

公告本

發明專利分割說明書

分割案

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：36141845

※ 申請日期：94.3.3

※ IPC 分類：

C07D 295/12, 279/12
A61K 31/541, 31/535

原申請案號：94106488

一、發明名稱：(中文/英文)

取代的嗎啉與硫嗎啉衍生物

Substituted morpholine and thiomorpholine derivatives

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

H. 朗德貝克公司 / H. LUNDBECK A/S

代表人：(中文/英文)

拉爾斯 凱傑朗卡爾德 / KJERRUMGAARD, LARS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

丹麥，DK-2500 法比-哥本哈根，奧堤里雅維吉 9 號
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, DENMARK

國 籍：(中文/英文)

丹麥 / DENMARK

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克利斯堤昂 溫徹 托諾 / WENZEL TORNØE, CHRISTIAN
2. 馬利歐 羅特倫德 / ROTTLÄNDER, MARIO
3. 尼可拉 坎茲因 / KHANZHIN, NIKOLAY
4. 安德烈亞斯 里徹恩 / RITZÉN, ANDREAS
5. 威廉 派翠克 瓦特森 / WATSON, WILLIAM PATRICK

國 籍：(中文/英文)

1. 丹麥 / Denmark
2. 德國 / Germany
3. 俄國 / Russian
4. 瑞典 / Sweden
5. 英國 / UK

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：
丹麥；2004.03.12；PA 200400412

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於身為 KCNQ 族鉀離子通道開啟劑之新穎的取代嗎啉與硫嗎啉衍生物。這些化合物可用來治療對於 KCNQ 族鉀離子通道的開啟反應良好的障礙和疾病，一種這類疾病為癲癇。

【先前技術】

發明背景

離子通道是調節離子，包括鉀離子、鈣離子、氯離子和鈉離子等進出細胞之流動的細胞蛋白質。這類通道係存在於所有的動物和人類細胞中且影響各種不同的程序，包括神經元傳遞、肌肉收縮和細胞分泌。

人類有超過 70 種編碼鉀離子通道亞型的基因 (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30)，而在結構與功能二者方面有很大的差異。神經元鉀離子通道可在大腦中發現，主要是負責維持一個負的靜息膜電位，以及控制在動作電位之後的膜復極化。

鉀離子通道基因的一個亞群是 KCNQ 族。在五個 KCNQ 基因中四個的突變已經證實是構成包括心律不整、耳聾及癲癇等疾病的基礎 (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30)。

KCNQ4 基因被認為是編碼與在耳蝸外毛細胞及前庭器第一型毛細胞中所發現鉀離子通道相關的分子，其中的突

變導致一種形態的遺傳性耳聾。

KCNQ1 (KvLQT1) 係與 KCNE1 (極小的 K(+)-通道蛋白質) 基因的產物在心臟共組合以形成一種似心臟延遲整流 K(+) 電流。在此通道中的突變可引起一種形態的遺傳性第 1 型 QT 節段延長症候群 (long QT syndrome type 1 (LQT1))，而且係與一種形態的耳聾有關 (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19)。

基因 KCNQ2 和 KCNQ3 是在 1988 年被發現且似乎在一種已知為良性家族性新生兒痙攣的遺傳性形態癲癇中突變 (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398)。被 KCNQ2 和 KCNQ3 基因編碼的蛋白質係局限於人類皮質與海馬 (即大腦中與癲癇發作產生和傳導有關之區域) 的錐體神經元中 (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* 2000, 97, 4914-4919)。

KCNQ2 和 KCNQ3 是二種當在活體外表現時會形成 "M-電流" 的鉀離子通道亞單位。M-電流是一種在許多神經元細胞類型中發現的非去活化鉀電流。在各個細胞類型中，它因為是動作電位起始範圍中唯一的持續電流，而在控制膜應激性中佔重要地位 (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504)。M-電流的調整對於神經元應激性有戲劇性的影響，舉例來說，電流的活化將降低神經元應激性。這些 KCNQ 通道的開啟劑或 M-電流的活化劑，將降低過度的神經元活動，因此可用於治療癲癇發作及其他特徵在於過度神經元活動之疾病和障礙，如神經元過應激

性，包括痙攣症、癲癇及神經病變性疼痛。

瑞提加賓 (Retigabine) (D-23129; N-(2-氨基-4-(4-氟苄基)-苯基)氨基甲酸乙酯) 及其類似物係揭示在 EP554543 中。瑞提加賓是一種具有廣譜和有效抗痙攣性質的抗痙攣化合物，在活體外和活體內皆然。它在包括：電誘發癲癇發作、藉由伸戊基四唑、印防已毒素 (picrotoxin) 及 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 以化學方式誘發之癲癇發作的抗痙攣測試範圍中，在大鼠和小鼠及在基因動物模式 (DBA/2 小鼠) 的口服和腹膜內投藥之後起作用 (Rostock et al. *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223)。除此之外，瑞提加賓在複雜性局部癲癇發作的杏仁核激動模式中起作用，進一步顯示此化合物具有抗痙攣治療的潛力。在臨床試驗中，瑞提加賓最近已經證實在降低癲癇患者之癲癇發作發病率方面的功效 (Bialer et al. *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71)。

瑞提加賓已經證實可活化神經元細胞中之 K(+) 電流，而此感應電流的藥理學顯示與已公開的 M-通道藥理學一致，M-通道最近顯示與 KCNQ2/3 K(+) 通道雜多聚體 (heteromultimer) 有關。此意味著 KCNQ2/3 通道的活化可能是此藥劑部分抗痙攣活性的原因 (Wickenden et al. *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600)，而且其他藉相同機構發揮作用的藥劑可能有類似用途。

KCNQ 2 和 3 通道亦已經報導在神經病變性疼痛模式中是上調的 (upregulated) (Wickenden et al. *Society for*

Neuroscience Abstracts 2002, 454.7)，而鉀離子通道調節劑已經被假設在神經病變性疼痛和癲癇二者中都可起作用 (Schroder et al. *Neuropharmacology* 2001, 40, 888-898 ; Blackburn-Munro and Jensen *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116) 。

瑞提加賓亦已經證實在神經病變性疼痛的動物模式中是有助益的 (Blackburn-Munro and Jensen *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116) ，因此意味著 KCNQ 通道的開啟劑將可用於治療包括神經病變性疼痛在內的疼痛障礙。

KCNQ 通道 mRNA 的局限化據報導是在大腦及其他與疼痛有關之中樞神經系統區域中 (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8) 。

除了在神經病變性疼痛中的角色之外，KCNQ 2-5 之 mRNA 在三叉和背根神經結及在三叉神經尾中的表現，暗示這些通道的開啟劑亦可影響偏頭痛的感官處理 (Goldstein et al. *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8) 。

最近的報導證實，除了 KCNQ2 之 mRNA 外，KCNQ 3 和 5 之 mRNA 係在星形細胞和神經膠質細胞中表現。因此 KCNQ 2、3 和 5 等通道可幫助調節 CNS 中的突觸活性，而有助於 KCNQ 通道開啟劑的神經保護作用 (Noda et al., *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.9) 。

瑞提加賓及其他 KCNQ 調節劑可因此展現出抵抗癲

癇之神經退化方面的保護，因為瑞提加賓已經證實可預防大鼠中的邊緣神經退化及在紅藻胺酸誘發的癲癇持續狀態之後細胞凋亡標記物的表現 (Ebert et al. *Epilepsia* 2002, 43 Suppl 5, 86-95)。這可能與預防患者癲癇進展狀態有關係，亦即是抗引致癲癇發作的。瑞提加賓亦已經證實可延緩大鼠中的海馬激動進展狀態，此為癲癇發展的進一步模式 (Tober et al. *European Journal Of Pharmacology* 1996, 303, 163-169)。

因此有建議指出瑞提加賓和其他 KCNQ 調節劑的這些性質可預防因過度神經元活化作用所誘發的神經元損傷，且這類化合物可用於治療神經退化性疾病，而在患有癲癇之病患中為修飾疾病（或抗引致癲癇發作）者。

已知抗痙攣化合物如苯并二氮草類 (benzodiazepines) 和氯美噻唑 (chlormethiazole) 臨床上係用於治療酒精戒斷症候群，而其他抗痙攣化合物如加巴噴丁 (gabapentin) 在這種症候群的動物模式中是非常有效的 (Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375)，我們預期其他抗痙攣化合物如 KCNQ 開啟劑在此病狀中也有效。

KCNQ 2 和 3 亞單位之 mRNA 係見於與焦慮和情緒性行為如躁鬱症有關的一些腦區，例如海馬和杏仁核中 (Saganich et al. *Journal of Neuroscience* 2001, 21, 4609-4624)，瑞提加賓據報導在一些似焦慮行為的動物模式中是有效的 (Hartz et al. *Journal of Psychopharmacology* 2003, 17 suppl 3, A28,B16)，而其他臨床上使用的抗痙攣化合

物係用於治療躁鬱症。因此，KCNQ 開啟劑可用來治療焦慮症和躁鬱症。

WO 200196540 揭示因 KCNQ2 和 KCNQ3 基因表現所形成 M-電流之調節劑對於失眠的用途，而 WO 2001092526 揭示 KCNQ5 的調節劑可用來治療睡眠障礙。

WO01/022953 敘述瑞提加賓對於預防和治療諸如觸摸痛、痛覺過敏疼痛、幻痛之類的神經病變性疼痛、與糖尿病神經病變有關之神經病變性疼痛及與偏頭痛有關之神經病變性疼痛的用途。

WO02/049628 敘述瑞提加賓對於治療焦慮症如焦慮、廣泛性焦慮症、恐慌性焦慮、強迫症、社交恐懼症、表現焦慮、創傷後壓力症、急性壓力反應、適應障礙、疑病症、分離焦慮症、懼曠症及特定恐懼症等的用途。

WO97/15300 敘述瑞提加賓對於治療下列的用途：神經退化性障礙，如阿茲海默氏症；亨丁頓氏舞蹈症；硬化，如多發性硬化和肌萎縮性脊髓側索硬化；庫賈氏症（Creutzfeld-Jakob disease）；帕金森氏症；AIDS 誘發的腦病及其他因德國麻疹病毒、疱疹病毒、疏螺旋體和未知病原體所引起與感染有關之腦病；創傷誘發的神經退化；諸如在藥品戒斷或中毒中之神經元過度興奮狀態；以及周圍神經系統的神經退化性障礙如多發性神經病和多發性神經炎（polyneuritides）等。

因此，對於身為有效 KCNQ 族鉀離子通道開啟劑之新穎化合物有很大的需求。

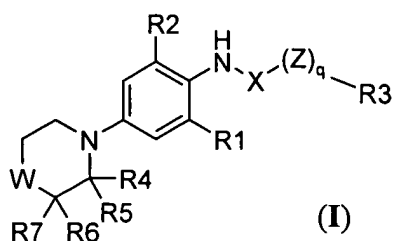
同樣需求的是相對於身為 KCNQ 族鉀離子通道開啟劑之已知化合物如瑞提加賓而言，具有改良性質的新穎化合物。下列參數之一或多者之改良是為所求：半生期，清除率，選擇性，與其他藥物之交互作用，生物利用度，效力，調配性，化學穩定性，代謝穩定性，膜滲透性，溶解度及治療指數。這類參數的改良可導致諸如下列的改良：

- 因降低一天所需劑量數而改良的給劑方案，
- 對多重藥物患者投藥的簡易性，
- 降低的副作用，
- 增大的治療指數，
- 改良的耐受度及／或
- 改良的順應性。

【發明內容】

本發明之一個目的是提供新穎化合物，其為有效的 KCNQ 族鉀離子通道的開啟劑。

本發明之化合物為通式 I 之取代的嗎啉與硫嗎啉衍生物或其鹽：



其中 q、W、X、Z、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 係如以下所定義者。

本發明係提供用作醫藥品之式 I 化合物。

本發明進一步關於包含式 I 化合物之醫藥組成物及其用途。

本發明因此提供一種包含式 I 化合物與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組成物。

本發明提供式 I 化合物於製備治療癲癇發作症、焦慮症、神經病變性疼痛和偏頭痛障礙或神經退化性障礙之醫藥品的用途。

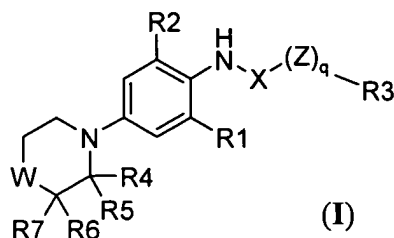
此外，本發明係關於式 I 化合物在癲癇發作症、焦慮症、神經病變性疼痛和偏頭痛障礙或神經退化性障礙之治療方法方面的用途。

【實施方式】

發明詳細說明

本發明係關於身為有效的 KCNQ 鉀離子通道之開啟劑的取代嗎啉與硫嗎啉衍生物。

據此，本發明係關於通式 I 之取代嗎啉與硫嗎啉衍生物：



其中

q 是 0 或 1；

W 是 O 或 S；

X 是 CO；

Z 是 O；

R1 係選自於鹵素、氟基、 C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、鹵- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、鹵- C_{3-8} -環烷（烯）基、鹵- C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{1-6} -烷（烯/炔）氧基、 C_{3-8} -環烷（烯）氧基及 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）氧基所組成的群組；

R2 係選自於鹵素、氟基、 C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、鹵- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、鹵- C_{3-8} -環烷（烯）基、鹵- C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{1-6} -烷（烯/炔）氧基、 C_{3-8} -環烷（烯）氧基、 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）氧基、視需要經取代之苯基及視需要經取代之吡啶基所組成的群組；其中苯基和吡啶基係視需要經一或多個獨立為鹵素、 C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基或 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基的取代基取代；

R3 係選自於 C_{1-10} -烷（烯/炔）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、Ar- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、Ar- C_{3-8} -環烷（烯）基、Ar- C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基及 Ar 所組成的群組；以及

R4、R5、R6 和 R7 各獨立地選自於氫和 Ar 所組成的群組；

呈其自由鹼或鹽者。

在式 I 化合物的一個具體實例中，q 是 0；

在式 I 化合物的另一個具體實例中，q 是 1。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，W 是氧原子；

在另一個具體實例中，W 是硫原子。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，R1 係選自於 C₃₋₈-環烷（烯）基、C₃₋₈-環烷（烯）基-C₁₋₆-烷（烯/炔）基、鹵-C₃₋₈-環烷（烯）基、鹵-C₃₋₈-環烷（烯）基-C₁₋₆-烷（烯/炔）基、C₃₋₈-環烷（烯）氧基及 C₃₋₈-環烷（烯）基-C₁₋₆-烷（烯/炔）氧基所組成的群組；

在另一個具體實例中，R1 係選自於鹵素、鹵-C₁₋₆-烷（烯/炔）基、C₁₋₆-烷（烯/炔）基及氰基所組成的群組。

典型而言，R1 係選自於鹵素、氰基、C₁₋₆-烷（烯/炔）基、鹵-C₁₋₆-烷（烯/炔）基及 C₁₋₆-烷（烯/炔）氧基所組成的群組。

為進一步例示但不限制本發明，R1 的一個具體實例為鹵素；

R1 的另一個具體實例為氰基；

R1 的另一個具體實例為 C₁₋₆-烷（烯/炔）基；

R1 的另一個具體實例為鹵-C₁₋₆-烷（烯/炔）基；

R1 的另一個具體實例為 C₁₋₆-烷（烯/炔）氧基。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，R2 係選自於 C₃₋₈-環烷（烯）基、C₃₋₈-環烷（烯）基-C₁₋₆-烷（烯/炔）基、鹵-C₃₋₈-環烷（烯）基、鹵-C₃₋₈-環烷（烯）基-C₁₋₆-烷（烯/炔）

基、 C_{3-8} -環烷(烯)氧基及 C_{3-8} -環烷(烯)基- C_{1-6} -烷(烯/炔)氧基所組成的群組；

在另一個具體實例中， R_2 係選自於鹵素、鹵- C_{1-6} -烷(烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(烯/炔)基及氰基所組成的群組。

典型而言， R_2 係選自於鹵素、氰基、 C_{1-6} -烷(烯/炔)基、鹵- C_{1-6} -烷(烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(烯/炔)氧基、視需要經取代之苯基及視需要經取代之吡啶基所組成的群組。

為進一步例示但不限制本發明， R_2 的一個具體實例為鹵素；

R_2 的另一個具體實例為氰基；

R_2 的另一個具體實例為 C_{1-6} -烷(烯/炔)基；

R_2 的另一個具體實例為鹵- C_{1-6} -烷(烯/炔)基；

R_2 的另一個具體實例為 C_{1-6} -烷(烯/炔)氧基；

R_2 的另一個具體實例為視需要經取代之苯基；

R_2 的另一個具體實例為視需要經取代之吡啶基。

在 R_2 化合物的進一步具體實例中，視需要經取代之苯基和視需要經取代之吡啶基可經一或多個獨立選自於鹵素或 C_{1-6} -烷(烯/炔)基所組成群組之取代基取代；

在 R_2 的另一個具體實例中，苯基和吡啶基係未經取代；

在 R_2 的又另一個具體實例中，視需要經取代之苯基和視需要經取代之吡啶基係經一個取代基取代；

在 R_2 的又另一個具體實例中，視需要經取代之苯基和視需要經取代之吡啶基係經二個取代基取代；

在 R2 的又另一個具體實例中，視需要經取代之苯基和視需要經取代之吡啶基係經三個取代基取代。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，R3 係選自於 C₃₋₈-環烷(烯)基、Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基及 Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)基所組成的群組。

典型而言，R3 係選自於 C₁₋₁₀-烷(烯/炔)基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(烯/炔)基及 Ar 所組成的群組

為進一步例示但不限制本發明，R3 的一個具體實例為 C₁₋₁₀-烷(烯/炔)基；

R3 的另一個具體實例為 C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)基；

R3 的另一個具體實例為 Ar-C₁₋₆-烷(烯/炔)基；

R3 的另一個具體實例為 Ar。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，Ar 係選自於視需要經取代之呋喃、視需要經取代之噻唑、視需要經取代之喹啉、視需要經取代之吡啶、視需要經取代之嘧啶、視需要經取代之吡咯及視需要經取代之噁唑所組成的群組；

在另一個具體實例中，Ar 係選自於視需要經取代之苯基、視需要經取代之噻吩及視需要經取代之萘基所組成的群組；

在另一個具體實例中，Ar 係選自於視需要經取代之苯基、視需要經取代之噻吩、視需要經取代之萘基及視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃所組成的群組；

在另一個具體實例中，Ar 係選自於視需要經取代之苯基及視需要經取代之吡啶所組成的群組。

在本發明的一個具體實例中，Ar 表示視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之噻吩或視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃。

典型而言，Ar 係選自於視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之吡啶、視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃及視需要經取代之噻吩所組成的群組。

為進一步例示但不限制本發明，Ar 的一個具體實例為視需要經取代之苯基；

Ar 的另一個具體實例為視需要經取代之萘基；

Ar 的另一個具體實例為視需要經取代之吡啶；

Ar 的另一個具體實例為視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃；

Ar 的另一個具體實例為視需要經取代之噻吩。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，Ar 係指一個視需要經取代之 5-10 個碳原子之芳族系統。

典型而言，這類視需要經取代之 5-10 個碳原子之芳族系統係選自於視需要經取代之苯基和視需要經取代之萘基。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，Ar 係指一個視需要經取代之 5-10 個碳原子之芳族系統，其中 1、2、3 或 4 個碳原子係被獨立選自於 N、S 或 O 的雜原子置換。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，這類其中 1、2、

3 或 4 個碳原子被雜原子置換的視需要經取代之 5-10 個碳原子之芳族系統係選自於視需要經取代之吡啶、視需要經取代之噻吩、視需要經取代之呋喃、視需要經取代之噻唑、視需要經取代之喹啉、視需要經取代之吡咯、視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃、視需要經取代之嘧啶、視需要經取代之吡咯及視需要經取代之噁唑所組成的群組。

典型而言，這類其中 1、2、3 或 4 個碳原子被雜原子置換的視需要經取代之 5-10 個碳原子之芳族系統係選自於視需要經取代之吡啶、視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃及視需要經取代之噻吩所組成的群組。

在式 I 化合物的進一步具體實例中，Ar 係視需要經一或多個獨立為羥基、醯基、硝基或氰基、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基)₂、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基)₂、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基)₂ 及 $\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -烷(烯/炔)基的取代基取代，或者二個相鄰的取代基可連同它們所連接的芳族基團構成一個 4-8 員環，其視需要含有一、二或三個雜原子；

在另一個具體實例中，Ar 係視需要經一或多個獨立為鹵素、 C_{1-6} -烷(烯/炔)基、 C_{3-8} -環烷(烯)基、 C_{3-8} -環烷(烯)基- C_{1-6} -烷(烯/炔)基、鹵- C_{1-6} -烷(烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(烯/炔)氧基或 C_{3-8} -烷(烯/炔)氧基的取代基取代；

在另一個具體實例中，Ar 係視需要經一或多個獨立為鹵素或鹵- C_{1-6} -烷(烯/炔)基的取代基取代。

在本發明的另一個具體實例中，Ar 係經一或多個獨立為鹵素、C₁₋₆-烷（烯/炔）基、鹵-C₁₋₆-烷（烯/炔）基、C₁₋₆-烷（烯/炔）氧基的取代基取代。

為進一步例示但不限制本發明，Ar 的一個具體實例係經鹵素取代；

Ar 的另一個具體實例係經 C₁₋₆-烷（烯/炔）基取代；

Ar 的另一個具體實例係經鹵-C₁₋₆-烷（烯/炔）基取代；

Ar 的另一個具體實例係經 C₁₋₆-烷（烯/炔）氧基取代；

Ar 的另一個具體實例係未經取代；

Ar 的另一個具體實例係經 1 個取代基取代；

Ar 的另一個具體實例係經 2 個取代基取代；

Ar 的另一個具體實例係經 3 個取代基取代。

一個具體實例係關於其中 R₄ 和 R₅ 中至少一者不為 Ar 的通式 I 化合物。

另一個具體實例係關於其中 R₆ 和 R₇ 中至少一者不為 Ar 的通式 I 化合物。

又另一個具體實例係關於其中 R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至少三者不為 Ar 的通式 I 化合物。

又另一個具體實例係關於其中 R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至多一者包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至多二者包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 中至多三者包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R3 不包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R4 不包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R5 不包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R6 不包含 Ar 的通式 I 化合物；

又另一個具體實例係關於其中 R7 不包含 Ar 的通式 I 化合物。

一個具體實例係關於其中在 R4 與 R5 所連接碳原子上的立體構型為 S-構型的通式 I 化合物。

另一個具體實例係關於其中在 R4 與 R5 所連接碳原子上的立體構型為 R-構型的通式 I 化合物。

又另一個具體實例係關於其中在 R6 與 R7 所連接碳原子上的立體構型為 S-構型的通式 I 化合物。

又另一個具體實例係關於其中在 R6 與 R7 所連接碳原子上的立體構型為 R-構型的通式 I 化合物。

又另一個具體實例係關於其中在 R4 與 R5 所連接碳原子上之立體構型係與 R6 與 R7 所連接碳原子上之立體構型相同的通式 I 化合物。

又另一個具體實例係關於其中的在 R4 與 R5 所連接碳原子上之立體構型係與 R6 與 R7 所連接碳原子上之立體構型不同的通式 I 化合物。

下列清單的化合物及其鹽係例示本發明，該清單無論如何不應被認為限制性者：

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺；

2-環戊基-N-(2-溴-6-三氟甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

N-(2-氯-6-氰基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3-環己基-丙醯胺；

2-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-硫嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(2-苯基-嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺；

2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(2-苯基-硫嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺；

2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(3-吡啶-3-基-硫嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺；

2-環戊基-N-{2,6-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-硫嗎啉-4-基]-苯基}-乙醯胺；

N-{4-[2-(2-氯-苯基)-硫嗎啉-4-基]-2,6-二甲基-苯基}-2-環戊基-乙醯胺；

2-二環[2.2.1]庚-2-基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-環己基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

3-(3,4-二氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-
丙醯胺；

2-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸丁酯；

2-(4-氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯
胺；

2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-
苯基)-醯胺；

3-環己基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

3-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯
胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-噻吩-2-基-乙醯
胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯
胺；

己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

2-環庚基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸苄酯；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸2-氯-苄酯；

3,5,5-三甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯
胺；

辛酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

庚酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-苯基-乙醯胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-
乙醯胺；

2-(4-烯丙氧基-3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-
苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯
基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-萘-2-基-乙醯胺；

3-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯
胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3,4-二甲基-苯
基)-乙醯胺；

2-(3-溴-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯
胺；

2-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯
胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-對甲苯基-乙醯
胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-間甲苯基-乙醯
胺；

2-(3,4-二氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-
乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氯-苯基)-乙醯
胺；

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-3-環己基-丙醯胺；

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺；

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丙醯胺；

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丁醯胺；

N-(2-氯-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺；

N-(2-氯-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺；

2-環戊基-N-{2,6-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-嗎啉-4-基]-苯基}-乙醯胺；

N-{4-[2-(2-氯-苯基)-嗎啉-4-基]-2,6-二甲基-苯基}-2-環戊基-乙醯胺；

2-環戊基-N-{4-[2-(4-氯-苯基)-嗎啉-4-基]-2,6-二甲基-苯基}-乙醯胺；

2-(2-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

4-甲基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

2-環戊-2-烯基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

5-甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

3-甲基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

- 己-5-烯酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- 3-乙基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- 2-環戊基-N-(4-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(4'-氟-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(4'-甲基-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(3'-甲基-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(3',4'-二氟-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺；
- 2-(4-氟-苯基)-N-(4-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(2,6-二乙基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(2,6-二異丙基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- 2-環戊基-N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- 己酸(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺；
- N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺；

2-環戊-2-烯基-N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-二環[2.2.1]庚-2-基-N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-二環[2.2.1]庚-2-基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

5-甲基-戊酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺；

5-甲基-己酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺；

2-環戊-2-烯基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

2-環戊基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

己酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺；

3,3-二甲基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丁醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

己酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

2-環戊基-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-環戊-2-烯基-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氟-苯基)-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-二環[2.2.1]庚-2-基-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

4-甲基-戊酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

5-甲基-己酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

N-(2-氯-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺；及

N-(2-氯-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺；
呈其自由鹼或鹽者。這些化合物各被認為是一個特定的具體實例且可受個別申請專利範圍支配。

本發明亦包含本發明化合物的鹽，典型而言，指醫藥上可接受的鹽。本發明的鹽包括酸加成鹽、金屬鹽、銨鹽及烷基化銨鹽。

本發明的鹽較佳為酸加成鹽。本發明之酸加成鹽最好是本發明化合物與無毒酸形成之醫藥上可接受的鹽。酸加成鹽包括無機酸和有機酸的鹽。適當無機酸的例子包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸及諸

如此類。適當有機酸的例子包括甲酸、醋酸、三氯醋酸、三氟醋酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、富馬酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水楊酸、琥珀酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、酒石酸、抗壞血酸、雙羧茶酸(pamoic acid)、雙亞甲基水楊酸、乙烷二磺酸、葡糖酸、檸檬酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、EDTA、乙醇酸、對氨基苯甲酸、穀胺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、茶鹼醋酸及 8-鹵茶鹼，例如 8-溴茶鹼，以及諸如此類。醫藥上可接受之無機或有機酸加成鹽的進一步例子包括在 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 中所列舉的醫藥上可接受的鹽，該文係以引用方式納入本文。

亦意欲作為酸加成鹽的是本發明化合物能夠形成的水合物。

金屬鹽的例子包括鋰、鈉、鉀、鎂鹽及諸如此類。

銨鹽與烷基化銨鹽的例子包括：銨鹽，甲基-、二甲基-、三甲基-、乙基-、羥乙基-、二乙基-、正丁基-、第二丁基-、第三丁基-、四甲基銨鹽及諸如此類。

此外，本發明的化合物可以未溶劑化及經醫藥上可接受之溶劑如水、乙醇及諸如此類溶劑化之形式存在。一般而言，就本發明目的而言，經溶劑化形式視為等同於未溶劑化之形式。

本發明的化合物可有一或多個不對稱中心，而意欲將任何光學異構物（亦即對映異構物或非對映異構物），即

剛分離的、純的或部分純化的光學異構物及其任意混合物，包括外消旋混合物，亦即立體異構物的混合物，都包括在本發明的範圍內。

外消旋體可經由已知方法解析成光學對映體，例如經由用旋光酸分離其非對映異構體鹽，然後藉由用鹼處理而放出旋光胺。另一種將外消旋物解析成光學對映體的方法係根據在旋光基質上的層析法。本發明的外消旋化合物亦可被解析成其光學對映體，例如藉由分級結晶。本發明的化合物亦藉由形成非對映異構物衍生物而解析。可使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者所知的用於光學異構物解析的其他方法。這類方法包括由 J. Jaques、A. Collet 和 S. Wilen 在“Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, New York (1981)中所討論者。旋光化合物亦可由旋光起始物製備，或經由立體選擇性合成製得。

此外，當在分子中有雙鍵或完全或部分飽和的環系統存在時，可形成幾何異構物。所意欲的是將任何幾何異構物，即剛分離的、純的或部分純化的幾何異構物及其任意混合物，都包括在本發明的範圍內。同樣地，具有受限制旋轉之鍵結的分子可形成幾何異構物。這些也都意欲要包括在本發明的範圍內。

另外，本發明的化合物有些可以不同的互變異構體存在，而意欲將這些化合物能夠形成的任何互變異構體都包括在本發明的範圍內。

本發明亦涵蓋本發明化合物的前藥，其在投藥時藉由代謝過程而進行化學轉化，然後變成具醫藥活性的物質。一般而言，這類前藥可為通式 I 化合物的官能衍生物，其在活體內很容易轉化成所需的式 I 化合物。適當前藥衍生物選擇與製備的習知步驟，舉例來說，係敘述於"前藥設計" ("Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985) 中。

本發明亦涵蓋本發明化合物的活性代謝物。

本發明的一方面提供用來作為醫藥品的式 I 化合物或其鹽。

在一個具體實例中，本發明係關於根據本發明之一或多種化合物於治療方法的使用。所欲治療的障礙或疾病對於鉀離子通道如 KCNQ 族鉀離子通道中的增加離子流量反應良好。這種障礙或疾病較佳為中樞神經系統的障礙或疾病。

在又另一個具體實例中，本發明提供包含一或多種醫藥上可接受之載劑或稀釋劑與一或多種式 I 化合物或其鹽的醫藥組成物。

本發明的進一步具體實例係關於式 I 化合物或其鹽之用途，其係用於製備用來治療其中 KCNQ 鉀離子通道開啟劑如 KCNQ2 鉀離子通道開啟劑係有所助益之疾病或障礙的醫藥組成物。典型而言，這種障礙或疾病係選自於癲癇發作症、焦慮症、神經病變性疼痛和偏頭痛障礙或神經退化性障礙所組成的群組。

在一個具體實例中，本發明之化合物可以唯一治療上有效之化合物來投予。

在另一個具體實例中，本發明之化合物可以組合治療的一部份來投予，亦即本發明之化合物可與其他具有例如抗痙攣性質之治療上有效的化合物組合投予。這類具有抗痙攣性質之其他化合物的作用可包括但不限於對於下列之活性：

- 離子通道，例如鈉離子、鉀離子或鈣離子通道。
- 興奮性胺基酸系統，例如 NMDA 受體的阻斷或調節。
- 抑制性神經遞質系統，例如 GABA 釋放的增強或 GABA-攝取的阻斷，或
- 膜穩定作用。

目前的抗痙攣藥物包括但不限於：替加賓 (tiagabine)、卡馬西平 (carbamazepine)、丙戊酸鈉、拉莫三吡 (lamotrigine)、加巴噴丁、普利加巴林 (pregabalin)、乙琥胺 (ethosuximide)、左乙拉西坦 (levetiracetam)、苯妥英 (phenytoin)、托吡酯 (topiramate)、唑尼沙胺 (zonisamide) 及苯并二氮草和巴比妥酸鹽的成員。

本發明之化合物被認為可用來在哺乳動物如人類中增加電壓依賴性鉀離子通道中的離子流。這些化合物因此被任何可用來治療對於電壓依賴性鉀離子通道如 KCNQ 族鉀離子通道中增加的離子流量反應良好的障礙或疾病。這種障礙或疾病較佳為中樞神經系統的障礙或疾病。

在一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於下列所組成的群組：癲癇發作症；例如急性發作、痙攣、癲癇重積狀態（status epilepticus）及癲癇，如癲癇症候群和癲癇發作；尤其是痙攣、癲癇及癲癇重積狀態。

在另一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於下列所組成的群組：神經病變性疼痛和偏頭痛障礙；例如觸摸痛、痛覺過敏疼痛、幻痛、與糖尿病神經病變有關之神經病變性疼痛、與三叉神經痛有關之神經病變性疼痛及與偏頭痛有關之神經病變性疼痛；尤其是觸摸痛、痛覺過敏疼痛、幻痛、與糖尿病神經病變有關之神經病變性疼痛及與偏頭痛有關之神經病變性疼痛。

在又另一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於下列所組成的群組：焦慮症；例如焦慮以及與恐慌發作、懼曠症、有懼曠症之恐慌症、無懼曠症之恐慌症、無恐慌症歷史之懼曠症、特定恐懼症、社交恐懼症及其他特定恐懼症有關之障礙和疾病，強迫症，創傷後壓力症，急性壓力症，廣泛焦慮症，一般性醫學狀況所致之焦慮症，物質誘發之焦慮症，分離焦慮症，適應障礙症，表現焦慮，疑病症，一般性醫學狀況所致之焦慮症和物質誘發之焦慮症，以及未另外界定之焦慮症；尤其是焦慮、廣泛焦慮症、恐慌焦慮、強迫症、社交恐懼症、表現焦慮、創傷後壓力症、急性壓力反應、適應障礙症、疑病症、分離焦慮症、懼曠症、特定恐懼症、一般性醫學狀況所致之焦慮症及物質誘發之焦慮症。

在又另一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於下列所組成的群組：神經退化性障礙；例如阿茲海默氏症、亨丁頓氏舞蹈症、多發性硬化、肌萎縮性脊髓側索硬化、庫賈氏症、帕金森氏症、因 AIDS 或因德國麻疹病毒、疱疹病毒、疏螺旋體及未知病原體感染所誘發之腦病變、創傷誘發之神經退化，諸如藥品戒斷中或中毒的神經元過度興奮狀態，及周圍神經系統的神經退化性疾病，如多發性神經病變和多發性神經炎；尤其是阿茲海默氏症、亨丁頓氏舞蹈症、多發性硬化、肌萎縮性脊髓側索硬化、AIDS 誘發之腦病變及其他因德國麻疹病毒、疱疹病毒、疏螺旋體和未知病原體所引起感染有關之腦病變、庫賈氏症、帕金森氏症、創傷誘發之神經退化。

在又另一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於諸如藥品戒斷中或中毒所致之神經元過度興奮狀態所組成的群組。

在又另一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於躁鬱症所組成的群組。

在又另一個具體實例中，該障礙或疾病係選自於睡眠障礙；例如失眠所組成的群組。

"治療"一詞，當在本文與疾病或障礙相關使用時，視可能的情況而定，係包括預防、抑制及改善。

在一個具體實例中，本發明的化合物已發現對於 KCNQ 族，尤其是 KCNQ2 亞單位的鉀離子通道有作用。

本發明提供在下列測試一或多者中顯示作用的化合

物：

- “經過 KCNQ2 通道之相對外流 (relative efflux)”

此為化合物在目標通道之效力的度量

- “最大電休克”

此為由電方法所致非特定 CNS 刺激所誘發之癲癇發作的度量

- “毛果芸香鹼 (Pilocarpine) 誘發的癲癇發作”

由毛果芸香鹼所誘發之癲癇發作通常難以用許多現有的抗癲癇發作藥物治療，而因此反映出一種“抗藥性癲癇發作”的模式

- “電癲癇發作閾測試”和“化學癲癇發作閾測試”

這些模式係測量引發癲癇發作之閾值，因此是檢測化合物可否延緩癲癇發作引發作用之模式。

- “杏仁核激動”

此係用作疾病進展的度量，以正常動物中而言，此模式中之癲癇發作隨該動物接收進一步刺激而變得更為嚴重。

- “CHO 細胞中的電生理膜片箝制 (patch-clamp) 記錄”和“卵母細胞中 KCNQ2、KCNQ2/KCNQ3 或 KCNQ5 通道的電生理記錄”

在這些測試中，係記錄電壓活化的 KCNQ2、KCNQ2/KCNQ3 或 KCNQ5 電流。

在一個具體實例中，化合物係以小於 15000 nM，例如小於 10000 nM 之 EC_{50} 而對 KCNQ2 有效，如藉由“經過

KCNQ2 通道之相對外流”測試所測量者。在另一個具體實例中，化合物係以小於 2000 nM，例如小於 1500 nM 之 EC_{50} 而對 KCNQ2 有效，如藉由“經過 KCNQ2 通道之相對外流”測試所測量者。在又另一個具體實例中，化合物係以小於 200 nM，例如小於 150 nM 之 EC_{50} 而對 KCNQ2 有效，如藉由“經過 KCNQ2 通道之相對外流”測試所測量者。該“經過 KCNQ2 通道之相對外流”的測試係敘述於下文。

在一個具體實例中，化合物在“最大電休克”測試中具有小於 15 毫克/公斤之 ED_{50} 。在另一個具體實例中，化合物在“最大電休克”測試中具有小於 5 毫克/公斤之 ED_{50} 。該“最大電休克”測試係說明於下文。

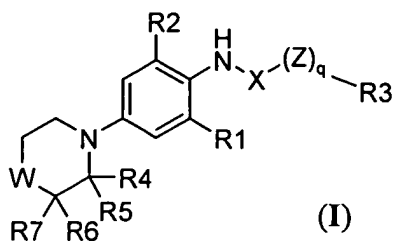
在一個具體實例中，化合物在下文所述之“電癲癇發作閾測試”及／或“化學癲癇發作閾測試”中具有小於 5 毫克/公斤之 ED_{50} 。

有些化合物有少許或臨床上不顯著的副作用。因此這些化合物中有些係於化合物之不想要的鎮靜、低溫及共濟障礙作用模式中受測試。

這些化合物中有些在抗痙攣功效和副作用（例如活動能力或共濟障礙作用之缺損，如藉由在旋轉柱上表現所測量者）之間有很大的治療指數。這類化合物預期在見到副作用之前將可為允許使用高劑量之患者充分耐受。因此對於此治療之順應性預期將會是良好的，且可允許高劑量之投藥，使得治療在可能用其他藥物有副作用的患者中更為有效。

本發明的非限制性方面係關於根據以下具體實例 1-10 的化合物：

1. 一種通式 I 之取代嗎啉或硫嗎啉衍生物：



其中

q 是 0 或 1；

W 是 O 或 S；

X 是 CO；

Z 是 O；

R1 和 R2 係獨立地選自於鹵素、鹵-C₁₋₆-烷（烯/炔）基、C₁₋₆-烷（烯/炔）基及氰基所組成的群組；

R3 係選自於 C₁₋₁₀-烷（烯/炔）基、C₃₋₈-環烷（烯）基、C₁₋₆-烷（烯/炔）基、Ar-C₁₋₆-烷（烯/炔）基及 Ar 所組成的群組；以及

R4、R5、R6 和 R7 係獨立地選自於氫和 Ar 所組成的群組；

呈其自由鹼或鹽者。

2. 一種根據具體實例 1 的化合物，該化合物係選自於下列所組成的群組：

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺；

2-環戊基-N-(2-溴-6-三氟甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

N-(2-氯-6-氟基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3-環己基-丙醯胺；

2-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-硫嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(2-苯基-嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺；

2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(2-苯基-硫嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺；

2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(3-吡啶-3-基-硫嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺；

2-環戊基-N-{2,6-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-硫嗎啉-4-基]-苯基}-乙醯胺；

N-{4-[2-(2-氯-苯基)-硫嗎啉-4-基]-2,6-二甲基-苯基}-2-環戊基-乙醯胺；

2-二環[2.2.1]庚-2-基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-環己基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

3-(3,4-二氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

2-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸丁酯；

2-(4-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

3-環己基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

3-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(4-氯-苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺；

己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

2-環庚基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸苄酯；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸2-氯-苄酯；

3,5,5-三甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

辛酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

庚酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-苯基-乙醯胺

2-(3,4-二氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-(4-烯丙氧基-3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-

苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-萘-2-基-乙醯胺；

3-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3,4-二甲基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-溴-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-對甲苯基-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-間甲苯基-乙醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；及

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺。

3. 一種醫藥組成物，其包含一或多種醫藥上可接受之載劑或稀釋劑與一或多種根據具體實例 1 和 2 中任一項之化合物。

4. 根據具體實例 3 之醫藥組成物的用途，其係用於增

加哺乳動物如人類之電壓依賴性鉀離子通道中的離子流量。

5.根據具體實例 4 之用途，其係用於治療對電壓依賴性鉀離子通道中增加的離子流量反應良好的障礙或疾病，這種障礙或疾病較佳為中樞神經系統的障礙或疾病。

6.根據具體實例 5 之用途，其特徵在於該障礙或疾病係選自於癲癇發作症如痙攣、癲癇及癲癇重積狀態所組成的群組。

7.根據具體實例 5 之用途，其特徵在於該障礙或疾病係選自於神經病變性疼痛和偏頭痛障礙如觸摸痛、痛覺過敏疼痛、幻痛、與糖尿病神經病變有關之神經病變性疼痛及與偏頭痛有關之神經病變性疼痛所組成的群組。

8.根據具體實例 5 之用途，其特徵在於該障礙或疾病係選自於焦慮症如焦慮、廣泛焦慮症、恐慌焦慮、強迫症、社交恐懼症、表現焦慮、創傷後壓力症、急性壓力反應、適應障礙症、疑病症、分離焦慮症、懼曠症、特定恐懼症、一般性醫學狀況所致之焦慮症及物質誘發之焦慮症所組成的群組。

9.根據具體實例 5 之用途，其特徵在於該障礙或疾病係選自於神經退化性障礙如阿茲海默氏症、亨丁頓氏舞蹈症、多發性硬化、肌萎縮性脊髓側索硬化、AIDS 誘發之腦病變及其他與德國麻疹病毒、疱疹病毒、疏螺旋體及未知病原體所引起感染相關之腦病變、庫賈氏症、帕金森氏症、創傷誘發之神經退化所組成的群組。

10. 根據具體實例 5 之用途，其特徵在於該障礙或疾病係選自於諸如藥品戒斷中或中毒所致之神經元過度興奮狀態所組成的群組。

定義

雜原子一詞係指氮、氧或硫原子。

鹵素意指氟、氯、溴或碘。

C_{1-6} -烷（烯／炔）基一詞意指 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基。 C_{1-6} -烷基一詞係指具有一至六個（含）碳原子之分支或未分支烷基，包括但不限於：甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-2-二甲基-1-丙基及 2-甲基-1-丙基。類似地， C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基分別表示具有二至六個碳原子、分別包含一個雙鍵和一個參鍵的這類基團，包括但不限於：乙烯基、丙烯基、丁烯基、乙炔基、丙炔基及丁炔基。

C_{1-10} -烷（烯／炔）基一詞意指 C_{1-10} -烷基、 C_{2-10} -烯基或 C_{2-10} -炔基。 C_{1-10} -烷基一詞係指具有一至十個（含）碳原子之分支或未分支烷基，包括但不限於：甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、1-戊基、1-己基、1-庚基、1-辛基、1-壬基、1-癸基、2-甲基-2-丙基及 2-甲基-1-丙基。類似地， C_{2-10} -烯基和 C_{2-10} -炔基分別表示具有二至十個碳原子、分別包含一個雙鍵和一個參鍵的這類基團，包括但不限於：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、乙炔基、丙炔基、

丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基及癸炔基。

C_{3-8} -環烷(烯)基一詞意指 C_{3-8} -環烷基或環烯基。

C_{3-8} -環烷基一詞表示具有三至八個 C 原子之單環族或雙環族碳環，包括但不限於：環丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、[1.1.1]二環戊基、二環[2.2.1]庚基、[2.2.2]二環辛基及[3.3.0]二環辛基等等。 C_{3-8} -環烯基一詞表示具有三至八個 C 原子且包含一個雙鍵之單環族或雙環族碳環。

鹵- C_{1-6} -烷(烯/炔)基一詞表示被一或多個鹵素原子取代之 C_{1-6} -烷(烯/炔)基，包括但不限於：三氟甲基。

類似地，鹵- C_{3-8} -環烷(烯)基表示被一或多個鹵素原子取代之 C_{3-8} -環烷(烯)基。

在鹵- C_{3-8} -環烷(烯)基- C_{1-6} -烷(烯/炔)基一詞中， C_{1-6} -烷(烯/炔)基和鹵- C_{3-8} -環烷(烯)基等詞係如以上所定義。

當二個相鄰取代基連同它們所連接之芳族基團形成一個視需要含有一、二或三個雜原子之 4-8 員環時，則環系統係由 4 至 8 個選自於 4-8 個碳原子和 0-3 個選自於 N、S 或 O 之雜原子的原子所形成者。這種的二個相鄰取代基可一起形成：

$-(CH_2)_a-CH_2-$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_b-$ 、 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_c$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_a-O-$ 、 $-O-(CH_2)_b-O-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_c-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_a-S-$ 、 $-S-(CH_2)_b-S-$ 、 $-CH_2-S-(CH_2)_c-$

S-、 $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_a\text{-NH-}$ 、 $-\text{NH-}(\text{CH}_2)_b\text{-NH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-NH-}(\text{CH}_2)_c\text{-NH-}$ 、 $-\text{CH=CH-NH-}$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_b\text{-NH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_c\text{-NH-}$ 或 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_c\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{S-}(\text{CH}_2)_b\text{-NH-}$ 、 $-\text{N=CH-NH-}$ 、 $-\text{N=CH-O-}$ 或 $-\text{N=CH-S-}$ 或 $-\text{N=N-NH-}$ ，

其中 b 是 1、2 或 3，a 是 2、3 或 4，而 c 是 1 或 2。

Ar 一詞係指視需要經取代之 5-10 個碳原子之芳族系統，其中 0、1、2、3 或 4 個碳原子可被獨立選自於 N、S 或 O 的雜原子置換。這類 Ar 基團的例子有：視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之吡啶、視需要經取代之噻吩、視需要經取代之呋喃、視需要經取代之噻唑、視需要經取代之喹啉、視需要經取代之吡咯、視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃、視需要經取代之嘧啶、視需要經取代之吡咯及視需要經取代之噁唑。Ar 可經一或多個獨立為羥基、鹵素、 C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基、 C_{3-8} -環烷（烯）基- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、鹵- C_{1-6} -烷（烯/炔）基、 C_{1-6} -烷（烯/炔）氧基、 C_{3-8} -烷（烯/炔）氧基、醯基、硝基或氰基、 $-\text{CO-NH-}\text{C}_{1-6}$ -烷（烯/炔）基、 $-\text{CO-N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷（烯/炔）基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH-}\text{C}_{1-6}$ -烷（烯/炔）基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷（烯/炔）基})_2$ 、 $-\text{S-}\text{C}_{1-6}$ -烷（烯/炔）基、 $-\text{SO}_2\text{-}\text{C}_{1-6}$ -烷（烯/炔）基、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷（烯/炔）基})_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{NH-}\text{C}_{1-6}$ -烷（烯/炔）基的取代基取代；或者二個相鄰的取代基可連同它們所連接的芳族基團構成一個 4-8 員環，其視需要含有一、二或三個雜原子。

當 Ar 係經 $\text{CO-NH-}\text{C}_{1-6}$ -烷（烯/炔）基或 $\text{CO-N}(\text{C}_{1-6}\text{-烷$

(烯/炔)基)₂ 取代時，CO 基團的碳原子係連接至 Ar。

當 Ar 係經 NH₂, NH-C₁₋₆-烷(烯/炔)基或 N(C₁₋₆-烷(烯/炔)基)₂ 取代時，氮原子係連接至 Ar。

當 Ar 係經 -S-C₁₋₆-烷(烯/炔)基、-SO₂-C₁₋₆-烷(烯/炔)基、-SO₂N(C₁₋₆-烷(烯/炔)基)₂ 或 -SO₂NH-C₁₋₆-烷(烯/炔)基取代時，硫原子係連接至 Ar。

醯基一詞係指甲醯基、C₁₋₆-烷(烯/炔)基羰基、C₃₋₈-環烷(烯)基羰基、Ar-羰基、Ar-C₁₋₆-烷(烯/炔)基羰基或 C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)基，其中 C₁₋₆-烷(烯/炔)基、C₃₋₈-環烷(烯)基及 Ar 係如以上所定義者。

C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(烯/炔)基、C₁₋₆-烷(烯/炔)氧基和 C₃₋₈-環烷(烯)氧基等詞表示其中 C₁₋₆-烷(烯/炔)基、C₃₋₈-環烷(烯)基和 Ar 係如以上所定義的這類基團。

類似地，C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)氧基表示其中 C₃₋₈-環烷(烯)基和 C₁₋₆-烷(烯/炔)氧基係如以上所定義的這類基團。

Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基和 Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷(烯/炔)基等詞表示其中 C₁₋₆-烷(烯/炔)基、C₃₋₈-環烷(烯)基和 Ar 係如以上所定義的這類基團。

醫藥組成物

本發明亦關於醫藥組成物。本發明之化合物或其鹽可單獨或結合醫藥上可接受之載劑或賦形劑來投予，以單劑

或多劑皆可。根據本發明之醫藥組成物可與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑及任何其他已知的佐劑和賦形劑依據習知技術調配在一起，例如揭示於雷明頓：藥物科學與實務第19版（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995）中之技術。

本醫藥組成物可特別調配以供經由任何適當的途徑投藥，例如口、直腸、鼻、肺、局部（包括口腔和舌下）、經皮、腦池內、腹膜內、陰道及非經腸（包括皮下、肌肉內、鞘內、靜脈內和皮內）途徑，以口服途徑較佳。應瞭解的是，較佳途徑將取決於所欲治療個體的一般病狀和年齡、所欲治療障礙或疾病的性質及所選擇的活性成分。

然後經由本發明化合物與醫藥上可接受之載劑結合而形成的醫藥組成物便可輕易地以適合所揭示投藥途徑的各種不同劑型來投予。這些調配物可經由藥學技藝已知的方法而方便地以單位劑型提出。

本發明之化合物一般係以自由物質或以其醫藥上可接受之鹽來使用。一個例子是利用具有自由鹼利用性之化合物的酸加成鹽。當本發明化合物含有自由鹼時，這類鹽係以習知方式經由用化學當量的醫藥上可接受之酸處理本發明自由鹼之溶液或懸浮液而製得。代表性實例係於上文提及。

口服投藥用醫藥組成物可為固體或液體。口服投藥用固體劑型，舉例來說包括：膠囊、藥片、糖衣片、藥丸、

糖錠、粉劑、顆粒及錠劑，例如以粉末或形式置於硬質明膠膠囊，或例如呈片劑或糖錠形式。適當時，口服投藥用醫藥組成物可製備成有包衣如腸溶衣，或者可根據此技藝中眾所周知的方法將它們調配成提供活性成分的控制釋出，例如持續或延長釋出。口服投藥用液體劑型，舉例來說包括：溶液、乳劑、懸浮液、糖漿及醃劑。

適合口服投藥的本發明調配物可呈離散單位，如膠囊或藥片，各含有預定量的活性成分，且其可包含適當的賦形劑。此外，可供口服的調配物可呈粉劑或顆粒、溶於水性或非水性液體的溶液或懸浮液、或水包油或油包水液體乳劑的形式。

適當醫藥載劑包括惰性固體稀釋劑或填充劑、無菌水溶液及各種有機溶劑。固體載劑的例子有：乳糖、石膏粉、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、金合歡膠、硬脂酸鎂、硬脂酸、纖維素的低級烷基醚、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、樹膠及諸如此類。液體載劑的例子有：糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯及水。

載劑或稀釋劑可包含此技藝中已知的任何持續釋放物質，例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨或與蠟混合。

任何通常為這類目的使用的佐劑或添加劑，如色料、香料、防腐劑等等，都可使用，但前提是它們要與活性成分相容。

固體載劑的量可作改變，但通常是約 25 毫克至約 1 克。

若有使用液體載劑，則製劑可為糖漿、乳劑、軟質明

膠膠囊或無菌注射用液體如水性或非水性液體懸浮液或溶液的形式。

藥片可經由將活性成分與一般佐劑或稀釋劑混合，接著在習知壓片機中壓縮此混合物而製得。

非經腸投藥用醫藥組成物包括無菌水性與非水性注射用溶液、分散液、懸浮液或乳劑，以及在使用前才溶在無菌注射用溶液或分散液復原的無菌粉劑。貯存注射用調配物亦被預想是在本發明之範圍內。

就非經腸投藥而言，可使用本發明新穎化合物溶於無菌水溶液、含水丙二醇、含水維生素 E 或芝麻油或花生油中之溶液。必要時這類水溶液應該要適當地經緩衝，且液體稀釋劑先用充足的食鹽水或葡萄糖使之具有等張性。水溶液特別適合靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投藥。所用之無菌水性媒質全都是可經由熟習該項技術者已知的標準技術容易取得者。

注射用溶液可製備如下：將活性成分和可能的添加劑溶解於部分的注射用溶劑，較佳為無菌的水中，調整溶液至所欲的體積，消毒溶液，然後將之填充於適當安瓿或管瓶中。可添加任何習用於此技藝中之適當添加劑，例如張度劑、防腐劑、抗氧化劑等等。

其他適合的投藥形式包括栓劑、噴霧劑、軟膏、乳霜、凝膠、吸入劑、皮膚貼片、植入片等等。

典型的口服劑量是在每天約 0.001 至約 100 毫克/公斤體重、較佳每天約 0.01 至約 50 毫克/公斤體重及更佳每天

約 0.05 至約 10 毫克/公斤體重的範圍內，以一或多劑如 1 至 3 劑投予。確實的劑量係取決於：投藥頻率與模式，所治療個體的性別、年齡、體重和一般狀況，所治療障礙或疾病及任何所欲治療之伴隨疾病的性質和嚴重性，以及其他熟習該項技術者顯而易知的因素。

這些調配物可便利地以由熟諳此技藝者所知方法之單位劑型呈現。可供口服投藥每天一或多次如每天 1 至 3 次的典型單位劑型可含有 0.01 至約 1000 毫克，如約 0.01 至 100 毫克，較佳約 0.05 至約 500 毫克且更佳約 0.5 mg 至約 200 毫克。

就非經腸途徑，如靜脈內、鞘內、肌肉內及類似投藥而言，典型的劑量是在口服投藥所採用劑量的約一半的程度。

本發明調配物配方的典型例子如下：

1) 藥片，含有以自由鹼計算之 5.0 毫克本發明化合物：

式 I 化合物	5.0 毫克
乳糖	60 毫克
玉米澱粉	30 毫克
羥丙基纖維素	2.4 毫克
微晶纖維素	19.2 毫克
交聯羧甲基纖維素鈉 A 型	2.4 毫克
硬脂酸鎂	0.84 毫克

2) 藥片，含有以自由鹼計算之 0.5 毫克本發明化合物：

式 I 化合物	0.5 毫克
乳糖	46.9 毫克
玉米澱粉	23.5 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	1.8 毫克
微晶纖維素	14.4 毫克
交聯羧甲基纖維素鈉 A 型	1.8 毫克
硬脂酸鎂	0.63 毫克

3) 糖漿，每毫升含有：

式 I 化合物	25 毫克
山梨糖醇	500 毫克
羥丙基纖維素	15 毫克
甘油	50 毫克
甲基-對羥基苯甲酸酯	1 毫克
丙基-對羥基苯甲酸酯	0.1 毫克
乙醇	0.005 毫升
香料	0.05 毫克
糖精鈉	0.5 毫克
水	加至 1 毫升

4) 注射用溶液，每毫升含有：

式 I 化合物	0.5 毫克
山梨糖醇	5.1 毫克
醋酸	0.05 毫克

糖精鈉

0.5 毫克

水

加至 1 毫升

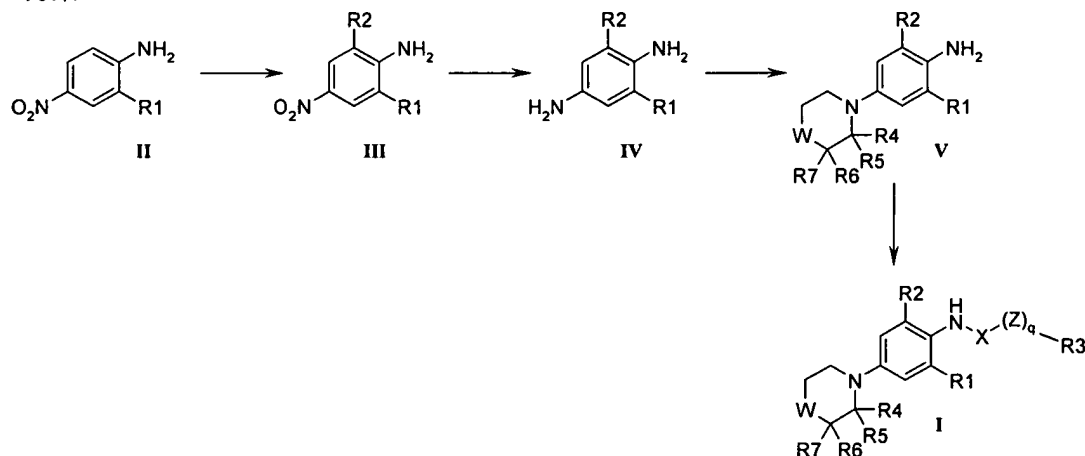
本發明化合物一詞係意指如本文所說明之式 I 具體實例的任一者。

在進一步方面中，本發明係關於一種製備本發明化合物的方法，如以下所述者。

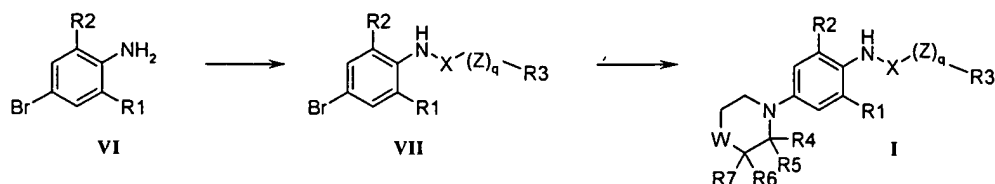
本發明化合物之製備

本發明之通式 I 化合物，其中 q 、 W 、 X 、 Z 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 係如以上所定義者，可經由方案中所示之方法且如以下所述者製備：

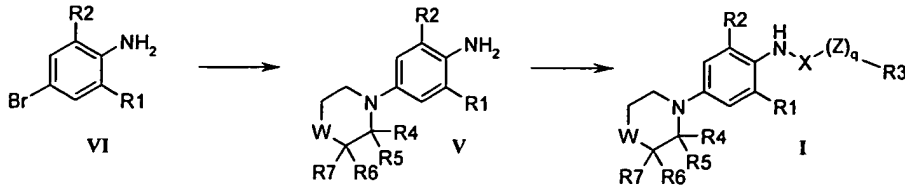
方案 1



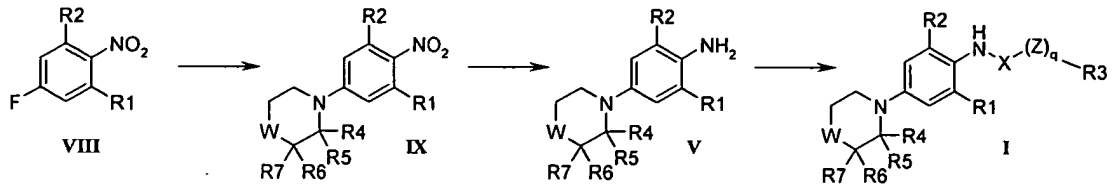
方案 2



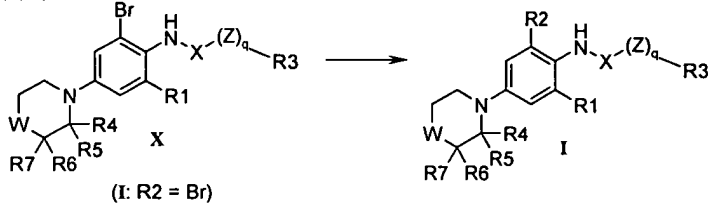
方案 3



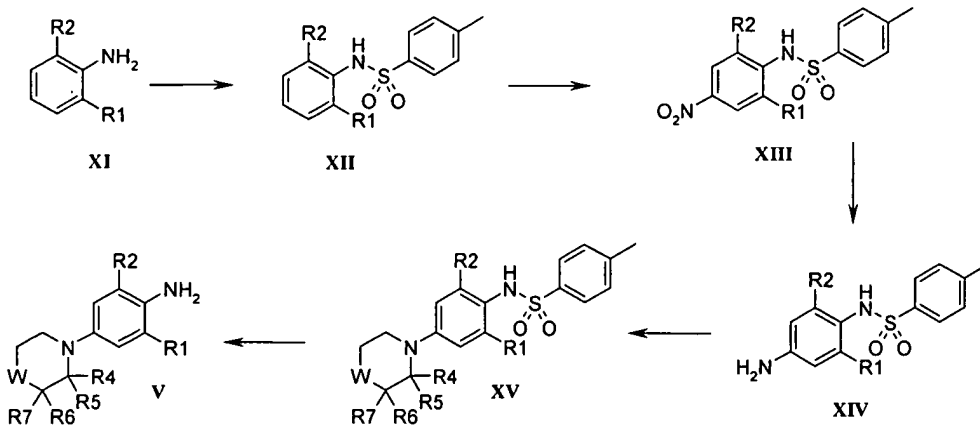
方案 4



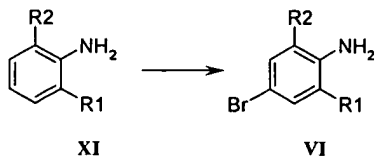
方案 5



方案 6



方案 7



在通式 I - XV 之化合物中，

q、W、X、Z、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 係如在式

I 中所定義。

通式 II、III、VI、VIII 和 XI 之化合物可從商業來源取得，或可經由熟諳此技藝之化學家已知的標準方法製得。

或者，通式 III 之化合物，其中 R₂ 為鹵素如 Cl、Br 或 I (方案 1) 者，係藉由熟諳此技藝之化學家所週知之區域選擇性親電子芳族取代，用適當親電體如 *N*-氯琥珀醯亞胺、*N*-溴琥珀醯亞胺、溴、碘或氯化碘，在適當溶劑如醋酸中獲得，如 P.B.D. de la Mare 所著之“親電子鹵化作用” (“Electrophilic halogenations” Cambridge University Press, Cambridge, 1976) 中所敘述者。

通式 III、IX 和 XIII 之化合物 (方案 1、4 和 6) 中的硝基可用還原劑如鋅或鐵粉，在酸如醋酸或鹽酸水溶液存在下予以還原，或藉由氫氣或甲酸銨在適當氫化催化劑如活性炭上鈀的存在下，在適當溶劑如甲醇、乙醇或四氫呋喃中，於適當溫度或在超音波照射下予以還原，而分別獲得通式 IV、V 和 XIV 之苯胺。或者，在熟諳此技藝之化學家所週知之條件下，可使用氯化錫(II)或連二亞硫酸鈉作為還原劑。

通式 I 和 VII 之化合物 (方案 1、2、3 和 4) 可經由分別使通式 V 和 VI 之化合物與適當的親電子試劑，例如但不限於經適當取代之羧醯氯、羧醯溴、羧醯碘、羧酸酐、活化酯、氯甲酸酯反應而製得，此係在有或無添加鹼如吡啶、三烷基胺、碳酸鉀、氧化鎂或鋰、鈉或鉀醇鹽情況下，

在適當溶劑如醋酸乙酯、二噁烷、四氫呋喃、乙腈或二乙醚中，於適當溫度如室溫或回流溫度下進行。

或者，通式 I 和 V 之化合物（方案 2 和 3）可經由經適當取代之通式 VII 和 VI 化合物與經適當取代之嗎啉或硫嗎啉之間的鈀催化 C-N 鍵形成反應而製得，如 S. L. Buchwald 等人所敘述者（M. C. Harris, X. Hang and S. L. Buchwald, *Organic Letters*, 2002, 4, 2885）。

通式 V 和 XV 之化合物（方案 1 和 6）可經由使通式 IV 和 XIV 之化合物與經適當取代之雙-(2-鹵乙基)醚反應而製得，此係在有或無添加鹼如三烷基胺、碳酸鉀或鋰、鈉或鉀醇鹽情況下，在適當溶劑如二甲亞砜或 *N,N*-二甲基甲醯胺中，於適當溫度如室溫或回流溫度下進行。

或者，通式 V 之化合物（方案 3）可經由使通式 VI 之化合物與經適當取代之嗎啉或硫嗎啉衍生物反應而製得，此係於鈀催化劑如雙(二亞苄基丙酮)鈀存在下，添加適當的膦配位基如(±)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘，在鹼如碳酸鉀或鋰、鈉或鉀醇鹽存在下，在適當溶劑如甲苯或四氫呋喃中，於適當溫度如室溫或回流溫度下進行。

通式 IX 之化合物（方案 4）可經由使通式 VIII 之化合物與經適當取代之嗎啉或硫嗎啉反應而製得，此係在有或無添加鹼如碳酸鉀的情況下，在適當溶劑如二甲亞砜或 *N,N*-二甲基甲醯胺中，於適當溫度如室溫或回流溫度下進行。

通式 I 之化合物，其中 R₂ 為 Ar 或 Het（方案 5）者，

可製自通式 X 之化合物，此係藉由熟諳此技藝之化學家已知的交叉偶聯反應如 *Suzuki* 偶聯、*Stille* 偶聯或其他過渡金屬催化的交叉偶聯反應得到 (D.W. Knight, "Coupling reactions between sp² carbon centers" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 3, pp. 481-520, Pergamon Press, 1991)。

通式 VI 之化合物 (方案 7)，可製自通式 XI 之化合物，此係藉由熟諳此技藝之化學家所週知之親電子芳族取代，用適當親電體如 *N*-溴琥珀醯亞胺或溴在適當溶劑如醋酸中獲得，如 P.B.D. de la Mare 與 J.H. Ridd 在 "Preparative methods of aromatic halogenation" in *Aromatic substitutions*, pp. 105-115, Butterworths Scientific Publications, London, 1959 中所敘述者。

通式 XII 之化合物 (方案 6) 可經由使通式 XI 之化合物與對甲苯磺醯氯反應而製得，此係在有或無添加鹼如吡啶、三烷基胺、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氧化鎂或鋰、鈉或鉀醇鹽的情況下，在適當溶劑如吡啶、醋酸乙酯、二噁烷、四氫呋喃、乙腈或二乙醚中，於適當溫度如室溫或回流溫度下進行。

通式 XIII 之化合物 (方案 6) 可製自通式 XII 之化合物，此係經由熟諳此技藝之化學家已知的硝化反應，例如與濃硝酸、亞硝酸鈉或硝酸鈉，在適當溶劑如冰醋酸、醋酸酐、三氟醋酸、濃硫酸或其混合物中，於適當溫度下反應，例如如 P.B.D. de la Mare 與 J.H. Ridd 在 "Preparative

methods of nitration” in *Aromatic substitutions*, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959 中所敘述者。

通式 V 之化合物 (方案 6) 可經由在強酸條件如硫酸水溶液或鹽酸水溶液下，於適當溫度如室溫或回流溫度下處理通式 XV 之化合物而製得。

實施例

分析的 LC-MS 數據係以裝備有常壓光離子化與 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系統之 PE Sciex API 150EX 儀器獲得。管柱：30 X 4.6 毫米 Waters 對稱 C18 管柱，具有 3.5 微米粒子大小；溶劑系統：A = 水/三氟醋酸 (100 : 0.05) 和 B = 水/乙腈/三氟醋酸 (5 : 95 : 0.03)；方法：線性梯度沖提，4 分鐘內從 90% A 至 100% B，流速為 2 毫升/分。純度係由 UV (254 nm) 和 ELSD 描圖的積分來測定。滯留時間 (t_R) 係以分鐘表示。

製備型 LC-MS 純化係用備有常壓化學電離的相同儀器進行。管柱：50 X 20 毫米 YMC ODS-A，具有 5 微米粒子大小；方法：線性梯度沖提，7 分鐘內從 80% A 至 100% B，流速為 22.7 毫升/分。沖提分收集係藉由分流 MS 偵測來進行。

分析的 LC-MS-TOF (TOF = 飛行時間) 數據係於裝備有 Waters 2488/Sedex 754 檢測系統之微質量 LCT 4-方向 MUX 獲得。

管柱：30 X 4.6 毫米 Waters 對稱 C18 管柱，具有 3.5 微米粒子大小；溶劑系統：A = 水/三氟醋酸 (100 : 0.05) 和 B = 水/乙腈/三氟醋酸 (5 : 95 : 0.03)；方法：線性梯度沖提，4 分鐘內從 90% A 至 100% B，流速為 2 毫升/分。純度係由 UV (254 nm) 和 ELSD 描圖的積分來測定。滯留時間 (t_R) 係以分鐘表示。

GC-MS 數據係於配備有 Phenomenex 管柱 (Zebron ZB-5, 長度：15 米，內徑：0.25 毫米) 與 Varian Saturn 2000 離子阱質譜儀結合之 Varian CP 3800 氣相色譜儀獲得。方法：持續時間 15 分鐘，管柱流速 1.4 毫升/分 (載氣為氦)，烘箱梯度：0-1 分，60°C；1-13 分鐘，60-300°C；13-15 分鐘，300°C。

^1H NMR 光譜係以 Bruker Avance DRX500 儀器於 500.13 MHz 記錄。使用氘化氯仿 (99.8% D) 或二甲亞砜 (99.8% D) 作為溶劑。使用 TMS 作為內參考標準品。化學位移數值係以 ppm 值表示。下列縮寫係用於 NMR 信號的峰裂數：s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，qui = 五重峰，h = 七重峰，dd = 雙重峰，ddd = 雙重二重峰，dt = 雙三重峰，dq = 雙四重峰，tt = 三重峰的三重峰，m = 多重峰，以及 b = 寬單峰。

微波實驗是在密封的處理管瓶或反應器中使用得自 Personal Chemistry 的 Emrys Synthesizer 或 Emrys Optimizer EXP 或得自 Milestone 的 Milestone Microsynth 儀器進行。當反應是在微波儀器中加熱時，在下一個處理步驟之前將

它冷卻到 25°C。

中間物之製備

2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺。

將雙(二亞苄基丙酮)鈹 (2.88 克) 和 (±)-2,2'-雙(二苯磷基)-1,1'-聯萘 (4.69 克) 加到無水甲苯 (175 毫升, 用氫氣沖洗) 中, 並在氫氣下攪拌 15 分鐘。依序添加第三丁醇鉀 (7.06 克)、嗎啉 (8.7 毫升) 和 4-溴-2,6-二甲基苯胺 (10.03 克)。將反應混合物在氫氣下加熱到回流歷時 16 小時, 冷卻及經過二氧化矽 (200 克) 過濾。添加食鹽水 (250 毫升) 並將混合物用醋酸乙酯萃取 (3x 200 毫升)。將合併的有機相經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。將粗產物溶解於二乙醚 (250 毫升) 中, 經過二氧化矽 (200 克) 過濾及在真空中濃縮以收得 8.5 克 (41% 產率) 標題化合物, 為深色油。產物未經進一步純化即供使用。GC-MS (m/z) 206 (M^+); $t_R = 6.90$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.18 (s, 6H), 3.02 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 6.62 (b, 2H).

N-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺。

將 4-溴-2,6-二甲基苯胺 (5.92 克) 和環戊基乙醯氯 (4.87 毫升) 溶解於乙腈 (26 毫升), 並在密封的微波處理管瓶中加熱至 150°C 歷時 10 分鐘。將反應冷卻到 0°C, 將產物過濾出來並用冷乙腈 (50 毫升) 洗滌, 得到 8.43 克 (92% 產率) 的標題化合物, 為棕色固體。粗產物係未經進一步純化即供使用。LC-MS (m/z) 312 (MH^+); $t_R = 3.10$, (UV,

ELSD) 89%, 99%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.22 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.64 (d, 2H), 7.15 (s, 2H), 9.98 (b, 1H).

2-溴-4-硝基-6-三氟甲基-苯基胺.

將溶解於醋酸 (11 毫升) 的溴 (0.60 毫升) 中逐滴加到 4-硝基-2-三氟甲基-苯基胺 (2.4 克) 於醋酸 (12 毫升) 的溶液裡。將反應混合物加熱到 120°C 歷時 $2\frac{1}{2}$ 小時，倒入水 (400 毫升) 中及過濾。將收集的固體用水 (200 毫升) 洗滌及在真空中乾燥，而收得 3.03 克 (91% 產率) 的標題化合物，為黃色固體。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.08 (s, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

2-溴-6-三氟甲基-苯-1,4-二胺.

將鹽酸水溶液 (2 M, 45 毫升) 緩慢地加到鋅粉 (8.6 克) 與 2-溴-4-硝基-6-三氟甲基-苯基胺 (2.5 克) 於四氫呋喃 (50 毫升) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌 1 小時，過濾及用飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升) 中和。添加水 (100 毫升) 並用醋酸乙酯 (2x 100 毫升) 萃取此混合物。將合併的有機相用水 (2x 200 毫升) 和食鹽水 (200 毫升) 洗滌，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，而收得 2.22 克 (98% 產率) 的標題化合物，為紅色固體。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4.55 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基胺.

將 2-溴-6-三氟甲基-苯-1,4-二胺 (2.21 克)、雙-(2-溴乙基)醚 (1.30 毫升) 和 *N,N*-二異丙基-乙基胺 (4.64 毫升) 在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (19 毫升) 中混合，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 180°C 歷時 30 分鐘。添加飽和碳酸氫鹽水溶液 (100 毫升) 並用萃取醋酸乙酯 (100 毫升) 粗製混合物。將有機相用水 (100 毫升) 和食鹽水 (100 毫升) 洗滌，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 1.78 克 (63%) 的標題化合物，為黃色固體。LC-MS (m/z) 326 (MH^+); $t_R = 2.54$, (UV, ELSD) 83%, 75%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.99 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.38 (d, 1H).

2,5-二胺基-3-氯-苜臍.

將鹽酸水溶液 (12 M, 5.3 毫升) 緩慢地加到鋅粉 (2.01 克) 與 2-胺基-3-氯-5-硝基-苜臍 (0.50 克) 於四氫呋喃 (40 毫升) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌 2 小時，用飽和碳酸鈉水溶液 (50 毫升) 中和，然後用醋酸乙酯 (3x 50 毫升) 萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮而收得 0.42 克 (99% 產率) 的標題化合物，為紅色固體。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 4.89 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H).

2-胺基-3-氯-5-嗎啉-4-基-苜臍.

將 2,5-二胺基-3-氯-苜臍 (387 毫克)、雙-(2-溴乙基)醚 (0.35 毫升) 和 *N,N*-二異丙基-乙基胺 (1.25 毫升) 在

N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中混合，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 180°C 歷時 30 分鐘。添加飽和碳酸氫鹽水溶液 (20 毫升) 並用醋酸乙酯 (20 毫升) 萃取粗製混合物。將有機相用水 (20 毫升) 和食鹽水 (20 毫升) 洗滌，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，而收得 0.50 克 (91%) 的標題化合物，為棕色固體。LC-MS (*m/z*) 238 (MH⁺)；*t_R* = 2.31, (UV, ELSD) 85%, 95%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.97 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 5.59 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.29 (d, 1H).

[2-(4-氟-苯基)-2-羥乙基]-胺基甲酸第三丁酯.

於 0°C 下，在胺基甲酸第三丁酯 (0.22 克) 於乙腈 (6 毫升) 中之攪拌過的溶液裡依序添加：氫氧化鈉 (52 毫克) 於水 (5 毫升) 中；2 分鐘後，次氯酸第三丁酯 (139 微升)；10 分鐘後，鉞酸(VI)鉀二水合物 (9 毫克) 於水 (1 毫升) 中；1 分鐘後，氫化奎寧 (蔥醌-1,4-二基) 二醚 (26 毫克) 於乙腈 (4 毫升) 中；3 分鐘後，乙腈 (6.7 毫升) 和磷酸鹽緩衝液 (3.3 毫升, 0.5 M pH 7.65)；5 分鐘後，足量的磷酸二氫鈉單水合物，使得 pH = 7.65；以及最後 4-氟苯乙烯。在 25°C 下攪拌 3 小時後，將反應於 0°C 用亞硫酸鈉 (0.20 克) 於水 (2 毫升) 中淬滅。將相分離並用醋酸乙酯 (3x 20 毫升) 萃取水層。將合併的有機相用水 (1x 50 毫升) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及藉由急驟層析純化而收得。90 毫克 (57%) 的標題化合物，為無色油。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H), 3.18 (m, 1H), 3.23

(m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.92 (b, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.34 (m, 2H).

下列化合物係以類似方式製備：

[2-羥基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯.

產率：82%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.44 (s, 9H), 3.26 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.40 (b, 1H), 4.92 (b, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.61 (d, 2H).

[2-(2-氯-苯基)-2-羥乙基]-胺基甲酸第三丁酯.

產率：61%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.44 (s, 9H), 3.32 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.08 (b, 1H), 5.19 (b, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.59 (m, 1H).

2-(4-氯-苯基)-嗎啶.

將 [2-(4-氯-苯基)-2-羥乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (90 毫克) 於二氯甲烷 (1 毫升) 與三氟乙酸 (1 毫升) 中的溶液於 25°C 下攪拌 1 小時，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於醋酸乙酯 (5 毫升) 和飽和碳酸鉀水溶液 (5 毫升) 之間。將有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及再溶解於無水四氫呋喃 (3 毫升) 與三乙胺 (54 微升) 中。在 0°C 下逐滴添加溶於無水四氫呋喃 (1 毫升) 中的氯乙醯氯 (31 微升)。30 分鐘之後，將反應用醋酸乙酯 (10 毫升) 稀釋並用水/食鹽水 (1:1, 3×10 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及再溶解於第三丁醇 (5 毫升) 中。添加第三丁醇鉀 (79 毫克) 並讓反應在 25°C 下攪拌

1.5 小時。將反應用飽和氯化銨水溶液 (30 毫升) 淬滅並用醋酸乙酯 (2x 30 毫升) 萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及與甲苯 (2x 5 毫升) 共蒸發。在氫氣下將殘餘物溶解於無水甲苯 (5 毫升) 中，然後用氫化鈉雙(2-甲氧基乙氧基)銨 (70%於甲苯中，205 微升) 逐滴處理並於 25°C 攪拌 5 小時。將反應在 0°C 下用 10% 氫氧化鈉水溶液 (5 毫升) 淬滅，然後用二乙醚 (2x 15 毫升) 萃取混合物。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮而收得 60 毫克 (94%) 的標題化合物，為無色油。LC-MS (m/z) 182 (MH^+)； $t_R = 1.06$, (UV, ELSD) 78%, 98%.

下列化合物係以類似方式製備：

2-(4-三氟-苯基)-嗎啉.

產率：85%. LC-MS (m/z) 232 (MH^+)； $t_R = 1.59$, (UV, ELSD) 79%, 99%.

2-(2-氯-苯基)-嗎啉.

產率：86%. LC-MS (m/z) 198 (MH^+)； $t_R = 1.21$, (UV, ELSD) 66%, 99%.

4-溴-2-甲氧基-6-甲基-苯基胺.

在溶解於乙腈 (200 毫升) 的 2-甲氧基-6-甲基-苯基胺 (10.0 克) 中添加 *N*-溴琥珀醯亞胺 (14.3 克)，並在密封的微波處理容器中將反應混合物加熱到 145°C 歷時 15 分鐘。將粗製混合物經由 Celite 過濾，用二乙醚 (200 毫升) 稀釋及用氫氧化鈉 (2 M, 2x 100 毫升) 和食鹽水 (1x 100

毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 3.4 克 (26%) 的標題化合物，為黑色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (d, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

4-溴-2-甲基-6-三氟甲基-苯基胺。

產率：80%。GC-MS (*m/z*) 254 (M⁺)；*t_R* = 3.73。

2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺。

將雙(二亞苄基丙酮)鈀 (0.63 克) 和 (2'-二環己基磷基-聯苯-2-基)-二甲基-胺 (0.68 克) 加到無水甲苯 (100 毫升，用氫氣沖洗) 中，並在氫氣下攪拌 15 分鐘。相繼地添加第三丁醇鉀 (3.70 克)、嗎啉 (4.0 毫升) 和 4-溴-2-甲氧基-6-甲基-苯基胺 (3.40 克)。將反應混合物在氫氣下加熱到回流歷時 16 小時，冷卻及經由二氧化矽 (50 克) 過濾。添加氫氧化鈉 (2 M, 200 毫升) 並用醋酸乙酯 (3x 200 毫升) 萃取混合物。將合併的有機相用食鹽水 (1x 200 毫升) 洗滌，經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 1.0 克 (29% 產率) 的標題化合物，為黑色油。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.05 (s, 3H), 2.91 (t, 4H), 3.69 (t, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 6.39 (d, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基胺。

產率：28%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.13 (s, 3H), 2.93 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 4.67 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.99 (d, 1H).

4-(3,5-二氟-4-硝基-苯基)-嗎啉。

將 2,4,6-三氟硝基苯 (4.95 克) 與碳酸鉀 (4.63 克) 在無水二甲亞碲 (40 毫升) 中混合，並在氫氣下冷卻到 10°C。添加嗎啉 (2.56 毫升) 並讓反應混合物溫熱到 25°C，然後在氫氣下攪拌 16 小時。將反應混合物在真空中濃縮。添加食鹽水 (50 毫升) 並用醋酸乙酯 (3x 50 毫升) 萃取產物。將合併的有機相經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗製物係藉由急驟層析純化而收得 2.49 克 (37% 產率) 的標題化合物，為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3.43 (t, 4H), 3.69 (t, 4H), 6.87 (d, 2H).

2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基胺。

將濃鹽酸 (4.2 毫升) 慢慢地添加到冷卻到 0°C 之鋅粉 (3.3 克) 與 4-(3,5-二氟-4-硝基-苯基)-嗎啉 (2.49 克) 於四氫呋喃 (40 毫升) 中的混合物裡。然後將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時及在 25°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物經 Celite (10 克) 過濾，在真空中濃縮及藉由急驟層析純化而收得 1.96 克 (90% 產率) 的標題化合物，為白色固體。GC-MS (*m/z*) 214 (M⁺); *t*_R = 5.83. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.94 (t, 4H), 3.69 (t, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.57 (m, 2H).

2-氟-4-硝基-6-三氟甲基-苯基胺。

將 4-硝基-2-三氟甲基-苯基胺 (5.6 克) 和 *N*-氯琥珀醯亞胺 (4.0 克) 懸浮於乙腈 (15 毫升) 中，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 150°C 歷時 10 分鐘。添加醋酸乙酯 (80 毫升) 並將有機相用 5% NaOH 水溶液 (2x 50 毫升)、水 (2x 50 毫升) 和食鹽水 (2x 50 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 4.9 克 (75% 產率) 的標題化合物，為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.35 (b, 2H), 8.35 (b, 1H), 8.37 (b, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

2-氯-6-甲基-4-硝基-苯基胺.

產率：95%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.22 (s, 3H), 6.56 (b, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

N-(2-氯-6-甲基-4-硝基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺.

將 2-氯-6-甲基-4-硝基-苯基胺 (6.0 克) 和環戊基乙醯氯 (5.1 克) 溶解於乙腈 (45 毫升) 中，並在密封的微波處理容器中加熱至 150°C 歷時 20 分鐘。將反應混合物冷卻到 0°C，將沈澱的產物藉過濾收集及用冷乙腈洗滌而收得 5.5 克 (58%) 的標題化合物，為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.83 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

N-(2-氯-6-甲基-4-硝基-苯基)-2-(3-氯-苯基)-乙醯胺.

產率：72%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 2.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.10 (dt, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 10.15 (s, 1H).

2-氯-6-三氟甲基-苯-1,4-二胺.

將乙酸 (13 毫升) 緩慢地加到鋅粉 (12.4 克) 與 2-氯-4-硝基-6-三氟甲基-苯基胺 (4 克) 於四氫呋喃 (40 毫升) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌 1 小時，經二氧化矽過濾及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 2.9 克 (83%) 的標題化合物，為黑色固體。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.44 (b, 2H), 4.16 (b, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (d, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

N-(4-胺基-2-氯-6-甲基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺.

產率：69%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 1.21 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (d, 2H), 2.26 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

N-(4-胺基-2-氯-6-甲基-苯基)-2-(3-氯-苯基)-乙醯胺.

產率：88%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 1.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.07 (dt, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 9.34 (s, 1H).

2-氯-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基胺。

將 2-氯-6-三氟甲基-苯-1,4-二胺 (2.9 克)、雙-(2-氯乙基)醚 (1.7 毫升) 和碘化鈉 (516 毫克) 在乙腈 (45 毫升) 中混合，並在密封的微波處理容器中加熱至 165°C 歷時 1 小時。將粗製混合物在真空中濃縮，再溶解於醋酸乙酯 (100 毫升) 中，並用水 (2x 100 毫升) 和食鹽水 (1x 100 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 940 毫克 (24%) 的標題化合物，為黑色油。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.02 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.30 (b, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.06 (d, 1H).

N-(2,6-二異丙基-4-硝基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺。

將 2,6-二異丙基-苯基胺 (1.80 毫升) 和對甲苯磺醯氯 (2.00 克) 溶解於吡啶 (4 毫升) 中，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 160°C 歷時 10 分鐘。將所得淤漿用醋酸乙酯 (10 毫升) 稀釋，然後用鹽酸 (2 M, 10 毫升) 和食鹽水 (10 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及懸浮於 65% 硝酸 (15 毫升) 和水 (60 毫升) 中。連續添加乙酸 (60 毫升) 和亞硝酸鈉 (0.99 克) 並將反應混合物加熱到 100°C 歷時 12 小時。將混合物冷卻到 25°C 並倒入冰水 (200 毫升) 中及過濾而收得 2.07 克 (58%) 的標題化合物，為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.06 (d, 12H), 2.43 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.97 (s, 2H).

N-(4-氨基-2,6-二異丙基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺。

在 *N*-(2,6-二異丙基-4-硝基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺 (3.72 克) 於乙醇 (50 毫升) 中的懸浮液裡添加氯化錫(II) 二水合物 (11.2 克)，並將混合物加熱到 80°C 歷時 1.5 小時。然後將它到至冰 (300 毫升) 中，用固體氫氧化鈉 (20 克) 使其有強鹼性，然後用醋酸乙酯 (100 毫升) 稀釋。將懸浮液過濾及用醋酸乙酯 (3x 100 毫升) 萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及在真空中乾燥。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 2.60 克 (76%) 的標題化合物，為灰白色固體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0.95 (d, 12H), 2.40 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.68 (b, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

2,6-二異丙基-4-嗎啉-4-基-苯基胺。

將 *N*-(4-氨基-2,6-二異丙基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺 (346 毫克)、雙-(2-溴乙基)醚 (151 微升)、*N,N*-二異丙基-乙基胺 (0.53 毫升) 和 *N*-甲基吡咯烷 (1.0 毫升) 的混合物在密封的微波處理管瓶中加熱到 180°C 歷時 20 分鐘。將混合物用醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋，用食鹽水 (30 毫升) 和飽和碳酸鉀水溶液 (30 毫升) 洗滌及經硫酸鈉乾燥。將有機相在真空中濃縮及再溶解於硫酸 (1.9 毫升) 與水 (0.1 毫升) 的混合物中並於 40°C 下攪拌 3 小時。添加冰 (30 毫升) 和水 (30 毫升)，並用固體碳酸鉀將混合物鹼化。將混合物用醋酸乙酯 (3x 20 毫升) 萃取並將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮而收得 260 毫克 (99

%) 的標題化合物，為白色固體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.26 (d, 12H), 2.95 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 3.49 (b, 2H), 3.87 (m, 4H), 6.69 (s, 2H).

N-(2,6-二乙基-4-硝基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺.

將 2,6-二乙基-苯基胺 (1.57 毫升) 和對甲苯磺醯氯 (2.00 克) 溶解於吡啶 (4 毫升)，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 160°C 歷時 10 分鐘。將所得的淤漿用醋酸乙酯 (10 毫升) 稀釋及用鹽酸 (2 M, 10 毫升) 和食鹽水 (10 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及懸浮於 65% 硝酸 (15 毫升) 和水 (60 毫升) 中。連續添加乙酸 (60 毫升) 和亞硝酸鈉 (0.99 克) 並將反應混合物加熱到 100°C 歷時 12 小時。將混合物冷卻到 25°C，然後倒入冰水 (200 毫升) 中，用固體氫氧化鈉將其鹼化及用醋酸乙酯 (3x 50 毫升) 萃取。將合併的有機相用食鹽水 (1x 100 毫升) 洗滌，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，而收得 0.31 克 (9%) 的標題化合物，為黃色漿液。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.98 (t, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.80 (s, 2H).

N-(4-胺基-2,6-二乙基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺.

將連二亞硫酸鈉 (772 毫克) 於水 (6 毫升) 中的溶液加到 *N*-(2,6-二乙基-4-硝基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺 (309 毫克) 於四氫呋喃 (6 毫升) 中的溶液裡，並將所得混合物在 50°C 下攪拌 20 小時。冷卻之後，使水飽含碳酸鉀並

用醋酸乙酯 (2x 10 毫升) 萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及藉由急驟層析純化而收得 70 毫克 (25%) 的標題化合物，為灰白色固體。產物未經光譜定性及直接用於下一反應中。

N-(2,6-二乙基-4-嗎啉-4-基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺。

將 *N*-(4-胺基-2,6-二乙基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺 (70 毫克)、雙-(2-溴乙基)醚 (33 微升)、*N,N*-二異丙基-乙基胺 (115 微升) 和 *N*-甲基吡咯烷 (0.3 毫升) 的混合物在密封的微波處理管瓶中加熱到 180°C 歷時 20 分鐘。將此混合物用醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋，用食鹽水 (30 毫升) 和飽和碳酸鉀水溶液 (30 毫升) 洗滌，然後經硫酸鈉乾燥。將有機相在真空中濃縮而收得 78 毫克 (91%) 的標題化合物。LC-MS (m/z) 389 (MH^+); $t_R = 2.77$, (UV, ELSD) 57%, 98%。粗產物為經進一步純化即供使用。

(3,4-二氟-苯基)-乙醯氯。

在溶解於 1,2-二氯乙烷 (5 毫升) 的 (3,4-二氟-苯基)-醋酸 (2.0 克) 中添加亞硫醯氯 (5 毫升)，並讓混合物在氫氣下回流 16 小時。將粗製混合物在真空中濃縮而收得 2.2 克 (100%) 的標題化合物，為黃色油。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4.10 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

(3-氟-苯基)-乙醯氯。

產率：99%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.13 (s, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.34 (m, 1H).

本發明的化合物

本發明化合物的酸加成鹽可經由熟習該項技術者已知的方法而容易地形成。

實施例 1

1a *N*-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺。

將 2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基胺 (0.236 克) 和 4-氟苯基乙醯氯 (0.105 毫升) 溶解於乙腈 (5 毫升) 中，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 150°C 歷時 10 分鐘。添加水 (25 毫升) 並用醋酸乙酯 (3x 25 毫升) 萃取產物。將有機相用食鹽水 (50 毫升) 洗滌，經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 0.027 克 (9%) 的標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (*m/z*) 462 (MH⁺)；*t_R* = 2.84, (UV, ELSD) 96%, 100%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 3.23 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 7.14 (dd, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 9.78 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

1b 2-環戊基-*N*-(2-溴-6-三氟甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺。

產率：22%。LC-MS (*m/z*) 436 (MH⁺)；*t_R* = 2.95, (UV, ELSD)

97%, 98%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.20 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 9.46 (s, 1H).

1c *N*-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺.

產率：20%. LC-MS (m/z) 450 (MH^+); $t_R = 3.20$, (UV, ELSD)

99%, 98%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.09 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.27 (t, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 9.48 (s, 1H).

1d *N*-(2-氯-6-氟基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3-環己基-丙醯胺.

產率：24%. LC-MS (m/z) 376 (MH^+); $t_R = 3.10$, (UV, ELSD)

98%, 100%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.90 (m, 2H), 1.23 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 2.33 (t, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 7.37 (s, 2H), 9.79 (s, 1H).

1e *N*-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-3-環己基-丙醯胺.

產率：19%. LC-MS (m/z) 464 (MH^+); $t_R = 3.38$, (UV, ELSD)

97%, 99%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.86 (dq, 2H), 1.16 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.48 (q, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.18 (d,

1H), 7.46 (d, 1H), 9.47 (s, 1H).

lf N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺.

產率：44%. LC-MS (m/z) 462 (MH^+) ; $t_R = 2.85$, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 3.23 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 9.82 (s, 1H).

lg N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丙醯胺.

產率：41%. LC-MS (m/z) 382 (MH^+) ; $t_R = 2.16$, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.09 (t, 3H), 2.27 (q, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.46 (s, 1H).

lh N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丁醯胺.

產率：76%. LC-MS (m/z) 396 (MH^+) ; $t_R = 2.43$, (UV, ELSD) 99%, 96%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 0.93 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

li N-(2-氟-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺.

產率：21%. LC-MS (m/z) 417 (MH^+) ; $t_R = 2.84$, (UV, ELSD) 97%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 3.23 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 7.07 (dt, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.32 (d,

1H), 7.36 (m, 1H), 9.76 (s, 1H).

1j *N*-(2-氯-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺.

產率：76%. LC-MS (m/z) 391 (MH^+); $t_R = 2.97$, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 9.40 (s, 1H).

實施例 2

2a 2-環戊基-*N*-(2,6-二甲基-4-硫嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

在氬氣下將雙(二亞苄基丙酮)鈣 (37 毫克) 和 (2'-二環己基膦基-聯苯-2-基)-二甲基-胺 (38 毫克) 在無水脫氣甲苯 (2 毫升) 中混合 5 分鐘。在此混合物中添加 *N*-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺 (200 毫克)、第三丁醇鉀 (90 毫克) 和硫嗎啉 (80 毫克)，並在氬氣下將反應混合物在密封的 4 毫升管瓶中加熱到 90°C 歷時 16 小時，冷卻及經由二氧化矽 (2 克) 過濾。添加水/食鹽水 (1:1, 總共 4 毫升) 並用醋酸乙酯 (3x 2 毫升) 萃取混合物。將合併的有機相經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由製備型 LC-MS 純化而收得 5.6 毫克 (3% 產率) 的標題化合物。LC-MS-TOF (m/z) 333 (MH^+); $t_R = 2.03$, (UV, ELSD) 98%, 100%.

下列化合物係以類似方式製備：

2b 2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(2-苯基-嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺.

產率：3%. LC-MS-TOF (m/z) 393 (MH^+); $t_R = 3.11$, (UV, ELSD) 96%, 98%.

2c 2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(2-苯基-硫嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺.

產率：4%. LC-MS-TOF (m/z) 409 (MH^+); $t_R = 3.30$, (UV, ELSD) 99%, 98%.

2d 2-環戊基-N-[2,6-二甲基-4-(3-吡啶-3-基-硫嗎啉-4-基)-苯基]-乙醯胺.

產率：12%. LC-MS-TOF (m/z) 410 (MH^+); $t_R = 2.00$, (UV, ELSD) 99%, 100%.

2e 2-環戊基-N-{2,6-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-硫嗎啉-4-基]-苯基}-乙醯胺.

產率：6%. LC-MS (m/z) 477 (MH^+); $t_R = 3.64$, (UV, ELSD) 95%, 100%.

2f N-{4-[2-(2-氯-苯基)-硫嗎啉-4-基]-2,6-二甲基-苯基}-2-環戊基-乙醯胺.

產率：20%. LC-MS-TOF (m/z) 444 (MH^+); $t_R = 3.59$, (UV, ELSD) 89%, 100%.

2g 2-環戊基-N-{2,6-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-嗎啉-

4-基]-苯基}-乙醯胺。

產率：26%。LC-MS (m/z) 461 (MH^+)； $t_R = 3.55$, (UV, ELSD)
90%, 95%。

2h *N*-{4-[2-(2-氯-苯基)-嗎啶-4-基]-2,6-二甲基-苯基}-2-環
戊基-乙醯胺。

產率：35%。LC-MS (m/z) 427 (MH^+)； $t_R = 3.44$, (UV, ELSD)
77%, 95%。

2i 2-環戊基-*N*-{4-[2-(4-氯-苯基)-嗎啶-4-基]-2,6-二甲基-苯
基}-乙醯胺。

產率：17%。LC-MS (m/z) 411 (MH^+)； $t_R = 3.17$, (UV, ELSD)
98%, 99%。

實施例 3

3a 2-二環[2.2.1]庚-2-基-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啶-4-基-苯基)-
乙醯胺。

在氫氣下，在亞硫醯氯和 1,2-二氯乙烷的 1:1 混合物
中（總共 10 毫升）中將二環[2.2.1]庚-2-基-乙酸（0.41 克）
加熱到 50°C 歷時 2 小時。在真空中除去溶劑並將所得醯
氯再溶解於乙腈（5 毫升）中，並添加 2,6-二甲基-4-嗎啶-
4-基-苯基胺（0.50 克）。將反應混合物在密封的微波處理
管瓶中加熱到 150°C 歷時 10 分鐘。添加水（25 毫升）並
用醋酸乙酯（3x 25 毫升）萃取產物。將合併的有機相用
食鹽水（50 毫升）洗滌，經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。

粗產物係藉由急驟層析純化而收得 0.074 克 (9%) 的標題化合物，為灰白色固體。LC-MS-TOF (m/z) 343 (MH^+)； $t_R = 2.21$, (UV, ELSD) 98%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.14 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.62 (s, 2H), 8.92 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

3b 2-環己基-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：19%. LC-MS-TOF (m/z) 331 (MH^+)； $t_R = 2.21$, (UV, ELSD) 97%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.98 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 1.68 (m, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.15 (d, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.93 (s, 1H).

3c 3-(3,4-二氟-苯基)-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺.

產率：40%. LC-MS-TOF (m/z) 375 (MH^+)； $t_R = 2.39$, (UV, ELSD) 97%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.95 (s, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.04 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.60 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.97 (s, 1H).

實施例 4

4a 2-環戊基-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

將 2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (0.50 克) 和環戊基乙醯氯 (0.53 毫升) 溶解於乙腈 (5 毫升)，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 150°C 歷時 10 分鐘。添加水 (25

毫升) 並用醋酸乙酯 (3x 25 毫升) 萃取產物。將有機相用食鹽水 (50 毫升) 洗滌, 經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 0.138 克 (20%) 的標題化合物, 為灰白色固體。LC-MS-TOF (m/z) 317 (MH^+); $t_R = 1.93$, (UV, ELSD) 95%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.21 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.11 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 3.05 (dd, 4H), 3.71 (dd, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備:

4b (2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸丁酯.

產率: 2%. LC-MS-TOF (m/z) 307 (MH^+); $t_R = 2.25$, (UV/ELSD) 99%, 100%.

4c 2-(4-氯-苯基)-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率: 8%. LC-MS-TOF (m/z) 359 (MH^+); $t_R = 2.16$, (UV, ELSD) 98%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.01 (s, 6H), 3.04 (dd, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.71 (dd, 4H), 6.62 (s, 2H), 7.39 (m, 4H), 9.24 (s, 1H).

4d 2,3-二氫-苯并咪喃-2-羧酸 (2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率: 13%. LC-MS-TOF (m/z) 353 (MH^+); $t_R = 2.11$, (UV, ELSD) 97%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.01 (s, 6H), 3.05 (dd, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.71 (dd, 4H), 5.31 (dd, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.88 (t, 2H), 7.15 (t, 1H),

7.25 (d, 1H), 9.33 (s, 1H).

4e 3-環己基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺.

產率：8%. LC-MS-TOF (m/z) 345 (MH^+); t_R = 2.64, (UV, ELSD) 97%, 98%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.88 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.49 (q, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.05 (dd, 4H), 3.71 (dd, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.95 (s, 1H).

4f 3-環戊基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺.

產率：34%. LC-MS (m/z) 331 (MH^+); t_R = 2.33, (UV, ELSD) 97%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.11 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.28 (t, 2H), 3.11 (dd, 4H), 3.73 (dd, 4H), 6.74 (s, 2H), 9.01 (s, 1H).

4g N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺.

產率：13%. LC-MS-TOF (m/z) 343 (MH^+); t_R = 2.05, (UV, ELSD) 98%, 100%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.01 (s, 6H), 3.05 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 6.61 (s, 2H), 7.16 (dd, 2H), 7.38 (dd, 2H), 9.22 (s, 1H).

4h N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-噻吩-2-基-乙醯胺.

產率：3%. LC-MS-TOF (m/z) 331 (MH^+); t_R = 1.94, (UV, ELSD) 97%, 100%.

4i *N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺。

產率：43%。LC-MS-TOF (m/z) 305 (MH^+)； $t_R = 2.14$, (UV, ELSD) 99%, 100%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.05 (s, 9H), 2.09 (s, 6H), 2.17 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.89 (s, 1H)。

4j 己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺。

產率：14%。LC-MS (m/z) 305 (MH^+)； $t_R = 1.99$, (UV, ELSD) 95%, 97%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.88 (t, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.26 (t, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.94 (s, 1H)。

實施例 5

5a 2-環庚基-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺。

在氫氣下，在草醯氣 (2 M 於二氯甲烷中) 和 1,2-二氯乙烷的 1:1 混合物中 (總共 12 毫升)，將環庚基-乙酸 (0.45 克) 和一滴 *N,N*-二甲基甲醯胺於 25°C 攪拌 2 小時。在真空中除去溶劑並將所得醯氣再溶解於乙腈 (8 毫升) 中，並添加 2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (0.50 克) 和氧化鎂 (0.20 克)。在氫氣下將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時，然後經由 Celite (10 克) 過濾。將有機相在真空中濃縮，而粗產物係藉由急驟層析純化而收得 0.133 克 (16%) 的標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (m/z) 345 (MH^+)； $t_R = 2.36$, (UV, ELSD) 97%, 100%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.23 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.73 (m,

2H), 1.99 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.18 (d, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).

實施例 6

6a (2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸苄酯.

將氯甲酸苄酯 (32 毫克) 加到 0.15 M 2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺和 0.30 M *N,N*-二異丙基-乙基胺於 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 中的溶液裡。將管瓶震盪 16 小時及在真空中濃縮。添加氫氧化鈉 (1 M, 2 毫升) 水溶液, 並用醋酸異丙酯/四氫呋喃 (4:1, 2.5 毫升) 萃取粗製混合物。將有機相在真空中濃縮及再溶解於二甲基亞碲 (0.5 毫升) 中, 其中取 0.2 毫升接受製備型 LC-MS 純化而收得 9.5 毫克 (47% 產率) 的標題化合物, 為油狀物。LC-MS (m/z) 341 (MH^+); $t_R = 2.28$, (UV, ELSD) 100%, 100%.

下列化合物係以類似方式製備:

6b (2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸 2-氯-苄酯.

產率: 33%. LC-MS (m/z) 375 (MH^+); $t_R = 2.53$, (UV, ELSD) 99%, 100%.

6c 3,5,5-三甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率: 36%. LC-MS (m/z) 347 (MH^+); $t_R = 2.53$, (UV, ELSD) 99%, 100%.

6d 辛酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率: 47%. LC-MS (m/z) 333 (MH^+); $t_R = 2.47$, (UV, ELSD)

99%, 100%.

6e 庚酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率：40%. LC-MS (m/z) 319 (MH^+); $t_R = 2.20$, (UV, ELSD)

91%, 99%.

6f *N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-苯基-乙醯胺.

產率：35%. LC-MS (m/z) 325 (MH^+); $t_R = 1.80$, (UV, ELSD)

99%, 100%.

實施例 7

7a 2-(3,4-二氯-苯基)-*N*-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

在氫氣下，在草醯氯（2 M 於二氯甲烷中）和 1,2-二氯乙烷的 1:1 混合物中（總共 1 毫升），將 3,4-二氯苯基乙酸（39 毫克）25°C 攪拌 2 小時。在真空中除去溶劑，然後將 0.15 M 2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺和 0.30 M *N,N*-二異丙基-乙基胺於 1,2-二氯乙烷（1 毫升）中的溶液加到所得的醯氯中。將管瓶震盪 16 小時及在真空中濃縮。添加氫氧化鈉水溶液（1 M, 2 毫升），並用醋酸異丙酯/四氫呋喃（4:1, 2.5 毫升）萃取粗製混合物。將有機相在真空中濃縮及再溶解於二甲基亞碲（0.5 毫升），其中取 0.2 毫升接受製備型 LC-MS 純化而收得 2.7 毫克（11% 產率）的標題化合物，為油狀物。LC-MS (m/z) 394 (MH^+); $t_R = 2.40$, (UV, ELSD) 80%, 100%.

下列化合物係以類似方式製備：

7b 2-(4-烯丙氧基-3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：14%. LC-MS (m/z) 415 (MH^+) ; $t_R = 2.40$, (UV, ELSD) 91%, 100%.

7c N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

產率：18%. LC-MS (m/z) 393 (MH^+) ; $t_R = 2.31$, (UV, ELSD) 97%, 100%.

7d N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-萘-2-基-乙醯胺.

產率：16%. LC-MS (m/z) 375 (MH^+) ; $t_R = 2.27$, (UV, ELSD) 83%, 100%.

7e 3-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺.

產率：10%. LC-MS (m/z) 373 (MH^+) ; $t_R = 2.23$, (UV, ELSD) 71%, 94%.

7f N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3,4-二甲基-苯基)-乙醯胺.

產率：44%. LC-MS (m/z) 353 (MH^+) ; $t_R = 2.21$, (UV, ELSD) 80%, 100%.

7g 2-(3-溴-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：22%. LC-MS (m/z) 404 (MH^+) ; $t_R = 2.19$, (UV, ELSD)

95%, 100%.

7h 2-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：25%. LC-MS (m/z) 359 (MH^+); $t_R = 2.13$, (UV, ELSD)

95%, 100%.

7i N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-對甲苯基-乙醯胺.

產率：26%. LC-MS (m/z) 339 (MH^+); $t_R = 2.04$, (UV, ELSD)

99%, 100%.

7j N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-間甲苯基-乙醯胺.

產率：24%. LC-MS (m/z) 339 (MH^+); $t_R = 2.03$, (UV, ELSD)

88%, 100%.

7k 2-(3,4-二氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：24%. LC-MS (m/z) 361 (MH^+); $t_R = 2.03$, (UV, ELSD)

99%, 100%.

7l N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氯-苯基)-乙醯胺.

產率：12%. LC-MS (m/z) 343 (MH^+); $t_R = 1.90$, (UV, ELSD)

88%, 97%.

7m 2-(2-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：2%. LC-MS (m/z) 359 (MH^+); $t_R = 2.01$, (UV, ELSD)

98%, 99%.

7n 戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

將戊酸(0.37克)、*N,N*-二異丙基-乙基胺(1.51毫升)和 *N*-氧化六氟磷酸 *N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基-亞甲基]-*N*-甲基-甲胺(1.66克)在無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(3毫升)中混合，並在氬氣下攪拌2分鐘。將溶解於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺(2毫升)中的2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺(0.50克)加到反應混合物中，在氬氣下將其於25°C攪拌16小時。添加醋酸乙酯(20毫升)，然後將有機相用飽和氯化銨/水溶液(1:1, 20毫升)、水(20毫升)、食鹽水/水(1:1, 20毫升)洗滌，經硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得0.28克(40%產率)的標題化合物，為白色固體。LC-MS (*m/z*) 291 (MH^+); $t_R = 1.61$, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.91 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.58 (qui, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.04 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 6.62 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

7o 4-甲基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率：28%. LC-MS (*m/z*) 305 (MH^+); $t_R = 1.88$, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.91 (d, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.27 (t, 2H), 3.05 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.95 (s, 1H).

7p 2-環戊-2-烯基-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：69%. LC-MS (m/z) 315 (MH^+); $t_R = 1.82$, (UV, ELSD) 97%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.51 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.73 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

7q 5-甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率：41%. LC-MS (m/z) 319 (MH^+); $t_R = 2.18$, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.87 (d, 6H), 1.21 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 3.05 (t, 4H), 3.72 (t, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).

7r 3-甲基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率：31%. LC-MS (m/z) 305 (MH^+); $t_R = 1.86$, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.89 (t, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.26 (m, 1H), 3.05 (t, 4H), 3.72 (t, 4H), 6.63 (s, 2H), 8.95 (s, 1H).

7s 己-5-烯酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率：68%. LC-MS (m/z) 303 (MH^+); $t_R = 1.71$, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.69 (qui, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 3.05 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 4.99 (dd, 1H), 5.04 (dd, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.63

(s, 2H), 8.95 (s, 1H).

7t 3-乙基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

將 3-乙基戊酸 (0.79 克) 和 亞硫醯氯 (0.44 毫升) 於 乙腈 (10 毫升) 中混合，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 110°C 歷時 5 分鐘。將溶解於乙腈 (10 毫升) 中的 2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (1.25 克) 加到此反應混合物中，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 150°C 歷時 15 分鐘。將飽和碳酸氫鈉水溶液/食鹽水/水 (1:1:1, 50 毫升) 加到此粗製混合物中，並用醋酸乙酯 (3x 50 毫升) 萃取之。將合併的有機相經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮。讓粗產物從熱甲苯再結晶並將產物藉過濾收集，用冷甲苯洗滌及在真空中乾燥而收得 0.59 克 (30% 產率) 的標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (m/z) 319 (MH⁺); t_R = 2.04, (UV, ELSD) 98%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.87 (t, 6H), 1.35 (qui, 4H), 1.76 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.20 (d, 2H), 3.05 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 6.62 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).

實施例 8

8a 2-環戊基-N-(4-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

將 2-環戊基-N-(2-溴-6-三氟甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺 (1b, 15 毫克)、3-吡啶基硼酸 (21 毫克)、碳酸鉀水溶液 (5 M, 90 微升) 和醋酸鈮(II) (1 毫克) 在丙酮 (2 毫升) 中混合，並在密封的微波處理管瓶加熱至 130°C

歷時 20 分鐘。將反應混合物經由二氧化矽 (500 毫克) 過濾，在真空中濃縮，再溶解於二甲亞砜 (0.5 毫升) 中，然後進行製備型 LC-MS 純化而收得 2.7 毫克 (18% 產率) 的標題化合物，為無色油。LC-MS (m/z) 434 (MH^+); $t_R = 1.89$, (UV, ELSD) 99%, 99%.

下列化合物係以類似方式製備：

8b 2-環戊基-N-(5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺.

產率：46%. LC-MS (m/z) 433 (MH^+); $t_R = 3.16$, (UV, ELSD) 96%, 99%.

8c 2-環戊基-N-(4'-氟-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺.

產率：20%. LC-MS (m/z) 451 (MH^+); $t_R = 3.18$, (UV, ELSD) 99%, 99%.

8d 2-環戊基-N-(4'-甲基-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺.

產率：51%. LC-MS (m/z) 447 (MH^+); $t_R = 3.32$, (UV, ELSD) 97%, 99%.

8e 2-環戊基-N-(3'-甲基-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺.

產率：37%. LC-MS (m/z) 447 (MH^+); $t_R = 3.33$, (UV, ELSD) 99%, 99%.

8f 2-環戊基-N-(3',4'-二氟-5-嗎啉-4-基-3-三氟甲基-聯苯-2-基)-乙醯胺.

產率：51%. LC-MS (m/z) 469 (MH^+) ; $t_R = 3.29$, (UV, ELSD) 99%, 99%.

8g 2-(4-氟-苯基)-N-(4-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

產率：25%. LC-MS (m/z) 460 (MH^+) ; $t_R = 1.81$, (UV, ELSD) 94%, 99%.

實施例 9

9a 2-環戊基-N-(2,6-二乙基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

將 *N*-(2,6-二乙基-4-嗎啉-4-基-苯基)-4-甲基-苯磺醯胺 (78 毫克)、硫酸 (0.95 毫升) 和水 (50 微升) 在 40°C 下攪拌 3 小時。添加冰 (30 毫升) 和水 (30 毫升)，然後將混合物用固體碳酸鉀鹼化。將混合物用醋酸乙酯 (3x 20 毫升) 萃取，將合併的有機相經硫酸鈉乾燥及在真空中乾燥。將殘餘物溶解於四氫呋喃 (1 毫升) 並與吡啶 (49 微升) 和環戊基乙醯氯 (44 微升) 混合。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時，用醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋及用 10% 碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 和食鹽水 (20 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 35 毫克 (51%) 的標題化合物，為褐色固體。LC-MS (m/z) 345 (MH^+) ; $t_R = 2.27$, (UV, ELSD) 84%, 98%.

9b 2-環戊基-N-(2,6-二異丙基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

在 2,6-二異丙基-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (279 毫克) 和吡啶 (245 微升) 於四氫呋喃 (2 毫升) 的溶液中添加環戊基乙醯氯 (210 微升), 然後將混合物在 25°C 攪拌 1 小時。將反應混合物用醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋及用 10% 碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 和食鹽水 (20 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥, 在真空中濃縮及藉急驟層析純化。粗製棕色物質從熱醋酸乙酯/庚烷再結晶而收得 122 毫克 (33%) 的標題化合物, 為白色固體。LC-MS (m/z) 373 (MH^+); $t_R = 2.58$, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.19 (d, 12H), 1.27 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.70 (s, 2H).

實施例 10

10a 2-環戊基-N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

將 2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (0.20 克) 和環戊基乙醯氯 (149 微升) 溶解於乙腈 (4 毫升) 並加熱至 150°C for 10 分鐘在密封的微波處理管瓶。將反應混合物在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 228 毫克 (75%) 的標題化合物, 為白色固體。LC-MS (m/z) 325 (MH^+); $t_R = 2.61$, (UV, ELSD) 99%, 99%. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.19 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 6.68 (d, 2H), 9.20 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

10b 己酸(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺。

產率：84%。LC-MS (m/z) 313 (MH^+)； $t_R = 2.60$, (UV, ELSD) 99%, 98%。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 0.87 (t, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.57 (qui, 2H), 2.27 (t, 2H), 3.14 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 6.68 (d, 2H), 9.22 (s, 1H).

10c *N*-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺。

產率：58%。LC-MS (m/z) 313 (MH^+)； $t_R = 2.49$, (UV, ELSD) 99%, 99%。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 1.02 (s, 9H), 2.15 (s, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.68 (d, 2H), 9.15 (s, 1H).

10d *N*-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺。

產率：68%。LC-MS (m/z) 351 (MH^+)； $t_R = 2.52$, (UV, ELSD) 96%, 99%。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 3.14 (t, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.70 (t, 4H), 6.69 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 9.58 (s, 1H).

10e 2-環戊-2-烯基-*N*-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺。

將環戊-2-烯基乙酸 (0.17 毫升)、*N,N*-二異丙基-乙基胺 (0.50 毫升) 和 *N*-氧化六氟磷酸 *N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基-亞甲基]-*N*-甲基-甲銨 (0.55 克) 在無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中混合，並在氬氣下攪拌 2 分鐘。將溶解於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺

(2 毫升) 中的 2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (0.20 克) 加到反應混合物中，使其在氫氣下於 25°C 攪拌 16 小時。添加醋酸乙酯 (20 毫升) 並將有機相用飽和氯化銨/水溶液 (1:1, 20 毫升)、水 (20 毫升)、食鹽水/水 (1:1, 20 毫升) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 0.21 克 (71% 產率) 的標題化合物，為白色固體。LC-MS (m/z) 323 (MH^+)； $t_R = 2.49$, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.48 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 3.14 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 5.71 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.68 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

10f 2-二環[2.2.1]庚-2-基-*N*-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：56%. LC-MS (m/z) 351 (MH^+)； $t_R = 2.90$, (UV, ELSD) 98%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.11 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 3.14 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 6.67 (d, 2H), 9.19 (s, 1H).

實施例 11

11a 2-二環[2.2.1]庚-2-基-*N*-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

將二環[2.2.1]庚-2-基-乙酸 (160 毫克)、*N,N*-二異丙基-乙基胺 (0.44 毫升) 和 *N*-氧化六氟磷酸 *N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基-亞甲基]-*N*-甲基-甲

銨 (0.47 克) 在無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中混合，並在氫氣下攪拌 2 分鐘。將溶解於無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中的 2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基胺 (0.18 克) 將加到反應混合物中，使其在氫氣下於 25°C 攪拌 16 小時。添加醋酸乙酯 (20 毫升) 並將有機相用飽和氯化銨/水溶液 (1:1, 20 毫升)、水 (20 毫升)、食鹽水/水 (1:1, 20 毫升) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 16 毫克 (6% 產率) 的標題化合物，為白色固體。LC-MS (m/z) 397 (MH^+); $t_R = 3.12$, (UV, ELSD) 91%, 98%.

下列化合物係以類似方式製備：

11b 5-甲基-戊酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺.

產率：6%. LC-MS (m/z) 359 (MH^+); $t_R = 2.76$, (UV, ELSD) 94%, 99%.

11c 5-甲基-己酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺.

產率：6%. LC-MS (m/z) 373 (MH^+); $t_R = 3.06$, (UV, ELSD) 85%, 99%.

11d 2-環戊-2-烯基-*N*-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

產率：25%. LC-MS (m/z) 369 (MH^+); $t_R = 2.70$, (UV, ELSD) 96%, 99%. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.48 (m, 1H); 2.04

(m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.16 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 5.71 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 9.23 (s, 1H).

11e 2-環戊基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

將 2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基胺 (0.18 克) 和環戊基乙醯氯 (112 毫克) 溶解於乙腈 (4 毫升), 並在密封的微波處理管瓶中加熱至 150°C 歷時 10 分鐘。將反應混合物用醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋及用水 (2x 20 毫升) 和食鹽水 (1x 20 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥, 在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 132 毫克 (52%) 的標題化合物, 為白色固體。LC-MS (m/z) 371 (MH⁺); t_R = 2.87, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.20 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 3.16 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備:

11f 己酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺.

產率: 64%. LC-MS (m/z) 359 (MH⁺); t_R = 2.86, (UV, ELSD) 95%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.58 (qui, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 3.16 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 6.99 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

11g 3,3-二甲基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-

丁醯胺.

產率：58%. LC-MS (m/z) 359 (MH⁺) ; t_R = 2.76, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.03 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 3.16 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

11h 2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺.

產率：23%. LC-MS (m/z) 415 (MH⁺) ; t_R = 2.77, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.03 (s, 3H), 3.16 (t, 4H), 3.63 (d, 2H), 3.72 (t, 4H), 7.00 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 9.52 (b, 1H).

11i 己酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.

產率：87%. LC-MS (m/z) 321 (MH⁺) ; t_R = 2.04, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.57 (qui, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 3.13 (t, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 6.43 (b, 1H), 6.49 (b, 1H), 8.78 (s, 1H).

11j 2-環戊基-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：81%. LC-MS (m/z) 333 (MH⁺) ; t_R = 2.06, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.21 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.23 (d, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (m, 4H),

6.48 (b, 1H), 6.55 (b, 1H), 8.80 (s, 1H).

11k *N*-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺.

產率：90%. LC-MS (m/z) 321 (MH⁺) ; t_R = 1.95, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.03 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 6.49 (b, 1H), 6.55 (b, 1H), 8.73 (s, 1H).

11l 2-(3,4-二氟-苯基)-*N*-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：41%. LC-MS (m/z) 377 (MH⁺) ; t_R = 2.12, (UV, ELSD) 99%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.96 (s, 3H), 3.09 (t, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (t, 4H), 6.34 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 9.13 (s, 1H).

11m 2-環戊-2-烯基-*N*-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：27%. LC-MS (m/z) 331 (MH⁺) ; t_R = 1.91, (UV, ELSD) 96%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.51 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.13 (t, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 5.74 (m, 2H), 6.43 (b, 1H), 6.49 (b, 1H), 8.82 (s, 1H).

11n 2-(3-氟-苯基)-*N*-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺.

產率：14%。LC-MS (m/z) 359 (MH^+)； $t_R = 2.02$, (UV, ELSD) 99%, 99%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.96 (s, 3H), 3.09 (t, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (t, 4H), 6.34 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.07 (dt, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 9.13 (s, 1H).

11o 2-二環[2.2.1]庚-2-基-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺。

在氫氣下將溶解於草醯氯 (2 M 於二氯甲烷中, 0.7 毫升) 的二環[2.2.1]庚-2-基-乙酸 (0.17 克) 於 25°C 下攪拌 2 小時。在真空中除去溶劑並將所得醯氯再溶解於乙腈 (4 毫升), 然後添加 2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基胺 (50 毫克)。在密封的微波處理管瓶將反應混合物加熱到 150°C 歷時 10 分鐘, 然後用醋酸乙酯 (20 毫升) 稀釋及用水 (2x 20 毫升) 和食鹽水 (1x 20 毫升) 洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥, 在真空中濃縮及藉急驟層析純化而收得 20 毫克 (25%) 的標題化合物, 為白色固體。LC-MS (m/z) 359 (MH^+)； $t_R = 2.30$, (UV, ELSD) 99%, 99%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 1.14 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.11 (t, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 6.38 (b, 1H), 6.45 (b, 1H), 8.74 (s, 1H).

下列化合物係以類似方式製備：

11p 4-甲基-戊酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺。

產率：66%。LC-MS (m/z) 321 (MH^+)； $t_R = 1.99$, (UV, ELSD)

99%, 99%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 0.90 (d, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 6.42 (b, 1H), 6.48 (b, 1H), 8.79 (s, 1H).

11q 5-甲基-己酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺.
產率: 54%. LC-MS (m/z) 335 (MH^+); $t_R = 2.26$, (UV, ELSD) 94%, 99%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 0.88 (d, 6H), 1.22 (m, 4H), 1.57 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.21 (t, 2H), 3.09 (t, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 6.35 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

實施例 12

12a *N*-(2-氯-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺.

將 *N*-(4-胺基-2-氯-6-甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺 (616 毫克)、雙-(2-氯乙基)醚 (260 微升) 和碘化鉀 (400 毫克) 在無水 *N,N*-二甲基甲醯胺 (11 毫升) 中混合，並在密封的微波處理管瓶加熱至 180°C 歷時 30 分鐘。添加 5% 碳酸氫鈉水溶液 (100 毫升)，然後用醋酸乙酯 (3x 80 毫升) 萃取混合物。將合併的有機相用水 (2x 100 毫升)、食鹽水 (1x 100 毫升) 洗滌，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。粗產物係藉由急驟層析純化而收得 236 毫克 (31%) 的標題化合物，為白色固體。LC-MS (m/z) 363 (MH^+); $t_R = 2.56$, (UV, ELSD) 96%, 99%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6):

2.04 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.07 (dt, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 9.52 (s, 1H).

12b *N*-(2-氯-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺.

將 *N*-(4-胺基-2-氯-6-甲基-苯基)-2-環戊基-乙醯胺 (830 毫克)、雙-(2-氯乙基)醚 (3.35 毫升) 和碘化鉀 (470 毫克) 在絕對乙醇 (33 毫升) 中混合，並在密封的微波處理管瓶中加熱至 170°C 歷時 1 小時。將粗製混合物在真空中濃縮及藉由急驟層析純化而收得 390 毫克 (41%) 的標題化合物，為白色固體。LC-MS (*m/z*) 337 (MH⁺); *t_R* = 2.61, (UV, ELSD) 97%, 99%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.22 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).

表 1. 在實施例 1-12 中用來製備化合物的試劑。

名稱	供應商	CAS no.	Cat.no.
(±)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘	Aldrich	76189-55-4	48,108-4
(2'-二環己基膦基-聯萘-2-基)-二甲基-胺	STREM	213697-53-1	15-1145
氫化奎寧 (蔥醌-1,4-二基)二醚	Aldrich	-	45,670-5
2-(2-氯苯基)硫嗎啉鹽酸鹽	Array	-	2TMA-S02-1
2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-碳醯氯	Maybridge	27347-32-6	CC23902
2,4,6-三氟硝基苯	Aldrich	315-14-0	26,180-7
2,6-二乙基苯基胺	Aldrich	579-66-8	14,938-1
2,6-二異丙基-苯基胺	Aldrich	24544-04-5	37,473-3
2-[4-(三氟甲基)苯基]硫嗎啉鹽酸鹽	Array	-	2TMA-Q07-1
2-胺基-3-氯-5-硝基-苄腈	Acros	20352-84-5	34367-0050
氯甲酸 2-氯苄酯	Aldrich	39545-31-8	49,379-1
2-氯苯基醋酸	Aldrich	2444-36-2	19,063-2
2-氯苯乙烯	Aldrich	2039-87-4	16,067-9

名稱	供應商	CAS no.	Cat.no.
2-環戊烯-1-醋酸	Aldrich	13668-61-6	C11,285-2
2-甲氧基-6-甲基苯基胺	Aldrich	50868-73-0	36,009-0
2-甲基-6-(三氟甲基)苯基胺	ABCR	-	F05171PF
2-萘基醋酸	Aldrich	581-96-4	31,791-8
2-萘基嗎啉鹽酸鹽	Array	-	2FMA-0-1
2-萘基硫嗎啉鹽酸鹽	Array	-	2TMA-0-1
2-吡啶-3-基硫嗎啉鹽酸鹽	Array	-	2TMA-P03-1
3-(3,4-二氟苯基)-丙酸	Aldrich	161712-75-0	45,702-7
3-(3-氟苯基)丙酸	ABCR	21640-48-2	TWC2925
3-(三氟甲基)苯基醋酸	Aldrich	351-35-9	19,335-6
3,4-二氟苯基醋酸	Aldrich	5807-30-7	28,000-3
3,4-二氟苯基醋酸	ABCR	658-93-5	F02874E
3,4-二氟苯基硼酸	Aldrich	168267-41-2	46,508-9
3,4-二甲基苯基醋酸	Vitas-M	17283-16-8	TBB000367
3,5,5-三甲基己酸	Acros	3302-10-1	26944-0250
3-溴苯基醋酸	Aldrich	1878-67-7	28,886-1
3-氟苯基醋酸	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
3-環己基丙醯氯	Acros	39098-75-4	35071-0250
3-環己基丙醯氯	Acros	39098-75-4	35071-0250
3-環戊基丙醯氯	Aldrich	104-97-2	26,859-3
3-乙基戊酸	Narchem	58888-87-2	58888-87-2
3-氟苯基醋酸	Aldrich	331-25-9	24,804-5
3-甲基戊酸	Aldrich	105-43-1	22,245-3
3-甲基苯基硼酸	Aldrich	17933-03-8	39,361-4
4-(三氟甲基)苯乙烯	Aldrich	402-50-6	36,960-8
4-溴-2,6-二甲基苯胺	Aldrich	24596-19-8	19,237-6
4-氟苯基乙醯氯	Lancaster	25026-34-0	6317
4-氟苯基乙醯氯	Aldrich	459-04-1	46,695-6
4-氟苯基硼酸	Aldrich	1765-93-1	41,755-6
4-氟苯乙烯	Aldrich	405-99-2	15,579-9
4-甲基戊酸	Aldrich	646-07-1	27,782-7
4-硝基-2-(三氟甲基)-苯基胺	Aldrich	121-01-7	19,657-6
4-硝基-2-甲基-苯基胺	Aldrich	99-52-5	14,643-9
4-甲苯基硼酸	Aldrich	5720-05-8	39,362-2
5-己烯酸	Lancaster	1577-22-6	12863
5-甲基己酸	Matrix	628-46-6	3527
氯甲酸苄酯	Aldrich	501-53-1	11,993-8
二環[2.2.1]庚-2-基-醋酸	Aldrich	1007-01-8	12,726-4
雙-(2-溴乙基)醚	Aldrich	5414-19-7	38,220-5
雙-(2-氟乙基)醚	Aldrich	111-44-4	C4,113-4
雙(二亞苄基丙酮)鈹	Acros	32005-36-0	29197-0050
溴	Aldrich	7726-95-6	20,788-8
氯甲酸丁酯	Aldrich	592-34-7	18,446-2
丁醯氯	Aldrich	141-75-3	23,634-9

名稱	供應商	CAS no.	Cat.no.
胺基甲酸第三丁酯	Aldrich	4248-19-5	16,739-8
氯乙醯氯	Aldrich	79-04-9	10,449-3
環庚基醋酸	Lancaster	4401-20-1	15553
環己基-醋酸	Aldrich	5292-21-7	C10,450-7
環戊基乙醯氯	Lancaster	1122-99-2	14562
庚酸	Aldrich	111-14-8	14,687-0
己醯氯	Aldrich	142-61-0	29,465-9
嗎啉	Aldrich	110-91-8	25,236-0
間甲苯基醋酸	Aldrich	621-36-3	T3,809-1
<i>N</i> -氧化六氟磷酸 <i>N</i> -[(二甲基胺基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并-[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基-亞甲基]- <i>N</i> -甲基-甲銨	Fluka	148893-10-1	11373
<i>N</i> -溴琥珀醯亞胺	Aldrich	128-08-5	B8,125-5
辛酸	Aldrich	124-07-2	15,375-3
草醯氯	Aldrich	79-37-8	32,042-0
醋酸鈮(II)	Aldrich	3375-31-3	20,586-9
戊醯氯	Aldrich	638-29-9	15,714-7
苯基乙醯氯	Aldrich	103-80-0	P1,675-3
苯基硼酸	Aldrich	98-80-6	P2,000-9
鉞酸(VI)鉀二水合物	Aldrich	10022-66-9	20,910-4
丙醯氯	Aldrich	79-03-8	P5,155-9
對甲苯磺醯氯	Aldrich	98-59-9	T3,595-5
對甲苯基醋酸	Aldrich	622-47-9	T3,810-5
吡啶-3-硼酸	Asymchem	1692-25-7	111347
氫化鈉雙(2-甲氧基乙氧基)銨 (70%於甲苯中)	Aldrich	22722-98-1	19,619-3
連二亞硫酸鈉	Aldrich	7775-14-6	15,795-3
氯化錫(II)二水合物	Aldrich	10025-69-1	20,803-5
次氯酸第三丁酯	VWR	507-40-4	081328
第三丁基乙醯氯	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
硫嗎啉	Aldrich	123-90-0	19,627-4
亞硫醯氯	Aldrich	7719-09-7	23,046-4
噻吩-2-乙醯氯	Aldrich	39098-97-0	19,599-5

活體內與活體外測試

本發明的化合物已經在下列模式之一或多者中受試並顯示作用：

經過 KCNQ2 通道之相對外流。

此係示範一種用以評估本發明化合物的 KCNQ2 篩選方案。此分析係測量通過 KCNQ2 通道的相對外流，且係根據等人 Tang 所述的方法進行 (Tang, W. 等人, *J. Biomol. Screen.* 2001, 6, 325-331)，對於 hERG 鉀離子通道有下述的修正。

將適當數目穩定表現電壓選通 KCNQ2 通道之 CHO 細胞以足以在實驗當天得到單群集層的密度做平板接種。在實驗前一天，將細胞接種並裝載 1 $\mu\text{Ci/ml}$ [^{86}Rb] 過夜。在實驗當天，用含 HBSS 之緩衝液清洗細胞。使細胞與藥物一起預培養 30 分中，然後在藥物持續存在下藉由次極限濃度之 15 mM KCl 來刺激 [$^{86}\text{Rb}^+$] 外流歷時另 30 分鐘。在一段適當的培養時間之後，將上清液取出並於液體閃爍計數器 (Tricarb) 中計數。用 2 mM NaOH 將細胞溶解，並計算 $^{86}\text{Rb}^+$ 的量。計算相對外流 $((\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}))_{\text{Cmpd}} / (\text{CPM}_{\text{super}}/(\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}))_{15\text{mM KCl}}) * 100 - 100$ 。

本發明之化合物具有小於 20000nM 之 EC_{50} ，在大部分例子中係小於 2000nM，且在許多例子中係小於 200nM。因此，本發明之化合物被認為可用來治療與 KCNQ 族鉀離子通道有關的疾病。

CHO 細胞中的電生理膜片箝制記錄

電壓活化 KCNQ2 電流係藉由使用全細胞膜片箝制結構中的傳統膜片箝制記錄技術 (Hamill OP 等人, *Pflugers Arch* 1981; 391: 85-100) 而自哺乳動物 CHO 細胞記錄。

使具有穩定的電壓活化 KCNQ2 通道表現的 CHO 細胞在正常細胞培養條件下於 CO₂ 保溫箱中生長，並在平板接種 1-7 天後用於電生理記錄。KCNQ2 鉀離子通道係藉由從介於 -100 mV 與 -40 mV 之間的膜保持電位以 5-20 mV 的增量（或以斜坡刺激方式 (ramp protocol)）至高達 +80 mV 的電壓級距予以活化（Tatulian 等人，*J Neuroscience* 2001；21 (15): 5535-5545）。由化合物誘發的電生理作用係於電壓活化 KCNQ2 電流的各種不同參數評估。尤其是研究對於電流活化閾值和對於最大誘發電流的作用。

本發明的化合物有些已經在此測試中做過測試。活化閾值的向左位移或在最大誘發鉀離子電流方面的增加，預期可增加神經元網絡中的活動，因此使得本化合物可用於具有增加神經元活動的疾病，如癲癇。

卵母細胞中 KCNQ2、KCNQ2/KCNQ3 或 KCNQ5 通道的電生理記錄

電壓活化的 KCNQ2、KCNQ2/KCNQ3 或 KCNQ5 電流係由注射有編碼 KCNQ2、KCNQ2+KCNQ3 或 KCNQ5 離子通道之 mRNA 的爪蟾卵母細胞記錄（Wang 等人，*Science* 1998, 282, 1890-1893；Lerche 等人，*J Biol Chem* 2000, 275, 22395-400）。KCNQ2、KCNQ2/KCNQ3 或 KCNQ5 鉀離子通道係藉由從膜保持電位（在 -100 mV 和 -40 mV 之間）以 5-20 mV 的增量（或藉由斜坡刺激方式）至高達 +40 mV 的電壓級距予以活化。由化合物誘發的電生理作用係於電壓活化的 KCNQ2、KCNQ2/KCNQ3 或 KCNQ5 電流的各種

不同參數評估。尤其是研究對於電流活化閾值和對於最大誘發電流的作用。

有些化合物的過度極化作用亦在電流箝制期間直接在膜電位上做測試。

最大電休克

本測試係在幾組雄小鼠中進行，使用角膜電極並給予 26 mA 之方波歷時 0.4 秒，以便誘發特徵在於強直性後肢伸展之痙攣 (Wlaz et al. *Epilepsy Research* 1998, 30, 219-229)。

毛果芸香鹼誘發之癲癇發作

毛果芸香鹼誘發之癲癇發作係藉由對幾組雄小鼠進行腹膜內注射毛果芸香鹼 250 毫克/公斤來誘發，並觀察在 30 分鐘期間內造成姿勢缺失之癲癇發作活性 (Starr et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993, 45, 321-325)。

電癲癇發作閾測試

使用一種上下法 (up-and-down method) 之改良 (Kimball et al., *Radiation Research* 1957, 1-12) 來測定在幾組雄小鼠中誘發回應角膜電休克之強直性後肢伸展的中間閾值。讓各組的第一隻小鼠接受 14 mA 之電休克 (0.4 秒, 50 赫茲) 並觀察癲癇發作活動性。如果觀察到癲癇發作，則對下一隻小鼠將電流減少 1mA，然而，如果沒有觀察到癲癇發作，則將電流增加 1mA。在治療組中對所有的 15 隻小

鼠重複此步驟。

化學癲癇發作閾測試

誘發陣攣性痙攣所需之伸戊基四唑閾劑量，係藉由伸戊基四唑（5 毫克/毫升，以 0.5 毫升/分）進入幾組雄小鼠側尾靜脈之定時輸注來測量（Nutt et al. *J Pharmacy and Pharmacology* 1986, 38, 697-698）。

杏仁核激動

對大鼠進行手術以便將三極電極植入背外側杏仁核。手術之後，讓動物恢復，然後使這幾組大鼠接受不同劑量的測試化合物或藥物載體。使這些動物每天經它們放電後之初閾值 + 25 μA 刺激，持續 3-5 週，並於每一次記錄放電後之癲癇發作嚴重度、癲癇發作持續期間及電持續期間。（Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 32, 281-294）

副作用

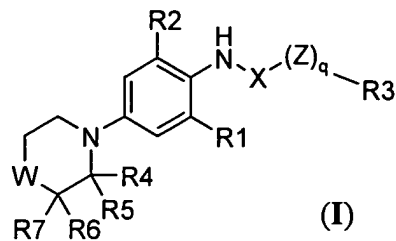
中樞神經系統副作用係藉由測量小鼠維持在旋轉裝置上的時間來測量（Capacio et al. *Drug and Chemical Toxicology* 1992, 15, 177-201）；或藉由利用計算在測試籠中交叉的紅外光束數目測量它們的活動能力來測量（Watson et al. *Neuropharmacology* 1997, 36, 1369-1375）。化合物對於動物核心體溫的低溫作用係藉由直腸探針或所植入能夠測量溫度之無線電遙發送器來測量（Keeney et al. *Physiology and Behaviour* 2001, 74, 177-184）。

藥物動力學

化合物之藥物動力學性質係經由對 Spraque Dawley 大鼠之靜脈和口服給劑做測定，之後，在 20 小時期間抽取血液樣本。血漿濃度係用 LC/MS/MS 測定。

五、中文發明摘要：

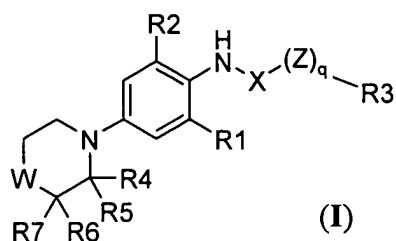
本發明係關於通式 I 之嗎啉與硫嗎啉衍生物或其醫藥上可接受的鹽



及它們的用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to morpholine and thiomorpholine derivatives of the general formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof



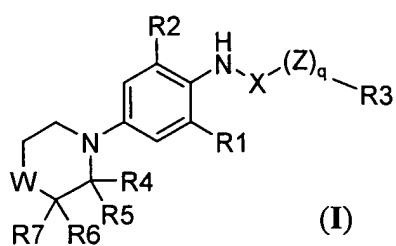
and their use.

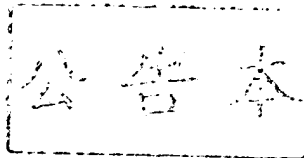
▼ 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

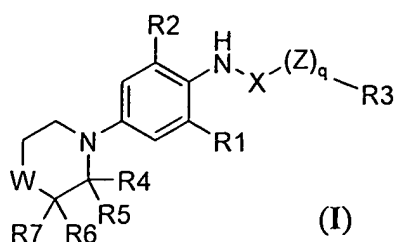
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





十、申請專利範圍：

1. 一種通式 I 之取代嗎啉或硫嗎啉衍生物，



其中

q 是 0 或 1；

W 是 O 或 S；

X 是 CO；

Z 是 O；

R1 係選自於鹵素、氰基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、C₃₋₈-環烷(烯)基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₃₋₈-環烷(烯)基、鹵-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基、鹵-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷氧基、C₂₋₆-(烯/炔)氧基、C₃₋₈-環烷(烯)氧基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷氧基、及 C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-(烯/炔)氧基所組成的群組；

R2 係選自於鹵素、氰基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、C₃₋₈-環烷(烯)基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₃₋₈-環烷(烯)基、鹵-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基、鹵-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷氧基、C₂₋₆-(烯/炔)氧基、C₃₋₈-環烷(烯)氧基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-

環烷(烯)基-C₂₋₆-(烯/炔)氧基、視需要經取代之苯基及視需要經取代之吡啶基所組成的群組；其中苯基和吡啶基係視需要經一或多個獨立為鹵素、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、C₃₋₈-環烷(烯)基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基或C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基的取代基取代；

R3 係選自於 C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯/炔基、C₃₋₈-環烷(烯)基、Ar-C₁₋₆-烷基、Ar-C₂₋₆-烯/炔基、Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基、Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基、Ar-C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基及 Ar 所組成的群組；及

R4、R5、R6 和 R7 各係獨立地選自於氫和 Ar 所組成的群組；以及

Ar 係選自於視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之吡啶、視需要經取代之噻吩、視需要經取代之呋喃、視需要經取代之噻唑、視需要經取代之喹啉、視需要經取代之吡啶、視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃、視需要經取代之嘧啶、視需要經取代之吡咯及視需要經取代之噁唑所組成的群組；其中取代基係獨立為鹵素、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、C₃₋₈-環烷(烯)基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷(烯)基-C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷氧基、C₂₋₆-(烯/炔)氧基、C₃₋₈-環烷(烯/炔)氧基；

呈其自由鹼或鹽者。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R3 係選自於 C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯/炔基、Ar-C₁₋₆-烷基、Ar-C₂₋₆-烯/炔

基及 Ar 所組成的群組。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R3 為 C₁₋₁₀-烷基或 C₂₋₁₀-烯/炔基。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R3 為 Ar-C₁₋₆-烷基或 Ar-C₂₋₆-烯/炔基。

5. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R3 為 Ar。

6. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 Ar 係選自於視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、視需要經取代之吡啶、視需要經取代之 2,3-二氫-苯并呋喃或視需要經取代之噻吩所組成的群組。

7. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中任一 Ar 可經一或多個獨立為鹵素、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷氧基或 C₂₋₆-(烯/炔)氧基的取代基取代。

8. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 q 是 0。

9. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 q 是 1。

10. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 W 是氧原子。

11. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 W 是硫原子。

12. 根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R1 係選自於鹵素、氫基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₁₋₆-

烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷氧基及 C₂₋₆-(烯/炔)氧基所組成的群組。

13.根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R1 是 C₁₋₆-烷基或 C₂₋₆-烯/炔基。

14.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R2 係選自於鹵素、氬基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷氧基、C₂₋₆-(烯/炔)氧基、視需要經取代之苯基及視需要經取代之吡啶基所組成的群組。

15.根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R2 是 C₁₋₆-烷基或 C₂₋₆-烯/炔基。

16.根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中視需要經取代之苯基和視需要經取代之吡啶基可經一或多個獨立為鹵素、C₁₋₆-烷基或 C₂₋₆-烯/炔基的取代基取代。

17.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R4 不包括 Ar。

18.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R5 不包括 Ar。

19.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R6 不包括 Ar。

20.根據申請專利範圍第 1-5 項中任一項之化合物，其中 R7 不包括 Ar。

21.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

q 是 0 或 1；

W 是 O 或 S；

X 是 CO；

Z 是 O；

R1 和 R2 係獨立地選自於鹵素、鹵-C₁₋₆-烷基、鹵-C₂₋₆-烯/炔基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯/炔基及氰基所組成的群組；

R3 係選自於 C₁₋₁₀-烷基、C₂₋₁₀-烯/炔基、Ar-C₁₋₆-烷基、Ar-C₂₋₆-烯/炔基及 Ar 所組成的群組；以及

R4、R5、R6 和 R7 係獨立地選自於氫和 Ar 所組成的群組；

或其鹽。

22. 根據申請專利範圍第 1-5 及 21 項中任一項之化合物，該化合物係選自於下列所組成之群組：

N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺；

3-(3,4-二氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；

(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸丁酯；

2-(4-氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(4-氟-苯基)-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺；

- 己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- (2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸苄酯；
- (2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸2-氯-苄酯；
- 3,5,5-三甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- 辛酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- 庚酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
- N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-苯基-乙醯胺
- 2-(3,4-二氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- 2-(4-烯丙氧基-3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；
- N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-萘-2-基-乙醯胺；
- 3-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-丙醯胺；
- N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3,4-二甲基-苯基)-乙醯胺；
- 2-(3-溴-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- 2-(3-氯-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；
- N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-對甲苯基-乙醯胺；

- N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-間甲苯基-乙醯胺；
2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-
乙醯胺；
N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯
胺；
N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-
乙醯胺；
N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丙醯胺；
N-(2-溴-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丁醯胺；
N-(2-氟-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-
乙醯胺；
2-(2-氟-苯基)-N-(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯
胺；
戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
4-甲基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
5-甲基-己酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
3-甲基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
己-5-烯酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
3-乙基-戊酸(2,6-二甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
2-(4-氟-苯基)-N-(4-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基-6-三氟甲基
-苯基)-乙醯胺；
己酸(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；
N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺；
N-(2,6-二氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺；

5-甲基-戊酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺；

5-甲基-己酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺；

己酸(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-醯胺；

3,3-二甲基-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-丁醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2-甲基-4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-苯基)-乙醯胺；

己酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-3,3-二甲基-丁醯胺；

2-(3,4-二氟-苯基)-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

2-(3-氟-苯基)-N-(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺；

4-甲基-戊酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；

5-甲基-己酸(2-甲氧基-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-醯胺；及

N-(2-氟-6-甲基-4-嗎啉-4-基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙醯胺。

23.根據申請專利範圍第 1-5 及 21 項中任一項之化合物，其係用作醫藥品。

24.一種醫藥組成物，其包含一或多種醫藥上可接受之載劑或稀釋劑與一或多種根據申請專利範圍第 1-22 項中任一項之化合物。

25.一種根據申請專利範圍第 1-22 項中任一項之化合物的用途，其係用於製造治療對於鉀離子通道中增加的離子流量起反應的障礙或疾病的醫藥組成物，該種障礙或疾病較佳為中樞神經系統的障礙或疾病。

26.根據申請專利範圍第 25 項之用途，其中所欲治療的障礙或疾病係選自於癲癇發作症(seizure)、焦慮症、神經病變性疼痛和偏頭痛障礙及神經退化性障礙所組成的群組。

27.根據申請專利範圍第 26 項之用途，其中該癲癇發作症係選自於急性發作(acute seizures)、痙攣、癲癇重積狀態(status epilepticus)、癲癇如癲癇症(epileptic syndromes)和癲癇發作(epileptic seizures)所組成的群組。

28.根據申請專利範圍第 26 項之用途，其中該焦慮症係選自於下列所組成的群組：焦慮以及與恐慌發作、懼曠症、有懼曠症之恐慌症、無懼曠症之恐慌症、無恐慌症歷史之懼曠症、特定恐懼症、社交恐懼症及其他特定恐懼症有關之障礙和疾病，強迫症、創傷後壓力症、急性壓力症、廣泛焦慮症、一般性醫學狀況所致之焦慮症、物質誘發之焦慮症、分離焦慮症、適應障礙症、表現焦慮、疑病症、一般性醫學狀況所致之焦慮症和物質誘發之焦慮症，以及未另外界定之焦慮症。

29.根據申請專利範圍第 26 項之用途，其中該神經病變

性疼痛和偏頭痛障礙係選自於觸摸痛(allodynia)、痛覺過敏疼痛、幻痛、與糖尿病神經病變有關之神經病變性疼痛、與三叉神經痛有關之神經病變性疼痛及與偏頭痛有關之神經病變性疼痛所組成的群組。

30.根據申請專利範圍第26項之用途，其中該神經退化性障礙係選自於阿茲海默氏症、亨丁頓氏舞蹈症、多發性硬化、肌萎縮性脊髓側索硬化、庫賈氏症、帕金森氏症、因AIDS或因德國麻疹病毒、疱疹病毒、疏螺旋體及未知病原體感染所誘發之腦病變、創傷誘發之神經退化、諸如如藥品戒斷中或中毒的神經元過度興奮狀態及周圍神經系統的神經退化性疾病如多發性神經病變和多發性神經炎(polyneuritides)所組成的群組。

十一、圖式：

(無)