



(21)申請案號：105121161

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(51)Int. Cl.：

*C07D453/02 (2006.01)**A61K31/439 (2006.01)**A61P3/00 (2006.01)**A61P25/16 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2011/03/18 美國

61/454,034

2012/01/25 美國

61/590,711

(71)申請人：健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：波克 伊利斯 BOURQUE, ELYSE (US)；塞拉卡 卡山卓拉 CELATKA, CASSANDRA (US)；賀詩 布萊德佛 HIRTH, BRADFORD (US)；梅茲 馬庫斯 METZ, MARKUS (US)；趙忠 ZHAO, ZHONG (US)；斯克 雷納多 SKERLJ, RENATO (US)；項宜賓 XIANG, YIBIN (US)；珍希西克斯 凱薩琳 JANCISICS, KATHERINE (US)；馬修 約翰 MARSHALL, JOHN (US)；程森 CHENG, SENG (US)；雪爾 羅納德 SCHEULE, RONALD K. (US)；卡貝拉薩拉札 馬立歐 CABRERA-SALAZAR, MARIO A. (US)；古德 安德魯 GOOD, ANDREW (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：17 共 234 頁

(54)名稱

葡萄糖神經醯胺合成酶抑制劑

GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明有關一種葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)抑制劑，用於治療代謝疾病，例如溶酶體貯積疾病，單獨或與酵素替代療法組合，且用於治療癌症。

The invention relates to inhibitors of glucosylceramide synthase (GCS) useful for the treatment metabolic diseases, such as lysosomal storage diseases, either alone or in combination with enzyme replacement therapy, and for the treatment of cancer.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

葡萄糖神經醯胺合成酶抑制劑

GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明一般是關於用於治療癌症及代謝性疾病之領域。更特別地，本發明係關於的葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)抑制劑，其可用於治療代謝性疾病，例如溶酶體貯積及病，其單獨或與酵素替代療法組合以用於治療癌症。

【先前技術】

葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)是催化以葡萄糖神經醯胺為基礎之糖鞘脂(GSL)的生化合成的初始糖基化步驟中一種關鍵的酶，也就是經由來自UDP-葡萄糖(UDP-Glc)至神經醯胺之葡萄糖的關鍵轉移，以形成葡萄糖神經醯胺(參見圖 1)。GCS 是定位於高基氏體之順式/中間膜囊(cis/medial Golgi)中的穿透膜的 III 型膜主體蛋白。人們相信糖鞘脂(GSL)對於許多細胞膜事件，包括細胞的相互作用、信號發送和運輸的動力學來說都是不可或缺的。目前已經顯示 GSL 結構的合成(參見 Yamashita 等人，Proc Natl Acad Sci USA 1999,96(16),9142-9147)對於胚胎發育和對於一些組織的分化來說是相當重要的。神經醯胺在神經鞘脂代謝中扮演一個重要的角色，且目前已經顯示 GCS 活性的下調對神經鞘脂模式具有顯著的影響，其導致糖鞘脂的表現減少。神經鞘脂(SL)在生理狀況以及病理心血管病況中具有生物調節作用。特別地，神經鞘脂和它們的調節酶看起來對新生大鼠心臟中之慢性缺氧的

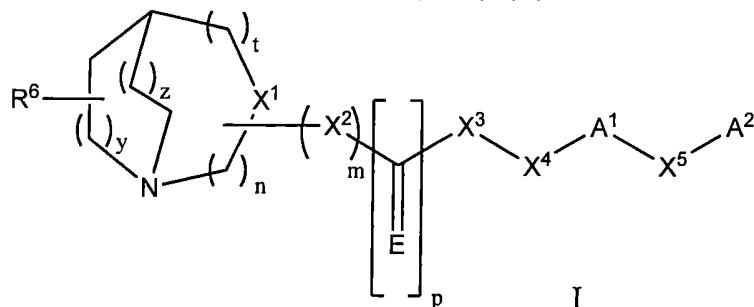
適應性反應中起作用(參見, ElAlwani 等人, *Prostaglandins & Other Lipidmediators* 2005,78(1-4),249-263)。

已經提議將 GCS 抑制劑用於治療各種疾病(參見, 例如, WO 2005068426)。這種治療包括糖脂貯積病(例如, 泰-歇克斯症(Tay Sachs)、山德霍夫症(Sandhoffs)、GM2 活化蛋白(Activator)缺乏、GM1 神經節苷脂貯積病(gangliosidosis)和法布裏(Fabry)病)、與糖脂累積相關的疾病(例如, 高歇氏(Gaucher)病; 美格魯特(Zavesca), 一種 GCS 抑制劑, 已經被批准用於治療 1 型高歇氏病患者, 參見, Treiber 等人, *Xenobiotica* 2007,37(3),298-314); 導致腎肥大或增生的疾病例如糖尿病性腎病變; 導致高血糖或高胰島素血症的疾病; 糖脂合成不正常的癌症, 由使用細胞表面糖脂作為受體的生物導致的感染性疾病, 葡萄糖神經醯胺的合成不可或缺或重要的感染性疾病, 葡萄糖神經醯胺的合成不可或缺或重要的疾病, 發生過量的糖脂合成的疾病(例如動脈粥狀硬化, 多囊性腎病和腎肥大), 神經元異常, 神經元損傷, 與巨噬細胞補充和活化有關的炎性疾病或異常(例如, 風濕性關節炎、克隆氏病、哮喘和敗血症)以及糖尿病和肥胖(參見, WO 2006053043)的治療。

特別是, 目前已顯示 GCS 的過量表現涉及多重抗藥性並且擾亂神經醯胺誘導的凋亡。例如 Turzanski 等人, (*Experimental Hematology* 2005,33(1),62-72)已經顯示神經醯胺在急性骨髓性白血病(AML)細胞中誘導凋亡, 且 P-糖蛋白(p-gp)賦予對神經醯胺誘導凋亡的抗性, 且神經醯胺-葡萄糖神經醯胺通路的調節對 TF-1 細胞中的這種抗性產生顯著的貢獻。因此, GCS 抑制劑對於藉由在病態細胞中誘導凋亡來治療增生性病變而言可以是有效用的。

【發明內容】

本發明提出一種化合物，如下列結構式所示：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

n 是 1、2 或 3；

m 是 0 或 1；

p 是 0 或 1；

t 是 0、1 或 2；

y 是 1 或 2；

z 是 0、1 或 2；

E 是 S、O、NH、NOH、NNO₂、NCN、NR、NOR 或 NSO₂R；

當 m 是 1，X¹ 是 CR¹，或當 m 是 0，X¹ 是 N；

X² 是 O、-NH、-CH₂-、SO₂、NH-SO₂、CH(C₁-C₆)烷基或-NR²；

X³ 是 O、-NH、-CH₂-、CO、-CH(C₁-C₆)烷基、SO₂NH、-CO-NH-或-NR³；

X⁴ 是 CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵ 或 CH₂-(C₁-C₆)烷基-CR⁴R⁵；

X⁵ 是直接鍵結、O、S、SO₂、CR⁴R⁵；(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烯基、(C₁-C₆)烯氧基；

R 是(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₉)雜芳基(C₁-C₆)烷基；

R^1 是 H、CN、 (C_1-C_6) 烷羰基或 (C_1-C_6) 烷基；

R^2 及 R^3 分別獨立地是 -H、選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基取代之 (C_1-C_6) 烷基：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_6-C_{12}) 芳基、鹵基 (C_6-C_{12}) 芳基以及鹵基 (C_2-C_9) 雜芳基，或是選擇性地當 X^2 是 $-NR^2$ 及 X^3 是 $-NR^3$ 時， R^2 及 R^3 可以與其等附接之氮原子一起形成一非芳香性雜環並選擇性地被一個或多個選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_6-C_{12}) 芳基、鹵基 (C_6-C_{12}) 芳基及鹵基 (C_2-C_9) 雜芳基所取代；

R^4 及 R^5 是獨立地選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或與其等附接之碳原子一起形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環；

R^6 是 -H、鹵素、-CN、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_1-C_6) 烷基，其選擇性地被 1 到 4 個鹵基或 (C_1-C_6) 烷基所取代；

A^1 是 (C_2-C_6) 炔基； (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯並 (C_2-C_9) 雜環烷基選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1 至 3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、硝基、CN、-OH、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_1-C_6) 烷氧羰基以及 (C_1-C_6) 烷羰基；

A^2 是 H、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯並 (C_2-C_9) 雜環烷基，其選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烷烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、O (C_3-C_6) 環烷基、 (C_3-C_6)

環烷氧基、硝基、CN、OH、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷氧基；
(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷羰基、(C₁-C₆)鹵烷基；

條件是 $n + t + y + z$ 的總和係不大於 6；

條件是當 p 為 0 時； X^2 為 NH-SO₂ 且 X^3 為 NH；

條件是當 n 為 1 時； t 為 0； y 為 1； z 為 1； X^2 為 NH； E 為 O； X^3 為 NH； A^2 為 H 且 X^5 為直接鍵結； A^1 非為未取代苯基、鹵苯基或是異丙烯基苯基；

條件是當 n 為 1 時； t 為 0； y 為 1； z 為 1； X^2 為 O； E 為 O； X^3 為 NH； A^1 為(C₆-C₁₂)芳基且 X^5 為直接鍵結； A^2 為 H 且 R^4 為 H 則 R^5 非為環己基；以及

條件是當 n 為 1； t 為 0； y 為 1； z 為 1； X^2 為 NH； E 為 O； X^3 為 CH₂； R^4 及 R^5 皆為氫； A^2 為 H 且 X^5 為直接鍵結；則 A^1 非為未取代苯基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 0； y 為 1 且 z 為 1。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 1； y 為 1 且 z 為 1。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 2； t 為 0； y 為 1 且 z 為 1。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 2； t 為 1； y 為 1 且 z 為 1。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 3； t 為 0； y 為 1 且 z 為 1。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 2； y 為 1 且 z 為 1。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 0； y 為 1 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 1； y 為 1 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 2； t 為 0； y 為 1 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 2； t 為 1； y 為 1 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 3； t 為 0； y 為 1 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 2； y 為 1 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 1； t 為 1； y 為 2 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 為 2； t 為 0； y 為 2 且 z 為 0。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1 且 X^1 為 CR^1 。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 0 且 X^1 為 N。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； E 為 O； X^2 為 O 且 X^3 為 NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； E 為 O； X^2 為 NH 且 X^3 為 NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； E 為 O； X^2 為 CH^2 且 X^3 為 NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； E 為 O； X^2 為 NH 且 X^3 為 CH^2 。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； E 為 S； X^2 為 NH 且 X^3 為 NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 0； E 為 O； X^1 為 NH 且 X^3 為 NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； E 為 O； X^2 為 NH 且 X^3 為 CO-NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 m 為 1； p 為 0； X^2 為 $NH-SO_2$ 且 X^3 為 NH。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 分別是 (C_1-C_6) 烷基或與其等附接之碳原子一起形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 分別是甲基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 係與其等附接之碳原子一起形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 係與其等附接之碳原子一起形成螺環丙基環。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 係與其等附接之碳原子一起形成螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A¹ 是(C₂-C₆)炔基或(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A¹ 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A¹ 是噻吩、噻唑、異噻唑、呋喃、噁唑、異噁唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、嘧啶、嗒咭、吡啶、苯並三唑、苯並異噁唑、苯並吡唑、苯並咪唑、苯並呋喃、苯並噁唑或苯並異噁唑。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A¹ 是(C₂-C₉)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A¹ 是吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫哌喃基、哌喃基、硫代哌喃基、氮丙啶基 (aziridinyl)、氮雜環丁烷基 (azetidinyI)、環氧乙基 (oxiranyI)、亞甲二氧基、吡啶基 (chromenyl)、丙二醯脲基 (barbituryI)、異噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、異噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫代嗎啉基、1,2-四氫噻吡 (tetrahydrothiazin) -2-基、1,3-四氫噻吡-3-基、四氫噻二吡基、嗎啉基、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、四氫氮呋基、哌吡基、哌吡-2-酮基、哌吡-3-酮基、吡基 (chromanyI)、2-吡咯啉基 (pyrrolinyl)、3-吡咯啉基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、1,4-二噁烷基 (dioxanyI)、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛基、八氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡吡

基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]已基、2-氮雜螺[4.4]壬基、7-氧-1-氮雜螺[4.4]壬基、7-氮雜雙環[2.2.2]庚基或八氮-1H-吡啶基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^1 是苯並(C_2-C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^1 是 2,3-二氫苯並[b][1,4]二噁英 (dioxine) 或 2,2-二氟苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯 (dioxole)。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^6 是 H。

本案更與式 I 化合物有關，其中 X^5 是直接鍵結。

本案更與式 I 化合物有關，其中 X^5 是 CR^4R^5 。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 分別是甲基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 係與其等附接之碳原子一起形成螺(C_3-C_{10})環烷基環。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 係與其等附接之碳原子一起形成螺環丙基環。

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^4 及 R^5 係與其等附接之碳原子一起形成螺(C_3-C_{10})環烷氧基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是吡啶。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是(C_2-C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫哌喃基、哌喃基、硫代哌喃基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、環氧乙基、亞甲二氧基、吡嗪基、丙二醯脲基、異噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-

基、異噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫代嗎啉基、1,2-四氫噻吡-2-基、1,3-四氫噻吡-3-基、四氫噻二吡基、嗎啉基、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、四氫氮呋基、哌吡基、哌吡-2-酮基、哌吡-3-酮基、吡基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、1,4-二噁烷基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛基、八氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡吡基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜螺[4.4]壬基、7-氧-1-氮雜螺[4.4]壬基、7-氮雜雙環[2.2.2]庚基或是八氫-1H-吡啶基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是苯並(C_2-C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是...

本案更與式 I 化合物有關，其中 R^1 是氫或甲基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0

或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是(C_6 - C_{12})芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是(C_6 - C_{12})芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 NH ; X^3 是 NH ; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是(C_6 - C_{12})芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或

CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O ； X^2 是 NH ； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O ； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基環或螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O ； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O ； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基環或螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O ； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基； X^5 是直接

鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10})

環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₆-C₁₂)芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₆-C₁₂)芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₆-C₁₂)芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH；

R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₆-C₁₂)芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₆-C₁₂)芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₆-C₁₂)芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 N；m 是 0；E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與

碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₆-C₁₂)芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A²是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 N；m 是 0；E 是 O；X³是 NH；R⁴及 R⁵分別獨立地為甲基；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₆-C₁₂)芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A²是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 N；m 是 0；E 是 O；X³是 NH；R⁴及 R⁵係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₆-C₁₂)芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A²是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 N；m 是 0；E 是 O；X³是 NH；R⁴及 R⁵分別獨立地為甲基；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₆-C₁₂)芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A²是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 N；m 是 0；E 是 O；X³是 NH；R⁴及 R⁵係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A²是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0

或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 N; m 是 0; E 是 O; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₂-C₉)雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR¹; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CO-NH; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₆-C₁₂)芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR¹; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CO-NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₆-C₁₂)芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A^2 是(C₆-C₁₂)芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR¹; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CO-NH; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₆-C₁₂)芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR¹; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CO-NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₆-C₁₂)芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0

或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CO-NH; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CO-NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; p 是 1; E 是 O; X^2 是 O; X^3 是 NH; R^1 是 H; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C_6 - C_{12})芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; p 是 1; E 是 O; X^2 是 O; X^3 是 NH; R^1 是 H; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C_6 - C_{12})芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; p 是 1; E 是 O; X^2 是 O; X^3 是 NH; R^1 是 H; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C_2 - C_9)雜環烷基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；p 是 1；E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6 - C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6 - C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6 - C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5

以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接

鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基環或螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基環或螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基環或螺 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$

環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別

獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3

是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；p 是 1；E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；p 是 1；E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；p 是 1；E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是

0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CH_2 ; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CH_2 ; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是

0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜環烷基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2

是(C₂-C₉)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹ 是 N；m 是 0；E 是 O；X³ 是 NH；R⁴ 及 R⁵ 分別獨立地為甲基；R⁶ 是氫或甲基；A¹ 是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵ 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A² 是(C₂-C₉)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹ 是 N；m 是 0；E 是 O；X³ 是 NH；R⁴ 及 R⁵ 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶ 是氫或甲基；A¹ 是(C₂-C₉)雜環烷基；X⁵ 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A² 是(C₂-C₉)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹ 是 N；m 是 0；E 是 O；X³ 是 NH；R⁴ 及 R⁵ 分別獨立地為甲基；R⁶ 是氫或甲基；A¹ 是(C₂-C₉)雜環烷基；X⁵ 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A² 是(C₂-C₉)雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹ 是 CR¹；m 是 1；E 是 O；X² 是 NH；X³ 是 CO-NH；R⁴ 及 R⁵ 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶ 是氫或甲基；A¹ 是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵ 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵ 以及 A² 是(C₂-C₉)雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹ 是 CR¹；m 是 1；E 是 O；X² 是 NH；X³ 是 CO-NH；R⁴ 及 R⁵ 分別獨立地為甲基；R⁶ 是氫或甲基；A¹ 是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵ 是直

接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜環烷基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本發明更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；p 是 1；E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；p 是 1；E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10})

環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH₂； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH₂； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH₂； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH₂； X^3 是 NH；

R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO₂； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C₂-C₉)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 N；m 是 0；E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與

碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵以及 A²是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 N；m 是 0；E 是 O；X³是 NH；R⁴及 R⁵分別獨立地為甲基；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵以及 A²是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 CR¹；m 是 1；E 是 O；X²是 NH；X³是 CO-NH；R⁴及 R⁵係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵以及 A²是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 CR¹；m 是 1；E 是 O；X²是 NH；X³是 CO-NH；R⁴及 R⁵分別獨立地為甲基；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₂-C₉)雜芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵以及 A²是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2；X¹是 CR¹；m 是 1；p 是 1；E 是 O；X²是 O；X³是 NH；R¹是 H；R⁴及 R⁵係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環；R⁶是氫或甲基；A¹是(C₆-C₁₂)芳基；X⁵是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵以及 A²是(C₃-C₁₀)環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0

或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; p 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 O ; X^3 是 NH ; R^1 是 H ; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 NH ; X^3 是 NH ; R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0 或 1 ; z 是 0、1 或 2 ; X^1 是 CR^1 ; m 是 1 ; E 是 O ; X^2 是 NH ; X^3 是 NH ; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基 ; R^6 是氫或甲基 ; A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基 ; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3 ; t 是 0、1 或 2 ; y 是 0

或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3-C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3-C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3-C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6-C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3-C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3-C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6-C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6 - C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6 - C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_6 - C_{12})芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_6 - C_{12})芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5

以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 SO_2 ； X^2 是 NH ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N ； m 是 0； E 是 O ； X^3 是 NH ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、 O 或

CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N； m 是 0； E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 N； m 是 0； E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10})

環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3 是 NH； R^1 是 H； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； p 是 1； E 是 O； X^2 是 O； X^3 是

NH; R^1 是 H; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₃-C₁₀)環烷基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₂-C₉)雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₃-C₁₀)環烷基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₂-C₉)雜芳基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₃-C₁₀)環烷基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 係與碳原子結合, 使它們附接形成螺(C₃-C₁₀)環烷基環或螺(C₃-C₁₀)環烷氧基環; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₃-C₁₀)環烷基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 NH; R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基; R^6 是氫或甲基; A^1 是(C₃-C₁₀)環烷基; X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C₂-C₉)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關, 其中 n 是 1、2 或 3; t 是 0、1 或 2; y 是 0 或 1; z 是 0、1 或 2; X^1 是 CR^1 ; m 是 1; E 是 O; X^2 是 NH; X^3 是 CH₂;

R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CH_2 ； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0

或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 O； X^2 是 CH_2 ； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0

或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3-C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 S； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3-C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3-C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2-C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3-C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3-C_{10})環烷基環或螺(C_3-C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3-C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2-C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ；m 是 1；E 是 SO_2 ； X^2 是 NH； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 N；m 是 0；E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 N；m 是 0；E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 N；m 是 0；E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3；t 是 0、1 或 2；y 是 0 或 1；z 是 0、1 或 2； X^1 是 N；m 是 0；E 是 O； X^3 是 NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是 (C_3-C_{10}) 環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_2 - C_9)雜芳基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 係與碳原子結合，使它們附接形成螺(C_3 - C_{10})環烷基環或螺(C_3 - C_{10})環烷氧基環； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 n 是 1、2 或 3； t 是 0、1 或 2； y 是 0 或 1； z 是 0、1 或 2； X^1 是 CR^1 ； m 是 1； E 是 O； X^2 是 NH； X^3 是 CO-NH； R^4 及 R^5 分別獨立地為甲基； R^6 是氫或甲基； A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基； X^5 是直接鍵結、O 或 CR^4R^5 以及 A^2 是(C_2 - C_9)雜芳基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^1 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本案更與式 I 化合物有關，其中 A^2 是(C_3 - C_{10})環烷基。

本發明更與式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥有關，其係選自下列所組成之群組：

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(2,4'-二氟聯苯-4-基)丙-2-基]胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[4-(1,3-苯並噻唑-6-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-基{1-[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]環丙基}胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{1-[3-(4-氟苯氧)苯基]環丙基}胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{1-[4-(1,3-苯並噻唑-5-基)苯基]環丙基}胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(4'-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[3-(4'-氟聯苯-4-基)氧雜環丁烷(oxetan)-3-基]胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{1-[6-(4-氟苯氧)吡啶-2-基]環丙基}胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[3-(4'-氟聯苯-4-基)戊-3-基]胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[2-(4-氟苯基)-2H-呋唑-6-基]丙-2-基}胺甲酸酯；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[2-(1H-吡咯-1-基)吡啶-4-基]丙-2-基}胺甲酸酯；

1-(3-乙基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-[1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基]脲；

N-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-N'-[1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基]乙二醯胺；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基(1-{4[(4,4-二氟環己基)氧]苯基}環丙基)胺甲酸

酯；

1-(4-甲基-1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-基)-3-[1-(5-苯基吡啶-2-基)環丙基]

脲；

1-[1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-

基)脲；

1-[1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基]-1-甲基-3-(3-甲基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-

基)脲；

1-{2-[4'-(2-甲氧基乙氧基)聯苯-4-基]丙-2-基}-3-(3-甲基-1-氮雜雙環

[2.2.2]辛-3-基)脲；

2-(1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-基)-N-[1-(5-苯基吡啶-2-基)環丙基]乙醯胺；

3-(4'-氟聯苯-4-基)-3-甲基-N-(4-甲基-1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-基)丁醯

胺；

N-[2-(聯苯-4-基)丙-2-基]-N'-(3-甲基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)硫二醯

胺；

N-[2-(4'-氟聯苯-4-基)丙-2-基]-N'-(3-甲基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)硫

二醯胺；

1-(3-丁基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]

丙-2-基}脲；

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[4-(4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-基]胺甲酸酯；

1-(3-丁基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-[4-(4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-

基]脲；

N-[1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺；

1-(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基-1-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)脲；

1-(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)-3-(4-甲基-1-氮雜雙環[4.2.2]癸-4-基)脲；

1-(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)-3-(3-甲基-1-氮雜雙環[4.2.2]癸-3-基)脲；以及

1-(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)丙-2-基)-3-(5-甲基-1-氮雜雙環[4.2.2]癸-5-基)脲。

本發明更有關一種醫藥組成物，用於需要此治療之個體中治療由葡萄糖神經醯胺合成酶媒介之疾病或異常，或其中與 GCS 相關聯之疾病或異常，其包含投與有效量之式 I 化合物至該個體。

本發明更有關一種治療方法，用於需要此治療之個體中治療由葡萄糖神經醯胺合成酶媒介之疾病或異常，或其中與 GCS 相關聯之疾病或異常，其包含投與有效量之式 I 化合物至該個體。

本發明更有關一種方法，用以治療如癌症的疾病或異常。

本發明更有關一種方法，用以治療如代謝性病症的疾病或異常。

本發明更有關一種方法，用以治療如神經病性疾病的疾病或異常。

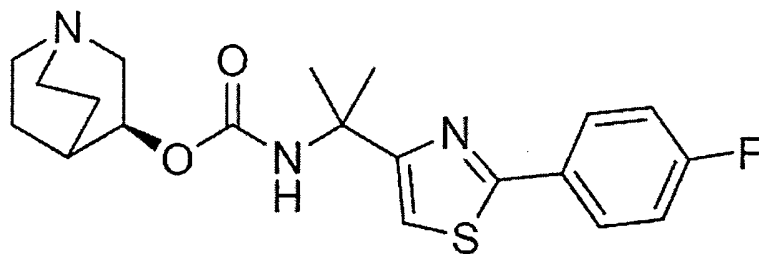
本發明更有關一種方法，其中此神經病性疾病係為阿耳滋海默氏病 (Alzheimers disease)。

本發明更有關一種方法，其中此神經病性疾病係為帕金森氏病 (Parkinsons disease)。

本發明更有關此種方法，用以在體外誘發減少細胞內葡萄糖神經醯胺

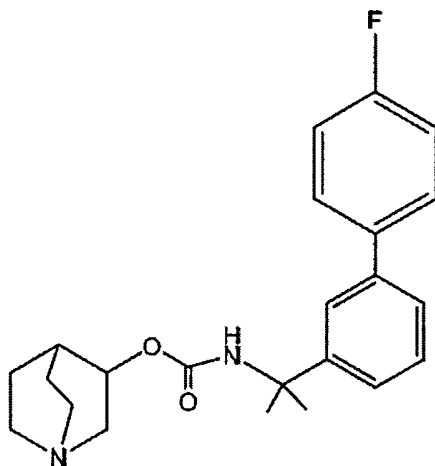
合成酶之催化活性，包含使細胞接觸有效量之式 I 化合物。

本發明進一步關於由以下結構式所代表之式 I 化合物：



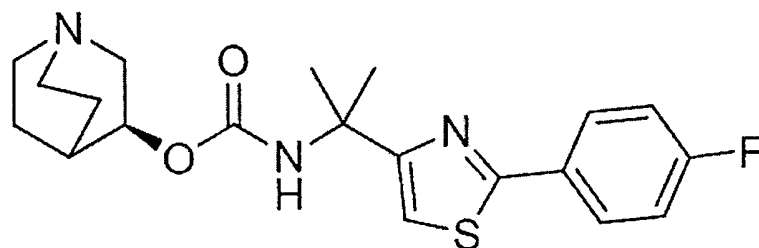
或其藥學上可接受之鹽或前驅藥。

本發明進一步關於由以下結構式所代表之式 I 化合物：

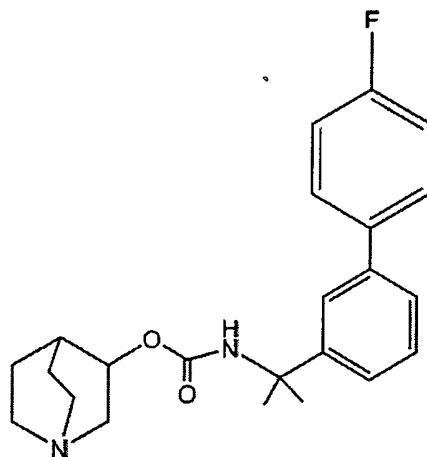


或其藥學上可接受之鹽或前驅藥。

本發明進一步關於一種治療經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體之方法，其包含投與有效量之式 I 化合物至該個體，且在特定具體實例中，該化合物由以下結構式代表：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，或



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥

在本發明之特定具體實例中，該溶酶體貯積疾病係由糖鞘脂路徑之缺陷所致。

在本發明之特定具體實例中，該溶酶體貯積疾病係選為高歇氏病 (Gaucher)、法布裏病 (Fabry)、 G_{M1} -神經節苷脂貯積病、 G_{M2} -活化蛋白 (activator) 缺乏、泰-歇克斯症 (Tay-Sachs) 或山德霍夫症 (Sandhoff)。

本發明進一步關於一種一種治療經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體之方法，其包含投與有效量之式 I 化合物至該個體。

在本發明之特定具體實例中，該溶酶體酵素係選為葡萄糖腦苷脂酶、 α -半乳糖苷酶 A、己糖胺酶 A、己糖胺酶 B 或 G_{M1} -神經節苷脂- β -半乳糖苷酶。

在本發明之特定具體實例中，該個體在治療之前具有增加含量之溶酶體受質，且相較於經溶酶體或化合物單獨治療之個體，一旦進行治療之該個體具有較低結合量之溶酶體受質於尿液及血漿中。

在本發明之特定具體實例中，該受質係為醯基鞘醇三己糖 (globotriaosylceramide) 和溶-醯基鞘醇三己糖、及其組合。

本發明進一步關於一種降低經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體中葡萄糖神經鹽胺(GCS)活性之方法，其包含投與該個體有效量之如請求項 1 之化合物，其單獨或與酵素替代療法組合。

本發明進一步關於一種降低經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體中 GCS-衍生物質貯積之方法，其包含投與該個體有效量之如請求項 1 之化合物，其單獨或與酵素替代療法組合。

本發明係提供一種用於治療經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體的組合療法之方法，其包含交替投與酵素替代療法及小分子療法。

本發明係提供一種用於治療經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體的組合療法之方法，其包含同時投與酵素替代療法及小分子療法。

在本發明之許多組合中，將了解的是投與小分子療法可在投與酵素替代療法之前、同時或之後發生。類似地，投與酵素替代療法可在投與小分子療法之前、同時或之後發生。

定義

在此使用之名詞，“藥學上可接受之鹽”意指現有已公開化合物的一藥學上可接受之酸加成鹽，或是藥學上可接受之鹼加成鹽，以此化合物給藥時不會有任何結果上實質的不良生物反應，也不會與一醫藥組成物之其他組成成份產生任何有害的交互反應，以利於控制。

在此使用之名詞，“前驅藥”意指母藥分子的醫藥衍生物，其係需要自發反應或是酶反應的生物轉化，以於有機體內釋放藥物活性。舉例來說，前驅藥係為式 I 化合物的變異或衍生物，係在某些代謝狀態下產生族群分解，且在分解後會變成式 I 化合物。然後此類前驅藥於生理條件下經歷溶劑分

解或是經歷酵素分解而於體內產生藥學上活性。在此的前驅藥化合物可以稱為單一、雙重、三重等等，依據在有機體內需要釋放活性藥物的生物轉化步驟的次數，且官能基數量係以前驅體型形式 (precursor-type form) 呈現。前驅物形式常常提供在哺乳類有機體內之溶解度、組織相容性或延遲釋放之優勢。(參見, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, The organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992)。現有已知之前驅藥包含眾所周知的酸衍生物，例如，藉由母體酸與適合的乙醇反應所製備的酯類，藉由母體酸化合物與胺反應所製備的醯胺類，鹼性基團反應形成的醯化鹼衍生物等等。當然，其他前驅藥衍生物可與在此揭露的其他特性結合來增強其生物可用性。因此，熟悉此項技藝者將可得知某些現有已揭露之化合物具有游離的胺基、醯胺基、羥基或羧基可轉變成前驅藥，前驅藥包含具有胺基酸殘基或是二個或多個（例如，二、三或四個）胺基酸殘基的多胜肽鏈的化合物，胺基酸殘基係透過胜肽鍵共價結合現有已知化合物的游離胺基、羥基或羧基。此胺基酸殘基包含 20 個自然發生的胺基酸共同以三字母符號表示，以及亦包含 4-羥脯胺酸、羥離胺酸、鎖鏈素 (demosine)、異鎖鏈素、3-甲基組胺酸、戊胺酸 (norvalin)、 β -丙胺酸、 γ -丁胺酸、瓜胺酸同胱胺酸 (citrulline homocysteine)、高絲胺酸、烏胺酸及甲硫胺酸。此前驅藥也包含具有碳酸酯、胺甲酸酯、醯胺或烷基酯類半共價結合至上述於此揭露的任何取代基的化合物。

在此使用之名詞，“(C₁-C₆)烷基”意指基本上係由 1 至 6 個碳原子及其對應數量的氫原子組成之一飽和直鏈或分支的自由基。示範的(C₁-C₆)烷基類

包含甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基等等；當然，根據本發明所揭露者，熟悉此項技藝者將容易明顯的給出其他(C₁-C₆)烷基類。

在此使用之名詞，“(C₃-C₁₀)環烷基”意指非芳香性飽和自由基形成至少一環，其係由 3 至 10 個碳原子及其對應數量的氫原子組成。例如，(C₃-C₁₀)環烷基類可為單環或多環，除了共價鍵取代之外，多環環烷基類的個別環可具有不同之連接線，例如耦合的、橋接的、螺旋的等等。示範的(C₃-C₁₀)環烷基類包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、降莖烷基 (norbornanyl)、雙環[3.2.1]辛基、八氫-并環戊二烯基、螺[4.5]癸烷基、以環丁基取代環丙基、以環戊基取代環丁基、以環丙基取代環己基等等。當然，根據本發明所揭露者，熟悉此項技藝者將容易明顯的給出其他(C₃-C₁₀)環烷基類。

在此使用之名詞，“(C₂-C₉)雜環烷基”意指非芳香性自由基係具有 3 至 10 個原子形成至少一個環，其中 2 至 9 個環原子係為碳原子，且剩餘環原子（例如，雜環原子）則選自由氮、硫及氧所組成之群組。例如，(C₂-C₉)雜環烷基可為單環或多環，除了共價鍵取代之外，多環雜環烷基類的個別環可具有不同之連接線，例如耦合的、橋接的、螺旋的等等。示範的(C₂-C₉)雜環烷基類包含吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫哌喃基、哌喃基、硫代哌喃基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、環氧乙基、亞甲二氧基、吡啶基、丙二醯脲基、異噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、異噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、哌啶基、硫代嗎啉基、1,2-四氫噻吡-2-基、1,3-四氫噻吡-3-基、四氫噻二吡基、嗎啉基、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、四氫氮呋基、哌吡基、哌吡-2-酮基、哌吡-3-酮基、吡嗪基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、1,4-二噁烷基、

8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛基、3,8-雙氮雜雙環[3.2.1]辛基、2,5-雙氮雜雙環[2.2.1]庚基、2,5-雙氮雜雙環[2.2.2]辛基、八氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜螺[4.4]壬基、7-氧-1-氮雜螺[4.4]壬基、7-氮雜雙環[2.2.2]庚基、八氫-1H-吡啶基等等。一般地，此(C₂-C₉)雜環烷基類典型地利用碳原子或氮原子附接在主結構上。當然，根據本發明所揭露者，熟悉此項技術者將容易明顯的給出其他(C₂-C₉)雜環烷基類。

在此使用之名詞，“(C₂-C₉)雜芳基”意指芳香性自由基係具有 5 至 10 個原子（例如環原子）形成至少一個環，其中 2 至 9 個環原子係為碳原子，且剩餘環原子（例如，雜環原子）則選自由氮、硫及氧所組成之群組。例如，(C₂-C₉) 雜芳基類可以為單環或多環；除了共價鍵取代之外，多環雜芳基類的個別環可具有不同之連接線，例如稠合的等等。示範的(C₂-C₉)雜芳基包含呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡啶[3,4-b]吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘌呤基、6,7-二氫-5H-[1]嘧啶基、苯並[b]苯硫基、5,6,7,8-四氫-喹啉-3-基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並咪唑基、硫茛基、異硫茛基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、異吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、異噻啉基、噻啉基、呋喃基、噻吩基、噻吩基及苯並噁呋喃基等等。一般地，此(C₂-C₉)雜芳基類典型地利用碳原子附接在主結構上，然而熟悉此技術者當知某些其他原子，例如雜

環原子，可以附接至主結構上。當然，根據本發明所揭露者，熟悉此項技術者將容易明顯的給出其他(C₂-C₉)雜芳基類。

在此使用之名詞，“(C₆-C₁₀)芳基”意指苯基或萘基。

在此使用之名詞，“鹵基”意指氟、氯、溴或碘。

在此使用之名詞，“胺基”意指一自由基具有一個氮原子及 1 至 2 個氫原子，例如，此名詞胺基一般所指為一級胺及二級胺。有鑑於此，在此使用的或是在附加的專利範圍中，三級胺代表通式 RR'N-，其中 R 和 R' 係為碳自由基且可為相同或不同。然而，在此使用之此名詞“胺基”一般係描述一級胺、二級胺或三級胺，且熟悉此項技術者將可易於確定於本揭露書中使用此名詞的結構定義。

如在此所使用，“組合療法”一詞係指以兩種或多種治療平台(例如酵素替代療法及小分子療法)以輪流、交替及/或同時治療時程治療一病患。治療時程可包括但不限於：(1)酵素替換療法、接著小分子療法；(2)小分子療法、接著酵素替換療法；(3)酵素替換療法同時與小分子療法，及(4)前述任何組合。組合療法如需要時可提供治療平台時間重疊，其視給定個體之特定貯積疾病之臨床進程而定。

如在此所使用，“酵素替代療法”或“ERT”係表示投與外源性製造的天然或重組抗體製需要其之病患中。例如，在溶酶體貯積疾病之情況下，由於負責代謝壽執的酵素缺乏或缺損，或由於需要合是酵素作用之酵素活化蛋白缺乏，病患累積受質之有害含量(即儲存之物質)於溶酶體中。酵素替代療法係提供於病患中以降低於影響組織中堆積的含量(即消脹(debulk))。表 1 係提供溶酶體貯積疾病之列表且確認對應酵素缺乏及各疾病之堆積受質。

用於治療溶酶體貯積疾病之酵素替換療法於此技術中已知。根據本發明之組合療法，表 1 中確認之溶酶體酵素可用於酵素替換療法，以降低對應受職於經診斷為個別溶酶體貯積疾病之對應受質含量。

如此處所使用，酵素或小分子之“有效量”，當於本發明之組合療法中投與至一個體時，係足以增進溶酶體貯積疾病之臨床進程，其中臨床改善係藉由熟習該項技術者已知之任何各種明定參數測量。

縮寫 (Abbreviations)

ACN 係指乙腈。

DMF 係指 N,N-二甲基甲醯胺。

DMSO 係指二甲基亞砷。

EtOAc 係指乙酸乙酯。

EtOH 係指乙醇。

Hunig's Base 係指二異丙基乙胺 (DIPEA)。

MeOH 係指甲醇。

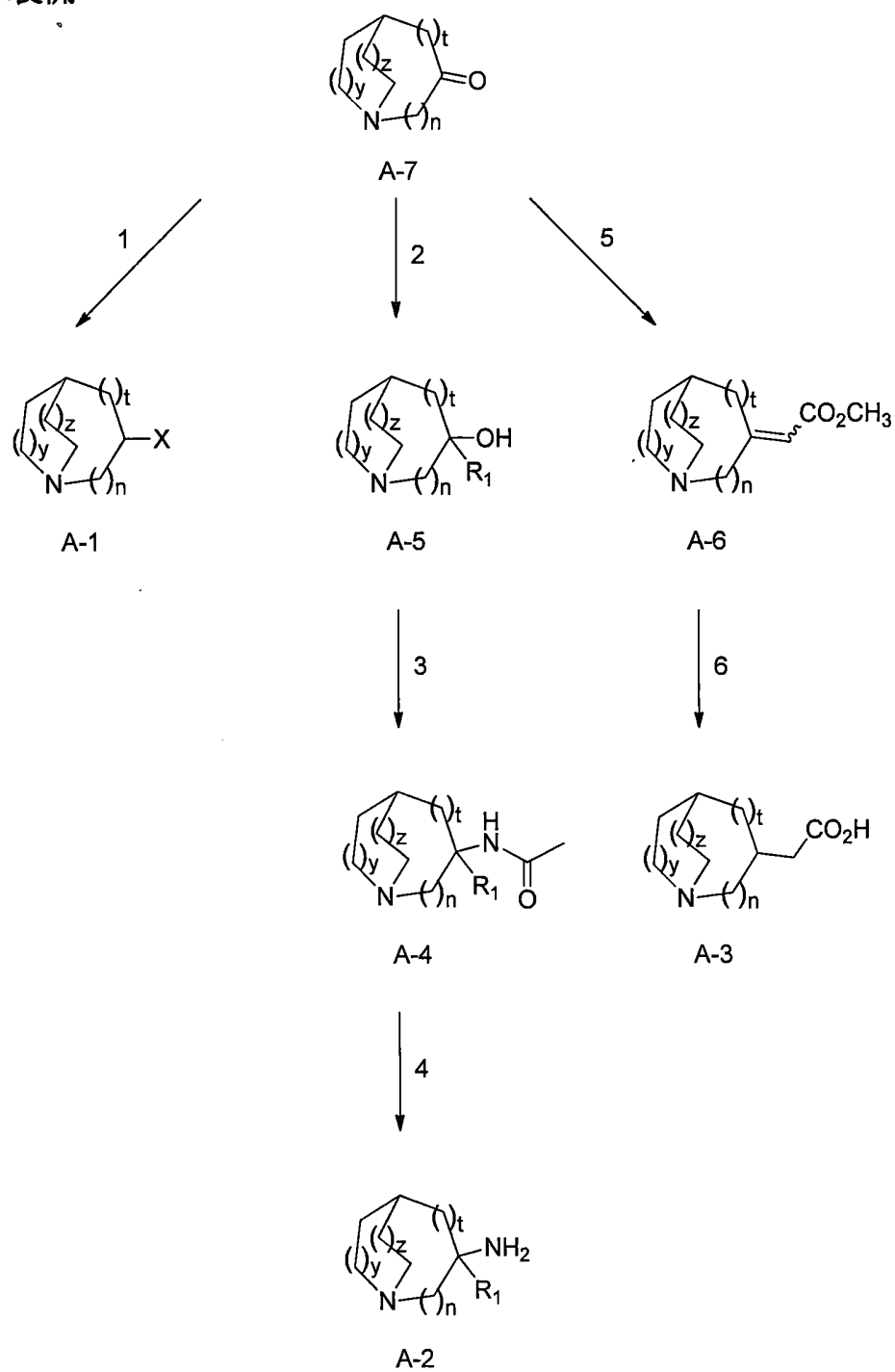
NaOH 係指氫氧化鈉。

THF 係指四氫呋喃。

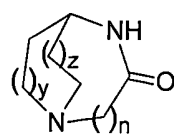
TFA 係指三氟乙酸。

在此揭露之化合物的附加特徵及優點底下係可明顯從下列具體實施例的詳細說明得知。

製備 A

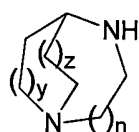


製備 B



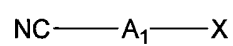
B-2

1



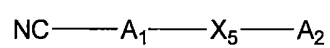
B-1

製備 C



C-4

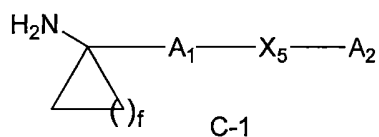
1



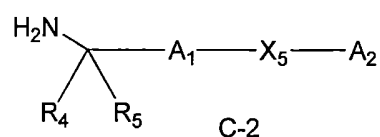
C-3

2

3

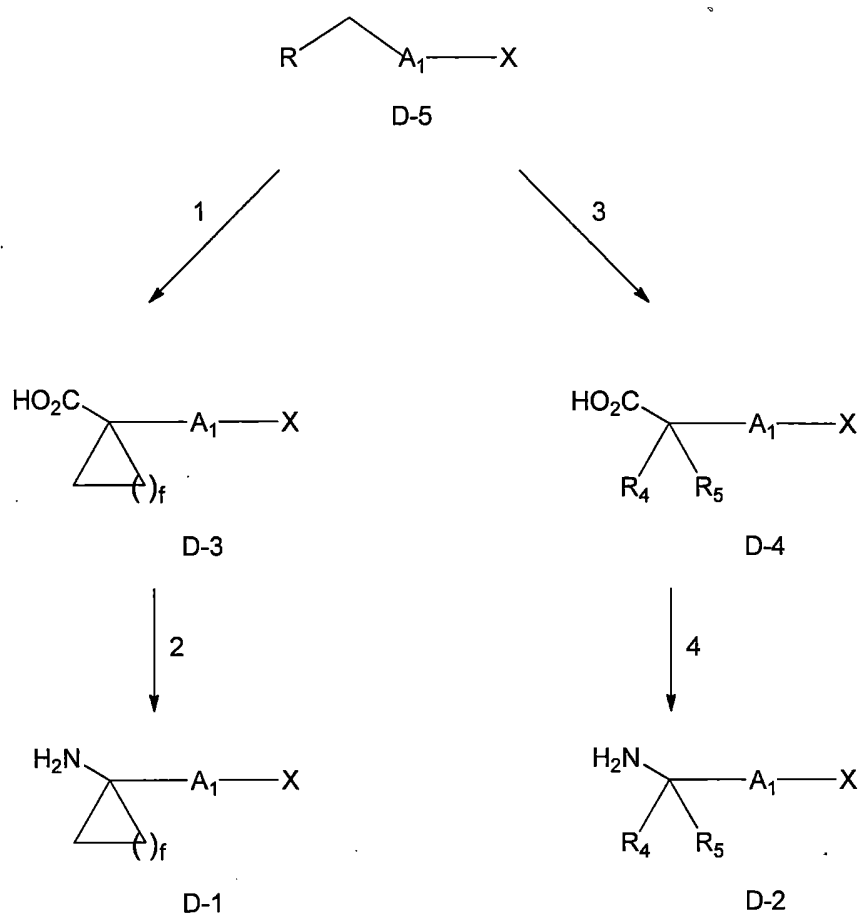


C-1

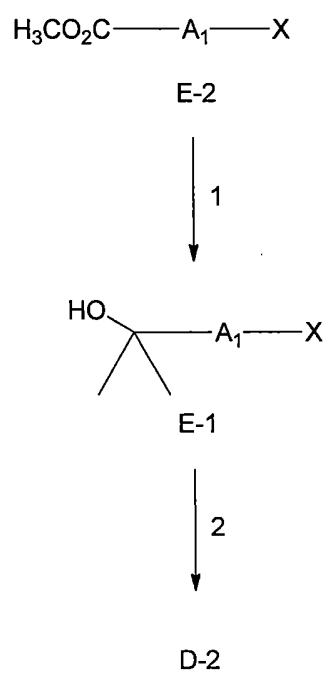


C-2

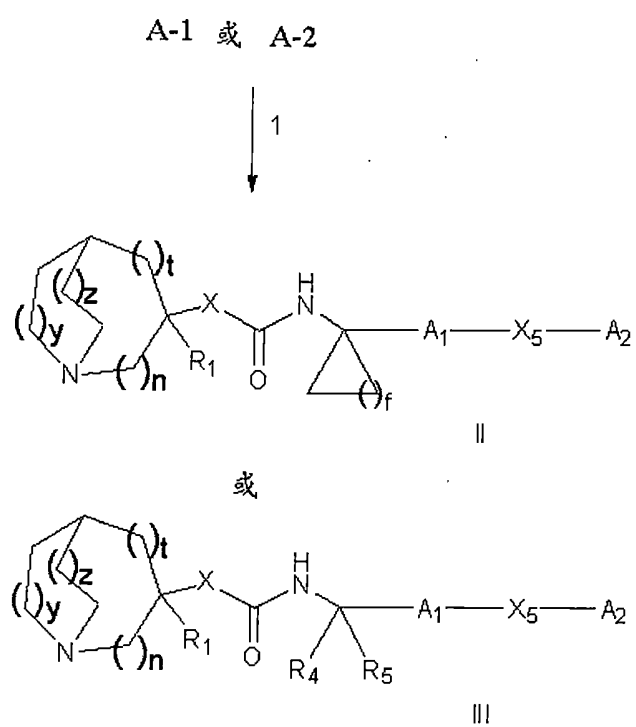
製備 D



製備 E

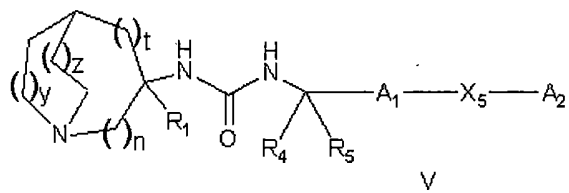
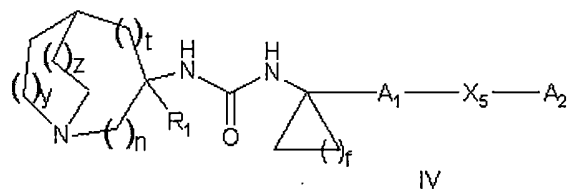
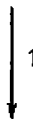


架構 1

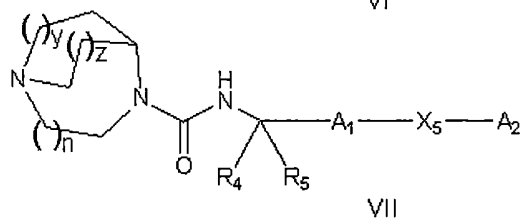
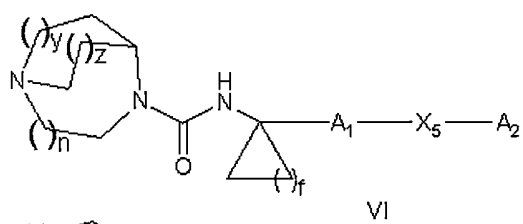


架構 2

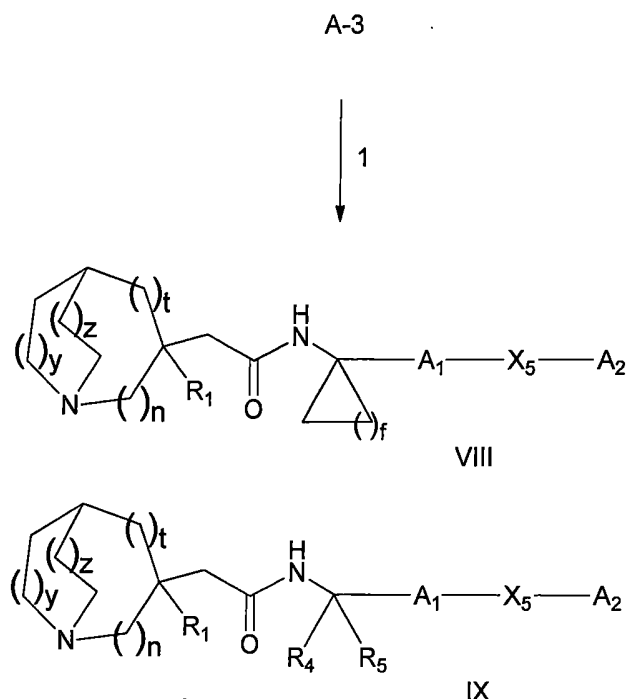
A-1 或 A-2 或 B-1



或



架構 3



在製備 A 的反應 1 中，式 A-7 的化合物經由還原劑使 A-7 還原轉變為與其相對應的式 A-1 的化合物，其中 X 為 OH，還原劑較佳者為氫氧化鋁溶於非質子性溶劑，例如四氫呋喃。此反應係在 0°C 至室溫間攪拌 15 分鐘至 2 小時，較佳者為 30 分鐘。抑或是，式 A-7 的化合物轉變為與其相對應的式 A-1 的化合物，其中 X 為 OH，並在催化劑存在下於大約 1 大氣壓的氫氣下還原 A-7，催化劑較佳者是氧化鉑，和極性溶劑例如甲醇和乙醇，作用時間是 2 小時至 6 小時，較佳者是大約 4 小時。抑或是，式 A-7 的化合物轉變為與其相對應的式 A-1 的化合物，其中 X 為 NH，藉由 A-7 與鹽酸脛胺和醋酸鈉於極性溶劑，如甲醇、乙醇、異丙醇，較佳者為異丙醇中產生反應。反應混合物是在溫度 50°C 至 80°C 下攪拌 2 小時至 7 小時，較佳者為 3 小時。其後，上述形成之化合物利用還原劑轉變成式 A-1 的化合物，還原劑最較佳者為鈉金屬溶於極性質子性溶劑例如乙醇，甲醇、丙醇，較

佳者為 *n*-丙醇。此反應是在溫度 50°C 至 80°C 下攪拌整夜，較佳者為溶劑回流溫度。

在製備 A 的反應 2 中，式 A-7 的化合物轉變為與其相對應的式 A-5 的化合物，其中 R1、*n* 和 *z* 如上所定義者，透過添加具有 R1-溴化鎂的乙醚溶液至含 A-7 的非質子性溶劑，例如乙醚，反應在溫度大約 -60°C 至大約 -90°C 之間，較佳者為 -78°C，時間持續大約 1 小時至 4 小時，較佳者為 2 小時。抑或是，式 A-7 的化合物可以與 R1-鋰反應生成式 A-5 的化合物。

在製備 A 的反應 3 中，式 A-5 的化合物轉變為與其相對應的式 A-4 的化合物，其中 R1、*n* 和 *z* 如上所定義者，於乙腈存在下使用強酸對 A-5 處理，較佳者為硫酸，反應係在室溫下攪拌一整夜。

在製備 A 的反應 4 中，式 A-4 的化合物使用酸進行處理，使式 A-4 轉變為與其相對應的式 A-3 的化合物，其中 R1、*n* 和 *z* 如上所定義者，酸較佳者為鹽酸。反應在回流中攪拌 18 小時至 72 小時，較佳者為 24 小時，並利用溶於水溶液的無機鹼進行處理使其鹽基化至 pH=8，例如氫氧化鈉。

在製備 A 的反應 5 中，式 A-7 的化合物轉變為與其相對應的式 A-6 的化合物，其中 R1'、*n* 和 *z* 如上所定義者，以利用 A-7 與三苯磷葉立德反應生成對應的式 A-6 烯類化合物，此反應係於室溫下攪拌一整夜。

在製備 A 的反應 6，式 A-6 的化合物轉變為與其相對應的式 A-3 的化合物，其中 R1、*n* 和 *z* 如上所定義者，以在催化劑，較佳者為鈀碳催化劑，以及極性溶劑例如甲醇，乙醇或乙酸乙酯下且於大約 1 大氣壓的氫氣下還原 A-6。反應係在室溫下攪拌大約 2 小時到 24 小時，較佳者為 18 小時。其後，此化合物以鹼，較佳者為氫氧化鋰，溶於混合溶劑例如四氫呋喃、甲

醇和水，來處理以提供 A-3 化合物，此反應係在室溫下攪拌一整夜。

在製備 B 的反應 1 中，式 B-2 的化合物轉變為與其相對應的式 B-1 的化合物，以利用還原劑還原 B-2，較佳者為氫化鋰鋁溶於非質子性溶劑例如四氫呋喃。此反應係在 0°C 至室溫的溫度下攪拌介於大約 15 分鐘至 2 小時，較佳者為 30 分鐘。

在製備 C 的反應 1，式 C-4 的化合物轉變為與其相對應的式 C-3 的化合物，其中 X 是溴或氯化物，以利用硼酸在催化劑下與 C-4 反應，催化劑較佳者為 1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-鈹(II)-二氯化物和碳酸鉀。此反應係在乙二醇二甲醚和水的混合物中，溫度介於大約 130°C 至 170°C 之間，較佳者為 150°C，進行微波持續時間大約 15 分鐘至 1 小時，較佳者為 30 分鐘。抑或是，此反應可以使用如二氧陸圓的溶劑並在傳統加熱至 100°C 下攪拌一整夜來完成。

在製備 C 之反應 2 中，式 C-3 的化合物轉變為與其相對應的式 C-1 的化合物，其中 f 是 1 至 8 且 A1、X5 和 A2 如上所定義者，以利用乙基鎂溴化物以滴入方式加至 C-3 與鈦異丙醇溶於乙醚的混合物中。此反應是在溫度介於大約 50°C 至 -90°C 之間攪拌，較佳者為 -70°C。生成之反應混合物容許其回暖至大約 20°C 至 30°C，較佳者為 25°C，並容許其再攪拌 30 分鐘至 2 小時之時間，較佳者為 1 小時。然後在溫度大約 20°C 至 30°C 之間，較佳者為 25°C，三氟化硼乙醚以滴入方式加入此混合物中。

在製備 C 的反應 3 中，式 C-3 的化合物轉變為與其相對應的式 C-2 的化合物，其中 A1、X5 和 A2 如上所定義者，首先攪拌氯化銻(III)溶於非質子性溶劑，例如四氫呋喃的懸浮液，在室溫下攪拌時間介於大約 30 分鐘至

2 小時間，較佳者為 1 小時。生成之懸浮液冷卻至溫度 -60°C 至 -90°C 間，較佳者為 -78°C ，並加入有機鋰試劑，較佳者為甲基鋰溶於乙醚溶液中。生成之有機銻複合物可於大約 30 分鐘至 2 小時之間形成，較佳者為 1 小時，接著將 C-3 加入非質子性溶劑中，例如四氫呋喃。然後將生成之反應混合物加熱至室溫，並再攪拌大約 16 至 20 小時的時間，較佳者為 18 小時。

在製備 D 的反應 1 中，化合物 D-5，其中 R 是 CO_2Et 或 CN 且 X 是硼或氯化物，轉變為與其相對應的式 D-3 的化合物，以利用烷基二鹵化物，例如 1,2-二溴乙烷來與 D-5 反應。其後，形成之化合物以無機鹼，例如氫氧化鋰或氫氧化鉀，溶於如四氫呋喃、甲醇、乙二醇和水的混合溶劑中處理，以產生化合物 D-3，其中 f 是 1 至 8。此反應係在溫度 25°C 至 130°C 之間攪拌一整夜。抑或是，D-5 須先以上面所述之製備 C 的反應 1 之程序反應，再形成相對應的式 D-3 的化合物，其中 X 是 X5-A2。

在製備 D 的反應 2 中，化合物 D-3 轉變為與其相對應的式 D-1 的化合物，以利用 D-3 與如三乙基胺和疊氮磷酸二苯酯之鹼溶於如甲苯之非質子性溶劑反應生成。此反應係加熱至 80°C 至 110°C 的溫度範圍，較佳者為 110°C ，持續 15 分鐘至 1 小時，較佳者為 30 分鐘。如此形成之中間物再以叔丁基醇於 60°C 至 110°C 溫度下，較佳者為 90°C ，處理一整夜。接著，形成之胺甲酸酯轉變為相對應的式 D-1 的化合物，其中 f 是 1 至 8，其係利用較佳者為三氟乙酸溶於二氯甲烷的酸性媒介中且於室溫下處理 30 分鐘至 5 小時的時間，較佳者為 2 小時。

在製備 D 的反應 3 中，化合物 D-5，其中 R 是 CO_2Et 或 CN 且 X 是硼或氯化物，轉變為與其相對應的式 D-4 的化合物，其係利用 D-5 與烷基鹵

化物例如蜜劑 (MeI) 反應完成。接著，此形成之化合物係以無機鹼，例如氫氧化鋰或氫氧化鉀溶於如四氫呋喃、甲醇、乙二醇和水之混合溶劑中處理，以產生 D-4 化合物，此反應係在 25°C 和 130°C 之溫度間攪拌一整夜。抑或是，D-5 須先以上面所述之製備 C 的反應 1 之程序反應，再形成相對應的式 D-4 的化合物，其中 X 是 X5-A2。

在製備 D 的反應 4 中，D-4 化合物轉變為與其相對應的式 D-2 的化合物，其係利用 D-4 與鹼，例如三乙胺和疊氮磷酸二苯酯溶於如甲苯的非質子性溶劑中反應完成，此反應係加熱至 80°C-110°C 間之溫度範圍，較佳者為 110°C，時間為 15 分鐘至 1 小時，較佳者為 30 分鐘。如此形成之中間物再與叔丁基醇在 60-110°C 溫度下處理一整夜，較佳者為 90 °C。接著，如此形成之胺甲酸酯係轉變為與其相對應之式 D-1 化合物，其係利用較佳者為三氟乙酸溶於二氯甲烷的酸性媒介中且於室溫下處理 30 分鐘至 5 小時的時間，較佳者為 2 小時。

在製備 E 的反應 1 中，式 E-2 的化合物，其中 X 為溴化物或氯化物，轉變為與其相對應之式 E-1 的化合物，其係利用 E-2 與甲基溴化鎂溶於乙醚中反應完成，此反應係在大約 -60° C 至 -90° C 間的溫度下，較佳者為 -78° C，時間為大約 30 分鐘至 3 小時，較佳者為 2 小時。抑或是，E-2 須先以上面所述之製備 C 的反應 1 之程序反應後，再形成相對應的式 E-1 的化合物，其中 X 是 X5-A2。

在製備 E 的反應 2 中，式 E-1 的化合物轉變為與其相對應之 D-2 化合物，其係利用 E-1 與強酸，較佳者為硫酸，在氯乙腈下處理完成，此反應係在室溫下攪拌一整夜。接著，如此形成之化合物係在 80°C 下且於如乙醇

的極性質子性溶劑中與硫脲處理一整夜，以形成對應之式 D-2 的化合物。抑或是，E-1 係-10°C 至室溫的溫度範圍下，較佳者為 0°C，與疊氮化鈉和三氟乙酸溶於如二氯甲烷的非質子性溶劑中處理完成。如此形成之化合物可減少四氫呋喃和水的溶液中三苯化磷的出現，以形成對應之式 D-2 的化合物，此反應係在 25-80°C 的溫度範圍下，較佳者為室溫，攪拌 2 小時至 24 小時，較佳者為 18 小時。

在架構 1 的反應 1 中，式 A-1 或 A-2 的化合物分別轉變為與其相對應之式 II 或式 III 化合物，其中 f 是 1 至 8，其係利用添加三光氣到 C-1 或 C-2 和三乙胺溶於如四氫呋喃之非質子性溶劑的懸浮液中完成，此反應係在室溫下攪拌大約 5 分鐘到 20 分鐘的時間，較佳者為 15 分鐘，並加入少量的乙醚。過濾出產生的三乙胺鹽。於 0°C 或室溫下，將氫化鈉分別地加至 A-1 或 A-2 溶於四氫呋喃的非質子性溶劑的懸浮液中，其中 X 為 OH 或 NH，此反應係在室溫下攪拌 5 分鐘至 20 分鐘的時間，較佳者為 15 分鐘，且上面形成之異氰酸酯四氫呋喃/乙醚溶液以滴入方式加入。抑或是，式 II 和 III 化合物之形成可以利用 D3 或 D4 化合物與 A-1 和 A-2 反應，其係在鹼例如三乙胺和疊氮磷酸二苯酯溶於如甲苯的非質子性溶劑的存在下完成，如前述製備 D 的反應 4 所述之程序。

在架構 2 的反應 1 中，式 A-1、A-2 或 B-1 化合物轉變為與其相對應之式 IV、V、VI 和 VII 的化合物，其中 f 是 1 至 8，其係分別利用加入三光氣至 C-1、C-2、D-1 或 D-2 和三乙胺溶於如四氫呋喃或甲苯之非質子性溶劑的懸浮液中完成，此反應係於室溫下攪拌 5 分鐘至 20 分鐘的時間，較佳者為 15 分鐘，並加入少量的乙醚。接著，A-1 或 A-2，其中 X 為 NH，係加

至上面形成之異氰酸酯溶液，且此反應係在 25-100°C 的溫度範圍下攪拌，較佳者為室溫，攪拌時間大約為 2 小時至 24 小時，較佳者為 18 小時。

在架構 3 的反應 1 中，式 A-3 的化合物轉變為與其相對應之式 VIII 和式 IX 化合物，其中 f 為 1 至 8，以分別利用 A3 與 C1、C-2、D-1 或 D-2 反應，其係透過肽基偶合，係使用碳二亞胺偶合劑，例如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺以及 1-羥基-苯並三唑或 2-(1-氫-7-氮雜苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基氫化脲 (uronium) 六氟磷酸鹽溶於溶劑中，例如四氫呋喃或二甲基甲醯胺，此反應係在室溫下攪拌一整夜。

儘管本發明之具體實施例揭露將詳述參考的製備與架構，應當瞭解此具體實施例僅係用於說明，在許多可能的具體實施例中僅有少數可以代表本發明揭露的理論應用。對於熟悉此項技術者而言，根據本發明所揭示之內容所作的各種變動和修改係為顯而易知者，且此仍屬於本發明揭露的精神和宗旨，並進一步的定義在所附的請求項中。

除非另外定義，所有在此使用的技術上和科學上名詞具有相同意義，皆為熟悉此項技藝之人士可以共同了解在此所揭露的所有技術內容。雖然其他化合物或方法可以用來實施或試驗，但特定的較佳方法現在將詳述於下列製備與構架的內容中。

目前所有已揭露之化合物的所有藥學上可接受之鹽、前驅藥、互變異構物、水合物和溶劑化物亦被涵蓋在本發明所揭露之範圍內。

在此揭露之化合物在本質上通常具有可以各種無機酸及/或有機酸形成各種不同的鹽的能力，雖然此類鹽一般作為藥學上可接受之鹽，用來投藥給動物和人類，但常常希望實際上，可以在最初時自反應混合物中隔離出

化合物，作為藥學上不可接受之鹽，並與鹼性試劑處理後完全轉變回自由鹼化合物，然後接著將此自由鹼轉變為藥學上可接受之酸加成鹽。此鹼化合物之酸加成鹽可以容易地使用傳統技術來製備，例如，鹼化合物係與實質上等效數量之選定的無機酸和有機酸於水性溶劑媒介或適當的有機溶劑，例如甲醇或乙醇，進行處理，然後使溶劑徹底蒸發，即可獲得預期的固體鹽。

酸可以用來製備鹼化合物的藥學上可接受之酸加成鹽，這些酸可用來形成無毒的酸加成鹽，舉例來說，包含藥學上可接受之陰離子的鹽，例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽或重硫酸鹽，磷酸鹽或酸式磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽或酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽或酸式酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲基磺酸鹽和雙羥萘酸鹽[例如，1,1'-甲烯基-二-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]等鹽。

在此揭露之化合物在本質上為酸性的，例如包含 COOH 或四唑族，通常具有可以各種無機鹼及/或有機鹼形成各種不同的鹽的能力。雖然此類鹽一般作為藥學上可接受之鹽，用來投藥給動物和人類，但常常希望實際上，可以在最初時自反應混合物中隔離出化合物，作為藥學上不可接受之鹽，並與酸性試劑處理後完全轉變回自由酸化合物，然後接著將此自由酸轉變為藥學上可接受之鹼加成鹽。這些鹼加成鹽可以容易地使用傳統技術來製備，例如，將對應之酸性化合物與包含藥學上可接受之陽離子的水性溶液進行處理，然後蒸發生成之溶液至乾燥，較佳者係在減壓下完成。抑或是，它們亦可利用混合酸性化合物的較低鏈烷醇（alkanolic）溶液和預定的鹼金

屬醇鹽來製備，然後以前述相同方式蒸發此生成溶液至乾燥。無論如何，試劑的化學計量最好用來確保反應的完全性和預期固體鹽的最大的產物產率。

鹼可以用來製備鹼化合物的藥學上可接受之鹼加成鹽，這些鹼可用來形成無毒的鹼加成鹽，舉例來說，包含藥學上可接受之陽離子的鹽，例如，鹼金屬陽離子(例如，鉀和鈉)、鹼土金屬陽離子(例如，鈣和鎂)、氨鹽基或其他水溶性胺加成鹽，例如 N-甲基還原葡萄糖胺-(美洛明)、低烷醇銨(alkanolammonium)以及其他有機胺的鹼。

同位素標記化合物亦包含在本揭露之範圍內，在此使用之“同位素標記化合物”係指在此揭露之化合物，包含在此所述之每一藥學上可接受之鹽或其前驅藥，其中一個或多個原子被一個異於一般在自然界所發現的原子量或質量數的具有原子量或質量數之原子所取代。同位素的實例可以包含在此揭露之化合物，包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，例如，分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

在此揭露之同位素標記化合物，此化合物係有用於藥物及/或基質組織分布分析。氚(^3H)和碳-14 (^{14}C)標記化合物特別容易地製備與檢驗。再者，以重的同位素取代，例如重氫(^2H)，可自較好的新陳代謝的穩定性提供特定療效的優勢，例如，增加體內半衰期(half-life)或減少劑量需求，且因此可適用於某些環境。在此揭露之同位素標記化合物，包含藥學上可接受之鹽及其前驅藥，其係可在此技術領域中以任何已知的手段來製備。

立體異構物(例如，順式異構物和反式異構物)以及所有在此揭露之化合物之光學異構物(例如，R 和 S 對映異構物)，就像是外消旋、非對映異構物

(diastereomeric)和其他異構物混合物皆涵蓋在本發明所揭露之範圍內。

在此揭露之這些化合物、鹽、前驅藥、水合物和溶劑化物係可以數種互變異構體存在，包含烯醇和亞胺形式，酮基和烯胺形式，和幾何異構物及其混合物。互變異構物係以互變異構集合於溶液中的混合物存在，在固體形式，通常一個互變異構物主導，雖然僅描述一個互變異構物，但所有互變異構物皆涵蓋在本發明所揭露之範圍內。

阻轉異構物(atropisomers)亦涵蓋在本發明所揭露之範圍內，阻轉異構物係指可以分離為旋轉限制異構物的化合物。

本發明亦提供藥學上組成物，包括至少一在此揭露之化合物和至少一藥學上可接受之載體，此藥學上可接受之載體可以為任何已知的載體，包含描述在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A. R. Gennaro edit. 1985)的載體。在此揭露之化合物的藥學上組成物在此技術領域中以任何已知的手段來製備，例如，混合至少一在此揭露之化合物與一藥學上可接受之載體。

在此揭露之藥學上組成物可以使用於動物或人類，因此，在此揭露之一化合物可以配製成一藥學上組成物，作為口服給藥、頰給藥、非消化道給藥（例如，靜脈內的、肌肉內的或皮下的）、局部給藥、直腸給藥或鼻內給藥，或是以適合吸入給藥或吹入給藥的形式。

根據熟悉此項技術者所熟知的方法，在此揭露之化合物亦可配製用來持續給藥。這些構想的實例可於美國專利 3,119,742、3,492,397、3,538,214、4,060,598 和 4,173,626 中找到。

對口服給藥而言，藥學上組成物的形式，例如，錠劑或膠囊，其製備

係利用傳統手段配合藥學上可接受的賦形劑，例如，結合劑(例如，預膠化玉米澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或羥丙甲基纖維素)；填充料(例如，乳糖、微晶性纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石粉或二氧化矽)；崩解佐劑(例如，馬鈴薯澱粉或羥甲基澱粉)；及/或溼潤劑(例如，十二烷基硫酸鈉)，此錠劑可以此領域之所有已知方法來包膜。用於口服給藥的液體製劑的形式可為，例如，溶液、糖漿或懸浮液，或是以乾式產物存在，在使用前再與水或其他適合的賦形劑組成。此類液體製劑的製備係利用傳統手段配合藥學上可接受之添加劑，例如，懸浮劑(例如，山梨醇糖漿、甲基纖維素或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯膠)；非水溶性賦形劑(例如，杏仁油、油酯類或乙醇)；及/或防腐劑(例如，甲基或丙基 對羥基苯甲酸酯或山梨酸)。

對於頰給藥而言，組成物係可利用傳統方式製作成錠劑或口含片。

在此揭露之化合物可配製用來作為非消化道給藥的注射，包含使用常見的導管插入技術或注入。注射配製係以單位劑量形式表示，例如，在添加有防腐劑之安瓶或多劑量容器。此組成物可製成的形式為懸浮液、溶液或乳狀液在油性或水性賦形劑中，並可包含配製劑，例如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等。抑或是活性成份可以粉末形式存在，並可在使用前與適當的賦形劑，例如無菌注射用水，進行復水。

對於局部給藥而言，在此揭露之化合物可配製成軟膏或乳霜。

在此揭露之化合物亦可配製成直腸組成物，例如，栓劑或灌腸劑，包含常見的栓劑基質，例如可可脂或其他甘油酯。

對於鼻內給藥或吸入給藥而言，在此揭露之化合物常見者係以溶液或

懸浮液方式存在於泵式噴瓶(pump spray container)，使病患可擠壓或抽壓，或是以加壓容器或噴霧器提供的噴劑噴灑，並使用適當的推進劑，例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體。在加壓噴劑的實例中，劑量單位係由可傳送計量數所提供的值來決定，此加壓容器或噴霧器可包含有在此揭露之化合物的溶液或懸浮液。膠囊和藥筒(例如，以明膠製造)使用於吸入器或吹入器可配製包含有在此揭露之化合物和適當粉末基底例如乳糖或澱粉的混合粉末。

在此揭露之化合物用於口服給藥、非消化道給藥或頰給藥給一般成人用來治療或預防 TPO 相關疾病狀態的建議劑量大約為 0.1 mg 至 2000 mg，在某些實施例中，建議劑量大約從每單位劑量 0.1 mg 至 200 mg 的有效成份。與建議劑量的數量無關，此化合物的給藥可以一天 1 至 4 次。

用來治療或預防疾病狀態的噴劑配方係指在上述一般成人每次噴劑使用的較佳劑量或噴量包含大約 20 mg 至 10,000 mg，較佳者大約為在此揭露之化合物的 20 mg 至 1000 mg，一整天所能使用的噴劑劑量係介於大約 100 mg 至 100 mg 的範圍。在某些實施例中，一整天所能提供的噴劑之一般劑量係介於大約 100 mg 至 10 mg 的範圍內。給藥可以一天數次，例如，2、3、4 或 8 次，每次則給予例如 1、2 或 3 的劑量。

用來治療或預防疾病狀態的噴劑合併配方係指在上述一般成人每次噴劑使用的較佳劑量或噴量係為包含所揭露化合物的組合的大約 0.01 mg 至 1000 mg，在某些實施例中，噴劑的每一定量劑量或噴量係為包含所揭露化合物的組合的大約 0.01 mg 至 100 mg。在某些實施例中，噴劑的每一定量劑量或噴量係為包含所揭露化合物的組合的大約 1 mg 至 10 mg。給藥可以

一天數次，例如，2、3、4 或 8 次，每次則給予例如 1、2 或 3 的劑量。

治療或預防的藥學上組成物和方法包括一個至少在此揭露的化合物的前驅藥供給亦涵蓋在本案所揭露之範圍內。

【圖式簡單說明】

圖 1 為 Gb3 及溶-Gb3 (lyso-Gb3)潛在合成之代謝路徑。已發表的合成路徑係以黑色箭頭表示且尚未發表之(潛在)路徑係以灰色箭頭表示。

圖 2A 為(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯之化學結構。

圖 2B 為奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯之化學結構。

圖 3 為經 300 毫克/公斤/天之(1R,2R)-辛酸[2',3'-二氫苯並[1,4]二噁英-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-醯胺-L-酒石酸鹽("GZ 638")或 60 毫克/公斤/天之(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯("GZ 452")治療之 12 個月大的法布裏病小鼠之腎臟(A)及心臟(B)之 Gb3 濃度。

圖 4A 為顯示法布裏病小鼠於 3、8 及 12 個月年齡開始以 60 毫克/公斤/天之 GZ 452 起始治療之研究時程。定期抽血、尿液收集、加熱板及活性室分析如所示進行。

圖 4B 為經 60 毫克/公斤/天之 GZ 452 起始治療之法布裏病小鼠在 3 或 8 個月的年齡時尿液(A)及血漿(B)之 Gb3 濃度。藥物治療(Rx)為 2 或 4 個月。

圖 5 為未治療(UNT)或經 60 毫克/公斤/天之 GZ 452 治療之 12 個月大的法布裏病小鼠之腎臟組織中 Gb3 (A)及溶-Gb3 (B)之濃度。

圖 6A 為顯示法布裏病小鼠在 3 個月年齡開始以 α -半乳糖苷酶 A (每 2

個月 1 毫克/公斤)或以 60 毫克/公斤/天之 GZ 452 治療或 2 種治療組合之研究時程。定期抽血、尿液收集、加熱板分析如所示進行。

圖 6B 為經單獨 α -半乳糖苷酶 A (ERT)、單獨 GZ 452 (SRT)或二種(E+S)組合治療 2 個月之 5 個月大的法布裏病小鼠之血漿(A&C)及尿液(B&D) Gb3 (A&C)及溶-Gb3 (C&D)濃度。

圖 7 為分離自法布裏小鼠血漿、尿液及腎臟之 Gb3 的 N-連結醯基鏈同等型分析。

圖 8 為 10 個月大的法布裏病小鼠經過以 α -半乳糖苷酶 A (ERT)、GZ 452 (SRT)或二種(E+S)組合治療 7 個月後相較於未治療小鼠(UNT)及野生型小鼠(WT)之對熱刺激物(55°C 加熱板)之潛伏期(反應時間)。

圖 9 顯示新生的 K14 小鼠腦部中葡萄糖基神經醯胺(GluCer)及葡萄糖基鞘胺醇(GluSph)顯著地升高。葡萄糖基-及半乳糖基神經醯胺脂質譜分析顯示：(A)相較於 WT 小鼠在最初 2 週生命期間，GluCer 在 K14 小鼠(一種新升高歇氏病之動物模型，亦已知為第 2 型高歇氏病)中升高 10 倍，(B) GalCer 含量在 K14 及 WT 小鼠中隨時間為類似者，(C) GluSph 含量在 K14 小鼠於最初 2 週生命期間中 ≥ 10 倍高於年齡相符的 WT 小鼠；GluSph 含量在 WT 動物中係低於偵測含量(< 0.3 奈克/毫克)。(D)K14 及 WT 小鼠在最初 2 週生命期間之腦部重量並無顯著差異性。數據點代表平均值且誤差線 SEM 為 N=4。

圖 10 為奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯("GZ 161")全身性投與係降低 K14 小鼠腦部之 GluCer 及 GluSph 含量。K14 及 WT 小鼠係在 P4 以媒劑或 5 毫克/公斤之 GZ 161 每天(IP)治療，且在 P10 分析腦部之 GluCer 及 GluSph，經 GZ 161 治療之動物在此時間無症狀，以

GZ 161 治療減少 K14 (A) GluCer 含量約~70%，且(B) GluSph 含量減少~60%。相較於其 WT 同窩出生者，兩種糖鞘脂之治療後含量顯著升高，且基因型係由死後 DNA 分析確認。 $*p<0.05$, N=4/組。

圖 11 顯示全身性投與 GZ 161 降低 K14 小鼠腦部內 CD68 染色。(上排)在出生後 4 天(P4)開始每日(IP)以媒劑或 GZ 161 治療之 K14 小鼠及 WT 小鼠之海馬迴、視丘、腦幹及小腦在 P10 時代表性免疫組織化學 CD68 染色。(下排)如上述組別染色之定量，其顯示以 GZ 161 之全身性治療造成所有腦部區域中 CD68+細胞顯著降低。類似之降低係在其他結構例如嗅球及額葉皮質中發現(未顯示數據)。 $*p<0.01$, N=4/組。

圖 12 顯示全身性投與 GZ 161 降低 K14 小鼠一些腦部區域內 F4/80 染色。(上排)由 P4 開始每日(IP)以媒劑或 GZ 161 治療之 K14 小鼠及 WT 小鼠之海馬迴、視丘、腦幹及小腦在 P10 時代表性免疫組織化學 F4/80 染色。(下排)如上述組別染色之定量，其顯示以 GZ 161 之全身性治療造成海馬迴及腦幹中 F4/80+細胞顯著降低。類似之降低係在其他結構例如嗅球及額葉皮質中發現；顯著統計差異性在兩者結構中觀察到(未顯示數據)。 $*p<0.05$, N=4/組。

圖 13 顯示全身性投與 GZ 161 降低 K14 小鼠中膠質細胞增生。(上排)由 P4 開始每日(IP)以媒劑或 GZ 161 治療之 K14 小鼠及 WT 小鼠之海馬迴、視丘、腦幹及小腦在 P10 時代表性免疫組織化學 GFAP 染色。(下排)如上述組別染色之定量，其顯示以 GZ 161 之全身性治療造成海馬迴及腦幹中 GFAP+細胞顯著降低；顯著統計差異性在兩者結構中觀察到(未顯示數據)。

圖 14 顯示全身性投與 GZ 161 增加 K14 小鼠之中間值壽命。K14 小鼠

由 P4 開始每日(IP)注射媒劑或 GZ 161 或在 P1、2、3 一起與由 P4 開始每日(IP)注射 GZ 161 之組合治療。經媒劑治療之小鼠有 15 天中間值壽命(N=25)；經 GZ 161 治療之小鼠有 18 天中間值壽命(N=12； $p<0.0001$ ，相較於經媒劑治療者)；經 GZ 161 與 rhGC 共同投與隻小鼠具有 26 天中間值壽命(N=13)。

圖 15 顯示 GZ 161 似乎可通過血液/胎盤屏障。全身性投與 GZ 161 (食物中 20 毫克/公斤/天)至懷孕 WT 小鼠係降低出生(P0)時小鼠的全腦均質物中 GluCer 負載量(N=7； $p<0.0001$)。

圖 16 顯示以 GZ 161 在子宮內治療 K14 小鼠具有對存活極小的影響。由 P4 開始每日(IP)以媒劑治療之 K14 小鼠具有中間值壽命 14 天(N=13)。全身性投與 GZ 161 (食物中 20 毫克/公斤/天)至懷孕 K14 小鼠中且接著由 P0 每日全身性(IP)投與 GZ 161 (5 毫克/公斤)至幼畜係延長壽命為 19 天(N=13)，其類似於由 P4 開始每日以 GZ161 (5 毫克/公斤)全身性(IP)治療幼畜之結果(N=12)。

圖 17 為經 GZ 452、GZ 161 及 GZ 638 治療的 12 個月大的雄性及雌性法布裏病小鼠腎臟組織之 Gb3 含量。小鼠在~8 個月大時開始治療且以下列治療 4 個月：60 毫克/公斤/天之 GZ 452、120 毫克/公斤/天之 GZ 452、20 毫克/公斤/天之 GZ 161、300 毫克/公斤/天之 GZ 638，以及 WT 及 UNT 對照組。

【實施方式】

葡萄糖神經醯胺合成酶分析

一酵素分析係使用微粒體作為葡萄糖神經醯胺合成酶活性的來源，螢光神經醯胺基質傳送至胞膜酵素作為具白蛋白的複合物，反應後，神經醯

胺和葡萄糖苷基神經醯胺係被分離，並以具螢光檢測的反相 HPLC 來量化。

程序

自 A375 人的黑色素瘤細胞製備微粒體：

細胞懸浮液在冰上用超音波細胞粉碎以完成細胞分解，接續進行離心沈降於 10,000 g 下，持續 10 分鐘，且於溫度 4°C。

上層液的澄清係再次利用離心於 100,000 g 下，持續 1 小時且於溫度 4°C。

顆粒重新懸浮於分解緩衝液中，等分並貯存於 -80°C。

葡萄糖神經醯胺合成酶分析

基質與微粒體係以 1：1 合併，充分混合置於盤振盪器上，密封此盤，並於室溫下且於黑暗中培養，1 小時。

在此係以停止液停止，進入反應盤，並轉移到分析盤；

RP-HPLC 分析

- 管柱：MercuryMSTM (Phenomenex)可替換卡匣(Luna C₈, 3 μm, 20 x 4 mm)
- 系統：Agilent 1100 和 Agilent 1200 系列螢光檢測器
- 移動相：1%甲酸溶於 81% 甲醇和 19%水中，流動率 0.5 mL/分，等強度運作 4 分鐘
- 試樣稀釋劑：0.1 mM C₈ 神經醯胺(吸附阻斷劑)溶於 50% 異丙醇和 50% 水(v/v)
- 螢光檢測： $\lambda_{\text{ex}} = 470 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$
- 在這些狀況下，NBD C₆ GluCer 具有大約 1.7 分鐘的保留時間，以及 NBD C₆ Cer 具有大約 2.1 分鐘；波峰明顯會被基準線分開，且會利用 HPLC 軟體自動整合。

- 基質轉換為產物的%係用來作為抑制劑測試的讀出，避免因稀釋誤差或試樣蒸發產生的變異性

所有做為例子的化合物係在報導基因分析 (Reporter Assay) 中具有少於 5 μ M 的 IC₅₀ 值。

實驗

一般程序 A；以三光氣形成胺甲酸酯/脲

將胺鹽酸鹽 (1 當量) 和三乙胺 (3-4 當量) 溶於 THF (濃度 ~ 0.2M) 的懸浮液於室溫下加入三光氣 (0.35 當量)，此反應混合物攪拌 10 分鐘，並加入少量乙醚 (1-2 mL)，再過濾出三乙胺鹽，以取得異氰酸酯溶於 THF/乙醚的澄清液。

將乙醇 (1.5 當量) 溶於 THF (濃度 ~ 0.2M) 的溶液於室溫下加入 NaH [60%, 油] (1.5 當量)，此反應混合物攪拌 15 分鐘，並以滴入方式加入上述溶液 (異氰酸酯溶於 THF/乙醚)。

在一標準操作，反應物以鹵水進行萃取。此溶液係以 EtOAc 萃取，且有機層係以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮之。此原料於一快速色層分離純化儀上進行純化 (SiO₂ 匣，CHCl₃ 和 2N NH₃ 溶於 MeOH)，以獲得對應之胺甲酸酯。

抑或是，將胺鹽酸鹽 A (1 當量) 和三乙胺 (3-4 當量) 溶於 THF (濃度 ~ 0.2M) 的懸浮液於室溫下加入三光氣 (0.35 當量)。此反應混合物攪拌 10 分鐘，並加入少量的乙醚 (1-2 mL)，再過濾出三乙胺鹽，以取得異氰酸酯溶於 THF/乙醚的澄清液。

將胺 B (1 當量) 溶於 THF (濃度 ~ 1.0M) 的溶液於室溫下以滴入方式加

入上述溶液(異氰酸酯溶於 THF/乙醚)。此反應物持續攪拌 18 小時，並濃縮之。此原料於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)，以獲得對應之脲。

一般程序 B：以有機銻烷化

將 CeCl_3 (4 當量)溶於 THF(濃度 $\sim 0.2\text{M}$)的懸浮液於室溫下攪拌 1 小時，此懸浮液冷卻至 -78°C ，並以滴入方式加入 MeLi / 乙醚[1.6M](4 當量)。有機銻複合物開始形成持續 1 小時的期間，並將亞硝酸鹽(1 當量)溶於 THF(濃度 2.0M)的溶液以滴入方式加入。反應混合物回暖至室溫並攪拌 18 小時，此溶液再冷卻至 0°C ，並以水($\sim 1\text{ mL}$)驟冷，接著加入 50%氫氧化銨($\sim 3\text{ mL}$)水性溶液，直至沉澱產生並沈澱至燒瓶底部。此混合物通過一矽藻土墊過濾並濃縮之。此原料係以 HCl/二氧陸圓[4.0M]溶液處理，此中間物芳基丙-2-胺鹽酸鹽磨碎於乙醚並作為下一步驟使用。抑或是，此原始自由基胺於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)，以取得對應之芳基丙胺。

一般程序 C：以羰基二咪唑(CDI)形成脲

胺 A (1 當量)和 CDI (1.3 當量)溶於 THF (濃度 $\sim 0.15\text{M}$)的溶液係在回流中攪拌 1 小時，加入胺 B (1.3 當量)溶於 THF 的溶液，此反應混合物再另外攪拌 1.5 小時，反應物冷卻至室溫，並以乙醚稀釋。預期之化合物沈澱並過濾出來。原料於一快速色層分離純化儀上進行純化(基本 Al_2O_3 匣， CHCl_3 和 MeOH)或(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)，以取得對應之脲。

一般程序 D：以三光氣形成脲

胺 A (1 當量)和三乙胺(4 當量)溶於 THF(濃度 $\sim 0.15\text{M}$)的懸浮液於室溫

下加入三光氣(0.35 當量),反應混合物攪拌 15 分鐘,再加入胺 B (1.1 當量)。此反應混合物在室溫下攪拌 18 小時,然後以 EtOAc 稀釋。此有機層以 NaOH 水溶液[1.0 M]清洗,以 Na₂SO₄ 乾燥,再經過濾跟濃縮。原料於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO₂ 匣, CHCl₃ 和 2N NH₃ 溶於 MeOH),以取得對應之脲。

一般程序 E：鈴木偶合 (Suzuki coupling)

在芳基鹵化物(1 當量)溶於 DME 水[4:1]混合物的溶液(濃度 ~ 0.2M)加入硼酸(2 當量)、鈀催化劑(0.1-0.25 當量)及碳酸鈉(2 當量),此反應混合物在 150°C 下微波 25 分鐘。在通過矽藻土塞子過濾後濃縮,此原料於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO₂ 匣, CHCl₃ 及 2N NH₃ 溶於 MeOH),以取得對應之偶合加成物 (coupling adduct)。

抑或是:在芳基鹵化物(1 當量)溶於甲苯/水[20:1]混合物的溶液(濃度 ~ 0.2 M)加入硼酸(1.3-2.5 當量)、鈀催化劑(0.05-0.15 當量)、三環己基膦(0.15-0.45 當量)和磷酸鉀(5 當量)。反應混合物於 150° C 微波 25 分鐘,在通過矽藻土塞子過濾後濃縮,此原料於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO₂ 匣, CHCl₃ 及 2N NH₃ 溶於 MeOH),以取得對應之偶合加成物。

一般程序 F：氫化

在基質溶於甲醇、乙醇或 EtOAc(濃度 ~ 0.2M)的溶液加入鈀催化劑(基質的 20% w/w),此反應混合物於室溫下且於 1 大氣壓的氫氣下攪拌直至完成。反應物通過矽藻土塞子過濾,接續以三氯甲烷進行二次沖洗。此原始產物經濃縮並在一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO₂ 匣, CHCl₃ 和 2N NH₃ 溶於 MeOH),以取得氫化產物。抑或是,最終材料以沈澱或再結晶方

式純化。

一般程序 G：環丙烷化反應 (Cyclopropanation)

於-70 °C 下攪拌的芳基亞硝酸鹽(1 當量)和 Ti(Oi-Pr)₄(1.7 當量)混合物，以滴入方式加入 EtMgBr[3.0 M 於乙醚](1.1 當量)，令反應混合物回暖至 25 °C，並攪拌 1 小時。在 25 °C 下，上述混合物以滴入方式加入 BF₃·Et₂O (3 當量)，加入後，混合物在另外攪拌 2 小時，然後以 HCl 水溶液[2M]驟冷。生成之溶液以加入 NaOH 水溶液[2M]來進行鹽基化。以乙基乙醚萃取有機材料，有機層經化合、以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾及濃縮，此原料係以矽凝膠管柱層析 (以 10/1 至 1/1 的石油醚/EtOAc 洗滌)純化，以產生對應之 1-芳基-環丙胺。

一般程序 H：藉由原位庫爾提斯重排反應 (*in-situ* Curtius rearrangement) 的偶合

酸(1 當量)、三乙胺(2.5 當量)、DPPA(1.0 當量)溶於甲苯的混合物(濃度 ~ 0.3M)經回流 30 分鐘，此混合物冷卻至室溫，並加入乙醇(1 當量)。加入後，混合物於 90 °C 加熱 18 小時，此反應物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，並以飽和的二碳酸鈉水溶液清洗。有機相以 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮並以預備-薄層色層分析法 (prep-TLC) 純化(EtOAc/MeOH 5:1，包含 1%的 TEA)，以產生對應的胺甲酸酯。

一般程序 I：使用 EDCI 形成醯胺

在胺(1 當量)溶於 DMF 或 THF 的溶液(濃度 ~ 0.3M)加入 EDCI(1.2-2.5 當量)、HOBT (1.2-2.5 當量)、DIPEA (1.2-2.5 當量)和三乙胺(幾滴)，攪拌此反應混合物並加入酸(1.2 當量)。此反應物於室溫下攪拌 18 小時，然後濃縮

之。殘餘物係溶解於 EtOAc 中，並以鹵水清洗。有機層以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮之，生成之原料以預備-高效液相層析質譜儀 (prep- HPLCMS) 或以快速色層分離純化儀(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)進行純化。

製備 A

中間物 1

2-(3-溴苯基)丙-2-胺鹽酸鹽

在甲基 3-溴苯甲酸酯(15.0 g, 69.8 mmol)溶於 THF(140 mL)之溶液於-78 °C 下以滴入方式加入 MeMgBr/二乙基乙醚[3.0M] (58 mL)溶液，反應混合物回暖至室溫並攪拌 2 小時。此溶液倒入一飽和氯化銨水溶液，生成之有機材料以 EtOAc 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥後，過濾並濃縮，以產生對應之乙醇(14.9 g)，其係可供使用而無須進一步純化。

在 2-(3-溴苯基)丙-2-醇(17.2 g, 79.8 mmol)溶於氯乙腈(160 mL)的溶液加入乙酸(14 mL)，反應混合物冷卻至 0 °C，並以滴入方式加入 H_2SO_4 (14 mL)，其反應混合物回暖至室溫並攪拌 18 小時，然後此反應物倒入冰，並以 EtOAc 萃取。有機層以 NaOH 水溶液 [1.0M]和鹵水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮之，以產生對應之氯乙醯胺 (21.4 g)，其係可供使用而無須進一步純化。

在 N-(2-(3-溴苯基)丙-2-基)-2-氯乙醯胺(20.3 g)溶於乙醇(120 mL)的溶液加入乙酸(20 mL)，其反應混合物於回流下攪拌 18 小時，將此溶液冷卻至室溫且其沈澱物以矽藻土墊過濾出來，其濾出液濃縮，且殘餘物溶解於 EtOAc 中。有機層係以 NaOH 水溶液[1.0M]處理，以 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮之。此原料以 HCl/二氧陸園[4M]溶液進行處理，其中間物 2-(3-溴苯基)丙-2-

胺鹽酸鹽係被磨碎溶於乙醚中，並可使用於下一步驟(7.50 g, 43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 1.0, 1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 1.0, 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.71 (s, 6H) ppm。

製備 B

中間物 2

2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-胺鹽酸鹽

在 5-溴基-2-氟苯甲酸(4.85 g, 22.8 mmol)溶於甲醇(45 mL)的溶液加入 H_2SO_4 (4.5 mL)，其反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，且濃縮此溶液。殘餘物以 NaOH 水溶液[10% w/v]處理，有機材料係以 CHCl_3 萃取。有機層以 Na_2SO_4 乾燥，經過濾濃縮後，以產生對應之酯(4.69 g, 91%)，其係可供使用而無須進一步純化。

此酯中間物(4.69 g, 20.1 mmol)係轉變為中間物 2，其係使用於中間物 1 之實例中所描述的相同程序，以產生對應之白色固體銨鹽(3.94 g, 67%總產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 12.3$ Hz, 1H), 1.77 (s, 6H) ppm。

中間物 3

2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-胺鹽酸鹽

5-溴基-2-氟苯甲酸係轉變為中間物 3，其係使用於中間物 2 之實例中所描述的相同程序，以產生對應之白色固體銨鹽(2.79 g, 49%總產率)。

中間物 4

2-(3-溴基-2-氟苯基)丙-2-胺

3-溴基-2-氟苯甲酸係轉變為中間物 4，其係使用於中間物 2 之實例中所描述的相同程序，以產生對應之淺黃色油的胺。

中間物 5

2-(4-溴苯基)丙-2-胺鹽酸鹽

使用一般程序 B，溴苯甲腈(2.00 g, 11.0 mmol)轉變為其所對應之 2-(4-溴苯基)丙-2-胺，以產生棕色油(1.20 g, 51 %)。

製備 C

中間物 6

1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷

在 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-酮(1.0 g, 7.2 mmol)溶於 1,4-二氧陸園(7.2 mL)的已攪拌溶液於室溫下加入氫化鋰鋁[2.0M/THF](4.1 mL, 8.2 mmol)，其反應混合物在回流中加熱 6 小時後，冷卻至室溫。此反應物依序以加入 200 L 的 H₂O、200 L 的 15% NaOH 水溶液和 600 L 的 H₂O 進行驟冷。此混合物以矽藻土過濾，接續以 EtOAc 清洗。化合的濾出液在真空中濃縮，以獲得產物(0.82 g, 90%)，其係可供使用而無須進一步純化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.28-3.25 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 8H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 2H) ppm。

製備 D

中間物 7

2-甲基奎寧-3-醇

碳酸鉀(11.4g, 82.8 mmol)和奎寧水合物(5.00 g, 20.4 mmol)的溶液溶解於 H₂O(15.6 mL)中，完全溶解後，加入二氯甲烷(20.4 mL)，且其反應物於

室溫下攪拌一整夜。分離有機相，並以三氯甲烷(3 x 50 mL)萃取水相。化合的有機層以 MgSO_4 乾燥，經過濾後於真空中濃縮。此產物可供使用而無須進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.79 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 4H) ppm。

2-亞甲基奎寧-3-酮(3.50 g)溶於乙醇(30 mL)在氫氣大氣壓力下以 10% Pd/C (50 wt%)還原，當以 TLC 判斷完全(~3 天)，將催化劑過濾出來，且過濾塊以乙酸乙酯清洗。在真空中移除溶劑，以產生並獲得預期產物(2.80 g, 80%)，其係可供使用而無須進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.37-3.31 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm。

在 2-甲基奎寧-3-酮(0.50g, 3.60 mmol)溶於 1,4-二氧陸園 (18 mL) 於室溫下加入氫化鋰鋁[1.0M/THF] (4.1, 4.1 mmol)，其反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。此反應物依序以加入 116 L 的 H_2O 、116 L 的 15% NaOH 水溶液和 348 L 的 H_2O 進行驟冷。混合物以矽藻土過濾後，接續以 EtOAc 清洗，在真空中移除溶劑，以取得為非對映異構物的 2:1 混合物之產物(0.48 g, 95%)，其係可供使用而無須進一步純化。

製備 E

中間物 8

1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-醇

在 1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-酮(0.20 g, 1.4 mmol)溶於 1,4-二氧陸園 (dioxane) (2.8 mL)於 0 °C 下加入氫化鋰鋁[1.0M/THF] (1.7 mL, 1.7 mmol)，其反應混合物維持在 0 °C 下持續 15 分鐘。反應物依序以加入 46 L 的 H_2O 、

46 L 的 15% NaOH 水溶液和 138 L 的 H₂O 進行驟冷。混合物以矽藻土過濾，接續以 EtOAc 清洗。在真空中移除溶劑，以取得產物(0.19 g, 96%)，其係可供使用而無須進一步純化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.86 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.96-2.91 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.34-2.27 (bs s, 1H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 1H) ppm。

製備 F

中間物 9

1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-醇

甲氧基鈉(2.00 g, 37.9 mmol)溶於甲醇(9 mL)混合物於 0 °C 下加入甘氨酸甲酯鹽酸鹽(4.76 g, 37.9 mmol)和二甲基丁二酸二甲酯(5.00 g, 31.6 mmol)，其反應物在回流中加熱 16 小時，在冷卻至室溫。固體被過濾出來，並以二氯甲烷清洗，此濾出液經濃縮，且殘餘物以 5N HCl (50 mL)稀釋。水層以二氯甲烷(4 x 50mL)萃取，以 MgSO₄ 乾燥，經過濾後並在真空中濃縮，其產物可供使用而無須進一步純化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (dd, *J* = 82.0, 17.6 Hz), 3.74-3.64 (m, 8H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 2H) ppm。

甲基 1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷-3-羧酸酯(3.40 g, 16.0 mmol)溶於 THF(20 mL)在 0 °C 下加入硼烷-THF[1.0M/THF](32.0 mL, 32.0 mmol)，其反應物在回流中攪拌 1 小時，然後冷卻至室溫，而後再另外攪拌 12 小時。此反應物係以加入碳酸鉀飽和溶液(5.52 g 於 20 mL H₂O)進行驟冷，並於回流中再加熱 1 小時，而後冷卻至室溫。在真空中移除溶劑，且殘餘物利用加入 5N HCl (25 mL)變成酸性。水層以二氯甲烷 (2 x 30 mL)萃取，

此水層的 pH 值在加入碳酸鉀固體後變成鹼性。此水層更以二氯甲烷(5 x 30 mL)萃取，化合的有機層以 MgSO_4 乾燥，經過濾且於真空中濃縮，其產物可供使用而無須進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.29 (ABq, 2H, $J = 24.0, 16.8$ Hz), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H) ppm。

叔丁醇鉀(2.46 g, 22.0 mmol)溶於甲苯(32 mL)的回流溶液以滴入方式加入甲基 1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-3-羧酸酯(2.00 g, 10.0 mmol)溶於甲苯(10 mL)的溶液中超過 1 小時，其反應物仍在回流中攪拌另外 3 小時，先冷卻至室溫，然後在冷卻至 -10°C 。然後加入乙酸 (1.3 mL)後攪拌，甲苯層係以 5N HCl (4 x 50mL)萃取。化合的水層加熱到 110°C 維持 8 小時，其反應物之後冷卻至室溫，在真空將體積減為一半。此反應混合物的 pH 值藉由加入碳酸鉀固體變為鹼性，其水層以二氯甲烷(5 x 50mL)萃取，且化合的有機層於真空中濃縮，於此原始產物加入乙基乙醚，過濾出固體，以取得預期產物(0.30 g, 27%)，其係可供使用而無須進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05-2.96 (m, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H) ppm。

1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(0.30 g, 2.7 mmol)溶於乙醇(2-3 mL)在氫氣大氣壓力下以 PtO_2 (50 wt%)還原，在攪拌 4 後，過濾出催化劑，且以乙醇清洗過濾塊乙醇，在真空中移除乙醇，以取得預期產物(0.29 g, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.36-4.35 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.48-2.44 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 1H) ppm。

製備 G**中間物 10****(*R*)-3-甲基奎寧-3-胺和(*S*)-3-甲基奎寧-3-胺**

MeLi [3.0M/二乙基乙醚](67.0 mL, 201 mmol)與無水的二乙基乙醚 (150 mL)之攪拌均勻溶液係在-78 °C 下以滴入方式加入奎寧-3-酮(12.5 g, 100 mmol)溶於二乙基乙醚 (100 mL)之溶液，生成之溶液保持在-78 °C 下 1 個小時，然後在室溫下 18 個小時。於 0 °C 下以滴入方式加入水(60 mL)，且其混合物在真空中濃縮以產生殘餘物，其係以中性氧化鋁柱色層分析法 (0-20% MeOH 溶於 CHCl₃) 純化，以產生但黃色固體的 3-甲基奎寧-3-醇 (10.0 g, 71%)。在已攪拌乙腈(250 mL)中且於 0 °C 下慢慢加入濃縮硫酸(100 mL)，其生成之溶液於 0 °C 下以滴入方式加入 3-甲基奎寧-3-醇(9.10 g, 64.5 mmol)溶於乙腈(250 mL)的混合物，其反應混合物於室溫下攪拌 60 小時，然後以冰浴冷卻，再以氫氧化鈉水溶液鹽基化至 pH 值為 10。此混合物以 5:1 (v/v) CHCl₃/*i*-PrOH 萃取，濃縮有機層，以產生殘餘物，其係以 2N HCl 水溶液稀釋並以 5:1 (v/v) CHCl₃/*i*-PrOH 清洗。剩餘的水層再以 2N NaOH 鹽基化，並以 5:1 (v/v) CHCl₃/*i*-PrOH 萃取。化合的有機層以水清洗、乾燥 (Na₂SO₄)並濃縮，以產生 9.5 g (82%)淺黃色油的預期化合物。上述中間物的二個對映異構物係利用超臨界流體層析(SFC)系統上的對掌性分離管柱 (chiral column)來互相分離。

上述對掌性乙醯胺中間物(9.50 g, 52.0 mmol)溶於濃縮 HCl (100 mL)之溶液係回流 3 天，以冰浴冷卻，並與氫氧化鈉水溶液中中和至 pH 值為 1。此混合物以 5:1 (v/v) CHCl₃/*i*-PrOH 清洗，然後水層 2N NaOH 鹽基化，並以

5:1 (v/v)(CHCl₃/*i*-PrOH)萃取，化合物的萃取物係以水清洗，經乾燥(Na₂SO₄)及濃縮後，產生 5.00 g (69%)的預期的淺黃色半固體狀對掌性化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.72-2.39 (m, 6H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.09 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 65.3, 48.3, 46.6, 46.4, 34.2, 30.0, 24.8, 22.8 ppm. 純度：> 99% (GC-MS)；保留時間 6.63 分；(M) 140.1。

製備 H

中間物 11

2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-胺

在 4-氟苯甲醯胺(70.00 g, 503.1 mmol)溶於甲苯(900 mL)的已攪拌懸浮液加入氯羰基硫基氯化物(83.0 mL, 1.00 mol)，其混合物加熱到 60 °C 一整夜，並濃縮之。生成之淺棕色固體係磨碎溶於二氯甲烷(200 mL)，以抽濾收集，並加入二氯甲烷(4 x 70 mL)沖洗。原始產物被注入二氧化矽(100 g)，並使用己烷/乙酸乙酯梯度進行色層分析，以取得產物灰白色固體的 5-(4-氟苯基)-1,3,4-羥噻唑-2-酮(55.98 g, 56%)。

在 5-(4-氟苯基)-1,3,4-羥噻唑-2-酮(42.80 g, 217.1 mmol)溶於鄰二氯苯(600 mL)之已攪拌溶液加入丙炔酸乙酯 (66.0 mL, 651 mmol)，其混合物加熱在 135 °C 一整夜，並濃縮之。殘餘油使用己烷/乙酸乙酯梯度的快速色層分析法進行純化，以產生淡金色固體的乙基 3-(4-氟苯基)異噻唑-5-羧酸酯(17.35 g, 32%)。更多極性的乙基 3-(4-氟苯基)異噻唑-4-羧酸酯的異構物(產生~57/43 比例對預期產物)被丟棄。

在乙基 3-(4-氟苯基)異噻唑-5-羧酸酯(38.50 g, 153.2 mmol)溶於

THF(400 mL)之已攪拌冷卻(0 °C)溶液以滴入方式加入溴化甲鎂溶於二乙基乙醚(3.0 M, 128 mL, 384 mmol)的溶液超過 20 分鐘。在額外 1.5 小時之後，於 0 °C 下，此反應物以慢慢加入的乙酸乙酯(20 mL)驟冷，濃縮之。殘餘物係溶於 NH₄Cl 水溶液(400 mL)中，並以乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。化合的萃取物經乾燥(Na₂SO₄)和濃縮，生成之琥珀漿係以使用己烷/乙酸乙酯梯度之快速色層分析法進行純化，以產生軟性金色固體的 2-(3-(4-氟苯基異噻唑-5-基)丙-2-醇(29.02 g, 80%)。

2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-醇(29.00 g, 122.2 mmol)開始溶於亞硫酸氫(75 mL)，其混合物短時間冷卻(冰浴)並攪拌，4 小時後濃縮反應物，且殘餘物分為乙酸乙酯(200 mL)和 NaHCO₃ 水溶液(300 mL)。有機層與後萃取的水層(乙酸乙酯, 1 x 100 mL)化合，經乾燥(Na₂SO₄)及濃縮，以產生 5-(2-氯丙-2-基)-3-(4-氟苯基)異噻唑產物和 3-(4-氟苯基)-5-(2-丙烯基)異噻唑去除副產品(~63/39 比率)的深琥珀油混合物(29.37 g)，此材料可使用於下一反應而無須純化。

在前一步驟之產物溶於 DMSO(80 mL)的已攪拌溶液加入疊氮化鈉(14.89 g, 229.0 mmol)，其混合物加熱到 50 °C 一整夜，以乙酸乙酯 (250 mL)稀釋，並以水(6 x 400 mL)清洗。有機層經乾燥(Na₂SO₄)及濃縮後，以產生 5-(2-氮雜丙-2-基)-3-(4-氟苯基)異噻唑和 3-(4-氟苯基)-5-(2-丙烯基)異噻唑(~56/44 比率)的深琥珀油混合物(29.10 g)，此材料可使用於下一反應而無須純化。

前一步驟的產物與 10%鈀於碳上(50%水；7.50 g)結合，然後開始溶於甲醇 (350 mL)，已攪拌懸浮液在真空與氮氣清洗間循環三次。在另外抽真

空之後，反應物回填滿氫氣(balloon reservoir)並攪拌一整夜。反應物以矽藻土過濾，濾出液與矽藻土的甲醇清水結合，並濃縮之。生成之深琥珀油係以使用二氯甲烷/甲醇梯度之快速色層分析法進行純化，以產生黏性琥珀油的 2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-胺(14.23 g, 49% 以 3 步驟)。

一些方法使用或尋求治療 LSDs，大部分係聚焦於單獨用於疾病管理上之酵素替代療法。一些核可之酵素替代療法為商業上可得用於治療 LSDs (例如用於龐貝氏症之 Myozyme®，用於黏多醣症 I 之 Aldurazyme®，用於高歇氏病之 Cerezyme®，及用於法布裏病之 Fabrazyme®)。此外，本案發明人已鑑定出用於單獨 LSDs 管理上之一些小分子。本發明之治療方法係提供面對不同溶酶體貯積疾病之開業醫師治療選擇，如下詳細敘述。

在本發明之特定態樣，本發明之化合物可用於治療代謝性疾病，例如溶酶體貯積疾病(LSD)、單獨或與酵素替代療法作為組合療法。在本發明之其他態樣中，本發明化合物可用於在診斷有代謝性疾病(例如LSD)的個體中抑制或降低GCS活性，其單獨或與酵素替代療法作為組合療法。在本發明之其他態樣中，本發明化合物可用於降低及/或抑制診斷有代謝疾病(例如LSD)之個體中儲存物質(例如溶酶體)之堆積。在前述態樣之特定具體實例中，LSD為高歇氏病(Gaucher)(第1型、第2型或第3型)、法布裏病(Fabry)、GM1-神經節苷脂貯積病或GM2-神經節苷脂貯積病(例如GM2活化蛋白(activator)缺乏、泰-歇克斯症(Tay-Sachs)及山德霍夫症(Sandhoff))。表1列舉許多LSDs且確認可用於本發明先前態樣中作為ERT之對應缺乏酵素。

在許多情況中，可必要提供SMT至具有需要腦部中受質減少的病況之病患，且因而無法由全身性投與ERT而治療。雖然直接腦室內或鞘內投與可

降低腦部受質的含量，全身性投與ERT並不適用於涉及中樞神經系統(CNS)之LSDs，此係由於其無法穿過血液腦屏障(BBB)且SMT可證實對於具有殘留酵素活性於CNS中的病患有利。

根據本發明，提供SMT至病患中以治療癌症及/或代謝性疾病，例如溶酶體貯積疾病。SMT可包括一或多種小分子，SMT包括投與本發明化合物至病患中。在特別具體實例中，該化合物為(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯或奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯，或其組合。

在特定具體實例中，舉例而言本發明化合物例如(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯及奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯可用於治療基本上由糖鞘脂路徑之缺陷所導致任何貯積疾病(例如高歇氏病(第1型、第2型或第3型)、法布裏病、GM1-神經節苷脂貯積病或GM2-神經節苷脂貯積病(例如GM2活化蛋白缺乏、泰-歇克斯症及山德霍夫症)。在一特別較佳的具體實例中，(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯或其藥學上可接受的鹽或前驅物係用於抑制及/或減少患有法布裏病的病患中Gb3及/或溶-Gb3堆積，其單獨或與酵素替代療法(參見實例)作為組合療法。在一較佳具體實例中，酵素替代療法包括投與 α -半乳糖苷酶A治法布裏病患中。確實地，下述實例證實本發明之GCS抑制劑有效降低法布裏疾病的小鼠模型中Gb3及溶-Gb3之貯積，因而支持其用於作為治療法布裏疾病之可行方法。此外，實例中提供之活體組合療法數據係強烈建議組合至療法可同時為加成且互補的。

在特定具體實例中，本發明化合物例如(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)

噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯及奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯可用於降低經診斷具有神經性高歇氏病的個體腦部中GluCer及GluSph之含量，其單獨或與ERT(例如投與葡萄糖腦苷脂酶)組合。

用於本發明組合療法的小分子療法成分之給藥療程一般可由熟習此技術之臨床醫師所決定且被預期係視被治療的特定貯積疾病及特定受侵襲個體的臨床狀態而顯著不同。用於決定本發明所給予SMT用於治療任何貯積疾病之給藥療程的基本原則為熟習該項技術者所熟知。給藥療程之指引可由此主題的任何許多已知參考文獻中得到，尤其是，其他指引可由本文中引用之特定參考文限評論得到。在特定具體實例中，此劑量可介於約0.5毫克/公斤至約300毫克/公斤範圍，較佳由5毫克/公斤至約60毫克/公斤(例如5毫克/公斤、10毫克/公斤、15毫克/公斤、20毫克/公斤、25毫克/公斤、30毫克/公斤、35毫克/公斤、40毫克/公斤、45毫克/公斤、50毫克/公斤、55毫克/公斤及60毫克/公斤)藉由每日一至五次經腹膜內、經口或等同方式投與。此劑量可介於約5毫克/公斤至約5公克/公斤範圍，較佳由約10毫克/公斤至約1公克/公斤藉由每日一至五次經口、腹膜內或等同方式投與。在一具體實例中，劑量係介於約10毫克/日至約500毫克/日範圍(例如10毫克/日、20毫克/日、30毫克/日、40毫克/日、50毫克/日、60毫克/日、70毫克/日、80毫克/日、90毫克/日、100毫克/日、110毫克/日、120毫克/日、130毫克/日、140毫克/日、150毫克/日、160毫克/日、170毫克/日、180毫克/日、190毫克/日、200毫克/日、210毫克/日、220毫克/日、230毫克/日、240毫克/日、250毫克/日、260毫克/日、270毫克/日、280毫克/日、290毫克/日、300毫克/日)。特別較佳的口服劑量係介於約50毫克至約100毫克範圍，其中該劑量係每日投

與二次。本發明化合物之特別口服劑量範圍係由約5毫克/公斤/四至約600毫克/公斤/日。在本發明化合物之特別口服劑量範圍係由約1毫克/公斤/日至約120毫克/公斤/日，例如1毫克/公斤/日、5毫克/公斤/日、10毫克/公斤/日、15毫克/公斤/日、20毫克/公斤/日、25毫克/公斤/日、30毫克/公斤/日、35毫克/公斤/日、40毫克/公斤/日、45毫克/公斤/日、50毫克/公斤/日、55毫克/公斤/日或60毫克/公斤/日、65毫克/公斤/日、70毫克/公斤/日、75毫克/公斤/日、80毫克/公斤/日、85毫克/公斤/日、90毫克/公斤/日、95毫克/公斤/日、100毫克/公斤/日、105毫克/公斤/日、110毫克/公斤/日、115毫克/公斤/日或120毫克/公斤/日。

在特定具體實例中，本發明係關於使用本發明化合物的SMT與ERT療法之組合療法以用於治療溶酶體貯積疾病。可以本發明治療之已知溶酶體貯積疾病的部分目錄系列於表1中，包括已知疾病名稱、貯積物質、及對應的酵素缺乏(由Kolodny et al., 1998, Id.之表38-4改寫)

溶酶體貯積疾病		
疾病	貯積物質	酵素缺乏
鞘脂類		
高歇氏病	葡萄糖腦苷 葡糖鞘胺醇	葡萄糖腦苷酶
尼曼匹克症(Niemann-Pick)	鞘磷脂	鞘磷脂酶
尼克匹克症B型	鞘磷脂	鞘磷脂酶
法伯症(Farber)	神經醯胺	神經醯胺酶
G _{M1} -神經節苷脂貯積症	G _{M1} -神經節苷脂 醣蛋白	G _{M1} -神經節苷脂-β-半乳糖 苷酶
G _{M2} -神經節苷脂貯積症(山 德霍夫症)	G _{M2} -神經節苷脂 紅細胞糖苷脂	己糖胺酶A及B
泰-歇克斯症	G _{M2} -神經節苷脂	己糖胺酶A
克拉伯病(Krabbe)	半乳糖神經醯胺	半乳糖腦苷脂酶
黏多醣貯積病		
賀勒-施艾氏症 (Hurler-Scheie) (MPS I)	硫酸皮膚素，硫酸肝素	α-艾杜糖苷酸酶 (iduronidase)
韓特氏症(Hunter)	硫酸皮膚素，硫酸肝素	艾杜糖醛酸硫酸酯酶

(MPS II) 聖菲利柏氏症(Safilippo)		
(MPS III)		
A型	硫酸乙醯肝素	乙醯肝素-N-硫酸酯酶
B型	硫酸乙醯肝素	N-乙醯基- α -胺基葡萄糖苷酶
C型	硫酸乙醯肝素	乙醯基Co-A; α -胺基葡萄糖苷 乙醯基轉移酶
D型	硫酸乙醯肝素	N-乙醯基- α -葡萄糖胺-6-硫 酸酯酶
莫奎歐氏症(Marquio)		
(MPS IV)		
A型	硫酸角質素	半乳糖胺-6-硫酸酯酶
B型	硫酸角質素	β -半乳糖苷酶
馬洛托-拉米氏症 (Maroteaux-Lamy)	硫酸皮膚素	半乳糖胺-4-硫酸酯酶(芳基 硫酸酯酶B)
(MPS VI)		
Sly症(MPS VII)	硫酸皮膚素, 硫酸乙醯肝素	β -葡萄糖醛酸酶
多硫酸酯酶缺乏症	硫苷脂 黏多醣	芳基硫酸酯酶A、B及C, 其 他硫酸酯酶
黏脂質貯積症		
唾液酸貯積症	唾液酸寡糖, 醣蛋白	α -神經胺酸酶
黏脂貯積症II	唾液酸寡糖, 醣蛋白, 醣脂	高血清、低纖維母細胞酵素 α -神經胺酸酶; N-乙醯基- 葡萄糖胺-1-磷酸酯轉移酶
黏脂貯積症III	醣蛋白, 醣脂	同上
黏脂貯積症IV	醣蛋白, 醣脂	Mcoln1 transm蛋白
複雜碳水化合物代謝之其 他疾病		
法布裏症	醯基鞘醇三己糖(Gb3), 溶-Gb3	半乳糖苷酶A
新德勒氏病(Schindler)	O-連結糖肽	α -N-乙醯基胺基半乳糖苷 酶
龐貝氏症(Pompe)	肝醣	α -葡萄糖苷酶
唾液酸貯積疾病	游離唾液酸	未知
岩藻糖苷貯積症	岩藻糖脂, 岩藻糖基寡醣	α -岩藻糖苷酶
甘露糖苷貯積症	甘露糖基寡醣	α -甘露糖苷酶
天冬胺醯葡萄糖胺尿症	天冬胺醯葡萄糖胺	天冬胺醯葡萄糖苷酶
Wolman症	膽固醇酯, 三酸甘油脂	酸性脂酶
神經元蠟樣脂褐質沉積症(NCLs)*		
嬰兒型NCL	粒狀嗜高滲透壓沉積物, 皂 化蛋白A及D硫脂酶	棕櫚醯基-硫脂酶(PPT1)
晚發嬰兒型	曲線型態, ATP合成酶次單元C	三肽基蛋白酶1 (TPP1)

芬蘭變異型	指紋/直線型態，ATP合成酶次單元C	CLN5
變異型	指紋/直線型態，ATP合成酶次單元C	CLN6
青少年型	指紋型態，ATP合成酶次單元C	CLN3
成人型	多變	未知
北方癲癇型	直線型態，ATP合成酶次單元C	CLN8
土耳其變異型	指紋/直線型態，成分未知	未知
膽固醇運送及代謝之溶酶體疾病		
尼曼匹克症C型	未脂化膽固醇	NPC1或NPC2

* Davidson et al., The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger JA and Cabrera-Salazar MA (Eds) Lysosomal Storage Disorders. 2007. pp. 371-388. Springer, New York, U.S.A.

熟習該項技術者所知的任何方法可用於監測疾病狀態及本發明組合療法之有效性。疾病狀態之臨床監測可包括、但不限於器官體積(例如肝臟，脾臟)、血紅素、紅血球數目、血球容積比、血小板減少、惡病質(消耗性)、及血漿殼多糖酶含量(例如殼三糖酶)。殼三糖酶(一種殼多糖酶家族之酵素)於患有溶酶體貯積疾病的個體中已知由聚噬細胞以高含量製造(參見Guo et al., 1995, J. Inherit. Metab. Dis. 18, 717-722; den Tandt et al., 1996, J. Inherit. Metab. Dis. 19, 344-350; Dodelson de Kremer et al., 1997, Medicina (Buenos Aires) 57, 677-684; Czartoryska et al., 2000, Clin. Biochem. 33, 147-149; Czartoryska et al., 1998, Clin. Biochem. 31, 417-420; Mistry et al., 1997, Baillieres Clin. Haematol. 10, 817-838; Young et al., 1997, J. Inherit. Metab. Dis. 20, 595-602; Hollak et al., 1994, J. Clin. Invest. 93, 1288-1292)。殼三糖酶較佳係與血管加壓素轉換酵素及非酒石酸抗性酸性磷酸酶同時測量，以監測對治療高歇氏病患之反應。

用於投與本發明組合療法之方法及調配物包括所有此技術已知的方

法及調配物(參見，例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980及後續數黏，第16版及後續版本，A. Oslo editor, Easton Pa.; Controlled Drug Delivery, 1987, 2nd rev., Joseph R. Robinson & Vincent H. L. Lee, eds., Marcel Dekker, ISBN: 0824775880; Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 1999, Edith Mathiowitz, John Wiley & Sons, ISBN: 0471148288；美國專利號6,066,626及其中引用文獻；亦參見例如以下章節中引用之參考文獻)。

根據本發明，提供下列一般方法用於治療容媒體貯積疾病之組合療法。各一般方法關於組合酵素替代療法與小分子療法，其以使臨床效益最佳化、同時減少與單獨使用各療法的缺點方式進行。

本發明之一具體例中，投與酵素替代療法(單獨或與小分子療法組合)以開始治療(亦即使患者消脹(de-bulk))，並在消脹階段後投與小分子療法以達到與維持安定及長期療效而不須頻繁之靜脈內ERT注射。例如，酵素替代療法可靜脈內投與(如歷經1至2小時)每週一次、每二週一次或每二個月一次達數週或數個月或更久(如直至受影響之指標器官如脾或肝顯現尺寸減小)。再者，起始消脹治療之ERT階段可單獨進行或與小分子療法組合。小分子治療成分於小分子與口服相容時特別較佳，因而為頻繁之靜脈內介入提供進一步之緩解。

ERT與SMT之間的替換，或若需要，以ERT補充SMT可提供同時利用單獨使用時各療法相關之強度及致力於其弱點。不論用於消脹及/或用長期照護，ERT為可用於知會醫師決定之更廣的臨床經驗。再者，患者可在消脹階段藉由如監控尿液或其他身體樣本中生化代謝物或藉由測量受影響之器官體積有效使用ERT滴定(titrated)。然而，ERT之缺點為需投與之頻率，因

受質之再累積通常每週或雙週進行靜脈內注射。使用小分子療法以減少病患中受質之量或抑制受質之再累積可繼而減少ERT之投與頻率。例如，雙週之酵素替代療法給藥時程可提供 "ERT 假期" (如使用SMT) 以致不需頻繁之酵素注射。再者，以組合療法治療溶酶體貯積病可提供補充性治療方向。的確，如下述實例所證實，SMT 與 ERT 之組合療法相較於單獨治療平台之一可提供顯著改善。此等數據提示使用SMT與ERT之組合療法可為相加性，亦為補充性。一具體例中，ERT可用作消脹策略(亦即，起始治療)，接著或同時補充使用本發明化合物之SMT。另一具體例中，病患先以本發明化合物進行SMT治療，接著或同時補充ERT。其他具體例中，SMT用以抑制或減少溶酶體貯積病患者中受質進一步累積(或若使用ERT消脹後受質之再累積) 及若需要，視情況提供ERT以減少任何進一步受質之累積。一具體例中，此發明提供用於治療經診斷罹患溶酶體貯積病之患者的組合療法，其包含投與酵素替代療法及小分子療法間之替換。另一具體例中，此發明提供用於治療經診斷罹患溶酶體貯積病之患者的組合療法，其包含同時投與酵素替代療法及小分子療法。本發明之各種組合療法中，可理解投與小分子療法可在投與酵素替代療法之前、同時或之後。同理，投與酵素替代療法可在投與小分子療法之前、同時或之後。

本發明任一具體例中，溶酶體貯積症係選自由高歇氏症(Gaucher) (1、2及3型)，尼曼匹克症(Niemann-Pick)、法伯症(Farber)、GM1-神經節苷脂貯積病，GM2-神經節苷脂貯積病(如GM2活化蛋白缺乏、泰-歇克斯症(Tay-Sachs)及山德霍夫症(Sandhoff)症)、克拉伯病(Krabbe)、賀勒-施艾氏症(Hurler-Scheie)(MPS I)、韓特氏症(Hunter)(MPS II)症、聖菲利柏氏症

(Sanfilippo)(MPS III) A型、聖菲利柏氏症(MPS III) B型、聖菲利柏氏症(MPS III) C型、聖菲利柏氏症(MPS III) D型、莫奎歐氏症(Marquio)(MPS IV) A型、莫奎歐氏症(MPS IV) B型、馬洛托-拉米氏症(Maroteaux-Lamy)(MPS VI)、Sly症(MPS VII)、多硫酸酯酶缺乏症、唾液酸貯積症、黏脂貯積症第II型、黏脂貯積症第III型、黏脂貯積症第IV型、法布裏病、新德勒氏病(Schindler)、龐貝氏症、唾液酸貯積症、岩藻糖苷貯積症、甘露糖苷貯積症、天冬醯胺酸葡萄糖胺尿症、Wolman症及神經元蠟樣脂褐質沉積疾病組成之群組。

又，ERT提供有效量之至少一種下列酵素：葡萄糖腦苷脂酶、鞘磷脂酶、神經醯胺酶、GM1-神經節苷脂- β -半乳糖苷酶、己糖胺酶A、己糖胺酶B、 β -半乳糖腦苷酶、 α -L-己醛糖酸酯水解酶、艾杜糖醛酸硫酸酯酶、乙醯肝素-N-硫酸酯酶、N-乙醯基- α -葡萄糖胺酶、乙醯基CoA： α -胺基葡萄糖苷乙醯基-轉移酶、N-乙醯基- α -葡萄糖胺-6-硫酸酯酶、半乳糖胺-6-硫酸酯酶、 β -半乳糖苷酶、半乳糖胺-4-硫酸酯酶(芳基硫酸酯酶B)、 β -葡萄糖醛酸苷酶、芳基硫酸酯酶A、芳基硫酸酯酶C、 α -神經胺糖酸苷酶、N-乙醯基-葡萄糖胺-1-磷酸酯轉移酶、 α -半乳糖苷酶A、 α -N-乙醯基半乳糖胺酶、 α -葡萄糖苷酶、 α -岩藻糖苷酶、 α -甘露糖苷酶、天冬胺醯基葡萄糖胺醯胺酶、酸脂酶、軟脂醯基-蛋白質硫酯酶(CLN-1)、PPT1、TPP1、CLN3、CLN5、CLN6、CLN8、NPC1或NPC2。

根據本發明，SMT及/或ERT產生至少一種下列儲存物質減少：葡萄糖腦苷脂、神經鞘磷脂、神經醯胺酶、GM1-神經節苷脂、GM2-神經節苷脂、紅細胞糖苷脂、半乳糖苷基神經醯胺、硫酸皮膚素、硫酸乙醯肝素、硫酸角質素、硫脂、黏多糖、唾液酸寡糖、糖蛋白、唾液酸寡糖、糖脂、醯基

鞘醇三己糖、O-連接之糖胜肽、肝糖、游離唾液酸、岩藻糖脂、岩藻糖寡糖、甘露糖寡糖、天門冬醯胺酸葡萄糖胺、膽固醇酯、三酸甘油酯、顆粒狀好高滲透壓沉積-皂化蛋白A及D、ATP合成酶亞單元c、NPC1或NPC2。

本發明特定具體例中，小分子療法包含投與患者有效量之(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(參見圖2A)。其他具體例中，小分子療法包含投與患者有效量之奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯(參見圖2B)。小分子療法可包括投與患者一或多個化合物。特定具體例中，至少一化合物為本發明化合物，如圖2A及/或2B顯示者。

酵素替代療法可誘發免疫反應。因此，免疫抑制劑可與本發明組合療法之酵素替代療法部分一同使用。此等藥劑亦可與小分子療法部分一起使用，但介入之需要通常較不可能。任一具有通常知識者已知的免疫抑制劑可與本發明之組合療法一同使用。此等免疫抑制劑包括，但不限於環孢素、FK506、雷帕黴素、CTLA4-Ig及抗-TNF劑，如恩博(etanercept) (參見如Moder, 2000, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 280-284; Nevins, 2000, *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 146-150; Kurlberg et al., 2000, *Scand. J. Immunol.* 51, 224-230; Ideguchi et al., 2000, *Neuroscience* 95, 217-226; Potteret al., 1999, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 875, 159-174; Slavik et al., 1999, *Immunol. Res.* 19, 1-24; Gaziev et al., 1999, *Bone Marrow Transplant.* 25, 689-696; Henry, 1999, *Clin. Transplant.* 13, 209-220; Gummert et al., 1999, *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1366-1380; Qi et al., 2000, *Transplantation* 69, 1275-1283)。抗-IL2受體(α -亞單元)抗體 daclizumab (如Zenapax.TM.)，其已證實對移植病患有效，亦可用作免疫抑制劑(參見如Wiseman et al., 1999, *Drugs* 58, 1029-1042; Beniaminovitz et al.,

2000, N. Engl J. Med. 342, 613-619; Ponticelli et al., 1999, Drugs R. D. 1, 55-60; Berard et al., 1999, Pharmacotherapy 19, 1127-1137; Eckhoff et al., 2000, Transplantation 69, 1867-1872; Ekberg et al., 2000, Transpl. Int. 13, 151-159)。
 另外之免疫抑制劑包括，但不限於抗-CD2 (Branco et al., 1999, Transplantation 68, 1588-1596; Przepiorka et al., 1998, Blood 92, 4066-4071), 抗-CD4 (Marinova- Mutaftchieva et al., 2000, Arthritis Rheum. 43, 638-644; Fishwild et al., 1999, Clin. Immunol. 92, 138-152), 及抗-CD40配體(Hong et al., 2000, Semin. Nephrol. 20, 108-125; Chirmule et al., 2000, J. Virol. 74, 3345-3352; Ito et al., 2000, J. Immunol. 164, 1230-1235)。

任何具有通常知識者已知的免疫抑制劑之組合可與本發明之組合療法一起使用。特別有用之一免疫抑制劑組合為tacrolimus (FK506)加上 sirolimus (雷帕黴素)加上 daclizumab (抗-IL2受體 α -亞單元抗體)。此組合被證明有效用作類固醇及環孢素之替代品且當專一性以肝為標靶時亦有效。再者，此組合近來已顯示可使胰島細胞移植成功。參見Denise Grady, The New York Times, Saturday, May 27, 2000, 第A1及A11頁。亦參見A. M. Shapiro et al., Jul. 27, 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", N. Engl. J. Med. 343, 230-238; Ryan et al., 2001, Diabetes 50, 710-719。此技藝中藉由任何已知方法之血漿過濾術亦可用以去除或耗盡可因組合療法之各部分產生之抗體。

本發明使用之免疫狀態指標包括，但不限於抗體及任一具有通常知識者已知的細胞激素，如介白素、CSF及干擾素 (通常參見Leonard et al., 2000,

J. Allergy Clin. Immunol. 105, 877-888; Oberholzer et al., 2000, Crit. Care Med. 28 (4 Suppl.), N3-N12; Rubinstein et al., 1998, Cytokine Growth Factor Rev. 9, 175-181)。例如，可監控對替代酵素具專一免疫反應性之抗體以判斷患者之免疫狀態。二打左右已知的介白素中，特別較佳之免疫狀態指標為IL-1 α 、IL-2、IL-4、IL-8及IL-10。細胞聚落刺激因子(CSFs)中特別較佳之免疫狀態指標為G-CSF、GM-CSF及M-CSF。干擾素中一或多 α 、 β 或 γ 干擾素作為免疫狀態指標較佳。

下述段落中，提供各種可用於八種特定溶酶體貯積症之部分(亦即高歇氏症(包括第1、2及3型)、法布裏病、尼曼匹克症B型、韓特氏症、莫奎歐氏症、馬洛托-拉米氏症、龐貝氏症及賀勒-施艾氏症。後續段落中，提供本發明組合療法之酵素替代療法及小分子療法部分進一步可實施之揭示。

高歇氏病

如上述所指，高歇氏病由酵素葡萄糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase)(β -D-葡苷基-N-醯基鞘胺醇葡萄糖水解酶，EC 3.2.1.45)缺乏及葡萄糖腦苷脂(葡苷基腦醯胺)堆積所引起。關於用於治療高歇氏病之本發明組合療法的酵素替代治療成分，一些可得的參考資料提出令人滿意的劑量療程及其他關於治療上有用的資訊(詳見Morales, 1996, Gaucher's Disease: A Review, The Annals of Pharmacotherapy 30, 381-388; Rosenthal et al., 1995, Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease: Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase, Pediatrics 96, 629-637; Barton et al., 1991, Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency--Macrophage-targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease,

New England Journal of Medicine 324, 1464-1470; Grabowski et al., 1995, Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, Annals of Internal Medicine 122, 33-39; Pastores et al., 1993, Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, Blood 82, 408-416);及Weinreb et al., Am. J. Med.;113(2):112-9 (2002)。

在一具體例中，提供每週三次每公斤2.5單位(U/kg)至每二週一次60 U/kg的ERT劑量療程，其中該酵素係經由1-2個小時期間靜脈內注入投與。一單位葡萄糖腦苷脂酶被定義為在37°C每分鐘催化一微莫耳的合成基質對-硝苯基-p-D-吡喃葡萄糖苷水解的酵素數量。在另一具體例中，提供每週三次1 U/kg至每二週一次120 U/kg的劑量療程。在另一具體例中，提供每日至每週三次0.25 U/kg至每二至六週一次600 U/kg的劑量療程。

自1991年，阿糖苷酶(*alglucerase*)(Ceredase®)已可獲自 Genzyme Corporation。阿糖苷酶為一種葡萄糖腦苷脂酶之胎盤衍生性修飾形式。在1994年，伊米苷酶(*imiglucerase*) (Cerezyme®)亦成為可獲自 Genzyme Corporation。伊米苷酶為一種由重組DNA於哺乳動物細胞培養系統(中國倉鼠卵巢細胞)中表現所衍生的葡萄糖腦苷脂酶之修飾形式。伊米苷酶為一種包含4個N端-連結糖化位置的497個胺基酸單體糖蛋白。相對於胎盤衍生性的阿糖苷酶，伊米苷酶具有理論上無限的供應和降低生物污染機會之優點。這些酵素在其糖化位置被修飾以暴露出甘露糖殘基，係一種經甘露糖-6-磷酸鹽受體改善溶酶體標靶的一種策略。伊米苷酶不同於胎盤的葡萄糖腦苷

脂酶為位於495位置之胺基酸由精胺酸取代組胺酸。已知這些產品的數種劑量療程是有效的(詳見Morales, 1996, Id.; Rosenthal et al., 1995, Id.; Barton et al., 1991, Id.; Grabowski et al., 1995, Id.; Pastores et al., 1993, Id.)。例如，每二週一次60 U/kg的劑量療程對於中度至重度疾病之病患具有臨床上之優點。對於另外的劑量療程和投藥資訊，熟練之醫師應考量上述參考資料及這些產品的包裝說明。亦可詳見Genzyme Corporation所屬之美國專利第5,236,838號及第5,549,892號。

如上述所指，高歇氏病起因於溶酶體酵素葡萄糖腦苷脂酶(GC)缺乏。在最常見的高歇氏病表型(第1型)中，病理學局限於網狀內皮和骨骼系統，沒有神經症狀。詳見Barranger, Glucosylceramide lipidosis: Gaucher disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill. pp. 3635-3668 (2001)。在神經性高歇氏病(nGD)，次分成第2型和第3型高歇氏病，葡萄糖腦苷脂酶(GC)的缺乏引起葡苷基腦醯胺(GluCer; GL-1)和葡苷基鞘胺醇(GluSph)堆基於腦中，導致神經損傷。第2型高歇氏病之特徵為早期發病、快速進展、在內臟及中樞神經系統廣泛的病狀及通常2歲死亡。第3型高歇氏病，亦已知為亞急性nGD，為一種具有各種年齡發病及不同程度嚴重性及進展速度的中度表型。Goker-Alpan et al., *The Journal of Pediatrics* 143: 273-276 (2003)。最近的研發已產生第2型高歇氏病的K14 Inl/Inl小鼠模型(於下文稱「K14小鼠」)；此小鼠模型接近重現人類疾病，顯現出共濟失調、癲癇、痙攣和僅14日的降低之壽命中位數。Enquist et al., *PNAS* 104: 17483-17488 (2007)。

如同具有nGD之病患一樣，由於GC活性缺乏，數個疾病之小鼠模型

具有增加的大腦中GluCer及GluSph含量。Liu et al., PNAS 95: 2503-2508 (1998) and Nilsson, J. Neurochem 39: 709-718 (1982)。「K14」小鼠表現出神經疾病表型,其與第2型高歇氏病共同有許多神經疾病特徵,例如神經變性、星狀細胞增生(astrogliosis)、小膠質細胞(microglia)增殖及GluCer及GluSph含量在特定腦區域增加。Enquist et al. (2007)。

由於第2型疾病的嚴重性和當今療法無法通過血腦障壁(BBB)二個原因,罹患nGD之病患的臨床的管理對於治療內科醫生造成挑戰。近來非nGD之治療依賴靜脈內遞送重組人類葡萄糖腦苷脂酶(伊米苷酶; Cerezyme™)來代替失去的酵素,或投與葡苷基腦醯胺合成酶抑制劑以減弱基質(GL-1)的製造。然而,這些藥劑並不能通過血腦障壁,因此並不被預期對於nGD病患提供治療效益。現今小分子葡苷基腦醯胺合成酶抑制劑臨床上並不可能應付nGD之神經疾病表型。本發明化合物奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺基甲酸酯(下文稱「Gz161」)的評估,在第2型高歇氏病之K14小鼠模型證實其確實可降低腦中GluCer及GluSph (詳見實例122-125),其亦降低腦神經病理並延長此模型之壽命。再者,使用酵素替代及小分子基質降低的二種組合手段可表示一種優異的第2型高歇氏病療法。

法布裏病(Fabry)

如上述所指,法布裏病係由溶酶體酵素 α -半乳糖苷酶A缺乏所引起。酵素缺陷導致全身性沉積具有末端 α -半乳糖苷基部分(主要為醯基鞘醇三己糖(globotriaosylceramide) (GL3或Gb3))的糖鞘脂類(glycosphingolipids)及較小程度的半乳糖二糖基神經醯胺(galabiosylceramide)和血型B之糖鞘脂類。

可得數種分析來監控疾病進展，並確定何時由一治療方式轉換成另一種。在一具體例中，可使用一種於組織樣本中確定 α -半乳糖苷酶A之特定活性的分析。在另一具體例中，可使用一種確定Gb3累積的分析。在另一具體例中，醫師可分析糖鞘脂基質在體液中及在血管內皮、血管外膜及血管平滑肌細胞的溶酶體中的沉積。其他於疾病管理上有用指標的臨床表現包括蛋白尿或腎損傷的其他病症，例如尿中紅血球或脂小球，及升高的紅血球沉積。亦可監視貧血、減少的血清鐵濃度， β -血小板球蛋白(thromboglobulin)的高濃度及升高的網狀紅血球計數值或血小板凝集。當然，可以使用熟悉技術者所知之任何用於監控疾病進展的手段(一般詳見Desnick RJ et al., 1995, α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease, In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., pages 2741-2784)。一種用於監視法布裏病管理的較佳代表標記為疼痛。其他較佳方法包括測量酵素及/或基質自體液或生檢樣本的總廓清率。用於法布裏病酵素替代療法的較佳劑量療程為每隔一日1-10 mg/kg i.v.。可使用一種劑量療程為0.1至100 mg/kg i.v.，以每隔一日至一週一次的頻率或每二週一次。

B型尼曼匹克症(Niemann-Pick B)

如上述所指，B型尼曼匹克症係由溶酶體酵素酸性神經鞘磷脂酶(sphingomyelinase)活性降低及膜脂質(主要為神經鞘磷脂)堆積所引起。欲遞送之替代酸性神經鞘磷脂酶之有效劑量範圍可在約0.01 mg/kg至約10 mg/kg 體重，以每隔一日至每一週、每二週一次或每二個月一次的頻率。在其他具體例中，有效劑量範圍可在約0.03 mg/kg至約1 mg/kg；約0.03 mg/kg至約

0.1 mg/kg;及/或約0.3 mg/kg至約0.6 mg/kg。在另一特定具體例中，以下列連續劑量之逐步遞升的酸性神經鞘磷脂酶之劑量療程量投病患：0.1 mg/kg；0.3 mg/kg；0.6 mg/kg；及1.0 mg/kg，其中投與各酸性神經鞘磷脂酶之劑量至少二次，且各劑量間隔二週投與，且其中在提高劑量至下一程度前，監視該病患毒性副作用(詳見美國專利申請案公開第2011/0052559號)。

賀勒氏-施艾氏症(Hurler-Scheie)(MPS I)

賀勒氏、施艾氏及賀勒氏-施艾氏症，亦已知為MPS I，係由 α -艾杜糖醛酸酶(α -iduronidase)不活化及硫酸皮膚素(dermatan sulfate)與硫酸乙醯肝素(heparan sulfate)沉積所引起。有數種分析以監測MPS I疾病的發展。例如於獲自組織生檢樣本或週邊血液之經培養細胞中可監測 α -艾杜糖醛酸酶酵素活性。此外，一種方便的MPS I及其他黏多糖貯積病(mucopolysaccharidoses)之疾病進展的量測方法為尿中分泌之葡萄胺聚糖(glycosaminoglycans)硫酸皮膚素與硫酸乙醯肝素(詳見Neufeld et al., 1995, Id.)。在一特定具體例中，以0.58 mg/kg體重之劑量靜脈灌注 α -艾杜糖醛酸酶酵素，每週投與一次。

韓特氏症(Hunter)(MPS II)

韓特氏症(亦已知為MPS II)係由艾杜糖醛酸硫酸脂酶(iduronate sulfatase)不活化及硫酸皮膚素與硫酸乙醯肝素沉積所引起。韓特氏症具有臨床上嚴重至中度型式。治療酵素之劑量療程較佳為每二週1.5 mg/kg至每週50 mg/kg。

莫奎歐氏症(Morquio)(MPS IV)

莫奎歐氏症(亦已知為MPS IV)係因兩個酵素中的任何一個不活化所

致之硫酸角質素(keratan sulfate)沉積所引起。在 MPS IVA，不活化的酵素為半乳糖胺(galactosamine)-6-硫酸酯酶，而在 MPS IVB，不活化的酵素則為 β -半乳糖苷酶。治療酵素之劑量療程較佳為每二週 1.5 mg/kg 至為每週 50 mg/kg。

馬洛托-拉米氏(MPS VI)

馬洛托-拉米氏症(亦已知為 MPS VI)導因於半乳糖胺-4-硫酸酯酶的不活化及硫酸皮膚素的累積。從每兩週 1.5 毫克/公斤到每週 50 毫克/公斤的劑量療程為 ERT 提供的有效治療酵素的較佳範圍。最理想地，使用的劑量每週少於或等於 10 毫克/公斤。對於 MPS VI 疾病進程的較佳代理標記為蛋白多醣量。

龐貝氏症

龐貝氏症係導因於酸性 α -葡萄糖苷酶酵素的不活化及肝醣的累積。酸性 α -葡萄糖苷酶基因位於人類染色體 17 號上，被標示為 GAA。H.G Hers 基於他對此疾病的研究，首次提出先天溶酶體疾病的概念。此疾病他稱為第二型肝醣貯積症(GSD II)，而現在稱為酸性麥芽糖酵素缺乏症 (AMD)(見 Hers, 1965, Gastroenterology 48, 625)。於一特定的實施例中，每兩週以 20 毫克/公斤體重的劑劑量靜脈輸液注射 GAA。

數種監測龐貝氏症疾病的進程的分析方式已可用。對於熟悉技術者而言，任何已知的分析方法可被使用。例如，可分析特別是在由切片檢查所得的心肌、肝臟以及骨骼肌纖維中溶酶體內肝醣顆粒的累積。 α -葡萄糖苷酶酵素活性更可以由周遭血液所得到的切片檢查樣本或培養細胞而被監測。可偵測血清肌酸激酶(CK)的提高作為疾病進程的指標。血清 CK 於發病嬰

兒的病人可提高至 10 倍，通常於發病的成年人則提高至較低的程度。見 Hirschhorn R, 1995, 第二型肝醣貯積症：酸性 α -葡萄糖苷酶(酸性麥芽酶)缺乏，於代謝及遺傳疾病的分子基礎，Scriver et al., eds., McGraw-Hill, N.Y., 7^{sup.th} ed., pages 2443-2464)。

酵素替代療法

下面章節提出本發明之組合療法的酵素替代療法要素的具體揭露及可用的替代實施例。一般而言，對於本發明之組合療法的酵素替代療法要素，劑量療程可由熟悉此技術之臨床醫生所確定。對於以葡萄糖腦苷脂酶治療高歇氏病而言，劑量療程的數個實例於上述提供。對於治療任何 LSD，用於本發明之組合療法的任何特定 ERT 要素而確定一劑量療程對於可從公眾可知的資訊的熟悉技術者是顯而易見的，如同，舉例而言，檢閱引用於章節中對於特定 LSD 的特定參考文獻。ERT 可以靜脈輸液投與至病患中。可使用(如，除了靜脈輸液)顱腔內注射及/或脊髓輸液以注射 ERT 至診斷出具有 CNS 表現之溶酶體貯積症的病患。

可使用本領域已知的任何方法用來製造酵素，以用於本發明之組合療法的酵素替代療法要素。許多的此種方法為已知，包含但不限於由 Shire plc 所發展的基因活化技術(見美國專利號 5,968,502 及 5,272,071)。

小分子療法

接下來章節也提出本發明之組合療法的小分子療法要素的具體揭露及可用的替代實施例。對於本發明之組合療法的小分子療法要素的劑量療程可由熟悉此技術之臨床醫生所確定。並預期取決於正被治療的特定貯積症以及特定罹患個體的臨床狀態。對於本發明之任意組合療法的特定 SMT

要素以治療任何貯積症，確定劑量療程的一般原則是熟悉技術者所習知。劑量療程的指導方案可由此主題上，此領域任何許多習知的參考文獻所獲得。進一步的指導方案是可得的，尤其是檢閱於此引用的特定參考文獻。

一般而言，本發明的化合物，例如，舉例，(S)-奎寧-3-基 (2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯以及奎寧-3-基(2-(4'-氟[1,1'-聯苯]-3-基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯可用以本發明的組合療法，用於治療事實上來自於鞘髓磷脂路徑病變的任何貯積症(如，高歇氏病、法布裏病、GM1-神經節苷脂貯積病、GM2-神經節苷脂貯積病(如，GM2 活化蛋白缺乏，泰-歇克斯症及山德霍夫症)。同樣地，胺基糖苷類(如，健大黴素(gentamicin)，G418)可用於本發明針對具有過早終止密碼子突變(如，無意義突變)之任何貯積症之個體的組合療法。此種突變在賀勒氏症(Hurler disease)尤其盛行。本發明之組合療法的小分子療法要素在對於正被治療之貯積症(如，山德霍夫症、泰-歇克斯症、尼曼匹克症 A 型以及高歇氏病第 2 及 3 型)具有中央神經系統表現尤佳，因為小分子比起其他治療，一般可容易地通過腦血管障壁。

用於本發明的組合療法之較佳的受質抑制劑劑量可由熟悉技術者輕易確定。於某些實施例中，此劑量範圍可從每日一至五次，藉由腹膜內，經口或相等的施予約 0.5 毫克/公斤至約 300 毫克/公斤，較佳從約 5 毫克/公斤至約 60 毫克/公斤(如，5 毫克/公斤，10 毫克/公斤，15 毫克/公斤，20 毫克/公斤，25 毫克/公斤，30 毫克/公斤，35 毫克/公斤，40 毫克/公斤，45 毫克/公斤，50 毫克/公斤，55 毫克/公斤以及 60 毫克/公斤)。此劑量範圍可從每日一至五次，藉由腹膜內，經口或相等的施予約 5 毫克/公斤至約 5 克/公斤，較佳從約 10 毫克/公斤至約 1 克/公斤。於一實施例中，劑量範圍從約 10 毫

克/日至約 500 毫克/日(如, 10 毫克/日、20 毫克/日、30 毫克/日、40 毫克/日、50 毫克/日、60 毫克/日、70 毫克/日、80 毫克/日、90 毫克/日、100 毫克/日、110 毫克/日、120 毫克/日、130 毫克/日、140 毫克/日、150 毫克/日、160 毫克/日、170 毫克/日、180 毫克/日、190 毫克/日、200 毫克/日、210 毫克/日、220 毫克/日、230 毫克/日、240 毫克/日、250 毫克/日、260 毫克/日、270 毫克/日、280 毫克/日、290 毫克/日、300 毫克/日)。尤佳的口服劑量範圍從約 50 毫克至約 100 毫克, 其中該劑量每日投與兩次。對於本發明的化合物, 特定的口服劑量範圍從約 5 毫克/公斤/日至約 600 毫克/公斤/日。對於本發明的化合物, 特定的口服劑量範圍從約 1 毫克/公斤/日至約 100 毫克/公斤/日。如, 1 毫克/公斤/日、5 毫克/公斤/日、10 毫克/公斤/日、15 毫克/公斤/日、20 毫克/公斤/日、25 毫克/公斤/日、30 毫克/公斤/日、35 毫克/公斤/日、40 毫克/公斤/日、45 毫克/公斤/日、50 毫克/公斤/日、55 毫克/公斤/日或 60 毫克/公斤/日、65 毫克/公斤/日、70 毫克/公斤/日、75 毫克/公斤/日、80 毫克/公斤/日、85 毫克/公斤/日、90 毫克/公斤/日、95 毫克/公斤/日或 100 毫克/公斤/日。

治療平台(如, 酵素取代以及小分子療法)的循環合併較佳。然而, 當需要時, 由習知技術之臨床醫生可確定藉由重疊兩者方式治療個體。治療方案的實例可包含但不限於: (1)SMT 接著 ERT; (2)ERT 接著 SMT; 以及(3)大約於相同的時間提供 ERT 以及 SMT。如同先前提到的, 當需要時, 取決於一特定個體中的特定劑量的臨床方案中, 治療平台的短暫重疊也可被執行。

對於各種的組合療法的治療間隔可大大的不同, 而且取決於貯積產物

是如何侵犯地累積，不同貯積症以及不同個體之間一般也不同。舉例而言，相較於龐氏症中快速貯積產物累積，法布裏病貯積產物較慢。於一特定個體中，特定貯積症的滴定法可由熟悉技術者藉由監測疾病進程的臨床標誌及治療成功而實施。

累積於溶酶體貯積症中的各種巨分子並非一致地散布，對於每一疾病則是堆積於某些喜好的解剖區。然而，外源性的提供酵素一般由網狀內皮系統的細胞所攝入，並分送至溶酶體分隔室，其作為水解累積的受質。並且，治療酵素的細胞攝入可藉由某些策略以增加溶酶體標的而增加(見如 Friedman 的美國專利號 5,549,892，讓與給健臻(Genzyme)公司，其描述因為藉由被胞飲作用以及運送至溶酶體的細胞表面甘露糖受體而辨識重組的寡糖側鏈，而具有改良之藥物動力學的重組葡萄糖腦苷脂酶)。

一些治療的形式比其他的具有較佳標靶罹病的器官。於法布裏病，舉例而言，若 ERT 到達腎臟不夠好而無滿意的臨床結果，可使用 SMT 以減少腎臟中受質的量。如同實例 112 以及圖 6B 所示，比起 ERT，SMT 有效地降低法布裏病老鼠模式的尿液中 Gb3 的量而達到較佳的程度。相信腎臟為尿液中 Gb3 的主要來源。相反地，圖 6B 顯示比起 SMT，ERT 有效地降低血漿中 Gb3 的量而達到較佳的程度。這些結果顯示出 ERT 以及 SMT 的組合療法提供了一個互補的治療策略，其利用優點並對付與單獨治療相關的缺點。SMT 能夠通過 BBB，當與 ERT 合併時，提供了一個強力的方法以治療具有 CNS 表現的 LSDs，例如尼曼匹克症 A 型以及神經病性高歇氏病(nGD)。而且，藉由 SMT 合併酵素取代而降低受質對付了貯積問題，分離以及明顯的介入點可加強臨床結果。

可理解的是，涉及同時的或一致的投與二或多個治療並不需要同時投與他們，只是他們可同時作用於同一個體上。

實例 1

奎寧(quinuclidin)-3-基 1-苯基環丁基胺甲酸酯

使用一般程序 A，1-苯基環丁基胺鹽酸鹽(100 mg, 0.540 mmol)與奎寧-3-醇(103 mg, 0.810 mmol)反應產生白色固體的奎寧-3-基 1-苯基環丁基胺甲酸酯(76 mg, 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.75 – 5.25 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 3.25-2.22 (m, 9H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 2.02- 0.94 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 128.5, 126.9, 125.6, 71.4, 59.4, 55.7, 47.5, 46.6, 34.0, 31.8, 29.9, 25.5, 24.7, 22.9, 19.7, 15.3, 14.4 ppm. 純度： $>99.9\%$ UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.62 分；(M+1) 331。

實例 2

奎寧-3-基 2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 B，苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-碳化睛(1.00 g, 6.81 mmol)轉換為 2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)丙-2-胺鹽酸鹽(692 mg, 47%)。

使用一般程序 A，上述氯化銨中間物(150 mg, 0.695 mmol)和奎寧-3-醇反應產生白色固體的奎寧-3-基 2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)丙-2-基胺基甲酸酯(125 mg, 54%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (dd, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 1.9, 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.26-2.11 (m, 7H), 2.03-1.07 (m, 4H), 1.63 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 147.9, 118.0, 108.1, 106.1, 101.2,

71.2, 55.9, 55.3, 47.6, 46.7, 29.9, 29.7, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：97.5%
UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.65 分；(M+1) 333。

實例 3

奎寧-3-基 2-(萘-1-基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 A，2-(萘-1-基)丙-2-胺鹽酸鹽(100 mg, 0.450 mmol)和奎寧-3-醇反應產生白色固體的奎寧-3-基 2-(萘-1-基)丙-2-基胺基甲酸酯(115 mg, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79-8.46 (m, 1H), 7.99-7.72 (m, 2H), 7.69-7.36 (m, 4H), 5.86-5.37 (m, 1H), 4.72-4.34 (m, 1H), 3.25-2.20 (m, 6H), 2.16-0.41 (m, 5H), 1.93 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 135.2, 130.7, 129.7, 128.8, 125.9, 125.3, 123.9, 72.2, 71.1, 56.5, 55.7, 47.6, 46.6, 31.8, 31.2, 25.5, 24.8, 22.9, 19.7, 14.4 ppm. 純度：100% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.80 分；(M+1) 339。

製備 I

實例 4

(R)-奎寧-3-基 2-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

將(R)-奎寧-3-醇(194 mg, 1.52 mmol)混合 THF (5 mL)的溶液中在室溫下加入 NaH [60%, 油] (64 mg, 1.6 mmol)，此反應混合物攪拌 15 分鐘，並以滴入方式加入 1-(2-異氰酸異丙酯-2-基)-3-(2-丙烯基)苯(302 μL , 1.53 mmol)。此反應物攪拌 30 分鐘，並以鹵水進行淬火。此溶液再以 EtOAc 進行萃取，且有機層以 Na_2SO_4 進行乾燥並濃縮。此原料係於一快速色層分離純化儀 (combiFlash) 進行純化(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)，以提供澄清油的對應胺甲酸酯(475 mg, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

7.49 (s, 1H), 7.31 (br s, 3H), 5.33 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 3.33 – 2.27 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.25-0.75 (m, 6H), 1.68 (br s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 147.2, 143.7, 141.6, 128.5, 124.2, 122.1, 112.8, 70.9, 55.7, 55.5, 47.5, 46.6, 32.2, 31.5, 29.9, 29.6, 25.5, 24.6, 22.9, 22.2, 19.6 ppm. 純度：100% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.84 分；(M+1) 329.2. 元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.06 (\text{CHCl}_3)$ ，計算值：C, 71.59；H, 8.40；N, 8.58. 實驗值：C, 71.51；H, 9.05；N, 8.60。

製備 J

實例 5

奎寧-3-基 2-(3-異丙氧基苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

將 3-氰基酚(1.00 g, 8.39 mmol)、2-碘丙烷(839 μL , 8.39 mmol)及碳酸鉀(2.73 g, 8.39 mmol)在 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (16 mL)之溶液係於回流槽中攪拌 18 小時。此反應混合物冷卻至室溫，並利用以矽藻土 (Celite) 過濾。濾出液經濃縮後，此原料係於一快速色層分離純化儀 (combiflash) 進行純化(SiO_2 匣， CH_2Cl_2)，以提供白色固體的對應醚(763 mg, 57%)。

使用一般程序 B，3-異丙氧基苄腈(763 mg, 4.24 mmol)係轉化為對應之澄清油狀 2-(3-異丙氧基苯基)丙-2-胺(362 mg, 45%)。

使用一般程序 A，上述之胺(100 mg, 0.520 mmol)及奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(3-異丙氧基苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(110 mg, 61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.38 – 5.13 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.49 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.31-2.04 (m, 6H), 2.00-0.79 (m, 5H) 1.60 (br s,

6H), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 129.5, 117.2, 113.6, 71.1, 69.9, 55.8, 55.4, 47.6, 46.6, 29.4, 25.6, 24.8, 22.3, 19.7 ppm. 純度: >99.9% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.83 分; (M+1) 347。

實例 6

奎寧-3-基 2-(3-溴基-2-氟苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 A, 2-(3-溴基-2-氟苯基)丙-2-胺(1.0 g, 4.3 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(3-溴基-2-氟苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(957 mg, 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (ddd, $J = 1.6, 6.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 1.6, 7.7$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.31-5.15 (br s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.25-2.19 (m, 6H), 2.06-0.81 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.71 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 155.6, 132.5, 127.1, 127.0, 124.8, 124.8, 110.6, 110.4, 71.5, 55.7, 54.2, 47.5, 46.7, 29.9, 28.4, 25.5, 24.8, 19.7 ppm. 純度: >99.9% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.79 分; (M+1) 385。

實例 7

(+/-)奎寧-3-基(1R,2S)-2-苯基環丙基胺甲酸酯

使用一般程序 A, (+/-)((1S,2R)-2-異氰酸基環丙基)苯(117 μL , 0.780 mmol) 和奎寧-3-醇產生白色固體(+/-)奎寧-3-基(1R,2S)-2-苯基環丙基胺甲酸酯(63 mg, 28%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.05 (m, 5H), 5.43 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.97-2.65 (m, 6H), 2.15-1.12 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 140.7, 140.2, 128.5, 126.8, 126.3, 71.5, 55.7, 47.5, 46.6, 32.7, 25.6, 25.2, 24.5, 19.5, 16.2 ppm. 純度: >99.9% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.67 分; (M+1) 287。

實例 8

奎寧-3-基 1-苯基環己基胺基甲酸酯

使用一般程序 A，1-苯基環己胺(36 mg, 0.21 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 1-苯基環己基胺基甲酸酯(40 mg, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.19-4.98 (br s, 1H), 4.70-4.56 (s, 1H), 3.34-0.83 (m, 21H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 128.3, 126.5, 124.9, 57.2, 46.3, 36.1, 25.4, 24.2, 22.0, 19.2, 15.2 ppm. 純度：>99.9% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.84 分；(M+1) 329。

製備 K

實例 9

(R)-1-(2-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)丙-2-基)-3-(奎寧-3-基)脲

在(R)-奎寧-3-胺二鹽酸鹽(120 mg, 0.603 mmol)和 1-(2-異氰酸異丙酯-2-基)-3-(2-丙烯基)苯(119 mg, 0.597 mmol)溶於 THF(3 mL)的溶液中加入三乙胺 (168 uL, 1.21 mmol)，此反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後，此混合勿再以 CHCl₃ 萃取，且有機層係被乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。此原料係於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO₂ 匣，CHCl₃ 和 2N NH₃ 溶於 MeOH)，以提供白色固體的對應脲(163 mg, 50%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 5.35 (br s, 1H), 5.11 (p, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 2.3, 9.3, 14.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.15 (dd, *J* = 0.8, 1.4, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H),

1.65-1.60 (m, 1H) 1.54-1.45 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 1H) ppm.
 ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 148.5, 143.8, 141.3, 128.4, 124.4, 123.8, 122.2, 112.6, 55.2, 53.4, 46.2, 46.1, 44.5, 30.5, 30.4, 25.0, 22.2, 17.7, 8.9 ppm.
 純度：97.5% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.83 分；(M+1) 328。

實例 10

1-(2-(萘-2-基)丙-2-基)-3-(奎寧-3-基)脲

使用一般程序 B，萘-2-碳化睛(1.00 g, 6.53 mmol)轉化為對應之澄清油狀 2-(萘-2-基)丙-2-胺(294 mg, 25%)。

使用一般程序 C，奎寧-3-胺(102 mg, 0.808 mmol)、CDI (131 mg, 0.808 mmol) 和 2-(萘-2-基)丙-2-胺(150 mg, 0.819 mmol)產生白色固體之 1-(2-(萘-2-基)丙-2-基)-3-(奎寧-3-基)脲(132 mg, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.78 (m, 4H), 7.69 (dd, $J = 2.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.07 (ddd, $J = 2.3, 9.3, 14.1$ Hz, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.72-0.60 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 143.7, 133.4, 132.8, 129.3, 128.1, 127.8, 126.9, 126.7, 124.4, 124.0, 57.0, 55.0, 47.1, 47.1, 46.6, 30.5, 30.3, 26.0, 25.9, 20.0 ppm. 純度：>99.9% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.71 分；(M+1) 338。

實例 11

1-(2-甲基-2-(間甲苯基)丙基)-3-(3-甲基奎寧-3-基)脲

使用一般程序 D，2-甲基-2-(間甲苯基)丙-1-胺鹽酸鹽(100 mg, 0.501

mmol)、三乙胺(279 μ L, 2.00 mmol)、三光氣 (47 mg, 0.18 mmol)和 3-甲基奎寧-3-胺 2,2,2-三氟乙酸(140 mg, 0.550 mmol)產生白色固體的 1-(2-甲基-2-(間甲苯基)丙基)-3-(3-甲基奎寧-3-基)脲(41 mg, 25%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.39-3.22 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.51-1.23 (m, $J = 26.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 147.1, 138.2, 128.6, 127.1, 127.1, 123.3, 64.0, 52.2, 52.1, 46.9, 46.7, 39.2, 31.2, 27.1, 26.8, 25.4, 23.5, 22.7, 21.9. 純度: >99.9% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.79 分; (M+1) 330。

實例 12

1-(2-(3-甲氧苯基)丙-2-基)-3-(奎寧-3-基)脲

使用一般程序 C, 奎寧-3-胺(380 mg, 3.01 mmol)、CDI (489 mg, 3.01 mmol)和 2-(3-甲氧苯基)丙-2-胺(506 mg, 3.07 mmol)產生白色固體的 1-(2-(3-甲氧苯基)丙-2-基)-3-(奎寧-3-基)脲(560 mg, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.87-6.81 (ddd, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.07-1.98 (dd, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.28-1.14 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 157.5, 148.4, 129.9, 117.7, 112.0, 111.9, 56.7, 55.3, 54.6, 47.2, 46.8, 46.4, 30.1, 25.8, 20.0 ppm. 純度: >99.4% UPLCMS (210 nm); 保留時間 1.73 分; (M+1) 318。

實例 13**奎寧-3-基 2-(3-甲氧苯基)丙-2-基胺基甲酸酯**

使用一般程序 A，1-(3-甲氧苯基)丙-2-胺(327 mg, 1.98 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(3-甲氧苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(370 mg, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.97-6.93(m, 1H), 6.80-6.74 (dd, 1H), 5.18-5.00 (br s, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30-2.12 (br m, 7H), 2.02-1.00 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 154.5, 149.0, 129.3, 117.2, 111.4, 111.0, 70.9, 55.7, 55.1, 47.4, 46.5, 29.4, 25.4, 24.6, 19.6 ppm. 純度：>99.9% UPLCMS (210 nm)；保留時間 1.85 分；(M+1) 319。

實例 14**奎寧-3-基 2-(3-甲氧苯基)丙-2-基胺基甲酸酯**

使用一般程序 A，1-(4-甲氧苯基)丙-2-胺鹽酸鹽(316 mg, 1.57 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(3-甲氧苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(370 mg, 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.15-5.01(br s, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33-2.12 (m, 7H), 2.10-0.96 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 154.5, 139.2, 125.8, 113.5, 70.7, 55.7, 55.2, 54.6, 47.2, 46.3, 31.2, 29.4, 25.3, 24.5, 19.4 ppm. 純度：>94.1% UPLCMS (210 nm)；保留時間 1.81 分；(M+1) 319。

實例 15**奎寧-3-基 2-(4-叔丁基苯基)丙-2-基胺基甲酸酯**

使用一般程序 A，1-(4-叔丁基苯基)丙-2-胺(348 mg, 1.82 mmol)和奎寧

-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(4-叔丁基苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(427 mg, 68%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 4H), 5.09 (br s, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 3.47-2.05 (m, 7H), 3.33-2.12 (m, 7H), 2.00-0.80 (m, 20H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 149.4, 144.5, 125.3, 124.5, 70.9, 55.8, 55.1, 47.5, 46.6, 34.4, 31.4, 29.8, 29.3, 25.5, 24.6, 19.6 ppm. 純度: >98.2% UPLCMS (210 nm); 保留時間 2.29 分; (M+1) 345。

實例 16

奎寧-3-基 2-(4-異丙苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 A, 1-(4-異丙苯基)丙-2-胺(158 mg, 0.891 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(4-異丙苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(205 mg, 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.09 (s, 1H) 4.69-4.51 (br s, 1H) 3.30-1.30 (m, 17 H), 1.24(s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.06-0.77 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 147.1, 144.4, 126.4, 124.7, 70.9, 55.7, 55.0, 47.4, 46.5, 33.6, 29.8, 29.4, 25.4, 24.6, 24.0, 19.5 ppm. 純度: >98.3% UPLCMS (210 nm); 保留時間 2.19 分; (M+1) 331。

實例 17

奎寧-3-基 2-(4-乙基苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 A, 1-(4-乙基苯基)丙-2-胺(230 mg, 1.41 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體奎寧-3-基 2-(4-乙基苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(248 mg, 56%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.09 (s, 1H) 4.69-4.51 (br s, 1H) 3.34-0.73 (m, 22 H) ppm. ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ 154.5, 144.3, 142.4, 127.8, 124.7, 71.0, 55.6, 55.1, 47.4, 46.5, 29.6, 28.3, 25.4, 24.6, 19.5, 15.8, 15.4 ppm. 純度: >99.5% UPLCMS (210 nm); 保留時間 2.07 分; (M+1) 317。

實例 18

奎寧-3-基 2-鄰甲苯基丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 A, 2-鄰甲苯基丙烷-2-胺(230 mg, 1.52 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-鄰甲苯基丙-2-基胺基甲酸酯(200 mg, 44%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (旋轉異構體) δ 7.33 (s, br, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 3.20-2.60 (m, 5H), 2.5 (s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.80-1.30 (m, 10 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (旋轉異構體) δ 154.2, 144.5, 140.2, 133.0, 127.1, 126.2, 126.1, 72.2, 71, 56.0, 46.6, 46.7, 31.0, 29.0, 26.0, 24.7, 22.3, 19.7. 純度: >95 % UPLCMS (210 nm); (M+1) 303。

實例 19

奎寧-3-基 2-(2-甲氧苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 A, 2-(2-甲氧苯基)丙-2-胺(150 mg, 0.908 mmol)和奎寧-3-醇產生白色固體的奎寧-3-基 2-(2-甲氧苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(60 mg, 21%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (旋轉異構體) δ 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 5.4 (s, br, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.8 (s, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.4-2.8 (m, 5H), 1.9 (s, 1H), 1.3-1.7 (m, 10H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) (旋轉異構體) δ 157, 155, 140, 134, 129, 127, 121, 111, 70, 56, 55, 48, 47, 29, 26, 25, 20. 純度: > 99 % UPLCMS (210 nm); (M+1) 319。

製備 L

實例 20

1-(3-氰基奎寧-3-基)-3-(2-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)丙-2-基)脲

3-胺基-3-氰基奎寧係以文獻(Fernandez, M. A.; Gonzalez, G.; Martinez, M.; Galvez, E. *Anales de la Real Academia de Farmacia* **1988**, 54, 502)所描述的方式製備。

3-胺基-3-氰基奎寧(100 mg, 0.661 mmol)溶於 CH₂Cl₂ (5 mL)的溶液係以滴入方式加入 3-異丙基- α,α -二甲基苄基異氰酸酯(0.13 mL, 0.66 mmol)。此反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，濃縮並進行矽膠快速色層分析 (flash chromatography) (19:1 CH₂Cl₂/7M NH₃(CH₃OH))，即可得到白色固體的如題產物(155 mg, 67%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.60-3.41 (m, 6H), 2.25- 2.32 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.42-2.10 (m, 4H), 1.64 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 157.0, 147.9, 144.0, 141.4, 128.1, 124.0, 123.4, 121.9, 121.7, 111.5, 61.0, 55.1, 50.4, 30.9, 23.3, 22.5, 21.0 19.0 ppm. 純度：>99.9% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.82 分；(M+1) 353。

製備 M

實例 21

1-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-3-{2-[3-(丙-1-烯-2-基)苯基]丙-2-基}脲

(S)-(-)-3-胺基奎寧二鹽酸鹽(120 mg, 0.603 mmol)和三乙胺(168 μ L, 1.21 mmol)在 THF (2 mL)中之懸浮液於室溫下加入 3-異丙烯基- α,α -二甲基苄基-異氰酸酯(121 mg, 0.601 mmol)。此反應混合物經攪拌 18 小時後，以飽和溶

液 NaHCO_3 清洗。有機相以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。此原料係於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO_2 匣, CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH), 以提供米色固體的如題化合物(29 mg, 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (dt, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.14 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.19 (ddd, J = 13.7, 9.5, 1.6 Hz, 1H), 2.88-2.50 (m, 4H), 2.37 (ddd, J = 14.0, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 2.3, 1.8, 1.0 Hz, 3H), 1.81-1.63 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.55-1.38 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 158.4, 148.4, 144.0, 141.3, 128.0, 124.1, 123.3, 121.9, 111.4, 55.7, 54.7, 46.7, 46.4, 46.0, 29.6, 29.4, 28.4, 26.1, 25.1, 21.0, 19.4 ppm. 純度: >96% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.81 分; (M+1) 329.5。

製備 N

實例 22

1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-{2-[3-(丙-2-基)苯基]丙-2-基}脲

在 3-胺基奎寧(150 mg, 1.19 mmol)溶於 THF (5 mL)的溶液中加入 3-異丙烯基-66,66-二甲基苄基異氰酸酯。此溶液於室溫下攪拌 30 分鐘, 然後以矽膠濃縮, 並以一快速色層分離純化儀近進行純化(SiO_2 匣, CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH), 以獲得米色固體(299 mg, 77%)。

使用一般程序 F, 上述異平基脲(150 mg, 1.19 mmol)和氫氧化鈣(30 mg, 20 wt.% 於碳上)產生米色固體的 1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-{2-[3-(丙-2-基)苯基]丙-2-基}脲(116 mg, 77%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 3H), 7.16 (dt, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.11 (ddd, J = 14.1, 9.4, 2.3 Hz, 1H), 2.90 (hept, J = 6.9 Hz,

1H), 2.71-2.52 (m, 4H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 14.2, 2.9$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 150.1, 146.1, 129.2, 125.8, 124.1, 123.3, 57.1, 54.9, 47.4, 47.0, 46.6, 34.5, 30.7, 30.5, 26.1, 26.0, 24.3, 24.2, 20.3 ppm. 純度: 94% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.87 分; (M+1) 329.3。

實例 23

1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-[1-(萘-1-基)乙基]脲

3-胺基奎寧二鹽酸鹽(150 mg, 0.753 mmol)係與 THF (3 mL)和三乙胺(152 mg, 1.50 mmol)混合，再加入 1-(1-萘基)乙基異氰酸酯(149 mg, 0.752 mmol)。此混合物於室溫下攪拌 48 小時，濃縮反應溶液並以一快速色層分離純化儀進行純化(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)，以獲得如題之米色固體化合物(46 mg, 19%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.05 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.34 (m, 4H), 5.55 (hept, 1H), 5.35 – 5.19 (m, 1H), 4.84 (dd, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 1H), 3.09 (ddd, 1H), 2.74 – 2.28 (m, 4H), 2.17 (ddd, $J = 1.8, 4.5, 14.1$ Hz, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 1H), 1.55 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 3H), 1.52 – 1.06 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 140.0, 134.1, 130.9, 129.2, 128.3, 126.8, 126.7, 126.7, 126.0, 125.6, 123.2, 123.1, 122.8, 122.7, 56.9, 56.7, 47.4, 47.3, 46.7, 46.4, 26.1, 25.9, 22.7, 22.6, 20.1, 20.0 ppm. 純度: 97% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.68 分; (M+1) 324.2。

實例 24

1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-[2-(3-溴苯基)丙-2-基]脲

使用一般程序 C，奎寧-3-胺(100 mg, 0.792 mmol)、CDI (128 mg, 0.789 mmol)和 2-(3-溴苯基)丙-2-胺(170 mg, 0.791 mmol)產生如題之白色固體化合物(166 mg, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 29.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 13.3, 9.4, 1.6 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 52.6 Hz, 4H), 2.18 (dd, *J* = 14.1, 2.8 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.28 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 150.4, 130.3, 130.0, 128.6, 124.0, 123.0, 57.0, 54.6, 47.6, 47.2, 46.8, 30.5, 30.3, 26.3, 26.2, 20.2 ppm. 純度: 100% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.66 分; (M+1) 367.8。

實例 25**1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-[2-(聯苯-3-基)丙-2-基]脲**

使用一般程序 E，1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-[2-(3-溴苯基)丙-2-基]脲(111 mg, 0.301 mmol)、苯基硼酸(78.8 mg, 0.606 mmol)和四十八面體(三苯基膦)鈹(0)產生如題之米色固體化合物(21 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 8H), 4.89 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.75-3.59 (m, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 1.9, 9.3, 13.9 Hz, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.05 (dd, *J* = 3.5, 14.0 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H), 1.66-0.76 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 146.9, 142.5, 141.1, 129.7, 129.1, 127.8, 127.4, 126.7, 124.8, 124.7, 57.1, 55.1, 30.7, 30.1, 26.1, 26.0, 20.2 ppm. 純度: 100% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.78 分; (M+1) 364.0。

實例 26

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[3-(丙-2-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 F，1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[3-(2-丙烯基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯(48.8 mg, 0.146 mmol)和氫氧化鈣(30 mg, 20 wt.% 於碳上)產生如題之米色固體化合物(16 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 7.10 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.54-2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.68 (s, 5H), 2.17-1.75 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.62-1.30 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.15-0.85 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.1, 128.5, 124.9, 123.1, 122.5, 55.8, 55.6, 46.6, 34.5, 25.6, 24.6, 24.3, 19.7 ppm. 純度：94% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.89 分；(M+1) 331.1。

實例 27**1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲酸酯**

使用一般程序 A，2-(3-溴苯基)丙-2-胺鹽酸鹽(2.00 g, 7.89 mmol)和奎寧-3-醇 產生如題之白色固體化合物(2.23 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 3.51-2.11 (m, 6H), 2.04-1.68 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 10.2 Hz, 6H), 1.51-0.67 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 154.7, 150.6, 149.7, 130.2, 130.0, 128.4, 123.7, 72.5, 71.6, 71.5, 55.8, 55.1, 47.6, 46.7, 31.2, 29.9, 29.8, 29.5, 25.6, 24.8, 19.7 ppm. 純度：100% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.69 分；(M+1) 368.8。

實例 28**1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-環丙基苯基)丙-2-基]胺甲酸酯**

使用一般程序 E，11-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲

酸酯(44.3 mg, 0.121 mmol)、環丙基硼酸(14 mg, 0.16 mmol)和醋酸鈹(II)產生如題之米色固體化合物(21 mg, 11%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 3.51-2.11 (m, 6H), 2.04-1.68 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 10.2 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.2, 144.2, 128.6, 128.4, 125.0, 123.7, 122.8, 122.1, 110.0, 72.2, 71.4, 55.9, 55.4, 47.7, 47.3, 46.7, 33.1, 31.6, 30.0, 29.6, 25.6, 24.8, 19.8, 19.3, 15.8, 9.5 ppm. 純度: 91% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.75 分; (M+1) 329.0。

實例 29

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(600 mg, 1.63 mmol)、苯基硼酸(398 mg, 3.27 mmol)和醋酸鈹(II)產生如題之白色固體化合物(379 mg, 64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.39-2.09 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.02-0.73 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 147.8, 141.6, 129.0, 129.0, 128.6, 127.5, 125.8, 125.0, 124.0, 71.6, 71.3, 55.9, 55.5, 47.6, 46.8, 31.5, 30.2, 30.0, 29.5, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度: 99% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.84 分; (M+1) 365.0. 元素分析 C₂₃H₂₈N₂O₂·0.29(CHCl₃), 計算值: C, 70.02; H, 7.14; N, 7.01. 實驗值: C, 70.02; H, 7.37; N, 6.84。

實例 30

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[3-(2-甲基丙基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E，1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(75 mg, 0.20 mmol)、2-甲基丙基硼酸(28.1 mg, 0.276 mmol)和醋酸鈹(II)產生如題之白色固體化合物(50 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.35-2.10 (m, 6H), 2.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.82 (dt, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.03-0.94 (m, 5H), 1.65 (s, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 172.1, 170.8, 170.2, 160.1, 160.0, 157.8, 157.7, 140.4, 139.8, 130.5, 130.4, 130.0, 129.8, 129.5, 129.3, 127.9, 127.7, 120.8, 120.7, 120.3, 113.9, 113.6, 113.2, 113.0, 110.5, 110.4, 66.6, 66.5, 56.8, 56.3, 55.4, 55.4, 54.0, 53.7, 51.1, 46.6, 43.8, 43.7, 42.0, 38.4, 37.8, 37.7, 33.8, 33.2, 27.4, 27.0, 25.7, 25.5, 20.9, 20.9 ppm. 純度：90% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.89 分；(M+1) 345。

實例 31

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 A，2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-胺鹽酸鹽(100 mg, 0.372 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之白色固體化合物(90.3 mg, 98%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dd, *J* = 2.3, 7.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 2.5, 4.2, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.6, 11.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.82-4.33 (m, 1H), 3.28-2.28 (m, 6H), 1.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 1.98-1.27 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 158.6, 131.7, 131.6, 131.0, 131.0, 118.6, 118.3, 116.8, 55.8, 54.0, 47.6, 46.7, 28.5, 25.6, 24.8, 19.7 ppm. 純度：100% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.81 分；(M+1) 386.7. 元素分析 C₁₇H₂₂BrFN₂O₂·0.37(CHCl₃)，計

算值: C, 52.20 ; H, 5.66 ; N, 7.14. 實驗值: C, 52.21 ; H, 5.57 ; N, 7.13。

實例 32

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(4'-氟聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(600 mg, 1.63 mmol)、4-氟苯基硼酸(457 mg, 3.27 mmol)和醋酸鈹(II)產生如題之白色固體化合物(373 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.4, 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.66 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.01-0.83 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 125.0, 124.0, 123.8, 116.0, 116.0, 71.3, 55.9, 55.5, 47.6, 46.7, 29.6, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度: 98.0% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.95 分; (M+1) 382.9. 元素分析 C₂₃H₂₇FN₂O₂·0.37(CHCl₃), 計算值: C, 65.86 ; H, 6.47 ; N, 6.57. 實驗值: C, 65.85 ; H, 6.69 ; N, 6.49。

實例 33

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(4-氟聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(990 mg, 2.57 mmol)、苯基硼酸 (209 mg, 1.71 mmol)和醋酸鈹(II)產生如題之白色固體化合物(257 mg, 26%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.49 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 12.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.75-4.42 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 10.2 Hz, 6H), 1.81-1.66 (m, 6H), 2.04-1.18 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 159.3, 140.7, 137.3, 137.3, 131.7, 131.7, 131.0, 129.0, 127.5, 127.3, 126.7, 117.1, 116.9, 71.4, 55.8, 54.3, 47.6, 46.7, 28.6, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度: 92.0%

UPLCMS (210 nm) ; 保留時間 0.95 分 ; (M+1) 382.9. 元素分析 $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot 0.4(CHCl_3)$, 計算值: C, 65.39 ; H, 6.43 ; N, 6.52. 實驗值: C, 65.39 ; H, 6.51 ; N, 6.42 。

實例 34

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[2-氟基-5-(2-甲基丙基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(120 mg, 0.312 mmol)、2-甲基丙基硼酸(79.4 mg, 0.779 mmol)和醋酸鈣(II)產生如題之白色固體化合物(37 mg, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.72-4.52 (m, 1H), 3.20-2.47 (m, 6H), 2.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 2.02-1.26 (m, 5H), 1.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4, 158.0, 137.1, 137.1, 129.2, 129.1, 128.1, 116.2, 116.0, 71.2, 55.8, 54.2, 47.6, 46.7, 45.1, 30.5, 29.9, 28.6, 27.0, 25.6, 24.8, 22.5, 19.8, 19.5 ppm. 純度 : 95.0% UPLCMS (210 nm) ; 保留時間 1.02 分 ; (M+1) 363 。

實例 35

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(5-環丙基-2-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯 (750 mg, 0.649 mmol)、環丙基硼酸(139 mg, 1.62 mmol)和醋酸鈣(II)產生如題之白色固體化合物(727 mg, 86%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.97-6.78 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H),

2.66 (s, 6H), 1.85 (tt, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.00-1.17 (m, 5H), 1.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H), 0.92 (ddd, $J = 4.6, 6.3, 8.4$ Hz, 2H), 0.62 (dt, $J = 4.7, 6.4$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 157.8, 139.2, 139.2, 125.6, 125.5, 125.4, 116.5, 116.3, 71.3, 55.8, 54.2, 47.6, 46.7, 29.9, 29.6, 28.6, 25.6, 24.8, 19.6, 15.2, 9.1 ppm. 純度: 100% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.87 分; (M+1) 347.2. 元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0.07(\text{CHCl}_3)$, 計算值: C, 68.00; H, 7.70; N, 7.90. 實驗值: C, 67.99; H, 7.86; N, 7.81。

實例 36

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 A, 2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-胺鹽酸鹽(1.00 g, 3.72 mmol) 和奎寧-3-醇產生如題之白色固體化合物(434 mg, 30%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.86-4.32 (m, 1H), 3.33-2.12 (m, 6H), 1.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 5H), 1.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 156.7, 154.6, 130.4, 125.8, 125.7, 116.4, 116.2, 109.1, 108.9, 71.3, 55.7, 54.7, 47.4, 46.5, 29.9, 29.6, 25.5, 24.6, 22.9, 19.6 ppm. 純度: 100% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.79 分; (M+1) 387.8. 元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_2 \cdot 0.27(\text{CHCl}_3)$, 計算值: C, 49.68; H, 5.38; N, 6.71. 實驗值: C, 49.67; H, 5.39; N, 6.74。

實例 37

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(6-氟聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(750 mg, 1.95 mmol)、苯基硼酸(418 mg, 4.87 mmol)和醋酸鈹(II)產

生如題之白色固體化合物(195 mg, 29%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 4.3, 11.7$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.6, 10.1$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.33-2.10 (m, 6H), 1.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 6H), 1.67 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 157.4, 136.2, 129.3, 129.0, 128.7, 127.9, 127.6, 125.7, 125.6, 71.0, 66.1, 55.7, 55.1, 47.5, 46.6, 29.9, 29.6, 25.5, 24.5, 19.5, 15.5 ppm. 純度: 98% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.95 分; (M+1) 382.9. 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0.29(\text{CHCl}_3)$, 計算值: C, 67.08; H, 6.60; N, 6.72. 實驗值: C, 67.09; H, 6.95; N, 6.37。

實例 38

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[4-氟基-3-(2-甲基丙基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(125 mg, 0.324 mmol)、2-甲基丙基硼酸 (66 mg, 0.65 mmol)和醋酸鈹(II)產生如題之白色固體化合物(27 mg, 23%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.11 (m, 2H), 7.04-6.82 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.32-2.12 (m, 6H), 2.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.05-0.96 (m, 5H), 1.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 159.0, 154.7, 142.5, 128.3, 124.0, 115.1, 114.9, 71.2, 66.1, 55.8, 55.0, 47.6, 46.7, 38.7, 29.9, 29.6, 25.6, 24.8, 22.6, 19.7, ppm. 純度: 85% UPLCMS (210 nm); 保留時間 1.0 分; (M+1) 362.9。

實例 39

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(4',6-二氟聯苯-3-基)丙-2-基]胺甲酸酯

使用一般程序 E，1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(125 mg, 0.324 mmol)、4-氟基硼酸(64 mg, 0.46 mmol)和醋酸鈣(II)產生如題之白色固體化合物(76 mg, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (t, 2H), 7.44-7.29 (m, 2H), 7.21-7.00 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 3.29-2.10 (m, 6H), 1.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 6H), 2.01-0.69 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 161.4, 159.8, 157.3, 154.8, 143.5, 132.2, 130.9, 127.9, 127.8, 127.4, 125.9, 125.8, 116.2, 116.0, 115.7, 115.5, 71.4, 66.1, 55.9, 47.6, 46.7, 30.0, 39.7, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：98% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.96 分；(M+1) 400.9。

實例 40

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[4-氟基-3-(嘓啶-5-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E，1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯 (150 mg, 0.389 mmol)、嘓啶-5-硼酸(75.9 mg, 0.613 mmol)和三(二亞苺基丙酮)二鈣(0)產生如題之白色固體化合物(49 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 9.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.72-4.49 (m, 1H), 3.34-2.04 (m, 6H), 2.04-0.98 (m, 5H), 1.66 (t, *J* = 10.9 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 157.9, 157.4, 156.6, 154.7, 130.2, 127.85, 127.77, 126.9, 122.0, 121.8, 116.7, 116.5, 116.2, 71.6, 55.9, 54.9, 47.6, 46.7, 30.3, 29.6, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：93% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.63 分；(M+1) 384.9。

實例 41

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[4-氟基-3-(吡啶-3-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(110 mg, 0.286 mmol)、吡啶-3-硼酸 (53 mg, 0.43 mmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈹(0)產生如題之白色固體化合物(42 mg, 39%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 4.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.7, 9.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 6H), 2.08-0.94 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 157.5, 149.9, 149.0, 136.6, 132.1, 127.3, 126.8, 126.7, 125.5, 125.3, 123.5, 116.4, 116.2, 71.5, 55.9, 55.0, 47.6, 46.7, 30.1, 29.66, 25.6, 24.8, 19.7 ppm. 純度: 100% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.54 分; (M+1) 367.8。

實例 42

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[4-氟基-3-(呋喃-3-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E, 1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(110 mg, 0.296 mmol)、呋喃-3-硼酸(47.9 mg, 0.428 mmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈹(0)產生如題之白色固體化合物(47 mg, 44%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (ddd, $J = 0.9, 1.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 2.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.76 (dt, $J = 0.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.40-2.11 (m, 6H), 2.02-0.87 (m, 5H), 1.59 (dd, $J = 11.6, 70.3$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ 160.0, 157.5, 150.2, 143.9, 127.44, 127.36, 127.0, 126.1, 123.8, 116.6, 116.4, 71.5, 55.9, 55.0, 47.6, 46.7, 30.1, 29.9, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：96% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.85 分；(M+1) 372.9。

實例 43

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[4-氟基-3-(吡啶-4-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 E，1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]胺甲酸酯(130 mg, 0.291 mmol)、吡啶-4-硼酸(54 mg, 0.43 mmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈾(0)產生如題之白色固體化合物(46 mg, 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz, 2H), 7.61-7.39 (m, 4H), 7.15 (dd, $J = 8.6, 10.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.40-2.07 (m, 6H), 1.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 6H), 2.06-0.74 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 157.6, 143.3, 141.6, 141.5, 126.7, 126.6, 124.9, 124.8, 120.1, 119.9, 116.1, 115.9, 115.4, 115.1, 109.2, 71.4, 55.9, 55.0, 47.6, 46.7, 29.9, 25.6, 24.8, 19.8 ppm. 純度：97% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.82 分；(M+1) 384.6。

實例 44

1-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基)-3-(2-苯基丙-2-基)脲

使用一般程序 C，奎寧-3-胺(102 mg, 0.6 mmol)、CDI(131 mg, 0.789 mmol)和異丙苯基胺(95 mg, 0.70 mmol)產生如題之白色固體化合物(21 mg, 10%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.47 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J = 2.3, 9.4, 14.2$ Hz, 1H), 2.79-1.89 (m, 6H), 1.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H),

1.58-1.10 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 146.2, 129.3, 127.8, 125.8, 57.1, 54.9, 47.7, 47.1, 46.7, 30.6, 30.5, 26.0, 20.3 ppm. 純度: 79% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.61 分; (M+1) 288.2。

製備 O

實例 45

3-氨基-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基{2-[3-(丙-1-烯-2-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

將 3-羥基奎寧-3-碳化睛(38 mg, 0.25 mmol)溶於乙腈/二氧陸園(3 mL)的溶液於室溫下加入三乙胺(7.0 μL , 0.05 mmol)。此反應混合物攪拌 15 分鐘，並以滴入方式加入 1-(2-異氰酸異丙酯-2-基)-3-(丙-1-烯-2-基)苯(49.0 μL , 0.248 mmol)，此反應物在 65 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 18 小時，並濃縮之。此原料係於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)以獲得對應之澄清油狀胺甲酸酯(57 mg, 65%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.20 (s, 5H), 6.61(s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.13 (s, 6H) 2.05-2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 128.7, 125.2, 124.5, 124.0, 122.0, 112.9, 61.2, 47.0, 46.2, 32.4, 31.8, 29.9, 29.4, 29.2, 26.6, 25.7, 23.7, 22.8, 22.2, 19.2 ppm. 純度: >99% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.81 分; (M+1) 354。

製備 P

實例 46

N-(2-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯

胺

將 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷(350 mg, 2.77 mmol)和 1-(2-異氰酸異丙酯-2-基)-3-(2-丙烯基)苯(1.09 mL, 5.55 mmol)溶於三氯甲烷(2 mL)的溶液加入 3-4 片的分子篩。此反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後濃縮之。此原料係於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO_2 匣， CHCl_3 和 2N NH_3 溶於 MeOH)以獲得對應之米色固體脲(650 mg, 36%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 5.34(s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.03 (BR s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 6H), 2.15 (s, 3H) 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 8H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 148.3, 143.8, 141.3, 128.5, 124.1, 123.9, 122.0, 112.5, 57.8, 55.8, 48.1, 46.4 (2x), 41.2, 30.2 (2x), 27.3 (2x), 22.1 ppm. 純度：>98% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.71 分；(M+1) 328。

實例 47**聯苯-2-基 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-羧酸酯**

使用實例 46 所述之相同程序處理聯苯-2-基 氯甲酸酯(83.0 mg, 0.358 mmol) 與 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷(113 mg, 0.896 mmol)，以獲得如題之米色固體化合物(17 mg, 15%)。純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.75 分；(M+1) 323。

實例 48**N-{2-[3-(丙-2-基)苯基]丙-2-基}-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺**

使用一般程序 F，N-(2-(3-(2-丙烯基)苯基)丙-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺(100 mg, 0.305 mmol)和鈦(20 mg, 20 wt.% 於碳上)產生如題之米色固體化合物(60 mg, 57%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.21 (m,

3H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.15 (m, 7H), 2.06 (br s, 2H), 1.77 (s, 7H), 1.26 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 148.9, 148.5, 128.5.1, 124.7, 123.1, 122.4, 57.8, 56.0, 48.1, 46.4, 41.2, 34.5, 32.2, 30.4, 30.0, 29.9, 27.3, 24.3, 22.9 ppm. 純度: >91% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.74 分; (M+1) 330。

製備 Q

實例 49

(+/-)-(3*S*,4*S*)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基-2-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

將(+/-)-(3*S*,4*S*)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-醇(294 mg, 2.6 mmol)溶於 THF(5 mL)的溶液於室溫下加入 NaH[60%, 油](107 mg, 2.67 mmol)。此反應混合物係攪拌 15 分鐘，並以滴入方式加入 1-(2-異氰酸異丙酯-2-基)-3-(2-丙烯基)苯(344 μL , 1.73 mmol)。此反應物係攪拌 30 分鐘，並以鹵水進行淬火。此溶液以 EtOAc 進行萃取，且有機層係以 Na_2SO_4 乾燥，然後濃縮之。此原料於一快速色層分離純化儀上進行純化(SiO_2 匣, CHCl_3 及 2N NH_3 溶於 MeOH)，以獲得對應之澄清油狀胺甲酸酯(140 mg, 26%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.20 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.53 (br s, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (br s, 1H), 1.61 (br s, 6H), 1.52 (br s, 1H), 1.37 (br s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 143.7, 141.5, 128.5, 124.1, 122.1, 112.7, 75.6, 60.6, 59.4, 55.4, 54.3, 53.9, 41.5, 29.9, 29.8, 29.4, 22.2, 21.6 ppm. 純度: >98% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.83 分; (M+1)

315。

實例 50

(+/-)-(3*S*,4*S*)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-基{2-[3-(丙-2-基)苯基]丙-2-基}胺甲酸酯

使用一般程序 F，(+/-)-(3*S*,4*S*)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-基 2-(3-(2-丙烯基)苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(110 mg, 0.350 mmol)和鈹(20 mg, 20 wt.% 於碳上) 產生如題之米色固體化合物(36 mg, 46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.44 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H) 3.19 (br s, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.39 (br s, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.66 (br s, 7H) 1.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 128.5 (2x), 124.8, 123.1 (2x), 122.4(2x), 77.4, 60.6, 59.4, 55.5, 41.5, 34.5, 29.9, 29.9, 29.5, 24.3 (2x), 21.6 ppm. 純度：>95% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.88 分；(M+1) 317。

實例 51

N-[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 A，2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-胺鹽酸鹽(1.00 g, 3.72 mmol)和 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷產生如題之白色固體化合物(265 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.52 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.13-2.95 (m, 6H), 2.04-1.97 (m, 2H) 1.77-1.67 (m, 2H), 1.65 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 156.4, 155.4, 145.9, 130.2, 125.6, 116.2, 57.8, 54.9, 48.3, 46.6, 46.6, 41.6, 30.5, 30.5, 27.6, 27.6 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；

保留時間 0.73 分；(M+1) 384。

實例 52

N-[2-(6-氟聯苯-3-基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 E，N-[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺 (100 mg, 0.261 mmol)、苯基硼酸 (79 mg, 0.65 mmol) 和醋酸鈹(II) 產生如題之米色固體化合物 (66 mg, 66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 7H), 1.26 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 155.6, 144.6, 136.5, 129.3, 128.6, 128.5, 127.8, 127.5, 125.7, 125.6, 116.1, 115.9, 57.9, 55.3, 48.2, 46.4, 46.4, 41.6, 30.6, 30.5, 29.9, 27.6 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.88 分；(M+1) 382。

實例 53

N-[2-(4',6-二氟聯苯-3-基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 E，N-[2-(3-溴基-4-氟苯基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺 (100 mg, 0.261 mmol)、4-氟苯基硼酸 (91 mg, 0.65 mmol) 和醋酸鈹(II) 產生如題之米色固體化合物 (64 mg, 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.71 (m, 8H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 161.3, 159.5, 157.1, 155.6, 144.6, 131.0, 130.9, 127.4, 127.2, 125.7, 116.1, 115.6, 57.9, 55.2, 48.2, 46.4, 46.4, 41.5, 30.6, 30.6, 27.6, 27.6 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.90 分；

(M+1) 400。

實例 54

N-[2-(萘-1-基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 A，2-(萘-1-基)丙-2-胺鹽酸鹽(227 mg, 1.23 mmol)和 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷產生如題之白色固體化合物(206 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63-8.60 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.11-2.88 (m, 7H), 2.01-1.91 (m, 7H), 1.68-1.62 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 155.5, 142.6, 135.3, 130.6, 129.9, 128.8, 126.3, 125.4, 125.2, 123.9, 57.3, 57.1, 47.7, 45.8, 45.8, 40.7, 29.4, 29.4, 26.9, 26.9 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.72 分；(M+1) 338。

實例 55

N-(2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 A，2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-胺鹽酸鹽 (100 mg, 0.372 mmol)和 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷產生如題之白色固體化合物(70 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.14-2.91 (m, 7H), 1.99 (m, 2H) 1.71 (m, 7H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 158.6, 155.7, 131.3, 113.1, 118.3, 118.0 57.8, 54.0, 48.1, 46.4, 46.4, 41.5, 29.1, 29.1, 27.5, 27.5 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.73 分；(M+1) 384。

實例 56

N-[2-(4-氟聯苯-3-基)丙-2-基]-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 E, N-(2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺 (100 mg, 0.261 mmol)、苯基硼酸 (30 mg, 0.25 mmol) 和醋酸鈹(II) 產生如題之米色固體化合物 (27 mg, 39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.51 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 6H), 2.04-1.98 (m, 2H) 1.78 (s, 6H), 1.73-1.67 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 159.4, 155.9, 140.9, 137.2, 134.6, 128.9, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 116.9, 57.9, 54.4, 48.1, 46.5, 46.5, 41.4, 29.9, 29.3, 27.5, 27.5 ppm. 純度: >99% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.90 分; (M+1) 400。

實例 57

N-(2-(3-異丙氧基苯基)丙-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 A, 2-(3-異丙氧基苯基)丙-2-胺鹽酸鹽 (60 mg, 0.31 mmol) 和 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷產生如題之白色固體化合物 (70 mg, 57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 4.66 (br s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H) 3.56 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 5H), 1.96 (m, 2H) 1.69-1.60 (m, 7H), 1.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 1.17 (br s, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 155.7, 150.3, 129.4, 117.1, 113.4, 113.1, 77.5, 69.8, 55.7, 48.2, 46.4, 46.4, 46.3, 41.5, 30.3, 30.0, 29.9, 27.6, 22.3 ppm. 純度: >99% UPLCMS (210 nm); 保留時間 0.75 分; (M+1) 346。

實例 58

N-(聯苯-3-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 A，聯苯-3-胺 (100 mg, 0.592 mmol) 和 1,4-二氮雜雙環 [3.2.2] 壬烷產生如題之米色固體化合物 (93 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (m, 1H), 7.56-53 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 6H), 6.67 (br s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.07-2.86 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.7, 142.0, 141.1, 139.9, 129.3, 128.8, 128.8, 127.5, 127.3, 127.3, 122.0, 119.4, 119.2, 57.5, 48.4, 46.3, 46.3, 42.1, 27.5, 27.5 ppm. 純度：>96% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.75 分；(M+1) 333。

實例 59

N-{2-[2-氟基-5-(2-甲基丙基)苯基]丙-2-基}-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 E，N-(2-(5-溴基-2-氟苯基)丙-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺 (100 mg, 0.261 mmol) 與異丙基硼酸 (66 mg, 0.65 mmol) 和醋酸鈹(II) 反應產生如題之米色固體化合物 (27 mg, 39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.65 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.09-2.90 (m, 5H), 2.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 8H), 1.22-1.17 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 158.0, 155.9, 137.0, 133.6, 128.8, 116.0, 57.9, 54.3, 48.1, 46.4 (2x), 45.2, 41.4, 30.5, 29.9, 29.2, 29.2, 27.5, 22.6, 22.6 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.94 分；(M+1) 362。

實例 60

N-(聯苯-2-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺

使用一般程序 A，1-異氰酸基聯苯 (50 mg, 0.26 mmol) 和 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷產生如題之白色固體化合物(55mg mg, 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 6H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 3.63 (br s, 1H), 3.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.00-2.80 (m, 6H), 1.68 (m, 2H) 1.43 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 138.9, 136.6, 131.7, 129.7, 129.5, 129.5, 129.3, 129.3, 128.7, 128.1, 122.6, 120.5, 57.6, 48.5, 46.2, 46.2, 41.6, 29.9, 27.3 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.64 分；(M+1) 322。

實例 61**N-(萘-1-基)-1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷-4-甲醯胺**

使用一般程序 A，1-異氰酸基萘(208 mg, 1.23 mmol) 和 1,4-二氮雜雙環[3.2.2]壬烷產生如題之白色固體化合物(150 mg, 48%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.72 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 6.65 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.09-2.91 (m, 6H), 2.08-1.93 (m, 2H) 1.74-1.66 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 134.4, 134.3, 128.9, 128.2, 126.2, 126.1, 126.0, 125.1, 121.2, 121.0, 57.6, 48.7, 46.4, 46.4, 42.2, 27.6, 27.6 ppm. 純度：>99% UPLCMS (210 nm)；保留時間 0.53 分；(M+1) 296。

實例 62**(S)-奎寧-3-基 2-(聯苯-4-基)丙-2-基胺基甲酸酯**

使用一般程序 B，溴苯甲腈(2.00 g, 11.0 mmol)轉化為對應之 2-(4-溴苯

基)丙-2-胺(1.20 g, 51%)棕油。

使用一般程序 A，2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.0 g, 4.7 mmol)和(S)-奎寧-3-醇產生(S)-奎寧-3-基 2-(4-溴苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(1.0 g, 58%)棕油。

使用一般程序 E，上述溴化物(200 mg, 0.540 mmol)、苯基硼酸(133 mg, 1.10 mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(70 mg, 35%)。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.53 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 1H), 3.10-2.45 (m, 5H), 2.40-1.80 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 146.1, 140.8, 139.5, 128.7, 127.2, 127.1, 127.1, 125.2, 70.9, 55.5, 55.1, 47.4, 46.4, 31.1, 29.5, 25.3, 24.5, 19.5 ppm. 純度：100 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.56 分；(M+1) 365。

實例 63

奎寧-3-基 2-(4-(嘧啶-5-基)苯基)丙-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 2-(4-溴苯基)丙-2-基胺基甲酸酯(200 mg, 0.540 mmol)、嘧啶-5-基硼酸(136 mg, 1.12 mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(80 mg, 40%)。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 5.34 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.92-2.41 (m, 5H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 7H), 1.52-1.32 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 154.8, 154.5, 148.2, 134.0, 132.5, 127.0, 126.0, 71.2, 55.6, 55.0, 47.4, 46.3, 29.7, 29.4, 25.4, 24.5, 19.5 ppm. 純度：> 96 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.34 分；(M+1) 366。

實例 64**奎寧-3-基 1-(聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯**

使用一般程序 G，溴苯甲腈(3.00 g, 16.5 mmol)轉化為對應之黃色固體 1-(4-溴苯基)環丙烷胺(1.80 g, 51 %)。

使用一般程序 A，1-(4-溴苯基)環丙烷胺(1.0 g, 4.7 mmol)和奎寧-3-醇產生白色半固體的奎寧-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基-胺甲酸酯(1.3 g, 75 %)。

使用一般程序 E，上述胺甲酸酯(400 mg, 1.12 mmol)、苯基硼酸 (267 mg, 2.22 mmol)和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之黏性油化合物(100 mg, 25%)。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 5.93 (br s, 0.6H), 5.89 (br s, 0.4H), 4.67 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.88-2.42 (m, 5H), 1.98-1.08 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 141.0, 139.7, 138.2, 127.7, 126.1, 126.0, 124.8, 124.1, 70.0, 54.5, 46.3, 45.4, 34.1, 24.3, 23.2, 18.3, 17.0 ppm. 純度：100 % LCMC (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.52 分；(M+1) 363。

製備 R**實例 65****奎寧-3-基 1-(4-(吡啶-2-基)苯基)環丙基胺甲酸酯**

將奎寧-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯(870 mg, 2.43 mmol)溶於 30 mL 1,4-二氧陸圓的溶液加入雙戊醯二硼(1.81 g, 7.22 mmol)、CH₃COOK (2.10 g, 21.4 mmol)和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ (97 mg, 0.12 mmol)中。此混合物於 80 °C 下攪拌 18 小時。此溶劑蒸發並以 EtOAc 萃取沈澱物，萃取物經濃縮，並以矽凝膠管柱層析純化(以包含 1%TEA 的 20/1~10/1 TEA EtOAc/甲醇洗

滌)，以產生棕色半固體的奎寧-3-基 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜己硼烷-2-基)苯基)環丙基胺甲酸酯(260 mg, 33%)。

使用一般程序 E，上述硼酯 (boronate) (260 mg, 0.632 mmol)、2-溴基吡啶(149 mg, 0.941 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32.0 mg, 0.036 mmol)產生如題之白色半固體化合物(70 mg, 31%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.16 (br s, 0.6H), 5.97 (br s, 0.4H), 4.63 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 1H), 2.90-2.38 (m, 5H), 1.90-1.10 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.1, 155.2, 148.6, 143.0, 136.3, 135.7, 125.9, 124.5, 120.9, 119.4, 70.3, 54.6, 46.3, 45.4, 34.1, 24.4, 23.5, 18.5, 17.3 ppm. 純度：100 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.18 分；(M+H) 364。

實例 66

奎寧-3-基 1-(4-(嘧啶-5-基)苯基)環丙基胺甲酸酯

使用一般程序 E，上述奎寧-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基-胺甲酸酯(400 mg, 1.10 mmol)、嘧啶-5-基硼酸(204 mg, 1.64 mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之黏性油化合物(110 mg, 28 %)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.02 (br s, 0.7H), 6.02 (br s, 0.3H), 4.65 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.86-2.40 (m, 5H), 1.98-1.12 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 155.1, 153.7, 143.3, 132.9, 131.1, 126.0, 125.3, 70.5, 54.7, 46.4, 45.4, 34.1, 24.4, 23.5, 18.5, 17.5 ppm. 純度：100 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.29 分；(M+1) 365。

實例 67

(S)-奎寧-3-基 1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯

使用一般程序 E，(S)-奎寧-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯、4-F-苯基硼酸和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(45%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06-7.83 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 4H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.13-2.32 (m, 6H), 1.91-1.19 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.2, 161.2, 156.4, 143.7, 136.9, 128.9, 128.8, 126.8, 125.6, 116.2, 116.0, 70.7, 55.8, 47.4, 46.4, 34.8, 25.7, 24.6, 19.6, 18.7, 18.6 ppm. 純度： $> 97\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.96 分；(M+1) 381.2。

實例 68**1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-基 1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基胺甲酸酯**

使用一般程序 E，1-氮雜雙環[3.2.2]壬-4-基 1-(4-溴苯基)-環丙基胺甲酸酯、4-F-苯基硼酸和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(27%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.14-7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.47-5.33 (d, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 3.15-2.75 (m, 6H), 2.10-0.88 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 161.4, 155.7, 142.1, 138.3, 136.9, 128.5, 128.5, 127.0, 125.9, 125.4, 115.7, 115.5, 78.8, 51.7, 48.3, 44.9, 35.2, 33.7, 30.6, 29.7, 24.8, 22.2, 18.1 ppm. 純度： $> 99\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.56 分；(M+1) 395.2。

實例 69**(S)-奎寧-3-基 1-(4-(5-氟吡啶-2-基)苯基)環丙基胺甲酸酯**

使用一般程序，(S)-奎寧-3-基 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜己硼烷

-2-基)苯基)環丙基)胺甲酸酯、2-溴基-5-氟基吡啶和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(34%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51-8.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.79- 5.66 (d, 1H), 4.73-4.71 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.87-2.61 (m, 5H), 2.01-1.22 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 157.4, 156.1, 153.5, 144.4, 137.8, 136.3, 126.7, 125.7, 124.9, 123.6, 121.1, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 35.3, 29.7, 25.4, 24.8, 19.4, 18.2 ppm. 純度：> 99 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.41 分；(M+1) 382.2。

製備 S

實例 70

(S)-1-(1-(4'-氟聯苯-4-基)環丙基)-3-(3-甲基奎寧-3-基)脲

在一個配有二壓力平衡加料漏斗及一連接氣體流量計之橡皮管的三頸圓底燒瓶中，懸浮物 1-(4'-氟基-[1,1'-聯苯]-4-基)環丙烷胺(1.50 g, 7.07 mmol) 溶於 20 mL 的水和 1 mL 濃縮 HCl 之混合液中係攪拌 10 分鐘。加入甲苯(10 mL)，此溶液持續的強力攪拌，並冷卻至 0 °C。將三光氣 (3.10 g, 10.6 mmol) 溶液以滴入方式加入 20 mL 的甲苯和 40 mL 的飽和溶液 NaHCO₃ 中持續一個小時，此反應混合物再額外攪拌 30 分鐘。攪拌停止，且上層甲苯層可以被分離、乾燥(Na₂SO₄)和濃縮，以獲得對應之異氰酸酯，其係可使用於下一步驟而無須純化。

將上述異氰酸酯(134 mg, 0.571 mmol)溶於 15 mL 甲苯的溶液係加入 (S)-3-甲基奎寧-3-胺(80 mg, 0.57 mmol)中。將生成之混合物在回流槽中加熱一整夜，然後冷卻至周圍溫度，並在真空中濃縮以取得沈澱物，其係以一

快速色層分離純化儀的逆相色層分析法(0-20% MeCN 水溶液)進行純化，以獲得如題之白色固體化合物(73 mg, 33%)。 ^1H NMR (500 MHz CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 4H), 7.27-7.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.95-2.71 (m, 5H), 2.65-2.64 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 5H), 1.36-1.33 (m, 4H), 1.26-1.23 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz CDCl_3) δ 163.5, 161.5, 157.5, 141.5, 138.5, 136.6, 136.6, 128.5, 128.4, 127.2, 124.7, 115.8, 115.6, 63.8, 52.3, 46.6, 46.3, 34.9, 31.0, 25.0, 23.2, 22.5, 20.2, 20.0 ppm. 純度： $> 99\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.51 分； $(\text{M}+\text{H}^+)$ 394.2。

實例 71

(S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯

使用一般程序 E，(S)-奎寧-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯(0.446 g, 1.22 mmol)、2,4-二氟苯基硼酸(0.386 g, 2.44 mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.015 g, 0.067 mmol)產生如題之淺棕色固體化合物(0.111 g, 23%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.99-6.81 (m, 2H), 5.54 (d, $J = 48.0$ Hz, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 1H), 2.98-2.44 (m, 5H), 1.97 (d, $J = 32.7$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H) ppm. ^{13}C NMR 主旋轉異構體 (CDCl_3) δ 162.2 (dd, $J = 12.8, 249.1$ Hz), 159.8 (dd, $J = 11.8, 251.0$ Hz), 156.9, 156.0, 142.6, 133.1, 131.3 (m), 128.9, 125.6, 124.9, 111.5 (dd, $J = 3.9, 21.2$ Hz) 104.4 (dd, $J = 25.2, 29.4$ Hz), 72.1, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 35.7, 35.3, 25.5, 24.6, 24.4, 19.5, 18.1 ppm. 純度：LCMS $> 99.3\%$ (214 nm & 254

nm)；保留時間 0.90 分；(M+1) 399.0。

實例 72

1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基[1-(4'-甲氧基聯苯-4-基)環丙基]胺甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 1-(4-溴苯基)環丙基胺甲酸酯(0.485 g, 1.33 mmol)、4-甲氧苯基硼酸(0.404 g, 2.66 mmol)和 Pd(OAc)₂ (0.016 g, 0.071 mmol)產生如題之灰色固體化合物(0.337 mg, 65%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.48 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.58 (d, *J* = 48.7 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 24.0, 15.5 Hz, 1H), 2.97-2.42 (m, 5H), 1.97 (d, *J* = 30.9 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.75-1.33 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H) ppm. ¹³C NMR 主旋轉異構體 (CDCl₃) δ 159.1, 156.0, 141.4, 139.0, 133.4, 128.0, 126.7, 125.9, 114.2, 71.5, 55.7, 55.3, 47.4, 46.5, 35.3, 25.5, 24.6, 19.6, 17.8 ppm. 純度：LCMS >97.1 % (214 nm & 254 nm)；保留時間 0.88 分；(M+1) 393.4。

製備 T

實例 73

奎寧-3-基 2-(5-(4-氟苯基)噻吩-3-基)丙-2-基胺基甲酸酯

將乙基 5-溴基噻吩-3-羧酸酯(13.30 g, 56.57 mmol)溶於 THF (100 mL) 之已攪拌且冷卻(0 °C)溶液以滴入方式加入溴化甲基鎂溶於二乙基乙醚[3.0 M](55.0 mL, 165 mmol)的溶液中持續 20 分鐘。於 2 小時後，濃縮反應溶液。自 NH₄Cl 水溶液(200 mL)中取出沈澱物，並以乙基乙酸酯(2 x 100 mL)萃取。此混合萃取物經乾燥(Na₂SO₄)並濃縮，生成之琥珀油係使用己烷/乙基乙酸酯梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得淺色琥珀油之 2-(5-溴噻吩-3-基)

丙-2-醇(8.05 g, 64%)。

將 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-醇(8.03 g, 36.3 mmol)溶於二氯甲烷(80 mL)的溶液加入疊氮化鈉(7.08 g, 109 mmol)中，接著是三氟乙酸(8.0 mL；以滴入方式 5-6 分鐘)。在以水(350 mL)稀釋及以乙基乙酸酯(1 x 200 mL)萃取之前，此較稠懸浮物係先攪拌 1.5 小時。有機層再以 NaHCO_3 水溶液(1 x 250 mL)清洗，經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮後獲得未經加工的疊氮產物。將此材料溶於 THF (160 mL)的攪拌溶液加入水(11 mL)，接續加入三苯基膦(23.8 g, 90.7 mmol)。此反應物在濃縮前先攪拌 2 天。生成之沈澱物係溶解於乙基乙酸酯(250 mL)中，並以 1 N 的 HCl 水溶液(4 x 75 mL)進行萃取。混合萃取物係以濃縮之 NH_4OH 鹽基化，並以乙基乙酸酯(2 x 100 mL)進行萃取，這些萃取物依序乾燥(Na_2SO_4)及濃縮化。生成之琥珀油係使用二氯甲烷/甲醇/氨水梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-胺及三苯基膦氧化物(~70/30 比率)的黏性琥珀油(1.32 g, 17%)混合物。

將 3-奎寧醇(3.00 g, 23.6 mmol)溶於 THF (100 mL)的已攪拌溶液加入 4-硝基苯基氯甲酸鹽(5.94 g, 29.5)。在攪拌 4 小時之後，過濾出此沈澱物，以 THF 清洗，並在真空抽取室之玻璃材上進行空氣乾燥。此過濾塊係溶解於乙基乙酸酯(150 mL)中，並以 NaHCO_3 (1 x 150 mL)水溶液及水(2 x 150 mL)清洗。有機層經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮後，以獲得未加工的 4-硝基苯基奎寧-3-基碳酸酯產物，其係使用於下一步驟而無須純化。

將 2-(5-溴噻吩-3-基)丙-2-胺(0.366 g, 1.66 mmol)溶於 THF(10 mL)的已攪拌溶液加入 4-硝基苯基奎寧-3-基 碳酸酯(0.571 g, 1.95 mmol)和一些顆粒的 4-(二甲基胺基)吡啶。經過一整夜的回流、濃縮，並分配於乙基乙酸酯(50

mL)和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)間。此有基層再以 NaHCO_3 水溶液(1 x 50 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。生成之髒黃色膠係使用氯仿/甲醇/氨水梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得米色固體奎寧-3-基(1-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸酯(0.305 g, 49%)。

使用一般程序 E，奎寧-3-基(1-(5-溴噻吩-3-基)環丙基)胺甲酸酯(0.227 g, 0.742 mmol)、4-氟苯基硼酸(0.208 g, 1.49 mmol)、三環己基膦(0.021 g, 0.075 mmol)、磷酸鉀 (0.866, 4.08 mmol)和醋酸鈣(8.0 mg, 36 μmol)產生如題之灰色固體化合物(0.142 g, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.45 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 3H), 5.23 (br s, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.30-3.04 (m, 1H), 3.03-2.25 (m, 5H), 2.09-1.02 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (d, $J = 247.1$ Hz), 154.5, 149.8, 143.6, 130.7, 127.4 (d, $J = 8.1$ Hz), 121.8, 118.9, 115.8 (d, $J = 21.6$ Hz), 70.8, 55.5, 53.4, 47.3, 46.4, 29.0, 25.4, 24.4, 19.4 ppm. 純度：95.8 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；保留時間 0.90 分；(M+1) 389。

製備 U

實例 74

(S)-奎寧-3-基 2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-基胺基甲酸酯

2-(3-(4-氟苯基)異噻唑-5-基)丙-2-胺(1.21 g, 5.12 mmol)溶於甲苯的已攪拌溶液係加入光氣溶於甲苯之溶液[~1.9 M] (10.8 mL, 20.5 mmol)中。此反應物於回流槽中加熱 2 小時，然後濃縮之。此沈澱物與甲苯(2 x 15 mL)共蒸發，以獲得未加工的金黃色油異氰酸酯中間物。此材料係於甲苯(10 mL)中取出，並(S)-3-奎寧醇(0.749 g, 5.89 mmol)處理，反應物在回流槽中整夜加熱，

並濃縮之。此沈澱物使用氯仿/甲醇/氨水梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得如題之白色固體化合物。(0.971 g, 49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09-8.00 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 1H), 2.87-2.17 (m, 5H), 1.98-0.98 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180.1, 165.6, 162.6 (d, *J* = 246.4 Hz), 154.7, 131.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.7 (d, *J* = 8.4 Hz), 118.2, 115.7 (d, *J* = 21.8 Hz), 70.6, 55.3, 52.8, 46.9, 45.9, 29.9, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 純度：100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；保留時間 0.82 分；(M+1) 390。

製備 V

實例 75

(S)-奎寧-3-基 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基胺基甲酸酯

將 4-氟硫代苯甲醯胺 (fluorothiobenzamide) (8.94 g, 57.6 mmol) 溶於乙醇 (70 mL) 的已攪拌溶液加入 4-氯乙醯乙酸乙酯 (7.8 mL, 58 mmol)。此反應物係於回流槽中加熱 4 小時，以增加的 4-氯乙醯乙酸乙酯 (1.0 mL, 7.4 mmol) 處理並再回流 3.5 小時。然後此反應物經濃縮後的沈澱物係分配於乙基乙酸酯 (200 mL) 和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) 間。此有機層係與回萃取水溶液層 (乙基乙酸酯, 1 x 75 mL) 結合，經乾燥 (Na₂SO₄) 及濃縮。生成之琥珀油係使用己烷/乙基乙酸酯梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得低熔點且近乎無色固體的乙基 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)乙酸酯 (13.58 g, 89%)。

將乙基 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)乙酸酯 (6.28 g, 23.7 mmol) 溶於 DMF (50 mL) 的已攪拌溶液加入氫化鈉 [60% 分散於礦油中] (2.84 g, 71.0 mmol)。此泡沫混合物經攪拌 15 分鐘後，在冰浴中冷卻，並加入碘化烷 (4.4 mL, 71

mmol)，此反應物攪拌整夜，使冷卻浴慢慢的回暖至室溫。然後此混合物被濃縮，且沈澱物分配於乙基乙酸酯 (80 mL)及水(200 mL)間。有機層係以第二部份的水(1 x 200 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。生成之琥珀油係使用己烷/乙基乙酸酯梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得無色油的乙基 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸酯(4.57 g, 66%)。

將乙基 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸酯(4.56 g, 15.5 mmol)溶於 1:1:1 THF/乙醇/水(45 mL)的攪拌溶液加入氫氧化鋰單一水合物(2.93 g, 69.8 mmol)。此反應物係攪拌整夜，經濃縮並在溶解於水(175 mL)中。此溶液係以乙醚(1 x 100 mL)清洗，利用添加 1.0 N HCl (80 mL)酸化，並以乙基乙酸酯(2 x 70 mL)萃取。此混合萃取物經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮後，獲得白色固體的 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(4.04 g, 98%)，此材料係使用於下一步驟，而無須純化。

將 2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)-2-甲基丙酸(4.02 g, 15.2 mmol)溶於 THF (100 mL)的已攪拌且冷卻(0 °C)溶液加入三乙胺(4.2 mL, 30 mmol)，而後加入異丁基氯甲酸鹽(3.0 mL, 23 mmol)。此反應物另外攪拌冷卻 1 小時，再添加疊氮化鈉(1.98 g, 30.5 mmol)溶於水(20 mL)的溶液。反應物係攪拌整夜，使冷卻浴慢慢的回暖至室溫。然後以水(100 mL)稀釋，並以乙基乙酸酯(2 x 60 mL)萃取，此混合萃取物 NaHCO_3 水溶液(1 x 150 mL)和鹵水(1 x 100 mL)清洗，經乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。在與甲苯(2 x 50 mL)共蒸發後，係於甲苯(100 mL)取出生成之白色固體，並經回流 4 小時。然後加入(S)-3-奎寧醇(3.87 g, 30.4 mmol)並持續回流整夜。反應物經濃縮後的沈澱物分配在乙基乙酸酯 (100 mL)和 NaHCO_3 水溶液(150 mL)間。有機層係以水(1 x 150 mL)清洗，

乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。生成之米色固體係使用氯仿/甲醇/氨水梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得如題之白色固體化合物(4.34 g, 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.88 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 3H), 5.55 (br s, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.00-2.50 (m, 5H), 2.01-1.26 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 165.1, 163.8 (d, $J = 250.3$ Hz), 162.9, 155.0, 130.1 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.4 (d, $J = 8.5$ Hz), 115.9 (d, $J = 22.3$ Hz), 112.5, 71.2, 55.7, 54.2, 47.5, 46.5, 28.0, 25.5, 24.7, 19.6 ppm. 純度：100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；保留時間 0.83 分；(M+1) 390。

製備 W

實例 76

(S)-奎寧-3-基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)丙-2-基胺基甲酸酯

將乙基 3-胺基-3-硫基丙酸(20.00g, 135.9 mmol)溶於乙醇(120 mL)的已攪拌溶液中加入 2-溴基-4'-氟苯乙酮(29.49 g, 135.9 mmol)。此混合物經回流 1 小時後，濃縮並分配於乙基乙酸酯(300 mL)和 NaHCO_3 水溶液(400 mL)間。有機層係與回萃取的水溶液層(乙基乙酸酯, 1 x 100 mL)混合，經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，生成之淡棕色固體係使用己烷/乙基乙酸酯梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得米色固體的乙基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酸酯(29.92 g, 83%)。

將乙基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)乙酸酯(10.00 g, 37.69 mmol)溶於 THF (250 mL)的已攪拌且冷卻(-78 °C)溶液加入叔丁氧基鉀溶於 THF[1.0 M] 的溶液(136 mL, 136 mmol)中，以滴入方式滴 15 分鐘，然後加入 18-冠-6 (1.6 mL, 7.5 mmol)。在-78 °C 下持續 30 分鐘之後，碘化烷(8.5 mL)以滴入方式

加入 5 分鐘。此反應物經攪拌冷卻 2 小時後，澆注至水(450 mL)中，並以乙基乙酸酯(2 x 150 mL)萃取。混合萃取物係以鹵水(1 x 200 mL)清洗，經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。生成之棕色油係使用己烷/乙基乙酸酯梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得灰白色琥珀油的乙基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸酯(8.64 g, 78%)。

將乙基 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸酯(0.900 g, 3.07 mmol)溶於 1:1:1 THF/乙醇/水(15 mL)的已攪拌溶液加入氫氧化鋰單一水合物(0.451 g, 10.7 mmol)中。經過整夜的攪拌後，將反應物濃縮並再溶解於水(80 mL)中。此溶液以乙醚 (1 x 50 mL)清洗，以 1 N HCl (15 mL)的添加物酸化，並以乙基乙酸酯(2 x 50 mL)進行萃取。此混合萃取物經乾燥 (Na_2SO_4)及濃縮後，獲得灰白金色固體的 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸(0.808 g, 99%)。

將 2-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-2-甲基丙酸(0.784 g, 2.96 mmol)溶於 THF (25 mL)的已攪拌且冷卻(0 °C)溶液加入三乙胺(0.82 mL, 5.9 mmol)，然後加入異丁基氯甲酸鹽(0.58 mL, 4.4 mmol)。反應物係攪拌冷卻再 1 小時後，加入疊氮化鈉(0.385 g, 5.92 mmol)溶於水(7 mL)的溶液。此反應物攪拌一整夜，使冷卻浴慢慢的回暖至室溫。然後混合物係以水(100 mL)稀釋，以乙基乙酸酯 (2 x 60 mL)萃取；混合萃取物以 NaHCO_3 水溶液(1 x 150 mL)及鹵水(1 x 100 mL)清洗，經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。在與甲苯(2 x 30 mL)共蒸發之後，生成之米色固體自甲苯(25 mL)中取得，並經回流 4 小時。然後加入(S)-3-奎寧醇(0.753 g, 5.92 mmol)，在持續回流 3 小時。反應物濃縮後，沈澱物係以使用氯仿/甲醇/氨水梯度的快速色層分析法進行純化，以獲得如題之白色

固體化合物(0.793 g, 69%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 5.76 (br s, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.03-2.37 (m, 5H), 2.05-1.23 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 162.6 (d, $J = 248.4$ Hz), 154.8, 153.6, 130.8 (d, $J = 3.2$ Hz), 128.1 (d, $J = 8.1$ Hz), 115.9 (d, $J = 21.7$ Hz), 112.2, 71.6, 55.7, 47.4, 46.5, 29.1, 25.4, 24.7, 19.6 ppm. 純度：100 % UPLCMS (210 nm & 254 nm)；保留時間 0.82 分；(M+1) 390。

實例 77

奎寧-3-基 1-(4-(苄氧基)苯基)環丙基胺甲酸酯

4-氰基酚(5.0 g, 42 mmol)、苯基溴(8.6 g, 50 mmol)、碳酸鉀(11.6 g, 84.0 mmol)溶於 DMF (40 mL)之混合物係於 100 °C 下攪拌 3 小時。過濾出析出物後的濾液 EtOAc 稀釋，並以水清洗。有機層經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。生成之未加工的產物係以矽膠管柱層析(以 20/1 至 5/1 的石油醚/EtOAc 洗滌)純化，以產生白色固體的 4-(苄氧基)苯甲腈(8.1 g, 92%)。

使用一般程序 G，4-(苄氧基)苯甲腈(6.00 g, 28.7 mmol)轉化為對應之黃色固體 1-(4-(苄氧基)苯基)環丙烷胺(1.8 g, 26%)。

使用一般程序 A，1-(4-(苄氧基)苯基)環丙烷胺(600 mg, 2.51 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性油化合物(170 mg, 17%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.50 (br s, 0.6H), 5.40 (br s, 0.4H), 4.96 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.88-2.50 (m, 5H), 1.95-1.05 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ

156.6, 154.8, 136.0, 134.2, 127.6, 126.9, 126.4, 125.4, 113.7, 70.0, 69.0, 54.5, 46.3, 45.4, 34.2, 24.3, 23.3, 18.3, 15.8 ppm. 純度： $> 90\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.57 分；(M+1) 393。

實例 78

奎寧-3-基聯苯-3-基甲基胺甲酸酯

將三光氣(0.80 g, 2.7 mmol)溶於 THF (20 mL)的已攪拌且冷卻(0 °C)溶液以滴入方式加入(3-溴苯基)甲胺(1.0 g, 5.4 mmol)和三乙胺(1.08 g, 10.7 mmol)溶於 THF (30 mL)的混合物中 2 小時，在加成反應完成後，此混合物係回流 1 小時，然後冷卻至室溫。加入奎寧-3-醇(1.40 g, 10.7 mmol)，此混合物經回流 18 小時。在真空內移除溶劑，且沈澱物係溶解於 EtOAc，以水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，以及濃縮之。此未加工的沈澱物係使用矽膠管柱層析 (以 EtOAc/甲醇 = 10/1 洗滌)進行純化，以產生無色液體的奎寧-3-基 3-溴苯胺甲酸酯(0.68 g, 37%)。

使用一般程序 E，奎寧-3-基 3-溴苯胺甲酸酯(237 mg, 0.700 mmol)、苯基硼酸(171 mg, 1.4 mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之黏性半固體化合物(110 mg, 47%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.62-7.38 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.32-5.17 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.95-2.65 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 140.7, 139.8, 138.0, 128.1, 127.8, 126.4, 126.1, 125.5, 125.4, 125.3, 70.1, 54.4, 46.2, 45.3, 44.1, 24.3, 23.1, 18.2 ppm. 純度： $> 98\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.44 分；(M+1)

337。

實例 79**奎寧-3-基 3-(嘧啶-5-基)苄基胺甲酸酯**

使用一般程序 E，奎寧-3-基 3-溴苯胺甲酸酯(203 mg, 0.600 mmol)、嘧啶-5-基硼酸(149 mg, 1.2 mmol)和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂產生如題之黏性半固體化合物(110 mg, 54%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.97-2.65 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 156.2, 154.9, 140.1, 134.7, 134.1, 129.8, 128.2, 126.2, 70.9, 55.2, 47.2, 46.2, 44.8, 25.2, 23.8, 19.0 ppm. 純度：> 95 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.22 分；(M+1) 339。

實例 80**奎寧-3-基 3-(苄氧基)苄基胺甲酸酯**

2-(3-羥基苯基)乙酸(0.6 g, 3.95 mmol)、溴化苄基(0.710 g, 4.14 mmol)、氫氧化鉀(0.550 g, 9.87 mmol)、KI (13 mg, 0.079 mmol)溶於 THF (20 mL)的混合物係回流 18 小時，移除溶劑後，沈澱物溶解於 50 mL 的水，並以乙醚萃取。水溶液層以 1N HCl 水溶液酸化，濾出形成之白色析出物後，獲得灰色固體的 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸(0.87 g, 91%)。

使用一般程序 H，2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸(242 mg, 1.00 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性半固體化合物(200 mg, 55%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24

(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.93-2.60 (m, 5H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 156.3, 140.2, 136.8, 129.7, 128.6, 128.0, 127.5, 120.0, 114.1, 113.6, 71.3, 70.0, 55.5, 47.3, 46.4, 45.0, 25.4, 24.3, 19.3 ppm. 純度： $> 95\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.51 分；(M+1) 367。

實例 81

奎寧-3-基 4-苯氧基苄基胺甲酸酯

使用一般程序 H，2-(3-苯氧基苄基)乙酸(228 mg, 1.00 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性半固體化合物(70 mg, 20%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.18 (m, 3H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.40-5.15 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 5H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 155.9, 155.1, 139.6, 129.0, 128.8, 122.4, 121.1, 118.0, 116.7, 69.7, 54.1, 46.1, 45.2, 43.7, 24.2, 22.7, 18.0 ppm. 純度： 100% LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.50 分；(M+1) 353。

實例 82

奎寧-3-基 3-異丙氧基苄基胺甲酸酯

將 2-(3-羥基苄基)乙酸(0.800 g, 5.26 mmol)、2-溴丙烷 (0.971 g, 7.89 mmol)、氫氧化鉀(0.740 g, 13.2 mmol)、KI (18 mg, 0.11 mmol)溶於 20 mL

EtOH 的混合物回流 18 小時，移除溶劑後，將沈澱物再溶解於 50 mL 的水，並以乙醚萃取。此水溶液層係以 1N HCl 水溶液酸化，再以 EtOAc 萃取。有機層先經乾燥(Na_2SO_4)，濃縮後獲得沈澱物，其係以矽膠色層分析(石油醚/EtOAc 4:1)純化，以獲得白色固體的 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸(0.45 g, 44%)。

使用一般程序 H, 2-(3-異丙氧基苯基)乙酸(291 mg, 1.50 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性半固體化合物(120 mg, 25%)。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 3H), 5.16-5.00 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 5H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 156.2, 140.1, 129.7, 119.6, 115.2, 114.6, 71.0, 69.8, 55.3, 47.2, 46.3, 45.0, 25.3, 24.1, 22.0, 19.2 ppm. 純度： $> 90\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.42 分；(M+1) 319。

實例 83

奎寧-3-基 3-異丁氧基苄基胺甲酸酯

將 2-(3-羥基苯基)乙酸(1.0 g, 6.6 mmol)、1-溴基-2-甲基丙烷(1.08 g, 7.91 mmol)、氫氧化鉀(0.920 g, 16.4 mmol)、KI (22 mg, 0.13 mmol)溶於 EtOH(20 mL)之混合物回流 18 小時；移除溶劑後，將沈澱物再溶解於 50 mL 的水，再以乙醚萃取。水溶液層係以 1N HCl 水溶液酸化，再以 EtOAc 萃取。有機層經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮後，獲得沈澱物，其係以矽膠色層分析(石油醚/EtOAc 4:1)純化，以得到白色固體的 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸(0.42 g, 31%)。

使用一般程序 H，2-(3-異丁氧基苯基)乙酸(208 mg, 1.00 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性半固體化合物(130 mg, 39%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86-6.76 (m, 3H), 5.35-5.10 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 156.1, 139.9, 129.7, 119.6, 113.9, 113.4, 74.4, 70.9, 55.3, 47.2, 46.3, 45.1, 28.3, 25.3, 23.9, 19.3, 19.1 ppm. 純度：> 95 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.50 分；(M+1) 333。

實例 84

奎寧-3-基 3-(環丙基甲氧基)苄基胺甲酸酯

將 2-(3-羥基苯基)乙酸(1.0 g, 6.6 mmol)、(溴基甲基)環丙烷(0.97 g, 7.2 mmol)、氫氧化鉀(0.920 g, 16.4 mmol)、KI (22 mg, 0.13 mmol)溶於 EtOH (20 mL)之混合物經回流 18 小時後，在真空內移除溶劑，再將沈澱物溶解於 50 mL 的水，並以乙醚萃取。水溶液層係以 1N HCl 水溶液酸化，再以 EtOAc 萃取。有機層經乾燥(Na₂SO₄)及濃縮後，獲得沈澱物，其係利用矽膠色層分析(石油醚/EtOAc 4:1)純化，以得到白色固體的 2-(3-(環丙基甲氧基)苯基)乙酸(0.80 g, 59%)。

使用一般程序 H，2-(3-(環丙基甲氧基)苯基)乙酸(300 mg, 1.50 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性油化合物(90 mg, 19%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 5.13-4.95 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.93-2.63 (m,

5H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 155.5, 139.3, 128.6, 118.6, 112.8, 112.3, 71.7, 70.4, 54.5, 46.2, 45.3, 43.9, 24.4, 23.5, 18.5, 9.3, 2.2 ppm. 純度: > 95 % LCMS (214 nm & 254 nm); 保留時間 1.44 分; (M+1) 331。

製備 X

實例 85

N-(2-(聯苯-4-基)丙-2-基)-2-(奎寧-3-基)乙醯胺

將 2-(奎寧-3-基)乙酸鹽酸鹽(0.97 g, 4.7 mmol)溶於 DMF (30 mL)之溶液加入 HATU (1.79 g, 4.72 mmol)、2-(4-溴苯基)丙-2-胺(1.0 g, 4.7 mmol)及三乙胺(3.9 mL, 28 mmol)。生成混合物在 60 °C 下攪拌 16 小時。混合物在真空內濃縮後以 EtOAc 稀釋，再以鹵水清洗。有機層係以 Na_2SO_4 乾燥，經蒸發後獲得未加工的產物，其係再以矽膠管柱層析(EtOAc/甲醇 50/1~3/1)純化，以得到黃色固體的 N-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)-2-(奎寧-3-基)乙醯胺(1.3 g, 76%)。

使用一般程序 E，N-(2-(4-溴苯基)丙-2-基)-2-(奎寧-3-基)乙醯胺(200 mg, 0.550 mmol)、苯基硼酸(134 mg, 1.00 mmol)和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之黏性棕色油化合物(58 mg, 32%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.50 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 1.47-1.90 (m, 11H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 146.1, 140.7, 139.2, 128.8, 127.2, 127.0, 125.2, 55.6, 53.1, 46.8, 46.2, 40.3, 31.7, 29.3, 29.2, 26.0, 24.4, 19.7

ppm. 純度: 100 % LCMS (214 nm & 254 nm); 保留時間 1.55 分; (M+1) 363。

實例 86

奎寧-3-基聯苯-3-基胺基甲酸酯

將奎寧-3-醇(635 mg, 5.00 mmol)溶於 THF (15 mL)的溶液於室溫下加入 NaH [60% 分散於礦油](260 mg, 6.50 mmol)，此混合物攪拌 15 分鐘後，在攪拌中加入 3-溴苯基異氰酸酯(990 mg, 5.00 mmol)，生成之混合物在室溫下繼續攪拌 18 小時，以鹵水進行淬火，再以 EtOAc 萃取。有機層結合後，以 Na₂SO₄ 乾燥，再濃縮之。未加工的產物係利用矽膠管柱層析法(以 EtOAc/ 甲醇 3:1 洗滌)純化，以得到白色固體的奎寧-3-基 3-溴苯基胺基甲酸酯(0.70 g, 43%)。

使用一般程序 E，上述胺基甲酸酯中間物(130 mg, 0.402 mmol)、苯基硼酸(72 mg, 0.6 mmol)和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(75 mg, 58%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 4H), 6.77 (br s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.3, 142.3, 140.7, 138.3, 129.5, 128.8, 127.5, 127.2, 122.3, 117.4, 72.1, 55.4, 47.4, 46.5, 30.9, 25.4, 24.5, 19.5 ppm. 純度: 100 % LCMS (214 nm & 254 nm); 保留時間 1.53 分; (M+1) 323。

實例 87

奎寧-3-基 2'-甲氧基聯苯-3-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 3-溴苯基胺基甲酸酯、2-甲氧基-苯基硼酸和

[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(75 mg, 58%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.97-2.70 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 153.4, 139.4, 137.6, 130.9, 130.2, 128.8, 128.6, 124.8, 120.8, 119.9, 117.3, 111.2, 72.0, 55.6, 55.4, 47.4, 46.5, 25.4, 24.5, 19.5 ppm. 純度 : > 95 % LCMS (214 nm & 254 nm) ; 保留時間 1.52 分 ; (M+1) 353。

實例 88

奎寧-3-基 2'-乙基聯苯-3-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 3-溴苯基胺甲酸酯、2-乙基苯基硼酸和 [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(110 mg, 78%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.28 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.98-2.70 (m, 5H), 2.61 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1, 141.7, 140.4, 139.9, 136.4, 128.6, 127.5, 127.4, 126.4, 124.3, 123.2, 118.4, 115.9, 71.0, 54.3, 46.2, 45.3, 25.0, 24.2, 23.4, 18.3, 14.5 ppm. 純度 : 100 % LCMS (214 nm & 254 nm) ; 保留時間 1.61 分 ; (M+1) 351。

實例 89

奎寧-3-基 3'-甲氧基聯苯-3-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 3-溴苯基胺甲酸酯、3-甲氧基苯基硼酸和

[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(100 mg, 71%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (br s, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.99-2.70 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 153.4, 142.3, 142.1, 138.4, 129.8, 129.4, 122.3, 119.7, 117.7, 112.9, 112.8, 72.0, 55.4, 55.3, 47.4, 46.5, 25.4, 24.5, 19.5 ppm. 純度：> 97 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.52 分；(M+1) 353。

實例 90

奎寧-3-基 3'-乙基聯苯-3-基胺基甲酸酯

將 1-溴基-3-乙基苯(370 mg, 2.00 mmol)溶於 5 mL 1,4-二氧陸園之溶液加入雙戊醯二硼(609 mg, 2.40 mmol)、CH₃COOK (589 mg, 6.02 mmol)和 [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ (75 mg, 0.09 mmol)。此混合物 80 °C 下攪拌 5 小時，經冷卻後，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。混合萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮後，獲得未加工的硼酯(410 mg, >100%)，其係使用於下一步驟，而無須純化。

使用一般程序 E，奎寧-3-基 3-溴苯基胺基甲酸酯、3-乙基苯基硼酸和 [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(78 mg, 56%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (br s, 1H), 7.43-7.27 (m, 6H), 7.24 (br s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.99-2.73 (m, 5H), 2.70 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 144.8, 142.4, 140.8, 138.4, 129.4, 128.8, 127.1, 126.8, 124.6, 122.3,

117.4, 72.1, 55.4, 47.4, 46.5, 29.0, 25.4, 24.5, 19.5, 15.7 ppm. 純度：> 98 %
LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.66 分；(M+1) 351。

實例 91

奎寧-3-基聯苯-2-基胺基甲酸酯

將奎寧-3-醇(382 mg, 3.00 mmol)溶於 THF (15 mL)之溶液於室溫下加入 NaH [60% 分散於礦油] (156 mg, 3.90 mmol)，此混合物攪拌 15 分鐘後，於攪拌中加入 2-溴苯基異氰酸酯(594 mg, 3.00 mmol)。生成之混合物在室溫下攪拌 18 小時後，以鹵水進行淬火，再以 EtOAc 萃取。有機層結合後，以 Na₂SO₄ 乾燥，再濃縮。生成之未加工的產物係利用矽膠管柱層析(EtOAc/ 甲醇 3:1)純化，以產生黏性油的奎寧-3-基 2-溴苯基胺基甲酸酯產物(0.80 g, 82%)。

使用一般程序 E，奎寧-3-基 2-溴苯基胺基甲酸酯(130 mg, 0.400 mmol)、苯基硼酸(96 mg, 0.8 mmol)和[PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ 產生如題之白色固體化合物(112 mg, 87%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br s, 1H), 7.55-7.33 (m, 6H), 7.25-7.21 (dd, *J* = 7.6 & 1.6 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.90-2.68 (m, 5H), 2.04 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.2, 135.9, 132.5, 129.5, 128.0, 127.0, 126.9, 126.2, 125.7, 121.4, 117.9, 69.9, 53.1, 45.1, 44.3, 23.1, 22.3, 17.2 ppm. 純度：100 %
LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.47 分；(M+1) 323。

實例 92

奎寧-3-基 2'-甲氧基聯苯-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 2-溴苯基胺甲酸酯、2-甲氧苯基硼酸和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(102 mg, 72%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (br s, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.90-2.64 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 153.8, 135.6, 132.1, 130.9, 129.7, 128.3, 127.1, 123.8, 121.5, 111.3, 71.8, 55.7, 55.5, 47.3, 46.5, 25.3, 24.5, 19.4 ppm. 純度：100 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.48 分；(M+1) 353。

實例 93

奎寧-3-基 2'-乙基二苯基-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 2-溴苯基胺甲酸酯、2-乙基苯基硼酸和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(71 mg, 51%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (br s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.24 (br s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.05 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 142.9, 136.4, 135.3, 130.6, 130.3, 130.1, 129.0, 128.7, 128.4, 126.4, 123.0, 119.1, 72.1, 55.2, 47.3, 46.4, 26.0, 25.3, 24.5, 19.3, 15.2 ppm. 純度：> 98 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.55 分；(M+1) 351。

實例 94

奎寧-3-基 3'-甲氧基聯苯-2-基胺基甲酸酯

使用一般程序 E，奎寧-3-基 2-溴苯基胺基甲酸酯、3-甲氧苯基硼酸和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(120 mg, 85%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (br s, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 153.4, 139.5, 134.7, 131.5, 130.1, 130.1, 128.5, 123.5, 121.4, 119.9, 114.7, 113.6, 72.1, 55.3, 55.3, 47.3, 46.5, 25.3, 24.5, 19.4 ppm. 純度： $> 98\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.48 分；(M+1) 353。

實例 95**奎寧-3-基 3'-乙基聯苯基-2-基胺基甲酸酯**

使用一般程序 E，奎寧-3-基 2-溴苯基胺基甲酸酯、3-乙基苯基硼酸和 $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 產生如題之白色固體化合物(120 mg, 86%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (br s, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 145.2, 138.1, 134.7, 131.8, 130.2, 129.1, 128.8, 128.4, 127.5, 126.6, 123.5, 120.1, 72.0, 55.3, 47.3, 46.4, 28.9, 25.3, 24.5, 19.4, 15.7 ppm. 純度： $> 95\%$ LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.55 分；(M+1) 351。

製備 Y**實例 96****奎寧-3-基 2-異丙氧基苯基胺甲酸酯**

將 3-胺苯酚 (1.50 g, 13.8 mmol)、異丙醇(3.3 g, 55 mmol)和三苯基膦 (14.4 g, 54.9 mmol)溶於 THF (15 mL)之混合物以滴入方式加入二乙基偶氮二羧酸酯(9.60 g, 55.0 mmol)持續 30 分鐘。此混合物於室溫下攪拌 3 小時後，濃縮之。此沈澱物係以水稀釋後，以 2N HCl 水溶液酸化，並以乙醚萃取。此水相以 2N NaOH 水溶液鹽基化，再以 EtOAc 萃取。混合有機層經乾燥 (Na₂SO₄)後濃縮之。此生成之未加工的產物係以矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 10:1~5:1)純化，以獲得黃色油的 3-異丙氧基苯胺(1.3 g, 64%)。

使用一般程序 A，3-異丙氧基苯胺(300 mg, 2.00 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性油化合物(130 mg, 22%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (br s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.92-2.65 (m, 5H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 152.2, 138.2, 128.7, 110.1, 109.6, 105.1, 70.7, 68.9, 54.3, 46.3, 45.4, 28.7, 24.3, 23.3, 21.0, 18.3 ppm. 純度：> 90 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.43 分；(M+1) 305。

實例 97**奎寧-3-基 2-異丁氧基苯基胺甲酸酯**

將 3-胺苯酚 (500 mg, 4.60 mmol)、2-甲基丙-1-醇(1.40 g, 18.9 mmol)和三苯基膦(4.80 g, 16.2 mmol)溶於 THF (10 mL)的混合物以滴入方式加入二

乙基偶氮二羧酸酯(3.20 g, 18.3 mmol)中持續 30 分鐘，此混合物在室溫下攪拌 3 小時。將溶劑蒸發後，此沈澱物以水稀釋，以 2N HCl 水溶液酸化，再以乙醚萃取。水相係以 2N NaOH 水溶液鹽基化，再 EtOAc 萃取。混合有機層經乾燥(Na_2SO_4)以及濃縮，生成之未加工的產物係以矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 15:1)，以獲得黃色油的 3-異丁氧基苯胺(330 mg, 45%)。

使用一般程序 A，3-異丁氧基苯胺(330 mg, 2.00 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性油化合物(140 mg, 22%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.71 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34-3.21 (m, 1H), 2.97-2.72 (m, 5H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 153.4, 139.3, 129.6, 110.6, 109.7, 105.0, 74.4, 72.0, 55.4, 47.3, 46.5, 28.3, 25.4, 24.5, 19.5, 19.3 ppm. 純度：100 % LCMS (214 nm & 254 nm)；保留時間 1.56 分；(M+1) 319。

實例 98

奎寧-3-基 2-(環丙基甲氧基)苯基胺甲酸酯

將 3-胺苯酚(300 mg, 2.70 mmol)、環丙基甲醇(793 mg, 11.0 mmol)和三苯基膦(2.90 g, 11.0 mmol)溶於 THF(6 mL)的混合物以滴入方式加入二乙基偶氮二羧酸酯(1.90 g, 11.0 mmol)持續 30 分鐘，此混合物在室溫下攪拌 3 小時。將溶劑蒸發後，其沈澱物以水稀釋，以 2N HCl 水溶液酸化，再以乙醚萃取。水相先以 2N NaOH 水溶液鹽基化，再以 EtOAc 萃取。此混合有機層經乾燥(Na_2SO_4)及濃縮後，生成之未加工的產物利用矽膠管柱層析(石油醚

/EtOAc 15:1)純化，以獲得棕色油的 3-(環丙基甲氧基)苯胺(260 mg, 58%)。

使用一般程序 A，3-(環丙基甲氧基)苯胺(260 mg, 1.60 mmol)和奎寧-3-醇產生如題之黏性油化合物(80 mg, 16%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.05-2.78 (m, 5H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 2H), 0.31-0.26 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 152.1, 138.3, 128.6, 109.9, 108.9, 104.0, 71.7, 69.7, 53.8, 46.0, 45.2, 28.7, 24.1, 22.4, 17.8, 9.2, 2.2 ppm. 純度: 100 % LCMS (214 nm & 254 nm); 保留時間 1.46 分; (M+1) 317。

實例 99

1-苄基-3-(奎寧-3-基)咪唑烷-2-酮

將奎寧-3-胺鹽酸鹽(324 mg, 0.199 mmol)溶於 DMF (30 ml)的已攪拌溶液加入三乙胺(3 滴)，隨後再小心加入(異氰酸基甲基)苯(275 mg, 2.10 mmol)。此反應混合物於 25 °C 下攪拌 18 小時，在 HPLC 分離後，獲得 1-苄基-3-(奎寧-3-基)脲(283 mg, 55%)。

將 1-苄基-3-(奎寧-3-基)脲(260 mg, 1.00 mmol)溶於 DMF(30 ml)之溶液以冰浴冷卻加入 NaH[60% 分散於礦油] (96 mg, 2.4 mmol)。反應混合物攪拌 2 小時後，小心地加入 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (0.75 g, 4.0 mmol)，此反應物在於 25 °C 下再攪拌 18 小時。於 HPLC 分離後，將水溶液層凍乾，並以預備-薄層色層分析法 (prep-TLC) (CHCl_3 至 5% MeOH 溶於 CHCl_3 至 5% 2N

NH₃(MeOH)溶於 CHCl₃純化，以產生如題之化合物(81 mg, 28%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.22 (m, 4H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.09 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 15.6, 4.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.19-3.27 (m, 3H), 2.34 (br s, 1H), 2.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.92 (br s, 2H), 1.75 (br s, 1H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 141.1, 140.4, 128.7, 127.4, 127.3, 113.6, 63.6, 57.1, 56.0, 45.6, 43.9, 25.2, 23.0, 18.8 ppm. 純度: 93.8% HPLCMS (210 nm); 保留時間 1.84 分; (M+1) 286。

實例 100

N-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-4-對-甲苯基-丁醯胺

使用一般程序 I，1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基胺 (200 mg, 1.00 mmol)和-對-甲苯基-丁酸(220 mg, 1.2mmol)產生白色固體的 N-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-4-對-甲苯基-丁醯胺(114 mg, 40%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 4H), 4.19 (m, 1H), 3.66-3.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.29-3.33 (m, 4H), 2.91 (dd, *J* = 8.0, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15-2.16 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 138.6, 135.1, 128.8, 128.2, 52.7, 47.4, 47.3, 44.5, 34.8, 27.3, 24.3, 21.6, 19.8, 17.1 ppm. 純度: 99.7% HPLCMS (210 nm); 保留時間 1.76 分; (M+1) 287。

實例 101

N-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-4-(4-甲氧基-苯基)-丁醯胺

使用一般程序 I，1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基胺(200 mg, 1.00 mmol)和

4-(4-甲氧基-苯基)-丁酸產生如題之白色固體化合物(85 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.24-3.33 (m, 4H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.85-1.91 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 175.2, 158.3, 133.6, 129.2, 113.6, 54.5, 52.6, 47.2, 46.4, 44.5, 34.9, 34.2, 27.5, 24.4, 21.5, 17.1 ppm. 純度：96.4% HPLCMS (210 nm)；保留時間 1.76 分；(M+1) 303。

實例 102

聯苯-3-羧酸(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-醯胺

使用一般程序 I，1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基胺(200 mg, 1.00 mmol)和聯苯-3-羧酸產生如題之白色固體化合物(211 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.56 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 4H), 2.10 (q, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.59-1.20 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 169.6, 141.6, 140.2, 134.5, 130.3, 129.0, 127.7, 126.9, 126.3, 125.9, 51.9, 46.4, 46.0, 45.6, 24.6, 21.6, 17.3 ppm. 純度：99.8% HPLCMS (210 nm)；保留時間 1.60 分；(M+1) 307。

實例 103

N-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-2-聯苯-4-基-乙醯胺

使用一般程序 I，1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基胺(200 mg, 1.00 mmol)和聯苯-4-基-乙酸產生如題之白色固體化合物(140 mg, 44%)。¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 7.29-7.41 (m, 5H), 4.19 (br s, 1H), 3.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.24-3.31 (m, 5H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.16-2.17 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.82 (br s, 1H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 173.1, 140.8, 140.0, 134.7, 129.4, 128.7, 126.9, 52.3, 46.4, 45.9, 44.3, 41.9, 24.4, 21.5, 17.1 ppm. 純度：93.9% HPLCMS (210 nm)；保留時間 2.87 分；(M+1) 321。

製備 Z

實例 104

2-(奎寧-3-基)-N-(1-對甲苯基環丙基)乙醯胺

將甲基 2-(二甲氧基磷氧基)乙酸酯(2.70 g, 14.8 mmol)溶於 THF (200 ml) 之溶液於 0 °C 下加入 NaH [60%分散於礦油] (600 mg, 15.0 mmol)，經過 1 小時的攪拌後，加入奎寧-3-酮(2.00 g, 12.4 mmol)，其反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。此反應物係於 0 °C 下以 50 ml 的水淬火，混合物以 EtOAc 萃取。有機層結合後，於減壓下濃縮，以獲得未加工的甲基 2-(奎寧-3-亞基)乙酸酯(1.2 g, 70%)，其係使用於下一步驟，而無須純化。

將甲基 2-(奎寧-3-亞基)乙酸酯(70 mg, 0.38 mmol)和 Pd/C (100 mg, 20% w/w)溶於 EtOH (10 mL)之混合物於室溫下且在 H₂ (20 psi)環境下攪拌 18 小時，使反應溶液透過矽藻土過濾，其濾液在減壓下濃縮，以獲得未加工的甲基 2-(奎寧-3-基)乙酸酯(60 mg, 85%)，其係使用於下一步驟而無須純化。

甲基 2-(奎寧-3-基)乙酸酯(1.1g, 6.0 mmol)和 50 mL 濃縮 HCl [12M]的混合物在 70°C 下攪拌 18 小時，其反應混合物在減壓下濃縮，以獲得未加工的 2-(奎寧-3-基)乙酸(900 mg, 86%)，其係使用於下一步驟，而無須純化。

使用一般程序 I，2-(奎寧-3-基)乙酸 (169 mg, 1.00 mmol) 和 1-對-甲苯基環丙烷胺(149 mg, 1.10 mmol) 產生如題之白色固體化合物(60 mg, 18%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 6.96-7.07 (m, 4H), 3.22-3.37 (m, 2H), 2.85-3.05 (m, 4H), 2.39-2.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.45-1.92 (m, 5H), 1.07-1.23 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 139.8, 136.1, 129.2, 125.6, 52.1, 50.9, 46.5, 46.0, 39.2, 34.9, 30.8, 24.5, 21.1, 18.7, 17.6 ppm. 純度：96.2% HPLCMS (210 nm)；保留時間 1.21 分；(M+1) 299。

實例 105

N-(2-(3-甲氧苯基)丙-2-基)-2-(奎寧-3-基)乙醯胺

使用一般程序 I，2-(奎寧-3-基)乙酸(169 mg, 1.00 mmol) 和 2-(3-甲氧苯基)丙-2-胺(182 mg, 1.10 mmol) 產生如題之白色固體化合物(126 mg, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.00-3.19 (m, 4H), 2.47-2.60 (m, 2H), 2.27 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.83-2.06 (m, 4H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 159.7, 149.3, 129.5, 117.5, 111.8, 111.0, 55.9, 55.4, 52.0, 50.6, 46.6, 46.0, 39.7, 30.9, 29.7, 29.1, 24.3, 18.8 ppm. 純度：93.7% HPLCMS (210 nm)；保留時間 0.76 分；(M+1) 317。

實例 106

2-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-N-[1-(3-異丙基-苯基)-1-甲基-乙基]-乙醯胺

將 1-(1-異氰酸基-1-甲基-乙基)-3-異丙基-苯(10 g, 50 mmol) 溶於

t-BuOH (1000 mL)溶液加入 KOH(40.0 g, 71.6 mmol)，此混合物在回流下攪拌 3 小時，其反應混合物冷卻至室溫，經濃縮後，溶解於 CH₂Cl₂ 中。固體沈澱物濾出後，有機層使用濃縮 HCl 調整至 pH<7。以水萃取出銨鹽，水溶液層基本上使用 NaOH 水溶液[5% w/w, 200 ml]製作，然後自由鹼基胺以 CH₂Cl₂ 萃取出。有機層結合後，以 Na₂SO₄ 乾燥，再過濾，並於減壓下濃縮，以產生 1-(3-異丙烯基-苯基)-1-甲基-乙基胺(3.3 g, 63%)。

將上述化合物(8.5 g, 48 mmol)和 PtO₂ (1.8 g, 8.0 mmol)溶於 EtOH (600 mL)的溶液於室溫下且於 1 大氣壓的氫氣下攪拌 18 小時，其反應物以矽藻土過濾，並於減壓下濃縮，以產生 1-(3-異丙基-苯基)-1-甲基-乙基胺(5.0 g, 58%)。

使用一般程序 I，(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-乙酸(200 mg, 1.20 mmol)和 1-(3-異丙基-苯基)-1-甲基-乙基胺產生如題之白色固體化合物(42 mg, 10%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15-1.20 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.1, 148.7, 147.3, 128.1, 123.9, 122.8, 122.2, 55.6, 52.1, 46.5, 45.9, 38.8, 34.5, 30.7, 28.9, 28.5, 23.8, 23.4, 18.0 ppm. 純度：96.8% HPLCMS (210 nm)；保留時間 1.93 分；(M+1) 329。

實例 107

2-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-N-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-乙醯胺

使用一般程序 I，(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-乙酸(200 mg, 1.20 mmol)

和 2-(2-甲氧基-苯基)-乙基胺產生如題之白色固體化合物(60 mg, 15%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.21-3.31 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 3H), 2.29-2.45 (m, 3H), 1.82-2.01 (m, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 172.0, 158.0, 130.4, 127.8, 127.2, 120.2, 110.4, 54.6, 52.0, 46.4, 45.9, 39.1, 38.3, 30.7, 30.2, 23.8, 17.9 ppm. 純度：92.4% HPLCMS (210 nm)；保留時間 1.59 分；(M+1) 303。

實例 108

1-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-3-[1-(3-異丙基-苯基)-環丙基]-脲

將 3-異丙基-苯甲酸(5.00 g, 30.4mmol)溶於 SOCl_2 (50ml)的混合物於 100 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 小時，其反應混合物經濃縮後產生 3-異丙基-苯甲酰氯(5.00 g, 91%)。

將上述酸氯化物(5.00 g, 27.0 mmol)溶於 CH_2Cl_2 (20 ml)於 -70 $^\circ\text{C}$ 下以滴入方式加入 $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液(200 mL)，其混合物於室溫下攪拌 18 小時，以得到 3-異丙基-苯甲酰胺(4.2 g, 93%)。

將上述酰胺(4.20 g, 25.7 mmol)溶於 POCl_3 (36.0 g, 236 mmol)的溶液於 80 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 18 小時，其溶液經濃縮後，於沈澱物中注入水(100 mL)，其混合物係以 EtOAc 萃取。有機層結合後，以鹵水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮後產生 3-異丙基-苯甲腈(3.00 g, 80%)。

使用一般程序 G，3-異丙基-苯甲腈(3.00 g, 20.6 mmol)係轉化為對應之 1-(3-異丙基-苯基)-環丙基胺(0.80 g, 22%)。

使用一般程序 C，上述胺(300 mg, 1.71 mmol)、奎寧-3-胺(215 mg, 1.71 mmol)和 CDI (290 mg, 2.05 mmol)產生如題之白色固體化合物(88 mg, 46%)。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 19.2, 7.6 Hz, 2H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 5H), 2.42-2.47 (m, 1H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.45 (br s, 1H), 1.21-1.26 (m, 10H) ppm.
¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 193.0, 168.7, 160.1, 128.2, 122.7, 121.9, 55.3, 46.8, 46.1, 34.1, 25.9, 25.0, 23.5, 19.6, 18.2 ppm. 純度：92.4% HPLCMS (210 nm)；保留時間 2.53 分；(M+1) 328。

實例 109

2-(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-N-[1-(3-異丙基-苯基)-環丙基]-乙醯胺

使用一般程序 I，1-(3-異丙基-苯基)-環丙基胺(278 mg, 1.58 mmol)和(1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基)-乙酸(267 mg, 1.58 mmol)產生如題之白色固體化合物(70 mg, 14%)。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 19.2, 7.6 Hz, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.79-2.97 (m, 5H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.23-2.41 (m, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.68-1.81 (m, 3H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 10H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 173.6, 148.5, 142.4, 127.8, 123.6, 123.1, 122.0, 73.0, 53.1, 46.6, 45.9, 39.3, 34.1, 32.3, 28.1, 26.4, 24.4, 19.7, 16.8 ppm. 純度：96.9% HPLCMS (210 nm)；保留時間 2.55 分；(M+1) 327。

實例 110

[1-(3-異丙基-苯基)-環丙基]-胺基甲酸 1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基酯

使用一般程序 A，1-(3-異丙基-苯基)-環丙基胺(278 mg, 1.58 mmol)和奎

寧-3-醇產生如題之白色固體化合物(75 mg, 22%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 4.72-4.79 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.79-3.08 (m, 5H), 1.93-2.17 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.31-1.54 (m, 1H), 1.13-1.28 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 157.1, 148.4, 143.1, 128.1, 123.9, 123.0, 122.4, 69.2, 54.4, 46.7, 45.7, 34.7, 34.3, 24.9, 23.3, 22.0, 18.0, 17.3 ppm. 純度：99.2% HPLCMS (210 nm)；保留時間 1.83 分；(M+1) 329。

實例111

使用(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(S)-2-羥基琥珀酸鹽之小分子療法對法布裏病小鼠模型之體內功效研究

本文中，體內實驗係使用GCS抑制劑於法布裏病小鼠模型敘述，且證實受質減少療法(SRT)對降低法布裏病小鼠血漿、腎臟及尿液中Gb3及溶-Gb3兩者的含量等同有效。此研究被設計為評估使用本發明化合物類型之受質抑制性(即”受質減少療法”)是否可降低貯存物質醯基鞘醇三己糖(Gb3)及溶醯基鞘醇三己糖(溶-Gb3)堆積。最近已提出尿液溶-Gb3可代表法布裏病臨床相關性之可信的生物標記(Aerts et al., PNAS USA 105:2812-2817 (2008)；及Auray-Blais et al., Clin Chim Acta 411:1906-1914 (2010))。溶-Gb3之代謝來源為未知且可被認為源自經由Gb3脫醯化或經由自葡萄糖基鞘醇同化性合成。

在圖2中，黑色箭頭係指經證實之路徑，灰色箭頭係指尚未發表之路徑。使用 α -半乳糖苷酶A之ERT已知會分解Gb3及溶-Gb3二者。因此，若溶-Gb3係主要經由Gb3脫醯化(一種GCS依賴性路徑)產生，使用GCS抑制劑之

SRT可最有效限制溶-Gb3堆積。這些實驗證實使用GCS抑制劑之SRT於法布裏小鼠模型中會降低Gb3及溶-Gb3二者，因此支持本發明化合物作為法布裏病患之可行的治療選擇。

在下列實驗中，以GCS抑制劑在~60毫克/公斤/天的(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯(S)-2-羥基琥珀酸鹽(下稱“GZ 452”)或~300毫克/公斤/天(1R,2R)-辛酸[2-(2',3'-二氫-苯並[1,4]二噁英-6'-基)-2-羥基-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-醯胺-L-酒石酸鹽(下稱“GZ 638”)作為隨意提供之丸狀食物飲食成分。以ESI/MS進行脂質分析，如Marshall et al., PLoS ONE 5:e15033 (2010)中所述。如進一步於下詳細討論，治療係在當小鼠為3、8或12個月年齡時開始，以檢測在不同疾病嚴重性上之功效。每月收集血液及尿液，且定期組織收集提供物質以評估療法之功效(Gb3及溶-Gb3含量)。先前研究證實(類P4種類)葡萄糖神經醯胺合成酶抑制劑之較早產生可延緩Gb3堆積之速率，然而，如下所討論，以Genz-452治療可不僅預防或延緩進一步堆積、亦獲致測試的組織(肝臟、心臟、尿液、血漿)中Gb3及溶-Gb3二者絕對含量之降低。如下進一步所討論，SMT之功效受到在開始治療時小鼠的年齡所影響。一般而言，小鼠年紀越大，儲存之Gb3含量越高，且因而需要較長治療時間以影響類似治療效益(參見圖4)。此實驗及結果係進一步於下敘述。

GCS抑制劑降低法布裏病小鼠內臟組織中Gb3含量

在此實驗中，法布裏病小鼠係由8個月大開始以GCS抑制劑於其飲食中治療4個月。吾人已先前報導liglustat酒石酸鹽(GZ 638)在300毫克/公斤/天(SRT GZ 638)時係有效抑制組織Gb3進一步堆積(如此處由相對於起始含量

UNT (起始)之Gb3的非顯著性變化所示)。如圖3所示，較強力之GCS抑制劑(GZ 452)亦被評估(在60毫克/公斤/天)(SRT-Gz452)，且被發現不僅預防進一步堆積、亦顯著降低相對於起始含量(UNT (起始))之儲存Gb3。年齡相符之野生型含量(WT)亦被顯示。此結果證實GZ 638為強效之GCS抑制劑且有效降低法布裏病小鼠內臟組織中Gb3含量。

SRT降低較年輕及較年長的法布裏病小鼠二者中尿液及血漿Gb3

在此實驗中，法布裏病小鼠由3或8個月年齡(Age:)開始以GZ 452於其飲食中(Rx:)治療2或4個月，如圖4A及4B中所示。較年輕及較年長小鼠的尿液Gb3含量係對SRT治療等同反應，達到治療2個月~90%之降低。Gb3血漿含量係對治療反應較慢，較年長小鼠需要較年輕小鼠治療時間之二倍(4 vs. 2個月)以達到~50%降低。這些結果證實GZ 638有效降低較年輕及較年長的法布裏病小鼠尿液及血漿中Gb3含量。

SRT降低法布裏病小鼠腎臟中Gb3及溶-Gb3二者

在此實驗中，法布裏病小鼠由8個月年齡開始以GZ 452於其飲食中治療4個月。如圖5所示，由年齡相符之未經治療的法布裏病小鼠(UNT)、經GZ 452-治療的法布裏病小鼠(SRT)及野生行對照組小鼠(WT)分析腎臟組織之(A) Gb3及(B)溶-Gb3。SRT獲得Gb3及溶-Gb3二者類似之顯著相對降低(60-70%)。這些結果證實GZ 638有效降低法布裏病小鼠腎臟組織中Gb3及溶-Gb3之含量。

實例112

使用GZ 452及 α -半乳糖苷酶A對法布裏病小鼠模型之組合治療的體內功效研究

法布裏病小鼠係用於檢測組合酵素替代療法與小分子療法以同時治療模式之體內功效。此研究係設計評估使用GZ 452化合物之受質抑制性(即"受質減少療法")是否可降低貯積物質Gb3及溶-Gb3之再堆積。此研究計畫需要3個月大的雄性法布裏病小鼠之三種不酮治療群組(圖6A)。第1組接受靜脈內注射1毫克/公斤 α -半乳糖苷酶A酵素A (ERT)以降低Gb3含量，且重複2個月。第2組接受如同第1組之相同酵素注射，但以~60毫克/公斤/天之GZ 452作為丸狀飲食成分給藥。第3組僅於其飲食中接受每日給藥GZ 452。第4組不接受治療以作為梅季對照組，且野生型動物之第5組係提供‘正常’ Gb3及溶-Gb3數值。每月尿液及血液收集及每月3次組織收集物係提供物質以評估療法之相對功效(圖6A)。

在2個月後(小鼠為5個月大)，分析血漿(圖6B，A及C圖)及尿液(圖6B，B & D)之Gb3 (圖6B，A及B圖)及溶-Gb3 (圖6B，C及D圖)。在血漿中，ERT及SRT降低Gb3 (A圖)及溶-Gb3 (C圖)含量，且組合ERT及SRT造成相較於單獨療法之顯著性改善。尿液Gb3含量未受到ERT影響，但受到SRT顯著地降低(B圖)。尿液溶-Gb3係類似地受到所有治療所降低(D圖)，其建議尿液Gb3及溶-Gb3可源自於不同來源。這些研究之結果顯示SMT有效降低腎臟及尿液中之Gb3。ERT較SMT更有效於降低血漿中之Gb3，然而，最有效之治療係源自兩種療法之組合，SMT療法單獨或與ERT組合亦可影響溶-Gb3 (減少其堆積)。

實例113

Gb3醯基鏈同型體(isoform)型態

不同碳鏈長度醯胺基-連結的醯基之相對富含性係對法布裏病小鼠之

血漿、尿液及腎臟Gb3測定。如圖7中所示，主要血漿同型體為C16:0及C24:1。尿液及腎臟同型體型態幾乎相同，以C24:0及C22:0為佔優勢之鏈長度。這些數據與由腎臟佔優勢之尿液Gb3一致-可能經由表皮外泌體(exosomal)脫除所致。將這些結果與圖6中者相關聯化，其中ERT降低血漿及尿液溶-Gb3，但非尿液Gb3，其暗示尿液中溶-Gb3係源自於血漿過濾物。尿液Gb3及溶-Gb3來源之此種分歧性(若對於病患亦同時)可解釋為何溶-Gb3被認為是相較於尿液Gb3之對疾病嚴重性及治療功效之更精確的預測物。

實例114

SRT但非ERT顯著地延緩熱痛覺反應之喪失

三個月大的法布裏病小鼠係以GZ 452於其飲食中(SRT)、 α gal每2個月一次(ERT)、或此2種治療之組合(E+S)如上述治療。經6個月組合治療後，熱痛覺反應時間(潛伏期)係藉由將小鼠置於55°C熱平板上評估並記錄反應時間(亦即，明顯後掌輕彈)。如圖8所示，經7個月治療(10個月大小鼠)後，僅以ERT治療之群組並未與未經治療的群組(UNT)有明顯不同。SRT及組合治療之群組有對熱刺激物明顯較短的反應時間。這些結果證實SRT (但非ERT)會延緩熱痛覺反應之喪失，對周邊神經病變之替代物(surrogate)通常可見於法布裏病患者中。

實例115

使用Gz161之SMT體內研究之nGD小鼠模型

K14 Inl/Inl (縮寫為K14)小鼠係得自Lund University (Enquist et al. (2007))且以Institutional Animal Care and Use Committee所核可之流程飼養。得自雜合型交配之幼畜係剪短尾巴且在出生一天內(P1前)定基因型。使用裂

解緩衝液(5 mM EDTA, 0.2%SDS, 200 mM NaCl, 100 mM Tris pH 8.0補充有0.25毫克/毫升蛋白酶K (Invitrogen, Carlsbad, California))萃取DNA，以100%異丙醇沉澱且於1X Tris EDTA緩衝液中再溶解。接著DNA用於聚合酶鏈反應(PCR)以測定在K14角蛋白啟動子(CRE)下GC基因之存在(Enquist et al. (2007))。為測定鼠類葡萄糖腦苷脂酶基因(NEO)之新黴素抗性部位之破壞，係使用三種引子方法：GC WT Fwd 5'-TGTTCCCCAACACAATGCTCTTT-3'; Rev 5'-TCTGTGACTCTGATGCCACCTTG-3' 及 Neo Rev 5'-AAGACAGAATAAAACGCACGG GTG-3'，如先前於Cabrera-Salazar et al., *Experimental Neurology* 225: 436-444 (2010)中所述。

新生小鼠接受每日5毫克/公斤腹膜內注射奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯(下稱“GZ 161”)，其在出生後第4天以10 µl/公克體重開始。K14小鼠及野生型同窩出生者係在第10天(症狀發生前)人道地犧牲，且在第14天(人道終點)時評估糖鞘脂(GSL)含量。小鼠接受150毫克/公斤劑量之戊巴比妥(Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX)，且以冷的0.9% NaCl溶液穿心灌注。切開腦部且分割；一半球係用於GSL分析，且另一半則在多聚甲醛中固定96小時且用於組織學處理。

為測定是否有其他利益可經由出生前暴露至GZ 161，懷孕的K14小鼠亞群在最後5-7天懷孕期間接受GZ 161於食物中使用計算為提供20毫克/公斤/天之調配物。接受GZ 161之雌鼠在分娩後變更為標準飲食，且幼畜在P1開始接受每日IP注射劑量為5毫克/公斤之GZ 161 (每公克體重10 µl)。接受藥物或標準配方之一組出生為雌鼠之WT幼畜在出生後立即被犧牲，以測定

是否子宮內暴露於GZ 161可降低腦部GSL含量。

實例116

糖鞘脂定量

定量糖鞘脂分析係由如先前於Merrill et al., Methods 36: 207-224 (2005)中所述之液態層析及串聯式質譜(LC/MS/MS)進行。簡言之，以1.00毫升有機溶劑混合物(97%乙腈、2%甲醇、及1%乙酸，v/v)萃取10 μ l腦組織均質物(組織重量/水:100毫克/毫升)，且劇烈震盪10分鐘。萃取之鞘脂類(GluCer and GluSph)係經親水性液態層析(Atlantis HILIC column, Waters Corp.)直接分離，且由三段四極串聯式質譜(API 4000, Applied Biosystems/MDS SCIEX)分析且與鞘脂標準物(Matreya, LLC; Pleasant Gap, PA)比較。

實例117

重組人類葡萄糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase)之再調配物

重組人類葡萄糖腦苷脂酶(rhGC)如先前於Cabrera-Salazar et al. (2010)中所述再調配。簡言之，使用陽離子-交換劑(CM Sepharose)結合且將人類血清白蛋白(HSA)加入洗提物中做為穩定劑。ICV投與之調配物為2毫克/毫升rhGC於含有135 mM氯化鈉、5毫克/毫升HAS及0.01%聚山梨醇酯80之10 mM磷酸鈉緩衝液(pH 7.2)。

實例118

腦室內注射

神經病變性高歇氏病(nGD)被鑑定為K14之動物模型係被冷凍麻醉且接受2 μ l側腦室內(ICV)注射2毫克/毫升rhGC或如前述之媒劑(Cabrera-Salazar et al. (2010))。監測注射之幼畜之恢復及此程序後回歸至母

鼠。

實例119

組織病理學

經基因型確認，動物在第10天之年齡被人道犧牲。在此年齡，K14小鼠無症狀發生。小鼠接受腹膜內注射150毫克/公斤戊巴比妥鈉((Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX)且灌注經冷卻的0.9%氯化鈉之穿心灌注液。移除腦部且在4%多聚甲醛中後固定72小時。將組織轉移至PBS且以石蠟包埋。5微米厚之矢狀切面切開且如下述染色。膠質細胞增生(Gliosis)及巨噬細胞系細胞之存在藉由膠質細胞纖維酸性蛋白染色及CD68與F4/80泛-巨噬細胞標記之表現來評估，其使用Leica Bond Max Immunostainer system (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)進行。

GFAP染色：石蠟切片係置於蓋玻片上且使用Bond Polymer Refine IHC系統(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)處理，於不含血清蛋白質阻斷劑(Dako systems, Glostrup, Denmark)中阻斷10分鐘、以初代抗-GFAP抗體於Dako抗體稀釋液(Dako, Glostrup, Denmark)之1：1500稀釋液內培育30分鐘，且使用Bond Polymer Refine偵測套組(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)染色。

F4/80染色：石蠟切片係置於蓋玻片上且使用Bond Polymer Refine IHC系統(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)處理，於大鼠抗-小鼠F4/80抗體(eBioscience, San Diego, CA)或大鼠IgG2a (eBioscience, San Diego, CA)作為同型體對照組之1：2500稀釋液中培育30分鐘。玻片接著以兔子抗-大鼠第二抗體(Vector laboratories, Burlingame, CA)之1：250稀釋液培育，並使用Bond

Polymer Refine偵測套組(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)染色。

CD 68染色：石蠟切片係置於蓋玻片上且使用Bond Polymer Refine IHC系統(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)處理，於大鼠抗-小鼠CD68選植株FA-11抗體之(AbD Serotec, Oxford, UK)或大鼠IgG2a同型體對照組(AbD Serotec, Oxford, UK)之1：2500稀釋液中培育30分鐘。玻片接著以兔子抗-大鼠第二抗體(Vector laboratories, Burlingame, CA)之1：250稀釋液培育，並使用Bond Polymer Refine偵測套組(Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)染色。

對於個染色技術，暴露相符之數位影像係得自各實驗組之類似的腦部區域，其使用Aperio ScanScope XT系統(Aperio Technologies, Vista, CA)。染色之玻片以高解析度數位化且感興趣的六個區域在每個玻片上被強調，且經由組織型態學獨立分析。測定正向染色之區域及細胞核，且定量數據係以單因子變異分析、接著由Tukey's多重比較檢定使用Graph Pad Prism V 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA)而分析。群組平均值間差異值以 $p < 0.05$ 表示被認為顯著的。

實例119

存活性

如上述K14小鼠接受每日腹膜內注射GZ 161 (劑量為5毫克/公斤之體重)。動物之個別群在出生後第1、2及3天時亦接受ICV注射GC、接著每日IP注射GZ 161。達到斷奶年齡之動物接受GZ 161於特殊食物中(設計為提供60毫克/公斤/天之劑量)。每日監測所有動物之神經性併發症之發展。當達到人道終點(無法在置於側臥後10秒內恢復直立)時藉由注射150毫克/公斤戊巴

比妥鈉(Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX)而犧牲小鼠。此時間點被記錄為生命終點且使用Kaplan-Meier圖分析。

實例120

統計分析

顯示對應平均值及誤差線之數值代表平均值之標準偏差。族群之比較係以單因子變異分析、接著由Tukey's多重比較檢定分析。子宮內受質減少之比較係由非成對t檢定及Welch's校正而分析。Kaplan-Meier存活曲線係使用等同於Mantel-Haenszel檢定之log-等級檢定分析。所有統計分析係使用GraphPad Prism v4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA)進行。群組平均值間差異值以 $p < 0.05$ 表示被認為顯著的。

實例121

K14小鼠腦部中受質堆積

在評估藥物對腦部脂質影響前，吾人已比較K14小鼠腦部與野生型(WT)小鼠對照組中GluCer、GalCer及GluSph含量之時間依賴型變化。圖9 (A及B圖)顯示WT小鼠腦部中，在生命最初幾天中主要異構物為GluCer；出生後第14天(P14)主要的異構物為GalCer。此結果係與大鼠腦部中研究一致，其發現GluCer在生命第1週時以較高速率合成，且接著由P8開始GalCer增加合成(Brenkert et al., Brain Research 36: 183-193 (1972))。圖9，A圖亦顯示K14小鼠中，GluCer相對於WT小鼠係上升10倍，且此增加係在生命最初2週期間維持，直到約P14時小鼠死亡。

與神經病變性高歇氏病之先前小鼠模型(Liu et al., PNAS 95: 2503-2508 (1998))一致，圖9，C圖顯示相對於WT小鼠，在出生時K14小鼠

模型腦部中溶糖鞘脂GluSph係上升>20倍。此增加係在生命最初2週期間維持且在最終階段犧牲動物時甚至更高(圖9，C圖)。在K14小鼠之WT同窩出生者中，GluSph含量係低於偵測閥值(0.3 ng/mg之組織)。圖9，D圖顯示K14小鼠中這些上升之糖鞘脂及溶糖鞘脂似乎對腦部重量無影響(相對於WT小鼠)。由於GluSph已知的毒性，適合朝向在K14小鼠腦部中減少這些受質堆積之治療策略可預期具有對動物之疾病及壽命之病理性值有影響。

實例122

腹膜內投與GZ 161降低K14小鼠腦部中GluCer及GluSph含量

圖10顯示在人道終點(14-15天年齡)時相較於經媒劑處理之K14小鼠，每日腹膜內(IP)投與GZ 161降低GluCer及GluSph二者腦部含量>60%。經GZ 161治療之K14小鼠在此時間點無症狀。即使GZ 161投與顯著降低這些糖鞘脂之含量，然而圖10顯示其等維持上升7倍高於年齡相符的野生型小鼠；GluSph在由WT或雜合型同窩出生者分析之樣本中並未偵測到。作為全身性投與結果之腦部糖鞘脂減少係建議GZ 161可穿越腦部屏障且同時抑制其標靶酵素GCS。

實例123

腹膜內投與GZ 161減少通過K14小鼠腦部之小膠質細胞/巨噬細胞染色

小膠質系細胞可使用對抗原例如F4/80CD68之抗體於鼠類腦部中偵測到。F4/80為一種發現於分枝(靜止)的小膠質細胞及巨噬細胞上的跨膜糖蛋白，而CD68為一種以相對高含量表現於巨噬細胞及活化(反應)的小膠質細胞中之溶酶體蛋白質，且以較低含量存在於分枝小膠質細胞中。腦部中增加之F4/80及CD68染色可發生在單核細胞募集或小膠質細胞增生期間，且為

對受傷及發炎之正常反應。圖11定量及定性地顯示在第10天(P10)年齡時相較於野生型小鼠，K14小鼠腦部在多個部位(海馬迴，視丘，腦幹，小腦)中已增加CD68+細胞數目。CD68+細胞之最高濃度係見於視丘及腦幹中，其為兩個亦顯示第2型高歇氏病患中病理性之部位(Conradi et al., *Acta Neuropathologica* 65: 99-109(1984); Conradi et al., *Acta Neuropathologica* 82: 152-157 (1991); 及Wong et al., *Molecular Genetics and Metabolism* 82: 192-207 (2004))。圖11亦顯示全身性投與GZ 161減少所有這些部位中的CD68+細胞數目；治療亦減少嗅球及額葉皮質中CD68+細胞(未顯示數據)。與CD68組織病理學一致，圖12 在P10時相對於媒劑治療的K14小鼠增加之F4/80染色。每日IP注射GZ 161係減少視丘及腦幹中F4/80+細胞數目，但具有於其他腦部區域之邊際效應。與CD 68數據同時觀之，這些結果建議以GZ 161全身性治療K14小鼠會造成多個腦部區域中巨噬細胞/小膠質細胞數目減少。

實例124

腹膜內投與GZ 161降低K14小鼠許多腦部區域之膠質細胞增生

對於發炎及神經損傷或死亡反應星形膠質細胞會經歷肥大或增生，一種已知為星形膠質細胞增生(astrogliosis)。膠質細胞纖維酸性蛋白(GFAP)為一種中間絲蛋白質，其多數表現於活化(反應性)的星形膠質細胞中，且可因而用於監測星形膠質細胞增生。圖13係顯示在P10時在K14小鼠的一些腦部區域(海馬迴，視丘，腦幹，小腦)中相較於WT含量GFAP染色有增加，表示有反應性星形膠質細胞存在。圖13亦顯示以GZ 161全身性投與K14小鼠導致在P10時海馬迴及小腦中GFAP染色之減少；染色亦在嗅球及額葉皮質中減

少(未顯示數據)。因此，這些GFAP結果與上述巨噬細胞/小膠質細胞數據一致，證實K14小鼠可能有進行中的發炎過程，其可由全身性疼與GZ 161減弱至一程度。

實例125

腹膜內投與GZ 161增加K14小鼠之存活

若GZ 161治療對腦部糖鞘脂類及組織病理性之正面效應，吾人想瞭解是否這些效應是否被轉換成增進K14小鼠之存活。圖14證實經媒劑治療之K14小鼠具有中間值壽命15天，其與吾人在此小鼠模型中之先前發現一致(Cabrera-Salazar et al. (2010))。以GZ 161全身性(IP)治療K14小鼠會導致中間值壽命延長至18天($p < 0.0001$)，其與如上述藥物在腦部的分子及細胞效應一致。

在先前實驗中，已顯示新生(P1-P3)的K14小鼠腦室內注射GC可甚至進一步延長平均存活即至23天(Cabrera-Salazar et al. (2010))。由於GC及GZ 161均具有減少相同糖鞘脂含量之潛力，即GluCer (GC分解GluCer；GZ 161抑制其合成)，吾人亦想瞭解是否GZ 161與腦室內(ICV)投與GC之組合可提供優於個別藥劑所得之存活利益。圖14證實ICV GC (於P1,2,3)及每日IP Gz161之組合會導致平均存活26天，其顯著高於單獨GZ 161或ICV GC ($p = 0.0007$)。因此，全身性投與GZ 161似乎對ICV GC有加成性，且提供額外之存活利益。

實例126

產前投與GZ 161不會增加K14小鼠存活

由於K14小鼠腦部中GluSph含量被發現在P1時相較平均者升高至少

10倍，且其已發表GluSph在受到nGD影響的小鼠及人類腦部中即使在產前會升高(Orvisky et al., *Pediatric Research* 48: 233-237 (2000))，故研究存活優點是否可由以GZ 161在子宮內治療K14小鼠而獲得。圖15顯示以GZ 161控制而治療WT小鼠會導致新生小鼠(P0)中GluCer含量減少~5倍，其建議GZ 161可通過血液/胎盤屏障。

然而，給予K14GZ 161控制且接著以GZ 161治療獲得的幼畜並不會延長存活超過出生後單獨給予全身性GZ 161之小鼠(18天)(圖14及16)。這些數據因而與圖14中所述結果一致，且暗示雖然GZ 161可造成糖鞘脂及神經病理性減少，但目前治療療程不足以拯救CNS。這些結果與吾人使用腦室內注射重組人類葡萄糖腦苷脂酶(Cabrera-Salazar et al. (2010))之此模型中先前結果一致，且共同建議更強及持續減少糖鞘脂例如GluCer將在進一步增進存活上有必要。

這些數據在定量及定性上均顯示全身性(IP)投與GZ 161至新生K14小鼠中顯著地減少受質負載量、減緩疾病的病理性質且增加中間值壽命。當與ICV-傳遞的rhGC組合時，全身性投與GZ 161會造成壽命加成性增加，暗示這類組合在nGD病患中可較單獨單一療法更有效。若這些研究案是GZ 161可明顯通過BBB且抑制其標靶酵素(葡萄糖神經醯胺合成酶)，則可合理假設此分子也可用於治療由GluCer下游的受質聚積所造成之其他LSDs。

重要的為注意目前研究中，GZ 161係投與至K14小鼠中，其於其中GluCer及GluSph在發展中小鼠腦中以相較於WT小鼠相對高含量製造之時間範圍內(圖9)；Brenkert et al., 1972)。以GZ 161每日IP注射成功地於K14小鼠中減少、但非正常化GluCer及GluSph含量(圖10)。有許多證據跡象建議

GluSph及其他溶鞘脂例如半乳糖基鞘胺醇可藉由引發發炎媒介物產生而造成CNS病理性(Giri et al., *Journal of lipid research* 47: 1478-1492 (2006)及Gräler et al., *Molecular and Cell Biology of Lipids* 1582: 168-174 (2002))。GZ 161減少GluSph含量且同時造成巨噬細胞/小膠質細胞與星形膠質細胞染色(圖11-13)係與此假說一致。由於GluSph亦已知有神經毒性(Schueler et al., *Neurobiology of Disease* 14: 595-601 (2003); Orvisky et al., *Molecular Genetics and Metabolism* 76: 262-270 (2002); Sun et al., *Hum Mol Genet* 19: 1088-1097 (2010);及Pelled et al., *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23: 175-184 (2000))，GZ 161治療無法使GluSph含量正常化係與作為此模型中早其死亡的潛在導致者之GluSph一致。

組合而言，於此所示K14小鼠模型中臨床前結果建議投與GZ 161可減輕第2型及第3型高歇氏病患中疾病發展及神經症狀。然而，難以預測這類治療方式在出現症狀的第2型病患中之潛在利益，因為已知他們的腦部含有極高含量之屬於產前時期的GluSph (Goker-Alpan et al., *The Journal of Pediatrics* 143: 273-276 (2003))。第3型高歇氏病可適於治療，其由於GluSph腦部含量較低(Nilsson, *J Neurochem* 39: 709-718 (1982))，且無論是否為表現型連續(phenotypic continuum)之部分，此疾病發展較慢(Goker-Alpan et al. (2003))，且在某些情況中，病患可在神經病理表現型發生前經由突變分析而鑑定(Ida et al., *Human Genetics* 105: 120-126 (1999))。根據目前的結果，似乎需要早期、侵略性方法以治療這類病患。葡萄糖神經醯胺合成酶之小分子抑制劑可代表全面性方法的一力量。

實例127

以GZ 452、GZ 161及GZ 638S治療雄性及雌性法布裏病小鼠之SMT

法布裏病小鼠在~8個月大開始治療且以下列治療4個月：60毫克/公斤/天之GZ 452 (Fab 452@ 60mkd)，120毫克/公斤/天之GZ 452 (Fab 452 @120mkd)，20毫克/公斤/天之GZ 161 (Fab 161 @20mkd)，300毫克/公斤/天之GZ 638 (Fab 638 @300 mkd)。檢測來自12個月大的雄性及雌性法布裏病小鼠之腎臟組織中Gb3含量。如圖17中所示，相對於未經治療的對照組，GZ 161及GZ 452顯著地減少Gb3存在於腎臟組織中之量(Fab UNT 12mo)。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】 無

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

發明摘要

※ 申請案號：105121161 (由101109086分割)

※ 申請日：101/03/16

※IPC 分類：*C07D 453/02* (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

葡萄糖神經醯胺合成酶抑制劑

GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS

【中文】

本發明有關一種葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)抑制劑，用於治療代謝疾病，例如溶酶體貯積疾病，單獨或與酵素替代療法組合，且用於治療癌症。

【英文】

The invention relates to inhibitors of glucosylceramide synthase (GCS) useful for the treatment metabolic diseases, such as lysosomal storage diseases, either alone or in combination with enzyme replacement therapy, and for the treatment of cancer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

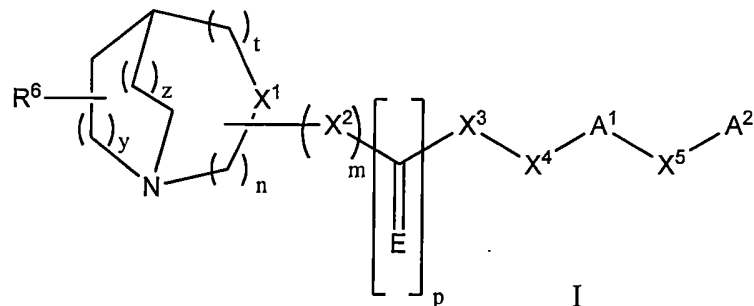
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1、一種有效量的化合物用於製備治療經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體之藥物，其中該化合物係如下列結構式所示：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

n 是 1、2 或 3；

m 是 0 或 1；

p 是 0 或 1；

t 是 0、1 或 2；

y 是 1 或 2；

z 是 0、1 或 2；

E 是 S、O、NH、NOH、NNO₂、NCN、NR、NOR 或 NSO₂R；

當 m 是 1，X¹ 是 CR¹，或當 m 是 0，X¹ 是 N；

X² 是 O、-NH、-CH₂-、SO₂、NH-SO₂、CH(C₁-C₆)烷基或-NR²；

X³ 是 O、-NH、-CH₂-、CO、-CH(C₁-C₆)烷基、SO₂NH、-CO-NH-或-NR³；

X⁴ 是 CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵或 CH₂-(C₁-C₆)烷基-CR⁴R⁵；

X⁵ 是直接鍵結、O、S、SO₂、CR⁴R⁵；(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烯基、(C₁-C₆)烯氧基；

R 是(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₉)雜芳基(C₁-C₆)烷基；

R^1 是 H、CN、 (C_1-C_6) 烷羰基或 (C_1-C_6) 烷基；

R^2 及 R^3 分別獨立地是 -H、選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基取代之 (C_1-C_6) 烷基：鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_6-C_{12}) 芳基、鹵基 (C_6-C_{12}) 芳基以及鹵基 (C_2-C_9) 雜芳基，或是選擇性地當 X^2 是 $-NR^2$ 及 X^3 是 $-NR^3$ 時， R^2 及 R^3 可以與其等附接之氮原子一起形成一非芳香性雜環，其選擇性地被一個或多個選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_6-C_{12}) 芳基、鹵基 (C_6-C_{12}) 芳基及鹵基 (C_2-C_9) 雜芳基之取代基所取代；

R^4 及 R^5 是獨立地選自氫、 (C_1-C_6) 烷基或與其等附接之碳原子一起形成螺 (C_3-C_{10}) 環烷基環或螺 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環；

R^6 是 -H、鹵素、-CN、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_6-C_{12}) 芳氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基；選擇性地被 1 到 4 個鹵基或 (C_1-C_6) 烷基所取代之 (C_1-C_6) 烷基；

A^1 是 (C_2-C_6) 炔基； (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯並 (C_2-C_9) 雜環烷基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1 至 3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、硝基、CN、-OH、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_1-C_6) 烷氧羰基以及 (C_1-C_6) 烷羰基；

A^2 是 H、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯並 (C_2-C_9) 雜環烷基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所

取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烷烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $O(C_3-C_6)$ 環烷基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、硝基、 CN 、 OH 、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷羰基、 (C_1-C_6) 鹵烷基；

條件是 $n + t + y + z$ 的總和係不大於 6；

條件是當 p 為 0 時； X^2 為 $NH-SO_2$ 且 X^3 為 NH ；

條件是當 n 為 1 時； t 為 0； y 為 1； z 為 1； X^2 為 NH ； E 為 O ； X^3 為 NH ； A^2 為 H 且 X^5 為直接鍵結； A^1 非為未取代苯基、鹵苯基或是異丙烯基苯基，

條件是當 n 為 1； t 為 0； y 為 1； z 為 1； X^2 為 O ； E 為 O ； X^3 為 NH ； A^1 為 (C_6-C_{12}) 芳基且 X^5 為直接鍵結； A^2 為 H 且 R^4 為 H ，則 R^5 非為環己基；以及

條件是當 n 為 1； t 為 0； y 為 1； z 為 1； X^2 為 NH ； E 為 O ； X^3 為 CH_2 ； R^4 及 R^5 皆為氫； A^2 為 H 且 X^5 為直接鍵結；則 A^1 非為未取代苯基。

2、如請求項 1 所述之用途，其中 n 為 1； t 為 0； y 為 1

且 z 為 1。

3、如請求項 1 所述之用途，其中 m 為 1； E 為 O ； X^2 為 O 且 X^3 為 NH 。

4、如請求項 1 所述之用途，其中 R^4 及 R^5 分別是甲基。

5、如請求項 1 所述之用途，其中 A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基或 (C_2-C_9) 雜芳基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1 至 3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、

硝基、CN、-OH、選擇性地被 1 至 3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷氧基；(C₁-C₆)烷氧羰基以及(C₁-C₆)烷羰基。

6、如請求項 1 所述之用途，其中 A² 是(C₆-C₁₂)芳基，其選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷基；(C₁-C₆)烷烯基、胺基、(C₁-C₆)烷胺基、(C₁-C₆)二烷胺基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆環烷基)、(C₃-C₆)環烷氧基、硝基、CN、OH、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷氧基；(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷羰基、(C₁-C₆)鹵烷基。

7、如請求項 1 所述之用途，其中

n 是 1、2 或 3；m 是 1；p 是 1；t 是 0、1 或 2；y 是 1；z 是 0、1 或 2；

E 是 O；X¹ 是 CR¹；X² 是 O；X³ 是-NH；X⁴ 是 CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵ 或 CH₂-(C₁-C₆)烷基-CR⁴R⁵；X⁵ 是直接鍵結、O 或 CR⁴R⁵；

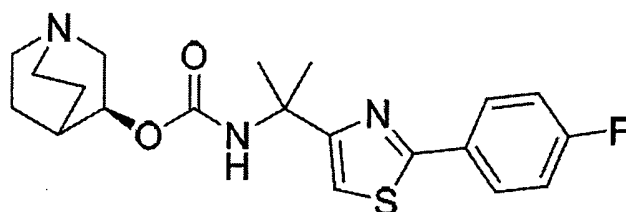
R¹ 是 H；R⁴ 及 R⁵ 各是甲基；R⁶ 是-H 或甲基；

A¹ 是(C₆-C₁₂)芳基或(C₂-C₉)雜芳基，其選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1 至 3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷基；(C₁-C₆)烯基、胺基、(C₁-C₆)烷胺基、(C₁-C₆)二烷胺基、(C₁-C₆)烷氧基、硝基、CN、-OH、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷氧基；(C₁-C₆)烷氧羰基以及(C₁-C₆)烷羰基；及

A² 是(C₆-C₁₂)芳基，其選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷基；(C₁-C₆)烷烯基、胺基、(C₁-C₆)烷胺基、(C₁-C₆)二烷

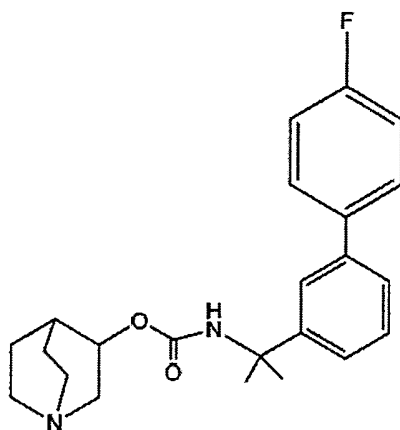
胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $O(C_3-C_6)$ 環烷基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、硝基、 CN 、 OH 、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷羰基、 (C_1-C_6) 鹵烷基。

8、如請求項 1 所述之用途，其由下列結構式代表：



或其藥學上可接受之鹽。

9、如請求項 1 所述之用途，其中該化合物由下列結構式代表：



或其藥學上可接受之鹽。

10、如請求項 1 至 9 中任一項所述之用途，其中該溶酶體貯積疾病係由糖鞘脂路徑之缺陷所致。

11、如請求項 10 所述之用途，其中該溶酶體貯積疾病係選自由高歇氏病(Gaucher)、法布裏病(Fabry)、 G_{M1} -神經節苷脂貯積病、 G_{M2} -活化蛋白(activator)缺乏、泰-歇克斯症(Tay-Sachs)及山德霍夫症(Sandhoff)組成之群組。

12、如請求項 11 所述之用途，其中該溶酶體貯積疾病係為法布裏病(Fabry)。

- 13、如請求項 11 所述之用途，其中該溶酶體貯積疾病係為高歇氏病第 2 或 3 型。
- 14、如請求項 1 至 9 中任一項所述之用途，該治療進一步包含投與該個體有效量之溶酶體酵素之步驟。
- 15、如請求項 14 所述之用途，其中該溶酶體酵素係選自由葡萄糖腦苷脂酶、 α -半乳糖苷酶 A、己糖胺酶 A、己糖胺酶 B 及 G_{M1} -神經節苷脂- β -半乳糖苷酶組成之群組。
- 16、如請求項 14 所述之用途，其中該溶酶體酵素係為 α -半乳糖苷酶 A。
- 17、如請求項 14 所述之用途，其中該溶酶體酵素係為葡萄糖腦苷脂酶。
- 18、如請求項 14 所述之用途，其中在治療之前，該個體具有增加含量之溶酶體受質。
- 19、如請求項 18 所述之用途，其中相較於經溶酶體或化合物單獨治療之個體，進行治療之該個體具有較低結合量之溶酶體受質於尿液及血漿中。
- 20、如請求項 19 所述之用途，其中該受質係選自由醯基鞘醇三己糖(globotriaosylceramide)和溶-醯基鞘醇三己糖、及其組合所組成之群組。
- 21、如請求項 1 至 9 中任一項所述有效量的化合物之用途，其係用於製備需要此治療之個體中治療葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)媒介之疾病或異常、或其中與 GCS 相關聯之疾病或異常之藥物。
- 22、如請求項 21 所述之用途，其中該疾病或異常係為癌症、代謝

性病或神經病性疾或選自動脈粥狀硬化、多囊性腎病和腎肥大之其中發生過量的糖脂合成的疾病。

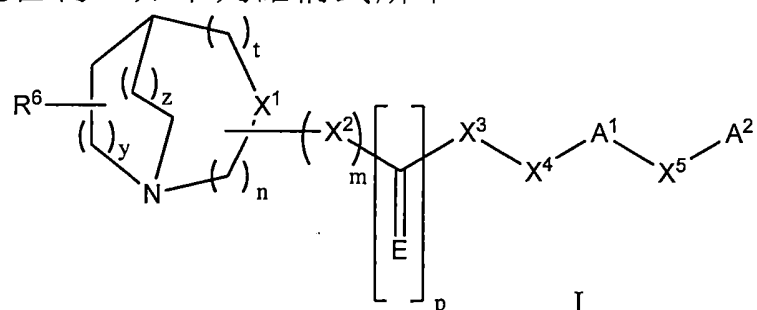
23、如請求項 22 所述之用途，其中該神經病變性疾病係為阿耳滋海默氏病 (Alzheimers disease) 或帕金森氏病 (Parkinsons disease)。

24、如請求項 1 至 9 項中任一項所定義之化合物之用途，其係用於製備降低經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體中葡萄糖神經醯胺合成酶(GCS)活性之藥物，其中該化合物係單獨或與酵素替代療法組合用於投與該個體。

25、如請求項 1 至 9 項中任一項所定義之化合物之用途，其係用於製備降低經診斷具有溶酶體貯積疾病的個體中 GCS-衍生物質貯積之藥物，其中該化合物係單獨或與酵素替代療法組合用於投與該個體。

26、一種用於細胞體外誘發減少細胞內葡萄糖神經醯胺合成酶之催化活性之方法，包含使細胞接觸有效量之如請求項 1 至 9 項中任一項所述之化合物。

27、一種化合物，如下列結構式所示：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

n 、 m 、 p 、 t 、 y 、 z 、 E 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6

及 A 係如請求項 1 中所定義者；

且其中 X^5 是直接鍵結、O、 SO_2 、 CR^4R^5 ；(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烯基、(C₁-C₆)烯氧基；

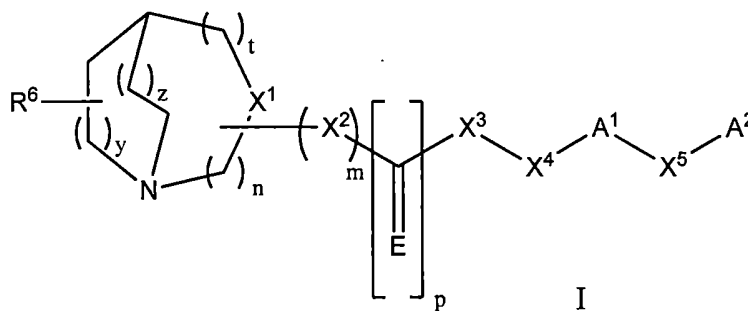
R^4 及 R^5 是 H；及

A^2 是(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯並(C₂-C₉)雜環烷基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷基；(C₁-C₆)烷烯基、胺基、(C₁-C₆)烷胺基、(C₁-C₆)二烷胺基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆環烷基)、(C₃-C₆)環烷氧基、硝基、CN、OH、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷氧基；(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷羰基、(C₁-C₆)鹵烷基；

條件是 $n + t + y + z$ 的總和係不大於 6；及

條件是當 p 為 0 時； X^2 為 $NH-SO_2$ 且 X^3 為 NH 。

28、一種化合物，如下列結構式所示：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

n 、 m 、 p 、 t 、 y 、 z 、 E 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 A 係如請求項 1 中所定義者；

且其中 R^4 及 R^5 之一者是 H，且另一者是(C₁-C₆)烷基；及

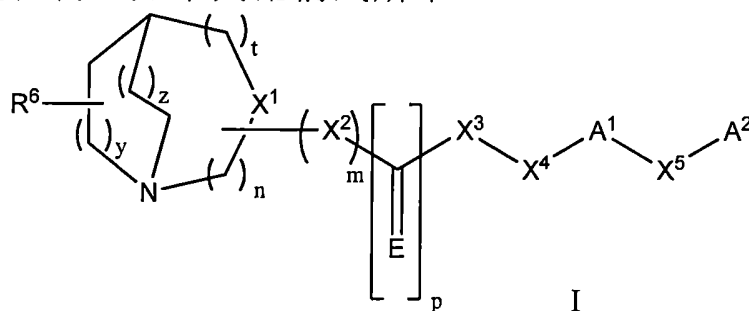
A^2 是(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或苯並(C₂-C₉)雜環烷基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所

取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烷烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $O(C_3-C_6)$ 環烷基)、 (C_3-C_6) 環烷氧基、硝基、 CN 、 OH 、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷羰基、 (C_1-C_6) 鹵烷基；

條件是 $n + t + y + z$ 的總和係不大於 6；及

條件是當 p 為 0 時； X^2 為 $NH-SO_2$ 且 X^3 為 NH 。

29、一種化合物，如下列結構式所示：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

n 、 m 、 p 、 t 、 y 、 z 、 E 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 及 A 係如請求項 1 中所定義者；

且其中 R^4 及 R^5 與其等附接之碳原子一起形成 (C_3-C_{10}) 環烷基環或 (C_3-C_{10}) 環烷氧基環；及

A^2 是 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_6-C_{12}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或苯並 (C_2-C_9) 雜環烷基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烷烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $O(C_3-C_6)$ 環烷基)、 (C_3-C_6) 環烷氧基、硝基、 CN 、 OH 、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷羰基、 (C_1-C_6) 鹵烷基；

條件是 $n + t + y + z$ 的總和係不大於 6；及

條件是當 p 為 0 時； X^2 為 $NH-SO_2$ 且 X^3 為 NH 。

30、如請求項 27 至 29 中任一項所述之化合物，其中 n 為 1； t 為 0； y 為 1

且 z 為 1。

31、如請求項 27 至 29 中任一項所述之化合物，其中 m 為 1 且 X^1 為 CR^1 。

32、如請求項 27 至 29 中任一項所述之化合物，其中 m 為 1； E 為 O ； X^2 為 O 且 X^3 為 NH 。

33、如請求項 27 至 29 中任一項所述之化合物，其中 A^1 是 (C_6-C_{12}) 芳基或 (C_2-C_9) 雜芳基，其選擇性地被一個或多個選自下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1 至 3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基； (C_1-C_6) 烯基、胺基、 (C_1-C_6) 烷胺基、 (C_1-C_6) 二烷胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、硝基、 CN 、 $-OH$ 、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷氧基； (C_1-C_6) 烷氧羰基以及 (C_1-C_6) 烷羰基。

34、如請求項 27 至 29 中任一項所述之化合物，其中 A^1 是 (C_2-C_9) 雜芳基。

35、如請求項 34 項所述化合物，其中 A^1 是噻吩、噻唑、異噻唑、呋喃、噁唑、異噁唑、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、嘧啶、嗒咩、吡啶、苯並噻唑、苯並異噻唑、苯並吡唑、苯並咪唑、苯並呋喃、苯並噁唑或苯並異噁唑。

36、如請求項 27 至 29 中任一項所述化合物，其中 A^2 是 (C_6-C_{12}) 芳基，其選擇性地被一個或多個選自由下列組成群組之取代基所取代：鹵基、選擇性地被 1~3 個鹵基所取代之 (C_1-C_6) 烷基；

(C₁-C₆)烷基基、胺基、(C₁-C₆)烷胺基、(C₁-C₆)二烷胺基、(C₁-C₆)烷氧基、O(C₃-C₆環烷基)、(C₃-C₆)環烷氧基、硝基、CN、OH、選擇性被 1~3 個鹵基所取代之(C₁-C₆)烷氧基；(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷羰基、(C₁-C₆)鹵烷基。

37、一種醫藥組成物，其包含如請求項 27 至 36 中任一項之化合物及至少一種藥學上可接受之載劑。

圖式

1/20

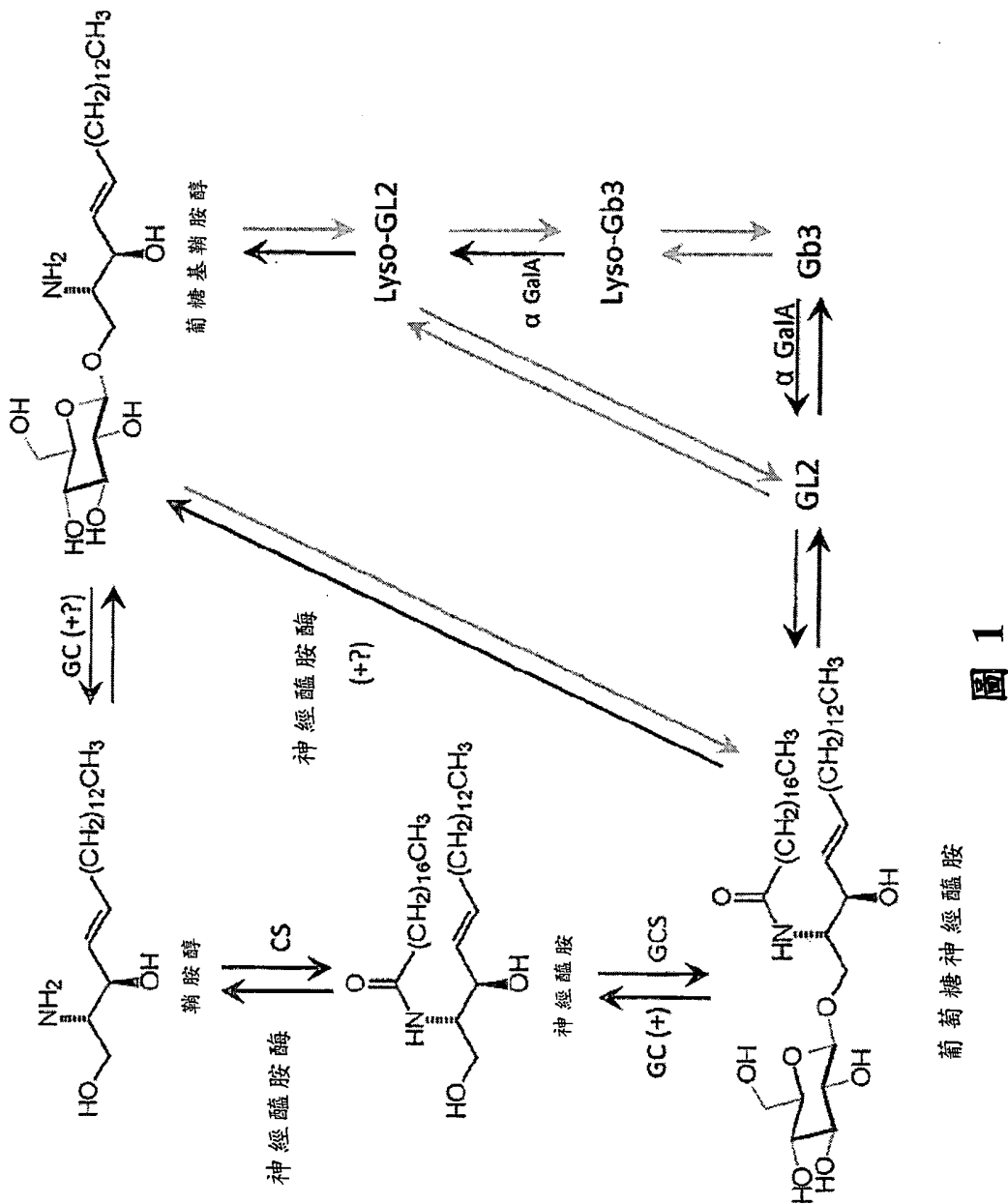


圖 1

葡萄糖神經醯胺

(S)-奎寧-3-基(2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙-2-基)胺甲酸酯之化學結構

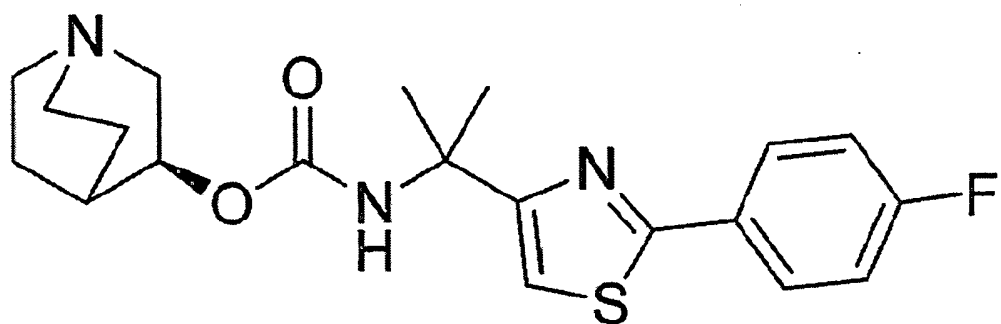


圖 2A

奎寧-3-基(2-(4'-氟-[1,1'-聯苯基]-3-基)丙-2-基)胺甲酸酯之化學結構

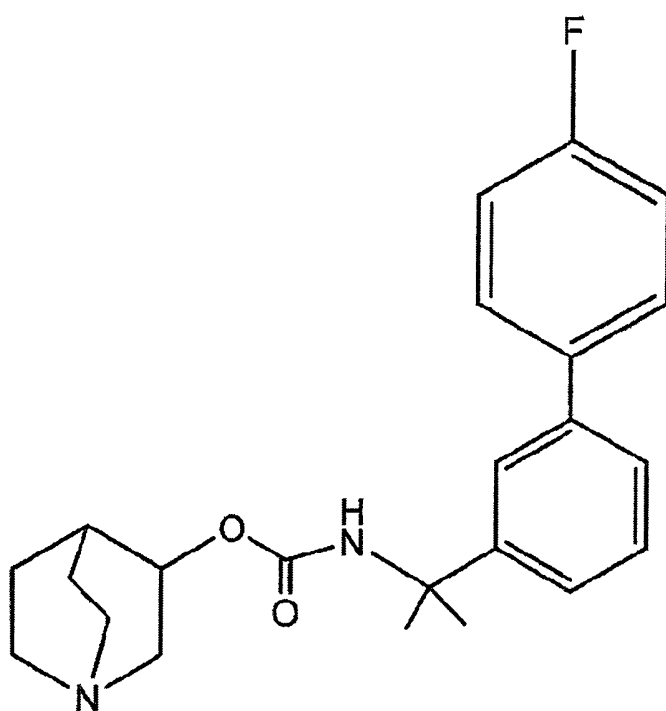


圖 2B

不同年齡的法布裏病小鼠中長期 SRT

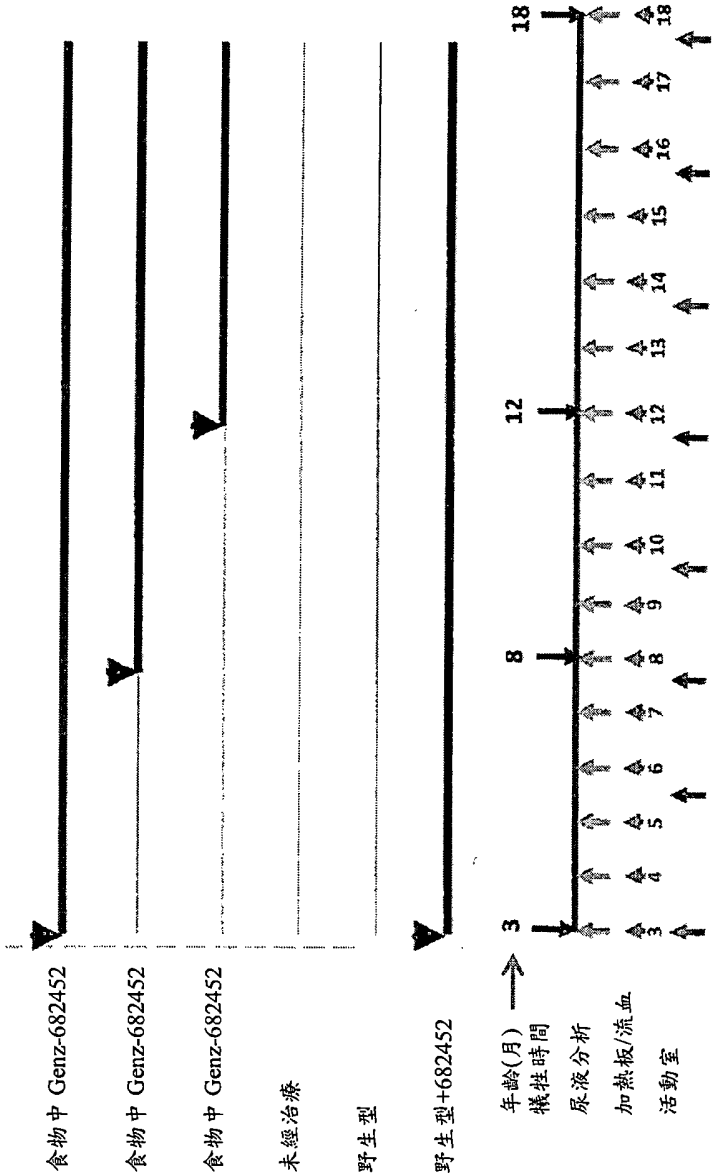


圖 4A

法布裏病小鼠中 ERT ± SRT 時程

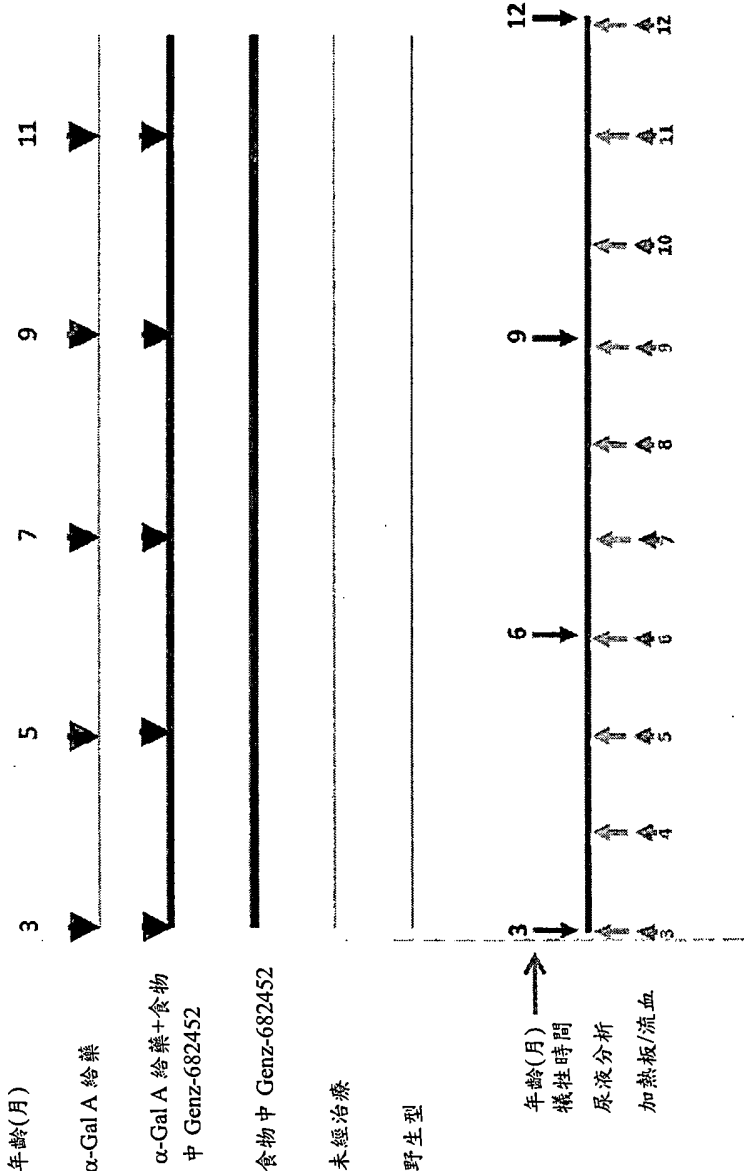


圖 6A

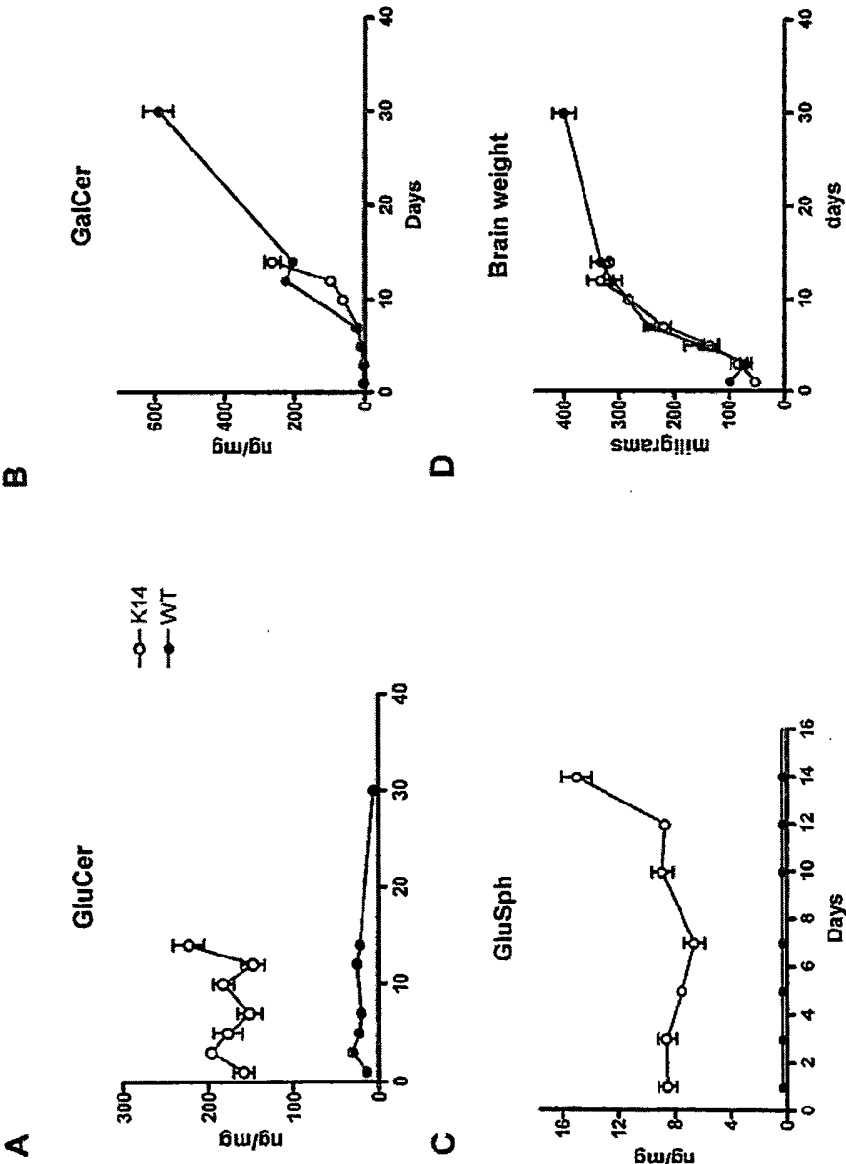


圖 9

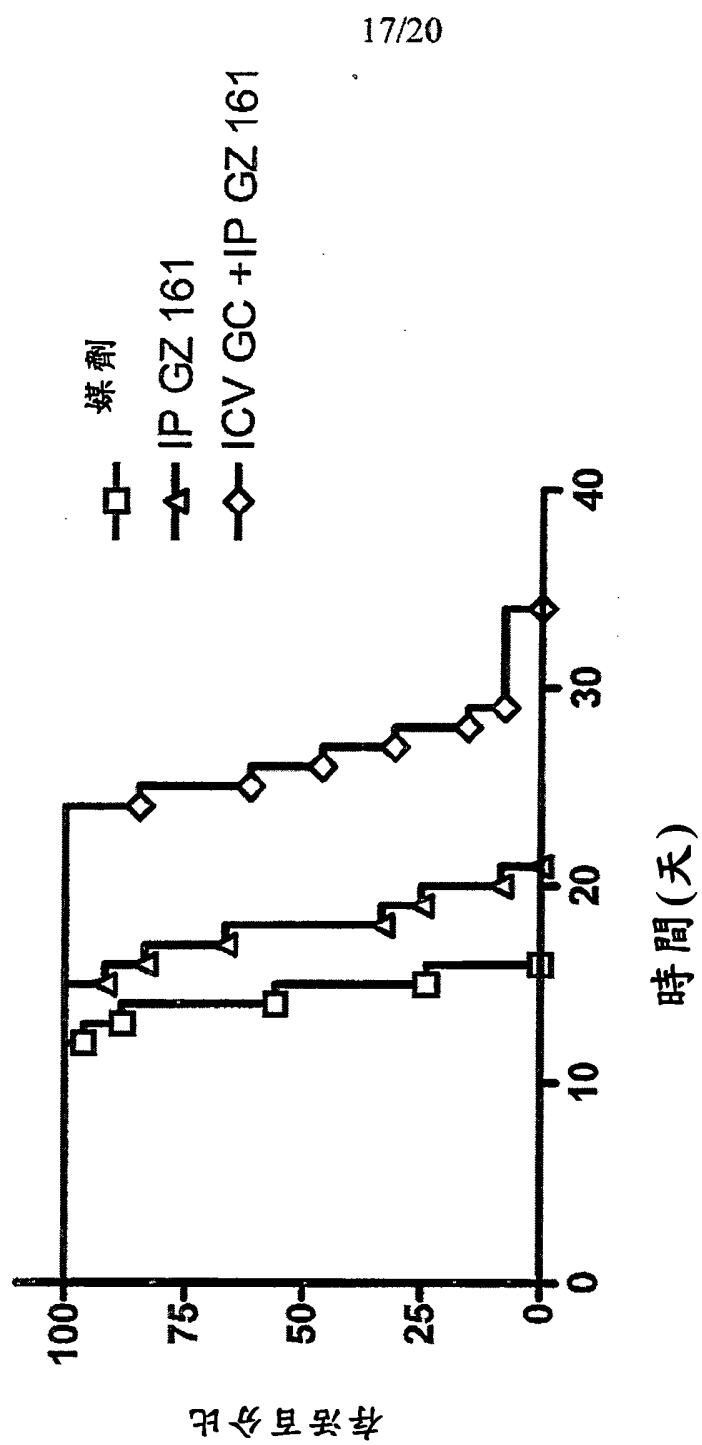


圖 14

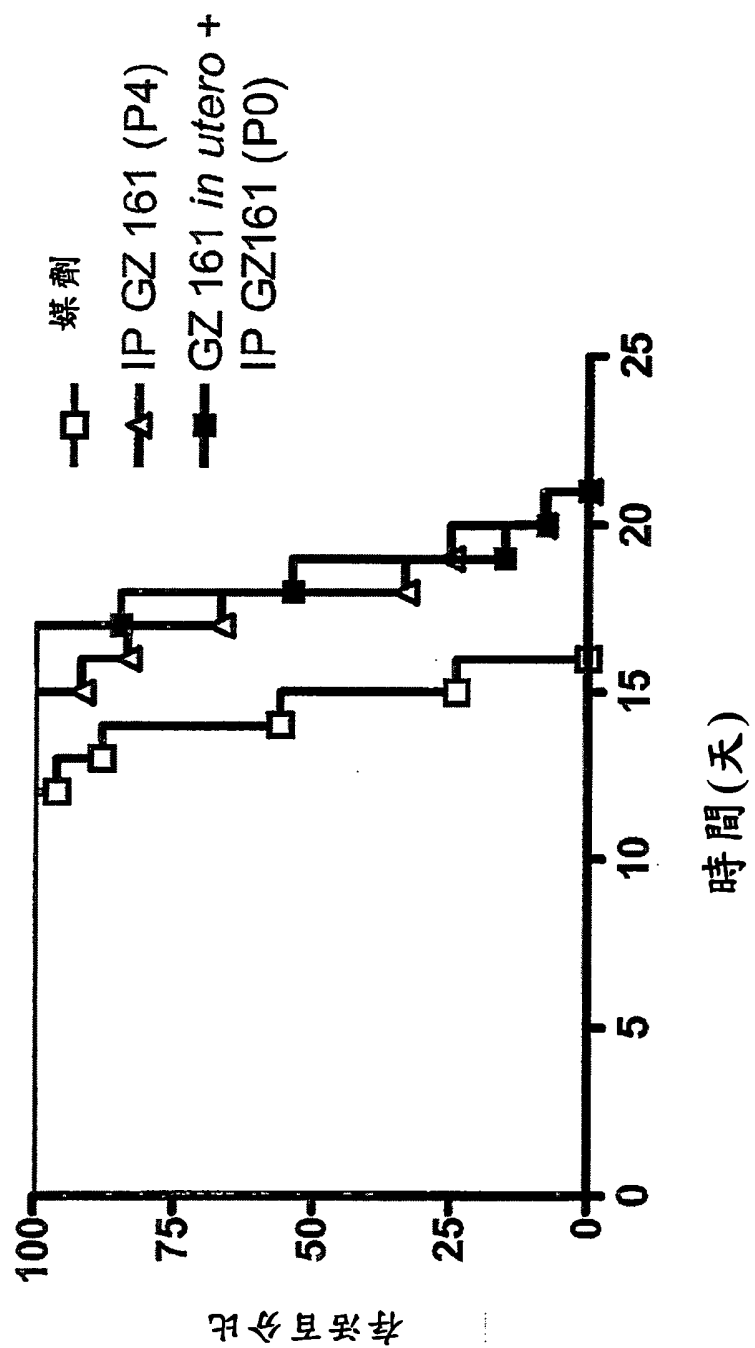


圖 16

