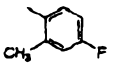
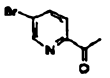
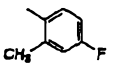
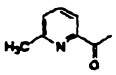
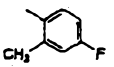
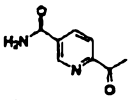
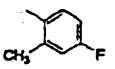
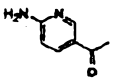
[表 22]



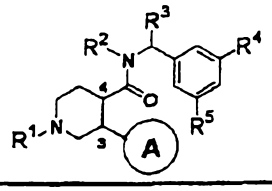
實例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
71	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		618 (M+H)
72	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		639 (M+H)
73	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		590 (M+H)
74	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	562 (M-HCl+H)
75	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		629 (M+H)
76	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
77	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		618 (M+H)
78	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		659 (M+H)
79	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		658 (M+H)
80	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		632 (M+H)

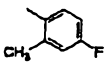
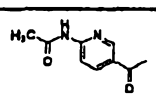
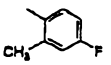
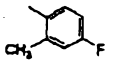
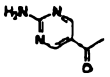
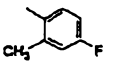
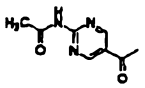
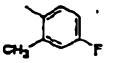
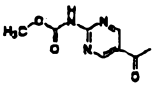
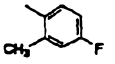
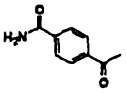
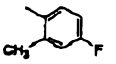
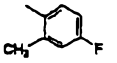
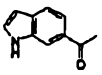
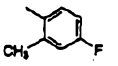
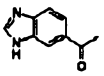
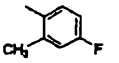
[表 23]



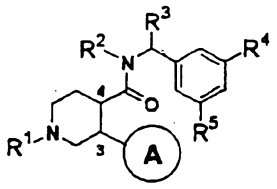
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
81	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)
82	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		615 (M+H)
83	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		582 (M+H)
84	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		640 (M+H)
85	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		598 (M+H)
86	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		598 (M+H)
87	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660, 662 (M+H)
88	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		596 (M+H)
89	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		625 (M+H)
90	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		597 (M+H)

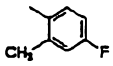
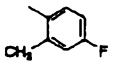
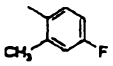
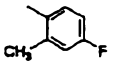
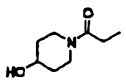
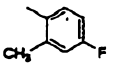
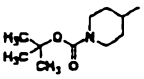
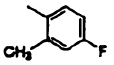
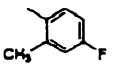
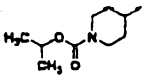
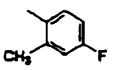
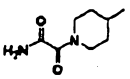
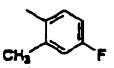
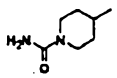
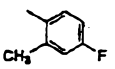
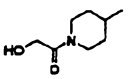
[表 24]



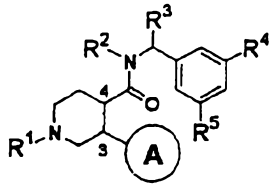
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
91	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		639 (M+H)
92	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		583 (M+H)
93	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		598 (M+H)
94	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		640 (M+H)
95	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		656 (M+H)
96	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		624 (M+H)
97	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		571 (M+H)
98	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		620 (M+H)
99	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		621 (M+H)
100	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		638 (M+H)

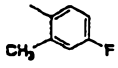
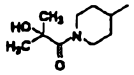
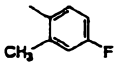
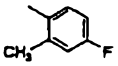
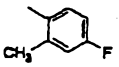
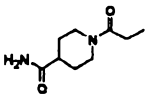
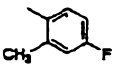
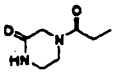
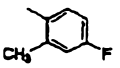
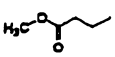
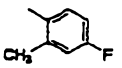
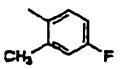
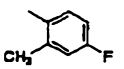
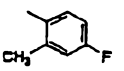
[表 25]



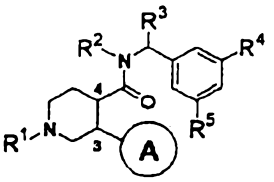
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
101	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		588 (M+H)
102	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		571 (M+H)
103	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	574 (M-HCl+H)
104	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	618 (M-HCl+H)
105	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)
106	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	2HCl	560 (M-2HCl+H)
107	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	646 (M-HCl+H)
108	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	631 (M-HCl+H)
109	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	603 (M-HCl+H)
110	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	618 (M-HCl+H)

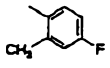
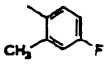
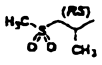
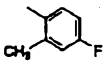
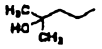
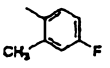
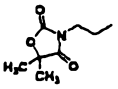
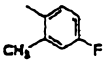
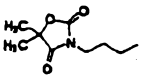
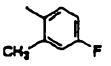
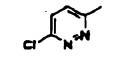
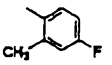
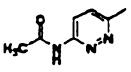
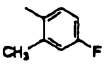
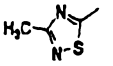
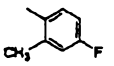
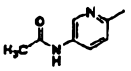
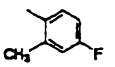
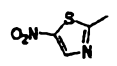
[表 26]



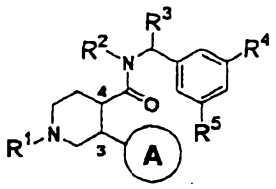
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
111	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	646 (M-HCl+H)
112	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	534 (M-HCl+H)
113	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	562 (M-HCl+H)
114	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	645 (M-HCl+H)
115	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	617 (M-HCl+H)
116	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	563 (M-HCl+H)
117	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	548 (M-HCl+H)
118	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		557 (M+H)
119	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		599 (M+H)
120	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	535 (M-HCl+H)

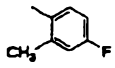
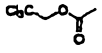
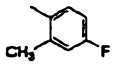
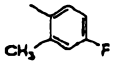
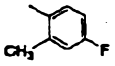
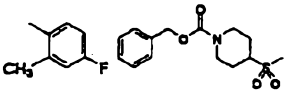
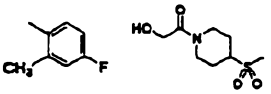
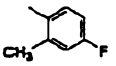
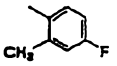
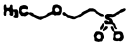
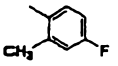
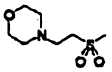
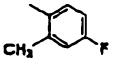
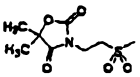
[表 27]



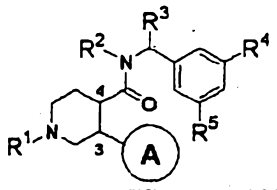
實例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
121	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	548 (M-HCl+H)
122	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	597 (M-HCl+H)
123	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	563 (M-HCl+H)
124	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	632 (M-HCl+H)
125	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	646 (M-HCl+H)
126	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	589 (M-HCl+H)
127	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	612 (M-HCl+H)
128	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	575 (M-HCl+H)
129	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	611 (M-HCl+H)
130	(3R*,4R*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		605 (M+H)

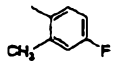
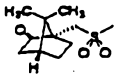
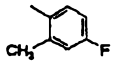
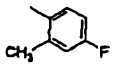
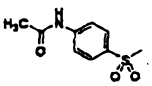
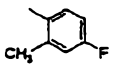
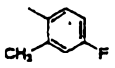
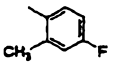
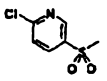
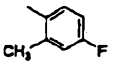
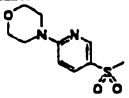
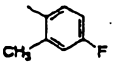
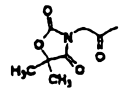
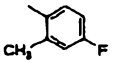
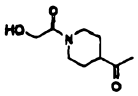
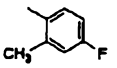
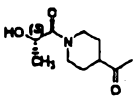
[表 28]



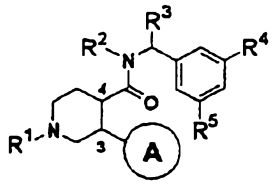
實例編號	立體化學性	Ⓐ	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
131	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		N.T.
132	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		569 (M+H)
133	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		581 (M+H)
134	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		597 (M+H)
135	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		758 (M+H)
136	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		682 (M+H)
137	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		585 (M+H)
138	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		613 (M+H)
139	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	654 (M-HCl+H)
140	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		696 (M+H)

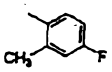
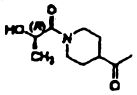
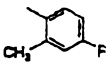
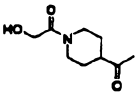
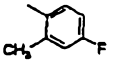
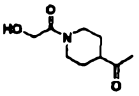
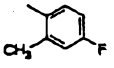
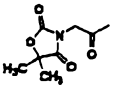
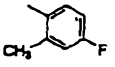
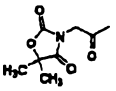
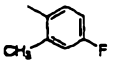
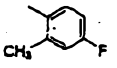
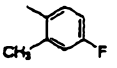
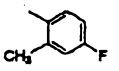
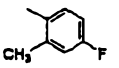
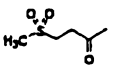
[表 29]



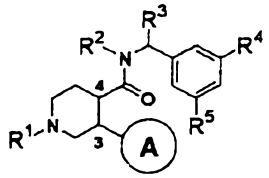
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
141	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		691 (M+H)
142	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		584 (M+H)
143	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		674 (M+H)
144	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		618 (M+H)
145	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	618 (M-HCl+H)
146	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		652 (M+H)
147	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3	HCl	703 (M-HCl+H)
148	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
149	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		646 (M+H)
150	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)

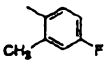
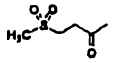
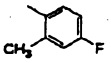
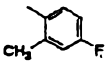
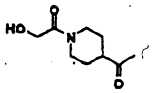
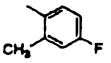
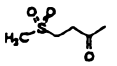
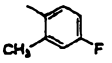
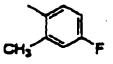
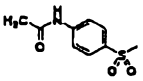
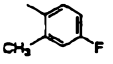
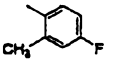
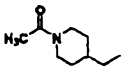
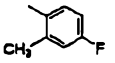
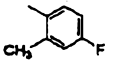
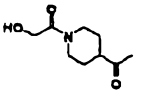
[表 30]



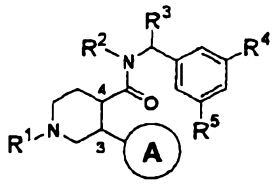
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
151	(3*S*,4*S*)			CH_3	H	CF_3	CF_3		660 (M+H)
152	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		660 (M+H)
153	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3		660 (M+H)
154	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		660 (M+H)
155	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3		660 (M+H)
156	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		548 (M+H)
157	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3	HCl	548 (M-HCl+H)
158	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		597 (M+H)
159	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3		597 (M+H)
160	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		625 (M+H)

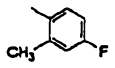
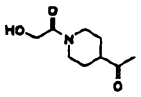
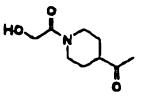
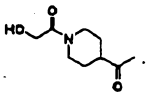
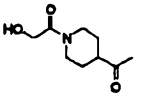
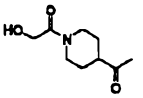
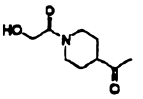
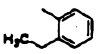
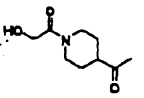
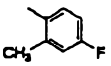
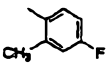
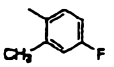
[表 31]



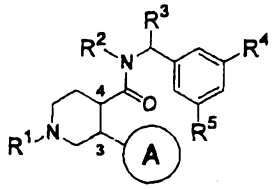
實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
161	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*R*)-CH_3	CF_3	CF_3		625 (M+H)
162	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		595 (M+H)
163	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		672 (M+H)
164	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		637 (M+H)
165	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		609 (M+H)
166	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3		700 (M+H)
167	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3	HCl	644 (M-HCl+H)
168	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3	HCl	642 (M-HCl+H)
169	(3*R**,4*R**)			▷	H	CF_3	CF_3	HCl	560 (M-HCl+H)
170	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	Cl	CF_3		612 (M+H)

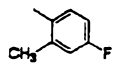
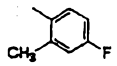
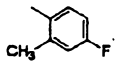
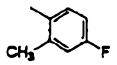
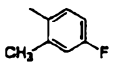
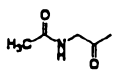
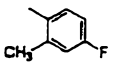
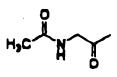
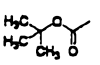
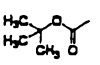
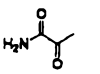
[表 32]



實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
171	(3*R**,4*R**) (more polar)			CH_3	CH_3	Cl	CF_3		626 (M+H)
172	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		682 (M+H)
173	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		634 (M+H)
174	(3*R**,4*S**)			CH_3	H	Cl	CF_3		600 (M+H)
175	(3*R**,4*S**) (less polar)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		648 (M+H)
176	(3*R**,4*S**) (more polar)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		648 (M+H)
177	(3*R**,4*R**)			CH_3	H	CF_3	CF_3		642 (M+H)
178	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		562 (M+H)
179	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		569 (M+H)
180	(3*S*,4*S*)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3	HCl	597 (M-HCl+H)

[表 33]



實例編號	立體化學性	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	添加劑	MS (ESI)
181	(3*R**,4*R**) (less polar)			-$(CH_2)_3$-		Cl	Cl		479 (M-^{t}Bu+2H)
182	(3*R**,4*R**) (more polar)			-$(CH_2)_3$-		Cl	Cl		479 (M-^{t}Bu+2H)
183	(3*R**,4*R**) (less polar)		H	-$(CH_2)_3$-		Cl	Cl	HCl	435 (M-HCl+H)
184	(3*R**,4*R**) (more polar)		H	-$(CH_2)_3$-		Cl	Cl	HCl	435 (M-HCl+H)
185	(3*R**,4*R**) (less polar)			-$(CH_2)_3$-		Cl	Cl		534 (M+H)
186	(3*R**,4*R**) (more polar)			-$(CH_2)_3$-		Cl	Cl		534 (M+H)
187	(3*R**,4*S**) (less polar)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		523 (M-^{t}Bu+2H)
188	(3*R**,4*S**) (more polar)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		523 (M-^{t}Bu+2H)
189	(3*R**,4*S**) (less polar)		H	CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3	HCl	479 (M-HCl+H)
190	(3*R**,4*S**) (more polar)		H	CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3	HCl	479 (M-HCl+H)
191	(3*R**,4*S**) (less polar)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		550 (M+H)
192	(3*R**,4*S**) (more polar)			CH_3	(*S*)-CH_3	CF_3	CF_3		550 (M+H)

製備例 1

(1)實例 1 之化合物　　10 毫克

(2)乳糖　　60 毫克

(3)玉米澱粉　35 毫克

(4)羥丙甲基纖維素　3 毫克

(5)硬脂酸鎂　2 毫克

使用羥丙甲基纖維素之 10 重量%水溶液(0.03 毫升)(羥丙甲基纖維素 3 毫克)進行實例 1 所得化合物(10 毫克)、乳糖(60 毫克)與玉米澱粉(35 毫克)混合物之造粒，然後於 40°C 乾燥，過篩。使所得粒劑與硬脂酸鎂(2 毫克)混合，並予以壓縮。所得未經塗覆之錠劑以蔗糖、二氧化鈦、滑石與阿拉伯膠之懸浮水溶液進行糖塗覆。經如此塗覆之錠劑以蜂蠟上光，獲得最後之包衣錠劑。

製備例 2

(1)實例 1 之化合物　10 毫克

(2)乳糖　70 毫克

(3)玉米澱粉　50 毫克

(4)可溶性澱粉　7 毫克

(5)硬脂酸鎂　3 毫克

使用可溶性澱粉水溶液(0.07 毫升，可溶性澱粉 7 毫克)進行實例 1 所得化合物(10 毫克)與硬脂酸鎂(3 毫克)之造粒，乾燥，使其與乳糖(70 毫克)及玉米澱粉(50 毫克)混合。壓縮此混合物，得到錠劑。

參考製備例 1

(1)偉克適(Rofecoxib)　5.0 毫克

(2)氯化鈉　20.0 毫克

(3)蒸餾水　至總容積為 2 毫升

使偉克適(5.0 毫克)與氯化鈉(20.0 毫克)溶於蒸餾水中，加水至總容積成為 2.0 毫升。於無菌條件下，過濾此溶液，並將其裝入安瓿(2 毫升)中。將安瓿殺菌，然後密封，獲得注射用溶液。

參考製備例 2

(1)偉克適	50 毫克
(2)乳糖	34 毫克
(3)玉米澱粉	10.6 毫克
(4)玉米澱粉(糊)	5 毫克
(5)硬脂酸鎂	0.4 毫克
(6)羧甲基纖維素鈣	20 毫克
總計	120 毫克

根據習知方法使上述(1)至(6)混合，利用製錠機製錠，獲得錠劑。

製備例 3

組合製備例 1 或 2 製備之調配劑與參考例 1 或 2 製備之調配劑。

實驗例 1

放射性配位體受體結合抑制活性(使用得自人類淋巴母細胞(IM-9)受體之結合抑制活性)

修飾及使用 M. A. Cascieri et al., "Molecular Pharmacology, vol. 42, p. 458 (1992)"之方法；其受體以人類淋巴母細胞(IM-9)製備。

接種 IM-9 細胞(2×10^5 個細胞/毫升)，培養 3 天，然後

於 500×G 離心 10 分鐘，得到細胞沉澱物。所得沉澱物以 PBS(GIBCO)洗滌，使用 Polytron 均質機[德國 Kinematika 製造]，於緩衝液 A(含有 120 mM 氯化鈉、5 mM 氯化鉀、2 微克(μg)/毫升胰凝乳蛋白酶抑制劑、40 微克/毫升桿菌肽(bacitracin)、40 微克/毫升 APMSF、1 mM 伸乙二胺四乙酸之 50 mM tris‧鹽酸緩衝液(pH 7.4))中使其破裂，於 100,000×G 離心 40 分鐘。使沉澱部分懸浮於緩衝液 B(50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、0.02%牛血清白蛋白、2 微克/毫升胰凝乳蛋白酶抑制劑、40 微克/毫升桿菌肽、40 微克/毫升 APMSF, 3 mM $MgCl_2$)中，然後冷凍保存(-80℃)作為受體試樣。

添加緩衝液 B (50 微升)至 96 槽微量分析盤(CORNING)中。於其內添加 50 微升懸浮於緩衝液 B 中之膜製劑(濃度 250 微克/毫升)。添加含有 2%二甲亞碸之測量緩衝液(50 微升)，以檢測總結合作用；添加以含有 2%二甲亞碸之測量緩衝液稀釋之 4 μM 未標記之 SP (50 微升)，以檢測非專一性結合作用；及添加以測量緩衝液稀釋之 50 微升測試化合物(含有 2%二甲亞碸)，以檢測該試驗化合物之結合抑制活性。此外，添加 400 μM ^{125}I-BHSP 溶液(50 微升)至各槽。

於 25°C 反應 30 分鐘後，使用細胞收集器(PerkinElmer 製造)，迅速通過 GF/C 濾板(PerkinElmer)過濾細胞以終止反應，以含有 0.02%牛血清白蛋白之 250 微升 50 mM tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)洗滌 10 次。乾燥該 GF/C 濾板，添加 MicroScinti 0 (20 微升)，以 TopCount (PerkinElmer 製造)

測量放射性。於使用前，將 GF/C 濾板浸於 0.3%聚伸乙亞胺中一天。

專一性結合為總結合減去非專一性結合所得之值。試驗化合物之結合抑制活性以總結合減去添加試驗化合物之測定值，相對於專一性結合之比值表示。

測定於上述條件下導致 50%抑制率所需要的濃度(IC_{50}值)作為實例中所製得化合物之拮抗活性，獲得表 34 所示結果。

【表 34】

實例編號	IC_{50} 值 (nM)
18	0.024
28	0.022
29	0.023
30	0.057
103	0.096
104	0.042
108	0.026
109	0.023
112	0.038
113	0.061
118	0.060
119	0.060
120	0.043
123	0.025
129	0.095
132	0.040
138	0.078
139	0.037
142	0.055
144	0.045
148	0.060
149	0.015

150	0.033
151	0.020
152	0.015
154	0.097
156	0.024
158	0.033
160	0.032
162	0.081
169	0.077
176	0.051
178	0.017
179	0.049
180	0.023

放射性配位體意指以[^{125}I]標記之P物質。

表中已闡明，本發明化合物對P物質受體具有優越拮抗作用。

工業應用性

化合物(I)、化合物(II)、其鹽及其前藥具有高速激肽受體拮抗作用，特別是，甚高之P物質受體拮抗作用、優越之藥效持續性(代謝穩定性)及低毒性(例如血管毒性)，係安全之醫藥劑，對其他藥劑之衝擊甚小。因此，化合物(I)、化合物(II)、其鹽及其前藥可作為醫藥劑用，例如，作為速激肽受體拮抗劑、下泌尿道等疾病之預防或治療劑之用。

本申請案係根據在日本申請之專利申請第2007-114858號案，其完整內容併入本文以資參考。

【圖式簡單說明】

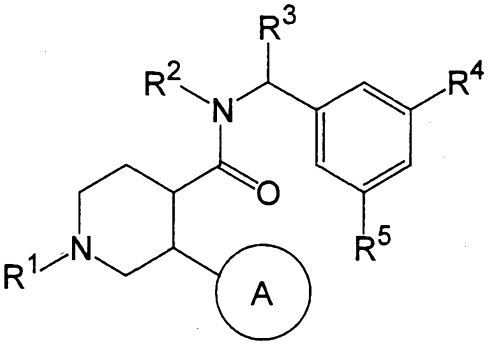
無

【主要元件符號說明】

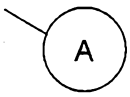
無

五、中文發明摘要：

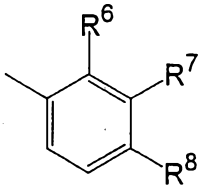
本發明提供新穎之哌啶衍生物與含彼等之速激肽受體拮抗劑，以及下式所示之化合物及其鹽：



式中 R^1 為胺甲醯甲基、甲基磺醯基乙基羰基等；R^2 為甲基或環丙基；R^3 為氫原子或甲基；R^4 為氯原子或三氟甲基；R^5 為氯原子或三氟甲基；以及



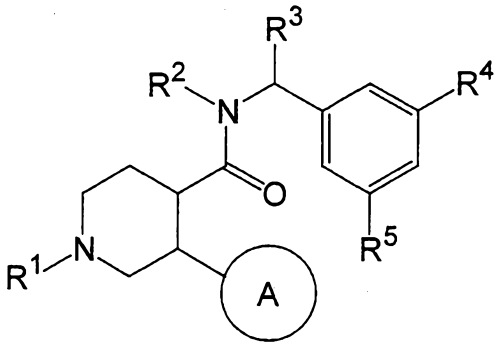
為下式所示之基團：



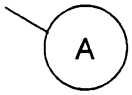
式中 R^6 為氫原子、甲基、乙基或異丙基；R^7 為氫原子、甲基或氯原子；及 R^8 為氫原子、氟原子、氯原子或甲基；或 3-甲基噻吩-2-基。

六、英文發明摘要：

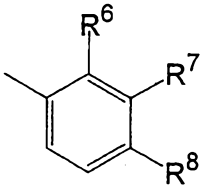
The present invention provides a novel piperidine derivative and a tachykinin receptor antagonist containing same, as well as a compound represented by the formula:



wherein R^1 is carbamoylmethyl, methylsulfonylethylcarbonyl and the like; R^2 is methyl or cyclopropyl; R^3 is a hydrogen atom or methyl; R^4 is a chlorine atom or trifluoromethyl; R^5 is a chlorine atom or trifluoromethyl; and a group represented by the formula:



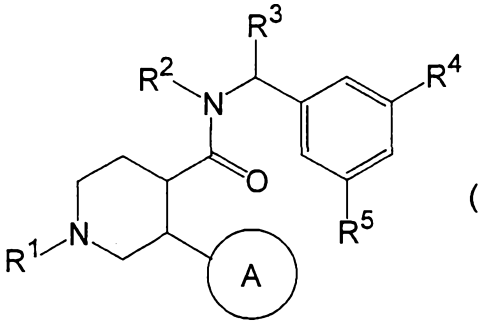
is a group represented by the formula:



wherein R^6 is a hydrogen atom, methyl, ethyl or isopropyl; R^7 is a hydrogen atom, methyl or a chlorine atom; and R^8 is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom or methyl; or 3-methylthiophen-2-yl, and a salt thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式所示之化合物或其鹽：



(I)

式中

R^1 為

(1) 胺甲醯甲基、

(2) 甲磺醯乙羰基、

(3) 胺磺醯丙羰基、

(4) 苯磺醯乙羰基、

(5) 吡啶-2-基羰基、

(6) 5-甲氧羰基吡啶-2-基羰基、

(7) 5-羥吡啶-2-基羰基、

(8) 6-羥吡啶-2-基羰基、

(9) 5-溴吡啶-2-基羰基、

(10) 6-甲基吡啶-2-基羰基、

(11) 5-胺甲醯吡啶-2-基羰基、

(12) 2-胺基吡啶-5-基羰基、

(13) 2-乙醯胺基吡啶-5-基羰基、

(14) 吡啶-3-基羰基、

(15) 吡咔-2-基羰基、

(16) 嘧啶-5-基羰基、

(17) 2-胺基嘧啶-5-基羰基、

(18) 2-乙醯胺基嘧啶-5-基羰基、

(19) 2-甲氧羰胺基嘧啶-5-基羰基、

(20) 三亞甲亞胺-3-基羰基、

(21) 1-第三丁氧羰基三亞甲亞胺-3-基羰基、

(22) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)三亞甲亞胺-3-基羰基、

(23) 1-羥甲基羰基三亞甲亞胺-3-基羰基、

(24) 金剛烷-1-基羰基、

(25) 1-胺甲醯基-1-甲基乙羰基、

(26) 二甲胺基甲基羰基、

(27) 1,2,3,4-四氫嘧啶-2,4-二酮-1-基甲基羰基、

(28) 2,3,5,6-四氫嘧啶-2,6-二酮-4-基甲基羰基、

(29) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、

(30) 1-乙氧羰基哌啶-4-基羰基、

(31) 1-異丙氧羰基哌啶-4-基羰基、

(32) 1-環丙磺醯哌啶-4-基羰基、

(33) 1-(1-羥乙羰基)哌啶-4-基羰基、

(34) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、

(35) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙羰基、

(36) 噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、

(37) 1-(2-羥基-2-甲基丙羰基)哌啶-4-基羰基、

(38) 3-甲基咪唑啶-4,4-二甲基-2,5-二酮-1-基甲基羰基、

(39) 4,4-二甲基哌啶-2,6-二酮-1-基甲基羰基、

(40) 嗎啉-2,6-二酮-1-基甲基羰基、

(41) 咪唑-2-基羰基、

(42) 咪唑-4-基羰基、

(43) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙基、

(44) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基丙基、

(45) 6-氯嗒卟-3-基、

(46) 6-乙醯胺基嗒卟-3-基、

(47) 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、

(48) 5-乙醯胺基吡啶-2-基、

(49) 4-硝基噻唑-2-基、

(50) 2,2,2-三氯乙氧羰基、

(51) 乙磺醯基、

(52) 環丙磺醯基、

(53) 異丁磺醯基、

(54) 1-苄氧羰基哌啶-4-基磺醯基、

(55) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基磺醯基、

(56) 乙氧乙磺醯基、

(57) 羥乙磺醯基、

(58) 嗎啉-1-基乙磺醯基、

(59) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基乙磺醯基、

(60) 吲哚-6-基羰基、

(61) 苯并咪唑-6-基羰基、

(62) 苯并噻唑-2-基羰基、

(63) 噻唑-2-基羰基、

(64) 環丙胺羰甲基、

(65) 4-羥哌啶-1-基羰甲基、

(66) 1-第三丁氧羰基哌啶-4-基、

(67) 哌啶-4-基、

(68) 1-異丙氧羰基哌啶-4-基、

(69) 1-胺羰基羰基哌啶-4-基、

(70) 1-胺甲醯哌啶-4-基、

(71) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基、

(72) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-4-基、

(73) 1-胺甲醯基-1-甲基乙基、

(74) 1-乙醯哌啶-4-基甲基、

(75) 4-胺甲醯哌啶-1-基羰甲基、

(76) 3-酮哌咁-1-基羰甲基、

(77) 甲氧羰基乙基、

(78) 胺甲醯乙基、

(79) 環戊烯-3-酮-1-基、

(80) 4,4-二甲基環己烯-3-酮-1-基、

(81) 2-羥基-1-甲基乙基、

(82) 1-胺甲醯乙基、

(83) 2-甲磺醯基-1-甲基乙基、

(84) 3-羥基-3-甲基丁基、

(85) 4-乙醯胺基苯甲醯基、

(86) 4-氰基苯甲醯基、

(87) 4-胺甲醯苯甲醯基、

(88) 10-樟腦磺醯基、

(89) 6-氯嗒咿-3-基、

(90) 吡啶-2-基、

(91) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-4-基羰基、

(92) 1-甲氧甲基羰基哌啶-4-基羰基、

(93) 1-胺羰基哌啶-4-基羰基、

(94) 1-胺羰基羰基哌啶-4-基羰基、

(95) 1-異丙基哌啶-4-基羰基、

(96) 1-(1-羥環丙羰基)哌啶-4-基羰基、

(97) 四唑-5-基甲基羰基、

(98) 1-(四唑-1-基甲基羰基)哌啶-4-基羰基、

(99) 1-(乙醯胺基甲基羰基)哌啶-4-基羰基、

(100) 2-羥乙羰基、

(101) 硫代嗎啉-1,1-二氧化-4-基甲基羰基、

(102) 二甲基胺磺醯基、

(103) 4-乙醯胺基苯磺醯基、

(104) 吡啶-2-基磺醯基、

(105) 吡啶-3-基磺醯基、

(106) 6-氯吡啶-3-基磺醯基、

(107) 6-(嗎啉-1-基)吡啶-3-基磺醯基、

(108) 哌啶-3-基羰基、

(109) 1-第三丁氧羰基哌啶-3-基羰基、

(110) 1-甲氧羰基哌啶-3-基羰基、

(111) 1-乙醯哌啶-3-基羰基、

(112) 1-羥甲基羰基哌啶-3-基羰基、

(113) 1-(1-羥基-1-甲基乙羰基)哌啶-3-基羰基、

(114) 1-甲磺醯甲基羰基哌啶-3-基羰基、

(115) 1-甲磺醯哌啶-3-基羰基、

(116) 1-胺羰基羰基哌啶-3-基羰基、

(117) 4-羥甲基羰基胺基環己烷-1-基羰基、

(118) 4-甲氧甲基羰基胺基環己烷-1-基羰基、

(119) 4-胺羰基胺基環己烷-1-基羰基、

(120) 4-胺羰基羰胺基環己烷-1-基羰基、

(121) 4-甲磺醯胺基環己烷-1-基羰基、

(122) 四氫呋喃-3-基羰基、

(123) 噻唑啶-2-酮-4-基羰基、

(124) 1-第三丁氧羰基吡咯啶-3-基羰基、

(125) 1-甲氧羰基吡咯啶-3-基羰基、或

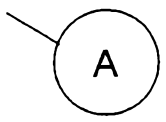
(126) 1-羥甲基羰基吡咯啶-3-基羰基；

R^2為甲基或環丙基；

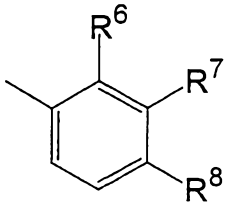
R^3為氫原子或甲基；

R^4為氯原子或三氟甲基；

R^5為氯原子或三氟甲基；及



為下式所示之基團：



式中

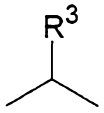
R^6為氫原子、甲基、乙基或異丙基；

R^7為氫原子、甲基或氯原子；及

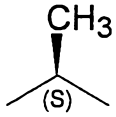
R^8為氫原子、氟原子、氯原子或甲基；或

3-甲基噻吩-2-基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，式中該部分結構：

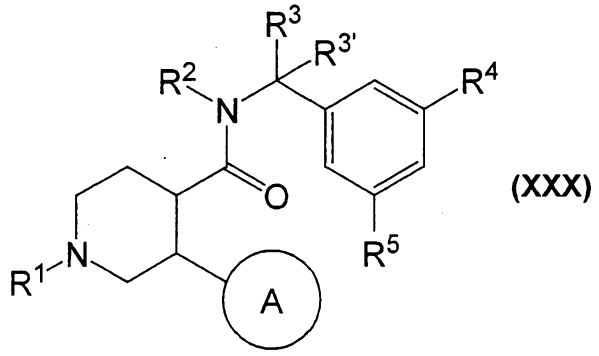


為



。

3. 一種下式所示之化合物或其鹽：



(XXX)

式中

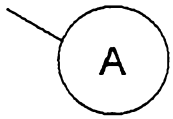
R^1為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團；

R^2為視需要經鹵化之C_{1-6}烷基；

R^3與$R^{3'}$各自獨立地為氫原子或甲基，或R^3與$R^{3'}$視需要彼此結合並和與其鍵結之碳原子一起形成環；

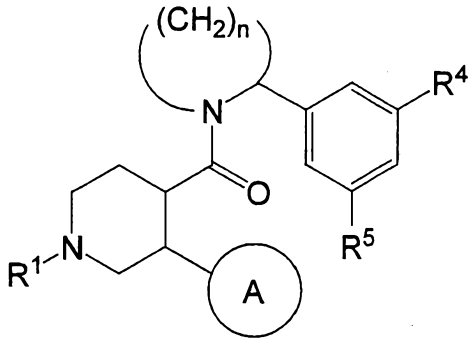
R^4為氯原子或三氟甲基；

R^5為氯原子或三氟甲基；及



為視需要具有一或多個取代基之雜環基團。

4. 一種下式所示之化合物或其鹽：



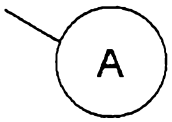
(XXXI)

式中

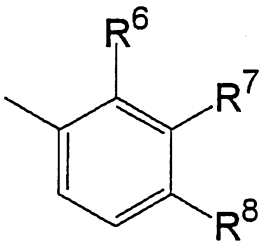
R^1 為氫原子、視需要具有一或多個取代基之烴基、視需要具有一或多個取代基之醯基或雜環基團；

R^4 為氯原子或三氟甲基；

R^5 為氯原子或三氟甲基；



為下式所示之基團：



式中

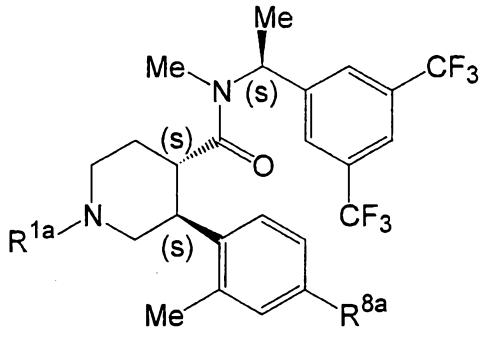
R^6 為氫原子、甲基、乙基或異丙基；

R^7 為氫原子、甲基或氯原子；

R^8 為氫原子、氟原子、氯原子或甲基；及

n 為 3 至 6 之整數。

5. 一種下式所示之光學活性化合物或其鹽：



(II)

式中

R^{1a} 為

(1) 5,5-二甲基噁唑啶-2,4-二酮-3-基甲基羰基、

(2) 1-羥甲基羰基哌啶-4-基羰基、

(3) 胺甲醯甲基、

(4) 嘧啶-5-基羰基、

(5) 甲磺醯乙羰基、

(6) 環丙磺醯基、

(7) 胺羰基羰基、

(8) 甲磺醯基、或

(9) 甲磺醯乙基；

R^{8a} 為

(1) 氫原子、或

(2) 氟原子；及

(s) 顯示該不對稱碳之空間組態為 S-組態。

6. 一種化合物，其係(3R,4R)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

7. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

8. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

9. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

10. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-N-甲基-3-(2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

11. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

12. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[2-(環丙胺基)-2-酮乙基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

13. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-[2-(4-羥哌啶-1-基)-2-酮乙基]-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

14. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-1'-[胺基(酮基)乙醯基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1,4'-聯哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

15. 一種化合物，其係(3S,4S)-N^4-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N^4-甲基-1,4'-聯哌啶-1',4-二甲醯胺或其鹽。

16. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

17. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-1-(2-胺基-1,1-二甲基-2-酮乙基)-N- [3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

18. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(3-酮基環戊-1-烯-1-基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

19. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(4,4-二甲基-3-酮基環己-1-烯-1-基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

20. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(2-羥基-1-甲基乙基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

21. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

22. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-1-[5-(乙醯胺基)吡啶-2-基]-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

23. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(乙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

24. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-[(2-乙氧乙基)磺醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

25. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[(2-嗎啉-4-基乙基)磺醯基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

26. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-1-(二甲基胺磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

27. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(吡啶-2-基磺醯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

28. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

29. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2S)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

30. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-({1-[(2R)-2-羥丙醯基]哌啶-4-基}羰基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

31. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

32. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

33. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

34. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-[(5,5-二甲基-2,4-二酮基-1,3-噁唑啶-3-基)乙醯基]-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

35. 一種化合物，其係(3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

36. 一種化合物，其係(3S,4S)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

37. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

38. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)

苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(嘧啶-5-基羰基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

39. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

40. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[3-(甲磺醯基)丙醯基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

41. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(環丙磺醯基)-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

42. 一種化合物，其係(3R*,4R*)-1-(2-胺基-2-酮乙基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-N-環丙基-3-(4-氟-2-甲苯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

43. 一種 N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(3-甲基噻吩-2-基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

44. 一種 N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-1-{[1-(羥乙醯基)哌啶-4-基]羰基}-N-甲基-3-(3-甲基噻吩-2-基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

45. 一種化合物，其係(3S,4S)-1-[胺基(酮基)乙醯基]-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

46. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)

苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-(甲磺醯基)哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

47. 一種化合物，其係(3S,4S)-N-{(1S)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-3-(4-氟-2-甲苯基)-N-甲基-1-[2-(甲磺醯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺或其鹽。

48. 一種申請專利範圍第1至47項中任一項之化合物的前藥。

49. 一種醫藥組成物，其含有申請專利範圍第1至47項中任一項之化合物、或其前藥。

50. 如申請專利範圍第49項之醫藥組成物，其為速激肽受體拮抗劑。

51. 如申請專利範圍第49項之醫藥組成物，其為下泌尿道疾病、胃腸疾病或中樞神經系疾病之預防或治療劑。

52. 如申請專利範圍第49項之醫藥組成物，其為膀胱過動症、腸躁症、炎性腸疾、嘔吐、噁心、憂鬱症、焦慮性神經症、焦慮症、骨盆內臟疼痛或間質性膀胱炎之預防或治療劑。

53. 一種用於預防或治療哺乳動物下泌尿道疾病、胃腸疾病或中樞神經系疾病之方法，該方法包括投與有效量之申請專利範圍第1至47項中任一項之化合物、其鹽、或其前藥。

54. 一種申請專利範圍第1至47項中任一項之化合物、其鹽或其前藥之用途，其係用於製造預防或治療下泌尿道疾病、胃腸疾病或中樞神經系疾病之藥劑者。

七、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第（　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

