



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217342 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134525

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D241/04 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P1/14 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/27 日本

2010-215403

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：戶田成洋 TODA, NARIHIRO (JP)；高野理惠子 TAKANO, RIEKO (JP)；志田健
SHIDA, TAKESHI (JP)；片桐隆廣 KATAGIRI, TAKAHIRO (JP)；岩本充廣
IWAMOTO, MITSUHIRO (JP)；蘆田真二 ASHIDA, SHINJI (JP)；山崎真美
YAMAZAKI, MAMI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 205 頁

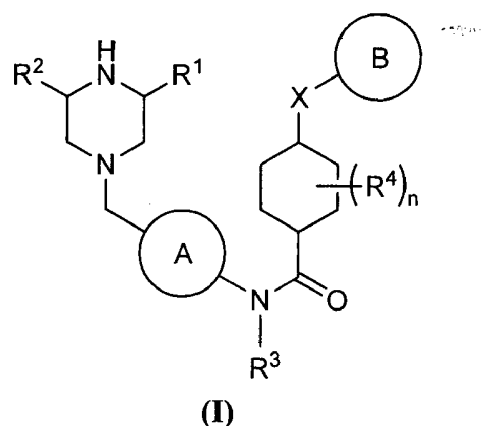
(54)名稱

環己烷衍生物化合物

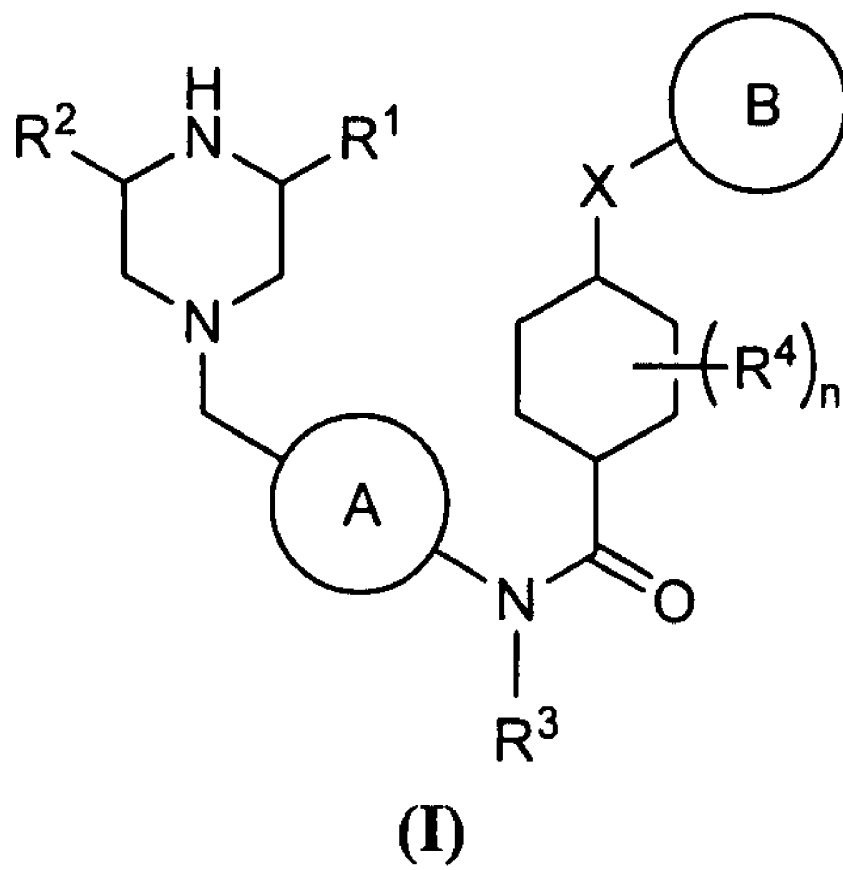
CYCLOHEXANE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明之課題在於發現具優異活性及安全性之胃腸失調等之治療藥及/或預防藥；本發明提供以下列通式(I)表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，A 為可經取代之伸苯基，B 為可經取代之 4-10 員雜環基、可經取代之 C6-10 芳基、可經取代之 C3-10 環烷基， R^1 為氫原子或 C1-3 烷基， R^2 為氫原子或 C1-3 烷基， R^3 為 C1-6 烷基、C3-10 環烷基、C1-3 烷氧基 C1-3 烷基或 C1-3 羥基烷基， R^4 為氫原子、C1-6 烷基或鹵素原子，n 為 1 至 4 之整數，X 為伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3 烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵]。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217342 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134525

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D241/04 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P1/14 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/27 日本

2010-215403

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：戶田成洋 TODA, NARIHIRO (JP)；高野理惠子 TAKANO, RIEKO (JP)；志田健
SHIDA, TAKESHI (JP)；片桐隆廣 KATAGIRI, TAKAHIRO (JP)；岩本充廣
IWAMOTO, MITSUHIRO (JP)；蘆田真二 ASHIDA, SHINJI (JP)；山崎真美
YAMAZAKI, MAMI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 205 頁

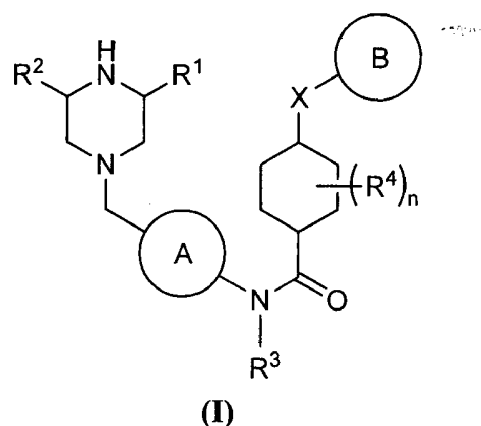
(54)名稱

環己烷衍生物化合物

CYCLOHEXANE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明之課題在於發現具優異活性及安全性之胃腸失調等之治療藥及/或預防藥；本發明提供以下列通式(I)表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，A 為可經取代之伸苯基，B 為可經取代之 4-10 員雜環基、可經取代之 C6-10 芳基、可經取代之 C3-10 環烷基， R^1 為氫原子或 C1-3 烷基， R^2 為氫原子或 C1-3 烷基， R^3 為 C1-6 烷基、C3-10 環烷基、C1-3 烷氧基 C1-3 烷基或 C1-3 羥基烷基， R^4 為氫原子、C1-6 烷基或鹵素原子，n 為 1 至 4 之整數，X 為伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3 烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵]。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具藥理活性之新穎環己烷衍生物化合物、其製造方法、含有其之醫藥組成物及使用其治療各種失調之用途。

再者，由於本發明之上述化合物或其藥理上可容許之鹽，對於G蛋白質共軛型受體(GPR)38具致效劑作用，故提供上述化合物或其藥理上可容許之鹽用以作為GPR38所媒介之狀態或其失調之治療劑或預防劑。尤其，本發明係提供上述化合物或其藥理上可容許之鹽，用以作為伴隨運動性低落之胃腸失調，例如，胃食道逆流症(GERD)(尤其，非糜爛性胃食道逆流症(NERD))、機能性消化不良(FD)、如過敏性腸症候群(尤其，便秘型過敏性腸症候群(IBS-C))之機能性腸失調、糖尿病性胃功能不全麻痺、便秘(尤其，機能性便秘)、類鴉片誘發性腸機能失調、麻痺性腸阻塞、術後消化道麻痺(尤其，術後腸堵塞)、伴隨硬皮症之消化器症狀等之治療藥及/或預防藥(較佳為如IBS-C之機能性腸失調、糖尿病性胃功能不全麻痺、便秘之治療藥及/或預防藥)，再者係用以作為經口腸道洗滌之鋇灌腸X射線檢查前處置之輔助劑。

再者，本發明係關於：含有上述化合物作為有效成分之上述疾病之預防藥或治療藥、含有上述化合物作為有效成分之上述疾病之預防或治療用之組成物、上述化合物用於製造上述疾病之預防或治療的醫藥的用途、或將上述化合物之藥理有效量投予哺乳動物(較佳為人類)

之上述疾病之預防或治療方法。

【先前技術】

GPR38係對於為胜肽之腸動素具有高親和性之穿透膜7次之G蛋白質共軛受體，GPR38之致效劑據認為會模擬腸動素之活性。

GPR38致效劑活性之測定方法、具GPR38致效劑活性之小分子化合物及其對於胃腸失調治療之有用性，為一般所知，於專利文獻1~3等有記載。

又，經由使用兔之Magnus試驗評價胃腸失調之方法，亦已為一般所知，於非專利文獻1等有記載。

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第2008/729號小冊(對應美國公開公報：第2008/27065號、第2009/192160號)

[專利文獻2]國際公開第2007/144400號小冊(對應美國公開公報：第2009/131453號)

[專利文獻3]國際公開第2009/68552號小冊(對應美國公開公報：第2010/0256364號)

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Pharmacology, 79(3), pp137-148, 2007年

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

本案發明人等再三努力研究，結果發現以下述式(I)表示之化合物基於其特殊的化學結構，出乎預期具有優異的GPR38致效劑活性，且就安定性等醫藥品的物性也

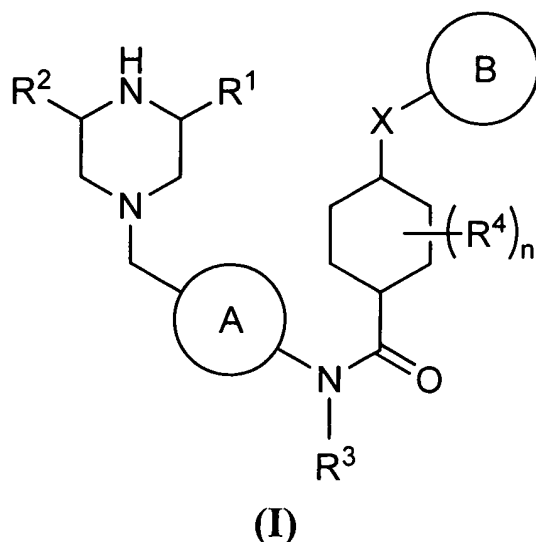
有優異的性質，作為胃腸失調等相關連病態或疾病之預防、治療藥能成為安全且有用的醫藥，基於此等見解而完成本發明。

亦即，本發明作為針對伴隨運動性低落之胃腸失調，例如：GERD、FD、如過敏性腸症候群之機能性腸失調、糖尿病性胃功能不全麻痺、便秘、類鴉片誘發性腸機能失調、麻痺性腸阻塞、術後消化道麻痺、伴隨硬皮症之消化器官症狀等之疾病的預防、治療劑、經由經口腸道洗滌之鋇灌腸X射線檢查前處置的輔助劑為有用。

[解決課題之手段]

本發明係：

(1)一種以下列通式(I)表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，A代表伸苯基(也可經1-3個C1-3烷基、C1-3烷氧基、鹵素原子取代)，B代表包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群α之基取代)、C6-10芳基

(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C3-10環烷基(該環烷基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代), R^1 代表氫原子或C1-3烷基, R^2 代表氫原子或C1-3烷基, R^3 代表C1-6烷基、C3-10環烷基、C1-3烷氧基C1-3烷基或C1-3羥基烷基, R^4 代表氫原子、C1-6烷基或鹵素原子, n 代表1至4之整數, X 代表伸甲基、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C1-3\text{烷基})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 或單鍵。

(取代基群 α)

鹵素原子、C1-C6烷基{該烷基也可經1至3個下列基團取代:C1-C6脂肪族醯基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基(該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代:C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基)、也可經1或3個C1-C6烷基取代之胺甲醯胺基、也可經C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族醯胺基、C1-C6脂肪族醯基C1-C6烷胺基、也可經1或2個C1-C6烷基取代之醯胺氧基、C1-C6烷基磺醯基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環羰基}、C3-C10環烷基(該環烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也

可經1至3個下列基團取代：羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基取代)、C1-C6烷氧基C1-C6烷基(該烷氧基烷基也可經1至3個下列基團取代：羥基、C1-C6烷氧基、C1-C6羥基烷基、也可經C1-C6烷基取代之胺基羰基、羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族鹽基、胺基、C1-C6烷胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷胺基、C1-C6烷氧胺基、C1-C6脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6烷基磺鹽基、C1-C6二烷胺基磺鹽基、C6-C10芳基]。

(2)如(1)之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中A為也可經1至3個C1-3烷基取代之伸苯基。

(3)如(1)或(2)之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中B係包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C6-10芳基(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)。

(4)如(1)或(2)之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中B係：也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代之吡啶基，或也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代之苯基。

(5)如(1)至(4)中任一項之化合物或其藥理上可容許

之鹽，其中 R^1 為 C1-3 烷基。

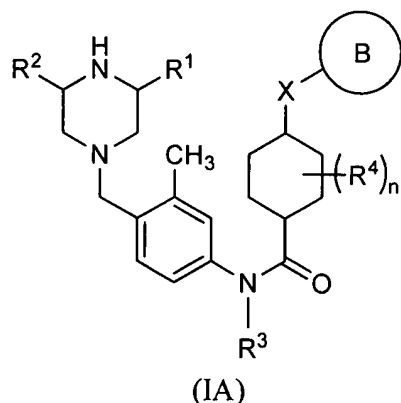
(6) 如 (1) 至 (5) 中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^2 為氫原子。

(7) 如 (1) 至 (6) 中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^3 為 C1-3 烷基。

(8) 如 (1) 至 (7) 中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^4 為氫原子。

(9) 如 (1) 至 (8) 中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 X 為 -O- 或 -NH-。

(10) 一種以下列通式 (IA) 表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，B 代表包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基 (該雜環基也可經 1 至 5 個選自於取代基群 α 之基取代)、C6-10 芳基 (該芳基也可經 1 至 5 個選自於取代基群 α 之基取代) 或 C3-10 環烷基 (該環烷基也可經 1 至 5 個選自於取代基群 α 之基取代)， R^1 代表氫原子或 C1-3 烷基， R^2 代表氫原子或 C1-3 烷基， R^3 代表 C1-6 烷基、C3-10 環烷基、C1-3 烷氧基 C1-3 烷基或 C1-3 羥基烷基， R^4 代表氫原子、C1-6 烷基或鹵素原子，n 代表

1至4之整數，X代表伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵；

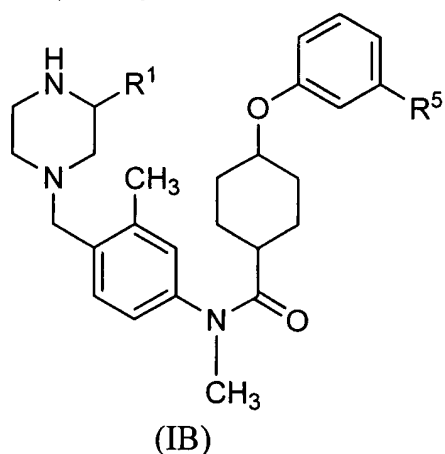
(取代基群 α)

鹵素原子、C1-C6烷基{該烷基也可經1至3個下列基團取代:C1-C6脂肪族醯基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基(該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代:C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基)、也可經1或3個C1-C6烷基取代之胺甲醯胺基、也可經C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族醯胺基、C1-C6脂肪族醯基C1-C6烷胺基、也可經1或2個C1-C6烷基取代之醯胺氧基、C1-C6烷基磺醯基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環羰基}

、C3-C10環烷基(該環烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6烷氧基C1-C6烷基(該烷氧基烷基也可經1至3個下列基團取代:羥基、C1-C6烷氧基、C1-C6羥基烷基、也可經C1-C6烷基取代胺基羰基、羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之

1-4個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族鹽基、胺基、C1-C6烷胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷胺基、C1-C6烷氧胺基、C1-C6脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6烷基磺鹽基、C1-C6二烷胺基磺鹽基、C6-C10芳基]。

(11)一種以下列通式(1B)表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，R¹代表氫原子或C1-3烷基，R⁵代表選自於取代基群α之基；

(取代基群α)

鹵素原子、C1-C6烷基{該烷基也可經1至3個以下的基團取代：C1-C6脂肪族鹽基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基(該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代：C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基)、也可經1或3個C1-C6烷基取代之胺甲鹽胺基、也可經C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族鹽胺基、C1-C6脂肪族

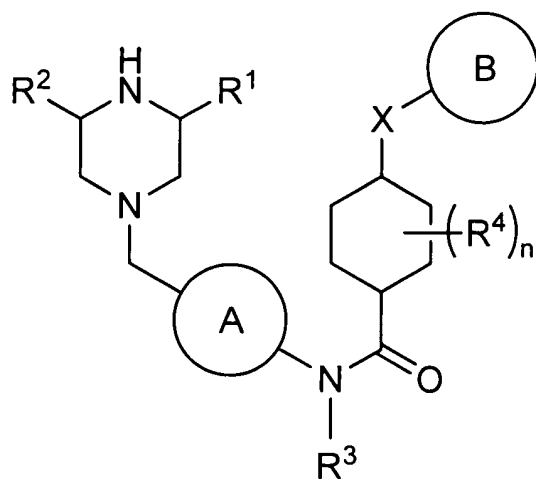
鹽基 C1-C6 烷胺基、也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基取代之鹽胺
 氧基、C1-C6 烷基磺鹽基、包含選自於氮、氧及硫中之相
 同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基、或包含選自於
 氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環
 羰基 }、C3-C10 環烷基 (該環烷基也可經 1 至 3 個下列基團
 取代: 羰基、C1-C6 烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫
 中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基)、C1-C6
 鹵烷基 (該鹵烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代: 羰基、
 C1-C6 烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不
 同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基)、C1-C6 羥基烷基 (該羥
 基烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代: 羰基、C1-C6 烷氧基
 羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜
 原子之 4-10 員雜環基)、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基 (該烷氧
 基烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代: 羥基、C1-C6 烷氧基
 、C1-C6 羥基烷基、也可經 C1-C6 烷基取代胺基羰基、羰
 基、C1-C6 烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同
 或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基)、包含選自於氮、
 氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基
 、C1-C6 胺基烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C1-C6
 羥基烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、羰基、C1-C6
 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、C1-C6 烷
 胺基、C3-C10 環烷胺基、C1-C6 二烷胺基、C1-C6 烷氧胺
 基、C1-C6 脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6 烷基磺鹽
 基、C1-C6 二烷胺基磺鹽基、C6-C10 芳基]。

(12) 如 (10) 或 (11) 之化合物或其藥理上可容許之鹽

，其中 R^1 為甲基。

(13) 如 (11) 或 (12) 之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^5 代表 C1-C6 烷基 { 該烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代：C1-C6 脂肪族鹽基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、胺基羰基 (該胺基羰基也可經 1 或 2 個下列基團取代：C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基或 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基)、也可經 1 或 3 個 C1-C6 烷基取代之胺甲鹽胺基、也可經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 脂肪族鹽胺基、C1-C6 脂肪族鹽基 C1-C6 烷胺基、也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基取代之鹽胺氧基、C1-C6 烷基磺鹽基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環羰基 }、C1-C6 羥基烷基 (該羥基烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代：羧基、C1-C6 烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基)、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基 (該烷氧基烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代：羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 羥基烷基、也可經 C1-C6 烷基取代之胺基羰基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基)。

(14) 一種以下列通式 (I) 表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



(I)

[式 中，A 代表 伸 苯 基 (也 可 經 1-3 個 C1-3 烷 基、C1-3 烷 氧 基、鹵 素 原 子 取 代)，B 代 表 包 含 選 自 於 氮、氧 及 硫 中 之 相 同 或 不 同 之 1-4 個 雜 原 子 之 4-10 員 雜 環 基 (該 雜 環 基 也 可 經 1 至 5 個 選 自 於 取 代 基 群 α 之 基 取 代)、C6-10 芳 基 (該 芳 基 也 可 經 1 至 5 個 選 自 於 取 代 基 群 α 之 基 取 代) 或 C3-10 環 烷 基 (該 環 烷 基 也 可 經 1 至 5 個 選 自 於 取 代 基 群 α 之 基 取 代)， R^1 代 表 氫 原 子 或 C1-3 烷 基， R^2 代 表 氫 原 子 或 C1-3 烷 基， R^3 代 表 C1-6 烷 基、C3-10 環 烷 基、C1-3 烷 氧 基 C1-3 烷 基 或 C1-3 羥 基 烷 基， R^4 代 表 氫 原 子、C1-6 烷 基 或 鹵 素 原 子， n 代 表 1 至 4 之 整 數，X 代 表 伸 甲 基、-O-、-NH-、-N(C1-3 烷 基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)- 或 單 鍵；

(取 代 基 群 α)

鹵 素 原 子、C1-C6 烷 基 (該 烷 基 也 可 經 1 至 3 個 下 列 基 團 取 代：羧 基、C1-C6 烷 氧 基 羧 基 或 包 含 選 自 於 氮、氧 及 硫 中 之 相 同 或 不 同 之 1-4 個 雜 原 子 之 4-10 員 雜 環 基)、C3-C10 環 烷 基 (該 環 烷 基 也 可 經 1 至 3 個 下 列 基 團 取 代：羧

基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6烷氧基C1-C6烷基(該烷氧基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族鹽基、胺基、C1-C6烷胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷胺基、C1-C6烷氧胺基、C1-C6脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6烷基磺鹽基、C1-C6二烷胺基磺鹽基、C6-C10芳基]。

(15)反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺、反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺、反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺、反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己

烷羧醯胺、反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸乙酯、[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸、[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸異丙酯或其藥理上可容許之鹽。

(16)反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯、2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]胺甲酸乙酯、2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯、2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸二甲酯、反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、反式-4-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基

-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

(17)反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

(17-1)反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺。

(18)反式-4-[(2-氟基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

(18-1)反式-4-[(2-氟基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺。

(19)反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

(19-1)反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺。

(20)反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

(20-1)反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

苯基)環己烷羧醯胺。

(21)反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。

(21-1)反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺。

(22)3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯或其藥理上可容許之鹽。

(22-1)3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯。

(23)2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]胺甲酸乙酯或其藥理上可容許之鹽。

(23-1)2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]胺甲酸乙酯。

(24)2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯或其藥理上可容許之鹽。

(24-1)2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯。

(25) 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸二甲酯或其藥理上可容許之鹽。

(25-1) 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸二甲酯。

(26) 一種醫藥，其係包含如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。

(27) 如(26)之醫藥，其用於預防或治療與GPR38相關連之疾病。

(28) 一種伴隨運動性低落之胃腸失調之治療藥或預防藥，其係包含如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。

(28-1) 較佳為伴隨運動性低落之胃腸失調之治療藥。

(29) 一種便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺或便秘之治療藥或預防藥，其係包含如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。

(29-1) 較佳為便秘型過敏性腸症候群之治療藥或預防藥，更佳為便秘型過敏性腸症候群之治療藥。

(30) 一種胃食道逆流症、機能性消化不良、過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺、便秘、類鴉片誘發性腸機能失調、麻痺性腸阻塞、術後消化道麻痺之治療藥或預防藥，其係包含如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。

(31)一種如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽之用途，其係用於製造伴隨運動性低落之胃腸失調之預防藥或治療藥。

(31-1)較佳為如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽之用途，其係用於製造便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺或便秘之治療藥或預防藥。

(31-2)更佳為如(1)至(25)中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽之用途，其係用於製造便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺或便秘之治療藥。

(32)一種伴隨運動性低落之胃腸失調之預防方法或治療方法，其特徵為：投予有效量之如(26)之醫藥。

(32-1)較佳為便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺或便秘之預防方法或治療方法，其係投予有效量之如(26)之醫藥。

(32-2)更佳為便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺或便秘之預防方法。

本發明中，「C1-C3烷基」係指具1個至3個碳原子之直鏈狀或分支鏈狀之烷基，例如：甲基、乙基或正丙基。R¹、R²、A之伸苯基之取代基及X之-N(C1-3烷基)-，較佳為甲基。

本發明中，「C1-C6烷基」係指具1個至6個碳原子之直鏈狀或分支鏈狀之烷基，例如：於前述「C1-3烷基」舉例之基或正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己

基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或2-乙基丁基。於 R^3 及 R^4 中較佳為甲基。於取代基群 α 、取代基群 α 之取代C1-C6烷基之胺基羰基之取代基、取代基群 α 之取代C1-C6烷基之醯胺氧基之取代基、取代基群 α 之取代C1-C6烷基之胺甲醯胺基之取代基、取代基群 α 之取代C1-C6烷氧基C1-C6烷基之胺基羰基之取代基中，較佳為碳數1至3個之烷基，最佳為甲基。

本發明中，「C3-C10環烷基」係指也可縮環之3至10員飽和環狀烴基，例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、降莖基、金剛基、2,3-二氫茚基、1,2,3,4-四氫萘基、6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯基(annulenyl)。於M中較佳為3至7員飽和環狀烴基或與苯基縮環而成的C3-C7環烷基，更佳為環己基、2,3-二氫茚基、1,2,3,4-四氫萘基或6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯基，於 R^3 、B及取代基群 α 中，較佳為3至7員飽和環狀烴基，更佳為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

本發明中，「C1-C6鹵烷基」係指於前述「C1-6烷基」經鹵素原子取代之基，例如：三氟甲基、三氯甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-溴乙基、2-氯乙基、2-氟乙基、2-碘乙基、3-氯丙基、2,2-二溴乙基、4-氟丁基、6-碘己基、2,2-二溴乙基。於 R^1 中較佳為三氟甲基或二氟乙基，於取代基群 α 中較佳為三氟甲基或二氟甲基。

本發明中，「C1-C6胺基烷基」係指於前述「C1-6烷基」經胺基取代之基，例如：胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基，於取代基群 α 中較佳為胺基甲基。

本發明中，「C1-C3羥基烷基」係指於前述「C1-3烷基」經羥基取代之基，例如：羥基甲基、羥基乙基、1-羥基乙基、羥基丙基，於 R^3 中較佳為羥基甲基或1-羥基乙基。

本發明中，「C1-C6羥基烷基」係指於前述「C1-6烷基」經羥基取代之基，例如：前述「C1-3羥基烷基」舉例之基或羥基丁基、羥基戊基、羥基己基，於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷氧基C1-C6烷基之取代基中，較佳為羥基甲基或1-羥基乙基。

本發明中，「C1-C3烷氧基」係指於前述「C1-3烷基」經氧原子鍵結之基，例如：如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基之類之碳數1至3個之直鏈或分支鏈烷氧基。於A之伸苯基之取代基中，較佳為甲氧基或乙氧基。

本發明中，「C1-C6烷氧基」係指於前述「C1-6烷基」經氧原子鍵結之基，例如：前述「C1-3烷氧基」舉例之基或如正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、正己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基之碳數1至6個之直鏈或分支鏈烷氧基。於取代基群 α 、取代基群 α 之取代C1-C6烷基之C1-C6脂肪族鹽胺基

之取代基、取代基群 α 之C1-C6烷氧基C1-C6烷基之取代基中，較佳為甲氧基或乙氧基。

本發明中，「C1-C6鹵烷氧基」係指於前述「C1-6鹵烷基」經氧原子鍵結之基，例如：如三氟甲氧基、三氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、2-溴乙氧基、2-氯乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二溴乙氧基之基，於取代基群 α 中，較佳為三氟甲氧基或二氟甲氧基。

本發明中，「C1-C3烷氧基C1-C3烷基」係指前述「C1-3烷氧基」鍵結於前述「C1-3烷基」之基，例如：甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、正丙氧基甲基、正丙氧基乙基、異丙氧基甲基。於 R^3 中，較佳為甲氧基乙基。

本發明中，「C1-C6烷氧基C1-C6烷基」係指前述「C1-6烷氧基」鍵結於前述「C1-6烷基」之基，例如：前述「C1-C3烷氧基C1-C3烷基」舉例之基或如正丁氧基甲基、異丁氧基甲基、第二丁氧基甲基、第三丁氧基甲基、正戊氧基甲基、異戊氧基甲基、2-甲基丁氧基甲基、新戊氧基甲基、正己氧基甲基、4-甲基戊氧基甲基、3-甲基戊氧基甲基、2-甲基戊氧基甲基、3,3-二甲基丁氧基甲基、2,2-二甲基丁氧基甲基、1,1-二甲基丁氧基甲基之基。於取代基群 α 中，較佳為甲氧基甲基。

本發明中，「C1-C6羥基烷氧基」係指羥基鍵結於前述「C1-6烷氧基」之基，例如：如羥基甲氧基、羥基乙氧基之基。於取代基群 α 中，較佳為羥基甲氧基。

本發明中，「C1-C6烷硫基」係指前述「C1-6烷基」鍵結於硫原子之基，例如：甲硫基、乙硫基、第三丁硫基、於取代基群 α 中，較佳為甲硫基。

本發明中，「C6-C10芳基」係指碳數6至10個之芳香族烴基，例如：苯基、茛基、萘基、聯苯基，於B及取代基群 α 中，較佳為苯基。

本發明中，「C6-C10芳氧基」係指上述「C6-C10芳基」鍵結於氧原子之基，例如：苯氧基、茛氧基、萘氧基，於取代基群 α 中，較佳為苯氧基。

本發明中，「包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基」係指含有1至4個硫原子、氧原子或氮原子之4至10員雜環基，例如：如呋喃基、噻吩基、吡咯基、氮雜卓基(azepinyl)、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡喃基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基之芳香族雜環基，及對應於如咪啉基、硫咪啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、四氫吡喃基之此等基之部分或完全還原型之基團。又，上述「4至10員雜環基」也可與其他環式基縮環，例如：苯并呋喃基、吡嗪基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、喹啉基(quinoliziny)、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、異吲哚啉基、2,3-二氫-1-苯并呋喃基、3,4-二氫-1H-異吡嗪基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基。於B中，較

佳為至少含1個氮原子，且也可含氧原子或硫原子之4至10員雜環基，例如：如吡咯基、氮雜卓基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基之芳香族雜環基及對應於如咪啉基、硫咪啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、四氫吡喃基之此等基之部分或完全還原型基團，又更佳為吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、咪啉基、四氫吡喃基。又更佳為芳香族雜環基。於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基、取代基群 α 之C3-C10環烷基之取代基、取代基群 α 之C1-C6鹵烷基之取代基、取代基群 α 之C1-C6羥基烷基之取代基及取代基群 α 之C1-C6烷氧基C1-C6烷基之取代基中，較佳為芳香族雜環基。

本發明中，「包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環羰基」係指前述「包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基」鍵結於羰基之基，於取代基群 α 之取代C1-C6烷基之C1-C6烷基之取代基中，較佳為至少含1個氮原子，且也可含氧原子或硫原子之4至10員雜環基，例如：如吡咯羰基、氮雜卓羰基、吡唑基羰基、咪唑基羰基、噁唑基羰基、異噁唑基羰基、噻唑基羰基、異噻唑基羰基、1,2,3-噁二唑基羰基、三唑基羰基、四唑基羰基、噻二唑基羰基、吡啶羰基、嗒吡羰基、嘧啶基羰基、吡唑羰基之芳香族雜環羰基及對應於如咪啉羰基、硫咪啉羰基、

吡咯啉羰基、吡喃(pyrone)羰基、咪唑啉羰基、咪唑羰基、吡唑啉羰基、吡啉羰基、吡嗪羰基、四氫吡喃羰基之此等基之部分或完全還原型雜環羰基，或2-側氧基吡咯啉羰基、2-側氧基-1,3-噁唑啉羰基等環上有側氧基之基，更佳為吡咯啉羰基。

本發明中，「C1-C6烷氧基羰基」係指前述「C1-6烷氧基」鍵結於羰基之基，例如：如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、正戊氧基羰基、異戊氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、新戊氧基羰基、正己氧基羰基、4-甲基戊氧基羰基、3-甲基戊氧基羰基、2-甲基戊氧基羰基、3,3-二甲基丁氧基羰基、2,2-二甲基丁氧基羰基、1,1-二甲基丁氧基羰基、1,2-二甲基丁氧基羰基、1,3-二甲基丁氧基羰基、2,3-二甲基丁氧基羰基之碳數1至6個直鏈或分支鏈烷氧基羰基，於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基、取代基群 α 之C3-C10環烷基之取代基、取代基群 α 之C1-C6鹵烷基之取代基、取代基群 α 之C1-C6羥基烷基之取代基、取代基群 α 之C1-C6烷氧基C1-C6烷基之取代基中，較佳為甲氧基羰基、乙氧基羰基或異丙氧基羰基。

本發明中，「C1-C6脂肪族酯基」係指碳數1至6個之脂肪族烴基鍵結於羰基之基，例如：如甲酯基、乙酯基、丙酯基、丁酯基、異丁酯基、戊酯基、三甲基乙酯基、纈草酯基、異纈草酯基之烷基羰基、如氯乙酯基、二氯乙酯基、三氯乙酯基、三氟乙酯基之鹵化烷基羰基、如甲

氧基乙醯基之低級烷氧基烷基羰基、如(E)-2-甲基-2-丁烯醯基之不飽和烷基羰基等。於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基中，較佳為甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基。

本發明中，「C1-C6烷胺基」係指前述「C1-6烷基」鍵結於胺基之基，例如：甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、正戊胺基、異戊胺基、2-甲基丁胺基、新戊胺基、1-乙基丙胺基、正己胺基、異己胺基、4-甲基戊胺基、3-甲基戊胺基、2-甲基戊胺基、1-甲基戊胺基、3,3-二甲基丁胺基、2,2-二甲基丁胺基、1,1-二甲基丁胺基、1,2-二甲基丁胺基、1,3-二甲基丁胺基、2,3-二甲基丁胺基、或2-乙基丁胺基，於取代基群 α 中，較佳為甲胺基、乙胺基、異丙胺基。

本發明中，「C3-C10環烷胺基」係指前述「C3-C10環烷基」鍵結於胺基之基，例如：環丙胺基、環丁胺基、環戊胺基、環己胺基、環庚胺基、降莖基胺基、金剛基胺基。於取代基群 α 中，較佳為3至7員飽和環狀烴胺基。

本發明中，「C1-C6二烷胺基」係指於胺基經相同或不同之2個前述「C1-6烷基」取代之基，例如：N,N-二甲胺基、N,N-二乙胺基、N,N-二正丙胺基、N,N-二異丙胺基、N,N-二正丁胺基、N,N-二異丁胺基、N,N-二第二丁胺基、N,N-二第三丁胺基、N,N-二正戊胺基、N,N-二異戊胺基、N,N-二2-甲基丁胺基、N,N-二新戊胺基、N,N-二1-乙基丙胺基、N,N-二正己胺基、N,N-二異己胺基、

N,N-二4-甲基戊胺基、N,N-二3-甲基戊胺基、N,N-二2-甲基戊胺基、N,N-二1-甲基戊胺基、N,N-乙基甲胺基、N,N-異丙基甲胺基，於取代基群 α 中，較佳為二甲胺基或二乙胺基。

本發明中，「C1-C6烷氧胺基」係指前述「C1-6烷氧基」鍵結於胺基之基，例如：如甲氧胺基、乙氧胺基、正丙氧胺基、異丙氧胺基、正丁氧胺基、異丁氧胺基、第二丁氧胺基、第三丁氧胺基、正戊氧胺基、異戊氧胺基、2-甲基丁氧胺基、新戊氧胺基、正己氧胺基、4-甲基戊氧胺基、3-甲基戊氧胺基、2-甲基戊氧胺基、3,3-二甲基丁氧胺基、2,2-二甲基丁氧胺基、1,1-二甲基丁氧胺基、1,2-二甲基丁氧胺基、1,3-二甲基丁氧胺基、2,3-二甲基丁氧胺基之碳數1至6個之直鏈或分支鏈烷氧胺基。於取代基群 α 中，較佳為甲氧胺基、乙氧胺基、正丙氧胺基。

本發明中，「C1-C6脂肪族鹽胺基」係指前述「C1-C6脂肪族鹽基」鍵結於胺基之基，例如：如甲鹽胺基、乙鹽胺基、丙鹽胺基、異丙鹽基胺基、丁鹽基胺基、異丁鹽基胺基、戊鹽基胺基、三甲基乙鹽基胺基、纈草鹽基胺基、異纈草鹽基胺基之烷基羧胺基、如氯乙鹽胺基、二氯乙鹽胺基、三氯乙鹽胺基、三氟乙鹽胺基之鹵化烷基羧胺基、如甲氧基乙鹽胺基之低級烷氧基烷基羧胺基、如(E)-2-甲基-2-丁烯鹽基胺基之不飽和烷基羧胺基等。於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基中，較佳為異丙鹽基胺基。

本發明中，「C1-C6脂肪族醯基C1-C6烷基胺基」係指前述「C1-C6脂肪族醯基」鍵結於前述「C1-C6烷基胺基」之胺基之基，例如：如甲醯基甲胺基、乙醯基甲胺基、丙醯基甲胺基、異丙醯基甲胺基、丁醯基甲胺基、異丁醯基甲胺基之烷基羧胺基、如氯乙醯基甲胺基、二氯乙醯基甲胺基、三氯乙醯基甲胺基、三氟乙醯基甲胺基之鹵化烷基羧胺基、如甲氧基乙醯基甲胺基之低級烷氧基烷基羧胺基等。於取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基中，較佳為異丙醯基甲胺基。

本發明中，「C1-6烷氧基羧胺基係指前述「C1-6烷氧基」鍵結於羧胺基之基，例如：如甲氧基羧胺基、乙氧基羧胺基、正丙氧基羧胺基、異丙氧基羧胺基、正丁氧基羧胺基、異丁氧基羧胺基、第二丁氧基羧胺基、第三丁氧基羧胺基、正戊氧基羧胺基、異戊氧基羧胺基、2-甲基丁氧基羧胺基、新戊氧基羧胺基、正己氧基羧胺基、4-甲基戊氧基羧胺基、3-甲基戊氧基羧胺基、2-甲基戊氧基羧胺基、3,3-二甲基丁氧基羧胺基、2,2-二甲基丁氧基羧胺基、1,1-二甲基丁氧基羧胺基、1,2-二甲基丁氧基羧胺基、1,3-二甲基丁氧基羧胺基、2,3-二甲基丁氧基羧胺基之碳數1至6個之直鏈或分支鏈烷氧基羧胺基。於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基中，較佳為甲氧胺基、乙氧胺基、正丙氧胺基。

本發明中，「C1-C6烷基磺醯基」係指前述「C1-6烷基」經由磺醯基而鍵結之基，例如：甲烷磺醯基、乙烷磺醯基、正丙烷磺醯基、異丙烷磺醯基、正丁烷磺醯基

、異丁烷磺醯基、第二丁烷磺醯基、第三丁烷磺醯基、正戊烷磺醯基、異戊烷磺醯基、2-甲基丁烷磺醯基、新戊烷磺醯基、正己烷磺醯基、4-甲基戊烷磺醯基、3-甲基戊烷磺醯基、2-甲基戊烷磺醯基、3,3-二甲基丁烷磺醯基、2,2-二甲基丁烷磺醯基、1,1-二甲基丁烷磺醯基、1,2-二甲基丁烷磺醯基、1,3-二甲基丁烷磺醯基、2,3-二甲基丁烷磺醯基。於取代基群 α 、取代基群 α 之C1-C6烷基之取代基中，較佳為碳數1至4個直鏈或分支鏈烷磺醯基，最佳為甲烷磺醯基。

本發明中，「C1-C6二烷基胺基磺醯基」係指前述「C1-C6二烷基胺基」經由磺醯基而鍵結之基，例如：N,N-二甲胺基磺醯基、N,N-二乙胺基磺醯基、N,N-二正丙胺基磺醯基、N,N-二異丙胺基磺醯基、N,N-二正丁胺基磺醯基、N,N-二異丁胺基磺醯基、N,N-二第二丁胺基磺醯基、N,N-二第三丁胺基磺醯基、N,N-二正戊胺基磺醯基、N,N-二異戊胺基磺醯基、N,N-二2-甲基丁胺基磺醯基、N,N-二新戊胺基磺醯基、N,N-二1-乙基丙胺基磺醯基、N,N-二正己胺基磺醯基、N,N-二異己胺基磺醯基、N,N-二4-甲基戊胺基磺醯基、N,N-二3-甲基戊胺基磺醯基、N,N-二2-甲基戊胺基磺醯基、N,N-二1-甲基戊胺基磺醯基、N,N-乙基甲胺基磺醯基、N,N-異丙基甲胺基磺醯基，於取代基群 α 中，較佳為二甲胺基磺醯基或二乙胺基磺醯基。

本發明中，「鹵素原子」係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，於 R^4 、A之伸苯基之取代基及取代基群 α

中，較佳為氯原子或氟原子，更佳為氯原子。

本發明中，「藥理上可容許之鹽」係指具如胺基之鹼性基時，藉由使與酸反應，又，具有如羧基之酸性基時，藉由使與鹼反應，能成為鹽，故代表其鹽。

基於鹼性基之鹽，較佳為如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽之氫鹵酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；如甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽之低級烷磺酸鹽、如苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽之芳基磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽等有機酸鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之胺基酸鹽。較佳為、氫鹵酸鹽或無機酸鹽。

另一方面，基於酸性基之鹽，較佳為如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽之鹼金屬鹽、如鈣鹽、鎂鹽之鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鐵鹽等金屬鹽；如銨鹽之無機鹽；如第三辛基胺鹽、二苳胺鹽、咪啉鹽、葡萄糖胺鹽、苳基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡糖胺鹽、胍鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苳基乙二胺鹽、氯普魯卡因鹽、普魯卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苳基苳乙胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽之有機鹽等之胺鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之胺基酸鹽。

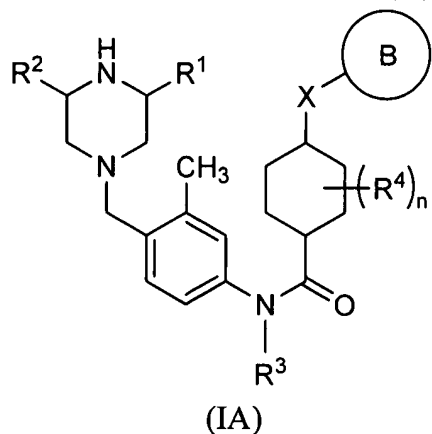
又，前述具通式(I)之環己烷衍生物化合物，有時具有各種異構物。前述通式(I)中，該等異構物及該等異構

物之等量及非等量混合物均以單一式表示。因此，本發明包含所有該等異構物及該等異構物之各種比例之混合物。又，本發明也包含以各種放射性同位素[氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、碳-14(^{14}C)等]或非放射性同位素[重氫(^2H)等]標誌的化合物。

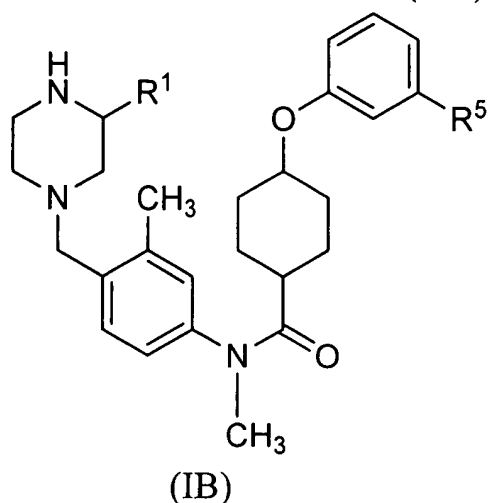
又，本發明於前述具有通式(I)之環己烷衍生物化合物及其鹽形成溶劑合物(例如水合物)時，也包含該等。

又，本發明也包含所有在活體內代謝而轉變成前述具通式(I)之環己烷衍生物化合物或其鹽的化合物。

本發明中，通式(I)較佳為下列通式(IA)

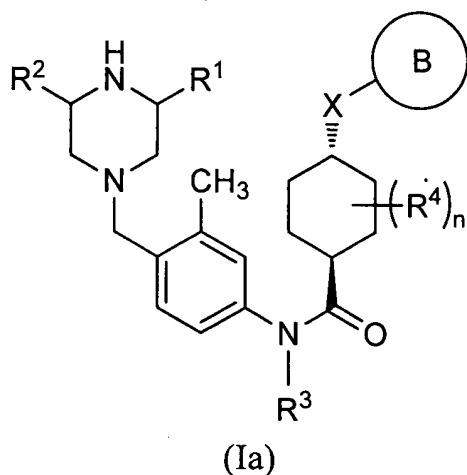


[式中，B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及n與前述代表相同含義。]，更佳為下列通式(IB)

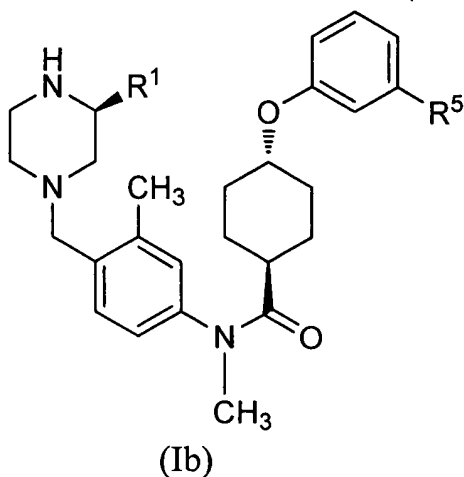


[式中， R^1 及 R^5 與前述代表相同含義。]。

通式 (IA) 較佳為下列通式 (Ia)



[式中，B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及n與前述代表相同含義。]，更佳為下列通式 (Ib)



[式中， R^1 及 R^5 與前述代表相同含義。]。

A較佳為伸苯基或也可經1-3個C1-3烷基取代之伸苯基，更佳為經1個C1-3烷基取代之伸苯基。

B較佳為包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C6-10芳基(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)，較佳為也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代之苯基或也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代之吡啶基。

R^1 較佳為 C1-3 烷基，更佳為甲基。

R^2 較佳為氫原子。

R^3 較佳為 C1-6 烷基，更佳為甲基。

R^4 較佳為氫原子。

n 較佳為 1 或 2。

X 較佳為 -N- 或 -O-，更佳為 -O-。

取代基群 α ，於取代 B 之 C6-C10 芳基時，較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基 { 該烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代：C1-C6 脂肪族醯基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、胺基羰基 (該胺基羰基也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基或 C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基取代)、C1-C6 烷基胺甲醯胺基 (該 C1-C6 烷基胺甲醯胺基也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基或 C1-6 烷氧基取代)、也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基取代之 C1-C6 脂肪族醯胺基、C1-6 烷氧基羰胺基、也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基取代之醯胺氧基、C1-C6 烷基磺醯基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環羰基 }、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基 (該烷氧基烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代：羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷胺基羰基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基)、更佳為 C1-C6 烷基 { 該烷基也可經 1 至 3 個下列基團取代：胺基羰基 (該胺基羰基也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基取代)、也可經 1 或 2 個 C1-C6 烷基取代之醯胺氧基 }、C1-C6 羥基烷基。

取代基群 α ，取代 B 之 C3-C10 環烷基時，較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基 (該烷基也可經 1 至 3 個羧基或 C1-C6 烷氧基羰基取代)、C1-C6 羥基烷基。

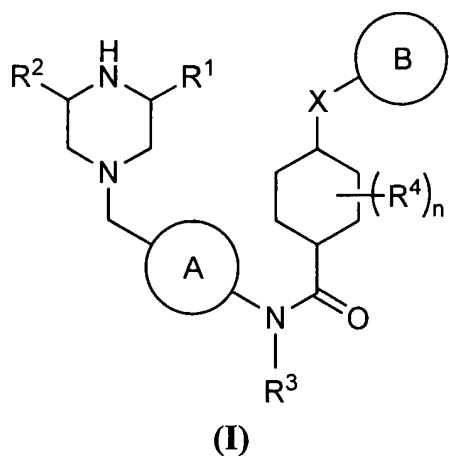
取代基群 α ，取代 B 之包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之 1-4 個雜原子之 4-10 員雜環基時，較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基 (該烷基也可經至 1 至 3 個羧基或 C1-C6 烷氧基羰基取代)、C1-C6 羥基烷基、氰基，更佳為氰基。

L^1 較佳為丁氧基羰基。

L^2 較佳為第三丁基。

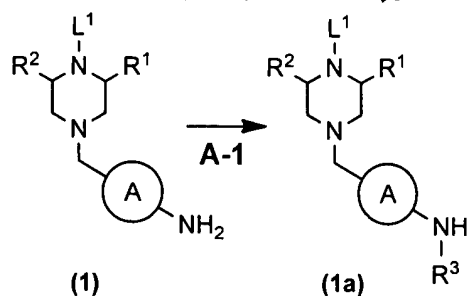
L^3 較佳為鹵素原子。

本發明之具下列通式 (I) 之化合物，例如：可依照以下方法以習知化合物作為起始原料而製造

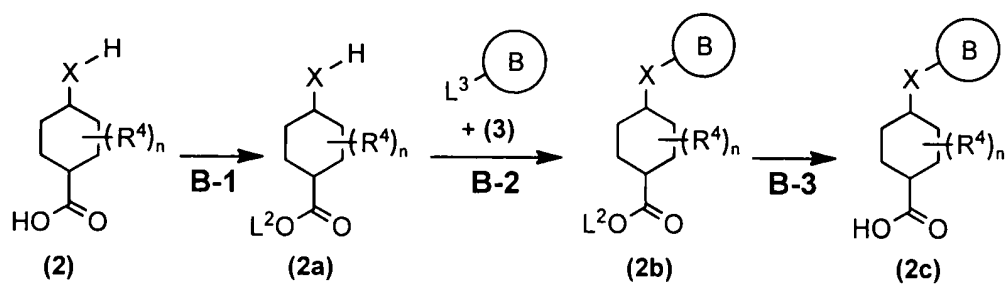


上述式中及以下記載中，X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 與前述代表相同含義。

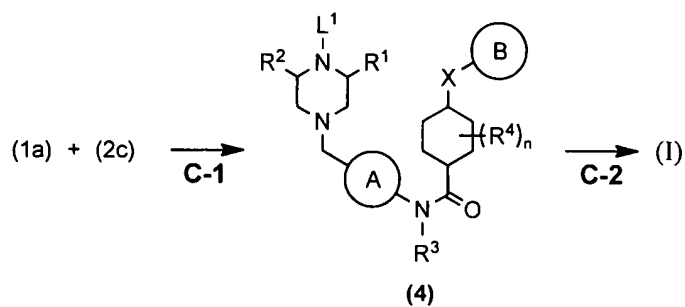
A 法：中間體之製法



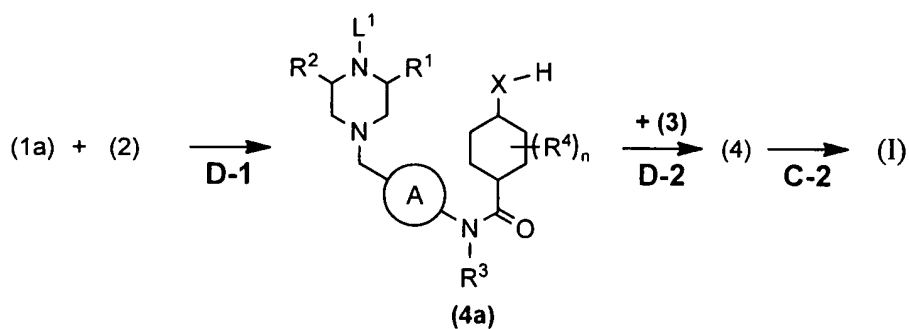
B 法：中間體之製法



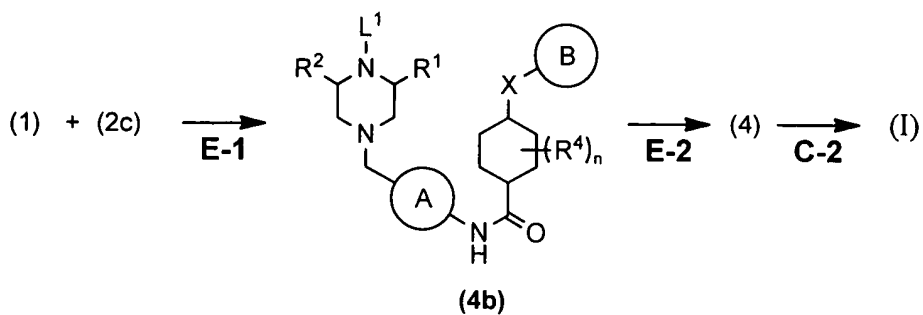
C 法



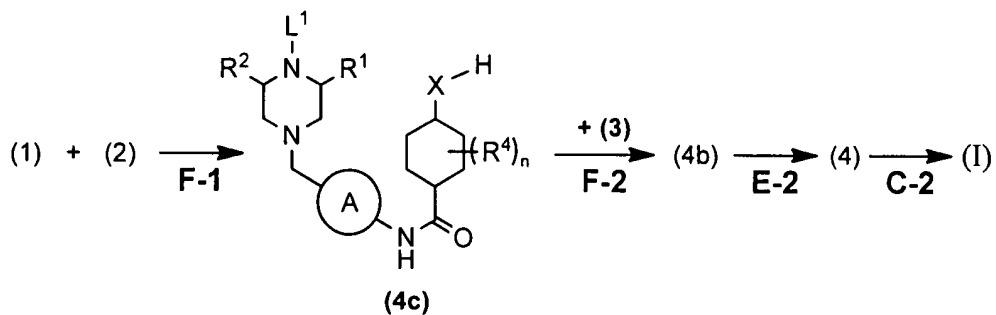
D 法



E 法



F 法



上述步驟中及以下記載中， L^1 代表胺之保護基， L^2 代表C1-6烷基， L^3 代表鹵素原子或羥基。

上述步驟中及以下記載中， L^1 之定義中的胺的保護基，只要是有機合成化學領域使用之基並無特別限定，較佳例如為丁氧基羰基。

製造本發明之化合物(I)之步驟，可依所欲化合物從上述C法至F法選擇。

下面就各步驟說明。

(A法)

(第A-1步驟)

將化合物(1)之胺基於金屬硼化物存在下，使用醛、酮或酮等價物進行烷基化，以製造化合物(2)之步驟。

溶劑，係使用不妨礙反應，會某種程度溶解起始物質之有機溶劑與酸之混合溶劑。有機溶劑例如：如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚之醚類、如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類，較佳為四氫呋喃。酸例如：如乙酸、甲酸、草酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟乙酸、三氟甲烷磺酸之有機酸，較佳為乙酸。

醛、酮或酮等價物較佳為例如2-甲氧基丙烯等。

試藥例：三乙鹽氧基硼氫化鈉等鹼金屬硼化物。

反應溫度為 0°C 至 100°C ，較佳為 10°C 至 50°C ，更佳為室溫。

反應時間為0.5小時至12小時，較佳為0.5小時至3小

時。

(B法)

(第B-1步驟)

將化合物(2)之羧基進行酯化，以製造化合物(2a)之步驟。

試藥例如：N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基縮醛、N,N'-二異丙基-O-第三丁基異脲，較佳為N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基縮醛。

溶劑只要是不妨礙反應者並無特別限定，例如：如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類，較佳為甲苯。

反應溫度為50℃至120℃。

反應時間為0.5小時至24小時。

(第B-2步驟)

於鹼存在下，對於化合物(2a)加成化合物(3)，以製造化合物(2b)之步驟。

溶劑，只要不妨礙反應，某種程度溶解起始物質者並無特別限定，例如：如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類，較佳為二甲基甲醯胺。

鹼例如：如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀之鹼金屬氫化物類，較佳為氫化鈉。

反應溫度為0℃至150℃。

反應時間為1小時至24小時。

(第B-3步驟)

將化合物(2b)之酯水解以製造化合物(2c)之步驟。

酯之水解可依於有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為於酸存在下進行水解反應。

溶劑只要不妨礙反應並無特別限定，例如：如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類，較佳為二氯甲烷。

酸例如：如甲烷磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟乙酸、三氟甲烷磺酸之有機酸，較佳為三氟乙酸。

反應溫度為 0℃ 至 50℃，較佳為室溫。

反應時間為 0.5 小時至 6 小時。

(C 法)

(第 C-1 步驟)

使化合物 (2c) 成為醯鹵化物 (acid halide)，於鹼存在下與化合物 (1a) 縮合，以製造化合物 (4) 之步驟。

醯鹵化物化可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為使用亞硫醯氯或草醯氯等進行醯氯化。醯鹵化物也可於溶劑中進行，較佳為使用如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類作為溶劑。

縮合時之溶劑，只要不妨礙反應並無特別限定，例如：如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類、如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類，較佳為芳香族烴類。

鹼較佳為、如 N-甲基咪啉、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、二環己胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯啶基吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、2,6-

二(第三丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)之有機鹼類，更佳為三乙胺。

反應溫度為0℃至80℃，較佳為0℃至室溫。

反應時間為0.5小時至3小時，較佳為1小時至2小時。

。

(第C-2步驟)

將化合物(4)之哌咁之保護基L¹脫保護以製造化合物(I)之步驟。

脫保護可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為於酸存在下進行水解反應。

溶劑只要不妨礙反應並無特別限定，較佳為例如：如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類。

酸例如：如甲烷磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟乙酸、三氟甲烷磺酸之有機酸，較佳為三氟乙酸。

反應溫度為0℃至50℃，較佳為室溫。

反應時間為0.5小時至6小時，較佳為1小時至2小時。

。

(D法)

(第D-1步驟)

將化合物(1)與化合物(2c)縮合以製造化合物(4b)之步驟。

縮合可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較

佳為於脫水縮合劑存在下進行反應。

溶劑，只要不妨礙反應且某種程度溶解起始物質者並無特別限定，例如：如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類、如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、二乙二醇、甘油、辛醇、環己醇、甲基賽路蘇之醇類，較佳為二甲基甲醯胺或乙醇。

脫水縮合劑例：N,N'-二環己基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳二醯亞胺鹽酸鹽、二苯基磷氧基疊氮化物、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉水合物等，較佳為氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉水合物。

反應溫度為0℃至50℃，較佳為室溫。

反應時間為0.5小時至6小時，較佳為1小時至2小時。

(第D-2步驟)

對於化合物(4a)加成化合物(3)以製造化合物(4)之步驟，可視化合物選擇光延反應、芳香族親核取代反應等反應。

光延反應使用之試藥，只要是通常光延反應可使用之試藥並無特別限定，但較佳為如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯之二低級烷基偶氮二羧酸酯類或如1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶之雜芳基偶氮二羧基類等偶氮化合物與如三苯基膦之三芳基膦類或如三正丁基膦之三低級烷基膦類等膦類之組合，如(氰基亞甲基)三甲基磷

烷、(氰基亞甲基)三丁基磷烷之磷烷系試藥，更佳為如(氰基亞甲基)三甲基磷烷、(氰基亞甲基)三丁基磷烷之磷烷系試藥，最佳為(氰基亞甲基)三丁基磷烷。

使用之溶劑，只要不妨礙反應，能某種程度溶解起始物質者並無特別限定，較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類；如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、碳酸二乙酯之酯類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚之醚類；如乙腈、異丁腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-甲基吡咯啉酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類；如二甲基亞砷、環丁砷之亞砷類，較佳為芳香族烴類及醚類。

反應溫度係於20℃至120℃進行，但較佳為50℃至100℃。

反應時間主要視反應溫度、原料化合物、反應試藥或使用之溶劑種類而不同，但通常為30分鐘至12小時，較佳為1小時至2小時。

芳香族親核取代反應，可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為於鹼存在下進行反應。

溶劑只要不妨礙反應，某種程度溶解起始物質者並無特別限定，但例如：如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類，較佳為二甲基甲醯胺。

鹼例如：如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀之鹼金屬氫化物類，較佳為氫化鈉。

反應溫度為 0°C 至 150°C ，較佳為 50°C 至 150°C 。

反應時間為1小時至24小時，較佳為1小時至2小時。

(E法)

(第E-1步驟)

將化合物(1)與化合物(2c)縮合，以製造化合物(4b)之步驟。

縮合可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為於脫水縮合劑存在下進行反應。

溶劑只要不妨礙反應，且可某個程度溶解起始物質者即不特別限定，例如：甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之類之醯胺類、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、二乙二醇、甘油、辛醇、環己醇、甲基賽路蘇之類之醇類，較佳為二甲基甲醯胺或乙醇。

脫水縮合劑，例：N,N'-二環己基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二醯亞胺鹽酸鹽、二苯基磷氧基疊氮化物、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物等，但較佳為氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物。

反應溫度為 0°C 至 50°C ，較佳為室溫。

反應時間為0.5小時至24小時，較佳為6小時至12小時。

(第 E-2 步驟)

將化合物(4b)於鹼存在下以烷基化劑進行烷基化，以製造化合物(4c)之步驟。

溶劑只要不妨礙反應且可某種程度溶解起始物質者並無特別限定，例如：如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類，較佳為二甲基甲醯胺。

鹼例如：如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀之鹼金屬氫化物類，較佳為氫化鈉。

烷基化劑較佳為鹵烷，更佳為碘化烷。

反應溫度為0℃至100℃，較佳為室溫至60℃。

反應時間為0.5小時至24小時，較佳為6小時至12小時。

(F法)

(第 F-1 步驟)

將化合物(1)與化合物(2)縮合以製造化合物(4c)之步驟。

縮合可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為於脫水縮合劑存在下進行反應。

溶劑只要不妨礙反應且可某種程度溶解起始物質者並無特別限定，例如：如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類、如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、二乙二醇、甘油、辛醇、環己醇、甲基賽路蘇之醇類，較佳為二甲基甲醯胺或乙醇。

脫水縮合劑例：N,N'-二環己基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳二醯亞胺鹽酸鹽、二苯基磷氧基疊氮化物、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物等，較佳為氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物。

反應溫度為0℃至50℃，較佳為室溫。

反應時間為0.5小時至24小時，較佳為6小時至12小時。

● (第F-2步驟)

對於化合物(4c)加成化合物(3)以製造化合物(4b)之步驟，可視化合物選擇光延反應、芳香族親核取代反應等反應。

光延反應使用之試藥，只要是通常光延反應能使用之試藥並無特別限定，但較佳為如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯之二低級烷基偶氮二羧酸酯類或如1,1'-(偶氮二羧基)二吡啶之雜芳基偶氮二羧基類等偶氮化合物與如三苯基膦之三芳基膦類或如三正丁基膦之三低級烷基膦類等膦類之組合、如(氰基亞甲基)三甲基磷烷、(氰基亞甲基)三丁基磷烷之磷烷系試藥，更佳為如(氰基亞甲基)三甲基磷烷、(氰基亞甲基)三丁基磷烷之磷烷系試藥，最佳為(氰基亞甲基)三丁基磷烷。

使用之溶劑只要不妨礙反應且可某種程度溶解起始物質者並無特別限定，較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯之鹵化烴類；如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙

酸丙酯、乙酸丁酯、碳酸二乙酯之酯類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚之醚類；如乙腈、異丁腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-甲基吡咯啉酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類；如二甲基亞砷、環丁砷之亞砷類，較佳為芳香族烴類及醚類。

反應溫度係於 20℃ 至 120℃ 進行，但較佳為 50℃ 至 100℃。

反應時間主要視反應溫度、原料化合物、反應試藥或使用之溶劑種類而不同，但通常為 30 分鐘至 12 小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

芳香族親核取代反應可依有機合成化學領域周知之方法達成，但較佳為於鹼存在下進行反應。

溶劑只要不妨礙反應且可某種程度溶解起始物質者並無特別限定，例如：如甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三胺之醯胺類，較佳為二甲基甲醯胺。

鹼例：如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀之鹼金屬氫化物類，較佳為氫化鈉。

反應溫度為 0℃ 至 150℃，較佳為 50℃ 至 150℃。

反應時間為 1 小時至 24 小時，較佳為 1 小時至 2 小時。

上述各步驟之反應結束後，依常法從反應混合物收集目的化合物。例如：藉由將反應混合物適當中和，又，於存在不溶物時利用過濾除去後，添加如水與乙酸乙酯之不會混合的有機溶劑，以水等洗滌後分離含目的化合

物之有機層，並以無水硫酸鎂等乾燥後，餾去溶劑而得。

得到之目的物，若有需要，可藉由常法例如再結晶、再沉澱、或通常有機化合物之分離精製所慣用之方法，例如：適當組合吸附層析法、分配層析法等使用合成吸附劑之方法、使用離子交換層析之方法，或利用矽膠或烷基化矽膠之順相・逆相層析法，並以適當溶離劑使溶出而分離、精製。

再者，視需要，也可利用旋光性管柱進行光學異構物之分離、精製。

本發明之前述具通式(I)之環己烷衍生物化合物、其藥理上可容許之鹽，可以各種形態投予。其投予形態並無特別限定，可因應各種製劑形態、患者年齡、性別及其他條件、疾病程度等決定。例如為錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、糖漿劑、液劑、懸浮劑、乳劑、顆粒劑及膠囊劑時，可經口投予。又，為注射劑時，可單獨或與葡萄糖、胺基酸等通常的輔助液混合並以靜脈內投予，再者，視需要可以單獨進行肌肉內、皮內、皮下或腹腔內投予。為坐劑時，進行直腸內投予。較佳為經口投予。

該等各種製劑可根據常法，於主藥中使用賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑、溶解劑、矯味矯臭、包衣劑等已知於醫藥製劑領域中通常可使用之已知輔助劑而製劑化。

成形為錠劑形態時，載體可廣泛使用於該領域以往習知者，例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱

粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等賦形劑、水、乙醇、丙醇、簡單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧基甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙炔基吡咯烷酮等黏結劑、乾燥澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉末、昆布糖粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等崩解劑、白糖、硬脂酸甘油酯、可可脂、氫化油等崩解抑制劑、四級銨鹼、月桂基硫酸鈉等吸收促進劑、甘油、澱粉等保濕劑、澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體狀矽酸等吸附劑、精製滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等潤滑劑等。再者，錠劑可視需要，製成施有通常包衣之錠劑，例如糖衣錠、明膠被覆包衣錠、腸溶被覆錠、膜衣錠或雙層錠、多層錠。

成形為丸劑形態時，載體可廣泛使用於該領域以往習知者，例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、硬化植物油、高嶺土、滑石等賦形劑、阿拉伯膠粉末、黃耆膠粉末、明膠、乙醇等黏結劑、昆布糖瓊脂等崩解劑等。

成形為坐劑形態時，載體可廣泛使用於該領域以往習知者，例如聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

製備注射劑時，液劑及懸浮劑較佳為經殺菌且與血液為等張者，成形為該等液劑、乳劑及懸浮劑之形態時，稀釋劑可使用所有在該領域慣用者，例如水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類等。又，於該情形，也可在醫

藥製劑中含有用於製備等張性溶液之充分量的食鹽、葡萄糖、或甘油，且亦可添加通常之溶解輔助劑、緩衝劑、無痛化劑等。

又，視需要也可含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等或其他醫藥品。

上述醫藥製劑中所含之有效成分化合物之量，不特別限定，可廣泛予以適當選擇，但通常為總組成物中含有1~70重量%，較佳為1~30重量%之量為適當。

其投予量視症狀、年齡、體重、投予方法及劑型等而異，通常對成人1日，可定下限為0.001mg/kg(較佳為0.01mg/kg，更佳為0.1mg/kg)，上限為200mg/kg(較佳為20mg/kg，更佳為10mg/kg)，投予1至數次。

本發明之化合物可以與前述據認為本發明有效之疾病的各種治療或預防劑併用。例如：本發明之化合物使用於1種以上具使胃酸減少之活性的化合物、1種以上具減輕胃食道逆流之活性的化合物，尤其為減輕糜爛性或非糜爛性食道炎時，可以與1種以上具減輕食道胃之刺激或發炎之活性的化合物、具鎮痛活性之化合物、1種以上具有藉由促進腸液對於腸道內分泌而緩解便秘型過敏性腸症候群及便秘症狀之活性的化合物、1種以上具抗憂鬱/抗不安活性之化合物、及/或1種以上具有對於運動性及疼痛之混合活性之化合物併用。該併用可以同時投予或個別連續或於所欲之時間間隔投予。同時投予製劑可為混合劑也可分別製劑化。

又，本發明之化合物具有優異之GPR38致效活性，

且安全性優異、毒性也少，作為醫藥應可謂有用。其中，藉由使半衰期更短，於肝臟代謝前於消化道組織局部作用，而全身曝露能夠更少的化合物，安全性更優異、毒性亦少，作為醫藥應可謂極有用。

[發明之效果]

本發明之化合物，即環己烷衍生物化合物及其藥理上可容許之鹽，具有優異之GPR38致效劑活性與優異的胃腸失調的媒介胃作用等，作為伴隨運動性低落之胃腸失調例如：如GERD、FD、過敏性腸症候群之機能性腸失調、糖尿病性胃功能不全麻痺、便秘、類鴉片誘發性腸機能失調、麻痺性腸阻塞、術後消化道麻痺、伴隨硬皮症之消化器症狀等等疾病之預防・治療劑、經口腸道洗滌之鋇灌腸X射線檢查前處置之輔助劑為有用。

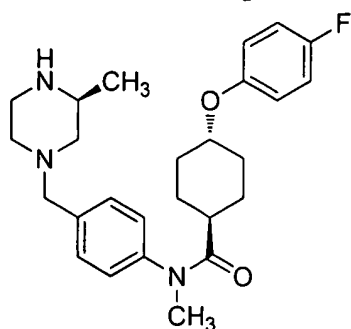
【實施方式】

[發明實施之形態]

其次舉實施例等更詳細說明本發明，但本發明不限於該等。

[實施例]

<實施例1>反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(4-([(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(1A)反式-4-(4-氟苯氧基)環己烷羧酸

將習知化合物反式-4-(4-氟苯氧基)環己烷羧酸甲酯 (501 mg、1.98 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)與乙醇(10 mL)，於室溫添加1N氫氧化鈉水溶液(6.0 mL)，於60°C攪拌2小時。

於反應液中添加2N 鹽酸，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得標題目的化合物白色固體(478 mg、100%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.40-1.67(4H, m), 2.05-2.21(4H, m), 2.41(1H, m), 4.10(1H, m), 6.80-6.87(2H, m), 6.92-6.98(2H, m).

(1B)(2S)-4-[4-({[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羧基}胺基)苄基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將習知化合物(2S)-4-[(4-胺基苄基)甲基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(709 mg、2.32 mmol)溶於二甲基甲醯胺(10 mL)，於室溫添加於(1A)製造之反式-4-(4-氟苯氧基)環己烷羧酸(553 mg、2.32 mmol)與氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(1.09 g、約3.5 mmol)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-60：40, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(1.15 g、收率94%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.21(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$),

1.39-1.51(2H, m), 1.46(9H, s), 1.66-1.80(2H, m), 1.91-2.13(4H, m), 2.19-2.34(3H, m), 2.56(1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.08(1H, td, $J=3.0, 12.7\text{ Hz}$), 3.34(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.48(1H, d, $J=13.1\text{ Hz}$), 3.79(1H, m), 4.08-4.22(2H, m), 6.80-6.88(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.26(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.68(1H, m).

(1C)(2S)-4-{4-[{[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(1B)製造之(2S)-4-[4-({[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}胺基)苄基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.15 g、2.18 mmol)溶於二甲基甲醯胺(30 mL)，於室溫添加氫化鈉(60%、279 mg、6.98 mmol)。於氮氣氛圍下於室溫攪拌10分鐘後，於室溫添加碘甲烷(727 μL 、11.7 mmol)，於氮氣氛圍下於60°C攪拌1.5小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80 : 20-60 : 40, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(1.06 g、收率90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05-1.19(2H, m), 1.26(3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.47(9H, s), 1.60-1.83(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.14-2.28(2H, m), 2.61(1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.77(1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.13(1H, td, $J=3.1, 12.7\text{ Hz}$), 3.25(3H, s), 3.45(1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 3.56(1H, d,

$J=13.7\text{Hz}$), $3.83(1\text{H}, \text{d}, J=12.9\text{Hz})$, $4.06(1\text{H}, \text{m})$, $4.22(1\text{H}, \text{brs})$, $6.74-6.81(2\text{H}, \text{m})$, $6.88-6.96(2\text{H}, \text{m})$, $7.13(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz})$, $7.40(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz})$.

(1D)反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

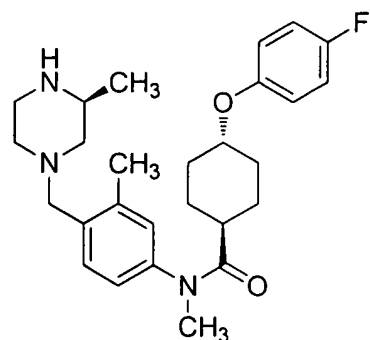
將(1C)製造之(2S)-4-{4-[{[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羧基}(甲基)胺基]苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(237 mg、0.439 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於室溫攪拌1小時。

於反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取3次。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析{於二氧化矽表面矽醇基以化學鍵結有胺基丙基矽烷而成的矽膠(己烷：乙酸乙酯=50：50-20：80, v/v)}精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(83.0 mg、收率43%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.04-1.12(2H, m), 1.48-1.84(6H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.24(1H, m), 2.71-2.81(2H, m), 2.83-3.02(3H, m), 3.24(3H, s), 3.52(2H, s), 4.06(1H, m), 6.72-6.81(2H, m), 6.88-6.97(2H, m), 7.13(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z: 440 (M+H)+.

<實施例2>反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(2A)(2S)-4-(4-{\{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基\}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.04 g、9.13 mmol)溶於二甲基甲醯胺(30 mL)，於室溫添加順式-4-羥基環己烷羧酸(5.27 g、36.6 mmol)與氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉水合物(11.5 g、約37 mmol)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-80：20，v/v)精製，獲得標題目的化合物白色固體(4.05 g、收率97%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.22(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.23-1.35(2H, m), 1.40-1.50(2H, m), 1.46(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 1.86-2.07(3H, m), 2.16-2.31(2H, m), 2.38(3H, s), 2.59(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.08(1H, td, $J=3.2, 12.6\text{Hz}$), 3.23(3H, s), 3.42(2H, s), 3.81(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 3.89(1H, brs), 4.21(1H, brs), 6.92-6.98(2H, m), 7.29(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(2B)(2S)-4-{4-[[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(2A)製造之(2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(221 mg、0.482 mmol)溶於甲苯(10 mL)，於室溫添加4-氟苯酚(97.2 mg、0.867 mmol)與氰基亞甲基三丁基磷烷(232 μ L、0.866 mmol)，加熱回流，並攪拌2小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而得到的殘渣溶於四氫呋喃(8 mL)與水(2 mL)，添加N-甲基咪啉-N-氧化物(169 mg、1.44 mmol)、四氧化鉬水溶液(10%、147 μ L、0.0241 mmol)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和亞硫酸鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(80.0 mg、收率30%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.61-1.84(4H, m), 1.98-2.14(3H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.08(1H, td, $J=3.0, 12.7\text{Hz}$), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 4.07(1H, m), 4.23(1H, brs), 6.74-6.81(2H, m), 6.89-6.99(4H, m), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(2C) 反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-[[[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基]苯基]環己烷羧醯胺

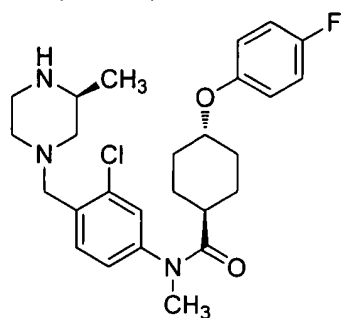
將(2B)製造之(2S)-4-{ 4-[{[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(271 mg、0.490 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於室溫攪拌1.5小時。

於反應液之溶劑減壓餾去而得到的殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，獲得標題目的化合物無色油狀物質(133 mg、收率60%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.10(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.13-1.21(2H, m), 1.62-1.90(6H, m), 2.03-2.30(4H, m), 2.37(3H, s), 2.73-2.82(2H, m), 2.89-3.07(3H, m), 3.23(3H, s), 3.47(2H, s), 4.07(1H, m), 6.74-6.82(2H, m), 6.88-7.00(4H, m), 7.32(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例3>反式-N-(3-氯-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基環己烷羧醯胺



(3A)(2S)-4-[2-氯-4-({[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}胺基)苄基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將習知化合物(2S)-4-[(4-胺基-2-氯苯基)甲基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(309 mg、0.912 mmol)溶於二甲

基甲醯胺 (5 mL)，於室溫添加 (1A) 製造之反式-4-(4-氟苯氧基)環己烷羧酸 (217 mg、0.912 mmol) 與氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑水合物 (515 mg、約 1.6 mmol)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-60：40, v/v) 精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質 (336 mg、收率 66%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.23 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.43-1.55 (2H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 2.01-2.12 (3H, m), 2.18-2.32 (4H, m), 2.59 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 3.08 (1H, td, $J=3.4$, 12.7 Hz), 3.52 (2H, s), 3.80 (1H, d, $J=12.1\text{ Hz}$), 4.07-4.24 (2H, m), 6.81-6.88 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.28 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, $J=2.2$, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

(3B)(2S)-4-{2-氯-4-[[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羧基}(甲基)胺基]苄基}-2-甲基吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 (3A) 製造之 (2S)-4-[2-氯-4-([反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羧基)胺基]苄基]-2-甲基吡啶-1-羧酸第三丁酯 (336 mg、0.602 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (10 mL)，於室溫添加氫化鈉 (60%、72.3 mg、1.81 mmol)。於氮氣氛圍下於室溫攪拌 10 分鐘後，於室溫添加碘甲烷 (113 μL 、1.81 mmol)，氮氣氛圍下於 50°C 攪拌 1 小時。再者，添加

碘甲烷 (113 μL 、1.81 mmol)，於 50°C 攪拌 30 分鐘後，添加氫化鈉 (60%、72.3 mg、1.81 mmol)，於 50°C 攪拌 1 小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-40：60, v/v) 精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質 (296 mg、收率 86%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.08-1.24 (2H, m), 1.29 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.61-1.84 (4H, m), 2.06-2.28 (4H, m), 2.32 (1H, dd, $J=3.7, 11.1\text{ Hz}$), 2.64 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.79 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.14 (1H, td, $J=3.2, 12.7\text{ Hz}$), 3.24 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.85 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 4.08 (1H, m), 4.25 (1H, brs), 6.74-6.83 (2H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(3C) 反式 -N-(3-氯-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基環己烷羧醯胺

將 (3B) 製造之 (2S)-4-{2-氯-4-[[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (296 mg、0.517 mmol) 溶於二氯甲烷 (4 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (1 mL)，於室溫攪拌 1 小時。

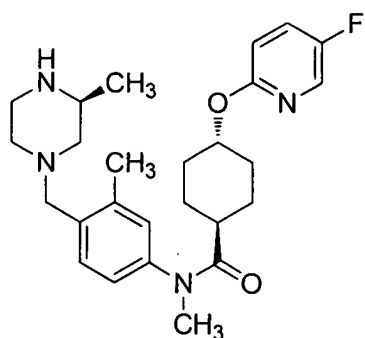
於反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得標題

目的化合物淡黃色油狀物質(230 mg、收率 94%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.15-1.25(2H, m), 1.19(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.62-1.85(4H, m), 2.05-2.17(3H, m), 2.23(1H, m), 2.39(1H, m), 2.79-2.90(2H, m), 2.98-3.18(3H, m), 3.23(3H, s), 3.66(2H, s), 4.08(1H, m), 6.74-6.82(2H, m), 6.88-6.98(2H, m), 7.09(1H, dd, $J=2.4$, 8.2Hz), 7.22(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

● <實施例 4> 反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺及其鹽酸鹽



● (4A)(2S)-4-(4-{[(反式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將習知化合物(2S)-4-[(4-胺基-2-甲基苄基)甲基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.99 g、8.98 mmol)溶於乙醇(50 mL)，於室溫添加反式-4-羥基環己烷羧酸(5.18 g、35.9 mmol)與氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(11.3 g、約36 mmol)，於室溫攪拌整夜。再者，於室溫添加反式-4-羥基環己烷羧酸(2.59 g、18.0 mmol)與氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪

啉水合物 (5.65 g、約 18 mmol)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-80：20, v/v)精製，獲得標題目的化合物白色固體 (3.92 g、收率 95%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90-1.05 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.21-1.35 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.54-1.75 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.08 (1H, td, $J=3.0, 12.7\text{ Hz}$), 3.21 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.57 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 4.21 (1H, brs), 6.91-6.97 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

(4B)(2S)-4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基)羰基](甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 (4A) 製造之 (2S)-4-(4-{[(反式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (796 mg、1.73 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (10 mL)，於室溫添加氫化鈉 (60%、346 mg、8.65 mmol)。於氮氣氛圍下於室溫攪拌 10 分鐘後，於室溫添加 2,5-二氟吡啶 (283 μL 、3.11 mmol)，於氮氣氛圍下於 60°C 攪拌 2 小時後，於 100°C 攪拌 1.5 小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以

乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80 : 20-50 : 50, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(592 mg、收率 62%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04-1.19(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.70-1.83(4H, m), 2.03(1H, td, $J=3.2, 11.6\text{Hz}$), 2.08-2.17(2H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.08(1H, td, $J=3.0, 12.7\text{Hz}$), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 4.22(1H, brs), 4.87(1H, m), 6.56(1H, dd, $J=3.5, 9.4\text{Hz}$), 6.92-7.00(2H, m), 7.22-7.35(2H, m), 7.94(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

(4C) 反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(4B)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羧基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(592 mg、1.07 mmol)溶於二氯甲烷(8 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於室溫攪拌2小時。

於反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得標題目的化合物白色固體(462 mg、收率 95%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05-1.22(2H, m), 1.30(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.69-1.83(4H, m), 2.08-2.17(2H,

m), 2.19-2.32(2H, m), 2.38(3H, s), 2.48(1H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.08(1H, m), 3.20-3.32(2H, m), 3.23(3H, s), 3.55(2H, s), 4.87(1H, m), 6.55(1H, dd, $J=3.5, 9.0$ Hz), 6.96-7.03(2H, m), 7.23-7.33(2H, m), 7.94(1H, d, $J=3.1$ Hz).

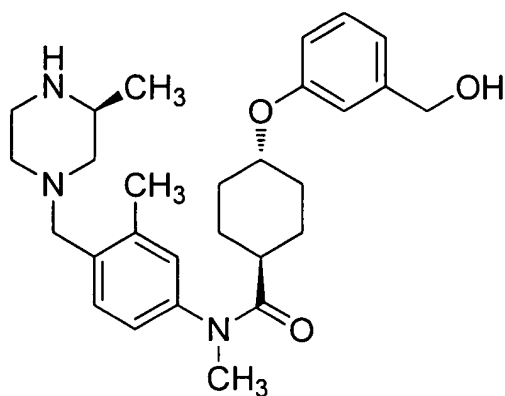
MS(ESI)m/z: 455 ($M+H$)⁺.

(4D)反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(4C)製造之反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(520 mg、1.14 mmol)溶於二噁烷(2 mL)與水(2 mL)，於室溫添加2N鹽酸(570 μ L、1.14 mmol)，使溫度為-78 $^{\circ}$ C而予以凍結。將其以冷凍乾燥機予以冷凍乾燥，而獲得標題目的化合物白色固體(556 mg、收率100%)。

MS(ESI)m/z: 455 ($M+H$)⁺.

<實施例5>反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(5A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(甲氧基羰基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(2A)製造之(2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(525 mg、1.14 mmol)溶於甲苯(20 mL)，於室溫添加3-羥基苯甲酸甲酯(313 mg、2.05 mmol)與氰基亞甲基三丁基磷烷(550 μ L、2.05 mmol)，加熱回流並攪拌2.5小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(172 mg、收率25%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09-1.25(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.66-1.84(4H, m), 2.04(1H, m), 2.08-2.16(2H, m), 2.17-2.31(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 2.74(1H, m), 3.09(1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.18-4.28(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.02(1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.27-7.35(2H, m), 7.49(1H, m), 7.59(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(5B)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(5A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(甲氧基羰基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(431 mg、0.727 mmol)溶於四氫呋

喃 (20 mL)，於 0 °C 添加 氫化鋰鋁 (82.8 mg、2.18 mmol)，於 0 °C 攪拌 30 分鐘。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80：20-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (165 mg、收率 40%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05-1.23(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.60-1.84(4H, m), 1.96-2.16(3H, m), 2.16-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.08(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.81(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.10-4.26(2H, m), 4.64(2H, s), 6.75(1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{Hz}$), 6.83-7.01(4H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(5C) 反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將 (5B) 製造之 (2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (718 mg、1.27 mmol) 溶於二氯甲烷 (8 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (2 mL)，於室溫攪拌 1 小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以 NH 矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (533 mg、收率 90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$),

1.08-1.22(2H, m), 1.63-1.90(5H, m), 2.00-2.15(3H, m),
2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.69-2.79(2H, m),
2.81-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.18(1H, m),
4.64(2H, s), 6.76(1H, dd, J=2.2, 8.0 Hz), 6.84-6.99(4H,
m), 7.23(1H, t, J=8.0 Hz), 7.33(1H, d, J=8.2 Hz).

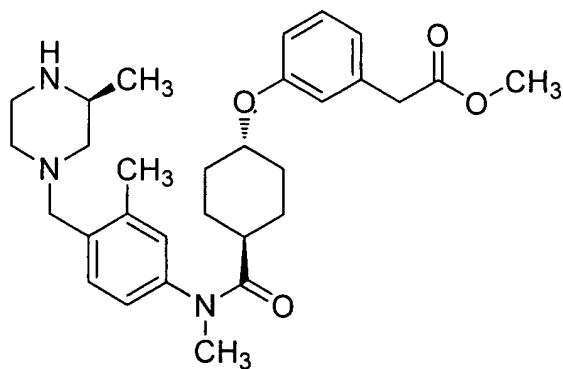
MS(ESI)m/z: 466 (M+H)⁺.

(5D) 反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(5C)製造之反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(532 mg、1.14 mmol)溶於二噁烷(4 mL)與水(2 mL)之混合溶劑，於室溫添加2N鹽酸(570 μ L、1.14 mmol)，使溫度為-78 $^{\circ}$ C而予以凍結。將其使用冷凍乾燥機予以冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(477 mg、收率84%)。

MS (ESI) m/z : 466 ($M+H$)⁺.

<實施例 6>[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌
啉-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸甲
酯



(6A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(2A)製造之(2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(430 mg、0.937 mmol)溶於甲苯(20 mL)，於室溫添加3-羥基苯基乙酸甲酯(311 mg、1.87 mmol)與氰基亞甲基三丁基磷烷(502 μ L、1.87 mmol)，加熱回流並攪拌2小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-40：60, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(255 mg、收率45%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.07-1.23(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.66-1.82(4H, m), 2.04 (1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.18-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.74 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.08 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.56(2H, s), 3.68(3H, s), 3.82(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.11-4.27(2H, m), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.91-7.00(2H, m), 7.19(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(6B)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲酯基]環己基}氧基)苯基]乙酸甲酯

將(6A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基

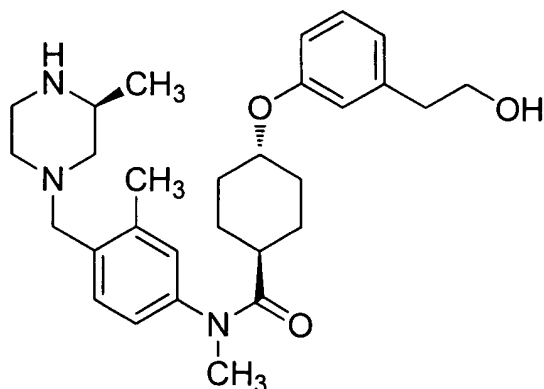
}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(45.2 mg、0.0745 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於室溫攪拌1小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=50：50-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(30.8 mg、收率82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.08-1.22(2H, m), 1.63-1.91(6H, m), 2.03-2.16(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.80(2H, m), 2.83-3.02(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.56(2H, s), 3.68(3H, s), 4.17(1H, m), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.92-6.99(2H, m), 7.19(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 7> 反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(7A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸

第三丁酯

將(6A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(71.1 mg、0.117 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)，於0 °C添加氫化鋰鋁(13.4 mg、0.351 mmol)，於0 °C攪拌20分鐘。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80：20-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(61.0 mg、收率90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.22(2H, m), 1.23(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.64-1.83(4H, m), 2.03 (1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.16-2.28(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.74 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.08 (1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.78-3.89(3H, m), 4.11-4.28(2H, m), 6.68-6.74(2H, m), 6.78(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.99(2H, m), 7.19(1H, m), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(7B)反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(7A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基

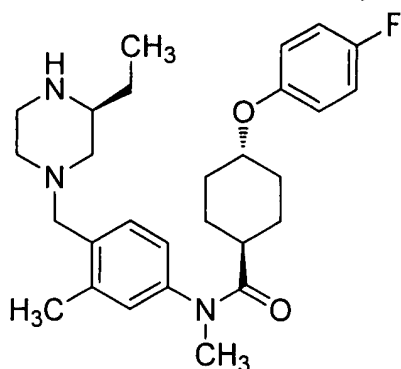
哌啶-1-羧酸第三丁酯(61.0 mg、0.105 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於室溫攪拌1小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(45.3 mg、收率90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.09-1.22(2H, m), 1.63-1.83(7H, m), 2.01-2.15(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.78(2H, m), 2.81(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.83-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.83(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.17(1H, m), 6.67-6.74(2H, m), 6.78(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.18(1H, m), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例8>反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(4-{[(3S)-3-乙基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(8A)反式-N-(4-溴-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基環己烷羧醯胺

將習知化合物(2S)-4-[(4-胺基苯基)甲基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(744 mg、3.99 mmol)溶於二甲基甲醯

胺 (20 mL)，於室溫添加 (1A) 製造之反式-4-(4-氟苯氧基)環己烷羧酸 (1.05 g、4.41 mmol) 與氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物 (1.38 g、約 4.4 mmol)，於室溫攪拌整夜。

於反應液中加入水，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而將獲得之固體以己烷洗滌。將獲得之固體溶於二甲基甲醯胺 (20 mL)，於 0°C 添加氫化鈉 (60%、182 mg、4.55 mmol)。於氮氣氛圍下於 0°C 攪拌 10 分鐘後，於 0°C 添加碘甲烷 (355 μ L、5.72 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 3 小時。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v) 精製，獲得標題目的化合物淡黃色固體 (1.31 g、收率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.23-1.10 (2H, m), 1.81-1.62 (4H, m), 2.09 (2H, d, $J = 10.6$ Hz), 2.29-2.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 6.95-6.86 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(8B) 反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-乙烯基苯基)環己烷羧醯胺

將 (8A) 製造之反式-N-(4-溴-3-甲基苯基)-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基環己烷羧醯胺 (709 mg、1.82 mmol)、乙酸鈣 (20.0 mg、0.0891 mmol)、2-環己基膦基-2',6'-二甲氧

基聯苯基 (74.0 mg、0.180 mmol)、碳酸鉀 (745 mg、5.39 mmol) 溶於二噁烷 (4 mL) 與水 (2 mL)，於室溫添加乙烯基硼酸頻哪醇酯 (416 mg、2.70 mmol)，於氮氣氛圍下於 100°C 攪拌 3 小時。於反應液中加水，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將得到之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v) 精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質 (548 mg、收率 82%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.23-1.10 (2H, m), 1.84-1.62 (4H, m), 2.09 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.32-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 11.3 Hz), 5.69 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.81-6.74 (2H, m), 7.01-6.88 (5H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(8C) 反式-4-(4-氟苯氧基)-N-(4-甲醯基-3-甲基苯基)-N-甲基環己烷羧醯胺

將 (8B) 製造之反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-乙烯基苯基)環己烷羧醯胺 (548 mg、1.49 mmol) 與 N-甲基咪啉-N-氧化物 (228 mg、1.95 mmol) 溶於四氫呋喃 (1.5 mL)、丙酮 (1.5 mL)、水 (1.5 mL)，於 0°C 添加四氧化鐵第三丁醇溶液 (0.15 mL、0.0120 mmol)。於室溫攪拌 3 小時後，於 0°C 添加過碘酸鈉 (640 mg、2.99 mmol)，於 0°C 攪拌 3 小時。

於反應液中添加飽和亞硫酸鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將

溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(394 mg、收率 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.25-1.11 (2H, m), 1.85-1.64 (4H, m), 2.16-2.07 (2H, m), 2.34-2.22 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.96-6.89 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 10.29 (1H, s).

(8D)(2S)-4-{4-[{[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-乙基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(8C)製造之反式-4-(4-氟苯氧基)-N-(4-甲醯基-3-甲基苄基)-N-甲基環己烷羧醯胺(55.0 mg、0.149 mmol)與(2S)-2-乙基哌啶-1-羧酸第三丁酯(39.0 mg、0.182 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)，於室溫添加乙酸(45.0 mg、0.749 mmol)後，於0℃添加三乙醯氧基硼氫化鈉(48 mg、0.226 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌2小時。

於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(70.0 mg、收率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.78 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.19-1.05 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.82-1.58 (6H, m), 2.16-2.02 (4H, m), 2.28-2.18 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.77-2.64 (2H, m), 3.08-2.96 (1H, m), 3.23 (3H, s),

3.48-3.35 (2H, m), 4.13-3.82 (3H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.98-6.88 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

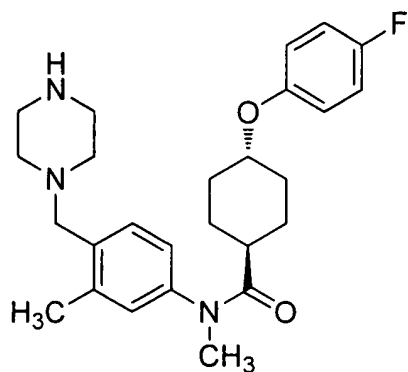
(8E) 反式 -4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-乙基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(8D)製造之(2S)-4-{4-[{[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羧基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-乙基哌啶-1-羧酸第三丁酯(70.0 mg、0.123 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(0.5 mL)，於室溫攪拌1小時。

於反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：80：20, v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(50.0 mg、收率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.20-1.07 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.84-1.61 (5H, m), 2.15-2.05 (3H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.63 (1H, m), 2.83-2.71 (2H, m), 2.90 (1H, td, $J = 11.5, 2.9$ Hz), 3.04-2.97 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.09-4.02 (1H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.97-6.89 (4H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.82$ Hz).

<實施例9>反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺



(9A) 4-{4-[{[反式-4-(4-氟苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(8C)製造之反式-4-(4-氟苯氧基)-N-(4-甲醯基-3-甲基苄基)-N-甲基環己烷羧醯胺(55.0 mg、0.149 mmol)與哌啶-1-羧酸第三丁酯(33.0 mg、0.177 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)，於室溫添加乙酸(45.0 mg、0.749 mmol)後，於0℃添加三乙醯氧基硼氫化鈉(48 mg、0.226 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌2小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(47.0 mg、收率58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.21-1.08 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.83-1.63 (4H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 2.30-2.19 (1H, m), 2.46-2.35 (7H, m), 3.23 (3H, s), 3.51-3.40 (6H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 6.81-6.74 (2H, m), 7.00-6.87 (4H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

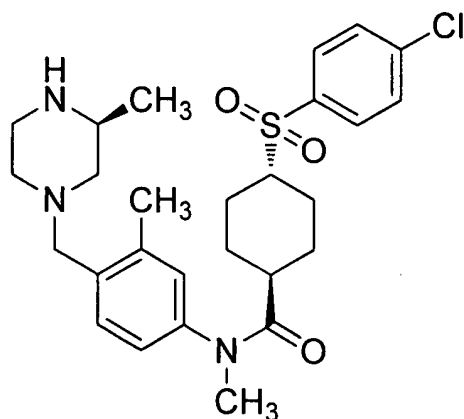
(9B) 反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苄基]環己烷羧醯胺

將 (9A) 製造之 4-{4-[{[反式-4-(4-氯苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯 (47.0 mg、0.0870 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL)，於室溫添加三氯乙酸 (0.5 mL)，於室溫攪拌 1 小時。

於反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：80：20, v/v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (35.0 mg、收率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.20-1.08 (2H, m), 1.82-1.61 (4H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.45 (4H, s), 2.91 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.46 (2H, s), 4.09-4.01 (1H, m), 6.80-6.74 (2H, m), 6.97-6.89 (4H, m), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

<實施例 10> 4-[(4-氯苯基)磺酰基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧酰胺



(10A) 反式-4-[(4-氯苯基)硫烷基]環己烷羧酸甲酯

於順式-4-羥基環己烷羧酸甲酯 (500 mg, 3.16 mmol)

之甲苯 (30 mL) 溶液中添加 4-氯苯硫醇 (457 mg、3.16 mmol)、氰基亞甲基三丁基磷烷 (915 mg、3.16 mmol)，於 100℃ 攪拌 2 小時。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-85：15、v/v) 精製，藉此獲得標題化合物油狀物質 (206 mg、收率：26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 7.33 (2H, dd, $J=6.1$, 2.0Hz), 7.26 (2H, dd, $J=6.3$, 3.2Hz), 3.66 (3H, s), 2.97 (1H, s), 2.29 (1H, s), 2.05 (4H, m), 1.52 (2H, m), 1.35 (2H, m).

(10B) 反式-4-[(4-氯苯基)磺醯基]環己烷羧酸甲酯

於 (10A) 合成之反式-4-[(4-氯苯基)硫烷基]環己烷羧酸甲酯 (206mg, 0.82mmol) 之二氯甲烷 (8mL) 溶液中，於 0℃ 於室溫添加間氯苯甲酸 (390mg、1.80mmol)，於同溫攪拌 1 小時。之後於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 1 次，將獲得之有機層以水及 10% 食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-80：20、v/v) 精製，藉此獲得標題化合物油狀物質 (229 mg、收率：99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 7.80 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 2.89 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.14 (4H, m), 1.46 (4H, m).

(10C) 反式-4-[(4-氯苯基)磺醯基]環己烷羧酸

於 (10B) 合成之反式-4-[(4-氯苯基)磺醯基]環己烷羧

酸甲酯 (209 mg、0.81 mmol) 之甲醇 (10 ml) 溶液中，於室溫添加 2N 氫氧化鈉 (0.5 ml、1 mmol)，於同溫攪拌小時。之後於反應液中添加 2N 鹽酸 (0.5 ml、1 mmol)，以乙酸乙酯萃取 1 次，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 10：90-0：100、v/v) 精製，藉此獲得標題化合物油狀物質 (180 mg、收率：73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.75 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.90 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 3.83 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 3.44 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.28 (9H, m).

(10D)(2S)-4-{4-[(4-氯苯基)磺醯基]環己基}羧基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸-第三丁酯

於習知化合物 (2S)-4-[(4-胺基-2-甲基苯基)甲基]-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (90.6 mg、0.30 mmol) 及 (10C) 合成之反式-4-[(4-氯苯基)磺醯基]環己烷羧酸 (100 mg、0.30 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (8 mL) 溶液中，於室溫添加 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基氯化咪唑水合物 (106 mg、0.36 mmol)，於同溫攪拌 20 小時。之後於反應液中加水，以乙酸乙酯萃取 1 次，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下

將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50、v/v)精製，藉此獲得標題化合物油狀物質(80.2 mg、收率：45%)。

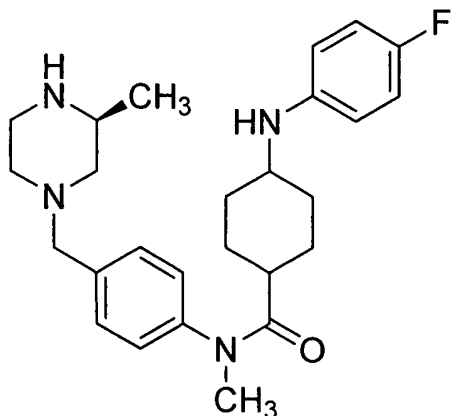
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 7.75 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.90 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 3.83 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 3.44 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.97 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.28 (9H, m).

(10E)4-[(4-氯苯基)磺醯基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

於(10D)合成之(2S)-4-{4-[(4-氯苯基)磺醯基]環己基}羧基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸-第三丁酯(80.2mg、0.13mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(10mL)，於室溫攪拌30分鐘。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-90：10、v/v)精製，藉此獲得標題化合物油狀物質(50.1mg、收率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 7.75 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.91 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.98 (4H, m), 2.76 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, m), 2.07 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.78 (3H, m), 1.54 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.05 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

<實施例 11> 4-[(4-氟苯基)胺基]-N-甲基-N-(4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(11A)(2S)-2-甲基-4-(4-{甲基-[(4-側氧基環己基)羧基]胺基}苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-側氧基環己烷羧酸 (90 mg、0.633 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，於 0 °C 添加草醯氯 (265 μ L、3.16 mmol)、觸媒量之二甲基甲醯胺，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓餾去而獲得之殘渣溶於二氯甲烷 (15 mL)，於 0 °C 添加習知化合物 (2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (100 mg、0.313 mmol) 與三乙胺 (130 μ L、0.939 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於反應液中，於室溫加水，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體物質 (44.5 mg、收率 32%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.94-2.08 (m, 5H), 2.18 (2H, d, $J=11.2\text{ Hz}$),

2.44(2H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 2.60-2.66(3H, m), 2.77(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 3.14(1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 3.27(3H, s), 3.47(1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 3.57(1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 3.83(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 4.22(1H, s), 7.18(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

(11B)(2S)-4-{4-[(4-{4-[(4-氟苯基)胺基]環己基}羰基)(甲基)胺基]苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(11A)製造之(2S)-2-甲基-4-(4-{甲基-[(4-側氧基環己基)羰基]胺基}苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(44 mg、0.10 mmol)、4-氟苯胺(0.010 ml、0.10 mmol)、乙酸(0.029 ml、0.50 mmol)溶於四氫呋喃(5.0 mL)，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(42 mg、0.20 mmol)，於 80°C 攪拌2小時。

於返回室溫之反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，並將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物黃色油狀物質(28.8 mg、收率 53%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.25(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.31-1.37(2H, m), 1.46(9H, s), 1.78-1.85(5H, m), 2.04-2.09(1H, m), 2.18(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 2.30(1H, m), 2.59(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 2.77(1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.10-3.15(2H, m), 3.24(3H, s), 3.45(2H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.55(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.83(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 4.22(1H, s), 6.51(2H, dd, $J=4.4, 9.3\text{Hz}$), 6.86(2H, dd, $J=8.8,$

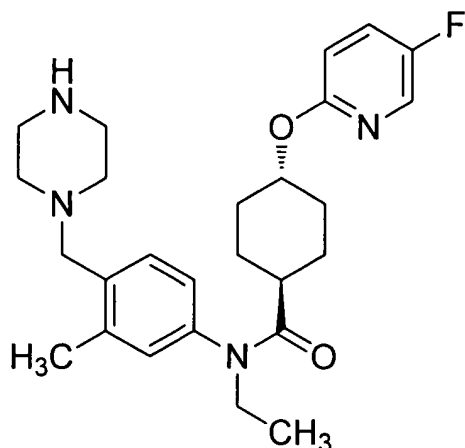
8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0 Hz).

(11C) 4-[(4-氟苯基)胺基]-N-甲基-N-(4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將 (11B) 製造之 (2S)-4-{4-[(4-氟苯基)胺基]環己基}羧基(甲基)胺基]苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (28.8 mg、0.053 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加甲苯 (10 mL) 後，將溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：80：20, v/v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體 (18.0 mg、收率 77%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.32-1.39 (2H, m), 1.48 (2H, d, J=11.3 Hz), 1.74-1.88 (6H, m), 2.31 (1H, m), 2.77 (2H, d, J=10.9 Hz), 2.95-2.99 (3H, m), 3.24 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.53 (2H, s), 6.51 (2H, dd, J=4.3, 9.0 Hz), 6.86 (2H, dd, J=8.6, 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.3 Hz).

<實施例 12> 反式-N-乙基-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺



(12A) 4-(4-{{(反式-4-羥基環己基)羰基}胺基}-2-甲基苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(4-胺基-2-甲基苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.00 g、3.27 mmol)、4-羥基環己烷羧酸 (1.42 g、9.85 mmol)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物 (2.74 g、約 9.9 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (35 mL)，於室溫攪拌 12 小時。

於反應液中於室溫加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體 (1.04 g、收率 74%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.34 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.67 (2H, m), 2.01 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 2.11 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 2.14-2.19 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.35 (4H, m), 3.38 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.64-3.69 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s).

(12B) 4-{{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基)羰基]胺基}-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(12A)製造之4-(4-{[(反式-4-羥基環己基)羰基]胺基}-2-甲基苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(950 mg、2.20 mmol)溶於二甲基甲醯胺(30 mL)，添加氫化鈉(63%、100 mg、2.64 mmol)。於室溫攪拌30分鐘後，添加2,5-二氟吡啶(320mg、2.78 mmol)，於氮氣氛圍下於100℃攪拌3小時。於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(514 mg、收率44%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.42-1.51(2H, m), 1.46(9H, s), 1.80(2H, m), 2.04-2.08(2H, m), 2.24-2.31(3H, m), 2.33(3H, s), 2.35(4H, m), 3.38(4H, m), 3.40(2H, s), 4.92-4.97(1H, m), 6.65(1H, dd, $J=3.6$, 9.0Hz), 7.17(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29-7.34(2H, m), 7.39(1H, s), 7.46(1H, s), 7.97(1H, d, $J=3.6$ Hz).

(12C)4-{4-[乙基({反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(12B)製造之4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(48 mg、0.0911 mmol)溶於二甲基甲醯胺(10 mL)，添加氫化鈉(63%、10 mg、0.182 mmol)。於氮氣氛圍下於室溫攪拌30分鐘後，於室溫添加碘乙烷(15 μL 、0.182 mmol)，於氮氣氛圍下於100℃攪拌30分鐘。於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽

和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-75 : 25, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(50 mg、收率100%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.13(1H, m), 1.28(1H, m), 1.47(9H, s), 1.73-1.77(4H, m), 2.08-2.16(3H, m), 2.38(3H, s), 2.42(4H, m), 3.44(4H, m), 3.48(2H, s), 3.71(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.83-4.90(1H, m), 6.56(1H, dd, $J=3.5, 9.0\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.94(1H, s), 7.24-7.28(1H, m), 7.32(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$).

(12D)反式-N-乙基-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基)苄基]環己烷羧酰胺

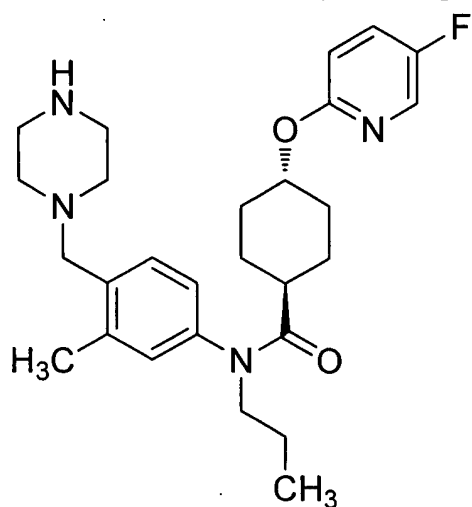
將(12C)製造之4-{4-[乙基({反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(50 mg、0.0901 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中，添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100 : 0 : 0-0 : 100 : 0-0 : 90 : 10, v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色非晶質狀物質(40 mg、收率98%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

1.13(1H, m), 1.72-1.76(5H, m), 2.09-2.12(3H, m), 2.37(3H, s), 2.68(4H, m), 3.12(4H, m), 3.54(2H, s), 3.71(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.82-4.89(1H, m), 6.56(1H, dd, $J=3.5, 9.0\text{Hz}$), 6.91-6.95(2H, m), 7.22-7.34(2H, m), 7.94(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

<實施例 13> 反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-N-丙基環己烷羧醯胺



(13A) 4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)(丙基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(12B)製造之4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg、0.190 mmol)溶於二甲基甲醯胺(10 mL)，添加氫化鈉(63%、15 mg、0.379 mmol)。於氮氣氛圍下於室溫攪拌30分鐘後，於室溫添加1-碘丙烷(37 μ L、0.379 mmol)，於氮氣氛圍下於100 $^{\circ}$ C攪拌2小時。於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100

: 0-70 : 30, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (100 mg、收率 93%)。

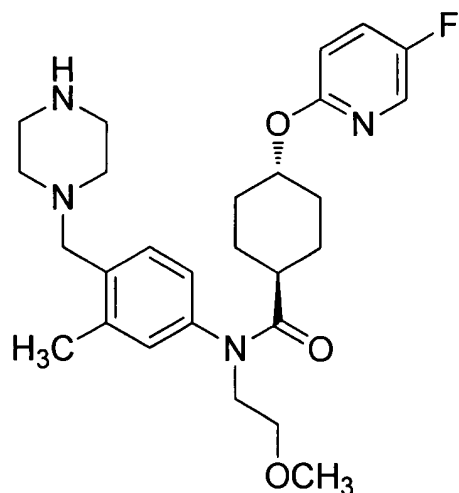
MS(ESI)m/z: 569 (M+H)⁺.

(13B)反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]-N-丙基環己烷羧醯胺

將(13A)製造之4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羧基)(丙基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg、0.176 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌2小時。於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於溶劑減壓餾去而得到之殘渣中，添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10, v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色非晶質狀物質(58 mg、收率 70%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) :δ0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.09-1.16(2H, m), 1.46-1.55(2H, m), 1.73-1.77(4H, m), 2.09-2.17(3H, m), 2.37(3H, s), 2.45(4H, m), 2.90(4H, m), 3.46(2H, s), 3.61(2H, t, J=7.4Hz), 4.82-4.90(1H, m), 6.55(1H, dd, J=3.5, 9.0), 6.92(1H, d, J=7.0Hz), 6.93(1H, s), 7.24-7.28(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

<實施例 14>反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺



(14A) 4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)(2-甲氧基乙基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 (12B) 製造之 4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基}羰基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯 (78 mg、0.148 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (10 mL)，添加氫化鈉 (63%、12 mg、0.296 mmol)。於氮氣氛圍下於室溫攪拌 30 分鐘後，於室溫添加 2-溴乙基甲醚 (28 μ L、0.296 mmol)，於氮氣氛圍下於 60 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (60 mg、收率 69%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.06-1.16 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.75-1.77 (4H, m), 2.10-2.21 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.44 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$),

4.84-4.89(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.97(1H, d, J=7.5Hz), 6.99(1H, s), 7.18-7.25(1H, m), 7.30(1H, d, J=7.5Hz), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

(14B)反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺

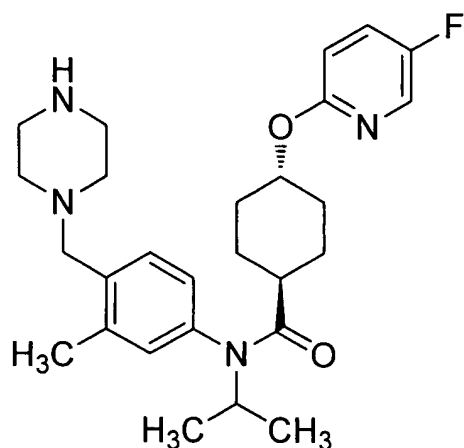
將(14A)製造之4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基)羰基](2-甲氧基乙基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(60 mg、0.103 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌2小時。

於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10, v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色非晶質狀物質(41 mg、收率82%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz):δ1.07-1.17(2H, m), 1.71-1.77(4H, m), 2.08-2.12(2H, m), 2.16-2.23(1H, m), 2.37(3H, s), 2.45(4H, m), 2.90(4H, m), 3.31(3H, s), 3.45(2H, s), 3.50(2H, t, J=5.9Hz), 3.84(2H, t, J=5.9Hz), 4.82-4.90(1H, m), 6.56(1H, dd, J=3.5, 9.0Hz), 6.97(1H, d, J=7.4Hz), 6.98(1H, s), 7.24-7.29(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.4Hz), 7.94(1H, d, J=3.1Hz).

<實施例 15>反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-異丙基

-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苄基]環己烷羧醯胺



(15A) 4-[4-(異丙胺基)-2-甲基苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(4-胺基-2-甲基苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (150 g、0.491 mmol)、2-甲氧基丙烯 (0.070 mL、0.735 mmol)、乙酸 (0.042 mL、0.735 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉 (155 mg、0.735 mmol) 溶於 1,2-二氯乙烷 (35 mL)，於室溫攪拌 12 小時。

於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-85：15, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (187 mg、收率 100%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.20 (6H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (4H, m), 3.34 (2H, s), 3.38 (4H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 6.37 (1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{ Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

(15B) 反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己烷羧酸第三丁酯

將反式-4-羥基環己烷羧酸(1.51 g、0.0104 mol)、N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基縮醛(4.99 mL、0.0208 mmol)溶於甲苯(50 mL)，於氮氣氛圍下於80℃攪拌6小時。於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得反式-4-環己烷羧酸第三丁酯(0.960 g、收率 46%)無色油狀物質。

將獲得之反式-4-環己烷羧酸第三丁酯(760 mg、3.79 mmol)溶於二甲基甲醯胺(50 mL)，添加氫化鈉(63%、290 mg、7.58 mmol)，於室溫攪拌30分鐘。於反應液中添加2,5-二氟吡啶(440 mg、3.79 mmol)，於100℃攪拌2小時。於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去，而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-95：5，v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(511 mg、收率45%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.44(9H, s), 1.60(2H, m), 1.64-1.75(1H, m), 1.87-1.99(1H, m), 2.03(2H, dd, $J=2.5$, 12.7Hz), 2.16-2.26(3H, m), 4.87-4.93(1H, m), 6.64(1H, dd, $J=3.9$, 9.3Hz), 7.29-7.33(1H, m), 7.96(1H, d, $J=3.9$ Hz).

(15C) 4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基]羧基}(異丙基)胺基]-2-甲基苄基}吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 (15B) 製造之反式 -4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己烷羧酸第三丁酯 (511 mg、1.73 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，於 0℃ 添加三氟乙酸 (2 mL)，於氮氣氛圍下攪拌 2 小時。於反應液中添加甲苯 (10 mL) 後，將溶劑減壓餾去、乾燥，獲得反式 -4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己烷羧酸無色油狀物質 (310 mg、收率 74%)。將獲得之反式 -4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己烷羧酸 (310 mg、0.892 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，於 0℃ 添加草醯氯 (235 μ L、2.68 mmol)、觸媒量之二甲基甲醯胺，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓餾去而將獲得之殘渣溶於二氯甲烷 (15 mL)，於 0℃ 添加 (5A) 製造之 4-[4-(異丙胺基)-2-甲基苄基]哌咩-1-羧酸第三丁酯 (113 mg、0.325 mmol) 與三乙胺 (125 μ L、0.892 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。

於反應液中於室溫加水，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (130 mg、收率 69%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.03 (6H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.08 (1H, m), 1.20-1.24 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.73 (3H, m), 1.92-2.01 (3H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.50 (2H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 4.82-4.89 (1H, m), 4.94-5.01 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=3.5$,

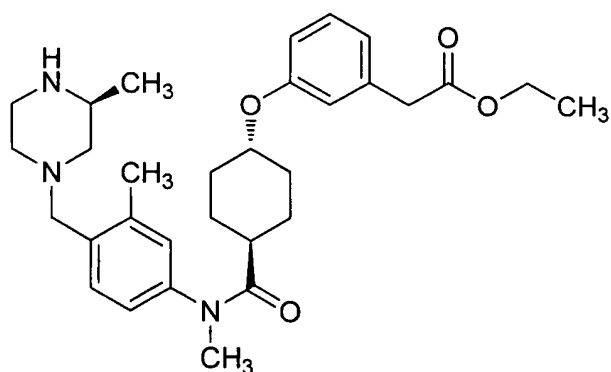
9.0 Hz), 6.88(2H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.32(1H, d, J=8.6 Hz), 7.94(1H, d, J=3.2 Hz).

(15D) 反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-(異丙基)-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺

將(15C)製造之4-{4-[(反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]環己基)羰基](異丙基)胺基]-2-甲基苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(130 mg、0.229 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，於0°C添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下攪拌2小時。於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中，添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(101 mg、收率93%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.03(6H, d, J=4.7 Hz), 1.09(1H, m), 1.20-1.22(1H, m), 1.45(1H, d, J=10.2 Hz), 1.73(3H, m), 1.93-2.02(2H, m), 2.07-2.10(1H, m), 2.38(3H, s), 2.45(4H, m), 2.91(4H, m), 3.48(2H, d, J=8.6 Hz), 4.82-4.89(1H, m), 4.94-5.01(1H, m), 6.55(1H, dd, J=3.9, 9.4 Hz), 6.88(2H, m), 7.23-7.31(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.6 Hz), 7.94(1H, d, J=3.2 Hz).

<實施例 16>[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸乙酯 及其鹽酸鹽



(16A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-乙氧基-2-氧乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(2A)製造之(2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.48 g、9.76 mmol)溶於甲苯(50 mL)，於室溫添加3-羥基苯基乙酸乙酯(1.76 g、9.76 mmol)與氰基亞甲基三丁基磷烷(3.92 mL、14.6 mmol)，加熱回流並攪拌1個半小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(2.13 g、收率35%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.06-1.23(2H, m), 1.23(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.25(3H, 7, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.63-1.84(4H, m), 2.04 (1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.17-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.74 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.09 (1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.54(2H, s), 3.82(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.11-4.27(2H, m), 6.70-6.79(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.92-6.99(2H, m), 7.18(1H, t,

$J=7.8\text{Hz}$), $7.32(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz})$.

(16B)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸乙酯

將(16A)製造之(2S)-4-{4-[({反式-4-[3-(2-乙氧基-2-氧乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.06 g、1.71 mmol)溶於二氯甲烷(8 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於室溫攪拌1小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣，以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(696 mg、收率78%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.08-1.21(2H, m), 1.25(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54-1.84(6H, m), 2.01-2.17(3H, m), 2.26(1H, m), 2.38(3H, s), 2.70-2.81(2H, m), 2.82-3.02(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.54(2H, s), 4.09-4.22(3H, m), 6.70-6.79(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.92-6.99(2H, m), 7.18(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z: 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

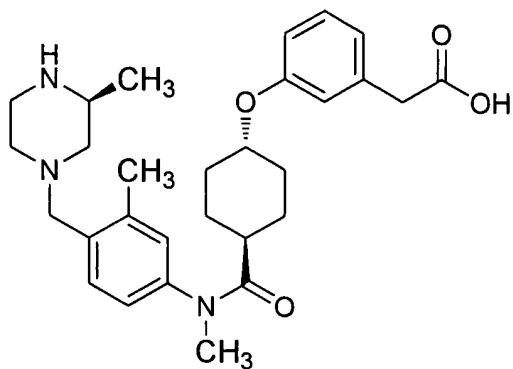
(16C)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸乙酯鹽酸鹽

將(16B)製造之[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})胺甲鹽基]環己基

}氧基)苯基]乙酸乙酯(631 mg、1.21 mmol)溶於二噁烷(4 mL)與水(1 mL)，於室溫添加2N鹽酸(605 μ L、1.21 mmol)，於-78 $^{\circ}$ C使凍結。將其以冷凍乾燥機冷凍乾燥，而獲得標題目的化合物白色固體(623 mg、收率92%)。

MS(ESI)*m/z*: 522 (M+H)⁺.

<實施例 17>[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸及其鹽酸鹽



(17A)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌
啉-1-基]甲基}苯基)胺甲酰基]環己基}氧基)苯基]乙酸

將(16A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-乙氧基-2-氧乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌咍-1-羧酸第三丁酯(1.06 g、1.71 mmol)溶於乙醇(20 mL)，於室溫添加2N氫氧化鈉水溶液(4.3 mL、8.6 mmol)，於60 °C攪拌1個半小時。將反應溶液之4/5減壓餾去，於獲得之溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物溶於4N鹽酸二噁烷溶液(40 mL)，於室溫攪拌整夜。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以 ODS 矽膠

層析(水：甲醇＝100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物白色非晶質狀物質(790 mg、收率94%)。

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 0.99-1.12(2H, m), 1.31(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.59-1.73(2H, m), 1.73-1.83(2H, m), 2.04-2.15(2H, m), 2.22-2.35(2H, m), 2.44(3H, s), 2.49(1H, m), 3.02(2H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 3.17(1H, m), 3.21(3H, s), 3.32-3.44(2H, m), 3.53(2H, s), 3.69(2H, s), 4.19(1H, m), 6.71-6.86(3H, m), 7.08-7.22(3H, m), 7.42(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

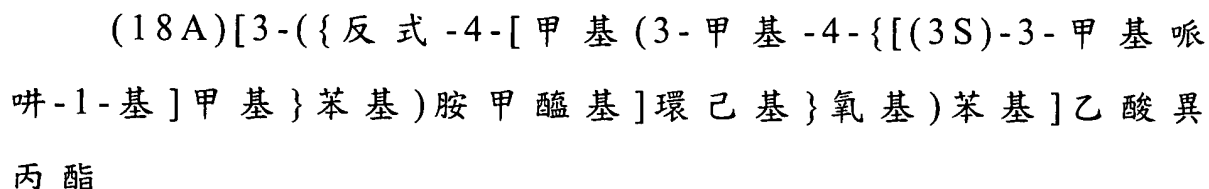
MS(ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(17B)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸鹽

將(17A)製造之[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸(680 mg、1.38 mmol)溶於二噁烷(3 mL)與水(3 mL)，於室溫添加2N鹽酸(689 μL 、1.38 mmol)，於-78 $^{\circ}\text{C}$ 使凍結。將其以冷凍乾燥機冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(728 mg、收率100%)。

MS(ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例18>[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸異丙酯



於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物溶於異丙醇(4mL)，於室溫添加 2N鹽酸(1mL)，加熱回流並攪拌3小時。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以NH矽膠層析(甲醇：二氯甲烷=0：100-5：95, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(57.0mg、收率44%)。

- 97 -

3.45(2H, s), 3.51(2H, s), 4.17(1H, m), 5.00 (1H, m), 6.69-6.79(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz).

MS(ESI)m/z: 536 (M+H)⁺.

<實施例 19>反式-4-(4-氯苯氧基)-N-甲基-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz):δ1.10-1.20(2H, m), 1.64-1.77(3H, m), 2.08(2H, d, J=9.4Hz), 2.23-2.29(2H, m), 2.38(3H, s), 2.45(4H, m), 2.91(4H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 4.10-4.14(1H, m), 6.76(2H, d, J=9.0Hz), 6.94(1H, d, J=7.9Hz), 6.95(1H, s), 7.18(2H, d, J=9.0Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz).

<實施例 20>反式-4-(4-氰基苯氧基)-N-甲基-N-[3-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)苯基]環己烷羧醯胺

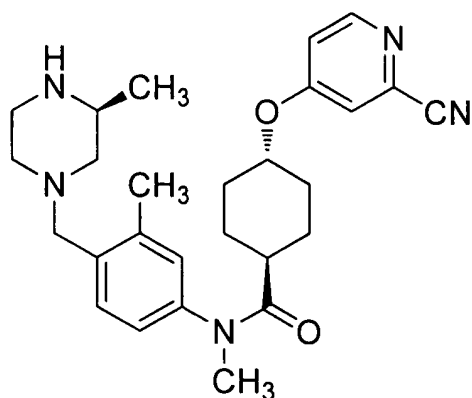
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz):δ1.16-1.24(2H, m), 1.68-1.90(4H, m), 2.10(2H, d, J=10.2Hz), 2.25-2.33(1H, s), 2.38(3H, s), 2.45(4H, m), 2.90(4H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 4.22-4.27(1H, m), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 6.95(1H, s), 7.34(1H, d, J=7.3Hz), 7.53(1H, d, J=8.7Hz).

<實施例 21>2-甲基-2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]丙酸

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz):δ7.28-7.25 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.07-7.04 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8 Hz), 6.77

(1H, s), 6.74-6.72 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.67-3.61 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.25 (3H, s), 2.45-2.42 (4H, m), 2.16-2.04 (4H, m), 1.61-1.58 (7H, m), 1.54 (6H, s), 1.25 (3H, s).

<實施例 22> 反式-4-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(22A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(4A)製造之(2S)-4-(4-{[(反式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg、0.21 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)，於0℃添加氫化鈉(63%、16 mg、0.42 mmol)，攪拌20分鐘後添加2-氰基-4-硝基吡啶(97 mg、0.65 mmol)並攪拌1.5小時。

冷卻至0℃後，於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以10%食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲

得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(100 mg、收率 82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28-1.20(5H, m), 1.47(9H, s), 1.86-1.72(4H, m), 2.14-2.00(3H, m), 2.30-2.20(2H, m), 2.40(3H, s), 2.63-2.58(1H, m), 2.76-2.71(1H, m), 3.13-3.04(1H, m), 3.25(3H, s), 3.44(2H, s), 3.86-3.79(1H, m), 4.34-4.19(2H, m), 6.91(1H, dd, $J=5.8\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.99-6.95(2H, m), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$).

(22B) 反式 -4-[(2-氟基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(22A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[(2-氟基吡啶-4-基)氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg、0.178 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(0.5 mL)，於室溫攪拌1小時。

於反應溶液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加乙酸乙酯後，將有機層以2N氫氧化鈉水溶液、及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物固體(75 mg、收率 91%)。

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 1.03(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.09-1.19(2H, m), 1.65-1.86(5H, m), 2.05-2.15(3H, m), 2.26-2.34(1H, m), 2.42(3H, s), 2.73-2.85(4H, m), 2.90-2.94(1H, m), 3.22(3H, s), 3.52(2H, s), 4.44-4.52(1H, m), 7.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13(1H, s), 7.17(1H, dd, $J=6.1\text{Hz}$, 2.8Hz), 7.39(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

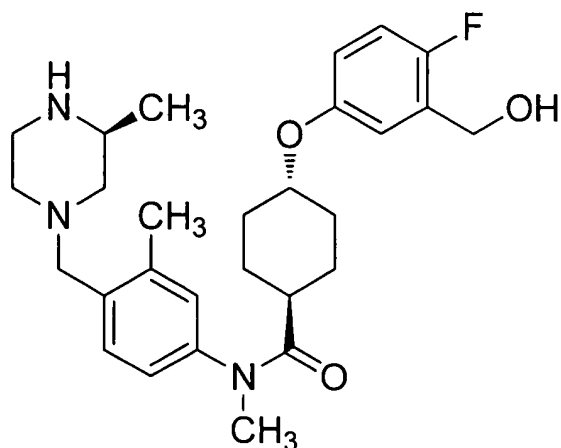
MS(FAB)m/z: 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(22C) 反式-4-[(2-氟基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(22B)製造之反式-4-[(2-氟基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(390 mg、0.85 mmol)溶於二噁烷(5 mL)與水(20 mL)，於室溫添加1N鹽酸(850 μL 、0.85 mmol)，於 -78°C 使凍結。將其以冷凍乾燥機冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(414 mg、收率99%)。

MS(ESI)m/z: 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例23>反式-4-[4-氟-3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(23A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[4-氟-3-(甲氧基羰基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(2A)製造之(2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.60 g、3.49 mmol)溶於甲苯(50 mL)，於室溫添加2-氟-5-羥基苯甲酸甲酯(592 mg、3.49 mmol)與氰基亞甲基三丁基磷烷(1.68 mL、6.28 mmol)，加熱回流並攪拌5小時。

將反應溶液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物褐色油狀物質(829 mg、收率39%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.06-1.26(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.49-1.84(4H, m), 1.98-2.31(5H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, m), 2.73(1H, m), 3.08(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.78-3.86(1H, m), 3.90(3H, s), 4.13(1H, m), 4.22(1H, m), 6.92-7.06(4H, m), 7.29-7.38(2H, m).

(23B)(2S)-4-{4-[(反式-4-[4-氟-3-(羥基甲基)苯氧基]

基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌
 啉-1-羧酸第三丁酯

將(23A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[4-氟-3-(甲氧基羰基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啉-1-羧酸第三丁酯(414 mg、0.678 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，於0℃添加氫化鋰鋁(77.2 mg、2.03 mmol)，於0℃攪拌15分鐘。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(310 mg、收率78%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.60-1.82(4H, m), 1.97-2.17(3H, m), 2.17-2.27(2H, m), 2.39(3H, s), 2.59(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.08(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 4.08(1H, m), 4.22(1H, m), 4.70(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.71(1H, m), 6.86-6.99(4H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(23C)反式-4-[4-氟-3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啉-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(23B)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[4-氟-3-(羥基甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲

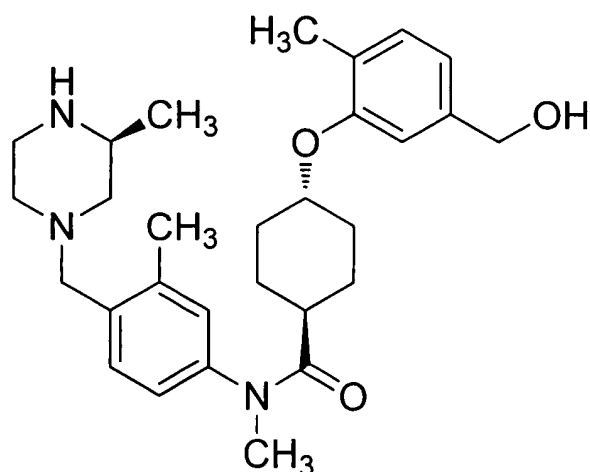
基哌啶-1-羧酸第三丁酯(310 mg、0.532 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於室溫攪拌1小時。

將反應溶液之溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(252 mg、收率98%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.07-1.20(2H, m), 1.51-1.82(5H, m), 2.01-2.13(3H, m), 2.25(1H, m), 2.37(3H, s), 2.69-2.79(2H, m), 2.80-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.09(1H, m), 4.69(2H, s), 6.71(1H, m), 6.87-6.98(4H, m), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 24> 反式-4-[5-(羥基甲基)-2-甲基苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(24A) 5-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-甲基苯酚

將習知化合物 5-(羥基甲基)-2-甲基苯酚 (300 mg、2.17 mmol)、咪唑 (295 mg、4.34 mmol)、第三丁基二甲基矽基氯 (490 mg、3.25 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL)，於 0℃ 攪拌 1 小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體 (110 mg、收率 20%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.23 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(24B)(2S)-4-{4-[(反式-4-[5-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-甲基苯氧基]環己基1}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 (24A) 製造之 5-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-甲基苯酚 (110 mg、0.44 mmol)、(2A) 製造之 (2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (211 mg、0.46 mmol) 溶於甲苯 (5 mL)，於 100℃ 攪拌 15 分鐘。於反應溶液中滴加氰基亞甲基三丁基磷烷 (181 μL 、0.69 mmol)，加熱回流 4 小時。返回室溫後，將溶劑減壓餾去，並將獲得之殘渣以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-80：20, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (72 mg、收率 22%)。

MS(ESI)m/z: 695 (M+H)⁺.

(24C) 反式-4-[5-(羥基甲基)-2-甲基苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

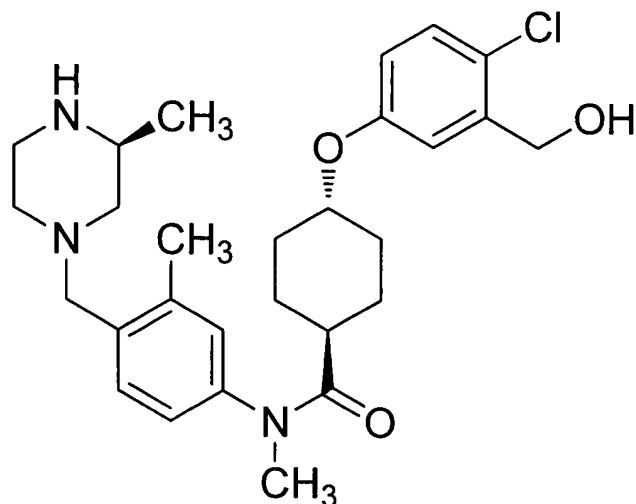
將(24B)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[5-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-2-甲基苯氧基]環己基1}羧基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(72 mg、0.104 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

於反應溶液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中，添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(30.1 mg、收率60%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.14-1.23(2H, m), 1.65-1.80(6H, m), 2.11(3H, s), 2.19-2.31(4H, m), 2.38(3H, s), 2.76(2H, d, J=11Hz), 2.88-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.11-4.19(1H, m), 4.62(2H, s), 6.82(1H, d, J=7.5Hz), 6.85(1H, s), 6.94-6.96(2H, m), 7.07(1H, d, J=7.4Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz).

MS(ESI)m/z: 480 (M+H)⁺.

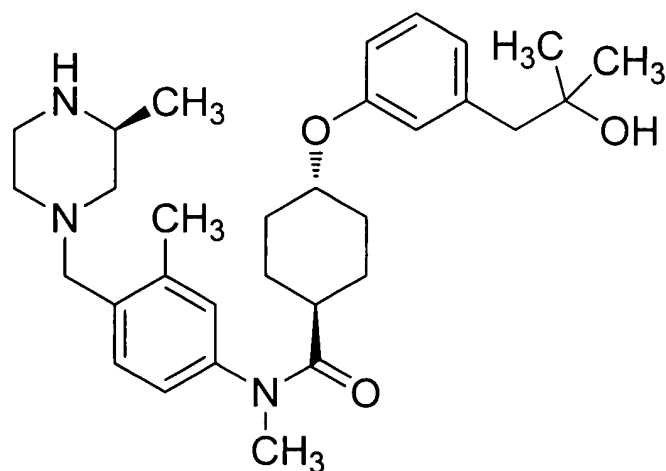
<實施例 25> 反式-4-[4-氯-3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.26(2H, m), 1.54(2H, m), 1.78(3H, m), 1.96(2H, m), 2.07(1H, m), 2.20(3H, m), 2.37(3H, s), 2.76(2H, m), 2.98(4H, m), 3.19(3H, s), 3.46(3H, s), 6.91(2H, m), 7.34(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z: 500($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 26> 反式-4-[3-(2-羥基-2-甲基丙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(26A) 反式-4-[3-(2-側氧基丙基)苯氧基]環己烷羧酸

將習知化合物 1-(3-羥苯基)丙酮 (1.30 g、8.66 mmol) 與習知化合物 順式-4-羥基環己烷羧酸乙酯 (2.24 g、13.0 mmol) 溶於四氫呋喃 (50 mL)，於 0℃ 添加偶氮二羧酸二第三丁酯 (3.39 g、14.7 mmol) 與三苯基膦 (3.86 g、14.7 mmol)，於室溫攪拌整夜。

將反應溶液之溶劑減壓餾去並加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-75：25, v/v) 精製，獲得粗產物 (2.63 g)。

將獲得之粗產物 (2.63 g) 溶於乙醇 (50 mL)，於室溫添加 2N 氫氧化鈉水溶液 (8.7 mL)，於 60℃ 攪拌 1 小時。

於反應液中添加 2N 鹽酸使成酸性 (pH=2)，以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 75：25-0：100, v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體 (0.38 g、收率 16%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.46-1.67 (4H, m),

2.11-2.21(4H, m), 2.16(3H, s), 2.42(1H, m), 3.65(2H, s), 4.21(1H, m) 6.74(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.77-6.82(2H, m), 7.23(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

(26B)(2S)-2-甲基-4-{2-甲基-4-[甲基({反式-4-[3-(2-側氧基丙基)苯氧基]環己基}羰基)胺基]苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(26A)製造之反式-4-[3-(2-側氧基丙基)苯氧基]環己烷羧酸(380 mg、1.38 mmol)溶於二氯甲烷(8 mL)，於室溫添加二甲基甲醯胺(2 μL 、0.03 mmol)與草醯氯(240 μL 、2.75 mmol)，於室溫攪拌2小時。將反應溶液之溶劑減壓餾去而獲得醯氯粗產物。

將習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸-第三丁酯(459 mg、1.38 mmol)溶於二氯甲烷(8 mL)，於0℃添加三乙胺(383 μL 、2.75 mmol)及先前製備的醯氯的二氯甲烷溶液(2 mL)，於0℃攪拌1.5小時。

於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(567 mg、收率70%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.22(2H, m), 1.23(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.65-1.80(4H, m), 2.03 (1H, m), 2.08-2.15(2H, m), 2.13(3H, s), 2.20-2.26(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$),

2.74 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.09 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.62(2H, s), 3.83(1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 4.17(1H, m), 4.22(1H, m), 6.67(1H, m), 6.73-6.76(2H, m), 6.93-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(26C)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-羥基-2-甲基丙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(26B)製造之(2S)-2-甲基-4-{2-甲基-4-[甲基({反式-4-[3-(2-側氧基丙基)苯氧基]環己基}羰基)胺基]苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(110 mg、0.19 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)，於 0°C 添加溴化甲基鎂之四氫呋喃溶液(1.10 M、340 μL 、0.37 mmol)，於室溫攪拌2小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=67：33-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(100 mg、收率86%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.22(2H, m), 1.21(6H, s), 1.23(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.67-1.80(4H, m), 2.03 (1H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.20-2.25(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 2.70(2H, s), 2.74(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.08 (1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=12.9\text{Hz}$), 4.17(1H, m), 4.22(1H, m), 6.69(1H, m), 6.72-6.77(2H, m), 6.93-6.96(2H, m),

7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.31(1H, d, J=7.8Hz).

(26D)反式-4-[3-(2-羥基-2-甲基丙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(26C)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-羥基-2-甲基丙基)苯氧基]環己基)羰基](甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg、0.16 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(190 μ L)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以NH矽膠層析(二氯甲烷：甲醇=100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(78.2 mg、收率94%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, J=7.0), 1.10-1.24(2H, m), 1.21 (6H, s), 1.67-1.80(5H, m), 2.03-2.13(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70(2H, s), 2.73-2.78(2H, m), 2.85-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.17(1H, m), 6.69(1H, m), 6.72-6.77(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI)m/z: 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例27>反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

7.68(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.23(1H, s).

(27B)3-(乙氧基甲基)苯胺

將(27A)製造之1-(乙氧基甲基)-3-硝基苯(1.80 g、9.14 mmol)溶於甲醇(70 mL)，添加氯化銨(1.53 g、45.7 mmol)之水溶液(25 mL)、鐵粉(1.53 g、27.42 mmol)，於氮氣氛圍下、90℃攪拌3.5小時。

將回溫到室溫之反應溶液以矽藻土過濾，將溶劑減壓餾去，加水並將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-75：25, v/v)精製，獲得標題目的化合物黃色油狀物質(1.40 g、收率92%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.24(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.53(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60-3.70(2H, brs), 4.43(2H, s), 6.51(1H, dd, $J=2.4, 7.8\text{Hz}$), 6.69-6.74(2H, m), 7.12(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

(27C)反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}環己烷羧酸乙酯

將(27B)製造之3-(乙氧基甲基)苯胺(1.39 g、8.31 mmol)、4-環己酮羧酸乙酯(1.41 g、8.31 mmol)、乙酸(4.8 mL、83.1 mmol)溶於四氫呋喃(40 mL)，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.52 g、16.62 mmol)，並於室溫攪拌5小時。

於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，並將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽

膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-80：20, v/v)精製，獲得標題目的化合物黃色油狀物質(807 mg、收率32%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09-1.20(2H, m), 1.24(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.51-1.65(2H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.16-2.24(2H, m), 2.29(1H, tt, $J=3.6, 12.1\text{Hz}$), 3.27(1H, tt, $J=3.8, 11.2\text{Hz}$), 3.53(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.42(2H, s), 6.50(1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

(27D)反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}環己烷羧酸

將(27C)製造之反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}環己烷羧酸乙酯(800 mg、2.62 mmol)溶於乙醇(15 mL)，於室溫添加5N氫氧化鈉水溶液(5 mL)，於室溫攪拌45分鐘。

於反應液中添加2N鹽酸中和後，加水並將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，並將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 2：1-1：2, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(727 mg、收率100%)。

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 1.14-1.26(2H, m), 1.20(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.48-1.61(2H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.08-2.17(2H, m), 2.27(1H, tt, $J=3.6, 12.1\text{Hz}$), 3.23(1H, tt, $J=3.8, 11.2\text{Hz}$), 3.53(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$),

4.40(2H, s), 6.55-6.61(2H, m), 6.63-6.66(1H, m), 7.07(1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).

(27E)(2S)-4-(4-{[(反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(27D)製造之反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}環己烷羧酸(400 mg、1.44 mmol)、習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸-第三丁酯(481 mg、1.44 mmol)溶於乙醇(5 mL)，添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(796 mg、約2.9 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌26小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=90：10-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(482 mg、收率56%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz})$: δ 0.78-0.91(2H, m), 1.22(3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.23(3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.46(9H, s), 1.69-1.79(4H, m), 1.98-2.13(3H, m), 2.21(1H, dd, $J=3.3, 11.2\text{ Hz}$), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 3.03-3.12(1H, m), 3.19-3.29(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.51(2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.70-3.75(1H, m), 3.78-3.88(2H, m), 4.17-4.26(1H, brs), 4.40(2H, s), 6.45(1H, dd, $J=1.6, 8.6\text{ Hz}$), 6.52(1H, s), 6.62(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.10(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$),

7.30(1H, d, J=7.8Hz).

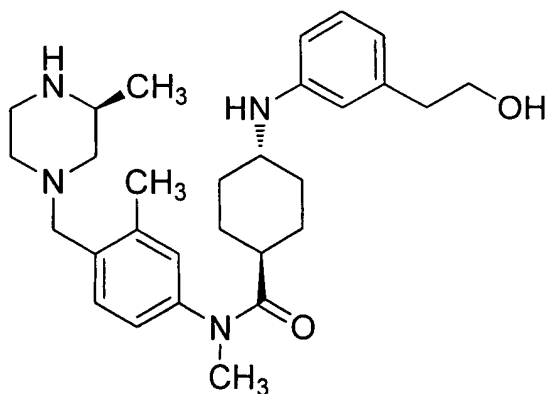
(27F) 反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(27E)製造之(2S)-4-(4-{[(反式-4-{[3-(乙氧基甲基)苯基]胺基}環己基)羧基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(170 mg、0.287 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌30分鐘。

將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(72.9 mg、收率52%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ0.78-0.91(2H, m), 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.80(5H, m), 2.01-2.14(3H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.82-3.03(3H, m), 3.23(3H, s), 3.19-3.29(1H, m), 3.45(2H, s), 3.51(2H, q, J=6.8Hz), 4.40(2H, s), 6.45(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.52(1H, s), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.10(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz).

<實施例28> 反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(28A)2-(3-氨基苯基)乙醇

將 3-硝基苯乙醇 (5.80 g、34.7 mmol) 溶於乙醇 (80 mL)，添加 10% 鈀碳 (0.90 g)，於氫氣氛圍下於室溫攪拌 1.5 小時。

將反應溶液進行矽藻土過濾，將溶劑減壓餾去而得到之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80：20-40：60, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色固體(4.65 g、收率 98%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.77(2H, t, J=6.5 Hz), 3.45-3.78(2H, brs), 3.82(2H, t, J=6.5 Hz), 6.53-6.58(2H, m), 6.62(1H, d, J=7.4 Hz), 7.06-7.13(1H, m).

(28B)反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己烷羧酸甲酯

將 (28A) 製造之 2-(3-胺基苯基)乙醇 (4.45 g、32.4 mmol)、4-環己酮羧酸乙酯 (5.52 g、32.4 mmol)、乙酸 (18.5 mL、324 mmol) 溶於四氫呋喃 (100 mL)，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (13.8 g、64.9 mmol)，於室溫攪拌 4 小時。

於反應液中加水、將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，並

將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 70：30-45：55, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(1.93 g、收率19%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09-1.21(2H, m), 1.26(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.51-1.65(2H, m), 2.01-2.10(2H, m), 2.16-2.24(2H, m), 2.29(1H, tt, $J=3.6, 12.1\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.25(1H, tt, $J=3.6, 11.2\text{Hz}$), 3.40-3.59(1H, brs), 3.84(2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 4.14(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.41-6.49(2H, m), 6.55(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.11(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

(28C)反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己烷羧酸

將(28B)製造之反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己烷羧酸甲酯(1.91 g、6.25 mmol)溶於乙醇(10 mL)、四氫呋喃(10 mL)，於室溫添加5N氫氧化鈉水溶液(10 mL)，於80°C攪拌1小時。

於反應溶液中添加2N鹽酸使中和後，加水並將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，並將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 50：50-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡黃色油狀物質(1.48 g、收率90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11-1.23(2H, m), 1.55-1.67(2H, m), 2.06-2.15(2H, m), 2.17-2.27(2H, m), 2.35(1H, tt, $J=3.5, 12.1\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$),

3.26(1H, tt, J=3.9, 11.0Hz), 3.84(2H, t, J=6.5Hz), 6.43-6.49(2H, m), 6.55(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, t, J=7.6Hz).

(28D)(2S)-4-(4-{[(反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(28C)製造之反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己烷羧酸(1.47 g, 5.58 mmol)、習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.86 g、5.58 mmol)溶於乙醇(20 mL)，添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑水合物(3.09 g、約11 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌17小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=75：25-25：75-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(2.09 g、收率65%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.78-0.91(2H, m), 1.22(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.61-1.80(4H, m), 1.98-2.12(3H, m), 2.16-2.26(2H, m), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.0Hz), 2.69-2.77(1H, m), 2.76(2H, t, J=6.5Hz), 3.02-3.13(1H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, m), 3.76-3.88(1H, m), 3.82(2H, t, J=6.3Hz), 4.16-4.28(1H, brs), 6.36-6.44(2H, m), 6.52(1H, d,

$J=7.8\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.08(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

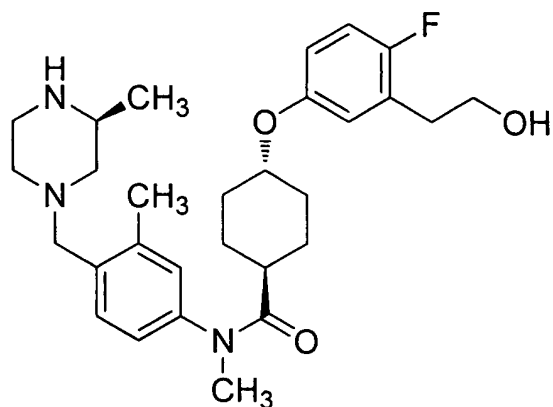
(28E) 反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(28D)製造之(2S)-4-(4-{[(反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己基)羧基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(140 mg, 0.242 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL), 於室溫添加三氟乙酸(1 mL), 於氮氣氛圍下於室溫攪拌10分鐘。

將反應溶液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯: 甲醇 = 100: 0-85: 15, v/v)精製, 獲得標題目的化合物無色油狀物質(109 mg、收率94%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.79-0.91(2H, m), 1.06(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.62-1.84(5H, m), 2.03-2.15(3H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.76(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.86-3.04(3H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 3.82(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.36-6.43(2H, m), 6.52(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.08(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

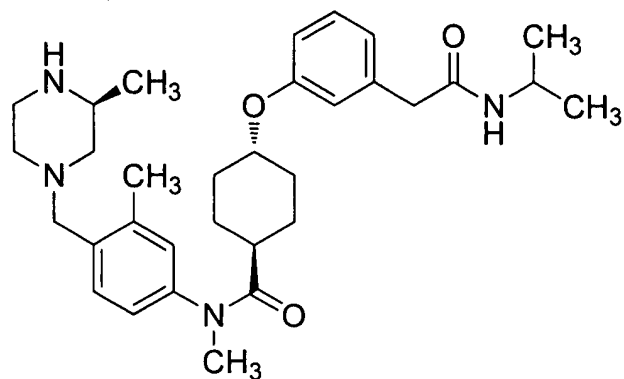
<實施例29> 反式-4-[4-氟-3-(2-羥基乙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.06-1.20(2H, m), 1.46-1.82(7H, m), 2.01-2.13(3H, m), 2.25(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.80-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.84(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.06(1H, m), 6.62-6.72(2H, m), 6.87-6.98(3H, m), 7.33(1H, m).

MS(ESI) m/z : 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 30> 反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(30A)[3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸

將(6A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-甲氧基-2-

側氧基乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(211 mg、0.348 mmol)溶於甲醇(5 mL)，於室溫添加2N氫氧化鈉水溶液(870 μ L、1.74 mmol)，並於60℃攪拌1小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得標題目的化合物無色油狀物質(201 mg、收率97%)。

MS(ESI)m/z: 594 (M+H)⁺.

(30B)反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(30A)製造之[3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺基]環己基}氧基)苯基]乙酸(118 mg、0.199 mmol)、異丙胺(85.5 μ L、0.995 mmol)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(113 mg、約0.36 mmol)溶於乙醇(3 mL)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷(4 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於室溫攪拌1小時。將溶劑減壓餾去而獲得之殘渣以NH矽膠層析(二氯甲烷：甲醇=100：0-90：10，v/v)精製，獲得標題目的化合物白色固體(102 mg

、收率 96%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.06(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.07-1.23(2H, m), 1.63-1.85(5H, m), 2.03-2.16(4H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.81(2H, m), 2.85-3.04(3H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 3.47(2H, s), 4.05(1H, m), 4.18(1H, m), 5.17(1H, m), 6.71(1H, s), 6.74-6.81(2H, m), 6.93-6.98(2H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

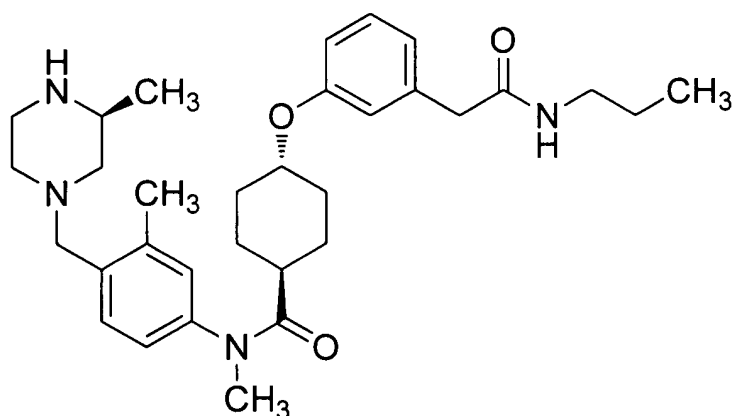
MS(ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(30C)反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(30B)製造之反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(375 mg、0.702 mmol)溶於二噁烷(4 mL)與水(1 mL)，於室溫添加1N鹽酸(351 μL 、0.710 mmol)，於 -78°C 使凍結。將其以冷凍乾燥機使冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(383 mg、收率 95%)。

MS(ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 31>反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-{3-[2-側氧基-2-(丙胺基)乙基]苯氧基}環己烷羧醯胺



將 (30A) 製造之 [3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲酯基]環己基}氧基)苯基]乙酸 (118 mg、0.199 mmol)、丙胺 (81.8 μ l、0.995 mmol)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物 (113 mg、約 0.36 mmol) 溶於乙醇 (3 mL)，於室溫攪拌整夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。

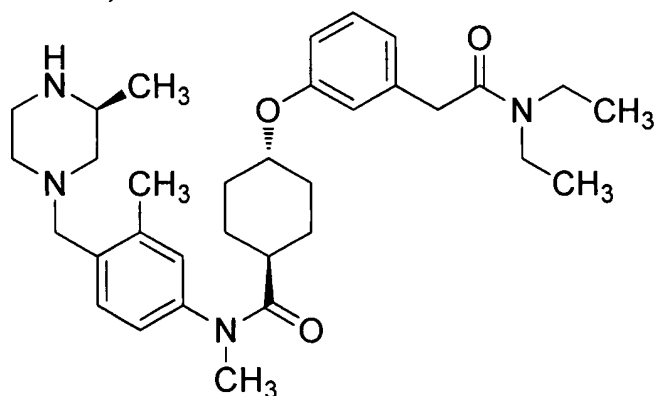
將獲得之粗產物溶於二氯甲烷 (4 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (1 mL)，於室溫攪拌 1 小時。將溶劑減壓餾去而得到之殘渣以 NH 矽膠層析 (二氯甲烷：甲醇 = 100：0-90：10, v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體 (95.6 mg、收率 90%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.83 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.06 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.09-1.23 (2H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.63-1.87 (6H, m), 2.03-2.16 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.85-3.03 (3H, m), 3.15 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 4.17 (1H, m),

5.36(1H, m), 6.72(1H, s), 6.74-6.82(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz).

MS(ESI)m/z: 535 (M+H)⁺.

<實施例 32> 反式-4-{3-[2-(二乙氨基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



將(30A)製造之[3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸(300 mg、0.51 mmol)、二乙胺鹽酸鹽(111 mg、1.01 mmol)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(282 mg、約1.0 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(266 μ L、1.53 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，於室溫攪拌6小時。於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

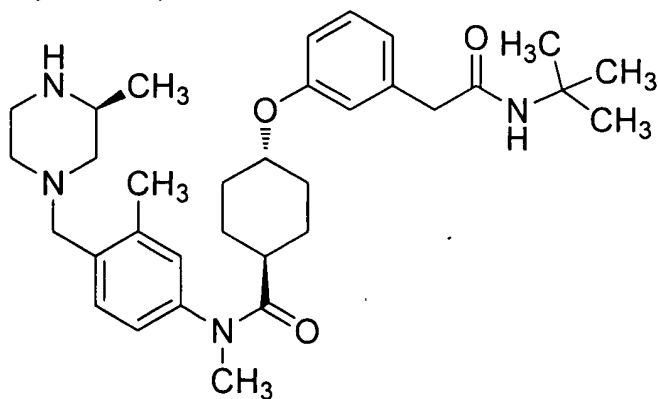
將獲得之粗產物溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而得到之

殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(210 mg、收率75%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.08(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.11(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.13-1.16(1H, m), 1.64-1.85(7H, m), 2.07-2.10(2H, m), 2.21-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 2.84-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.27(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.45(2H, s), 3.63(2H, s), 4.12-4.19(1H, m), 6.70-6.73(2H, m), 6.79(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94-6.95(2H, m), 7.17(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例33>反式-4-{3-[2-(第三丁胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



將 (31A) 製造之 [3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸 (300 mg、0.51 mmol)、第三丁胺 (64 μ L、0.61 mmol)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶 (107 mg、0.61 mmol)、N-甲基咪啉 (84 μ L、0.77 mmol) 溶於乙腈 (3 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

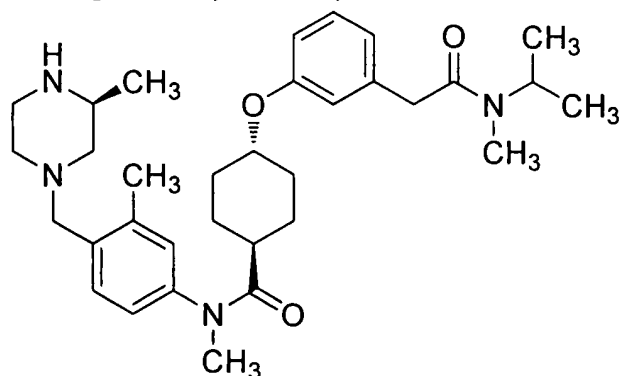
將獲得之粗產物溶於二氯甲烷 (2 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加甲苯 (10 mL) 後，於溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：90：10, v/v/v) 精製，獲得標題目的化合物白色固體 (152 mg、收率 54%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.11-1.22 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.69-1.80 (7H, m), 2.07-2.11 (3H, m), 2.23-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2.85-2.99 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.45 (2H, s), 4.15-4.21 (1H, m), 5.22 (1H, brs), 6.71 (1H, s), 6.74-6.79 (2H, m), 6.94-6.96 (2H, m),

7.21 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.6 Hz).

MS(ESI)m/z: 549 (M+H)⁺.

<實施例 34> 反式-4-(3-{2-[異丙基(甲基)胺基]-2-側氧基乙基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



將 (30A) 製造之 [3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸 (200 mg、0.34 mmol)、N-異丙基甲胺 (75 mg、1.02 mmol)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物 (282 mg、約 1.0 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠層析粗精製，獲得粗產物。

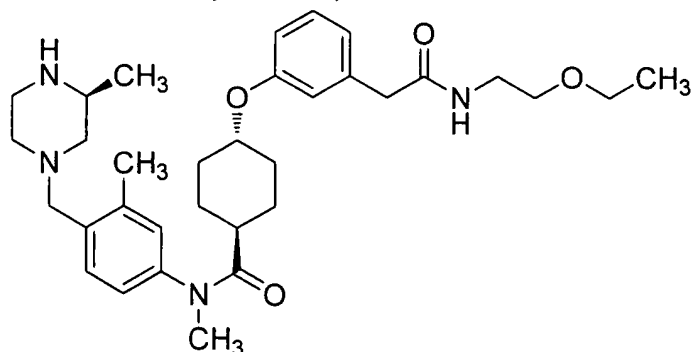
將獲得之粗產物溶於二氯甲烷 (2 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加甲苯 (10 mL) 後，於溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取

。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(50.0 mg、收率27%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.03(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.05(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.07(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-1.19(2H, m), 1.64-1.78(5H, m), 2.04-2.10(3H, m), 2.21-2.29(1H, m), 2.37(3H, s), 2.73-2.78(5H, m), 2.84-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.64(1H, s), 3.69(1H, s), 4.03-4.10(0.5H, m), 4.13-4.93(1H, m), 4.87-4.93(0.5H, m), 6.70-6.72(2H, m), 6.78(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94-6.96(2H, m), 7.17(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例35>反式-4-(3-{2-[(2-乙氧基乙基)胺基]-2-側氧基乙基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



將(30A)製造之[3-{(反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲

鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸(100 mg、0.17 mmol)、2-乙氧基乙胺(35 μ L、0.34 mmol)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑水合物(95 mg、約0.34 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，於室溫攪拌6小時。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：80：20，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(25.0 mg、收率26%)。

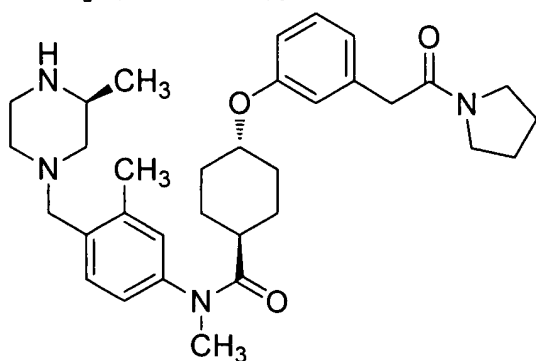
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.10(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14-1.21(2H, m), 1.65-1.79(4H, m), 2.02-2.11(4H, m), 2.23-2.29(1H, m), 2.38(3H, s), 2.76(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2.84-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.36-3.43(6H, m), 3.45(2H, s), 3.51(2H, s), 4.13-4.21(1H, m), 5.86(2H, brs), 6.73-6.81(3H, m), 6.94(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.96(1H, s), 7.21(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$),



7.33 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

MS(ESI) m/z : 565 ($M+H$) $^+$.

<實施例 36> 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-[3-(2-側氧基-2-吡咯啉-1-基乙基)苯氧基]環己烷羧醯胺



將 (30A) 製造之 [3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸 (100 mg、0.17 mmol)、吡咯啉 (28 μL 、0.34 mmol)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物 (95 mg、約 0.34 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷 (2 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。

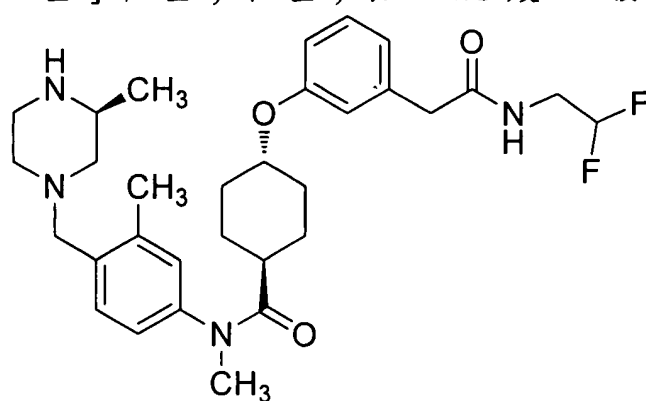
於反應液中添加甲苯 (10 mL) 後，於溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水

硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：80：20, v/v/v)精製，獲得標題的化合物無色油狀物質(31.0 mg、收率33%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.09-1.19(2H, m), 1.64-2.00(11H, m), 2.04-2.11(3H, m), 2.11-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.76(2H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 2.86-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.40(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.45-3.49(4H, m), 3.59(2H, s), 4.13-4.19(1H, m), 6.71(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.76(1H, s), 6.82(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.94-6.95(2H, m), 7.17(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例37>反式-4-(3-{2-[(2,2-二氟乙基)胺基]-2-側氧基乙基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



將(30A)製造之[3-({反式-4-[(4-{[(3S)-4-(第三丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基苯基)(甲基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸(265 mg、0.45 mmol)、2,2-

二氯乙胺 (73 mg、0.90 mmol)、1H-苯并三唑基-1-基氧基三吡咯烷酮鎂六氟磷酸酯 (468 mg、0.90 mmol)、1-羥基苯并三唑基 (122 mg、0.90 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (157 μ L、0.90 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析粗精製，獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷 (2 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加甲苯 (10 mL) 後，於溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中，添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色固體 (110 mg、收率 44%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.10-1.19(2H, m), 1.65-1.86(5H, m), 2.08-2.29(5H, m), 2.38(3H, s), 2.76(2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 2.86-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.51-3.60(4H, m), 4.09-4.19(1H, m), 5.82(1H, tt, $J=56.3, 4.3\text{Hz}$), 6.70(1H, brs), 6.5-6.76(2H, m), 6.81(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94-6.96(2H, m), 7.32(1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.34(1H, d,

(1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 4.27-4.13 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.78-6.74 (1H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 6.98-6.91 (3H, m), 7.20 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(38B) 反式-4-{3-[(丁醯基氨基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(38A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(溴甲基)苯氧基]環己基)羰基](甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(140 mg、0.22 mmol)、丁醯胺(60 μL 、0.66 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，冷卻至0℃並攪拌30分鐘。於反應溶液中添加氫化鈉(63%、13 mg、0.33 mmol)，於室溫攪拌4小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠層析粗精製，獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

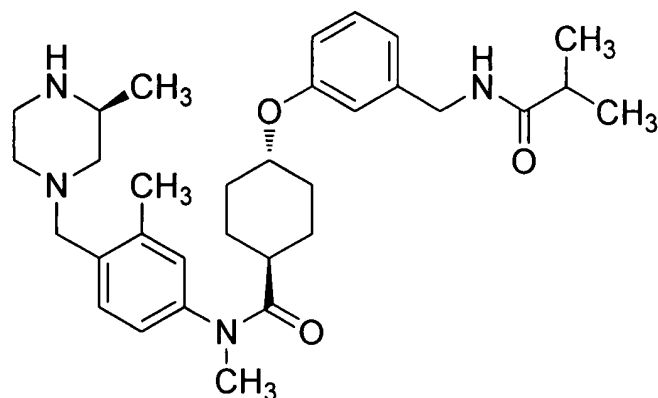
於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於溶劑減壓餾去而獲得之殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=100：0：0-0：100：0-0：90：10, v/v/v)精製，獲得標題目

的化合物無色固體(62 mg、收率 53%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.04(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.10-1.20(2H, m), 1.64-1.81(7H, m), 2.06-2.10(4H, m), 2.19(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.23-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 2.85-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.11-4.18(1H, m), 4.38(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.75(1H, brs), 6.73(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.93-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 39>反式-4-{3-[(異丁醯基胺基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(39A)順式-4-羥基環己烷羧酸苄酯

將順式-4-羥基環己烷羧酸(20.0 g、0.14 mol)、碳酸鉀(21.1 g、0.15 mol)、溴甲苯(16.1 mL、0.13 mol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，於室溫攪拌12小時。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，

將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物白色固體(26.1 g、收率80%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.62-1.74(6H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.42-2.47(1H, m), 3.90-3.92(1H, m), 5.13(2H, s), 7.31-7.39(5H, m).

(39B)反式-4-[3-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)苯氧基]環己烷羧酸苄酯

將(39A)製造之順式-4-羥基環己烷羧酸苄酯(1.46 g、6.23 mmol)、習知化合物3-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)苯酚(1.49 g、6.25 mmol)溶於甲苯(50 mL)，於100℃攪拌15分鐘。於反應溶液中滴加氰基亞甲基三丁基磷烷(1.97 mL、7.48 mmol)，進行3小時加熱回流。使反應溶液回到室溫，並將溶劑減壓餾去而得到之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(2.17 g、收率76%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.10(6H, s), 0.94(9H, s), 1.43-1.54(3H, m), 1.59-1.63(1H, m), 2.07-2.13(3H, m), 2.17-2.22(1H, m), 2.38-2.45(1H, m), 4.16-4.23(1H, m), 4.71(2H, s), 5.13(2H, s), 6.77(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 7.8Hz), 6.86(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.90(1H, s), 7.21(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32-7.38(5H, m).

(39C)反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]環己烷羧酸苄酯

將(39B)製造之反式-4-[3-([第三丁基(二甲基)矽基

]氧基}甲基)苯氧基]環己烷羧酸苄酯(2.17 g、4.78 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)，滴加四丁基氯化銨 四氫呋喃溶液(1.0 M、14.3 mL、14.3 mmol)，於室溫攪拌2小時。

於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-80：20, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(1.0 g、收率61%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.43-1.53(2H, m), 1.58-1.67(2H, m), 2.09-2.21(4H, m), 2.39-2.45(1H, m), 4.20-4.25(1H, m), 4.66(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.13(2H, s), 6.80-6.83(1H, m), 6.91-6.93(2H, m), 7.24-7.28(1H, m), 7.33-7.40(5H, m).

(39D)反式-4-[3-(溴甲基)苯氧基]環己烷羧酸苄酯

將(39C)製造之反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]環己烷羧酸苄酯(1.0 g、2.94 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)，添加四溴化碳(1.46 g、4.41 mmol)、三苯基膦(1.54 g、5.88 mmol)，於室溫攪拌5小時。將反應液之溶劑減壓餾去而到之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-95：5, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(727 mg、收率61%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.43-1.68(4H, m), 2.09-2.20(4H, m), 2.38-2.46(1H, m), 4.19-4.25(1H, m), 4.54(2H, s), 5.13(2H, s), 6.83(1H, td, $J=2.3\text{Hz}$, 9.0Hz), 6.90-6.92(1H, m), 6.95(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21-7.27(1H,

m), 7.33-7.40(5H, m).

(39E)反式-4-{3-[(異丁醯基胺基)甲基]苯氧基}環己烷羧酸

將(39D)製造之反式-4-[3-(溴甲基)苯氧基]環己烷羧酸苄酯(200 mg、0.50 mmol)、2-甲基丙烷醯胺(52 mg、0.60 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，添加氫化鈉(63%、24 mg、1.00 mmol)，於室溫攪拌2小時。

於反應溶液中添加水與乙酸乙酯，進行分液操作。於獲得之水層添加1N鹽酸，調整成pH=3。於水層中添加乙酸乙酯，萃取有機物。將溶劑減壓餾去，獲得標題目的化合物無色油狀物質(146 mg、收率91%)。

MS(ESI)m/z: 320 (M+H)⁺.

(39F)反式-4-{3-[(異丁醯基胺基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(39E)製造之4-{3-[(異丁醯基胺基)甲基]苯氧基}環己烷羧酸(146 mg、0.46 mmol)、習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(152 mg、0.46 mmol)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(191 mg、約0.69 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，於室溫攪拌16小時。

於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠層析精製，獲得粗產物。

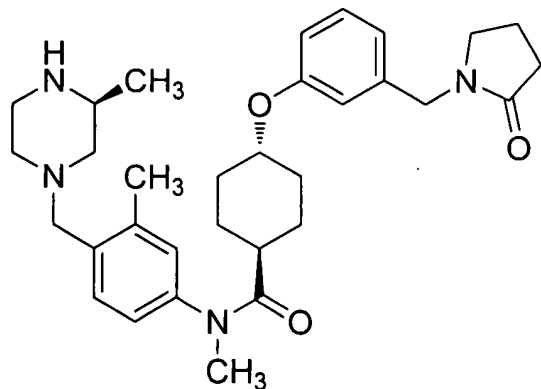
將獲得之粗產物溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(18.0 mg、收率7%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.06(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.11-1.17(1H, m), 1.18(6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.65-1.84(5H, m), 2.08-2.15(3H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.32-2.43(5H, m), 2.76(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 2.89-2.95(2H, m), 3.00-3.03(1H, m), 3.23(3H, s), 3.46(2H, s), 4.11-4.19(1H, m), 4.38(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.76(1H, brs), 6.74(2H, m), 6.81(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例40> 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-{3-[(2-側氧基吡咯啶-1-基)甲基]苯氧基}環己烷羧醯胺



(40A)1-[3-(苄基氧基)苄基]吡咯啉-2-酮

將習知化合物1-(苄基氧基)-3-(溴甲基)苯(380 mg、1.37 mmol)、2-吡咯烷酮(210 μ L、2.74 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，於0°C添加氫化鈉(63%、105 mg、2.74 mmol)，於室溫攪拌1小時。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-50：50, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(318 mg、收率82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.93-2.00(2H, m), 2.43(2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.23(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.42(2H, s), 5.06(2H, s), 6.83-6.84(2H, m), 6.86-6.91(1H, m), 7.23(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31-7.44(5H, m).

MS(ESI)m/z: 282 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(40B)1-(3-羥基苄基)吡咯啉-2-酮

於(40A)製造之1-[3-(苄基氧基)苄基]吡咯啉-2-酮(318 mg、1.13 mmol)之乙醇溶液(10 mL)中，於氮氣氛圍下添加鈀碳(10% wet、300 mg)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌3小時。將反應溶液進行矽藻土過濾，將溶劑減壓餾去而獲得標題目的化合物無色油狀物質(230 mg、收率100%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.96-2.04(2H, m), 2.47(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.31(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.40(2H, s), 6.75(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$, 7.8Hz),

6.83(1H, s), 7.18(1H, t, J=7.8Hz), 7.52(1H, brs).

(40C)(2S)-2- 甲 基 -4-(2- 甲 基 -4-{ 甲 基 [(反 式 -4-{3-[(2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基]苯氧基}環己基)羰基]胺基}苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(40B)製造之1-(3-羥基苄基)吡咯啉-2-酮(230 mg、1.20 mmol)、(2A)製造之(2S)-4-(4-{[(順式-4-羥基環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(552 mg、1.20 mmol)溶於甲苯(5 mL)，於100℃攪拌15分鐘。於反應溶液中滴加氰基亞甲基三丁基磷烷(472 mg、1.80 mmol)，進行6小時加熱回流。

回到室溫後，將溶劑減壓餾去而得到的殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(179 mg、收率24%)。

MS(ESI)m/z: 633 (M+H)⁺.

(40D)反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-{3-[(2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基]苯氧基}環己烷羧醯胺

將(40C)製造之(2S)-2-甲基-4-(2-甲基-4-{甲基[(反式-4-{3-[(2-側氧基吡咯啉-1-基)甲基]苯氧基}環己基)羰基]胺基}苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(170 mg、0.27 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

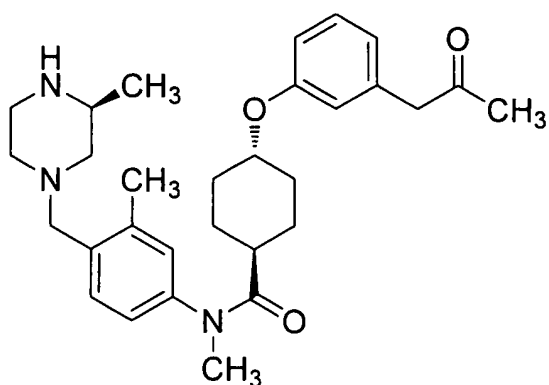
於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無

水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(110 mg、收率 77%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.10-1.20(2H, m), 1.65-1.78(6H, m), 1.95-2.02(2H, m), 2.06-2.11(3H, m), 2.22-2.29(1H, m), 2.38(3H, s), 2.43(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 2.85-2.99(3H, m), 3.23-3.27(5H, m), 3.45(2H, s), 4.11-4.20(1H, m), 4.38(2H, s), 6.69(1H, s), 6.74-6.79(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 41> 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{(3S)-3-甲基哌啶-1-基}甲基}苯基)-4-[3-(2-側氧基丙基)苯氧基]-環己烷羧醯胺



將(26B)製造之(2S)-2-甲基-4-{2-甲基-4-[甲基({反式-4-[3-(2-側氧基丙基)苯氧基]環己基}羰基)胺基]苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg、0.17 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(195 μL)，於室溫攪拌整

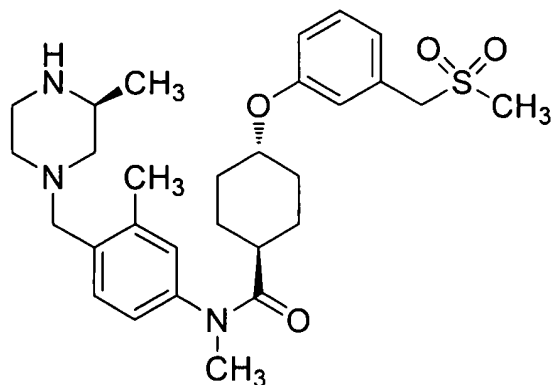
夜。

於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以NH矽膠層析(二氯甲烷：甲醇=100：0-90：10，v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(32.2 mg、收率39%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.10-1.20(2H, m), 1.65-1.80(5H, m), 2.06-2.13 (3H, m), 2.13(3H, s), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.73-2.78(2H, m), 2.87-2.91(3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45(2H, s), 3.62(2H, s), 4.17(1H, m), 6.67(1H, m), 6.73-6.76(2H, m), 6.94-6.96(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 42> 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-[3-(甲基磺醯基)苯氧基]-環己烷羧醯胺



(42A) 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-[3-(甲基磺醯基)苯氧基]-環己烷羧醯胺

將 (38A) 製造之 (2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(溴甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (126 mg、0.2 mmol) 溶於二甲基甲醯胺 (2 mL)，於室溫添加甲烷亞磺酸鈉 (24 mg、0.24 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷 (1 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (1 mL)，於室溫攪拌 2 小時。

於將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-80：20, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (70 mg、收率 66%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.23-1.09 (2H, m), 1.84-1.65 (5H, m), 2.16-2.06 (3H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.79-2.71 (5H, m), 3.03-2.81 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.24-4.14 (3H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 6.97-6.91 (3H, m), 7.35-7.24 (2H, m).

MS(ESI) m/z : 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

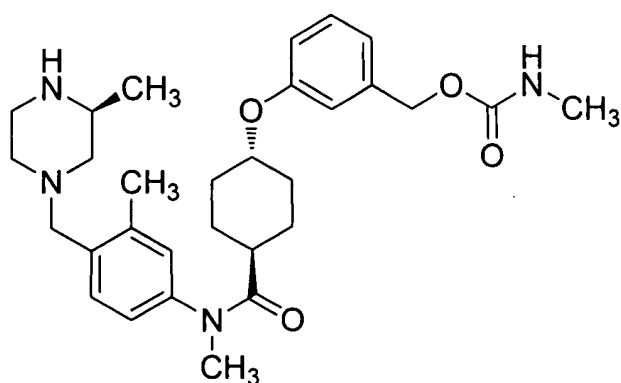
(42B) 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-[3-(甲基磺醯基)苯氧基]-環己烷

羧醯胺鹽酸鹽

將(42A)製造之反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-[3-(甲基磺醯基)苯氧基]-環己烷羧醯胺(390 mg、0.62 mmol)溶於二噁烷(1 mL)與水(1 mL)，於室溫添加1N鹽酸(620 μ L、0.62 mmol)，於-78 $^{\circ}$ C使凍結。將其以冷凍乾燥機使冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(340 mg、收率97%)。

MS(ESI)m/z: 528 (M+H)⁺.

<實施例43>3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯



(43A)(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲基{[反式-4-(3-{[(甲胺甲醯基)氧基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

將三光氣(41 mg、0.138 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)，於0 $^{\circ}$ C添加(5B)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]環己基]羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(130 mg、0.230 mmol)、吡啶(28 μ L、0.345 mmol)之二氯甲烷(2 mL)溶液，於氮氣氛圍下於0 $^{\circ}$ C攪拌15分鐘。將該溶液於0 $^{\circ}$ C滴加於將甲胺之四氫

呋喃溶液 (2M、173 μ L、0.345 mmol)、三乙胺 (96 μ L、0.690 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL) 而成之溶液，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 16 小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-30：70, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色固體 (39.6 mg、收率 28%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.07-1.21 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 2.81 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.03-3.13 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.79-3.86 (1H, m), 4.13-4.26 (2H, m), 4.65-4.74 (1H, brs), 5.04 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.93-6.98 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(43B) 3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯

將 (43A) 製造之 (2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲基{[反式-4-(3-{[(甲胺甲醯基)氧基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (37.0 mg、0.0594 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (1 mL)

將三光氣 (80 mg、0.269 mmol) 溶於二氯甲烷 (4 mL)，於 0℃ 添加 (7A) 製造之 (2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (260 mg、0.448 mmol)、吡啶 (54 μ L、0.672 mmol) 之二氯甲烷 (3 mL) 溶液，於氮氣氛圍下於 0℃ 攪拌 20 分鐘。將該溶液於 0℃ 滴加於 28% 氨水 (200 μ L)、三乙胺 (186 μ L、1.34 mmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液，於氮氣氛圍下於 0℃ 攪拌 2 小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-40：60, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (250 mg、收率 90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.06-1.20 (2H, m), 1.22 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.63-1.82 (4H, m), 1.97-2.15 (3H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.08 (1H, t, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.07-4.28 (4H, m), 4.60-4.77 (2H, brs), 6.66-6.73 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.91-6.99 (2H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(44B) 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]胺甲酸乙酯

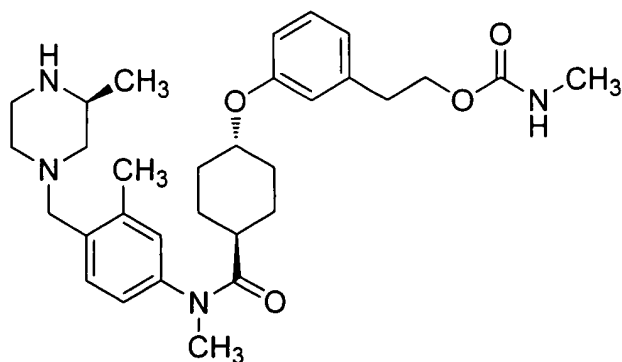
將 (44A) 製造之 (2S)-4-(4-{[(反式-4-{3-[2-(胺甲醯基氧基)乙基]苯氧基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (250 mg、0.402 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 mL)，於室溫添加三氟乙酸 (1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 5 分鐘。

將反應液之溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以 NH 矽膠層析 (乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-90：10, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (101 mg、收率 48%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.05 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.08-1.21 (2H, m), 1.64-1.81 (5H, m), 2.06-2.15 (3H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.84-3.01 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.11-4.21 (1H, m), 4.25 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.55-4.75 (2H, brs), 6.67-6.74 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.92-6.97 (2H, m), 7.17 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 523 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 45> 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙基胺甲酸甲酯



(45A)(2S)-2- 甲 基 -4-[2- 甲 基 -4-(甲 基 {[反 式 -4-(3-{2-[(甲 胺 甲 鹽 基)氧 基]乙 基}苯 氧 基)環 己 基]羰 基}胺 基)苺 基]哌 咁-1-羧 酸 第 三 丁 酯

將三光氣(75 mg、0.251 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於0℃添加(7A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苺基}-2-甲基哌咁-1-羧酸第三丁酯(243 mg、0.419 mmol)、吡啶(51 μ L、0.629 mmol)之二氯甲烷(3 mL)溶液，於氮氣氛圍下於0℃攪拌25分鐘。將該溶液於0℃滴加於甲胺水溶液(約40%、200 μ L)、三乙胺(174 μ L、1.26 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液，於氮氣氛圍下於0℃攪拌1.5小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=90：10-40：60, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(256 mg、收率96%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.63-1.82(4H, m), 1.98-2.15(3H, m), 2.19-2.26(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.78(3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.04-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.11-4.30(2H, m), 4.25(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.53-4.61(1H, brs), 6.66-6.72(2H, m), 6.77(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$),

6.92-6.98(2H, m), 7.16(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(45B) 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙基胺甲酸甲酯

將(45A)製造之(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲基{[反式-4-(3-{2-[(甲胺甲醯基)氧基]乙基}苯氧基)環己基]羰基}胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(250 mg、0.393 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌15分鐘。

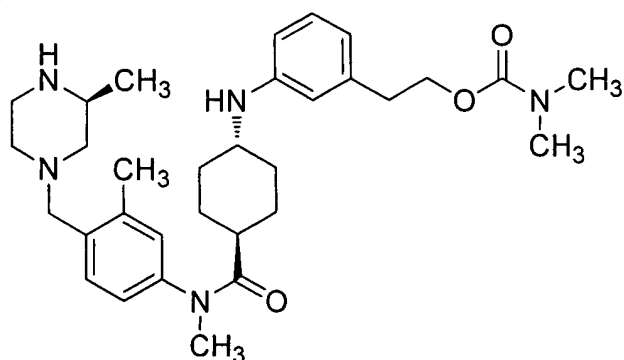
將反應液之溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=50：50：0-0：100：0-0：90：10, v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(158 mg、收率75%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.08-1.21(2H, m), 1.64-1.82(5H, m), 2.02-2.14(3H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.82(5H, m), 2.82-2.92(4H, m), 2.92-3.01(1H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.11-4.20(1H, m), 4.24(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.52-4.62(1H, brs), 6.66-6.72(2H, m), 6.76(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.16(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI)m/z: 537 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例46> 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基

胺甲酸二甲酯



(46A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[(3-{2-[(二甲胺甲酯基)氧基]乙基}苯基)胺基]環己基}羰基](甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(28D)製造之(2S)-4-(4-{[(反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(260 mg, 0.449 mmol)、碳酸二琥珀鹽亞胺酯(115 mg, 0.449 mmol)、二甲胺基吡啶(16 mg, 0.135 mmol)溶於乙腈(5.0 mL)，於氮氣氛圍下、室溫攪拌3小時後，於反應液中添加二甲胺之四氫呋喃溶液(2M、270 μ L, 0.539 mmol)，於室溫攪拌30分鐘。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=60：40-30：70, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(126 mg、收率43%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.77-0.91(2H, m), 1.23(3H, d, J=6.7Hz), 1.46(9H, s), 1.68-1.80(4H, m), 1.97-2.12(3H, m), 2.22(2H, dd, J=11.0, 3.9Hz), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, J=11.4Hz), 2.73(1H, d, J=10.6Hz),

2.83(2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.87(3H, s), 2.90(3H, s), 3.01-3.03(1H, m), 3.17-3.27(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=13.3\text{ Hz}$), 4.17-4.27(1H, m), 4.22(2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.36-6.43(2H, m), 6.53(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.02-7.09(1H, m), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(46B) 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲酯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸二甲酯

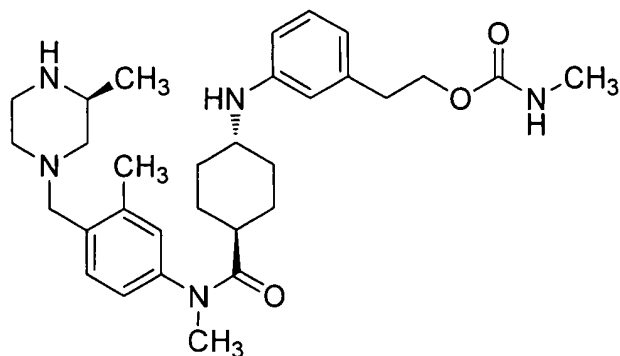
將(46A)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[(3-{2-[(二甲胺甲酯基)氧基]乙基}苯基)胺基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(323 mg, 0.497 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌7分鐘。

將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-85：15, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(204 mg、收率75%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.78-0.91(2H, m), 1.03(3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.67-1.80(5H, m), 2.02-2.12(3H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.72-2.92(12H, m), 2.92-3.00(1H, m), 3.17-3.26(1H, m), 3.23(3H, s), 3.44(2H, s), 4.23(2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.37-6.43(2H, m), 6.52(1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.03-7.09(1H, m), 7.32(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$).

MS(ESI)m/z: 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 47> 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯



(47A) (2S)-2-甲基-4-{2-甲基-4-[甲基({反式-4-[(3-{2-[(甲胺甲鹽基)氧基]乙基}苯基)胺基]環己基}羰基)胺基]苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 (28D) 製造之 (2S)-4-(4-{[(反式-4-{[3-(2-羥基乙基)苯基]胺基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (200 mg, 0.346 mmol)、碳酸二琥珀鹽亞胺酯 (89 mg, 0.346 mmol)、二甲胺基吡啶 (13 mg, 0.104 mmol) 溶於乙腈 (3.0 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌 17 小時。

將溶劑減壓餾去而得到之殘渣以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 70：30-30：70, v/v) 粗精製。將獲得之粗產物溶於乙腈 (3.0 mL)，添加甲胺之四氫呋喃溶液 (2M、208 μ L, 0.415 mmol)，於室溫攪拌 1 小時。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 70：30-30：70, v/v) 精製，

獲得標題目的化合物無色固體(70.1 mg、收率32%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.75-0.90(2H, m), 1.22(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.68-1.80(4H, m), 1.98-2.12(3H, m), 2.17-2.26(2H, m), 2.38(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.70-2.85(3H, m), 2.78(3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.01-3.13(1H, m), 3.17-3.25(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.81(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.16-4.28 (1H, m), 4.24(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.55-4.64(1H, brs), 6.36-6.43(2H, m), 6.51(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.06(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(47B)2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯

將(47A)製造之(2S)-2-甲基-4-{2-甲基-4-[甲基({反式-4-[(3-{2-[(甲胺甲鹽基)氧基]乙基}苯基)胺基]環己基}羰基)胺基]苄基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(65.1 mg, 0.102 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌10分鐘。

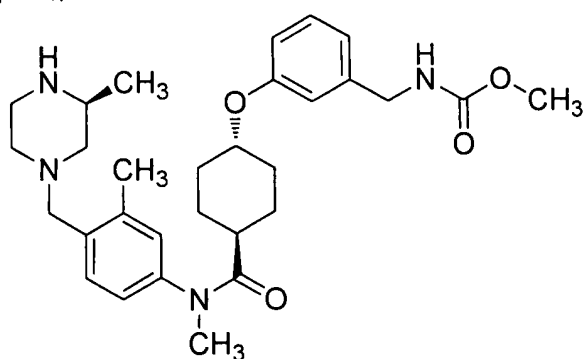
將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-85：15, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(50.9 mg、收率93%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.79-0.91(2H, m), 1.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.69-1.81(5H, m), 2.03-2.13(3H, m), 2.18-2.29(1H, m), 2.38(3H, s), 2.71-3.01(10H, m), 3.17-3.27(1H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.24(2H, t,

$J=7.0\text{ Hz}$), 4.55-4.65(1H, brs), 6.36-6.43(2H, m), 6.52(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.93-6.97(2H, m), 7.06(1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS(ESI) m/z : 536 ($M+H$)⁺.

<實施例 48>[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲酯基]環己基}氧基)苄基]胺甲酸甲酯



(48A)反式-4-(3-氰基苯氧基)環己烷羧酸甲酯

將 3-氰基苯酚(3.00 g、25.2 mmol)、順式-4-羥基環己烷羧酸甲酯(2.66 g, 16.8 mmol)溶於甲苯(80 mL)，添加氰基亞甲基三丁基磷烷(6.6 mL、25.2 mmol)，於氮氣氛圍下進行 2.5 小時加熱回流。

將回到室溫之反應溶液中之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以 NH 矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物褐色油狀物質(2.19 g、收率 50%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.44-1.68(4H, m), 2.06-2.21(4H, m), 2.38(1H, tt, $J=3.7, 11.2\text{ Hz}$), 3.70(3H, s), 4.22(1H, tt, $J=3.9, 9.8\text{ Hz}$), 7.08-7.15(2H, m), 7.22(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.36(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$).

(48B)反式-4-(3-氰基苯氧基)環己烷羧酸

將(48A)製造之反式-4-(3-氰基苯氧基)環己烷羧酸甲酯(1.10 g、4.24 mmol)溶於甲醇(5 mL)、四氫呋喃(5 mL)，添加5N氫氧化鈉水溶液(5 mL)，於室溫攪拌1小時。

於反應液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。於水層中添加5N鹽酸中和並將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1-1：1, v/v)精製，獲得標題目的化合物淡紅色固體(770 mg、收率74%)。

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 1.42-1.54(2H, m), 1.57-1.69(2H, m), 2.03-2.10(2H, m), 2.12-2.20(2H, m), 2.35(1H, tt, $J=3.8$, 11.4Hz), 4.32-4.40(1H, m), 7.21-7.27(3H, m), 7.42(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$).

(48C)(2S)-4-{4-[{[反式-4-(3-氰基苯氧基)環己基]羧基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(48B)製造之反式-4-(3-氰基苯氧基)環己烷羧酸(762 mg、3.11 mmol)、習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.04 g、3.11 mmol)溶於乙醇(20 mL)，添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(1.72 g、約6.2 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌21小時。

於反應溶液中加入水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將

有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-70：30-30：70, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(1.24 g、收率 71%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.11-1.25(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.46(9H, s), 1.68-1.84(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.30(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 3.02-3.13(1H, m), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 4.15-4.26(2H, m), 6.93-6.98(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.19(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.30-7.35(2H, m).

(48D)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(胺基甲基)苯氧基]環己基]羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(48C)製造之(2S)-4-{4-[[反式-4-(3-氟基苯氧基)環己基]羰基](甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.00 g、7.13 mmol)、氯化鈷2水合物(3.39 g, 14.3 mmol)溶於甲醇(100 mL)，於 -10°C 少量逐次添加硼氫化鈉(1.89 g、49.9 mmol)，於 -10°C 攪拌45分鐘。

於反應溶液中加水進行矽藻土過濾，將溶劑減壓餾去後，加水以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸

乙酯 = 70 : 30-100 : 0, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(1.67 g、收率43%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.64-1.82(4H, m), 1.98-2.07(1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.19-2.28(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 3.02-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.77-3.85(1H, m), 3.81(2H, s), 4.14-4.27(2H, m), 6.72(1H, dd, $J=2.0, 7.8\text{Hz}$), 6.80(1H, s), 6.85(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.93-6.99(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(48E)(2S)-4-{4-[{[反式-4-(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(48D)製造之(2S)-4-{4-[({反式-4-[3-(胺基甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(110 mg、0.195 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於 0°C 添加三乙胺(54 μL 、0.390 mmol)、氯甲酸甲酯(18 μL 、0.234 mmol)，於室溫攪拌15分鐘。

於反應溶液添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 90 : 10-40 : 60, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(99.5 mg、收率82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.21(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.61-1.82(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 3.02-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.70(3H, s), 3.82(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.12-4.26(2H, m), 4.31(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.92-5.01(1H, brs), 6.71-6.78(2H, m), 6.83(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.93-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(48F)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{(3S)-3-甲基哌啶-1-基}甲基}苯基)胺甲酯基]環己基}氧基)苄基]胺甲酸甲酯

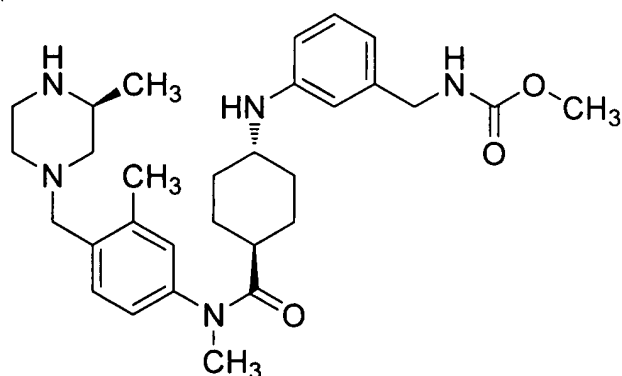
將(48E)製造之(2S)-4-{4-[[反式-4-(3-{(甲氧基羰基)胺基}甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(93.0 mg、0.149 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌15分鐘。

將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=50：50-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(60.4 mg、收率78%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.03(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.08-1.21(2H, m), 1.64-1.82(5H, m), 2.02-2.13(3H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 2.82-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.70(3H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.31(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.90-5.00(1H,

brs), 6.71-6.77(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

<實施例 49>[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苄基]胺甲酸甲酯



(49A)反式-4-[(3-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己烷羧酸乙酯

將習知化合物(3-胺基苄基)胺甲酸第三丁酯(1.70 g、7.65 mmol)、4-側氧基環己烷羧酸乙酯(1.69 g、9.94 mmol)溶於四氫呋喃(100 mL)，少量逐次添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(2.55 g、11.5 mmol)。滴加乙酸(3 mL)後，於室溫攪拌16小時。

於反應溶液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-60：40, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(860 mg、收率30%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.18(2H, m), 1.26(3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.46(9H, s), 1.53-1.63(2H, m),

2.05(2H, dd, $J=3.1\text{ Hz}$, 14.9 Hz), 2.18(2H, dd, $J=3.5\text{ Hz}$, 13.3 Hz), 2.28(1H, tt, $J=3.5\text{ Hz}$, 12.1 Hz), 3.20-3.28(1H, m), 4.13(2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.21(2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.85(1H, brs), 6.46-6.49(2H, m), 6.57(1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.10(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$).

(49B)反式-4-[(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己烷羧酸乙酯

將(49A)獲得之反式-4-[(3-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己烷羧酸乙酯(860 mg、2.28 mmol)溶於二氯甲烷(30 mL)，於室溫添加三氟乙酸(8 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而得到之殘渣中，添加1N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於二氯甲烷(5 mL)，於 0°C 添加氯甲酸甲酯(112 μL 、1.44 mmol)、吡啶(50 μL)。使反應溶液回到室溫，攪拌1小時。

於反應溶液中加水，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-80：20, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(240 mg、收率99%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09-1.19(2H, m),

1.26(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.53-1.64(2H, m), 2.05(2H, dd, $J=3.2\text{Hz}$, 11.7Hz), 2.19(2H, dd, $J=3.1\text{Hz}$, 13.7Hz), 2.28(1H, tt, $J=3.5\text{Hz}$, 12.1Hz), 3.21-3.28(1H, m), 3.52(1H, s), 3.70(3H, s), 4.13(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 6.48-6.50(2H, m), 6.59(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

(49C)反式-4-[(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己烷羧酸

於(49B)得到之反式-4-[(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己烷羧酸乙酯(240 mg、0.72 mmol)之四氫呋喃溶液(3 mL)中，添加1N氫氧化鈉水溶液(2.2 mL、2.20 mmol)、甲醇(3 mL)，於室溫攪拌1小時。

於反應溶液中添加1N鹽酸水溶液(5 mL、5.00 mmol)，將有機物以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得標題目的化合物無色固體(180 mg、收率82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11-1.21(2H, m), 1.55-1.66(2H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.20(2H, dd, $J=3.1\text{Hz}$, 13.7Hz), 2.28(1H, tt, $J=3.5\text{Hz}$, 12.1Hz), 3.22-3.30(1H, m), 3.70(3H, s), 4.28(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.93(1H, brs), 6.49-6.51(2H, m), 6.59(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.12(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$).

(49D)(2S)-4-{4-[(反式-4-[(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(49C)得到之反式-4-[(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己烷羧酸(150 mg、0.49 mmol)、習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(163 mg、0.49 mmol)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(271 mg、約0.98 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，於室溫攪拌16小時。

於反應液中加水，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-0：100, v/v)精製，獲得標題目的化合物(162 mg、收率53%)無色油狀物質。

MS(ESI)m/z: 622 (M+H)⁺.

(49E)[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苄基]胺甲酸甲酯

將(49D)得到之(2S)-4-{4-[(反式-4-[(3-{[(甲氧基羰基)胺基]甲基}苯基)胺基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(162 mg、0.26 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，於室溫添加三氟乙酸(2 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

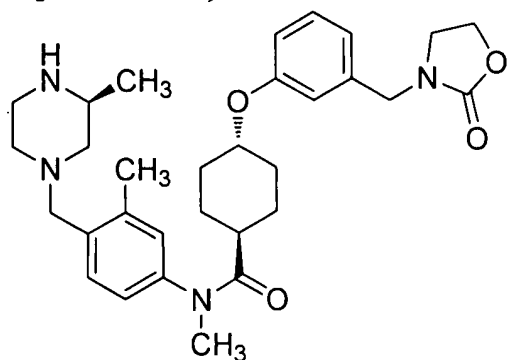
於反應液中添加甲苯(10 mL)後，於將溶劑減壓餾去而得到之殘渣中，添加2N氫氧化鈉水溶液，將有機物以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物

。將獲得之粗產物以NH矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：90：10, v/v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(72 mg、收率53%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.80-0.90(2H, m), 1.05(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.70-1.78(5H, m), 2.07-2.10(3H, m), 2.19-2.23(2H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 2.65-2.99(3H, m), 3.19-3.23(1H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.68(3H, s), 4.24(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.07(1H, brs), 6.43-6.44(2H, m), 6.54(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94-6.96(2H, m), 7.09(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 50> 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-{3-[(2-側氧基-1,3-𪔐唑啉-3-基)甲基]苯氧基}環己烷羧醯胺



(50A)(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-((2-氯乙氧基)羰基)胺基]甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將(48D)製造之(2S)-4-{4-[(反式-4-[3-(胺基甲基)苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌

吡啶-1-羧酸第三丁酯 (180 mg、0.319 mmol) 溶於二氯甲烷 (2 mL)，於 0℃ 添加三乙胺 (88 μ L、0.638 mmol)、氯甲酸 2-氯乙酯 (40 μ L、0.382 mmol)，於室溫攪拌 50 分鐘。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-50：50, v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色固體 (206 mg、收率 96%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.07-1.19(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.67-1.82(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.02-3.13(1H, s), 3.24(3H, s), 3.43(2H, s), 3.65-3.71(2H, m), 3.78-3.86(1H, m), 4.12-4.26(2H, m), 4.28-4.38(4H, m), 5.04-5.12(1H, brs), 6.72-6.77(2H, m), 6.83(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(50B)(2S)-2-甲基-4-(2-甲基-4-{甲基[(反式-4-{3-[(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基]苯氧基}環己基)羰基]胺基}苄基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 (50A) 製造之 (2S)-4-{4-[(反式-4-[3-[(2-氯乙氧基)羰基]胺基}甲基]苯氧基]環己基}羰基)(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基吡啶-1-羧酸第三丁酯 (202 mg、0.301 mmol) 溶於四氫呋喃 (5 mL)，添加氫化鈉 (63%、12

mg、0.316 mmol)，於氮氣氛圍下進行3小時加熱回流。

於回到室溫之反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=70：30-30：70, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(168 mg、收率88%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.07-1.31(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.61-1.83(4H, m), 1.99-2.14(3H, m), 2.19-2.29(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.73(1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 3.02-3.12(1H, m), 3.23(3H, s), 3.38-3.45(4H, m), 3.82(1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 4.13-4.25(2H, m), 4.26-4.33(2H, m), 4.36(2H, s), 6.73-6.81(2H, m), 6.83(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.93-6.98(2H, m), 7.23(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(50C) 反式-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)-4-{3-[(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基]苯氧基}環己烷羧醯胺

將(50B)製造之(2S)-2-甲基-4-(2-甲基-4-{甲基[(反式-4-{3-[(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基]苯氧基}環己基)羧基]胺基}苄基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(162 mg、0.255 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌15分鐘。

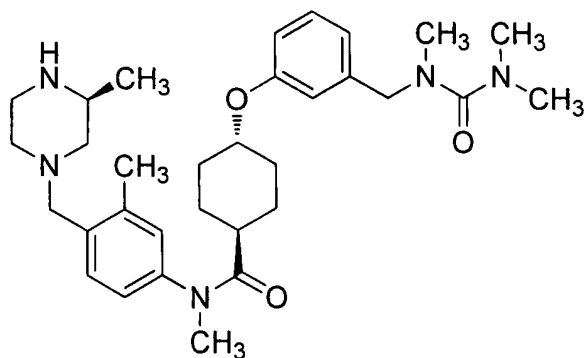
將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠

層析(乙酸乙酯：甲醇＝100：0-90：10, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(76.4 mg、收率56%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.09-1.22(2H, m), 1.67-1.83(5H, m), 2.03-2.14(3H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.38(3H, s), 2.71-2.79(2H, m), 2.83-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.38-3.44(2H, m), 3.45(2H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.27-4.33(2H, m), 4.36(2H, s), 6.74(1H, s), 6.78(1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.93-6.97(2H, m), 7.23(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例51>反式-4-(3-{[(二甲胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(51A)(2S)-4-{4-[{[反式-4-(3-{[(二甲胺甲醯基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將三光氣(110 mg、0.372 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)，於0℃添加(48D)製造之(2S)-4-{4-[{[反式-4-(3-{[(二甲胺甲醯基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲

基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (350 mg、0.620 mmol)、吡啶 (75 μ L、0.930 mmol) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液，於氮氣氛圍下於 0°C 攪拌 30 分鐘。將該溶液於 0°C 滴加於二甲胺之四氫呋喃溶液 (2M、620 μ L、1.24 mmol)、三乙胺 (258 μ L、1.86 mmol) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液，於氮氣氛圍下於 0°C 攪拌 45 分鐘。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將獲得之粗產物以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 40：60：0-0：100：0-0：80：20, v/v/v) 精製，獲得標題目的化合物淡黃色固體 (283 mg、收率 72%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.07-1.20 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 2.92 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J=12.1\text{ Hz}$), 4.12-4.27 (2H, m), 4.37 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.56-4.63 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.92-6.98 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(51B)(2S)-4-{4-[{[反式-4-(3-{[(二甲胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 (51A) 製造之 (2S)-4-{4-[{[反式-4-(3-{[(二甲胺甲

醯基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(177 mg、0.278 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)，添加氫化鈉(63%、12 mg、0.306 mmol)。於室溫攪拌15分鐘後，添加碘甲烷(19 μ L、0.306 mmol)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌45分鐘，進行7小時加熱回流。

於回到室溫之反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，將有機物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，將溶劑減壓餾去而獲得粗產物。將其以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯：甲醇=50：50：0-0：100：0-0：85：15，v/v/v)精製，獲得標題的化合物無色固體(125 mg、收率69%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08-1.20(2H, m), 1.23(3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.67-1.82(4H, m), 1.99-2.06(1H, m), 2.07-2.15(2H, m), 2.18-2.27(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.69-2.76(1H, m), 2.71(3H, s), 2.83(6H, s), 3.04-3.13(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.82(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 4.12-4.26(2H, m), 4.30(2H, s), 6.71-6.76(2H, m), 6.81(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$).

(51C)反式-4-(3-{[(二甲胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

將(51B)製造之(2S)-4-{4-[[反式-4-(3-{[(二甲胺甲

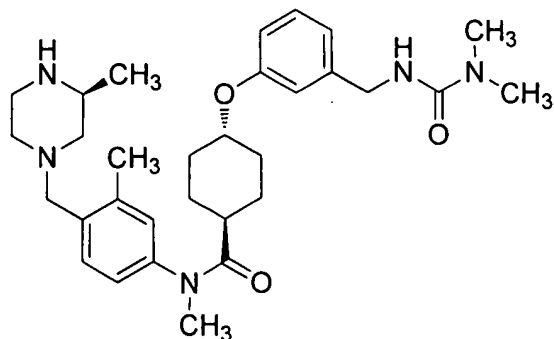
鹽基)(甲基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(120 mg、0.185 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)，於室溫添加三氟乙酸(1 mL)，於氮氣氛圍下於室溫攪拌15分鐘。

將反應液之溶劑減壓餾去而得到之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-75：25, v/v)精製，獲得標題目的化合物無色固體(57.1 mg、收率56%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.09-1.21(2H, m), 1.69-1.81(5H, m), 2.02-2.14(3H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.68-2.79(2H, m), 2.71(3H, s), 2.80-3.03(3H, m), 2.83(6H, s), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.10-4.21(1H, m), 4.30(2H, s), 6.70-6.75(2H, m), 6.81(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.19(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例52>反式-4-(3-{[(二甲胺甲鹽基)胺基]甲基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苄基)環己烷羧酸鹽胺



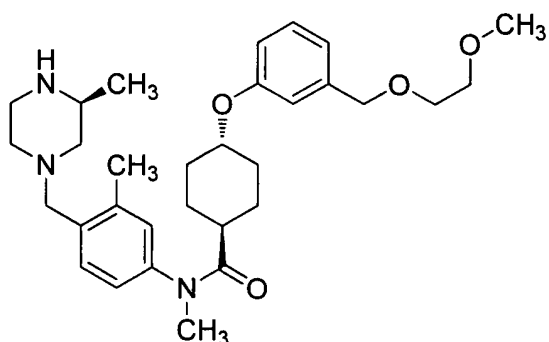
使用(51A)製造之(2S)-4-{4-[[反式-4-(3-{[(二甲胺甲鹽基)胺基]甲基}苯氧基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-

甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.157 mmol), 進行與(51C)同樣反應, 獲得標題目的化合物無色固體(75.8 mg、收率90%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.08-1.22(2H, m), 1.63-1.82(5H, m), 2.02-2.15(3H, m), 2.20-2.31(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.80(2H, m), 2.82-3.00(3H, m), 2.92(6H, s), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.12-4.22(1H, m), 4.37(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.55-4.63(1H, m), 6.70-6.80(2H, m), 6.86(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.92-6.97(2H, m), 7.19(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z : 536 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例53>反式-4-{3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(53A)反式-4-{3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.14-1.16(1H, m), 1.68-1.76(5H, m), 2.07-2.10(4H, m),

2.24-2.27(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.5\text{ Hz}$), 2.89-2.96(3H, m), 3.23(3H, s), 3.39(3H, s), 3.45(2H, s), 3.56-3.60(4H, m), 4.17-4.19(1H, m), 4.51(2H, s), 6.73-6.75(1H, m), 6.84(1H, s), 6.87-6.88(1H, m), 6.94-6.95(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS(ESI) m/z : 524 ($M+H$)⁺.

(53B) 反式-4-{3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(53A)製造之反式-4-{3-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(329 mg、0.63 mmol)溶於二噁烷(2 mL)，於室溫添加2N鹽酸(315 μL 、0.63 mmol)，於-78℃使凍結。將其以冷凍乾燥機冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(352 mg、收率100%)。

MS(ESI) m/z : 524 ($M+H$)⁺.

<實施例54>反式-4-{3-[(2-羥基乙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

¹H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.03(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)1.15(2H, dd, $J=11.9, 5.9\text{ Hz}$), 1.70-1.75(6H, m), 2.09-2.12(2H, m), 2.24-2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.89-2.96(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.58(2H, dd, $J=6.3, 2.9\text{ Hz}$), 3.75(2H, t,

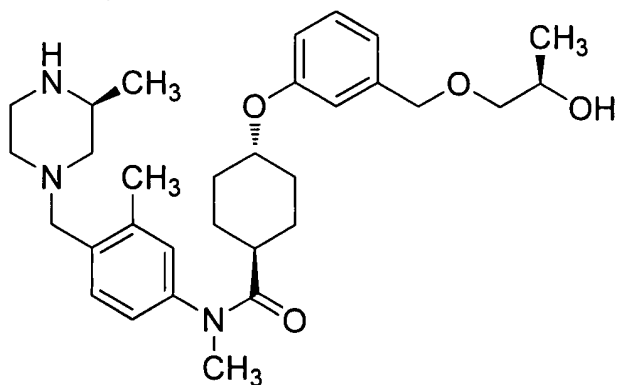
$J=3.9\text{ Hz}$), 4.17-4.19(1H, m), 4.50(2H, s), 6.76(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.82(1H, s), 6.87(1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.94-6.95(2H, m), 7.22(1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

<實施例 55> 反式-4-(3-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙氧基]甲基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz})$: δ 1.04(3H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 1.15-1.16(4H, m), 1.64-1.83(6H, m), 2.09-2.12(2H, m), 2.24-2.27(1H, m), 2.36(3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.74-2.76(2H, m), 2.89-2.96(4H, m), 3.23(3H, s), 3.44(3H, s), 3.49(1H, dd, $J=11.7, 6.8\text{ Hz}$), 3.60(1H, dd, $J=11.2, 3.4\text{ Hz}$), 3.65-3.66(1H, m), 4.17-4.19(1H, m), 4.42(1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 4.59(1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 6.76(1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.83(1H, s), 6.88(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.94-6.95(2H, m), 7.21(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})m/z$: 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 56> 反式-4-[3-({[(2R)-2-羥基丙基]氧基}甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(56A) 反式-4-[3-({[(2R)-2-羥基丙基]氧基}甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})環己烷羧醯胺

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.04(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.13-1.15(3H, m), 1.73(6H, m), 2.08-2.11(3H, m), 2.24-2.27(1H, m), 2.37(3H, s), 2.74-2.77(2H, m), 2.89-2.95(3H, m), 3.24-3.28(4H, m), 3.44-3.46(3H, m), 3.98(1H, t, $J=4.7\text{ Hz}$), 4.18(1H, t, $J=13.9\text{ Hz}$), 4.49(2H, s), 6.77(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.81(1H, s), 6.87(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.95(2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

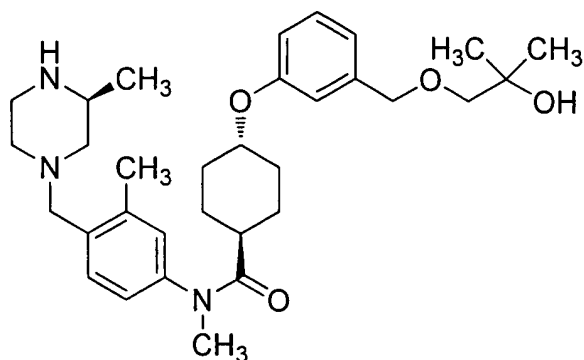
MS(ESI) m/z : 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(56B) 反式-4-[3-({[(2R)-2-羥基丙基]氧基}甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(56A)製造之反式-4-[3-({[(2R)-2-羥基丙基]氧基}甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})環己烷羧醯胺(236 mg、0.45 mmol)溶於二噁烷(2 mL)，於室溫添加2N鹽酸(225 μL 、0.45 mmol)，於-78 $^{\circ}\text{C}$ 使凍結。將其使用冷凍乾燥機使冷凍乾燥，獲得標題的化合物白色固體(251 mg、收率100%)。

MS(ESI) m/z : 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<實施例 57> 反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基})環己烷羧醯胺



(57A) 反式-4-{3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯氧基}環己烷羧酸第三丁酯

於[3-(苄基氧基)苯基]甲醇(2.27 g, 10.6 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中添加三乙胺(2.2 mL、15.9 mmol)、甲烷磺醯氯(0.93 mL、11.7 mmol)，於0℃攪拌1小時。

於反應液中添加1N鹽酸，以乙酸乙酯萃取，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，獲得粗產物。

將獲得之粗產物溶於N,N-二甲基甲醯胺(70 mL)，於室溫添加氫化鈉(63%、812 mg、21.2 mmol)，於室溫攪拌30分鐘。之後於反應液中添加甘醇酸乙酯(1.7 g, 15.9 mmol)，於50℃攪拌2小時。

於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，將得到之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析粗精製，獲得粗產物。

於獲得之粗產物之甲醇(30 mL)溶液中，添加鈀碳(10%、100 mg)，於氫氣氛圍下於室溫攪拌1小時。

將反應溶液進行矽藻土過濾，將母液於減壓下濃縮，獲得粗產物。

於獲得之粗產物之甲苯溶液(40 mL)中添加順式-4-羥基環己烷羧酸第三丁酯(722 mg, 3.6 mmol)、氰基亞甲基三丁基磷烷(1.0 g、4.3 mmol)，於100℃攪拌90分鐘。

於減壓下餾去溶劑，將獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-85：15、v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(856 mg、收率60%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.45-1.60(13H, m), 2.03-2.06(2H, m), 2.16-2.20(2H, m), 2.21-2.27(1H, m), 4.09(2H, s), 4.18-4.27(3H, m), 4.60(2H, s), 6.83-6.84(1H, m), 6.91-6.93(2H, m), 7.24(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(57B)反式-4-{3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯氧基}環己烷羧酸

於(57A)製造之反式-4-{3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯氧基}環己烷羧酸第三丁酯(856 mg, 2.18 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(10 mL)，於室溫攪拌1小時。

於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 50：50-0：100、v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(601 mg、收率82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.46-1.68(4H, m), 2.11-2.22(4H, m), 2.45(1H, tt, $J=10.9$, 3.6Hz), 4.10(2H, s), 4.20-4.28(4H, m), 4.61(2H, s), 6.84(1H, dd, $J=8.2$, 2.3Hz), 6.93(2H, m), 7.24-7.27(1H, m).

(57C)(2S)-4-(4-{[(反式-4-{3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯氧基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於(57B)製造之反式-4-{3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯氧基}環己烷羧酸(601 mg、1.79 mmol)與習知化合物(2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌啶-1-羧酸-第三丁酯(595 mg、1.79 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中，於室溫添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉水合物(1.1 g、約3.6 mmol)，於室溫攪拌17小時。

於反應溶液中加水，以乙酸乙酯萃取，將得到之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50、v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(529 mg、收率45%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.15-1.17(2H, m), 1.23(3H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 1.27-1.29(4H, m), 1.47(9H, s), 1.71-1.74(5H, m), 2.03-2.04(1H, m), 2.10-2.12(2H, m), 2.22-2.23(2H, m), 2.39(3H, s), 2.60(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 3.07-3.10(1H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.96(2H, s), 4.22-4.24(3H, m), 4.58(2H, s), 6.78(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.86(1H, s), 6.90-6.95(3H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

(57D)(2S)-4-(4-{[(反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基

)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於(57C)製造之(2S)-4-(4-{[(反式-4-{3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯氧基}環己基)羰基](甲基)胺基}-2-甲基苄基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.19 g, 1.83 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，於0℃添加甲基鎂溴之四氫呋喃溶液(1.0M、7.3 mL, 7.3 mmol)，於0℃攪拌2小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

於獲得之粗產物之二氯甲烷(1 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(10 mL)，於室溫攪拌30分鐘。

於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0-90：10、v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(329 mg、收率89%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.09-1.23(2H, m), 1.21(6H, s), 1.63-1.84(5H, m), 2.01-2.17(3H, m), 2.23-2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.81-3.00(3H, m), 3.23(3H, s), 3.29(2H, s), 3.45(2H, s), 4.19(1H, m), 4.51(2H, s), 6.76(1H, m), 6.81(1H, s), 6.87(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.91-6.97(2H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

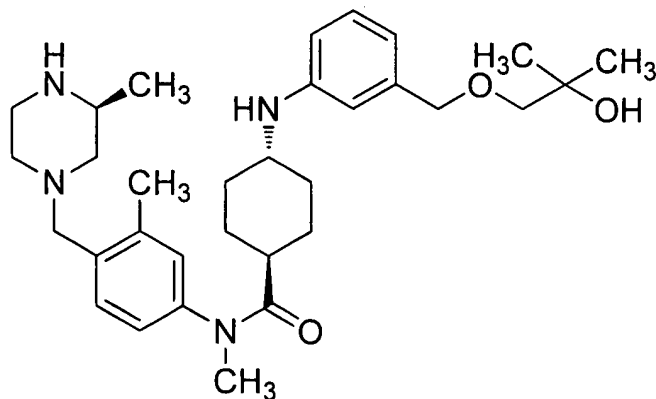
MS(ESI)m/z: 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(57E) 反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(57D)製造之反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(329 mg、0.61 mmol)溶於二噁烷(2 mL)，於室溫添加2N鹽酸(306 μ L、0.61 mmol)，於-78 $^{\circ}$ C使凍結。將其以冷凍乾燥機冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(350 mg、收率100%)。

MS(ESI)m/z: 538 (M+H)⁺.

<實施例58>反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺



(58A)[(3-胺基苄基)氧基]乙酸乙酯

於3-硝基苄醇(3.0 g, 19.6 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中添加三乙胺(3.4 mL、23.5 mmol)、甲烷磺醯氯(1.9 mL、23.5 mmol)，於0 $^{\circ}$ C攪拌1小時。

於反應溶液中添加1N鹽酸，以乙酸乙酯萃取，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾

燥。於減壓下將溶劑餾去獲得粗產物。

於得到之粗產物之N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中，於室溫添加氫化鈉(1.5 g、21.2 mmol)，於室溫攪拌10分鐘。之後於室溫添加甘醇酸乙酯(3.1 g、29.4 mmol)，攪拌3小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，獲得粗產物。

於得到之粗產物之甲醇(100 mL)-水(10 mL)溶液中，於室溫添加鐵粉(3.3 g、58.8 mmol)、氯化銨(5.2 g、98.0 mmol)，於80°C攪拌5小時。

將反應溶液進行矽藻土過濾，將母液於減壓下餾去溶劑，將獲得之殘渣以矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=80:20-50:50、v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(1.8 g、收率44%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31(4H, dd, $J=7.8$, 6.6Hz), 4.18(2H, s), 4.23-4.28(3H, m), 4.73(2H, s), 7.55(1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.74(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.17(1H, dt, $J=8.2$, 1.2Hz), 8.26 (1H, s).

(58B)(2S)-4-{4-[{[反式-4-({3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯基}胺基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌咍-1-羧酸第三丁酯

於(58A)製造之[(3-胺基苄基)氧基]乙酸乙酯(2.61 g、12.6 mmol)之四氫呋喃(80 mL)溶液中，於室溫添加4-側氧基環己烷羧酸第三丁酯(3.2 g、13.9 mmol)、氫化三

乙醯氧基硼鈉 (4.0 g、18.9 mmol)、乙酸 (2.0 g、33.3 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。

於反應溶液中加水，以乙酸乙酯萃取 2 次，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

於獲得之粗產物之甲醇 (20 mL) 溶液中，於室溫添加鈦碳 (10%、92 mg)，於氫氣氛圍下於室溫攪拌 1 小時。

將反應液進行矽藻土過濾，將母液於減壓下餾去溶劑，將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

於得到之粗產物與習知化合物 (2S)-2-甲基-4-[2-甲基-4-(甲胺基)苄基]哌咁-1-羧酸-第三丁酯 (634 mg、1.90 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 溶液中，於室溫添加氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三咁-2-基)-4-甲基咪啉水合物 (1.1 g、3.80 mmol)，於室溫攪拌 15 小時。

於反應溶液中加水，以乙酸乙酯萃取，將獲得之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50、v/v) 精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質 (523 mg、收率 42%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.84-0.86 (2H, m), 1.24-1.28 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.72-1.74 (3H, m), 2.02-2.07 (3H, m), 2.20-2.23 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.73 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$),

3.06-3.09(1H, m), 3.22-3.25(4H, m), 3.43(2H, s), 3.80-3.83(1H, m), 4.05(2H, s), 4.21-4.23(3H, m), 4.53(2H, s), 6.48(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.54(1H, s), 6.63(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.94-6.96(2H, m), 7.11(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.31(1H, d, $J = 7.8$ Hz).

(58C)反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

於(58B)製造之(2S)-4-{4-[[反式-4-({3-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]苯基}胺基)環己基]羰基}(甲基)胺基]-2-甲基苄基}-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(523 mg、0.81 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液中，於0℃添加甲基鎂溴-四氫呋喃溶液(0.98M、2.5 mL、2.42 mmol)，於室溫攪拌2小時。

於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，將得到之有機層以水及飽和食鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以矽膠層析進行粗精製，獲得粗產物。

於得到之粗產物之二氯甲烷(1 mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(10mL)，於室溫攪拌30分鐘。

於減壓下將溶劑餾去，將獲得之殘渣以NH矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-90：10、v/v)精製，獲得標題目的化合物無色油狀物質(259 mg、收率100%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.83-0.90(2H, m), 1.03(3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.22(6H, s), 1.66-1.80(5H, m),

2.04-2.13(3H, m), 2.17-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.78(2H, m), 2.81-3.00(3H, m), 3.22-3.24(4H, m), 3.28(2H, s), 3.44(2H, s), 4.47(2H, s), 6.43-6.53(2H, m), 6.61(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.91-6.98(2H, m), 7.11(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.32(1H, d, $J = 8.2$ Hz).

MS(ESI)m/z: 537 ($M+H$)⁺.

(58D)反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺鹽酸鹽

將(58C)製造之反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺(259 mg、0.48 mmol)溶於二噁烷(2 mL)，於室溫添加2N鹽酸(241 μ L、0.48 mmol)，於-78 $^{\circ}$ C使凍結。將其以冷凍乾燥機使冷凍乾燥，獲得標題目的化合物白色固體(275 mg、收率100%)。

MS(ESI)m/z: 537 ($M+H$)⁺.

<實施例59>反式-4-(3-{[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙氧基]甲基}苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.04(3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.15-1.17(8H, m), 1.65-1.77(5H, m), 2.06-2.10(3H, m), 2.25-2.28(1H, m), 2.37(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.0$ Hz), 2.87-2.99(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.92(2H, s), 4.09-4.12(1H, m), 4.17-4.20(1H, m), 4.49(2H, s), 6.36(1H, brs), 6.79-6.80(2H, m), 6.86(1H, d, $J=7.4$ Hz),

6.94-6.95(2H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS(ESI) m/z : 565 ($M+H$)⁺.

<實施例 60> 反式-4-[3-氟-5-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.08-1.22(2H, m), 1.49-1.83(5H, m), 2.02-2.14(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.70-2.79(2H, m), 2.83-3.01(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 4.15(1H, m), 4.62(2H, s), 6.46(1H, m), 6.60-6.67(2H, m), 6.91-6.98(2H, m), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

<實施例 61> 反式-4-{[4-氟-3-(羥基甲基)苯基]胺基}-N-甲基-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.83-0.86(2H, m), 1.05(3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.73-1.76(5H, m), 2.05-2.08(3H, m), 2.21-2.23(1H, m), 2.34(3H, s), 2.75(2H, t, $J=9.6\text{ Hz}$), 2.88-3.00(3H, m), 3.22-3.24(4H, m), 3.45(2H, s), 4.66(2H, s), 6.39(1H, dd, $J=8.6, 3.1\text{ Hz}$), 6.63(1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.93-6.95(2H, m), 7.08(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

MS(ESI) m/z : 499 ($M+H$)⁺.

<實施例 62> [3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸

第三丁酯

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.08-1.22(2H, m), 1.43(9H, s), 1.63-1.85(5H, m), 2.02-2.16(3H, m), 2.26(1H, m), 2.37(3H, s), 2.71-2.80(2H, m), 2.82-3.03(3H, m), 3.23(3H, s), 3.45(2H, s), 3.46(2H, s), 4.17(1H, m), 6.69-6.78(2H, m), 6.81(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.17(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

<試驗例1>[生理活性試驗 (腸道收縮活性之測定)]

(1)使用動物

雄性NZW兔(體重2.5-3.0kg、北山Labes(股)、長野)

。

(2)試藥

購買碳醯膽鹼(carbachol)(氯化胺甲醯基膽鹼、sigma-aldrich Japan)並使用。將待驗化合物以二甲基亞砷(DMSO, sigma-aldrich Japan)溶解，並以生理食鹽水懸浮。將碳醯膽鹼以生理食鹽水溶解。

(3)實驗方法・結果

從耳緣靜脈對於兔投予戊巴比妥鈉(共立製藥(股)、大阪)並於麻醉下放血並安樂死後，摘除十二指腸部位並迅速以Krebs溶液(NaCl 120.0mM, KCl 4.7 mM, CaCl_2 2.4 mM, KH_2PO_4 1.0 mM, MgSO_4 1.2 mM, NaHCO_3 24.5 mM, 葡萄糖 5.6 mM, pH 7.4)洗滌。將已剝除黏膜層之十二指腸平滑肌層製作成縱走肌方向的長條片(長10mm、寬3mm)，將該長條片安裝於MAGNUS裝置，為了抑制過度

自發活動，浸於31℃之含95% O₂ ,5% CO₂之Krebs液20mL中，施以1 g張力。每15分鐘更換Krebs溶液直到長條片安定為止，於此狀態靜置1小時以上。於實驗開始前，反複刺激直到以碳醯膽鹼10μM刺激獲得有再現性的收縮為止。收縮活性以FD收波器 (TB-611T、日本光電(股)、東京)測定，以筆式記錄器 (RECTI HORIZ-8K, Sanei、東京)記錄。添加Krebs溶液直到待驗化合物成為0.01 nM-10μM，並藉由累積投予使長條片收縮。將碳醯膽鹼10μM刺激時之收縮活性定為100%，求出於各濃度之收縮活性，並求出各待驗化合物之EC50值。以下顯示EC50值。

[表 1]

實施例編號	EC50值(nM)
1	28.0
4(鹽酸鹽)	2.5
5(鹽酸鹽)	7.3
16(鹽酸鹽)	2.4
22(鹽酸鹽)	4.8
30(鹽酸鹽)	3.0
33	1.5
34	2.1
42(鹽酸鹽)	4.8
53(鹽酸鹽)	6.8
56(鹽酸鹽)	1.2
57(鹽酸鹽)	11.3
58(鹽酸鹽)	0.9

<製劑例 1>散劑

將本發明之化合物 5 g、乳糖 895 g及玉米澱粉100 g以混合機混合，獲得散劑。

<製劑例2>顆粒劑

將本發明之化合物 5 g、乳糖 865 g及低取代度羥基丙基纖維素 100 g混合後，添加10%羥基丙基纖維素水溶液 300 g並捏合。將其使用擠壓造粒機進行造粒，並乾燥，獲得顆粒劑。

<製劑例3>錠劑

將本發明之化合物 5 g、乳糖 90 g、玉米澱粉34 g、結晶纖維素 20 g及硬脂酸鎂 1 g以混合機混合後，以錠劑機進行打錠，獲得錠劑。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1118160(5)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100134525

※申請日： 100.9.26

※IPC 分類：

C07D 241/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

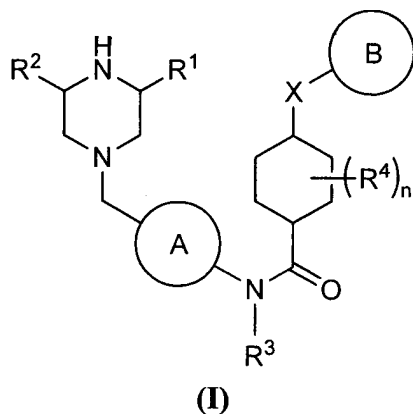
一、發明名稱：(中文/英文)

環己烷衍生物化合物

CYCLOHEXANE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

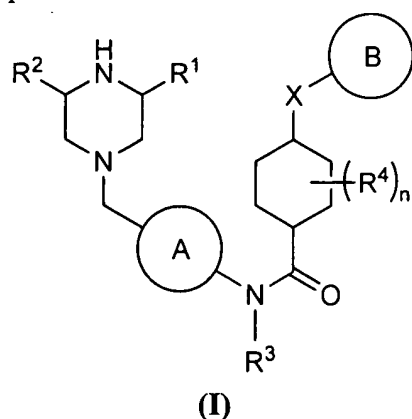
本發明之課題在於發現具優異活性及安全性之胃腸失調等之治療藥及/或預防藥；本發明提供以下列通式(I)表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，A為可經取代之伸苯基，B為可經取代之4-10員雜環基、可經取代之C6-10芳基、可經取代之C3-10環烷基， R^1 為氫原子或C1-3烷基， R^2 為氫原子或C1-3烷基， R^3 為C1-6烷基、C3-10環烷基、C1-3烷氧基C1-3烷基或C1-3羥基烷基， R^4 為氫原子、C1-6烷基或鹵素原子，n為1至4之整數，X為伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵]。

三、英文發明摘要：

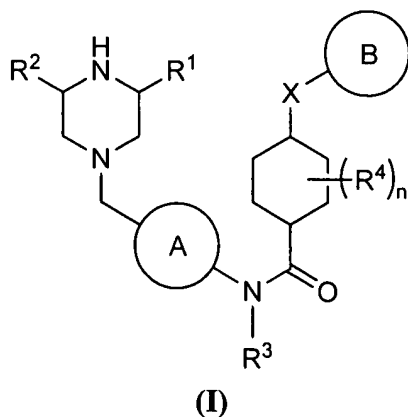
Provided is a medicament having excellent effect and safety for preventing and treating gastrointestinal disorder and etc. The present invention provides compounds represented by formula (I) as shown below, or pharmacologically acceptable salts thereof.



(wherein, A represents an optionally substituted phenylene group; B represents an optionally substituted 4-10-membered heterocyclic group, a optionally substituted C6-10aryl group, a optionally substituted C3-10cycloalkyl group; R¹ represents a hydrogen atom or a C1-3alkyl group; R² represents a hydrogen atom or a C1-3alkyl group; R³ represents a C1-6alkyl group, a C3-10cycloalkyl group, a C1-3alkoxyC1-3alkyl group or a C1-3hydroxyalkyl group; R⁴ represents a hydrogen atom, a C1-6alkyl group or a halogen atom; n is 1 to 4 of integral number; X is a methylene, -O-, -NH-, -N(C1-3alkyl)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)- or a single bond.)

七、申請專利範圍：

1. 一種以下列通式 (I) 表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，A代表伸苯基(也可經1-3個C1-3烷基、C1-3烷氧基、鹵素原子取代)，B代表包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)、C6-10芳基(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C3-10環烷基(該環烷基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)， R^1 代表氫原子或C1-3烷基， R^2 代表氫原子或C1-3烷基， R^3 代表C1-6烷基、C3-10環烷基、C1-3烷氧基C1-3烷基或C1-3羥基烷基， R^4 代表氫原子、C1-6烷基或鹵素原子，n代表1至4之整數，X代表伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵；

(取代基群 α)

鹵素原子、C1-C6烷基{該烷基也可經1至3個下列基團取代：C1-C6脂肪族鹽基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基(該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代

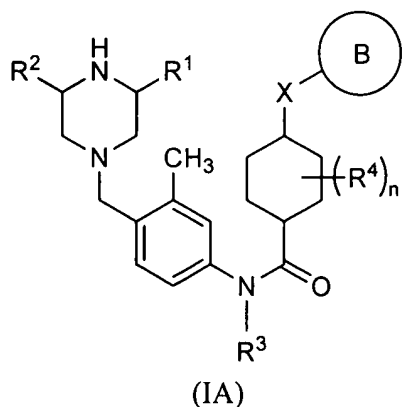
:C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基)
 、也可經1至3個C1-C6烷基取代之胺甲醯胺基、也可經
 C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族醯胺基、C1-C6脂肪
 族醯基C1-C6烷胺基、也可經1或2個C1-C6烷基取代之
 醯胺氧基、C1-C6烷基磺醯基、包含選自於氮、氧及硫
 中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、或包
 含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之
 4-10員雜環羰基 }、C3-C10環烷基(該環烷基也可經1
 至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選
 自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10
 員雜環基)、

C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取
 代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫
 中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、
 C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也可經1至3個下列基團取
 代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫
 中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、
 C1-C6烷氧基C1-C6烷基(該烷氧基烷基也可經1至3個
 下列基團取代:羥基、C1-C6烷氧基、C1-C6羥基烷基、
 也可經C1-C6烷基取代之胺基羰基、羧基、C1-C6烷氧
 基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4
 個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中
 之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6
 胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥
 基烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6

烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族鹽基、胺基、C1-C6
 烷胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷胺基、C1-C6烷
 氧胺基、C1-C6脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6烷
 基磺鹽基、C1-C6二烷胺基磺鹽基、C6-C10芳基]。

- 2.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中A為也可經1至3個C1-3烷基取代之伸苯基。
- 3.如申請專利範圍第1或2項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中B為包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C6-10芳基(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)。
- 4.如申請專利範圍第1或2項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中B為也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代之吡啶基或也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代之苯基。
- 5.如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^1 為C1-3烷基。
- 6.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^2 為氫原子。
- 7.如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^3 為C1-3烷基。
- 8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中 R^4 為氫原子。
- 9.如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中X為-O-或-NH-。

10. 一種以下列通式 (IA) 表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，B代表包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)、C6-10芳基(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C3-10環烷基(該環烷基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)，

R^1 代表氫原子或C1-3烷基， R^2 代表氫原子或C1-3烷基， R^3 代表C1-6烷基、C3-10環烷基、C1-3烷氧基C1-3烷基或C1-3羥基烷基， R^4 代表氫原子、C1-6烷基或鹵素原子，n代表1至4之整數，X代表伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵；

(取代基群 α)

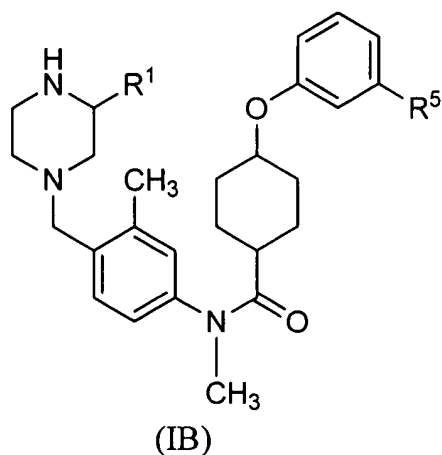
鹵素原子、C1-C6烷基{該烷基也可經1至3個下列基團取代：C1-C6脂肪族鹽基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基(該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代：C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基)}

、也可經1或3個C1-C6烷基取代之胺甲醯胺基、也可經C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族醯胺基、C1-C6脂肪族醯基C1-C6烷胺基、也可經1或2個C1-C6烷基取代之醯胺氧基、C1-C6烷基磺醯基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環羰基}、C3-C10環烷基(該環烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、

C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6烷氧基C1-C6烷基(該烷氧基烷基也可經1至3個下列基團取代:羥基、C1-C6烷氧基、C1-C6羥基烷基、也可經C1-C6烷基取代之胺基羰基、羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族醯基、胺基、C1-C6

烷胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷胺基、C1-C6烷氧胺基、C1-C6脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6烷基磺鹽基、C1-C6二烷胺基磺鹽基、C6-C10芳基]。

11. 一種以下列通式 (IB) 表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，R¹代表氫原子或C1-3烷基，R⁵代表選自於取代基群α之基；

(取代基群α)

鹵素原子、C1-C6烷基 { 該烷基也可經1至3個下列基團取代：C1-C6脂肪族鹽基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基 (該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代：C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基) 、也可經1或3個C1-C6烷基取代之胺甲鹽胺基、也可經C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族鹽胺基、C1-C6脂肪族鹽基C1-C6烷胺基、也可經1或2個C1-C6烷基取代之鹽胺氧基、C1-C6烷基磺鹽基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環羰基 } 、C3-C10環烷基 (該環烷基也可經1

至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、

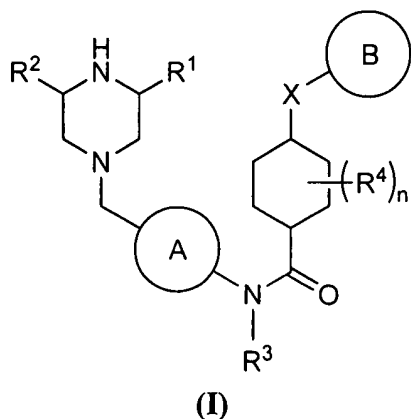
C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6烷氧基C1-C6烷基(該烷氧基烷基也可經1至3個下列基團取代:羥基、C1-C6烷氧基、C1-C6羥基烷基、也可經C1-C6烷基取代胺基羰基、羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族鹽基、胺基、C1-C6烷胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷胺基、C1-C6烷氧胺基、C1-C6脂肪族鹽胺基、氰基、硝基、C1-C6烷基磺鹽基、C1-C6二烷胺基磺鹽基、C6-C10芳基]。

12.如申請專利範圍第10或11項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中R¹為甲基。

13.如申請專利範圍第11或12項之化合物或其藥理上可容許之鹽，其中R⁵為C1-C6烷基{該烷基也可經1至3個下

列基團取代：C1-C6脂肪族鹼基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、胺基羰基（該胺基羰基也可經1或2個下列基團取代：C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基）、也可經1或3個C1-C6烷基取代之胺甲鹼胺基、也可經C1-C6烷氧基取代之C1-C6脂肪族鹼胺基、C1-C6脂肪族鹼基C1-C6烷胺基、也可經1或2個C1-C6烷基取代之鹼胺氧基、C1-C6烷基磺鹼基、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環羰基}、C1-C6羥基烷基（該羥基烷基也可經1至3個下列基團取代：羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基）、C1-C6烷氧基C1-C6烷基（該烷氧基烷基也可經1至3個下列基團取代：羥基、C1-C6烷氧基、C1-C6羥基烷基、也可經C1-C6烷基取代之胺基羰基、羧基、C1-C6烷氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基）。

14. 一種以下列通式(I)表示之化合物或其藥理上可容許之鹽：



[式中，A代表伸苯基(也可經1-3個C1-3烷基、C1-3烷氧基、鹵素原子取代)，B代表包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基(該雜環基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)、C6-10芳基(該芳基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)或C3-10環烷基(該環烷基也可經1至5個選自於取代基群 α 之基取代)， R^1 代表氫原子或C1-3烷基， R^2 代表氫原子或C1-3烷基， R^3 代表C1-6烷基、C3-10環烷基、C1-3烷氧基C1-3烷基或C1-3羥基烷基， R^4 代表氫原子、C1-6烷基或鹵素原子，n代表1至4之整數，X代表伸甲基、-O-、-NH-、-N(C1-3烷基)-、-C(=O)-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或單鍵；

(取代基群 α)

鹵素原子、C1-C6烷基(該烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羧基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C3-C10環烷基(該環烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羧基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6鹵烷基(該鹵烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羧基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6羥基烷基(該羥基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷氧基羧基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、C1-C6烷氧基

C1-C6烷基(該烷基氧基烷基也可經1至3個下列基團取代:羧基、C1-C6烷基氧基羰基或包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基)、包含選自於氮、氧及硫中之相同或不同之1-4個雜原子之4-10員雜環基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷基氧基、C1-C6鹵烷基氧基、C1-C6羥基烷基氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷基硫基、羧基、C1-C6烷基氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族醯基、胺基、C1-C6烷基胺基、C3-C10環烷胺基、C1-C6二烷基胺基、C1-C6烷基氧胺基、C1-C6脂肪族醯胺基、氟基、硝基、C1-C6烷基磺醯基、C1-C6二烷基胺基磺醯基、C6-C10芳基]。

15. 反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、反式-4-(4-氟苯氧基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、反式-4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、反式-4-[3-(2-羥基乙基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺、[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸乙酯、[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]乙酸、[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-

基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苯基]乙酸異丙酯或其藥理上可容許之鹽。

16. 反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺、反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺、3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯、2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯、2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)胺甲鹽基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸二甲酯、反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺、反式-4-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺或其藥理上可容許之鹽。

17. 反式-4-[3-(羥基甲基)苯氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺或其藥理上可容許之鹽。

18. 反式-4-[(2-氰基吡啶-4-基)氧基]-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]甲基}苯基)環己烷羧鹽胺或其藥理上可容許之鹽。

19. 反式-4-{3-[2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。
20. 反式-4-{3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯氧基}-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。
21. 反式-4-({3-[(2-羥基-2-甲基丙氧基)甲基]苯基}胺基)-N-甲基-N-(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)環己烷羧醯胺或其藥理上可容許之鹽。
22. 3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苄基胺甲酸甲酯或其藥理上可容許之鹽。
23. 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}氧基)苯基]胺甲酸乙酯或其藥理上可容許之鹽。
24. 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸甲酯或其藥理上可容許之鹽。
25. 2-[3-({反式-4-[甲基(3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基哌咍-1-基]甲基}苯基)胺甲醯基]環己基}胺基)苯基]乙基胺甲酸二甲酯或其藥理上可容許之鹽。
26. 一種醫藥，其係包含如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。
27. 如申請專利範圍第26項之醫藥，其係用於預防或治療與GPR38相關之疾病。

28. 一種伴隨運動性低落之胃腸失調之治療藥或預防藥，其係包含如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。
29. 一種便秘型過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺或便秘之治療藥或預防藥，其係包含如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。
30. 一種胃食道逆流症、機能性消化不良、過敏性腸症候群、糖尿病性胃功能不全麻痺、便秘、類鴉片誘發性腸機能失調、麻痺性腸阻塞、術後消化道麻痺之治療藥或預防藥，其係包含如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽作為有效成分。
31. 一種如申請專利範圍第1至25項中任一項之化合物或其藥理上可容許之鹽之用途，其係用於製造伴隨運動性低落之胃腸失調之預防藥或治療藥。
32. 一種伴隨運動性低落之胃腸失調之預防方法或治療方法，其特徵為：投予有效量之如申請專利範圍第26項之醫藥。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

