(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201242956 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：100136019 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 10 月 05 日

(51)Int. Cl.： ***C07D267/10 (2006.01)*** ***C07D413/04 (2006.01)***
C07D413/06 (2006.01) ***C07D413/12 (2006.01)***
C07D413/14 (2006.01) ***C07D417/04 (2006.01)***
C07D417/06 (2006.01) ***C07D417/12 (2006.01)***
C07D417/14 (2006.01) ***C07D471/04 (2006.01)***
C07D487/04 (2006.01) ***A61K31/553 (2006.01)***
A61P13/06 (2006.01) *A61P15/12 (2006.01)*
A61P25/22 (2006.01) *A61P25/24 (2006.01)*

(30)優先權：2010/10/07 日本 2010-227864
2011/08/10 日本 2011-175336

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：石地雄二 ISHICHI, YUJI (JP) ；山田昌美 YAMADA, MASAMI (JP) ；龜井琢 KAMEI, TAKU (JP) ；藤森郁男 FUJIMORI, IKUO (JP) ；中田善久 NAKADA, YOSHIHISA (JP) ；湯川智也 YUKAWA, TOMOYA (JP) ；坂內信貴 SAKAUCHI, NOBUKI (JP) ；大場雄介 OHBA, YUSUKE (JP) ；塚本徹哉 TSUKAMOTO, TETSUYA (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 759 頁

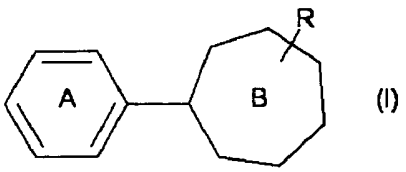
(54)名稱

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS

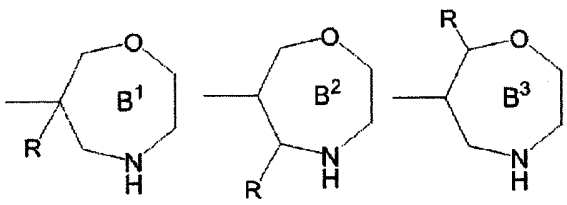
(57)摘要

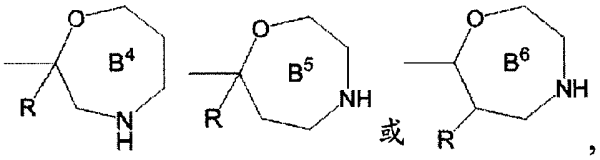
本發明提供一種具有單胺再吸收抑制活性之化合物或其鹽，該化合物係由式(I)代表



(I)

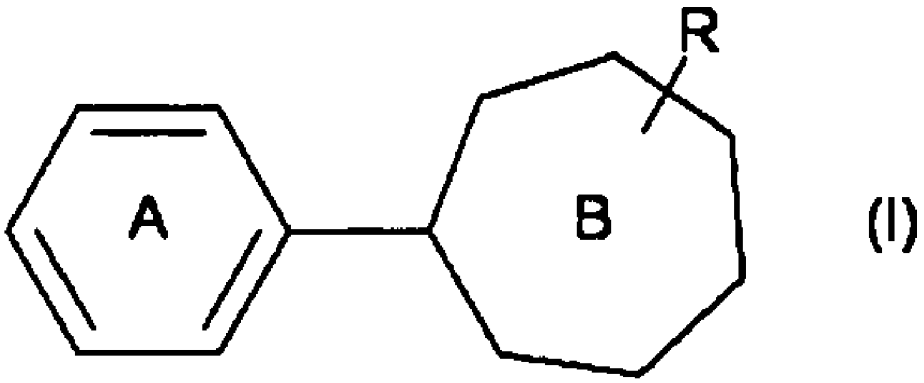
其中 A 環為可視需要經取代之 6-員芳香環，B 環為





，

A 環上之取代基可視需要與 A 環共同鍵結形成可視需要經取代之 9-或 10-員芳香系稠合環，且其他代號係如本說明書中之定義。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201242956 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：100136019 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 10 月 05 日

(51)Int. Cl.： ***C07D267/10 (2006.01)*** ***C07D413/04 (2006.01)***
C07D413/06 (2006.01) ***C07D413/12 (2006.01)***
C07D413/14 (2006.01) ***C07D417/04 (2006.01)***
C07D417/06 (2006.01) ***C07D417/12 (2006.01)***
C07D417/14 (2006.01) ***C07D471/04 (2006.01)***
C07D487/04 (2006.01) ***A61K31/553 (2006.01)***
A61P13/06 (2006.01) *A61P15/12 (2006.01)*
A61P25/22 (2006.01) *A61P25/24 (2006.01)*

(30)優先權：2010/10/07 日本 2010-227864
2011/08/10 日本 2011-175336

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：石地雄二 ISHICHI, YUJI (JP) ；山田昌美 YAMADA, MASAMI (JP) ；龜井琢 KAMEI, TAKU (JP) ；藤森郁男 FUJIMORI, IKUO (JP) ；中田善久 NAKADA, YOSHIHISA (JP) ；湯川智也 YUKAWA, TOMOYA (JP) ；坂內信貴 SAKAUCHI, NOBUKI (JP) ；大場雄介 OHBA, YUSUKE (JP) ；塚本徹哉 TSUKAMOTO, TETSUYA (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 759 頁

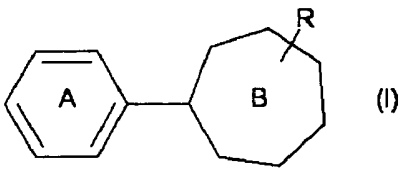
(54)名稱

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS

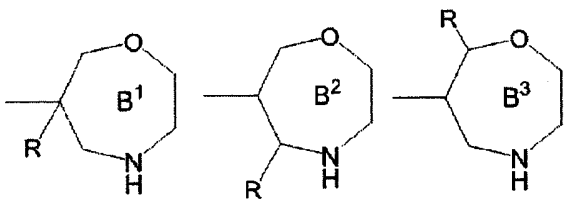
(57)摘要

本發明提供一種具有單胺再吸收抑制活性之化合物或其鹽，該化合物係由式(I)代表



(I)

其中 A 環為可視需要經取代之 6-員芳香環，B 環為



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種雜環化合物，其具有優異之單胺再吸收抑制活性，且適用為抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁、混合型尿失禁，等等之預防或治療藥劑。

【先前技術】

血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)與多巴胺(DA)係普遍存在於腦中之單胺神經遞質，且具有各種不同功能，如：經由其受體之神經傳遞作用，等等。此等單胺係由神經末端釋放，且經由其各自之轉運子(血清素轉運子：SERT、正腎上腺素轉運子：NET與多巴胺轉運子：DAT)被神經間隙(nerve gap)快速吸收，而終止神經傳遞作用。已知展現單胺再吸收抑制活性之化合物對包括心理神經性疾病，如：抑鬱症，等等各種不同疾病有效，且普遍作為醫療藥物使用。可抑制血清素、正腎上腺素與多巴胺三種再吸收之化合物稱為三重再吸收抑制劑，且預期可成為心理神經性疾病，等等之醫療藥物。

抑鬱症之醫療藥物可使用由益伊神(imipramine)代表之三環抗抑鬱劑(TCA)、由氟西汀(fluoxetine)代表之選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、由文拉法辛(venlafaxine)代表之選擇性血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、正腎上腺-多巴胺再吸收抑制劑(如：丁胺苯丙酮(bupropion)，等等)、單胺氧化酶抑制劑，等等。然而，其等需要數週後

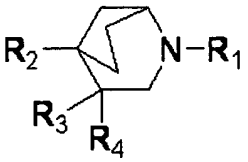
才能表現效力，而且在有效性、改善之速率、副作用，等等並非完全高度有效(參見非專利案文獻 1、2)。

此外，TCA、SSRI 與 SNRI 已被報導適用於改善心理神經性疾病之症狀，如：抑鬱症，及焦慮症、注意力缺乏過動障礙，等等，與神經退化性疾病，如：阿茲海默氏症，等等；糖尿病性疼痛、肌肉纖維變性，等等之疼痛治療；或作為消化道疾病，如：腸躁症，等等之醫療藥物。

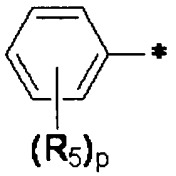
此外，已有報導單胺再吸收抑制劑亦為下泌尿道疾病之有效醫療藥物，如：膀胱過動症、應力性尿失禁，等等，特別是應力性尿失禁。應力性尿失禁為一種特徵在於當因為咳嗽、打噴嚏或輕度運動造成腹部壓力暫時上升以致內臟壓力上升造成漏尿之疾病。此疾病經常出現在女性，且認為因生產及老化以致骨盆底肌肉衰弱及因尿道阻張力下降所造成(參見非專利案文獻 3)。另一方面，已知當腹部壓力暫時上升以致內臟壓力上升時，會出現制尿反射機轉，骨盆底肌肉與尿道括約肌會經由一系列神經反射主動收縮，來維持制尿(參見非專利案文獻 4-7)。近年來，已知血清素與正腎上腺(其係單胺神經遞質)涉及制尿反射(參見非專利案文獻 6-8)。此外，已知度洛西汀(Duloxetine)(其係血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑)、瑞波西汀(Esreboxetine)(其係正腎上腺素再吸收抑制劑)，等等可用於應力性尿失禁以提供預防及治療效力，因為其可抑制一種或兩種轉運子並強化神經傳遞作用(參見非專利案文獻 9-11)。

專利案文獻 1(WO2009/056520)說明具有單胺再吸收

抑制作用且適用為抗抑鬱劑之氮雜雙環[3.2.1]辛烷衍生物，其係如下式代表之化合物：

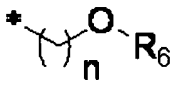


其中 R_2 為



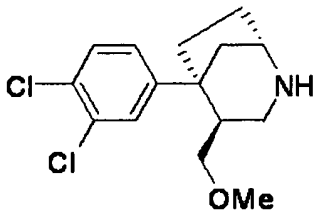
，

R_3 為

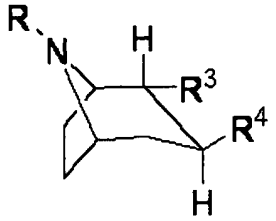


，且

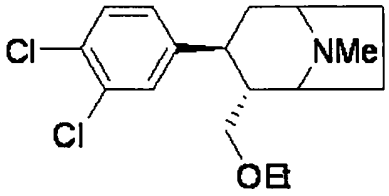
其他代號均如專利案文獻 1 中之定義，與下列化合物：



專利案文獻 2(WO97/30997)說明具有單胺再吸收抑制作用且適用為肥胖症與巴金森氏症之醫療藥物之莨菪烷衍生物，其係如下式代表之化合物：

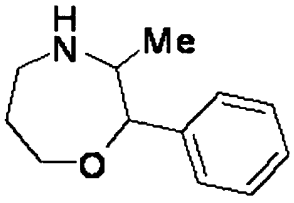


其中各代號均如專利案文獻 2 之定義，與下列化合物：



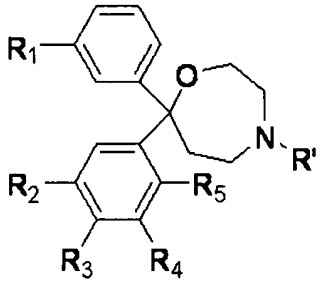
。

專利案文獻 3(US3018222)說明適用為中樞神經系統刺激劑或厭食劑之氧氮呼衍生物，其係下列化合物：

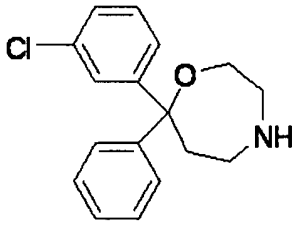


。

專利案文獻 4(US4010166)說明適用為抗抑鬱劑之 1,4-氧氮呼衍生物，其係如下式代表之化合物：

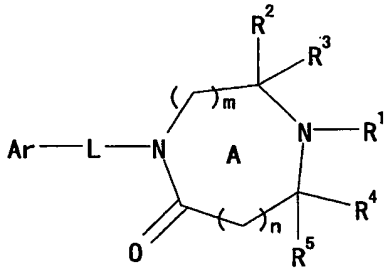


其中各代號均如專利案文獻 4 中之定義，與下列化合物：



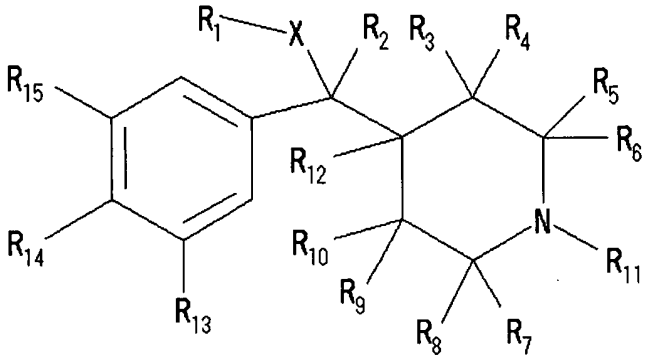
。

專利案文獻 5(WO2009/119528)說明具有單胺再吸收抑制作用且適用為抗抑鬱劑之高碳哌啉酮衍生物，其係如下式代表之化合物：



其中各代號均如專利案文獻 5 中之定義。

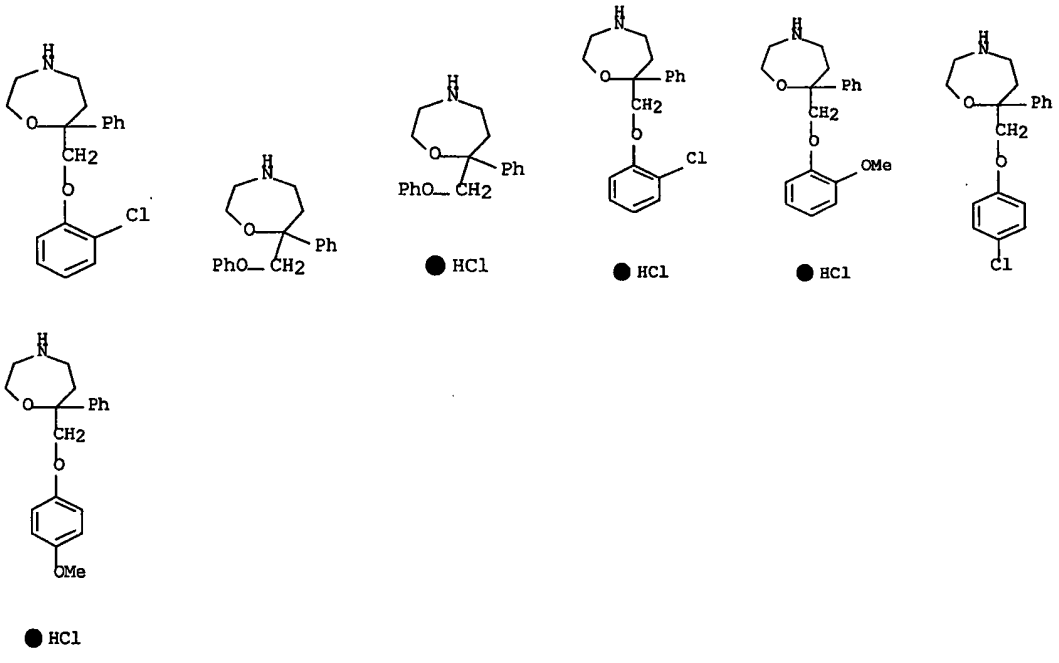
專利案文獻 6(WO2010/016554)說明具有單胺再吸收抑制作用之哌啶衍生物，其係如下式代表之化合物：



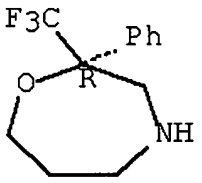
(I)

其中各代號均如專利案文獻 6 中之定義。

此外，專利案文獻 7(EP109622A1)說明下列化合物為氧氮呼化合物：

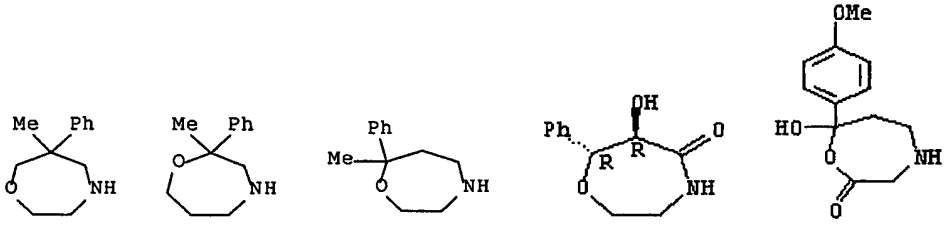


此外，非專利案文獻 12 說明下列化合物為氧氮呼化合物：



。

已知下列化合物為氧氮呼化合物：



[文獻列表]

[專利案文獻]

專利案文獻 1：WO2009/056520

專利案文獻 2：WO97/30997

專利案文獻 3：US3018222

專利案文獻 4：US4010166

專利案文獻 5：WO2009/119528

專利案文獻 6：WO2010/016554

專利案文獻 7：EP109622A1

[非專利案文獻]

非專利案文獻 1：Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, vol. 42, p.13-26

非專利案文獻 2：The Annals of Pharmacotherapy, 2002, vol. 36, No. 10, p.1577-1589

非專利案文獻 3：The Journal of Family Practice, 1982, vol. 14, p.935-936

非專利案文獻 4：American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2003, vol. 285, p.R356-R365

非專利案文獻 5：American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2004, vol. 287, p.F434-F441

非專利案文獻 6：American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007, vol. 293, p.F920-F926

非專利案文獻 7：International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2004, vol. 86, p.S38-S52

非專利案文獻 8：American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2007, vol. 292, p.F639-F646

非專利案文獻 9：BJU International, 2004, vol. 93, p.311-318

非專利案文獻 10：BJU International, 2008, vol. 102, p.214-218

非專利案文獻 11：Annual Meeting of American Urological Association, 2008, Abst 1667

非專利案文獻 12：European Journal of Organic Chemistry, 2009, No. 22, p.3726-3731

【發明內容】

本發明所解決之問題

現況需要發展一種具有單胺(血清素、正腎上腺、多巴

胺，等等)再吸收抑制活性之化合物，其可作為抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁、混合型尿失禁，等等之預防或醫療藥物，且在效力、作用持續性、專一性、低毒性等方面具有優異之性質。

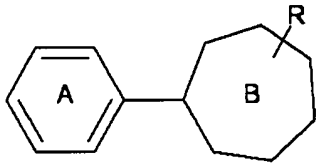
本發明目的在於提供一種具有不同於已知化合物(包括上述化合物)之結構且具有單胺再吸收抑制活性等之化合物，及一種針對抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁、混合型尿失禁，等等之新穎預防或醫療藥物。

解決問題之方法

本發明者已深入探討，試圖解決上述問題，並發現一種如下式(I)代表之化合物具有優異之單胺(血清素、正腎上腺、多巴胺，等等)再吸收抑制活性，而完成了本發明。

因此，本發明係有關：

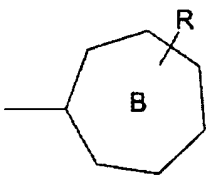
[1]如下式代表之化合物(I)或其鹽：



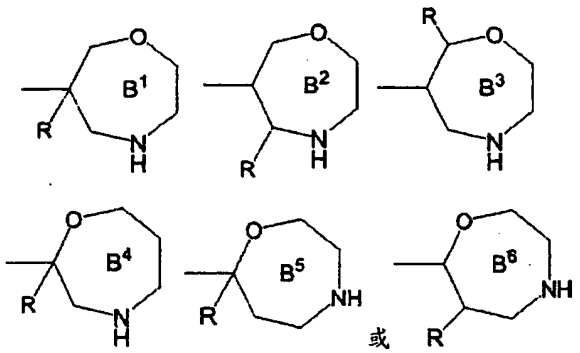
(I)

其中

A環為可視需要經取代之6-員芳香環，且如下式代表之基團



為

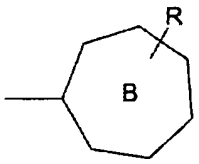


其中 B^1 - B^6 環可視需要進一步經取代，但其限制條件為構成 B^1 - B^6 環之氮原子上所鍵結之氫原子未經取代，且 R 為羥基、氰基、可視需要經取代之羧基、可視需要經取代之胺基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基-羰基、可視需要經取代之胺甲醯基、可視需要經取代之 C_{6-12} 芳氧基、可視需要經取代之芳香系雜環基-氧基、可視需要經取代之芳香系雜環基或可視需要經取代之非芳香系雜環基，

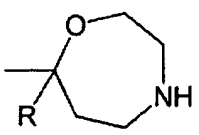
其中 A 環上取代基可視需要與 A 環共同鍵結形成可視需要經取代之 9-或 10-員芳香系稠合環，

但其限制條件為不包括以下化合物：

(1)其中式(I)部份結構：



為



，

A 環為苯環，且

R 為 R^x-CH_2-(R^x 為可視需要經選自鹵原子與甲氧基之取代

基(群)取代之苯氧基)之化合物，

(2) 2-甲基-2-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(3) 6-甲基-6-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(4)(2R)-2-苯基-2-(三氟甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

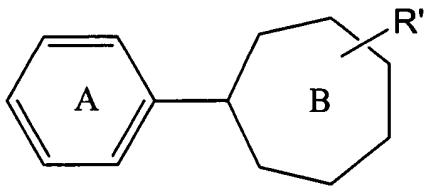
(5) 7-甲基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(6)(6R,7R)-6-羥基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-酮，與

(7) 7-羥基-7-(4-甲氧基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-酮，

或其鹽，

[2]如下式(I')代表之化合物或其鹽：

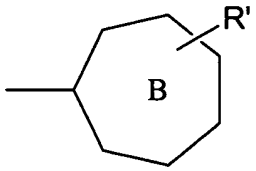


(I')

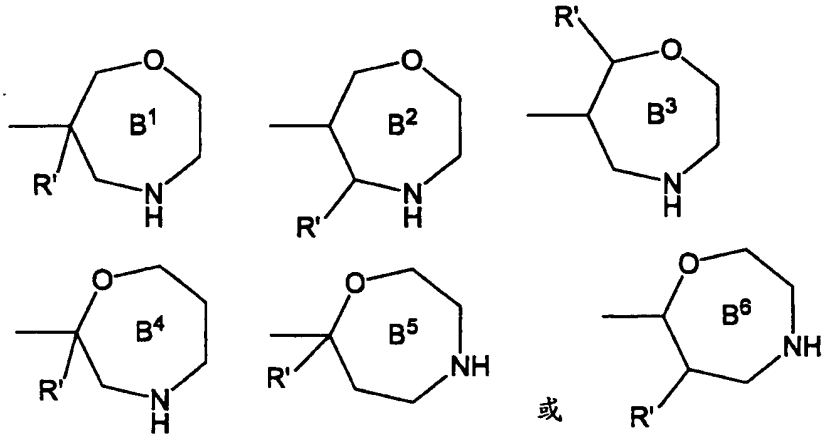
其中

A環為可視需要經取代之6-員芳香環，且

如下式代表之基團



為

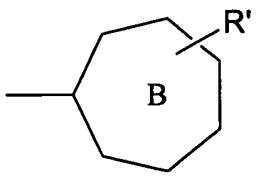


其中 B^1 - B^6 環可視需要進一步經取代，但其限制條件為構成 B^1 - B^6 環之氮原子上所鍵結之氫原子未經取代，且 R' 為羥基、氰基、可視需要經取代之羧基、可視需要經取代之胺基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基或可視需要經取代之胺甲醯基，

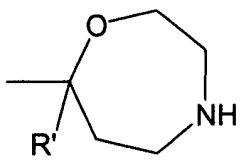
其中 A 環上取代基可視需要與 A 環共同鍵結形成可視需要經取代之 9-或 10-員芳香系稠合環，

但其限制條件為不包括下列化合物

(1)其中式(I)部份結構式：



為



，

A 環為苯環，且

R'為 R^x-CH_2-(R^x 為可視需要經選自鹵原子與甲氧基之取代

基(群)取代之苯氧基)之化合物

(2) 2-甲基-2-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(3) 6-甲基-6-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(4)(2R)-2-苯基-2-(三氟甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(5) 7-甲基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(6) (6R,7R)-6-羥基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-酮，與

(7) 7-羥基-7-(4-甲氧基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-酮，

[3]如第[2]項之化合物或其鹽，其中 A 環為可視需要經取代之苯環，

[4]如第[2]或[3]項之化合物或其鹽，其中 R'為

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(2) 胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a)羥基，

(b)單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

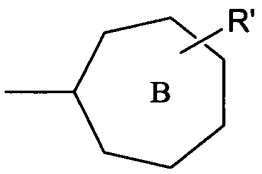
(c)胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基，

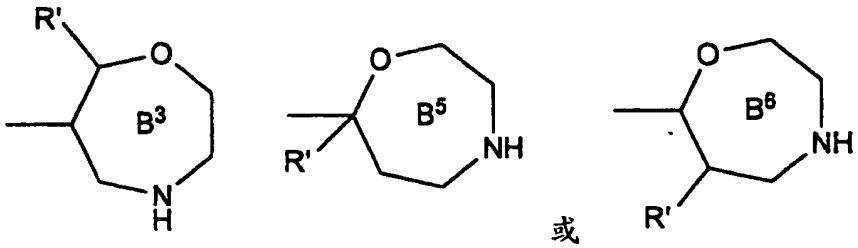
(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基，

[5]如第[2]至[4]項中任一項之化合物或其鹽，其中如下式代表之基團

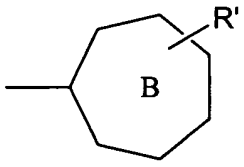


為

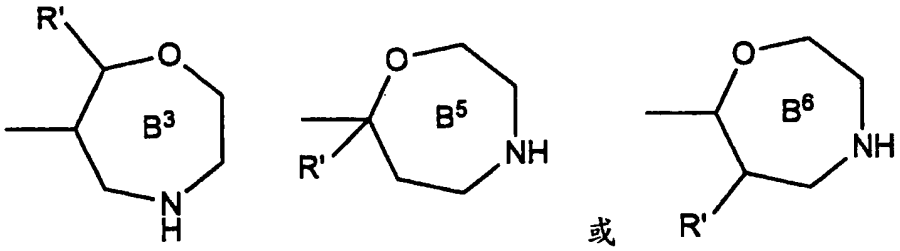


其中各代號係如第[2]項中之定義，

[6] 如第[2]項之化合物或其鹽，其中 A 環為經選自氟原子與氯原子之 2 個取代基取代之苯環，且如下式代表之基團



為



其中

R’ 為

(1)單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(2)胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取

代：

(a)羥基，

(b)單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(c)胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基，

且其他代號係如第[2]項中之定義，

[7] N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺，或其鹽，

[8] N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺，或其鹽，

[9] N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_3$)甲基氧]乙醯胺，或其鹽，

[10] 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸，或其鹽，

[11](1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇，或其鹽，

[12] [(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇，或其鹽，

[13]一種醫藥，其包含如第[1]或[2]項之化合物或其鹽，

[14]如第[13]項之醫藥，其為單胺再吸收抑制劑，

[15]如第[13]項之醫藥，其為抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之預防或醫療藥物，

[16]一種預防或治療哺乳動物之抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之如第[1]或[2]項之化合物或其鹽，

[17]一種如第[1]或[2]項之化合物或其鹽之用途，係用於製造抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之預防或醫療藥物，

[18]如第[1]或[2]項之化合物或其鹽，其係用於預防或治療抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁，等等。

本發明之效果

由於本發明化合物具有優異之單胺(血清素、正腎上腺、多巴胺，等等)再吸收抑制活性，因此適用為例如：抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁及混合型尿失禁，等等之預防或醫療藥物。

【實施方式】

(本發明之詳細說明)

下文將詳細說明本發明。

本說明書中，“鹵原子”實例包括氟原子、氯原子、溴原子與碘原子。

本說明書中，“C_{1-6}烷基”與取代基中“C_{1-6}烷基”之實例

包括直鏈或分支鏈之 C_{1-6} 烷基，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、1-甲基丙基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1,2-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1,2,2-三甲基丙基等。

本說明書中，“C_{1-6} 烷氧基”與取代基中“C_{1-6} 烷氧基”之實例包括直鏈或分支鏈之 C_{1-6} 烷氧基、例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、1-甲基丙氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、1,2-二甲基丙氧基、己氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,2,2-三甲基丙氧基等。

本說明書中，“C_{3-6} 環烷基”與取代基中“C_{3-6} 環烷基”之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

本說明書中，“C_{3-6} 環烷基氧基”之實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

本說明書中，“C_{6-12} 芳基”與取代基中“C_{6-12} 芳基”之實例包括苯基、萘基(1-萘基、2-萘基)等。

本說明書中，“C_{7-12} 芳烷基”與取代基中“C_{7-12} 芳烷基”之實例包括苯甲基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

本說明書中，“芳香系雜環基”與取代基中“芳香系雜環基-”之實例包括 4-至 7-員(較佳為 5-或 6-員)單環狀芳香系雜環基(其中除了包含碳原子作為環組成原子外，尚包含 1

至4個選自氧原子、硫原子(該硫原子可視需要經氧化)與氮原子之雜原子)，與縮合之芳香系雜環基。縮合之芳香系雜環基實例包括其中由此等4-至7-員單環狀芳香系雜環基與1或2個選自包含1或2個氮原子之5-或6-員芳香系雜環(例如：吡咯、咪唑、吡唑、吡咔、吡啶、嘧啶)、包含一個硫原子之5-員芳香系雜環(例如：噻吩)及苯環等縮合之基團等。

“芳香系雜環基”與取代基中“芳香系雜環基-”之較佳實例包括單環狀芳香系雜環基，如：呋喃基(例如：2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如：2-噻吩基、3-噻吩基)、吡啶基(例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如：2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、嗒咔基(例如：3-嗒咔基、4-嗒咔基)、吡咔基(例如：2-吡咔基)、吡咯基(例如：2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如：1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如：1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、噻唑基(例如：2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、異噻唑基(例如：3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)、噁唑基(例如：2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、異噁唑基(例如：3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基)、噁二唑基(例如：1,2,5-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基)、噻二唑基(例如：1,2,3-噻二唑-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基)、三唑基(例如：1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基)、四唑基(例如：四唑-1-基、四唑-5-基)、三咔基(例如：1,2,4-三咔-3-

基、1,2,4-三吩-5-基、1,2,4-三吩-6-基)等；縮合之芳香系雜環基，如：喹啉基(例如：2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、6-喹啉基)、異喹啉基(例如：3-異喹啉基)、喹唑基(例如：2-喹唑基、4-喹唑基)、喹噁基(例如：2-喹噁基、6-喹噁基)、苯并呋喃基(例如：2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基)、苯并噻吩基(例如：2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基)、苯并噁唑基(例如：2-苯并噁唑基)、苯并異噁唑基(例如：7-苯并異噁唑基)、苯并噻唑基(例如：2-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如：苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-5-基)、苯并三唑基(例如：1H-1,2,3-苯并三唑-1-基、1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)、吲哚基(例如：吲哚-1-基、吲哚-2-基、吲哚-3-基、吲哚-5-基)、吲唑基(例如：2H-吲唑-3-基、1H-吲唑-1-基)、吡咯并吡啶基(例如：1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)、咪唑并吡啶基(例如：1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)、咪唑并吡啶基(例如：1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)、吡唑并吡啶基(例如：1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)、噻吩并吡唑基(例如：1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基)、吡唑并三吩基(例如：吡唑并[5,1-c][1,2,4]三吩-3-基)、三唑并嘧啶基(例如：[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)、酞啶基等；

等。

本說明書中，“非芳香系雜環基”與取代基中“非芳香系

雜環基-”之實例包括 4-至 7-員(較佳為 5-或 6-員)單環狀芳香系雜環基(其中除了包含碳原子作為環組成原子外，尚包含 1 至 4 個選自氧原子、硫原子(該硫原子可視需要經氧化)與氮原子之雜原子)，及縮合之非芳香系雜環基。縮合之非芳香系雜環基實例包括其中由 4-至 7-員單環狀非芳香系雜環基與 1 或 2 個選自包含 1 或 2 個氮原子之 5-或 6-員芳香系或非芳香系雜環(例如：吡咯、咪唑、吡唑、吡咁、吡啶、嘧啶)、包含 1 個硫原子之 5-員芳香系雜環(例如：噻吩)及苯環等縮合之基團等。單環狀非芳香系雜環基與縮合之非芳香系雜環基可進行交聯。

“非芳香系雜環基”與取代基中“非芳香系雜環基-”之較佳實例包括單環狀非芳香系雜環基，如：氮雜環丁基 (例如：2-氮雜環丁基)、吡咯啶基(例如：2-吡咯啶基、3-吡咯啶基)、哌啶基(例如：2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、高碳哌啶基(例如：2-高碳哌啶基、3-高碳哌啶基、4-高碳哌啶基)、四氫吡啶基(例如：1,2,3,6-四氫吡啶-2-基)、二氫吡啶基(例如：2,3-二氫吡啶-4-基、1,2-二氫吡啶-1-基、1,2-二氫吡啶-3-基)、嗎啉基(例如：2-嗎啉基)、硫代嗎啉基(例如：2-硫代嗎啉基)、1,1-二氧-硫代嗎啉基(例如：1,1-二氧-硫代嗎啉-2-基)、哌咁基(例如：2-哌咁基)、六亞甲基亞胺基 (例如：2-六亞甲基亞胺基)、噁唑啶基(例如：2-噁唑啶基)、噻唑啶基(例如：2-噻唑啶基)、咪唑啶基(例如：2-咪唑啶基)、噁唑啉基(例如：2-噁唑啉基)、噻唑啉基(例如：2-噻唑啉基)、咪唑啉基(例如：2-咪唑啉基)、二氧雜環戊

烯基(例如：1,3-二氧雜環戊烯-4-基)、二氧雜環戊烷基(例如：1,3-二氧雜環戊烷-4-基)、二氫噁二唑基(例如：4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、2,3-二氫-1,3,4-噁二唑-5-基)、哌喃基(例如：2-哌喃基、4-哌喃基)、四氫哌喃基(例如：2-四氫哌喃基、3-四氫哌喃基、4-四氫哌喃基)、硫代哌喃基(例如：4-硫代哌喃基)、四氫硫代哌喃基(例如：2-四氫硫代哌喃基、3-四氫硫代哌喃基、4-四氫硫代哌喃基)、1-氧離子基-四氫硫代哌喃基(例如：1-氧離子基-四氫硫代哌喃-4-基)、1,1-二氧-四氫硫代哌喃基(例如：1,1-二氧-四氫硫代哌喃-4-基)、四氫呋喃基(例如：四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-2-基)、吡唑啶基(例如：3-吡唑啶基)、吡唑啉基(例如：3-吡唑啉基)、四氫嘧啶基(例如：2-四氫嘧啶基)、六氫嘧啶基(例如：2-六氫嘧啶基)、二氫三唑基(例如：2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-4-基、4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)、四氫三唑基(例如：2,3,4,5-四氫-1H-1,2,3-三唑-4-基)、噻吩基(例如：1,4-噻吩-2-基)、1,1-二氧-硫氮雜環己基(例如：1,1-二氧-1,2-硫氮雜環己烷-3-基)、二氫嗒吩基(例如：1,6-二氫嗒吩-3-基、2,3-二氫嗒吩-3-基)、四氫嗒吩基(例如：1,4,5,6-四氫嗒吩-3-基)、二氫硫噁吩基(例如：2,3-二氫-1,4-硫噁吩-3-基)、二氫噻吩基(例如：3,4-二氫-2H-1,4-噻吩-5-基)、二氧雜環己基(例如：1,4-二氧雜環己-2-基)等；

縮合之非芳香系雜環基，如：二氫吲哚基(例如：2,3-二氫-1H-吲哚-2-基)、二氫異吲哚基(例如：2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基、1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、二氫苯并呋喃基(例如：

2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)、二氫苯并二氧雜環己烯基(dihydrobenzodioxine)(例如：2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯基)、二氫苯并二氧雜環庚烯基(例如：3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧雜環庚烯-7-基)、四氫苯并呋喃基(例如：4,5,6,7-四氫-1-苯并呋喃-3-基)、色烯基(例如：4H-色烯-2-基、2H-色烯-3-基、2H-色烯-7-基)、二氫喹啉基(例如：1,2-二氫喹啉-4-基、3,4-二氫喹啉-2(1H)-基)、四氫喹啉基(例如：1,2,3,4-四氫喹啉-4-基)、二氫異喹啉基(例如：1,2-二氫異喹啉-4-基)、四氫異喹啉基(例如：1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)、二氫酞肼基(例如：3,4-二氫酞肼-1-基、1,4-二氫酞肼-4-基)、四氫苯并氮雜環庚烯基(例如：2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮雜環庚烯-1-基)、苯并二氧雜環戊烯基(例如：1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)、苯并噻肼(例如：3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻肼-2-基)等；

等。

本說明書中，“環狀胺基”與取代基中“環狀胺基”之實例包括環狀胺基，如：1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、N-哌啶基、高碳-N-哌啶基、N-硫代嗎啉基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基、N-嗎啉基、1-哌肼基、1-咪唑啶基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-二氫嗒肼基(例如：2,3-二氫嗒肼-2-基)、1-六氫嘧啶基、四氫吡啶基(例如：1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)、1-六亞甲基亞胺基、3-噁唑啶基、3-噻唑啶基、1-咪唑啉基、1-吡唑啶基、1-吡唑啉基、1-四氫嘧啶基、二氫三唑基(例如：2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-1-基、4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑

-1-基)、四氫三唑基(例如：2,3,4,5-四氫-1H-1,2,3-三唑-1-基)、1,1-二氧-硫氮雜環己基(例如：1,1-二氧-1,2-硫氮雜環己-2-基)、二氫嗒吡基(例如：1,6-二氫嗒吡-1-基、2,3-二氫嗒吡-2-基)、1-二氫吲哚基(例如：2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)、1-二氫喹啉基(例如：1,2-二氫喹啉-1-基、3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)、1-四氫喹啉基(例如：1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)、2-二氫異喹啉基(例如：1,2-二氫異喹啉-2-基)、2-四氫異喹啉基(例如：1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)、2-二氫異吲哚基(例如：1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、3-二氫喹唑啉基(例如：3,4-二氫喹唑啉-3-基)、3-四氫喹唑啉基(例如：1,2,3,4-四氫喹唑啉-3-基)、3-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶基(例如：1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-3-基)、3-四氫喋啶基(例如：1,2,3,4-四氫喋啶-3-基)、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基等。

A 環中"可視需要經取代之 6-員芳香環"中之"6-員芳香環"之實例包括苯環、含 1 至 3 個氮原子之 6-員芳香系雜環(例如：吡啶、吡哄、嘧啶、嗒哄、三哄)等等。

"6-員芳香環"可視需要選用之取代基之實例包括選自下列之取代基：

(1)鹵原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)，

(2)氰基，

(3)羥基，

(4) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代，

(5) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代，取代基之數目為 1 至 5 個，較佳為 1 至 3，更佳為 1 或 2 個。

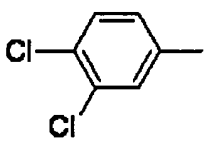
由A環上取代基相互鍵結與A環共同形成之“可視需要經取代之9或10-員芳香系稠合環”中之“9或10-員芳香系稠合環”之實例包括萘、苯并呋喃、吲哚等。“9或10-員芳香系稠合環”可視需要具有之取代基實例包括彼等類似A環之6-員芳香環可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至5個，較佳為1至3個，更佳為1或2個。

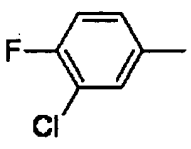
A環較佳為可視需要經取代之苯環。“可視需要經取代之苯環”較佳為經1至3個(較佳為2個)選自：鹵原子、C_{1-6}烷基與C_{1-6}烷氧基之取代基取代之苯環，以經2個鹵原子取代之苯環特別佳。

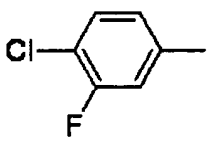
另一項具體例中，A環較佳為可視需要經取代之苯環，更佳為可視需要經取代之1至3個(較佳為2個)選自：鹵原子、C_{1-6}烷基與C_{1-6}烷氧基之取代基取代之苯環，更佳為可視需要經1至3個(較佳為1或2個)鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)取代之苯環。

另一項具體例中，A環較佳為可視需要經取代之苯環，更佳為可視需要經1至3個(較佳為2個)選自：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)與C_{1-6}烷基(較佳為甲基)之取代基取代之苯環，更佳為經2個選自：氟原子與氯原子之取代基取代之苯環。

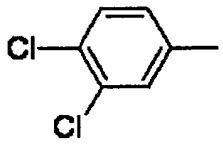
A環之較佳實例包括



，


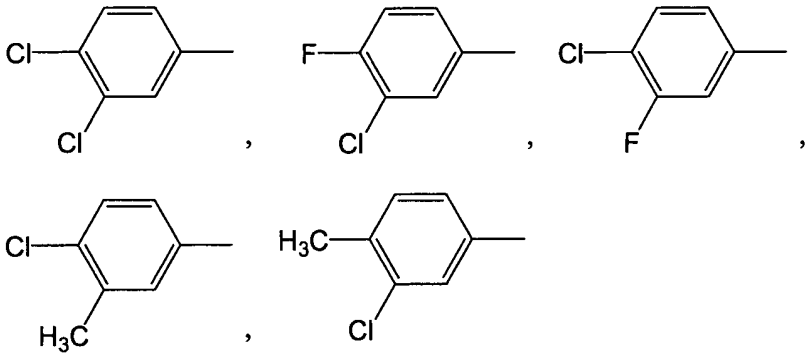
，


等。特別佳為



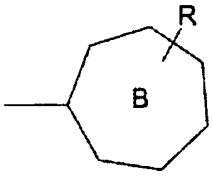
。

另一項具體例中，A環之較佳明確實例包括

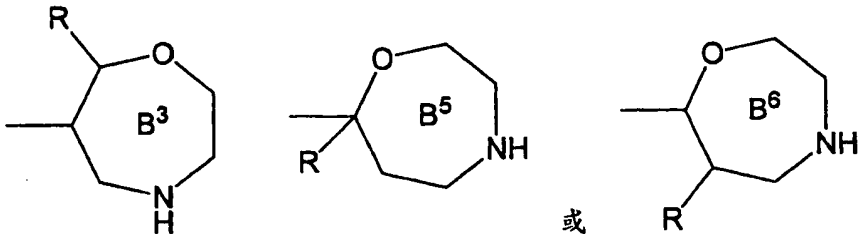


等。

如下式代表之基團



較佳為



其中各代號如上述定義。

B^1-B^6環可視需要進一步經取代。然而，構成B^1-B^6環之氮原子上所鍵結之氫原子未經取代。B^1-B^6環可視需要進一步具有之取代基實例包括選自下列之取代基：

(1) 鹵原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代，

(5) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代，

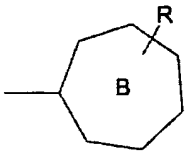
(6) 側氧基等。取代基之數目為 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 或 2 個。

B^1-B^6環可視需要進一步具有之取代基實例較佳為羥基與C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)。

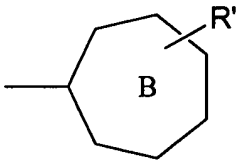
B^1-B^6環之具體例較佳為其中除了 A 環與 R 外，再經羥基或C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代之環，或其中除了 A 環與 R 外，不再具有其他取代基之環，更佳為其中除了 A 環與 R 外，不再具有其他取代基之環。

另一項具體例中，B^1-B^6環更佳為除了 A 環與 R 外，再經羥基或C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代之環。

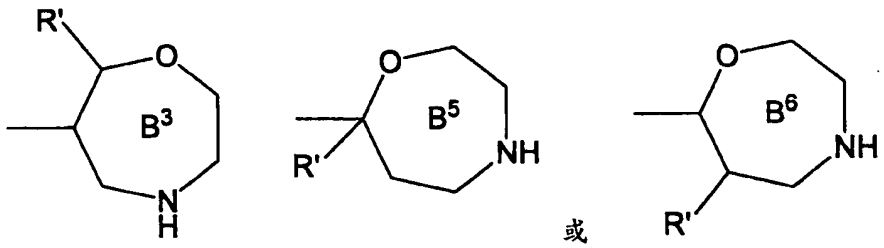
另一項具體例中，如下式代表之基團



較佳為



其中各代號如上述定義，更佳為



其中各代號如上述定義。

此時，B^1-B^6環較佳為除了A環與R'外，不再具有其他取代基之環。

R之"可視需要經取代之羧基"實例包括

(1) 羧基，

(2) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(3) C_{6-12}芳氧基-羰基，

(4) C_{7-12} 芳烷基氧基-羰基

等。

R之"可視需要經取代之羧基"較佳為羧基或C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)。

R之"可視需要經取代之胺基"實例包括

(1) 胺基，

(2) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基，

(3) 單-或二-C_{3-6}環烷基胺基，

(4) 單-或二-C_{6-12}芳基胺基，

(5) 單-或二-C_{7-12} 芳烷基胺基，

(6) 肼基，

(7) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基，

(8) 單-或二-(C_{3-6}環烷基磺醯基)胺基，

(9) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基，

(10) 單-或二-(芳香系雜環基-磺醯基)胺基，

(11) $-NR^A-CO-R^B$

其中

R^A為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基，或

(c) C_{1-6}烷基-羰基，且

R^B為

(a) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子，

(ii) 羥基，

(iii) C_{1-6}烷氧基，

(iv) 芳香系雜環基，與

(v) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(b) C_{1-6}烷氧基，

(c) C_{3-6}環烷基，

(d) C_{1-6}烷基-羰基，

(e) 胺基，

(f) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基，

(g) 環狀胺基，

(h) C_{6-12}芳基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(v) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(i) C_{7-12} 芳烷基，其可視需要經側氧基取代之雜環基取代，或

(j) 芳香系雜環基，

(12) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

其中

R^C為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6}烷基，且

R^D與R^E分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基，或

(c) C_{3-6}環烷基，

(13) 可視需要經取代之環狀胺基

等。

此時，“可視需要經取代之環狀胺基”之“環狀胺基”可視需要具有之取代基實例包括選自下列之取代基：

(1) 側氧基，

(2) 鹵原子，

(3) 氰基，

(4) 羥基，

(5) 硝基，

(6) 甲醯基，

(7) 胺基，

(8) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基，

(9) C_{1-6}烷基-羰基胺基，

(10) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基，

(11) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代，

(12) C_{7-12} 芳烷基氧基，

(13) C_{6-12}芳氧基，

(14) C_{1-6}烷基-羰基氧基，

(15) 羧基，

(16) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(17) C_{7-12}芳烷基氧基-羰基，

(18) C_{6-12}芳氧基-羰基，

(19) C_{1-6}烷基-羰基，

(20) C_{3-6}環烷基-羰基，

(21) C_{7-12}芳烷基-羰基，

(22) C_{6-12}芳基-羰基，

(23) 胺甲醯基，

(24) 硫代胺甲醯基，

(25) 單-或二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基，

(26) 單-或二-(C_{7-12} 芳烷基)胺甲醯基，

(27) 硫醇基，

(28) C_{1-6}烷基硫基，

(29) C_{7-12}芳烷基硫基，

(30) C_{1-6}烷基磺醯基，

(31) C_{3-6}環烷基磺醯基，

(32) C_{6-12}芳基磺醯基，

(33) C_{7-12}芳烷基磺醯基，

(34) 脲基，

(35) 單-或二-(C_{1-6}烷基)脲基，

(36) 單-或二-(C_{6-12}芳基)脲基，

(37) 胺磺醯基，

(38) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，

(39) 胺磺醯基胺基，

(40) 單-或二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基胺基，

(41) 非芳香系雜環基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(b) 羧基，與

(c) 側氧基

等。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個。

R之“可視需要經取代之胺基”較佳為

(1) 胺基，

(2) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為二甲基胺基)，

(3) 單-或二-C_{7-12} 芳烷基胺基(較佳為苯甲基胺基)，

(4) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺

基、乙基磺醯基胺基)，

(5) 單-或二-(C_{3-6}環烷基磺醯基)胺基(較佳為環丙基磺醯基胺基)，

(6) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基(較佳為苯基磺醯基胺基)，

(7) 單-或二-(芳香系雜環基-磺醯基)胺基(較佳為吡啶基磺醯基胺基(較佳為吡啶-3-基磺醯基胺基))，

(8) $-NR^A-CO-R^B$

其中

R^A為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^B為

(a) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(ii) 羥基，

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(iv) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為1,2,4-三唑-1-基))，與

(v) 雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(b) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，

(c) C_{1-6}烷基-羰基(較佳為乙醯基)，

(d) 胺基，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為甲基胺基)，

(f) 環狀胺基(較佳為 N-嗎啉基)，

(g) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個) 選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(h) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，或

(i)芳香系雜環基(較佳為噁唑基(較佳為噁唑-5-基))，

(9) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

其中

R^C 為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^D 與 R^E 分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，或

(c) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，或

(10)可視需要經取代之環狀胺基(較佳為可視需要經 1 或 2 個側氧基取代之環狀胺基(較佳為 1-咪唑啶基))。

另一項具體例中，R 之"可視需要經取代之胺基"較佳為

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，或

(2) 胺磺醯基胺基。

R 之"可視需要經取代之 C_{1-6}烷基"中"C_{1-6}烷基"較佳為甲基、乙基、丙基或異丙基。

"C_{1-6}烷基"可視需要具有之取代基實例包括

(1) 鹵原子，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 羧基，

(5) 胺基，

(6) 胺甲醯基，

(7) 單-或二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基(該 C_{1-6}烷基可視需要經羥基或羧基取代)，

(8) 單-或二-(C_{6-12}芳基)胺甲醯基(該 C_{6-12}芳基可視需要經羧基取代)，

(9) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) 胺甲醯基，

(iv) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(v) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基，

(vi) C_{1-6}烷氧基-羰基，與

(vii) 環狀胺基-羰基，其可視需要經羥基取代，

(10) C_{1-6}烷基-羰基氧基，

(11) C_{1-6}烷基磺醯基氧基，

(12) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(13) C_{6-12}芳氧基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) C_{1-6}烷氧基，

(v) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(vi) C_{1-6}烷基磺醯基，

(vii) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺甲醯基，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫喔二唑基)，其可視需要經側氧基或側硫基(thioxo)取代，與

(ix) 環狀胺基-羰基，其可視需要經羥基取代，

(14) C_{7-12}芳烷基氧基，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基取代，

(15) 芳香系雜環基-氧基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基，與

(iii) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(16) C_{1-6}烷基硫基，

(17) C_{6-12}芳基硫基，其可視需要經羧基取代，

(18) C_{1-6}烷基亞磺醯基，

(19) C_{1-6}烷基磺醯基，

(20) C_{6-12}芳基磺醯基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(21) 單-或二-C_{1-6}烷基胺磺醯基，

(22) 芳香系雜環基-胺基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(23) $-NR^F-CO-R^G$

其中

R^F為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6}烷基，其可視需要經羥基取代，或

(iii) C_{1-6}烷基-羰基，且

R^G為

(i) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代

基取代：

(1) 鹵原子，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子與C_{3-6}環烷基，

(5) C_{3-6}環烷基氧基，

(6) 芳香系雜環基-氧基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子、氰基與羧基，

(7) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基，

(8) N-(C_{1-6}烷基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基，

(9) 單-或二-(C_{6-12}芳基-羰基)胺基，

(10) 單-或二-(芳香系雜環基-羰基)胺基，

(11) N-(芳香系雜環基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基，

(12) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基，

(13) C_{1-6}烷基硫基，

(14) C_{1-6}烷基磺醯基，

(15) C_{1-6}烷基-羰基氧基，

(16) C_{6-12}芳氧基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基，與羧基，

(17) 芳香系雜環基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：羧基與C_{1-6}烷基、

(18) 環狀胺基，其可視需要經1至3個選自下列

之取代基取代：鹵原子與側氧基，與

(19) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(ii) C_{1-6}烷氧基，

(iii) C_{3-6}環烷基，

(iv) C_{6-12}芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 羧基，

(5) C_{1-6}烷基，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基取代，

(6) C_{1-6}烷氧基，

(7) C_{1-6}烷基磺醯基，

(8) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基，

(9) C_{6-12}芳基，

(10) 芳香系雜環基，其可視需要經 C_{1-6}烷基取代，

(11) 環狀胺基，其可視需要經側氧基取代，與

(12) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(v) C_{7-12}芳烷基，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基取代，

(vi) 芳香系雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) C_{1-6} 烷基，

(2) 單-或二-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基，與

(3) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(vii) 環狀胺基，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(viii) 非芳香系雜環基，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(ix) C_{1-6} 烷基-羰基，或

(x) 環狀胺基-羰基，

(24) $-NR^H-SO_2-R^I$

其中

R^H 為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基，或

(iii) C_{7-12} 芳烷基，其可視需要經 C_{1-6} 烷氧基取代，

與

R^I 為

(i) C_{1-6} 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子，

(2) C_{1-6} 烷氧基，與

(3) 環狀胺基，

(ii) C_{6-12} 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取

代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，或

(iii) 芳香系雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(25) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

其中

R^J 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基，其可視需要經羥基取代，且

R^K 與 R^L 分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羥基與 C_{1-6} 烷氧基，或

(iii) C_{1-6} 烷氧基，

(26) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

其中

R^M 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基，且

R^N 與 R^O 分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6}烷基，或

(iii) C_{1-6}烷氧基，

(27) 芳香系雜環基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子、羥基與羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經C_{1-6}烷氧基取代，

(iv) C_{3-6}環烷基，與

(v) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，

(28) 環狀胺基，其可視需要經1至4個選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) 胺甲醯基，

(v) C_{1-6}烷基，

(vi) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(vii) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(viii) 芳香系雜環基，其可視需要經C_{1-6}烷基取代，

(ix) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，與

(x) 側氧基，

(29) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代

等。取代基之數目為 1 至 4 個，較佳為 1 至 3 個。

R 之“可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基”較佳為 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 4 個(較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 羧基，

(5) 胺基，

(6) 胺甲醯基，

(7) 單-或二-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基(較佳為異丙基胺甲醯基)(該 C_{1-6} 烷基可視需要經羧基取代)，

(8) 單-或二-(C_{6-12} 芳基)胺甲醯基(較佳為苯基胺甲醯基)(該 C_{6-12} 芳基可視需要經羧基取代)，

(9) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) 胺甲醯基，

(iv) 單-或二-(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(v) 單-或二-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，

(vi) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，與

(vii) 環狀胺基-羰基(較佳為氮雜環丁-1-基羰基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基羰基)，其可視需要經羥基取代、

(10) C_{1-6}烷基-羰基氧基(較佳為乙醯基氧基)，

(11) C_{1-6}烷基磺醯基氧基(較佳為甲基磺醯基氧基)，

(12) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(v) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(vi) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(vii) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺甲醯基(較佳為甲基磺醯基胺甲醯基)，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基或側硫基取代，與

(ix) 環狀胺基-羰基(較佳為氮雜環丁-1-基羰基)，其可視需要經羥基取代，

(13) C_{7-12}芳烷基氧基(較佳為苯甲基氧基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(14) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-2-基氧基))，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下

列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，與

(iii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、2,3-二氫-1,3,4-噁二唑-5-基))，其可視需要經側氧基取代，

(15) C_{1-6}烷基硫基(較佳為甲基硫基)，

(16) C_{6-12}芳基硫基(較佳為苯基硫基)，其可視需要經羧基取代，

(17) C_{1-6}烷基亞磺醯基(較佳為甲基亞磺醯基)，

(18) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(19) C_{6-12}芳基磺醯基(較佳為苯基磺醯基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(20) 單-或二-C_{1-6}烷基胺磺醯基(較佳為異丙基胺磺醯基)，

(21) 芳香系雜環基-胺基(較佳為吡啶基胺基(較佳為吡啶-2-基胺基)、嘧啶基胺基(較佳為嘧啶-2-基胺基)、苯并噁唑基胺基(較佳為苯并噁唑-2-基胺基))，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(22) $-NR^F-CO-R^G$

其中

R^F 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經羥基取代，且

R^G 為

(i) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、異丁氧基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子)與 C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)，

(5) C_{3-6} 環烷基氧基(較佳為環丙氧基)，

(6) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-2-基氧基)、嘧啶基氧基(較佳為嘧啶-2-基氧基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)、氰基與羧基，

(7) 單-或二-C_{1-6} 烷基胺基(較佳為甲基胺基、二甲基胺基)，

(8) N-(C_{1-6}烷基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基(較佳為N-乙醯基-N-甲基胺基)，

(9) 單-或二-(C_{6-12}芳基-羰基)胺基(較佳為苯甲醯基胺基)，

(10) 單-或二-(芳香系雜環基-羰基)胺基(較佳為吡啶基羰基胺基(較佳為吡啶-2-基羰基胺基))，

(11) N-(芳香系雜環基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基(較佳為N-(吡啶基羰基)-N-甲基胺基(較佳為N-(吡啶-2-基羰基)-N-甲基胺基))，

(12) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基(較佳為苯基磺醯基胺基)，

(13) C_{1-6}烷基硫基(較佳為甲基硫基)，

(14) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(15) C_{1-6}烷基-羰基氧基(較佳為乙醯基氧基)，

(16) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，與羧基，

(17) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基)、吡唑基(較佳為吡唑-1-基)、異噁唑基(較佳為異噁唑-5-基)、三唑基(較佳為1H-1,2,4-三唑-1-基)、四唑基(較佳為四唑-1-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：羧基與C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，

(18) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基、N-哌啶基、1-咪唑啶基、N-嗎啉基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)與側氧基，與

(19) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氯原子)與側氧基，

(ii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、異丙氧基)，

(iii) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)，

(iv) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 羧基，

(5) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、第三丁基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(6) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，

(7) C_{1-6} 烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(8) 單-或二-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基

磺醯基胺基)，

(9) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，與

(10) 芳香系雜環基(較佳為噁二唑基(較佳為 1,2,4-噁二唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)取代，

(11) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基)，其可視需要經側氧基取代，與

(12) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(v) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(vi) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基、吡啶-3-基)、噻唑基(較佳為噻唑-5-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，

(2) 單-或二-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(3) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(vii) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基、N-嗎啉基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基)，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-3-基)、四氫呋喃基(較佳為四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基)、四氫哌喃基(較佳為四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-4-基)、二氧雜環己基(較佳為 1,4-二氧雜環己-2-基))，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代、

(ix) C_{1-6} 烷基-羰基(較佳為乙醯基、乙基羰基)，或

(x) 環狀胺基-羰基(較佳為吡咯啶-1-基羰基)，

(23) $-NR^H-SO_2-R^I$

其中

R^H 為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，或

(iii) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代，且

R^I 為

(i) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，與

(3) 環狀胺基(較佳為 N-嗎啉基)，

(ii) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳

為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，或

(iii) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基、吡啶-3-基)、呋喃基(較佳為呋喃-2-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(24) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

其中

R^J 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經羥基取代，且

R^K 與 R^L 分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、第三丁基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：羥基與 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，或

(iii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(25) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

其中

R^M 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^N與R^O分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，或

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(26) 芳香系雜環基(較佳為吡唑基(較佳為吡唑-1-基、吡唑-3-基)、噁二唑基(較佳為 1,2,4-噁二唑-3-基)、噻唑基(較佳為噻唑-2-基、噻唑-4-基)、三唑基(較佳為 1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基)、吲唑基(較佳為 1H-吲唑-1-基)、苯并咪唑基(較佳為 1H-苯并咪唑-2-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子)、羥基與羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為乙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經 C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代，

(iv) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(27) 環狀胺基(較佳為 1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、N-哌啶基、1-咪唑啶基、1-二氫嗒吡基(較佳為 2,3-二氫嗒吡-2-基)、1-六氫嘧啶基、2-二氫異吲哚基(較佳為 1,3-二氫-2H-

異吲哚-2-基)、3-二氫喹唑啉基(較佳為 3,4-二氫喹唑啉-3-基)、3-四氫喹唑啉基(較佳為 1,2,3,4-四氫喹唑啉-3-基)、3-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶基(較佳為 1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-3-基)、3-四氫喋啶基(較佳為 1,2,3,4-四氫喋啶-3-基))，其可視需要經 1 至 4 個選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，

(iv) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(v) 單-或二-(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(vi) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，與

(vii) 側氧基，或

(28) 非芳香系雜環基(較佳為 1-二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氯原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) 胺甲醯基，

(v) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(vi) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為 1,2,4-三唑

-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)取代，

(vii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)、二氫三唑基(較佳為 4,5-二氫三唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，與

(viii) 側氧基。

另一項具體例中，R 之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基"較佳為 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 羥基，

(2) 單-或二-(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基)，

(3) 胺磺醯基胺基，

(4) C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-羰基胺基(較佳為(2-甲氧基乙醯基)胺基、(2-乙氧基乙醯基)胺基、(2-異丙氧基乙醯基)胺基)，

(5) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(6) 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-1-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基。

此時，"C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-羰基胺基"意指經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基-羰基胺基。

R 之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基"之"C_{1-6} 烷氧基"較佳為甲氧基或乙氧基。

“C_{1-6}烷氧基”可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述“可視需要經取代之C_{1-6}烷基”中“C_{1-6}烷基”可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

另一項具體例中，“C_{1-6}烷氧基”可視需要具有之取代基數量較佳為1或2個。

R之“可視需要經取代之C_{1-6}烷氧基”較佳為C_{1-6}烷氧基，更佳為甲氧基或乙氧基。

R之“可視需要經取代之C_{1-6}烷基-羰基”中“C_{1-6}烷基-羰基”較佳為乙醯基。

“C_{1-6}烷基-羰基”可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述“可視需要經取代之C_{1-6}烷基”中“C_{1-6}烷基”可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

另一項具體例中，“C_{1-6}烷基-羰基”可視需要具有之取代基數量較佳為1或2個。

R之“可視需要經取代之C_{1-6}烷基-羰基”較佳為C_{1-6}烷基-羰基，更佳為乙醯基。

R之“可視需要經取代之胺甲醯基”為$-CO-NR^PR^Q$

其中

R^P與R^Q分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) C_{1-6}烷基磺醯基，與

(iii) C_{1-6}烷氧基，

(c) C_{1-6}烷氧基，

(d) C_{6-12}芳基，其可視需要經羧基取代，

(e) C_{7-12}芳烷基，

(f) C_{1-6}烷基磺醯基，或

(g) C_{6-12}芳基磺醯基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個鹵原子取代，與

(ii) C_{1-6}烷氧基，其可視需要經1至3個鹵原子取代

等。

R之“可視需要經取代之胺甲醯基”較佳為$-CO-NR^PR^Q$

其中

R^P與R^Q分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、異丁基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個，更佳為1個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，與

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(d) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，其可視需要經羧基取代，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，或

(f) C_{6-12}芳基磺醯基(較佳為苯基磺醯基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：

(i) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個鹵原子(較佳為氟原子)取代，與

(ii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，其可視需要1至3個(較佳為1或2個)鹵原子(較佳為氟原子)取代。

R之"可視需要經取代之C_{6-12}芳氧基"之"C_{6-12}芳氧基"較佳為苯氧基。

"C_{6-12}芳氧基"可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述"可視需要經取代之C_{1-6}烷基"之"C_{1-6}烷基" 可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

R之"可視需要經取代之C_{6-12}芳氧基"較佳為C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代。

R之"可視需要經取代之芳香系雜環基-氧基"之"芳香系雜環基-氧基"較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-3-基氧基、吡啶-4-基氧基)。

"芳香系雜環基-氧基"可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基"之"C_{1-6} 烷基"可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

R 之“可視需要經取代之芳香系雜環基-氧基”較佳為芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-3-基氧基、吡啶-4-基氧基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(a) 氰基，

(b) 羧基，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(d) 胺甲醯基，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基胺甲醯基(較佳為甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基)(該 C_{1-6}烷基為可視需要經羥基取代)，

(f) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為 1H-1,2,4-三唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6}烷基(較佳為甲基)取代，與

(g) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)、二氫三唑基(較佳為 4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代。

R 之“可視需要經取代之芳香系雜環基”之“芳香系雜環基”較佳為噻唑基(較佳為噻唑-2-基)。

“芳香系雜環基”可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述“可視需要經取代之 C_{1-6}烷基”之“C_{1-6}烷基”可視需要具有之取代基。取代基之數目為 1 至 4 個，較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 個。

R 之“可視需要經取代之芳香系雜環基”較佳為芳香系雜環基(較佳為噻唑基(較佳為噻唑-2-基))，其可視需要經

羧基取代。

R之“可視需要經取代之非芳香系雜環基”之“非芳香系雜環基”較佳為二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)。

“非芳香系雜環基”可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述“可視需要經取代之C_{1-6}烷基”之“C_{1-6}烷基”可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

R之“可視需要經取代之非芳香系雜環基”較佳為非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，及

(b) 側氧基。

R較佳為

(1) 羥基，

(2) 氰基，

(3) 羧基，

(4) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(5) 胺基，

(6) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為二甲基胺基)，

(7) 單-或二-C_{7-12}芳烷基胺基(較佳為苯甲基胺基)，

(8) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基)，

(9) 單-或二-(C_{3-6}環烷基磺醯基)胺基(較佳為環丙基磺醯基胺基)，

(10) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基(較佳為苯基磺醯基胺基)，

(11) 單-或二-(芳香系雜環基-磺醯基)胺基(較佳為吡啶基磺醯基胺基(較佳為吡啶-3-基磺醯基胺基))，

(12) $-NR^A-CO-R^B$

其中

R^A為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^B為

(a) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(ii) 羥基，

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(iv) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為1,2,4-三唑-1-基))，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(b) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，

(c) C_{1-6}烷基-羰基(較佳為乙醯基)，

(d) 胺基，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為甲基胺基)，

(f) 環狀胺基(較佳為 N-嗎啉基)，

(g) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(h) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，或

(i) 芳香系雜環基(較佳為噁唑基(較佳為噁唑-5-基))，

(13) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

其中

R^C為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^D與R^E分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，或

(c) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，或

(14) 可視需要經取代之環狀胺基(較佳為環狀胺基(較佳為咪唑啶基(較佳為咪唑啶-1-基))，其可視需要經1或2個側氧基取代，與

(b) 側氧基，

(15) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經1至4個(較佳為1至3個，更佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(b) 氰基，

(c) 羥基，

(d) 羧基，

(e) 胺基，

(f) 胺甲醯基，

(g) 單-或二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基(較佳為異丙基胺甲醯基)(該C_{1-6}烷基可視需要經羧基取代)，

(h) 單-或二-(C_{6-12}芳基)胺甲醯基(較佳為苯基胺甲醯基)(該C_{6-12}芳基可視需要經羧基取代)，

(i) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) 胺甲醯基，

(iv) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(v) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，

(vi) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，與

(vii) 環狀胺基-羰基(較佳為氮雜環丁-1-基羰基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基羰基)，其可視需要經羥基取代，

(j) C_{1-6}烷基-羰基氧基(較佳為乙醯基氧基)，

(k) C_{1-6}烷基磺醯基氧基(較佳為甲基磺醯基氧基)，

(l) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(v) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(vi) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(vii) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺甲醯基(較佳為甲基磺醯基胺甲醯基)，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較

佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基或側硫基取代，與

(ix) 環狀胺基-羰基(較佳為氮雜環丁-1-基羰基)，其可視需要經羥基取代，

(m) C_{7-12} 芳烷基氧基(較佳為苯甲基氧基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(n) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-2-基氧基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，與

(iii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、2,3-二氫-1,3,4-噁二唑-5-基))，其可視需要經側氧基取代，

(o) C_{1-6} 烷基硫基(較佳為甲基硫基)，

(p) C_{6-12} 芳基硫基(較佳為苯基硫基)，其可視需要經羧基取代，

(q) C_{1-6} 烷基亞磺醯基(較佳為甲基亞磺醯基)，

(r) C_{1-6} 烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(s) C_{6-12} 芳基磺醯基(較佳為苯基磺醯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳

為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(t) 單-或二-C_{1-6}烷基胺磺醯基(較佳為異丙基胺磺醯基)，

(u) 芳香系雜環基-胺基(較佳為吡啶基胺基(較佳為吡啶-2-基胺基)、嘧啶基胺基(較佳為嘧啶-2-基胺基)、苯并噁唑基胺基(較佳為苯并噁唑-2-基胺基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(v) $-NR^F-CO-R^G$

其中

R^F 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經羥基取代，且

R^G 為

(i) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、異丁氧基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子)與C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，

(5) C_{3-6}環烷基氧基(較佳為環丙氧基)，

(6) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-2-基氧基)、嘧啶基氧基(較佳為嘧啶-2-基氧基))，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)、氰基與羧基，

(7) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為甲基胺基、二甲基胺基)，

(8) N-(C_{1-6}烷基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基(較佳為N-乙醯基-N-甲基胺基)，

(9) 單-或二-(C_{6-12}芳基-羰基)胺基(較佳為苯甲醯基胺基)，

(10) 單-或二-(芳香系雜環基-羰基)胺基(較佳為吡啶基羰基胺基(較佳為吡啶-2-基羰基胺基))，

(11) N-(芳香系雜環基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基(較佳為N-(吡啶基羰基)-N-甲基胺基(較佳為N-(吡啶-2-基羰基)-N-甲基胺基))，

(12) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基(較佳為苯基磺醯基胺基)，

(13) C_{1-6}烷基硫基(較佳為甲基硫基)，

(14) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(15) C_{1-6}烷基-羰基氧基(較佳為乙醯基氧基)，

(16) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，與羧基，

(17) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基)，吡唑基(較佳為吡唑-1-基)、異噁唑基(較佳為異噁唑-5-基)、三唑基(較佳為1H-1,2,4-三唑-1-基)、四唑基(較佳為四唑-1-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：羧基與C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，

(18) 環狀胺基(較佳為1-吡咯啶基、N-哌啶基、1-咪唑啶基、N-嗎啉基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)與側氧基，與

(19) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為1-二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基)、4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氯原子)與側氧基，

(ii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、異丙氧基)，

(iii) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，

(iv) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 羧基，

(5) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、第三丁基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(6) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，

(7) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(8) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，

(9) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，與

(10) 芳香系雜環基(較佳為噁二唑基(較佳為1,2,4-噁二唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經C_{1-6}烷基(較佳為甲基)取代，

(11) 環狀胺基(較佳為1-吡咯啶基)，其可視需要經側氧基取代，與

(12) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(v) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(vi) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基、吡啶-3-基)、噻唑基(較佳為噻唑-5-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，

(2) 單-或二-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(3) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(vii) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基、N-嗎啉基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基)，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-3-基)、四氫呋喃基(較佳為四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基)、四氫哌喃基(較佳為四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-4-基)、二氧雜環己基(較佳為 1,4-二氧雜環己-2-基))，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(ix) C_{1-6} 烷基-羰基(較佳為乙醯基、乙基羰基)，或

(x) 環狀胺基-羰基(較佳為吡咯啶-1-基羰基)，

(w) $-NR^H-SO_2-R^I$

其中

R^H 為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，或

(iii) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代，且

R^I 為

(i) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，與

(3) 環狀胺基(較佳為 N-嗎啉基)，

(ii) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，或

(iii) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基、吡啶-3-基)、呋喃基(較佳為呋喃-2-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(x) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

其中

R^J 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經羥基取代，且

R^K 與 R^L 分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、第三丁基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：羥基與 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，或

(iii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(y) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

其中

R^M 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，

R^N 與 R^O 分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，或

(iii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(z) 芳香系雜環基(較佳為吡唑基(較佳為吡唑-1-基、吡唑-3-基)、噁二唑基(較佳為 1,2,4-噁二唑-3-基)、噻唑基(較佳為噻唑-2-基、噻唑-4-基)、三唑基(較佳為 1H-1,2,3-

三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基)、吲唑基(較佳為 1H-吲唑-1-基)、苯并咪唑基(較佳為 1H-苯并咪唑-2-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子)、羥基與羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為乙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經 C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代，

(iv) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(aa) 環狀胺基(較佳為 1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、N-哌啶基、1-咪唑啶基、1-二氫嗒吡基(較佳為 2,3-二氫嗒吡-2-基)、1-六氫嘧啶基、2-二氫異吲哚基(較佳為 1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、3-二氫喹唑啉基(較佳為 3,4-二氫喹唑啉-3-基)、3-四氫喹唑啉基(較佳為 1,2,3,4-四氫喹唑啉-3-基)、3-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶基(較佳為 1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-3-基)、3-四氫喋啶基(較佳為 1,2,3,4-四氫喋啶-3-基))，其可視需要經 1 至 4 個選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，

(iv) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(v) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(vi) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

及

(vii) 側氧基，與

(bb) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為1-二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氯原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) 胺甲醯基，

(v) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(vi) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為1,2,4-三唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經C_{1-6}烷基(較佳為甲基)取代，

(vii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)、二氫三唑基(較佳為4,5-二氫三唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(16) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，

(17) C_{1-6}烷基-羰基(較佳為乙醯基)，

(18) $-CO-NR^PR^Q$

其中

R^P與R^Q分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、異丁基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，與

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(d) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，其可視需要經羧基取代，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，或

(f) C_{6-12}芳基磺醯基(較佳為苯基磺醯基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：

(i) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個鹵原子取代(較佳為氟原子)，與

(ii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)鹵原子(較佳為氟原子)取代，

(19) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(20) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶

-3-基氧基、吡啶-4-基氧基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(a) 氰基，

(b) 羧基，

(c) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(d) 胺甲醯基，

(e) 單-或二-C_{1-6}烷基胺甲醯基(較佳為甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基)

(該 C_{1-6}烷基可視需要經羥基取代)，

(f) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為 1H-1,2,4-三唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6}烷基(較佳為甲基)取代，與

(g) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)、二氫三唑基(較佳為 4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(21) 芳香系雜環基(較佳為噻唑基(較佳為噻唑-2-基))，其可視需要經羧基取代，或

(22) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經下列基團取代：

(a) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，與

(b) 側氧基。

另一項具體例中，R較佳為

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基)，

(2) 胺磺醯基胺基，

(3) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基)，

(c) 胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基(較佳為(2-甲氧基乙醯基)胺基、(2-乙氧基乙醯基)胺基、(2-異丙氧基乙醯基)胺基)，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：羧基與5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基。

另一項具體例中，R較佳為R'。

R'之"可視需要經取代之C_{1-6}烷基"中"C_{1-6}烷基"可視需要具有之取代基實例包括選自下列之取代基：

(1) 鹵原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 硝基，

(5) 甲醯基，

(6) 胺基，

(7) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、乙基甲基胺基，等等)，

(8) C_{1-6}烷基-羰基胺基(例如：乙醯基胺基、乙基羰基胺基，等等)，

(9) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基，等等)，

(10) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基，等等)，其可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)取代，

(11) C_{7-12} 芳烷基氧基(例如：苯甲氧基，等等)，

(12) C_{6-12}芳氧基(例如：苯氧基，等等)，

(13) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：乙醯氧基，等等)，

(14) 羧基，

(15) C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基，等等)，

(16) C_{7-12}芳烷基氧基-羰基(例如：苯甲基氧基羰基，等等)，

(17) C_{6-12}芳氧基-羰基(例如：苯基氧羰基，等等)，

(18) C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基、2,2-二甲基丙基羰基，等等)，

(19) C_{3-6}環烷基-羰基(例如：環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基)，

(20) C_{7-12}芳烷基-羰基(例如：苯甲基羰基，等等)，

(21) C_{6-12} 芳基-羰基(例如：苯甲醯基，等等)，

(22) 胺甲醯基，

(23) 硫代胺甲醯基，

(24) 單-或二-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、二丙基胺甲醯基，等等)，

(25) 單-或二-(C_{7-12} 芳烷基)胺甲醯基(例如：苯甲基胺甲醯基、二苯甲基胺甲醯基，等等)，

(26) 硫醇基，

(27) C_{1-6} 烷基硫基(例如：甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基，等等)，

(28) C_{7-12} 芳烷基硫基(例如：苯甲基硫基，等等)，

(29) C_{1-6} 烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基，等等)，

(30) C_{3-6} 環烷基磺醯基(例如：環丙基磺醯基、環丁基磺醯基、環戊基磺醯基，等等)，

(31) C_{6-12} 芳基磺醯基(例如：苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基，等等)，

(32) C_{7-12} 芳烷基磺醯基(例如：苯甲基磺醯基，等等)，

(33) 脲基，

(34) 單-或二-(C_{1-6} 烷基)脲基(例如：甲基脲基、乙基脲基、丙基脲基，等等)，

(35) 單-或二-(C_{6-12} 芳基)脲基(例如：苯基脲基、1-萘基脲基、2-萘基脲基，等等)，

(36) 胺磺醯基，

(37) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(例如：甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基，等等)，

(38) 胺磺醯基胺基，

(39) 單-或二-(C_{1-6}烷基)胺磺醯基胺基(例如：甲基胺磺醯基胺基、乙基胺磺醯基胺基、二甲基胺磺醯基胺基)，

(40) 非芳香系雜環基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：(a) 非芳香系雜環基，其可視需要經側氧基取代，(b)羧基，與(c)側氧基，等等。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

R'之"可視需要經取代之C_{1-6}烷氧基"中"C_{1-6}烷氧基"可視需要具有之取代基實例包括彼等類似上述"可視需要經取代之C_{1-6}烷基"之"C_{1-6}烷基"可視需要具有之取代基。取代基之數目為1至4個，較佳為1至3個，更佳為1個。

R'之"可視需要經取代之羧基"實例包括

(1) 羧基，

(2) C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、第三丁氧基羰基，等等)，

(3) C_{6-12}芳氧基-羰基(例如：苯氧基羰基、萘氧基羰基，等等)，

(4) C_{7-12}芳烷基氧基-羰基(例如：苯甲基氧基羰基、2-苯基乙基氧基羰基，等等)

等。

R'之"可視需要經取代之胺基"實例包括

(1) 胺基，

(2) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、乙基甲基胺基，等等)，

(3) C_{3-6}環烷基胺基(例如：環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基)，

(4) C_{6-12}芳基胺基(例如：苯基胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基，等等)，

(5) C_{7-12}芳烷基胺基(例如：苯甲基胺基、2-苯基乙基胺基、1-苯基乙基胺基，等等)

(6) 肼基，

(7) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(例如：甲基磺醯基胺基，等等)，

(8) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：乙醯基胺基，等等)，

(9) 單-或二-(C_{1-6}烷氧基-羰基)胺基(例如：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基，等等)，

(10) 胺磺醯基胺基，

(11) 可視需要經取代之環狀胺基

等。

此時，“可視需要經取代之環狀胺基”之“環狀胺基”可視需要具有之取代基實例包括選自下列之取代基：

(a) 側氧基，與

(b) 上述 R'之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基"中"C_{1-6} 烷基"可視需要具有之取代基。取代基之數目為 1 至 4 個，較佳為 1 至 3 個。

R'之"可視需要經取代之胺甲醯基"之實例包括

(1) 胺甲醯基，

(2) 單-或二-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、二丙基胺甲醯基，等等)，

(3) 單-或二-(C_{6-12} 芳基)胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基、萘基胺甲醯基、二苯基胺甲醯基、二萘基胺甲醯基，等等)，

(4) 單-或二-(C_{7-12} 芳烷基)胺甲醯基(例如：苯甲基胺甲醯基、二苯甲基胺甲醯基，等等)

等。

R'之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基"之較佳實例包括經 1 至 4 個(較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 個)選自下列之取代基取代之 C_{1-6} 烷基：

(a) 鹵原子，

(b) 羥基，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

(d) $-S-R^{1a}$，

(e) $-SO_2-R^{1a}$，

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(g) $-NH-CO-R^{1a}$，

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(i) -NH-SO_2-R^{1a}，與

(j) -NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})

其中 R^{1a} 為 C_{1-6} 烷基，R^{1b} 與 R^{1c} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

另一項具體例中，R'之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基"之較佳實例包括 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經 1 至 4 個(較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(a) 鹵原子，

(b) 羥基，

(c) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(d) -S-R^{1a}，

(e) -SO_2-R^{1a}，

(f) -N(R^{1b})(R^{1c})，

(g) -NH-CO-R^{1a}，

(h) -NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})，

(i) -NH-SO_2-R^{1a}，

(j) -NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})

其中

R^{1a} 為 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基)取代，且

R^{1b} 與 R^{1c} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基(較佳為氫原子)，與

(k) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(ii) 羧基，與

(iii) 側氧基。

更佳為

C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經 1 至 4 個(較佳為 1 至 3 個，更佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) $-SO_2-R^{1a}$，

(d) $-NH-CO-R^{1a}$，

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$，

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

其中

R^{1a}為 C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基)取代，且

R^{1b}與 R^{1c}分別獨立為氫原子或 C_{1-6}烷基(較佳為氫原子)，與

(h) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫

吡啶-1-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(ii) 羧基，與

(iii) 側氧基。

另一項具體例中，R'之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基"之較佳實例包括 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 羥基，

(2) 單-或二-(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基)，

(3) 胺磺醯基胺基，

(4) C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-羰基胺基(較佳為(2-甲氧基乙醯基)胺基、(2-乙氧基乙醯基)胺基、(2-異丙氧基乙醯基)胺基)，

(5) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(6) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基。

R'之"可視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基"之較佳實例包括 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)。

R'之"可視需要經取代之羧基"之較佳實例包括

(1) 羧基，

(2) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙

氧基羰基、丁氧基羰基、第三丁氧基羰基，等等)

等。

R'之"可視需要經取代之胺基"之較佳實例包括

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(2) 胺磺醯基胺基

等。

R'之較佳實例包括

(1) 羥基，

(2) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(3) C_{1-6}烷氧基，或

(4) C_{1-6}烷基，其可視需要經選自下列一個取代基取代：

(a) 鹵原子，

(b) 羥基，

(c) C_{1-6}烷氧基，

(d) $-S-R^{1a}$，

(e) $-SO_2-R^{1a}$，

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(g) $-NH-CO-R^{1a}$，

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$，與

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

其中R^{1a}為C_{1-6}烷基，R^{1b}與R^{1c}分別獨立為氫原子或C_{1-6}烷基。

另一項具體例中，R'之較佳實例包括

(1) 羥基，

(2) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(3) 胺磺醯基胺基，

(4) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，或

(5) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經1至4個(較佳為1至3個，更佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 鹵原子，

(b) 羥基，

(c) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(d) $-S-R^{1a}$，

(e) $-SO_2-R^{1a}$，

(f) $-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(g) $-NH-CO-R^{1a}$，

(h) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(i) $-NH-SO_2-R^{1a}$，

(j) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

其中

R^{1a}為C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基)取代，且

R^{1b}與R^{1c}分別獨立為氫原子或C_{1-6}烷基(較佳為氫原子)，與

(k) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)

選自下列之取代基取代：

(i) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(ii) 羧基，與

(iii) 側氧基。

更佳為

(1) 羥基，

(2) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(3) 胺磺醯基胺基，

(4) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，或

(5) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經1至4個(較佳為1至3個，更佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) $-SO_2-R^{1a}$，

(d) $-NH-CO-R^{1a}$，

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$，

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

其中

R^{1a}為C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基)取代，且

R^{1b}與R^{1c}分別獨立為氫原子或C_{1-6}烷基(較佳為氫原子)，與

(h) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(ii) 羧基，與

(iii) 側氧基。

另一項具體例中，R'之較佳實例包括

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(2) 胺磺醯基胺基，

(3) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基)，

(c) 胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基(較佳為(2-甲氧基乙醯基)胺基、(2-乙氧基乙醯基)胺基、(2-異丙氧基乙醯基)胺基)，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：羧基與5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁

二唑基。

如下式代表之化合物(I)或其鹽(下文中稱為化合物(I))之較佳實例包括下列化合物。

[化合物(I)-1]

化合物(I)，其中A環為可視需要經取代之苯環 [較佳為苯環，其可視需要經1至3個(較佳為2個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)與C_{1-6}烷基(較佳為甲基)]，

R為

(1) 羥基，

(2) 氰基，

(3) 羧基，

(4) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(5) 胺基，

(6) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為二甲基胺基)，

(7) 單-或二-C_{7-12} 芳烷基胺基(較佳為苯甲基胺基)，

(8) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基)，

(9) 單-或二-(C_{3-6}環烷基磺醯基)胺基(較佳為環丙基磺醯基胺基)，

(10) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基(較佳為苯基磺醯基胺基)，

(11) 單-或二-(芳香系雜環基-磺醯基)胺基(較佳為吡啶基磺醯基胺基(較佳為吡啶-3-基磺醯基胺基))，

(12) $-NR^A-CO-R^B$

其中

R^A 為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，且

R^B 為

(a) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(ii) 羥基，

(iii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(iv) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為 1,2,4-三唑-1-基))，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(b) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)，

(c) C_{1-6} 烷基-羰基(較佳為乙醯基)，

(d) 胺基，

(e) 單-或二-C_{1-6} 烷基胺基(較佳為甲基胺基)，

(f) 環狀胺基(較佳為 N-嗎啉基)，

(g) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(iv) C_{1-6}烷基磺醯基胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(h) C_{7-12}芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，或

(i) 芳香系雜環基(較佳為噁唑基(較佳為噁唑-5-基))，

(13) $-NR^C-SO_2-N(R^D)(R^E)$

其中

R^C為

(a) 氫原子，或

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^D與R^E分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，或

(c) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，

(14) 可視需要經取代之 環狀胺基(較佳為環狀胺基(較佳為1-咪唑啶基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為

4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，與

(b) 側氧基，

(15) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經1至4個(較佳為1至3個，更佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(b) 氰基，

(c) 羥基，

(d) 羧基，

(e) 胺基，

(f) 胺甲醯基，

(g) 單-或二-(C_{1-6}烷基)胺甲醯基(較佳為異丙基胺甲醯基)(該C_{1-6}烷基可視需要經羧基取代)，

(h) 單-或二-(C_{6-12}芳基)胺甲醯基(較佳為苯基胺甲醯基)(該C_{6-12}芳基可視需要經羧基取代)，

(i) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基)，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) 胺甲醯基，

(iv) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(v) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，

(vi) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，與

(vii) 環狀胺基-羰基(較佳為氮雜環丁-1-基羰基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基羰基)，其可視需要經羥基取代，

(j) C_{1-6}烷基-羰基氧基(較佳為乙醯基氧基)，

(k) C_{1-6}烷基磺醯基氧基(較佳為甲基磺醯基氧基)，

(l) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(v) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(vi) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(vii) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺甲醯基(較佳為甲基磺醯基胺甲醯基)，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基或側硫基取代，與

(ix) 環狀胺基-羰基(較佳為氮雜環丁-1-基羰基)，其可視需要經羥基取代，

(m) C_{7-12}芳烷基氧基(較佳為苯甲基氧基)，其可視需

要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(n) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-2-基氧基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，與

(iii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、2,3-二氫-1,3,4-噁二唑-5-基))，其可視需要經側氧基取代，

(o) C_{1-6} 烷基硫基(較佳為甲基硫基)，

(p) C_{6-12} 芳基硫基(較佳為苯基硫基)，其可視需要經羧基取代，

(q) C_{1-6} 烷基亞磺醯基(較佳為甲基亞磺醯基)，

(r) C_{1-6} 烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(s) C_{6-12} 芳基磺醯基(較佳為苯基磺醯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(t) 單-或二-C_{1-6} 烷基胺磺醯基(較佳為異丙基胺磺醯基)，

(u) 芳香系雜環基-胺基(較佳為吡啶基胺基(較佳為吡

啶-2-基胺基)、嘧啶基胺基(較佳為嘧啶-2-基胺基)、苯并噁唑基胺基(較佳為苯并噁唑-2-基胺基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，與

(ii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(v) $-NR^F-CO-R^G$

其中

R^F 為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經羥基取代，且

R^G 為

(i) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、異丁氧基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子)與 C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)，

(5) C_{3-6} 環烷基氧基(較佳為環丙氧基)，

(6) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-2-基氧基)、嘧啶基氧基(較佳為嘧啶-2-基氧基)),其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代:鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)、氰基與羧基,

(7) 單-或二-C_{1-6}烷基胺基(較佳為甲基胺基、二甲基胺基),

(8) N-(C_{1-6}烷基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基(較佳為 N-乙醯基-N-甲基胺基),

(9) 單-或二-(C_{6-12}芳基-羰基)胺基(較佳為苯甲醯基胺基),

(10) 單-或二-(芳香系雜環基-羰基)胺基(較佳為吡啶基羰基胺基(較佳為吡啶-2-基羰基胺基)),

(11) N-(芳香系雜環基-羰基)-N-(C_{1-6}烷基)胺基(較佳為 N-(吡啶基羰基)-N-甲基胺基(較佳為 N-(吡啶-2-基羰基)-N-甲基胺基)),

(12) 單-或二-(C_{6-12}芳基磺醯基)胺基(較佳為苯基磺醯基胺基),

(13) C_{1-6}烷基硫基(較佳為甲基硫基),

(14) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基),

(15) C_{1-6}烷基-羰基氧基(較佳為乙醯基氧基),

(16) C_{6-12}芳氧基(較佳為苯氧基),其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代:可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為

二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，與羧基，

(17) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基)、吡唑基(較佳為吡唑-1-基)、異噁唑基(較佳為異噁唑-5-基)、三唑基(較佳為 1H-1,2,4-三唑-1-基)、四唑基(較佳為四唑-1-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：羧基與 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，

(18) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基、N-哌啶基、1-咪唑啶基、N-嗎啉基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)與側氧基，與

(19) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氯原子)與側氧基，

(ii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、異丙氧基)，

(iii) C_{3-6} 環烷基(較佳為環丙基)，

(iv) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)，

(2) 氰基，

(3) 羥基，

(4) 羧基，

(5) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、第三丁基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(6) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，

(7) C_{1-6}烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，

(8) 單-或二-(C_{1-6} 烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，

(9) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，

(10) 芳香系雜環基(較佳為噁二唑基(較佳為 1,2,4-噁二唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6}烷基(較佳為甲基)取代，

(11) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基)，其可視需要經側氧基取代，與

(12) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(v) C_{7-12} 芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(vi) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基、吡啶-3-基)、噻唑基(較佳為噻唑-5-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，

(2) 單-或二-(C_{1-6}烷基磺醯基)胺基(較佳為甲基磺醯基胺基)，與

(3) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(vii) 環狀胺基(較佳為 1-吡咯啶基、N-嗎啉基、1,1-二氧-N-硫代嗎啉基)，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(viii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-3-基)、四氫呋喃基(較佳為四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基)、四氫哌喃基(較佳為四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-4-基)、二氧雜環己基(較佳為 1,4-二氧雜環己-2-基))，其可視需要經 1 或 2 個側氧基取代，

(ix) C_{1-6}烷基-羰基(較佳為乙醯基、乙基羰基)，或

(x) 環狀胺基-羰基(較佳為吡咯啶-1-基羰基)，

(w) $-NR^H-SO_2-R^I$

其中

R^H為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，或

(iii) C_{7-12}芳烷基(較佳為苯甲基)，其可視需要經C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代，且

R^I為

(i) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、異丙基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(1) 鹵原子(較佳為氟原子)，

(2) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，與

(3) 環狀胺基(較佳為 N-嗎啉基)，

(ii) C_{6-12}芳基(較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，或

(iii) 芳香系雜環基(較佳為吡啶基(較佳為吡啶-2-基、吡啶-3-基)、呋喃基(較佳為呋喃-2-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(1) 羧基，與

(2) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(x) $-NR^J-CO-NR^KR^L$

其中

R^J為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經羥基取代，且

R^K與R^L分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基、第三丁基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)選自下列之取代基取代：羥基與C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，或

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(y) $-NR^M-SO_2-NR^NR^O$

其中

R^M為

(i) 氫原子，或

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，且

R^N與R^O分別獨立為

(i) 氫原子，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，或

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(z) 芳香系雜環基(較佳為吡唑基(較佳為吡唑-1-基、吡唑-3-基)、噁二唑基(較佳為1,2,4-噁二唑-3-基)、噻唑基(較佳為噻唑-2-基、噻唑-4-基)、三唑基(較佳為1H-1,2,3-三唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基)、吲唑基(較佳為1H-吲唑-1-基)、苯并咪唑基(較佳為1H-苯并咪唑-2-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 羧基，

(ii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子(較佳為氟原子)、

羥基與羧基，

(iii) C_{1-6}烷氧基(較佳為乙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經 C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代，

(iv) C_{3-6}環烷基(較佳為環丙基)，與

(v) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(aa) 環狀胺基(較佳為 1-氮雜環丁基、1-吡咯啶基、N-哌啶基、1-咪唑啶基、1-二氫嗒吡基(較佳為 2,3-二氫嗒吡-2-基)、1-六氫嘧啶基、2-二氫異吲哚基(較佳為 1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、3-二氫喹唑啉基(較佳為 3,4-二氫喹唑啉-3-基)、3-四氫喹唑啉基(較佳為 1,2,3,4-四氫喹唑啉-3-基)、3-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶基(較佳為 1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-3-基)、3-四氫喋啶基(較佳為 1,2,3,4-四氫喋啶-3-基))，其可視需要經 1 至 4 個選自下列之取代基取代：

(i) 氰基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，

(iv) C_{1-6}烷氧基-羰基(較佳為乙氧基羰基)，

(v) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(vi) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，與

(vii) 側氧基，與

(bb) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 1-二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i) 鹵原子(較佳為氯原子)，

(ii) 氰基，

(iii) 羧基，

(iv) 胺甲醯基，

(v) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(vi) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為 1,2,4-三唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)取代，

(vii) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基、4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)、二氫三唑基(較佳為 4,5-二氫三唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(16) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，

(17) C_{1-6} 烷基-羰基(較佳為乙醯基)，

(18) $-CO-NR^PR^Q$

其中

R^P 與 R^Q 分別獨立為

(a) 氫原子，

(b) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基、乙基、異丁基)，其可視需

要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) C_{1-6} 烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，與

(iii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，

(d) C_{6-12} 芳基(較佳為苯基)，其可視需要經羧基取代，

(e) C_{1-6} 烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基)，或

(f) C_{6-12} 芳基磺醯基(較佳為苯基磺醯基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(i) C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)，其可視需要經 1 至 3 個鹵原子(較佳為氟原子)取代，與

(ii) C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)鹵原子(較佳為氟原子)取代，

(19) C_{6-12} 芳氧基(較佳為苯氧基)，其可視需要經側氧基取代之非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))取代，

(20) 芳香系雜環基-氧基(較佳為吡啶基氧基(較佳為吡啶-3-基氧基、吡啶-4-基氧基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列之取代基取代：

(a) 氰基，

(b) 羧基，

(c) C_{1-6} 烷氧基-羰基(較佳為甲氧基羰基)，

(d) 胺甲醯基，

(e) 單-或二-C_{1-6} 烷基胺甲醯基(較佳為甲基胺甲醯

基、乙基胺甲醯基)

(該 C_{1-6} 烷基為可視需要經羥基取代)，

(f) 芳香系雜環基(較佳為三唑基(較佳為 1H-1,2,4-三唑-3-基)、四唑基(較佳為四唑-5-基))，其可視需要經 C_{1-6} 烷基(較佳為甲基)取代，與

(g) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)、二氫三唑基(較佳為 4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(21) 芳香系雜環基(較佳為噻唑基(較佳為噻唑-2-基))，其可視需要經羧基取代，或

(22) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為 1,2-二氫吡啶-1-基)、二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基取代：

(a) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為 4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，與

(b) 側氧基，且

B^1 - B^6 環中除了 A 環與 R 外，尚可視需要經羥基或 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代。

[化合物(I)-1']

化合物(I)，其中 B^1 - B^6 環中除了 A 環與 R 外，不含其他取代基。

[化合物(I)-1'']

化合物(I)，其中 B^1 - B^6 環中除了 A 環與 R 外，再被

羥基或 C_{1-6} 烷氧基(較佳為甲氧基)取代。

[化合物(I)-2]

化合物(I)，其中 A 環為可視需要經取代之苯環。

[化合物(I)-3]

化合物(I)-2，其中

R 為

(1) 單-或二-(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基，

(2) 胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6} 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基，

(c) 胺磺醯基胺基，

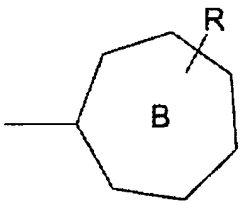
(d) C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-羰基胺基，

(e) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基，與

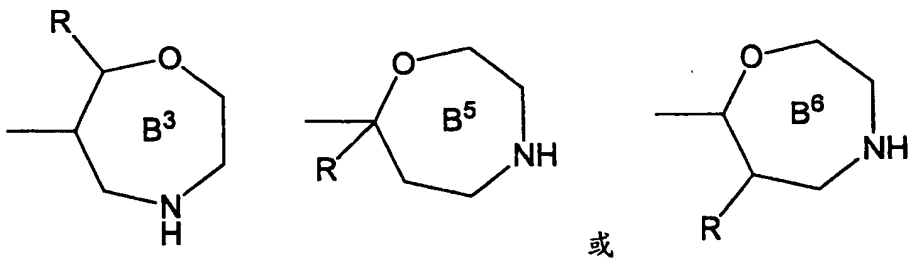
(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基。

[化合物(I)-4]

化合物(I)-2 或(I)-3，其中如下式代表之基團



為



或

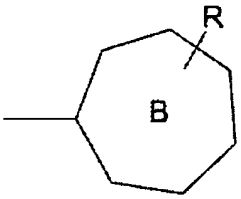
其中各代號如上述定義。

[化合物(I)-5]

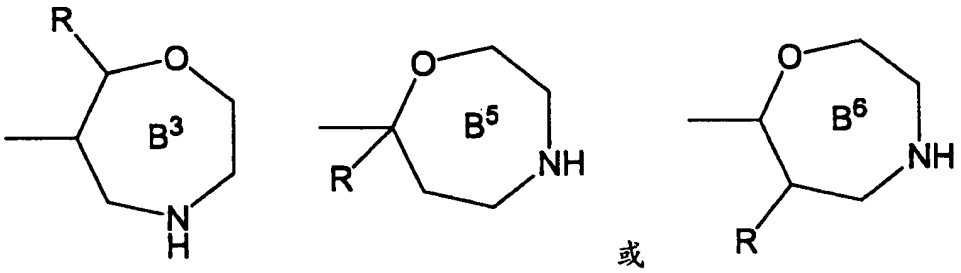
化合物(I)，其中

A環為經2個選自氟原子與氯原子之取代基取代之苯環，

如下式代表之基團



為



或

其中

R為

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(2) 胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(c) 胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基，

且其他代號如上述定義。

另一項具體例中，化合物(I) 較佳為如下式(I')代表之化合物或其鹽(下文中稱為化合物(I'))。

化合物(I')之較佳實例為下列化合物。

[化合物(I')-1]

化合物(I')，其中

A 環為經 2 個鹵原子取代之苯環，

R'為

(1) 羥基，

(2) C_{1-6}烷氧基-羰基，

(3) C_{1-6}烷氧基，或

(4) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 個選自下列之取代基取代：

(a) 鹵原子，

(b) 羥基，

(c) C_{1-6}烷氧基，

(d) $-S-R^{1a}$，

(e) $-SO_2-R^{1a}$，

(f) -N(R^{1b})(R^{1c})，

(g) -NH-CO-R^{1a}，

(h) -NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})，

(i) -NH-SO_2-R^{1a}，與

(j) -NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})

其中 R^{1a} 為 C_{1-6} 烷基，與 R^{1b} 與 R^{1c} 分別獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基，且

B^1 - B^6 環除了 A 環與 R' 外，不含其他取代基。

[化合物(I')-1']

化合物(I')，其中

A 環為經 2 個鹵原子取代之苯環，

R'為

(1) 羥基，

(2) C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(3) C_{1-6} 烷氧基，或

(4) C_{1-6} 烷基，其可視需要經 1 個選自下列之取代基取代：

(a) 鹵原子，

(b) 羥基，

(c) C_{1-6} 烷氧基，

(d) -S-R^{1a}，

(e) -SO_2-R^{1a}，

(f) -N(R^{1b})(R^{1c})，

(g) -NH-CO-R^{1a}，

(h) -NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})，

(i) -NH-SO_2-R^{1a}，與

(j) -NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})

其中R^{1a}為C_{1-6}烷基，與R^{1b}與R^{1c}分別獨立為氫原子或C_{1-6}烷基，且

B^1 - B^6環中，除了A環與R’外，尚可經羥基或C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)取代。

[化合物(I’)-2]

化合物(I’)，其中

A環為可視需要經取代之苯環[較佳為可視需要經1至3個(較佳為1或2個)鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)取代之苯環]，

R’為

(1) 羥基，

(2) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(3) 胺磺醯基胺基，

(4) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，或

(5) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經1至4個(較佳為1至3個，更佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) -SO_2-R^{1a}，

(d) -NH-CO-R^{1a}，

(e) -NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})，

(f) -NH-SO_2-R^{1a}，

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

其中

R^{1a}為C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基)取代，且

R^{1b}與R^{1c}分別獨立為氫原子或C_{1-6}烷基(較佳為氫原子)，與

(h) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(ii) 羧基，與

(iii) 側氧基，且

B^1 - B^6環中，除了A環與R’外，不含其他取代基。

[化合物(I’)-2’]

化合物(I’)，其中

A環為可視需要經取代之苯環[較佳為可視需要經1至3個(較佳為1或2個)鹵原子(較佳為氟原子、氯原子)取代之苯環]，

R’為

(1) 羥基，

(2) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(較佳為乙醯基胺基)，

(3) 胺磺醯基胺基，

(4) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基)，或

(5) C_{1-6}烷基(較佳為甲基、乙基)，其可視需要經1至4個(較佳為1至3個，更佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基)，

(c) $-SO_2-R^{1a}$，

(d) $-NH-CO-R^{1a}$，

(e) $-NH-CO-N(R^{1b})(R^{1c})$，

(f) $-NH-SO_2-R^{1a}$，

(g) $-NH-SO_2-N(R^{1b})(R^{1c})$

其中

R^{1a}為C_{1-6}烷基(較佳為甲基)，其可視需要經1至3個(較佳為1個)C_{1-6}烷氧基(較佳為甲氧基、乙氧基、異丙氧基)取代，且

R^{1b}與R^{1c}分別獨立為氫原子或C_{1-6}烷基(較佳為氫原子)，與

(h) 非芳香系雜環基(較佳為二氫吡啶基(較佳為1,2-二氫吡啶-1-基))，其可視需要經1至3個(較佳為1或2個)選自下列之取代基取代：

(i) 非芳香系雜環基(較佳為二氫噁二唑基(較佳為4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基))，其可視需要經側氧基取代，

(ii) 羧基，與

(iii) 側氧基，且

B^1 - B^6環中，除了A環與R' 外，尚可經羥基或C_{1-6}烷氧

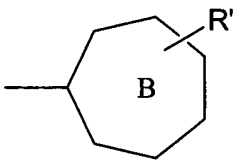
基(較佳為甲氧基)取代。

[化合物(I')-3]

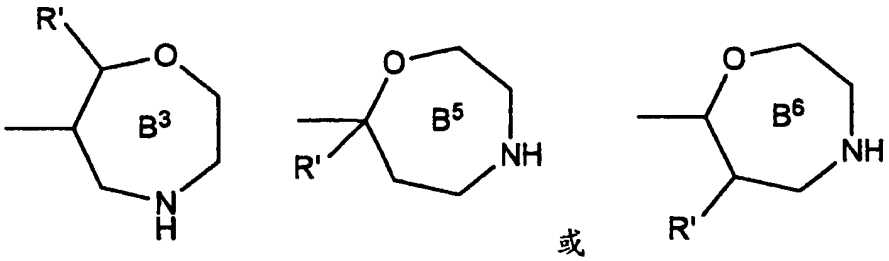
化合物(I')，其中

A環為經2個選自氟原子與氯原子之取代基取代之苯環，

如下式代表之基團



為



其中

R'為

(1) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(2) 胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(c) 胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基，且

其他代號如上述定義。

當化合物(I)為鹽時，鹽之實例包括與無機鹼形成之鹽、銨鹽、與有機鹼形成之鹽、與無機酸形成之鹽、與有機酸形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽等。

與無機鹼形成之鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽，如：鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽，如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。

與有機鹼形成之鹽之較佳實例包括與三甲基胺、三乙基胺、吡啶、皮考啉、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等形成之鹽類。

與無機酸形成之鹽類之較佳實例包括：與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽類。

與有機酸形成之鹽類之較佳實例包括：與甲酸、乙酸、三氟乙酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽類。

與鹼性胺基酸形成之鹽類之較佳實例包括：與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽類。

與酸性胺基酸形成之鹽類之較佳實例包括：與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽類。

上述鹽類中，以醫藥上可接受之鹽類較佳。當化合物

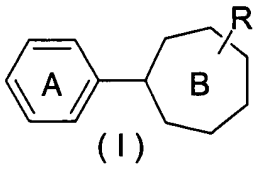
具有鹼性官能基時，醫藥上可接受之鹽之較佳實例包括與無機酸如：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽類；與無機酸或有機酸如：乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽類。當化合物具有酸性官能基時，醫藥上可接受之鹽之較佳實例包括無機鹽類，如：鹼金屬鹽類(例如：鈉鹽、鉀鹽，等等)，鹼土金屬鹽類(例如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽，等等)等，銨鹽等。

本發明化合物包括溶劑合物(例如：水合物)與非溶劑合物。此外，化合物(I)亦可以同位素(例如：^{3}H、^{11}C、^{14}C、^{18}F、^{35}S、^{125}I 等)等加以標記。此外，化合物(I)亦包括其中 ^{1}H 已轉化成 $^{2}H(D)$之氘轉化化合物。

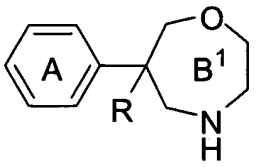
當本發明化合物(I)具有不對稱中心時，可能出現異構物，如：對映異構物、非鏡像異構物等。此等異構物與其混合物均包括在本發明範圍內。當因構形或互變化而出現異構物時，此等異構物與其混合物亦包括在本發明化合物(I)內。

其次說明化合物(I)之製法。

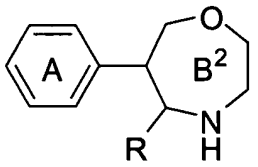
化合物(I)係由下列化合物(Ia)-(If)，基於 A 環與取代基 R 之位置而構成者。下文中說明如下化合物(Ia)-(If)之製法。用於製備化合物(Ia)-(If)之化合物可呈鹽型，且鹽之實例包括彼等與化合物(I)之鹽類相同之鹽。



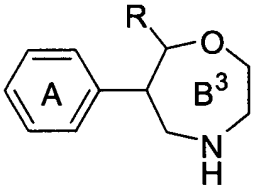
(I)



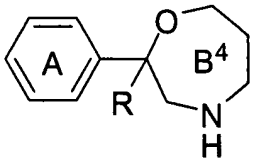
(Ia)



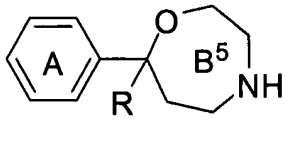
(Ib)



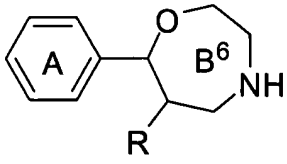
(Ic)



(Id)

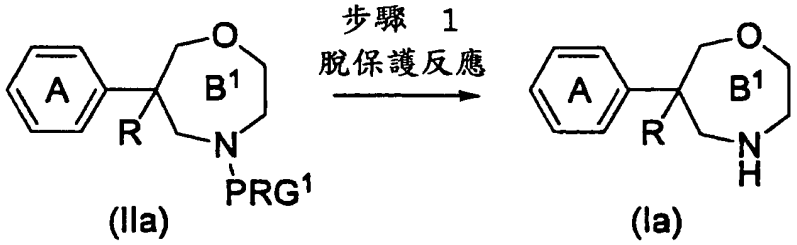


(Ie)



(If)

[化合物(Ia)之製法]



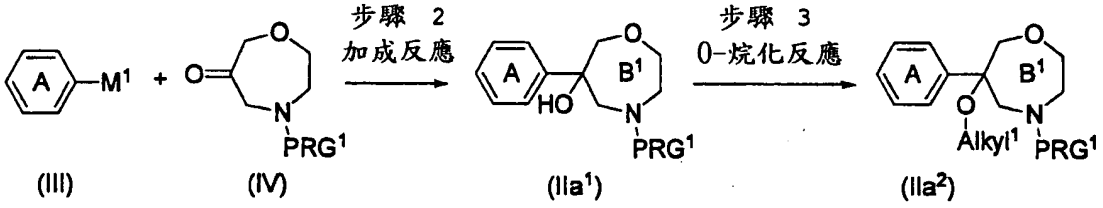
(IIa) (Ia)

其中 PRG^1 為保護基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 1 中，例如：可由化合物(IIa)脫除保護基，製得化合物(Ia)。PRG^1 之"保護基"實例包括彼等說明於"葛林氏有機合成法保護基(Greene's protective groups in organic synthesis)，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)"。較佳為胺甲酸酯之保護基，如：第三丁氧基羰基(Boc)、苯甲基氧羰基(Cbz)、9-芴基甲基氧羰基(Fmoc)等；醯胺之保護基，如：乙醯基(Ac)、三氟乙醯基等；與烷基之保護基，如：苯甲基(Bzl)、甲基等。步驟 1 之保護基脫除法為例如：依據上述"葛林氏有機合成法保護基，第 4 版"說明之方法

進行。例如：使用酸(如：鹽酸、三氟乙酸等)之處理，等方法，較佳適用於第三丁氧基羰基；採用金屬觸媒(如：鈀等)進行催化性還原反應，或採用氯甲酸烷基酯等之方法等方法，較佳適用於苯甲基。當保護基為第三丁氧基羰基時，用於酸處理之"酸"較佳為包含氯化氫、鹽酸或三氟乙酸之有機溶劑溶液。"有機溶劑"較佳為例如：醇溶劑，如：乙醇、甲醇等，或酯溶劑，如：乙酸乙酯等。"酸"之用量相對於化合物(IIa)，通常為 1 當量至溶劑用量，較佳為 1 當量至 100 當量。反應溶劑較佳為例如：醇溶劑，如：乙醇、甲醇等，或酯溶劑，如：乙酸乙酯等。反應溫度通常為-78℃至 200℃，較佳為 0℃至 50℃。反應時間通常為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

包括在化合物(IIa)中之化合物(IIa^1)(R 為-OH)與化合物(IIa^2)(R 為-O-$Alkyl^1$)可例如：依據下列方法製備。

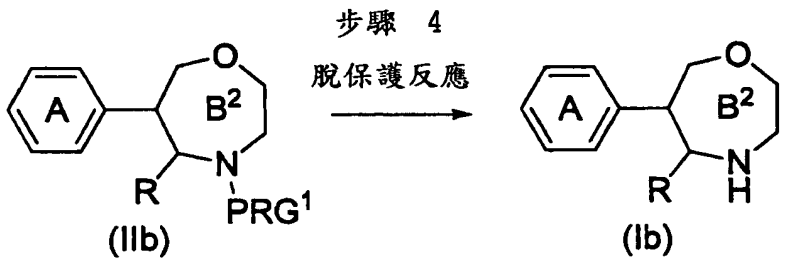


其中 M^1 為金屬或其鹽，$Alkyl^1$ 為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，其他代號分別如上述定義。

步驟 2 中，化合物(IIa^1)(R 為-OH)可例如：由 WO 2004/074291 所說明之化合物(IV)(PRG^1 為-Boc)與化合物(III)進行加成反應來製備。化合物(III)之"M^1"較佳為鹼金屬、鹼土金屬或其鹽，更佳為鋰或鹵化鎂。

步驟 3 中，所得化合物(IIa^1)可藉由引進烷基，而轉化成化合物(IIa^2)(R 為-O-$Alkyl^1$)。可以例如：依據 Tetrahedron Lett., 30, 641(1989)說明之方法，進行"O-烷化反應"。

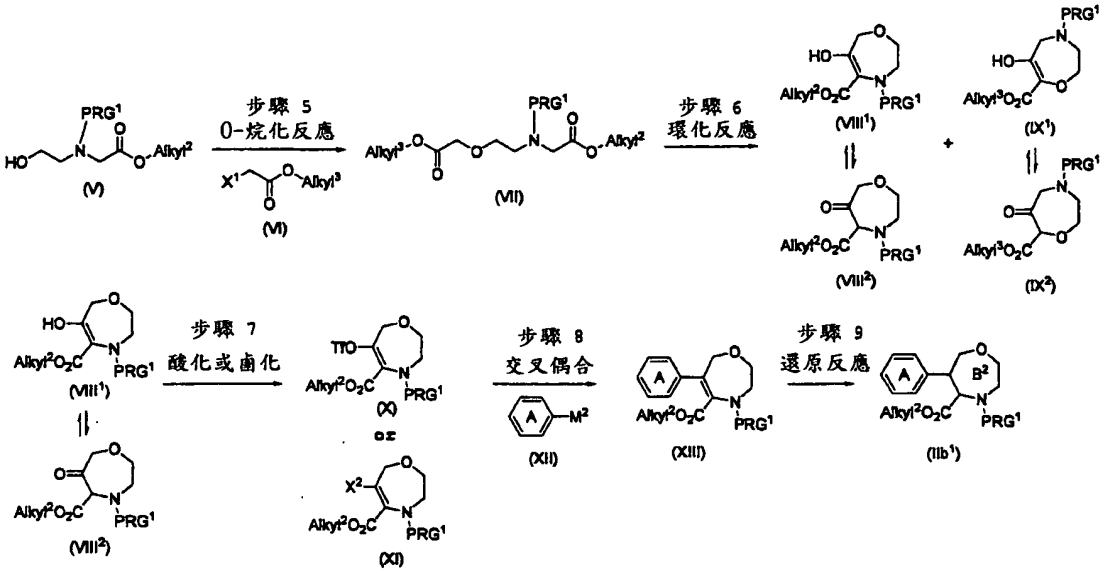
[化合物(Ib)製法]



其中各代號如上述定義。

步驟 4 中，化合物(Ib)可例如：由化合物(IIb)脫除保護基製得。PRG^1 之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁氧基羰基(Boc)等較佳。步驟 4 可於步驟 1 之相同反應條件或其類似反應條件下進行。

包括在化合物(IIb)內之化合物(IIb^1)(R 為-CO_2Alkyl^2)可例如：依據下列方法製備。



其中 $Alkyl^2$ 與 $Alkyl^3$ 分別為 C_{1-6} 烷基，X^1 與 X^2 分別為鹵

原子，Tf為三氟甲磺醯基，M^2為金屬或其衍生物，其他代號分別如上述定義。

步驟5中，化合物(VII)可由化合物(V)之羥基經過化合物(VI)之烷化反應製得。該步驟可在鹼之存在下進行。"鹼"之實例包括

1)強鹼，如：鹼金屬或鹼土金屬之氫化物(例如：氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等)、鹼金屬或鹼土金屬之胺化物(例如：胺化鋰、胺化鈉、二異丙基胺化鋰、二環己基胺化鋰、六甲基二矽烷胺化鋰、六甲基二矽烷胺化鈉、六甲基二矽烷胺化鉀等)、鹼金屬或鹼土金屬之C_{1-6}烷醇鹽(例如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、第三丁醇鈉等)等；

2)無機鹼類，如：鹼金屬或鹼土金屬之氫氧化物(例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鋇等)、鹼金屬或鹼土金屬之碳酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等)、鹼金屬或鹼土金屬之碳酸氫鹽(例如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)等；與

3)有機鹼類，如：胺類，如：三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉等；脒類，如：DBU(1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)、DBN(1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯)等；鹼性雜環化合物，如：吡啶、二甲基胺基吡啶、咪唑、2,6-二甲基吡啶等，等。其中以鹼金屬或鹼土金屬之氫化物(例如：氫化鈉等)較佳。

步驟6中，化合物($VIII^1$)與($VIII^2$)可由化合物(VII)進行環化反應製得。化合物($VIII^1$)與($VIII^2$)為呈酮基-烯醇關

係之互變異構物，且以其混合物或其中一種異構物存在。該步驟可採用例如：Helvetica Chimica Acta, 90, 1006-1027 (2007)說明之一般迪克曼縮合法(Dieckmann condensation)製備。雖然此步驟可能製得副產物(IX^1)與(IX^2)(其亦為如上述之酮基-烯醇互變異構物)，但其可採用純化法分離，如：矽膠管柱層析法、再結晶法等方法。

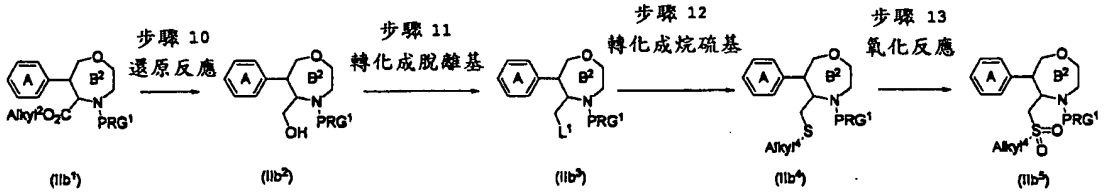
步驟 7 中，化合物(X)或(XI)可由化合物($VIII^1$)與($VIII^2$)進行三氟甲磺酸化或鹵化反應製得。"三氟甲磺酸化"可依據例如："高級有機官能基轉化法 II(Comprehensive Organic Functional Group Transformations II)(Elsevier Pergamon), vol.2, 633-634"說明之方法進行。"鹵化法"可例如：依據 Journal of the American Chemical Society, 65, 2208(1943)說明之方法進行。"鹵化法"之"鹵素"較佳為氯、溴或碘。

步驟 8 中，化合物(XIII)可由化合物(X)或(XI)與化合物(XII)進行交叉偶合法製得。該步驟可例如：依據 Tetrahedron, 58, 9633-9695(2002)說明之 Suzuki-Miyaura 偶合反應、例如：Organic Reactions, 50, 1-652(1997)說明之 Stille 偶合反應，或其類似方法進行。當採用 Suzuki-Miyaura 偶合反應時，化合物(XII)為有機硼酸化合物(M^2 = $-B(OH)_2$ 或其酯)或當採用 Stille 偶合反應時，化合物(XII)為有機錫化合物(M^2=三烷基錫烷基)。該步驟較佳為進行 Suzuki-Miyaura 偶合反應。

步驟 9 中，化合物(IIb^1)可由化合物(XIII)還原製得。進行該"環原反應"可例如：依據使用金屬氫化物如：硼氫

化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鋅、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鋰、二丁基氫化鋁、氫化鋁、氫化鋰鋁、硼烷錯合物(硼烷-THF 錯合物，等等)，兒茶酚硼烷等之方法；使用過渡金屬觸媒如：鈀、鉑、銠、雷氏鎳等之催化性還原法；或採用金屬如：鎂等之方法。其中以採用硼氫化鈉之方法較佳。此步驟所得產物可因立體異構化作用而出現非鏡像異構物混合物，必要時，可採用矽膠管柱層析法、再結晶法等方法分離及純化。

可依下列方法，由例如：化合物(IIb^1)製得化合物(IIb^2)(R 為$-CH_2OH$)、(IIb^3)(R 為$-CH_2L^1$)、(IIb^4)(R 為$-CH_2S$-$Alkyl^4$)與(IIb^5)(R 為$-CH_2SO_2$-$Alkyl^4$)，其等均包括在化合物(IIb)內。



其中 L^1 為脫離基，$Alkyl^4$ 為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，其他代號分別如上述定義。

步驟 10 中，化合物(IIb^2)可由化合物(IIb^1)進行還原反應製得。“還原反應”可依步驟 9 之相同方式進行。其中以使用金屬氫化物，如：硼氫化鈉、硼氫化鋰、氫化鋰鋁等之方法較佳。

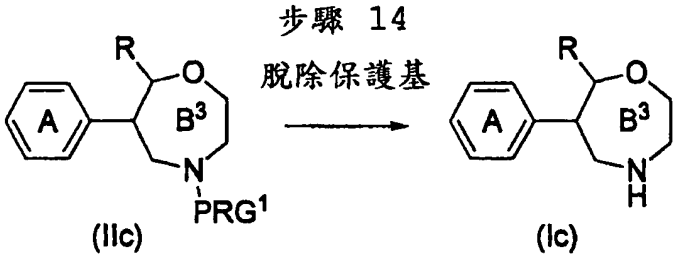
步驟 11 中，化合物(IIb^3)可由化合物(IIb^2)之羥基轉化成脫離基 L^1 後製得。脫離基 L^1 之實例包括鹵原子(例如：氯原子、溴原子、碘原子)、可視需要經鹵原子(群)取代之

C_{1-6}烷基磺醯基氧基(例如：甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、三氟甲磺醯基氧基)、可視需要經C_{1-6}烷基取代之C_{6-10}芳基磺醯基氧基(例如：苯磺醯氧基、對甲苯磺醯基氧基)等。其中以鹵原子與甲磺醯基氧較佳。例如：當脫離基L^1為鹵原子時，此步驟係依據 Journal of the American Chemical Society, 107, 3950(1985)說明之方法進行，及當脫離基 L^1為甲磺醯基氧基時，此步驟係依據 Synthesis, 6, 627-629 (1995)說明之方法進行。

步驟 12 中，化合物(IIb^4)可使用對應之硫醇將化合物(IIb^3)之脫離基 L^1轉化成烷硫基而製得。該步驟可使用鹼進行。"鹼"之實例包括彼等類似步驟 5 所例舉之"鹼"。其中以鹼金屬氫化物，如：氫化鈉等較佳。此外，可改用硫醇之鹼金屬鹽替代硫醇。

步驟 13 中，化合物(IIb^5)可由化合物(IIb^4)氧化製得。該"氧化反應"可例如：使用氧化劑進行，如：3-氯苯基過苯甲酸、過碘酸鈉、過氧化氫水溶液、過乙酸、過硫酸氫鉀(Oxone)(註冊商標)等。其中以 3-氯苯基過苯甲酸等較佳。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 68, 5075-5083(2003)說明之方法進行。

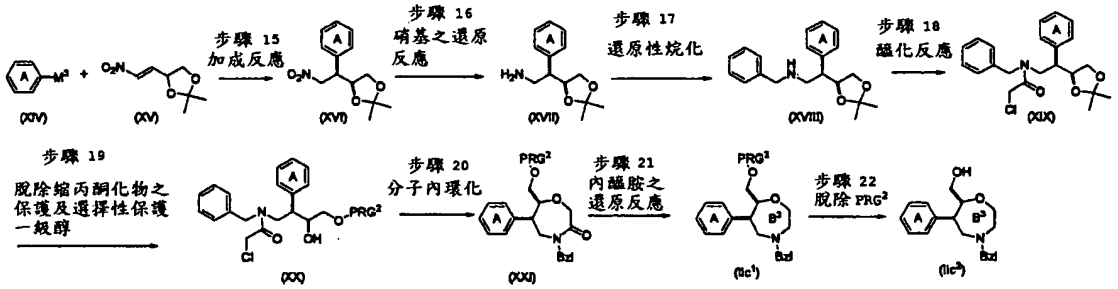
[化合物(Ic)製法]



其中各代號如上述定義。

步驟 14 中，化合物(Ic)可例如：由化合物(IIc)脫除保護基製得。PRG^1之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之"保護基"。其中以第三丁氧基羰基(Boc)、苯甲基(Bzl)等較佳。步驟 14 可依步驟 1 之相同反應條件或其類似反應條件進行。

包括在化合物(IIc)內之化合物(IIc^1)(R 為$-CH_2OPRG^2$，且 PRG^1 為 Bzl)與(IIc^2)(R 為$-CH_2OH$，且 PRG^1 為 Bzl)可例如：依據下列方法製造。



其中 M^3 為金屬或其衍生物，PRG^2 為保護基，Bzl 為苯甲基，其他代號分別如上述定義。

步驟 15 中，化合物(XVI)可由化合物(XV)與化合物(XIV)進行加成反應製得。化合物(XIV)之"M^3"實例包括鹼金屬、鹼土金屬、鋅、銅、硼、矽、其衍生物等。其中以鋰與鹵化鎂較佳。該步驟可例如：依據 Tetrahedron Letters, 37, 3055-3058(1996)說明之方法進行。此步驟所得產物可因立體異構化而呈非鏡像異構物之混合物，必要時可採用矽膠管柱層析法、再結晶法等方法分離及純化。

步驟 16 中，化合物(XVII)可將化合物(XVI)之硝基還原而製得。進行該硝基之"還原反應"時，可例如：依據使

用過渡金屬觸媒，如：鈀、鉑、銠、雷氏鎳等之還原反應方法；於二價鎳之氯化物等之存在下使用金屬氫化物(如：氫化鋰鋁、硼氫化鈉)之方法；於酸性條件下使用金屬(如：鋅、鐵、錫等)之粉末之方法；等等。其中以催化性還原反應較佳。當使用雷氏鎳(Raney Nickel)時，該步驟可例如：依據 Synthesis, 19, 3245-3252(2005)說明之方法進行。

步驟 17 中，化合物(XVIII)可由化合物(XVII)與苯甲醛進行還原性烷化反應製得。該“還原性烷化反應”可例如：依據 Organic Reactions, 59, 1-714(2001)說明之方法進行。

步驟 18 中，化合物(XIX)可由化合物(XVIII)進行醯化反應製得。該步驟通常可在步驟 5 所例舉之“鹼”之存在下進行。該“鹼”較佳為三乙基胺或二異丙基乙基胺。

步驟 19 中，化合物(XX)之製法可由縮丙酮化物(XIX)脫除保護基，然後選擇性保護所產生之一級醇。“縮丙酮化物之保護基脫除法”可例如：依據”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”說明之方法進行。較佳係採用例如：使用稀鹽酸之方法等。“縮丙酮化物之保護基脫除法”可例如：依據 Tetrahedron, 46, 1767-1782(1990)說明之條件進行。進行“一級醇之選擇性保護”時，一般可以例如：引進大型保護基，如：三甲基乙醯基(Piv)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)等。較佳為使用第三丁基二甲基矽基。當使用第三丁基二甲基矽基作為保護基時，“一級醇之選擇性保護法”可以例如：依據 Tetrahedron, 49, 8211-8222(1993)

說明之條件進行。該“縮丙酮化物之保護基脫除法”與“一級醇之選擇性保護法”可以在不經過單離及純化操作下連續進行。

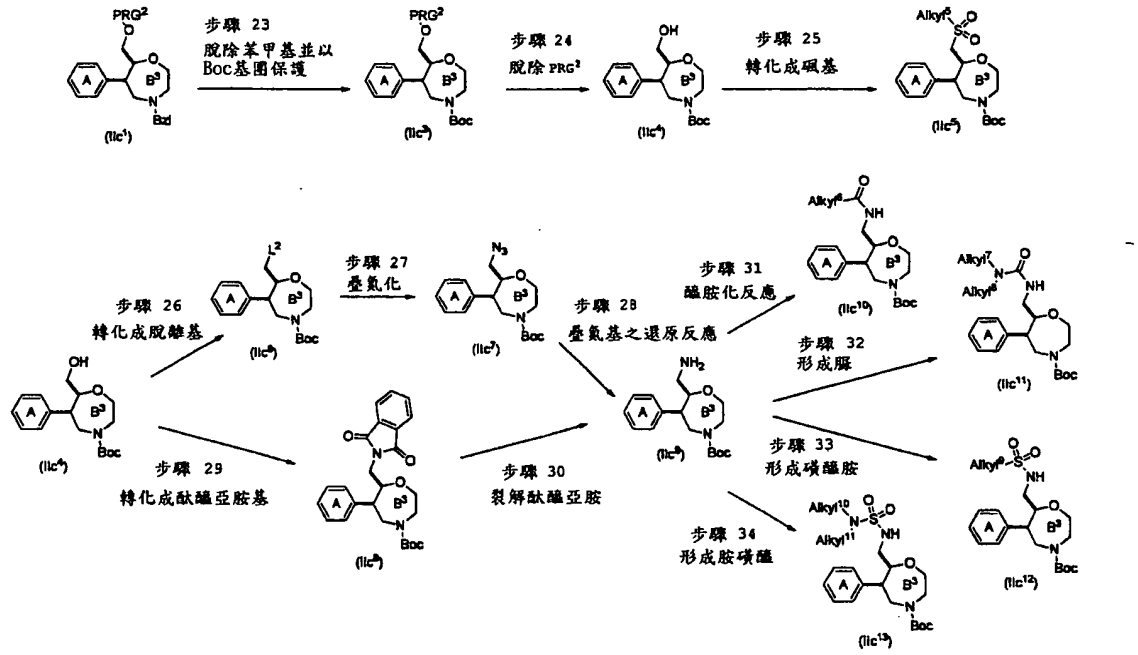
步驟 20 中，化合物(XXI)可由化合物(XX)經過分子內環化反應製得。該“分子內環化反應”一般可在鹼之存在下進行。“鹼”之實例包括彼等類似步驟 5 中所例舉之“鹼”。其中以第三丁醇鈉較佳。

步驟 21 中，化合物(IIc^1)可由內醯胺化合物(XXI)之還原反應製得。“內醯胺之還原反應”可例如：使用步驟 9 所例舉之“還原劑”進行。其中以硼烷(borane)錯合物(硼烷-THF 錯合物，等等)、兒茶酚硼烷、氫化鋁、氫化鋰鋁等較佳。

步驟 22 中，化合物(IIc^2)可由化合物(IIc^1)脫除保護基“PRG^2”後製得。該脫除法可依保護基“PRG^2”而定，例如：依據”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”說明之方法進行。當步驟 20 或步驟 21 同時脫除“PRG^2”時，可省略此步驟。

化合物(IIc^3)(R 為-CH_2OPRG^2，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^4)(R 為-CH_2OH，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^5)(R 為-CH_2SO_2-$Alkyl^5$，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^6)(R 為-CH_2L^2，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^7)(R 為-CH_2N_3，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^8)(R 為-CH_2 酞醯亞胺，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^9)(R 為-CH_2NH_2，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^{10})(R 為-$CH_2NHCOAlkyl^6$，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^{11})(R 為-$CH_2NHCON(Alkyl^7)(Alkyl^8)$，與 RPG^1 為 Boc)、(IIc^{12})(R

為-$CH_2NHSO_2Alkyl^9$，與 RPG^1 為 Boc)與(IIc^{13})(R 為 -$CH_2NHSO_2N(Alkyl^{10})(Alkyl^{11})$，與 RPG^1 為 Boc)(其等均涵括在化合物(IIc)內)可以例如：由化合物(IIc^1)依據下列方法製備。



其中 L^2 為脫離基，$Alkyl^5$、$Alkyl^6$ 與 $Alkyl^9$ 分別為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，$Alkyl^7$、$Alkyl^8$、$Alkyl^{10}$ 與 $Alkyl^{11}$ 分別為氫原子或可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 23 中，化合物(IIc^3)可由化合物(IIc^1)脫除 N-苯甲基，然後以 Boc 基團保護所得之化合物而製備。“苯甲基之脫除法”與“以 Boc 基團保護”可以例如：依據選自”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”所說明之方法進行。

步驟 24 中，化合物(IIc^4)可由化合物(IIc^3)脫除 PRG^2

後製得。“PRG^2之脫除法”可以例如：依據選自上述”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”所說明之方法進行。當步驟 23 中同時脫除“PRG^2”時，可以省略此步驟。

步驟 25 中，化合物(IIc^5)可將化合物(IIc^4)側鏈中之羥基轉化成磺醯基後製得。“轉化成磺醯基”可以例如：依上述步驟 11-13 之相同方式進行。

化合物(IIc^9)可以例如：由疊氮化物衍生物(IIc^7)或酞醯亞胺衍生物(IIc^8)製得。

“疊氮化物衍生物(IIc^7)”之製法可於步驟 26 中，轉化化合物(IIc^4)側鏈中之羥基成為脫離基 L^2，然後於步驟 27 中，由所得化合物進行疊氮化。脫離基 L^2 之實例包括彼等類似上述 L^1 者，且以甲磺醯基氧基、氯原子等較佳。“疊氮化”係採用疊氮化劑進行，如：疊氮化鈉、三甲基矽基疊氮化物等。

步驟 29 中，“酞醯亞胺衍生物(IIc^8)”可以例如：依據 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19(8), 2244-2248(2009)中說明之光延(Mitsunobu)反應製得。“酞醯亞胺衍生物(IIc^8)”亦可例如：由化合物(IIc^6)與酞醯亞胺鉀反應製得。

步驟 28 中，化合物(IIc^9)可將疊氮化物衍生物(IIc^7)之疊氮基進行還原反應製得。該“疊氮基之還原反應”可以例如：依步驟 9 之相同反應條件或依據 Tetrahedron, 48, 1353-1406(1992)說明之 Staudinger 反應進行。步驟 30 中，

化合物(IIc^9)亦可由酞醯亞胺衍生物(IIc^8)進行裂解反應製得。該步驟可以例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 43, 2320(1978)說明之方法進行。

步驟 31 中，化合物(IIc^{10})可由化合物(IIc^9)之醯胺化反應製得。該"醯胺化反應"可以依據本身已知方法進行，例如：使用反應性衍生物之方法，如：醯基鹵、酸疊氮化物、酸酐等；使羧酸於縮合劑(如：二環己基碳二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺、羰基二咪唑等)之存在下進行縮合反應等反應。

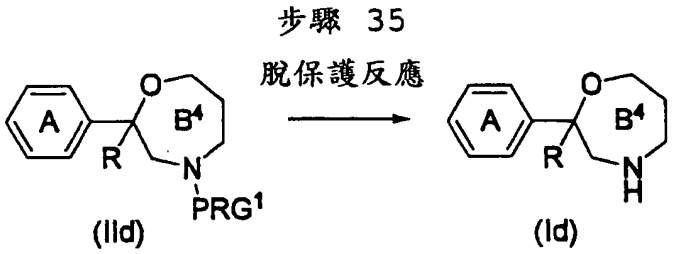
步驟 32 中，化合物(IIc^{11})可由化合物(IIc^9)形成脲後製得。"脲之形成法"可以依據本身已知之方法進行，例如：與異氰酸烷基酯進行反應；經由苯基胺基甲酸酯之方法，其已說明於 Journal of Medicinal Chemistry, 36, 2984-2997, (1993)；等等。其中當製備末端未經取代之脲時，較佳係使用三甲基矽基異氰酸酯。

步驟 33 中，化合物(IIc^{12})可由化合物(IIc^9)形成磺醯胺(sulfonamide)後製得。"磺醯胺之形成法"可以依據本身已知之方法進行，例如：與磺醯氯於鹼之存在下反應。"鹼"之實例包括彼等類似步驟 5 所例舉者。其中以第三胺，如：三乙基胺等較佳。

步驟 34 中，化合物(IIc^{13})可由化合物(IIc^9)形成胺基磺醯胺(sulfamide)後製得。"胺基磺醯胺之形成法"可以例如：依據 WO 2007/049041 之說明，與胺磺醯氯縮合；依據 Organic Letters, 3(14), 2241-2243(2001)之說明之方法，使

用 N-(第三丁氧基羰基)-N-[4-(二甲基亞氮鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]胺化物；等等。

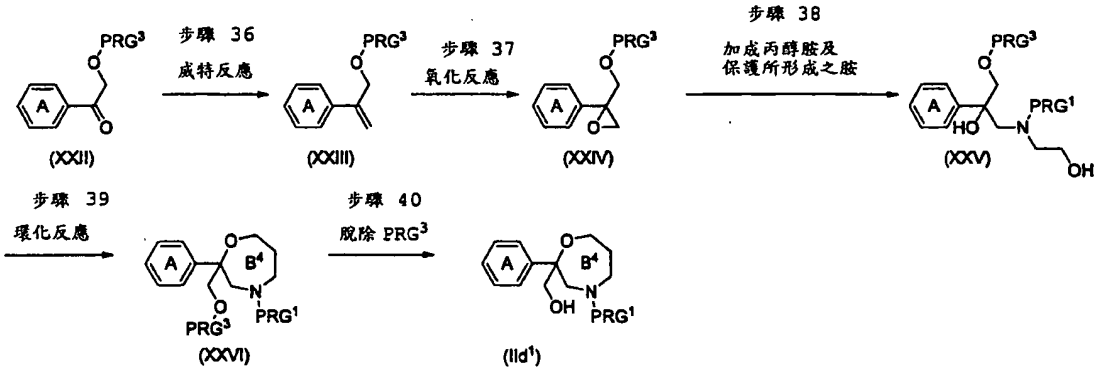
[化合物(Id)製法]



其中各代號如上述定義。

步驟 35 中，化合物(Id)可以例如：由化合物(IId)脫除保護基後製得。PRG^1之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁氧基羰基(Boc)等較佳。步驟 35 可依步驟 1 之相同反應條件或其類似反應條件進行。

化合物(IId^1)(R 為-CH_2OH)(其等涵括在化合物(IId)內)可以例如：依據下列方法製得。



其中 PRG^3 為保護基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 36 中，化合物(XXIII)可由化合物(XXII)進行威特反應(Wittig reaction)後製得。"威特反應"可以依據本身已知之方法，例如：Tetrahedron, 62(17), 4120-4127(2006)說

明之方法進行。

步驟 37 中，化合物(XXIV)可由化合物(XXIII)進行氧化反應製得。“氧化反應”可以使用氧化劑進行，例如：有機過氧化物，如：過氧化氫水溶液、第三丁基過氧化氫等；過酸類，如：過乙酸、間氯過苯甲酸等；等等。例如：當使用間氯過苯甲酸時，該 “氧化反應”可以依據 European Journal of Organic Chemistry, 2, 489-497(2006)說明之條件進行。

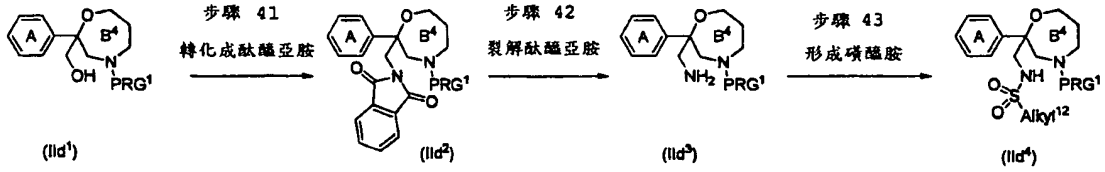
步驟 38 中，化合物(XXV)之製法可由化合物(XXIV)與丙醇胺進行加成反應，然後保護所形成之胺。該“與丙醇胺之加成反應”可以例如：依據 Tetrahedron: Asymmetry, 16, 2249-2256(2005)說明之方法進行。用於“保護所形成之胺”之保護基實例與所採用之引進方法包括於步驟 1 所例舉者。

步驟 39 中，化合物(XXVI)可由化合物(XXV)進行分子內環化反應製得。此反應通常在脫水條件下進行。該條件實例包括於礦物酸如：硫酸、磷酸等存在下之條件；於脫水劑如：亞硫醯氯、磷醯氯等存在下之條件；或光延反應(Mitsunobu reaction)所用之條件。其中以用於光延反應之條件較佳。“光延反應”可以例如：依據 Organic Reactions, 42, 335-656(1992)說明之方法進行。所採用之試劑實例包括彼等說明於上述“Organic Reactions”中之試劑。其中以氰基亞甲基三丁基磷烷(已知其為 Tsunoda 試劑)較佳。

步驟 40 中，化合物(IId^1)可由化合物(XXVI)脫除“PRG^3”

後製得。“PRG^3”之實例及其保護基脫除法包括說明於”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”之羥基-保護基與其保護基脫除法。該脫除保護基法最好不會負面影響同時存在之“PRG^1”。例如：當“PRG^1”為 Boc 基團，且“PRG^3”為對甲氧基苯基或對甲氧基苯甲基時，PRG^3”可使用如：硝酸銨鈰之試劑脫除，且該試劑不會負面影響同時存在之“Boc 基團”。

化合物(IId^2)(R 為-CH_2 酞醯亞胺)、(IId^3)(R 為-CH_2NH_2)與(IId^4)(R 為-$CH_2NHSO_2Alkyl^{12}$)(其等涵括在化合物(IId)內)可以例如：由化合物(IId^1)依據下列方法製得。



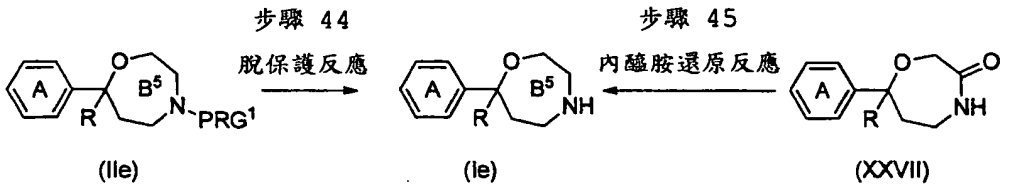
其中 $Alkyl^{12}$ 為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 41 中，化合物(IId^2)可由化合物(IId^1)之羥基轉化成酞醯亞胺基而製得。該步驟可以例如：依上述步驟 29 之相同方式進行。

步驟 42 中，化合物(IId^3)可由化合物(IId^2)裂解酞醯亞胺而製得。該步驟可以例如：依上述步驟 30 之相同方式進行。

步驟 43 中，化合物(IId^4)可由化合物(IId^3)形成磺醯胺而製得。該步驟可以例如：依上述步驟 33 之相同方式進行。

[化合物(Ie)之製法]

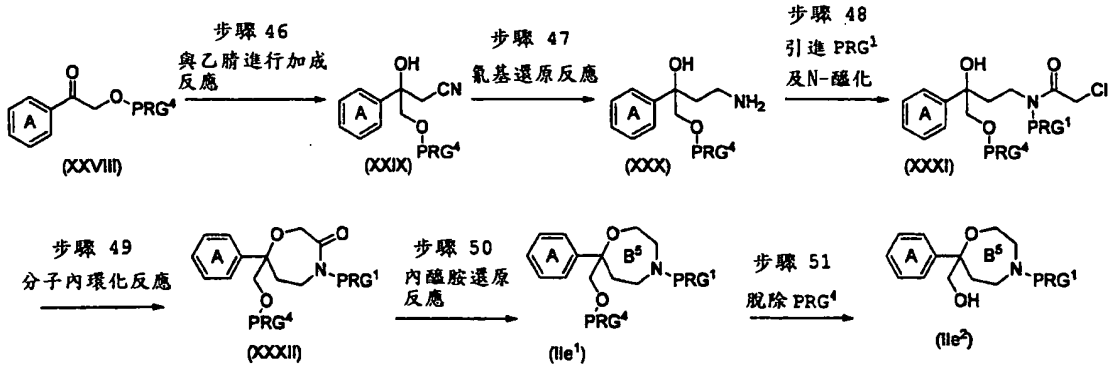


其中各代號如上述定義。

步驟 44 中，化合物(Ie)可例如：由化合物(IIe)脫除保護基後製得。PRG^1之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁氧基羰基(Boc)等較佳。步驟 44 可依步驟 1 之相同反應條件或其類似反應條件下進行。

步驟 45 中，化合物(Ie)亦可例如：由內醯胺化合物(XXVII)進行還原反應製得。"內醯胺之還原反應"可以例如：使用上述步驟 9 所例舉之還原劑進行。其中以使用硼烷錯合物(硼烷-THF 錯合物，等等)、兒茶酚硼烷、氫化鋁、氫化鋰鋁等之方法較佳。例如：當使用硼烷-THF 錯合物時，"內醯胺之還原反應"可以例如：依據 Journal of Medicinal Chemistry, 39, 3539-3546(1996)說明之條件進行。

化合物(IIe^1)(R 為$-CH_2OPRG^4$)與(IIe^2)(R 為$-CH_2OH$)(其等涵括在化合物(IIe)內)可依據 US4499087 說明之方法，例如：依據下列方法製得。



其中 PRG^4 為保護基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 46 中，化合物(XXIX)可例如：由化合物(XXVIII)與乙腈進行加成反應而製得。該步驟可以依據上述 US4499087 說明之方法進行。“PRG^4”之實例包括說明於”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”之羥基-保護基。其中以可視需要經取代之苯甲基、可視需要經取代之苯基、矽保護基(如：第三丁基二甲基矽基等)、甲基等較佳。

步驟 47 中，化合物(XXX)可例如：由化合物(XXIX)之氰基進行還原反應製得。該步驟可依據本身已知之方法，例如：使用上述步驟 9 所例舉之還原劑進行。其中以使用硼烷錯合物(硼烷-THF 錯合物，等等)、兒茶酚硼烷、氫化鋁、氫化鋰鋁、雷氏鎳等之方法較佳。

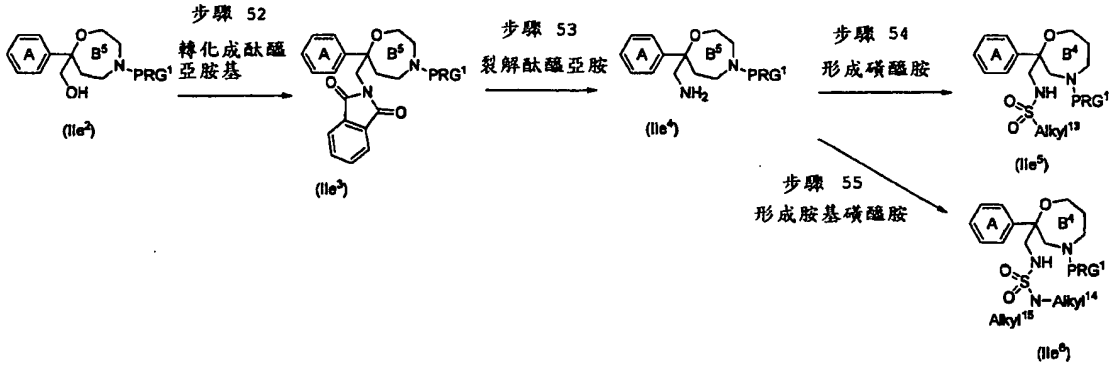
步驟 48 中，化合物(XXXI)可例如：於化合物(XXX)中引進 PRG^1 及進行 N-醯化反應製得。“PRG^1”之實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中較佳為可以在添加保護基後仍維持氮原子鹼性度之保護基。明確言之，以苯甲基、甲基等較佳。“PRG^1 之引進法”可依據本身已知之方法進行。例如：當 PRG^1 為苯甲基時，“ PRG^1 之引進法”可由化合物(XXX)與苯甲醛進行還原性烷化反應而施行，或由化合物(XXX)進行苯甲醯化反應及還原胺基苯甲醯基而施行。進行該“N-醯化反應”時，可例如：在引進 PRG^1 後，由胺與氯乙醯氯進行縮合反應。該步驟可在上述步驟 5 所例舉之“鹼”之存在下進行。“鹼” 較佳為有機第三胺，如：三乙基胺等。

步驟 49 中，化合物(XXXII)可例如：由化合物(XXXI)進行分子內環化反應製得。該步驟可例如：依上述步驟 20 之相同方式進行。

步驟 50 中，化合物(IIe^1)可例如：由內醯胺化合物(XXXII)進行還原反應製得。該步驟可依上述步驟 45 之相同方式，例如：使用上述步驟 9 所例舉之還原劑進行。其中以使用硼烷錯合物(硼烷-THF 錯合物，等等)、兒茶酚硼烷、氫化鋁、氫化鋰鋁等之方法較佳。

步驟 51 中，化合物(IIe^2)可例如：由化合物(IIe^1)脫除保護基 PRG^4 後製得。該步驟可例如：依據選自上述"葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)"所說明之方法進行。例如：當 PRG^4 為對甲氧基苯基時，可例如：使用硝酸銨鈰脫除 PRG^4。該步驟可例如：依據 Journal of Medicinal Chemistry, 46, 2790-2793 (2003)說明之條件進行。

化合物(IIe^5)(R 為 $-CH_2NHSO_2Alkyl^{13}$)與(IIe^6)(R 為 $-CH_2NHSO_2N(Alkyl^{14})(Alkyl^{15})$)(其等涵括在化合物(IIe)內)可例如：由化合物(IIe^2)依據下列方法製得。

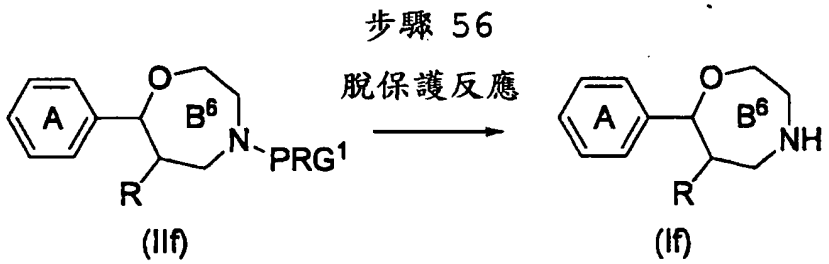


其中 $Alkyl^{13}$ 為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，$Alkyl^{14}$ 與 $Alkyl^{15}$ 分別為氫原子或可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，且其他代號分別如上述定義。

化合物(IIe^5)可例如：由化合物(IIe^2)經由化合物(IIe^3)與(IIe^4)，依序根據步驟 52、53 與 54 製備。"步驟 52、53 與 54"可依上述步驟 29、30 與 33 之相同方式進行。

步驟 55 中，化合物(IIe^6)可例如：由化合物(IIe^4)形成胺基磺醯胺。該步驟可依上述步驟 34 之相同方式進行。

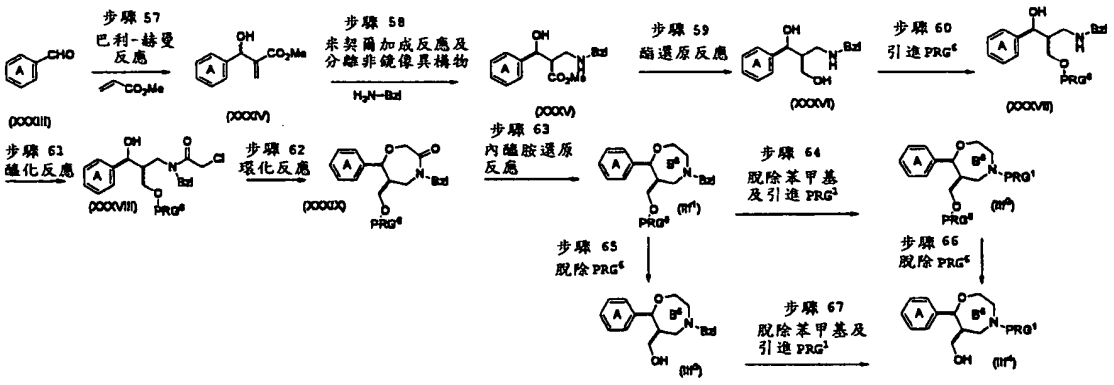
[化合物(If)之製法]



其中各代號如上述定義。

步驟 56 中，化合物(If)可例如：由化合物(IIf)脫除保護基製得。PRG^1 之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁氧基羰基(Boc)等較佳。步驟 56 可於步驟 1 之相同反應條件或其類似反應條件下進行。

化合物(IIf^1)(PRG^1 為 Bzl，與 R 為 $-CH_2OPRG^6$)、(IIf^2)(R 為 $-CH_2OPRG^6$)、(IIf^3)(PRG^1 為 Bzl，與 R 為 $-CH_2OH$)與(IIf^4)(R 為 $-CH_2OH$)(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：依據下列方法製得。



其中 PRG^6 為保護基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 57 中，化合物(XXXIV)可例如：由化合物(XXXIII)進行巴利-赫曼反應(Baylis-Hillman reaction)而製得。該步驟可例如：依據 Organic Reactions, 51, 201-350(1997)說明之方法進行。

步驟 58 中，化合物(XXXV)之製法可例如：由化合物(XXXIV)與苯甲基胺進行米契爾加成反應(Michael addition)，然後由所得化合物分離出非鏡像異構物。該"與苯甲基胺之米契爾加成反應"可例如：依據 Synthesis, 6, 911-917(2007)說明之方法等方法進行。亦可改用其他一級胺(可於稍後的步驟中脫除烷基部份基團(moiety)，例如：甲基胺、(二苯基甲基)胺、二苯并環庚胺，等等)替代苯甲基胺。此步驟所得化合物可與下述化合物(XL)形成混合物形式。此等化合物係呈非鏡像異構物關係，且可採用適當方法分離。該"非鏡像異構物分離法"可例如：採用純化法進行，如：矽膠管柱層析法等方法，再結晶法等方法。該"非鏡像異構物分離法"不僅可在此步驟中進行，亦可在下述步驟 59-67 中進行。

步驟 59 中，化合物(XXXVI)可例如：將化合物(XXXV)之酯基團還原後製得。該步驟可例如：使用步驟 9 中所例舉之還原劑進行。其中以使用還原劑，如：氫化鋰鋁、硼氫化鋰等之方法較佳。

步驟 60 中，化合物(XXXVII)可例如：由保護基 PRG^6 引進至化合物(XXXVI)之羥基後製得。“PRG^6”之實例包括說明於”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”之羥基-保護基。其中以可視需要經取代之苯甲基、可視需要經取代之苯基、矽保護基(如：第三丁基二甲基矽基等)、甲基等較佳。保護基之引進法可依據選自上述”葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”說明之方法進行。例如：當“PRG^6”為第三丁基二甲基矽基時，該引進法可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 71, 9628-9636(2006)說明之方法進行。

步驟 61 中，化合物(XXXVIII)可由化合物(XXXVII)進行醯化反應製得。該步驟一般可在步驟 5 所例舉之“鹼”之存在下，依據本身已知之方法進行。其中以三乙基胺與二異丙基乙基胺較佳。

步驟 62 中，化合物(XXXIX)可由化合物(XXXVIII)進行環化反應製得。該步驟一般係依上述步驟 20 之相同方式，且亦在步驟 5 所例舉之“鹼”之存在下進行。其中以第三丁醇鈉、氫化鈉、氫氧化鈉等為較佳之“鹼”。

步驟 63 中，化合物(IIf^1)可例如：由內醯胺化合物

(XXXIX)還原製得。該步驟可例如：使用上述步驟 9 中所例舉之還原劑進行。其中以使用硼烷錯合物(硼烷-THF 錯合物等)、兒茶酚硼烷、氫化鋁、氫化鋰鋁等之方法較佳。

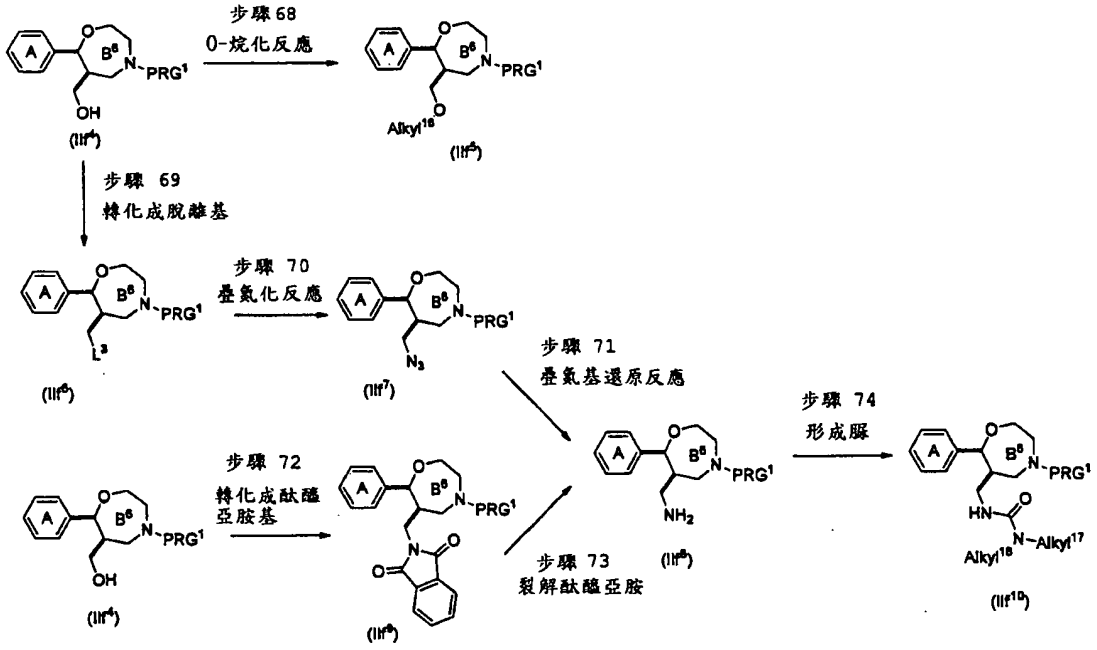
步驟 64 中，化合物(IIf^2)之製法可例如：由化合物(IIf^1)脫除苯甲基，然後引進保護基 PRG^1。“苯甲基之脫除法”可例如：使用過渡金屬觸媒進行氫化法，其說明於 Journal of Medicinal Chemistry, 51, 875-896(2008)等；或使用氯碳酸酯之方法，其說明於 Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 54(11), 1535-1544(2006)等；等等。“保護基 PRG^1之引進法”可依據選自上述“葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”所說明之方法進行。例如：當“PRG^1”為第三丁氧基羰基(Boc)時，該引進法可依據 Journal of Medicinal Chemistry, 48, 2100-2107 (2005)等說明之方法進行。。

步驟 65 中，化合物(IIf^3)可例如：由化合物(IIf^1)脫除保護基 PRG^6 而製得。“保護基 PRG^6 之脫除法”可依據選自上述“葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”所說明之方法進行。例如：當“PRG^6”為第三丁基二甲基矽基時，該脫除法可依據 Journal of Organic Chemistry, 71, 9628-9636(2006)說明之方法進行。

步驟 66 中，化合物(IIf^4)可例如：由化合物(IIf^2)脫除保護基 PRG^6 而製得。該步驟可依上述步驟 65 之相同方式進行。

步驟 67 中，化合物(IIf^4)之製法亦可例如：由化合物(IIf^3)脫除苯甲基後，引進保護基 PRG^1。該步驟可依上述步驟 64 之相同方式進行。

化合物(IIf^5)(R 為-$CH_2OAlkyl^{16}$)、(IIf^6)(R 為-CH_2L^3)、(IIf^7)(R 為-CH_2N_3)、(IIf^8)(R 為-CH_2NH_2)、(IIf^9)(R 為-CH_2 酞醯亞胺)與(IIf^{10})(R 為-$CH_2NHCON(Alkyl^{17})(Alkyl^{18})$)(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：由化合物(IIf^4)依據下列方法製得。

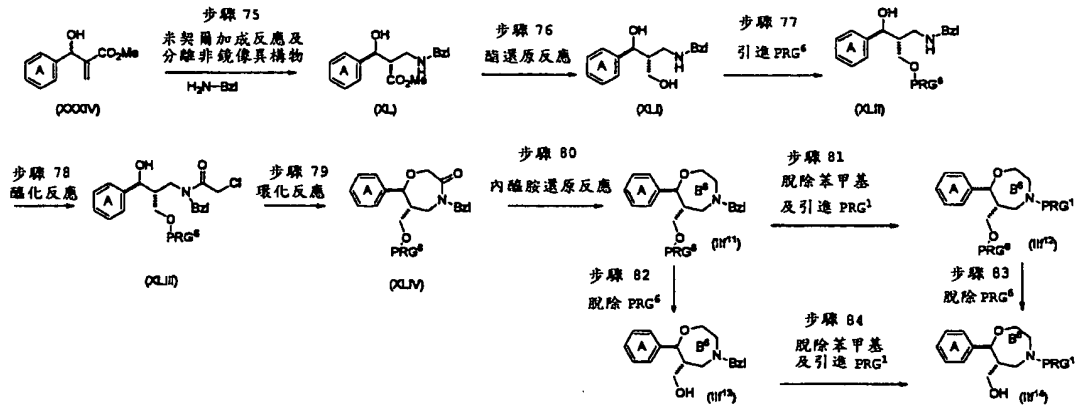


其中 $Alkyl^{16}$ 為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，$Alkyl^{17}$ 與 $Alkyl^{18}$ 分別為氫原子或可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，L^3 為脫離基，且其他代號分別如上述定義。

本文所示步驟 68、69、70、71、72、73 與 74 可依上述步驟 3、26、27、28、29、30 與 32 之相同方式進行。

化合物(IIf^{11})(PRG^1 為 Bzl，與 R 為-CH_2OPRG^6)、(IIf^{12})(R 為-CH_2OPRG^6)、(IIf^{13})(PRG^1 為 Bzl，與 R 為-CH_2OH)

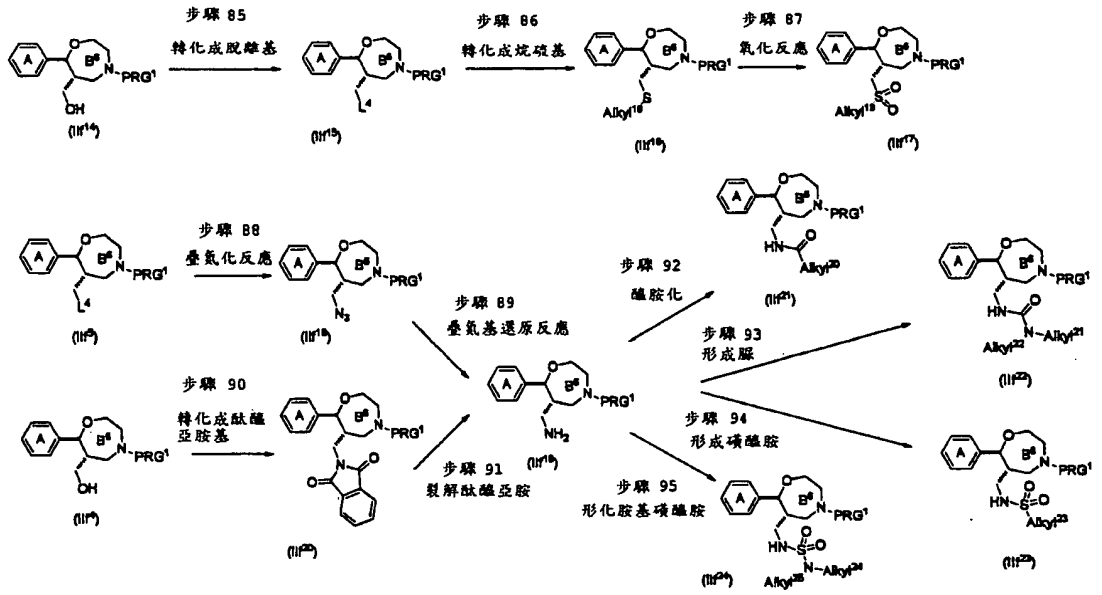
與(IIf^{14})(R 為-CH_2OH)(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：依據下列方法製得。



其中各代號如上述定義。

本文所示步驟 75、76、77、78、79、80、81、82、83與 84 可依上述步驟 58、59、60、61、62、63、64、65、66 與 67 之相同方式進行。步驟 75 所得化合物可與上述化合物(XXXV)形成混合物形式。此等化合物可呈非鏡像異構物關係，且可採用適當方法分離。該“非鏡像異構物之分離”不僅可在步驟 75 中進行，亦可在下述步驟 76-84 中進行。

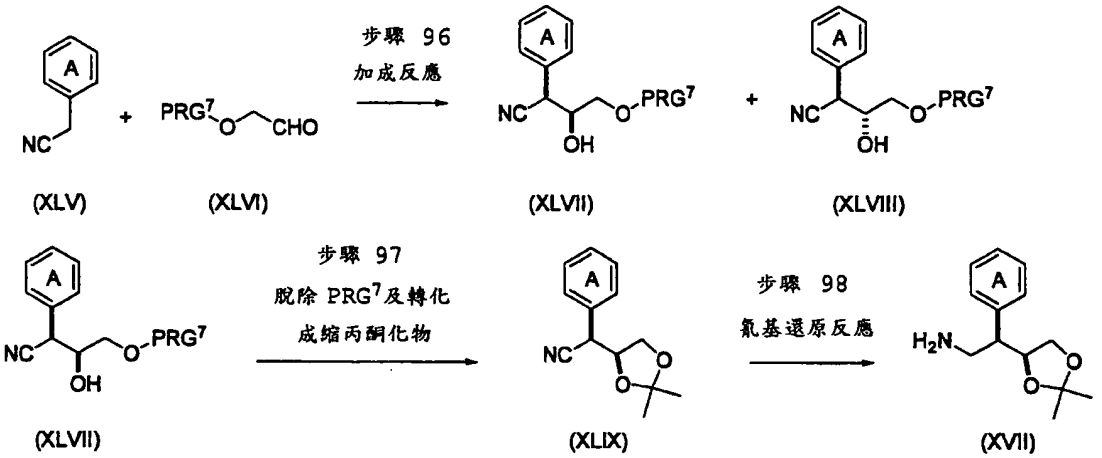
化合物(IIf^{15})(R 為-CH_2L^4)、(IIf^{16})(R 為-CH_2S-Alkyl^{19})、(IIf^{17})(R 為-CH_2SO_2-Alkyl^{19})、(IIf^{18})(R 為-CH_2N_3)、(IIf^{19})(R 為-CH_2NH_2)、(IIf^{20})(R 為-CH_2 酞醯亞胺)、(IIf^{21})(R 為-CH_2NHCO(Alkyl^{20}))、(IIf^{22})(R 為-CH_2NHCON(Alkyl^{21})(Alkyl^{22}))、(IIf^{23})(R 為-CH_2NHSO_2(Alkyl^{23}))與(IIf^{24})(R 為-CH_2NHSO_2N(Alkyl^{24})(Alkyl^{25}))(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：由化合物(IIf^{14})依據下列方法製得。



其中 $Alkyl^{19}$、$Alkyl^{20}$ 與 $Alkyl^{23}$ 分別為可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，$Alkyl^{21}$、$Alkyl^{22}$、$Alkyl^{24}$ 與 $Alkyl^{25}$ 分別為氫原子或可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基，L^4 為脫離基，且其他代號分別如上述定義。

本文所示步驟 85、86、87、88、89、90、91、92、93、94 與 95 可依上述步驟 26、12、13、27、28、29、30、31、32、33 與 34 之相同方式進行。

[化合物(XVII)之另一種製法]



(XLV) (XLVI) (XLVII) (XLVIII)

(XLVII) (XLIX) (XVII)

其中 PRG^7 為保護基，且其他代號分別如上述定義。

化合物(XVII)亦可例如：改依據步驟 96、97 與 98，而不依據步驟 15 與 16 製得。PRG^7 之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)等較佳。

步驟 96 中，化合物(XLVII)可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 59, 4053-4055(1994)說明之方法製備。該"加成反應"可在鹼之存在下進行。"鹼"之實例包括彼等類似步驟 5 所例舉之"鹼"，及例如：鹼金屬烷化物或鹼土金屬烷化物(例如：正丁基鋰、異丙基鎂化溴等)與鹼金屬芳基化物或鹼土金屬芳基化物(例如：苯基鋰、苯基鎂化溴等)。步驟 96 所採用之鹼較佳為二異丙基胺化鋰、六甲基二矽烷胺化鋰、正丁基鋰等。此步驟中，除了化合物(XLVII)外，亦可能製得對應之非鏡像異構性化合物(XLVIII)，其可採用管柱層析法或結晶法分離。此步驟所得之化合物(XLVIII)可用於下述步驟 99。"非鏡像異構物之分離與純化"可不在此步驟中進行，而改於步驟 17、18、19、20、21 或 22 中或下述步驟 97 或 98 中進行。

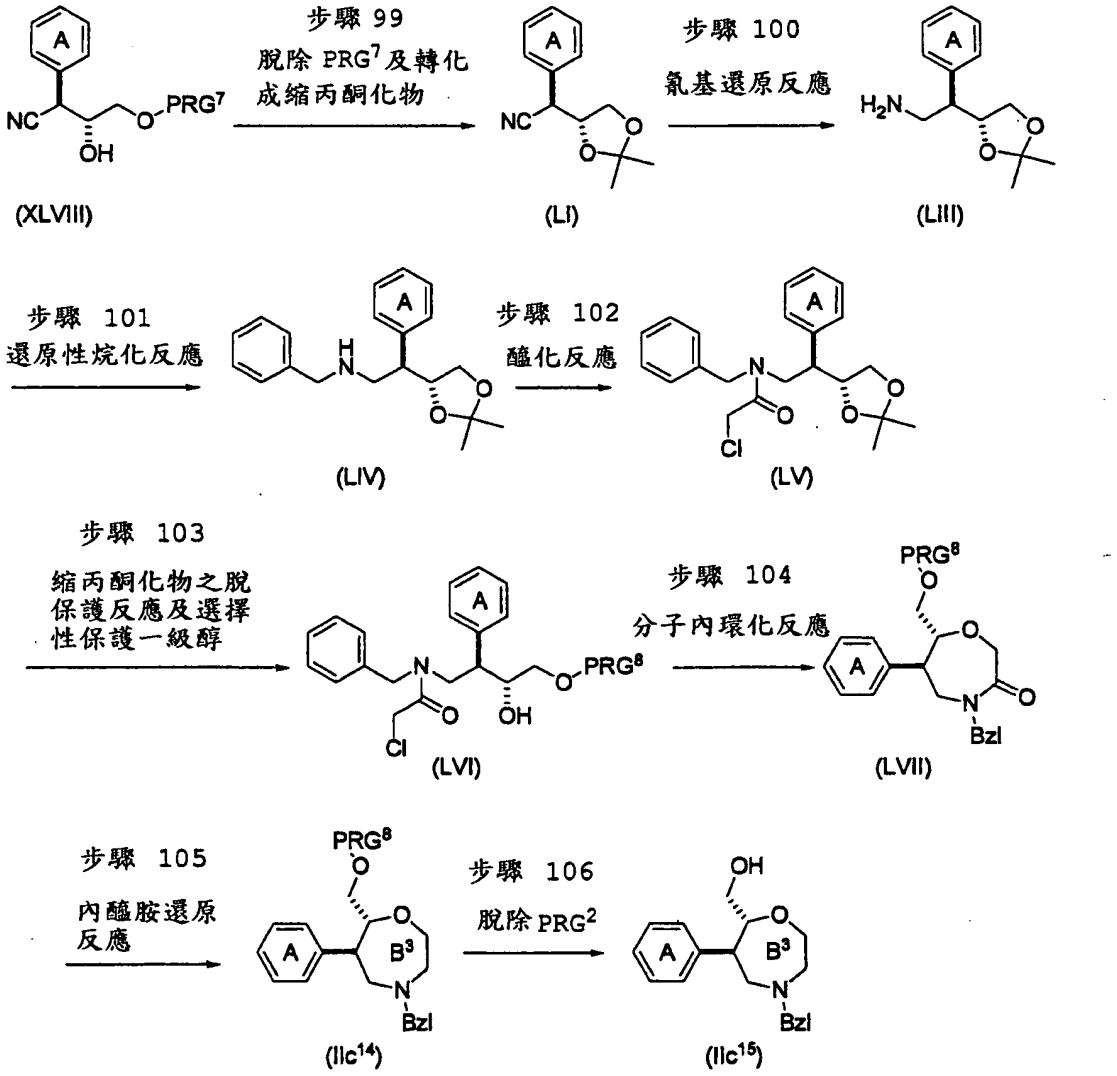
步驟 97 中，化合物(XLIX)之製法可脫除 PRG^7，然後使所得化合物轉化成對應縮丙酮化物。"PRG^7 之脫除法"可依據"葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)"說明之方法進行。例如：該脫除法較佳為在對甲苯磺酸、三氟化硼、氟化四丁基銨等之存在下進行。該"縮丙酮化物之轉化法"可依據上述"

葛林氏有機合成法保護基，第 4 版(出版社 Wiley-International Publication)”說明之方法進行。較佳係使用例如：丙酮、2,2-二甲氧基丙烷、2-甲氧基-1-丙烯等作為試劑。“PRG^7之脫除法”與“轉化成縮丙酮化物”可逐步依序進行或在單一系中同時進行。

步驟 98 中，化合物(XVII)可由化合物(XLIX)之氰基進行還原反應製得。該步驟可依上述步驟 47 之相同方式進行。所使用之試劑較佳為例如：氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)或硼烷-THF 錯合物。

[化合物(IIc^{14})與(IIc^{15})與其衍生物之製法]

化合物(IIc^{14})(R 為-CH_2OPRG^2，且 PRG^1 為 Bzl)與化合物(IIc^{15})(R 為-CH_2OH，且 PRG^1 為 Bzl)(其等涵括在化合物(IIc)內)可例如：依據下列方法製得。



其中 PRG^8 為保護基，且其他代號分別如上述定義。

化合物(IIc^{14})可例如：依據步驟 99、100、101、102、103、104 與 105 之順序進行。上述步驟可依上述步驟 97、98、17、18、10、20 與 21 之相同方式進行。可使用上述步驟 96 所得化合物作為化合物(XLVIII)。PRG^8 之“保護基”實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)等較佳。

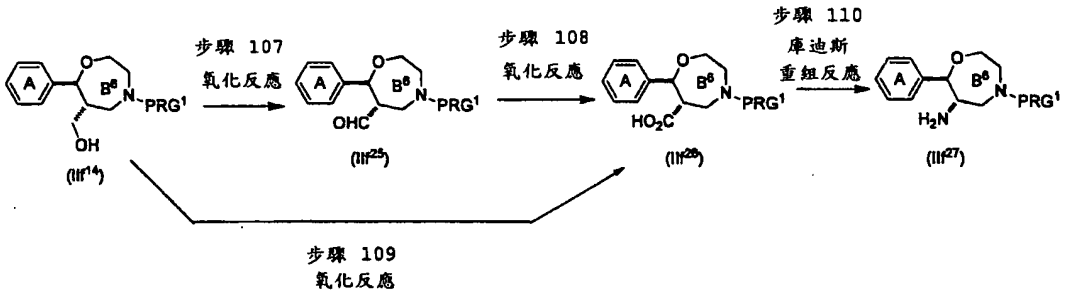
步驟 106 中，可脫除 PRG^8 而製得化合物(IIc^{15})。該步

驟可依上述步驟 22 之相同方式進行。

所得化合物(IIc^{15})可經由適當組合例如：類似上述步驟 23-34 之方法，轉化成各種不同衍生物。

[化合物(IIf^{25})、(IIf^{26})與(IIf^{27})，與其衍生物之製法]

化合物(IIf^{25})(R 為-CHO)、化合物(IIf^{26})(R 為-CO_2H)與化合物(IIf^{27})(R 為-NH_2)(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：依據下列方法製得。



其中各代號如上述定義。

步驟 107 中，化合物(IIf^{25})可由化合物(IIf^{14})進行氧化反應製得。該步驟可例如：依據 Tetrahedron, 34, 1651-1660 (1978)說明之 DMSO 氧化反應法或 Synthesis, 1271-1287 (1999)說明迪斯-馬丁(Dess-Martin)氧化反應法進行。

步驟 108 中，化合物(IIf^{26})可由化合物(IIf^{25})進行氧化反應製得。該步驟可例如：依據 Journal of Medicinal Chemistry, 35, 3135-3141(1992)說明之方法進行。

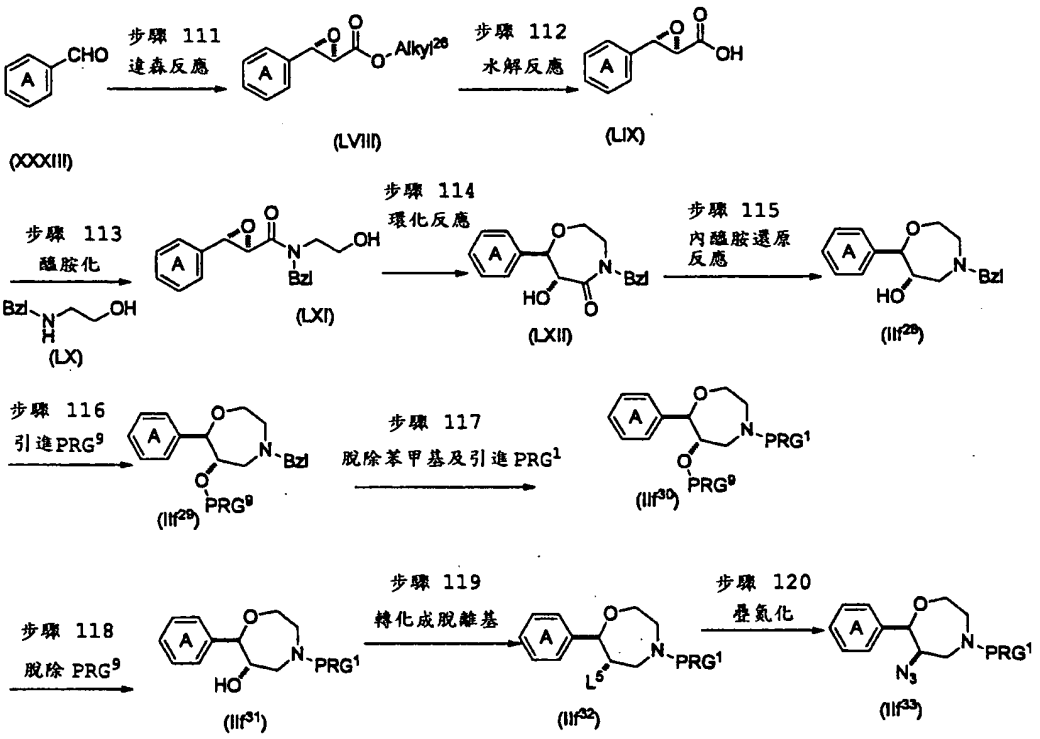
步驟 109 中，化合物(IIf^{26})亦可不經由化合物(IIf^{25})，而使氧化化合物(IIf^{14})氧化製得。該步驟可例如：依據 Tetrahedron, 40, 2365-2380(1948)所說明使用氧化釕之方法進行；或 Comprehensive Organic Synthesis, 7, 251-289

(Pergamon Press, 1991)所說明使用鉻酸之方法進行。

步驟 110 中，化合物(IIf^{27})可由化合物(IIf^{26})進行庫迪斯重組反應(Curtius rearrangement)後製得。該步驟可例如：依據 Organic Reactions, 337-349(1946)、Journal of Organic Chemistry, 69, 6184-6201(2004)或 Chemical Communication, 514(1979)說明之方法進行。

此步驟所得化合物(IIf^{27})可依步驟 31、32、33 或 34 之相同方式進行醯胺化或形成脲、磺醯胺或胺基磺醯胺。[化合物(IIf^{28})、(IIf^{29})、(IIf^{30})、(IIf^{31})、(IIf^{32})與(IIf^{33})，與其等之衍生物之製法]

化合物(IIf^{28})(R 為-OH，且 PRG^1 為 Bzl)、化合物(IIf^{29})(R 為-$OPRG^9$，且 PRG^1 為 Bzl)、化合物(IIf^{30})(R 為-$OPRG^9$)、化合物(IIf^{31})(R 為-OH)、化合物(IIf^{32})(R 為-L^5)與化合物(IIf^{33})(R 為-N_3)(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：依據下列方法製得。



其中 $Alkyl^{26}$ 為 C_{1-6} 烷基，PRG^9 為保護基，L^5 為脫離基，且其他代號分別如上述定義。

化合物(LXII)可例如：依序依據步驟 111、112、113 與 114 之順序，由化合物(XXXIII)經由化合物(LVIII)、(LIX)與(LXI)製備。此等步驟可例如：依據 Synthesis, 15, 2549-2561(2005)說明之方法進行。

步驟 113 之醯胺化反應亦可例如：依據「肽合成之基礎與實驗(Fundamentals and Experiments of Peptide Synthesis)」(Nobuo Izumiya 等人；Maruzen Co., Ltd.)說明之方法進行。此步驟可採用 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化物(DMT-MM)(其說明於 Tetrahedron, 57, 1551(2001))作為縮合劑。

步驟 115 中，化合物(IIf^{28})可由內醯胺化合物(LXII)進

行還原反應製得。該步驟可依上述步驟 21 之相同方式進行。

步驟 116 中，可引進保護基 PRG^9 而製得化合物(IIf^{29})。PRG^9 之"保護基"實例包括彼等類似步驟 1 所例舉之保護基。其中以第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)等較佳。該步驟可依上述步驟 60 之相同方式進行。

步驟 117 中，化合物(IIf^{30})可經由脫除苯甲基，然後引進 PRG^1 而製得。該步驟可依上述步驟 64 之相同方式進行。

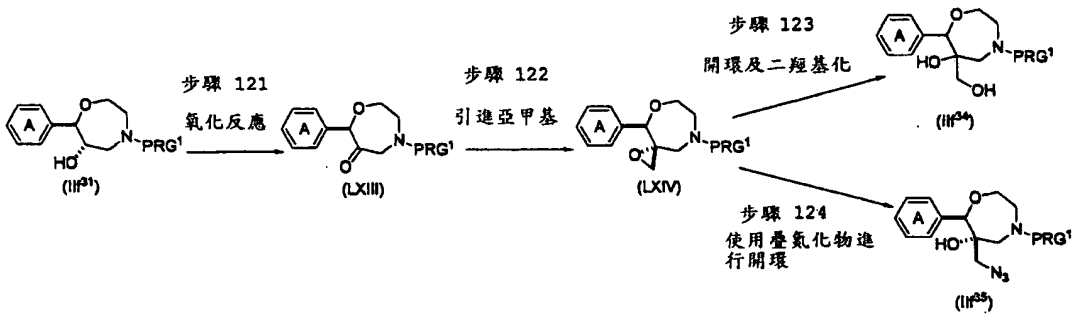
步驟 118 中，可脫除 PRG^9 而製得化合物(IIf^{31})。該步驟可依上述步驟 65 之相同方式進行。此步驟所得化合物(IIf^{31})可依據 Organic Reactions, 42, 335-656(1992)說明之方法，將羥基所鍵結碳原子之組態反轉，並將所得之反轉化合物進行步驟 120。化合物(IIf^{31})與其所得之反轉化合物亦可例如：依上述步驟 3 之相同方式轉化成對應醚。

步驟 119 中，化合物(IIf^{32})可經由將化合物(IIf^{31})之羥基轉化成脫離基而製得。該步驟可依上述步驟 11 之相同方式進行。

步驟 120 中，化合物(IIf^{33})可由化合物(IIf^{32})進行疊氮化反應而製得。該步驟可依上述步驟 27 之相同方式進行。此步驟中，已知該反應中心之組態通常會因疊氮基取代而反轉。此步驟所得化合物(IIf^{33})可依上述步驟 28、31、32、33 或 34 之相同方式轉化成對應胺、醯胺、脲、磺醯胺或胺基磺醯胺。

[化合物(IIf^{34})、(IIf^{35})與其衍生物之製法]

化合物(IIf^{34})(R 為-CH_2OH，B^6 環進一步在 6-位置上具有羥基)，與化合物(IIf^{35})(R 為-CH_2N_3，且 B^6 環進一步在 6-位置上具有羥基)(其等涵括在化合物(IIf)內)可例如：依據下列方法製得。



其中各代號如上述定義。

步驟 121 中，化合物(LXIII)可由化合物(IIf^{31})之羥基進行氧化反應製得。該步驟可依上述步驟 107 之相同方式進行。

步驟 122 中，可在化合物(LXIII)之羰基中引進亞甲基後製得化合物(LXIV)。該步驟可例如：依據 Tetrahedron, 57, 8983-8988(2001)或 Chemical Reviews, 97, 2341-2372(1997)說明之方法進行。

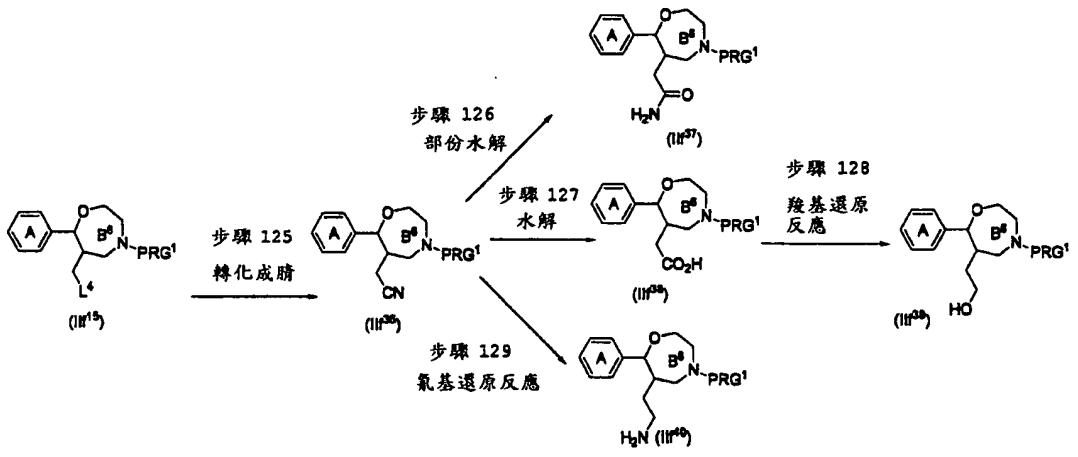
步驟 123 中，化合物(IIf^{34})可由化合物(LXIV)之環氧基進行開環及二羥基化反應而製得。該步驟可例如：依據 Angewandte Chemie International Edition, 44, 734-737 (2005)說明之方法進行。

步驟 124 中，化合物(IIf^{35})可將化合物(LXIV)之環氧基以疊氮化物進行開環反應而製得。該步驟可例如：依據 Synthesis, 19, 3108-3120(2008)說明之方法進行。此步驟所

得化合物(IIf^{35})可依上述步驟 28、31、32、33 或 34 之相同方式轉化成對應胺、醯胺、脲、磺醯胺或胺基磺醯胺。[將化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)與(If)中 R 之基團轉化成醇、胺、疊氮化物、醚、硫醚、碸、醯胺、脲、磺醯胺、胺基磺醯胺、酯或羧酸]

上述化合物(IIa)-(IIf)製法中所示各 R 基團之建構法只要化學上可接受，亦可用於建構化合物(IIa)-(IIf)之任何 R 基團。亦即可採用上述化合物(IIa)-(IIf)製法中所示各 R 基團轉化成對應醇、胺、疊氮化物、醚、硫醚、碸、醯胺、脲、磺醯胺、胺基磺醯胺、酯或羧酸之方法來製備任何化合物(IIa)-(IIf)。

得到對應化合物(IIa)-(IIf)後，分別依據上述步驟 1、4、14、35、44 與 56 之相同方式製備目標化合物(Ia)-(If)。[添加一個碳至化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)與(If)中之 R 基團]



其中各代號如上述定義。

步驟 125 中，添加一個碳至 R 基團之方法可例如：轉

化化合物(IIf^{15})形成對應腈。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 25, 257(1960)說明之方法進行。

步驟 126 中，所得化合物(IIf^{36})可經由部份水解化合物(IIf^{36})之氰基而轉化成醯胺化合物(IIf^{37})。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 57, 4441 至 4444(1992)說明之方法進行。

步驟 127 中，化合物(IIf^{36})可經由水解化合物(IIf^{36})之氰基而轉化成羧酸化合物(IIf^{38})。該步驟可例如：依據 Journal of the American Chemical Society, 107, 7967(1985)說明之方法進行。

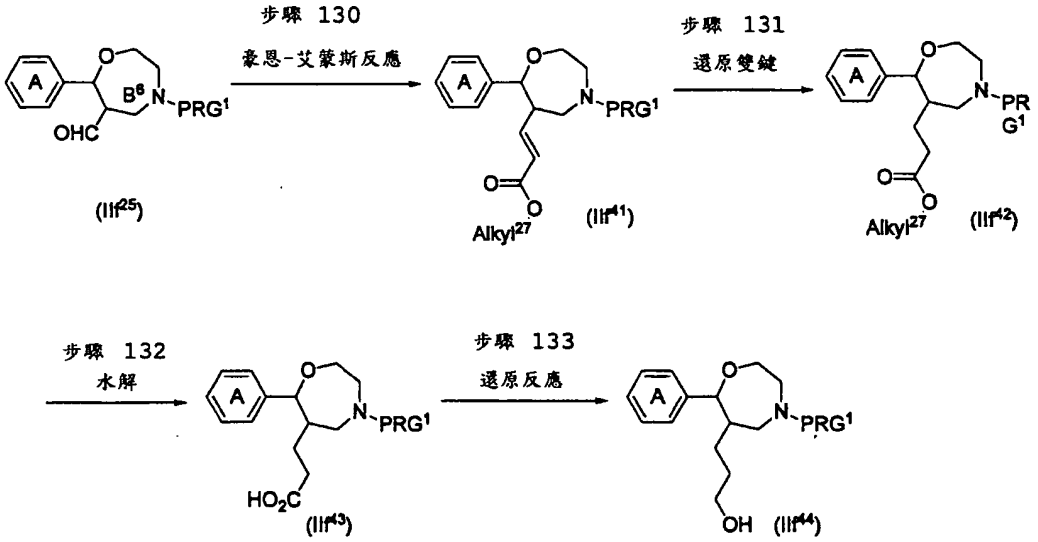
步驟 128 中，化合物(IIf^{38})可經由還原化合物(IIf^{38})之羧基而轉化成醇化合物(IIf^{39})。該步驟可例如：依據 Organic Synthesis, 64, 104(1985)或 Organic Reactions, 6, 469(1951)說明之方法進行。

步驟 129 中，化合物(IIf^{36})可經由還原化合物(IIf^{36})之氰基而轉化成胺化合物(IIf^{40})。該步驟可依上述步驟 9 之相同方式進行。其中以 Journal of Organic Chemistry, 51, 4856(1986)或 Journal of the American Chemical Society, 72, 876(1950)說明之方法較佳。

所得羧酸化合物(IIf^{38})、醇化合物(IIf^{39})、胺化合物(IIf^{40})可依據本說明書說明之方法進行轉化。

上述添加一個碳至 R 基團之方法只要化學上可以接受，不僅可應用於化合物(IIf)，而且可應用於任何化合物(IIa)-(IIe)。

得到對應化合物(IIa)-(IIf)後，可分別依據上述步驟1、4、14、35、44與56之相同方式製備目標化合物(Ia)-(If)。[添加兩個碳至化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)與(If)中之R基團]



其中 $Alkyl^{27}$ 為 C_{1-6} 烷基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 130 中，添加兩個碳至 R 基團上之方法可例如：由化合物(IIf^{25})進行豪恩-艾蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)。該步驟可例如：依據 Chemical Reviews, 89, 863-927(1989)說明之方法進行。

步驟 131 中，所得化合物(IIf^{41})可經由還原化合物(IIf^{41})之雙鍵而轉化成酯化合物(IIf^{42})。該步驟可例如：依據 Journal of Medicinal Chemistry, 35, 3135-3141(1992)或 Journal of Medicinal Chemistry, 50, 2651-2966(2007)說明之方法進行。

步驟 132 中，化合物(IIf^{42})可經過水解，轉化成羧酸化合物(IIf^{43})。該步驟可例如：依據 Journal of Organic

Chemistry, 50, 2128(1985)說明之方法進行。

步驟 133 中，化合物(IIf^{43})可經由還原反應而轉化成醇化合物(IIf^{44})。該步驟可依上述步驟 128 之相同方式進行。

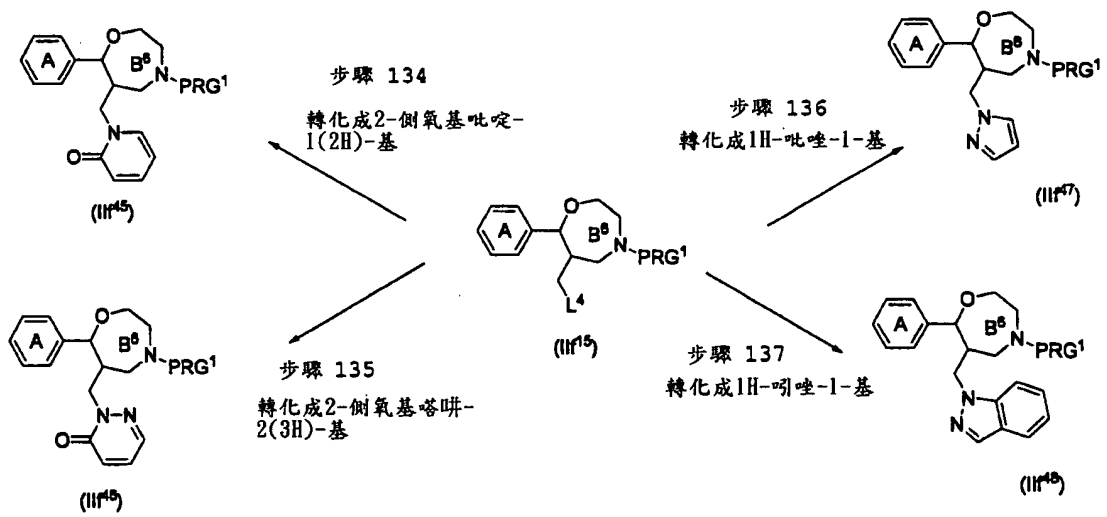
化合物(IIf^{42})亦可不經由化合物(IIf^{43})，直接還原轉化成醇化合物(IIf^{44})。該"酯之還原反應"可依上述步驟 9 之相同方式進行。

所得羧酸化合物(IIf^{43})與醇化合物(IIf^{44})可依據本說明書說明之方法轉化。

上述添加兩個碳至 R 基團上之方法只要化學上可以接受，不僅可應用於化合物(IIf)，而且可應用於任何化合物(IIa)-(IIe)。

得到對應化合物(IIa)-(IIf)後，可分別依據上述步驟 1、4、14、35、44 與 56 之相同方式製備目標化合物(Ia)-(If)。[化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)與(If)中 R 基團之各種不同修飾法]

(1)轉化成 2-側氧基吡啶-1(2H)-基、2-側氧基嗒吩-2(3H)-基、1H-吡唑-1-基或 1H-吲唑-1-基



其中各代號如上述定義。

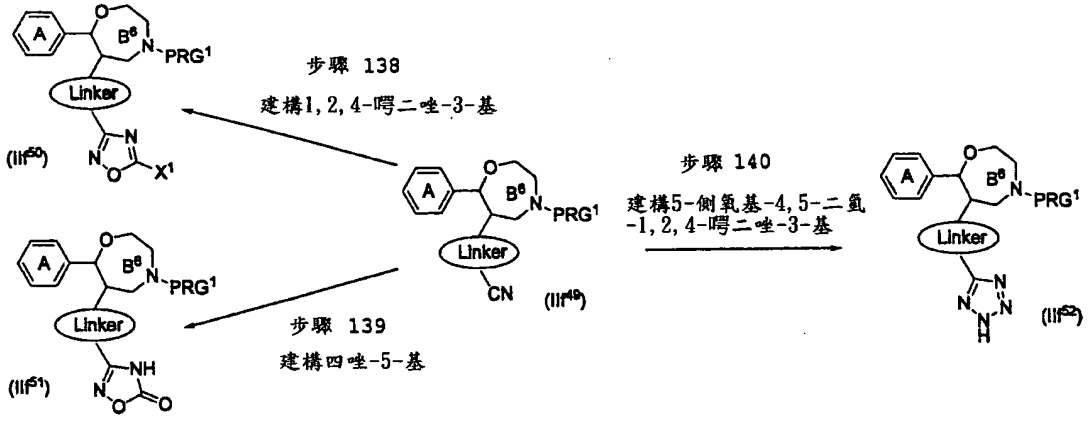
步驟 134 中，化合物(IIf^{45})可經由將化合物(IIf^{15})之脫離基轉化成 2-側氧基吡啶-1(2H)-基而製得。該"2-側氧基吡啶-1(2H)-基"可視需要具有其他取代基(群)。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 64, 950-953(1999)、Tetrahedron, 57, 607-616(2001)說明之方法進行。此外，步驟 134 可例如：依據 Organic Reactions, 42, 335-656(1992)說明之光延反應進行。

步驟 135 中，化合物(IIf^{46})可經由將化合物(IIf^{15})之脫離基轉化成 2-側氧基嗒哄-2(3H)-基而製得。該"2-側氧基嗒哄-2(3H)-基"可視需要具有其他取代基(群)。該步驟可依上述步驟 134 之相同方式進行。

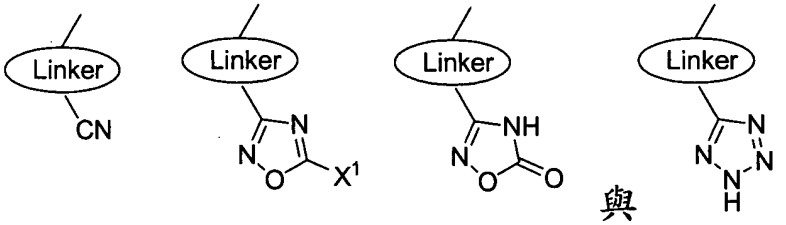
步驟 136 中，化合物(IIf^{47})可經由轉化化合物(IIf^{15})之脫離基形成 1H-吡唑-1-基而製得。該"1H-吡唑-1-基"可視需要具有其他取代基(群)。該步驟可依上述步驟 134 之相同方式進行。

步驟 137 中，化合物(IIf^{48})可經由將化合物(IIf^{15})之脫離基轉化成 1H-吲唑-1-基而製得。該"1H-吲唑-1-基"可視需要具有其他取代基(群)。該步驟可依上述步驟 134 之相同方式進行。

(2) 1,2,4-噁二唑-3-基、5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基或四唑-5-基之建構法



其中連接基(Linker)沒有特別限制，



與

只要涵括在 R 中即可，X^1 為氫原子、可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基、可視需要具有取代基(群)之芳基、醯胺基或羧基，且其他代號分別如上述定義。

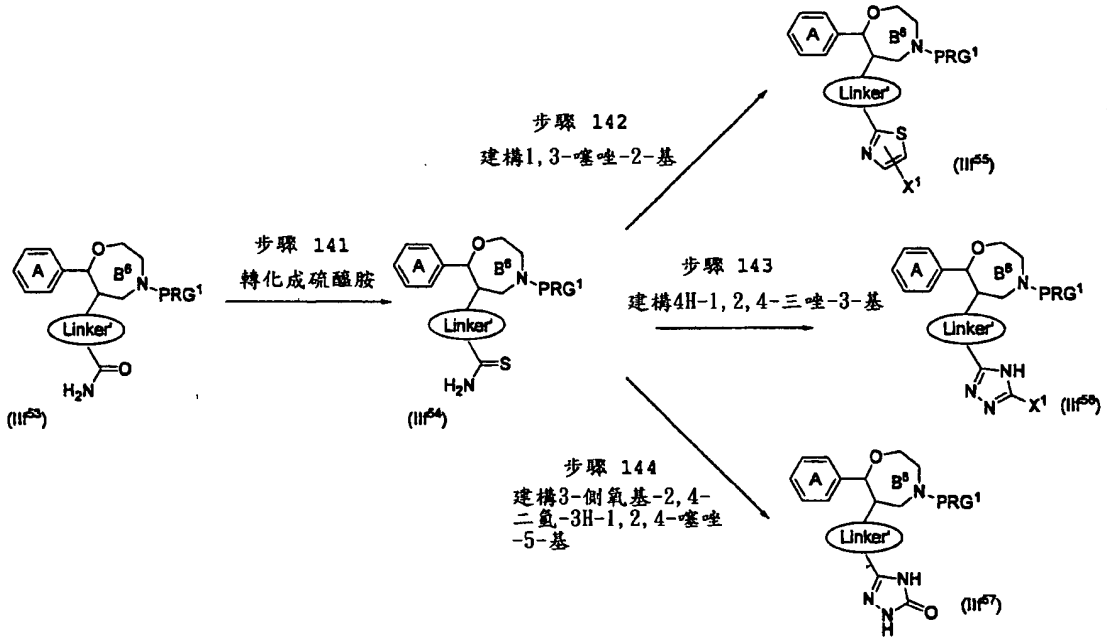
步驟 138 中，化合物(IIf^{50})可經由將化合物(IIf^{49})之氰基轉化成 5-位置上具有 X^1 之 1,2,4-噁二唑-3-基而製得。該步驟可例如：依據 Bioorganic 與 Medicinal Chemistry, 12, 2815-2824(2004)說明之方法進行。

步驟 139 中，化合物(IIf^{51})可經由將化合物(IIf^{49})之氰基轉化成 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基而製得。該步驟可例如：依據 WO 2008-62905 說明之方法進行。

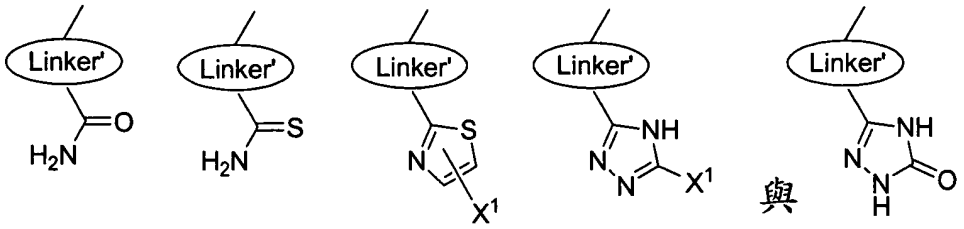
步驟 140 中，化合物(IIf^{52})可經由將化合物(IIf^{49})之氰基轉化成四唑-5-基而製得。該步驟可例如：依據 Advances in Heterocyclic Chemistry, 21, 323-435(1977)說明之方法進

行。

(3) 建構 1,3-噻唑-2-基、4H-1,2,4-三唑-3-基或 3-側氧基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-5-基



其中 Linker'沒有特別限制，



只要涵括在 R 中即可，且其他代號分別如上述定義。

1,3-噻唑-2-基、4H-1,2,4-三唑-3-基與 3-側氧基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-5-基均可從胺基磺醯胺衍生。

步驟 141 中，化合物(IIf^{54})可經由將化合物(IIf^{53})之醯胺基轉化成胺基磺醯胺基而製得。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 66, 3459-3466(2001)說明之方法進行。

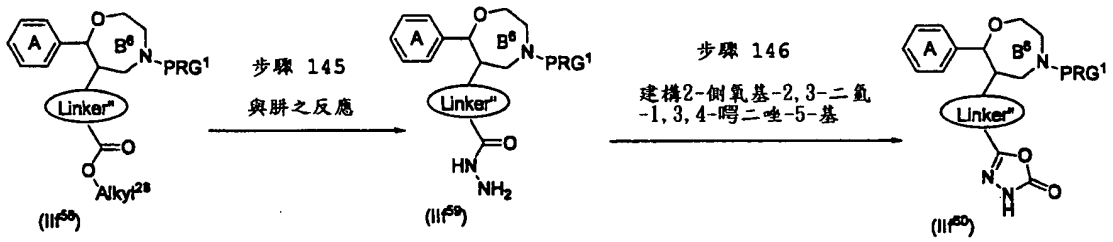
步驟 142 中，化合物(IIf^{55})可經由將化合物(IIf^{54})之胺

基磺醯胺基轉化成 1,3-噻唑-2-基而製得。該步驟可例如：依據 Bioorganic 與 Medicinal Chemistry, 15, 6574-6595 (2007)說明之方法進行。

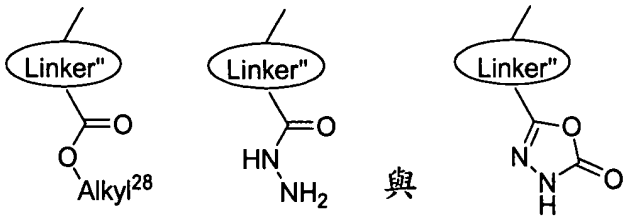
步驟 143 中，化合物(IIf^{56})可經由將化合物(IIf^{54})之胺基磺醯胺基轉化成 4H-1,2,4-三唑-3-基而製得。該步驟可例如：依據 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 14, 817-821(2004)說明之方法進行。

步驟 144 中，化合物(IIf^{57})可經由將化合物(IIf^{54})之胺基磺醯胺基轉化成 3-側氧基-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-5-基而製得。該步驟可例如：依據 Journal of Heterocycle Chemistry, 18, 79-83(1981)說明之方法進行。

(4) 建構 2-側氧基-2,3-二氫-1,3,4-噁二唑-5-基



其中 Linker''沒有特別限制，



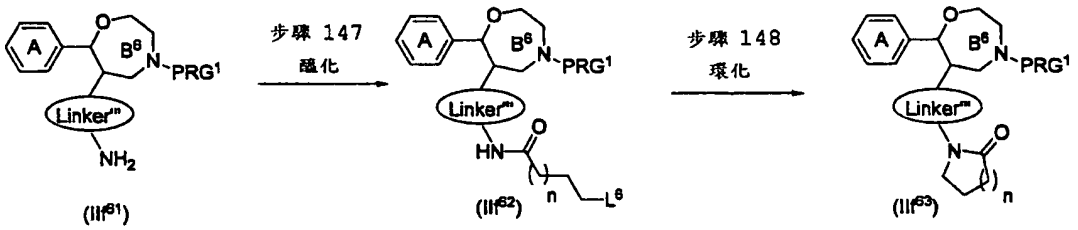
只要涵括在 R 中即可， $Alkyl^{28}$ 為 C_{1-6} 烷基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 145 中，化合物(IIf^{59})可由化合物(IIf^{58})與肼反應而製得。該步驟可例如：依據 Bioorganic and Medicinal

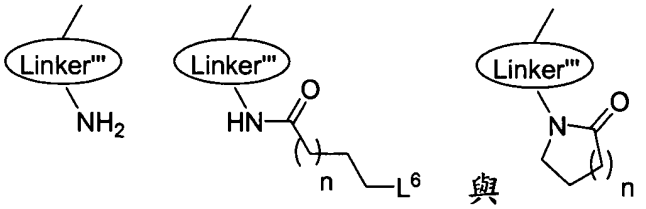
Chemistry, 18, 5007-5015(2010)說明之方法進行。

步驟 146 中，化合物(IIf^{60})可由化合物(IIf^{59})進行環化反應後製得。該步驟可例如：依據 Organic Letters, 10, 1755-1758(2008)說明之方法進行。

(5)建構內醯胺環



其中 Linker'''沒有特別限制，

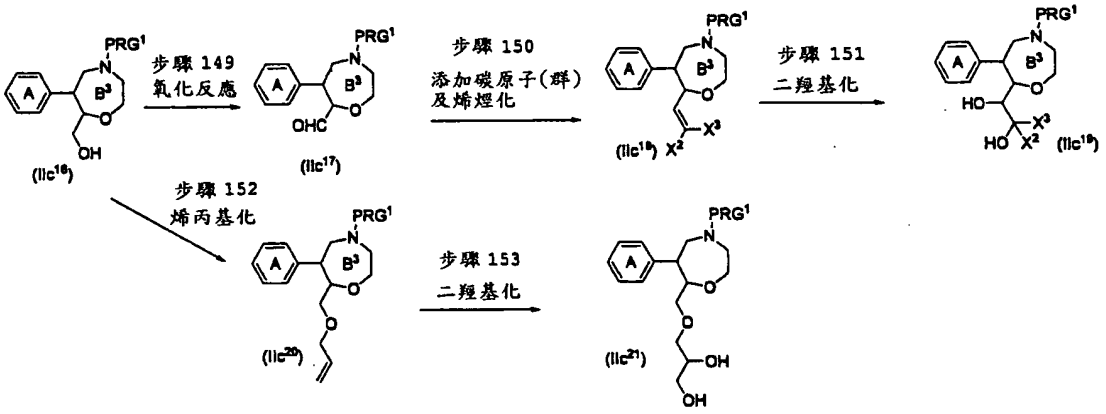


只要涵括在 R 中即可，L^6為脫離基，n 為 1 至 5 之任何整數，且其他代號分別如上述定義。

步驟 147 中，化合物(IIf^{62})可由化合物(IIf^{61})進行醯化反應製得。該步驟可依上述步驟 18 之相同方式進行。該"醯化反應"中，選擇末端具有脫離基 L^6 之醯基。"脫離基 L^6"之實例包括彼等類似上述步驟 11 所例舉之脫離基。其中以氯原子與溴原子較佳。

步驟 148 中，化合物(IIf^{63})可由化合物(IIf^{62})進行環化反應製得。該步驟通常在鹼之存在下進行。"鹼"之實例包括彼等類似上述步驟 5 所例舉之鹼。其中以氫化鈉、第三丁醇鈉與氫氧化鈉較佳。

(6) 轉化成 1,2-二醇



其中 X^2 與 X^3 分別為氫原子、可視需要具有取代基(群)之 C_{1-6} 烷基、芳基、5-員或 6-員芳香系雜環基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 149 中，化合物(IIc^{17})可經由氧化化合物(IIc^{16})之羥基而製得。該步驟可例如：採用 DMSO 氧化反應進行，如：史溫(Swern)氧化反應、莫法(Moffat)氧化反應、克利-金(Corey-Kim)氧化反應及其類似反應、使用過釕酸四丙基銨(TPAP)之雷氏(Ley)氧化反應或使用迪斯-馬丁(Dess-Martin)試劑之氧化反應及其類似反應而製得。該步驟可例如：依據 Organic Reactions, 39, 297-572(1990)說明之史溫(Swern)氧化反應、Aldrichimica Acta, 23, 13-19(1990)說明之雷氏(Ley)氧化反應、Journal of the American Chemical Society, 126, 320-328(2004)說明之迪斯-馬丁(Dess-Martin)氧化反應、及其類似反應進行。

步驟 150 中，化合物(IIc^{18})可由化合物(IIc^{17})進行碳加成反應與烯烴化而製得。該步驟可例如：依據威特反應(Wittig reaction)、豪恩-艾蒙斯反應(Horner-Emmons

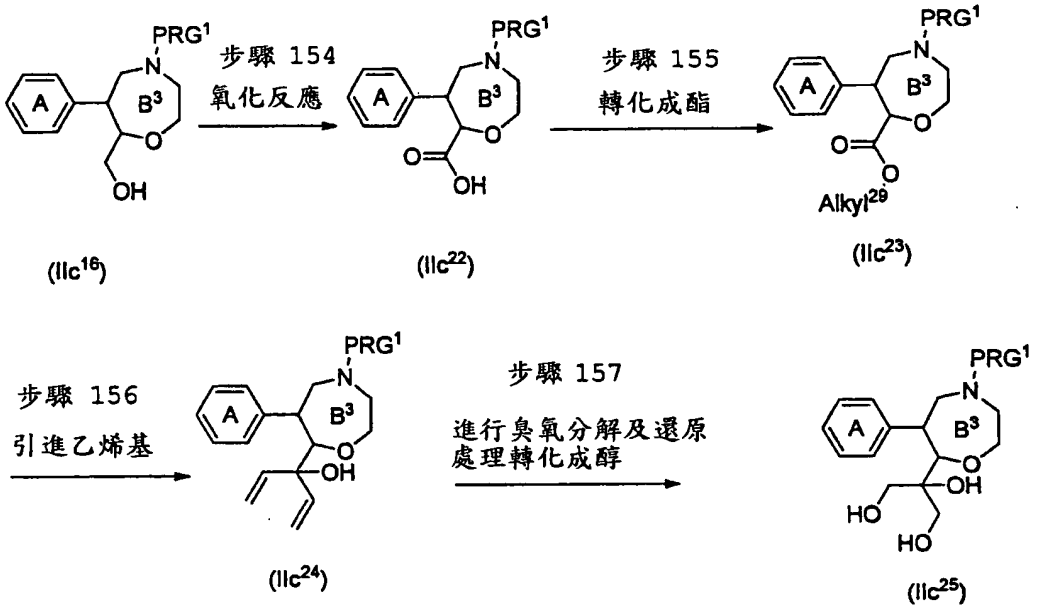
reaction)、皮特森反應(Peterson reaction)及其類似反應進行。該威特反應可例如：依據 Organic Reactions, 14, 270-490(1965)說明之方法及其類似反應進行。

步驟 151 中，化合物(IIc^{19})可由化合物(IIc^{18})進行二羥基化反應製得。該步驟可例如：依據 Chemical Reviews, 80, 187-213(1980)所說明使用四氧化鋨之方法進行。可使用 Synthesis 45(1989)所說明承載於聚合物之四氧化鋨等作為觸媒。加成反應中，可進行 Tetrahedron：Asymmetry 3, 1317-1349(1992)所說明之不對稱二羥基化反應及其類似反應。

步驟 152 中，化合物(IIc^{20})可由化合物(IIc^{16})進行烯丙基化反應製得。該步驟可例如：依據 Tetrahedron, 53, 17501-17512(1997)說明之方法進行。

步驟 153 中，化合物(IIc^{21})可由化合物(IIc^{20})進行二羥基化反應而製得。該步驟可依上述步驟 151 之相同方式進行。

(7) 轉化成 1,2,3-三醇



其中 $Alkyl^{29}$ 為 C_{1-6} 烷基，且其他代號分別如上述定義。

步驟 154 中，化合物(IIc^{22})可由化合物(II^{16})進行氧化反應製得。該步驟可例如：依據習知羧酸之氧化反應(如：強氏(Jones)氧化反應)及其類似反應進行。其中以 Tetrahedron Letters 33, 2307-2310(1992)所說明使用釕觸媒之方法及其類似方法較佳。該步驟可依上述步驟 107-108 之相同方式進行。

步驟 155 中，化合物(IIc^{23})可經由將化合物(II^{22})之羧酸部份基團轉化成酯基團而製得。該步驟可例如：依據 Organic Synthesis Collective Volume 1, 241(1941)說明之費雪(Fischer)酯化反應及其類似反應、Journal of Organic Chemistry, 50, 2668(1985)說明之使用烷基鹵化物之烷化反應及其類似反應、或 Journal of Organic Chemistry, 50, 2323 (1985)說明之使用重氮甲烷之甲基化反應進行。

步驟 156 中，化合物(IIc^{24})可經由引進兩個乙烯基至

化合物(II^{23})之酯基(ester group)而製得。進行該步驟時，可添加2當量或更多當量乙烯基金屬化合物至化合物(II^{23})中。所使用之該乙烯基金屬化合物較佳為格林納(Grignard)試劑，如：乙烯基鎂溴化物等，或乙烯基鋰。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 65, 5817-5822(2000)說明之方法及其類似方法進行。該反應可在 Organic Letters, 3, 671-674(2001)所說明之氯化鈰(III)之存在下進行。

步驟157中，化合物(IIc^{25})可由化合物(II^{24})進行臭氧分解反應，然後將所得化合物與還原劑反應而製得。進行該步驟時，亦可單離該臭氧分解反應所產生之醛中間物，然後還原該醛中間物。然而，該步驟較佳係在不單離下，直接在同一系統中還原醛中間物。"還原劑"之實例包括彼等類似步驟9所例舉之還原劑。其中以硼氫化鈉較佳。該步驟可例如：依據 Journal of Organic Chemistry, 61, 3999-4006(1996)說明之方法進行。

如上述(1)-(7)所示R基團之各種不同修飾法亦可分別應用於化合物(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)與(IIf)中R基團之修飾。

得到對應化合物(IIa)-(IIf)後，分別依據上述步驟1、4、14、35、44與56之相同方式製備目標化合物(Ia)-(If)。

當所得化合物(I)呈游離化合物時，其可依本身已知之方法或其類似方法轉化成目標鹽。當製成鹽型時，其可依本身已知之方法或其類似方法轉化成其他目標鹽。

採用此等方法製備之化合物(I)可利用習知分離方法

單離與純化，如：再結晶法、蒸餾法、層析法等方法。

當化合物(I)包含光學異構物、立體異構物、位置異構物或旋轉異構物時，此等異構物亦涵括在化合物(I)中，且可採用本身已知之合成法與分離法(例如：濃縮法、溶劑萃取法、管柱層析法、再結晶法等方法)分別製得單一產物。例如：當化合物(I)包含光學異構物時，由該化合物解析得到之光學異構物亦涵括在化合物(I)內。

該光學異構物可依本身已知之方法製備。明確言之，可採用光學活性合成中間物或將消旋性終產物依據習知方法進行光學解析而獲得光學異構物。

光學解析法係本身已知之方法，如：分段再結晶法、對掌性管柱法、非鏡像異構物法等方法。

1) 分段再結晶法

此方法係由消旋物與光學活性化合物(例如：(+)-扁桃酸、(-)-扁桃酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙基胺、(-)-1-苯乙基胺、辛可寧(cinchonine)、(-)-辛可尼汀(cinchonidine)、馬錢子鹼，等等)形成鹽，然後利用分段再結晶法分離，且若需要時，採用中和步驟得到游離光學異構物。

2) 對掌性管柱法

此方法係添加消旋物或其鹽至分離光學異構物管柱(對掌性管柱)上，進行分離。若為液相層析法時，則添加例如：含光學異構物之混合物至對掌性管柱，如：ENANTIO-OVM(製造商 Tosoh Corporation)、CHIRAL 系列

(製造商 Daicel Chemical Industries, Ltd.)等，並使用水、各種不同緩衝液(例如：磷酸鹽緩衝液，等等)與有機溶劑(例如：乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙基胺，等等)單獨以呈混合物進行沖提而分離光學異構物。若為氣相層析法時，則採用例如：對掌性管柱，如：CP-Chirasil-DeX CB(製造商 GL Sciences Inc.)等進行分離。

3) 非鏡像異構物法

此方法係由消旋混合物與光學活性試劑進行化學反應，製成非鏡像異構物之混合物，然後採用典型分離法(例如：分段再結晶法、層析法，等等)等方法製成單一物質，並經過化學處理(如：水解及其類似反應)，分離光學活性試劑部份，藉以得到光學異構物。例如：當化合物(I)在分子中包含羥基或一級或二級胺基時，由該化合物與光學活性有機酸(例如：MTPA [α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基乙酸]、(-)-薄荷氧基乙酸，等等)等進行縮合反應，分別產生酯型或醯胺型之非鏡像異構物。當化合物(I)具有羧酸基時，由此化合物與光學活性胺或醇試劑進行縮合反應，分別產生醯胺型或酯型之非鏡像異構物。採用酸水解法或鹼水解法，將非鏡像異構物轉化成原本化合物之光學異構物。

化合物(I)可為結結晶。該化合物(I)可為單一結晶或多種結晶型之混合物。此外，化合物(I)可為共結晶。

化合物(I)之結晶可由化合物(I)依據本身已知之結晶法進行結晶製得。

結晶法之實例包括自溶液之結晶法、自蒸汽之結晶

法、自熔融物之結晶法及類似方法。

“自溶液之結晶法”係一種藉由改變涉及化合物溶解度之各種不同因素(溶劑組成、pH、溫度、離子強度、氧化還原狀態，等等)或溶劑用量，而由不飽和狀態轉移成過飽和狀態之方法。其明確實例包括濃縮法、緩慢結晶法、反應法(擴散法、電解法)、水熱長晶法、鑄熔(flux)法等方法。所採用溶劑實例包括芳香烴類(例如：苯、甲苯、二甲苯，等等)，鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿，等等)，飽和烴類(例如：己烷、庚烷、環己烷，等等)，醚類(例如：乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷，等等)、腈類(例如：乙腈，等等)、酮類(例如：丙酮，等等)、亞碸類(例如：二甲亞碸，等等)、酸醯胺類(例如：N,N-二甲基甲醯胺，等等)、酯類(例如：乙酸乙酯，等等)、醇類(例如：甲醇、乙醇、異丙醇，等等)、水等。此等溶劑可單獨使用或依合適比例(例如：1：1至1：100(體積比))組合其中兩種或更多種使用。若必要時，可使用晶種。

“自蒸汽之結晶法”實例包括蒸發法(密封管法、氣流法)、氣相反應法、化學傳輸法等方法。

“自熔融物之結晶法”實例包括常態冷凍法(柴式長晶法(Czockralski method)、溫度梯度法與布式長晶法(Bridgman method)，等等)、分區熔化法(區熔提拉法與浮熔區長晶法，等等)、特殊長晶法(VLS法與液相磊晶法等)等方法。

結晶法之較佳實例包括將化合物(I)溶於20至120℃之

溫度之合適溶劑(例如：醇類，如：甲醇、乙醇等等)，冷卻該所得溶液至不高於溶解之溫度(例如：0 至 50℃，較佳為 0 至 20℃)等方法。

所得化合物(I)之結晶可例如：採用過濾法及其類似方法單離。

所得結晶之分析法通常為採用粉末 X-射線繞射之結晶分析方法。亦可採用測定晶向之方法、機械法或光學法及其類似方法。

化合物(I)可為醫藥上可接受之共結晶或共結晶鹽。此時，該共結晶或共結晶鹽意指由兩種或更多種分別具有不同物理性質(例如：結構、熔點、熔解熱、吸濕性、溶解性、穩定性，等等)之特定固體於室溫下構成之結晶物質。該共結晶或共結晶鹽可依本身已知方法進行共結晶化而製得。

上述製法所得化合物(I)結晶具有高純度、高品質與低吸濕性，且即使在一般條件下長期保存後仍不會變性，具有極優異之穩定性。此外，其亦具有優異之生物性質(例如：藥物動力學(吸收性、分佈性、代謝性、排泄性)、效力表現，等等)，極適用為醫藥劑。

本說明書中，比旋光度($[\alpha]_D$)意指例如：採用旋光度儀(JASCO，P-1030 旋光度儀(No. AP-2))等測定之比旋光度。

本說明書中，熔點意指採用例如：微量熔點測定計(YANACO，MP-500D)、DSC(掃描式示差量熱儀)裝置(SEIKO，EXSTAR6000)等測定之熔點。

化合物(I)之前藥意指於活體內，於生理條件下，經過酵素、胃酸，等等之反應可轉化成化合物(I)之化合物，亦即可依據酵素之氧化反應、還原反應、水解反應，等等而轉化成化合物(I)之化合物；及可經胃酸，等等之水解反應而轉化成化合物(I)之化合物，等等。化合物(I)之前藥可為由化合物(I)之胺基進行醯基化、烷基化或磷酸化製得之化合物[例如：由化合物(I)之胺基進行二十碳烷醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二噁茂烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啶基甲基化、三甲基乙醯醯基氧甲基化或第三丁基化，等等製得之化合物]；由化合物(I)之羥基進行醯基化、烷基化、磷酸化或硼酸化製得之化合物(例如：由化合物(I)之羥基進行乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯醯基化、琥珀醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化或二甲基胺基甲基羰基化，等等製得之化合物)；由化合物(I)之羧基進行酯化或醯胺化製得之化合物[例如：由化合物(I)之羧基進行乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯醯基氧甲基酯化、乙氧基羰基氧乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二噁茂烯-4-基)甲基酯化、環己基氧羰基乙基酯化、甲基醯胺化]，等等。此等化合物可由化合物(I)依原本已知方法製造。

化合物(I)之前藥亦可為彼等可於“IYAKUHIN no KAIHATSU(醫藥發展)”，Vol. 7，“分子設計學(Design of Molecules)”，p.163-198, 出版社 HIROKAWA

SHOTEN(1990))所說明之生理條件下轉化成化合物(I)之化合物。

本發明化合物(I)或其鹽或其前藥(下文中有時候簡稱為本發明化合物)具有優異之單胺(血清素、正腎上腺、多巴胺，等等)再吸收抑制活性。

此外，本發明化合物為低毒性且安全。特定言之，其因為沒有出現光合毒性(phototoxi city)而適用。

若化合物(I)或其鹽標記放射正子之核種(如：^{11}C、^{18}F、^{15}O、^{13}N及類似物)時，亦可作為正子放射型電腦斷層攝影術(PET)之示蹤劑。

因此，本發明化合物可作為對哺乳動物(例如：小鼠、大鼠、倉鼠、兔子、貓、狗、牛、羊、猴子、人類，等等)之單胺神經遞質(血清素、正腎上腺、多巴胺，等等)具有再吸收抑制活性之物質，抑制單胺神經遞質之再吸收，並改善心理神經性疾病(如：抑鬱症、焦慮症，等等)之症狀。

此外，本發明化合物可作為對哺乳動物(例如：小鼠、大鼠、倉鼠、兔子、貓、狗、牛、羊、猴子、人類，等等)之單胺(血清素、正腎上腺、多巴胺，等等)具有再吸收抑制活性之物質，抑制單胺之再吸收，並改善下尿道症狀(如：應力性尿失禁，等等)。

由於本發明化合物具有作為醫藥產品之優異性質，如：低毒性、副作用少，等等，因此適用於例如：預防或治療下列疾病。

(1) 中樞神經疾病

(a) 心理神經性疾病[例如：抑鬱症(例如：嚴重抑鬱症、腦血管疾病抑鬱症、季節性抑鬱症、由醫藥引起之抑鬱症、HIV 抑鬱症，等等)、焦慮症(例如：普遍性焦慮症、社交焦慮症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力心理障礙症，等等)、注意力缺乏過動障礙(ADHD)、雙相障礙、狂躁症、重覆性抑鬱症、持續性情緒情感障礙(例如：循環性精神病、輕鬱症，等等)、抑鬱型精神官能症、睡眠障礙、生理節律性睡眠障礙、進食障礙、藥物上癮、經前症候群、自閉症、因更年期引起之情緒障礙、老年失智症、輕度認知力功能障礙、猝睡症、精神官能症、躁鬱症、創傷後壓力心理障礙症(PTSD)、精神分裂症、焦慮性神經機能病、強迫性神經機能病、與腦溢血或腦血管疾病有關之情緒障礙與運動障礙，等等]

(b) 神經退化性疾病(例如：肌肉硬化、阿茲海默氏症、巴金森氏症、與神經退化性疾病有關之情緒障礙，等等)

(2) 各種不同疼痛(例如：神經病變性疼痛、發炎疼痛、纖維肌痛，等等)

(3) 下尿道症狀(例如：膀胱過動症、應力性尿失禁、混合型尿失禁、骨盆腔器官疼痛、排尿障礙，如：與間質性膀胱炎，等等有關之下尿道症狀、男性下尿道症狀，等等)

(4) 骨盆腔器官脫垂(陰道前壁脫垂、陰道後壁脫垂、子宮脫垂、陰道頂端脫垂、直腸脫垂(脫肛)、腸疝、膀胱突出症、尿道突出，等等)

(5) 其他疾病[例如：更年期障礙、糖尿病、肥胖症、腸躁

症(IBS)、腳不寧症候群(RLS)、慢性疲勞症候群、經前症候群(PMS)、功能性消化不良症(FD)、大便失禁、消化系統疾病、戒煙、各種不同上癮症]

本發明化合物適用為單胺再吸收抑制劑，特別適用為抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、應力性尿失禁或混合型尿失禁之預防或醫療藥。由於本發明化合物針對血清素、正腎上腺素及多巴胺具有再吸收抑制活性，因此適用為三重再吸收抑制劑。由於本發明化合物(I')具有正腎上腺素再吸收抑制活性，因此適用為正腎上腺素再吸收抑制劑。

本發明中，“單胺再吸收抑制劑”意指針對至少一種選自血清素、正腎上腺素及多巴胺之單胺神經遞質之再吸收抑制劑。“單胺再吸收抑制劑”實例包括血清素再吸收抑制劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑、血清素-多巴胺再吸收抑制劑，與血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。

包含本發明化合物之醫藥可單獨使用或依據本身已知之醫藥製劑製法(例如：日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)，等等說明之方法)，混合化合物與醫藥上可接受之載劑，製成醫藥組成物形式，例如：錠劑(包括糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口內崩解錠、頰內錠等)、丸劑、粉劑、粒劑、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、糖錠、糖漿、液體、乳液、懸浮液、控制釋放之製劑(例如：立即釋放製劑、持續釋放製劑、

持續釋放微膠囊)、氣霧劑、膜衣劑(例如：口內崩解之膜衣劑、口腔黏膜貼膜)、注射劑(例如：皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、腹膜內注射)、點滴、穿膜吸收型製劑、油膏、洗液、膠黏劑、栓劑(例如：直腸栓劑、陰道栓劑)、丸粒、鼻用製劑、肺用製劑(吸入劑)、滴眼藥等。持續釋放製劑可依據 JP-A-9-263545 說明之方法製造。

包含本發明化合物之醫藥可安全地經口或非經腸方式投藥(例如：經靜脈內、肌內、皮下、器官內、鼻內、皮內、滴注、腦內、直腸、陰道、腹膜內、腫瘤內、腫瘤附近投藥、直接投藥至病灶處，等等)。

本發明製劑中本發明化合物之含量會隨製劑型式改變，但本發明化合物含量通常占各製劑總重量 0.01 至 100 重量%，較佳為 0.1 至 50 重量%，更佳為 0.5 至 20 重量%。

雖然該劑量會隨本發明化合物種類、投藥途徑、症狀，及患者年齡，等等變化，但治療抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之成人患者時，採用口服投藥法投與之本發明化合物為每天每 1 公斤體重投與例如：約 0.005 至 50 mg，較佳為約 0.05 至 10 mg，更佳為約 0.2 至 4 mg，此劑量可分成 1 至 3 份投與。

當本發明醫藥組成物為持續釋放製劑時，其劑量會隨本發明化合物之種類與含量、劑型、藥物持續釋放時間、投藥動物對象(例如：哺乳動物，如：人類、大鼠、小鼠、貓、狗、兔子、牛、豬，等等)，及投藥目的變化。例如：當

非經腸式投藥時，該製劑在 1 週期間內僅需釋放例如：約 0.1 至約 100 mg 本發明化合物。

上述醫藥上可接受之載劑實例包括賦形劑(例如：澱粉、乳糖、蔗糖、碳酸鈣、磷酸鈣等)、結合劑(例如：澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素、藻酸、明膠、聚乙烯吡咯啶酮等)、潤滑劑(例如：硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等)、崩解劑(例如：羧甲基纖維素鈣、滑石等)、稀釋劑(例如：注射用水、生理食鹽水等)、添加劑(例如：安定劑、防腐劑、著色劑、香料、溶解助劑、乳化劑、緩衝劑、等張性劑等)等。

調配注射劑時，例如：由本發明化合物於水性懸浮液中，使用分散劑(例如：界面活性劑，如：Tween 80、HCO-60等；多醣，如：羧甲基纖維素、藻酸鈉、玻尿酸等；聚山梨酸酯，等等)、防腐劑(例如：對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯，等等)、等張性劑(例如：氯化鈉、甘露醇、山梨醇、葡萄糖，等等)、緩衝劑(例如：碳酸鈣，等等)、pH 調整劑(例如：磷酸鈉、磷酸鉀，等等)等，製成可以實際使用之注射劑。此外，油性懸浮液製法為將本發明化合物分散於植物油(如：芝麻油、玉米油等或其與磷脂(例如卵磷脂等)之混合物，或中鏈三酸甘油酯(例如：miglyol 812，等等)而製成可以實際使用之注射劑。

本發明之預防或醫療藥亦可與其他藥物一起使用。

可與本發明化合物摻和或使用之藥物(下文中簡稱為併用藥物)實例包括下列藥物。

(1) 其他中樞神經疾病之預防或醫療藥

抑鬱症之醫療藥物、焦慮症之醫療藥物(例如：苯并二氮呯，如：氯二氮呯(chlordiazepoxide)、地西泮(diazepam)、氯拉卓鉀(potassium clorazepate)、勞拉西泮(lorazepam)、利福全(clonazepam)、阿普挫侖(alprazolam)等)、安定情緒藥物(例如：碳酸鋰，等等)、5-HT2 拮抗劑(例如：納發諾頓(nefazodone)，等等)、5-HT1A 促效劑(例如：坦度螺酮(tandospirone)、丁螺環酮(buspirone)、吉吡隆(gepiron))，等等)、CRF 拮抗劑(例如：帕賽吩(pexacerfont)，等等)、β3 促效劑(例如：安必格倫(amibegron)，等等)、褪黑激素促效劑(例如：雷美替胺(ramelteon)、阿戈美拉汀(agomelatine)，等等)、α2 拮抗劑(例如：米氮平(mirtazapine)、司普替林(setiptiline)，等等)、NK2 拮抗劑(例如：沙瑞度坦(saredutant)，等等)、GR 拮抗劑(例如：美服培酮(mifepristone)，等等)、NK-1 拮抗劑(例如：卡索匹坦(casopitant)、阿瑞匹坦(orvepitant)，等等)、精神分裂症之醫療藥物(例如：氯丙咪(chlorpromazine)、鹵吡醇(haloperidol)、舒必利(sulpiride)、來特平(clozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、喹硫平(quetiapine)、奧氮平(olanzapine)、利螺環酮(risperidone)，等等)、乙醯基膽鹼酯酶抑制劑(例如：多奈哌齊(donepezil)、利伐斯的明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)、扎那哌齊(zanapezil)，等等)、NMDA 拮抗劑(例如：美金剛(memantine)，等等)、β類澱粉蛋白質之製造、分泌、累積、凝集及/或沉積之抑制劑[β分泌

酶抑制劑、γ分泌酶抑制作用劑、β類澱粉蛋白質凝集抑制作用劑(例如：PTI-00703、ALZHEMED(NC-531)、PPI-368(JP-A-H11-514333)、PPI-558(JP-A-2001-500852)、SKF-74652(Biochem. J.(1999), 340(1), 283-289))、β類澱粉疫苗、β類澱粉降解酵素，等等]、腦功能活化藥物(例如：阿尼西坦(aniracetam)、尼麥角林(nicergoline)，等等)、巴金森氏症之醫療藥物[例如：多巴胺受體促效劑(例如：L-DOPA、溴隱亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、他利克索(talipexole)、普拉克索(pramipexole)、卡麥角林(cabergoline)、阿曼他丁(amantadine)，等等)、COMT抑制劑(例如：恩他卡朋(entacapone)，等等)]、注意力缺乏過動障礙之醫療藥物(例如：莫達芬尼(modafinil)，等等)、肌萎縮性側索硬化症之醫療藥物(例如：利魯唑(riluzole)、神經營養因子，等等)、失眠之醫療藥物(例如：依替唑侖(etizolam)、佐匹克隆(zopiclone)、三唑他(triazolam)、唑吡坦(zolpidem)、茚地普隆(indiplon)，等等)、猝睡症之醫療藥物(例如：莫達芬尼(modafinil)，等等)、抗細胞激素藥物(TNF抑制劑、MAP激酶抑制劑，等等)、類固醇藥物(例如：第塞美松(dexamethasone)、己烯雌酚(hexestrol)、乙酸可體松(cortisone acetate)，等等)等。

(2)應力性尿失禁之其他預防或醫療藥物

腎上腺素α1受體促效劑(例如：麻黃素(ephedrine)鹽酸鹽、邁妥林(midodrine)鹽酸鹽，等等)、腎上腺素β2受體促效劑(例如：克倫特羅(clenbuterol)，等等)、正腎上腺

素再吸收抑制物質、正腎上腺素與血清素再吸收抑制物質(例如：度洛西汀(Duloxetine)，等等)、三環狀抗抑鬱劑(例如：益伊神(imipramine)鹽酸鹽，等等)、抗膽鹼激導性藥物或平滑肌之刺激物(例如：奧昔布寧(oxybutynin)鹽酸鹽、丙哌维林(propiverine)鹽酸鹽、希利維林(celimeverine)鹽酸鹽，等等)、雌性激素藥物(例如：共軛雌激素(普力馬林(premarin))、雌三醇，等等)，等等。

(3)糖尿病治療劑

胰島素製劑[例如：自牛與豬之胰臟中萃取之動物胰島素製劑；採用大腸桿菌(*Escherichi Coli*)或酵母經基因工程技術合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素之片段或衍生物(例如：INS-1，等等)]、胰島素增敏劑(例如：皮利酮(pioglitazone)鹽酸鹽、特格利酮(trosiglitazone)、羅格利酮(rosiglitazone)或其馬來酸鹽、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRF-297、FK-614、CS-011，等等)、α-糖苷酶抑制劑(例如：弗格布斯(voglibose)、阿卡布斯(acarbose)、米格利特(miglitol)、恩格利特(emiglitate)，等等)、雙胍類(例如：苯弗明(phenformin)、二甲雙胍(metformin)、布弗明(buformin)，等等)、磺醯基脲類(例如：特本醯胺(tolbutamide)、格本醯胺(glibenclamide)、格賽(gliclazide)、氯丙醯胺(chlorpropamide)、特賽醯胺(tolazamide)、乙醯己醯胺(acetohexamide)、糖普醯胺(glyclopyramide)、格皮理得(glimepiride)，等等)，與其他胰島素促分泌素(例如：拉普

格林奈(repaglinide)、賽格林奈(senaglinide)、米格奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物、GLP-1、納格林奈(nateglinide)，等等)、二肽基肽酶IV抑制劑(例如：維格列汀(vildagliptin)、賽格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、NVP-DPP-728、PT-100、P32/98，等等)、β3促效劑(例如：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140，等等)、澱粉狀蛋白質促效劑(例如：普靈肽(pramlintide)，等等)、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如：釩酸，等等)、糖生成作用抑制劑(例如：肝醣磷酸酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、胰增血糖素拮抗劑，等等)、SGLT(鈉-葡萄糖共同運輸劑)抑制劑(例如：T-1095，等等)。

(4)糖尿病併發症之治療劑

醛糖還原酶抑制劑(例如：特洛司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折納司他(zenarestat)、索普司他(zopolrestat)、菲達司他(fidarestat)(SNK-860)、明納司他(minalrestat)(ARI-509)、CT-112，等等)、神經營養因子(例如：NGF、NT-3，等等)、AGE抑制劑(例如：ALT-945、皮美啶(pimagedine)、普特新(pyratoxanthine)、N-苯醯甲基噻唑鎓溴化物(ALT766)、EXO-226，等等)、活性氧清除劑(例如：硫辛酸，等等)、腦血管鬆弛劑(例如：特普瑞(tiapride)，等等)等。

(5)抗高血脂劑

抑制膽固醇合成之史塔丁(statin)化合物(例如：普瓦史

塔丁(pravastatin)、辛瓦史塔丁(simvastatin)、洛瓦史塔丁(lovastatin)、亞特瓦史塔丁(atorvastatin)、弗瓦史塔丁(fluvastatin)、色瓦史塔丁(cerivastatin)或其鹽類(例如：鈉鹽，等等)，等等)、鯊烯合成酶抑制劑或具有降低三酸甘油酯作用之貝特類降脂(fibrate)化合物(例如：苯扎貝特(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、雙貝特(simfibrate)、克力貝特(clinofibrate)，等等)等。

(6)降血壓劑

血管收縮素轉化酶抑制劑(例如：卡特利(captopril)、安拉普(enalapril)、狄拉普(delapril)，等等)、血管收縮素II拮抗劑(例如：咯斯丹(losartan)、甘達斯丹(candesartan cilexetil)，等等)、鈣拮抗劑(例如：曼得平(manidipine)、吩得平(nifedipine)、默得平(amlodipine)、抑得平(efonidipine)、尼克得平(nicardipine)，等等)、克尼定(clondine)等。

(7)抗肥胖劑

作用在中樞神經系統之抗肥胖藥(例如：狄吩弗胺(dexfenfluramine)、弗氯胺(fenfluramine)、吩特明(phentermine)、希特胺(sibutramine)、安普蒙(amfepramone)、狄噻胺(dexamphetamine)、麻辛得(mazindole)、苯基丙醇胺、克苯利(clobenzorex)，等等)、胰脂酶抑制劑(例如：奧地斯他(orlistat)，等等)、β3促效劑(例如：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140，等等)、肽類降食慾劑(例如：瘦體素、CNTF(纖毛神經營養因子)，

等等)、縮膽囊肽促效劑(例如：靈特利(lintitript)、FPL-15849，等等)等。

(8)利尿劑

黃嘌呤衍生物(例如：可可鹼水楊酸鈉、可可鹼水楊酸鈣，等等)、噻哄(thiazide)類製劑(例如：乙噻哄(ethiazide)、環戊噻哄(cyclopenthiazide)、三氯甲基噻哄(trichlormethiazide)、氫氯噻哄(hydrochlorothiazide)、氫氟噻哄(hydroflumethiazide)、苯甲基氫氯噻哄(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻哄(penflutizide)、聚噻哄(polythiazide)、甲基氯噻哄(methyclothiazide)，等等)、抗醛固酮製劑(例如：螺旋內酯固醇(spironolactone)、胺苯喋啶(triamterene)，等等)、碳酸脫水酶抑制劑(例如：乙醯唑醯胺(acetazolamide)，等等)、氯苯磺醯胺製劑(例如：氯塔酮(chlortalidone)、美弗賽(mefruside)、印達醯胺(indapamide)，等等)、唑噻醯胺(azosemide)、異色普(isosorbide)、伊塔酸(ethacrynic acid)、普丹奈(piretanide)、布丹奈(bumetanide)、弗色胺(furosemide)，等等。

(9)化療劑

烷化劑(例如：環磷醯胺、抑弗醯胺(ifosfamide)，等等)、代謝拮抗劑(例如：胺甲喋玲、5-氟尿嘧啶，等等)、抗腫瘤抗生素(例如：絲裂黴素、亞德理亞黴素，等等)、植物衍生之抗腫瘤劑(例如：長春新鹼、長春地辛、紫杉醇，等等)、順鉑(cisplatin)、碳鉑(carboplatin)、依托波苷(etoposide)，等等。其中以5-氟尿嘧啶衍生物，如：弗特

隆(furtulon)與新弗特隆(Neo-furtulon)較佳。

(10)免疫醫療劑

由微生物或細菌衍生之成分(例如：胞壁醯基二肽衍生物、比班尼(picibanil)，等等)、加強免疫活性之多醣(例如：香菇多醣、西佐糖(schizophyllan)、雲芝多醣，等等)、基因工程技術得到之細胞激素(例如：干擾素、間白素(IL)，等等)、群落刺激劑(例如：粒細胞群落刺激因子、促紅血球生成素，等等)等。其中以IL-1、IL-2、IL-12，等等較佳。

(11)在動物模式或臨床上已確定具有改善惡病質作用之治療劑

黃體酮衍生物(例如：甲地孕酮(Megesterol)乙酸鹽)[Journal of Clinical Oncology,vol. 12,p.213-225,(1994)]、甲氧氯普胺(metoclopramide)藥劑、四氫類大麻酚藥劑(此二者均參見上述文獻)、脂肪代謝改善藥劑(例如：二十五碳酸等)[British Journal of Cancer, vol. 68,p.314-318(1993)]、生長激素、IGF-1、針對誘發惡病質因子之抗體，如：TNF-α、LIF、IL-6與腫瘤抑制素(Oncostatin)M。

(12)消炎劑

類固醇製劑(例如：第塞美松(dexamethasone)，等等)、玻尿酸鈉、環氧化酶抑制劑(例如：吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、氯索洛芬(loxoprofen)、 美洛希康(meloxicam)、安普希康(ampiroxicam)、希克普(celecoxib)、洛克普(rofecoxib)，等等)等。

(13)其他

糖化抑制劑(例如：ALT-711，等等)、神經再生促進藥(例如：Y-128、VX853、普太德(prosaptide)，等等)、中樞神經系統作用藥(例如：抗抑鬱劑如：去甲丙米啪(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、益伊神(imipramine)、呋咯希汀(furoxetine)、帕咯希汀(paroxetine)、得賽平(doxepin)，等等)、抗抽搐劑(例如：拉莫三啪 (lamotrigine)、卡馬西平(carbamazepine))、抗心律不整劑(例如：米西樂汀(mexiletine))、乙醯基膽鹼受體配位體(例如：ABT-594)、內皮素受體拮抗劑(例如：ABT-627)、單胺再吸收抑制劑(例如：曲馬朵(tramadol))、吲哚胺再吸收抑制劑(例如：呋咯希汀(furoxetine)、帕咯希汀(paroxetine))、麻醉止痛劑(例如：嗎啡)、GABA 受體促效劑(例如：加巴噴丁(gabapentin))、GABA 再吸收抑制劑(例如：迪加本(tiagabine))、α_2受體促效劑(例如：克尼定(clondine))、局部止痛劑(例如：辣椒素)、蛋白質激酶 C 抑制劑(例如：LY-333531)、解焦慮劑(例如：苯并二氮呼)、磷酸二酯酶抑制劑(例如：希丹菲(sildenafil))、多巴胺受體促效劑(例如：阿朴嗎啡)、多巴胺受體拮抗劑(例如：鹵吡醇 (haloperidol))、血清素受體促效劑(例如：坦度螺酮(tandospirone)檸檬酸鹽、舒奇丹(sumatryptan))、血清素受體拮抗劑(例如：塞浦希他(cyproheptadine)鹽酸鹽)、奧丹亞龍(ondansetron))、血清素再吸收抑制劑(例如：氟伏沙明馬來酸鹽(fluvoxamine maleate)、氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine))、安眠劑(例如：三唑他(triazolam)、唑吡坦(zolpidem))、抗膽

鹼激導性劑、α_1受體阻斷劑(例如：丹索辛(tamsulosin)、西洛多辛(silodosin)、萘哌地爾(naftopidil))、肌肉鬆弛劑(例如：貝克芬(baclofen))、鉀通道開放劑(例如：尼克蘭迪(nicorandil))、鈣通道阻斷劑(例如：吩得平(nifedipine))、預防與/或治療阿茲海默症之藥物(例如：多奈哌齊(donepezil)、利伐斯的明(rivastigmine)、加蘭它命(galantamine)、巴金森氏症醫療劑(例如：L-多巴(dopa))、預防及/或治療多發性硬化之藥劑(例如：干擾素β-1a)、組織胺H_1受體抑制劑(例如：普魯米啡(promethazine)鹽酸鹽)、質子幫浦抑制劑(例如：蘭索拉唑(lansoprazole)、奧美拉唑(omeprazole))、抗血栓劑(例如：阿斯匹靈、希洛塔索(cilostazol))、NK2受體拮抗劑、HIV感染醫療劑(例如：賽克納菲(saquinavir)、奇多菲啶(zidovudine)、蘭菲啶(lamivudine)、尼菲啶(nevirapine))、慢性阻塞性肺病醫療劑(例如：賽米特(salmeterol)、得特平溴化物(thiotropium bromide)、希洛米特(cilomilast))，等等。

抗膽鹼激導性劑包括例如：阿托品、東莨菪鹼、升阿托品(homatropine)、托品醯胺(tropicamide)、環戊通(cyclopentolate)、丁基東莨菪鹼溴化物、溴丙胺太林(propantheline bromide)、溴甲貝納替啡(methylbenactyzium bromide)、溴美噴酯(mepenzolate bromide)、黃酮哌酯(flavoxate)、哌崙西平(pirenzepine)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、苯海索(trihexyphenidyl)、奧昔布寧(oxybutynin)鹽酸鹽、丙哌維林(propiverine)、達非那新(darifenacin)、

托特羅定(tolterodine)、替米維林(temiverine)、曲司氯銨(trospium chloride)或其鹽(例如：阿托品硫酸鹽、氫溴化東莨菪鹼、氫溴化升阿托品、環戊通(cyclopentolate)鹽酸鹽、黃酮哌酯(flavoxate)鹽酸鹽、哌崙西平(pirenzepine)鹽酸鹽、苯海索(trihexyphenidyl)鹽酸鹽、奧昔布寧(oxybutynin)鹽酸鹽、托特羅定(tolterodine)酒石酸鹽，等等)，較佳為奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、達非那新(darifenacin)、托特羅定(tolterodine)、替米維林(temiverine)、曲司氯銨(trospium chloride)或其鹽(例如：奧昔布寧(oxybutynin)鹽酸鹽、托特羅定(tolterodine)酒石酸鹽，等等)。此外，亦可使用乙醯基膽鹼酯酶抑制劑(例如：地斯的明(distigmine)，等等)等。

NK-2受體拮抗劑包括例如：哌啶衍生物，如：GR159897、GR149861、SR48968(沙瑞度坦(saredutant))、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281 ，等等；全氫異吲哚衍生物，如：RPR-106145，等等；喹啉衍生物，如：SB-414240，等等；吡咯并嘧啶衍生物，如：ZM-253270，等等；假肽(pseudopeptide)衍生物，如：MEN11420(奈帕坦特(nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474，等等，與其他，如：GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627，或其等之鹽等。

當使用本發明化合物與併用藥之組合時，本發明化合物與併用藥之投藥時間沒有限制，且本發明化合物或其醫藥組成物與併用藥物或其醫藥組成物可同時投與個體，或可在不同時間投與個體。併用藥物之劑量可依據臨床上之使用劑量決定，且可依據接受投藥之個體、投藥途徑、疾病、組合，等等因素適當選擇。

共同投藥模式沒有特別限制，只要本發明化合物可與併用藥物組合投藥即可。此等投藥模式實例包括下列方法：(1)由本發明化合物或其醫藥組成物與併用藥物同時製成單一藥劑後投藥。(2)由本發明化合物或其醫藥組成物與併用藥物或其醫藥組成物分開製成兩種製劑，依相同投藥途徑同時投藥。(3)由本發明化合物或其醫藥組成物與併用藥物或其醫藥組成物分開製成兩種製劑，依相同投藥途徑，惟在不同時間投藥。(4)由本發明化合物或其醫藥組成物與併用藥物或其醫藥組成物分開製成兩種製劑，依不同投藥途徑同時投藥。(5)由本發明化合物或其醫藥組成物與併用藥物或其醫藥組成物分開製成兩種製劑，依不同投藥途徑，在不同時間投藥(例如：依序投與本發明化合物或其醫藥組成物後，再投與併用藥物或其醫藥組成物，或依相反順序投藥)。

本發明組合藥物中，本發明化合物與併用藥物之混合比例可以依據接受投藥之個體、投藥途徑、疾病等因素適當選擇。

例如：雖然本發明組合藥物中之本發明化合物含量可

隨製劑形式變化，但其通常佔製劑總量約 0.01 至約 100 重量%，較佳為約 0.1 至約 50 重量%，亦較佳為約 0.5 至約 20 重量%。

雖然本發明組合藥物中之併用藥物含量可隨製劑形式變化，但其通常佔製劑總量約 0.01 至約 100 重量%，較佳為約 0.1 至約 50 重量%，更佳為約 0.5 至約 20 重量%。

雖然本發明組合藥物中之添加劑(如：載劑等)之含量可隨製劑形式變化，但其通常佔製劑總量約 1 至約 99.99 重量%，較佳為約 10 至約 90 重量%。

當分開調配本發明化合物與併用藥物時，可採用類似含量。

併用藥物之劑量可設定在不會引發副作用問題之範圍內。併用藥物之日劑量會隨症狀嚴重性、接受投藥個體之年齡、性別、體重與敏感度、投藥時間與間隔、該醫藥製劑之性質、調配物與種類、活性成份種類，等等變化，且沒有特別限制。若經口投藥時，藥物日劑量通常為每 1 公斤哺乳動物體重使用約 0.001 至 2000 mg 之範圍，較佳為約 0.01 至 500 mg，更佳為約 0.1 至 100 mg，其可一天投藥一次或一天分成 2 至 4 次投藥。

投與本發明組合藥物時，本發明化合物與併用藥物可在同一時間投藥，或可先投與併用藥物後，再投與本發明化合物，反之亦然。若分段投藥時，時間間隔會隨所投與之活性成份、調配物與投藥途徑變化。例如：若先投與併用藥物，則本發明化合物可在投與併用藥物之後 1 分鐘至

3天，較佳為10分鐘至1天，更佳為15分鐘至1小時後投藥。若先投與本發明化合物時，併用藥物可在投與本發明化合物之後1分鐘至1天，較佳為10分鐘至6小時，更佳為15分鐘至1小時後投藥。

本發明醫藥組成物展現低毒性，且可安全使用。特定言之，由於下列實施例之化合物在口服吸收性上表現優異，因此其適用於口服製劑。此外，該組成物之優點亦在於其沒有光合毒性。

實施例

本發明進一步於下列實施例、實驗例及調配例中詳細說明，該等實施例並未限制本發明。本發明可在不偏離本發明範圍內變化。

下列實施例中，“室溫”一般係指約10℃至約35℃。除非另有說明，混合溶劑所指示之比例為體積混合比。除非另有說明，%指重量%。

矽膠管柱層析法中，NH係指利用與胺基丙基矽烷結合之矽膠。除非另有說明，沖提溶劑之比例為體積混合比例。

下列實施例中，採用下列縮寫。

THF：四氫呋喃，DMF：二甲基甲醯胺，$CDCl_3$：氘化氯仿，DMSO：二甲亞碸，CDI：羰基二咪唑，$AcONH_4$：乙酸銨，EtOH：乙醇，mCPBA：間氯過苯甲酸，WSC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽，HOBt：1-羥基苯并三唑

^{1}H NMR(質子核磁共振光譜)係採用傅立葉變換型(Fourier-transform type)NMR 測定。分析時，採用 ACD/SpecManager(商品名稱)等。註解說明出現極溫和質子如：羥基、胺基等之波峰。

MS(質譜)係採用 LC/MS(液相層析質譜儀)測定。電離法中，採用 ESI(電噴灑電離化)方法或 APCI(大氣壓力化學電離化)方法。所出示之數據表示已測得之數據。通常，觀測到分子態離子波峰。若化合物具有第三丁氧基羰基(-Boc)時，可觀察到消除第三丁氧基羰基或第三丁基後之片段離子之波峰。若化合物具有羥基(-OH)時，可觀察到消除 H_2O 後之片段離子之波峰。若為鹽型時，通常觀察到游離型之分子態離子波峰或片段離子波峰。

實施例 1

[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

A) 2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]丙-2-烯酸甲酯

將 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(3.36 g)加入 3,4-二氯苯甲醛(17.5 g)及丙烯酸甲酯(8.6 mL)於乙腈(100 mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 天。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(18.7 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.75 (3H, s), 5.50 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.85 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48

(1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙酸甲酯

將苯甲胺(6.84mL)加入 2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]丙烷-2-烯酸甲酯(13.6g)及三乙胺(8.74mL)於甲醇(100mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 3 天。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(4.17g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85-2.98 (2H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.71-3.86 (2H, m), 5.12 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.26-7.45 (7H, m), 2H 未檢出。

C) (1RS,2RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1,3-二醇

於冰冷卻下，將(6RS,7RS)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(4.17g)於 THF(四氫呋喃)(20mL)之溶液逐滴加入氫化鋁鋰(644mg)於 THF(40mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 3 小時。將該反應混合物冷卻至-78℃，於其中逐滴加入(2R,3S)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙酸甲酯(10.8g)於 THF(80mL)之溶液，將該混合物於 0℃攪拌 3 小時。將該反應混合物倒入冰水中，將混合物攪拌 30 分鐘，經矽藻土過濾。以乙酸乙酯萃取濾液兩次。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑

而獲得標題化合物(3.44g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

D) (1RS,2RS)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1-醇

於冰冷卻下，將第三丁基氯二甲基矽烷(1.68g)及咪唑(1.03g)加入(1RS,2RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1,3-二醇(3.44g)於 DMF(二甲基甲醯胺)(30mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(2.98 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.1.

E) N-苯甲基-N-[(2RS,3RS)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙基]-2-氯乙醯胺

於冰冷卻下，將氯乙醯氯(0.526mL)加入(1RS,2RS)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1-醇(2.98g)及三乙胺(1.10mL)於 THF(30mL)之溶液中，將該混合物於 0℃ 攪拌 4 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(2.95g)。

MS (ESI+): $[M-OH+H]^+$ 514.1.

F) (6RS,7RS)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

於冰冷卻下，將第三丁醇鈉(621mg)加入 N-苯甲基-N-[(2RS,3RS)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙基]-2-氯乙醯胺(2.72g)於 THF(100mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將該反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮而獲得標題化合物(2.51g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.2.

G) (6RS,7RS)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

於氮氣流及室溫下，將氯化鋁(III)(406mg)加入氫化鋁鋰(347mg)於乙醚(30mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將該反應混合物冷卻至-78℃，於其中逐滴加入(6RS,7RS)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(2.51g)於 THF(20mL)之溶液，將該混合物於 0℃攪拌 3 小時。於-78℃，將 1N 氫氧化鈉水溶液(5mL)加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時，經矽藻土過濾。於減壓下濃縮該濾液而獲得標題化合物(2.42g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ-0.16 - -0.06 (6H, m), 0.79 (9H, s), 2.35-2.50 (1H, m), 2.56-2.74 (2H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.62-3.73

(2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 3.84-3.96 (1H, m), 4.96-5.02 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.24-7.42 (6H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.9 Hz).

H) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯甲酸 1-氯乙酯(0.652mL)加入(6RS,7RS)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(2.42g)於乙腈(25mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 20 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮，以甲醇(25mL)稀釋該殘留物，加入 2N HCL-乙醇溶液(3mL)。反應混合物於 80℃ 攪拌 1 小時，並冰冷卻，加入三乙胺(1.05mL)及二碳酸二第三丁酯 (1.16mL)。反應混合物於室溫攪拌 18 小時，於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(997mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.56 (9H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 3.15 (1H, td, J = 11.2, 3.8 Hz), 3.24-3.56 (3H, m), 3.57-3.78 (2H, m), 3.77-3.95 (1H, m), 4.02-4.34 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz).

I) [(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

將 2N HCL-乙醇溶液(2.0mL)加入(6RS,7RS)-7-(3,4-二

氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)於乙醇(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 24 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙酸乙酯-乙醇再結晶而獲得標題化合物(56.3mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.63 (1H, brs), 2.95-3.06 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.28-3.40 (3H, m), 3.85-3.97 (1H, m), 3.99-4.11 (1H, m), 4.81 (1H, brs), 5.01 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.63 (1H, s), 9.21 (2H, brs).

實施例 2

(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(65.7mg)於 THF(1mL)之溶液加入氫化鈉(10.5mg)於 THF(1mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將碘甲烷(49.7mg)加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(58.4mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, d, J = 6.8 Hz), 2.37-2.67 (1H, m), 2.96-3.45 (7H, m), 3.46-3.76 (1H, m),

3.76-4.16 (3H, m), 4.57 (1H, brs), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.52 (2H, m).

B) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

將 4N HCL-乙酸乙酯溶液(3.0mL)加入(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(58mg)於乙酸乙酯(2mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇再結晶而獲得標題化合物(26.7 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77-2.91 (1H, m), 2.91-3.04 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.14-3.24 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.85-3.98 (1H, m), 3.99-4.12 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 9.26 (2H, brs).

實施例 3

1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單鹽酸鹽

A) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將三乙胺(0.50mL)及甲磺醯氯(0.26mL)加入(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(896mg)中，將該混合物攪拌 1 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以 1N 鹽酸、蒸餾水及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫

酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(1.07g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46-1.56 (9H, m), 2.62-2.78 (1H, m), 2.78-3.00 (3H, m), 3.23-3.85 (4H, m), 3.85-4.13 (4H, m), 4.66 (1H, brs), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz).

B) (6RS,7RS)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將疊氮基化鈉(178mg)加入(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(830mg)於 DMF(10mL)之溶液中，將該混合物於 70℃攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(723mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, d), 2.29-2.59 (1H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.29-3.52 (2H, m), 3.52-3.70 (1H, m), 3.72-3.97 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.10 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz).

C) (6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三苯膦(567mg)及水(1.5mL)加入(6RS,7RS)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(723mg)於 THF(7. mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 36 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙

酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇)純化而獲得標題化合物(656mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1.

D) (6RS,7SR)-6-[(胺甲醯基胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將異氰酸三甲基矽基酯(57.7 mg)加入(6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(125mg)於 THF(1.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1.5 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(160 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.39 (1H, dt, J = 10.4, 3.3 Hz), 2.66 (1H, ddd, J = 14.0, 10.6, 4.2 Hz), 3.12-3.25 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J = 15.0, 2.5 Hz), 3.40 (1H, dt, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.66-3.88 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.70 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz).

E) 1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單鹽酸鹽

將 4N HCL-乙酸乙酯溶液(3.0mL)加入(6RS,7SR)-6-[(胺甲醯基胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-4-羧酸第三丁酯(160mg)於乙醇(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌2小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇-水再結晶而獲得標題化合物(102mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (1H, brs), 2.59-2.72 (1H, m), 2.77-2.92 (1H, m), 3.18-3.43 (4H, m), 3.92 (1H, ddd, J = 13.4, 7.7, 3.8 Hz), 4.09 (1H, dt, J = 13.6, 4.3 Hz), 4.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.78 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.57-7.69 (2H, m), 9.34 (2H, brs).

實施例 4

[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

A) (2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙酸甲酯

將苯甲胺(6.84mL)加入2-[(3,4-二氯苯基)(羥基)甲基]丙-2-烯酸甲酯(13.6g)及三乙胺(8.74mL)於甲醇(100mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌3天。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(12.7g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66-2.76 (2H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.66-3.79 (5H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.26-7.40 (6H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 2H 未檢出。

B) (1RS,2SR)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(3,4-二氯苯基)丙烷

-1,3-二醇

將硼氫化鈉(2.61g)加入氯化鈣(5.74g)於 THF(80mL)及乙醇(50mL)之懸浮液中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於冰冷卻下，將(2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙酸甲酯(12.7g)於 THF(20mL)及乙醇(20 mL)之溶液加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將 1N 鹽酸水溶液(15mL)加入該反應混合物中，將該混合物攪拌 30 分鐘，以 1N 氫氧化鈉水溶液(15mL)中和，經由矽藻土過濾該混合物。以乙酸乙酯稀釋所得油狀物，以蒸餾水及鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮而獲得標題化合物(11.6g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

C) (1RS,2SR)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1-醇

於冰冷卻下，將第三丁基氯二甲基矽烷(5.63g)及咪唑(2.55g)加入(1RS,2SR)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1,3-二醇(11.6g)於 THF(100mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(10.9g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.1.

D) N-苯甲基-N-[(2RS,3SR)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧

基}甲基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙基]-2-氯乙醯胺

於冰冷卻下，將氯乙醯氯(1.91mL)加入(1RS,2SR)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(3,4-二氯苯基)丙烷-1-醇(10.9g)及三乙胺(4.00mL)於 THF (100mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 1.5 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮而獲得標題化合物(12.5g)。

MS (ESI+): $[M-OH+H]^+$ 514.1.

E) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

於冰冷卻下，將第三丁醇鈉(2.71g)加入 N-苯甲基-N-[(2RS,3SR)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丙基]-2-氯乙醯胺(12.5g)於 THF(470 mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將該反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮而獲得標題化合物(11.3g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.0.

F) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

於冰冷卻下及氮氣流下，將氯化鋁(III)(1.74g)加入氫化鋁鋰(1.49g)於乙醚(120mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 40 分鐘。將該反應混合物冷卻至-78℃，於其中逐

滴加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(10.8g)於 THF(80mL)之溶液，將該混合物於 0℃攪拌 3 小時。於-78℃，將 1N 氫氧化鈉水溶液(22mL)加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時，經矽藻土過濾。於減壓下濃縮濾液而獲得標題化合物(9.77g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ-0.05 (6H, d), 0.83 (9H, s), 2.07-2.23 (1H, m), 2.57-2.77 (2H, m), 2.88 (2H, d, J = 3.8 Hz), 3.39-3.49 (1H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.93-4.04 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1 H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.24-7.42 (6 H, m), 7.49 (1 H, d, J = 2.3 Hz).

G) (6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯甲酸 1-氯乙酯(2.63mL)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(9.77g)於乙腈(100mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 15 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮，加入甲醇(100mL)，將該混合物於 80℃加熱。加入 1N 鹽酸(1.00mL)。反應混合物於 80℃攪拌 18 小時，冰冷卻，加入三乙胺(3.40mL)及二碳酸二第三丁酯(4.90mL)。反應混合物於室溫攪拌 2 小時，於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(7.10g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.19 (1H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 14.7, 6.4 Hz), 3.49-3.67 (2H, m), 4.04-4.12 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J = 10.0, 4.7 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

H) [(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

將 2N HCL-乙醇溶液(3.0mL)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)於乙醇(2mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 14 小時。將減壓下濃縮而得之油狀物自乙酸乙酯-乙醇結晶，所得結晶再自乙酸乙酯-乙醇再結晶而獲得標題化合物(86.5mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36-2.48 (1H, m), 3.04-3.19 (2H, m), 3.19-3.31 (3H, m), 3.46 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.80 (1H, ddd, J = 13.4, 8.9, 4.2 Hz), 4.05 (1H, dt, J = 13.6, 4.2 Hz), 4.44 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.97 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 9.33 (2H, brs).

實施例 5

(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將三乙胺(0.41mL)及甲磺醯氯(0.21mL)

加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(735mg)於 THF(10mL)之溶液中，將該混合物攪拌 1 小時。加入三乙胺(0.14mL)及甲磺醯氯(0.076mL)，將該混合物攪拌 1 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以 1N 鹽酸、蒸餾水及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(863mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.40 (1H, brs), 2.81-3.08 (3H, m), 3.35-3.90 (5H, m), 3.94-4.17 (3H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38-7.50 (2H, m).

B) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基硫基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將甲硫醇鈉(46.3mg)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)於 DMF(3mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(110mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 1.81-2.02 (3H, m), 2.06-2.47 (3H, m), 3.36-3.99 (5H, m), 4.00-4.23 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz).

C) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-

氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將間氯過苯甲酸(170mg)加入(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基硫基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(110mg)於甲苯(1.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 20 小時。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(111mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, d, J = 9.4 Hz), 2.50-2.96 (5H, m), 3.17-3.76 (4H, m), 3.76-4.35 (4H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.40-7.53 (2H, m).

D) (6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

將 4N HCL-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(111mg)於乙酸乙酯(1mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇-水再結晶而獲得標題化合物(70.3mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.94 (3H, s), 3.05-3.31 (4H, m), 3.44 (1H, dd, J = 14.0, 9.4 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 14.2, 2.8 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 13.7, 9.2, 4.3 Hz), 4.06 (1H, dt, J = 13.6, 4.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.45 (2H, brs).

實施例 6

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將疊氮基化鈉(142mg)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(660 mg)於 DMF(7 mL)之溶液中，將該混合物於 70 ℃攪拌 20 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(570mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, brs), 2.14 (1H, brs), 3.20 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39-3.88 (5H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37-7.49 (2H, m).

B) (6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三苯膦(447mg)及水(1mL)加入(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(570mg)於 THF(5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 20 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇)純化而獲得標題化合物(477mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (9H, s), 1.85-2.04 (1H, m), 2.43-2.67 (2H, m), 3.23-3.38 (1H, m), 3.53 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz), 3.61 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.76-4.14 (4H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 2H 未檢出。

C) (6RS,7RS)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三乙胺(0.08mL)及乙醯氯(45mg)加入(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(144mg)於 THF(1.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(177mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 1.85-2.02 (3H, m), 2.26 (1H, brs), 3.03 (1H, dt, J = 14.0, 7.4 Hz), 3.09-3.32 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 3.54 (1H, td, J = 12.1, 2.3 Hz), 3.92-4.20 (4H, m), 7.13-7.26 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.5 Hz).

D) N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

將 4N HCL-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6RS,7RS)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(176mg)於乙酸乙酯(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇-

水再結晶而獲得標題化合物(102mg) 。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.07-3.31 (4H, m), 3.71-3.88 (1H, m), 3.98 (1H, dt, J = 13.9, 4.4 Hz), 4.37 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.06 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.24 (2H, brs).

實施例 7

1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，並藉由類似於實施例 3，步驟 D)及 E)之方法，得到標題化合物(45.8mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75 (1H, d), 2.93 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.18-3.35 (3H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.5, 9.9 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 13.8, 2.3 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 13.7, 9.0, 4.4 Hz), 4.05 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.46 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.40-7.51 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.90-9.74 (2H, m).

實施例 8

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三乙胺(0.08mL)及甲磺醯氯(66mg)加入(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(144mg)於 THF(1.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(186mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.21-2.34 (1H, m), 2.79-2.94 (4H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.58 (1H, td, J = 12.3, 2.6 Hz), 3.99-4.17 (3H, m), 4.32 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 1.5 Hz).

B) N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

將 4N HCL-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(186mg)於乙酸乙酯(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇-水再結晶而獲得標題化合物(119mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53-2.66 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.82 (3H, s), 3.08-3.20 (1H, m), 3.22-3.31 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.72-3.88 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.28 (1H, t, J = 6.4

Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.36 (2H, brs).

實施例 9

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(胺磺醯基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將依 Organic Letters, 2001, 3 (14), 2241-2243 所記載之方法製備之 N-(第三丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞氮鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]胺化物(190mg)加入(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(144mg)於乙腈(2mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 20 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以 1N 鹽酸及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(205mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.10-2.37 (1H, m), 2.79-2.97 (1H, m), 2.97-3.22 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.52-3.67 (1H, m), 4.08 (3H, td, J = 11.1, 3.0 Hz), 4.28 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.21-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, s), 1H 未檢出。

B) N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

將 4N HCL-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(胺磺醯基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(202mg)於乙醇(1mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 18 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇-水再結晶而獲得標題化合物(103mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.65 (2H, t), 3.08-3.32 (4H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.80 (1H, ddd, J = 13.5, 8.9, 4.1 Hz), 4.02 (1H, dt, J = 13.8, 4.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.56 (2H, s), 6.79 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.59-9.90 (2H, m).

實施例 10

[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

A) 2-[(3-氯-4-氟苯基)(羥基)甲基]丙-2-烯酸甲酯

將 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(1.41g)加入 3-氯-4-氟苯甲醛(10.0g)及丙烯酸甲酯(8.5mL)於乙腈(63mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 5 天。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(11.5g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.11 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.75 (3H, s), 5.51 (1H, d, J = 5.7 Hz), 5.85 (1H, t, J = 0.9 Hz), 6.37 (1H, s), 7.06-7.17 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz).

B) (2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羥基丙酸甲酯

將苯甲胺(5.38mL)加入2-[(3-氯-4-氟苯基)(羥基)甲基]丙-2-烯酸甲酯(11.5g)及三乙胺(6.85mL)於甲醇(100mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌16小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(12.0g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65-2.80 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 11.7, 5.7 Hz), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, dd, J = 17.8, 12.8 Hz), 5.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, ddd, J = 8.3, 4.2, 2.3 Hz), 7.26-7.45 (6H, m), 2H 未檢出。

C) (1RS,2SR)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(3-氯-4-氟苯基)丙烷-1,3-二醇

將硼氫化鈉(2.57g)加入氯化鈣(5.66g)於THF(80mL)及乙醇(50mL)之懸浮液中，將該混合物於室溫攪拌30分鐘。於冰冷卻下，將(2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羥基丙酸甲酯(12.0g)於THF(20mL)及乙醇(20mL)之溶液加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌4小時。將1N鹽酸(15mL)水溶液加入該反應混合物中，將該混合物攪拌1小時，以1N氫氧化鈉水溶液(15mL)中和，經由矽藻土過濾該混合物。以乙酸乙酯稀釋所得油狀物，以蒸餾水及鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮而獲得標題化合物之粗製品。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 324.1.

D) (1RS,2SR)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(3-氯-4-氟苯基)丙烷-1-醇

於冰冷卻下，將第三丁基氯二甲基矽烷(5.38g)、三乙胺(7.1mL)及 4-(二甲基胺基)吡啶(415mg)加入(1RS,2SR)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(3-氯-4-氟苯基)丙烷-1,3-二醇(上述之粗製品)於 THF(170mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮而獲得標題化合物(14.1g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.4.

E) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

於冰冷卻下，將氯乙醯氯(2.59mL)加入(1RS,2SR)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(3-氯-4-氟苯基)丙烷-1-醇(14.1g)及三乙胺(4.95mL)於 THF(100mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。以 THF(300mL)稀釋得到之混合物，於冰冷卻下，逐滴加入 1N 氫氧化鈉水溶液(63mL)，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌稀

釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(6.72g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.1.

F) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

於氮氣流下及冰冷卻下，將氫化鋁鋰(960mg)加入氯化鋁(III)(1.12g)於乙醚(85mL)-THF(40mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將該反應混合物冷卻至 0℃，逐滴加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(6.72g)於 THF(60mL)之溶液，將該混合物於 0℃攪拌 2 小時。於-78℃，將 1N 氫氧化鈉水溶液(14mL)加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時，經矽藻土過濾，於減壓下濃縮濾液。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(4.16g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.06 (6H, d, J = 2.6 Hz), 0.83 (9H, s), 2.08-2.24 (1H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 2.89 (2H, d, J = 3.8 Hz), 3.39-3.47 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03-7.13 (1H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.28-7.39 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz).

G) (6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯甲酸 1-氯乙酯(1.16mL)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基

-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(4.15g)於乙腈(40mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，加入甲醇(40mL)及 1N 鹽酸(0.50mL)。反應混合物於回流下攪拌 1 小時，於室溫加入三乙胺(1.50mL)及二碳酸二第三丁酯(2.16mL)。反應混合物於室溫攪拌 2 小時,於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(2.90g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.05-2.19 (1H, m), 3.04-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 3.49-3.67 (2H, m), 4.01-4.16 (3H, m), 4.19 (1H, dd, J = 10.0, 4.7 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz).

H) [(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

將 14.7N HCL-乙醇溶液(2.0mL)加入(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(81mg)於乙醇(1mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙酸乙酯-乙醇再結晶而獲得標題化合物(48mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34-2.47 (1H, m), 3.03-3.32 (5H, m), 3.46 (1H, dd, J = 13.8, 2.8 Hz), 3.70-3.87 (1H, m), 4.04 (1H, dt, J = 13.8, 4.5 Hz), 4.43 (1H, d, J = 10.4 Hz),

4.96 (1H, brs), 7.35-7.50 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.3, 1.9 Hz), 9.22 (2H, brs).

實施例 11

1-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，並藉由類似於實施例 3 之方法，得到標題化合物(69.0mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81 (2H, brs), 3.04-3.29 (3H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.90-4.04 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.32 (1H, brs), 7.38-7.51 (2H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 3H 未檢出。

實施例 12

(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，並藉由類似於實施例 5 之方法，得到標題化合物(45.8mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75 (1H, d), 2.93 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.18-3.35 (3H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.5, 9.9 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 13.8, 2.3 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 13.7, 9.0, 4.4 Hz), 4.05 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.46 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.40-7.51 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.90-

9.74 (2H, m).

實施例 13

[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

A) 2-[(4-氯-3-氟苯基)(羥基)甲基]丙-2-烯酸甲酯

將 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(10.6g)加入 4-氯-3-氟苯甲醛(50.0g)及丙烯酸甲酯(42.6mL)於乙腈(158mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 3 天。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(69.1g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.75 (3H, s), 5.51 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.84 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.32-7.42 (1H, m).

B) (2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羥基丙酸甲酯

將苯甲胺(37.1mL)加入 2-[(4-氯-3-氟苯基)(羥基)甲基]丙-2-烯酸甲酯(69.1g)及三乙胺(47.3mL)於甲醇(706mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(58.2g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.1.

C) (1RS,2SR)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(4-氯-3-氟苯基)丙烷-1,3-二醇

於氮氣流下，將硼氫化鈉(12.5g)加入氯化鈣(27.6g)於THF(234mL)及乙醇(176mL)之懸浮液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。於冰冷卻下，將(2RS,3RS)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羥基丙酸甲酯(58.2g)於 THF (200mL)及乙醇(150mL)之溶液加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 5 小時。將 6N 鹽酸水溶液(28mL)加入該反應混合物中，以 8N 氫氧化鈉水溶液中和該混合物，經由矽藻土過濾該混合物。以乙酸乙酯稀釋所得油狀物，以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮而獲得標題化合物(44.5g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 324.1.

D) (1RS,2SR)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(4-氯-3-氟苯基)丙烷-1-醇

於冰冷卻下，將第三丁基氯二甲基矽烷(22.8g)於 THF (42mL)之溶液加入(1RS,2SR)-2-[(苯甲基胺基)甲基]-1-(4-氯-3-氟苯基)丙烷-1,3-二醇(44.5g)及三乙胺(21.1mL)於 THF(416mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(NH，己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(29.3g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.4.

E) N-苯甲基-N-[(2RS,3SR)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-氯乙醯胺

於冰冷卻下，將氯乙醯氯(5.37mL)加入(1RS,2SR)-3-(苯甲基胺基)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(4-氯-3-氟苯基)丙烷-1-醇(29.3g)及三乙胺(11.2mL)於 THF(335mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 2 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮而獲得標題化合物(35.0g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 514.1.

F) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

於冰冷卻下，將 1N 氫氧化鈉水溶液(80.0mL)加入 N-苯甲基-N-[(2RS,3SR)-2-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-3-(4-氯-3-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-氯乙醯胺(34.5g)於 THF(1340mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮而獲得標題化合物(31.5g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.1.

G) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

於氮氣流下及冰冷卻下，將氫化鋁鋰(4.51g)加入氯化鋁(III)(5.28g)於 THF(396mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 1 小時。將(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

-3-酮(31.5g)於 THF(264mL)之溶液逐滴加入該反應混合物中，將該混合物於 0℃攪拌 2 小時。於 0℃，將四水合(+)-酒石酸鉀鈉(93.0g)水溶液加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌過夜，並經矽藻土過濾。以乙酸乙酯稀釋所得油狀物，以蒸餾水及鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮而獲得標題化合物(26.4g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 - 0.02 (6H, m), 0.89 (9H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 2.94 (2H, d, J = 4.2 Hz), 3.46-3.74 (5H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12-7.46 (8H, m).

H) (6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯甲酸 1-氯乙酯(7.35mL)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(26.4g)於乙腈(300mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於減壓下濃縮該反應混合物，加入甲醇(300mL)。將該混合物加熱至 80℃，加入 1N 鹽酸(3.00mL)。反應混合物於 80℃攪拌 2 小時，冰冷卻，加入三乙胺(9.50mL)及二碳酸二第三丁酯(13.7mL)。反應混合物於室溫攪拌過夜，於減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(15.9g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.18 (1H,

m), 3.04-3.34 (2H, m), 3.35-3.71 (3H, m), 4.01-4.29 (4H, m), 4.34 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.30-7.43 (1H, m).

I) [(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

將 2N HCL-乙醇溶液(1.02mL)加入(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(229mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。進一步，加入 14.7 N HCL-乙醇溶液(2mL)，將該混合物攪拌 10 分鐘。自二異丙基醚-乙醇結晶該減壓下濃縮得到之油狀物而獲得標題化合物(146mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.07-3.36 (6H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.74-3.87 (1H, m), 3.97-4.12 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.98 (1H, brs), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.57-7.68 (1H, m), 9.28-9.75 (2H, m).

實施例 14

[(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-基]甲醇單鹽酸鹽

A) N-(第三丁氧羰基)-N-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]甘胺酸乙酯

於冰冷卻下，將溴乙酸乙酯(0.8mL)加入 N-(第三丁氧羰基)-N-(2-羥乙基)甘胺酸乙酯(1.2g)於 THF(17mL)之溶液中，將該混合物攪拌 5 分鐘。將氫化鈉(288mg)加入此溶液

中，將該混合物於冰冷卻下攪拌 5 分鐘，並於室溫攪拌 60 分鐘。再次以冰冷卻該反應混合物，加入冰水，以乙酸乙酯萃取該混合物。依序以水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(788mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23-1.31 (6H, m), 1.42-1.47 (9H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 4.03-4.08 (4H, m), 4.13-4.22 (4H, m).

B) 6-羥基-2,3-二氫-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5(7H)-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯

將 1.0M 第三丁醇鉀/四氫呋喃溶液(2.2mL)加入 N-(第三丁氧羰基)-N-[2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)乙基]甘胺酸乙酯(200mg)於甲苯(5mL)之溶液中，將該混合物於 90℃攪拌 2 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，加入 1N 鹽酸(2.0mL)，以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(33mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19-1.28 (3H, m), 1.35-1.42 (9H, m), 3.40-3.65 (2H, m), 3.76-4.30 (6H, m), 11.2 (1H, s).

C) 6-(3,4-二氯苯基)-2,3-二氫-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5(7H)-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯

於冰冷卻下，將 6-羥基-2,3-二氫-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5(7H)-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯(837mg)於乙醚(8mL)之

溶液加入 60%氫化鈉(233mg)及無水乙醚(12mL)之混合物中並將該混合物攪拌 90 分鐘。逐滴加入三氟甲烷磺酸酐(0.59mL)於乙醚(8mL)之溶液。於室溫攪拌 40 分鐘後，加入飽和氯化銨水溶液以分配之。以乙酸乙酯萃取水層兩次，以無水硫酸鈉乾燥該萃取液，於減壓下蒸發溶劑。不經進一步純化即使用該殘留物於下一步反應。

將 2.5 M碳酸氫鈉水溶液(1.8mL)加入上述所得產物及四(三苯膦)鈀(0)(168mg)於甲苯(20mL)-乙醇(4mL)之混合物中，以氬氣清除該反應系統。將 3,4-二氯苯基硼酸(667 mg)加入該反應混合物中，將該混合物於 80℃加熱 2 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋。以水及鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(0.99g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93-0.98 (3H, m), 1.42 (9H, s), 3.83-3.86 (4H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.41 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

D) (5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯

將硼氫化鈉(86 mg)及水(3 滴)加入 6-(3,4-二氯苯基)-2,3-二氫-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5(7H)-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯(450mg)於 THF 之溶液(4.5mL)中，將該混合物於室溫攪拌 3 天。將水及 0.1N 鹽酸加入該反應溶液中，並以乙

酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌乙酸乙酯層，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(135mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (1.68H, t, J = 7.2 Hz), 1.15 (1.32H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3.96H, s), 1.50 (5.04H, s), 3.40-3.48 (2H, m), 3.60-3.88 (5H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.59 (0.44H, d, J = 9.0 Hz), 4.87 (0.56H, d, J = 9.0 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m).

E) (5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯化鈣(72mg)加入硼氫化鈉(49mg)於 THF(1.25mL)-EtOH(0.9mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 20 分鐘。將(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯(135mg)於 THF(1.25mL)之溶液加入此反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 16 小時。將該反應混合物倒入 10%檸檬酸水溶液中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌該萃取液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(118mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 3.00-3.28 (2H, m), 3.44-3.90 (8H, m), 4.00-4.26 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, brs).

F) [(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(88mg)，並藉由類似於實施例1，步驟I)之方法，得到標題化合物(67mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2.

實施例 15

(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) (5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基硫基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(114mg)，並藉由類似於實施例5，步驟A)及步驟B)之方法，得到標題化合物(106mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (4.5H, s), 1.54 (4.5H, s), 1.98 (3H, d, J = 3.3 Hz), 2.60 (2H, brs), 3.00-3.40 (2H, m), 3.52-3.84 (5H, m), 4.45 (1H, brs), 7.02-7.12 (1H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

B) (5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基硫基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)，並藉由類似於實施例5，步驟C)之方法，得到標題化合物(102mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (9H, s), 1.72 (1H, brs), 2.46 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.23 (4H, s), 5.08-5.34 (1H, m), 5.40-5.61 (1H, m), 6.62-6.86 (3H, m).

C) (5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)，並藉由類似於實施例 1，步驟 I)之方法，得到標題化合物(72mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

實施例 16

(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽

A) (6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將 0.5M 3,4-二氯苯基溴化鎂-THF(4.7 mL)加入藉由說明於 WO2004/074291 之方法製備之 6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(418mg)於 THF(12 mL)之溶液中。反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時，倒入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物。依序以稀鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(455mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 3.10-3.27 (2H, m), 3.54-3.72 (2H, m), 3.88-4.15 (4H, m), 5.09 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49-7.52 (1H, m), 7.77 (1H, s).

B) (6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇 單鹽酸鹽

使用(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環

庚烷-4-羧酸第三丁酯(108mg)，並藉由類似於實施例 1，步驟 I)之方法，得到標題化合物(84mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 262.0.

實施例 17

(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) (6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫，將 60%氫化鈉(44mg)及碘甲烷(0.068mL)加入(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(130mg)於 DMF(3.0mL)之溶液中，將該混合物攪拌 30 分鐘。將冰水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(186mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28-1.34 (9H, m), 3.13 (3H, s), 3.59-3.95 (8H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.60 (1H, m).

B) (6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(114mg)，並藉由類似於實施例 1，步驟 I)之方法，得到標題化合物(84mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

實施例 18

(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) (6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(158mg)及碘乙烷(0.052mL)，並藉由類似於實施例 17，步驟 A)之方法，得到標題化合物(160mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.36 (9H, brs), 3.12 (1H, brs), 3.46 (2H, brs), 3.60-3.66 (3H, m), 3.78-3.93 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, brs).

B) (6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(140mg)，並藉由類似於實施例 1，步驟 I)之方法，得到標題化合物(104mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.0.

實施例 19

(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) 1-(3,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙酮

自鎂(片狀)(2.07g)於乙醚(100mL)及 1-溴-3,4-二氯苯(17.5g)之混合物製備溴化 3,4-二氯苯基鎂於乙醚之溶液

(約 100mL)。於冰冷卻下，將甲氧乙腈(5.0g)於乙醚(10 mL)之溶液逐滴加入溴化 3,4-二氯苯基鎂於乙醚之溶液中，將所得混合物於冰冷卻下攪拌 20 分鐘。反應混合物以水平息反應，以 1N 鹽酸酸化該混合物，將該混合物於冰冷卻下攪拌 15 分鐘。以乙酸乙酯萃取該反應混合物，以水及鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑而獲得淺黃色油狀物。以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(19：1 至 1：1))純化該油狀物而獲得標題化合物(10.5g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.49 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz).

B) (3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-甲氧基丁腈

於-78℃，將乙腈(1.23g)於 THF(5mL)之溶液逐滴加入 1.6M 正丁基鋰/己烷溶液(20mL)於 THF(50mL)之溶液中，將該混合物攪拌 15 分鐘，並於-40℃攪拌 15 分鐘。於-78℃，逐滴加入 1-(3,4-二氯苯基)-2-甲氧基乙酮(5.00g)於 THF(30mL)之溶液，於攪拌下使該混合物逐漸回溫至室溫，再攪拌 20 分鐘。反應混合物以水平息反應，以乙酸乙酯萃取混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0% 至 100%))純化而獲得標題化合物(5.63 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.82 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.92 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.24 (1H, s), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.68 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J

= 8.7, 2.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz).

C) (2RS)-4-胺基-2-(3,4-二氯苯基)-1-甲氧基丁烷-2-醇

於室溫將氫化鋁鋰(812mg)每次少量加入(3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-甲氧基丁腈(5.56g)於 THF(100mL)之溶液中。將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘，反應混合物以水平息反應。濾除沉澱物，以 THF 洗滌。濃縮該濾液，加入 0.1N 氫氧化鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(NH，沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 100%))純化而獲得標題化合物(3.02g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87 (1H, ddd, J = 14.6, 5.3, 3.3 Hz), 2.00-2.20 (3H, m), 2.63 (1H, ddd, J = 12.6, 10.5, 3.3 Hz), 3.00 (1H, ddd, J = 12.6, 4.0, 5.3 Hz), 3.20-3.50 (3H, m), 3.35 (3H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz).

D) 2-氯-N-[(3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-甲氧基丁基]乙醯胺

於冰冷卻下，將氯乙醯氯(0.91mL)逐滴加入(2RS)-4-胺基-2-(3,4-二氯苯基)-1-甲氧基丁烷-2-醇(3.00g)及三乙胺(1.60mL)於 THF(50mL)之溶液中，將該混合物攪拌 20 分鐘。反應混合物以水平息反應，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 100%))

純化而獲得標題化合物(2.13 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-2.00 (1H, br), 1.95-2.20 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.20-3.55 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.05-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz).

E) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

將第三丁醇鈉(592mg)加入 2-氯-N-[(3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-甲氧基丁基]乙醯胺(2.10g)於 THF(150mL)之溶液中，將該混合物回流加熱 10 分鐘。反應混合物以水平息反應，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液;己烷:乙酸乙酯(1:1)-乙酸乙酯:甲醇(4:1))純化而獲得標題化合物(2.13g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.34 (1H, dd, J = 15.3, 9.9 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz), 3.10-3.25 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.35 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.55-3.70 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.30 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.20-6.35 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.40-7.50 (2H, m).

F) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

將 1M 硼烷-THF 溶液(5mL)加入(7RS)-7-(3,4-二氯苯

基)-7-(甲氧甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(535mg)於 THF (10mL)之溶液中，將該混合物於 70℃攪拌 30 分鐘。反應混合物以水平息反應，加入 2N 鹽酸(5mL)，將該混合物於 70℃攪拌 10 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，以氫氧化鉀鹼化該殘留物，以乙酸乙酯萃取該混合物三次。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(NH，沖提液；己烷：乙酸乙酯(1:1)-(0:10))純化而獲得呈游離胺形式之標題化合物(397mg)。

將該游離胺形式之標題化合物(390mg)溶於乙醇，加入 2N HCL-乙醇(1mL)，蒸發溶劑。自乙醇-乙酸乙酯結晶該殘留物而獲得標題化合物(372mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30-2.45 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J = 16.4, 7.8 Hz), 3.00-3.55 (8H, m), 3.19 (3H, s), 3.65 (1H, dd, J = 14.3, 7.8 Hz), 3.95-4.10 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz).

實施例 20

[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

A) 1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酮

將 1-溴-3,4-二氯苯(20.7g)於乙醚(20mL)之溶液逐滴加入鎂(2.23g)及碘(5mg)於乙醚(20mL)之溶液中，將該混合物於 35℃攪拌 1 小時。將該反應混合物冷卻至-10℃，加入乙醚(100mL)。於-10℃，於其中逐滴加入(4-甲氧基苯氧基)

乙腈(10g)於乙醚(20mL)之溶液，將該混合物回溫至室溫並同時攪拌 1 小時。將 1N 鹽酸水溶液(200mL) 加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時，以乙酸乙酯萃取。以水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(15.6g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72-3.86 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.76-6.98 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-(4-甲氧基苯氧基)丁腈

將正丁基鋰於己烷(1.6M，42.1mL)之溶液逐滴加入乙腈(3.54mL)及 THF(30mL)之混合溶液中，將該混合物於-78℃攪拌 30 分鐘。將 1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酮(14g)於 THF(45mL)之溶液逐滴加入該反應混合物中，將該混合物於-78℃攪拌 10 分鐘，並回溫至室溫並同時攪拌 1 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(11.73g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.86-3.14 (2H, m), 3.29 (1H, s), 3.77 (3H, s), 4.06-4.24 (2H, m), 6.84 (4H, s), 7.33-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz).

C) (2RS)-4-胺基-2-(3,4-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苯氧基) 丁

烷-2-醇

將氯化鋁(III)(2.96g)加入氫化鋁鋰(2.53g)於乙醚(50mL)之溶液中，將該混合物於0℃攪拌30分鐘。將(3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-(4-甲氧基苯氧基)丁腈(11.7g)於THF(50 mL)之溶液逐滴加入該反應混合物中，將該混合物於0℃攪拌15分鐘，回溫至室溫並同時攪拌2小時。將冰加入該反應混合物，經矽藻土濾除沉澱物。以水稀釋該濾液，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發該溶劑而獲得標題化合物(10.8g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.94-2.10 (1H, m), 2.25 (1H, ddd, J = 14.4, 10.2, 3.8 Hz), 2.63-2.83 (1H, m), 2.99-3.14 (1H, m), 3.17-3.47 (3H, m), 3.68-3.78 (3H, m), 3.85 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 6.67-6.89 (4H, m), 7.41 (2H, s), 7.75 (1H, s).

D) N-苯甲基-2-氯-N-[(3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-(4-甲氧基苯氧基)丁基]乙醯胺

將硫酸鎂(3.35g)、三乙胺(1.3mL)及苯甲醛(2.1mL)加入(2RS)-4-胺基-2-(3,4-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苯氧基)丁烷-2-醇(6.7g)於甲醇(20mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌1.5小時。將硼氫化鈉(3.55g)加入該反應混合物中，將該混合物於0℃攪拌10分鐘，回溫至室溫並同時攪拌1.5小時。經矽藻土過濾該反應混合物，濃縮該濾液。以水稀釋該濃縮殘留物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌

所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得4-(苯甲基胺基)-2-(3,4-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苯氧基)丁烷-2-醇(8.47g)。將三乙胺 (2.85mL)及氯乙醯氯(1.64mL)加入4-(苯甲基胺基)-2-(3,4-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苯氧基)丁烷-2-醇(8.47g)於 THF(45mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 10 分鐘，回溫至室溫並同時攪拌 2 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(7.41g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.13-2.43 (2H, m), 2.99 (1H, ddd, J = 15.4, 11.0, 4.9 Hz), 3.26-3.60 (2H, m), 3.68-4.22 (7H, m), 4.40-4.66 (2H, m), 6.67-6.97 (4H, m), 7.07-7.72 (8H, m).

E) (7RS)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

將第三丁醇鈉(1.37g)加入 N-苯甲基-2-氯-N-[(3RS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羥基-4-(4-甲氧基苯氧基)丁基]乙醯胺(7.41g)於 THF(741mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 2 小時，回溫至室溫並同時攪拌 14 小時。將水加入該反應混合物，濃縮該混合物。以水稀釋該濃縮殘留物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(6.02g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (1H, dd, J = 15.3, 10.0 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.6, 8.1 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 13.8, 7.7 Hz), 3.56-3.88 (5H, m), 4.00 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.20 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.41-4.62 (2H, m), 4.63-4.76 (1H, m), 6.60-6.85 (4H, m), 7.15-7.40 (6H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz).

F) (7RS)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷

將氯化鋁(1.09g)加入氫化鋁鋰(934mg)於乙醚(30mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 10 分鐘。將(7RS)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(6.02g)於 THF(30mL)之溶液逐滴加入該反應混合物中，將該混合物於 0℃攪拌 15 分鐘，回溫至室溫並同時攪拌 2 小時。將冰加入該反應混合物中，經矽藻土濾沉澱物。以水稀釋該濾液，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(5.46g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.18-2.45 (1H, m), 2.52-2.88 (5H, m), 3.46-3.63 (2H, m), 3.63-3.84 (5H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 6.57-6.83 (4H, m), 7.16-7.44 (7H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz).

G) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三乙胺(2.2mL)及氯甲酸 1-氯乙酯(1.76mL)加入

(7RS)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷(5.46g)於乙腈(30mL)之溶液中，將該混合物於 90℃ 攪拌 1.5 小時。加入氯甲酸 1-氯乙酯(1.0 mL)，將該混合物於 90℃ 攪拌 1 小時。於減壓下蒸發溶劑。將甲醇(50mL)加入該殘留物中，將該混合物於 80℃ 攪拌 1 小時。於減壓下蒸發溶劑。將三乙胺(1.75mL)及二碳酸二第三丁酯(2.92mL)加入該殘留物於 THF(50mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1.5 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(4.75g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 2.12-2.36 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.25-3.63 (3H, m), 3.67-4.00 (8H, m), 6.64-6.89 (4H, m), 7.18-7.33 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz).

H) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃，將硝酸銨鈰(16.18g)加入(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(4.75g)於乙腈(70mL)及水(14mL)之溶液中，將該混合物於 0℃ 攪拌 30 分鐘。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(3.36g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 1.87-2.08 (1H, m), 2.17 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 3.20-3.97 (8H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.39-7.52 (2H, m).

I) [(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)，並藉由類似實施例 1，步驟 I)之方法，得到標題化合物(172mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 (1H, dd, J = 16.3, 9.8 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.3, 8.0 Hz), 3.13 (3H, brs), 3.24-3.52 (3H, m), 3.62 (1H, dd, J = 13.8, 7.8 Hz), 3.93-4.08 (1H, m), 4.97-5.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.18 (2H, brs).

實施例 21

N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃，將偶氮二甲酸二乙酯於甲苯之溶液(2.2 M, 7.2 mL)逐滴加入(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2g)、酞醯亞胺(0.86g)及三苯膦(4.17g)於 THF(40mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 30 分鐘，然後回溫至室溫並同時攪拌 6 小時。將酞醯亞

胺(0.43g)及偶氮二甲酸二乙酯於甲苯之溶液(2.2M, 3.6mL)加入該反應混合物中,將該混合物於室溫攪拌 14 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)及矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(1.49g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 2.26 (1H, brs), 2.45-2.62 (1H, m), 3.31-3.77 (5H, m), 3.83-3.97 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66-7.74 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

B) (7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將聯胺(2.8mL)加入(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.39g)於乙醇(14mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 14 小時。藉由過濾移除沉澱物，於減壓下蒸發濾液。將水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌所得萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(0.9g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20-1.32 (2H, m), 1.43 (9H, s), 2.07-2.20 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.64 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.91 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.28-3.44 (2H, m), 3.47-3.91 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.41-7.47 (2H, m).

C) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(160mg)，如實施例 8，步驟 A)之相同方式，得到標題化合物(167mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37-1.49 (9H, m), 2.13-2.31 (1H, m), 2.43 (1H, brs), 2.75 (3H, s), 3.13-3.25 (1H, m), 3.29-3.92 (7H, m), 4.44 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.43-7.50 (2H, m).

D) N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(167mg)，如實施例 8，步驟 B)之相同方式，得到標題化合物(99mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30-2.48 (1H, m), 2.67-2.88 (4H, m), 2.99-3.48 (6H, m), 3.58-3.76 (1H, m), 3.88-4.09 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.33-7.46 (1H, m), 7.57-7.73 (2H, m), 9.22 (2H, brs).

實施例 22

N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

A) (7RS)-7-({[(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮

雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(160mg)，如實施例 9，步驟 A)之相同方式，得到標題化合物(101mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (18H, d, J = 14.4 Hz), 2.19 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.48 (1H, brs), 3.16 (2H, brs), 3.32-3.99 (6H, m), 5.25 (1H, brs), 7.12-7.21 (1H, m), 7.39-7.54 (2H, m), 1H 未檢出。

B) N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-({[(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(101mg)，如實施例 9，步驟 B)之相同方式，得到標題化合物(64mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.39 (1H, dd, J = 16.2, 9.8 Hz), 2.70-2.85 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.06-3.19 (4H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.43-6.63 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.18 (2H, brs).

實施例 23

[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲醇單鹽酸鹽

A) 1,2-二氯-4-{1-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]乙烯基}苯

將第三丁醇鉀(20.7g)加入甲基三苯基溴化鏻(60.3g)於THF(800mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將

1-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酮(48g)於 THF(400 mL)之溶液逐滴加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 3 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(15.1g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73-3.88 (3H, m), 4.79 (2H, s), 5.49 (1H, s), 5.60 (1H, s), 6.81-6.93 (4H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]環氧乙烷

將間氯過苯甲酸(21.6g)加入 1,2-二氯-4-{1-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]乙烯基}苯(15.1g)於甲苯(161mL)之溶液中，將該混合物於 60℃攪拌 14 小時。將該反應混合物冷卻至 0℃，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷) 純化所得殘留物而獲得標題化合物(5.08g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.85 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.77 (3H, s), 4.20-4.26 (1H, m),4.32-4.39 (1H, m), 6.79-6.88 (4H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz).

C) [(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-羥基-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基](3-羥基丙基)胺甲酸第三丁酯

將碳酸鉀(4.2 g)及 3-胺基-1-丙醇(1.41mL)加入(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]環氧乙烷(5.0g)於乙腈(15mL)之溶液中，將該混合物於 100℃ 攪拌 5 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，加入二碳酸二第三丁酯(5.28 mL)，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(5.55g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39-1.86 (12H, m), 3.09-3.90 (10H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 5.70 (1H, brs), 6.82 (4H, s), 7.27-7.58 (2H, m), 7.61-7.87 (1H, m).

D) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三丁基膦乙腈(4.7mL)加入[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-羥基-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基](3-羥基丙基)胺甲酸第三丁酯(5.55g)於甲苯(120mL)之溶液中，將該混合物於 100℃ 攪拌 10 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(3.18g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.68-1.84 (1H, m), 1.93-2.09 (1H, m), 2.91-3.10 (1H, m), 3.41-4.08 (9H, m), 4.29-4.65 (1H, m), 6.65-6.81 (4H, m), 7.28-7.36

(1H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.52-7.70 (1H, m).

E) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃，將硝酸銨鈰(10.8g)加入(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.18g)於乙腈(80mL)及水(20mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 1 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌所得之萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析(NH，乙酸乙酯/己烷)純化所得殘留物而獲得標題化合物(1.9g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46-1.78 (10H, m), 1.93-2.12 (1H, m), 2.65-2.89 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.23-3.40 (1H, m), 3.51-3.77 (2H, m), 3.89-4.36 (3H, m), 4.66 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.20-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.9 Hz).

F) [(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(240mg)，並藉由類似實施例 1，步驟 I)之方法，得到標題化合物(165mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.78 (1H, dd, J = 14.4, 2.6 Hz), 1.91-2.09 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.29 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.37-3.69 (4H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 14.4, 6.0 Hz),

7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.34 (1H, brs), 9.87 (1H, d).

實施例 24

N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.0g)，如實施例 21，步驟 A)之相同方式，得到標題化合物(1.01g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, d, J = 11.3 Hz), 1.70-1.93 (2H, m), 3.02-3.43 (1H, m), 3.57-4.24 (7H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, brs), 7.62-7.83 (4H, m).

B) (2RS)-2-(胺基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.0g)，如實施例 21，步驟 B)之相同方式，得到標題化合物(0.54g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, d, J = 5.3 Hz), 1.75 (1H, brs), 1.90-2.03 (1H, m), 2.71-3.17 (3H, m), 3.23-3.47 (1H, m), 3.53-3.72 (1H, m), 3.87-4.06 (2H, m), 4.16-4.51 (1H, m), 7.13-7.26 (1H, m), 7.39-7.59 (2H, m), 2H 未檢出。

C) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-

1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(2RS)-2-(胺基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(135mg)，如實施例 8，步驟 A)之相同方式，得到標題化合物(117mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 1.72 (1H, brs), 2.01 (1H, brs), 2.68 (3H, s), 2.73-2.88 (1H, m), 3.10-3.66 (4H, m), 3.89-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.74 (1H, brs), 7.14-7.23 (1H, m), 7.41-7.56 (2H, m).

D) N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(117mg)，如實施例 8，步驟 B)之相同方式，得到標題化合物(73mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.84 (4H, m), 1.92-2.09 (1H, m), 2.97 (1H, brs), 3.08-3.29 (2H, m), 3.47-3.61 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J = 13.6, 7.2 Hz), 3.87-4.02 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.01 (1H, brs), 9.48 (1H, brs).

實施例 25

[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

A) (4SR)-4-[(1RS)-1-(3,4-二氯苯基)-2-硝乙基]-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷

於-78℃及惰性氣體下，將溴(3,4-二氯苯基)鎂之 1M THF 溶液(193mL)加入依據 Tetrahedron Letters，36 (25)，4447-4450(1995)說明之方法合成之(E)-2,2-二甲基-4-(2-硝基乙烯基)-1,3-二氧雜環戊烷(22.29g)於 THF(200mL)之溶液中。反應混合物於室溫攪拌 2 小時，並加入氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液。以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(12.16g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (3H, s), 1.32 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 3.66 (1H, ddd, J = 8.7, 6.4, 3.8 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 8.3, 6.4 Hz), 4.37 (1H, td, J = 6.9, 3.6 Hz), 4.70-4.85 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.37-7.47 (2H, m).

B) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺

於氫氛圍下，將(4SR)-4-[(1RS)-1-(3,4-二氯苯基)-2-硝乙基]-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(12.16g)及雷氏鎳(10g)於乙醇(100mL)之溶液於室溫攪拌 5 小時。經矽藻土過濾該反應混合物，於減壓下蒸發該濾液之溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(3.40g)。

MS (ESI+): [M+H]+ 290.3.

C) (2RS)-N-苯甲基-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺

將(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二

氧雜環戊烷-4-基]乙胺(3.40g)及苯甲醛(1.22mL)於甲苯(30 mL)之溶液進行脫水作用之共沸蒸餾，並濃縮該反應混合物。將甲醇(20mL)加入該殘留物中，並於0℃加入硼氫化鈉(222mg)。反應混合物於室溫攪拌30分鐘，加入1N鹽酸。以碳酸氫鈉水溶液鹼化該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(3.72g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.45 (1H, brs), 2.84-2.93 (3H, m), 3.52 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.67-3.81 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 4.26-4.35 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.19-7.41 (7H, m).

D) N-苯甲基-2-氯-N-{(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙基}乙醯胺

於0℃，將氯乙醯氯(0.783mL)加入(2RS)-N-苯甲基-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺(3.72g)及三乙胺(1.63mL)於THF(30mL)之溶液中，將該反應混合物於室溫攪拌2小時。將該反應混合物加入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(3.99g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (3H, s), 1.33 (3H, s), 3.23-3.58 (3H, m), 3.70-4.01 (3H, m), 4.10-4.87 (4H, m), 7.01-7.22 (3H, m), 7.27-7.46 (5H, m).

E) N-苯甲基-N-[(2R,3S)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丁基]-2-氯乙醯胺

將 N-苯甲基-2-氯-N-{(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙基}乙醯胺(3.99g)及 2N 鹽酸(10mL)於 THF(10mL)之溶液於 50℃攪拌 4 小時。以 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將該殘留物溶於 DMF(20mL)，加入三乙胺(1.45mL)、第三丁基(二甲基)氯矽烷(1.45g)及 4-二甲基胺基吡啶(10mg)，將該混合物於室溫攪拌 5 小時。將反應混合物加入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(4.13g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.87 (9H, s), 3.05-3.26 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J = 10.2, 6.8 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.80-3.89 (1H, m), 4.03-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.70 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.06-7.25 (3H, m), 7.27-7.45 (5H, m).

F) (6RS,7SR)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

於 0℃，將第三丁醇鈉(897mg)加入 N-苯甲基-N-[(2R,3S)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丁基]-2-氯乙醯胺(4.13g)於 THF(100mL)之溶液中，將該

混合物於室溫攪拌 1 小時。將該反應混合物加入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(3.52g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.2.

G) [(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇

於 0℃，將硼烷-THF 錯合物之 1M THF 溶液(13.8mL)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮(3.11 g)於 THF(20mL)之溶液中，將該混合物於 60℃攪拌 2 小時。將甲醇加入該反應混合物中，於減壓下蒸發溶劑。將 6N 鹽酸(8mL)加入該殘留物中，將該反應混合物於 60℃攪拌過夜。以 8N 氫氧化鈉水溶液鹼化該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(2.22g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.86 (1H, brs), 2.63-2.80 (2H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.95-3.14 (2H, m), 3.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.64-3.76 (3H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.20 (1H, dt, J = 8.7, 4.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.27-7.38 (6H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.9 Hz).

H) (6RS,7SR)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

將[(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇(1.63g)、三乙胺(0.741mL)、第三丁基(二甲基)矽基氯(738mg)及 4-二甲基胺基吡啶(觸媒量)於 DMF (10mL)之溶液於室溫攪拌 2 小時。將該反應混合物加入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(1.93g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.08 (3H, s), -0.04 (3H, s), 0.86 (9H, s), 2.59-2.88 (3H, m), 2.99-3.16 (3H, m), 3.34 (1H, dd, J = 10.2, 6.8 Hz), 3.60-3.71 (3H, m), 3.98 (1H, dt, J = 12.1, 3.6 Hz), 4.08-4.17 (1H, m), 7.18-7.38 (7H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

I) [(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

將氯甲酸 1-氯乙酯(0.0786mL)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(250mg)於乙腈(1.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1.5 小時。於減壓下蒸發溶劑。將甲醇(1.5mL)加入該殘留物中，將該反應混合物於 60℃攪拌 3 小時。於減壓下蒸發溶劑。以二異丙基醚固化該殘留物，自乙醇/乙醚/水再結晶所得粗結結晶而獲得標題化合物(76.8 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2.

實施例 26

(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽(1.04g)、二碳酸二第三丁酯(799mg)及三乙胺(1.02mL)於 THF(10mL)之溶液於室溫攪拌 3 小時。於減壓下蒸發溶劑。將該殘留物加入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(1.02g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, d, J = 11.3 Hz), 1.73-1.85 (1H, m), 2.94-3.45 (5H, m), 3.57-3.85 (2H, m), 3.94-4.27 (3H, m), 7.06-7.20 (1H, m), 7.29-7.48 (2H, m).

B) (6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(101.8mg)，並藉由類似實施例 5 之方法，得到標題化合物(30.4mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2.

實施例 27

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜

氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(920mg)並藉由類似實施例 21，步驟 A)及 B)及實施例 6，步驟 C)及 D)之方法，得到標題化合物(55.7mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3.

實施例 28

1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(920mg)，並藉由類似實施例 21，步驟 A)及 B)及實施例 3，步驟 D)及 E)之方法，得到標題化合物(74.3mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

實施例 29

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(920mg)，並藉由類似實施例 21 之方法，得到標題化合物(39.0mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.2.

實施例 30

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(920mg)，並藉由類似實施例

21，步驟 A)及 B)及實施例 9 之方法，得到標題化合物(66.6 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2.

實施例 31

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A) (6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

藉由 HPLC(CHIRALPAK AD，50mmIDx500mmL，DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.製造，移動相：己烷/乙醇=900/100)分離(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(67.28g)而獲得具有較長滯留時間之(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(29.9g，>99.6% ee.，回收率 98%)及具有較短滯留時間之標題化合物(31.3g，>99.9% ee.，回收率 100%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.17 (1H, m), 3.05-3.28 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 14.9, 6.6 Hz), 3.49-3.65 (2H, m), 4.02-4.12 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.9 Hz).

B) (6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將甲磺醯氯(1.366mL, 17.65mmol)逐滴加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(5.11g, 13.58mmol)及三乙胺(2.84mL, 20.37mmol)於 THF(50mL)之溶液中，將該混合物於冰冷卻下攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉水溶液稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑而獲得標題化合物(5.95g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.33-2.46 (1H, m), 2.89 (1H, brs), 3.02 (2H, brs), 3.41-3.55 (1H, m), 3.57-3.90 (4H, m), 3.97-4.16 (3H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41-7.47 (2H, m).

C) (6R,7R)-6-[(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將 60%氫化鈉(0.086g)加入 3-氰基-2-羥基吡啶(0.206g)於 1,2-二甲氧基乙烷(4mL)-DMF(2mL)之混合溶液中，將該混合物攪拌 5 分鐘。將溴化鋰(0.248g)加入該反應溶液中，將該混合物於室溫攪拌 0.5 小時。將(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(0.65g)於 1,2-二甲氧基乙烷(4mL)之溶液加入該反應溶液中，將該混合物於 60℃攪拌過夜。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(0.59g，86%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.91 (1H, brs), 3.06-3.28 (2H, m), 3.56-3.76 (2H, m), 3.79-4.12 (5H, m), 6.25 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37-7.53 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.9 Hz).

D) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-側氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將碳酸氫鈉(829mg，9.87mmol)及鹽酸羥胺(686mg，9.87mmol)加入(6R,7R)-6-[(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(590mg，1.23mmol)於 DMSO(4mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌 5 小時。以水稀釋該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以 THF(10mL)稀釋該殘留物，加入二氮雜雙環十一烯(0.184mL，1.23mmol)及羰基-1,1'-二咪唑(299mg，1.85mmol)，將該混合物於 70℃攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下濃縮，以 1N 鹽酸酸化該殘留物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化，自乙醇-己烷再結晶而獲得標題化合物(480mg，0.893mmol，72.6%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (9H, s), 2.89 (1H, brs), 3.05-3.30 (2H, m), 3.62 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.77 (1H, t, J = 11.5 Hz), 3.95-4.16 (4H, m), 4.34 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.47

(1H, t, J = 6.6 Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.53 (1H, brs), 8.26 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 10.39 (1H, brs).

E) 1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

將 14N HCL-乙醇溶液(2mL，28.00mmol)加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-側氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(795mg，1.48mmol)於乙醇(8mL)之溶液中。反應混合物於室溫攪拌 3 小時，並於 80℃攪拌 15 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮，經由過濾收集殘留物，以乙醇-己烷洗滌而獲得標題化合物(655mg，1.383mmol，93%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.10-3.39 (5H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.39 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 9.45 (1H, brs), 12.00 (1H, brs), 1H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

實施例 32

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺 0.5 反丁烯二酸鹽

A) (6S,7R)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將疊氮基化鈉(322mg)加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.43g)於 DMF(15mL)之溶液中，將該混合物於 70℃攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑，將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(1.23g)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 301.0, 302.9.

B) (6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三苯膦(967 mg)加入(6S,7R)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.23g)於 THF(12.5mL)及蒸餾水(2.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(乙酸乙酯/甲醇)純化而獲得標題化合物(1.12g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.4, 377.3.

C) (6R,7R)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三乙胺(0.084mL)及乙醯氯(47mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸

第三丁酯(150mg)於 THF(2mL)之溶液中，於冰冷卻下將該混合物攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(162mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 317.0.

D) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺 0.5 反丁烯二酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6R,7R)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(160mg)於乙醇(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1.5 小時。於減壓下蒸發溶劑。將 1N 氫氧化鈉水溶液加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將該殘留物溶於乙醇，加入反丁烯二酸(39.3mg)於乙醇之溶液。於減壓下蒸發溶劑。自乙醇-乙酸乙酯再結晶所得結結晶而獲得呈無色結晶之標題化合物(73.5 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73 (3H, s), 2.17 (1H, td, J = 8.9, 4.4 Hz), 2.78-3.05 (6H, m), 3.58 (1H, ddd, J = 12.7, 8.7, 4.2 Hz), 3.91 (1H, dt, J = 12.6, 3.2 Hz), 4.27 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.49 (1H, s), 7.29-7.46 (1H, m), 7.54-7.72 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 5.3 Hz), 2H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3, 319.3.

實施例 33

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三乙胺(89mg)及甲氧基乙醯氯(71.6mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(165mg)於 THF(2.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，將蒸餾水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(161mg)。

MS (ESI+): $[M+1]^+$ 447.1, 449.0.

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

將 14.0M HCl-乙醇溶液(2mL)加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(161mg)於乙醇(1mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。於減壓下蒸發溶劑。所得結晶自乙醇再結晶而獲得呈無色結晶之標題化合物(125mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-2.69 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 3.01 (1H, dq, J = 8.5, 7.0 Hz), 3.07-3.32 (7H, m), 3.71-3.86 (3H, m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.39 (1H, d, J =

10.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.07 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.02 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.0, 349.0.

實施例 34

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A) (6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將三乙胺(60.7mg)及甲磺醯氯(68.7mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)於 THF(2mL)之溶液中，將該混合物攪拌 1 小時。於減壓下蒸發溶劑，將蒸餾水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(161mg)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-Boc}]^+$ 353.0, 355.0.

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(162mg)於乙醇(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑。所得結晶自

乙醇-水再結晶而獲得呈無色結晶之標題化合物(109mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.52-2.61 (1H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.15 (1H, dt, J = 13.1, 4.0 Hz), 3.20-3.32 (2H, m), 3.44 (1H, dd, J = 13.8, 2.3 Hz), 3.79 (1H, ddd, J = 13.6, 8.9, 4.2 Hz), 4.02 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.19 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.9, 355.0.

實施例 35

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

A) (6S,7R)-6-({[(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將經由說明於 Organic Letters, 2001, 3 (14), 2241-2243 之方法製備之N-(第三丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞氮鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]胺化物(181mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)於乙腈(2mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 12 小時。反應混合物於減壓下濃縮，將蒸餾水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(172mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (18H, d, J = 5.3 Hz), 2.16-2.36 (1H, m), 2.79-2.94 (1H, m), 2.97-3.19 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.58 (1H, td, J = 12.3, 2.3 Hz), 4.01-4.15 (3H, m), 4.28 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.88 (1H, brs), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 4.3 Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.5 Hz).

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(3mL)加入(6S,7R)-6-({[(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(172mg)於乙醇(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑。所得結晶自乙醇-水再結晶而獲得呈無色結晶之標題化合物(89mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.52-2.61 (1H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 3.10-3.31 (3H, m), 3.39-3.54 (1H, m), 3.80 (1H, ddd, J = 12.5, 8.3, 3.8 Hz), 4.02 (1H, dt, J = 14.0, 3.8 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.56 (2H, s), 6.78 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.19 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1, 356.0.

實施例 36

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單反丁烯二酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-醛基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將 Dess-Martin 氧化劑(13.53g)加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(10g)於乙腈(133mL)之溶液中，於冰冷卻下將該混合物攪拌 3 小時。於室溫，將飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。以乙酸乙酯萃取該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(8.3g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.56 (9H, m), 2.87-3.37 (2H, m), 3.48-3.77 (2H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.69-5.13 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.40-7.56 (1H, m), 9.46-9.85 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 274.0.

B) (6R,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸

於冰冷卻下，將氯化鈉(10.58g)及磷酸二氫鉀(16.38g)於水(160mL)之溶液逐滴加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-醛基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(7.3g)於 2-甲基-2-丁烯(45mL)、第三丁醇(100mL)及 THF(100mL)之混合溶液中，將該混合物於冰冷卻下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無

水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(7.0g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.56 (9H, m), 2.73-3.08 (1H, m), 3.14-3.91 (3H, m), 3.94-4.25 (3H, m), 4.73 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz), 1H 未檢出。

C) (6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[2-(三甲基矽基)乙氧基]羰基}胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫，將疊氮基磷酸二苯酯(0.828mL)及三乙胺(0.536mL)加入(6R,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸(1.0g)於甲苯(10mL)之溶液中，將該混合物於 90℃ 攪拌 30 分鐘。於 90℃，將 2-(三甲基矽基)乙醇(0.727mL)加入該反應混合物中，將該混合物於 90℃ 攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(0.67g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.61-1.65 (2H, m), 3.04-3.24 (1H, m), 3.41-3.77 (2H, m), 3.86-4.20 (7H, m), 5.05-6.02 (1H, m), 7.14-7.25 (1H, m), 7.37 (2H, s).

D) (6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫，將氟化四正丁基銨(5.2mL)加入(6R,7S)-7-

(3,4-二氯苯基)-6-({[2-(三甲基矽基)乙氧基]羰基}胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(0.67g)於 THF(5mL)之溶液中，將該混合物於 50℃攪拌 5 小時。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(0.4 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (11H, s), 3.08 (1H, brs), 3.32-3.84 (5H, m), 3.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.05-4.13 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

E) (6R,7S)-6-(乙醯胺基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃，將三乙胺(0.752mL)及乙醯氯(0.385mL)加入(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.3g)於 THF(13mL)之溶液中，將該混合物自 0℃逐漸回溫至室溫，並攪拌過夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(0.965g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 1.87 (3H, s), 3.02-3.23 (1H, m), 3.45-3.73 (2H, m), 3.83-4.17 (4H, m), 4.45 (1H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32-7.58 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 346.9.

F) N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單反丁烯二酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(4mL)加入(6R,7S)-6-(乙醯胺基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。經減壓濃縮之殘留物藉由固相萃取樹脂(管柱: PL StrastoSphere 固相萃取樹脂(PL-HCO_3 MP StratoSpheres^{TM})，500mg，StrastoSphere，移動相：甲醇)去鹽。將反丁烯二酸(33.7mg)於乙醇之溶液加入經減壓濃縮所得之殘留物於乙醇之溶液中。將該混合物於減壓下濃縮而獲得標題化合物(130mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.74 (3H, s), 2.87-3.14 (4H, m), 3.59-3.80 (1H, m), 3.97-4.17 (2H, m), 4.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.56 (2H, s), 7.23-7.39 (1H, m), 7.47-7.67 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.7 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.2.

實施例 37

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將經由說明於 Organic Letters,3 (14),2241-2243(2001)之方法製備之 N-(第三丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞氮鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯基]胺化物(375mg) 加入(6R,7S)-6-

胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)於乙腈(5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(200mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.65 (18H, m), 2.92-3.28 (1H, m), 3.41-4.29 (7H, m), 6.79 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.9 Hz), 1H 未檢出。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 538.1.

B) N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(4mL)加入(6R,7S)-6-{[(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。以乙酸乙酯-己烷洗滌經減壓濃縮得到之殘留物而獲得標題化合物(105mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24 (2H, dd, J = 6.2, 4.0 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 14.4, 7.6 Hz), 3.51-3.62 (1H, m), 3.79-3.97 (2H, m), 4.02-4.20 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.71 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.41-9.83 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.0.

實施例 38

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

以 HPLC(CHIRALPAK AD，50mmID×500mmL，DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.製造，移動相：己烷/乙醇=900/100)分離(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之外消旋物(14.7g)而獲得具有較短滯留時間之標題化合物(7.1g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.03-2.20 (1H, m), 3.02-3.74 (5H, m), 4.02-4.16 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J = 9.8, 4.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 10.0, 1.7 Hz), 7.29-7.41 (1H, m).

B) (6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將三乙胺(3.49mL)及甲磺醯氯(1.94mL)加入(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(4.50g)於 THF(41.7mL)之溶液中，將該混合物攪拌 3 小時。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(6.01g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.33-2.46 (1H, m), 2.85-3.08 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.57-3.92 (5H, m), 3.96-4.18 (2H, m), 4.22 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz), 7.34-7.43 (1H, m).

C) (6S,7R)-6-(疊氮基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將疊氮基化鈉(891mg)加入(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(4.00g)於 DMF(46mL)之溶液中，將該混合物於 70℃攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠過濾純化而獲得標題化合物(6.76g)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-Boc}]^+$ 285.1.

D) (6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三苯膦(2.87g)加入(6S,7R)-6-(疊氮基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.51g)於 THF(38mL)及蒸餾水(7.7mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析純化(乙酸乙酯/甲醇)而獲得標題化合物(2.42g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.1.

E) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三乙胺(0.757mL)及甲氧基乙醯氯(472mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.30g)於 THF(18mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 4 小時。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析純化(己烷/乙酸乙酯)而獲得標題化合物(1.11g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 431.2.

F) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

將 14.0M HCl-乙醇溶液(12.0mL)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.11g)於乙醇(13mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將減壓濃縮得到的結晶自乙醇-己烷再結晶而獲得標題化合物(715mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.69 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.95-3.31 (8H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 10.6, 1.5 Hz), 7.58-7.66 (1H, m), 8.00-8.14 (1H, m), 8.92-9.58 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1.

實施例 39

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_3$)甲基氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[({[($^2H_3$)甲基氧基]乙醯基}胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(192mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)、2-($^2H_3$)甲氧基乙酸(93mg)、1H-苯并三唑-1-醇(136mg)及三乙胺(0.291mL)於 THF(4.2mL)之溶液中，將該混合物攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(275mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 334.3.

B) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_3$)甲基氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(4.75mL)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[({[($^2H_3$)甲基氧基]乙醯基}胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(275mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。經由減壓濃縮得到的結結晶以乙醇-二異丙基醚粉碎而獲得標題化合物(206mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-2.71 (1H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 2.93-3.38 (7H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J =

8.3, 1.5 Hz), 7.48-7.66 (2H, m), 8.00-8.14 (1H, m), 8.94-9.75 (2H, m).

實施例 40

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-乙氧基乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(乙氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 N-[3-(二甲基胺基)丙基]- N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(96mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)、乙氧基乙酸(35 mg)、1H-苯并三唑-1-醇(67.8mg)及三乙胺(0.146mL)於 THF (2.1mL)之溶液中，將該混合物攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(125mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 445.1.

B) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-乙氧基乙醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(2.11mL)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(乙氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(125mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。自乙醇-二異丙基醚再結晶經由減壓濃縮得到的殘留物而獲得標題化合物(92.0mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.57-2.72 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 2.97-3.29 (5H, m), 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.73-3.86 (3H,m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.97 (1H, t), 8.99-9.70 (2H, m).

實施例 41

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1-甲基乙氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[(1-甲基乙氧基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(192mg)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)、(1-甲基乙氧基)乙酸(119mg)、1H-苯并三唑-1-醇(136mg)及三乙胺(0.291 mL)於 THF(4.2mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(384mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 359.3.

B) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1-甲基乙氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(6.28mL)加入(6R,7R)-7-

(4-氯-3-氟苯基)-6-({[(1-甲基乙氧基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(384mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將減壓濃縮所得之殘留物自乙醇-己烷溶劑結晶而獲得標題化合物(153.4mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.56-2.71 (1H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 2.99-3.33 (7H, m), 3.48-3.62 (1H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.69 (2H, m), 7.83 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.92-9.62 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.2.

實施例 42

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫，將 60%氫化鈉(45.3mg，1.13mmol)加入 2-羥基吡啶(86mg，0.91mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(2mL)及 DMF (1mL)之混合溶液中。於室溫攪拌 5 分鐘後，於室溫加入溴化鋰(131mg，1.51mmol)。攪拌 10 分鐘後，將(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(331mg，0.76mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(2mL)之溶液加入該反應混合物中。反應混合物於 80℃攪拌過夜。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於

減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(267mg，0.611mmol，81%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.58 (9H, m), 2.55-2.96 (1H, m), 3.11-3.35 (1H, m), 3.45-3.80 (3H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 4.02-4.26 (2H, m), 6.12 (1H, brs), 6.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88-7.31 (4H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.2.

B) 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

將 14N HCL-乙醇溶液(1mL，14.00mmol)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(267mg，0.61mmol)於乙醇之溶液(3mL)中，將該混合物於室溫攪拌 3 小時。濃縮該殘留物，加入乙醚，將該混合物攪拌一會兒。經由過濾收集不溶物而獲得標題化合物(227mg，0.608mmol，100%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.04-3.32 (5H, m), 3.64 (1H, dd, J = 13.2, 5.3 Hz), 3.77-3.88 (1H, m), 3.91-4.06 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.17 (1H, td, J = 6.7, 1.3 Hz), 6.27-6.33 (1H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 6.6, 1.7 Hz), 7.50-7.61 (2H, m), 9.24 (1H, brs), 9.80 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1.

實施例 43

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將 60%氫化鈉(0.274g，6.85mmol)加入 3-氰基-2-羥基吡啶(0.658g，5.48mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(10mL)-DMF(5mL)之混合溶液中，將該混合物攪拌 20 分鐘。將溴化鋰(0.793g，9.13mmol)加入該反應溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2g，4.57mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(10mL)之溶液加入該反應溶液中，將該混合物於 60℃攪拌過夜。反應混合物於減壓下濃縮，將水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(1.757g，3.80mmol，83%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.90 (1H, brs), 3.06-3.28 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.81-4.12 (5H, m), 6.26 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.3 Hz).

B) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[2-側氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將碳酸氫鈉(2.53g，30.14mmol)及羥胺單鹽酸鹽(2.094g，

30.14mmol)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.74g，3.77mmol)於 DMSO(4mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌過夜。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將該殘留物溶於 THF(15mL)，加入二氮雜雙環十一烯(0.564mL，3.77mmol)及 1,1'-羰基二咪唑(0.917g，5.66mmol)，將該混合物回流加熱 2 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，將 1N 鹽酸加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(1.826g，3.51mmol，93%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.79-2.96 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 11.5 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz), 3.61 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.76 (1H, t, J = 11.9 Hz), 4.01 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.05-4.18 (3H, m), 4.49 (1H, d, J = 12.5 Hz), 6.49 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz), 8.69 (1H, d, J = 6.0 Hz), 10.46 (1H, brs).

C) 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

將 14N HCL-乙醇溶液(0.5mL，7.00mmol)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[2-側氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫

-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(180mg，0.35mmol)於乙醇(2mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 3 小時。以乙醇(4mL)稀釋該反應混合物，將該混合物回流加熱 10 分鐘。過濾收集沉澱之結晶而獲得標題化合物(149mg，0.325mmol，94%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.08-3.35 (5H, m), 3.76-3.89 (2H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.41 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 9.19 (1H, brs), 9.71 (1H, brs), 12.22 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.0.

實施例 44

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(甲氧羰基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 2-羥基吡啶-3-羧酸甲酯(1.48g)及碳酸鉀(2.23g)加入(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.53g)於 1,2-二甲氧基乙烷(70mL)之溶液中。反應混合物於 80℃ 攪拌過夜。反應混合物於減壓下濃縮，將水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾

燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(2.88 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, brs), 2.99 (1H, brs), 3.17 (2H, d, J = 13.6 Hz), 3.43-3.79 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-4.12 (4H, m), 6.23 (1H, brs), 7.06-7.24 (2H, m), 7.29-7.44 (1H, m), 7.97-8.16 (1H, m), 8.20 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.1.

B) 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

將2N氫氧化鈉水溶液(8.73mL)加入(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(甲氧羰基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.88g)於乙醇(25mL)之溶液中，將該混合物於40℃攪拌2小時。於減壓下濃縮該反應混合物，將乙醚加入該殘留物中，以水萃取該混合物。以1N鹽酸中和水層，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將4N HCL-乙酸乙酯溶液(22mL)加入該殘留物於乙酸乙酯(5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌2小時。於減壓下濃縮該反應混合物，將乙腈加入該殘留物中，經由過濾收集沉澱物。將得到之固體溶於10%乙腈水溶液(17 mL)，濾除不溶物。將乙腈(50mL)加入該母液中，將該混合物攪拌過夜。過濾收集得到之結晶而獲得標題化合物(2.01g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.10-3.31 (5H, m), 3.77-

3.87 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 13.6, 5.7 Hz), 4.03 (1H, dt, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 13.6, 7.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.66 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 9.12 (1H, brs), 9.70 (1H, brs), 14.24 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1.

實施例 45

(1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

A) (2RS,3RS)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丁腈

於-78℃以氬氣吹淨下，將 1.6M 正丁基鋰/己烷溶液(100mL)逐滴加入 3,4-二氯苄基氰(28.3g)於 THF(300mL)之溶液中，將該混合物攪拌 10 分鐘。然後，於-78℃逐滴加入 2-(第三丁基二甲基矽基氧基)乙醛(29.2g)，將該混合物攪拌 10 分鐘。於-78℃，該混合物以水平息反應，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(10%至 50%))純化而獲得黃色油狀物(53.5g)，自冰冷卻之己烷結晶此黃色油狀物而獲得呈無色結結晶之標題化合物(23.3g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10 (6H, d, J = 3.0 Hz), 0.92 (9H, s), 2.54 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.50-3.63 (1H, m), 3.64-

3.74 (1H, m), 3.85-3.96 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.15-7.31 (1H, m), 7.48 (2H, m).

將上述結晶反應中之母液濃縮而獲得呈黃色油狀之(2RS,3SR)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丁腈與(2RS,3RS)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丁腈約6:1之混合物(27.5g)。

B) (2RS)-(3,4-二氯苯基)[(4RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙腈

將2,2-二甲氧基丙烷(131.8g)及對甲苯磺酸(8.02g)加入(2RS,3RS)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥基丁腈(152g)於甲苯(1000mL)之溶液中，將該混合物於氮氣吹淨下於80℃攪拌2小時。於冰冷卻下，以飽和碳酸氫鈉水溶液中和該混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。自二異丙基醚結晶該殘留物而獲得呈無色結結晶之標題化合物(99g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, s), 1.48 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 4.06 (1H, dd, J = 9.1, 6.1 Hz), 4.37 (1H, q, J = 5.7 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.47-7.51 (2H, m).

C) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺

於-78℃以氮氣吹淨下將1.5M氫化二異丁基鋁/甲苯溶液(51.3mL)逐滴加入(2RS)-(3,4-二氯苯基)[(4RS)-2,2-二

甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙腈(10.0g)於甲苯(100mL)之溶液中，將該混合物攪拌 3 小時。於-78℃以水平息該反應，加入碳酸鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑而獲得呈無色油狀之標題化合物(10.2g)。不經純化，使用該標題化合物於下一步反應。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.2-1.7 (2H, br), 1.36 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.70 (1H, td, J = 8.7, 4.9 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 12.8, 8.3 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 3.46-3.52 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J = 8.3, 6.0 Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz).

D) (2RS)-N-苯甲基-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺

於室溫，將苯甲醛(4.43g)加入(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺(10.1g)於甲苯(200mL)之溶液中。以 Dean-Stark 分離器脫水之下將該混合物回流加熱 1 小時，冷卻至室溫，於減壓下濃縮。將甲醇(60mL)加入該殘留物中，於冰冷卻下加入硼氫化鈉(658mg)，將該混合物攪拌 1 小時。以水平息該反應，於減壓下蒸發甲醇，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化(沖提液；己烷：乙酸乙酯(5%至 100%))而獲得呈黃色油狀之標題化合物(7.96g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.37 (3H, m), 1.38-1.44 (3H, m), 1.59 (2H, brs), 2.82-2.96 (1H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 3.67-3.85 (2H, m), 4.07-4.25 (1H, m), 4.70 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.17-7.41 (7H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2.

E) (2RS,3RS)-4-(苯甲基胺基)-3-(3,4-二氯苯基)丁烷-1,2-二醇

於室溫，將 1.0N 鹽酸(31.4mL)加入(2RS)-N-苯甲基-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4RS)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]乙胺(7.95g)於 THF(32mL)之溶液中，將該混合物於氮氣吹淨下於 50℃攪拌 3 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌該有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑而獲得呈淺褐色油狀之標題化合物(7.50g)。不經純化，使用該標題化合物於下一步反應。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-2.63 (2H, m), 2.89 (1H, ddd, J = 11.2, 8.4, 3.0 Hz), 3.01 (1H, dd), 3.11 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 11.7, 3.8 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 11.5, 3.2 Hz), 3.76-3.91(2H, m), 3.97(1H, dt, J = 8.3, 3.4 Hz), 4.70 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.18-7.47 (7H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.2.

F) (2RS,3RS)-4-(苯甲基胺基)-1-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(3,4-二氯苯基)丁烷-2-醇

於 0℃，將第三丁基二甲基氯矽烷(3.65g)於 THF(10mL)之溶液逐滴加入(2RS,3RS)-4-(苯甲基胺基)-3-(3,4-二氯苯基)丁烷-1,2-二醇(7.50g)及三乙胺(9.22mL)於 THF(35mL)之溶液中。於氮氣吹淨下，將該混合物於室溫攪拌 3 小時，於 0℃加入水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 100%))純化而獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(6.42 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.09-0.05 (6H, m), 0.80-0.93 (9H, m), 1.55-2.67 (1H, m), 2.91-3.05 (2H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.28 (1H, dd, J = 10.6, 4.5 Hz), 3.39-3.51 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.87 (1H, dt, J = 7.7, 4.1 Hz), 4.71 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.19-7.45 (7H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.2.

G) N-苯甲基-N-[(2RS,3RS)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥丁基]-2-氯乙醯胺

於 0℃，將氯乙醯氯(1.23mL)逐滴加入(2RS,3RS)-4-(苯甲基胺基)-1-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(3,4-二氯苯基)丁烷-2-醇(6.40g)及三乙胺(2.16mL)於 THF(50mL)之溶液中。將該混合物於 0℃攪拌 20 分鐘，加入水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 30%))純化而獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(6.83 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.55-1.80 (1H, br), 3.00-5.00 (10H, m), 6.95-7.50 (8H, m).

H) (6RS,7RS)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

於 0℃，將甲醇鈉(5.46g)加入 N-苯甲基-N-[(2RS,3RS)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(3,4-二氯苯基)-3-羥丁基]-2-氯乙醯胺(44.7g)於 THF(450mL)之溶液中。將該混合物於室溫攪拌 2 小時，加入水，於減壓下蒸發甲醇。將水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(10%至 50%))純化而獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(40.6 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-0.91 (6H, m), 2.05-2.11 (9H, m), 2.98 (1H, ddd, J = 10.0, 7.4, 3.0 Hz), 3.39-3.48 (1H, m), 3.50-3.78 (3H, m), 4.10 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.47 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.68-4.79 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.28-7.45 (5H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494.1.

I) (6RS,7RS)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

於室溫，將 1.2M 硼烷•THF 錯合物/THF 溶液(150mL)逐滴加入(6RS,7RS)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-3-酮

(40.5g)於 THF(150mL)之溶液中，將該混合物於氮氣吹淨下於 60℃攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，小心地加入水，將該混合物於室溫攪拌 1 小時，以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化而獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(30.7g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00-0.03 (6H, m), 0.84-0.90 (9H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.82-3.07 (2H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 3.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.61-3.72 (1H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.20-7.36 (6H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 480.2.

J) (6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯甲酸 1-氯乙酯(4.46g)加入(6RS,7RS)-4-苯甲基-7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(10.0g)於乙腈(50mL)之溶液中，將該混合物於氮氣吹淨下於 80℃攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，加入水，將該混合物於 80℃攪拌 10 分鐘，蒸發溶劑。將水(50mL)、THF(50mL)及三乙胺(3.16g)加入該殘留物中，然後逐滴加入二碳酸二第三丁酯(6.81g)，將該混合物於室溫攪拌過夜。蒸發溶劑後，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物

以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(10%至 100%))純化而獲得呈無色固體之(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(7.14g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.61-1.79 (1H, m), 2.07-2.27 (1H, m), 2.82-2.99 (1H, m), 3.22-3.99 (7H, m), 4.11-4.33 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 276.0.

以 HPLC(管柱：CHIRALPAK AD LF001，50mmID×500 mmL，DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.製造，移動相：己烷/2-丙醇=900/100)分離(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(25.6 g)而獲得具有較長滯留時間(鏡像異構物過量值 99.9% ee)之標題化合物(11.4g)。

再者，得到呈具有較短滯留時間(鏡像異構物過量值 >99.9% ee)之化合物(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(12.3g)。

K) (6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於-78℃，將二甲基亞碸(1.87g)加入草醯氯(1.52g)於 THF(20mL)之溶液中，將該混合物攪拌 20 分鐘。於-78℃，加入(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.0g)於 THF(10mL)之溶液及三乙胺(7.78mL)，將該混合物回溫至室溫並攪拌 1 小時。加入水，

以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化而獲得呈無色固體之標題化合物(2.89g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.54 (9H, m), 3.30 (1H, dt, J = 9.4, 5.5 Hz), 3.67 (4H, brs), 3.89 (1H, brs), 4.04-4.23 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.60 (1H, brs).

L) (6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將甲基三苯基溴化鏻(3.59g)於 THF(30mL)之懸浮液於氮氣吹淨下冰冷卻至-78℃，加入 1.6M 正丁基鋰/己烷溶液(5.79mL)。將該混合物回溫至 0℃，攪拌 20 分鐘，加入(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.89g)於 THF(50mL)之溶液。於 0℃攪拌 20 分鐘後，於室溫攪拌 2 小時，加入水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 30%))純化而獲得無色油狀之標題化合物(1.10g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.50 (9H, m), 2.88 (1H, brs), 3.25-3.60 (3H, m), 3.65-4.40 (4H, m), 4.95-5.15 (2H, m), 5.51-5.72 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 316.0.

M) (6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氧化鐵(VIII)固定化觸媒 I(Wako Pure Chemical Industries, Ltd. cat. 153-02581)(700mg)加入(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.08g)及 N-氧化 4-甲基嗎啉(680mg)於乙腈(6mL)/丙酮(6mL)/水(6mL)之混合溶液中，將該混合物於室溫及氮氣吹淨下攪拌過夜。經矽藻土濾除該觸媒，濃縮濾液。加入水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑(產物約 1.07g)。將其中之 900mg 經 HPLC(管柱：Sunrise C18-SAC 20×150 mm，移動相：水/乙腈(含 5mM 乙酸銨))純化而獲得無色油狀之標題化合物(具有較短滯留時間之非鏡像異構物)(610mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.54 (9H, m), 2.22 (1H, brs), 2.65 (1H, brs), 2.91-3.06 (1H, m), 3.19-3.83 (7H, m), 3.89 (1H, brs), 3.95 (1H, dd, J = 10.6, 3.0 Hz), 4.26 (1H, brs), 6.99-7.08 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 306.0.

此外，得到具有較長滯留時間呈無色油狀之(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(170mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.56 (9H, m), 2.09-2.66 (2H, m), 3.17-4.01 (10H, m), 4.21 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J

= 8.3, 1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 306.0.

N) (1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

將 12mol/kg HCl-乙醇溶液(8mL)加入(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(450mg)於乙醇(8mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 15 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，殘留物自水-乙醇-乙醚結晶而獲得呈無色結晶之標題化合物(340mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.86-3.74 (8H, m), 3.74-4.25 (3H, m), 4.49 (1H, brs), 4.74 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.17 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.2.

實施例 46

(1R)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

將 12mol/kg HCl-乙醇溶液(5mL)加入得自實施例 45，步驟 M)之(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(170mg)於乙醇(5 mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 15 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，殘留物自水-乙醇-乙醚結晶而獲得呈無色結晶之標題化合物(115mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.83-4.67 (12H, m), 4.90 (1H, brs), 7.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (2H, brs), 9.09 (1H, brs), 9.74 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.2.

實施例 47

[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

A) (7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

以 SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H，30mmID×250mmL，DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.製造，移動相：二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之外消旋物(50.4 g)而獲得具有較長滯留時間之標題化合物(20g)。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.39 (9H, s), 2.17-2.11 (1H, m), 2.48-2.43 (1H, m), 3.54-3.43 (5H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.87-3.84 (1H, d, J = 12 Hz), 7.30-7.27 (1H, d, J = 12 Hz), 7.48-7.46 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (1H, s), 1H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.0.

B) [(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

將 4N HCL/乙酸乙酯溶液(2mL)加入(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(206.2mg)於乙醇(2mL)之溶液中，將該混合物攪拌過夜。

於減壓下蒸發溶劑，所得結晶自乙醇及乙酸乙酯再結晶而獲得標題化合物(134.5mg)。

^{1}H NMR (300 MHz,DMSO-d_6) δ 2.34(1H, dd, J = 16.2, 9.8 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.6, 7.6 Hz), 3.01-3.21 (3H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.57(1H, d, J = 1.9 Hz),7.61-7.67 (1H, m), 8.83-9.24 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 277.1.

實施例 48

[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

以 HPLC(CHIRALPAK AD，50mmID×500mmL，DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.製造，移動相：己烷/2-丙醇=800/200)分離(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(15.8g)而獲得具有較短滯留時間之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(7.9g，>99.9% ee.，回收率 100%)。使用此化合物，如實施例 1，步驟 I 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

實施例 49

[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

藉由類似實施例48之方法分離(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，使用具有較長滯留時間之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，並如實施例1，步驟I之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

實施例 50

(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例5之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0.

實施例 51

N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例6，步驟C及D之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+):$[M+H]^+$ 317.0.

實施例 52

1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧

雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及異氰酸乙酯，如實施例 3，步驟 D 及 E 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+):$[M+H]^+$ 346.1.

實施例 53

N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 8 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+):$[M+H]^+$ 353.0.

實施例 54

N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 9 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+):$[M+H]^+$ 354.1.

實施例 55

{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙酸單鹽酸鹽

A) (6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 4-(氯乙醯基)嗎啉(0.346mL)加入得自實施例 49 之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-4-羧酸第三丁酯(長滯留時間)(500mg)於 THF(4.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 3 小時。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(649 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46-1.56 (9H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 3.12-4.08 (18H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.36-7.48 (2H, m).

B) {[(6R*,7R*)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙酸

將氫氧化鋰單水合物(108mg)於蒸餾水(1.5mL)之溶液加入(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(649 mg)於 THF(2.5mL)及甲醇(2.5mL)之溶液中，將該混合物於 70℃攪拌 2 小時。進一步，加入氫氧化鋰單水合物(108mg)於蒸餾水(1.5mL)之溶液，將該混合物於 70℃攪拌過夜，以氯化銨水溶液中和，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥， 於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(381mg)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 432.2.

C) {[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙酸單鹽酸鹽

使用{[(6R*,7R*)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-

1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙酸(127mg)，如實施例38，步驟F之相同方式，得到標題化合物(159g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 334.6.

實施例 56

1-({[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙醯基)氮雜環丁烷-3-醇單鹽酸鹽

將得自實施例49之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(長滯留時間)藉由類似實施例55，步驟A及步驟B之操作轉變成羧酸衍生物。使用該羧酸衍生物及氮雜環丁烷-3-醇，並藉由依據實施例41，步驟A之醯胺化作用及類似實施例1，步驟1之操作，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3.

實施例 57

(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(1,1-二氧化硫代嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷鹽酸鹽

將得自實施例49之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(長滯留時間)藉由類似實施例55，步驟A及B之操作轉變成羧酸衍生物。使用該羧酸衍生物及1,1-二氧化硫嗎啉，並藉由依據實施例41，步驟A之醯胺化作用及類似實施例1，步驟1之操作，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.3.

實施例 58

2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸單鹽酸鹽

A) (6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲氧羰基)苯氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將偶氮二羧酸二乙酯(1.8mL，2.2M 甲苯溶液)逐滴加入得自實施例 49 之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(長滯留時間)(500mg)、水楊甲酯酸(0.257mL)及三苯膦(1.05g)於 THF(5mL)之溶液中，將該混合物逐漸自 0℃回溫至室溫並攪拌過夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(160 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.52 (9H, m), 3.15-3.52 (2H, m), 3.54-3.75 (3H, m), 3.77-4.02 (6H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.43 (2H, m), 7.46 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J = 6.4 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 410.2.

B) 2-{[(6R*,7R*)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸

於室溫，將 8N 氫氧化鈉水溶液(1mL)加入(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲氧羰基)苯氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(160mg)於甲醇(2mL)之溶液中，

將該混合物於室溫攪拌過夜。以10%檸檬酸水溶液中和該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以無水硫酸鎂乾燥該萃取液。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(110mg)。

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 494.0.

C) 2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸單鹽酸鹽

將 4.0 M HCl-乙酸乙酯溶液(4mL)加入 2-{[(6R*,7R*)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸(50mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮得到之殘留物以乙酸乙酯-己烷洗滌而獲得標題化合物(20mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.01 (1H, brs), 3.43 (2H, brs), 3.56-4.16 (6H, m), 5.19 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.34-7.49 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 9.06 (1H, brs), 9.70 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.1.

實施例 59

3-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸單鹽酸鹽

如實施例 58 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.2.

實施例 60

4-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲氧基}苯甲酸單鹽酸鹽

如實施例 58 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.9.

實施例 61

1-[(2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)羰基]氮雜環丁烷-3-醇單鹽酸鹽

使用得自實施例 58，步驟 B)之 2-{[(6R*,7R*)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸(60mg)，如實施例 39 之相同方式，得到標題化合物(20mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.0.

實施例 62

N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單鹽酸鹽

A) (2RS,3SR)-3-(3,4-二氯苯基)環氧乙烷-2-羧酸甲酯

於冰冷卻下，將 28%甲醇鈉/甲醇(68mL)溶液加入 3,4-二氯苯甲醛(51.0g)及氯乙酸甲酯(51mL)於甲醇(500mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。經由過濾收集所得之產物，以蒸餾水洗滌而獲得標題化合物(90.9g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.46 (1H, d, J = 1.5 Hz), 3.84 (3H, s), 4.07 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz).

B) (2RS,3SR)-3-(3,4-二氯苯基)環氧乙烷-2-羧酸

將 4N 氫氧化鈉溶液(138mL)加入(2RS,3SR)-3-(3,4-二

氯苯基)環氧乙烷-2-羧酸甲酯(90.9g)於甲醇(500mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌2小時。過濾該反應溶液並以甲醇洗滌。將3N鹽酸(400mL)加入該母液中，將該混合物於室溫攪拌1小時。經由過濾收集所得之產物，以蒸餾水洗滌而獲得標題化合物(57.3g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (1H, d, J = 1.9 Hz), 4.20 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58-7.84 (2H, m), 13.39 (1H, brs).

C) (2RS,3SR)-N-苯甲基-3-(3,4-二氯苯基)-N-(2-羥乙基)環氧乙烷-2-甲醯胺

將4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎啉鹽酸鹽(71.2g)加入(2RS,3SR)-3-(3,4-二氯苯基)環氧乙烷-2-羧酸(50.0g)及2-(苯甲基胺基)乙醇(38.9g)於THF(700mL)-甲醇(100mL)之混合溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。濃縮該反應溶液，殘留物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(42.2g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.93-2.82 (1H, m), 3.42-4.26 (6H, m), 4.45-4.92 (2H, m), 6.76-7.60 (8H, m).

D) (6RS,7RS)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-酮

將三氟甲烷磺酸鈧(III)(5.67g)加入(2RS,3SR)-N-苯甲基-3-(3,4-二氯苯基)-N-(2-羥乙基)環氧乙烷-2-甲醯胺(42.2

g)於乙腈(350mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 20 分鐘。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(31.0g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.08-3.56 (2H, m), 3.66-4.10 (2H, m), 4.09-4.51 (3H, m), 4.55-4.96 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.27-7.56 (7H, m).

E) (6RS,7SR)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇

於室溫及氮氣流下，將氯化鋁(III)(10.5g)加入氫化鋁鋰(11.2g)於 THF(120mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 40 分鐘。將該反應混合物冷卻至 0℃，逐滴加入(6RS,7RS)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-酮(28.9g)於 THF(100mL)之溶液，將該混合物攪拌 3 小時。於 0℃，將 10% Rochelle 鹽水溶液(90mL)加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘，經矽藻土過濾。以鹽水洗滌該濾液，於減壓下濃縮有機層，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(27.7g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53-3.13 (4H, m), 3.57-4.08 (5H, m), 4.48 (1H, brs), 4.73 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.02-7.60 (8H, m).

F) (6RS,7SR)-4-苯甲基-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

將第三丁基氯二甲基矽烷(17.8g)及咪唑(10.7g)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-6-醇(27.7g)於 DMF(154mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。以水-乙酸乙酯稀釋該反應混合物進行分配，以蒸餾水及鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(37.0g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.55 (3H, s), -0.34 (3H, s), 0.46-0.80 (9H, m), 2.64-3.12 (4H, m), 3.54-3.86 (4H, m), 3.88-4.08 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.98-7.24 (3H, m), 7.27-7.50 (5H, m).

G) (6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氯甲酸 1-氯乙酯(13.0mL)加入(6RS,7SR)-4-苯甲基-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷(37.0g)於乙腈(200mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌 1 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，以甲醇(200mL)稀釋該殘留物。反應混合物於 80℃攪拌 1 小時，冰冷卻，加入 THF(200mL)、三乙胺(16.6mL)及二碳酸二第三丁酯(27.6mL)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時，以水-乙酸乙酯稀釋進行分配，以蒸餾水及鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。以 THF(200mL)溶解該殘留物，加入 1M 四丁基氟化銨(159mL)，將該混合物於室溫攪拌過夜。於減壓下濃縮該反應溶液，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(23.2g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 3.08-3.26 (1H,

m), 3.45 (1H, dd, J = 14.9, 4.3 Hz), 3.55-3.75 (1H, m), 3.77-4.26 (6H, m), 7.27-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, s).

H) (6SR,7SR)-6-疊氮基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將甲磺醯氯(316mg)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(500mg)及三乙胺(0.58mL)於 THF(5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。 於減壓下蒸發溶劑。將疊氮基化鈉(270mg)加入該殘留物於 DMF (5mL)之溶液中，將該混合物於 80℃ 攪拌過夜。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(272mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, d, J = 8.7 Hz), 3.16-4.38 (8H, m), 4.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.35-7.65 (1H, m).

I) (6SR,7SR)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 2,2'-聯吡啶(33mg)加入溴化鈷(15mg)於乙醇(5mL)之溶液中，加入硼氫化鈉(53mg)，將該混合物於 0 至 5℃ 攪拌 5 分鐘。將(6SR,7SR)-6-疊氮基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(270mg)於乙醇(5mL)之溶液加入該反應混合物，將該混合物於 0 至 5℃ 攪拌 30 分

鐘。將乙酸加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌5分鐘。於減壓下蒸發溶劑。以飽和碳酸氫鈉水溶液中和該殘留物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(191mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, d, J = 5.3 Hz), 1.62 (2H, s), 2.90-4.23 (7H, m), 4.50 (1H, brs), 7.11 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.35-7.63 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1.

J) (6S,7S)-6-(乙醯胺基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將乙醯氯(23mg)加入(6SR,7SR)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(90mg)及三乙胺(33mg)於 THF(5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(93mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 1.83 (3H, s), 3.31-4.84 (8H, m), 5.73 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

K) N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(乙醯胺基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(93mg)，如實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(75mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.72 (3H, s), 3.12-3.31 (1H, m), 3.44-3.62 (1H, m), 3.81-4.02 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.32 (2H, brs), 4.45-4.69 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.49-7.68 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.34 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.1.

實施例 63

N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺單鹽酸鹽

A) (6SR,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)胺基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將甲磺醯氯(34mg)加入(6SR,7SR)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(90mg)及三乙胺(33mg)於 THF(5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(90mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, brs), 2.19 (2H, s), 2.53 (1H, brs), 3.21-4.29 (7H, m), 4.54-4.89 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H,

d, J = 1.5 Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

B) N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)胺基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(90mg)，如實施例39，步驟B之相同方式，得到標題化合物(57mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (3H, s), 3.35-3.67 (4H, m), 3.92 (1H, ddd, J = 13.3, 6.9, 4.0 Hz), 4.10 (2H, qd), 5.07 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.63 (2H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.1.

實施例 64

1-[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-6-(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將甲磺醯氯(949mg)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.50g)及三乙胺(1.73mL)於 THF(30mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減

壓下蒸發溶劑。將 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈(199mg)及碳酸鉀(286mg)加入該殘留物(608mg)於 DMF(12mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以 0.1 N 鹽酸及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(108mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (9H, s), 3.44-3.99 (4H, m), 4.00-4.22 (1H, m), 4.27-4.60 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 4.1 Hz), 5.82-6.16 (2H, m), 6.23 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.66 (2H, m), 7.72-8.11 (1H, m).

B) (6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[2-側氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將碳酸氫鈉(145 mg)及羥胺單鹽酸鹽(120mg)加入(6RS,7SR)-6-(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)於 DMSO(4mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌過夜。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將該殘留物溶於 THF(10mL)，加入二氮雜雙環十一烯(0.032mL)及 CDI(52mg)，將該混合物回流加熱 1 小時。將 1N 鹽酸水溶液加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥。於

減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(56mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (9H, brs), 3.38-4.26 (4H, m), 4.27-4.60 (1H, m), 4.89-5.15 (1H, m), 5.87-6.32 (2H, m), 6.93-7.14 (1H, m), 7.27-7.63 (3H, m), 7.79-8.22 (2H, m), 10.28 (1H, brs).

C) 1-[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[2-側氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 2，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(26mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

實施例 65

[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙腈單鹽酸鹽

A) (6RS,7RS)-6-(氰基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氰化鈉(204mg)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.26g)於 DMF(10mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌 18 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸

鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(990mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 285.1.

B) [(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙腈單鹽酸鹽

將 2N HCL-乙醇溶液(3mL)加入(6RS,7RS)-6-(氰基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(88mg)於乙酸乙酯(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 18 小時。反應混合物自乙酸乙酯及二異丙基醚結晶而獲得標題化合物(63mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285.1.

實施例 66

[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-6-(氰甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氰化鉀(1.720 g)加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3g)於 DMF(30mL)之溶液中，將該混合物於 80℃ 攪拌過夜。將碳酸氫鈉水溶液加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(2.00g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.56 (9H, m), 2.06-2.37

(3H, m), 3.33-4.24 (7H, m), 7.11-7.22 (1H, m), 7.40-7.49 (2H, m).

B) (6R,7R)-6-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫，將碳酸鉀(0.502g)及 30%過氧化氫水溶液(1.22mL)加入(6R,7R)-6-(氰甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1g)於 DMSO(10mL)之溶液中。將該混合物於室溫攪拌 1.5 小時。加入稀釋之硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(746mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 1.90 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.29 (1H, t, J = 12.1 Hz), 2.38-2.54 (1H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 14.6, 4.7 Hz), 3.60 (1H, td, J = 12.3, 3.0 Hz), 3.88-4.15 (4H, m), 5.41 (1H, brs), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.30 (1H, brs), 7.39-7.45 (2H, m).

C) [(6R,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸

將 8N 氫氧化鈉水溶液(0.620mL)加入(6R,7R)-6-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(500mg)於正丁醇(5mL)之溶液中，將該混合物於 120℃攪拌 4.5 小時。以 1N 鹽酸中和該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液， 以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析

純化而獲得標題化合物(434mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.39 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.85 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.11-2.36 (2H, m), 3.34-3.74 (4H, m), 3.89-4.03 (1H, m), 4.14-4.29 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.51-7.65 (2H, m), 12.14 (1H, brs).

D) [(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸單鹽酸鹽

使用[(6R,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸(150mg)，如實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(75mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 304.0.

實施例 67

3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙酸單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(1E)-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將(二乙氧磷醯基(diethoxyphosphoryl))乙酸乙酯(0.642mL)加入氯化鋰(136mg)及二氮雜雙環十一烯(0.403 mL)於乙腈(26.7mL)之溶液中，將該混合物攪拌 20 分鐘。加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.00g)並將該混合物攪拌過夜。反應混合物於減壓下濃縮，加入蒸餾水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純

化而獲得標題化合物(902 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51 (9H, s), 2.68-4.31 (10H, m), 5.47-5.68 (1H, m), 6.59-6.96 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32-7.42 (2H, m).

B) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於氮氛圍下，將 3%鉑/活性碳(23mg)加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(1E)-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)於甲醇之溶液(1.1 mL)中，於氫氛圍下，將該混合物攪拌 1 小時。經矽藻土過濾該反應混合物，於減壓下濃縮而獲得標題化合物(113mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.86-2.60 (3H, m), 3.35-3.90 (5H, m), 3.93-4.15 (4H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.43 (1H, s).

C) 3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(103mg)，如實施例 44，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(45.8g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2.

實施例 68

2-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6RS,7RS)-6-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將飽和碳酸氫鈉水溶液(1mL)及 35%過氧化氫水溶液(3mL)加入(6RS,7RS)-6-(氰甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(900mg)於甲醇(7mL)-水(2mL)之溶液中，將該混合物攪拌 3 天。將飽和硫代硫酸鈉水溶液加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(492mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 302.9.

B) 2-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單鹽酸鹽

將 2N HCL-乙醇溶液(1mL)加入(6RS,7RS)-6-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)於乙酸乙酯(0.5mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 3 小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將 1N 鹽酸加入該殘留物中。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(14mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 302.9.

實施例 69

N-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯基}-2-甲基丙胺酸單鹽酸鹽

如實施例 39，步驟 A，及實施例 44，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.0.

實施例 70

3-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯基}胺基)苯甲酸單鹽酸鹽

如實施例 39，步驟 A，及實施例 44，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1.

實施例 71

乙酸[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲酯單鹽酸鹽

使用得自實施例 4，步驟 G 之(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，在類似實施例 6，步驟 C 之乙醯化條件下藉由 O-乙醯化反應，如實施例 6，步驟 D 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2

實施例 72

[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 1，步驟 I 之相同方

式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1.

實施例 73

[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 1，步驟 I 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 275.9.

實施例 74

7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽

A) (7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 Dess-Martin 試劑(1.4g)加入(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(800mg)於乙腈(10mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 1 小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液及亞硫酸鈉水溶液加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(624mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.95-3.49 (1H, m), 3.60-4.77 (5H, m), 4.85 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.33-7.50 (2H, m).

B) (3RS,4SR)-4-(3,4-二氯苯基)-1,5-二氧雜-8-氮螺環[2.6]壬烷-8-羧酸第三丁酯

將甲基鋰於乙醚之溶液(3M，0.56mL)加入(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)及二碘甲烷(335mg)於 THF(3mL)之溶液中，將該混合物於 0℃攪拌 30 分鐘，及於室溫攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析及 HPLC 純化而獲得標題化合物(59mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.08-2.37 (1H, m), 2.69 (1H, brs), 3.08-3.37 (1H, m), 3.41-3.91 (2H, m), 3.91-4.32 (3H, m), 4.61 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32-7.47 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 274.0.

C) 7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽

將三氟甲磺酸鉍(III)(228mg)加入(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯苯基)-1,5-二氧雜-8-氮螺環[2.6]壬烷-8-羧酸第三丁酯(59mg)於 THF/水(v/v = 4/1，5mL)之混合溶液中，將該混合物於 80℃攪拌過夜。將飽和碳酸氫鈉水溶液加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將氯化氫於乙酸乙酯之溶液(4M，4mL) 加入該殘留物中。於減壓下蒸

發溶劑。將三乙胺(0.033mL)及二碳酸二第三丁酯(52mg)加入該殘留物於 THF(4mL) 之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 1 小時。將水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將氯化氫於乙酸乙酯之溶液(4M，3mL)加入該殘留物中，將該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於減壓下蒸發溶劑，加入 8M 氫氧化鈉水溶液(3mL)，將該混合物於 90℃攪拌過夜。將水加入該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將氯化氫於乙酸乙酯之溶液(4M，3mL)加入該殘留物中。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(7 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 292.1.

實施例 75

2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙-2-醇單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,6-二羧酸 4-第三丁酯 6-甲酯

於 0℃，將三甲基矽基重氮甲烷(1.576mL，2 mol/L 己烷溶液)加入(6R,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸(0.82g)於甲苯(10mL)及甲醇(2mL)之混合溶液中並將該混合物攪拌 30 分鐘。加入乙酸至溶液呈無色。於減壓下蒸發溶劑，以乙酸乙酯及水萃取該殘留物。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥。於

減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(0.51g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.84-2.99 (1H, m), 3.32-3.56 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.63-4.04 (4H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 4.70-4.83 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 304.1.

B) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於-78℃，將甲基鋰(925μL，3mol/L 乙醚溶液)加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,6-二羧酸4-第三丁酯 6-甲酯(0.51g)於 THF(10mL)之溶液中，將該混合物攪拌 3 小時。於-78℃添加飽和氯化銨溶液以中斷反應，將該混合物回溫至室溫，以乙酸乙酯進行分配。以鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(0.12g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91-1.31 (6H, m), 1.50 (9H, s), 2.32-2.43 (1H, m), 3.04-4.35 (7H, m), 4.61-4.74 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.9 Hz).

C) 2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙-2-醇單鹽酸鹽

於室溫將 4N HCL/乙酸乙酯溶液(1mL)加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-4-羧酸第三丁酯(0.12g)於乙酸乙酯(1mL)之溶液中，將該混合物攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(0.10g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (6H, d, J = 5.7 Hz), 2.71-2.81 (1H, m), 3.09 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.24-3.31 (1H, m), 3.48-3.68 (2H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 3H 未檢出。

實施例 76

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲腈單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 44，步驟 A 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 377.0.

實施例 77

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 44，步驟 A，實施例 58，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.9.

實施例 78

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-6-氟苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 44，步驟 A，實施例 58，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 414.1.

實施例 79

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 44，步驟 A 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.0.

實施例 80

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

A) (6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲氧羰基)苯氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)，如實施例 44，步驟 A 之相同方式，得到標題化合物(260mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 410.2.

B) 2-{[(6S,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲氧羰基) 苯氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(260mg)，如實施例 58，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(260mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 396.1.

C) (6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({2-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]苯氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫，將甲磺醯胺(38.3mg)、N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(62.5mg)及 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(49.2mg)加入 2-{[(6S,7R)-4-(第三丁氧羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸(100 mg)於 DMF(1mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(40mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 472.9.

D) 2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({2-[(甲基磺醯基)胺甲醯基]苯氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(40mg)，如實施例 58，步驟 C 之相同方式，得到標題化

合物(17mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.2.

實施例 81

3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

如實施例 80 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.0.

實施例 82

(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲基磺醯基)苯氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

如實施例 44，步驟 A 及實施例 38，步驟 F 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 430.3.

實施例 83

3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 44，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.0.

實施例 84

3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

如實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 B 及 C 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.0.

實施例 85

3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-硫酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 44，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 452.0.

實施例 86

3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

如實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 B 及 C 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.9.

實施例 87

3-(6-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

如實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 B 及 C 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0.

實施例 88

3-[3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

A) (6S,7R)-6-{[(3-氰基苯甲基)氧基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃，將 60%氫化鈉(36.9mg)加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(144.5mg)於 DMF(3mL)之溶液中，將該混合物攪拌 30 分鐘。加入 3-(溴甲基)苯甲腈(90mg)，將該混合物回溫至室溫並攪拌過夜。將該反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。收集有機層，以鹽水洗滌該混合物，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(162mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 3.14-3.38 (2H, m), 3.45-3.96 (5H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.21-4.42 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.35-7.69 (6H, m).

B) 3-[3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

在類似實施例 31，步驟 D 及 E 之條件下作用(6S,7R)-6-{[(3-氰基苯甲基)氧基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯而獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.58-2.74 (1H, m), 3.10-3.55 (6H, m), 3.76-3.90 (1H, m), 3.97-4.12 (1H, m), 4.32-4.41 (1H, m), 4.44-4.55 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.5

Hz), 7.45-7.64 (4H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 3H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 450.1.

實施例 89

3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

如實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 B 及 C 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.9.

實施例 90

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基硫基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 5，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1.

實施例 91

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基亞磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 5，步驟 B 及 C 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.0.

實施例 92

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例5，步驟B、C及D之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.3.

實施例 93

(6S,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例5之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2.

實施例 94

2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}硫基)苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例44，步驟A，實施例58，步驟B及實施例39，步驟B之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.0.

實施例 95

2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基)苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例44，步驟A，實施例5，步驟C，實施例58，步驟B及實施例39，步驟B之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 443.9.

實施例 96

3-[3-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及，3-硫基苯甲腈，如實施例44，步驟A，實施例5，步驟C及實施例31，步驟D及E之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 484.1.

實施例 97

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}氮雜環丁烷-3-羧酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例44，步驟A，實施例58，步驟B及實施例39，步驟B之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.1.

實施例 98

N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單反丁烯二酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 6，步驟 A、B 及 C 及實施例 32，步驟 D 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0.

實施例 99

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-6-{[乙醯基(甲基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將氫化鈉(32mg，60%)加入(6R,7R)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(180mg)於 THF(4mL)之溶液中，於冰冷卻下將該混合物攪拌 30 分鐘。於冰冷卻下，將碘甲烷(0.107mL)加入該反應混合物中，將該混合物於室溫攪拌過夜。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(100mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 431.3.

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

將 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(4mL)加入(6R,7R)-6-{[乙醯基(甲基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)中，將該混合物於室溫攪拌 1

小時。以 HPLC(C18，移動相：水/乙腈(含 10mM 碳酸氫銨))分離經由減壓濃縮得到之殘留物，於減壓下濃縮所得之分液而獲得標題化合物(60mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.3.

實施例 100

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將疊氮基化鈉(240mg)加入(3RS,4SR)-4-(3,4-二氯苯基)-1,5-二氧雜-8-氮螺環[2.6]壬烷-8-羧酸第三丁酯(460mg)於 DMF(5mL)之溶液中，將該混合物於 80℃攪拌過夜。將水加入該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(232mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.96-3.10 (1H, m), 3.09-3.27 (1H, m), 3.29-4.22 (7H, m), 4.27 (1H, s), 7.19 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.59 (1H, m).

B) (6SR,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(230mg)，如實施例 62，步驟 I 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 391.2.

C) N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1/2 重量)，如實施例 62，步驟 J 之相同方式，得到(6SR,7SR)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(45mg)。

使用得到之(6SR,7SR)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(45mg)，如實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(20mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87 (3H, s), 2.76-2.97 (2H, m), 2.96-3.26 (4H, m), 3.70-4.00 (1H, m), 4.08-4.30 (1H, m), 4.58 (1H, s), 5.64 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.33 (1H, brs), 9.69 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

實施例 101

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將氫化鈉(60%油，8mg)加入 (6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(120mg)於 DMF(5mL)之溶液中。將

該混合物於室溫攪拌 20 分鐘，加入碘甲烷(122mg)，將該混合物於同溫攪拌 30 分鐘。將水加入該反應混合物，以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(115mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.07-2.82 (1H, m), 2.92-4.78 (11H, m), 7.02-7.23 (1H, m), 7.32-7.60 (2H, m).

B) (6SR,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(115mg)，如實施例 62，步驟 I 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.2.

C) (6SR,7SR)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6SR,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 62，步驟 J 之相同方式得到標題化合物(56mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.3.

D) N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-6-[(乙醯胺基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(56mg)，如

實施例 39，步驟 B 之相同方式得到標題化合物(37mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.1.

實施例 102

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.3.

實施例 103

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丁醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.4.

實施例 104

2-氰基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 39 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342.1.

實施例 105

乙酸 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙酯單反丁烯二酸鹽

A) (6R,7R)-6-({[(乙醯氧基)乙醯基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 6，步驟 C 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 375.1.

B) 乙酸 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙酯單反丁烯二酸鹽

使用(6R,7R)-6-({[(乙醯氧基)乙醯基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 32，步驟 D 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1.

實施例 106

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基乙醯胺 0.5 反丁烯二酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(羥乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 1N 氫氧化鈉水溶液(0.72mL)加入(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(171mg)於二甲氧基乙烷(3mL)之溶液中，將該混合物攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑。將水加入該殘留物中，以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以鹽水洗滌收集之有機層，

以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠層析(乙酸乙酯/己烷)純化而獲得標題化合物(157mg)。

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 376.9.

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基乙醯胺 0.5 反丁烯二酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(羥乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 32，步驟 D 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

實施例 107

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用得之於實施例 100，步驟 A 之(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1/2 重量)，如實施例 38，步驟 E 之相同方式，得到(6SR,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-6-{[(甲氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(55 mg)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 461.0.

使用得到的(6SR,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-6-{[(甲氧乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(55mg)，如實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物(35mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 363.1.

實施例 108

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-苯氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及2-苯氧乙酸，如實施例39之相同方式，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81-2.95 (1H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 3.91-4.08 (2H, m), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.44 (3H, s), 6.88-7.02 (4H, m), 7.25-7.37 (3H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.26-8.38 (1H, m), 8.78-9.42 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.1.

實施例 109

2-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙氧基]苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及2-(2-甲氧羰基)苯氧基)乙酸，如實施例39，步驟A及實施例44，步驟B之相同方式，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.87-4.09 (10H, m), 4.37-4.62 (3H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.37-7.59 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.68-7.84 (2H, m), 8.39-8.90 (2H, m), 1H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1.

實施例 110

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及2-氰基苯氧乙酸，如實施例39，步驟A及實施例31，步驟D及E之相同方式，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.76 (1H, m), 2.92-3.43 (6H, m), 3.81 (1H, td, J = 9.1, 4.5 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.65 (2H, s), 7.09-7.21 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.56-7.67 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.51 (1H, brs), 8.83-9.58 (2H, m), 12.41-12.86 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 493.0.

實施例 111

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-(2-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基乙醯胺二鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將乙醇胺(7.57mL)加入(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.9g)於乙醇(41.8mL)之溶液中，將該混合物於80℃

攪拌過夜。於減壓下濃縮該反應混合物，加入蒸餾水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(1.65g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 2.29-2.42 (1H, m), 2.45-2.64 (2H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.18-3.78 (6H, m), 3.79-4.04 (2H, m), 4.04-4.20 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 1H 未檢出。

B) (6R,7R)-6-{[(2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將第三丁基氯二甲基矽烷(654mg)加入(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(2-羥乙基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.65g)及三乙胺(0.605mL)於 THF 之溶液(13.2mL)中，將該混合物於室溫攪拌過夜。然後，加入第三丁基氯二甲基矽烷(654mg)及三乙胺(0.605 mL)，將該混合物於 50℃攪拌 1 小時。加入蒸餾水，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化而獲得標題化合物(1.96g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.08 (6H, s), 0.77 (9H, s), 1.40 (9H, d, J = 4.5 Hz), 1.96-2.11 (1H, m), 2.19-2.55 (4H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.44-3.78 (6H, m), 3.92-4.12 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 1H 未檢出。

C) (6R,7R)-6-{[(2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)(吡咯啶-1-基乙醯基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-{[(2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(180mg)，如實施例39，步驟A之相同方式，得到標題化合物(118mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.10--0.04 (6H, m), 0.81 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.70-1.84 (4H, m), 2.25-2.65 (5H, m), 2.83-3.81 (13H, m), 3.98-4.21 (2H, m), 7.08-7.46 (3H, m).

D) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(2-羥乙基)(吡咯啶-1-基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於冰冷卻下，將四丁基氟化銨於THF之溶液(1.0M，0.219mL)加入(6R,7R)-6-{[(2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)(吡咯啶-1-基乙醯基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(118g)於THF(0.6mL)之溶液中，將該混合物於室溫攪拌過夜。將蒸餾水加入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取該混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析(NH，己烷/乙酸乙酯/甲醇)純化而獲得標題化合物(81.3mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 530.1.

E) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-(2-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基乙醯胺二鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(2-羥乙基)(吡咯啶-1-基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(81.3mg)，如實施例38，步驟F之相同方式，得到標題化合物(56.9mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 430.4.

實施例 112

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基硫基)乙醯胺單反丁烯二酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(甲基硫基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例6，步驟C及實施例5，步驟B之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.1.

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基硫基)乙醯胺單反丁烯二酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(甲基硫基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例32，步驟D之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.9.

實施例 113

N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基硫基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜

氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 112 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.9.

實施例 114

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基磺醯基)乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(甲基磺醯基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(甲基硫基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 5，步驟 C 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H\text{-Boc}]^+$ 395.0.

B) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基磺醯基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(甲基磺醯基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 5，步驟 D 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0.

實施例 115

N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基磺醯基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(甲基硫基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 114 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0.

實施例 116

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-苯基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1.

實施例 117

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺單反丁烯二酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.1.

實施例 118

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 4-氰基苯甲酸，並藉由類似實施例 39，步驟 A 及實施例 31，步驟 D 及 E 之方法，得

到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.65-2.81 (1H, m), 2.98-3.49 (6H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.84-8.00 (5H, m), 8.71-9.55 (3H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.0.

實施例 119

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-((3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸，並藉由類似實施例 39，步驟 A 及 B 之方法，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-2.67 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.05-3.44 (4H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 4.02 (1H, dt, J = 13.6, 4.3 Hz), 4.17-5.10 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.99-8.10 (1H, m), 8.55-8.71 (2H, m), 9.12-9.34 (1H, m), 9.61-9.86 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.1.

實施例 120

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1H-四唑-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及2-(1H-四唑-1-基)乙酸，並藉由類似實施例39，步驟A及B之方法，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.70 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.07-3.31 (3H, m), 3.07-3.39 (5H, m), 3.96-4.09 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.26 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.74-8.86 (1H, m), 9.10-9.29 (1H, m), 9.37 (1H, s), 9.57-9.76 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 385.0.

實施例 121

1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

A) 1-(2-第三丁氧-2-側氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

如實施例44，步驟A之相同方式，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46 (9H, s), 2.29 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.12 (2H, s), 6.67 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 269.2.

B) [5-(乙氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]乙酸

將6N鹽酸(4mL，24.00mmol)加入1-(2-第三丁氧-2-

側氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(324mg，1.21 mmol)於 THF(4mL)之溶液中。反應混合物於室溫攪拌過夜。以乙酸乙酯萃取該反應混合物。以鹽水洗滌該萃取液，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化而獲得標題化合物(206mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.29 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.33 (2H, s), 6.68 (1H, s), 8.27 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 211.3.

C) 1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

使用[5-(乙氧羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]乙酸，如實施例 39，步驟 A 及實施例 44，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (3H, s), 2.53-2.67 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.05-3.21 (1H, m), 3.21-3.44 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.82 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.59 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.25 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), 1H 未檢出。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 440.9.

實施例 122

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸，並藉由類似實施例 39 之方法，得到標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85-2.02 (2H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 2.79-3.02 (2H, m), 3.06-3.36 (7H, m), 3.66-3.88 (3H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.64-7.70 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.09-8.21 (1H, m), 8.96-9.16 (1H, m), 9.37-9.54 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.0.

實施例 123

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0.

實施例 124

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

如實施例 41 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415.0.

實施例 125

1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

如實施例 121 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.4.

實施例 126

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，如實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.0.

實施例 127

3,5-二-第三丁基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺單鹽酸鹽

如實施例 39 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 491.0.

實施例 128

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}聯苯基-2-甲醯胺單鹽酸鹽

如實施例 39 之相同方式，得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 455.0.

實施例 129

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}聯苯基-3-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 455.0。

實施例 130

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基聯苯基-3-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 471.2。

實施例 131

2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 58，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例 132

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 B 至 D 及實施例 34，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2。

實施例 133

2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)-4,5-二氟苯甲酸單鹽酸鹽

A)2-({[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)-4,5-二氟苯甲酸

於室溫下對在 DMF(2mL)中之(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100 mg)之溶液添加 5,6-二氟-2-苯并呋喃-1,3-二酮(73.6mg)，於 80℃攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(102 mg)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 502.9。

B)2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)-4,5-二氟苯甲酸單鹽酸鹽

於 2-({[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)-4,5-二氟苯甲酸(102mg)中添加 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(4mL)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。藉由 HPLC(C18，移動相：水/乙腈(含有 5mM$AcONH_4$))分離減壓濃縮而得之殘留物，所得區分(fraction)經減壓濃縮而獲得標題化合物(17 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 459.1。

實施例 134

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.1。

實施例 135

3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 58，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例 136

4-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 58，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例 137

3-氰基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.0。

實施例 138

3-氰基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 99，步驟 A 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.3。

實施例 139

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.3。

實施例 140

3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-6-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 B 和 C 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.0。

實施例 141

3-(2-氯-6-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 B 和 C 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 469.9。

實施例 142

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.0。

實施例 143

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯

甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 99，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.4。

實施例 144

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-({[(3-氰基苯基)羰基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)，以與實施例 39，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(324mg)。

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 448.0。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[({[3-(1H-四唑-5-基)苯基]羰基}胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫下對在 DMF(4mL)中之(6R,7R)-6-({[(3-氰基苯基)羰基]胺基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)之溶液添加疊氮化鈉(38.7mg)及氯化銨(37.1mg)，於 100℃攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(32mg)。

$[M+H-Boc]^+$ 447.2。

C)N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[({[3-(1H-四唑-5-基)苯基]羰基}胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(32 mg)，以與實施例 58，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(17 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.2。

實施例 145

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺二鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C，實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0。

實施例 146

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 41，步驟 A 及實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.1。

實施例 147

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}-6-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 146 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.0。

實施例 148

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.0。

實施例 149

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基丁醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.0。

實施例 150

{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲酸甲酯單鹽酸鹽

以與實施例 38，步驟 E 和 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.4。

實施例 151

{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲酸 1-甲基乙酯單鹽酸鹽

以與實施例 150 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1。

實施例 152

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單富馬酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例 153

1-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單富馬酸鹽

使用(6S,7S)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例 154

1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及異氰酸乙酯，以與實施例

3 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1。

實施例 155

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲單富馬酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 154 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.3。

實施例 156

1-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 154 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1。

實施例 157

1-第三丁基-3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及異氰酸第三丁酯，藉由類似於實施例 158，步驟 A 和 C 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (9H, s), 2.69-2.92 (2H, m), 3.06-3.52 (5H, m), 3.72-3.87 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m),

4.36 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.67-5.86 (1H, m), 6.02-6.16 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.05-9.26 (1H, m), 9.48-9.67 (1H, m)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 374.2。

實施例 158

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡咯烷-1-甲醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(4-硝基苯氧基)羰基胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃對(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(250.2mg)於 THF(5mL)之溶液添加氯甲酸 4-硝基苯酯(161mg)，攪拌此混合物整夜。將此反應混合物倒入水中，再以乙酸乙酯萃取此混合物兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(295mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (9H, s), 2.26-2.41 (1H, m), 3.00-3.66 (5H, m), 4.02-4.22 (4H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 8.19-8.27 (2H, m)。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(吡咯烷-1-甲醯胺)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 80℃攪拌(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(4-硝基苯氧基)羰基胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁

酯(187.8mg)，吡咯烷(35 μL)及碳酸鉀(96mg)於 DMF(3mL)之溶液整夜。將此反應混合物倒入水中，再以乙酸乙酯萃取此混合物兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(151mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 1.80-1.93 (3H, m), 2.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.78-2.92 (1H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 3.26-3.40 (4H, m), 3.47-3.63 (2H, m), 3.90-4.19 (4H, m), 5.79 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.21-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.02 (1H, s)。

C) N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡咯烷-1-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(吡咯烷-1-甲醯胺)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66-1.83 (4H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.77-3.02 (3H, m), 3.04-3.28 (6H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.77 (1H, ddd, J = 13.8, 7.8, 3.6 Hz), 3.88-4.01 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.19-6.31 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.92-9.12 (1H, m), 9.35-9.52 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.1。

實施例 159

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}嗎啉-4-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(4-硝基苯氧基)羰基胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 158，步驟 B 和 C 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.57-2.71 (1H, m), 2.79-3.01 (2H, m), 3.11-3.26 (6H, m), 3.34 (2H, s), 3.45-3.54 (4H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 3.90-4.01 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.68-6.78 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.95-9.19 (1H, m), 9.41-9.66 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 388.0。

實施例 160

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-(2-羥基乙基)-3-甲基脲單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-{[(2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)胺基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 E 及實施例 111，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.1。

實施例 161

N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8 相同之方式，

獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 162

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-6-{[(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三苯基膦(330mg)添加至(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(120mg)於乙腈(5mL)之溶液中，於 80℃攪拌此混合物整夜。對此混合物添加飽和之碳酸氫鈉水溶液，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。對殘留物的 THF(5mL)溶液依序滴加三乙胺(0.11mL)及甲磺醯氯(86mg)，於 0℃攪拌此混合物 1 小時。將水添加至此反應混合物，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析及 HPLC 純化殘留物而獲得標題化合物(133mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.16 (1H, s), 2.79-2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.99-3.13 (1H, m), 3.15-3.41 (2H, m), 3.46-3.79 (1H, m), 3.90-4.25 (3H, m), 4.41 (1H, s), 6.31 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 467.0。

B)N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-6-{[(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(133mg)，以與實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物(99mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 369.1。

實施例 163

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(乙烯基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於0℃對在THF(10mL)中之(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(633mg)之溶液添加三乙胺(0.705mL)及氯乙烷磺醯氯(0.213mL)，使此混合物由0℃逐漸地溫熱至室溫，再攪拌整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(0.965g)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-}Boc]^+$ 365.2。

B)(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(2-甲氧基乙基)磺醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在甲醇(1mL)中之(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(乙烯基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧

酸第三丁酯(200mg)之溶液添加28%甲醇鈉-甲醇(4mL)，於60℃攪拌此混合物4小時。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(132mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 397.0。

C)N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[(2-甲氧基乙基)磺醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例58，步驟C相同之方式，獲得標題化合物(81mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.0。

實施例164

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(嗎啉-4-基)乙磺醯胺鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例163相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 452.3。

實施例165

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例32，步驟C及

實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.9。

實施例 166

3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)苯甲酸單鹽酸鹽

以與實施例 38，步驟 E 及實施例 44，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.9。

實施例 167

3-[2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-{[(2-溴苯基)硫基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(400 mg)，以與實施例 44，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(424mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.08-2.29 (1H, m), 2.62-2.87 (2H, m), 3.26-3.80 (3H, m), 3.86-4.26 (4H, m), 6.50-6.89 (1H, m), 6.94-7.16 (3H, m), 7.34-7.52 (3H, m)。

B) (6R,7R)-6-{[(2-氰基苯基)硫基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF 中之(6R,7R)-6-{[(2-溴苯基)硫基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(424 mg)之溶液(7.8mL)添加氰化銅(139mg)，於 150℃在氬氣氛

下攪拌此混合物整夜。經由矽藻土過濾此反應混合物，添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(146 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.06-2.27 (1H, m), 2.68-2.98 (2H, m), 3.23-3.82 (3H, m), 3.86-4.26 (4H, m), 6.67-7.15 (2H, m), 7.17-7.47 (4H, m), 7.51-7.59 (1H, m)。

C)(6R,7R)-6-{[(2-氰基苯基)磺醯基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-{[(2-氰基苯基)硫基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(146mg)，以與實施例 5，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(133mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45-1.67 (9H, m), 2.08-2.37 (1H, m), 3.04-3.28 (2H, m), 3.46-3.67 (2H, m), 3.80-4.49 (5H, m), 6.88-7.11 (2H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.53-7.66 (1H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 7.89-8.08 (1H, m)。

D)3-[2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基苯基)-1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-{[(2-氰基苯基)磺醯基]甲基}-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(133mg)，以與實施例 31，步驟 D 及 E 相同之方式，獲得標題化合物(85.7mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 484.1。

實施例 168

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 38，步驟 E 及實施例 31，步驟 D 及 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 499.3。

實施例 169

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-3-磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 416.0。

實施例 170

6-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)吡啶-2-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 166 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.0。

實施例 171

5-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 166 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.3。

實施例 172

5-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)吡啶-2-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 166 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.0。

實施例 173

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 168 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 500.2。

實施例 174

N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 9 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2。

實施例 175

N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N'-甲氧基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及鄰-甲基羥基胺，以與實施例 9 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.9。

實施例 176

2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在 DMF(4mL)中之(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200 mg)之溶液添加碳酸鉀(110mg)及 2-氯菸鹼酸甲酯(137mg)，於 100℃攪拌此混合物 48 小時。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(120mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 510.4。

B) 2-({[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)吡啶-3-羧酸

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(120 mg)，以與實施例 58，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(60mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.3。

C) 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

使用 2-({[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)

-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)吡啶-3-羧酸(60mg)，以與實施例 58，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(40mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396.1。

實施例 177

N-{2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 66，步驟 A，實施例 1，步驟 G，實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 178

(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 43，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.0。

實施例 179

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.3。

實施例 180

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-4-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.0。

實施例 181

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.3。

實施例 182

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.9。

實施例 183

[1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 1，步驟 G 和 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 424.0。

實施例 184

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2。

實施例 185

5-環丙基-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 3-環丙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯，以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3。

實施例 186

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 185 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 444.2。

實施例 187

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2。

實施例 188

3-第三丁基-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 185 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 426.2。

實施例 189

3-環丙基-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 185 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3。

實施例 190

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 185 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 444.2。

實施例 191

3-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(4-乙氧基-2,4-二側氧基丁基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 CDI(0.991g, 6.11mmol)添加至在 THF(20mL)中之[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸(1.9g, 4.70mmol)之溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。對此反應混合物添加 3-乙氧基-3-側氧基丙酸鉀(0.880g, 5.17mmol)及氯化鎂(0.492g, 5.17 mmol)。於 60℃攪拌此混合物 5 小時。對此反應混合物添加 1N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(1.959g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17-1.25 (3H, m), 1.49 (9H, s), 2.23-2.34 (1H, m), 2.48-2.80 (2H, m), 3.25-3.87 (7H, m), 4.01-4.18 (4H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37-7.45 (2H, m)。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(0.210mL, 1.58mmol)添加至在甲苯(5mL)中之(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(4-乙氧基-2,4-二側氧基丁基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(500mg, 1.05mmol)之溶液中，於 80℃攪拌此混合物 2 小時，在減壓下濃縮之。使殘留物溶解於乙醇(5mL)中，再添加甲基肼(0.062mL, 1.16mmol)。於 80℃攪拌此反應混合物 1.5 小時，在減壓下濃縮之。以矽膠層析純化殘留物而獲得標題化合物(175mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 412.3。

C)3-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 44，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2。

實施例 192

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-[2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將碳酸氫鈉(872mg, 10.38mmol)添加至在 DMSO(3mL)中之羥基胺單鹽酸鹽(721mg, 10.38mmol)之懸浮液中，於80℃攪拌此混合物 15 分鐘。濾除沉澱物，再將在 DMSO(4mL)中之(6R,7R)-6-(氯基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(500mg, 1.30mmol)之溶液添加至濾液中。於 80℃攪拌此反應混合物整夜。對此反應混合物添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(588mg)。此化合物不純化而使用於下一反應。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.2。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在甲苯(4mL)中之(6R,7R)-6-[2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(388mg, 0.93mmol)之溶液添加第三丁醇鉀(208mg, 1.86mmol)及乙酸乙酯(1mL, 0.93mmol)。於 100℃攪拌此反應混合物整夜。對此反應混合物添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(183.4mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.55 (9H, m), 2.48 (3H, s), 2.49-2.79 (3H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 3.59-3.83 (4H, m), 4.00-4.27 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.35-7.44 (2H, m)。

C)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342.1。

實施例 193

3-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 31，步驟 D 及 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.0。

實施例 194

2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-羧酸單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-(2-胺基-2-側硫基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(6mL)中之(6R,7R)-6-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(528mg, 1.31mmol)之溶液添加勞森試劑(Lawesson's reagent)

(794mg, 1.96mmol)，於 70℃攪拌此混合物 2.5 小時。對此反應混合物添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(289.4mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.45 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.59-2.81 (2H, m), 3.15 (1H, ddd, J = 14.0, 12.3, 4.0 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 14.9, 4.7 Hz), 3.59 (1H, td, J = 12.3, 3.0 Hz), 3.93 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.99-4.09 (2H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, brs), 9.48 (1H, brs)。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[4-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將溴丙酮酸乙酯(0.070mL, 0.50mmol)添加至在 EtOH (5mL)中之(6R,7R)-6-(2-胺基-2-側硫基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(140mg, 0.33mmol)之溶液中。於 80℃攪拌此反應混合物 2 小時，於室溫添加三乙胺(0.140mL, 1.00mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.115mL, 0.50mmol)，於室溫攪拌此混合物 5 小時。對此反應混合物添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(173mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.56 (12H, m), 2.63 (1H,

brs), 2.80-3.15 (2H, m), 3.38-3.82 (5H, m), 4.02-4.29 (2H, m), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.99 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 515.0。

C)2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[4-(乙氧基羰基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 44，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.9。

實施例 195

2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 194 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.9。

實施例 196

4-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[5-(乙氧基羰基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將硫醯氯(0.094mL, 1.16mmol)添加至在甲苯(5mL)中之(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(4-乙氧基-2,4-二側氧基丁基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(500mg, 1.05mmol)

之溶液中。於室溫攪拌此反應混合物 45 分鐘，在減壓下濃縮之。對殘留物添加乙醇(5mL)及硫代乙醯胺(87mg, 1.16 mmol)，於 80℃攪拌此混合物 1.5 小時。於室溫對此反應混合物添加三乙胺(0.294mL, 2.11mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.291mL, 1.26mmol)，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘，在減壓下濃縮之。對此反應混合物添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(358mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.52 (9H, m), 2.58 (3H, s), 2.69-2.90 (1H, m), 2.96- 3.15 (2H, m), 3.51-3.80 (5H, m), 3.99-4.32 (4H, m), 7.02- 7.09 (1H, m), 7.23-7.32 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 529.0。

B)4-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[5-(乙氧基羰基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 44，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.2。

實施例 197

2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 194 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0。

實施例 198

(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)乙酸單鹽酸鹽

以與實施例 194 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0。

實施例 199

3-(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-[(4-胺甲醯基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用 2-{[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-羧酸，以與實施例 39，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.56 (9H, m), 2.55-2.81 (2H, m), 2.86-3.09 (1H, m), 3.45-3.85 (4H, m), 4.04-4.20 (3H, m), 5.71 (1H, d, J = 19.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 7.97 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 485.9。

B)(6R,7R)-6-[(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下將三氟乙酸酐(0.080mL, 0.57mmol)添加至在 THF(4mL)中之(6R,7R)-6-[(4-胺甲醯基-1,3-噻唑-2-基)

甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(126mg, 0.26mmol)及吡啶(0.084mL, 1.04mmol)之溶液中。於室溫攪拌此反應混合物整夜，添加三乙胺(0.144 mL, 1.04mmol)與三氟乙酸酐(0.080mL, 0.57mmol)，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。對此反應混合物添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(100mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.54 (9H, m), 2.56-2.85 (2H, m), 2.96-3.16 (1H, m), 3.35-3.51 (1H, m), 3.51-3.84 (4H, m), 4.04-4.27 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37-7.45 (2H, m), 7.84 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 468.1。

C)3-(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-[(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 31，步驟 D 及 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 427.0。

實施例 200

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫將甲基碘(0.214mL, 3.43mmol)添加至在丙酮(5 mL)中之(6R,7R)-6-(2-胺基-2-側硫基乙基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(288mg, 0.69mmol)及碳酸鉀(142mg, 1.03mmol)之懸浮液中。於室溫攪拌此反應混合物4小時，在減壓下濃縮之。對殘留物添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶解在甲苯中(5mL)，添加乙醯肼(61.1mg, 0.82mmol)，於120℃攪拌此混合物整夜並同時使用Dean-Stark分離器。對此反應混合物添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(241mg, 0.545mmol, 79%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.33 (4H, s), 2.55-2.74 (2H, m), 3.22-3.42 (2H, m), 3.64 (1H, td, J = 12.3, 3.0 Hz), 3.75-3.83 (1H, m), 3.94 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.12-4.19 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 1H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.4。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例31，步驟E相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 341.3。

實施例 201

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸單鹽酸鹽

A)(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[4-(甲氧基羰基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在 DMSO(2mL)中之(6S,7R)-6-(疊氮基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)之溶液添加碳酸鉀(276mg)及乙醯乙酸甲酯(0.08 mL)，於 80℃攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(149mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 499.0。

B)1-{[(6S,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[4-(甲氧基羰基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 58，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(149 mg)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 429.1。

C)1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸單鹽酸鹽

使用 1-{[(6S,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)- 1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(149 mg)，以與實施例 58，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(85 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 385.3。

實施例 202

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吲唑-3-羧酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 44，步驟 A，實施例 58，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.1。

實施例 203

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}咪唑啶-2,4-二酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 44，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.2。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(2,4-二側氧基咪唑烷-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF 中之(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(2-乙氧基-2-側氧基乙基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之溶液(1.9mL)添加異氰酸三甲基矽基酯(0.078 mL)及三乙胺(0.156mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。然後，添加異氰酸三甲基矽基酯(0.078mL)及三乙胺(0.164 mL)，於 50℃攪拌此混合物 2 小時，在減壓下濃縮之。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物。以甲醇(1.4mL)稀釋所得之殘留物，添加三乙胺(0.080mL)，於 50℃攪拌此混合物 2 小時。在減壓下濃縮此反應混合物，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(115mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 2.24-2.50 (1H, m), 2.99-4.12 (11H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.59-7.90 (1H, m)。

C)1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}咪唑烷-2,4-二酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(2,4-二側氧基咪唑烷-1-基) 甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.0。

實施例 204

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 31，步驟 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 378.1。

實施例 205

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1。

實施例 206

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.0。

實施例 207

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.9。

實施例 208

1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2(1H)- 酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-側氧基-3-(1H-四唑-5-

基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將疊氮三丁基錫(0.340mL, 1.24mmol)添加至在甲苯(5mL)中之(6R,7R)-6-[(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(198mg, 0.41mmol)之溶液中。於 100℃攪拌此反應混合物整夜。在減壓下濃縮此反應混合物。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(148 mg, 0.284 mmol, 68.6%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55 (9H, s), 2.98 (1H, brs), 3.08-3.35 (2H, m), 3.65 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.89-4.15 (5H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 6.59 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.57 (1H, brs), 8.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 14.40 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 521.3。

B)1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-側氧基-3-(1H-四唑-5-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 31，步驟 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.0。

實施例 209

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲

基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)嗒吡-3(2H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及3-羥基嗒吡-4-甲腈，以與實施例44，步驟A及實施例31，步驟D和E相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.1。

實施例210

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5,6-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒吡-4-甲腈單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例44，步驟A及實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.3。

實施例211

2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5,6-二甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)嗒吡-3(2H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例44，步驟A，實施例31，步驟D及實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 464.2。

實施例 212

3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙烷-1-醇單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例4，步驟B及實施例38，步驟F相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 304.3。

實施例 213

1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙基}-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例4，步驟B，實施例3，步驟A及實施例44相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3。

實施例 214

1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙基}-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例213相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3。

實施例 215

1-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2,2,2-三氟乙醇單鹽酸鹽(非鏡像異構物比率約3:1之混合

物)

A)(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(非鏡像異構物混合物)

在冰冷卻下對在 THF 中之(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)之溶液(2.6mL)添加三甲基(三氟甲基)矽烷(190mg)及氟化四丁銨之溶液(1.0M, 0.534mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。對此反應混合物添加 1M 鹽酸(0.5mL)，再進一步攪拌此混合物 3 小時。添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(91.7mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 3.01-4.41 (8H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

B)1-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2,2,2-三氟乙醇單鹽酸鹽(非鏡像異構物比率約 3:1 混合物)

使用(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.0。

實施例 216

1-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 75 相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.45-2.54 (3H, m), 2.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.62 (2H, q, J = 5.0 Hz), 3.89 (2H, s), 5.23 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.73-7.80 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.07 (1H, s), 8.58-8.82 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 288.2。

實施例 217

(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲腈單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-胺甲醯基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(5.8mL)中之(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸(450mg)及1H-苯并三唑-1-醇銨鹽(211mg)之溶液添加 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(265mg)，攪拌此混合物整夜。對此反應混合物添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純

化殘留物而獲得標題化合物(437mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.49-2.86 (1H, m), 3.46-4.05 (6H, m), 4.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.05-6.38 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

B)(6S,7R)-6-氰基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在THF(5.6mL)中之(6R,7R)-6-胺甲醯基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(437mg)及三乙胺(0.344mL)之溶液添加三氟乙酸酐(0.171mL)，於 0℃攪拌此混合物 2 小時。然後，於室溫攪拌此混合物 1 小時，將蒸餾水添加至此反應混合物中，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(205mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (9H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.18-3.34 (1H, m), 3.52-3.87 (3H, m), 4.03-4.31 (2H, m), 4.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, s)。

C)(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲腈單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-6-氰基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 271.0。

實施例 218

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.0。

實施例 219

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-胺甲醯基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 289.0。

實施例 220

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 41 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.0。

實施例 221

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3。

實施例 222

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 41 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.0。

實施例 223

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-[2-(甲磺醯基)乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 41 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0。

實施例 224

3-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]羰基}胺基)苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 41，步驟 A 及實

施例 44，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.0。

實施例 225

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-(甲磺醯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 226，步驟 A 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.0。

實施例 226

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-N-(甲磺醯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲磺醯基)胺甲醯基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在乙腈(15.1mL)中之(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸(590mg)之溶液添加 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(203mg),甲磺醯胺(158 mg)及 2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(625mg)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。對此反應混合物添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(323mg)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 411.2。

B)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[甲基(甲磺醯基)胺甲醯基]

-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在 DMF(3mL)中之(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲磺醯基)胺甲醯基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(246mg)之溶液添加碳酸鉀(109mg)及甲基碘(0.049mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(174mg)。

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 479.0。

C)(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-N-(甲磺醯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[甲基(甲磺醯基)胺甲醯基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 58，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(133mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例 227

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-{[4-(二氟甲氧基)苯基]磺醯基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 226，步驟 A 及實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.2。

實施例 228

(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}

-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例226，步驟A及實施例38，步驟F相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.9。

實施例229

2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-1,3-噻唑-4-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-胺甲醯基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例194相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.0。

實施例230

(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)，以與實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物(93mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 262.1。

實施例231

6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-羧酸單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[6-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下將氫化鈉(60%在油中, 53mg)添加至在DMF (5mL)中之(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(400mg)之溶液中。於室溫攪拌20分鐘後，添加6-氯吡啶甲酸甲酯(280mg)及碘化鈉(330 mg)，於相同溫度攪拌此混合物1小時。將水添加至此反應混合物再以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(207mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16-1.54 (9H, m), 2.92-4.98 (11H, m), 7.28-7.89 (6H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 497.3。

B) 6-{[(6RS,7SR)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-羧酸

將2M氫氧化鈉水溶液(1.7mL)添加至在乙醇(5mL)中之(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[6-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯中，於室溫攪拌此混合物整夜再於70℃攪拌2小時。將水添加至此反應混合物，再以乙醚洗滌此混合物。以1M鹽酸中和所得之水層，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌所得之萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(69 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 3.07−3.44 (2H, m), 3.73−3.94 (1H, m), 3.97−4.09 (1H, m), 4.25 (1H, ddd, J = 13.1, 5.6, 1.7 Hz), 4.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.62−4.89 (2H,

m), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66–7.78 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.2 Hz), 1H 未偵測到。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 481.0。

C) 6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-羧酸單鹽酸鹽

使用 6-{[(6RS,7SR)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-羧酸(69mg)，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(50mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.1。

實施例 232

6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-甲腈單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-6-[(6-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(400mg)，以與實施例 231，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(237mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.86–5.38 (8H, m), 6.78–7.85 (6H, m)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 364.1。

B)6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-甲腈單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-[(6-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二

氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(60mg)，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(32mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.1。

實施例 233

2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲腈單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(400 mg)，藉由類似於實施例 231，步驟 A 之方法，獲得標題化合物(430 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26−1.50 (9H, m), 2.98−3.47 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 15.6, 4.0 Hz), 3.74−4.09 (1H, m), 4.09−4.53 (3H, m), 4.53−4.85 (1H, m), 4.93−5.62 (1H, m), 6.84−7.11 (1H, m), 7.28−7.65 (3H, m), 7.75−8.10 (1H, m), 8.17−8.76 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 407.2。

B)2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲腈單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(60mg)，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(77mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.1。

實施例 234

2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-6-[(3-胺甲醯基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將33%過氧化氫水溶液(1mL)添加至在DMSO(3mL)中之(6RS,7SR)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)及碳酸鉀(45 mg)之溶液中，於室溫攪拌此混合物2小時。將水添加至此反應混合物，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析及HPLC純化殘留物而獲得標題化合物(57 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 482.2。

B) 2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-[(3-胺甲醯基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(57mg)，以與實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物(39mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.2。

實施例235

3-(6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[6-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷

-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-6-[(6-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(170mg)，以與實施例31，步驟D相同之方式，獲得標題化合物(165mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (9H, s), 3.11 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 3.18−3.33 (1H, m), 3.84 (1H, td, J = 12.5, 4.2 Hz), 4.02−4.20 (1H, m), 4.20−4.37 (1H, m), 4.44 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.72 (1H, td, J = 9.8, 3.4 Hz), 4.87 (1H, dd, J = 14.4, 3.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.59−7.72 (2H, m), 11.68 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 521.1。

B) 3-(6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[6-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(165mg)，以與實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物(111mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例236

3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷

-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(330mg)，以與實施例 31，步驟 D 相同之方式，獲得標題化合物(290mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96-1.49 (9H, m), 3.53-3.95 (4H, m), 3.98-4.36 (2H, m), 4.68-5.00 (1H, m), 5.05-5.62 (1H, m), 7.03-7.23 (1H, m), 7.25-7.42 (1H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.54-7.69 (1H, m), 7.95-8.17 (1H, m), 8.26 (1H, m, J = 3.8 Hz), 12.36 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 521.1。

B) 3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(290mg)，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(241mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例 237

(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺二鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 261.2。

實施例 238

(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺二鹽酸鹽

A)(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(二甲基胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在乙酸乙酯(2mL)中之(6R,7S)-6-胺基-7- (3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200 mg)之溶液添加甲醛(46mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(352mg)，於室溫攪拌此混合物 5 小時。對此反應混合物添加飽和之碳酸氫鈉水溶液，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(124mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3。

B) (6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺二鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(二甲基胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(123mg)，以與實施例 58，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(100mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 289.0。

實施例 239

(6R,7S)-N-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(苯甲基胺基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜

環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 50℃對在 THF(2mL)中之(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)之溶液添加苯甲基溴(0.036mL)，於 50℃攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(80 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.1。

B) (6R,7S)-N-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺單鹽酸鹽

對(6R,7S)-6-(苯甲基胺基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(80mg)添加 4.0M HCl-乙酸乙酯溶液(4mL)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。以乙醚洗滌減壓濃縮得到之殘留物而獲得標題化合物(20mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 351.1。

實施例 240

N-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A，B，C 和 D，實施例 36，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.2。

實施例 241

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0。

實施例 242

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]環丙烷甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.1。

實施例 243

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2,2-二氟乙醯胺

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.2。

實施例 244

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-羥基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 319.1。

實施例 245

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1。

實施例 246

3-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙氧基]苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-[(3-甲氧基羰基)苯氧基]乙酸，藉由類似於實施例 39，步驟 A 及實施例 67，步驟 C 的方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.82-3.50 (8H, m), 3.67-4.05 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.51 (2H, s), 7.20 (1H, dd, J = 7.9, 2.3 Hz), 7.38-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 8.32-8.44 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1。

實施例 247

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-苯基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.1。

實施例 248

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 39，步驟 A 及實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.1。

實施例 249

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-[4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 39，步驟 A 及實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.1。

實施例 250

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺三鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.0。

實施例 251

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.9。

實施例 252

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.0。

實施例 253

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基苯甲醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲基胺基)-1,4-氧雜氮雜環

庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在 THF(4mL)中之(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)之溶液添加甲基碘(0.026mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(30 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1。

B)(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[甲基(苯基羰基)胺基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在 THF(2mL)中之(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲基胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(30mg)之溶液添加三乙胺(0.017mL)、苯甲醯氯(0.014mL)及 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(0.5mg)，於室溫攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(24mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 379.3。

C) N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[甲基(苯基羰基)胺基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(24mg)，以與實施

例 239，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物(7mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.3。

實施例 254

2-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 58，步驟 B，及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.1。

實施例 255

3-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 58，步驟 B，及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.0。

實施例 256

4-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 A，實施例 58，步驟 B，及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化

合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 409.1。

實施例 257

2-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸乙酯單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 437.3。

實施例 258

2-氰基-N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.1。

實施例 259

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-[(甲基磺醯基)胺基] 苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.0。

實施例 260

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例39，步驟A，實施例31，步驟D，及實施例39，步驟B相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 449.0。

實施例261

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-1,3-噁唑-5-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例39相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 356.0。

實施例262

1-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]脲單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟D和E相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 304.0。

實施例263

1-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-3-甲基脲單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 D 及實施例 39，步驟 E 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例 264

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]嗎啉-4-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 158，步驟 A 和 B 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 374.0。

實施例 265

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.1。

實施例 266

N-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A，B，C 和 D，實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之

方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 339.2。

實施例 267

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 268

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]環丙烷磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.0。

實施例 269

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]苯磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401.0。

實施例 270

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]吡啶-3-磺醯胺三鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例32，步驟C及實施例39，步驟B相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 402.1。

實施例271

N-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例36，步驟A，B，C和D，實施例37，步驟A及實施例39，步驟B相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1。

實施例272

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[2-(三甲基矽基)乙氧基]羰基}胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例99，步驟A，實施例36，步驟D，實施例37，步驟A及實施例39，步驟B相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2。

實施例273

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-

N'-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

A)甲基胺基磺酸 2-羥基苯酯

於室溫對在 THF(6mL)中之 2,2-二氧 1,3,2-苯并二噁硫醇(300mg)之溶液添加甲胺(0.871mL, 2 M THF 溶液)，於室溫攪拌此混合物 3 小時。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(86mg)。

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 202.1。

B)(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基胺磺醯基)胺基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在乙腈(3mL)中之(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)之溶液添加甲基胺基磺酸 2-羥基苯酯(86mg)、三乙胺(56mg)及 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(3.3mg)，於 80℃攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，再以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(81mg)。

MS (ESI-): $[M-H]^+$ 452.2。

C) N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N'-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基胺磺醯基)胺基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 239，

步驟 B 相同之方式獲得標題化合物(61mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1。

實施例 274

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N'-乙基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用 2,2-二氧 1,3,2-苯并二噁硫醇，以與實施例 273 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0。

實施例 275

N-環丙基-N'-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用 2,2-二氧 1,3,2-苯并二噁硫醇，以與實施例 273 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0。

實施例 276

1-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]咪唑烷-2,4-二酮單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 203，步驟 B 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.3。

實施例 277

3-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]咪唑烷-2,4-二酮單鹽酸鹽

於室溫對在 THF(3mL)中之(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)之溶液添加三乙胺(0.058mL)及異氰酸基乙酸乙酯(0.047mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。以乙酸乙酯稀釋此反應混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌經稀釋之溶液，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，於室溫對所得之殘留物添加 2.0 M 氯化氫-乙醇溶液(8mL)，於 80℃攪拌此混合物 3 週。減壓濃縮所得之殘留物以乙醚洗滌而獲得標題化合物(89mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.3。

實施例 278

[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

使用 3-氯-4-氟苯甲醛，以與實施例 1 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3。

實施例 279

N-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 A，B 和 C，實施例 6，步驟 C 和 D 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.3。

實施例 280

1-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.3。

實施例281

(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例5相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.3。

實施例282

N-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟A，B和C及實施例8相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3。

實施例283

N-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-

氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 A，B 和 C 及實施例 9 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.3。

實施例 284

[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單富馬酸鹽

藉由 HPLC(CHIRALPAK AD, 50mmID×500mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/乙醇= 950/50)分離(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.96g)而獲得具有較短滯留時間之(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(974mg, >99.9% ee., 回收率 99%)。以與實施例 32，步驟 D 相同之方式由此化合物獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3。

實施例 285

[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 0.5 富馬酸鹽

藉由 HPLC(CHIRALPAK AD, 50mmID×500mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/乙醇= 950/50)分離(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.96g)而獲得具有較短滯留時間之(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(862mg,

>99.9% ee., 回收率 99%)。以與實施例 32，步驟 D 相同之方式由此化合物獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3。

實施例 286

N-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 A，B 和 C 及實施例 6，步驟 C 和 D 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.4。

實施例 287

N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺 0.5 富馬酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 286 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.1。

實施例 288

N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺 0.5 富馬酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 286 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.0。

實施例 289

1-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單富馬酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.0。

實施例 290

1-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲單富馬酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.0。

實施例 291

(6R,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.0。

實施例 292

(6S,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮

雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322.0。

實施例 293

N-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟A，B和C及實施例8相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3。

實施例 294

N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟A，B和C及實施例8相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.0。

實施例 295

N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟A，

B 和 C 及實施例 8 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1。

實施例 296

N-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 A，B 和 C 及實施例 9 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.3。

實施例 297

N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 A，B 和 C 及實施例 9 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0。

實施例 298

N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 A，B 和 C 及實施例 9 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0。

實施例 299

N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N'-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟A，B和C及實施例273，步驟B和C相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.0。

實施例300

N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N'-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟A，B和C及實施例273，步驟B和C相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 352.0。

實施例301

[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例38，步驟F相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3。

實施例302

[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲

醇單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 301 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.3。

實施例 303

1-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

A)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

以與實施例 36，步驟 A 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.2。

B) 1-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 45，步驟 L 和 M 及實施例 38，步驟 F 相同之方式獲得標題化合物。在相當於實施例 45，步驟 M 之步驟所得到之二醇中間體，係一種在 1-位置之立體異構物的混合物。藉由矽膠管柱層析(沖提液：己烷/乙酸乙酯)分離及純化此混合物，並使用具有較短滯留時間之化合物於下一反應，亦即，上述實施例 38，步驟 F。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.3。

實施例 304

1-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

以與實施例303，步驟B相同之方式，但使用相當於步驟M之步驟後經矽膠管柱層析分離及純化所得到之具有較長滯留時間之化合物於下一反應，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.3。

實施例305

(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(吡啶-2-基氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

以與實施例44，步驟A及實施例31，步驟E相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1。

實施例306

2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例44相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例307

1-[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲胺二鹽酸鹽

以與實施例38，步驟F相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259.0。

實施例308

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 38，步驟 F 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301.3。

實施例 309

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丁醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 308 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.2。

實施例 310

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}環丙烷甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 308 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.2。

實施例 311

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2,2-二氟乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 41，步驟 A 及實施例 38，步驟 F 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3。

實施例 312

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2,2-二氟丙醯胺

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 351.2。

實施例 313

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2,2-二氟丁醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.2。

實施例 314

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3,3,3-三氟丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 369.2。

實施例 315

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 105 及 106 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2。

實施例 316

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 99，步驟 A 及實施例 38，步驟 F 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2。

實施例 317

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2。

實施例 318

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-甲氧基丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.4。

實施例 319

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(環丙氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.2。

實施例 320

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(環丙基甲氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.0。

實施例 321

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(二氟甲氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1。

實施例 322

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 399.2。

實施例 323

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 375.1。

實施例 324

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.1。

實施例 325

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359.2。

實施例 326

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡啶-2-基氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

A)(吡啶-2-基氧基)乙酸第三丁酯

於 60℃將在 DMF(20mL)中之吡啶-2-醇(1g)、溴乙酸第三丁酯(2.33mL)及碳酸銫(6.85g)之溶液攪拌整夜。將此

反應混合物倒入水中，再以乙酸乙酯將此混合物分配兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(0.18g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 4.79 (2H, s), 6.82-6.93 (2H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m)。

B) (吡啶-2-基氧基)乙酸單鹽酸鹽

於 0℃ 對在 THF(1.5mL)中之(吡啶-2-基氧基)乙酸第三丁酯之溶液添加 6 mol/L 鹽酸(1.5mL)，將此混合物溫熱至室溫，再攪拌 2 小時。在減壓下蒸發溶劑，使所得之固體自乙酸乙酯及二異丙醚再結晶而獲得標題化合物(0.11g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.82 (2H, s), 6.85-6.94 (1H, m), 7.01 (1H, ddd, J = 7.2, 5.1, 0.9 Hz), 7.68-7.82 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 9.17-10.75 (2H, m)。

C) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡啶-2-基氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(吡啶-2-基氧基)乙酸單鹽酸鹽，藉由類似於實施例 39 之方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54-3.38 (8H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.66 (2H, s), 6.87-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.49-7.65 (2H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.26 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.16 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 9.53-9.70

(1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.3。

實施例 327

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 121 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 428.0。

實施例 328

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(嘧啶-2-基氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(嘧啶-2-基氧基)乙酸，藉由類似於實施例 39 之方法獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-2.70 (1H, m), 2.82-3.40 (6H, m), 3.74-3.88 (1H, m), 3.94-4.08 (3H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.66-6.77 (1H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.49-7.68 (2H, m), 8.48-8.71 (3H, m), 9.13-9.38 (1H, m), 9.61-9.84 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.2。

實施例 329

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫呋喃-2-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.4。

實施例 330

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫呋喃-3-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357.1。

實施例 331

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.3。

實施例 332

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,4-二噁烷-2-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.0。

實施例 333

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基胺基)乙醯胺二鹽酸鹽

使用 N-(第三丁氧基羰基)-N-甲基甘胺酸，以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 330.1。

實施例 334

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(二甲基胺基)乙醯胺二鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344.1。

實施例 335

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡咯烷-1-基)乙醯胺二鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370.1。

實施例 336

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺二鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-{[(氯乙醯基)胺基]甲基}-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

以與實施例 38，步驟 E 相同之方式獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.23-3.80 (7H, m), 3.87-4.20 (5H, m), 6.48-8.06 (4H, m)。

B)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[(4,4-二氟哌啶-1-基) 乙醯基] 胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(3.0mL)中之(130mg), 4,4-二氟哌啶單鹽酸鹽(94mg)及碘化鉀(9.91mg)之溶液添加碳酸鉀(248mg)，於 60℃攪拌此混合物整夜。對此反應混合物添加蒸餾水，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析

(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(133mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 1.91-2.36 (6H, m), 2.50-3.11 (6H, m), 3.18-3.47 (2H, m), 3.47-3.73 (2H, m), 3.80-4.24 (4H, m), 6.84-8.41 (4H, m)。

C) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺二鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.2。

實施例 337

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺二鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386.3

實施例 338

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙醯胺二鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-{[(氯乙醯基)胺基]甲基}-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷單鹽酸鹽，以與實施例 336，步驟 B 和 C 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.1。

實施例 339

N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.1。

實施例 340

N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 N-(苯基羰基)甘胺酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.79-3.90 (10H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.43-7.67 (5H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.17 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.82 (1H, t, J = 5.7 Hz), 9.01-9.20 (1H, m), 9.38-9.53 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.2。

實施例 341

N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 N-(吡啶-2-基羰基)甘胺酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.41-2.65 (2H, m), 2.82-

3.42 (5H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 3.90 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.95-4.07 (1H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.29-7.39 (1H, m), 7.51-7.69 (3H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 8.64-8.72 (1H, m), 8.87-8.96 (1H, m), 9.04-9.25 (1H, m), 9.41-9.67 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.2。

實施例 342

N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 N-甲基-N-(吡啶-2-基羰基)甘胺酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.47-2.87 (2H, m), 2.89-3.06 (5H, m), 3.07-3.47 (4H, m), 3.72-3.90 (1H, m), 3.96-4.09 (2H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 7.24-7.76 (5H, m), 7.90-8.01 (1H, m), 8.11-8.33 (1H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 9.12-9.34 (1H, m), 9.48-9.71 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435.2。

實施例 343

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(苯基磺醯基)胺基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧

雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及N-(苯基磺醯基)甘胺酸，藉由類似於實施例39之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.76-2.98 (1H, m), 3.05-3.41 (8H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.48-7.69 (5H, m), 7.76-7.85 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.17 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.95-9.23 (1H, m), 9.37-9.60 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456.1。

實施例344

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡啶-2-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(吡啶-2-基)乙酸，藉由類似於實施例39之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.55-4.13 (11H, m), 4.45 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.28-7.38 (1H, m), 7.49-7.66 (2H, m), 7.75-7.87 (2H, m), 8.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.65-8.82 (2H, m), 9.18-9.36 (1H, m), 9.61-9.80 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 378.4。

實施例345

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(吡啶-2-基)丙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧

雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(吡啶-2-基)丙酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.62-2.74 (2H, m), 2.77-2.96 (2H, m), 3.03-3.37 (7H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.25-7.36 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.80-7.94 (2H, m), 8.30-8.39 (1H, m), 8.42-8.52 (1H, m), 8.72-8.81 (1H, m), 9.24-9.44 (1H, m), 9.67-9.89 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 392.2。

實施例 346

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81-3.44 (6H, m), 3.76-3.89 (1H, m), 3.94-4.32 (2H, m), 4.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.50 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.5 Hz), 6.33-6.40 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 9.0, 6.7, 2.1 Hz), 7.49-7.67 (3H, m), 8.38-8.50 (1H, m), 9.08-9.27 (1H, m), 9.42-9.60 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.1。

實施例 347

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

甲基}-2-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙醯胺單鹽酸鹽以與實施例 121 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 428.0。

實施例 348

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(3-氟吡啶-2-基)氧基]乙醯胺

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及[(3-氟吡啶-2-基)氧基]乙酸，藉由類似於實施例 39 之方法，接著進行中和，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.01-2.11 (1H, m), 2.78-2.94 (2H, m), 3.07-3.31 (4H, m), 3.58-3.71 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.82-4.91 (1H, m), 5.00-5.09 (1H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.28-7.43 (2H, m), 7.96 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.58-8.69 (1H, m), 1H 未偵測到。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.2。

實施例 349

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]乙醯胺

使用[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]乙酸鈉，以與實施例 58，步驟 A 和 B 相同之方式合成之，類似於實施例 311 之操作，然後進行中和而獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 419.0。

實施例 350

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-2-(吡啶-2-基氧基)丙醯胺

進行類似於實施例 121 之操作，然後進行中和而獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 422.2。

實施例 351

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(3-甲基異噁唑-5-基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.0。

實施例 352

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺三鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0。

實施例 353

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 139 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.1。

實施例 354

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 476.9。

實施例 355

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-乙氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 491.0。

實施例 356

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.1。

實施例 357

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.1。

實施例 358

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-氟-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.1。

實施例 359

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.9。

實施例 360

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 353 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.2。

實施例 361

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合

物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (3H, s), 2.62-2.80 (1H, m), 2.99-3.90 (7H, m), 3.97-4.11 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.78 (5H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.66-8.77 (1H, m), 9.04-9.76 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 445.2。

實施例 362

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲磺醯基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-(甲磺醯基)苯甲酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.58-2.77 (1H, m), 2.95-3.30 (5H, m), 3.38 (3H, s), 3.47-3.59 (1H, m), 3.77-3.92 (1H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49-7.84 (5H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.74-8.84 (1H, m), 8.90-9.20 (1H, m), 9.31-9.64 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.2。

實施例 363

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-側氧基吡咯烷-1-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

A)2-[(4-氯丁醯基)胺基]苯甲酸乙酯

於 0℃ 對在吡啶(50mL)中之 2-胺基苯甲酸乙酯(5g)之溶液添加 2-胺基苯甲酸乙酯(5g)，將此混合物溫熱至室溫再

攪拌整夜。將此反應混合物倒入水中，再以乙酸乙酯將此混合物分配兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(8.03g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.16-2.29 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09 (1H, ddd, J = 8.1, 7.2, 1.3 Hz), 7.48-7.59 (1H, m), 7.99-8.10 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J = 8.5, 0.9 Hz), 11.18 (1H, brs)。

B)2-(2-側氧基吡咯烷-1-基)苯甲酸乙酯

於 0℃ 對在 THF(120mL)中之 2-[(4-氯丁醯基)胺基]苯甲酸乙酯(8.03g)之溶液添加 60%氫化鈉(2.14g)，將此混合物溫熱至室溫再攪拌整夜。將此反應混合物倒入水中，再以乙酸乙酯將此混合物分配兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(4.3g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.16-2.29 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 4.33 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz)。

C) 2-(2-側氧基吡咯烷-1-基)苯甲酸

於室溫對在甲醇(30mL)中之 2-(2-側氧基吡咯烷-1-基)

苯甲酸乙酯(4.3g)之溶液添加 8N 氫氧化鈉水溶液(6.9mL)，將此混合物加熱至 50℃，再攪拌整夜。使此反應混合物冷卻至室溫，再以 6N 鹽酸水溶液(3mL)中和之，在減壓下蒸發溶劑。使所得之結晶自乙醇再結晶而獲得標題化合物(2.58g)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.02-2.16 (2H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, td, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 12.79 (1H, brs)。

D) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-側氧基吡咯烷-1-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-(2-側氧基吡咯烷-1-基)苯甲酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.01-2.15 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.95-3.61 (7H, m), 3.72-3.93 (3H, m), 3.97-4.08 (1H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 7.28-7.69 (6H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 9.11 (1H, brs), 9.59 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 446.2。

實施例 364

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(甲磺醯基)胺基]苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧

雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-[(甲磺醯基)胺基]苯甲酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67-2.82 (1H, m), 2.98-3.28 (8H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.10-7.21 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.50-7.67 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.94-9.05 (1H, m), 3H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456.2。

實施例 365

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及吡啶-2-羧酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75-2.93 (1H, m), 2.97-3.47 (6H, m), 3.73-3.89 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.53-7.69 (3H, m), 7.95-8.06 (2H, m), 8.64 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.11 (1H, t, J = 6.2 Hz), 9.30 (1H, brs), 9.84 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.3。

實施例 366

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧

雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及吡啶-3-羧酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.69-2.89 (1H, m), 3.04-3.51 (6H, m), 3.74-3.90 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33-7.42 (1H, m), 7.50-7.79 (3H, m), 8.31-8.48 (1H, m), 8.76-8.86 (1H, m), 8.99-9.28 (3H, m), 9.49-9.70 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 364.3。

實施例 367

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-甲氧基吡啶-3-羧酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.66-2.83 (1H, m), 3.05-4.33 (9H, m), 4.43 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.46 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.49-7.63 (1H, m), 7.67-7.76 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.97-9.26 (1H, m), 9.34-9.70 (1H, m), 9.79 (1H, t, J = 6.1 Hz), 12.48-12.62 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2。

實施例 368

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-[(甲磺醯基)胺基]吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-6-({[(3-胺基吡啶-2-基)羰基]胺基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及3-胺基吡啶-2-羧酸，藉由類似於實施例39，步驟A之方法，獲得標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.28-2.48 (1H, m), 3.12-3.95 (7H, m), 4.04-4.17 (2H, m), 5.86 (1H, brs), 6.88-6.99 (1H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.71-7.89 (1H, m), 8.05-8.57 (1H, m)。

B)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[({3-[(甲磺醯基)胺基]吡啶-2-基}羰基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於0℃對在DMF(3mL)中之(6R,7R)-6-({[(3-胺基吡啶-2-基)羰基]胺基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(110mg)之溶液添加60%氫化鈉，攪拌此混合物30分鐘。添加甲磺醯氯(53 μL)，將此混合物溫熱至室溫再攪拌整夜。將此反應混合物倒入水中，再以乙酸乙酯將此混合物分配兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(4.44mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.31-2.48 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.12-4.20 (9H, m), 7.07-7.24 (2H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J = 8.7, 1.1 Hz), 8.13-8.93

(2H, m), 11.59-11.76 (1H, m)。

C) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-[(甲磺醯基)胺基]吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[({3-[(甲磺醯基)胺基]吡啶-2-基}羰基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75-2.89 (1H, m), 2.96-3.33 (8H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.74-3.91 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.29-7.39 (1H, m), 7.49-7.67 (3H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 1.1 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 4.3, 1.3 Hz), 8.90-9.09 (1H, m), 9.25-9.47 (2H, m), 11.68 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 457.3。

實施例 369

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-2-(吡咯烷-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

A) (6R,7R)-6-({[溴(二氟)乙醯基]胺基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

以與實施例 38，步驟 E 相同之方式獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.29-2.42 (1H, m), 3.06-3.63 (5H, m), 3.98-4.20 (4H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.33-7.43 (1H, m), 8.50 (1H, brs)。

B)N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-2-(吡咯烷-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

對在 THF(3.4mL)中之(6R,7R)-6-({[溴(二氟)乙醯基]胺基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(176mg)、吡咯烷(0.085mL)及碘化鉀(11.3mg)之溶液添加碳酸鉀(282mg)，於 60℃攪拌此混合物整夜。對此反應混合物添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物。對所得之殘留物施加類似於實施例 38，步驟 E 之操作而獲得標題化合物(11.7mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.4。

實施例 370

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.3。

實施例 371

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,1-二氟甲磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 370 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.0。

實施例 372

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[(3-氯丙基)胺甲醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用異氰酸 3-氯丙酯，以與實施例 38，步驟 E 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.1。

B)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 DMF(22mL)中之(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[(3-氯丙基)胺甲醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之溶液添加氫化鈉(48.8mg, 60%油中)，於 0℃攪拌此混合物 2 小時。對此反應混合物添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(563mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.91 (11H, m), 2.24-2.49 (1H, m), 2.66-3.90 (11H, m), 3.99-4.17 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.55 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 9.8, 1.9 Hz), 7.31-7.41 (1H, m)。

C) 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342.2。

實施例 373

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 185 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.3。

實施例 374

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 373 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.3。

實施例 375

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡咯烷-2-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 4-氯丁醯氯，藉由類似於實施例 363，步驟 A 和 B 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62-1.89 (2H, m), 1.98-

2.30 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 14.0, 4.9 Hz), 2.80-3.04 (2H, m), 3.06-3.40 (4H, m), 3.71-4.12 (4H, m), 4.42 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 9.19-9.48 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.2。

實施例 376

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}哌啶-2-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 5-氯戊醯氯，藉由類似於實施例 363，步驟 A 和 B 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.68 (4H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J = 13.8, 5.1 Hz), 2.78-3.33 (7H, m), 3.61 (1H, dd, J = 13.6, 9.4 Hz), 3.73-3.88 (1H, m), 3.98-4.11 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz), 9.18-9.63 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 341.1。

實施例 377

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 43 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.3。

實施例 378

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-[(3-胺甲硫醯基(carbamothioyl)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將二硫代磷酸二乙酯(0.189mL, 1.13mmol)添加至在 4 N HCl-乙酸乙酯中之(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(348mg, 0.75mmol)之溶液(5mL, 20.00mmol)中。於室溫攪拌此反應混合物整夜。在減壓下濃縮此反應混合物。以飽和之碳酸氫鈉水溶液(10mL)稀釋殘留物再添加乙酸乙酯(10mL)及二碳酸二第三丁酯(0.210mL, 0.90mmol)。於室溫攪拌此反應混合物 4 小時。對此反應混合物添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(225mg, 0.454mmol, 60.2%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, brs), 2.82 (1H, brs), 3.05-3.23 (2H, m), 3.57-3.82 (2H, m), 3.87-4.13 (5H, m), 6.44 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.07-7.28 (2H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.90 (1H, brs), 8.35 (1H, brs), 9.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 11.39 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.1。

B) 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-[(3-胺甲硫醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例200相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.1。

實施例379

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-[(3-胺甲硫醯基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例200相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.1。

實施例380

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮

以與實施例208相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1。

實施例381

2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}嗒吡-3(2H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 44，步驟 A 及實施例 31，步驟 E 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2。

實施例 382

2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)嗒呯-3(2H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 209 相同之方式獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 422.3。

實施例 383

3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-({[(2-胺基苯基)羰基]胺基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-胺基苯甲酸，藉由類似於實施例 39，步驟 A 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 3.03-3.23 (2H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 3.96-4.18 (4H, m), 5.51-5.64 (1H, m), 6.59-6.70 (1H, m), 7.10-7.29 (3H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 7.78-7.92 (1H, m), 2H 未檢出。

B)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃對在 THF(5mL)中之(6R,7R)-6-({[(2-胺基苯基)羰基]胺基}甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(191.1mg)及三乙胺(167μL)之溶液添加碳酸雙(三氯甲基)酯(142mg)，於 50℃攪拌此混合物 3 小時。使此反應混合物冷卻至室溫，倒入水中，再以乙酸乙酯將此混合物分配兩次。合併有機層，以鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(193.8mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.52 (9H, m), 2.92-3.09 (1H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.62-4.12 (6H, m), 4.23-4.39 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.95-7.13 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.50-7.62 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21-8.41 (1H, m)。

C)3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.90-3.04 (1H, m), 3.06-3.30 (4H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.77-3.89 (1H, m), 3.94-4.07 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz), 7.50-7.59 (2H, m), 7.61-7.69

(1H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 8.50-9.26 (2H, m), 11.44 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.3。

實施例 384

3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 99，步驟 A 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.93-3.35 (5H, m), 3.45 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J = 13.6, 5.3 Hz), 3.78-3.91 (1H, m), 3.95-4.12 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.38-7.58 (3H, m), 7.78 (1H, ddd, J = 8.5, 7.2, 1.7 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.67-9.30 (2H, m)

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 418.3。

實施例 385

3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 3-胺基吡啶-2-羧酸，藉由類似於實施例 383 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.91-3.40 (5H, m), 3.49 (1H, dd, J = 13.2, 4.9 Hz), 3.78-3.91 (1H, m), 3.95-4.09 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz),

7.49-7.70 (4H, m), 8.42-8.51 (1H, m), 8.76-8.98 (1H, m), 9.35-9.54 (1H, m), 11.58 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.2。

實施例 386

3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 3-胺基吡咔-2-羧酸，藉由類似於實施例 383 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85-3.29 (4H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 3.97-4.09 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.52-7.62 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.70-8.89 (1H, m), 9.11-9.41 (1H, m), 12.17-12.33 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.3。

實施例 387

3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

使用藉由類似於實施例 383，步驟 A 和 B 之方法所合成之(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2,4-二側氧基-1,4-二氫嘧啶-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，及藉由類似於實施例 99，步驟 A 之方法之 N-甲基化，得到(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(1-甲基-2,4-二側氧基-1,4-二氫嘧啶-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸

第三丁酯。使用此化合物，以與實施例 386 相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.89-3.06 (1H, m), 3.09-3.44 (5H, m), 3.46-3.57 (4H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 3.97-4.16 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48-7.62 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.69-8.92 (1H, m), 9.08-9.39 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.4。

實施例 388

2-{[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-苯并咪唑單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-{2-[(2-胺基苯基)胺基]-2-側氧基乙基}-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用以類似於實施例 66 之方法所合成之[(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸，以與實施例 39，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 478.3。

B)(6R,7R)-6-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 100℃將在乙酸(1.1mL)中之(6R,7R)-6-{2-[(2-胺基苯基)胺基]-2-側氧基乙基}-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(155mg)之溶液攪拌 2 小時。以飽和之碳酸氫鈉水溶液中和此反應混合物，以乙酸乙酯萃

取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(128mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (9H, s), 2.36-2.52 (1H, m), 2.77-2.90 (2H, m), 3.16-3.40 (2H, m), 3.59-3.76 (1H, m), 3.94-4.21 (4H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15-7.24 (3H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.44-7.72 (2H, m), 11.66 (1H, brs)。

C)2-{[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-苯并咪唑單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例38，步驟F相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 360.1。

實施例 389

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-胺二鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(吡啶-2-基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(1.3mL)及甲醇(0.1mL)中之(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)及吡啶-2-胺(79mg)之溶液添加硼烷-2-甲基吡啶錯合物(90mg)，於室溫攪拌此混合物 3 小時。在減壓下濃縮此反應混合物，在 1M 鹽酸水溶液中攪拌殘留物，再以飽和之碳酸氫鈉水溶液中和之，以乙酸乙酯萃取此混合物。

以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(112mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.1。

B)N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-胺二鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(吡啶-2-基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 336.1。

實施例 390

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}嘧啶-2-胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(嘧啶-2-基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫將在乙醇(3mL)中之(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(120.7mg)、2-氯嘧啶(40.5mg)及碳酸鉀(46.5mg)之溶液攪拌整夜，在減壓下蒸發溶劑。在乙酸乙酯與水之間分配殘留物，以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(97.8 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.55 (9H, m), 2.31-2.50 (1H, m), 3.06-4.21 (9H, m), 5.15-6.56 (2H, m), 7.08-7.43

(3H, m), 8.11-8.27 (2H, m)。

B)N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}嘧啶-2-胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(嘧啶-2-基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78-2.94 (1H, m), 3.04-3.36 (5H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.75 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55-7.67 (2H, m), 7.96-8.15 (1H, m), 8.38 (2H, d, J = 5.3 Hz), 9.19-9.39 (1H, m), 9.74-9.88 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.1。

實施例 391

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-苯并噁唑-2-胺二鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-[(1,3-苯并噁唑-2-基胺基)甲基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(1.4mL)中之(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)及 2-氯苯并噁唑(0.0573mL)之溶液添加乙基二異丙胺(0.183mL)，於 60℃攪拌此混合物 4 小時。對此反應混合物添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發

溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(175mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.38-2.53 (1H, m), 3.09-3.71 (5H, m), 3.97-4.26 (4H, m), 6.79-7.43 (8H, m)。

B) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-苯并噁唑-2-胺二鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-[(1,3-苯并噁唑-2-基胺基)甲基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.3。

實施例 392

3-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-1,3-苯并噁唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

A) 2-氫硫基-1,3-苯并噁唑-4-甲腈

使在吡啶(7.4mL)中之 2-胺基-3-羥基苯甲腈(298mg)及乙基黃原酸鉀(427mg)之溶液回流加熱 3 小時。對此反應混合物添加蒸餾水，以 1M 鹽酸酸化此混合物，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(178 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.56 (3H, m), 8.87 (1H, d, J = 4.2 Hz)。

B) 2-氯-1,3-苯并噁唑-4-甲腈

於 80℃攪拌 2-氫硫基-1,3-苯并噁唑-4-甲腈(178mg)、亞硫醯氯(427mg)及 DMF(0.0468mL)之混合物。在減壓下濃縮此反應混合物，添加乙酸乙酯及 THF，以飽和之碳酸氫鈉水溶液中和此混合物。以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以二異丙醚洗滌殘留物而獲得標題化合物(178mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.54 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

C)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(4-氰基-1,3-苯并噁唑-2-基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-氯-1,3-苯并噁唑-4-甲腈，以與實施例 391，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (9H, s), 2.43-2.55 (1H, m), 3.08-3.23 (1H, m), 3.32-3.48 (2H, m), 3.48-3.67 (2H, m), 4.02-4.22 (5H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.28-7.46 (4H, m), 7.45-7.55 (1H, m)。

D)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-苯并噁唑-2 基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(4-氰基-1,3-苯并噁唑-2-基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁

酯，以與實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50-1.65 (9H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 3.12-3.65 (5H, m), 4.05-4.23 (4H, m), 6.99-7.19 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.99 (1H, brs)。

E)3-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-1,3-苯并噁唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-1,3-苯并噁唑-2 基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 460.3。

實施例 393

3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-(乙醯基胺基)苯甲酸，藉由類似於實施例 39 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.45-2.55 (3H, m), 3.05-3.47 (5H, m), 3.65 (1H, dd, J = 14.5, 5.5 Hz), 3.81-3.94 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J = 14.4, 9.1 Hz), 4.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.28-7.36 (1H, m), 7.46-7.59 (3H, m),

7.62-7.71 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.17-9.36 (1H, m), 9.46-9.64 (1H, m), 2H 未偵測到。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 402.1。

實施例 394

N-{2-[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 66，步驟 A，實施例 1，步驟 G，實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2。

實施例 395

(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 372.2。

B) (6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸，以與實施例 311 相同之方

式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.0。

實施例 396

(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A 和 B 及實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.3。

實施例 397

N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A，B，C 和 D，實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 287.2。

實施例 398

N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A，B，C 和 D，實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 323.3。

實施例 399

N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A，B，C 和 D，實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.0。

實施例 400

N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N'-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 36，步驟 A，B，C 和 D 及實施例 273 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.9。

實施例 401

[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

A)(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)

藉由 HPLC (LC-8A, 50 mmID×300 mmL, Shimazu 出品，移動相：蒸餾水/乙腈)及 SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司

出品，移動相：二氧化碳/甲醇= 850/150)將使用 4-氯-3-甲基苯甲醛，以與實施例 13，步驟 A 至 H 相同之方式所得到之外消旋物(6.0g)加以分離而獲得具有較短滯留時間之標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.17-2.21 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.09-3.27 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 4.29-4.32 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, d, J = 8 Hz)。

B) [(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 13，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.0。

實施例 402

[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

A)(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)

使用 4-氯-3-甲基苯甲醛，以與實施例 401，步驟 A 相同之方式，得到具有較長滯留時間之標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 2.17-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.09-3.27 (2H, m), 3.43-3.48 (1H, m),

3.53-3.61 (2H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 4.29-4.32 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, d, J = 8 Hz)。

B) [(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 13，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.0。

實施例 403

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用實施例 401 所得到之(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 38，步驟 B 至 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.4。

實施例 404

1-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用實施例 401 所得到之(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)(500 mg)，以與實施例 31，步驟 B 至 E 相同之

方式，獲得標題化合物(166 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 417.2。

實施例 405

[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

A)(6R*,7S*)-7-(3-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)

藉由 HPLC (LC-8A, 50 mmID×300 mmL, Shimazu 出品，移動相：蒸餾水/乙腈)及 SFC (管柱: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：二氧化碳/甲醇= 850/150)將使用 3-氯-4-甲基苯甲醛，以與實施例 13，步驟 A 至 H 相同之方式所得到之外消旋物加以分離而獲得具有較短滯留時間之標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.17 (1H, s), 2.35 (3H, s), 3.08-3.16 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.41- 3.46 (1H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 4.14- 4.17 (1H, m), 4.28-4.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.12-7.14 (1H, t), 7.17-7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, s), 1H 未檢出。

B) [(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 13，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.3。

實施例 406

[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

A)(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)

使用 3-氯-4-甲基苯甲醛，以與實施例 405，步驟 A 相同之方式，得到具有較長滯留時間之標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (9H, s), 2.10 (1H, s), 2.28 (3H, s), 3.01-3.09 (1H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.97-4.08 (2H, m), 4.10-4.11 (1H, m), 4.21-4.23 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05-7.09 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.10-7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, s), 1H 未檢出。

B) [(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 13，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256.0。

實施例 407

N-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用實施例 405 所得到之[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯

基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)，以與實施例 38，步驟 B 至 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327.4。

實施例 408

1-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用實施例 405 所得到之[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)(500 mg)，以與實施例 31，步驟 B 至 E 相同之方式，獲得標題化合物(20 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 417.2。

實施例 409

N-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用實施例 405 所得到之[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間短)，以與實施例 5，步驟 A，實施例 6，步驟 A 和 B 及實施例 8 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2。

實施例 410

[(6RS,7SR)-7-(1-苯并噻吩-2-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-7-(1-苯并噻吩-2-基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜

氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用 1-苯并噻吩-2-甲醛，以與實施例 13，步驟 A 至 H 相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.35-2.49 (1H, m), 3.09-3.77 (5H, m), 3.99-4.26 (3H, m), 4.75 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.28-7.38 (2H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 1H 未檢出。

B) [(6RS,7SR)-7-(1-苯并噻吩-2-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(1-苯并噻吩-2-基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 13，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 264.2。

實施例 411

(5RS,6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-羧酸乙酯單鹽酸鹽

A) (5RS,6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯

對在 THF 中之於實施例 14，步驟 C 所得到之 6-(3,4-二氯苯基)-2,3-二氫-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5(7H)-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯(200mg)之溶液(2.0mL)添加硼氫化鈉(36 mg)及水(2 滴)，於室溫攪拌此混合物 3 天。對此反應溶液添加水及 0.1N 鹽酸，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌乙酸乙酯層，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減

壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘留物而獲得標題化合物(124mg)其為所得非鏡像異構物之高極性化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (1.68H, t, J = 7.2 Hz), 1.15 (1.32H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3.96H, s), 1.50 (5.04H, s), 3.40-3.48 (2H, m), 3.60-3.88 (5H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.59 (0.44H, d, J = 9.0 Hz), 4.87 (0.56H, d, J = 9.0 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m)。

B) (5RS,6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-羧酸乙酯單鹽酸鹽

使用(5RS,6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯，以與實施例 1，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物(55mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例 412

(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-羧酸乙酯單鹽酸鹽

使用實施例 14，步驟 D 所得到之(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,5-二羧酸 4-第三丁酯 5-乙酯，以與實施例 10，步驟 H 相同之方式，獲得標題化合物(54mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2。

實施例 413

(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧

雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.1。

實施例 414

[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

藉由類似於實施例 47 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.36 (1H, dd, J = 16.4, 9.6 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.4, 7.7 Hz), 3.00-3.20 (3H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 3.94-4.07 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 9.00-9.27 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1。

實施例 415

2-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇單鹽酸鹽

使用(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷，藉由類似於實施例 363，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23-2.40 (1H, m), 2.68-

2.82 (1H, m), 3.00-3.22 (3H, m), 3.23-3.50 (7H, m), 3.61 (1H, dd, J = 14.0, 8.3 Hz), 3.93-4.08 (1H, m), 4.84-5.30 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.66-9.18 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.1。

實施例 416

2-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇單鹽酸鹽

使用(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷，藉由類似於實施例 363，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23-2.37 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J = 16.1, 7.8 Hz), 3.02-3.21 (4H, m), 3.24-3.37 (5H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.72-8.95 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.1。

實施例 417

3-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}丙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

A)(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(丙-2-烯-1-基氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 0℃對在 DMF(7mL)中之(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.01g)之溶液添加氫化鈉(129mg)。攪拌 10 分鐘後，添加烯丙基溴(0.272mL)，再於室溫攪拌此混合物 10 分鐘。在冰冷卻下，以水淬熄反應，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化殘留物而獲得標題化合物(917mg)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36-1.51 (9H, m), 2.02-2.23 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 15.4, 6.8 Hz), 3.24-3.64 (5H, m), 3.66-3.98 (5H, m), 5.07-5.22 (2H, m), 5.67-5.85 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

B)(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(2,3-二羥基丙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在乙腈(3mL)/丙酮(3mL)/水(3mL)中之(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(丙-2-烯-1-基氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(760mg)與 N-氧化 4-甲基嗎啉(428mg)之混合溶液添加氧化鋨(VIII)固定化觸媒 I(和光純藥工業股份有限公司, cat.153-02581)(150mg)，在氮氣吹掃下於室溫攪拌此混合物整夜。經由矽藻土濾除觸媒，再濃縮濾液。添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 100%))純化殘留物而

獲得標題化合物(單一非鏡像異構物)(444mg)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.51 (9H, m), 1.67-1.89 (1H, m), 2.01-2.35 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J = 15.7, 8.1 Hz), 2.73 (1H, brs), 3.20-3.97 (11H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.43 (1H, d), 7.47 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

C)3-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}丙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

使用(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(2,3-二羥基丙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(440 mg)，藉由類似於實施例 45，步驟 N 之方法，獲得標題化合物(270 mg)無色非晶形粉末。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (1H, dd, J = 16.2, 9.4 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 16.2, 7.9 Hz), 3.12 (2H, brs), 3.22-3.56 (9H, m), 3.65 (1H, dd, J = 14.0, 6.8 Hz), 4.06 (1H, d, J = 15.5 Hz), 4.34 (2H, brs), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 9.20 (2H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 350.1。

實施例 418

2-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-溴乙醯胺，藉由類似於實施例 363，步驟 B 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.30-2.43 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 16.1, 7.4 Hz), 3.04-3.33 (4H, m), 3.43-3.90 (5H, m), 3.97-4.12 (1H, m), 6.99 (1H, brs), 7.28 (1H, brs), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 8.68-9.11 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1。

實施例 419

(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 5，步驟 A，B，C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.2。

實施例 420

2-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1。

實施例 421

1-[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲胺單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮

雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 275.2。

實施例 422

N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.2。

實施例 423

N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單富馬酸鹽

藉由 SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋物。使用具有較短滯留時間之化合物，以與實施例 21，步驟 A 和 B 及實施例 32，步驟 C 和 D 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0。

實施例 424

N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單富馬酸鹽

藉由 SFC (管柱: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品,移動相: 二氧化碳/2-丙醇 = 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋物。使用具有較長滯留時間之化合物，以與實施例 21，步驟 A 和 B 及實施例 32，步驟 C 和 D 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0。

實施例 425

N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(7S)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 3-氰基苯甲酸，藉由類似於實施例 39，步驟 A，實施例 31，步驟 D 及實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34-2.48 (1H, m), 2.66-2.85 (1H, m), 3.03-3.24 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.56-3.75 (2H, m), 3.94-4.09 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.55-7.72 (3H, m), 7.85-7.97 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.55 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.78-9.14 (2H, m), 13.04-13.20 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 463.0。

實施例 426

1-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例3，步驟D和E相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.2。

實施例427

1-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲單鹽酸鹽

藉由SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES公司出品,移動相:二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋物。使用具有較短滯留時間之化合物，以與實施例21，步驟A和B及實施例3，步驟D和E相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例428

1-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲單鹽酸鹽

藉由SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES公司出品,移動相:二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋

物。使用具有較長滯留時間之化合物，以與實施例 21，步驟 A 和 B 及實施例 3，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例 429

1-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-乙基脲單鹽酸鹽

使用(7RS)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.3。

實施例 430

1,1-二氧化 N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}硫嗎啉-4-甲醯胺單鹽酸鹽

A)1,1-二氧硫嗎啉-4-羧酸 4-硝基苯酯

使用 1,1-二氧化硫嗎啉，藉由類似於實施例 158，步驟 A 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.11-3.22 (4H, m), 4.07-4.26 (4H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 8.25-8.33 (2H, m)。

B)(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-({[(1,1-二氧硫嗎啉-4-基)羰基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(7S)-7-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 1,1-二氧硫嗎啉-4-羧酸 4-硝基苯酯，藉由類似於實施例 158，步驟 B 之方法，獲得標

題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 2.06-2.19 (1H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.88 (2H, s), 2.96 (2H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.25-3.66 (6H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.24-8.34 (1H, m)。

C) 1,1-二氧 N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}硫嗎啉-4-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-7-({[(1,1-二氧硫嗎啉-4-基)羰基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 39，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (1H, dd, J = 16.1, 8.5 Hz), 2.94-3.42 (9H, m), 3.45-3.61 (3H, m), 3.75-4.09 (3H, m), 5.81 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.24-7.35 (1H, m), 7.47-7.68 (3H, m), 8.27-8.35 (1H, m), 8.83-9.23 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.2。

實施例 431

N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

藉由 SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品,移動相:二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋

物。使用具有較短滯留時間之化合物，以與實施例 21 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 432

N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

藉由 SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品,移動相:二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋物。使用具有較長滯留時間之化合物，以與實施例 21 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 433

N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺

藉由 SFC(管柱：CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品,移動相:二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋物。使用具有較短滯留時間之化合物，以與實施例 21，步驟 A 和 B，實施例 22，步驟 A 及實施例 36，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.9。

實施例 434

N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺

藉由 SFC(管柱: CHIRALPAK AD-H, 30 mmID×250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品,移動相: 二氧化碳/2-丙醇= 65/35)分離(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯的外消旋物。使用具有較長滯留時間之化合物，以與實施例 21，步驟 A 和 B，實施例 22，步驟 A 及實施例 36，步驟 F 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.1。

實施例 435

N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N'-甲基胺基磺醯胺單鹽酸鹽

由(7R)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 175 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0。

實施例 436

N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N'-甲基胺基磺醯胺

由(7S)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 175 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0。

實施例 437

N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基胺基磺醯胺

由(7S)-7-(羥基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 22 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368.0。

實施例 438

3-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}咪唑烷-2,4-二酮單鹽酸鹽

由(7R)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 277 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.3。

實施例 439

3-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}咪唑烷-2,4-二酮單鹽酸鹽

由(7S)-7-(胺基甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 277 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.1。

實施例 440

[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲

醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

藉由 HPLC(CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/乙醇= 800/200)分離以類似於實施例 1，步驟 A 至 H 之方法所合成之(6RS,7RS)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(5.28g)。使用具有較短滯留時間之(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.46g, >99.9% ee., 回收率 93%)，以與實施例 1，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.2。

實施例 441

[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用實施例 440 所得到之具有較長滯留時間之(6S*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 1，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260.2。

實施例 442

(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，

步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.3。

實施例 443

2-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1。

實施例 444

N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(胺基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 316.9。

實施例 445

1-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}脲單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(胺基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318.1。

實施例 446

N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}胺基磺醯胺單鹽酸鹽

使用(2RS)-2-(胺基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 22，步驟 A，B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.9。

實施例 447

[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

A)(2RS,3SR)-2-(3,4-二氯苯基)-3,4-二羥基丁腈

以實施例 45，步驟 A 之副產物得到(2RS,3SR)-2-(3,4-二氯苯基)-3,4-二羥基丁腈(54g)。

B) (2RS)-(3,4-二氯苯基)[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙腈

由(2RS,3SR)-2-(3,4-二氯苯基)-3,4-二羥基丁腈(54g)且以與實施例 45，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(29.3 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 4.24-4.41 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 6.8 Hz)。

C) (2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙腈

由(2RS)-(3,4-二氯苯基)[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙腈(53 g)且以與實施例 45，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.1。

D) (2RS)-N-苯甲基-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙胺

由(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙腈且以與實施例 45，步驟 D 相同之方式，獲得標題化合物(42 g)。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.77-2.99 (3H, m), 3.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.62-3.83 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J = 8.1, 6.2 Hz), 4.23-4.41 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.16-7.51 (8H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2。

E)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，

由(2RS)-N-苯甲基-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4SR)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙胺(42g)，依據實施例 25，步驟 D-I 及實施例 26，步驟 A，得到(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(18.94g)。

藉由 HPLC(管柱：CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/乙醇=90/10)分離(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-

(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(8.9 g)，獲得標題化合物(4.4 g, >99.9%ee)之具有較短滯留時間之化合物。

此外，得到(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之具有較長滯留時間之化合物(4.3 g, >99.9%ee)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.50 (9H, m), 1.65-1.88 (1H, m), 2.83-3.51 (5H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 3.89-4.42 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.1, 4.7 Hz), 7.43 (1H, d)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 275.9。

F) [(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

由(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(50mg)且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(34mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2。

實施例 448

[(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

由實施例 447，步驟 E 所得到之(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(50 mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(33 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.2。

實施例 449

(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(3mL)中之(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)之溶液添加氫化鈉(24mg)，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。對此溶液添加甲基碘(85mg)，攪拌此混合物 2 小時。再進一步，添加氫化鈉(24mg)，於室溫攪拌此混合物 4 小時。對此反應溶液添加冰水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(151mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, d, J = 11.7 Hz), 2.89-3.19 (4H, m), 3.21 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.24-3.48 (1H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 3.93-4.25 (3H, m), 7.13-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 17.7, 1.5 Hz)。

B) (6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

對在乙醇(1.5mL)中之(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(147mg)

之溶液添加 14.0 N HCl-乙醇溶液(1.2mL)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮並將得到之殘留物自乙醇-二異丙醚再結晶而獲得標題化合物(118mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290.0。

實施例 450

{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於 80℃ 在氮氣氛下，對在甲苯(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(600mg)及乙酸銠二聚物(7mg)之溶液滴加重氮乙酸乙酯(860mg)之甲苯(5mL)溶液，歷時 10 分鐘。於相同溫度攪拌此反應混合物 10 分鐘。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(615mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19-1.34 (3H, m), 1.45 (9H, d, J = 13.6 Hz), 2.79-4.48 (14H, m), 7.10-7.24 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 4.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 16.7 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H\text{-Boc}]^+$ 362.0。

B){[(6SR,7RS)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸

將 2M 氫氧化鈉水溶液(0.32mL)滴加至在乙醇(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)

之溶液中，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。添加水至此反應混合物，再以乙醚洗滌此混合物。以 1M 鹽酸中和所得之水層，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物。

C) {[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸單鹽酸鹽

由){[(6SR,7RS)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(11mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 334.3。

實施例 451

2-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 31，步驟 B，實施例 44，步驟 A 及實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(18 mg)。

MS(ESI+): $[M+H]^+$ 410.0。

實施例 452

3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 31，步驟 B，

實施例 44，步驟 A 及實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(27mg)。

MS(ESI+): $[M+H]^+$ 410.2。

實施例 453

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用實施例 447，步驟 E 所得到之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，進行類似於實施例 5，步驟 A 及實施例 6 之操作而獲得標題化合物(110 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0。

實施例 454

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-7-(疊氮基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(5mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(950mg)之溶液依序滴加三乙胺(1.1mL)及甲磺醯氯(0.39mL)，於室溫攪拌此混合物 3 小時。添加水至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。

對在 DMF(4mL)中之殘留物添加碘化鈉(1.1g)及疊氮化鈉(490mg)，於 120℃攪拌此混合物整夜。添加水至此反

應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(394mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, d, J = 10.2 Hz), 2.70 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.92-3.47 (4H, m), 3.52-3.93 (2H, m), 3.94-4.38 (3H, m), 7.18 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.31-7.52 (2H, m)。

B)(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7S)-7-(疊氮基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(390mg)，以與實施例 62，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

C)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 38，步驟 E 相同之方式，獲得標題化合物(280mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.52 (9H, m), 2.46-2.86 (1H, m), 2.95-3.31 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.46-4.32 (8H, m), 6.51-6.81 (1H, m), 7.07-7.20 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.55 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 346.9。

D) N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

由(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100 mg)且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(24 mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.3。

實施例 455

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)(甲基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氫化鈉(60%在油中，16mg)添加至在 DMF(5mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(180mg)之溶液中，於室溫攪拌此混合物 20 分鐘。將甲基碘(57mg)滴加至此反應混合物，於室溫攪拌此混合物整夜。添加水至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(170mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.3。

B) N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

由(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)(甲基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(170 mg)且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(19 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.3。

實施例 456

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-7-({[2-(乙醯基氧基)-2-甲基丙醯基]胺基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6SR,7RS)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 454，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(365mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.50 (9H, m), 1.57-1.61 (6H, m), 2.07 (3H, s), 2.35-2.70 (1H, m), 2.95-4.31 (9H, m), 6.19 (1H, brs), 7.09-7.21 (1H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 15.9 Hz)。

B)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(2-羥基-2-甲基丙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 2 M 氫氧化鈉水溶液(0.3mL)滴加至在乙醇(5mL)中之(6SR,7RS)-7-({[2-(乙醯基氧基)-2-甲基丙醯基] 胺基}甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)之溶液中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。添加水至此反應混合物，再以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(130mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.51 (15H, m), 1.99-2.26

(1H, m), 2.45-2.80 (1H, m), 2.90-4.30 (9H, m), 6.71-6.96 (1H, m), 7.18 (1H, m, J = 8.3 Hz), 7.33-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 14.7 Hz)。

C) N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺單鹽酸鹽

由)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(2-羥基-2-甲基丙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(130mg)且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(70mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1。

實施例 457

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸，藉由類似於實施例 39，步驟 A 及實施例 449，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 384.2。

實施例 458

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.3。

實施例 459

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基苯甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 449，步驟 A 和 B 相同之方式，獲得標題化合物(92 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1。

實施例 460

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 39，步驟 A 及實施例 449，步驟 B 之方法，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0。

實施例 461

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 449，步驟 A 和 B 相同之方式，獲得標題化合物(59 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.1。

實施例 462

1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-乙基脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 D 及實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(98mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.0。

實施例 463

3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1,1-二甲基脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 32，步驟 C 及實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(83 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.1。

實施例 464

1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(2-羥基乙基)脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 3，步驟 D，實施例 14，步驟 E 及實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(79mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.3。

實施例 465

3-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1-(2-羥基乙基)-1-甲基脲單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(4-硝基苯氧基)羰基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(4.0mL)中之(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)及三乙胺(0.149mL)之溶液添加氯甲酸 4-硝基苯酯(129mg)，於室溫攪拌此混合物 5 小時。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(99mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44-1.48 (9H, m), 2.53-2.94 (1H, m), 2.94-3.54 (4H, m), 3.54-3.92 (2H, m), 3.93-4.33 (3H, m), 5.17-5.45 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.34-7.56 (2H, m), 8.24 (2H, d, J = 9.0 Hz)。

B)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺甲醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(2.0mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(4-硝基苯氧基)羰基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(94mg)之溶液添加肌胺酸甲酯鹽酸鹽(36 mg)及碳酸鉀(72mg)，於室溫攪拌此混合物整夜。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。

以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(79 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.46 (9H, m), 2.47-2.72 (1H, m), 2.81-3.01 (3H, m), 2.99-3.69 (5H, m), 3.72 (3H, s), 3.75-4.24 (6H, m), 4.65-4.86 (1H, m), 7.07-7.22 (1H, m), 7.30-7.54 (2H, m)。

C) 3-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1-(2-羥基乙基)-1-甲基脲單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(2-甲氧基-2-側氧基乙基)(甲基)胺甲醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 14，步驟 E 及實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(35mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.1。

實施例 466

1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(2-甲氧基乙基)脲單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(4-硝基苯氧基)羰基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 465，步驟 B 和 C 相同之方式，獲得標題化合物(81 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.3。

實施例 467

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用實施例 447，步驟 E 所得到之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，依序進行類似於實施例 5，步驟 A，實施例 6，步驟 A 和 B 及實施例 8 之操作而獲得標題化合物(139mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 468

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}丙烷-2-磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8 相同之方式，獲得標題化合物(29 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.2。

實施例 469

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(乙烯基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將 2-氯乙磺醯氯(390mg)滴加至在 THF(5mL)中之(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(600mg)及三乙胺(0.67mL)之溶液，於室溫攪拌此混合物整夜。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(235 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, d, J = 17.0 Hz), 2.43-3.46 (5H, m), 3.47-4.28 (5H, m), 4.51 (1H, dd, J = 9.5, 2.7 Hz), 5.88 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.17 (1H, m, J = 16.3 Hz), 6.33-6.56 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.31-7.52 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 463.0。

B)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(2-甲氧基乙基)磺醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將在甲醇中之28%甲醇鈉溶液(5mL)滴加至在甲醇(1 mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(乙烯基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(235mg)之溶液，於60℃攪拌此混合物整夜。對此反應混合物添加飽和之氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(215mg)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 495.1。

C) N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙磺醯胺單鹽酸鹽

由(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({[(2-甲氧基乙基)磺醯基]胺基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例26，步驟B相同之方式，獲得標題化合物(160 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1。

實施例470

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]

甲基}-1,1-二氟甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8 相同之方式，獲得標題化合物(102 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.0。

實施例 471

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2,2,2-三氟乙磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8 相同之方式，獲得標題化合物(103 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.3。

實施例 472

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(10mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.0g)依序滴加三乙胺(1.1mL)及甲磺醯氯(0.41mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-

1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.2 g)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 258.1。

對在丙酮(10mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.2g)之溶液添加碘化鈉(4.0g)，使此混合物在回流下加熱 3 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。對在乙醇(10mL)中之殘留物之溶液滴加 33%甲胺之甲醇溶液(10mL)，於 50℃攪拌此混合物整夜。在減壓下蒸發溶劑，以矽膠管柱層析純化再以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(160 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.0。

B)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[甲基(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)之溶液依序滴加三乙胺(0.070mL)及甲磺醯氯(0.036mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(133mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, d, J = 13.6 Hz), 2.50-2.71 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.86 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.90-3.49 (4H, m), 3.54-3.80 (1H, m), 3.83-4.31 (4H, m),

7.15-7.25 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.1, 3.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 12.1 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 367.0。

C) N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基甲磺醯胺單鹽酸鹽

由(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[甲基(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(130mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(83 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.3。

實施例 473

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲氧基苯甲基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(碘甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.4g)之溶液添加碳酸鉀(1.2g)及 4-甲氧基苯甲胺(0.79g)，於 80℃攪拌此混合物 3 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(650mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, d, J = 13.6 Hz), 2.15-2.51 (2H, m), 2.86-4.24 (14H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.04-7.21 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.0, 4.2 Hz), 7.42

(1H, d, J = 16.3 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 495.3。

B)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲氧基苯甲基)(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲氧基苯甲基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 472，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(570mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, d, J = 17.3 Hz), 2.56-3.71 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.85-4.60 (6H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m)。

C) N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺醯胺單鹽酸鹽

由(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(4-甲氧基苯甲基)(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(250mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(170mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 473.2。

實施例 474

N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(苯基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將苯磺醯氯(130mg)滴加至在 THF(5mL)中之(6SR,7RS)

-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(280mg)及三乙胺(0.14mL)之溶液，於室溫攪拌此混合物 1 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(195mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.52 (9H, m), 2.32-4.78 (10H, m), 6.98-7.16 (1H, m), 7.28-7.41 (3H, m), 7.40-7.64 (3H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 513.1。

B) N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(苯基磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(100mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415.1。

實施例 475

N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}呋喃-2-磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8 相同之方式，獲得標題化合物(94 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.2。

實施例 476

1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-N-(1-甲基乙基)甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-7-[(乙醯基硫基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(45mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.15g)之溶液添加三乙胺(2.39mL)及甲磺醯氯(0.98mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。將殘留物(244mg)溶解在乙腈(5mL)中，再添加碳酸銫(184mg)及硫代乙酸(0.04mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(45mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.41-2.77 (2H, m), 2.91-3.83 (5H, m), 3.86-4.27 (3H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.30-7.54 (2H, m)。

B)(6R,7S)-7-[(氯磺醯基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在乙腈(1.1mL)中之(6R,7S)-7-[(乙醯基硫基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(115 mg)之溶液添加 1N 鹽酸(0.13mL)及 N-氯琥珀醯亞胺(141 mg)，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。對此反應溶液添加鹽

水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(96mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24-1.35 (1H, m), 1.48-1.50 (9H, m), 2.87-3.88 (5H, m), 4.00-4.58 (4H, m), 7.14-7.25 (1H, m), 7.29-7.67 (2H, m)。

C)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1-甲基乙基)胺磺醯基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在乙酸乙酯(2.0mL)中之(6R,7S)-7-[(氯磺醯基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之溶液添加三乙胺(0.06mL)及異丙胺(0.03mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。對此反應溶液添加鹽水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(33mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.43-1.49 (9H, m), 2.53-3.12 (2H, m), 3.11-3.64 (3H, m), 3.63-4.39 (7H, m), 7.16 (1H, td, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.34-7.54 (2H, m)。

D)1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-N-(1-甲基乙基)甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1-甲基乙基)胺磺醯基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例1，步驟I相同之方式，獲得標題化合物(23mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.2。

實施例 477

N-(1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-基)乙醯胺二鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-7-{[4-(乙醯基胺基)哌啶-1-基]甲基}-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(碘甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)之溶液添加碳酸鉀(260mg)及 4-乙醯胺基哌啶(130mg)，於 80℃攪拌此混合物整夜。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(190 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 500.3。

B)N-(1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-基)乙醯胺二鹽酸鹽

使用(6SR,7RS)-7-{[4-(乙醯基胺基)哌啶-1-基]甲基}-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(190 mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(117mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.2。

實施例 478

1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸乙酯二鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(5mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(碘甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)之溶液添加碳酸鉀(170mg)、碘化鈉(190mg)及哌啶-4-羧酸甲酯(88 mg)，於 100℃攪拌此混合物整夜。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(110mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 501.3。

B) 1-{[(6R,7S)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸

將 2M 氫氧化鈉水溶液(0.2mL)滴加至在乙醇(5mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(110mg)之溶液，於室溫攪拌此混合物 1 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以 1M 鹽酸中和所得之水層，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物(70 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 487.3。

C)1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸乙酯二鹽酸鹽

使用 1-{[(6R,7S)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯

基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸(70mg)，以與實施例 1，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物(32mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415.2。

實施例 479

1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽

使用 1-{[(6R,7S)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸(180mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(117mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 387.2。

實施例 480

(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

1)在冰冷卻下對在 THF(24mL)中之(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.2g)之溶液添加三乙胺(1.33mL)及甲磺醯氯(0.49mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。

2)在冰冷卻下對在 DMF(4.0mL)中之 4-甲基吡唑(0.10mL)之溶液添加氫化鈉(62mg)，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。在冰冷卻下對此反應溶液添加上述 1)所得到之殘留物

(468mg)之 DMF(2mL)溶液，於 70℃攪拌此混合物 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(158mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.45(9H, m), 2.04(3H, s), 2.89-4.07 (8H, m), 4.08-4.26 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.35-7.55 (2H, m)。

B)(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 10，步驟 H 相同之方式，獲得標題化合物(125mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1。

實施例 481

2-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}嗒吡-3(2H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(6-側氧基嗒吡-1(6H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(7.0mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(碘甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(335mg)之溶液添加 3(2H)-嗒吡酮(79mg)及碳酸鉀(143mg)，於 60℃加熱此混合物 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫

酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(2.49g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 3.03-3.59 (4H, m), 3.62-4.37 (6H, m), 6.90 (1H, dd, J = 9.4, 1.9 Hz), 7.04-7.23 (1H, m), 7.28-7.47 (2H, m), 7.46-7.63 (1H, m), 7.61-7.85 (1H, m)。

B)2-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}嗒呯-3(2H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(6-側氧基嗒呯-1(6H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(43mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2。

實施例 482

3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[({[2-(甲氧基羰基)苯基]胺甲醯基}胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將三光氣(95mg)添加至在甲苯(5mL)中之 2-胺基苯甲酸甲酯(120mg)及三乙胺(0.17mL)之溶液，於 0℃攪拌此混合物 30 分鐘。對此反應混合物添加(6SR,7RS)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)及三乙胺(0.17mL)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。

以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(190mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.49 (9H, m), 2.53-2.88 (1H, m), 3.00-4.31 (11H, m), 4.88 (1H, m, J = 17.7 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, m, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.43-7.57 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 8.46 (1H, t, J = 8.7 Hz), 10.30 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 552.3。

B)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將在甲醇中之甲醇鈉之28%溶液(0.2mL)滴加至在甲醇(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[({[2-(甲氧基羰基)苯基]胺甲醯基}胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之溶液，於80℃攪拌此混合物1小時。將飽和之氯化銨水溶液添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取液，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(135 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.50 (9H, m), 2.96-3.69 (5H, m), 3.74-4.31 (5H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.30-7.77 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.32-8.81 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 518.2。

C)3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮單鹽酸鹽

使用(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2,4-二側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(99 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.1。

實施例 483

[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙腈單鹽酸鹽

A)(6RS,7RS)-7-(氰基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(40mL)中之(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.0g)之溶液添加三乙胺(2.22mL)及甲磺醯氯(0.82mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。對在所得殘留物(1.6g) DMF(9.0mL)中之溶液添加氰化鈉(345mg)，於 80℃攪拌此混合物 2 天。使反應溶液冷卻至室溫，添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(331mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, d, J = 10.5 Hz), 2.00-2.42 (2H, m), 2.89-3.51 (3H, m), 3.55-3.84 (1H, m), 3.88-4.34 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.33-7.55 (2H, m)。

B)[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙腈單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-(氰基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(62mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285.2。

實施例 484

N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6RS,7RS)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(4.0mL)中之氯化鋁(190mg)之溶液添加氫化鋁鋰(203mg)，攪拌此混合物 40 分鐘。對此反應溶液滴加在 THF(4.0mL)中之實施例 483，步驟 A 所得之(6RS,7RS)-7-(氰基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(550mg)之溶液，在氬氣氛下於 0℃攪拌此混合物 1 小時。對此反應溶液添加硫酸鈉水溶液，攪拌此混合物 1 小時，再經由矽藻土過濾之。在減壓下使濾液的溶劑蒸發而獲得標題化合物(404 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02-1.37 (4H, m), 1.43-1.47 (9H, m), 2.55-2.86 (2H, m), 2.90-3.36 (3H, m), 3.43-3.81

(2H, m), 3.90-4.26 (3H, m), 7.09-7.23 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 4.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 17.0 Hz)。

B)(6RS,7RS)-7-[2-(乙醯基胺基)乙基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(2.5mL)中之(6RS,7RS)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(125 mg)之溶液添加三乙胺(0.134 mL)及乙醯氯(0.046mL)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(121mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.48 (9H, m), 1.92 (3H, s), 2.94-3.74 (8H, m), 3.93-4.22 (4H, m), 5.45-5.66 (1H, m), 7.10-7.21 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 14.3 Hz)。

C) N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-7-[2-(乙醯基胺基)乙基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(79mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 485

N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{2-[(甲氧基乙醯基)胺基]乙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(3.0mL)中之實施例 484，步驟 A 所得到之(6RS,7RS)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(140mg)之溶液添加三乙胺(0.150mL)及甲氧基乙醯氯(0.066mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。將水添加至此反應溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(157mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.39 (1H, m), 1.43-1.48 (9H, m), 2.93-3.35 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.42-3.73 (3H, m), 3.84 (2H, s), 3.92-4.04 (1H, m), 4.04-4.26 (3H, m), 6.63 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.05-7.24 (1H, m), 7.28-7.55 (2H, m)。

B) N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{2-[(甲氧基乙醯基)胺基]乙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(79mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1。

實施例 486

N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{2-[(甲磺醯基)胺基]乙

基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(3.0mL)中之實施例 484，步驟 A 所得到之(6RS,7RS)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(135mg)之溶液添加三乙胺(0.145mL)及甲磺醯氯(0.054mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(157mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27-1.39 (1H, m), 1.42-1.48 (9H, m), 2.90 (3H, s), 2.99-3.38 (5H, m), 3.51-3.87 (2H, m), 3.89-4.05 (1H, m), 4.06-4.35 (3H, m), 4.47 (1H, brs), 7.16 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.28-7.59 (2H, m)。

B) N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{2-[(甲磺醯基)胺基]乙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 449，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(110 mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1。

實施例 487

[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相

同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1。

實施例 488

[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276.1。

實施例 489

(1R)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇 單鹽酸鹽

以與實施例 45 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0。

實施例 490

(1S)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇 單鹽酸鹽

以與實施例 46 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1。

實施例 491

2-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1;4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙烷-1,2,3-三醇單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-羧酸

對在乙腈(16mL)/乙酸乙酯(16mL)/水(24mL)中之(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.0g)及過碘化鈉(3.41g)的混合溶液添加氯化釕(III)(17mg)，於室溫攪拌此混合物 10 分鐘。經由矽藻土濾除固體，再濃縮濾液。殘留物自乙酸乙酯結晶而獲得標題化合物(311mg)無色非晶形粉末。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26-1.56 (9H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.40-4.02 (5H, m), 4.06-4.24 (1H, m), 4.32 (1H, brs), 4.61-6.80 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

B)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,7-二羧酸 4-第三丁酯 7-甲酯

對在 DMF(10mL)中之(6R,7R)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-羧酸(3.11g)之溶液添加碳酸鉀(1.32g)及甲基碘(0.748mL)。在氮氣吹掃下攪拌此混合物 2 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至50%))純化殘留物而獲得標題化合物(2.86 g)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.54 (9H, m), 3.36 (1H, ddd, J = 9.6, 7.9, 4.2 Hz), 3.41-4.04 (8H, m), 4.07-4.41 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

C)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(3-羥基戊-1,4-二烯-3-基)-

1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在 THF(30mL)中之(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4,7-二羧酸 4-第三丁酯 7-甲酯之溶液添加 1.0 M 乙烯基溴化鎂/THF 溶液(15.6mL)。在氮氣吹掃下於 0℃攪拌此混合物 20 分鐘。添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化殘留物而獲得標題化合物(2.31 g)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02-1.49 (9H, m), 2.31 (1H, s), 3.11 (1H, brs), 3.26-3.33 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.66-3.91 (3H, m), 4.11-4.35 (2H, m), 5.02-5.18 (2H, m), 5.23-5.38 (2H, m), 5.68 (1H, dd, J = 16.8, 10.8 Hz), 5.77-5.97 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

D)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(1,2,3-三羥基丙烷-2-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在攪拌下於-78℃對在甲醇(50mL)中之(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(3-羥基戊-1,4-二烯-3-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之溶液導入臭氧氣體(源自臭氧產生機)。當溶液轉變成淡藍色時，停止導入，換成導入氮氣直至淡藍色消失。於-78℃添加硼氫化鈉(612 mg)，在攪拌下使此混合物溫熱至室溫，再攪拌 10 分鐘。添加水以淬熄反應，在減壓下使甲醇蒸發，以乙酸乙酯萃取殘留物三次。以鹽

水洗滌有機層，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(10%至100%))純化殘留物而獲得標題化合物(800mg)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96-1.57 (9H, m), 1.63 (1H, s), 1.94-2.11 (2H, m), 2.37 (1H, brs), 2.94 (1H, s), 3.20 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.32-3.66 (5H, m), 3.67-3.88 (2H, m), 3.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.00-4.40 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.34-7.44 (1H, m)。

E)2-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙烷-1,2,3-三醇單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(1,2,3-三羥基丙烷-2-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(800mg)，藉由類似於實施例 45，步驟 N 之方法，獲得標題化合物(581mg)無色結晶。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.90-3.57 (6H, m), 3.59-4.21 (7H, m), 4.29 (1H, ddd, J = 13.5, 6.5, 3.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.02-9.49 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 336.0。

實施例 492

2-[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙烷-1,2,3-三醇單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 491 之方

法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.67 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.89-3.75 (8H, m), 3.79-4.77 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.11-9.53 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 335.9。

實施例 493

(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-2-(甲磺醯基)乙醇單鹽酸鹽

A)(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 45，步驟 K 和 L 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.56 (9H, m), 2.88 (1H, brs), 3.20-4.30 (7H, m), 4.87-5.23 (2H, m), 5.50-5.70 (1H, m), 6.91-7.07 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

B)(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2RS)-環氧乙烷-2-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯與(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2RS)- 環氧乙烷-2-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之混合物

於室溫對在乙酸乙酯(10mL)中之(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之

溶液添加 mCPBA(439mg)。攪拌 5 小時後，再添加另外的 mCPBA(300mg)，於室溫攪拌此混合物整夜。添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化殘留物而獲得標題化合物(混合物)(420 mg)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.61 (9H, m), 2.19-2.47 (1H, m), 2.47-2.94 (2H, m), 2.94-3.24 (1H, m), 3.24-4.01 (6H, m), 4.01-4.32 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.30-7.47 (2H, m)。

C)(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1RS)-1-羥基-2-(甲基硫基)乙基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(2mL)中之(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2RS)-環氧乙烷-2-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯與(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2RS)-環氧乙烷-2-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之混合物之溶液添加甲硫醇鈉(114 mg)，於室溫攪拌此混合物 10 分鐘。添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化殘留物而獲得較低極性分液之標題化合物(130 mg)無色結晶。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.61 (1H, d, J = 4.5 Hz), 1.93 (3H, s), 2.32 (1H, brs), 2.52-2.69 (2H,

m), 3.13-4.03 (7H, m), 4.06-4.31 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

此外，藉由上述矽膠管柱層析得到高極性成分之(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1RS)-1-羥基-2-(甲基硫基)乙基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(160 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19-1.61 (9H, m), 1.67 (1H, brs), 1.80-2.03 (3H, m), 2.36-2.73 (3H, m), 3.07 (1H, brs), 3.23-3.97 (6H, m), 4.13-4.33 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

D)(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1RS)-1-羥基-2-(甲磺醯基)乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在乙酸乙酯(5mL)中之(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1RS)-1-羥基-2-(甲基硫基)乙基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之溶液添加 mCPBA(184mg)，攪拌此混合物 2 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷：乙酸乙酯(0%至 50%))純化殘留物而獲得較低極性分液之標題化合物(120mg)無色油狀物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.55 (9H, m), 1.63 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.76 (1H, brs), 2.87-3.08 (4H, m), 3.22-4.04 (8H, m), 4.15-4.36 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

E)(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-7-基]-2-(甲磺醯基)乙醇單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1RS)-1-羥基-2-(甲磺醯基)乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(120mg)，藉由類似於實施例 45，步驟 N 之方法，獲得標題化合物(77mg)無色結晶。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.95 (3H, s), 2.99-3.49 (5H, m), 3.52-3.85 (4H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, J = 13.8, 7.3, 3.4 Hz), 5.71 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.62-7.74 (2H, m), 9.12 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.9。

實施例 494

(1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-2-(甲磺醯基)乙醇單鹽酸鹽

使用實施例 493，步驟 C 所得到之(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1RS)-1-羥基-2-(甲基硫烷基)乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(160mg)，藉由類似於實施例 493，步驟 D 和 E 之方法，獲得標題化合物(68mg)無色結晶。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.92 (3H, s), 3.07-3.39 (5H, m), 3.50-3.73 (2H, m), 3.87 (1H, dd, J = 10.4, 2.1 Hz), 3.96-4.24 (2H, m), 4.35 (1H, brs), 5.48 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.05 (1H, brs), 9.60 (1H, brs)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.9。

實施例 495

2-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇單鹽酸鹽

A)(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(600mg)，以與實施例 450，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(570mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 362.0。

B) (6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-羥基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氫化鋁鋰(90mg)添加至在 THF(5mL)中之氯化鋁(90 mg)之溶液，於室溫攪拌此混合物 40 分鐘。將在 THF(5mL)中之(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)之溶液滴加至此反應混合物，於 0℃ 攪拌此混合物 1 小時。將硫酸鈉 10 水合物添加至此反應混合物，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘，濾除產生之鹽。在減壓下蒸發溶劑，以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(200 mg)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 320.0。

C) 2-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-羥基乙氧基)

甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)，以與實施例1，步驟I相同之方式，獲得標題化合物(142mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.0。

實施例496

2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇單鹽酸鹽

以與實施例495相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 320.1。

實施例497

N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙基)乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-[(2-疊氮基乙氧基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-羥基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(440mg)，以與實施例454，步驟A相同之方式，獲得標題化合物(450mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.50 (9H, m), 2.89-3.17 (1H, m), 3.21-4.02 (12H, m), 4.12-4.40 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 345.1。

B)(6R,7R)-7-[(2-胺基乙氧基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6R,7R)-7-[(2-疊氮基乙氧基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)

-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 62，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

C)(6R,7R)-7-{[2-(乙醯基胺基)乙氧基]甲基}-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6R,7R)-7-[(2-胺基乙氧基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 6，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(200mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.53 (9H, m), 1.98 (3H, s), 2.86-4.31 (14H, m), 5.95 (1H, brs), 6.97-7.09 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 361.3。

D)N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-{[2-(乙醯基胺基)乙氧基]甲基}-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(89 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361.1。

實施例 498

N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙基)甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({2-[(甲磺醯基)胺基]乙氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6R,7R)-7-[(2-胺基乙氧基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)

-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 8，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(210mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.55 (9H, m), 2.89-3.01 (4H, m), 3.16-4.00 (12H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 397.3。

B) N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙基)甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-({2-[(甲磺醯基)胺基]乙氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(210 mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(155mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1。

實施例 499

{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸單鹽酸鹽

A){[(6SR,7SR)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸

由(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(150mg)且以與實施例 450，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

B){[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸單鹽酸鹽

由{[(6SR,7SR)-4-(第三丁氧基羰基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(41mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 332.2。

實施例 500

{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸乙酯單鹽酸鹽

由(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)且以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(48 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.0。

實施例 501

甲磺酸[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲酯單鹽酸鹽

由(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(100mg)且以與實施例 1，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物(49mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2。

實施例 502

2-{[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 451 相同之方

式，獲得標題化合物(36mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.0。

實施例 503

2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 451 相同之方式，獲得標題化合物(36mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3。

實施例 504

3-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 452 相同之方式，獲得標題化合物(33mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.3。

實施例 505

(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 5 相同之方式，獲得標題化合物(132mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337.9。

實施例 506

N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7SR)-7-[(乙醯基胺基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6SR,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)且以與實施例 6，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(180mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.52 (9H, m), 1.96 (3H, s), 2.57-4.00 (9H, m), 4.16 (1H, brs), 5.77 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

B)N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-7-[(乙醯基胺基)甲基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(180 mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(120 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.0。

實施例 507

N-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-羥基乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(4.0mL)中之(6R,7R)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(170mg)及三

乙胺(0.126mL)之溶液添加乙醯氧基乙醯氯(93mg)，於室溫攪拌此混合物整夜。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。對所得殘留物在甲醇(4.0mL)中之溶液添加碳酸鉀(273mg)，於室溫攪拌此混合物 3 小時。在減壓下濃縮此反應溶液，將殘留物倒入水中，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(183mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 433.1。

B) N-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-羥基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 10，步驟 H 相同之方式，獲得標題化合物(114mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.4。

實施例 508

N-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 THF(3.0mL)中之(6R,7R)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(140mg)及三乙胺(0.156mL)之溶液添加乙醯氧基乙醯氯(81mg)，於室溫

攪拌此混合物整夜。對此反應溶液添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(168mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31-1.55 (9H, m), 2.83 (1H, brs), 2.99 (1H, brs), 3.21-3.39 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.43-3.81 (5H, m), 3.84 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 6.78 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

B)N-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 10，步驟 H 相同之方式，獲得標題化合物(90mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.3。

實施例 509

N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1H-1,2,4-三唑-1-基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(5mL)中之(6SR,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)之溶液添加 WSC(100mg)、HOBt(90mg)、三乙胺(0.10mL)及2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸(74mg)，於室溫攪拌此混合物

整夜。對此反應混合物添加飽和之碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(190mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.68 (9H, m), 2.50-3.98 (10H, m), 4.82 (2H, s), 6.55 (1H, brs), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (1H, s), 8.16 (1H, s), 1H 未檢出。

B) N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{[(1H-1,2,4-三唑-1-基乙醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(190mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(120mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.9。

實施例 510

N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯甲醯胺單鹽酸鹽

由(6SR,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 506 相同之方式，獲得標題化合物(150mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379.1。

實施例 511

N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]

甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

由(6SR,7SR)-7-(胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 498 相同之方式，獲得標題化合物(48mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 512

N-(1-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基哌啶-4-基}乙醯胺二鹽酸鹽

以與實施例 477 相同之方式，獲得標題化合物(160mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.3。

實施例 513

(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

以與實施例 480 相同之方式，獲得標題化合物(120mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.0。

實施例 514

1-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(8.0mL)中之(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(碘甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(370mg)之溶液添加 2(1H)-吡啶酮(87mg)及碳酸鉀(158mg)，於 80℃加熱此混合物 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，添加水，以乙

酸乙酯萃取此混合物。以 0.1N 鹽酸及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(44mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.47 (9H, m), 2.86 (1H, brs), 3.02-4.07 (7H, m), 4.14-4.37 (2H, m), 6.10 (1H, td, J = 6.8, 1.1 Hz), 6.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.27-7.52 (4H, m)。

B) 1-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(36 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 515

2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}嗒吡-3(2H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(碘甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 481 相同之方式，獲得標題化合物(46 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 354.2。

實施例 516

[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙腈單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-7-(氰基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜

環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在THF(5mL)中之(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(900mg)之溶液依序滴加三乙胺(1.0mL)及甲磺醯氯(0.37mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。對此反應混合物添加水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌所得之萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。

對殘留物在DMF(4mL)中之溶液添加氰化鈉(230mg)，於70℃攪拌此混合物整夜。將水添加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌所得之萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(640mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35-1.51 (9H, m, J = 5.3 Hz), 2.14-2.70 (3H, m), 2.82-3.08 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.17-4.31 (1H, m, J = 17.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

B)[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙腈單鹽酸鹽

使用(6SR,7RS)-7-(氰基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例26，步驟B相同之方式，獲得標題化合物(50mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 284.9。

實施例517

N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]

乙基}乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6R,7S)-7-(氰基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 495，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3。

B)(6R,7S)-7-[2-(乙醯基胺基)乙基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6R,7S)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(600mg)，以與實施例 6，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(450mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.54 (11H, m), 1.93 (3H, s), 2.80 (1H, brs), 2.99-4.42 (9H, m), 5.61-6.04 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

C)N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-[2-(乙醯基胺基)乙基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(99 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 518

N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]

乙基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{2-[(甲磺醯基)胺基]乙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6R,7S)-7-(2-胺基乙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)且以與實施例 8，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(300mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.51 (11H, m), 2.80 (1H, brs), 2.90 (3H, s), 3.04-3.56 (4H, m), 3.62-4.33 (5H, m), 4.62 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

B)N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{2-[(甲磺醯基)胺基]乙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(205mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1。

實施例 519

N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙基}乙醯胺單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1E)-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在乙腈(5mL)中之膦酸乙酸三乙酯(triethyl phosphonoacetate)(440mg)之溶液滴加二氮雜雙環十一碳烯(0.25mL)，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。對此反應混合

物添加在乙腈(10mL)中之氯化鋰(80mg)及(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(610mg)之溶液，於室溫攪拌此混合物整夜。在減壓下蒸發溶劑，以矽膠管柱層析純化再以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(630mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.33-1.49 (9H, m), 2.71-4.46 (10H, m), 5.96 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 15.7, 4.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 344.0。

B)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在乙醇(5mL)中之(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(1E)-3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(630mg)之溶液添加 3% Pt/硫化碳(100 mg)，於室溫在氫氣氛下攪拌此混合物整夜。藉由過濾移除觸媒。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(450 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33-1.52 (9H, m), 2.23-2.52 (2H, m), 2.78 (1H, brs), 3.11-3.97 (7H, m), 4.00-4.37 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 346.0。

C)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(3-羥基丙基)-1,4-氧雜氮

雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(450mg)，以與實施例 495，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(290 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.50 (9H, m), 1.48-1.87 (4H, m), 2.81 (1H, brs), 3.07-4.42 (10H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

D)(6SR,7RS)-7-(3-疊氮基丙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(3-羥基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(290mg)，以與實施例 454，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(300mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11-1.51 (12H, m), 1.67-1.95 (1H, m), 2.57-4.38 (10H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

E)(6SR,7RS)-7-(3-胺基丙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6SR,7RS)-7-(3-疊氮基丙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)，以與實施例 62，步驟 I 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 403.3。

F)(6SR,7RS)-7-[3-(乙醯基胺基)丙基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6SR,7RS)-7-(3-胺基丙基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯且以與實施例 6，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(120mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13-1.59 (13H, m), 1.92 (3H, s), 2.42-4.32 (10H, m), 5.45 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 345.2。

G) N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙基}乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-[3-(乙醯基胺基)丙基]-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(120mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(96mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345.2。

實施例 520

N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙基}甲磺醯胺 單鹽酸鹽

A)(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{3-[(甲磺醯基)胺基]丙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

由(6SR,7RS)-7-(3-胺基甲基)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 8，步驟 A 相同之方式，獲得標題化合物(60mg)。

MS (ESI+):$[M-H]^+$ 479.1。

B) N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

使用(6SR,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-{3-[(甲磺醯基)胺基]丙基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(60mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(15mg)。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.2。

實施例 521

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,1-二氟甲磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 100 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 405.1。

實施例 522

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丙烷-2-磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 100 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1。

實施例 523

N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 101 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.1。

實施例 524

3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽(滯留時間短)

藉由 HPLC(CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL,

DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/2-丙醇= 90/10)分離(6RS,7SR)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(390 mg)，而獲得具有較短滯留時間之(6R*,7S*)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(113mg, >99.9%ee)。此外，得到具有較長滯留時間之(6R*,7S*)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(130mg, >99.9%ee)。使用(6R*,7S*)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 236 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例 525

3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用實施例 524 所得之(6R*,7S*)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 236 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 423.1。

實施例 526

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸甲酯，藉由類似於實施例31，步驟C和E之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.99-3.29 (5H, m), 3.63-3.87 (5H, m), 3.90-4.06 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.26 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 1.9 Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz), 8.62-9.34 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.3。

實施例527

2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-羧酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸甲酯，藉由類似於實施例31，步驟C和E之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81-2.97 (1H, m), 3.16-3.53 (3H, m), 3.57-3.69 (1H, m), 3.80-3.93 (4H, m), 3.99 (1H, dd, J = 11.3, 6.0 Hz), 4.07-4.18 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.6, 1.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz),

8.30 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 9.20-9.65 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.3。

實施例 528

3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 524 相同之方式，獲得標題化合物(127 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.3。

實施例 529

(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 208 相同之方式，獲得標題化合物(34 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 391.1。

實施例 530

2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-羧酸甲酯單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 524 相同之方式，獲得標題化合物(127 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例 531

2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例58，步驟B和C相同之方式，獲得標題化合物(119 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.3。

實施例 532

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在DMF(2.9mL)中之(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(260mg)之溶液添加氫化鈉(94.0 mg, 60%油中)，於0℃攪拌此混合物1小時，再於室溫攪拌1小時。然後，添加氰酸苯酯(210mg)，於室溫攪拌此混合物1小時。對此反應混合物添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌所得之萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(147mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 1.71-2.03 (2H, m), 2.35-2.54 (1H, m), 2.70-3.83 (11H, m), 4.04-4.27 (2H,

m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.36-7.47 (1H, m)。

B)1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 31，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 426.1。

實施例 533

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫-2H-吡喃-2-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.2。

實施例 534

3-氯-1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 3-氯吡啶-2(1H)-酮，藉由類似於實施例 31，步驟 C 和 E 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07-3.30 (5H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 3.93-4.06 (2H, m), 4.52 (1H, d, J = 9.5 Hz),

6.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.82-9.80 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.0。

實施例 535

1-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(200mg)，以與實施例 31，步驟 B，實施例 44，步驟 A 及實施例 33，步驟 D 和 E 相同之方式，獲得標題化合物(5mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 536

N-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 100 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 537

N-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基甲磺醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 100 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 367.1。

實施例 538

(6RS,7RS)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜

氮雜環庚烷-6-醇 單鹽酸鹽

使用(3R,4S)-4-(4-氯-3-氟苯基)-1,5-二氧雜-8-氮雜螺[2.6]壬烷-8-羧酸第三丁酯，以與實施例5，步驟B，C和D相同之方式，獲得標題化合物(34mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0。

實施例 539

3-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例36，步驟A和B，實施例217，步驟A和B，實施例43，步驟A及實施例39，步驟B相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314.0。

實施例 540

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈單鹽酸鹽

以與實施例43，步驟A和C相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362.2。

實施例 541

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-側氧基丙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-胺基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例39相同之方式，獲得

標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.0。

實施例 542

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基丙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 39 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.2。

實施例 543

N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-({[2-(三甲基矽基)乙氧基]羰基}胺基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 99，步驟 A，實施例 36，步驟 D 和 E 及實施例 39，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317.2。

實施例 544

2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 56 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.1。

實施例 545

1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲

基}四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 532 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358.1。

實施例 546

1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF(3mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)之溶液添加氫化鈉(60%油中, 31mg)，於 0℃攪拌此混合物 30 分鐘。對此反應混合物滴加甲基碘(190mg)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(180mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 472.2。

B)1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(180 mg)，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(120 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.1。

實施例 547

1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 532 相同之方式，獲得標題化合物。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 442.1。

實施例 548

(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇鹽酸鹽

A)(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

藉由 HPLC(管柱：CHIRALPAK IC, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/2-丙醇=70/30)分離(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(11 g)而獲得具有較短滯留時間之化合物(5.18 g, >99.9%ee)之標題化合物。

此外，得到具有較長滯留時間之化合物之(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(5.07g, >99.9%ee)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, s), 3.00-3.33 (1H, m), 3.36-4.42 (8H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28-7.45 (2H, m)。

B)(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單

鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246.1。

實施例 549

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-甲基丙氧基)乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373.1。

實施例 550

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

A)(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(肼基羰基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

於室溫對在乙醇(1.5mL)中之(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(甲氧基羰基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(155.7mg)之溶液添加肼單水合物(79mg)，在回流下加熱此混合物 2 天。使此反應混合物冷卻至室溫，再倒入水中，再以乙酸乙酯分配此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑而獲得標題化合物有機層。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (9H, brs), 2.75-2.95 (1H, m), 3.07-3.30 (2H, m), 3.56-4.28 (9H, m), 6.31-6.48 (1H, m), 7.05-7.24 (2H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 8.14-8.27 (1H, m), 8.38-8.50 (1H, m), 10.51 (1H, brs)。

B)1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(肼基羰基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 383，步驟 B 和 C 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.07-3.29 (5H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 3.95-4.07 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.34 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.2, 2.3 Hz), 8.76-9.16 (1H, m), 9.28-9.66 (1H, m), 12.38-12.59 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 551

5-(2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[3-(甲氧基羰基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，藉由類似於實施例 550 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.84-2.99 (1H, m), 3.17-3.41 (2H, m), 3.46-3.67 (2H, m), 3.83-4.03 (2H, m), 4.16 (1H, dt, J = 13.9, 4.2 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 11.0, 3.0 Hz), 4.77 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.15-7.27 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 9.71 (2H, brs), 12.89 (1H, s)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 552

(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽

使用實施例 548，步驟 A 所得到之(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 26，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246.1。

實施例 553

N-[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 36 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.1。

實施例 554

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 44 及實施例 39，步驟 A 相同之方式，獲

得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.0。

實施例 555

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_1$)甲基氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

A)[($^2H_1$)甲基氧基]乙酸苯甲酯

在冰冷卻下對在 THF(10.6mL)中之乙醇酸苯甲酯(351 mg)之溶液添加氫化鈉(101mg, 60% 油中)，於 0℃攪拌此混合物 10 分鐘。添加甲基碘-$^2H_1$(453mg)，於室溫攪拌此混合物 3 小時。對此反應混合物添加蒸餾水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以蒸餾水及鹽水洗滌所得之萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(138 mg)。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.44 (2H, s), 4.08 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m)。

B)[($^2H_1$)甲基氧基]乙酸鈉

對在 THF(2.5mL)及甲醇(1.3mL)中之[($^2H_1$)甲基氧基]乙酸苯甲酯(138mg)之溶液添加 1.0 M 氫氧化鈉水溶液(2.29mL)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。在減壓下濃縮此反應混合物，以二異丙醚洗滌所得之殘留物而獲得標題化合物(119mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.32 (2H, s), 3.39 (2H, s)。

C) N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_1$)甲基氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用[($^2H_1$)甲基氧基]乙酸鈉，以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 332.2。

實施例 556

3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 528 相同之方式，獲得標題化合物(60 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.2。

實施例 557

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_2$)甲基氧基]乙醯胺單鹽酸鹽

使用以與實施例 555，步驟 A 和 B 相同之方式所合成之[($^2H_2$)甲基氧基]乙酸鈉，以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2。

實施例 558

5-(2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 378，步驟 A 及實施例 379 相同之方式，獲得標題化合物(214 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.1。

實施例 559

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

A)(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 101，步驟 A 和 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.2。

B)N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

藉由 HPLC(CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/2-乙醇= 950/50)分離(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之外消旋物(409mg)，藉由類似於實施例 101，步驟 C 及實施例 13，步驟 I 之操作，將具有較短滯留時間之化合物(135 mg)引導至標題化合物(89.0mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 560

2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)

氧基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例234相同之方式，獲得標題化合物(139mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 366.1。

實施例 561

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間長)

藉由類似於實施例559，步驟B之操作分離(6RS,7SR)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，再藉由類似於實施例101，步驟C及實施例13，步驟I之操作，將具有較長滯留時間之化合物(165mg)引導至標題化合物(54.6mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 562

3-(2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例528相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1。

實施例 563

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

A)(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)

藉由HPLC(管柱：CHIRALPAK AC, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動

相：己烷/乙醇= 95/5)分離(6SR,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.0 g)而獲得具有較短滯留時間之化合物之標題化合物(459 mg, >99.9%ee)。

此外，得到具有較長滯留時間之化合物之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-6-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)(305mg, 99.8%ee)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 489.2。

B)N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 536 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 564

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-6-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-甲腈，藉由類似於實施例 31，步驟 C-E 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.69-3.26 (5H, m), 3.55 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.77-3.91 (1H, m), 3.98-4.10 (1H,

m), 4.29-4.43 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.58-6.67 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 8.87-9.28 (2H, m), 1H 未檢出。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 565

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用實施例 563，步驟 A 所得到之(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲基胺基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 536 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331.1。

實施例 566

3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-甲腈，藉由類似於實施例 31，步驟 C-E 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.93-3.08 (1H, m), 3.12-3.49 (3H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.79-3.92 (1H, m), 4.00-4.24 (2H, m), 4.27-4.37 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.4, 1.7 Hz), 7.52-7.63 (2H, m), 7.86-7.96 (1H,

m), 9.14-9.84 (2H, m), 12.62-13.12 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 567

N-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺單鹽酸鹽

使用[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇單鹽酸鹽(滯留時間長)，藉由類似於實施例 3，步驟 B 和 C 及實施例 33，步驟 A 和 B 之方法，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.57-2.69 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.23-3.29 (5H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.83-3.95 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 8.80-9.39 (2H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.1。

實施例 568

(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 378 相同之方式，獲得標題化合物(120mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.2。

實施例 569

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

A)(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

使用(6RS,7SR)-6-(疊氮基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例101，步驟B相同之方式，獲得標題化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.62 (9H, m), 2.31-2.64 (1H, m), 2.70-3.05 (4H, m), 3.17-3.41 (2H, m), 3.48-3.74 (1H, m), 3.82-4.35 (4H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 10.0, 1.7 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz)。

B)($6R^*$,$7S^*$)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-{[(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)

藉由HPLC(CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/乙醇=600/400)分離(6RS,7RS)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(600 mg)而獲得具有較短滯留時間之($6R^*$,$7S^*$)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(310 mg, >99.9% ee.,回收率 100%)及具有較長滯留時間之($6R^*$,$7S^*$)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(270 mg, >99.9% ee.,回收率 90%)。使用($6R^*$,$7S^*$)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例486，步驟A相同之方式，獲得標題化

合物(105 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (9H, s), 2.19 (1H, s), 2.83-3.12 (5H, m), 3.23-3.35 (2H, m), 3.54-3.76 (1H, m), 3.92-4.26 (3H, m), 4.42 (1H, s), 6.28 (1H, dd, J = 7.3, 5.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.9 Hz)。

C) N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-{[(甲磺醯基)胺基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物(77 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 570

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用實施例 569，步驟 B 所得到之(6R*,7S*)-6-(胺基甲基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 569，步驟 C 相同之方式，獲得標題化合物(87 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 353.0。

實施例 571

7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

A) 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)

藉由類似於實施例 1，步驟 H 之第三丁氧基羰基化之方法，將藉由類似於實施例 74 之方法所得到之 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇導至 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯。使用此化合物，以與實施例 5，步驟 A-C 相同之方式，得到 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(320mg)。藉由 HPLC(CHIRALPAK AD, 50 mmID×500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES 公司出品，移動相：己烷/乙醇=500/500)分離此化合物而獲得具有較長滯留時間之 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(ca. 180 mg, >99.6% ee.,回收率 100%)及具有較短滯留時間之標題化合物(190 mg, >99.9% ee., 回收率 100%)。

B)7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0。

實施例 572

7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚

烷-6-醇單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用實施例 571，步驟 A 所得到之 7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-6-[(甲磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 2，步驟 B 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 338.0。

實施例 573

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈，藉由類似於實施例 31，步驟 C-E 之方法，獲得標題化合物。在相當於實施例 31，步驟 C 之步驟中，得到(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[2-側氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之混合物。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷/乙酸乙酯)分離此混合物，使用高極性(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[2-側氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯於下一反應。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.02-3.50 (5H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.60 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.44-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.4, 2.6 Hz), 8.06-8.23 (1H, m), 8.94-9.16 (1H, m), 9.45-9.62 (1H, m), 12.89-13.08 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 574

3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈，藉由類似於實施例 31，步驟 C-E 之方法，獲得標題化合物。在相當於實施例 31，步驟 C 之步驟中，得到(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[2-側氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯及(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯之混合物。藉由矽膠管柱層析(沖提液；己烷/乙酸乙酯)分離此混合物，使用低極性(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-({[5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯於下一反應。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.92-3.07 (1H, m), 3.12-

3.61 (4H, m), 3.81-3.94 (1H, m), 4.02-4.24 (3H, m), 4.63 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.52-8.57 (1H, m), 9.27-9.83 (2H, m), 13.01-13.17 (1H, m)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 421.1。

實施例 575

(1S)-1-[(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇 單鹽酸鹽

A)(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在乙腈(20mL)中之(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.0g)之溶液添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑(5.1g)，於 10℃攪拌此混合物 4 小時。對此反應混合物添加飽和之碳酸氫鈉水溶液及亞硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(1.3 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.79 (9H, s), 2.86-4.50 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 13.6 Hz), 9.45 (1H, d, J = 14.7 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 274.0。

B)(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在四氫呋喃(5mL)中之氯參(三苯基膦)銥(I)(52mg)及三苯基膦(620mg)之溶液添加 2-丙醇(0.18 mL)及(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(800 mg)。對此反應混合物添加三甲基矽基重氮甲烷(2M 乙醚溶液, 2.1mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。在減壓下蒸發溶劑，以矽膠管柱層析純化再以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(224mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (9H, d, J = 8.7 Hz), 2.91-4.37 (8H, m), 4.84-5.04 (1H, m), 5.09-5.23 (1H, m), 5.34-5.51 (1H, m), 7.07-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 5.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 17.0 Hz)。

C)(1S)-1-[(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇 單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 46 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0。

實施例 576

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-[(乙醯基胺基)甲基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 99 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315.1。

實施例 577

3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 231 及實施例 235 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.1。

實施例 578

(1S)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

A)(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在乙腈(20 mL)中之(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(3.0 g)之溶液添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑(5.1 g)，於 10℃ 攪拌此混合物 4 小時。對此反應混合物添加飽和之碳酸氫鈉水溶液及亞硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(2.0 g)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.50 (9H, m), 2.84-4.59 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 14.0 Hz), 9.45 (1H, d, J = 14.7 Hz)。

B)(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在四氫呋喃(5mL)中之氯參(三苯基膦)銠(I)(0.12g)

及三苯基膦(1.5g)之溶液添加2-丙醇(0.44 mL)及(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-7-甲醯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.0g)。對此反應混合物添加三甲基矽基重氮甲烷(2 M乙醚溶液, 5.2mL)，於室溫攪拌此混合物整夜。在減壓下蒸發溶劑，以矽膠管柱層析純化再以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(1.1g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.51 (9H, m), 2.74-4.38 (8H, m), 4.96 (1H, s), 5.16 (1H, d, J = 16.6 Hz), 5.29-5.61 (1H, m), 7.07-7.24 (1H, m), 7.27-7.52 (2H, m)。

C)(1S)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

使用(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-7-乙烯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例46相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0。

實施例 579

(1R)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

以與實施例45相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.0。

實施例 580

1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-甲基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 31 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435.1。

實施例 581

1-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 34，步驟 A 及實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例 582

2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

A)2-((6R,7S)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基氧基)菸鹼酸

使用實施例 548，步驟 A 所得到之(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 231 相同之方式，得到(6R,7S)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯。將此化合物(400 mg)溶解在乙醇(3 mL)與水(3 mL)之混合物中，添加氫氧化鋰單水合物(800 mg)，在回流下加熱此混合物 18 小時。以 1N 鹽酸將此反應溶液調整至 pH 2-3，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(139 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12-1.60 (9H, m), 3.18 (1H, ddd, J = 14.3, 12.1, 3.8 Hz), 3.37-3.65 (1H, m), 3.68-3.94 (1H, m), 4.06-4.31 (2H, m), 4.31-4.65 (2H, m), 5.41-5.89 (1H, m), 6.87-7.26 (5H, m), 8.09-8.86 (2H, m)。

B) 2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

使用 2-((6R,7S)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基氧基)菸鹼酸，以與實施例 41 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2。

實施例 583

3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 233 及實施例 234 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 366.1。

實施例 584

3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 231 及實施例 235 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1。

實施例 585

2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

氧基}-N-(2-羥基乙基)吡啶-3-甲醯胺單鹽酸鹽

使用實施例 582，步驟 A 所得到之 2-((6R,7S)-4-(第三丁氧基羰基)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基氧基)菸鹼酸，以與實施例 62，步驟 C 及實施例 41 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410.2。

實施例 586

3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用實施例 548，步驟 A 所得到之(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 524 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.0。

實施例 587

1-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

使用實施例 49 所得到之(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 531 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.1。

實施例 588

1-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽

使用(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(甲氧基羰基)

-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 531 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例 589

1-{[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用實施例 440 所得到之(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 3，步驟 A 及實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例 590

1-{[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸單鹽酸鹽(滯留時間長)

使用實施例 441 所得到之(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間長)，以與實施例 3，步驟 A 及實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 381.1。

實施例 591

3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]

氧基}吡啶-4-甲醯胺 單鹽酸鹽

使用(6R,7S)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例583相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 366.1。

實施例 592

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例311相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315.1。

實施例 593

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例311相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329.2。

實施例 594

N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用實施例401，步驟A所得到之(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例311相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 297.2。

實施例 595

N-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺單鹽酸鹽(滯留時間短)

使用實施例 405，步驟 A 所得到之(6R*,7S*)-7-(3-氯-3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(滯留時間短)，以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 297.2。

實施例 596

3-(4-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

以與實施例 231 及實施例 235 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1。

實施例 597

2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-側氧基-2,3-二氫嗒吡-4-羧酸單鹽酸鹽

以與實施例 44 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 382.1。

實施例 598

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 363.2。

實施例 599

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-苯氧基乙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1。

實施例 600

(2RS)-N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.2。

實施例 601

N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟-2-甲基丙醯胺單鹽酸鹽

以與實施例 311 相同之方式，獲得標題化合物。MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347.2。

實施例 602

3-(2-{[7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽
(高極性非鏡像異構物)

A)7-(3,4-二氯苯基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

在冰冷卻下對在乙腈中之(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(9.18g)之溶液(60mL)添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)試劑(15.1g)，攪拌此混合物 1 小時。將反應溶液倒入飽和之碳酸氫鈉水溶液中，

以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(7.47g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 3.10-3.45 (1H, m), 3.59-5.10 (6H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.31-7.60 (2H, m)。

B)7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將氫氧化鉀(40mg)溶解在乙醇(1.25mL)中，再以 DMSO (25mL)稀釋此溶液。對此溶液添加 7-(3,4-二氯苯基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(2.60g)及多聚甲醛(267mg)，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。以 1N 鹽酸中和此反應溶液，添加鹽水，以乙酸乙酯萃取此混合物。以鹽水洗滌有機層兩次，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(1.27g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29-1.46 (9H, m), 2.27 (1H, brs), 3.27 (1H, ddd, J = 14.1, 8.9, 3.4 Hz), 3.75-4.06 (6H, m), 4.30-4.71 (1H, m), 7.19 (1H, brs), 7.29-7.53 (2H, m)。

C)7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

對在 DMF 中之 7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.27g)之溶液(20 mL)添加咪唑(266mg)及第三丁基二甲基氯矽烷(540mg)，

於室溫攪拌此混合物 3 小時。以乙酸乙酯稀釋此混合物，以水及鹽水洗滌此混合物，然後以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得標題化合物(1.35 g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.82-0.88 (9H, m), 1.29-1.50 (9H, m), 3.18-3.35 (1H, m), 3.55-4.07 (6H, m), 4.19-4.53 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

D)7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(高極性非鏡像異構物)

對在甲醇中之 7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-側氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(1.34g)之溶液(25mL)添加硼氫化鈉(221 mg)，於室溫攪拌此混合物 1 小時。對此反應溶液添加飽和之氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物。以水及鹽水洗滌有機層，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而獲得高極性非鏡像異構物之標題化合物(303 mg)。此外，單離較低極性之非鏡像異構物(836 mg)。

高極性非鏡像異構物：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.10 (3H, s), 0.00 (3H, d, J = 0.8 Hz), 0.78-0.91 (9H, m), 1.43 (9H, s), 3.34-4.01 (9H, m), 4.30 (1H, brs), 7.38-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.1 Hz)。

較低極性之非鏡像異構物：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.14 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.76-0.92 (9H, m), 1.42 (9H, s), 2.68 (1H, s), 3.23 (1H, ddd, J = 14.0, 9.3, 2.6 Hz), 3.38-3.71 (3H, m), 3.73-4.27 (4H, m), 4.64 (1H, brs), 7.29-7.38 (1H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, s)。

E)3-(2-{[7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽(高極性非鏡像異構物)

使用 7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(高極性非鏡像異構物)，以與實施例 556 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1。

實施例 603

3-(2-{[7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽(較低極性之非鏡像異構物)

由實施例 602，步驟 D 所得到之 7-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 602，步驟 E 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 453.1。

實施例 604

3-(2-{[(6S,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-

基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

A)(6S,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯中, 0.69mL)滴加至在四氫呋喃(10mL)中之(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯(300mg)、三苯基膦(340mg)及 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈(160mg)之溶液，於室溫攪拌此混合物 4 小時。將水添加至此反應混合物，以乙酸乙酯萃取此混合物，以鹽水洗滌此萃取物，然後以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析純化殘留物而獲得標題化合物(250 mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 3.26-4.07 (4H, m), 4.19-4.48 (2H, m), 4.67 (1H, brs), 5.62-5.92 (1H, m, J = 16.2 Hz), 6.72-6.98 (1H, m), 7.04-7.26 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.1 Hz)。

MS (ESI+): $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 392.1。

B)3-(2-{[(6S,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮單鹽酸鹽

使用(6S,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸第三丁酯，以與實施例 231 及實施例 235 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 407.1。

實施例 605

(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷

-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

以與實施例 45 相同之方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1。

實施例 606

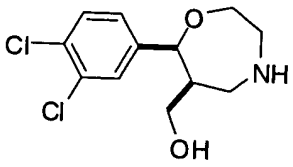
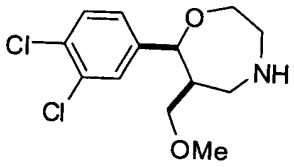
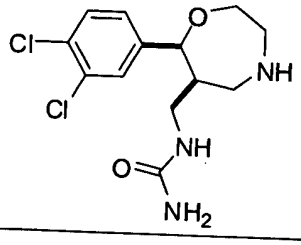
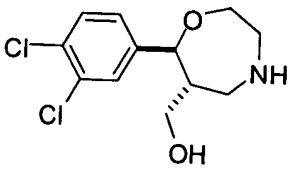
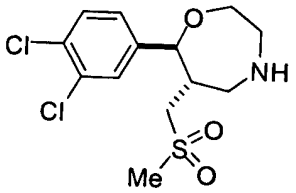
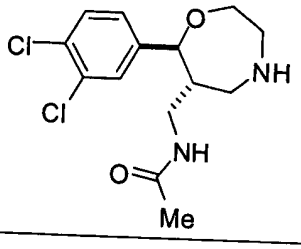
(1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇單鹽酸鹽

以與實施例 46 相同之方式，獲得標題化合物。

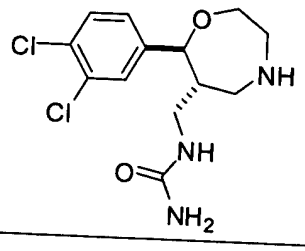
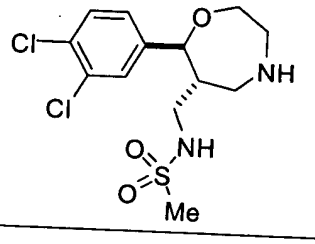
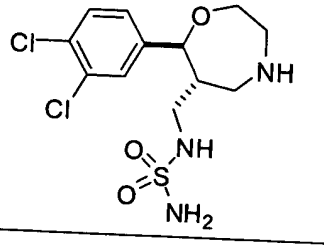
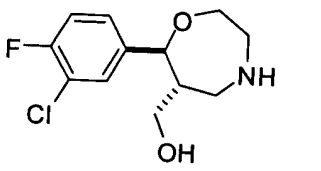
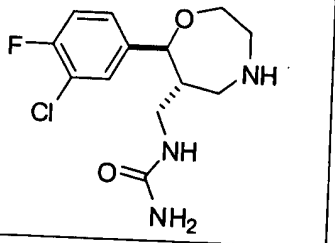
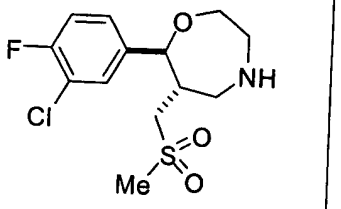
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306.1。

實施例 1-606 之化合物示於下表中。

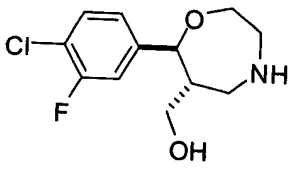
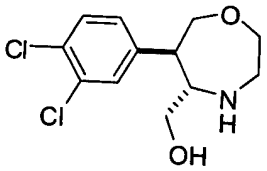
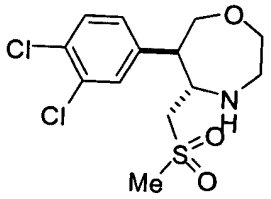
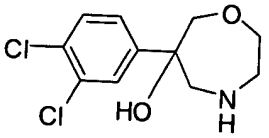
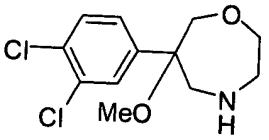
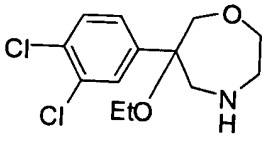
[表 1-1]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
1	[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
2	(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	290.0
3	1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.1
4	[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
5	(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.2
6	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	317.2

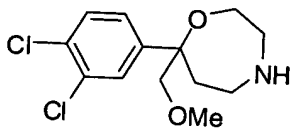
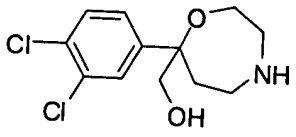
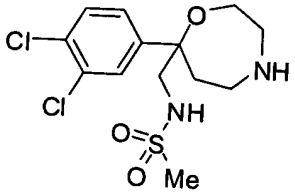
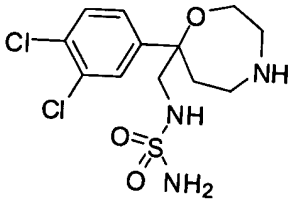
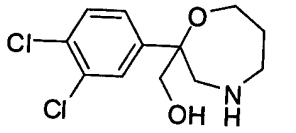
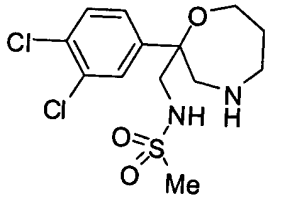
[表 1-2]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
7	1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.1
8	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0
9	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.1
10	[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	260.0
11	1-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		鹽酸鹽	302.3
12	(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	322.3

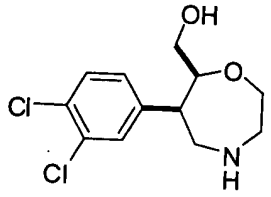
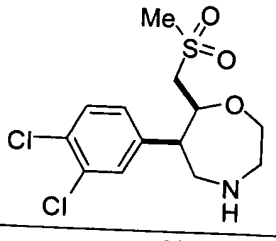
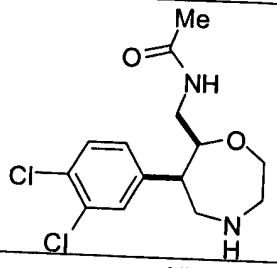
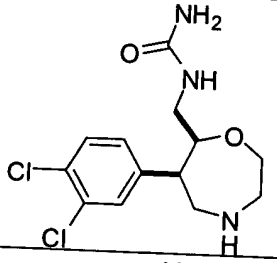
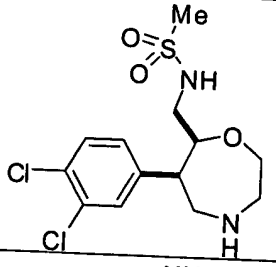
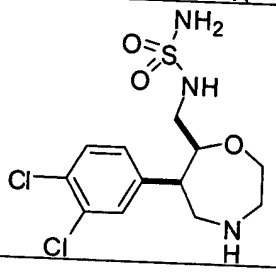
[表 1-3]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
13	[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	260.0
14	[(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-基]甲醇		鹽酸鹽	276.2
15	(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-5-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.0
16	(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇		鹽酸鹽	262.0
17	(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	276.1
18	(6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-6-乙氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	290.0

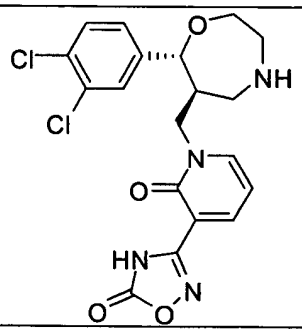
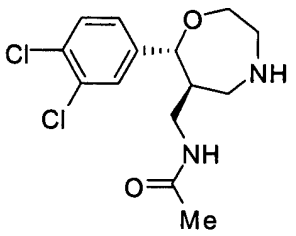
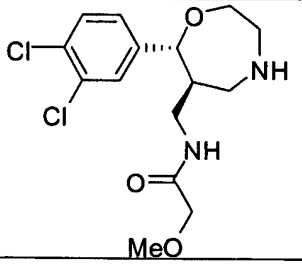
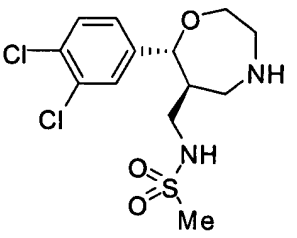
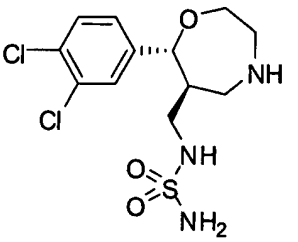
[表 1-4]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
19	(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	290.0
20	[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.2
21	N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.2
22	N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.2
23	[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
24	N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	352.9

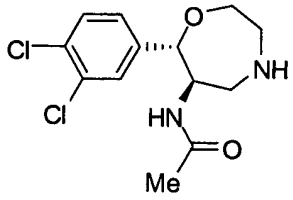
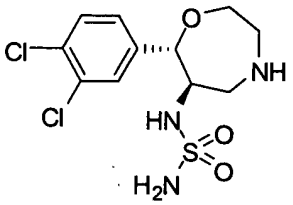
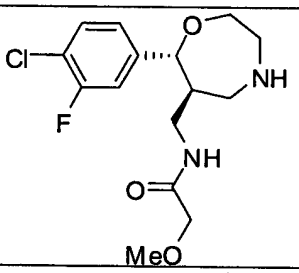
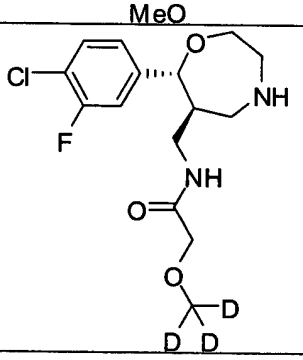
[表 1-5]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
25	[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.2
26	(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.2
27	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	317.3
28	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.2
29	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.2
30	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}磺醯胺		鹽酸鹽	354.2

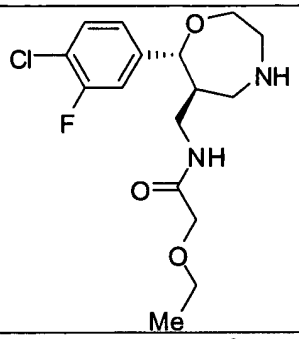
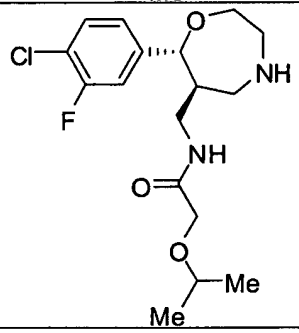
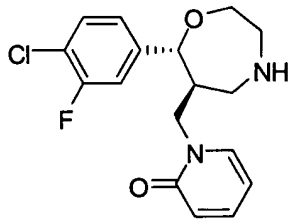
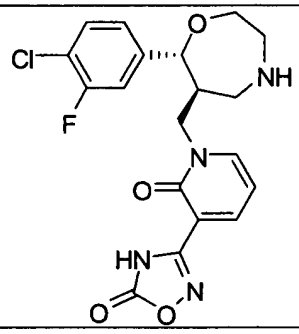
[表 1-6]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
31	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	437.0
32	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		1/2 富馬酸鹽	317.3
33	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	347.0
34	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	352.9
35	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.1

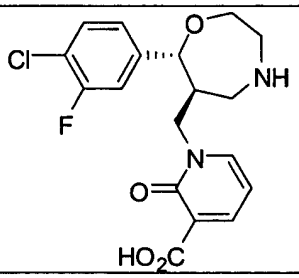
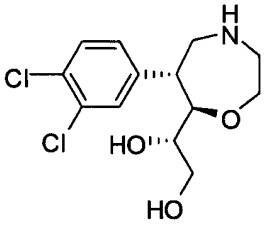
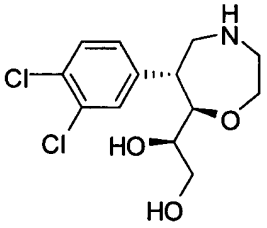
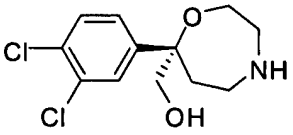
[表 1-7]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
36	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺		富馬酸鹽	303.2
37	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺		鹽酸鹽	340.0
38	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	331.1
39	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_3$)甲基氧基]乙醯胺		鹽酸鹽	-

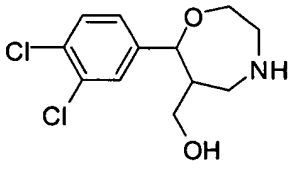
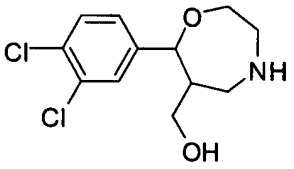
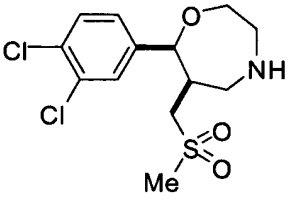
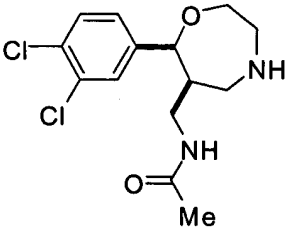
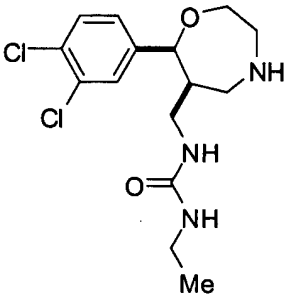
[表 1-8]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
40	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-乙氧基乙醯胺		鹽酸鹽	-
41	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1-甲基乙氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	359.2
42	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	337.1
43	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.0

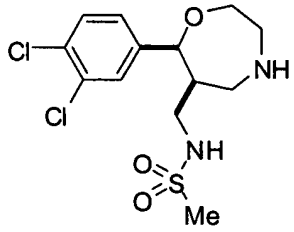
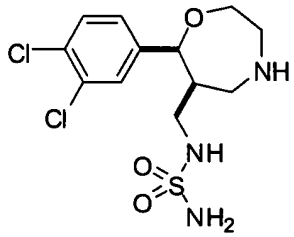
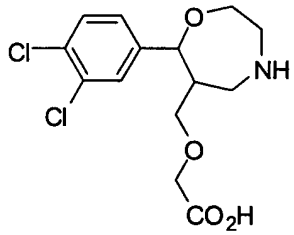
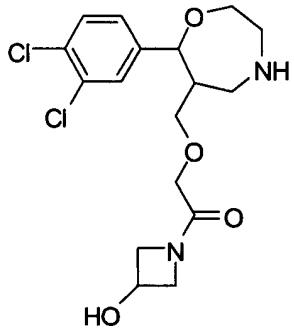
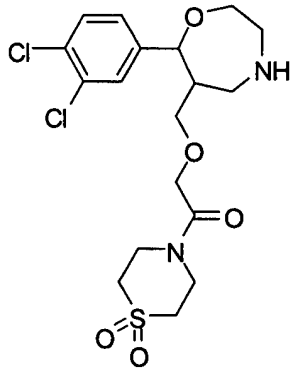
[表 1-9]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
44	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	381.1
45	(1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.2
46	(1R)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.2
47	[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1

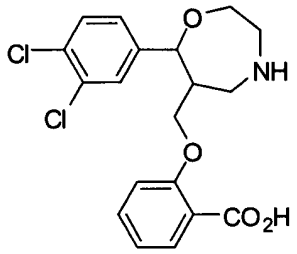
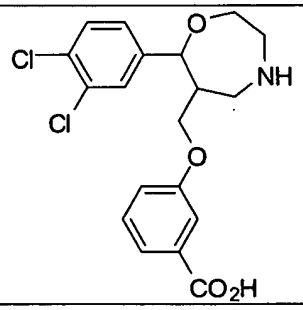
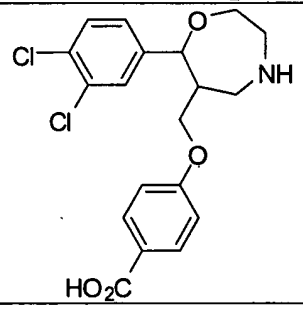
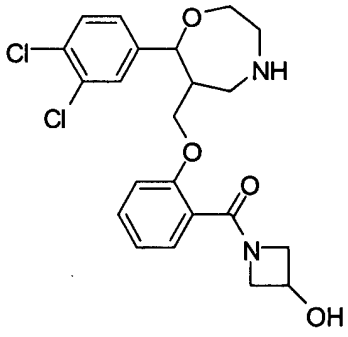
[表 1-10]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
48	[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 (滯留時間短)		鹽酸鹽	276.1
49	[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 (滯留時間長)		鹽酸鹽	276.1
50	(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.0
51	N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	317.0
52	1-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲		鹽酸鹽	346.1

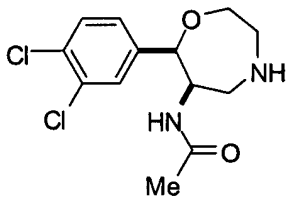
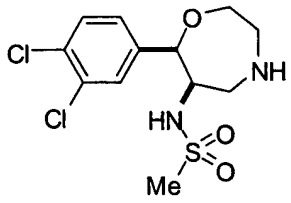
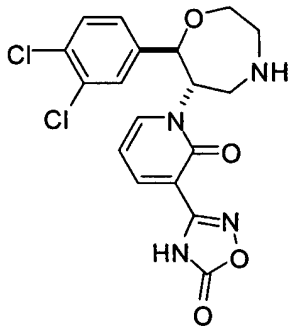
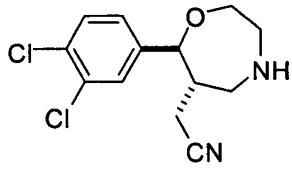
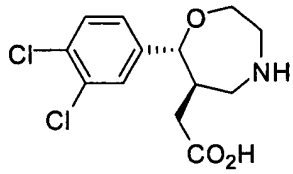
[表 1-11]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
53	N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0
54	N-{[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.1
55	{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙酸 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	334.0
56	1-({[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}乙醯基)氮雜環丁烷-3-醇 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	389.3
57	(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(1,1-二氧硫嗎啉-4-基)-2-側氧基乙氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	451.3

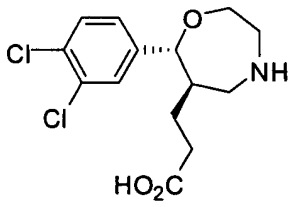
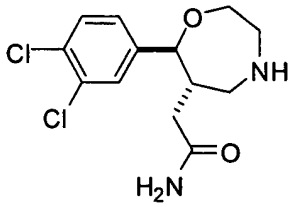
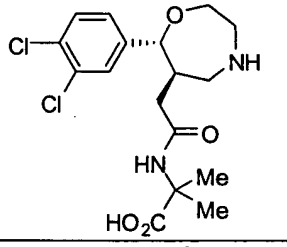
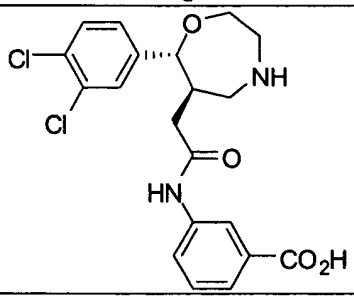
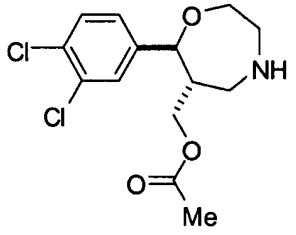
[表 1-12]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
58	2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	396.1
59	3-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	396.2
60	4-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	395.9
61	1-[(2-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)羰基]氮雜環丁烷-3-醇 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	451.0

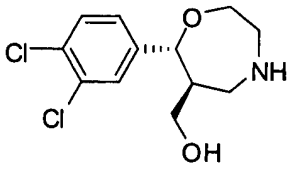
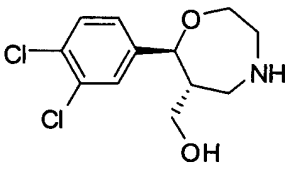
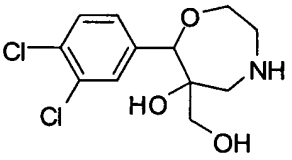
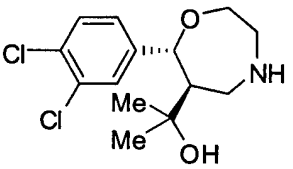
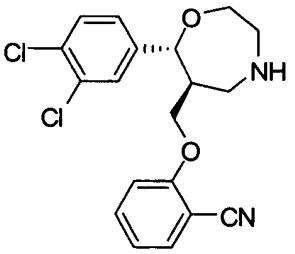
[表 1-13]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
62	N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺		鹽酸鹽	303.1
63	N-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺		鹽酸鹽	339.1
64	1-[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	423.1
65	[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙腈		鹽酸鹽	285.1
66	[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酸		鹽酸鹽	304.0

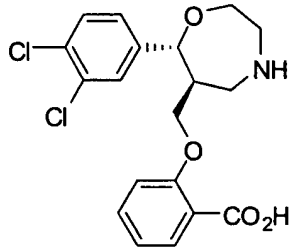
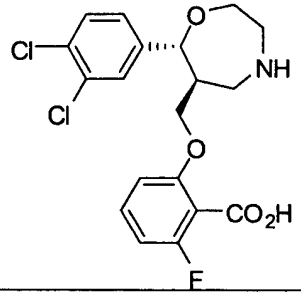
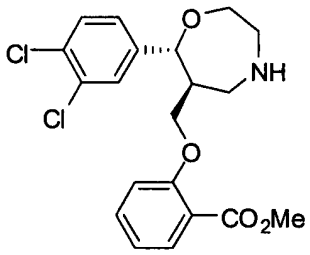
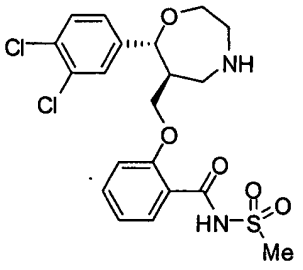
[表 1-14]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
67	3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙酸		鹽酸鹽	318.2
68	2-[(6RS,7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺		鹽酸鹽	302.9
69	N-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯基}-2-甲基丙胺酸		鹽酸鹽	389.0
70	3-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯基}胺基)苯甲酸		鹽酸鹽	423.1
71	乙酸[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲酯		鹽酸鹽	318.2

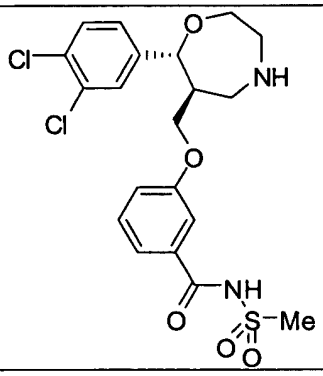
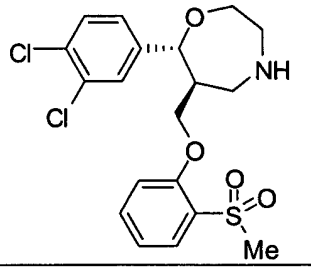
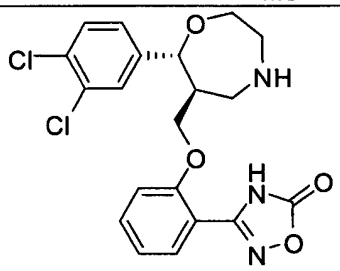
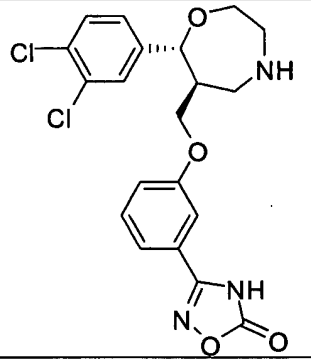
[表 1-15]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
72	[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
73	[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	275.9
74	7-(3,4-二氯苯基)-6-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇		鹽酸鹽	292.1
75	2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙-2-醇		鹽酸鹽	304.1
76	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲腈		鹽酸鹽	377.0

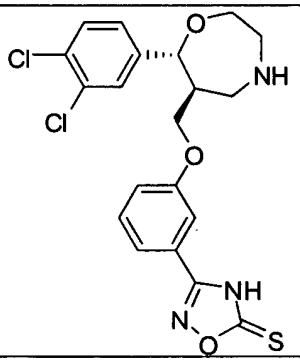
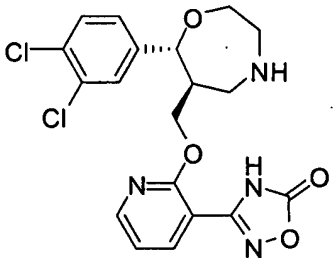
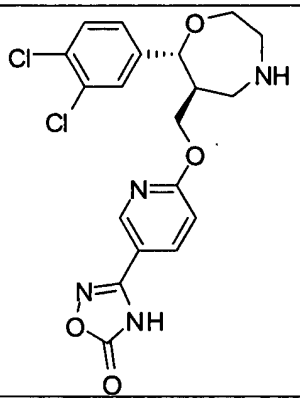
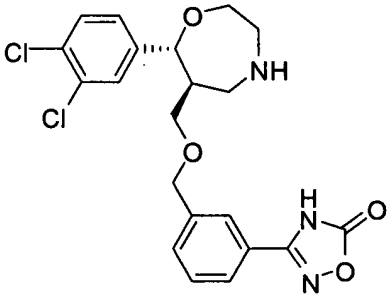
[表 1-16]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
77	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸		鹽酸鹽	395.9
78	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-6-氟苯甲酸		鹽酸鹽	414.1
79	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯甲酸甲酯		鹽酸鹽	410.0
80	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	473.2

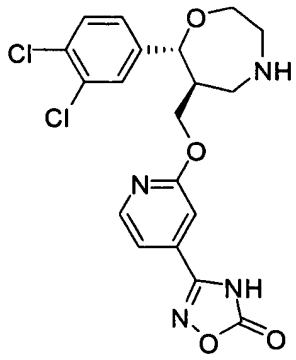
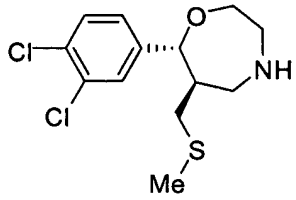
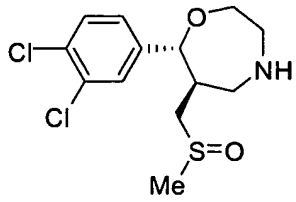
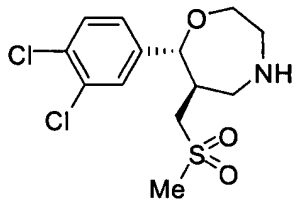
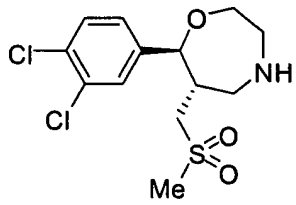
[表 1-17]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
81	3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	473.0
82	(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-{[2-(甲基磺醯基)苯氧基]甲基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷		游離胺	430.3
83	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	436.0
84	3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	436.0

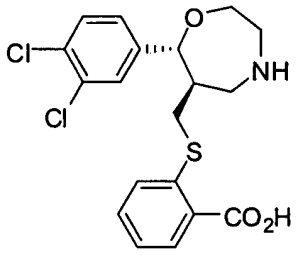
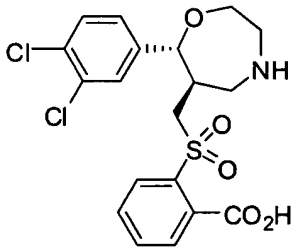
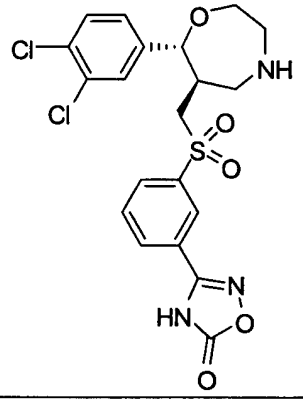
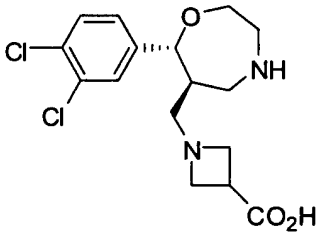
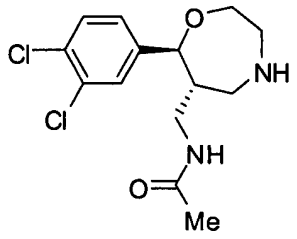
[表 1-18]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
85	3-(3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑e-5(4H)-硫酮		鹽酸鹽	452.0
86	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	436.9
87	3-(6-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	437.0
88	3-[3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	450.1

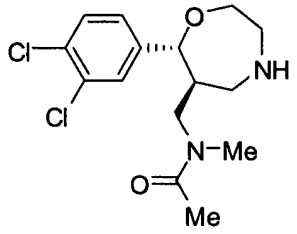
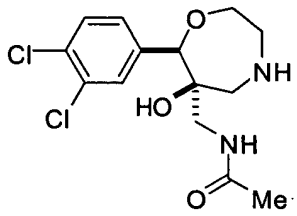
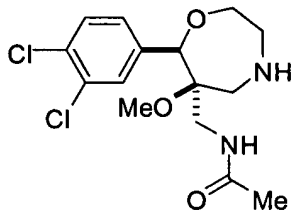
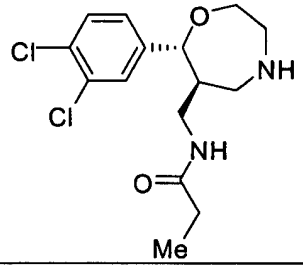
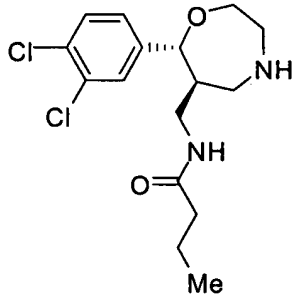
[表 1-19]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
89	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	436.9
90	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲硫基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	306.1
91	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基亞磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	322.0
92	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.3
93	(6S,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.2

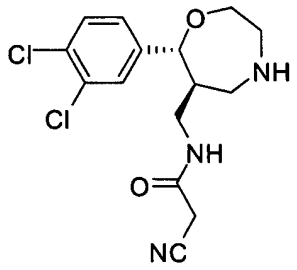
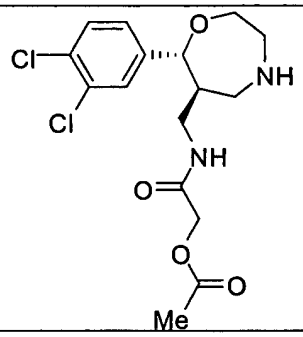
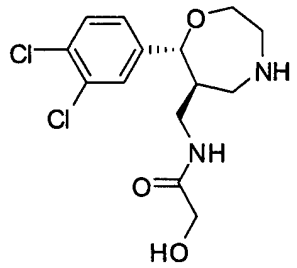
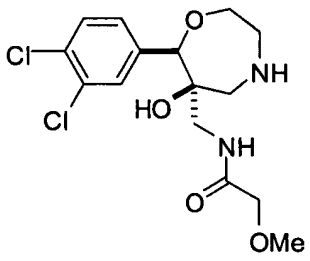
[表 1-20]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
94	2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}硫基)苯甲酸		鹽酸鹽	412.0
95	2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基)苯甲酸		鹽酸鹽	443.9
96	3-[3-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	484.1
97	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}氮雜環丁烷-3-羧酸		鹽酸鹽	359.1
98	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		富馬酸鹽	317.0

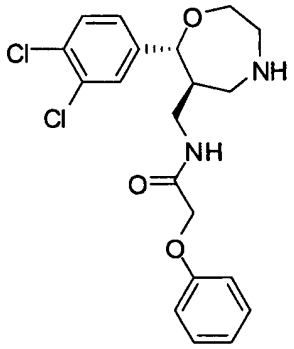
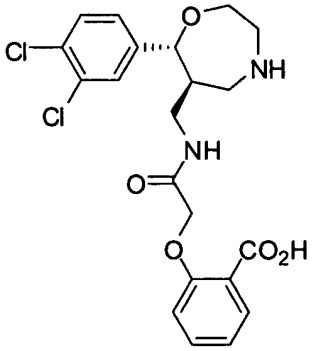
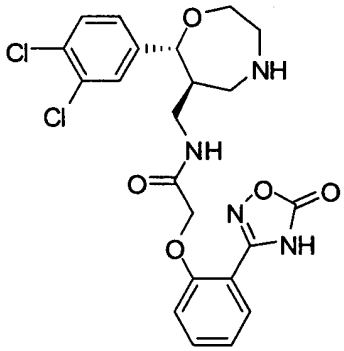
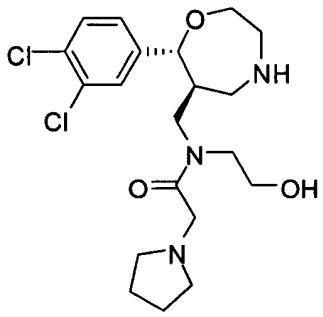
[表 1-21]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
99	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	331.3
100	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	333.1
101	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	347.1
102	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丙醯胺		鹽酸鹽	331.3
103	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丁醯胺		鹽酸鹽	345.4

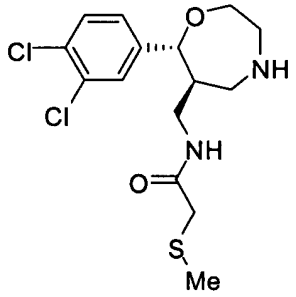
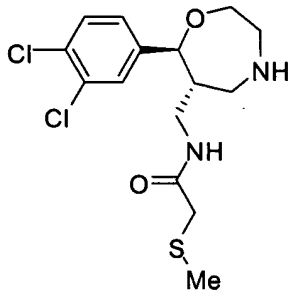
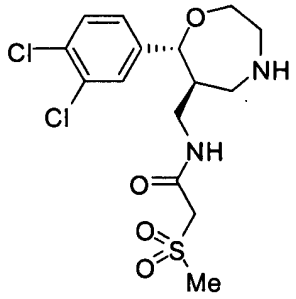
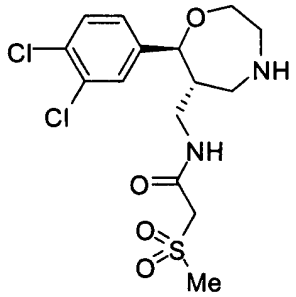
[表 1-22]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
104	2-氰基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	342.1
105	乙酸 2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基酯		富馬酸鹽	375.1
106	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基乙醯胺		1/2 富馬酸鹽	333.1
107	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	363.1

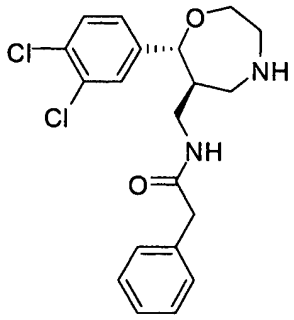
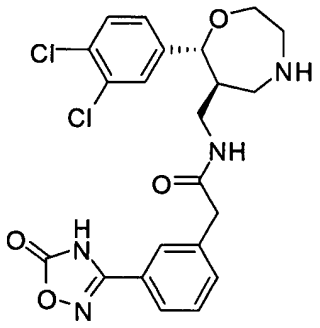
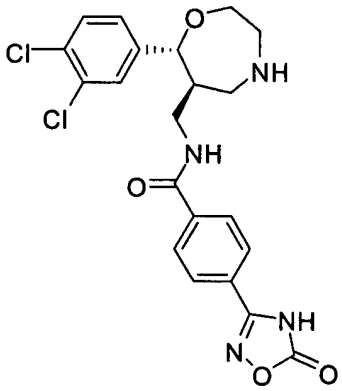
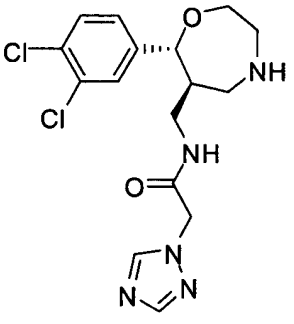
[表 1-23]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
108	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-苯氧基乙醯胺		鹽酸鹽	409.1
109	2-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙氧基]苯甲酸		鹽酸鹽	453.1
110	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]乙醯胺		鹽酸鹽	493.0
111	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-(2-羥基乙基)-2-吡咯啶-1-基乙醯胺		2 鹽酸鹽	430.4

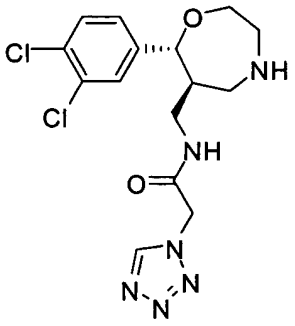
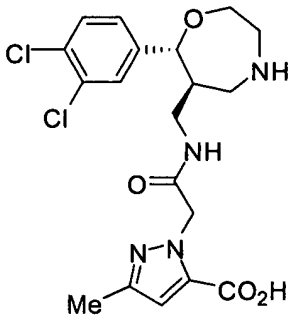
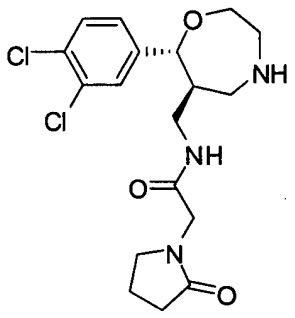
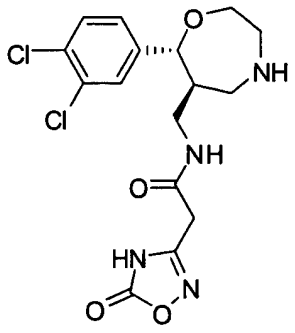
[表 1-24]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
112	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲硫基)乙醯胺		富馬酸鹽	362.9
113	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲硫基)乙醯胺		鹽酸鹽	362.9
114	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基磺醯基)乙醯胺		鹽酸鹽	395.0
115	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基磺醯基)乙醯胺		鹽酸鹽	395.0

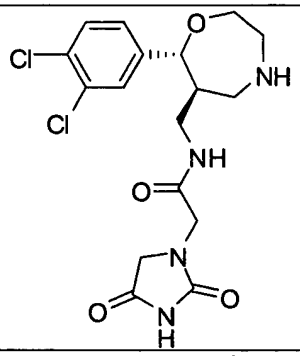
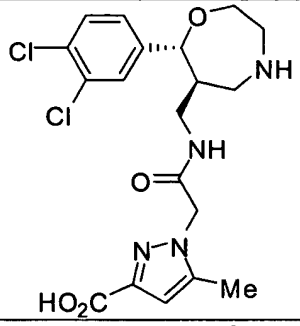
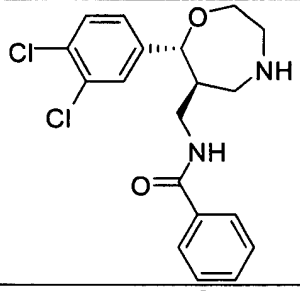
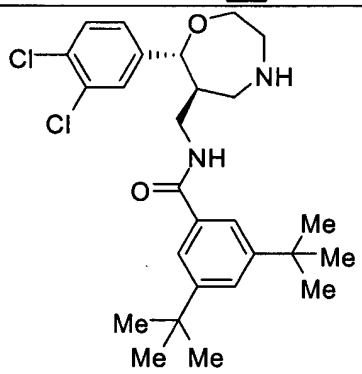
[表 1-25]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
116	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-苯基乙醯胺		鹽酸鹽	393.1
117	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺		富馬酸鹽	477.1
118	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	463.0
119	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	384.1

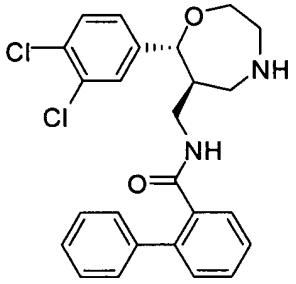
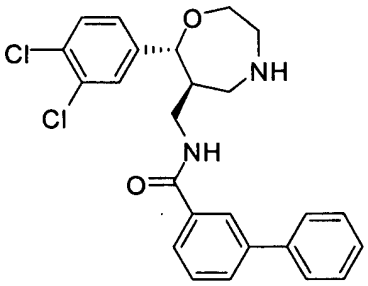
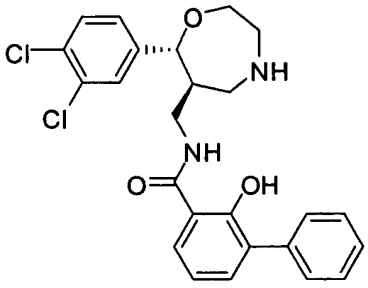
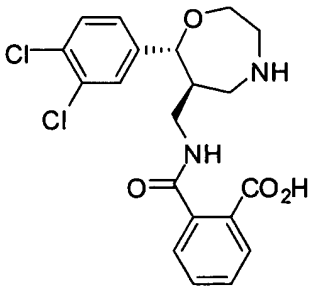
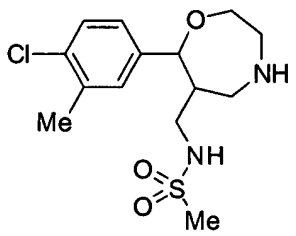
[表 1-26]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
120	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1H-四唑-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	385.0
121	1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	440.9
122	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	400.0
123	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)乙醯胺		鹽酸鹽	401.0

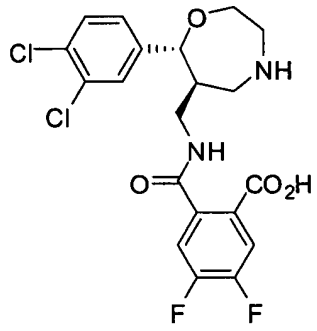
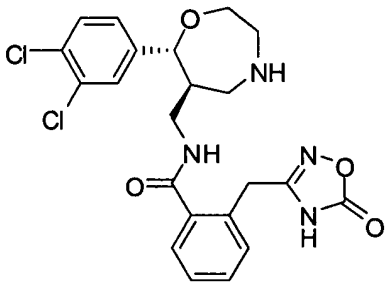
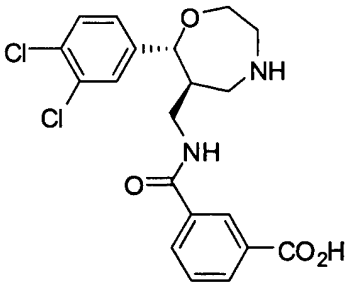
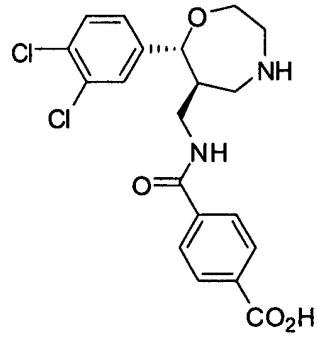
[表 1-27]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
124	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	415.0
125	1-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	441.4
126	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺		鹽酸鹽	379.0
127	3,5-二-第三丁基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺		鹽酸鹽	491.0

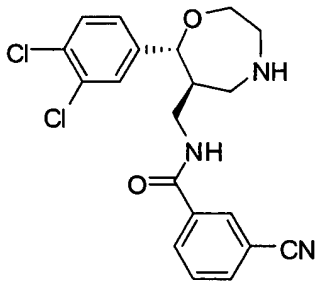
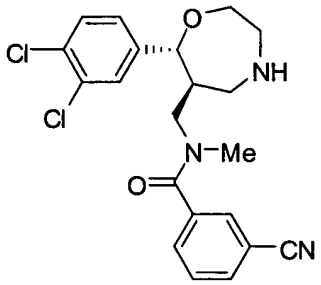
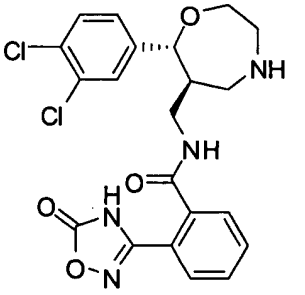
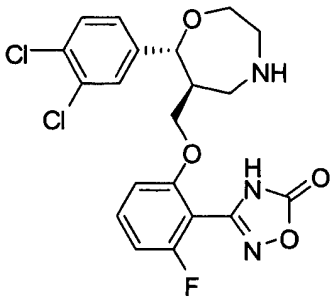
[表 1-28]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
128	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}聯苯基-2-甲醯胺		鹽酸鹽	455.0
129	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}聯苯基-3-甲醯胺		鹽酸鹽	455.0
130	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基聯苯基-3-甲醯胺		鹽酸鹽	471.2
131	2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)苯甲酸		鹽酸鹽	423.1
132	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	333.2

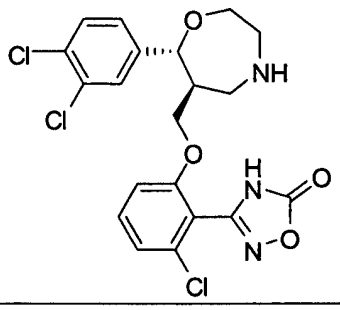
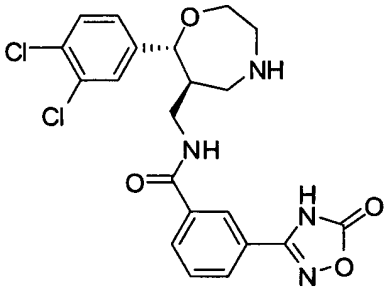
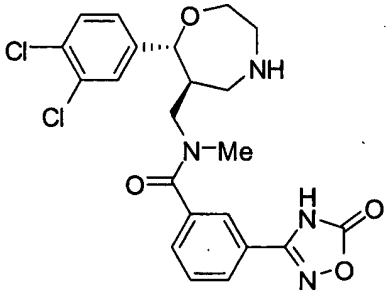
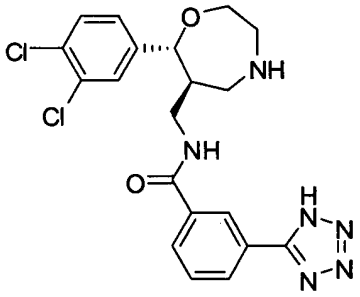
[表 1-29]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
133	2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)-4,5-二氟苯甲酸		鹽酸鹽	459.1
134	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]苯甲醯胺		鹽酸鹽	477.1
135	3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)苯甲酸		鹽酸鹽	423.1
136	4-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲醯基)苯甲酸		鹽酸鹽	423.1

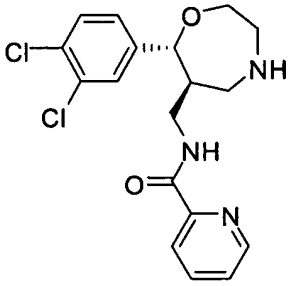
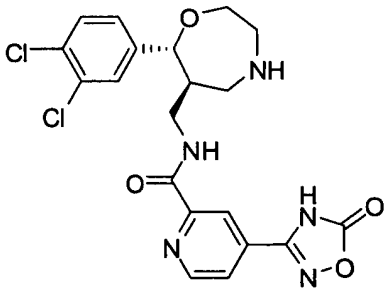
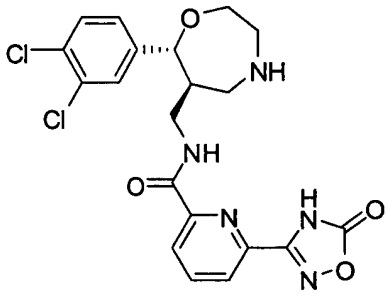
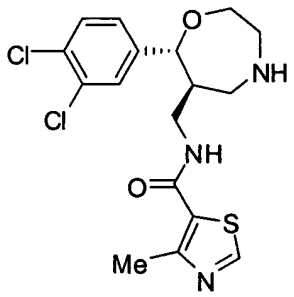
[表 1-30]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
137	3-氰基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺		鹽酸鹽	404.0
138	3-氰基-N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基苯甲醯胺		鹽酸鹽	418.3
139	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	463.3
140	3-(2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}-6-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	454.0

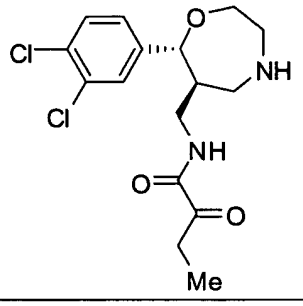
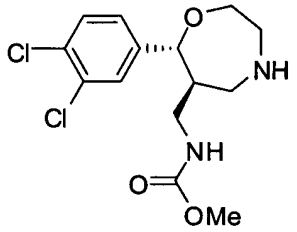
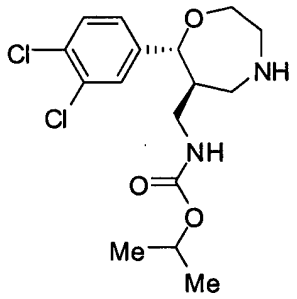
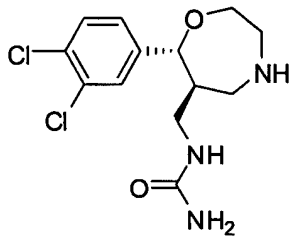
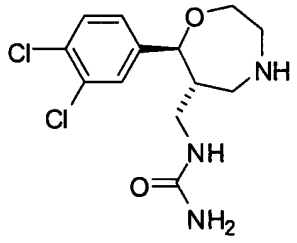
[表 1-31]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
141	3-(2-氯-6-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	469.9
142	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	463.0
143	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	477.4
144	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	447.2

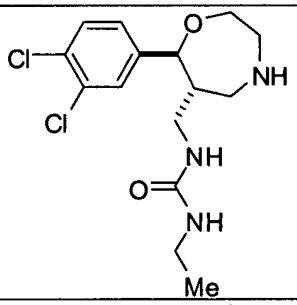
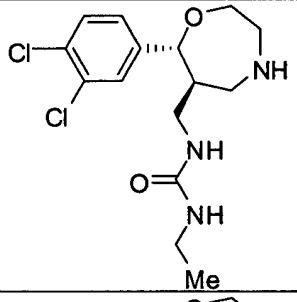
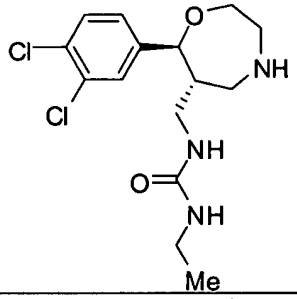
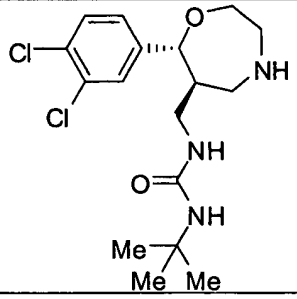
[表 1-32]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
145	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺		2 鹽酸鹽	380.0
146	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	464.1
147	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-6-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	464.0
148	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺		鹽酸鹽	400.0

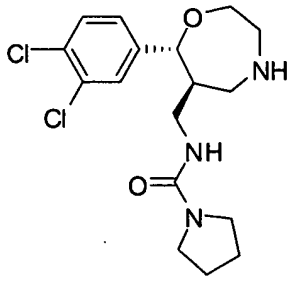
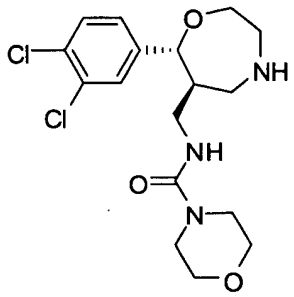
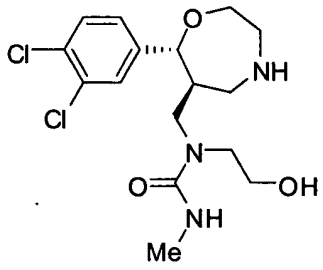
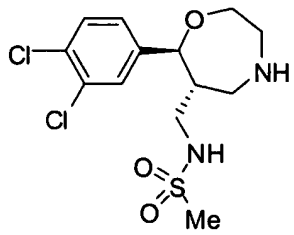
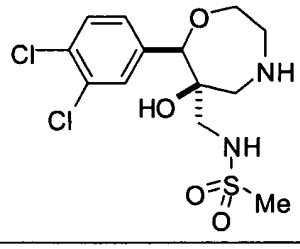
[表 1-33]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
149	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基丁醯胺		鹽酸鹽	359.0
150	{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲酸甲酯		鹽酸鹽	333.4
151	{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺甲酸 1-甲基乙酯		鹽酸鹽	361.1
152	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		富馬酸鹽	318.1
153	1-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		富馬酸鹽	318.1

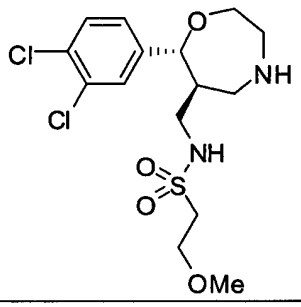
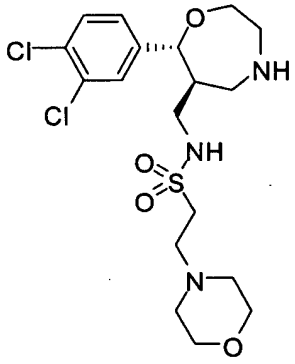
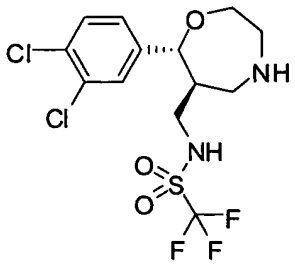
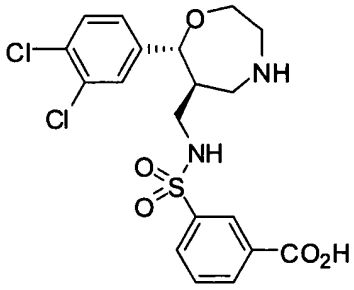
[表 1-34]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
154	1-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲		鹽酸鹽	346.1
155	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲		富馬酸鹽	346.3
156	1-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-乙基脲		鹽酸鹽	346.1
157	1-第三丁基-3-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		鹽酸鹽	374.2

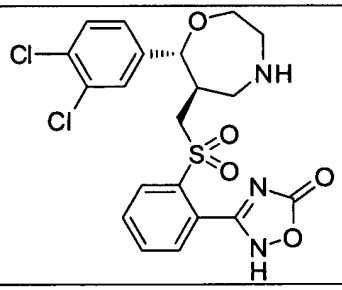
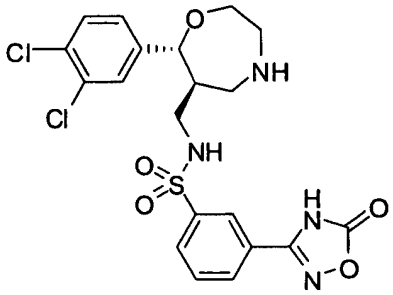
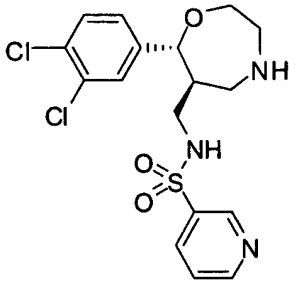
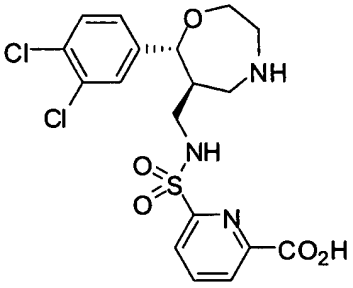
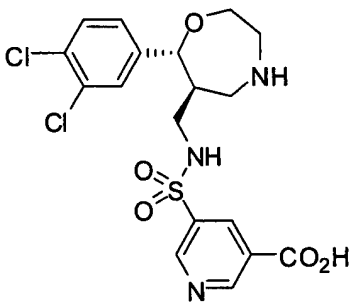
[表 1-35]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
158	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡咯啶-1-甲醯胺		鹽酸鹽	372.1
159	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}嗎啉-4-甲醯胺		鹽酸鹽	388.0
160	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-(2-羥基乙基)-3-甲基脲		鹽酸鹽	376.1
161	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0
162	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	369.1

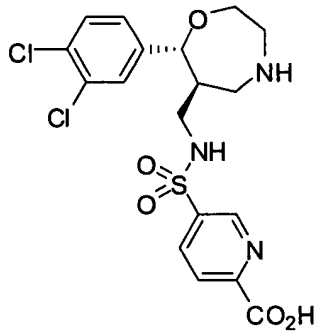
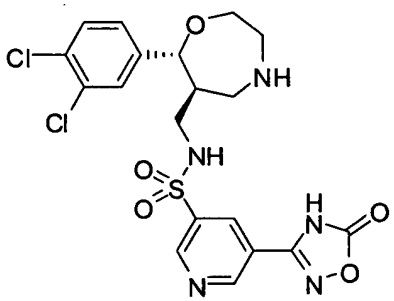
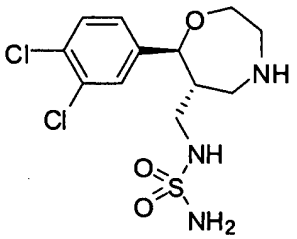
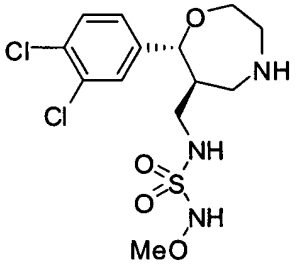
[表 1-36]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
163	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙磺醯胺		鹽酸鹽	397.0
164	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(嗎啉-4-基)乙磺醯胺		2 鹽酸鹽	452.3
165	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺		鹽酸鹽	406.9
166	3-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)苯甲酸		鹽酸鹽	458.9

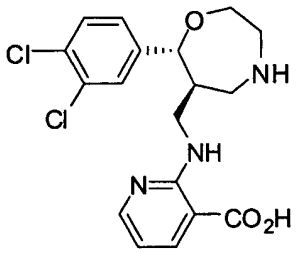
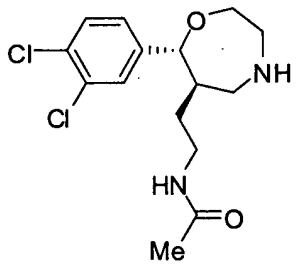
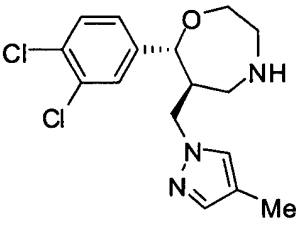
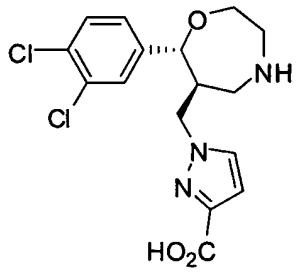
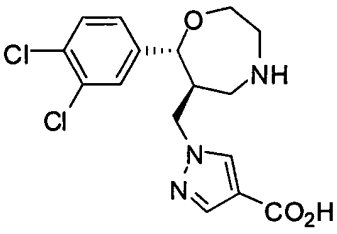
[表 1-37]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
167	3-[2-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}磺醯基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮		鹽酸鹽	484.1
168	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯磺醯胺		鹽酸鹽	499.3
169	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-3-磺醯胺		鹽酸鹽	416.0
170	6-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)吡啶-2-羧酸		鹽酸鹽	460.0
171	5-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	460.3

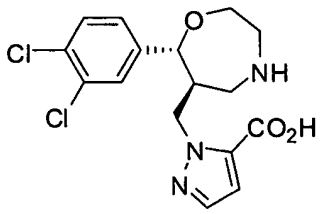
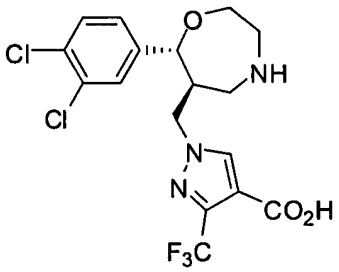
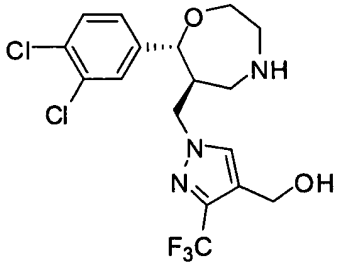
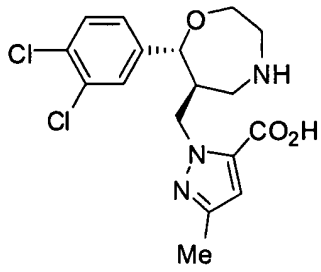
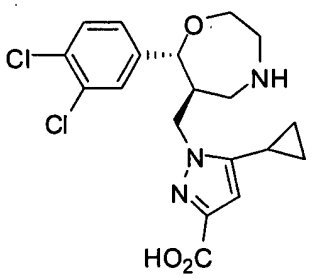
[表 1-38]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
172	5-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺磺醯基)吡啶-2-羧酸		鹽酸鹽	460.0
173	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-磺醯胺		鹽酸鹽	500.2
174	N-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.2
175	N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N'-甲氧基胺基磺醯胺		鹽酸鹽	383.9

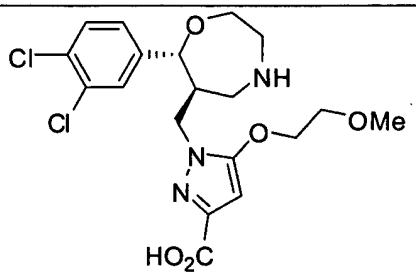
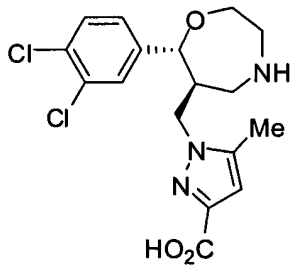
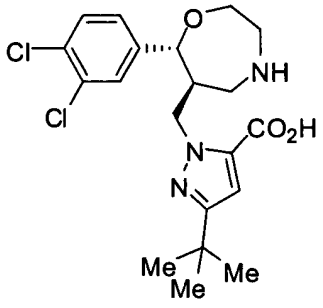
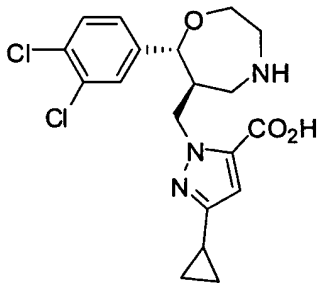
[表 1-39]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
176	2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	396.1
177	N-{2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙基}乙醯胺		鹽酸鹽	331.1
178	(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	340.0
179	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	370.3
180	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-4-羧酸		鹽酸鹽	370.0

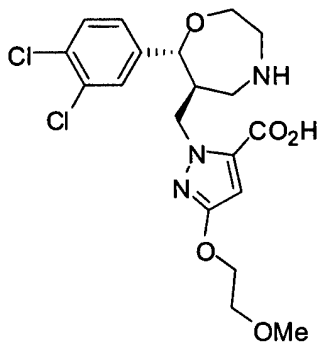
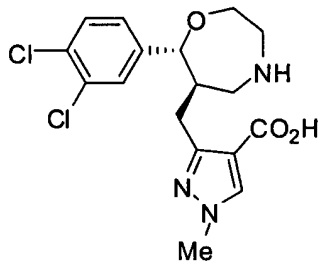
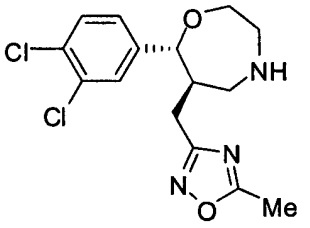
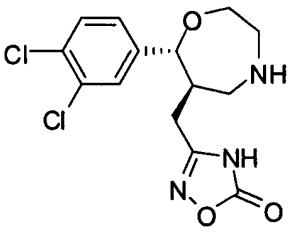
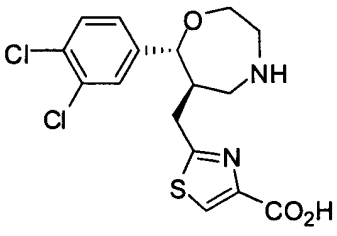
[表 1-40]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
181	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	370.3
182	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸		鹽酸鹽	437.9
183	[1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇		free 胺	424.0
184	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	384.2
185	5-環丙基-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	410.3

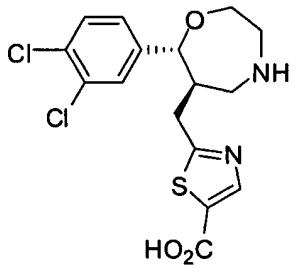
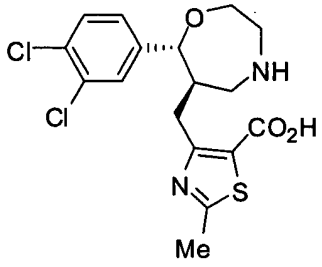
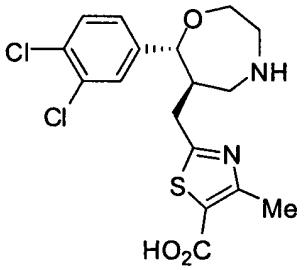
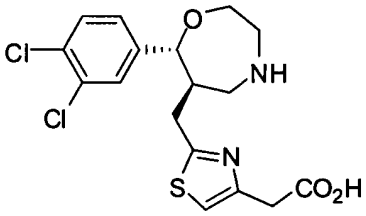
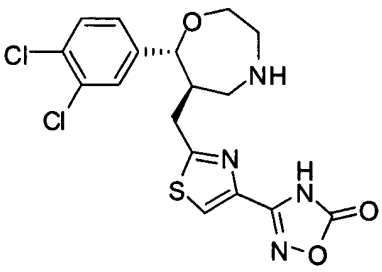
[表 1-41]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
186	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	444.2
187	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	384.2
188	3-第三丁基-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	426.2
189	3-環丙基-1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	410.3

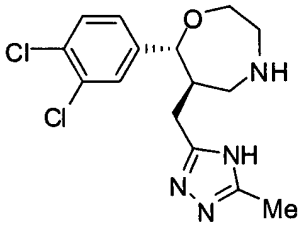
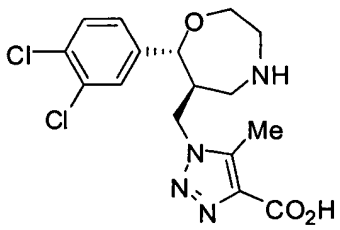
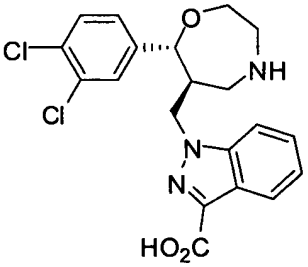
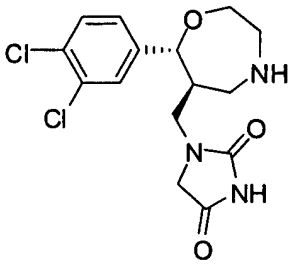
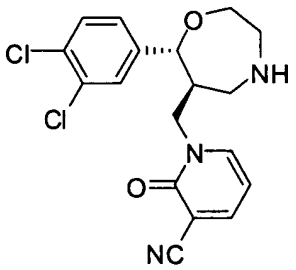
[表 1-42]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
190	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	444.2
191	3-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸		鹽酸鹽	384.2
192	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	342.1
193	3-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	344.0
194	2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-羧酸		鹽酸鹽	386.9

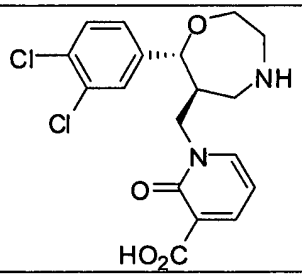
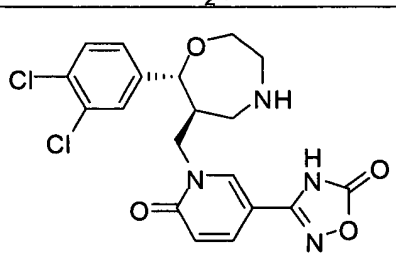
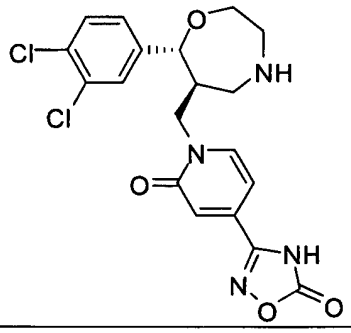
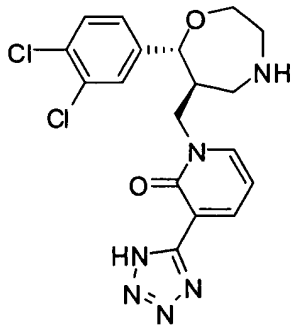
[表 1-43]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
195	2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-5-羧酸		鹽酸鹽	386.9
196	4-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸		鹽酸鹽	401.2
197	2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸		鹽酸鹽	401.0
198	(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)乙酸		鹽酸鹽	401.0
199	3-(2-{[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	427.0

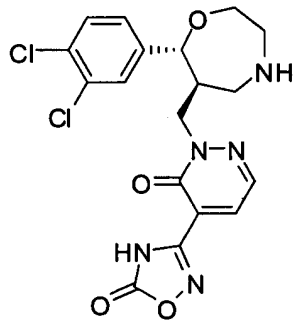
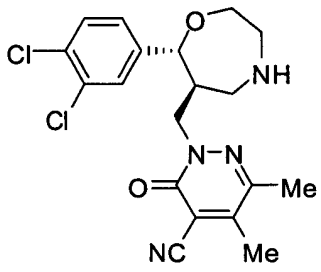
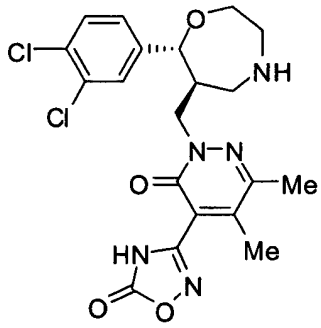
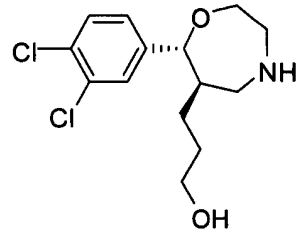
[表 1-44]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
200	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-6-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	341.3
201	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸		鹽酸鹽	385.3
202	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-吲唑-3-羧酸		鹽酸鹽	420.1
203	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}咪唑啶-2,4-二酮		鹽酸鹽	358.0
204	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈		鹽酸鹽	378.1

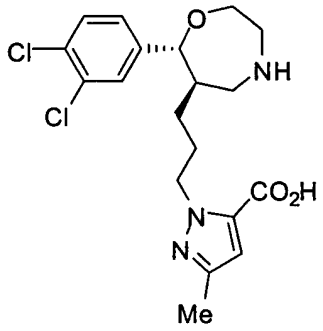
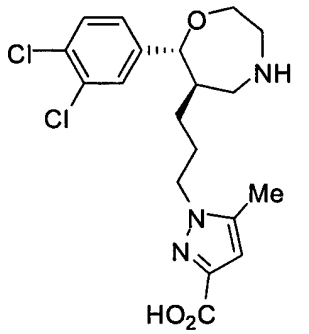
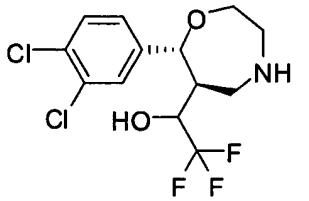
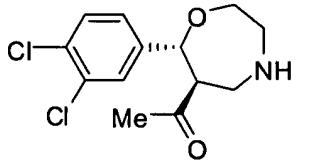
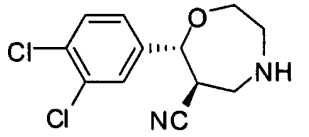
[表 1-45]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
205	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	397.1
206	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	437.0
207	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	436.9
208	1-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.0

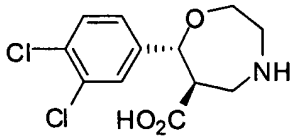
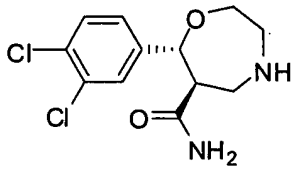
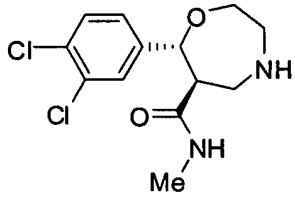
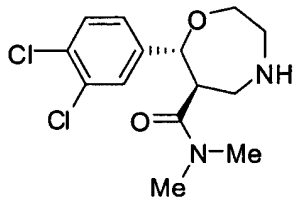
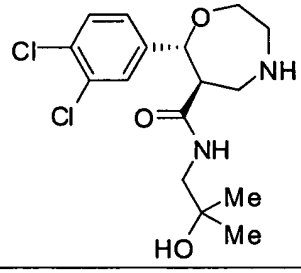
[表 1-46]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
209	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)噠啡-3(2H)-酮		鹽酸鹽	438.1
210	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5,6-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫噠啡-4-甲腈		鹽酸鹽	407.3
211	2-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5,6-二甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)噠啡-3(2H)-酮		鹽酸鹽	464.2
212	3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙-1-醇		鹽酸鹽	304.3

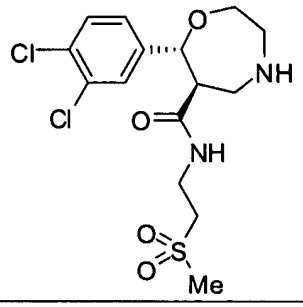
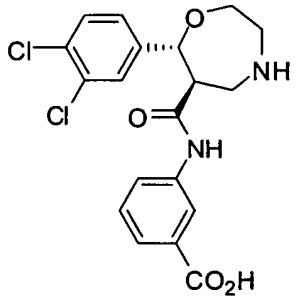
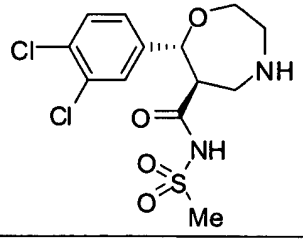
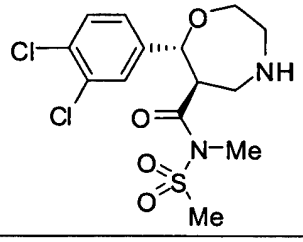
[表 1-47]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
213	1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙基}-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	412.3
214	1-{3-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙基}-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	412.3
215	1-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2,2,2-三氟乙醇		鹽酸鹽	344.0
216	1-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙酮		鹽酸鹽	288.2
217	(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲腈		鹽酸鹽	271.0

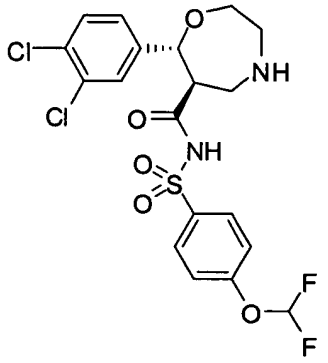
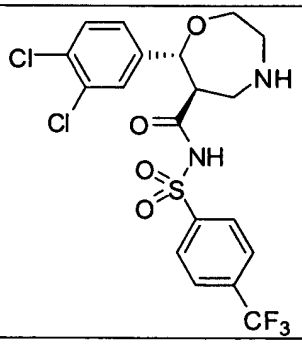
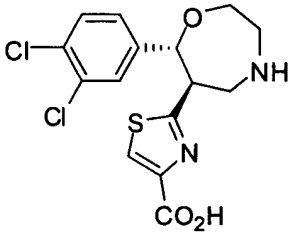
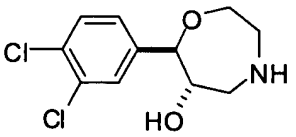
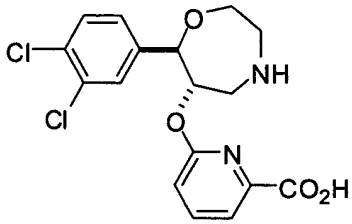
[表 1-48]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
218	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-羧酸		鹽酸鹽	290.0
219	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	289.0
220	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	303.0
221	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	317.3
222	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	361.0

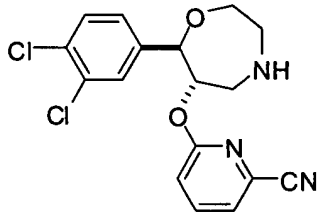
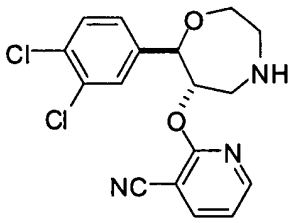
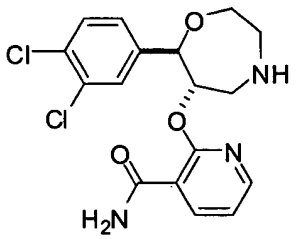
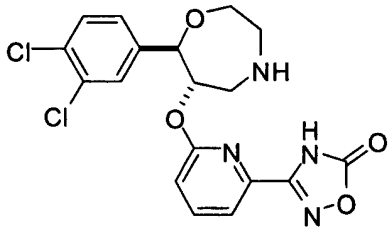
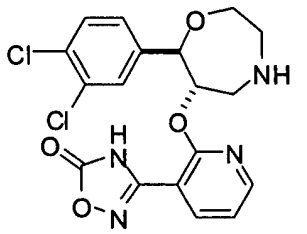
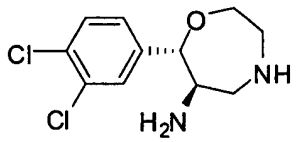
[表 1-49]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
223	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-[2-(甲基磺醯基)乙基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	395.0
224	3-({[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]羰基}胺基)苯甲酸		鹽酸鹽	409.0
225	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-(甲基磺醯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	367.0
226	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-N-(甲基磺醯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	381.1

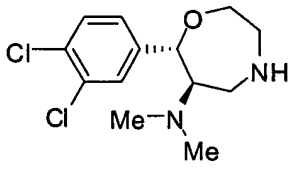
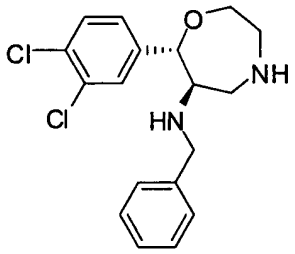
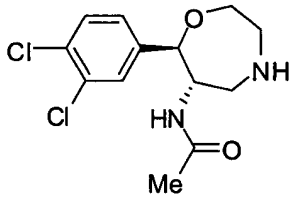
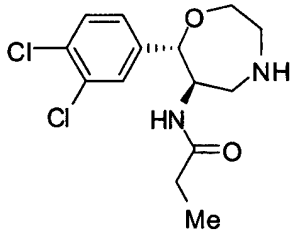
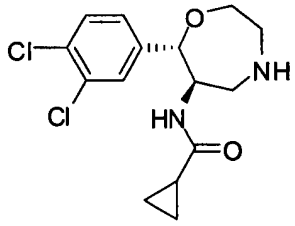
[表 1-50]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
227	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-{[4-(二氟甲氧基)苯基]磺醯基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	495.2
228	(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-N-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	496.9
229	2-[(6R,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-1,3-噻唑-4-羧酸		鹽酸鹽	373.0
230	(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇		鹽酸鹽	262.1
231	6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-羧酸		鹽酸鹽	383.1

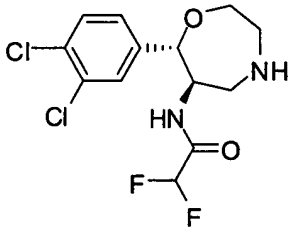
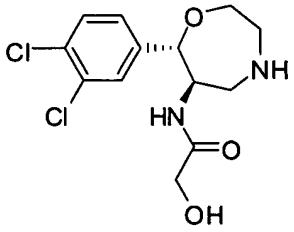
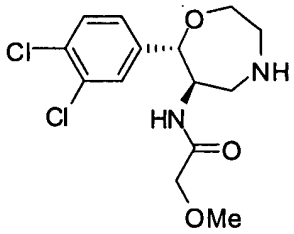
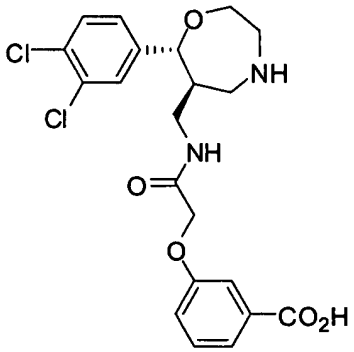
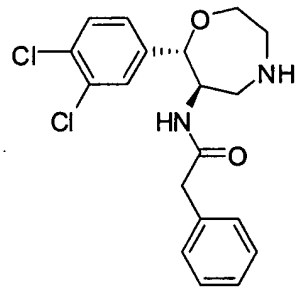
[表 1-51]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
232	6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-甲腈		鹽酸鹽	364.1
233	2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲腈		鹽酸鹽	364.1
234	2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	382.2
235	3-(6-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	423.1
236	3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	423.1
237	(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺		2 鹽酸鹽	261.2

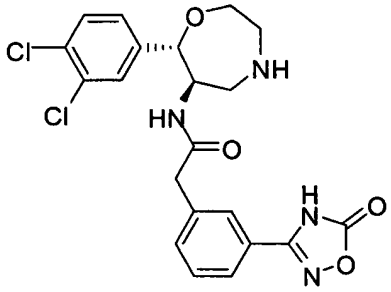
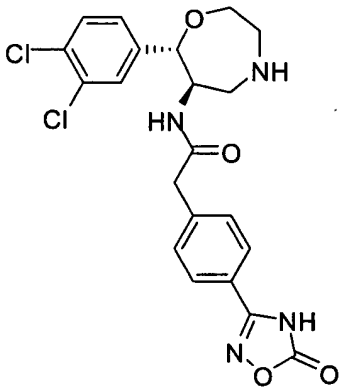
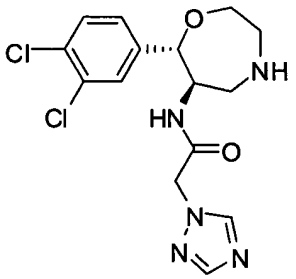
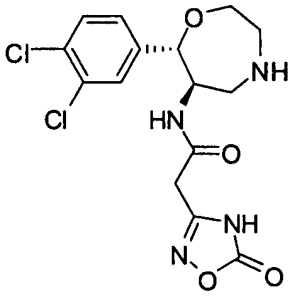
[表 1-52]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
238	(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺		2 鹽酸鹽	289.0
239	(6R,7S)-N-苯甲基-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-胺		鹽酸鹽	351.1
240	N-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺		鹽酸鹽	303.2
241	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙醯胺		鹽酸鹽	317.0
242	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]丙烷甲醯胺		鹽酸鹽	329.1

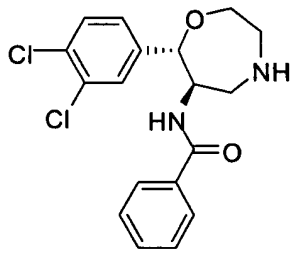
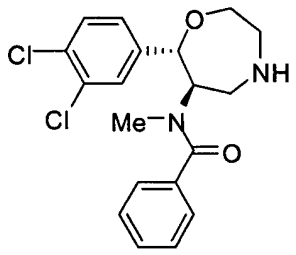
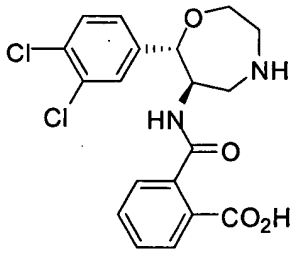
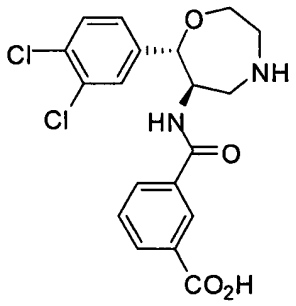
[表 1-53]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
243	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2,2-二氟乙醯胺		free 胺	339.2
244	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-羥基乙醯胺		鹽酸鹽	319.1
245	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	333.1
246	3-[2-({[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙氧基]苯甲酸		鹽酸鹽	453.1
247	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-苯基乙醯胺		鹽酸鹽	379.1

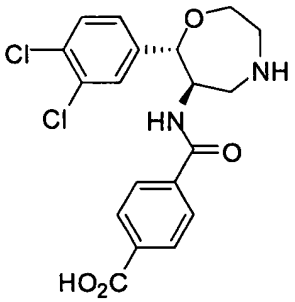
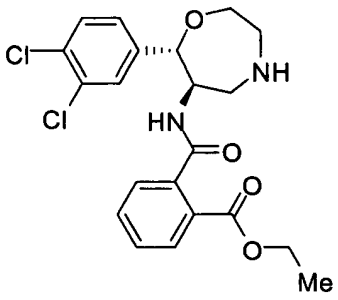
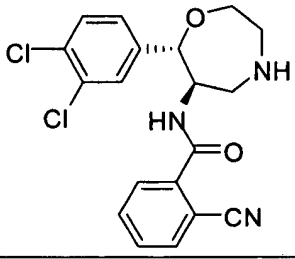
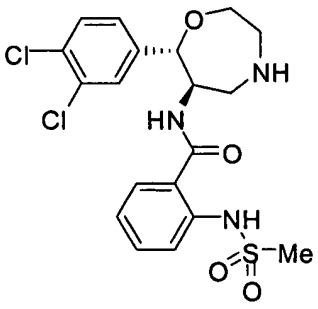
[表 1-54]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
248	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺		鹽酸鹽	463.1
249	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-[4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙醯胺		鹽酸鹽	463.1
250	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺		3 鹽酸鹽	370.0
251	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)乙醯胺		鹽酸鹽	386.9

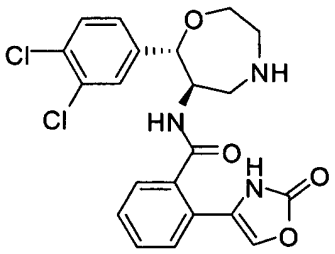
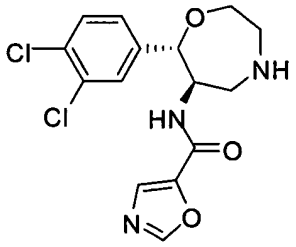
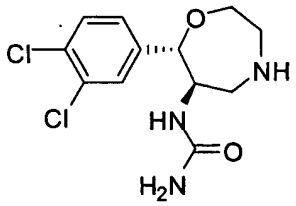
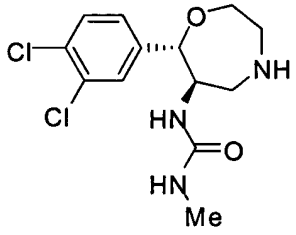
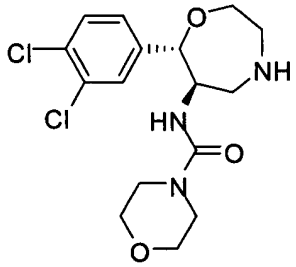
[表 1-55]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
252	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]苯甲醯胺		鹽酸鹽	365.0
253	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基苯甲醯胺		鹽酸鹽	379.3
254	2-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸		鹽酸鹽	409.1
255	3-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸		鹽酸鹽	409.0

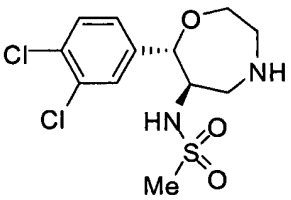
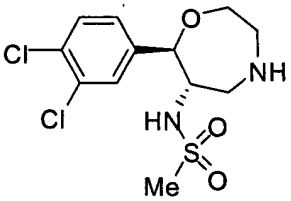
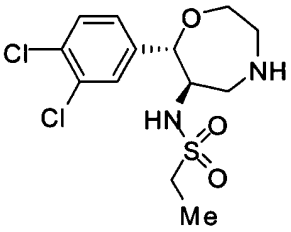
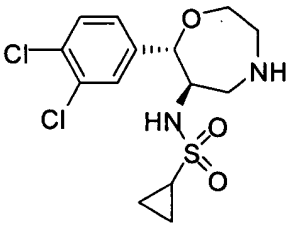
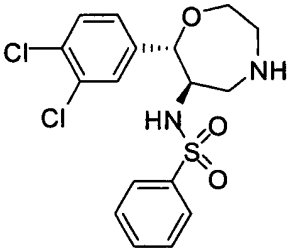
[表 1-56]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
256	4-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸		鹽酸鹽	409.1
257	2-{[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺甲醯基}苯甲酸乙酯		鹽酸鹽	437.3
258	2-氰基-N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]苯甲醯胺		鹽酸鹽	390.1
259	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-[(甲基磺醯基)胺基]苯甲醯胺		鹽酸鹽	458.0

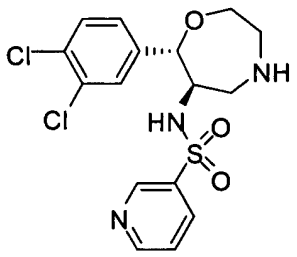
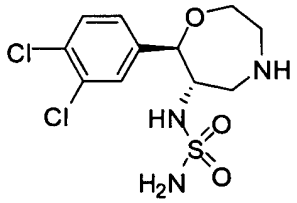
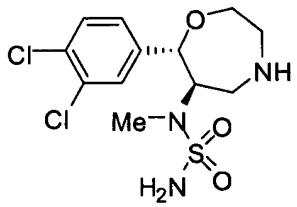
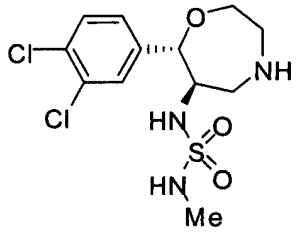
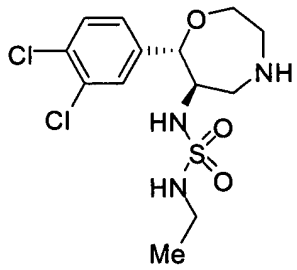
[表 1-57]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
260	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	449.0
261	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-1,3-噁唑-5-甲醯胺		鹽酸鹽	356.0
262	1-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]脲		鹽酸鹽	304.0
263	1-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-3-甲基脲		鹽酸鹽	318.1
264	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]嗎啉-4-甲醯胺		鹽酸鹽	374.0

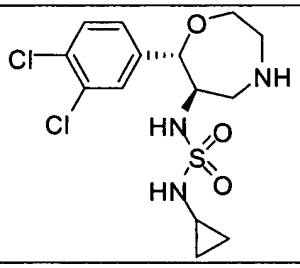
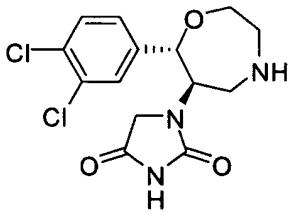
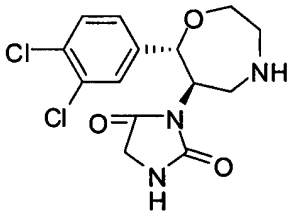
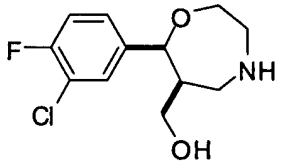
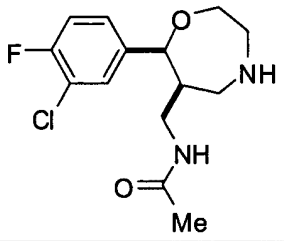
[表 1-58]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
265	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺		鹽酸鹽	339.1
266	N-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺		鹽酸鹽	339.2
267	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙磺醯胺		鹽酸鹽	353.0
268	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]環丙烷磺醯胺		鹽酸鹽	365.0
269	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]苯磺醯胺		鹽酸鹽	401.0

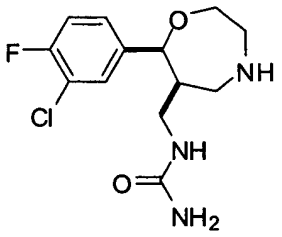
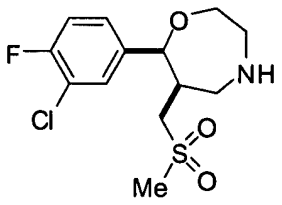
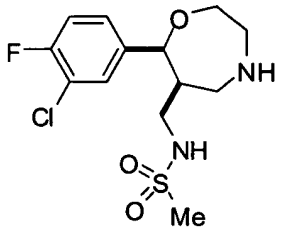
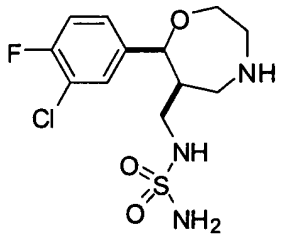
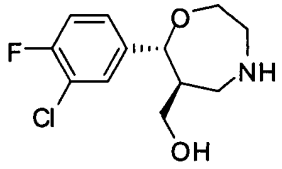
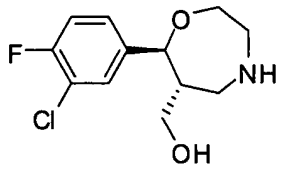
[表 1-59]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
270	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]吡啶-3-磺醯胺		3 鹽酸鹽	402.1
271	N-[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺		鹽酸鹽	340.1
272	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.2
273	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N'-甲基胺基磺醯胺		鹽酸鹽	354.1
274	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N'-乙基胺基磺醯胺		鹽酸鹽	368.0

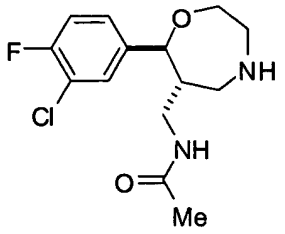
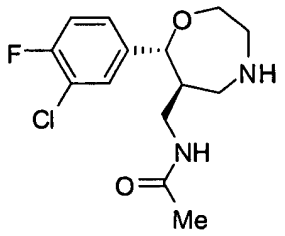
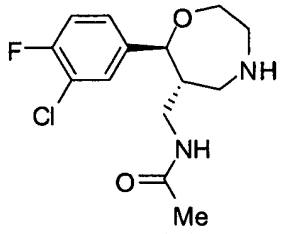
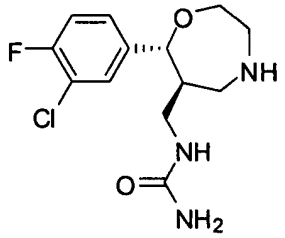
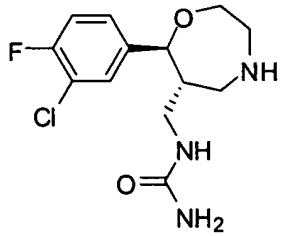
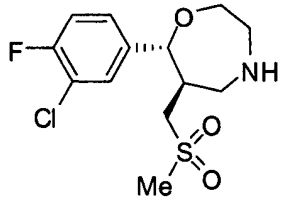
[表 1-60]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
275	N-環丙基-N'-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]胺基磺醯胺		鹽酸鹽	380.0
276	1-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]咪唑啶-2,4-二酮		鹽酸鹽	344.3
277	3-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]咪唑啶-2,4-二酮		鹽酸鹽	344.3
278	[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	260.3
279	N-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	301.3

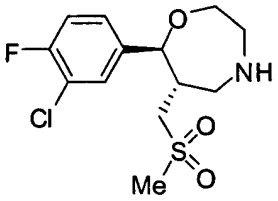
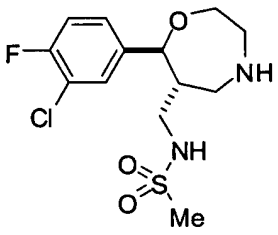
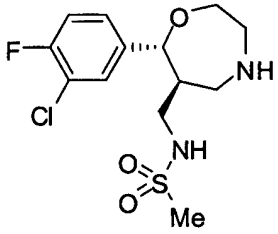
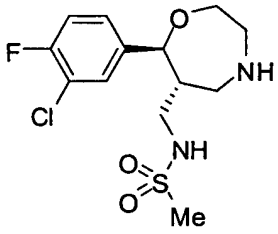
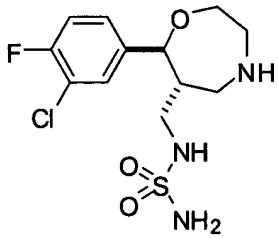
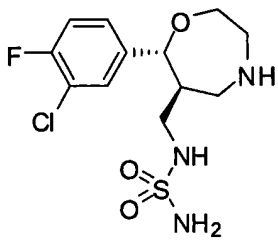
[表 1-61]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
280	1-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		鹽酸鹽	302.3
281	(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	322.3
282	N-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	337.3
283	N-{[(6RS,7RS)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	338.3
284	[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		富馬酸鹽	260.3
285	[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		1/2 富馬酸鹽	260.3

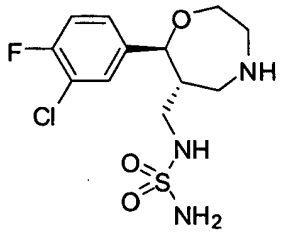
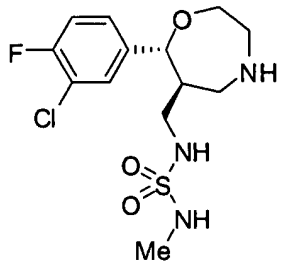
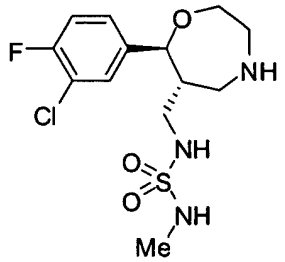
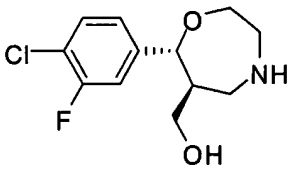
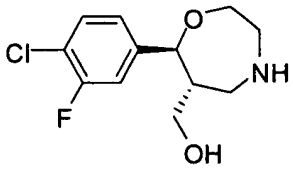
[表 1-62]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
286	N-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	301.4
287	N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		1/2 富馬酸鹽	301.1
288	N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		1/2 富馬酸鹽	301.0
289	1-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		富馬酸鹽	302.0
290	1-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}脲		富馬酸鹽	302.0
291	(6R,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	322.0

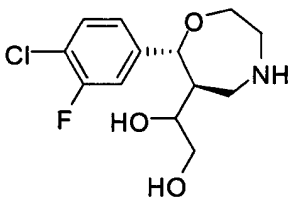
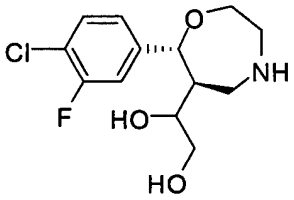
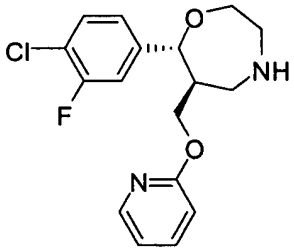
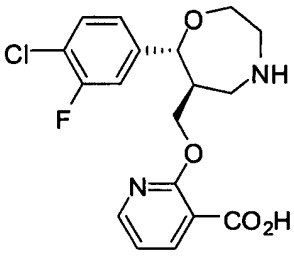
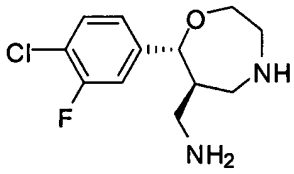
[表 1-63]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
292	(6S,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	322.0
293	N-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	337.3
294	N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	337.0
295	N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	337.1
296	N-{[(6RS,7SR)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	338.3
297	N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	338.0

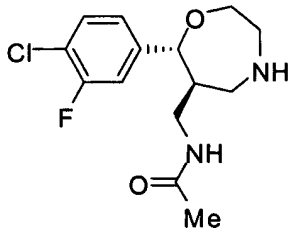
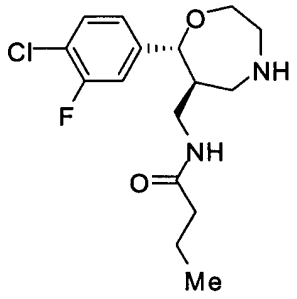
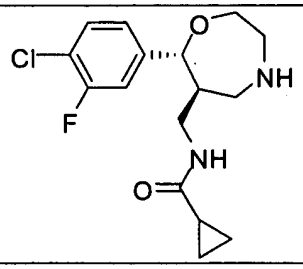
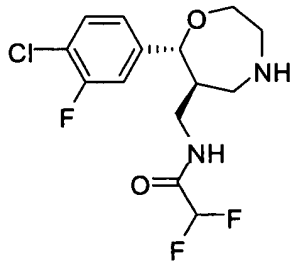
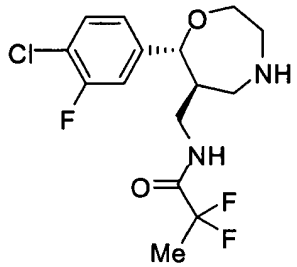
[表 1-64]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
298	N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	338.0
299	N-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N'-甲胺基磺醯胺		鹽酸鹽	352.0
300	N-{[(6R,7S)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N'-甲胺基磺醯胺		鹽酸鹽	352.0
301	[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	260.3
302	[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	260.3

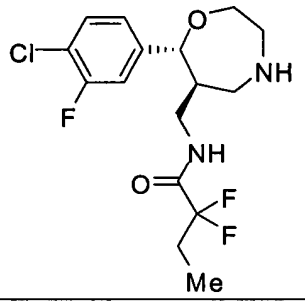
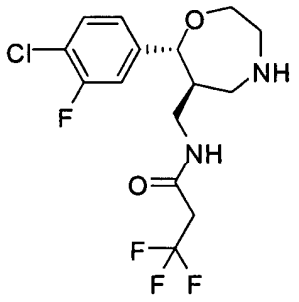
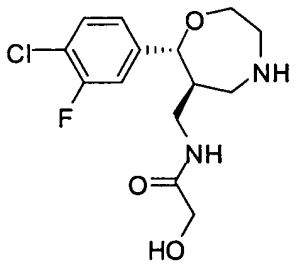
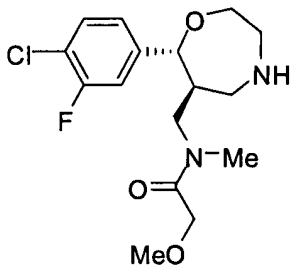
[表 1-65]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
303	1-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙烷-1,2-二醇 (滯留時間短)		鹽酸鹽	290.3
304	1-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙烷-1,2-二醇 (滯留時間長)		鹽酸鹽	290.3
305	(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(吡啶-2-基氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	337.1
306	2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	381.1
307	1-[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲胺		2 鹽酸鹽	259.0

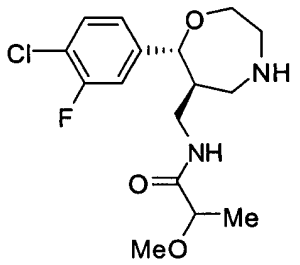
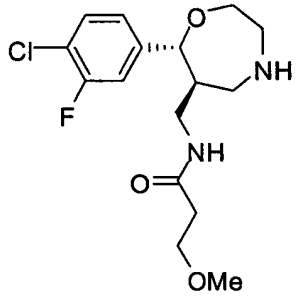
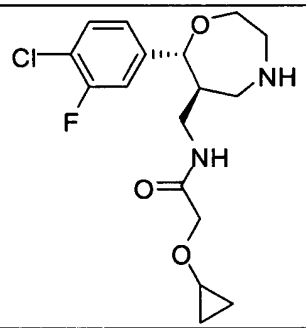
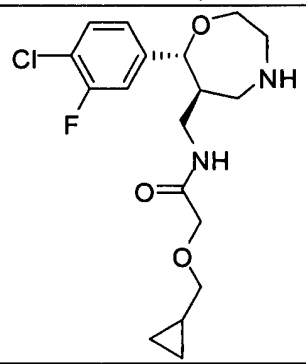
[表 1-66]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
308	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	301.3
309	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丁醯胺		鹽酸鹽	329.2
310	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}環丙烷甲醯胺		鹽酸鹽	327.2
311	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2,2-二氟乙醯胺		鹽酸鹽	337.3
312	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2,2-二氟丙醯胺		游離胺	351.2

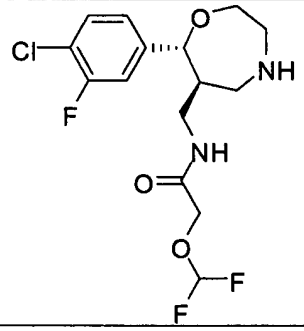
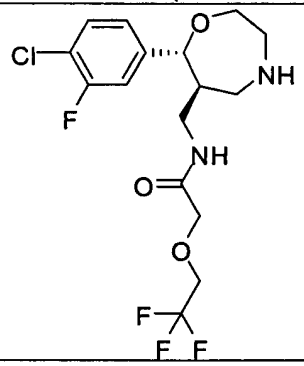
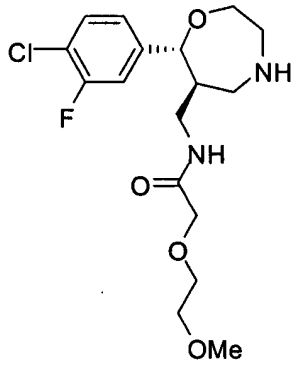
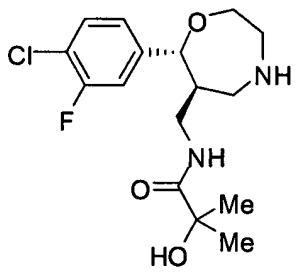
[表 1-67]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
313	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2,2-二氟丁醯胺		鹽酸鹽	365.2
314	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3,3,3-三氟丙醯胺		鹽酸鹽	369.2
315	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基乙醯胺		鹽酸鹽	318.2
316	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	345.2

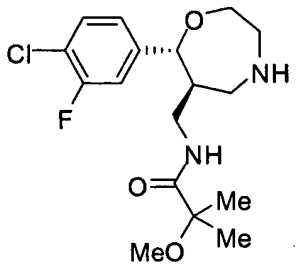
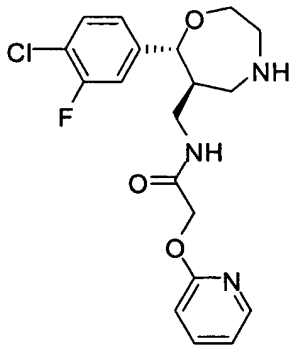
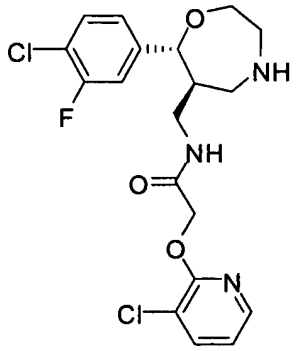
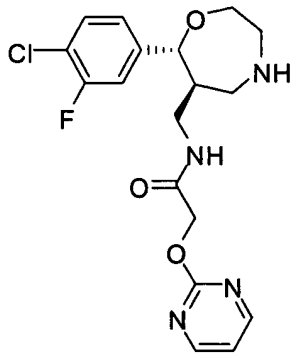
[表 1-68]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
317	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基丙醯胺		鹽酸鹽	345.2
318	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-甲氧基丙醯胺		鹽酸鹽	345.4
319	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(環丙氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	357.2
320	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(環丙基甲氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	371.0

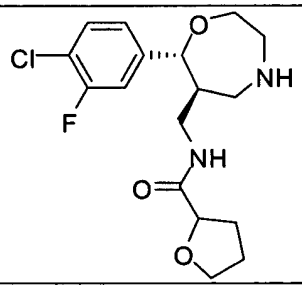
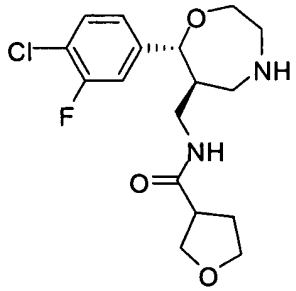
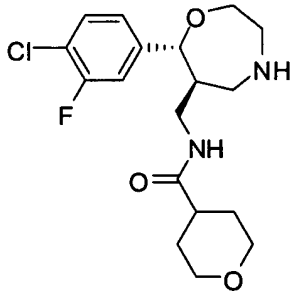
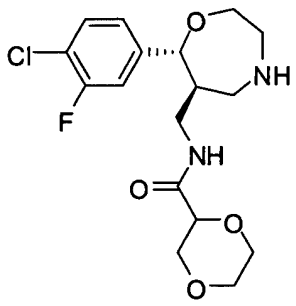
[表 1-69]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
321	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(二氟甲氧基)-乙醯胺		鹽酸鹽	367.1
322	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	399.2
323	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	375.1
324	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺		鹽酸鹽	345.1

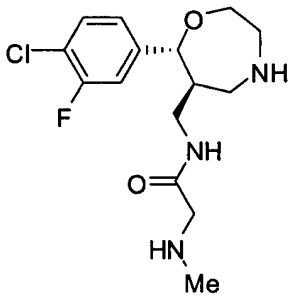
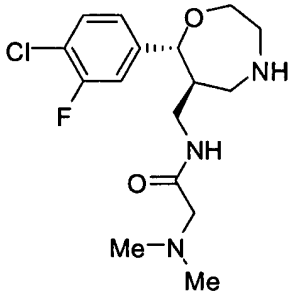
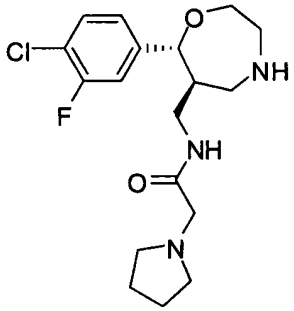
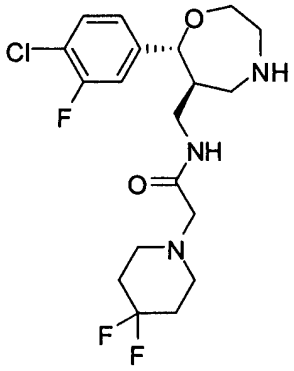
[表 1-70]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
325	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基-2-甲基丙醯胺		鹽酸鹽	359.2
326	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡啶-2-基氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	394.3
327	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(3-氯吡啶-2-基)氧基]乙醯胺		鹽酸鹽	428.0
328	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(嘧啶-2-基氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	395.2

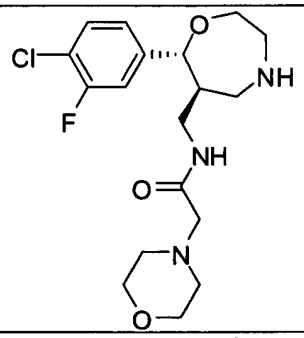
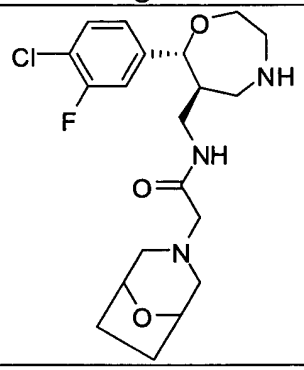
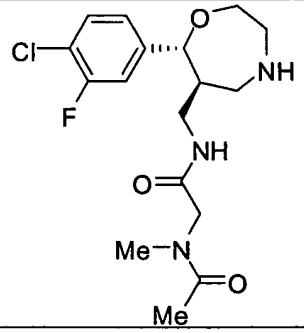
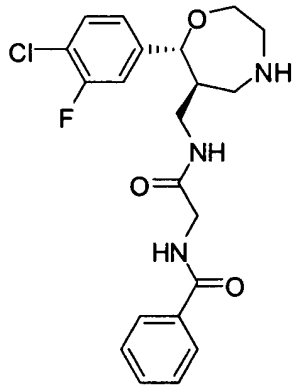
[表 1-71]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
329	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫呋喃-2-甲醯胺		鹽酸鹽	357.4
330	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫呋喃-3-甲醯胺		鹽酸鹽	357.1
331	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫-2H-哌喃 -4-甲醯胺		鹽酸鹽	371.3
332	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,4-二噁烷-2-甲醯胺		鹽酸鹽	373.0

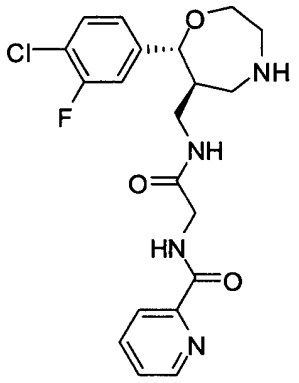
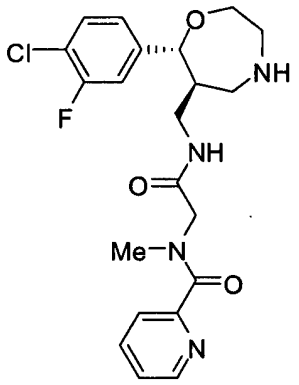
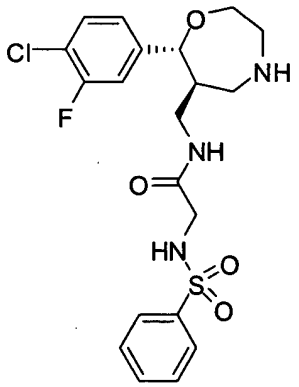
[表 1-72]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
333	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基胺基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	330.1
334	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(二甲基胺基)-乙醯胺		2 鹽酸鹽	344.1
335	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	370.1
336	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	420.2

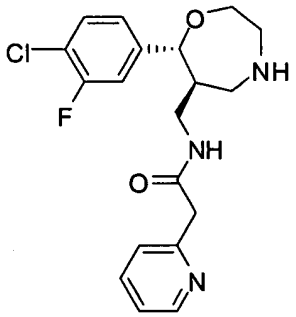
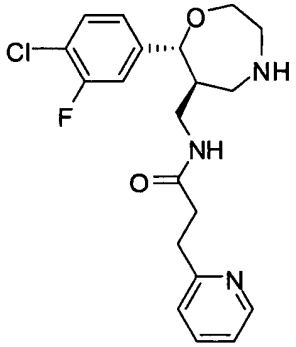
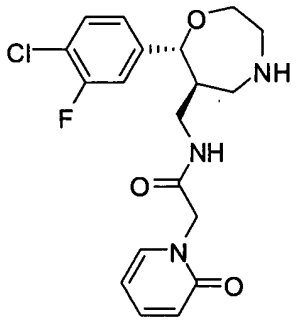
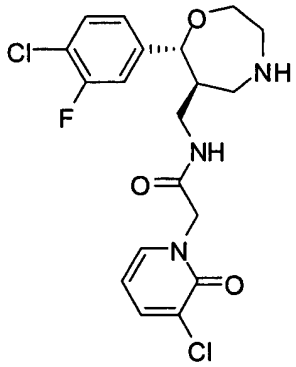
[表 1-73]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
337	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(嗎啉-4-基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	386.3
338	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	412.1
339	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	372.1
340	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]苯甲醯胺		鹽酸鹽	420.2

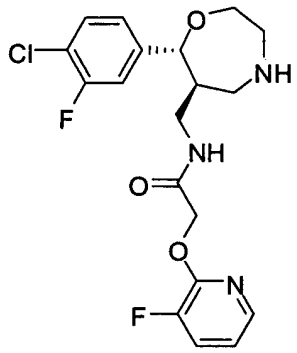
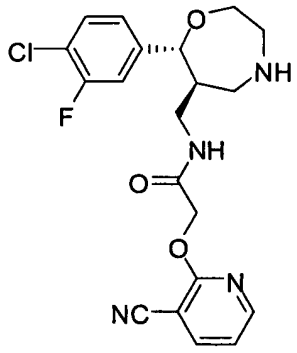
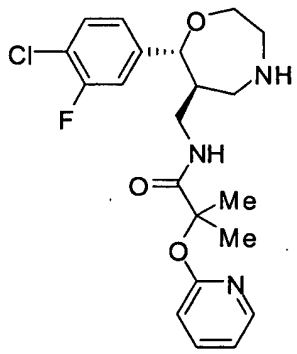
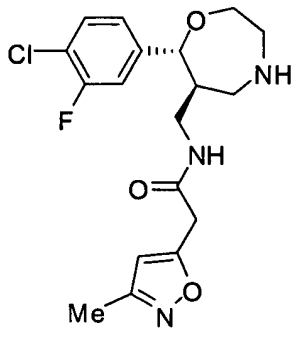
[表 1-74]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
341	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	421.2
342	N-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-2-側氧基乙基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	435.2
343	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(苯基磺醯基)胺基]乙醯胺		鹽酸鹽	456.1

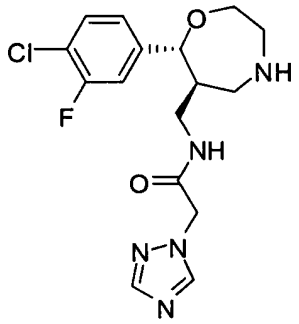
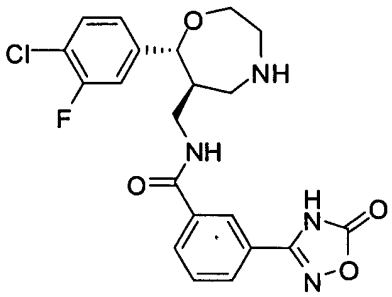
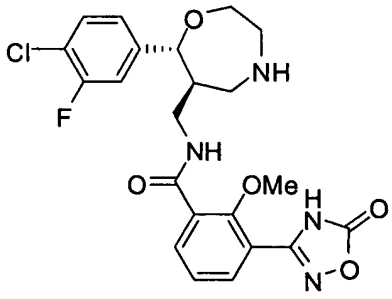
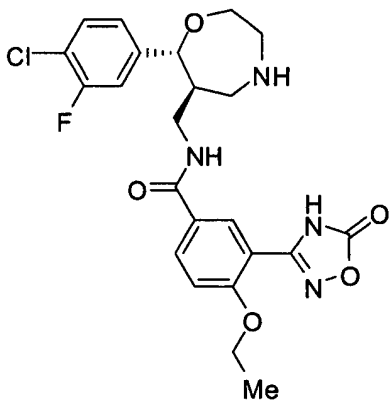
[表 1-75]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
344	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(吡啶-2-基)乙醯胺		鹽酸鹽	378.4
345	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(吡啶-2-基)丙醯胺		鹽酸鹽	392.2
346	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙醯胺		鹽酸鹽	394.1
347	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙醯胺		鹽酸鹽	428.0

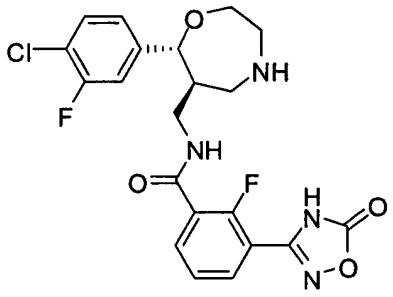
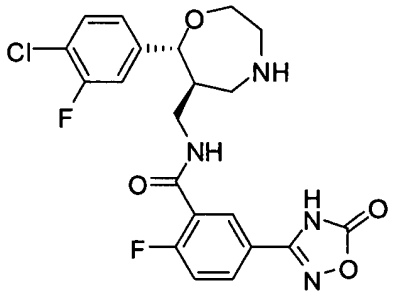
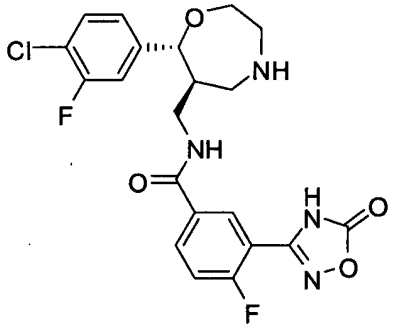
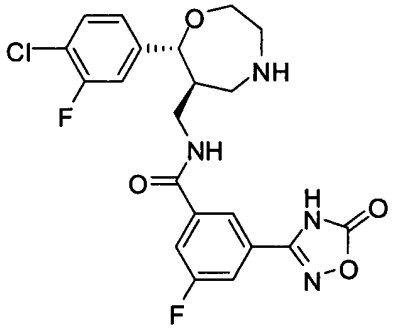
[表 1-76]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
348	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(3-氟吡啶-2-基)氧基]乙醯胺		游離胺	412.2
349	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(3-氰基吡啶-2-基)氧基]乙醯胺		游離胺	419.0
350	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-2-(吡啶-2-基氧基)丙醯胺		游離胺	422.2
351	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(3-甲基異噁唑-5-基)乙醯胺		鹽酸鹽	382.0

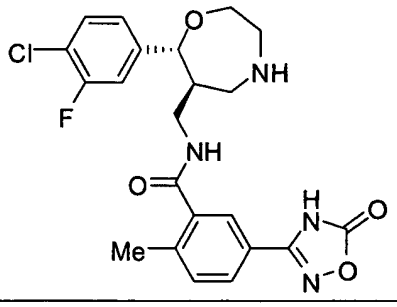
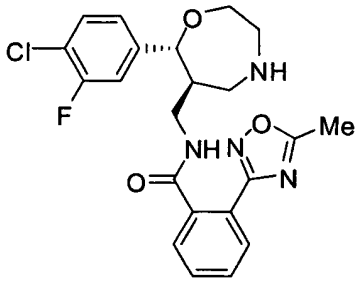
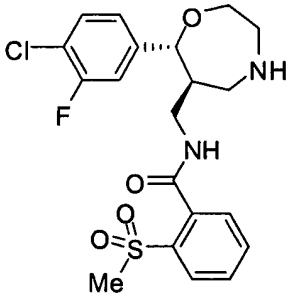
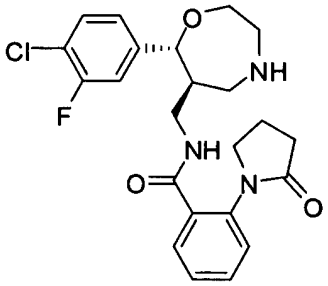
[表 1-77]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
352	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺		3 鹽酸鹽	368.0
353	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	447.1
354	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	476.9
355	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-乙氧基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	491.0

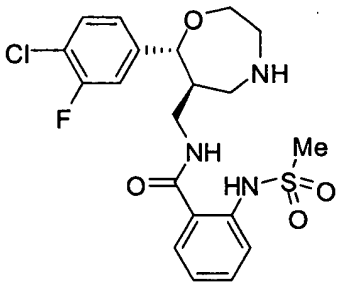
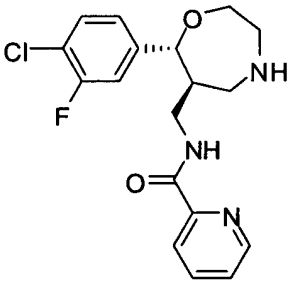
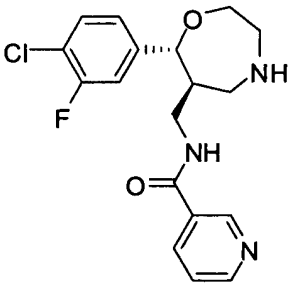
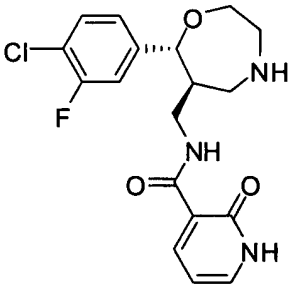
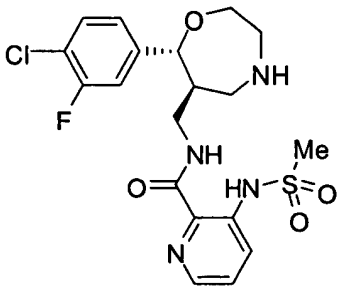
[表 1-78]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
356	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	465.1
357	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	465.1
358	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-氟-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	465.1
359	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	464.9

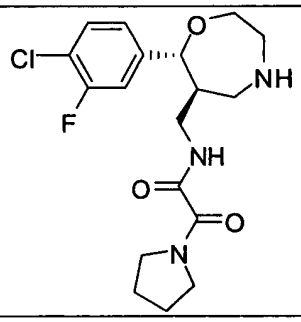
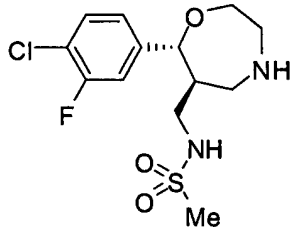
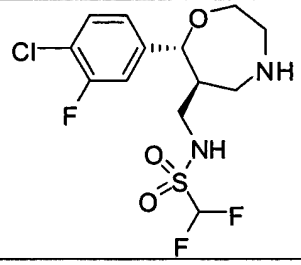
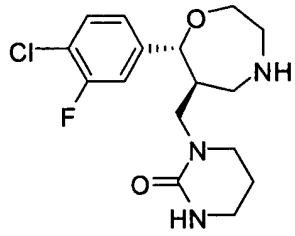
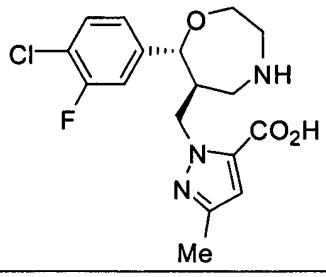
[表 1-79]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
360	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	461.2
361	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	445.2
362	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(甲基磺醯基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	441.2
363	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	446.2

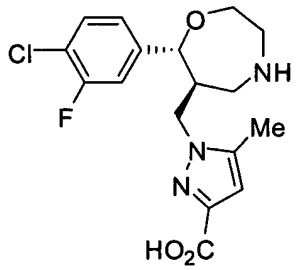
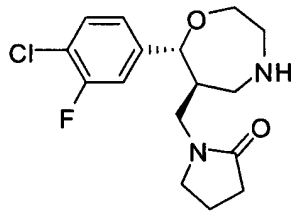
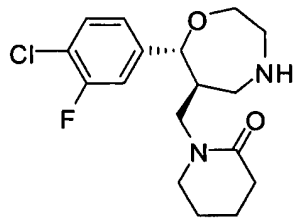
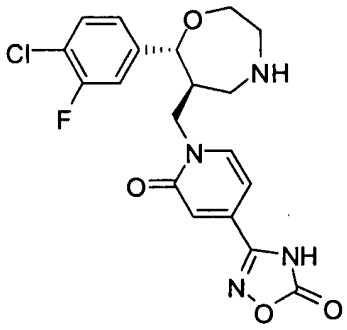
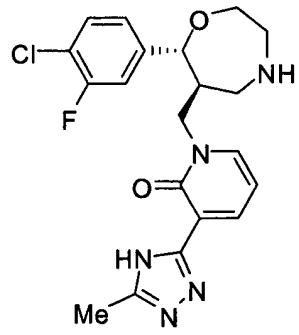
[表 1-80]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
364	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[(甲基磺醯基)胺基]苯甲醯胺		鹽酸鹽	456.2
365	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	364.3
366	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	364.3
367	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	380.2
368	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-[(甲基磺醯基)胺基]吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	457.3

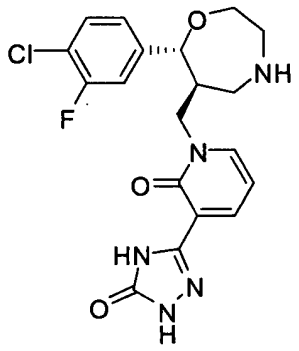
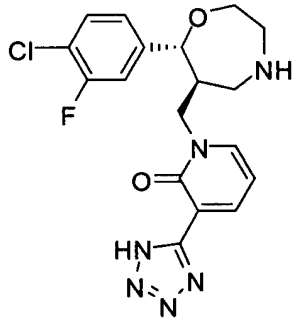
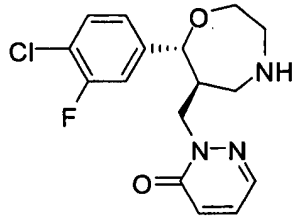
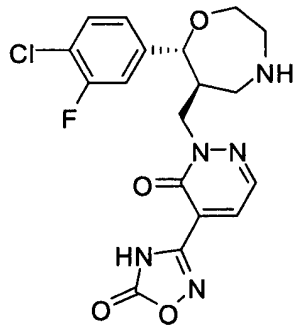
[表 1-81]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
369	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	384.4
370	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	337.3
371	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,1-二氟甲磺醯胺		鹽酸鹽	373.0
372	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫嘧啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	342.2
373	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸		鹽酸鹽	368.3

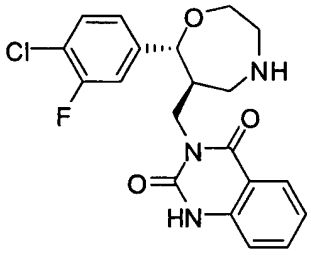
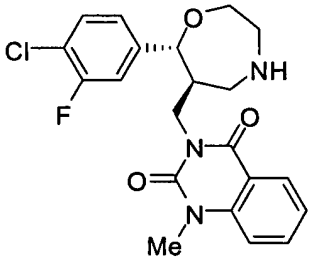
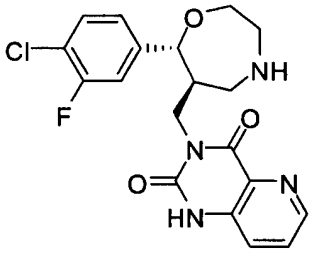
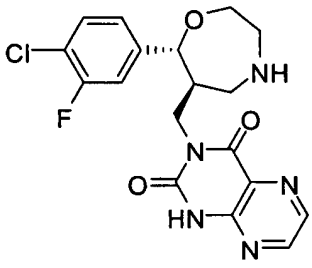
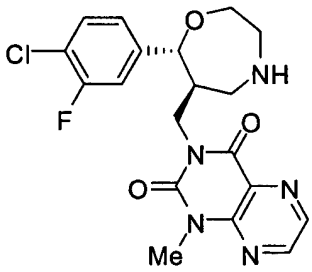
[表 1-82]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
374	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸		鹽酸鹽	368.3
375	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡咯啶-2-酮		鹽酸鹽	327.2
376	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}哌啶-2-酮		鹽酸鹽	341.1
377	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.3
378	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	418.1

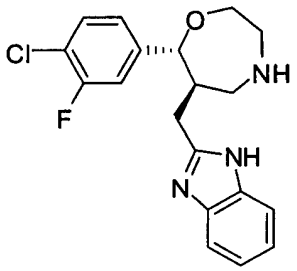
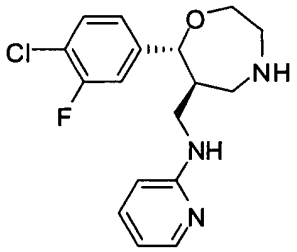
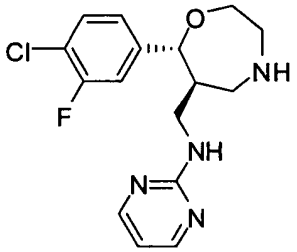
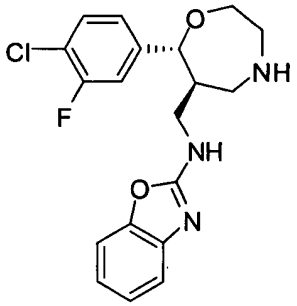
[表 1-83]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
379	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	420.1
380	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮		游離胺	405.1
381	2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}噠呯-3(2H)-酮		鹽酸鹽	338.2
382	2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)噠呯-3(2H)-酮		鹽酸鹽	422.3

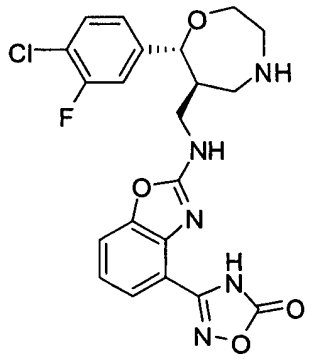
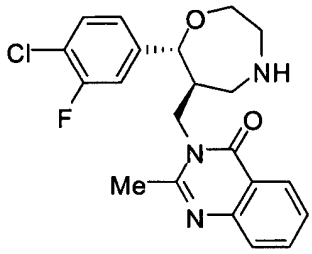
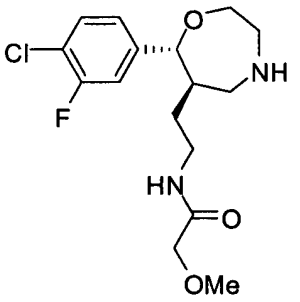
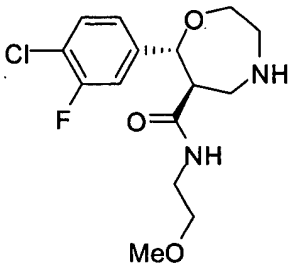
[表 1-84]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
383	3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮		鹽酸鹽	404.3
384	3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮		鹽酸鹽	418.3
385	3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶並[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮		鹽酸鹽	405.2
386	3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}喋啶-2,4(1H,3H)-二酮		鹽酸鹽	406.3
387	3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1-甲基喋啶-2,4(1H,3H)-二酮		鹽酸鹽	420.4

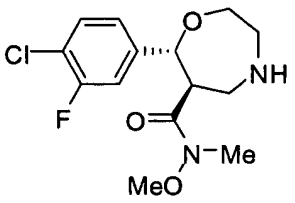
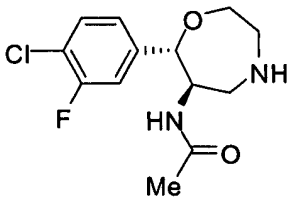
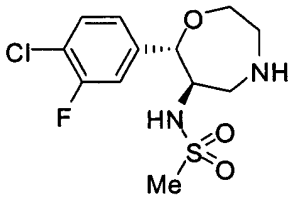
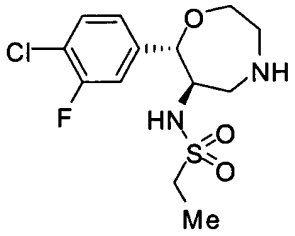
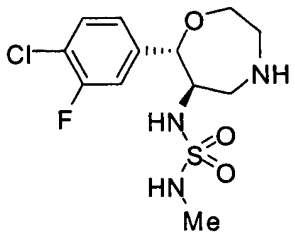
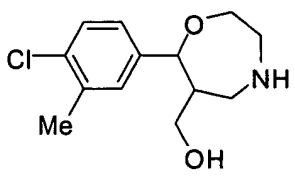
[表 1-85]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
388	2-{[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1H-苯并咪唑		鹽酸鹽	360.1
389	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2-胺		2 鹽酸鹽	336.1
390	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}嘧啶-2-胺		鹽酸鹽	337.1
391	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,3-苯并噁唑-2-胺		鹽酸鹽	376.3

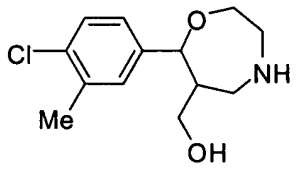
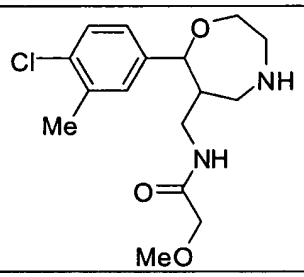
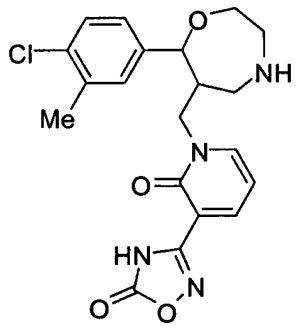
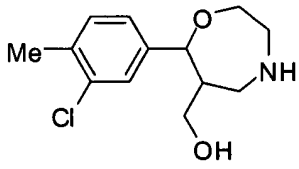
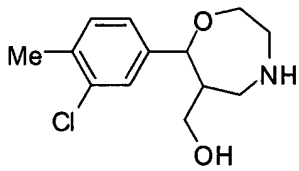
[表 1-86]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
392	3-[2-({[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}胺基)-1,3-苯并噁唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	460.3
393	3-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮		鹽酸鹽	402.1
394	N-{2-[(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	345.2
395	(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	331.0

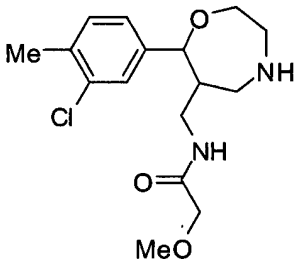
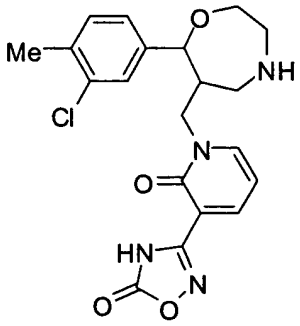
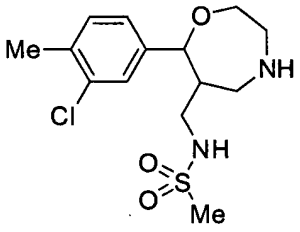
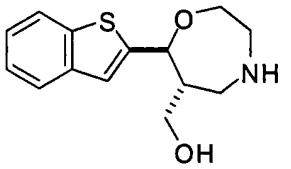
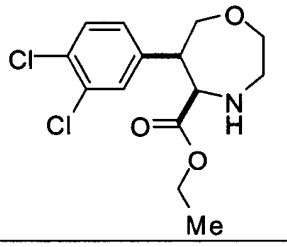
[表 1-87]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
396	(6R,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-甲醯胺		鹽酸鹽	317.3
397	N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺		游離胺	287.2
398	N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲磺醯胺		鹽酸鹽	323.3
399	N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙磺醯胺		鹽酸鹽	337.0
400	N-[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N'-甲胺基磺醯胺		鹽酸鹽	337.9
401	[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 (滯留時間短)		鹽酸鹽	256.0

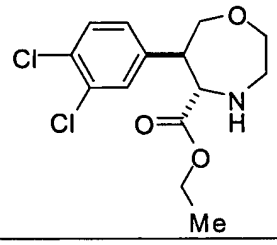
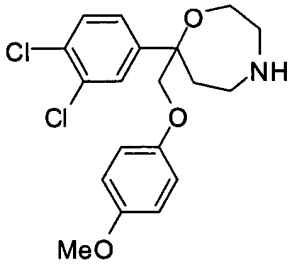
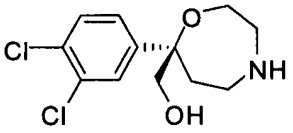
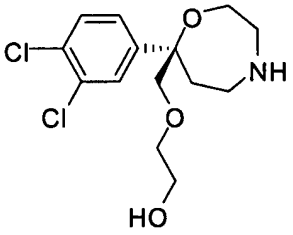
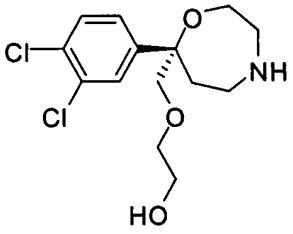
[表 1-88]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
402	[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇(滯留時間長)		鹽酸鹽	256.0
403	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺 (衍生自實施例 401 之化合物)		鹽酸鹽	327.4
404	1-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮 (衍生自實施例 401 之化合物)		鹽酸鹽	417.2
405	[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇(滯留時間短)		鹽酸鹽	256.3
406	[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 (滯留時間長)		鹽酸鹽	256.0

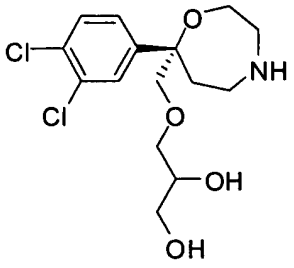
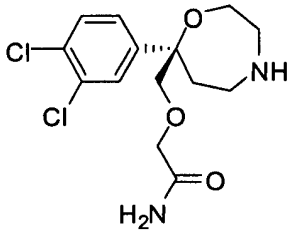
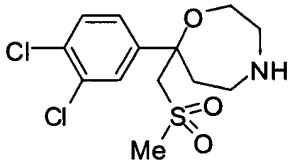
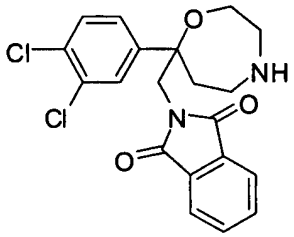
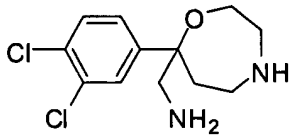
[表 1-89]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
407	N-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺(衍生自實施例 405 之化合物)		鹽酸鹽	327.4
408	1-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮 (衍生自實施例 405 之化合物)		鹽酸鹽	417.2
409	N-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺 (衍生自實施例 405 之化合物)		鹽酸鹽	333.2
410	[(6RS,7SR)-7-(1-be 苯并噻吩-2-基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇		鹽酸鹽	264.2
411	(5RS,6RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-羧酸乙酯		鹽酸鹽	318.1

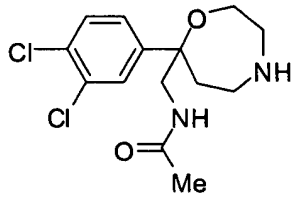
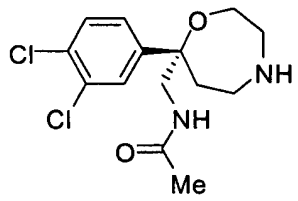
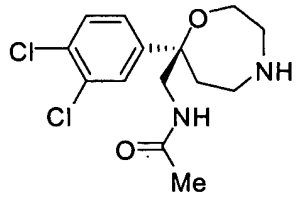
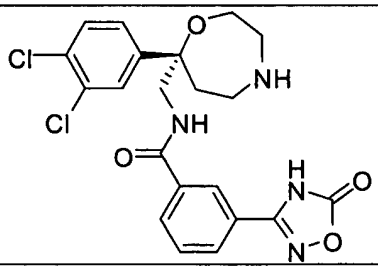
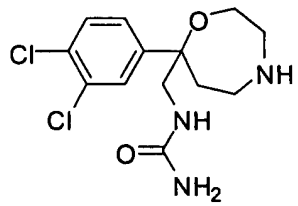
[表 1-90]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
412	(5RS,6SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-羧酸乙酯		鹽酸鹽	318.2
413	(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	382.1
414	[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
415	2-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇		鹽酸鹽	320.1
416	2-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇		鹽酸鹽	320.1

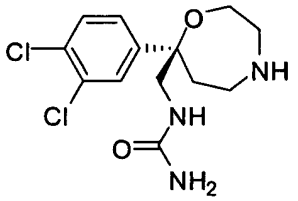
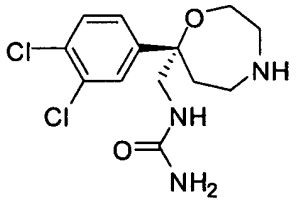
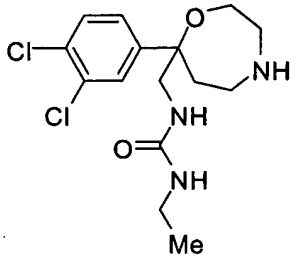
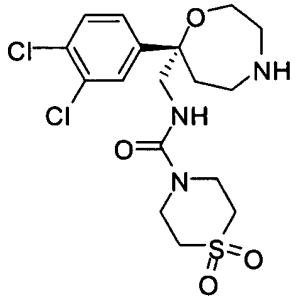
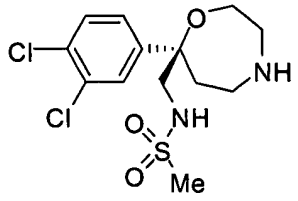
[表 1-91]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
417	3-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}丙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	350.1
418	2-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醯胺		鹽酸鹽	333.1
419	(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	338.2
420	2-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮		鹽酸鹽	405.1
421	1-[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲胺		鹽酸鹽	275.2

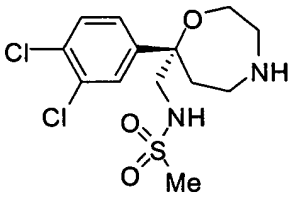
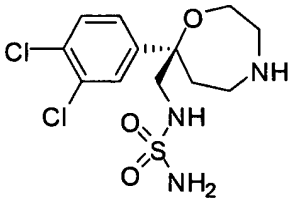
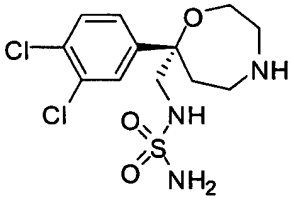
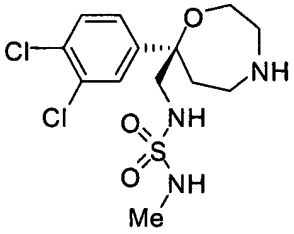
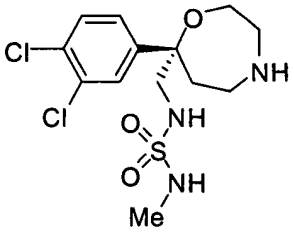
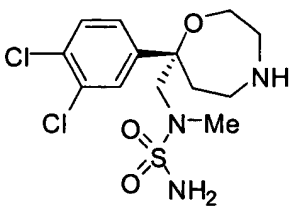
[表 1-92]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
422	N-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	317.2
423	N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺		富馬酸鹽	317.0
424	N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺		富馬酸鹽	317.0
425	N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺		鹽酸鹽	463.0
426	1-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.2

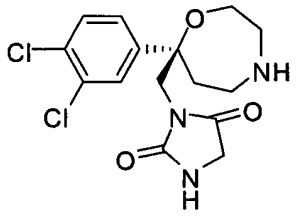
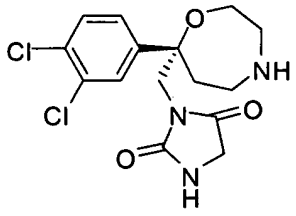
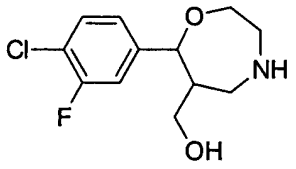
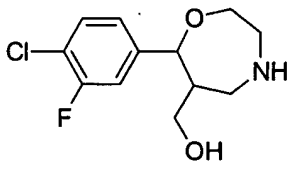
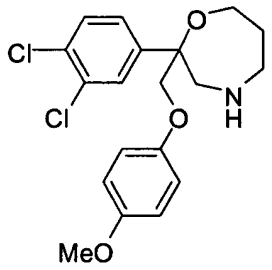
[表 1-93]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
427	1-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.1
428	1-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.1
429	1-{[(7RS)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-乙基脲		鹽酸鹽	346.3
430	1,1-二氧 N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}硫嗎啉-4-甲醯胺		鹽酸鹽	436.2
431	N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0

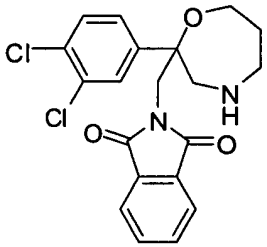
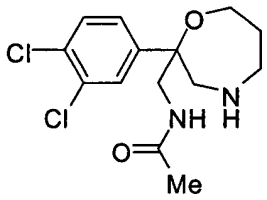
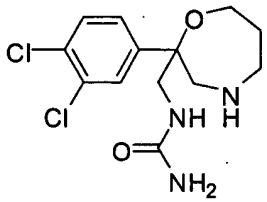
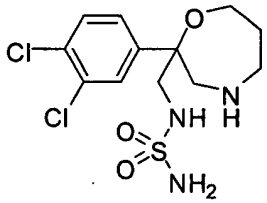
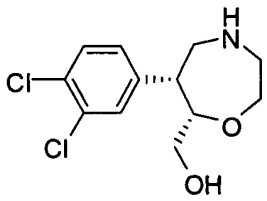
[表 1-94]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
432	N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0
433	N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺		游離胺	353.9
434	N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}胺基磺醯胺		游離胺	354.1
435	N-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N'-甲胺基磺醯胺		鹽酸鹽	368.0
436	N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N'-甲胺基磺醯胺		游離胺	368.0
437	N-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基胺基磺醯胺		游離胺	368.0

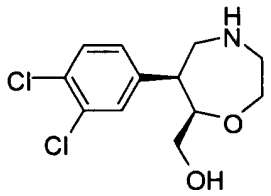
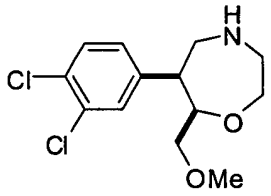
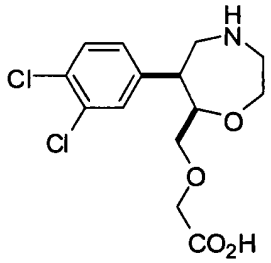
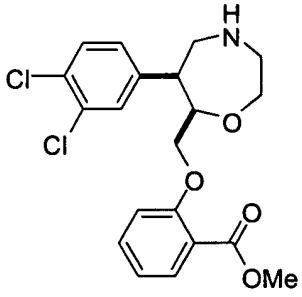
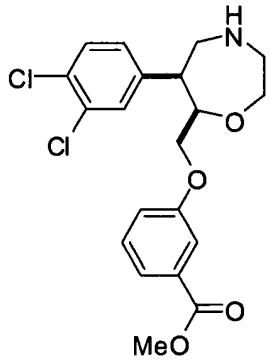
[表 1-95]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
438	3-{[(7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-甲基}咪唑啶-2,4-二酮		鹽酸鹽	358.3
439	3-{[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-甲基}咪唑啶-2,4-二酮		鹽酸鹽	358.1
440	[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 (滯留時間短)		鹽酸鹽	260.2
441	[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲醇 (滯留時間長)		鹽酸鹽	260.2
442	(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	382.3

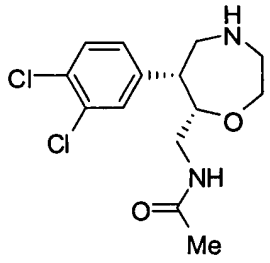
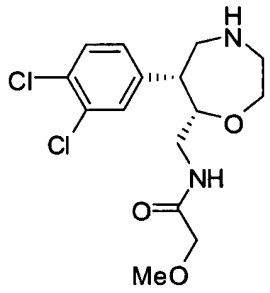
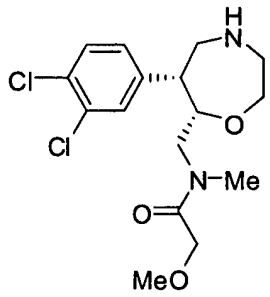
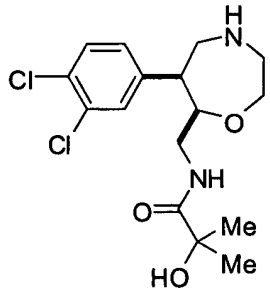
[表 1-96]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
443	2-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮		鹽酸鹽	405.1
444	N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	316.9
445	1-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}脲		鹽酸鹽	318.1
446	N-{[(2RS)-2-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]甲基}胺基磺醯胺		鹽酸鹽	353.9
447	[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.2

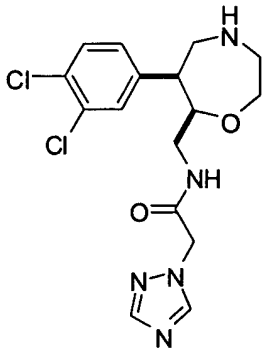
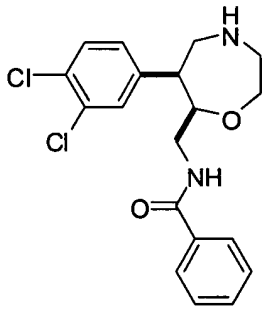
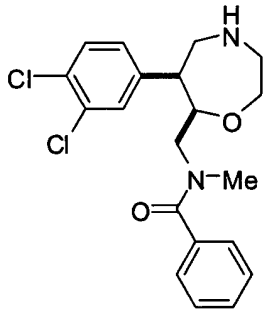
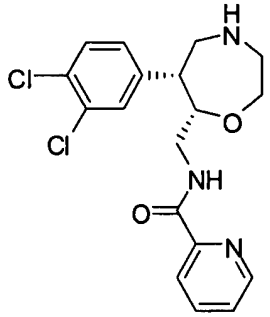
[表 1-97]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
448	[(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.2
449	(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-(甲氧基甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	290.0
450	{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸		鹽酸鹽	334.3
451	2-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯		鹽酸鹽	410.0
452	3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯		鹽酸鹽	410.2

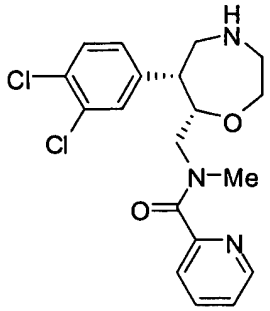
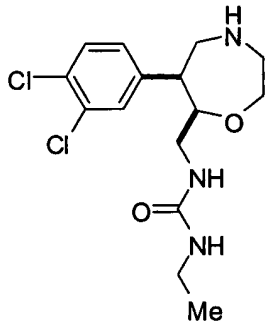
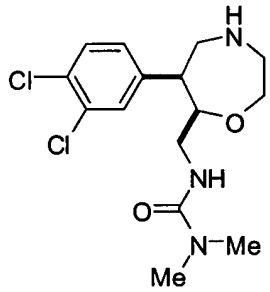
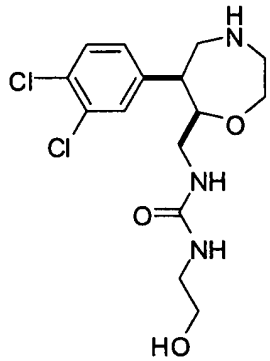
[表 1-98]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
453	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	317.0
454	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	347.3
455	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	361.3
456	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺		鹽酸鹽	361.1

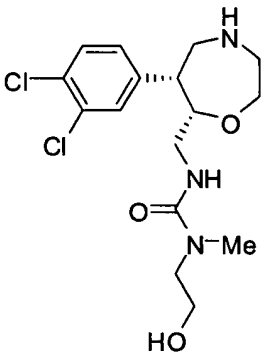
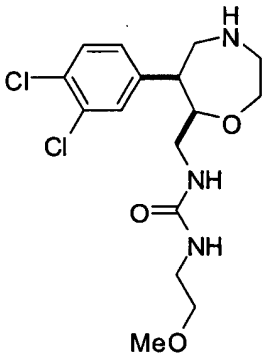
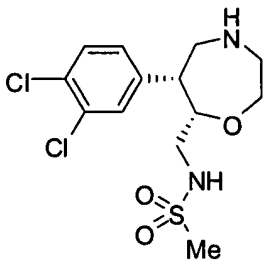
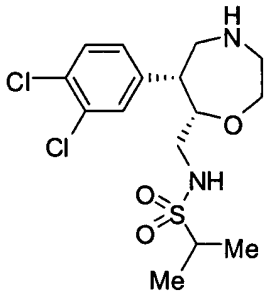
[表 1-99]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
457	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	384.2
458	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯甲醯胺		鹽酸鹽	379.3
459	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基苯甲醯胺		鹽酸鹽	393.1
460	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	380.0

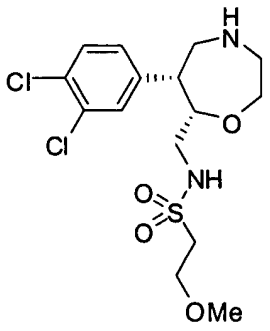
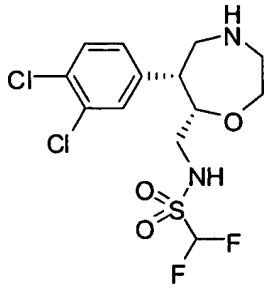
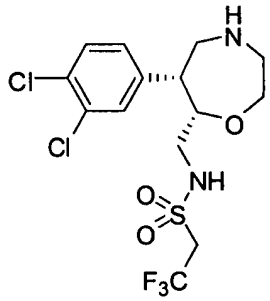
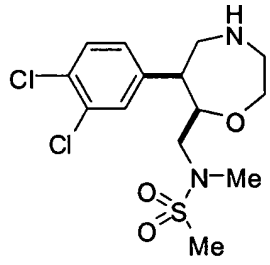
[表 1-100]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
461	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	394.1
462	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-乙基脲		鹽酸鹽	346.0
463	3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1,1-二甲基脲		鹽酸鹽	346.1
464	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(2-羥基乙基)脲		鹽酸鹽	362.3

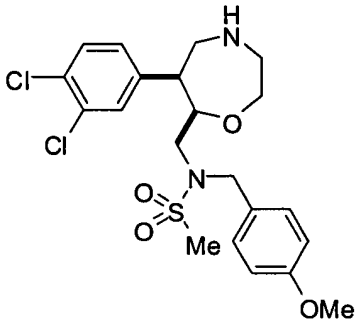
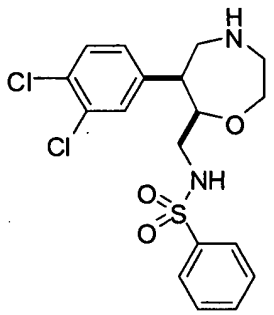
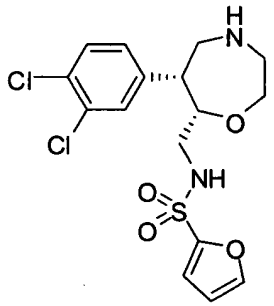
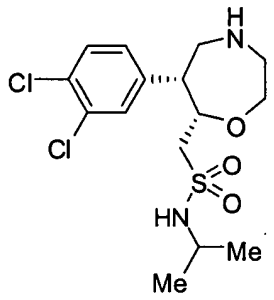
[表 1-101]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
465	3-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1-(2-羥基乙基)-1-甲基脲		鹽酸鹽	376.1
466	1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(2-甲氧基乙基)脲		鹽酸鹽	376.3
467	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0
468	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}丙烷-2-磺醯胺		鹽酸鹽	381.2

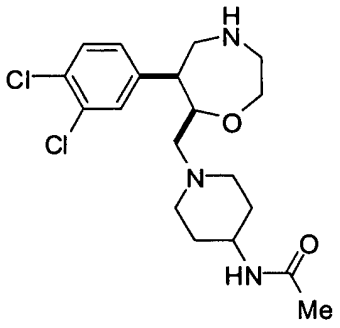
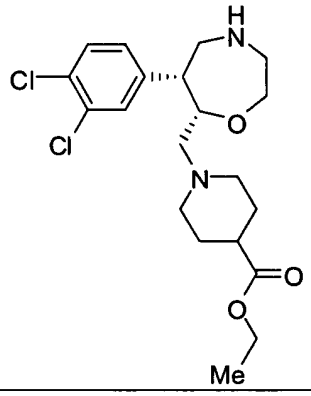
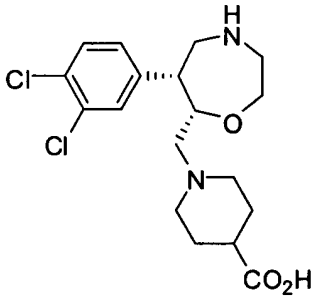
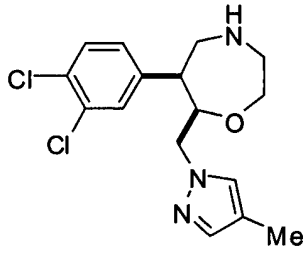
[表 1-102]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
469	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙磺醯胺		鹽酸鹽	397.1
470	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-1,1-二氟甲磺醯胺		鹽酸鹽	389.0
471	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2,2,2-三氟乙磺醯胺		鹽酸鹽	421.3
472	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-甲基甲磺醯胺		鹽酸鹽	367.3

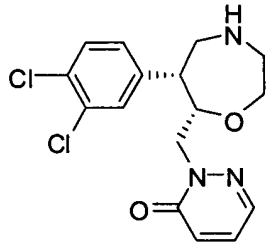
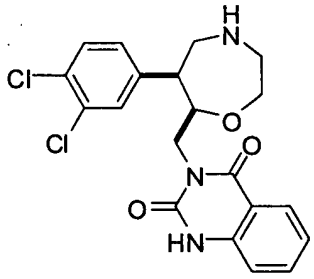
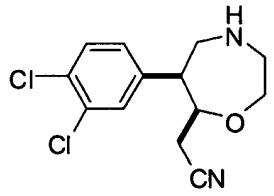
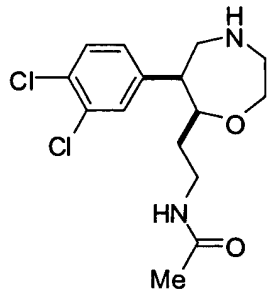
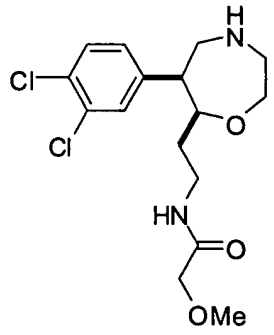
[表 1-103]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
473	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-N-(4-甲氧基苯甲基)甲磺醯胺		鹽酸鹽	473.2
474	N-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯磺醯胺		鹽酸鹽	415.1
475	N-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}呋喃-2-磺醯胺		鹽酸鹽	405.2
476	1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-N-(1-甲基乙基)甲磺醯胺		鹽酸鹽	381.2

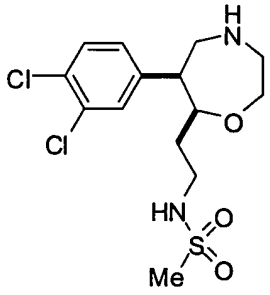
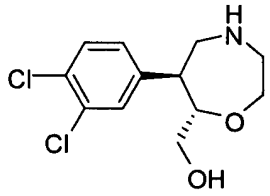
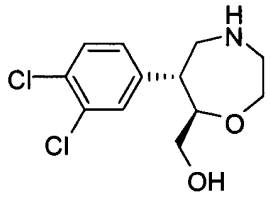
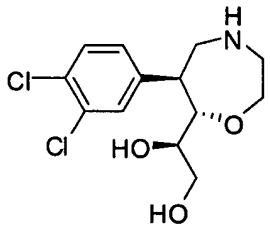
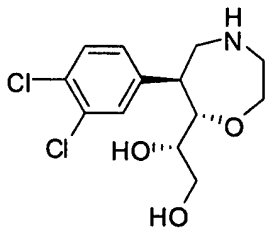
[表 1-104]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
477	N-(1-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	400.2
478	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸乙酯		2 鹽酸鹽	415.2
479	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-羧酸		2 鹽酸鹽	387.2
480	(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	340.1

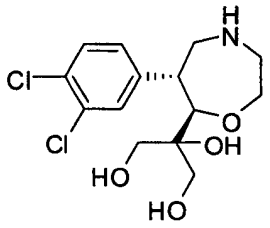
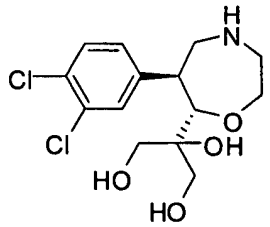
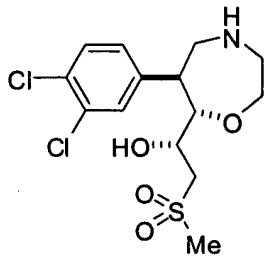
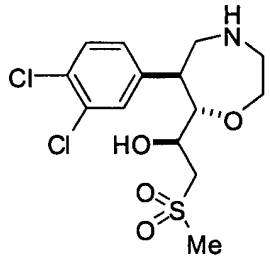
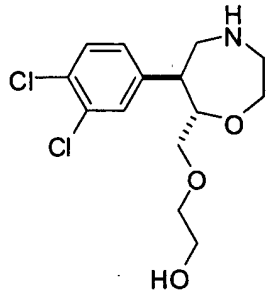
[表 1-105]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
481	2-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}噠呯-3(2H)-酮		鹽酸鹽	354.2
482	3-{[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮		鹽酸鹽	420.1
483	[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙腈		鹽酸鹽	285.2
484	N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}乙醯胺		鹽酸鹽	331.1
485	N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	361.1

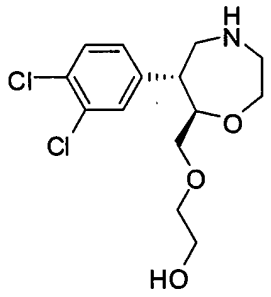
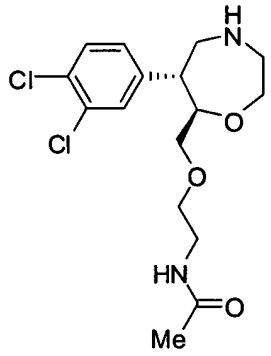
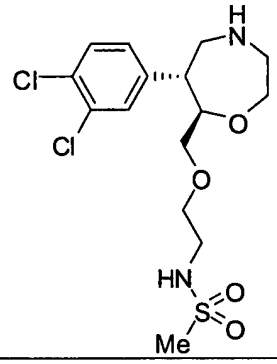
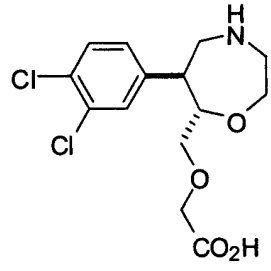
[表 1-106]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
486	N-{2-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	367.1
487	[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
488	[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇		鹽酸鹽	276.1
489	(1R)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.0
490	(1S)-1-[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.1

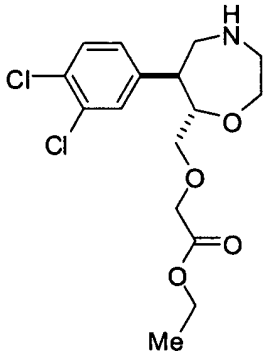
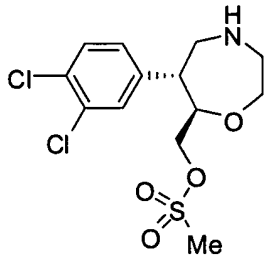
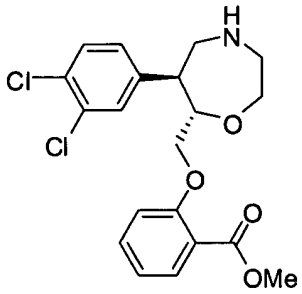
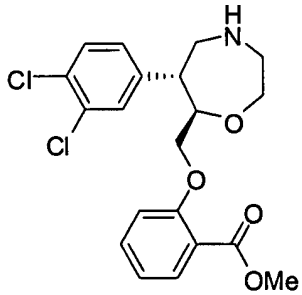
[表 1-107]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
491	2-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙烷-1,2,3-三醇		鹽酸鹽	336.0
492	2-[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙烷-1,2,3-三醇		鹽酸鹽	335.9
493	(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-2-(甲基磺醯基)乙醇		鹽酸鹽	367.9
494	(1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]-2-(甲基磺醯基)乙醇		鹽酸鹽	367.9
495	2-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇		鹽酸鹽	320.0

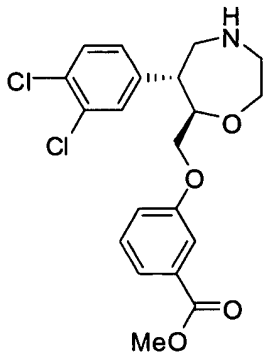
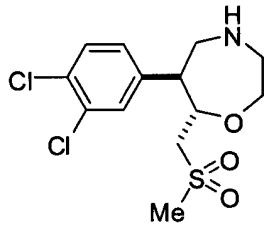
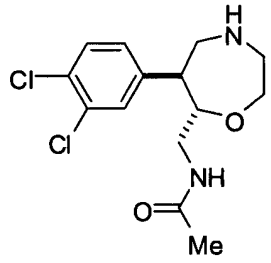
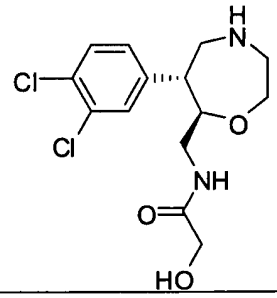
[表 1-108]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
496	2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙醇		鹽酸鹽	320.1
497	N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙基)乙醯胺		鹽酸鹽	361.1
498	N-(2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙基)甲磺醯胺		鹽酸鹽	397.1
499	{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸		鹽酸鹽	332.2

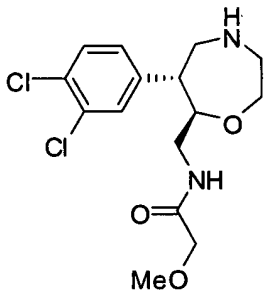
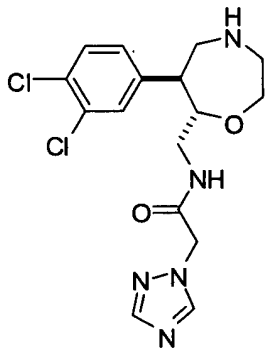
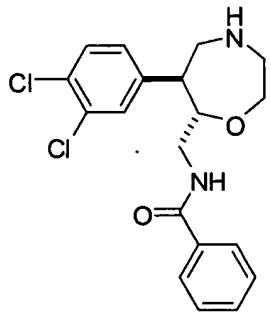
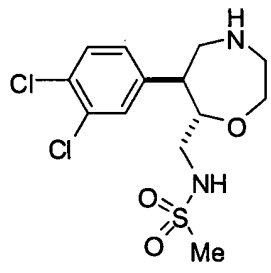
[表 1-109]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
500	{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}乙酸酯		鹽酸鹽	362.0
501	甲磺酸[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲酯		鹽酸鹽	354.2
502	2-{[(6S,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯		鹽酸鹽	410.0
503	2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯		鹽酸鹽	410.3

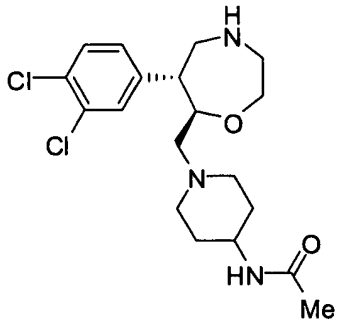
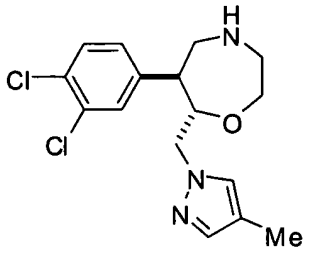
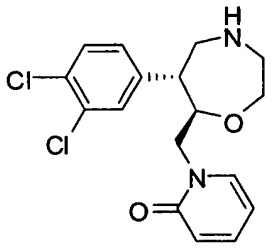
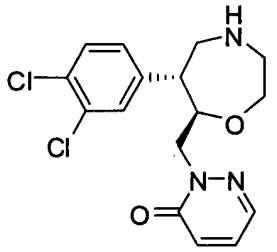
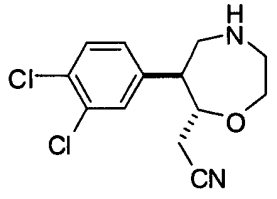
[表 1-110]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
504	3-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲氧基}苯甲酸甲酯		鹽酸鹽	410.3
505	(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	337.9
506	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}乙醯胺		鹽酸鹽	317.0
507	N-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-羥基乙醯胺		鹽酸鹽	333.4

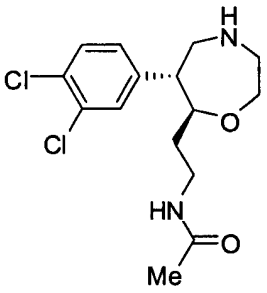
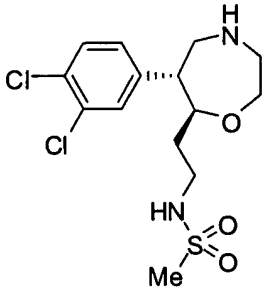
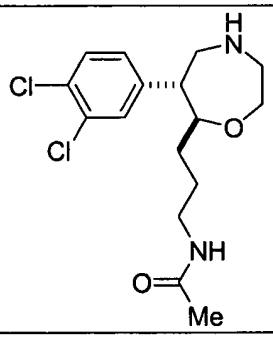
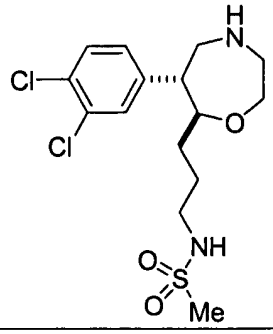
[表 1-111]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
508	N-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺		鹽酸鹽	347.3
509	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙醯胺		鹽酸鹽	383.9
510	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}苯甲醯胺		鹽酸鹽	379.1
511	N-{[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	353.0

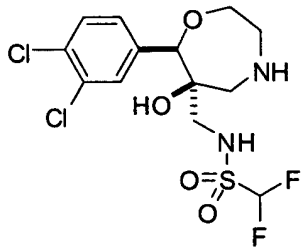
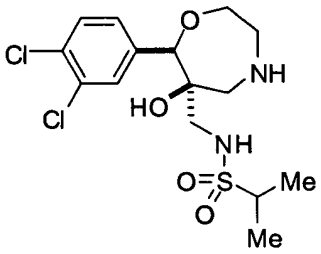
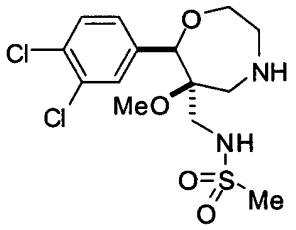
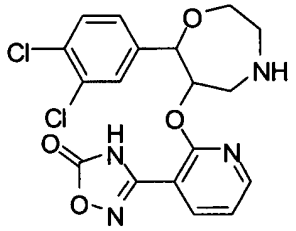
[表 1-112]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
512	N-(1-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}哌啶-4-基)乙醯胺		2 鹽酸鹽	400.3
513	(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-7-[(4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	340.0
514	1-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	353.0
515	2-{[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}噠吡-3(2H)-酮		鹽酸鹽	354.2
516	[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙腈		鹽酸鹽	284.9

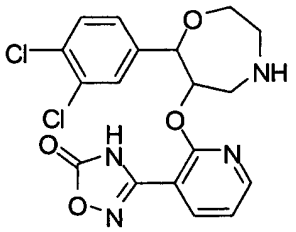
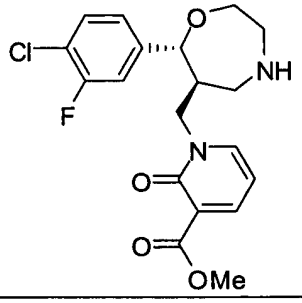
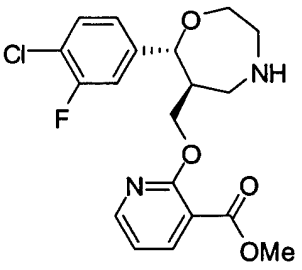
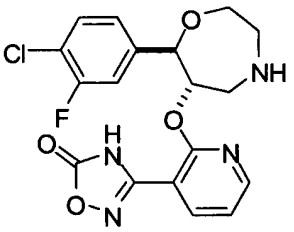
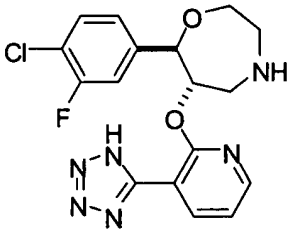
[表 1-113]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
517	N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}乙醯胺		鹽酸鹽	331.1
518	N-{2-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	367.1
519	N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙基}乙醯胺		鹽酸鹽	345.2
520	N-{3-[(6RS,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]丙基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	381.2

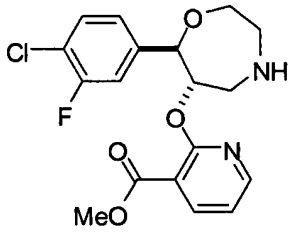
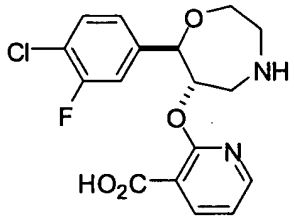
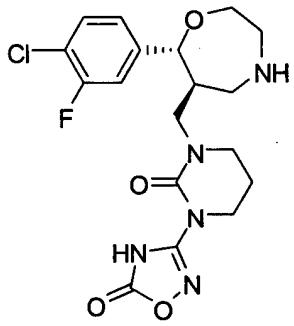
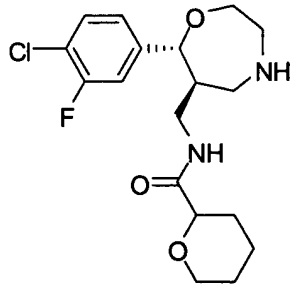
[表 1-114]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
521	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-1,1-二氟甲磺醯胺		鹽酸鹽	405.1
522	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丙烷-2-磺醯胺		鹽酸鹽	397.1
523	N-{[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺		鹽酸鹽	383.1
524	3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (滯留時間短)		鹽酸鹽	423.1

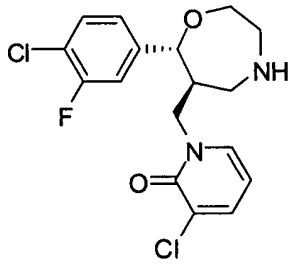
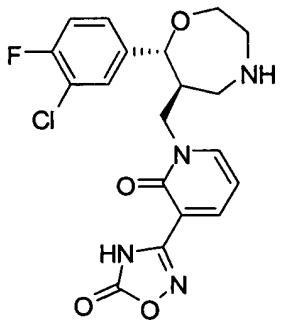
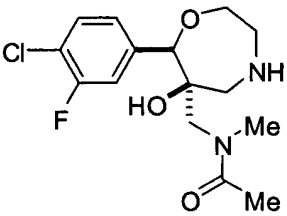
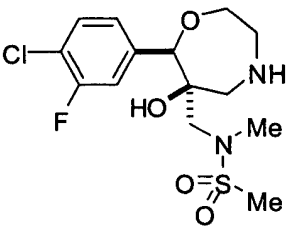
[表 1-115]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
525	3-(2-{[(6R*,7S*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (滯留時間長)		鹽酸鹽	423.1
526	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸甲酯		鹽酸鹽	395.3
527	2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-羧酸甲酯		鹽酸鹽	395.3
528	3-(2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.3
529	(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(1H-四唑-5-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	391.1

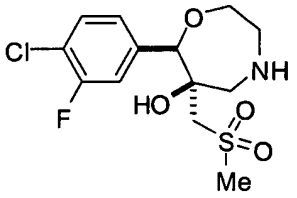
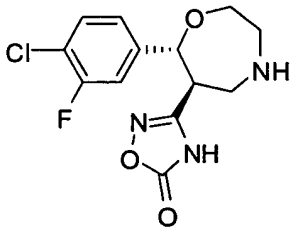
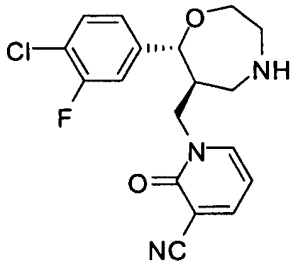
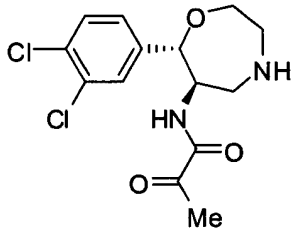
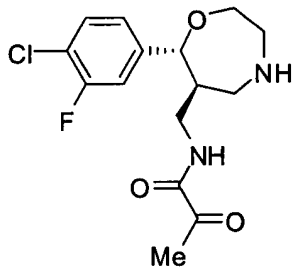
[表 1-116]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
530	2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-羧酸甲酯		鹽酸鹽	381.1
531	2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	367.3
532	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	426.1
533	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}四氫-2H-哌喃 -2-甲醯胺		鹽酸鹽	371.2

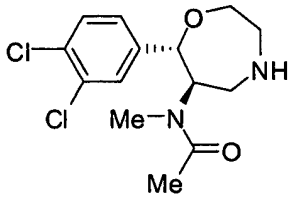
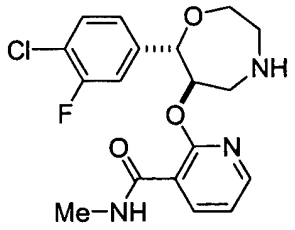
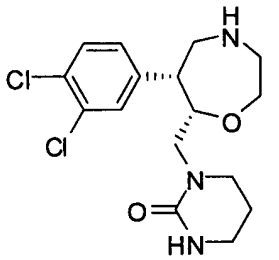
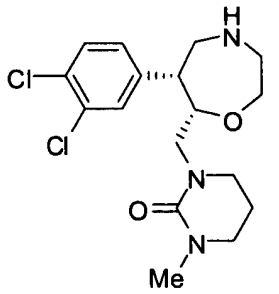
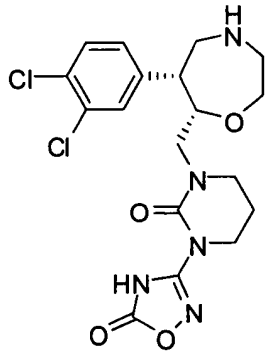
[表 1-117]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
534	3-氯-1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	371.0
535	1-{[(6S,7R)-7-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.1
536	N-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	331.1
537	N-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基甲磺醯胺		鹽酸鹽	367.1

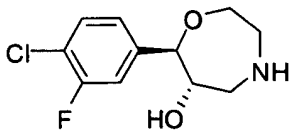
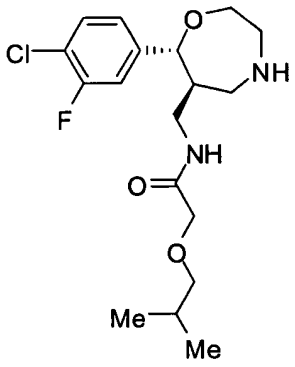
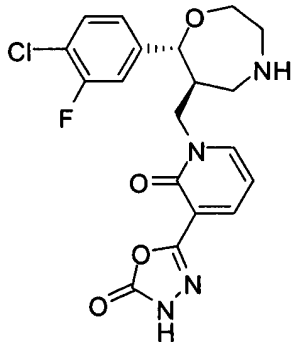
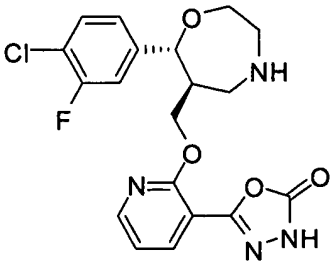
[表 1-118]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
538	(6RS,7RS)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇		鹽酸鹽	338.0
539	3-[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	314.0
540	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈		鹽酸鹽	362.2
541	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-2-側氧基丙醯胺		鹽酸鹽	331.0
542	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基丙醯胺		鹽酸鹽	329.2

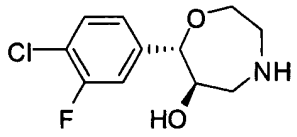
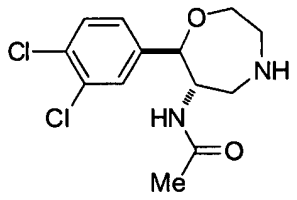
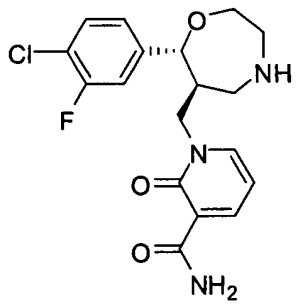
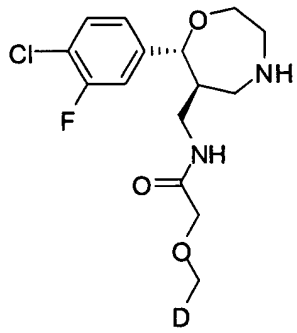
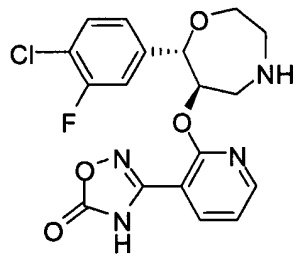
[表 1-119]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
543	N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	317.2
544	2-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	380.1
545	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}四氫嘧啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	358.1
546	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	372.1
547	1-{[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	442.1

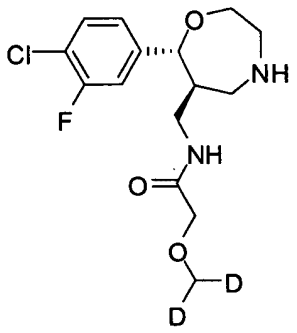
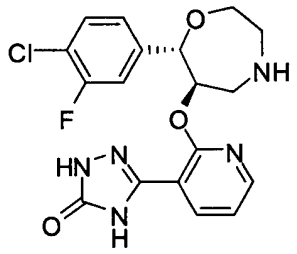
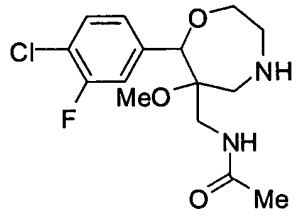
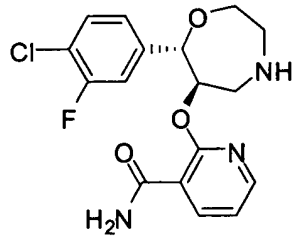
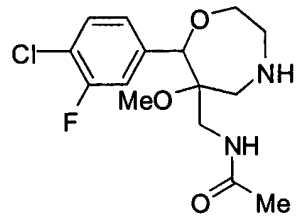
[表 1-120]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
548	(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇		鹽酸鹽	246.1
549	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-(2-甲基丙氧基)乙醯胺		鹽酸鹽	373.1
550	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.1
551	5-(2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		鹽酸鹽	421.1

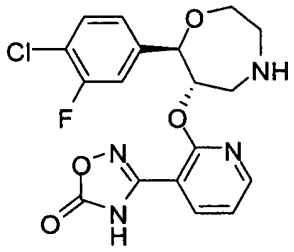
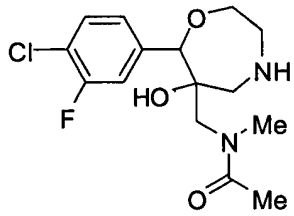
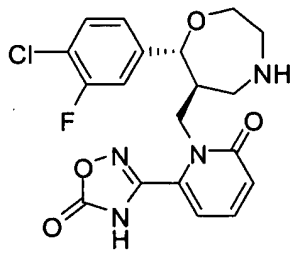
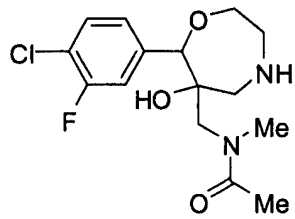
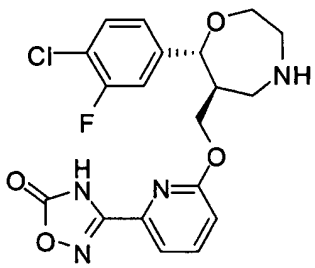
[表 1-121]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
552	(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇		鹽酸鹽	246.1
553	N-[(6RS,7SR)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺		鹽酸鹽	303.1
554	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧醯胺		鹽酸鹽	380.0
555	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_1$)甲基氧基]乙醯胺		鹽酸鹽	332.2
556	3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.2

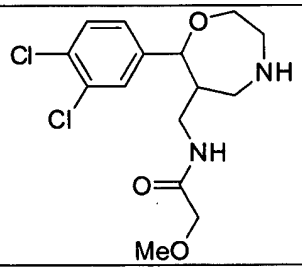
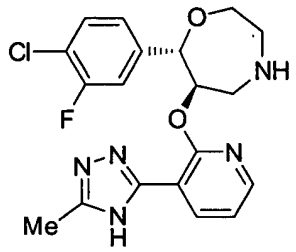
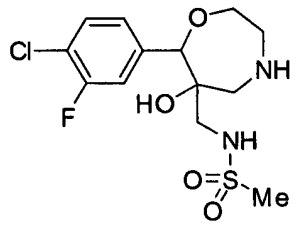
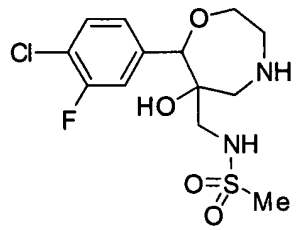
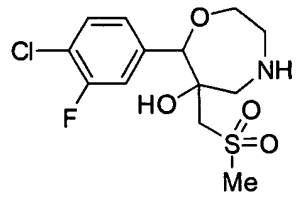
[表 1-122]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
557	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_2$)甲基氧基]乙醯胺		鹽酸鹽	333.2
558	5-(2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮		鹽酸鹽	406.1
559	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺 (滯留時間短)		鹽酸鹽	331.1
560	2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	366.1
561	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-甲氧基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺 (滯留時間長)		鹽酸鹽	331.1

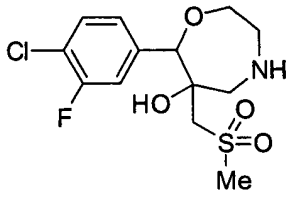
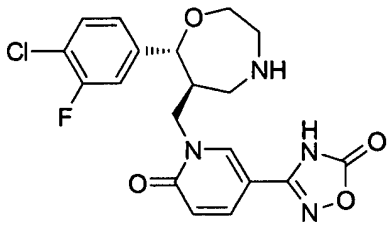
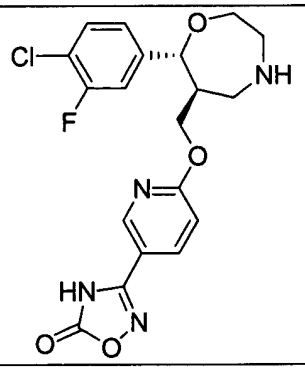
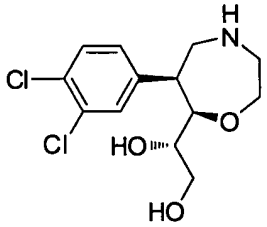
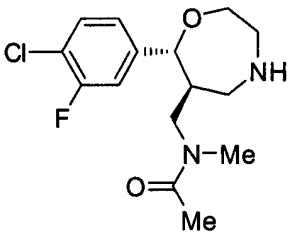
[表 1-123]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
562	3-(2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.1
563	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺(滯留時間短)		鹽酸鹽	331.1
564	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-6-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.1
565	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺 (滯留時間長)		鹽酸鹽	331.1
566	3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	421.1

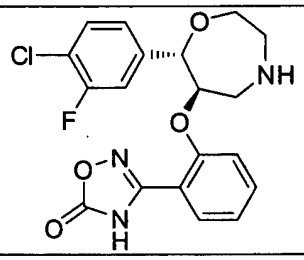
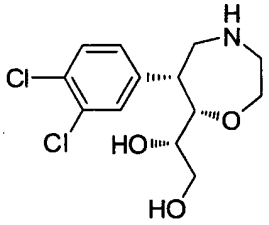
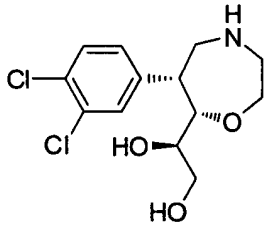
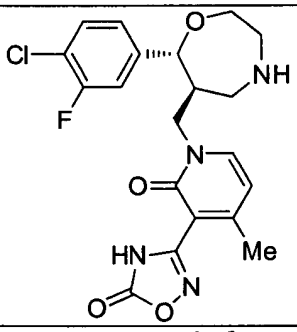
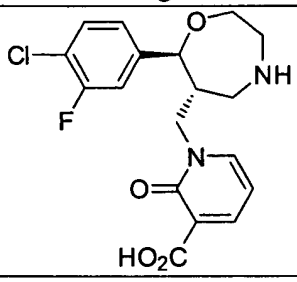
[表 1-124]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
567	N-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	347.1
568	(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-{[3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基]氧基}-1,4-氧雜氮雜環庚烷		鹽酸鹽	404.2
569	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺 (滯留時間短)		鹽酸鹽	353.0
570	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-6-羥基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}甲磺醯胺 (滯留時間長)		鹽酸鹽	353.0
571	7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇(滯留時間短)		鹽酸鹽	338.0

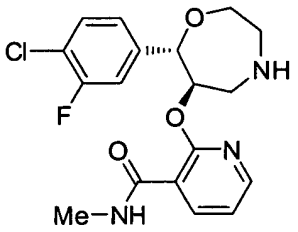
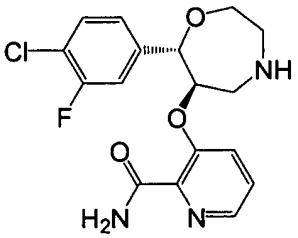
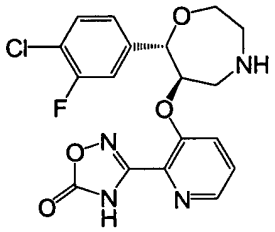
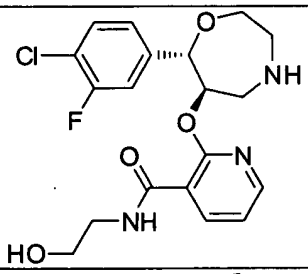
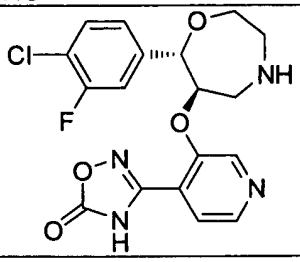
[表 1-125]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
572	7-(4-氯-3-氟苯基)-6-[(甲基磺醯基)甲基]-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-醇(滯留時間長)		鹽酸鹽	338.0
573	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	421.1
574	3-(6-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲氧基}吡啶-3-基) -1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	421.1
575	(1S)-1-[(6S,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.0
576	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-N-甲基乙醯胺		鹽酸鹽	315.1

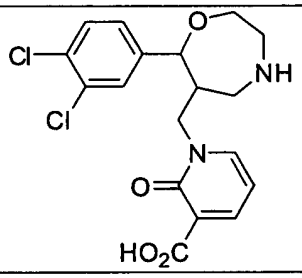
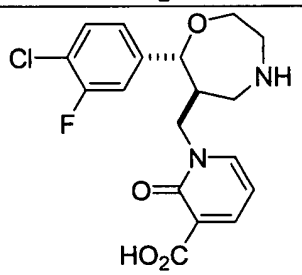
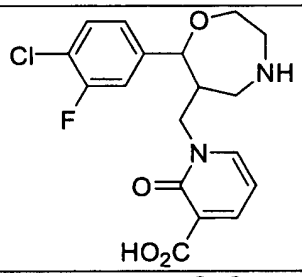
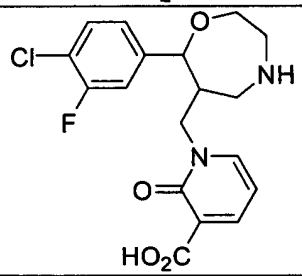
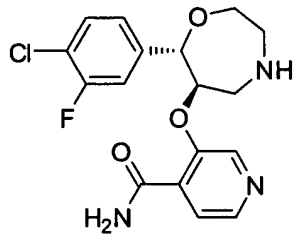
[表 1-126]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
577	3-(2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	406.1
578	(1S)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.0
579	(1R)-1-[(6R,7S)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.0
580	1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-4-甲基-3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮		鹽酸鹽	435.1
581	1-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	381.1

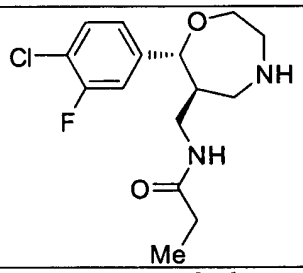
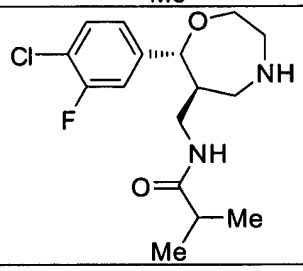
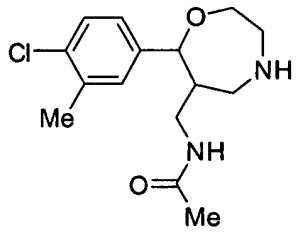
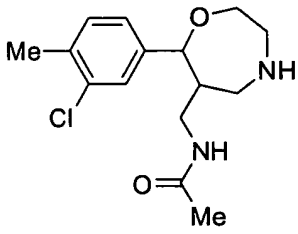
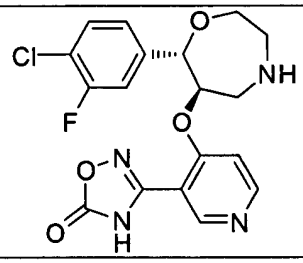
[表 1-127]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
582	2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}-N-甲基吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	380.2
583	3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-甲醯胺		鹽酸鹽	366.1
584	3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.1
585	2-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}-N-(2-羥基乙基)吡啶-3-甲醯胺		鹽酸鹽	410.2
586	3-(3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.0

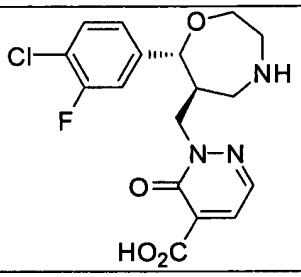
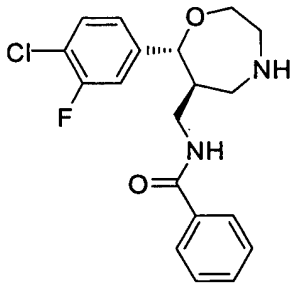
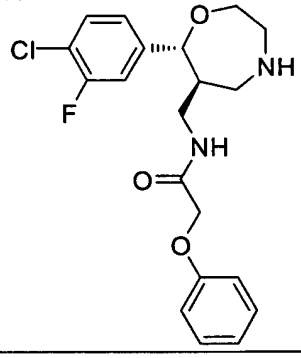
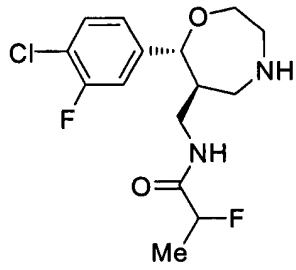
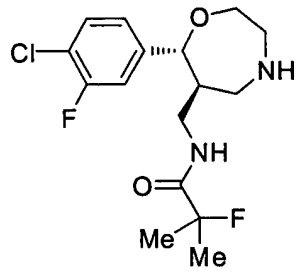
[表 1-128]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
587	1-{[(6R*,7R*)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸 (衍生自實施例 49 之化合物)		鹽酸鹽	397.1
588	1-{[(6RS,7SR)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸		鹽酸鹽	381.1
589	1-{[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸(滯留時間短)		鹽酸鹽	381.1
590	1-{[(6R*,7R*)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸(滯留時間長)		鹽酸鹽	381.1
591	3-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-4-甲醯胺		鹽酸鹽	366.1

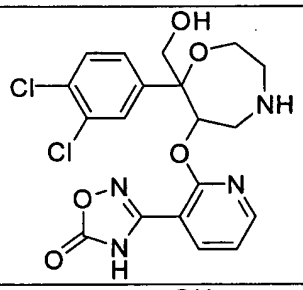
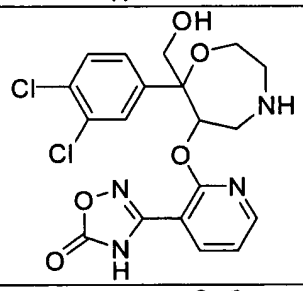
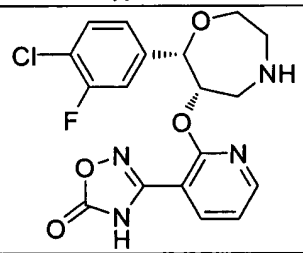
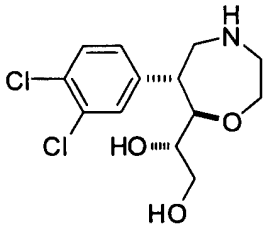
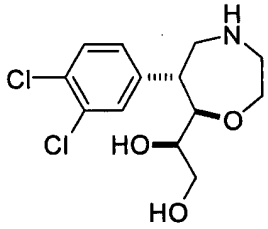
[表 1-129]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
592	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}丙醯胺		鹽酸鹽	315.1
593	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲基丙醯胺		鹽酸鹽	329.2
594	N-{[(6R*,7S*)-7-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺(滯留時間短)		鹽酸鹽	297.2
595	N-{[(6R*,7S*)-7-(3-氯-4-甲基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}乙醯胺(滯留時間短)		鹽酸鹽	297.2
596	3-(4-{[(6R,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.1

[表 1-130]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
597	2-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-3-側氧基-2,3-二氫噠啡-4-羧酸		鹽酸鹽	382.1
598	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}苯甲醯胺		鹽酸鹽	363.1
599	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-苯氧基乙醯胺		鹽酸鹽	393.1
600	(2RS)-N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟丙醯胺		鹽酸鹽	333.2
601	N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-氟-2-甲基丙醯胺		鹽酸鹽	347.2

[表 1-131]

實施例編號	IUPAC 命名	結構	鹽	MS
602	3-(2-{[7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(高極性非鏡像立體異構物)		鹽酸鹽	453.1
603	3-(2-{[7-(3,4-二氯苯基)-7-(羥甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(較低極性非鏡像立體異構物)		鹽酸鹽	453.1
604	3-(2-{[(6S,7S)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]氧基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮		鹽酸鹽	407.1
605	(1RS)-1-[(6SR,7SR)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.1
606	(1RS)-1-[(6RS,7RS)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇		鹽酸鹽	306.1

實驗例 1

(1) 人類多巴胺轉運子表現質體之構築

將 JP-A-H5-076385 所說明包含於 pTB1411 中之 SRα 啟動子以限制酶 HindIII(製造商 TAKARA BIO INC.)切開，

形成鈍端，進一步使用限制酶 EcoRI(製造商 TAKARA BIO INC.)切開，並分成片段。另一方面，使用限制酶 BglII(製造商 TAKARA BIO INC.)切開 pCI 載體，使用 T4 DNA 聚合酶形成鈍端，進一步使用限制酶 EcoRI(製造商 TAKARA BIO INC.)切開。在此位置嵌插一個 SRα 啟動子片段，製成 pCI-SRa。然後，使用限制酶 ClaI(製造商 TAKARA BIO INC.)切開 pCI-SRa，形成鈍端。在此位置嵌插一個 1.63Kb 片段(其係由限制酶 Bsu36I(製造商 Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.)切開 pGFP-C1(製造商 TOYOBO)後所得之片段)，然後形成鈍端，藉以製成 pMSRα neo。採用 PCR，自人類黑質(substantia nigra)cDNA 基因庫擴增人類多巴胺轉運子 cDNA，嵌插至 pCRII 載體(製造商 Invitrogen)中。確認鹼基序列，經過修飾，並次選殖至 pMSRα neo 中，而構築人類多巴胺轉運子表現質體。

(2) 製備人類單胺表現細胞

採用 PCR，自人類腦 cDNA 基因庫擴增人類血清素轉運子 cDNA，並嵌插至 pCRII-TOPO 載體(製造商 Invitrogen)中。證實鹼基序列，經過修飾，並次選殖至 pcDNA3.1 載體(製造商 Invitrogen)中，藉以構築人類血清素轉運子表現質體。人類正腎上腺素轉運子 cDNA 係購自 Invitrogen，確認鹼基序列，經過修飾，次選殖至 pcDNA3.1 載體中，藉以構築人類正腎上腺素轉運子表現質體。

採用 FuGENE6(製造商 Roche Diagnostics)並依據附錄之製程，將以製得之單胺轉運子表現質體引進 CHO-K1 細

胞中，藉以建立各表現細胞。

(3) 對人類血清素轉運子之抑制作用

採用穩定表現人類血清素轉運子之 CHO 細胞測定對人類血清素轉運子之抑制活性。除非特別說明，否則此等 CHO 細胞係於含有 10%胎牛血清(MOREGATE)之 Ham/F12 培養基(Invitrogen)中培養。

當培養之細胞達到幾近長滿程度時，以 PBS(Invitrogen)潤洗，以胰蛋白酶/EDTA(Invitrogen)剝離，並採用離心操作法收集。計算所得細胞數，並稀釋至每 1 mL 培養基含 3×10^5 個細胞，取混合物分配至 96 孔白色培養盤(Corning)，每孔 100 μL，於 CO_2 培養箱中培養一夜。

然後製備分析緩衝液(126 mM NaCl、4.95 mM KCl、1.26 mM KH_2PO_4、1.26 mM $MgSO_4$、10 mM HEPES、2.32 mM $CaCl_2$、5.52 mM 葡萄糖、0.5% BSA)，去除細胞培養盤中之培養基，添加 80 μL 分析緩衝液。取試驗化合物，以分析緩衝液稀釋至最終濃度之 10 倍濃度，混合物分配至 96 孔聚丙烯平盤中。取 10 μL 經稀釋之試驗化合物分配至細胞培養盤中。使用分析緩衝液稀釋[3H]-5-羥基色胺(GE Healthcare)至 200 nM，取 10 μL 混合物分配至細胞培養盤中。自添加[3H]-5-羥基色胺起 20 分鐘時，抽吸排除分析緩衝液，培養盤以每孔 150 μL PBS(Invitrogen)洗滌 2 次。在各孔中添加 100 μL Microscinti20(PerkinElmer)，攪拌混合物約 30 分鐘。採用 TopCount(PerkinElmer)測定放射活性。

以 10μM 帕咯希汀(paroxetine)(血清素轉運子抑制劑)之抑制活性作為 100%，依相對活性值計算各化合物(10μM)之抑制活性。其結果示於下表 2。

[表 2]

實施例編號	抑制率(%)
6	98
12	97
14	79
17	96
22	98
24	99
25	65

此外，以 10μM 帕咯希汀(血清素轉運子抑制劑)之抑制活性作為 100%，依相對活性值計算各化合物(1μM)之抑制活性。其結果示於下表 3。

[表 3]

實施例編號	抑制率(%)
6	84
12	87
14	31
17	70
22	82
24	87
25	29
31	95
32	84
33	92
34	84
35	86
36	69
37	71
38	69
39	58
40	80
41	70
42	87
43	72
44	40
45	36
46	70
47	82
48	98
49	87
50	100
52	99
62	98
63	93
72	90
73	97
87	96
92	97
93	97

實施例編號	抑制率(%)
285	79
293	65
301	52
302	73
314	49
315	43
357	102
367	99
372	98
376	98
379	95
401	75
402	91
405	71
406	82
409	56
410	91
412	8
416	85
417	92
432	84
438	81
439	74
440	93
441	51
447	42
448	28
449	53
453	41
457	27
467	38
470	66
481	76
487	15
488	61

99	99
114	94
115	99
126	97
142	95
146	100
152	89
153	93
160	99
162	65
167	93
176	80
181	87
187	86
199	100
209	97
212	98
216	42
230	59
236	92
240	94
262	71
265	79
266	82
276	87
278	87
281	95
284	34

491	77
495	59
496	62
507	46
515	82
520	84
521	84
523	64
525	97
538	91
545	94
550	97
552	14
556	77
558	81
561	46
563	87
568	94
572	95
577	53
578	28
579	61
584	41
588	43
597	78

實驗例 2 對人類正腎上腺素轉運子之抑制作用

採用穩定表現人類正腎上腺素轉運子之 CHO 細胞測定對人類正腎上腺素轉運子之抑制活性。除非另有說明，否則此等 CHO 細胞係培養於包含 10%胎牛血清(MOREGATE)之 Ham/F12 培養基(Invitrogen)中。

當培養之細胞達到幾近長滿程度時，以PBS(Invitrogen)潤洗，以胰蛋白酶/EDTA(Invitrogen)剝離，並採用離心操作法收集。計算所得細胞數，並稀釋至每1 mL培養基含3×10^5個細胞，取混合物分配至96孔白色培養盤(Corning)，每孔100 μL，於CO_2培養箱中培養一夜。

然後製備分析緩衝液(126 mM NaCl、4.95 mM KCl、1.26 mM KH_2PO_4、1.26 mM $MgSO_4$、10 mM HEPES、2.32 mM $CaCl_2$、5.52 mM 葡萄糖、0.5% BSA)，去除細胞培養盤中之培養基，添加80 μL分析緩衝液。取試驗化合物，以分析緩衝液稀釋至最終濃度之10倍濃度，混合物分配至96孔聚丙烯平盤中。取10 μL經稀釋之試驗化合物分配至細胞培養盤中。使用分析緩衝液稀釋[3H]-正腎上腺素(GE Healthcare)至200 nM，取10 μL混合物分配至細胞培養盤中。自添加[3H]-正腎上腺素起45分鐘時，抽吸排除分析緩衝液，培養盤以每孔150 μL PBS(Invitrogen)洗滌2次。在各孔中添加100 μL Microscinti20(PerkinElmer)，攪拌混合物約30分鐘。採用TopCount(PerkinElmer)測定放射活性。

以10 μM DMI(正腎上腺素轉運子抑制劑)之抑制活性作為100%，依相對活性值計算各化合物(10 μM)之抑制活性。其結果示於下表4。

[表 4]

實施例編號	抑制率(%)
6	97
12	100
14	100
17	97
22	99
24	99
25	100

以 10 μM DMI(正腎上腺素轉運子抑制劑)之抑制活性作為 100%，依相對活性值計算各化合物(1 μM)之抑制活性。其結果示於下表 5。

[表 5]

實施例編號	抑制率(%)
6	95
12	97
14	98
17	75
22	97
24	94
25	99
31	108
32	93
33	100
34	96
35	99
36	101
37	102
38	102
39	102
40	104
41	101
42	102
43	102
44	102
45	105
46	104
47	99
48	99
49	98
50	98
52	97
62	100
63	100
72	95
73	98
87	108
92	96
93	96

實施例編號	抑制率(%)
285	94
293	95
301	100
302	98
314	104
315	105
357	103
367	103
372	103
376	102
379	102
401	100
402	98
405	100
406	98
409	105
410	103
412	86
416	100
417	102
432	97
438	97
439	98
440	105
441	103
447	99
448	88
449	100
453	104
457	101
467	102
470	103
481	100
487	70
488	102

99	98
114	99
115	98
126	103
142	100
146	101
152	95
153	95
160	101
162	105
167	103
176	101
181	100
187	101
199	99
209	101
212	103
216	94
230	100
236	105
240	105
262	98
265	102
266	103
276	103
278	91
281	95
284	96

491	100
495	105
496	105
507	104
515	104
520	105
521	104
523	91
525	104
538	102
545	108
550	109
552	107
556	101
558	106
561	98
563	103
568	103
572	103
577	97
578	99
579	96
584	107
588	104
597	104

實驗例 3 對人類多巴胺轉運子之抑制作用

採用穩定表現人類多巴胺轉運子之 CHO 細胞測定對人類多巴胺轉運子之抑制活性。除非另有說明，否則此等 CHO 細胞係培養於包含 10%胎牛血清(MOREGATE)之 Ham/F12 培養基(Invitrogen)中。

於分析前一天，當培養之細胞達到幾近長滿程度時，以 PBS(Invitrogen)潤洗，以胰蛋白酶/EDTA(Invitrogen)剝離，並採用離心操作法收集。計算所得細胞數，並稀釋至每 1 mL 培養基含 3×10^5 個細胞，取混合物分配至 96 孔白色培養盤(Corning)，每孔 100 μL，於 CO_2 培養箱中培養一夜。

於試驗當天製備分析緩衝液(126 mM NaCl、4.95 mM KCl、1.26 mM KH_2PO_4、1.26 mM $MgSO_4$、10 mM HEPES、2.32 mM $CaCl_2$、5.52 mM 葡萄糖、0.5% BSA)，去除細胞培養盤中之培養基，添加 80 μL 分析緩衝液。取試驗化合物，使用分析緩衝液稀釋至最終濃度之 10 倍濃度，混合物分配至 96 孔聚丙烯平盤中。取 10 μL 經稀釋之試驗化合物分配至細胞培養盤中。使用分析緩衝液稀釋[3H]-多巴胺(GE Healthcare)至 200 nM，稀釋冷的多巴胺至 10 μM，取 10 μL 混合物分配至細胞培養盤中。自添加[3H]- 多巴胺起 60 分鐘時，抽吸排除分析緩衝液，培養盤以每孔 150 μL PBS(Invitrogen)洗滌 2 次。在各孔中添加 100 μL Microscinti20(PerkinElmer)，攪拌混合物約 30 分鐘。採用 TopCount(PerkinElmer)測定放射活性。

以 100 μM 諾米芬新(Nomifensine)(多巴胺轉運子抑制劑)之抑制活性作為 100%，依相對活性值計算各化合物(10 μM)之抑制活性。其結果示於下表 6。

[表 6]

實施例編號	抑制率(%)
6	84
12	90
14	99
17	53
22	63
24	50
25	94

以 100μM 諾米芬新(Nomifensine)(多巴胺轉運子抑制劑)之抑制活性作為 100%，依相對活性值計算各化合物(1μM)之抑制活性。其結果示於下表 7。

[表 7]

實施例編號	抑制率(%)
6	33
12	39
14	87
17	19
22	25
24	20
25	46
31	33
32	34
33	35
34	75
35	63
36	53
37	51
38	11
39	17
40	9
41	11
42	47
43	15
44	8
45	52
46	27
47	9
48	22
49	41
50	64
52	29
62	64
63	82
72	41
73	64
87	20
92	86
93	96

實施例編號	抑制率(%)
285	19
293	31
301	10
302	12
314	11
315	13
357	19
367	57
372	97
376	89
379	64
401	17
402	19
405	12
406	22
409	24
410	32
412	83
416	18
417	17
432	10
438	6
439	7
440	10
441	6
447	51
448	7
449	58
453	99
457	47
467	60
470	91
481	61
487	14
488	37

99	94
114	59
115	66
126	27
142	4
146	47
152	59
153	49
160	99
162	40
167	88
176	20
181	39
187	53
199	66
209	71
212	94
216	3
230	25
236	93
240	60
262	52
265	72
266	76
276	94
278	13
281	22
284	11

491	77
495	42
496	57
507	25
515	53
520	36
521	76
523	2
525	98
538	38
545	81
550	46
552	1
556	71
558	100
561	1
563	2
568	100
572	62
577	53
578	68
579	49
584	57
588	12
597	38

實驗例 4 尿道阻張力提高效力之測定

採用如下述修飾 Matsumoto 等人之方法(WO2009/063992)測定大鼠之尿道阻張力提高效力。亦即以異氟烷(isoflurane)(1.0%；Abbott)麻醉 SD 雌性大鼠(CLEA Japan, Inc.)，在 Th8-9 處截斷脊柱，以避免反射動作。剖開腹部後，將測

量內臟內壓力之導管與輸入生理食鹽水之導管(PE-100；Clay Adams)插入膀胱。然後，以 AronAlpha A 膠黏劑“Sankyo”(Daiichi Sankyo)閉合腹部。將已插入導管之大鼠置於包曼飼養籠(Bollman cage)(KN-326 包曼飼養籠 III 型；Natsume)。將測定內臟內壓力之導管經過壓力轉換器(DX-100；Nihon Koden)、擴大器(RPM-6008M；Nihon Koden/303638；SAN-EI)，與多頻道數據分析儀(MP150/MP100；Biopack)連接至電腦，並將內臟內壓力之變化依 100 個樣本/秒記錄在硬碟。將輸送生理食鹽水之導管連與填充以伊凡氏藍(Evans Blue)(Wako)染色之生理食鹽水之 50mL 針筒(Terumo)連接。使用輸送幫浦(Kds100；KD Scientific)，從填充生理食鹽水之 50 mL 針筒以 0.1 mL/秒輸送生理食鹽水至膀胱。當生理食鹽水自尿道口溢流時，即停止輸液，並釋放膀胱中之生理食鹽水。觀察生理食鹽水輸送至膀胱至溢流期間之最大壓力，並記錄 LPP(溢流點壓力)值。重覆測定直到 LPP 值穩定為止，並取連續三次穩定 LPP 值之平均值作為結果。此外，在動物回到包曼飼養籠 1 小時後開始測定藥物效應。測定 LPP 值(前數值)，經口投與藥物，然後在投藥後 10 分鐘再度開始測定 LPP 值(後數值)。由 LPP 值(後數值)與 LPP 值(前數值)之差異值顯示藥物之尿道阻張力提高效力。藥物係使用生理食鹽水作為媒劑 1.0 mL/kg 經靜脈內投藥。採用威廉試驗法(Williams' test)檢測藥物與媒劑相較，對尿道阻張力提高效力之顯著差異性。

將實例 6 化合物(0.3 mg/kg)、實例 6 化合物(1.0 mg/kg)

與媒劑投與大鼠，依上述方法測定尿道阻張力提高效力。如下表 8 所示，與投與媒劑之大鼠比較，接受投與實例 6 化合物之大鼠隨劑量變化展現顯著之尿道阻張力提高效力。

[表 8]

劑量(mg/kg)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)	顯著差異性
媒劑	10	0.6±0.5 cmH_2O	
0.3	4	12.8±1.1 cmH_2O	#
1.0	4	19.1±1.8 cmH_2O	#

威廉試驗法，# $P < 0.025$

實驗例 5　尿道阻張力提高效力(口服投藥)之測定

採用如下述修飾 Matsumoto 等人之方法(WO2009/063992)測定大鼠之尿道阻張力提高效力。亦即以異氟烷(isoflurane)(1.0%；Abbott)麻醉 SD 雌性大鼠(CLEA Japan, Inc.)，在 Th8-9 處截斷脊柱，以避免反射動作。剖開腹部後，將測量內臟內壓力之導管與輸入生理食鹽水之導管(PE-100；Clay Adams)插入膀胱。然後，以 AronAlpha A 膠黏劑 "Sankyo"(Daiichi Sankyo)閉合腹部。將已插入導管之大鼠置於包曼飼養籠(KN-326 包曼飼養籠 III 型；Natsume)。將測定內臟內壓力之導管經過壓力轉換器(DX-100；Nihon Koden)、擴大器(RPM-6008M；Nihon Koden/303638；SAN-EI)，與多頻道數據分析儀(MP150/MP100；Biopack)連接至電腦，並將內臟內壓力之變化依 100 個樣本/秒記錄在硬碟。將輸送生理食鹽水之導管與填充以伊凡氏藍色(Wako)染色之生理食鹽水之 50 mL 針筒(Terumo)連接。使

用輸送幫浦(Kds100；KD Scientific)，從填充生理食鹽水之50 mL針筒以0.1 mL/秒輸送生理食鹽水至膀胱。當生理食鹽水自尿道口溢流時，即停止輸液，並釋放膀胱中之生理食鹽水。觀察生理食鹽水輸送至膀胱至溢流期間之最大壓力，並記錄LPP(溢流點壓力)值。重覆測定直到LPP值穩定為止，並取連續三次穩定LPP值之平均值作為結果。此外，在動物回到包曼飼養籠1小時後開始測定藥物效應。測定LPP值(前數值)，經口投與藥物，然後在投藥後15分鐘、30分鐘、1小時、2小時與4小時開始測定LPP值(後數值)。由LPP值(後數值)與LPP值(前數值)之差異值顯示藥物之尿道阻張力提高效力。藥物係使用0.5%甲基纖維素作為媒劑以2.0 mL/kg經口投藥。採用下列方法檢測藥物與媒劑之間，在尿道阻張力提高效力上之顯著差異。以3組或更多組進行比較時，採用威廉試驗法進行參數試驗，及採用雪利-威廉試驗法(Shirley-Williams' test)進行非參數試驗。以2組進行比較時，採用史登氏t-試驗法(Student's t-test)進行參數試驗，採用阿斯朋-威希試驗法(Aspin-Welch test)進行非參數試驗。

實例31-33、36-41、43-45、556、577與584化合物之結果如下。如下所示，接受經口投藥之大鼠中，與投與媒劑之大鼠比較，所有化合物均展現顯著之尿道阻張力提高效力。以多種劑量測試之化合物展現隨劑量變化之尿道阻張力提高效力。

[表 9]

實例 31 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
1.0	6	6.7±2.5	$	9.0±3.8	
3.0	6	13.2±3.8	$	14.5±3.6	$
10.0	6	16.2±2.1	$	14.3±2.2	$

雪利-威廉試驗法，$ P≦0.025

[表 10]

實例 32 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	6	-1.1±1.2	顯著差異性	-0.8±0.8	顯著差異性
10.0	6	18.3±2.1	***	17.1±3.2	++

史登氏 t-試驗法，*** P≦0.001，阿斯朋-威希試驗法，++ P≦0.01

[表 11]

實例 33 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	6	-1.1±1.2	顯著差異性	-0.8±0.8	顯著差異性
10.0	5	21.8±3.3	++	20.9±3.4	++

阿斯朋-威希試驗法，++ P≦0.01

[表 12]

實例 36 化合物

劑量(mg/kg)(口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	8	-1.3±1.2	顯著差異性	-1.2±1.2	顯著差異性
10.0	7	15.0±1.8	***	14.3±1.8	***

史登氏 t-試驗法，*** $P \leqq 0.001$

[表 13]

實例 37 化合物

劑量(mg/kg)(口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
3.0	6	8.5±1.4	#	7.6±1.6	#
10.0	6	16.3±1.2	#	17.2±1.9	#

威廉試驗法，# $P \leqq 0.025$

[表 14]

實例 38 化合物

劑量(mg/kg)(口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	8	-1.3±1.2	顯著差異性	-1.2±1.2	顯著差異性
0.3	8	4.2±1.7		5.1±1.7	
1.0	8	12.9±3.3	#	9.3±1.6	#
3.0	8	18.0±2.5	#	17.4±2.4	#
10.0	8	21.6±2.9	#	21.3±3.3	#

威廉試驗法，# $P \leqq 0.025$

[表 15]

實例 39 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
1.0	5	12.3±2.2	#	8.7±2.6	#
3.0	11	15.8±1.7	#	14.1±1.5	#
10.0	11	17.9±1.8	#	17.1±2.3	#

威廉試驗法，#P≦0.025

[表 16]

實例 40 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
1.0	4	8.5±1.9	#	8.6±2.6	#
3.0	5	11.4±1.9	#	12.8±1.6	#
10.0	6	16.6±2.0	#	17.2±2.2	#

威廉試驗法，#P≦0.025

[表 17]

實例 41 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
3.0	6	9.8±3.8	$	9.6±2.3	#
10.0	5	17.8±1.6	$	16.1±1.5	#

威廉試驗法，# P≦0.025，雪利-威廉試驗法，$ P≦0.025

[表 18]

實例 43 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
3.0	6	8.4±3.0	#	11.8±2.8	$
10.0	8	13.9±2.1	#	14.8±0.9	$

威廉試驗法，# $P \leqq 0.025$，雪利-威廉試驗法，$ $P \leqq 0.025$

[表 19]

實例 44 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
0.3	4	0.1±2.5		2.2±2.6	
1.0	6	8.6±2.6	#	9.8±2.6	#
3.0	6	15.5±3.7	#	13.7±3.3	#
10.0	10	18.8±1.5	#	16.4±1.5	#

威廉試驗法，# $P \leqq 0.025$

[表 20]

實例 45 化合物

劑量(mg/kg)(口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
0.3	6	6.4±1.3	#	9.3±3.3	#
1.0	6	10.0±2.6	#	13.4±1.2	#
3.0	6	16.9±1.4	#	17.5±2.8	#
10.0	6	21.0±2.0	#	22.1±2.0	#

威廉試驗法，# $P \leqq 0.025$

[表 21]

實例 556 化合物

劑量(mg/kg)(口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
3.0	5	6.0±2.0	#	5.0±2.9	#
10.0	6	13.4±1.7	#	10.6±1.8	#
30.0	6	17.8±3.4	#	17.5±2.3	#

威廉試驗法，# $P \leqq 0.025$

[表 22]

實例 577 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
3.0	6	14.3±3.0	#	13.1±3.1	#
10.0	6	18.7±1.8	#	15.4±1.5	#

威廉試驗法，# P≦0.025

[表 23]

實例 584 化合物

劑量(mg/kg) (口服)	n	尿道阻張力提高效力(cmH_2O)			
		15 分鐘後		30 分鐘後	
媒劑	10	-0.3±0.9	顯著差異性	-1.2±1.0	顯著差異性
3.0	6	9.5±3.5	$	7.2±2.6	#
10.0	6	18.4±3.4	$	16.2±3.3	#

威廉試驗法，# P≦0.025，雪利-威廉試驗法，$ P≦0.025

調配例 1

依例如：下列調配法製造包含化合物(I')之醫藥。

1. 膠囊

(1) 實施例 1 製得之化合物	40 mg
(2) 乳糖	70 mg
(3) 微晶纖維素	9 mg
(4) 硬脂酸鎂	1 mg
1 粒膠囊	120 mg

摻和(1)、(2)、(3)與 1/2 之(4)並顆粒化。添加其餘之(4)，取所有混合物封裝於明膠囊中。

2. 錠劑

(1) 實施例 1 製得之化合物	40 mg
(2) 乳糖	58 mg
(3) 玉米澱粉	18 mg
(4) 微晶纖維素	3.5 mg
(4) 硬脂酸鎂	0.5 mg
1 片錠劑	120 mg

摻和(1)、(2)、(3)、2/3 之(4)與 1/2 之(5)並顆粒化。添加其餘之(4)與(5)，取混合物壓縮成錠劑。

調配例 2

取實例 1 所得化合物(50 mg)溶於日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)注射用蒸餾水(50 mL)中，添加日本藥典注射用蒸餾水至 100 mL。於無菌條件下過濾此溶液，取 1 mL 此溶液，於無菌條件下填裝至注射瓶中，冷凍乾燥並密封。

(工業上之可利用性)

由於本發明化合物與其前藥具有優異之單胺(血清素、正腎上腺、多巴胺，等等)再吸收抑制活性，因此適用於例如：作為預防或治療抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁、混合型尿失禁，等等之安全藥物。

本用途係基於在日本申請之專利申請案 2010-227864 與 2011-175336，其揭示內容以引用之方式完全併入本文

中。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

201242956

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：101136019

※ 申請日：101.10.5　　※IPC 分類：C07D 267/10 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
A61P 13/06 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

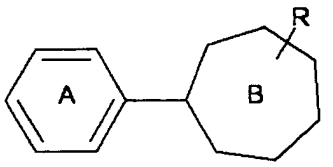
一、發明名稱：（中文/英文）

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUNDS

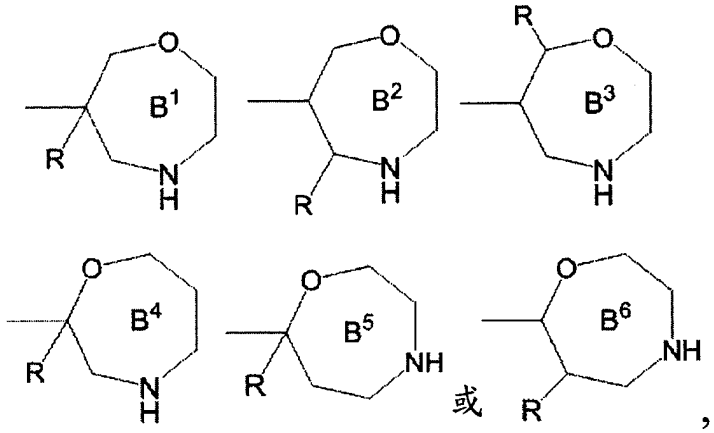
二、中文發明摘要：

本發明提供一種具有單胺再吸收抑制活性之化合物或其鹽，該化合物係由式(I)代表



(I)

其中 A 環為可視需要經取代之 6-員芳香環，B 環為

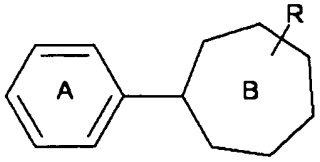


，

A 環上之取代基可視需要與 A 環共同鍵結形成可視需要經取代之 9-或 10-員芳香系稠合環，且其他代號係如本說明書中之定義。

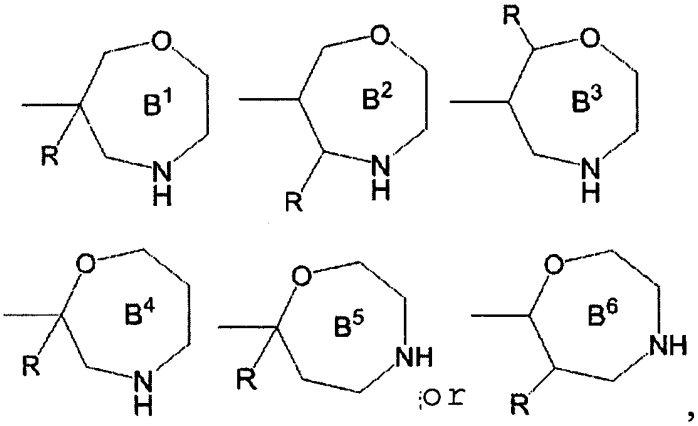
三、英文發明摘要：

Provided is a compound having a monoamine reuptake inhibitory activity, which is represented by the formula (I)



(I)

wherein ring A is an optionally substituted 6-membered aromatic ring, ring B is

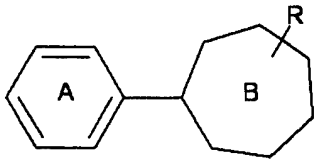


,

the substituents on ring A are optionally bonded to form, together with ring A, an optionally substituted 9- or 10-membered aromatic fused ring, and other symbols are as defined in the specification, or a salt thereof.

七、申請專利範圍：

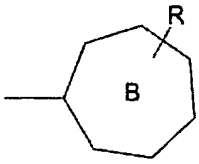
1. 一種如下式(I)代表之化合物或其鹽



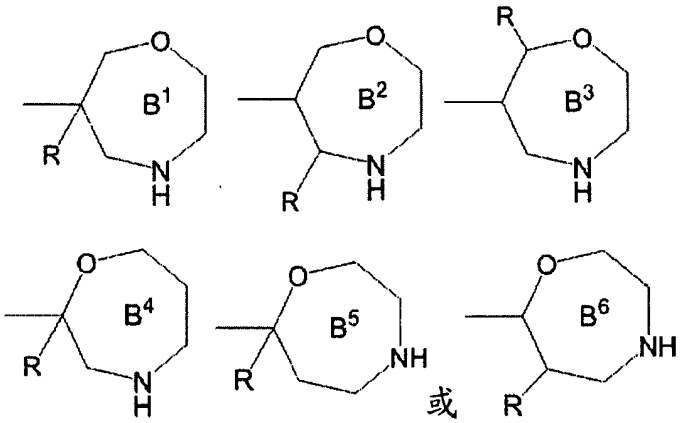
(I)

其中

A 環為可視需要經取代之 6-員芳香環；且如下式代表之基團



為



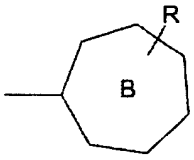
其中 B^1-B^6 環可視需要進一步經取代，但其限制條件為與構成 B^1-B^6 環之氮原子鍵結之氫原子係未經取代，且 R 為羥基、氰基、可視需要經取代之羧基、可視需要經取代之胺基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基-羰基、可視需要經取代之胺甲醯基、可視需要經取代之 C_{6-12} 芳氧基、可視需要經取代之芳香系雜環基-氧基、可視需要經取代之芳香系雜環基或可視需要經取代之

非芳香系雜環基，

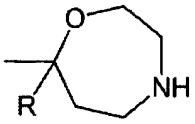
其中 A 環之取代基可視需要鍵結而與 A 環共同形成可視需要經取代之 9-或 10-員芳香系稠合環，

但其限制條件為不包括以下化合物

(1)其中式(I)之部份結構：



為



，

A 環為苯環，且

R 為 R^x-CH_2-(R^x 為可視需要經選自鹵原子與甲氧基之取代基(群)取代之苯氧基)之化合物，

(2) 2-甲基-2-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(3) 6-甲基-6-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

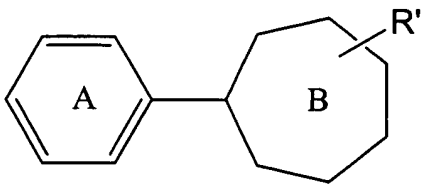
(4)(2R)-2-苯基-2-(三氟甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(5) 7-甲基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(6)(6R,7R)-6-羥基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-酮，與

(7) 7-羥基-7-(4-甲氧基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-酮。

2. 一種如下式(I')代表之化合物或其鹽

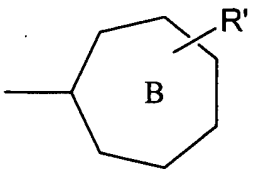


(I')

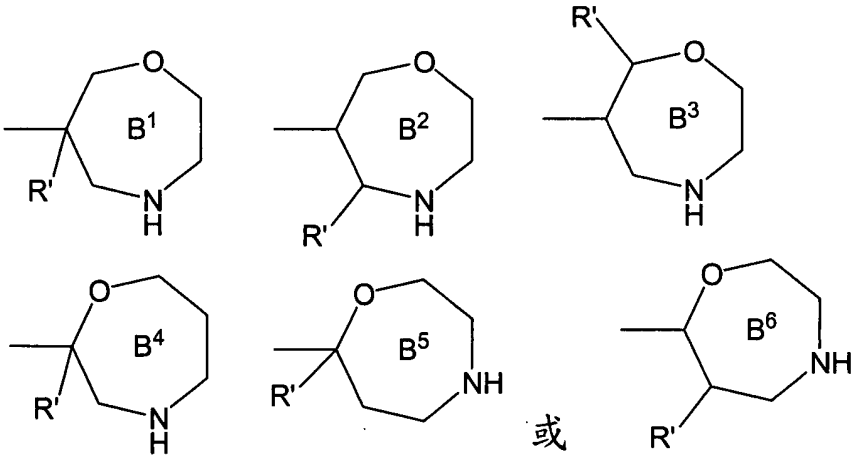
其中

A環為可視需要經取代之6-員芳香環，且

如下式代表之基團



為



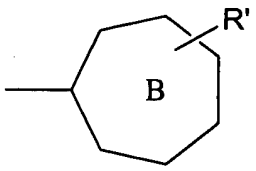
或

其中 B^1-B^6 環可視需要進一步經取代，但其限制條件為與構成 B^1-B^6 環之氮原子鍵結之氫原子係未經取代，且R'為羥基、氰基、可視需要經取代之羧基、可視需要經取代之胺基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、可視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基或可視需要經取代之胺甲醯基，

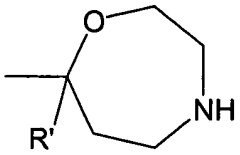
其中A環之取代基可視需要鍵結而與A環共同形成可視需要經取代之9-或10-員芳香系稠合環，

但其限制條件為不包括下列化合物

(1)其中式(I)之部份結構式：



為



，

A環為苯環，且

R'為 R^x-CH_2-(R^x為可視需要經選自鹵原子與甲氧基之取代基(群)取代之苯氧基)之化合物

(2) 2-甲基-2-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(3) 6-甲基-6-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(4)(2R)-2-苯基-2-(三氟甲基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(5) 7-甲基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷，

(6) (6R,7R)-6-羥基-7-苯基-1,4-氧雜氮雜環庚烷-5-酮，與

(7) 7-羥基-7-(4-甲氧基苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-酮。

3. 如申請專利範圍第2項所述之化合物或其鹽，其中，A環為可視需要經取代之苯環。

4. 如申請專利範圍第2或3項所述之化合物或其鹽，其中，R'為

(1)單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(2)胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

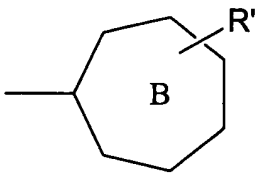
(c) 胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基，

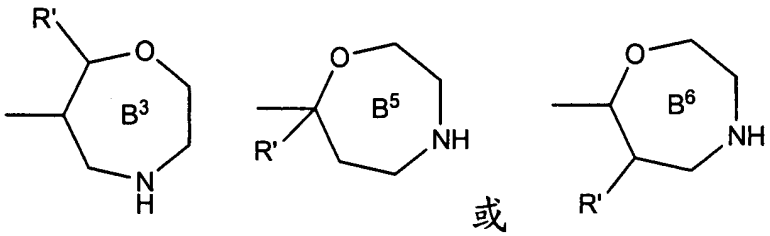
(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：羧基與5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基。

5. 如申請專利範圍第2至4項中任一項所述之化合物或其鹽，其中，如下式代表之基團



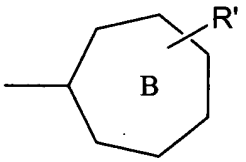
為



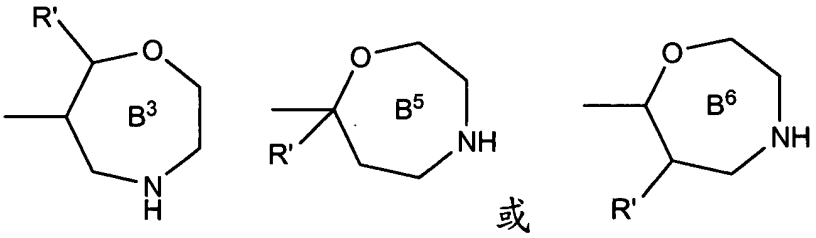
或

其中各代號係如申請專利範圍第2項中所之定義。

6. 如申請專利範圍第2項所述之化合物或其鹽，其中，A環為經選自氟原子與氯原子之2個取代基取代之苯環，且如下式代表之基團



為



其中

R’為

(1)單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(2)胺磺醯基胺基，或

(3) C_{1-6}烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a) 羥基，

(b) 單-或二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(c) 胺磺醯基胺基，

(d) C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-羰基胺基，

(e) C_{1-6}烷基磺醯基胺基，與

(f) 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：羧基與 5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑基，

且其他代號係如申請專利範圍第 2 項所述之定義。

7. 一種化合物，其係 N-{[(6S,7R)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-

氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺或其鹽。

8. 一種化合物，其係 N-[(6R,7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]乙醯胺或其鹽。

9. 一種化合物，其係 N-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-[($^2H_3$)甲氧基]乙醯胺或其鹽。

10. 一種化合物，其係 1-{[(6S,7R)-7-(4-氯-3-氟苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-6-基]甲基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸或其鹽。

11. 一種化合物，其係(1S)-1-[(6R,7R)-6-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]乙烷-1,2-二醇或其鹽。

12. 一種化合物，其係[(7S)-7-(3,4-二氯苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-7-基]甲醇或其鹽。

13. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物或其鹽。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥，其為單胺再吸收抑制劑。

15. 如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥，其為抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之預防或醫療藥物。

16. 一種預防或治療哺乳動物之抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物或其鹽。

17.一種如申請專利範圍第1或2項所述之化合物或其鹽之用途，係用於製造抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁之預防或醫療藥物。

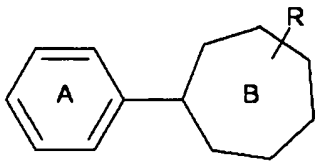
18.如申請專利範圍第1或2項所述之化合物或其鹽，其係用於預防或治療抑鬱症、焦慮症、注意力缺乏過動障礙、更年期障礙、疼痛、應力性尿失禁或混合型尿失禁。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　）圖。(本案無圖式)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)