

發明專利說明書 200418813

(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：92130729

※ 申請日期：92-11-4

※IPC 分類：C07D241/04,
A61K31/495

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來S-15185

SE-15185 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1.威廉 布朗恩

WILLIAM BROWN

2.安德魯 葛瑞芬

ANDREW GRIFFIN

住居所地址：(中文/英文)

1.加拿大魁北克省聖羅倫特市弗烈德利般酞路7171號

7171 FREDERICK-BANTING, ST. LAURENT, QUEBEC H4S 1Z9,
CANADA

2.加拿大魁北克省聖羅倫特市弗烈德利般酞路7171號

7171 FREDERICK-BANTING, ST. LAURENT, QUEBEC H4S 1Z9,
CANADA

國 籍：(中文/英文)

1.加拿大 CANADA

2.英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.瑞典；2002年11月07日；0203302-5

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.瑞典；2002年11月07日；0203302-5

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種新穎化合物、有關其製備方法、其用途及包括該新穎化合物之醫藥組合物，該新穎化合物可用於治療，尤其適用於治療疼痛、焦慮及官能性胃腸障礙。

【先前技術】

δ 受體已鑑定出在許多人體官能上扮演重要角色，如在循環及疼痛系統中。因此 δ 受體之配位體發現可作為鎮痛劑及/或作為抗高血壓劑之潛在用途。 δ 受體之配位體亦以顯示帶有免疫調節活性。

至少三種不同族群之類鴉片受體(μ 、 δ 及 κ)鑑定現已充分建立且所有該三種出現於許多物種包含人類中之中樞及末梢神經系統兩者中。當一或多種該等受體被活化時，在各種動物模型中發現到痛覺喪失。

有少數例外，現有之選擇性類鴉片 δ 受體性質上為肽類且不適於藉全身性路徑投藥。非肽類之 δ -激動劑之一實例為SNC80 (Bilsky E.J.等人，藥理及實驗療法期刊，273(1)，第359-366頁(1995))。

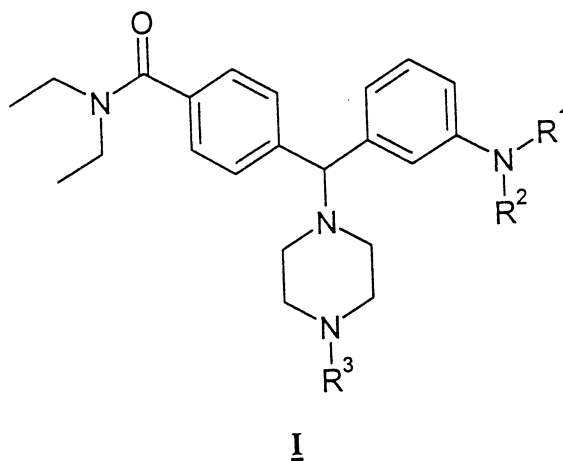
先前技藝中已鑑定之許多 δ -激動劑化合物有許多缺點如不良之藥效動力學且當藉全身性投藥時不具鎮痛作用。又，亦已證明許多該等 δ -激動劑化合物當全身性投藥時顯示明顯之驚厥效果。

Roberts等人之美國專利號6,130,222描述若干 δ -激動劑。

然而，仍需要一種改良之 δ -激動劑。

【發明內容】

一方面，本發明提供式I化合物、其非對映異構物及其醫藥可接受性鹽：



其中

R^1 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 $R^8-C(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-NHC(=O)-$ 、 $R^8-C(=S)-$ 及 $R^8-NH-C(=S)-$ ，其中 R^8 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中定義 R^1 及 R^8 之該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 $-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 及 $-NRC(=O)-OR$ 之組群之基取代，其中 R 獨立選自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基及苯基；

R^2 係選自 -H及視情況經一或多個選自鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基及鹵素所成組群之基取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^3 係選自 -H、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素之基取代。

一具體例中，本發明化合物係由式I所示，其中

R^1 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；

R^2 係選自 -H及 C_{1-3} 烷基；及

R^3 係選自 -H及 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，其中 R^1 為 $R^9-\text{CH}_2-$ ，其中 R^9 係選自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、三唑基、吡咯基、噻唑基、N-氧離子-吡啶基、苄基、吡啶基甲基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、咪唑基甲基、三唑基甲基、吡咯基甲基、噻唑基甲基及N-氧離子-吡啶基甲基，其視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；及

R^2 及 R^3 為氫。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，

其中 R^1 為 R^9-CH_2- ，其中 R^9 係選自苄基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基及噻唑基，其視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；及

R^2 及 R^3 為氫。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，

其中 R^1 為 R^9-CH_2- ，其中 R^9 係選自苄基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基及噻唑基；及

R^2 及 R^3 為氫。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，其中

R^1 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；

R^2 為 $-H$ 及 C_{1-3} 烷基；及

R^3 為 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，其中

R^1 係選自1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、第三丁基、2-甲基-1-丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基；

R^2 係選自 -H、甲基、乙基、1-丙基及2-丙基；及

R^3 係選自 -H、甲基、乙基、烯丙基、3,3-二甲基-烯丙基、環丙基甲基、2-甲氧基-乙基及3-甲氧基-1-丙基。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，其中

R^1 係選自 $R^8-C(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-NHC(=O)-$ 、 $R^8-C(=S)-$ 及 $R^8-NH-C(=S)-$ ，其中 R^8 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素取代；

R^2 為 -H；及

R^3 係選自 -H及 C_{1-6} 烷基- $O-C(=O)-$ 。

另一具體例中，本發明化合物係由式I所示，其中

R^1 係選自 $R^8-C(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-NHC(=O)-$ 、 $R^8-C(=S)-$ 及 $R^8-NH-C(=S)-$ ，其中 R^8 係選自 苯基、苄基、苯乙基及環己基，其中 苯基、苄基、苯乙基及環己基係視情況經一或多個選自 甲基、甲氧基及鹵素之基取代；

R^2 為 -H；及

R^3 係選自 -H及 C_{1-6} 烷基- $O-C(=O)-$ 。

【實施方式】

定義

本說明書中除非另有說明，否則說明書中所用之命名一般依循有機化學命名法段落A、B、C、D、E、F及H所述之

實例及規則，Pergamon出版社，牛津，1979，其例舉之化學結構命名及對該化學結構命名之規則併入本文供參考。

單獨使用或作為字首之名詞“ C_{m-n} ”或“ C_{m-n} 基”代表具有 m 至 n 個碳原子之任何基。

單獨使用或作為字首之名詞“烴”代表僅包括碳及氫原子且高達14個碳原子之任何結構。

單獨使用或作為字首之名詞“烴殘基”或“烴基”代表自烴移除一或多個氫所得之任何結構。

單獨使用或作為字首之名詞“烷基”代表包括1至12個碳原子之單價直鏈或分支鏈烴殘基。“烷基”可視情況含有一或多個不飽和碳-碳鍵。

單獨使用或作為字首之名詞“伸烷基”代表包括1至12個碳原子之二價直鏈或分支鏈烴殘基，其用以使兩個結構鍵連在一起。

單獨使用或作為字首之名詞“烯基”代表具有至少一個碳-碳雙鍵且包括至少2個至達約12個碳原子之單價直鏈或分支鏈烴殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“炔基”代表具有至少一個碳-碳三鍵且包括至少2個至達約12個碳原子之單價直鏈或分支鏈烴殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“環烷基”代表包括至少3個至高達約12個碳原子之單價含環之烴殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“環烯基”代表包括至少一個碳-碳雙鍵且包括至少3個至高達約12個碳原子之單價含環

之烴殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“環炔基”代表包括至少一個碳-碳三鍵且包括約7個至高達約12個碳原子之單價含環之烴殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“芳基”代表具有一或多個含芳族特性(如 $4n+2$ 離域電子)且包括5至高達約14個碳原子之單價烴殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“伸芳基”代表具有一或多個含芳族特性(如 $4n+2$ 離域電子)且包括5至高達約14個碳原子之二價烴殘基，其用以使兩個結構鍵連在一起。

單獨使用或作為字首之名詞“雜環”代表具有一或多個獨立選自N、O、P及S之單價雜原子作為環結構之一部分且環中包括至少3個至高達約20個原子之含環結構或分子。雜環可為飽和或不飽和、含一或多個雙鍵，且雜環可含一個以上之環。當雜環含一個以上之環時，該環可經稠合或非稠合。稠合環一般代表至少兩個環共用其間之兩個原子。雜環可具有芳族特性或不具有芳族特性。

單獨使用或作為字首之名詞“雜芳族”代表具有一或多個獨立選自N、O、P及S之單價雜原子作為環結構之一部分且環中包括至少3個至高達約20個原子之含環結構或分子，其中該含環結構或分子具有芳族特性(如 $4n+2$ 離域電子)。

單獨使用或作為字首之名詞“雜環基”、“雜環基團”、“雜環”或“雜環的”代表衍生自雜環自其移除一或多個氫之殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“雜環基”代表衍生自雜環自其移除一個氫之單價殘基。

單獨使用或作為字首之名詞“伸雜環基”代表衍生自雜環自其移除兩個氫之二價殘基，其用以使兩個結構鍵連在一起。

單獨使用或作為字首之名詞“雜芳基”代表具有芳族特性之雜環基。

單獨使用或作為字首之名詞“雜環烷基”代表不具有芳族特性之雜環基。

單獨使用或作為字首之名詞“伸雜芳基”代表具有芳族特性之伸雜環基。

單獨使用或作為字首之名詞“伸雜環烷基”代表不具有芳族特性之伸雜環基。

單獨使用或作為字首之名詞“6-員”代表具有含6個環原子之環之基。

單獨使用或作為字首之名詞“5-員”代表具有含5個環原子之環之基。

5-員環雜芳基為具有含5個環原子其中1、2或3個環原子獨立選自N、O及S之環之雜芳基。

例舉之5-員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、呋唑基、吡唑基、異噻唑基、異呋唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、及1,3,4-呋二唑基。

6-員環雜芳基為具有含6個環原子其中1、2或3個環原子獨立選自N、O及S之環之雜芳基。

例舉之6-員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三吡基及嗒吡基。

作為字首之名詞“經取代”代表一結構、分子或基，其中一或多個氫經一或多個C₁₋₆烴基或一或多個含一或多個選自N、O、S、F、Cl、Br、I及P之雜原子之化學基置換。例舉之含一或多個雜原子之化學基包含-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、氧代基(=O)、亞胺基(=NR)、硫基(=S)及烷肟基(=N-OR)，其中“R”為C₁₋₆烴基。例如，經取代之苯基可代表硝基苯基、甲氧基苯基、氯苯基、胺基苯基等，其中硝基、甲氧基、氯及胺基可置換苯基環上之任何適宜氫。

化學基之一或多個名稱之前之第一結構、分子或基之字首之名詞“經取代”代表第二結構、分子或基，其為以一或多個所稱之化學基置換該第一結構、分子或基之一或多個氫原子後所得之基。例如，“經硝基取代之苯基”代表硝基苯基。

雜環包含例如單環雜環，如：氮雜環丙烷、氧雜環丙烷、硫雜環丙烷、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、吡咯啉、吡咯啞、咪唑啉、吡唑啉、吡唑啞、二雜氧環戊烷、環丁碼、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻

吩烷、哌啶、1,2,3,6-四氫-吡啶、哌咭、嗎啉、硫嗎啉、吡喃、噻喃、2,3-二氫吡喃、四氫吡喃、1,4-二氫吡啶、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、二噁烷、高哌啶、2,3,4,7-四氫-1H-吡啶庚因、高哌咭、1,3-二氧環庚烷、4,7-二氫-1,3-二噁庚因及環氧己烷。

此外，雜環包含芳族雜環，例如吡啶、吡嗪、噻啶、噻吩、呋喃、呋咕、吡咯、咪唑、噻唑、喹唑、吡唑、異噻唑、異喹唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-喹二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-喹二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑及1,3,4-喹二唑。

此外，雜環包含多環雜環，例如吡啶、吡啶啉、異吡啶啉、喹啉、四氫喹啉、異喹啉、四氫異喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氫香豆素、苯并呋喃、2,3-二氫苯并呋喃、異苯并呋喃、色烯、色滿、異色滿、咕啉、吩噻嗪、噻吩、吡啶、異吡啶、吡嗪、嘌呤、嘧啶、喹啶、喹啶啉、喹啶啉、嘧啶、嘧啶、菲啶、咕啶、菲啶啉、吩啶、吩噻啶、吩噻啶、1,2-苯并異噻啶、苯并噻吩、苯并噻啶、苯并噻啶、苯并咪啶、苯并三啶、噻啶、卡啶、吡啶、吡咯啶(pyrolizidine)及喹啶啶。

除了上述多環雜環以外，雜環包含其中兩個或多個環間之環稠合包含一個以上之兩環共用鍵及兩個以上之兩個環共用之原子之多環雜環。此橋接雜環實例包含奎寧環、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷及7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷。

雜環包含例如單環雜環，如：氮雜環丙基、氧雜環丙基

、硫雜環丙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、二雜氧環戊基、環丁嗎基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩烷基、哌啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基、吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氫吡喃基、四氫吡喃基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氫-1H-吡啶基、高哌嗪基、1,3-二氧環庚基、4,7-二氫-1,3-二噁庚基及環氧己基。

此外，雜環基包含芳族雜環或雜芳基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

此外，雜環基包含多環雜環基(包含芳族或非芳族)，例如吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氫香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、色烯基、色滿基、異色滿基、咕啞基、吩噻嗪基、噻噁基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、嘌呤基、酞嗪基、茶啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、菲啶基、咕啞基、菲繞啉基、吩嗪基、吩噻基、吩噻基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑

基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噻吩基、卡唑基、吡啶基、吡咯吡啶基(pyrolizidinyl)及喹吡啶基。

除了上述多環雜環基以外，雜環基包含其中兩個或多個環間之環稠合包含一個以上之兩環共用鍵及兩個以上之兩個環共用之原子之多環雜環基。此橋接雜環實例包含奎寧環基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基及7-氧雜雙環[2.2.1]庚基。

單獨使用或作為字首之名詞“烷氧基”代表通式-O-R之基，其中R係選自烴基。烷氧基實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基及丙炔氧基。

單獨使用或作為字首之名詞“胺”或“胺基”代表通式-NRR'-之基，其中R及R'獨立選自氫或烴基。

鹵素包含氟、氯、溴及碘。

單獨使用或作為字首之名詞“鹵化”代表該基上之一或多個氫經一或多個鹵素置換。

“RT”或“rt”意指室溫。

需了解當本發明化合物含一或多個對掌性中心，則本發明化合物可存在且可單離為對映異構物或非對映異構物態，或為消旋混合物。本發明包含式I化合物之任何可能之對映異構物、非對映異構物、消旋物或其混合物。本發明化合物之光學活性態可藉例如以對掌性層析分離消旋物、自光學活性起始物合成或藉後述之程序為主之不對稱合成予以製得。

亦需了解本發明某些化合物可存在有幾何異構物，例如

烯之E及Z異構物。本發明包含式I化合物之幾何異構物。又需了解本發明包含式I化合物之互變體。

亦需了解本發明某些化合物可存在為溶劑化物例如水合物，以及非溶劑化態。需進一步了解本發明包含式I化合物之所有此溶劑化態。

本發明範圍內又包含式I化合物之鹽。通常，本發明化合物之醫藥可接受性鹽可使用本技藝已知之標準程序獲得，例如使足夠鹼性之化合物例如烷基胺與適宜酸如HCl或乙酸反應，獲得生理可接受性陰離子。亦可能藉由使具有適宜酸性質子如羧酸或酚之本發明化合物與一當量之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或烷氧化物(如以氧化物或甲氧化物)或適宜鹼性有機胺(如膽鹼或甲基葡胺)在水性介質中反應，接著進行習知純化技術而製造對應之鹼金屬(如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(如鈣)鹽。

一具體例中，上述式I化合物可轉化成醫藥可接受性鹽或其溶劑化物，尤其是酸加成鹽如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

本發明之新穎化合物可用於治療，尤其是治療各種疼痛病況如慢性疼痛、神經病理疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、風濕性關節炎引起之疼痛、偏頭痛、內臟疼痛等。但此列示不用以表示排他。

本發明化合物可作為免疫調節劑，尤其是用於自動免疫疾病如關節炎、皮膚移植、器官移植及類似手術需求、用

於膠原疾病、各種過敏、用作為抗腫瘤劑及抗病毒劑。

本發明化合物可用於其中類鴉片受體之退化或功能不全有關聯之疾病狀態。此可能包含使用本發明化合物之同位素標記之變體於診斷技術及顯影應用中，如陽電子發射局部X射線檢法(PET)。

本發明化合物可用於治療腹瀉、抑鬱、焦慮及壓力相關疾病如外傷後壓力障礙、驚恐障礙、先天性焦慮障礙、社會恐懼症、及強迫行為強迫觀念障礙、尿失禁、早洩、各種精神疾病、咳嗽、肺氣腫、各種胃腸障礙如便秘、官能性胃腸障礙如刺激性腸徵候群及官能性消化不良、帕金森氏疾病及其他運動障礙、外傷腦損傷、中風、心肌梗塞後之心臟保護作用、脊椎損傷及藥物上癮，包含治療酒精、尼古丁、類鴉片及其他藥物濫用及用於交感神經系統之疾病例如高血壓。

本發明化合物可作為一般麻醉及追蹤麻醉護理期間之鎮痛劑用途。具不同性質之藥劑組合經常用於達成維持該感覺喪失狀態(如健忘、痛覺喪失、肌肉鬆弛及鎮靜)所需之效果之平衡。包含於此組合中，為吸入之麻醉劑、安眠、解焦慮、神經肌肉阻斷劑及類鴉片。

上述式I之任何化合物用於製造供治療上述任何病況之用途亦包含在本發明範圍內。

本發明另一目的為一種治療患有上述任何病況之個體之方法，因而對需要此治療之病患投予有效量之上述式I化合物。

因此，本發明提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物作用如前述治療用途。

又一目的中，本發明提供式I化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物用於製造供前述治療之醫藥之用途。

本說明書中，“治療”一詞亦包含“預防”，除非另有相反說明。該名詞“治療”及“治療性”據此應可互用。本發明說明書內之“治療”一詞又包含投予有效量之本發明化合物，以緩和之前存在之疾病狀態、急性或慢性或復發性病況。此定義亦包含預防復發病況之預防性治療及對慢性障礙之持續治療。

本發明化合物可用於治療，尤其治療各種疼痛病況，包含(但不限於)慢性疼痛、神經病理疼痛、急性疼痛、背疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛等。

用於治療溫血動物如人類時，本發明化合物可以習知醫藥組合物形式藉任何路徑投藥，包含口服、肌肉內、皮下、局部、鼻內、腹膜內、胸內、靜脈內、硬膜外、鞘內、小腦內投藥及注射至關節內投藥。

本發明一具體例中，投藥路徑可為口服、靜脈內或肌肉內投藥。

當決定個別療程及對特定病患之最適劑量時，劑量將視投藥路徑、疾病嚴重性、病患年齡及體重及其他醫師所考慮之因素而定。

自本發明化合物製備醫藥組合物而言，惰性之醫藥可接受性載劑可為固體及液體。固態製劑包含粉劑、錠劑、可

分散膠囊、膠囊、扁藥劑及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可作為稀釋劑、矯味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；其亦可為包囊材料。

粉劑中，載劑可為微細分散之固體，其與微細分散之本發明化合物或活性成分呈混合物。錠劑中，該活性成分與具有必要黏合性質之載劑以適當比例混合並壓縮成所需形狀及大小。

就製備栓劑組合物而言，先熔解低熔點蠟如脂肪酸甘油酯與可可奶油之混合物，且藉例如攪拌使活性成分分散於其中。接著該熔融之均質混合物倒入適宜大小之模具中並使其冷卻並固化。

適宜載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖類、果膠、葡萄糖、澱粉、西黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可奶油等。

所稱之組合物亦欲包含活性成分與作為載劑之包囊材料之調配物，提供其中活性成分受與其配合之載劑包圍之膠囊(含或不含其他載劑)。類似地，亦包含扁藥劑。

錠劑、粉劑、扁藥劑及膠囊可以適於口服投藥之固體劑型使用。

液體組合物包含溶液、懸浮液及乳液。例如，活性成分之殺菌水或水丙二醇溶液可為適於非經腸道投藥之液體製劑。液體組合物亦可調配於水性聚乙二醇溶液中。

口服投藥之水溶液之製備可藉溶解活性成分於水中且若

需要添加適當著色劑、矯味劑、溶解劑及增稠劑。口服用途之水性懸浮液可藉使微細分散之活性成分與各種材料如天然合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及醫藥調配領域悉知之其他分散劑一起分散於水中而製得。

視投藥模式而定，該醫藥組合物較好將包含0.05%至99%w(重量百分比)之本發明化合物，較好為0.10至50%w，所有重量百分比係基於總組合物計。

進行本發明之治療有效量可藉由使用已知標準包含個體病患年齡、體重及反應及欲治療或欲預防之疾病等由熟知本領域者加以決定。

上述式I之任何化合物用於製造醫藥之用途亦在本發明範圍內。

上述式I之任何化合物用於製造供治療疼痛之醫藥之用途亦在本發明範圍內。

此外，本發明提供上述式I之任何化合物用於製造供治療各種疼痛病況之醫藥之用途，該疼痛包含(但不限於)慢性疼痛、神經病理疼痛、急性疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

本發明又一目的係提供一種治療患有上述任何病況之個體之方法，因而對需此治療之病患投予有效量之上述式I化合物。

據此，提供一種包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽配合醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。

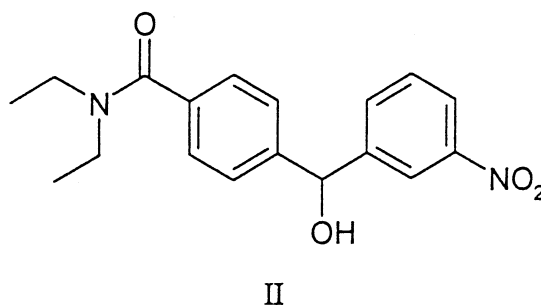
尤其，提供一種包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽配合

醫藥可接受性載劑之用於治療(尤其是治療疼痛)之醫藥組合物。

再者，提供一種包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽配合醫藥可接受性載劑之用於上述任何病況之醫藥組合物。

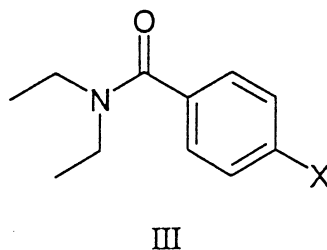
又一目的中，本發明提供製備式I化合物之方法。

一具體例中，本發明提供一種製備式II化合物之方法：

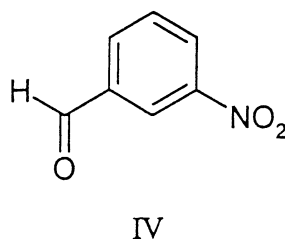


包括：

a)使式III化合物：



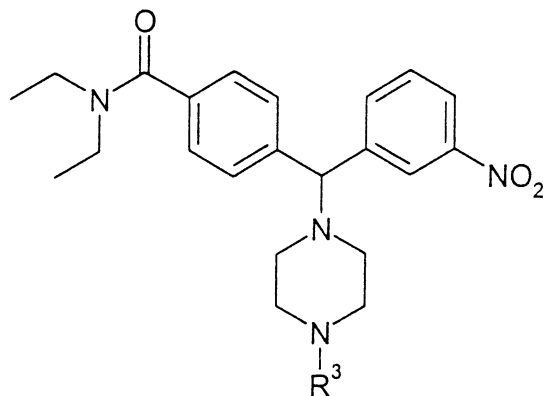
與式IV化合物在具有pKa大於15之鹼存在下反應：



其中

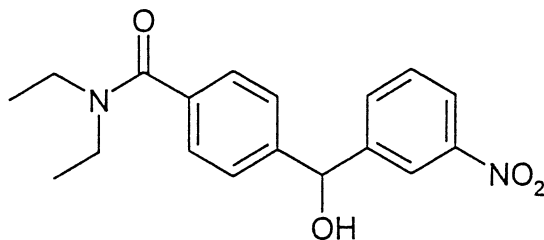
X為鹵素。

另一具體例中，本發明提供一種製備式IV化合物之方法：



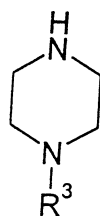
VI,

包括：使式II化合物：



II

與式VII化合物在SOX₂存在下反應：



VII

形成式VI化合物，

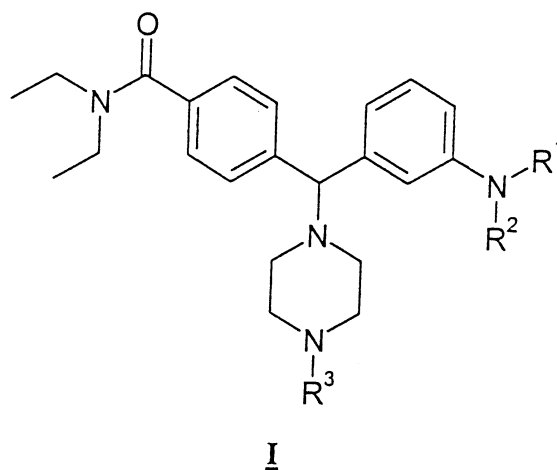
其中

R³係選自 -H、C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基視情況經一或多個選自C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基及鹵素

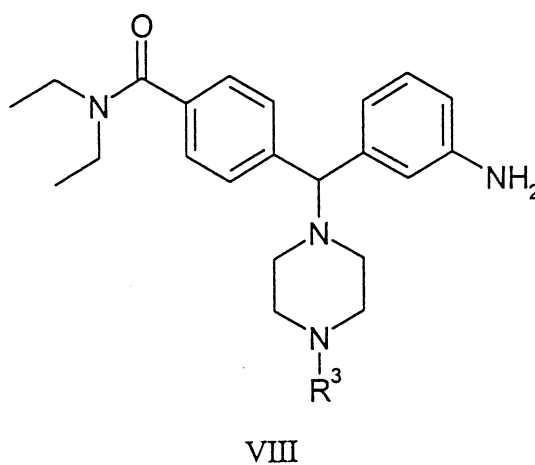
之基取代；及

X為鹵素。

另一具體例中，本發明提供一種製備式I化合物之方法：



包括：使式VIII化合物，



與 R^9 -CHO在還原劑存在下反應，形成式I化合物，其中

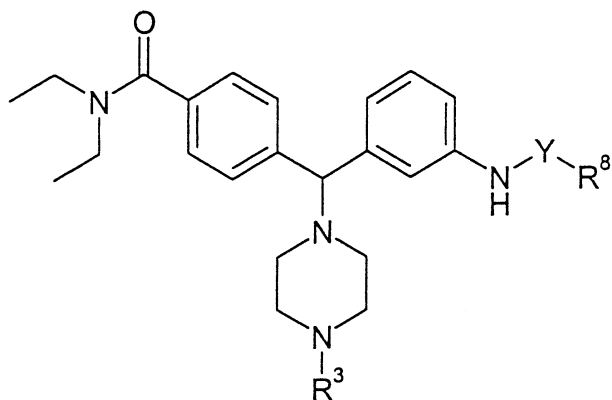
R^1 為 R^9 -CH₂-，其中 R^9 係選自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、三唑基、吡咯基、噻唑基、N-氧離子-吡啶基、苄基、吡啶基甲基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、咪唑基甲基、三唑基甲基、吡咯基甲基、噻唑基甲基及N-氧離子-吡啶基甲基，其視情況經一或多個選自C₁₋₄烷基、鹵素

、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；

R^2 為 $-\text{H}$ ；及

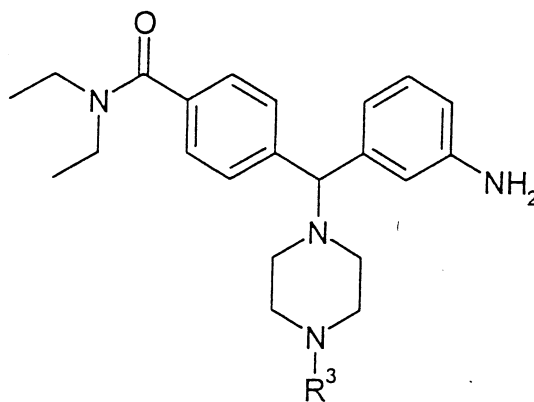
R^3 係選自 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素之基取代。

另一具體例中，本發明提供一種製備式IX化合物之方法：



IX

包括：使式VIII化合物，



VIII

與 $\text{R}^8-\text{Y}-\text{X}$ 或 $\text{R}^8-\text{Y}-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^8$ 反應，形成式IX化合物，其中

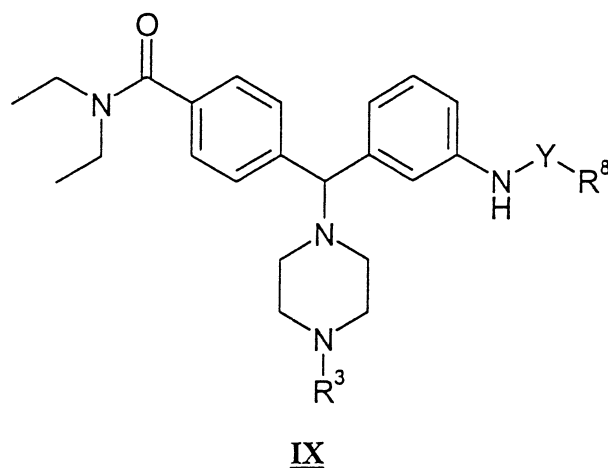
X為鹵素；

Y係選自 $-C(=O)-$ 及 $-S(=O)_2-$ ；

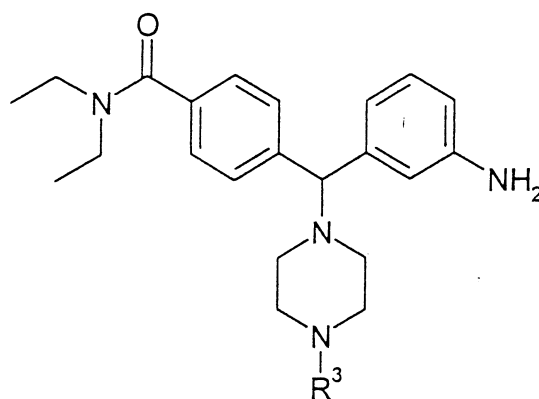
R^8 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；及

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基- $O-C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基- $O-C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素之基取代。

另一具體例中，本發明提供一種製備式IX化合物之方法：



包括：使式VIII化合物：



VIII

與 R^8 -Z 反應形成式 VIII 化合物：

其中

Z 係選自 -NCO 及 -NCS；

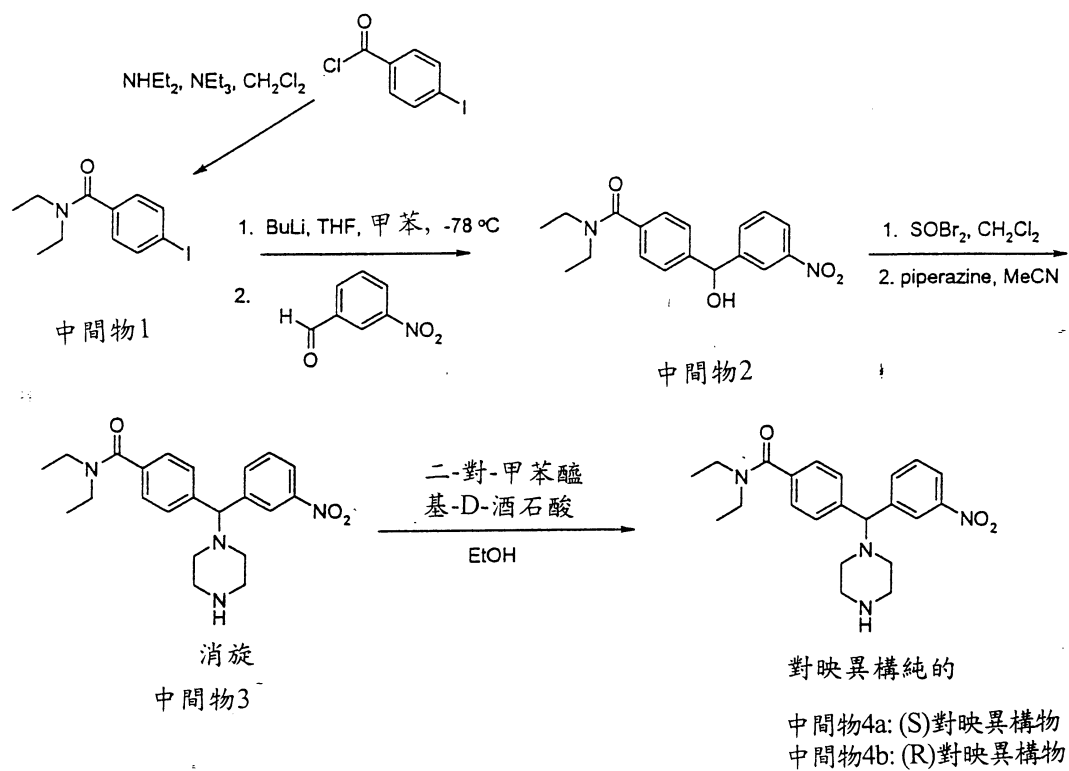
Y 係選自 -C(=O)NH- 及 -C(=S)NH-；

R^8 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基；其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經 C_{1-4} 烷基、鹵素、-CF₃、-OH、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素取代；及

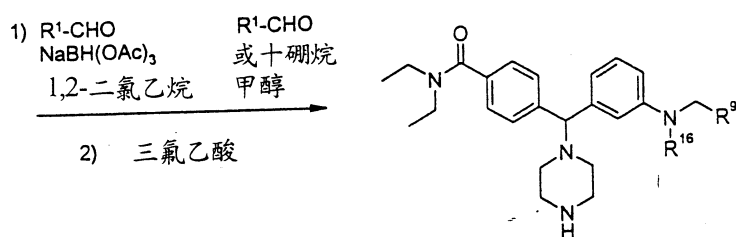
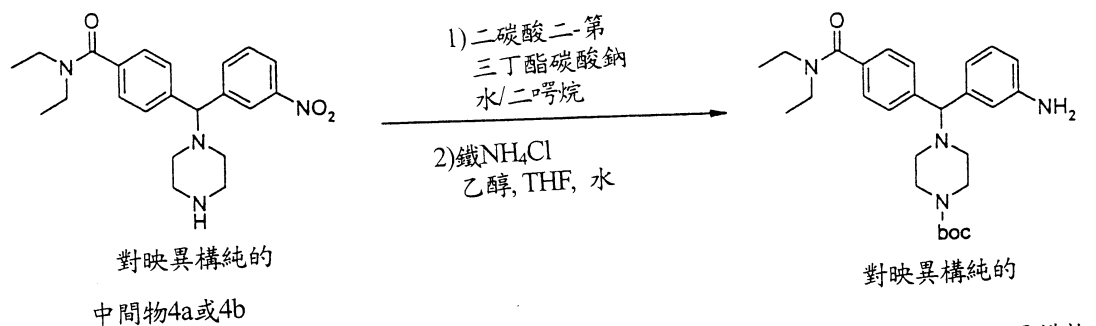
R^3 係選自 C_{1-6} 烷基-O-C(=O)-、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基-O-C(=O)-、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、-NO₂、-CF₃、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素之基取代。

尤其，本發明化合物可依據反應圖 1-10 所列舉之合成路徑製備。

反應圖 1



反應圖 2

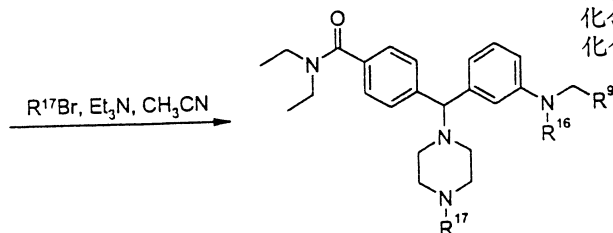


(S)對映異構物:

- 化合物1: $R^9=2\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物3: $R^9=\text{苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物5: $R^9=2\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物6: $R^9=2\text{-呋喃基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物10: $R^9=3\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物16: $R^9=\text{環己基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物48: $R^9=\text{乙基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物52: $R^9=4\text{-}(3\text{-吡啶基})\text{苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物53: $R^9=4\text{-}(1\text{H-咪唑-1-基})\text{苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物54: $R^9=2\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;

(R)對映異構物:

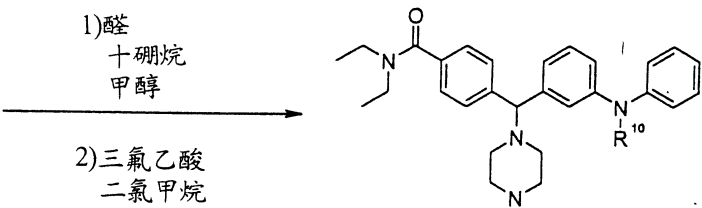
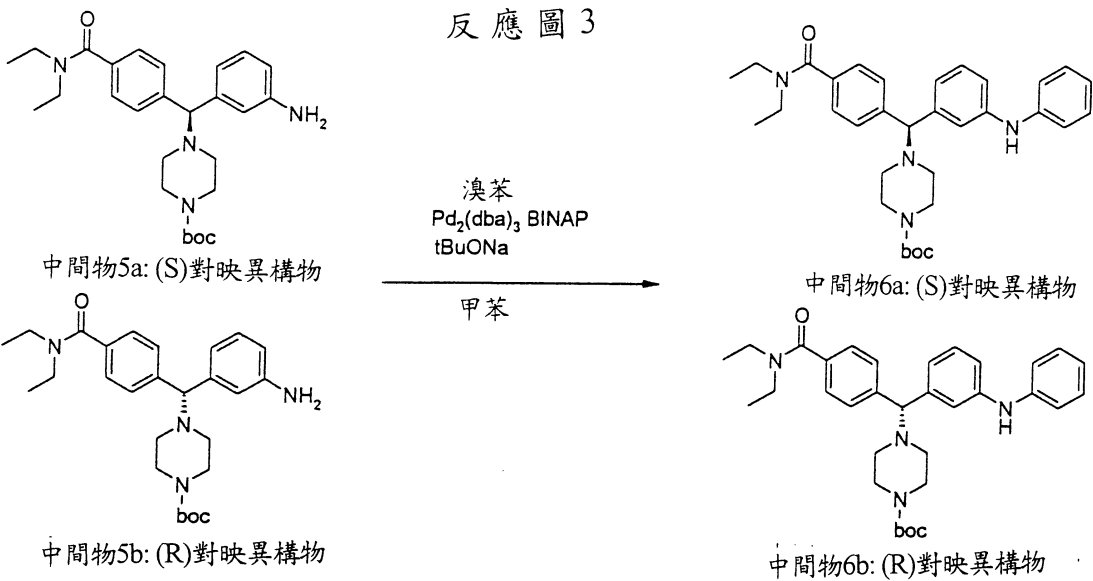
- 化合物2: $R^9=3\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物4: $R^9=2\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物7: $R^9=\text{苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物8: $R^9=2\text{-呋喃基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物9: $R^9=3\text{-噻吩基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物11: $R^9=3\text{-呋喃基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物12: $R^9=\text{苄基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物13: $R^9=\text{環己基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物14: $R^9=4\text{-三氟甲基苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物15: $R^9=\text{環戊基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物17: $R^9=\text{環己-1-烯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物50: $R^9=\text{乙基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物51: $R^9=\text{乙基}$, $R^{16}=\text{丙基}$;
 化合物55: $R^9=1,1\text{-二苯基甲基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物56: $R^9=4\text{-}(1,1\text{-二甲基乙基})\text{苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;
 化合物57: $R^9=4\text{-苯氧基苯基}$, $R^{16}=\text{H}$;



(R)對映異構物:

- 化合物58: $R^9=\text{乙基}$, $R^{16}=\text{H}$, $R^{17}=\text{烯丙基}$;

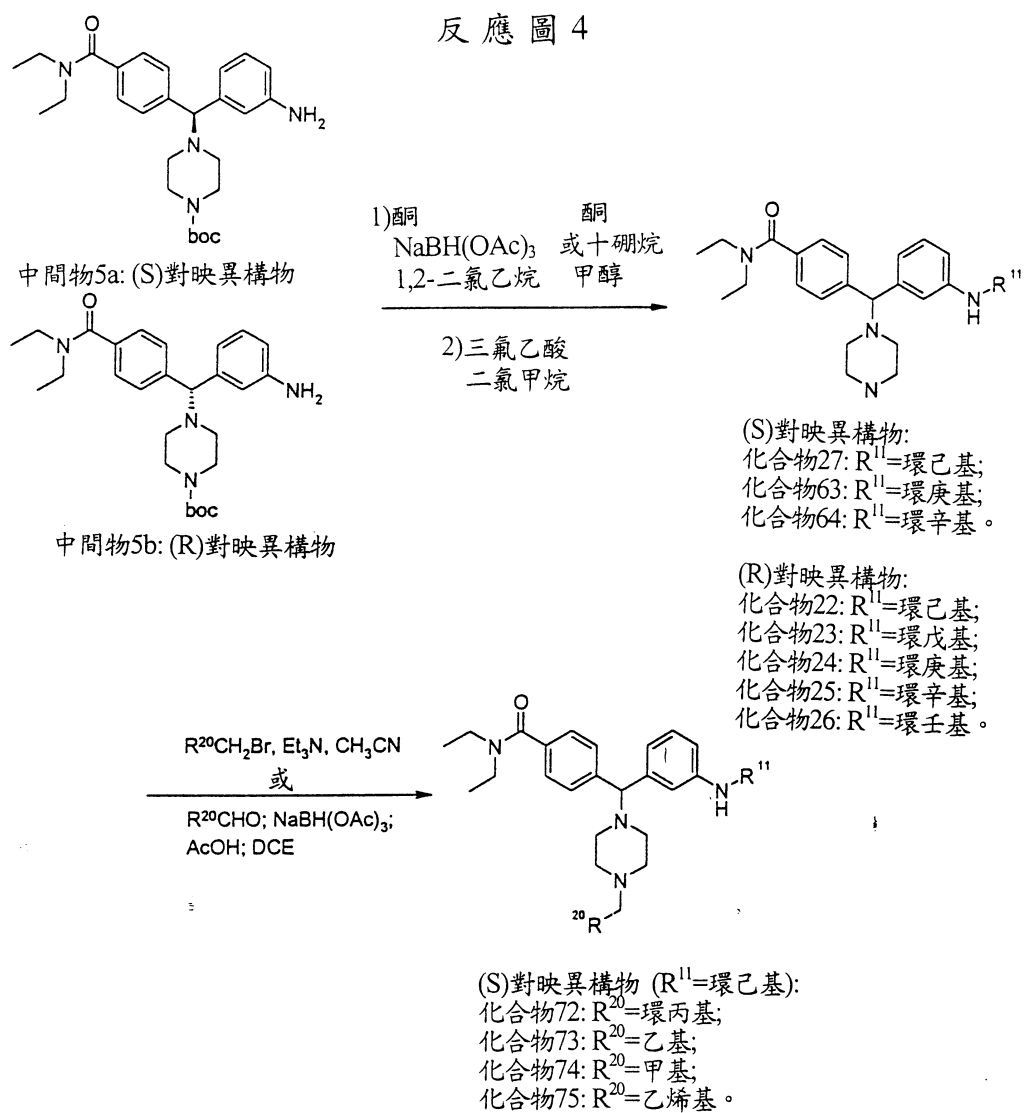
反應圖 3



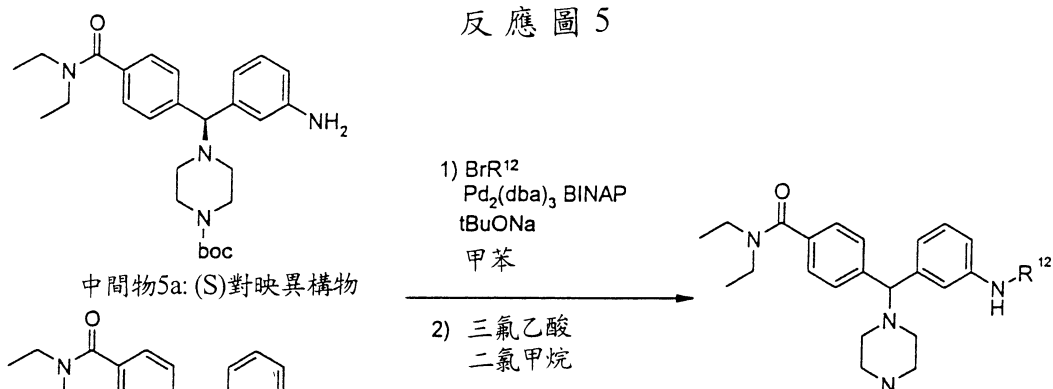
(S)對映異構物:
化合物18: R¹⁰=甲基;
化合物19: R¹⁰=乙基。

(R)對映異構物:
化合物20: R¹⁰=甲基;
化合物21: R¹⁰=乙基。

反應圖 4



反應圖 5



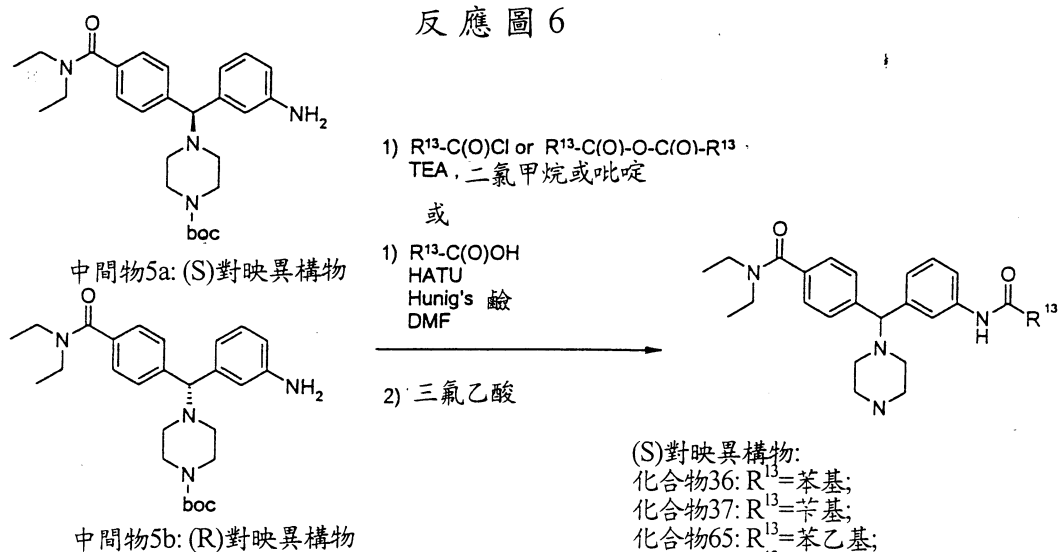
(S)對映異構物:

化合物29: R^{12} =4-甲基苯基;化合物31: R^{12} =3-氯苯基;化合物33: R^{12} =2-氟苯基。

(R)對映異構物:

化合物28: R^{12} =4-甲基苯基;化合物30: R^{12} =3-氯苯基;化合物32: R^{12} =2-氟苯基。

反應圖 6



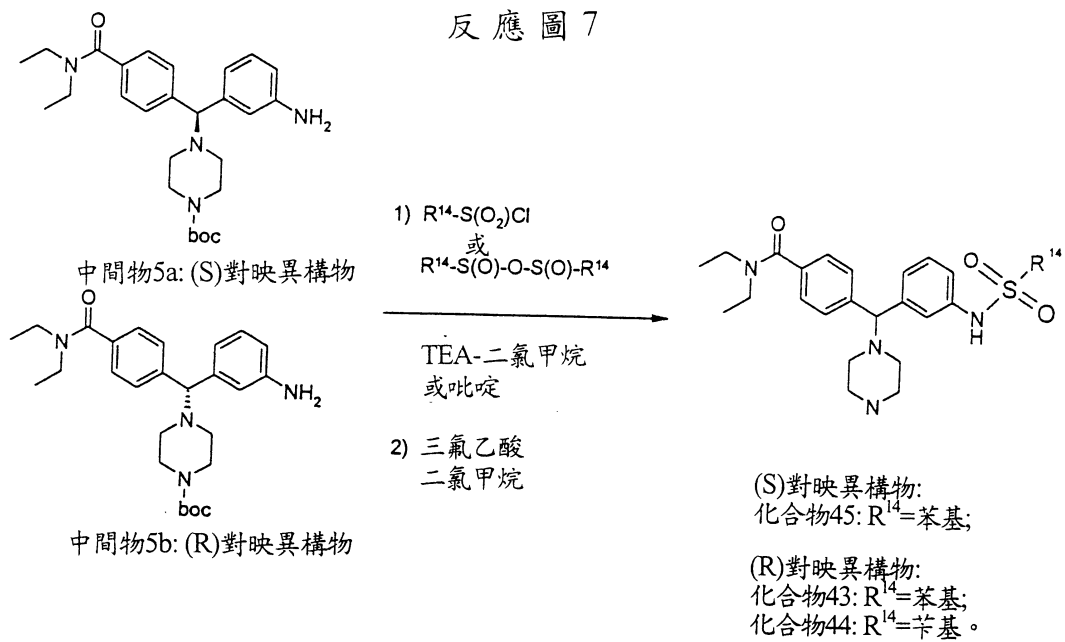
(S)對映異構物:

化合物36: R^{13} =苯基;化合物37: R^{13} =苄基;化合物65: R^{13} =苯乙基;化合物76: R^{13} =環己基;化合物77: R^{13} =甲基環己基。

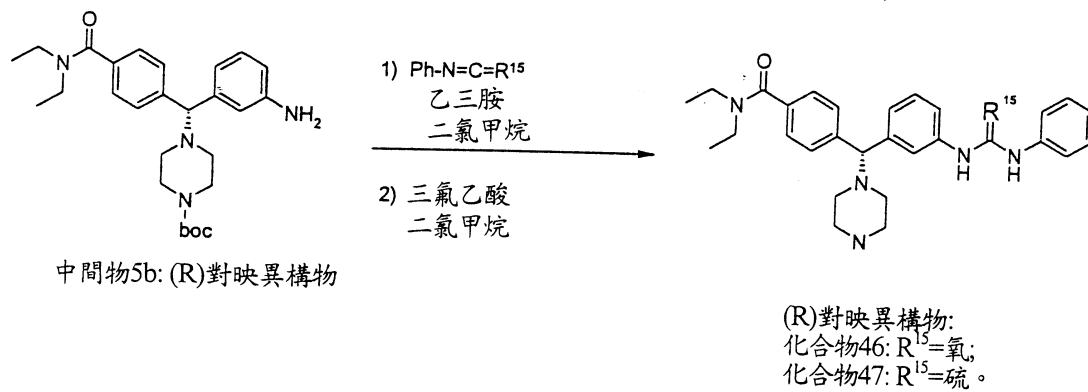
(R)對映異構物:

化合物34: R^{13} =苯基;化合物35: R^{13} =苄基;化合物38: R^{13} = α, α -甲基苄基;化合物39: R^{13} =3-氟苄基;化合物40: R^{13} =甲基環己基;化合物41: R^{13} =苯乙基;化合物42: R^{13} =環己基。

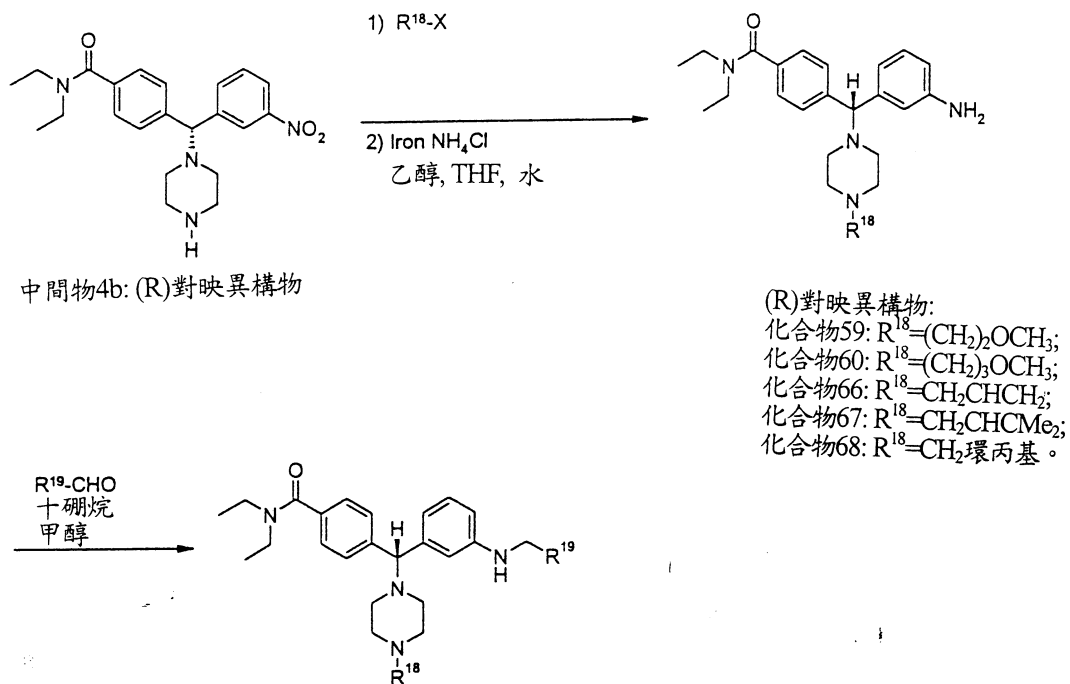
反應圖 7



反應圖 8



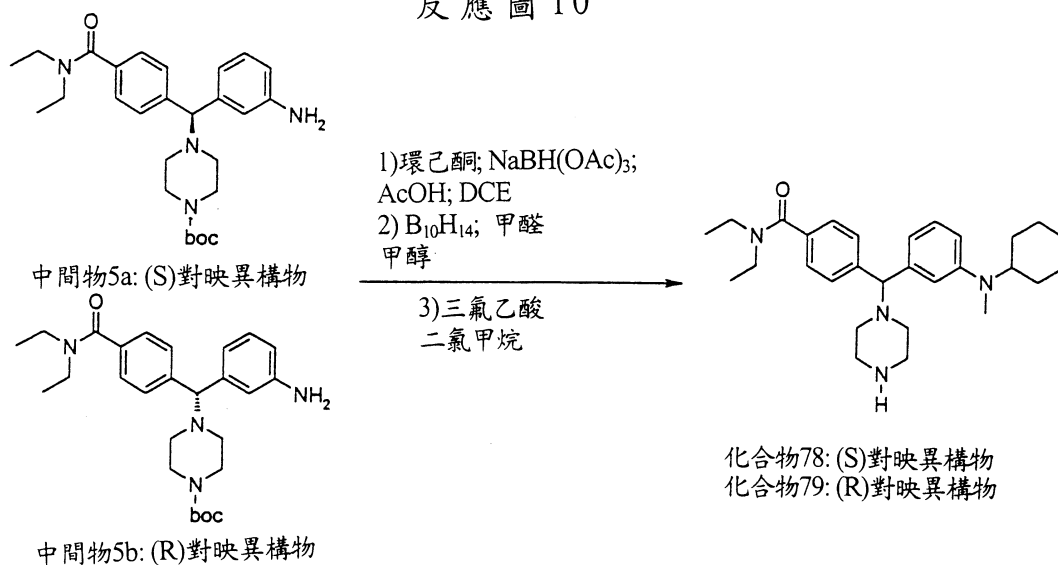
反應圖 9



(R)對映異構物:

化合物61: $R^{18} = (CH_2)_2OCH_3$, $R^{19} =$ 乙基;
 化合物62: $R^{18} = (CH_2)_3OCH_3$, $R^{19} =$ 乙基;
 化合物69: $R^{18} = CH_2CHCH_2$, $R^{19} = 2$ -噻吩;
 化合物70: $R^{18} = CH_2CHCMe_2$, $R^{19} = 2$ -噻吩;
 化合物71: $R^{18} = CH_2$ 環丙基, $R^{19} = 2$ -噻吩。

反應圖 10



生物評估

本發明化合物經發現對溫血動物如人類之 δ 受體具有活性。尤其本發明化合物經發現為有效之 δ 受體配位體。尤其體外分析證明該等意外活性，尤其在老鼠腦功能分析及/或人類 δ 受體功能分析(低)所證明之激動劑效力及效率。此特性可能與體內分析有關且可能與結合親合性不為線性關聯。該等體外分析中，測試化合物對 δ 受體之活性並獲得決定特定化合物對 δ 受體選擇性活性之 IC_{50} 。現有環境中， IC_{50} 一般代表觀察到標準放射活性 δ 受體配位體有50%置換作用時之化合物濃度。

化合物對 κ 及 μ 受體之活性亦於類似分析中測量。

體外模型

細胞培養物

表現經選殖之人類 κ 、 δ 及 μ 受體且具新黴素抗藥性之人類293S細胞在37°C及5% CO₂中，於含無鈣之DMEM 10% FBS、5% BCS、0.1% Pluronic F-68及600微克/毫升基因素(geneticin)之懸浮液之搖晃瓶中生長。

老鼠腦經稱重並於冰冷卻之PBS (含2.5 mM EDTA, pH 7.4)中清洗。腦以多轉子(polytron)在冰冷卻溶胞緩衝液(50 mM Tris, pH 7.0、2.5mM EDTA, 恰在使用前將苯基甲基磺醯氟自0.5 M DMSO:乙醇之溶液添加至0.5 mM)中均質化30秒(老鼠)。

細胞膜製備

細胞經粒片化並再懸浮於溶胞緩衝液(50 mM Tris, pH 7.0

、2.5 mM EDTA，恰在使用前將PMSF自0.1 M乙醇之溶液添加至0.1 mM)中，在冰上培育15分鐘，接著以多轉子均質化30秒。懸浮液在1000g (最大)在4°C旋轉10分鐘。上澄液存放在冰上且使用前粒片再懸浮及旋轉。得自兩次旋轉之上澄液予以合併並在46,000 g (最大)旋轉30分鐘。粒片再懸浮於冷卻之Tris緩衝液(50 mM Tris/Cl, pH 7.0)中並再度旋轉。最終粒片再懸浮於細胞膜緩衝液(50 mM Tris, 0.32 M蔗糖, pH 7.0)中。整份數(1毫升)於聚丙烯管中在乾冰/乙醇中冷凍且使用前儲存在-70°C。藉改質之勞利(Lowry)分析法以十二烷基硫酸鈉測定蛋白質濃度。

結合分析

細胞膜在37°C解凍，在冰上冷卻，通過25-規格之針3次，並稀釋於結合緩衝液(50 mM Tris、3 mM MgCl₂、1毫克/毫升BSA (Sigma A-7888)，pH 7.4，其經0.22 m濾紙過濾後儲存在4°C，並於其中新添加5微克/毫升抑肽酶、10 μM貝斯達汀(bestatin)、10 μM diprotin A，無DTT)中。100毫升份數添加至含100微升適當放射配位體及100微升各種濃度之試驗化合物之冰冷卻12 x 75 mm聚丙烯管中。分別在不含及含10 μM納諾鬆(naloxone)之下測定全部結合(TB)及非特異結合(NS)。該管予以打成渦流並在25°C培育60-75分鐘，隨後內容物快速真空過濾並以約12毫升/管之冰冷洗滌緩衝液(50 mM Tris, pH 7.0、3 mM MgCl₂)洗滌通過GF/B濾紙(Whatman)(於0.1%聚仲乙亞胺中預浸至少2小時)。濾紙於含6-7毫升閃爍液中浸泡至少12小時後，以β計數器測量留在

濾紙上之放射活性(dpm)。若該分析設定在96-處深洞盤時，該過濾作用為係在96-處PEI浸泡之單一濾紙上進行，其以3 x 1毫升洗滌緩衝液洗滌，並在55°C烘箱中乾燥2小時。添加50微升MS-20閃爍液/洞之後，濾紙盤於TopCount (Packard)中計數。

功能性分析

化合物之激動活性係藉測定該化合物受體複合物活化GTP結合至偶合有受體之G-蛋白質之程度而測量。該GTP結合分析中，GTP[γ]³⁵S與試驗化合物及得自表現該經選殖之人類類鴉片受體之HEK-293S細胞之細胞膜獲得自均質化之老鼠及小鼠腦之細胞膜組合。激動劑可刺激該等細胞膜中之GTP[γ]³⁵S結合。自劑量-反應曲線測定試驗化合物之EC₅₀及E_{max}值。藉 δ 拮抗劑納催吲哚(naltrindole)之劑量反應曲線向右偏移以證實該激動活性經由該 δ 受體調節。對人類 δ 受體功能性分析而言，與測定EC₅₀(高)者相較，當分析中所用之人類 δ 受體以較低量表現時，測量EC₅₀(低)。相關於標準 δ 激動劑SNC80測定E_{max}值，亦即化合物高於100%者為比SNC80具有更佳效率之化合物。

老鼠腦GTP程序

老鼠腦膜在37°C解凍，通過25-規格之頓頭針3次並稀釋於GTP γ S結合液(50 mM Hepes、20 mM NaOH、100 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂，pH 7.4，新鮮添加：1 mM DTT、0.1% BSA)。最終添加120 μ M GDP稀釋膜。以適當量之膜蛋白質(20微克/洞)及100000-130000 dpm之GTP γ ³⁵S/洞

(0.11-0.14 nM)於300微升中進行之10-點劑量-反應曲線評估化合物之 EC_{50} 及 E_{max} 。在不含及含3 μ M SNC-80之下決定基準及最大刺激結合。

數據分析

特異結合(SB)計算為TB-NS，且在各種試驗化合物存在下知SB表示為對照組SB之百分比。自對數作圖或曲線套入程式如Ligand、GraphPad Prism、SigmaPlot或ReceptorFit計算 IC_{50} 值及置換特異結合之放射配位體中對配位體之Hill係數(n_H)。自Cheng-Prussoff程式計算 K_i 值。再至少三次至換曲線中試驗之配位體之 IC_{50} 、 K_i 及 n_H 報導為平均值 $\pm$ S.E.M.值。

依據上述試驗方案，發現本發明化合物及其製備時之有些中間物對人類 δ 受體具活性。通常，大部分本發明化合物對人類 δ 受體之 IC_{50} 在0.15 nM-30.4 nM之範圍，平均2.30 nM。該等化合物對人類 δ 受體之 EC_{50} 及 $\%E_{max}$ 分別在2.4 nM-2325 nM及60-114之範圍。本發明化合物對人類 κ 及 μ 受體之 IC_{50} 一般分別在329 nM-8547 nM及16 nM- 9560 nM之範圍。

受體飽和實驗

以適當放射配位體在0.2至5倍於所估算之 K_D 之濃度(若所需放射配位體量可行，則可高達10倍)下對細胞膜進行結合分析測定放射配位體 K_D 值。該特異放射配位體結合表示為pmole/毫克膜蛋白質。個別實驗之 K_D 及 B_{max} 值係得自特異結合(B)對nM游離(F)放射配位體之非線性套入，其係依據單一位置模型自個體所得。

使用 Von Frey 試驗測定機械-異痛感

使用 Chaplan 等人 (1994) 所述方法在 08:00 至 16:00 之間進行試驗。老鼠置入塑膠玻璃籠中，上下均有鐵絲網使其爪可伸出，並使其習慣 10-15 分鐘。試驗之區域為中趾左後爪，避免較不敏感之足墊。該爪接觸一系列之 8 個 Von 毛髮以縱向逐漸增加堅硬度 (0.41、0.69、1.20、2.04、3.63、5.50、8.51 及 15.14 克；Stoelting, Ill, USA)。該 von Frey 毛髮自鐵絲網底下以垂直於該趾表面以足夠力量施加，使該爪略為彎曲，並維持約 6-8 秒。若爪瞬間抽回為正反應。移除毛髮時立即退縮亦被視為正反應。步行視為不明確反應，且此時重複引起該刺激。

試驗方案

FCA-處理組之動物在手術後第 1 天進行試驗。使用 Dixon (1980) 之上-下方法測定 50% 抽回閾值。試驗以 2.04 克之毛髮起始，在該系列之中間階段。通常以連續方式提出刺激，無論是上升或下降。對最初選擇之毛髮無爪抽回反應時，施加更強之刺激；爪抽回情況下，接下來選擇較弱之刺激。藉此方法之最佳閾值計算在最接近 50% 閾值中需要 6 次反應且當發生第一次反應改變時開始計算該等 6 次反應，如閾值首先交錯。當閾值落於該刺激之外時，分別指稱為 15.14 (正常敏感性) 或 0.41 (最大異痛感) 之值。正及負反應之所得圖形使用約定製表，X=未抽回；O=抽回，及使用下式內插該 50% 抽回閾值：

$$50\% \text{ 克閾值} = 10^{(X_f + k \delta)} / 10,000$$

其中 X_f = 所用最小 von Frey 毛髮之值 (對數單位) ; k = 對正 / 負反應圖形之表列值 (得自 Chaplan 等人 (1994)) ; 及 δ = 刺激間之平均差異 (對數單位) 。此處 $\delta = 0.224$ 。

Von Frey 閾值依據 Chaplan 等人, 1994, 轉化成最大可能效率 (% MPE) 。下列程式用以運算 % MPE :

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{藥物處理閾值(克)} - \text{異痛感閾值(克)}}{\text{對照組閾值} - \text{異痛感閾值(克)}} \times 100$$

試驗物質之投藥

進行 von Frey 試驗前, 老鼠注射試驗物質 (皮下、腹膜內、靜脈內或經口注射), 投與試驗化合物與 von Frey 試驗之間之時間依據試驗化合物之性質而異。

扭曲試驗

當於小鼠中經腹膜內投藥時乙酸將使腹部收縮。接著其身體呈特有圖形延伸。當投予止痛藥物時, 較少觀察到此種移動且所選擇之藥物作為潛在之良好推薦藥物。

僅存在下列要件時才視為完全及典型之扭曲反射: 動物未移動; 下背略下沉; 可觀察到兩爪之趾狀態。此分析中, 本發明化合物證明經口投予 1-100 微莫耳/公斤後明顯抑制扭曲反應。

(i) 溶液製備

乙酸 (AcOH): 120 微升乙酸添加至 19.88 毫升蒸餾水中, 以獲得終濃度為 0.6% AcOH 之 20 毫升終體積。溶液接著混合 (渦流) 並供注射。

化合物 (藥物): 製備各化合物並依據標準程序溶於最適合之

載體中。

(ii) 溶液投藥

試驗前20、30或40分鐘(依據化合物類別及其特性)，化合物(藥物)以10毫升/公斤(考慮平均小鼠體重)經口、經腹膜內(i.p.)、經皮下(s.c.)或經靜脈內(i.v.)投藥。當化合物集中遞送時：經腦室內(i.c.v.)或經鞘內(i.t.)投予5微升體積。

試驗前立即使該AcOH於兩部位以10毫升/公斤(考慮平均小鼠體重)經腹膜內(i.p.)投藥。

(iii) 試驗

動物(小鼠)觀察20分鐘並注意發生扭曲次數並在實驗結束時收集資料。小鼠保持在個別“鞋盒”籠中其內墊草。相同時間一般共觀察4隻小鼠：一隻對照組及三隻投藥組。

對焦慮及似焦慮適應症而言，在老鼠之geller-seifter衝突試驗中已建立效率。

對官能性胃腸障礙適應症而言，在Coutinho SV等人之美國病理學期刊-胃腸及肝病理學，282(2):G307-16，2002年2月於老鼠中所進行之分析中可建立該效率。

其他體內試驗方案

個體及飼養

Naïve雄性史帕谷-達利(Sprague Dawley)老鼠(175-200克)每組5隻飼養於溫度控制室中(22℃，40-70%溼度，12小時亮/暗)。循環之光亮期間進行實驗。動物自由餵食及飲水並在獲取數據後立即殺死。

樣品

化合物(藥物)試驗包含未接受任何處理之老鼠組及以大腸桿菌脂多糖(LPS)處理之其他組。對LPS-處理實驗而言，4組注射LPS，四組之一接著以載體處理同時其他三組注射藥物及其載體。進行包含5組老鼠之第二組實驗；其均未接受LPS處理。Naïve組不接受化合物(藥物)或載體；其他四組以含或不含藥物之載體處理。進行該等實驗以測定藥物之解焦慮或鎮咳效果(因USV降低之結果)。

投予LPS

處理前使老鼠習慣於實驗室中15-20分鐘。藉投予LPS (革蘭氏陰性大腸桿菌表型0111:B4之內毒素，Sigma)誘發發炎。使用標準趨異體性手術技術在異氟烷(isoflurane)麻醉下，經腦室內(i.c.v)注射10微升體積之LPS (2.4微克)。耳間之皮膚向嘴側推擠並製作約1公分之縱切片露出頭蓋表面。藉下列方位測定穿孔部位：前囟後0.8毫米、人字縫尖(矢字縫線)側(左) 1.5毫米、及側腦室中頭蓋表面(垂直)下5毫米。LPS經藉聚乙烯管(PE20；10-15公分)連接至100-微升Hamilton針筒之無菌不銹鋼針(26-G 3/8)注射。由切針(20-G)作成之4毫米止擋部放置其上並藉矽氧膠固定至該26-G針上以產生所需之5毫米深度。

注射LPS後，該針維持在該位置又10秒使化合物擴散，接著移除。閉合該切口，使老鼠回到其最初之籠中並在試驗前最少休息3.5小時。

空氣-吹氣刺激之實驗設定

LPS注射及化合物(藥物)投予後該老鼠維持在實驗室中

。休息時，移開老鼠並放在實驗室外。一次使一隻老鼠進入實驗室中並放入透明盒(9 x 9 x 18公分)中，其接著置入隔音之換氣隔室(尺寸62(w) x 35(d) x 46(h)公分，BRS/LVE. Div. Tech-Serv Inc)中。經由0.32公分之空氣輸出噴嘴吹送空氣，該吹送係由可固定持續性(0.2秒)及可以每10秒1次吹送頻率之固定強度吹送空氣之系統(AirStim, 聖地牙哥儀器公司)控制。最多投予10次吹氣或直至開始發出聲音，後者通常先發生。第一次吹氣記錄為開始。

超音波記錄之實驗設定

使用放置在各隔室內部之擴音器(G.R.A.S.聲音及震動，Vedbaek, Denmark)並以LMS(LMS CADA-X 3.5B, 數據獲取追蹤器，Troy, Michigan)軟體控制記錄發聲10分鐘。記錄0及32000 Hz之間之頻率，儲存並藉相同軟體(LMS CADA-X 3.5B, 時間數據處理追蹤器及UPA (使用者程式及分析))分析。

化合物(藥物)

所有化合物(藥物)之pH調節至6.5及7.5之間並以4毫升/公斤之體積投藥。投與化合物(藥物)後，動物回到其最初之籠中直至開始試驗。

分析

經一系列之統計學及Fourier分析進行記錄以過濾(20-24 kHz之間)並計算相關之參數。數據表示為平均值±SEM。使用T-試驗評估比較天然及LPS-處理之老鼠之統計學有意義，且進行單向ANOVA後進行Dunnett's多重比較試驗

(post-hoc)比較藥物效率。各組間之差異當最小 p 值 ≤ 0.05 時視為有意義。實驗最少重複2次。

實例

本發明藉描述本發明化合物之製備、純化、分析及生物試驗之下列實例更詳細加以說明，且其不用以限制本發明。

中間物 1：4-碘-N,N-二乙基苄醯胺

於4-碘-苄甲醯氯(75克)之500毫升 CH_2Cl_2 混合物中在 0°C 添加 Et_3N (50毫升)及 Et_2NH (100毫升)之混合物中。添加後，所得反應混合物於1小時內溫至室溫接著以飽和氯化銨水溶液洗滌。有機萃取液脫水(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。殘留物自熱己烷再結晶獲得80克中間物1。

中間物 2：4-[羥基(3-硝基苯基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

N,N-二乙基-4-碘苄醯胺(5.0克，16毫莫耳)溶於THF (150毫升)並在氮氣下冷卻至 -78°C 。在 -65 至 -78°C 下於10分鐘內滴加 $n\text{-BuLi}$ (15毫升，1.07 M之己烷溶液，16毫莫耳)。溶液接著在 -78°C 以套管添加入3-硝基苯甲醛(2.4克，16毫莫耳)之甲苯/THF(約1:1，100毫升)中。30分鐘後，添加 NH_4Cl (aq)。真空濃縮後，以 EtOAc /水萃取，脫水(MgSO_4)且有機相蒸發，殘留物藉矽膠層析純化(0-75% EtOAc /庚烷)獲得中間物2(2.6克，50%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.0-1.3 (m, 6H), 3.2, 3.5 (2m, 4H), 5.90 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H)。

中間物 3：N,N-二乙基-4-[(3-硝基苯基)(1-哌咭基)甲基]苄醯胺

於醇中間物2 (10.01克，30.5毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)

溶液中添加亞硫醯溴(2.58毫升, 33.6毫莫耳)。在室溫1小時後, 反應以飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)洗滌且分離有機層。水層以二氯甲烷(3 x 100毫升)洗滌且合併之有機萃取液脫水(Na_2SO_4), 過濾並濃縮。

粗製苺基溴溶於乙腈(350毫升)並添加哌啶(10.5克, 122毫莫耳)。反應在65°C加熱1小時後, 反應以飽和氯化銨/乙酸乙酯洗滌且分離有機層。水層以乙酸乙酯(3 x 100毫升)萃取且合併之有機萃取液脫水(Na_2SO_4), 過濾並濃縮, 獲得消旋中間物3。

中間物4a: 對映異構純的N,N-二乙基-4-[(S)-(3-硝基苯基)(1-哌啶基)甲基]苺醯胺及4b: 對映異構純的N,N-二乙基-4-[(R)-(3-硝基苯基)(1-哌啶基)甲基]苺醯胺

消旋中間物3如下予以解析獲得消旋純的中間物4a及4b:

中間物3溶於乙醇(150毫升)並添加二-對-甲苯醯基-D-酒石酸(11.79克, 1當量)。產物在12小時內沉澱出。過濾收集固體並再溶於回流之乙醇中直至所有固體溶解(約1200毫升乙醇)。冷卻後, 過濾收集固體且重複再結晶2次。過濾收集固體並以氫氧化鈉水溶液(2 M)處理及以乙酸乙酯萃取。有機萃取液接著脫水(Na_2SO_4), 過濾及濃縮獲得對映異構純的中間物4b。此中間物4b具有負的光學旋度。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.91 (t, $J=5$ Hz, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H)。

中間物 4b：對映異構純的 N,N-二乙基-4-[(R)-(3-硝基苯基)(1-哌啶基)甲基]苄醯胺

該(S)對映異構物中間物 4a 可藉由以二-對-甲苄醯基-L-酒石酸進行上述解析程序而獲得。

對掌性純度使用下列條件藉 HPLC 測定：

Chiralpack AD 管柱 (Daicel 化學工業公司)；

流速 1 毫升/分鐘；

駐留時間在 25°C 30 分鐘；

移動相 15% 乙醇 85% 己烷。

中間物 5a 或 5b：4-((3-胺基苯基){4-[(二乙胺基)羰基]苯基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

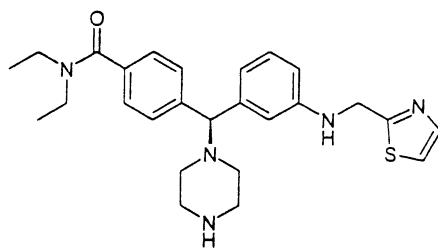
於中間物 4a 或 4b (300 毫克)之二噁烷(40 毫升)溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(247 克，1.5 當量)。碳酸鈉(119 克，1.5 當量)溶於水(15 毫升)中接著添加於該二噁烷溶液中。12 小時後，溶液濃縮接著添加飽和碳酸氫鈉。水溶液以三份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮，獲得白色泡沫。未進一步純化，該泡沫接著溶於乙醇、四氫呋喃、水及飽和氯化銨之混合物中(15 毫升，比例 4:2:1:1 v/v)。添加鐵粒(422 克，10 當量)且溶液在 90°C 加熱 1.5 小時。所得混合物冷卻，經矽藻土過濾並濃縮。添加飽和碳酸氫鈉且水溶液以三份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮分別獲得白色泡沫之中間物 5a 或 5b。產物未經進一步純化即使用(92-99% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06-1.16 (m, 3H), 1.17-1.26 (m,

3H), 1.44 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 2H), 3.48-3.58 (br s, 2H), 3.60-3.70 (br s, 2H), 4.12 (s, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.72 (t, $J=2.13$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.17$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.46$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.82$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.82$ Hz, 2H)。

中間物 6a: 4-((R)-(3-苯胺基苯基){4-[(二乙胺基)羰基]苯基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯或 6b: 4-((S)-(3-苯胺基苯基){4-[(二乙胺基)羰基]苯基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

於中間物 5a 或 5b (325 毫克)之甲苯(2 毫升)溶液中添加溴苯(94 微升, 1.3 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 克; 0.04 當量)、第三丁氧化鈉(93 克, 1.4 當量)及 BINAP(34 克, 0.08 當量)。溶液在 110°C 之微波爐中加熱 5 分鐘。所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。粗產物藉可丟棄之矽膠管柱(40 克)進行正相 MPLC 純化, 以 40% 至 60% 乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶離份並濃縮獲得黃色泡沫(338 克, 89% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.83$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.28-2.39 (m, 4H), 3.20-3.31 (br s, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 4H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (tt, $J=7.35, 1.15$ Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.09 (t, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.28 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。

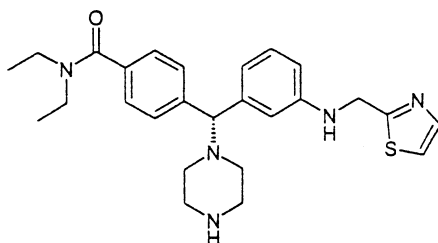
化合物 1: N,N-二乙基-4-((S)-哌啶-1-基{3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]苯基}甲基)苄醯胺



於中間物 5a (477 毫克) 之 1,2-二氯乙烷 (15 毫升) 溶液中添加 2-噻唑甲醛 (179 微升, 2 當量) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (432 克, 2 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。24 小時後, 反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份之二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷 (15 毫升) 並添加三氟乙酸 (1 毫升)。使反應攪拌隔夜。溶液以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份之二氯甲烷萃取, 且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉快速層析以 5% 甲醇、1% 氫氧化銨之二氯甲烷升高至 15% 甲醇、1.5% 氫氧化銨之二氯甲烷溶離。所得產物進一步藉逆相層析純化以 5% 至 55% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 1 (162 毫克, 20% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (br s, 1H), 1.2 (br s, 1H), 2.55 (br s, 4H), 3.09-3.31 (m, 6H), 3.49 (br s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.5 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (t, $J=7.57$ Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.73 (s, 1H)。實測值: C, 53.09; H, 5.52; N, 10.07。 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{OS} \times 1.6\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0.8\text{H}_2\text{O}$ 計算值 C, 53.10;

H, 5.52; N, 10.60%。

化合物 2：N,N-二乙基-4-((R)-哌啶-1-基{3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]苯基}甲基)苄醯胺

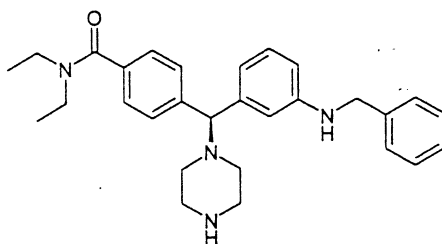


於中間物 5b (167毫克)之1,2-二氯乙烷(10毫升)溶液中添加2-噻唑甲醛(62微升，2當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(152克，2當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水，過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(10毫升)並添加三氟乙酸(1毫升)。18小時後，溶液以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取，且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以5%至50%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 2 (90毫克，31%產率)。純度(HPLC):>99%；光學純度(對掌性HPLC):>99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.07 (br s, 1H), 1.2 (br s, 1H), 2.55 (br s, 4H), 3.09-3.31 (m, 6H), 3.49 (br s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.5 (d, J=8.51 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (t, J=7.57 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.73 (s, 1H)。實測值：C, 48.90; H, 5.12 N, 9.13。C₂₆H₃₃N₅OS

$\times 2.4\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 1.1\text{H}_2\text{O}$ 計算值 C, 48.86 H, 5.01; N, 9.25%。

$[\alpha]_{\text{D}} = -23.68^\circ$ [c 0.625, MeOH]。

化合物 3：4-[(S)-[3-(苄基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



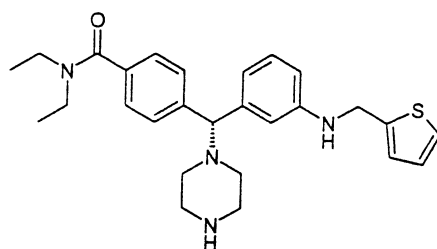
於中間物 5a (176 毫克) 之 1,2-二氯乙烷 (10 毫升) 溶液中添加苯甲醛 (77 微升, 2 當量) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (159 克, 2 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷 (10 毫升) 並添加三氟乙酸 (1 毫升)。18 小時後, 溶液以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取, 且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 5% 至 50% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 3 (127 毫克, 42% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.53 (br s, 4H), 3.13 (q, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.14 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 7H),

7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)。實測值: C, 53.88; H, 5.25; N, 7.40。

$C_{29}H_{36}N_4O \times 2.6CF_3CO_2H \times 0.5H_2O$ 計算值 C, 53.90; H, 5.24;

N, 7.35%。 $[\alpha]_D^{20}=+25.74$ 度 [c 0.672, MeOH]。

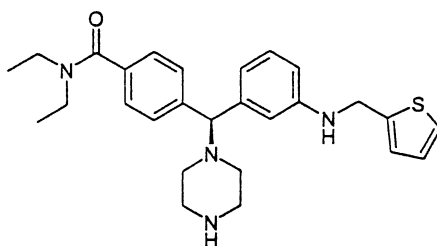
化合物 4: N,N-二乙基-4-((R)-哌嗪-1-基{3-[(噻吩-2-基甲基)胺基]苯基}甲基)苄醯胺



於中間物 5b (158毫克)之1,2-二氯乙烷(10毫升)溶液中添加2-噻吩甲醛(63微升, 2當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(144克, 2當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(10毫升)並添加三氟乙酸(1毫升)。18小時後, 溶液以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取, 且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以5%至50%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 4 (62毫克, 12%產率)。純度(HPLC):>99%; 光學純度(對掌性HPLC):>99%; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.51-2.61 (m, 4H), 3.13-3.18 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (ddd,

$J=8.14, 2.26, 0.94$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.59$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=2.16$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=5.03, 3.45$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.06 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.03, 1.15$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 53.07; H, 5.26; N, 8.22。C₂₇H₃₄N₄OS x 2.0CF₃CO₂H x 0.6H₂O 計算值 C, 53.08; H, 5.35; N, 7.39%。[α]_D²⁰ = -27.71度 [c 0.635, MeOH]。

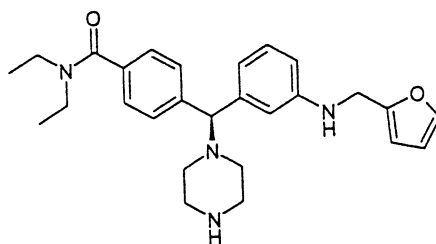
化合物 5: N,N-二乙基-4-((S)-哌嗪-1-基{3-[(噻吩-2-基甲基)氨基]苯基}甲基)苄醯胺



於中間物 5a (150 毫克)之 1,2-二氯乙烷(10 毫升)溶液中添加 2-噻吩甲醛(33 微升, 1.1 當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(74 克, 1.1 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1 毫升)並攪拌 4 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 5% 至 45% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 5 (118 毫克, 46% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.51-2.61 (m, 4H),

3.13-3.18 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (ddd, $J=8.14, 2.26, 0.94$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.59$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J=2.16$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=5.03, 3.45$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.06 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.03, 1.15$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 48.42; H, 4.70; N, 6.91。C₂₇H₃₄N₄OS x 3.0CF₃CO₂H x 0.8H₂O計算值 C, 48.39 H, 4.75; N, 6.84%。[α]_D=+21.30度 [c 0.784, MeOH]。

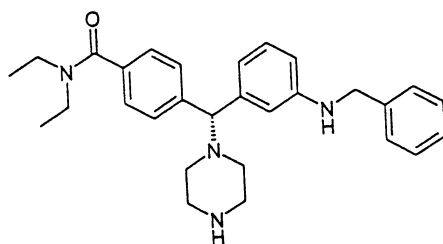
化合物 6: N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5a (150毫克)之1,2-二氯乙烷(10毫升)溶液中添加2-呋喃甲醛(29微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(74克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以5%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 6 (82毫克, 33%產率)。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%;¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) 1.09 (t, J=6.80 Hz, 3H), 1.21 (t, J=6.7 Hz, 3H), 2.58-2.65 (m, 4H), 3.19-3.26 (m, 6H), 3.51 (q, J=7.50 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 6.23 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.96 (d, J=7.42 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.60 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.20 Hz, 2H)。實測值: C, 51.70; H, 5.20; N, 7.53。C₂₇H₃₄N₄O₂ x 2.5CF₃CO₂H x 0.6H₂O x 0.1 CH₃OH計算值C, 51.71; H, 5.15; N, 7.51%。[α]_D=+14.72度[c 0.679, MeOH]。

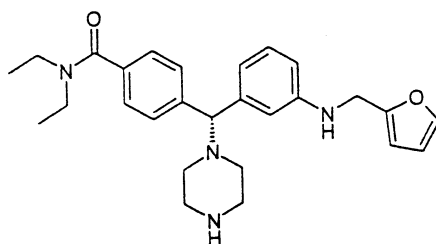
化合物7: 4-[(R)-[3-(苄基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物5b (90毫克)之1,2-二氯乙烷(5毫升)溶液中添加苯甲醛(21微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(45克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物7 (48毫克, 31%產率)。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%; ¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) 1.07 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 2.53 (br s, 4H), 3.13 (q, J=5.1 Hz, 4H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.14 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 7H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2H)。實測值: C, 58.49; H, 5.69; N, 8.58。C₂₉H₃₆N₄O x 1.8CF₃CO₂H x 0.4H₂O計算值C, 58.52; H, 5.82; N, 8.37%。
[α]_D = -32.24度 [c 0.943, MeOH]。

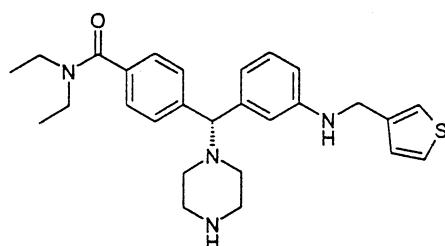
化合物8: N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物5b (90毫克)之1,2-二氯乙烷(5毫升)溶液中添加2-呋喃甲醛(18微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(45克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物8 (35毫克, 31%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.09 (t, J=6.80 Hz, 3H), 1.21 (t, J=6.7 Hz, 3H),

2.58-2.65 (m, 4H), 3.19-3.26 (m, 6H), 3.51 (q, $J=7.50$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 6.23 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.96 (d, $J=7.42$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 48.96; H, 4.90; N, 7.02。C₂₇H₃₄N₄O₂ x 3.0CF₃CO₂H x 1.1H₂O計算值 C, 49.03; H, 4.89; N, 6.93%。
 $[\alpha]_D = -12.55$ 度 [c 10.02, MeOH]。

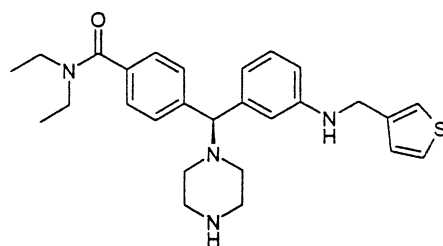
化合物9: N,N-二乙基-4-((R)-哌啶-1-基{3-[(噻吩-3-基甲基)胺基]苯基}甲基)苄醯胺



於中間物5b (90毫克)之1,2-二氯乙烷(5毫升)溶液中添加3-噻吩甲醛(19微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(45克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物9(44毫克, 28%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.09 (t, $J=6.68$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=6.68$ Hz,

3H), 2.53-2.61 (m, 4H), 3.17-3.27 (m, 6H), 3.47-3.55 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.22 (t, $J=7.68$ Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=4.67, 3.24$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.01$ Hz, 2H)。實測值: C, 51.83; H, 5.14; N, 7.78。C₂₇H₃₄N₄OS x 2.CF₃CO₂H x 0.8H₂O計算值C, 51.81; H, 5.23; N, 7.70%。
 $[\alpha]_D = -20.06$ 度 [c 0.708, MeOH]。

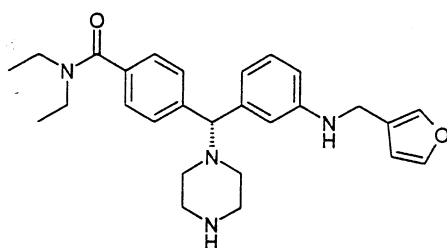
化合物 10: N,N-二乙基-4-((S)-哌啶-1-基{3-[(噻吩-3-基甲基)氨基]苯基}甲基)苄醯胺



於中間物 5a (168毫克)之1,2-二氯乙烷(5毫升)溶液中添加3-噻吩甲醛(34微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(82克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 10 (69毫克, 24%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.09 (t, $J=6.68$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=6.68$ Hz,

3H), 2.53-2.61 (m, 4H), 3.17-3.27 (m, 6H), 3.47-3.55 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.22 (t, $J=7.68$ Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J=4.67, 3.24$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.01$ Hz, 2H)。實測值：C, 49.26; H, 4.84; N, 7.24。
 $C_{27}H_{34}N_4OS \times 2.8CF_3CO_2H \times 0.7H_2O$ 計算值 C, 49.28; H, 4.85; N, 7.05%。 $[\alpha]_D^{20}=+13.98$ 度 [c 0.615, MeOH]。

化合物 11：N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(3-呋喃基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺

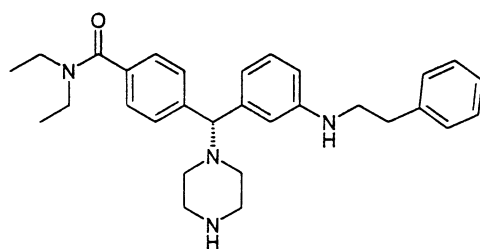


於中間物 5b (168毫克)之1,2-二氯乙烷(5毫升)溶液中添加3-呋喃甲醛(34微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(82克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 11 (34毫克, 11%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.09 (t, $J=6.66$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=6.60$ Hz,

3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 3.15-3.27 (m, 6H), 3.47-3.55 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 3H), 7.11 (t, $J=7.65$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.65$ Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.51 (d, $J=7.98$ Hz, 2H)。

實測值: C, 56.40; H, 5.39; N, 8.75。C₂₇H₃₄N₄O₂ x 1.8CF₃CO₂H x 1.0H₂O計算值 C, 56.38; H, 5.54; N, 8.60%。[α]_D²⁰ = -12.24度 [c 0.580, MeOH]。

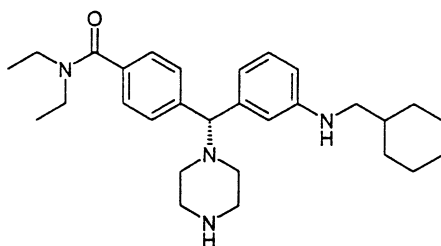
化合物 12: N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(2-苯基乙基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5b (70毫克)之1,2-二氯乙烷(5毫升)溶液中添加苯基乙醛(253微升/0.65 M於DCE中, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(35克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 12 (23毫克, 11%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.06 (t, $J=7.27$ Hz, 3H), 1.21 (t,

$J=6.66$ Hz, 3H), 2.60-2.69 (m, 4H), 2.85 (t, $J=7.27$ Hz, 2H), 3.20-3.26 (m, 6H), 3.35 (t, $J=6.96$ Hz, 2H), 3.46-3.54 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.15 (t, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.17$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.17$ Hz)。實測值: C, 58.72; H, 5.79; N, 8.25。C₃₀H₃₈N₄O x 1.9CF₃CO₂H x 0.2H₂O計算值 C, 58.76; H, 5.88; N, 8.11%。[α]_D = -1度 [c 0.571, MeOH]。

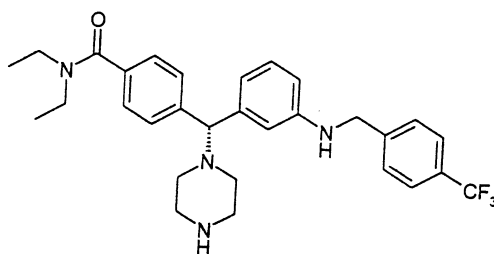
化合物 13: 4-[(R)-{3-[(環己基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (200毫克)之1,2-二氯乙烷(10毫升)溶液中添加環己基甲醛(57微升, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(99克, 1.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌4小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 13 (37毫克, 11%產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.98-1.06 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 4H), 1.17-

1.26 (m, 6H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 2.65 (br s, 4H), 3.09 (d, $J=6.85$ Hz, 2H), 3.22-3.28 (m, 6H), 3.48-3.55 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.55 (d, $J=8.17$ Hz, 2H)。 $[\alpha]_D^{20} = -4.28$ 度 $[c$ 0.864, MeOH]。

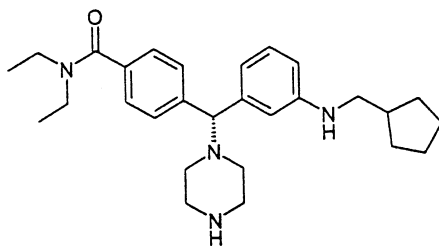
化合物 14：N,N-二乙基-4-[(R)-哌啶-1-基(3-{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}苯基)甲基]苄醯胺



於中間物 5b (102毫克)之1,2-二氯乙烷(4毫升)溶液中添加4-三氟甲基苯甲醛(45微升, 1.5當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(70克, 1.5當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌5小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 14 (51毫克, 27%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.83$ Hz, 3H), 2.54-2.63 (m, 4H), 3.08-3.16 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.39 (s,

2H), 6.49 (ddd, $J=8.15, 2.39, 0.98$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J=1.85$ Hz, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 7.00 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.32$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.01$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H)。實測值: C, 56.14; H, 5.49; N, 7.91。
 $C_{30}H_{35}N_4O \times 1.0H_2O \times 1.4CF_3COOH$ 計算值 C, 56.10; H, 5.51; N, 10.94%。 $[\alpha]_D^{20} = -21.90$ 度 [c 1.073, MeOH]。

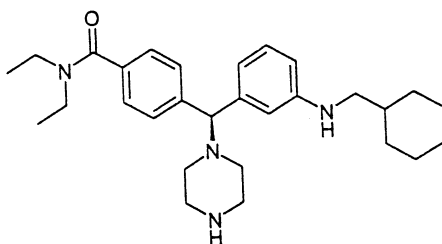
化合物 15: 4-[(R)-{3-[(環戊基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (80 毫克)之 1,2-二氯乙烷 (3 毫升)溶液中添加環戊烷甲醛 (20 克, 1.5 當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉 (51 克, 1.5 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 於反應中添加三氟乙酸 (0.5 毫升)並攪拌 5 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉矽膠快速層析純化以 1% NH_4Cl 、10% MeOH 之二氯甲烷溶離。獲得純產物並溶於其中添加有 200 微升 1M HCl 之二氯甲烷中。移除溶劑並單離鹽酸鹽之產物, 獲得無色固體之化合物 15 (27 毫克, 28% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.79$ Hz,

3H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 4H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 4H), 3.11 (d, $J=7.32$ Hz, 2H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.46-3.53 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.24 (t, $J=8.15$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.08$ Hz, 2H)。實測值: C, 53.18; H, 7.35; N, 8.26。C₂₈H₄₀N₄O x 2.4H₂O x 0.6HCl x 1.9 CH₂Cl₂ 計算值 C, 53.19; H, 7.35; N, 8.06%。[α]_D²⁰ = -15.25度 [c 0.223, MeOH]。

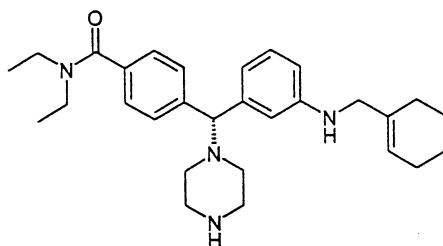
化合物 16: 4-[(S)-{3-[(環己基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5a (101毫克)之1,2-二氯乙烷(2毫升)溶液中添加環己烷甲醛(36微升, 1.5當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(67克, 1.5當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至40%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 16 (52毫克, 30%產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) 0.95-1.10 (m, 5H), 1.15-1.30 (m, 6H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 4H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.07 (d, J=6.93 Hz, 2H), 3.17-3.26 (m, 6H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.10 Hz, 1H)。實測值: C, 52.34; H, 5.82; N, 7.13。C₂₉H₄₂N₄O x 0.7H₂O x 2.8CF₃COOH計算值 C, 52.30; H, 5.82; N, 7.13%。[α]_D²⁰=+4.07度 [c 0.639, MeOH]。

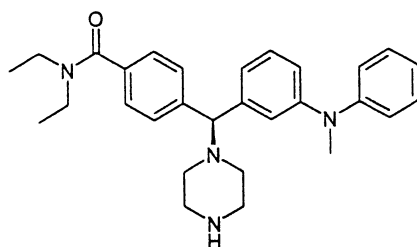
化合物 17: 4-[(R)-{3-[(環己-1-烯-1-基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (60毫克)之甲醇(2毫升)溶液中添加1-環己烯甲醛(15毫克, 1.1當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(5克, 0.3當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 蒸發溶劑且粗產物溶於二氯甲烷中並於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以12%至35%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 17 (25毫克, 24%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.06 (t,

$J=5.57$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 4H), 2.56-2.66 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 6H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 4.42 (s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.23 (t, $J=8.01$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.45$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.15$ Hz, 2H)。實測值: C, 52.18; H, 5.37; N, 7.41。C₂₉H₄₀N₄O x 0.5H₂O x 2.9CF₃COOH計算值C, 52.23; H, 5.53; N, 7.00%。
[α]_D²⁰ = -4.25度 [c 0.870, MeOH]。

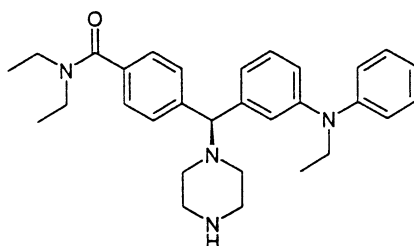
化合物 18: N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[甲基(苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 6a (225毫克)之甲醇(3毫升)溶液中添加甲醛(67微升, 2當量)及十硼烷(15克, 0.3當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌且30分鐘後濃縮溶液。殘留物以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(5毫升)並添加三氟乙酸(0.5毫升)且反應攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水相以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉矽膠快速層析純化以 1% NH₄OH、5% MeOH 之二氯甲

烷溶離。獲得純產物並溶於其中添加650微升1M HCl之乙醚之二氯甲烷中。移除溶劑且單離鹽酸鹽之產物獲得無色固體之化合物18 (99毫克, 52%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 1.00-1.16 (m, 6H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.63-7.00 (m, 4H), 7.10 (br s, 1H), 7.20 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.01$ Hz, 2H) $[\alpha]_D^{20}=+0.97$ 度 $[c\ 0.310, \text{MeOH}]$ 。

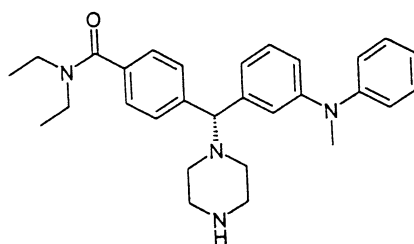
化合物19: N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[乙基(苯基)胺基]苯基}(吡啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物6a (170毫克)之甲醇(3毫升)溶液中添加乙醛(3-4毫升)及十硼烷(11克, 0.3當量)。反應在0℃攪拌且6小時後濃縮溶液。殘留物以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(5毫升)並添加三氟乙酸(0.5毫升)且反應攪拌18小時直至完全移除boc基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水相以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉矽膠快速

層析純化以 1% NH_4OH 、5% MeOH 之二氯甲烷溶離。獲得純產物並溶於其中添加 650 微升 1M HCl 之乙醚之二氯甲烷中。移除溶劑且單離鹽酸鹽之產物獲得無色固體之化合物 19 (121 毫克, 74% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.86$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.15$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.86$ Hz, 3H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.73 (q, $J=6.86$ Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.75 (ddd, $J=8.13, 2.47, 0.93$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.03 (t, $J=1.96$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.26 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.50$ Hz, 2H)。

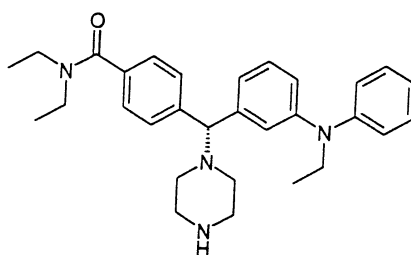
化合物 20: N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[甲基(苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 6b (170 毫克) 之甲醇 (3 毫升) 溶液中添加甲醛 (45 微升, 2 當量) 及十硼烷 (11 克, 0.3 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌且 30 分鐘後濃縮溶液。殘留物以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷 (5 毫升) 並添加三氟乙酸 (0.5 毫升) 且反應攪

拌18小時直至完全移除boc基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水相以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉矽膠快速層析純化以1% NH_4OH 、5% MeOH之二氯甲烷溶離。獲得純產物並溶於其中添加200微升1M HCl之乙醚之二氯甲烷中。移除溶劑且單離鹽酸鹽之產物獲得無色固體之化合物20 (129毫克，80%產率)。純度(HPLC):>99%；光學純度(對掌性HPLC):>99%； ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 1.00-1.16 (m, 6H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.63-7.00 (m, 4H), 7.10 (br s, 1H), 7.20 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.41 (d, $J=8.01$ Hz, 2H) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+2.31$ 度 $[c$ 0.368, MeOH]。

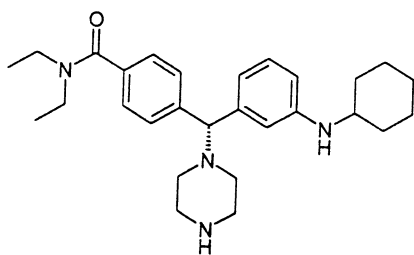
化合物21：N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[乙基(苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物6b (171毫克)之甲醇(3毫升)溶液中添加乙醛(3-4毫升)及十硼烷(11克，0.3當量)。反應在0°C攪拌且6小時後濃縮溶液。殘留物以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水，過濾及濃縮。殘留物溶於二氯甲烷

(5 毫升)並添加三氟乙酸(0.5 毫升)且反應攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水相以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉矽膠快速層析純化以 1% NH_4OH 、5% MeOH 之二氯甲烷溶離。獲得純產物並溶於其中添加 650 微升 1M HCl 之乙醚之二氯甲烷中。移除溶劑且單離鹽酸鹽之產物獲得無色固體之化合物 21(155 毫克，81% 產率)。純度(HPLC):>99%；光學純度(對掌性 HPLC)： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.86$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.15$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.86$ Hz, 3H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.73 (q, $J=6.86$ Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.75 (ddd, $J=8.13, 2.47, 0.93$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 7.03⁺ (t, $J=1.96$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.26 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.50$ Hz, 2H)。

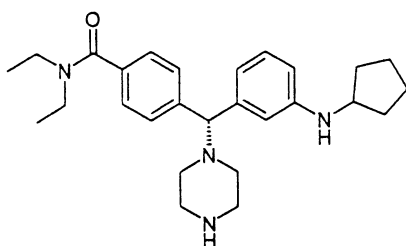
化合物 22：4-[(R)-{3-[(環己基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (106 毫克)之 1,2-二氯乙烷(2 毫升)溶液中添加環己酮(35 微升，1.5 當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉(72 克，

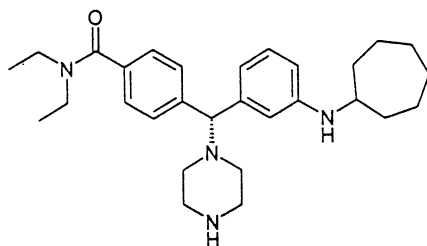
1.5當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，反應濃縮並以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌並濃縮。產物在矽膠上以30%乙酸乙酯之己烷溶離純化，收集純溶離份並濃縮。所得產物溶於二氯甲烷(5毫升)並添加三氟乙酸(0.5毫升)且溶液攪拌18小時直至完全移除boc基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水，過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以12%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物22 (41毫克，23%產率)。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=7.42$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.93$ Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 5H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 6H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.14 (ddd, $J=7.61, 2.18, 1.16$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.44$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=7.66$ Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, $J=8.19$ Hz)。實測值: C, 54.10; H, 6.13; N, 7.77。 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} \times 0.7\text{H}_2\text{O} \times 2.3\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值C, 54.12; H, 6.09; N, 7.74%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.39^\circ$ [c 0.939, MeOH]。

化合物23：4-[(R)-[3-(環戊基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



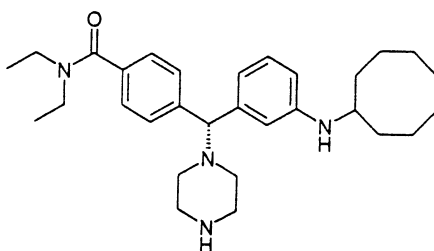
於中間物 5b (116 毫克) 之甲醇 (3 毫升) 溶液中添加環戊酮 (24 微升, 1.1 當量) 及十硼烷 (10 克, 0.3 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 蒸發溶劑且產物溶於二氯甲烷並於反應中添加三氟乙酸 (0.5 毫升) 並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 10% 至 35% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 23 (70 毫克, 36% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.60-1.66 (m, 4H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.14 (dt, $J=7.32, 1.90$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 52.17; H, 5.68; N, 7.63。 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} \times 0.6\text{H}_2\text{O} \times 2.6\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 53.13; H, 5.68; N, 7.55%。
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.44$ 度 [c 0.806, MeOH]。

化合物 24: 4-[(R)-[3-(環庚基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苯醯胺



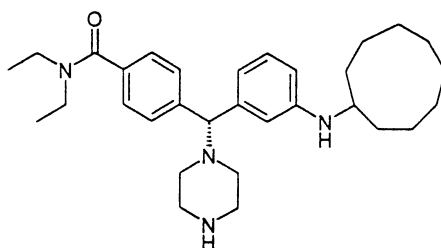
於中間物 5b (95 毫克)之甲醇(3 毫升)溶液中添加環庚酮(26 微升, 1.1 當量)及十硼烷(7.4 克, 0.3 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 蒸發溶劑且產物溶於二氯甲烷並於反應中添加三氟乙酸(0.5 毫升)並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 10% 至 35% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 24 (55 毫克, 34% 產率)。純度(HPLC):>99%; 光學純度(對掌性 HPLC):>99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.54$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.13 (dt, $J=7.37, 1.68$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 54.35; H, 5.98; N, 7.57。 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0.2\text{H}_2\text{O} \times 2.5\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 54.35; H, 6.02; N, 7.46%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.70$ 度 [c 0.649, MeOH]。

化合物 25: 4-[(R)-[3-(環辛基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



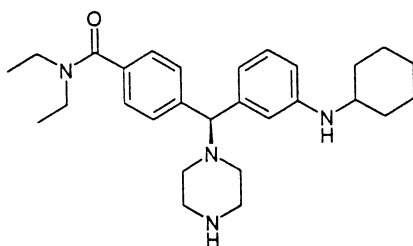
於中間物 5b (148 毫克) 之甲醇 (3 毫升) 溶液中添加環辛酮 (48 克, 1.2 當量) 及十硼烷 (11 克, 0.3 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 蒸發溶劑且產物溶於二氯甲烷並於反應中添加三氟乙酸 (0.5 毫升) 並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 15% 至 35% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 25 (88 毫克, 34% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.60-1.76 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.20 (ddd, $J=7.81, 2.15, 0.98$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.47$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H)。實測值: C, 54.26; H, 6.10; N, 7.24。 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O} \times 0.3\text{H}_2\text{O} \times 2.6\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 54.30; H, 6.11; N, 7.20%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.86$ 度 [c 0.700, MeOH]。

化合物 26: 4-[(R)-[3-(環壬基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



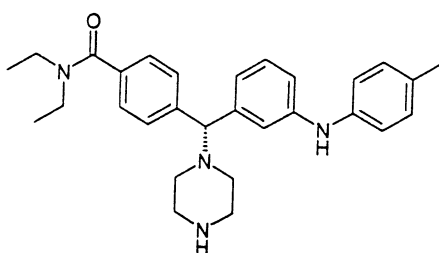
於中間物 5b (106 毫克) 之甲醇 (3 毫升) 溶液中添加環壬酮 (40 微升, 1.2 當量) 及十硼烷 (8 克, 0.3 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌並濃縮。產物在矽膠上純化以 35% 丙酮之己烷溶離並濃縮所收集之純溶離份。所得產物溶於二氯甲烷 (5 毫升) 並添加三氟乙酸 (0.5 毫升) 且溶液攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 15% 至 35% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 26 (64 毫克, 34% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.00-1.10 (m, 3H), 1.15-1.23 (m, 3H), 1.31-1.45 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 6H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 6H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 4H)。實測值: C, 54.34; H, 6.29; N, 7.06。 $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O} \times 0.7\text{H}_2\text{O} \times 2.6\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 54.36; H, 6.30; N, 7.01%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.40$ 度 [c 0.625, MeOH]。

化合物 27: 4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



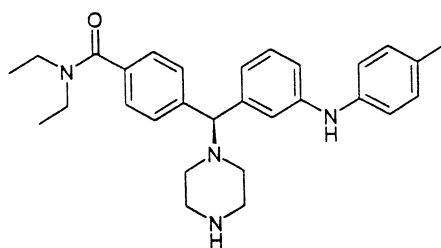
於中間物 5a (94 毫克)之甲醇(3 毫升)溶液中添加環己酮(23 微升, 1.1 當量)及十硼烷(7.4 克, 0.3 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 蒸發溶劑且產物溶於二氯甲烷並於反應中添加三氟乙酸(0.5 毫升)並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋及以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機萃取液以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 12% 至 40% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 27 (74 毫克, 46% 產率)。純度(HPLC):>99%; 光學純度(對掌性 HPLC):>99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=7.42$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.93$ Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 5H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 6H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.14 (ddd, $J=7.61, 2.18, 1.16$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.44$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=7.66$ Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, $J=8.19$ Hz, 2H)。實測值: C, 53.79; H, 5.91; N, 7.66。 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O} \times 0.2\text{H}_2\text{O} \times 2.5\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 53.76; H, 5.86; N, 7.60%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.44$ 度 [c 0.632, MeOH]。

化合物 28: N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(4-甲基苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5b (108 毫克)之甲苯(2 毫升)溶液中添加 4-溴甲
 苯(51 克, 1.3 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 克, 0.04 當量)、第三丁氧
 化鈉(93 克, 1.4 當量)及 BINAP (34 克, 0.08 當量)。溶液在密
 封管中於 110°C 之微波爐中加熱 5 分鐘。所得混合物經矽藻
 土過濾並濃縮。粗產物藉含可丟棄矽膠管柱(40 克)之正相
 MPLC 純化, 以 40% 至 60% 乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶
 離份並濃縮獲得黃色泡沫。所得產物溶於二氯甲烷(5 毫升)
 並添加三氟乙酸(0.5 毫升)且溶液攪拌 18 小時直至完全移除
 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶
 液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水
 硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮至約 2 毫升溶劑。於反應中添加 475
 微升之 1M HCl 之乙醚並移除溶劑且產物單離為鹽酸鹽獲得
 褐色固體之化合物 28 (62 毫克, 59% 產率)。純度(HPLC): >99%
 ; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz,
 CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.88$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=6.83$ Hz, 3H), 2.24
 (s, 3H), 3.00-3.16 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 3.42-3.53 (m,
 6H), 6.91 (br s, 1H), 6.93 (d, $J=8.30$ Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H),
 7.04 (d, $J=8.29$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.22 (br s,
 1H), 7.39 (d, $J=7.91$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.22$ Hz, 2H)。實
 測值: C, 62.07; H, 6.92; N, 9.42。 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 2.9\text{HCl} \times$
 $0.3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 計算值 C, 62.05; H, 7.22 N, 9.58%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.04$ 度
 $[\text{c } 0.339, \text{MeOH}]$ 。

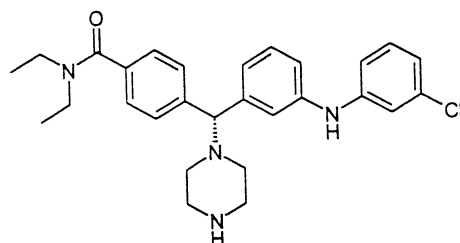
化合物 29: N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(4-甲基苯基)胺基]苯基}
 (哌咩-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5a (101 毫克)之甲苯(2 毫升)溶液中添加 4-溴甲
 苯(48 克, 1.3 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.2 克, 0.04 當量)、第三丁氧
 化鈉(29 克, 1.4 當量)及 BINAP (11 克, 0.08 當量)。溶液在密
 封管中於 110°C 之微波爐中加熱 5 分鐘。所得混合物經矽藻
 土過濾並濃縮。粗產物藉含可丟棄矽膠管柱(40 克)之正相
 MPLC 純化, 以 40% 至 60% 乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶
 離份並濃縮獲得黃色泡沫。所得產物溶於二氯甲烷(5 毫升)
 並添加三氟乙酸(0.5 毫升)且溶液攪拌 18 小時直至完全移除
 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶
 液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水
 硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮至約 2 毫升溶劑。於反應中添加 490
 微升之 1M HCl 之乙醚並移除溶劑且產物單離為鹽酸鹽獲得
 褐色固體之化合物 29 (67 毫克, 68% 產率)。純度(HPLC): >99%
 ; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz,
 CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.88$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=6.83$ Hz, 3H), 2.24
 (s, 3H), 3.00-3.16 (m, 3H), 3.18-3.26 (m, 3H), 3.42-3.53 (m,
 6H), 6.91 (br s, 1H), 6.93 (d, $J=8.30$ Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H),
 7.04 (d, $J=8.29$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.22 (br s,
 1H), 7.39 (d, $J=7.91$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=7.22$ Hz, 2H)。實測
 值: C, 61.50; H, 6.97; N, 9.43。 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 0.1\text{H}_2\text{O} \times 3.0\text{HCl}$

0.3C₄H₁₀O計算值C, 61.47; H, 7.21; N, 9.50%。[α]_D²⁰=+3.03度 [c 0.343, MeOH]。

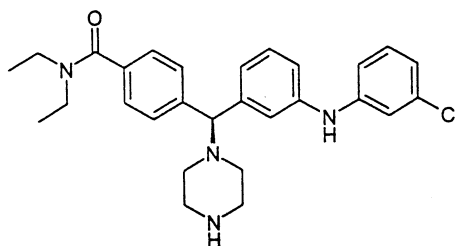
化合物 30：4-[(R)-{3-[(3-氯苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (108毫克)之甲苯(2毫升)溶液中添加 3-氯-溴苯(35微升, 1.3當量)、Pd₂(dba)₃(8.2克, 0.04當量)、第三丁氧化鈉(31克, 1.4當量)及BINAP (11克, 0.08當量)。溶液在密封管中於110℃之微波爐中加熱5分鐘。所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。粗產物藉含可丟棄矽膠管柱(40克)之正相 MPLC 純化, 以40%至60%乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶離份並濃縮獲得黃色泡沫。所得產物溶於二氯甲烷(5毫升)並添加三氟乙酸(0.5毫升)且溶液攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮至約2毫升溶劑。於反應中添加560微升之1M HCl之乙醚並移除溶劑且產物單離為鹽酸鹽獲得褐色固體之化合物 30 (77毫克, 70%產率)。純度(HPLC): >99% ; 光學純度(對掌性 HPLC) : >99% ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.07 (t, J=6.40 Hz, 3H), 1.20 (t, J=6.64 Hz, 3H), 3.05-3.27 (m, 6H), 3.43-3.57 (m, 6H), 6.80 (dd, J=8.01, 1.27

Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.15, 1.51$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=2.00$ Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.27 (t, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.41 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=6.74$ Hz, 2H)。實測值: C, 58.16; H, 6.39; N, 9.10。C₂₈H₃₃N₄OCl x 2.9HCl x 0.40C₄H₁₀O計算值C, 58.05; H, 6.57; N, 9.15%。
 $[\alpha]_D^{20} = -17.37$ 度 [c 0.499, MeOH]。

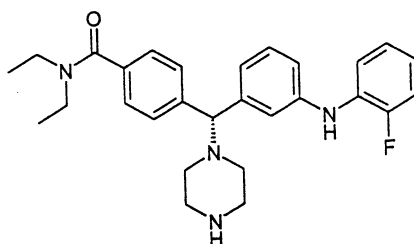
化合物 31: 4-[(S)-{3-[(3-氯苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5a (103毫克)之甲苯(2毫升)溶液中添加3-氯-溴苯(34微升, 1.3當量)、Pd₂(dba)₃(8.2克, 0.04當量)、第三丁氧化鈉(29克, 1.4當量)及BINAP(11克, 0.08當量)。溶液在密封管中於110°C之微波爐中加熱5分鐘。所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。粗產物藉含可丟棄矽膠管柱(40克)之正相MPLC純化, 以40%至60%乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶離份並濃縮獲得黃色泡沫。所得產物溶於二氯甲烷(5毫升)並添加三氟乙酸(0.5毫升)且溶液攪拌18小時直至完全移除boc基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮至約2毫升溶劑。於反應中添加560微升之1M HCl之乙醚並移除溶劑且產物單離為鹽酸鹽獲得

褐色固體之化合物 31 (77毫克, 73%產率)。純度 (HPLC): >99% ; 光學純度 (對掌性 HPLC) : >99% ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.40$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 3.05-3.27 (m, 6H), 3.43-3.57 (m, 6H), 6.80 (dd, $J=8.01, 1.27$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.15, 1.51$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=2.00$ Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.27 (t, $J=7.76$ Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.41 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=6.74$ Hz, 2H)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+20.77$ 度 [c 0.467, MeOH]。

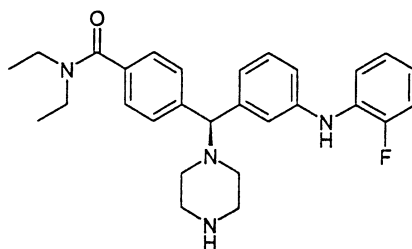
化合物 32 : 4-[(R)-{3-[(2-氟苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (131毫克)之甲苯(2毫升)溶液中添加2-氟-溴苯(40微升, 1.3當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10克, 0.04當量)、第三丁氧化鈉(37克, 1.4當量)及BINAP (13克, 0.08當量)。溶液在密封管中於 110°C 之微波爐中加熱5分鐘。所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。粗產物藉含可丟棄矽膠管柱(40克)之正相 MPLC 純化, 以40%至60%乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶離份並濃縮獲得黃色泡沫。所得產物溶於二氯甲烷(5毫升)並添加三氟乙酸(0.5毫升)且溶液攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水

硫酸鈉脫水，過濾並濃縮至約2毫升溶劑。於反應中添加631微升之1M HCl之乙醚並移除溶劑且產物單離為鹽酸鹽獲得褐色固體之化合物32 (83毫克, 64%產率)。純度(HPLC): >99% ; 光學純度(對掌性HPLC) : >99% ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.25$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=7.08$ Hz, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.40-3.55 (m, 6H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.40 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=7.13$ Hz, 2H)。實測值: C, 59.59; H, 6.56; N, 9.29。 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O} \times 2.9\text{HCl} \times 0.4\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 計算值 C, 59.65; H, 6.75; N, 9.40%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.59$ 度 [c 0.617, MeOH]。

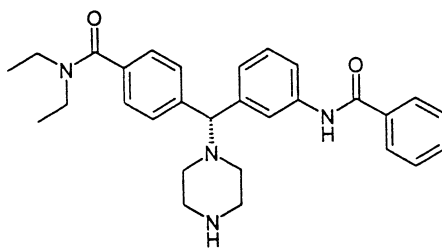
化合物33: 4-[(S)-{3-[(2-氟苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物5a (99毫克)之甲苯(2毫升)溶液中添加2-氟-溴苯(30微升, 1.3當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7克, 0.04當量)、第三丁氧化鈉(28克, 1.4當量)及BINAP(11克, 0.08當量)。溶液在密封管中於110°C之微波爐中加熱5分鐘。所得混合物經矽藻土過濾並濃縮。粗產物藉含可丟棄矽膠管柱(40克)之正相MPLC純化, 以40%至60%乙酸乙酯之己烷溶離。收集純溶離份並濃縮獲得黃色泡沫。所得產物溶於二氯甲烷(5毫升)

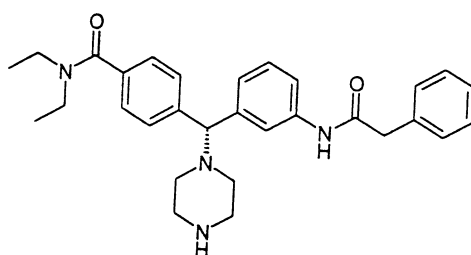
並添加三氟乙酸(0.5毫升)且溶液攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應濃縮並以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機液以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮至約2毫升溶劑。於反應中添加460微升之1M HCl之乙醚並移除溶劑且產物單離為鹽酸鹽獲得褐色固體之化合物33 (61毫克, 63%產率)。純度(HPLC): >99% ; 光學純度(對掌性HPLC): >99% ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.25$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=7.08$ Hz, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.40-3.55 (m, 6H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 1.18-7.25 (m, 3H), 7.40 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=7.13$ Hz, 2H)。實測值: C, 59.14; H, 6.51; N, 9.41。 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 3.0\text{HCl} \times 0.3\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 計算值 C, 59.22; H, 6.64; N, 9.46%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.26$ 度 $[c\ 0.329, \text{MeOH}]$ 。

化合物34: 4-[(R)-[3-(苯甲醯基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物5b (150毫克)之二氯甲烷(10毫升)溶液中添加苯甲酸酐(80克, 1.1當量)及三乙胺(139微升, 3.1當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷

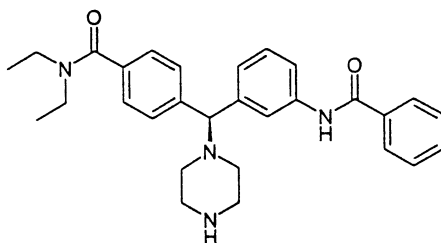
稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至40%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物34 (110毫克，49%產率)。純度(HPLC):>98%；光學純度(對掌性HPLC):>99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.08 (t, J=7.27 Hz, 3H), 1.21 (t, J=6.62 Hz, 3H), 2.6-2.73 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 6H), 3.46-3.54 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.57 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H)。實測值：C, 57.77；H, 5.61；N, 8.61。C₂₉H₃₄N₄O₂ x 1.6CF₃CO₂H x 0.9H₂O計算值C, 57.79；H, 5.63；N, 8.37%。[α]_D²⁰=-27.83度[c 0.873, MeOH]。化合物35：N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(苯基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物5b (120毫克)之二氯甲烷(8毫升)溶液中添加苯基乙醯氯(41微升，1.2當量)及三乙胺(43微升，1.2當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌18小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯

甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至40%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物35 (46毫克，25%產率)。純度(HPLC):>99%；光學純度(對掌性HPLC):>99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.05 (t, J=6.81 Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.80 Hz, 3H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.16-3.25 (m, 6H), 3.44-.3.52 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 6H), 7.52 (d, J=7.85 Hz, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H)。實測值: C, 60.56; H, 6.08; N, 8.65。C₃₀H₃₆N₄O₂ x 2.4H₂O x 0.9CF₃COOH計算值 C, 60.58; H, 6.67; N, 8.89%。[α]_D²⁰=-17.21度[c 0.825, MeOH]。

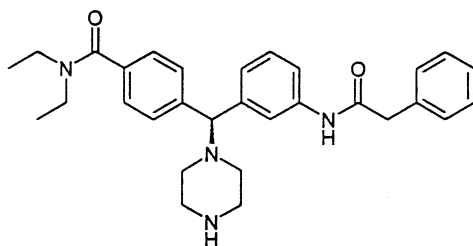
化合物36：4-[(S)-[3-(苯甲醯基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物5a (111毫克)之吡啶(3毫升)溶液中添加苯甲醯氯(31克，1.2當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷並於反應中添加三氟乙酸(1毫升)及攪拌18小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至40%乙腈之含0.1%三氟乙

酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 36 (100毫克, 60%產率)。純度(HPLC):>99%; 光學純度(對掌性HPLC):>99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8.10$ Hz, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 1H)。實測值: C, 54.19; H, 5.55; N, 7.85。 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \times 2.2\text{H}_2\text{O} \times 1.9\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 54.20; H, 5.59; N, 7.71%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.30$ 度 [c 1.550, MeOH]。

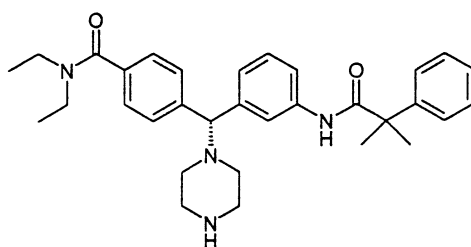
化合物 37: N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(苯基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5a (101毫克)之二氯甲烷(8毫升)溶液中添加苯基乙醯氯(34微升, 1.2當量)及三乙胺(57微升, 2當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以12%至35%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體

之化合物 37 (67 毫克, 43% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.05 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 2.52-2.65 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.13 (dt, $J=7.03, 1.71$ Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.51 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H)。實測值: C, 57.21; H, 5.71; N, 7.95。 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0.9\text{H}_2\text{O} \times 1.8\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 57.15; H, 5.65; N, 7.93%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.60$ 度 [c 0.375, MeOH]。

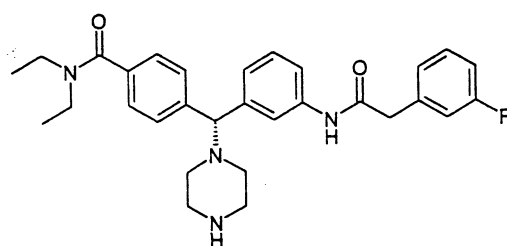
化合物 38: N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄基胺



於中間物 5b (105 毫克)之二甲基甲醯胺(4 毫升)溶液中添加 α, α -二甲基苯基乙酸(74 克, 2 當量)、HATU (156 克, 4 當量)及 N,N-二異丙基乙胺(173 微升, 4 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(5 毫升)並於反應中添加三氟乙酸(0.5 毫升)並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 10% 至 45% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸

鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物38 (51毫克, 31%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=7.66$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.92$ Hz, 3H), 1.58 (s, 6H), 2.53-2.68 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 6H), 3.44-3.53 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.52 (d, $J=8.22$ Hz, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H)。實測值: C, 60.46; H, 6.23; N, 8.18。 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0.6\text{H}_2\text{O} \times 1.5\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 60.53; H, 6.20; N, 8.07%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.58$ 度 $[\text{c } 0.792, \text{MeOH}]$ 。

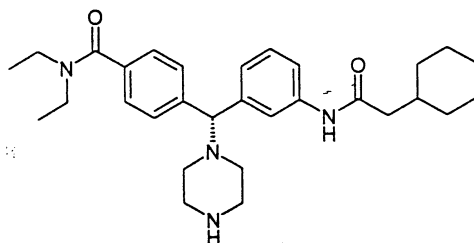
化合物39: N,N-二乙基-4-[(R)-(3-{[(3-氟苯基)乙醯基]胺基}苯基){哌啶-1-基}甲基]苄醯胺



於中間物5b (105毫克)之二甲基甲醯胺(4毫升)溶液中添加3-氟-苯基乙酸(76克, 2當量)、HATU(141克, 1.5當量)及N,N-二異丙基乙胺(173微升, 4當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(5毫升)並於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之

產物並凍乾獲得無色固體之化合物 39 (91 毫克, 50% 產率)。
 純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR
 (400 MHz, CD_3OD) 1.05 (t, $J=6.70$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.71$
 Hz, 3H), 2.50-2.69 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 6H), 3.44-3.53 (m,
 2H), 3.65 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.96 (td, $J=8.59, 2.73$ Hz, 1H),
 7.05-7.12 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23 (t, $J=7.85$ Hz, 1H),
 7.25 (t, $J=1.80$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.28-7.34 (m,
 1H), 7.52 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J=1.65$ Hz, 1H)。實測值:
 C, 57.56; H, 5.65; N, 8.21。 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2\text{F} \times 1.2\text{H}_2\text{O} \times 1.4\text{CF}_3\text{COOH}$
 計算值 C, 57.61; H, 5.72; N, 8.19%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.52$ 度 [c 0.863,
 MeOH]。

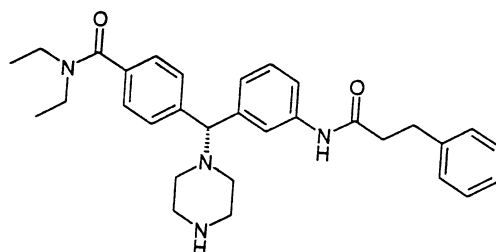
化合物 40: 4-[(R)-{3-[(環己基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-
 基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (96 毫克)之二甲基甲醯胺(4 毫升)溶液中添加
 環己基乙酸(58 克, 2 當量)、HATU (117 克, 1.5 當量)及 N,N-
 二異丙基乙胺(143 微升, 4 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌
 。18 小時後, 反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(5 毫升)並於
 反應中添加三氟乙酸(0.5 毫升)並攪拌 18 小時直至完全移除
 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌
 。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉

脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物40 (59毫克，40%產率)。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%;¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.95-1.03 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 3H), 1.16-1.21 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 6H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.19 (d, J=7.14 Hz, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 7.14 (dt, J=7.18, 1.59 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.66 Hz, 1H), 7.25 (dt, J=8.02, 1.96 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.30 Hz, 2H)。
 $[\alpha]_D^{20} = -14.43$ 度[c 0.420, MeOH]。

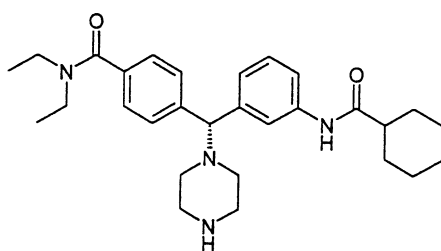
化合物41：N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(3-苯基丙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物5b (128毫克)之二甲基甲醯胺(3毫升)溶液中添加氫桂皮酸(49克，1.2當量)、HATU (156克，1.5當量)及N,N-二異丙基乙胺(190微升，4當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(5毫升)並於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉

脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物41 (24毫克，12%產率)。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.88$ Hz, 3H), 2.61 (t, $J=7.66$ Hz, 2H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, $J=7.66$ Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 6H), 7.30 (d, $J=8.30$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.34$ 度 $[c\ 0.442, \text{MeOH}]$ 。

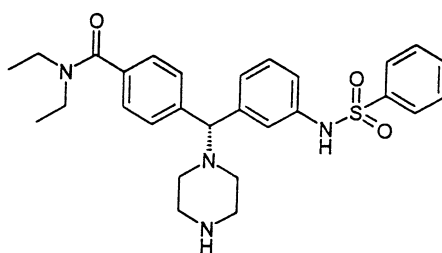
化合物42：4-[(R)-{3-[(環己基羰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物5b (150毫克)之二甲基甲醯胺(5毫升)溶液中添加環己烷羧酸(50克，1.2當量)、HATU (182克，1.5當量)及N,N-二異丙基乙胺(222微升，4當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後，反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(5毫升)並於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除boc基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之

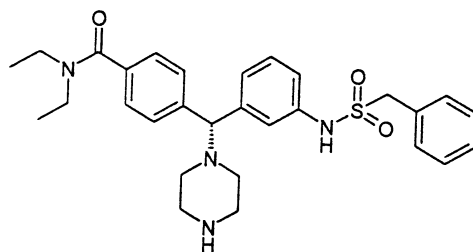
產物並凍乾獲得無色固體之化合物 42 (41毫克, 18%產率)。
 純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%; ^1H NMR
 (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.83$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=3.83$
 Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.66-1.73 (m,
 1H), 1.76-1.86 (m, 5H), 2.31 (tt, $J=11.69, 3.25$ Hz, 1H),
 2.55-2.67 (m, 4H), 3.20-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.41
 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.20$
 Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.20$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-21.39$
 度 [c 0.345, MeOH]。

化合物 43: N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(苯基磺醯基)胺基]苯基}
 (哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5b (110毫克)之二氯甲烷(10毫升)溶液中添加苯
 磺醯氯(33微升, 1.1當量)及三乙胺(108微升, 3.3當量)。反
 應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙
 酸(1毫升)並攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲
 烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲
 烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。
 殘留物藉逆相層析純化以 10% 至 40% 乙腈之含 0.1% 三氟乙
 酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體
 之化合物 43 (60毫克, 35%產率)。純度(HPLC):>99%; 光學

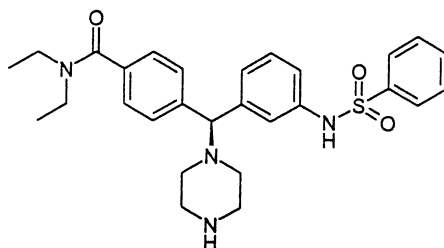
純度(對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.44$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=6.44$ Hz, 3H), 2.47-2.57 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 6H), 3.43, 3.53 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.06-7.65 (m, 2H)。實測值: C, 53.38; H, 5.29; N, 8.22。 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 1.6\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \times 0.7\text{H}_2\text{O}$ 計算值 C, 53.40; H, 5.31; N, 7.98%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.45$ 度 [c 0.845, MeOH]。化合物 44: 4-[(R)-{3-[(苯磺醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於中間物 5b (82 毫克)之吡啶(3 毫升)溶液中添加 α -甲苯磺醯氯(40 克, 1.2 當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後,反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(10 毫升)並於反應中添加三氟乙酸(1 毫升)並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水,過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 10% 至 40% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 44 (47 毫克, 36% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.01 (t, $J=6.91$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J=6.75$ Hz,

3H), 2.56-2.66 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 6H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.96 (ddd, $J=7.96, 2.25, 1.12$ Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.02$ Hz, 2H)。實測值: C, 55.53; H, 5.52; N, 8.11。C₂₉H₃₆N₄O₃ x 1.1H₂O x 0.6CF₃COOH計算值C, 55.57; H, 5.58; N, 7.95%。[α]_D²⁰ = -7.23度 [c 0.844, MeOH]。

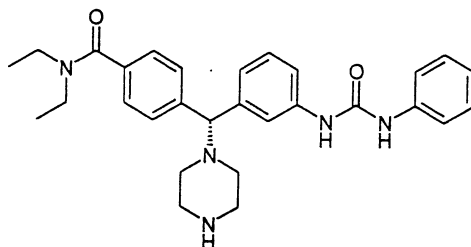
化合物 45: N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(苯磺醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺



於中間物 5a (108毫克)之吡啶(2毫升)溶液中添加苯磺醯氯(38微升, 1.3當量)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 反應濃縮且粗產物溶於二氯甲烷(5毫升)並於反應中添加三氟乙酸(0.5毫升)並攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以10%至40%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 45 (86毫克, 50%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.06 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 2.46-2.56 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.35

(s, 1H), 6.83 (dt, $J=7.59, 1.67$ Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.11 (t, $J=7.62$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.10$ Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H)。
實測值: C, 51.87; H, 5.04; N, 7.59。 $C_{28}H_{34}N_4O_3S \times 0.7H_2O \times 1.9CF_3COOH$ 計算值 C, 51.90; H, 5.11; N, 7.61%。 $[a]_D^{20} = +6.43$ 度 [c 0.917, MeOH]。

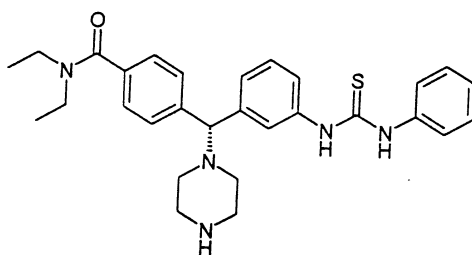
化合物 46: 4-[(R)-{3-[(苯胺基羰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苯醯胺



於中間物 5b (110毫克)之二甲基甲醯胺(3毫升)溶液中添加異氰酸苯基酯(31微升, 1.2當量)及三乙胺(1滴)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18小時後, 於反應中添加三氟乙酸(1毫升)並攪拌18小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以12%至35%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 46 (64毫克, 38%產率)。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.93$ Hz, 3H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 6H), 3.44-3.51 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.99 (tt,

$J=7.37, 1.12 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $7.05\text{--}7.11 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $7.20 \text{ (t, } J=7.81 \text{ Hz, } 1\text{H)}$, $7.22\text{--}7.28 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $7.30 \text{ (d, } J=8.20 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $7.38 \text{ (d, } J=7.52 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $7.55 \text{ (d, } J=8.20 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $7.76 \text{ (t, } J=1.76 \text{ Hz, } 1\text{H})$ 。實測值: C, 54.42; H, 5.28; N, 9.67。 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \times 0.8\text{H}_2\text{O} \times 2.0\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 54.44; H, 5.34; N, 9.62%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.95$ 度 $[c \text{ } 0.836, \text{MeOH}]$ 。

化合物 47: 4-[(R)-{3-[(苯胺基硫代羰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

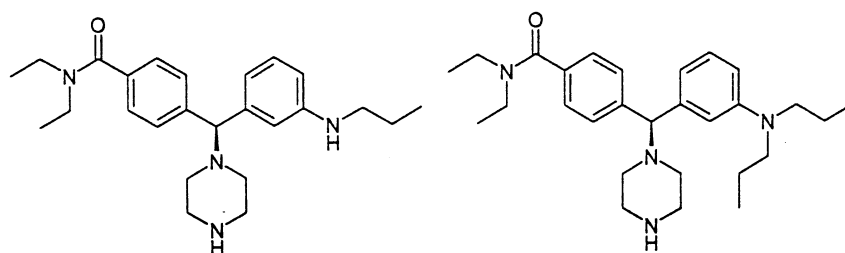


於中間物 5b (115 毫克)之二氯甲烷(3 毫升)溶液中添加硫代異氰酸苯酯(35 微升, 1.2 當量)及三乙胺(1 滴)。反應在室溫及氮氣下攪拌。18 小時後, 反應濃縮且藉正相層析以 35% 丙酮之己烷溶離純化。純溶離份濃縮並溶於二氯甲烷(10 毫升)並於反應中添加三氟乙酸(1 毫升)並攪拌 18 小時直至完全移除 boc 基。反應以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水層以兩份二氯甲烷萃取且合併之有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 12% 至 35% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 48 (33 毫克, 18% 產率)。

。純度(HPLC): >99%; 光學純度(對掌性 HPLC): >99%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.07 (t, $J=6.5 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 1.22 (t, $J=6.8$

Hz, 3H), 2.54-2.81 (m, 3H), 3.18-3.29 (m, 7H), 3.46-3.58 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 7H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.84 (t, J=1.8 Hz, 1H)。

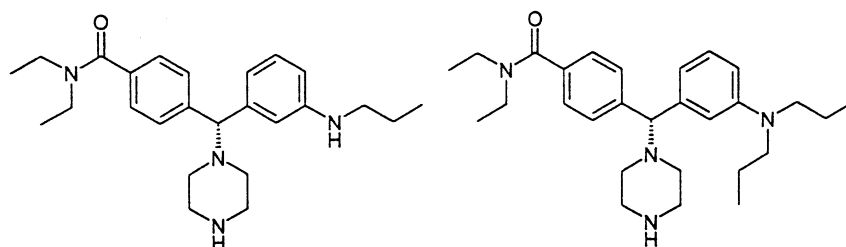
化合物 48：N,N-二乙基-4-[(S)-1-哌啶基[3-(丙基胺基)苯基]甲基]苄醯胺及化合物 49：4-[(S)-[3-(二丙基胺基)苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5a (208 毫克, 0.45 毫莫耳)、丙醛 (0.036 毫升, 0.50 毫莫耳) 及十硼烷 (16.4 毫克, 0.13 毫莫耳) 獲得 TFA 鹽之化合物 48 (174 毫克, 52% 產率) 及化合物 49 (43.5 毫克, 12% 產率)。各化合物自 CH₃CN/H₂O 凍乾獲得無色固體。化合物 48：純度 (HPLC)：>99%；光學純度 (對掌性 HPLC)：>99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.09 (br t, J=6.7 Hz, 3H), 1.22 (br t, J=6.3 Hz, 3H), 1.69 (六峯, J=7.6 Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 3.20-3.29 (m, 8H), 3.52 (br q, J=6.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H)。實測值：C, 51.41；H, 5.79；N, 7.98。C₂₅H₃₆N₄O x 0.8H₂O x 2.4CF₃COOH 計算值 C, 51.38；H, 5.79；N, 8.04%。[α]_D²⁰=+7.18 度 [c 1.64, MeOH]。化合物 49：純度 (HPLC)：>82%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.83 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.04

(br t, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.18 (br t, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 4H), 2.63 (d, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.14-3.28 (m, 6H), 3.43-3.52 (m, 6H), 4.59 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.66 (s, 1H)。

化合物 50：N,N-二乙基-4-[(R)-1-哌啶基[3-(丙基胺基)苯基]甲基]苄醯胺及化合物 51：4-[(R)-[3-(二丙基胺基)苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

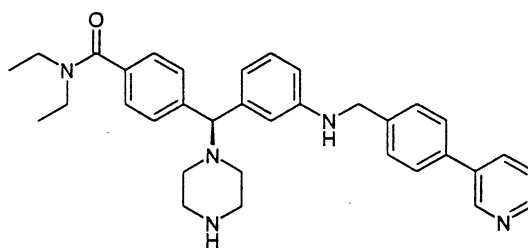


使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5b (404 毫克，0.87 毫莫耳)、丙醛 (0.069 毫升，0.96 毫莫耳) 及十硼烷 (31.7 毫克，0.26 毫莫耳) 獲得 TFA 鹽之化合物 50 (217 毫克，34% 產率) 及化合物 51 (128 毫克，19% 產率)。各化合物自 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 凍乾獲得無色固體。化合物 50 略為黃色固體及化合物 51 為無色固體。化合物 50：純度 (HPLC)：>99%；光學純度 (對掌性 HPLC)：>99%； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.09 (br t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.22 (br t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.70 (六峯, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 3.20-3.29 (m, 8H), 3.52 (br q, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.21 (ddd, $J=7.8, 2.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)。實測值：C, 46.23；H, 5.02；N, 6.58。
 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 1.0\text{H}_2\text{O} \times 3.6\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 46.20；H, 5.01；

N, 6.69%。 $[\alpha]_D^{18} = -2.6$ 度 [c 0.657, MeOH]。

化合物 51：純度 (HPLC): >99%；光學純度 (對掌性 HPLC)：>99%； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.83 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.04 (br t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.18 (br t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.29-1.44 (m, 4H), 2.62 (d, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.15-3.29 (m, 6H), 3.42-3.55 (m, 6H), 4.59 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 4H), 7.67 (s, 1H)。實測值：C, 45.63; H, 5.04; N, 6.21。 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 1.5\text{H}_2\text{O} \times 4.2\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 45.70; H, 5.18; N, 5.86%。 $[\alpha]_D^{17} = -6.3$ 度 [c 0.914, MeOH]。

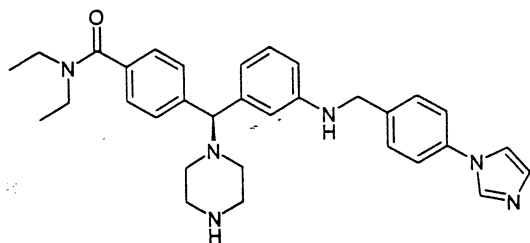
化合物 52：N,N-二乙基-4-[(S)-1-哌啶基[3-[[[4-(3-吡啶基)苯基]甲基]胺基]苯基]甲基]苄醯胺



使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5a (205 毫克, 0.44 毫莫耳)、4-(3-吡啶基)苯甲醛 (88.7 毫克, 0.48 毫莫耳) 及十硼烷 (16.4 毫克, 0.13 毫莫耳) 獲得 TFA 鹽之化合物 52 (266 毫克, 61% 產率)。此物質自 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 凍乾獲得略黃色固體。純度 (HPLC): >99%；光學純度 (對掌性 HPLC): >99%； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07 (br t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.20 (br t, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.65 (br s, 4H), 3.21 (br s, 6H), 3.49 (br q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.66 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (t, $J=7.8$

Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (dd, J=8.0, 5.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H)。實測值: C, 53.11; H, 4.81, N, 7.56。C₃₄H₃₉N₅O x 0.5H₂O x 3.3CF₃COOH計算值C, 53.06; H, 4.75; N, 7.62%。
[α]_D¹⁸=+10.7度[c 1.43, MeOH]。

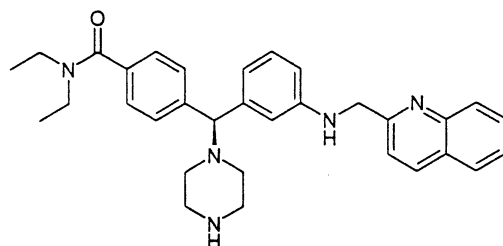
化合物 53: N,N-二乙基-4-[(S)-[3-[[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]苄醯胺



使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5a (206 毫克, 0.44 毫莫耳)、4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛 (83.6 毫克, 0.49 毫莫耳) 及十硼烷 (16.4 毫克, 0.13 毫莫耳) 獲得 TFA 鹽之化合物 53 (181 毫克, 42% 產率)。此物質自 CH₃CN/H₂O 凍乾獲得無色固體。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.09 (br t, J=6.7 Hz, 3H), 1.21 (br t, J=6.7 Hz, 3H), 2.63 (br s, 4H), 3.15-3.28 (m, 6H), 3.51 (q, J=6.1 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 7.02 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。實測值: C, 51.44; H, 4.89; N, 9.63。C₃₂H₃₈N₆O x 1.2 H₂O x 3.0

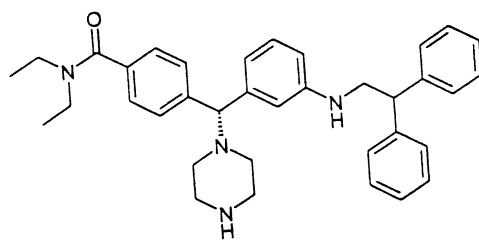
CF₃COOH 計算值 C, 51.49; H, 4.94; N, 9.48%。[α]_D¹⁷ = -2.1 度 [c 0.872, MeOH]。

化合物 54: N,N-二乙基-4-[(S)-1-哌啶基[3-[(2-喹啉基甲基)胺基]苯基]-甲基]苄醯胺

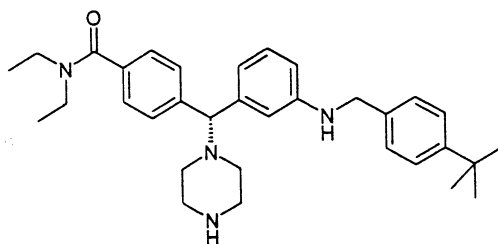


使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5a (209 毫克, 0.45 毫莫耳)、2-喹啉甲醛 (77.6 毫克, 0.49 毫莫耳) 及十硼烷 (16.4 毫克, 0.13 毫莫耳) 獲得 TFA 鹽之化合物 54 (162 毫克, 38% 產率)。此物質自 CH₃CN/H₂O 凍乾獲得黃色固體。純度 (HPLC): >98%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.07 (br t, J=6.7 Hz, 3H), 1.23 (br t, J=6.6 Hz, 3H), 2.59 (br s, 4H), 3.18 (br t, J=4.4 Hz, 6H), 3.52 (br q, J=7.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 6.58 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.82 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.09 (td, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.87 (d, J=8.6 Hz, 1H)。實測值: C, 50.15; H, 4.57; N, 7.46。C₃₂H₃₇N₅O x 1.1 H₂O x 3.6 CF₃COOH 計算值 C, 50.20; H, 4.60; N, 7.47%。[α]_D¹⁷ = +20.8 度 [c 0.726, MeOH]。

化合物 55: 4-[(R)-[3-[(2,2-二苯基乙基)胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



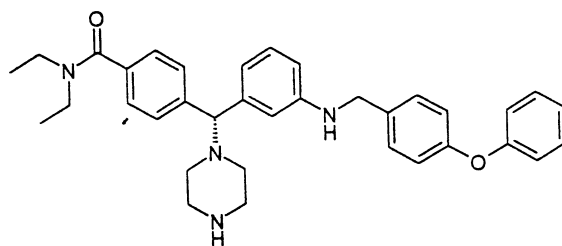
使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5b (251 毫克, 0.54 毫莫耳)、二苯基乙醛 (0.11 毫升, 0.62 毫莫耳) 及十硼烷 (21.6 毫克, 0.18 毫莫耳) 獲得 TFA 鹽之化合物 55 (186 毫克, 39% 產率)。此物質自 CH₃CN/H₂O 凍乾獲得白色固體。純度 (HPLC): >96%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (br t, J=7.0 Hz, 3H), 1.22 (br t, J=7.0 Hz, 3H), 2.65 (br s, 4H), 3.19-3.28 (m, 6H), 3.51 (br q, J=7.2 Hz, 2H), 3.79 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 6.65 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 10H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H)。實測值: C, 56.89; H, 5.33; N, 6.32。C₃₆H₄₂N₄O x 0.7 H₂O x 2.8 CF₃COOH 計算值 C, 56.87; H, 5.30; N, 6.38%。[α]_D¹⁸=+2.5 度 [c 1.023, MeOH]。化合物 56: 4-[(R)-[3-[[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



使用化合物 17 之相同方法並使用中間物 5b (254 毫克,

0.54毫莫耳)、4-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛(0.10毫升, 0.60毫莫耳)及十硼烷(21.6毫克, 0.18毫莫耳)獲得TFA鹽之化合物56(326毫克, 70%產率)。此物質自CH₃CN/H₂O凍乾獲得白色固體。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.09 (br t, J=6.7 Hz, 3H), 1.22 (br t, J=6.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.63 (br s, 4H), 3.21-3.27 (m, 6H), 3.52 (br q, J=7.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 7H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H)。實測值: C, 49.54; H, 4.95; N, 5.67。C₃₃H₄₄N₄O x 0.7 H₂O x 4.2 CF₃COOH計算值C, 49;52; H, 4.98; N, 5.58%。[α]_D¹⁹=-9.23度[c 1.387, MeOH]。

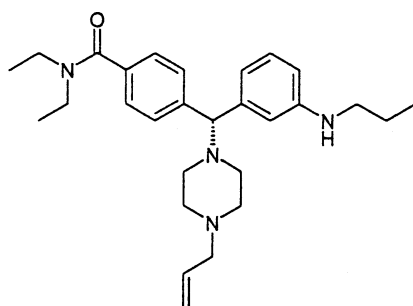
化合物57: N,N-二乙基-4-[(R)-[3-[(4-苯氧基苯基)甲基]胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]苄醯胺



使用化合物17之相同方法並使用中間物5b (252毫克, 0.54毫莫耳)、4-苯氧基苯甲醛(0.10毫升, 0.59毫莫耳)及十硼烷(21.6毫克, 0.18毫莫耳)獲得TFA鹽之化合物57 (269毫克, 56%產率)。此物質自CH₃CN/H₂O凍乾獲得白色固體。純度(HPLC):>99%;光學純度(對掌性HPLC):>99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.07 (br t, J=6.4 Hz, 3H), 1.21 (br t, J=6.4 Hz, 3H), 2.60 (br s, 4H), 3.17-3.27 (m, 6H), 3.51 (br q,

$J=6.6$ Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)。實測值: C, 58.02; H, 5.40; N, 6.77。C₃₅H₄₀N₄O₂ x 0.5 H₂O x 2.3 CF₃COOH 計算值 C, 58.01; H, 5.32; N, 6.83%。
 $[\alpha]_D^{17} = -19.7$ 度 [c 1.340, MeOH]。

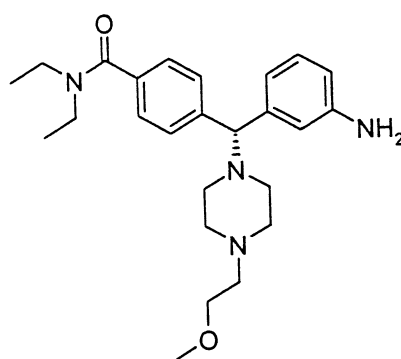
化合物 58: N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-丙烯基)-1-哌嗪基][3-(丙基胺基)-苯基]甲基]苄醯胺



化合物 50 (54.8 毫克, 0.13 毫莫耳) 之 CH₃CN (4 毫升) 溶液冷卻至 0°C。添加三乙胺 (22.4 微升, 0.16 毫莫耳) 及烯丙基溴 (11.6 微升, 0.13 毫莫耳), 且反應溫至室溫並攪拌 2.5 小時。反應接著濃縮且殘留物溶於 CH₂Cl₂ 並以水洗滌 2 次。有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化以 5% 至 50% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得吸濕性白色固體之化合物 58 (54 毫克, 51% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.09 (br t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.22 (br t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.70 (六峯, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.38 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 3.12-3.29 (m, 6H), 3.44-3.57 (m, 4H), 3.78 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.57 (s, 1H),

5.57-5.63 (m, 2H), 5.87-6.00 (m, 1H), 7.20 (dt, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)。實測值: C, 51.99; H, 5.85; N, 7.25。C₂₈H₄₀N₄O x 0.8 H₂O x 2.7 CF₃COOH計算值C, 52.04; H, 5.79; N, 7.27%。
 $[\alpha]_D^{17} = -2.6$ 度[c 1.03, MeOH]。

化合物 59: 4-{(R)-(3-胺基苯基)[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]甲基}-N,N-二乙基苄醯胺

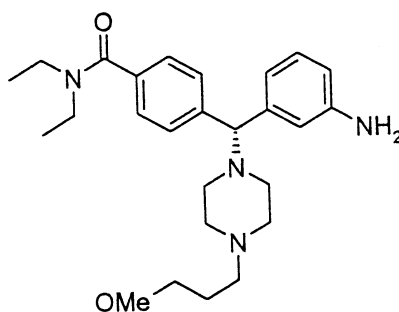


於5毫升微波爐小瓶中添加中間物 4b (1.7克, 4.29毫莫耳) 之 DMF (4毫升) 接著添加碳酸鉀 (1.19克, 8.58毫莫耳) 及 2-溴乙基甲基醚 (0.53毫升, 5.58毫莫耳)。反應混合物在 130°C 加熱 15分鐘 接著減壓濃縮。殘留物溶於二氯甲烷並以飽和碳酸氫鈉洗滌接著以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並減壓濃縮。管柱層析以 4% 甲醇之二氯甲烷溶離, 獲得所需產物 (0.9克, 46%產率)。

上述產物溶於乙醇/THF/水/NH₄Cl之混合物 (2.1毫升) 中並添加鐵 (1.1克, 19.8毫莫耳)。反應混合物在 90°C 加熱 5小時, 接著冷卻至室溫, 在矽藻土上過濾並減壓濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯並以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水,

過濾並減壓濃縮。管柱層析以2%甲醇及1% NH₄OH之二氯甲烷溶離，獲得化合物59 (620毫克，74%產率)。純度(HPLC-215 nm)：>99%；光學純度(對掌性HPLC-215 nm)：>99%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (t, J=7.52 Hz, 3H), 1.12 (t, J=6.54 Hz, 3H), 3.08-3.17 (br s, 3H), 3.18-3.23 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 3H), 3.44-3.51 (br s, 1H), 3.59-3.64 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.42 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.01 Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.81 Hz, 1H), 7.47-7.54 (br s, 3H), 7.59 (d, J=7.62 Hz, 1H)。實測值：C, 52.41; H, 7.54; N, 9.16。C₂₅H₃₆N₄O₂ x 3.2HCl x 1.8H₂O計算值C, 52.34; H, 7.52; N, 9.77%。[α]_D¹⁷ = -7.0度 [c 0.50, MeOH]。

化合物60：4-{(R)-(3-胺基苯基)[4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基]甲基}-N,N-二乙基苄醯胺

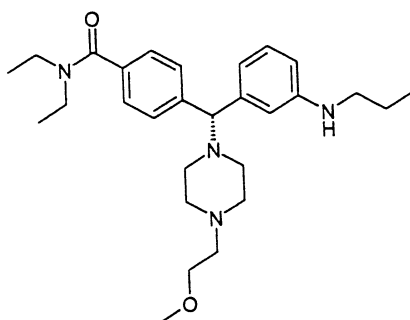


於5毫升微波爐小瓶中添加中間物4b (1.7克，4.29毫莫耳)之DMF (3毫升)接著添加碳酸鉀(1.19克，8.58毫莫耳)及1-溴-3-甲氧基丙烷(0.85克，5.58毫莫耳)。反應混合物在130℃加熱15分鐘接著減壓濃縮。殘留物溶於二氯甲烷並以飽和碳酸氫鈉洗滌接著以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。管柱層析以3%甲醇之二氯甲烷溶離，獲

得所需產物(1.67克，83%產率)。

上述產物溶於乙醇/THF/水/ NH_4Cl 之混合物(3.5毫升)中並添加鐵(2.0克，35.6毫莫耳)。反應混合物在 90°C 加熱5小時，接著冷卻至室溫，在矽藻土墊上過濾並減壓濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯並以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。管柱層析以2%甲醇及1% NH_4OH 之二氯甲烷溶離，獲得化合物60 (240毫克+140毫克(93%純度)，24%產率)。純度(HPLC-215 nm)： $>99\%$ ；光學純度(對掌性HPLC-215 nm)： $>99\%$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98 (t, $J=6.64$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 3.12-3.16 (br s, 3H), 3.17-3.21 (M, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.41-3.46 (br s, 1H), 3.47-3.54 (br s, 3H), 5.38 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.62$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.52-7.57 (br s, 3H), 7.59-7.66 (br s, 1H)。實測值：C, 50.17; H, 7.48; N, 8.70。 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \times 4.0\text{HCl} \times 2.1\text{H}_2\text{O}$ 計算值C, 50.18; H, 7.48; N, 9.00%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -7.1$ 度 [c 0.52, MeOH]。

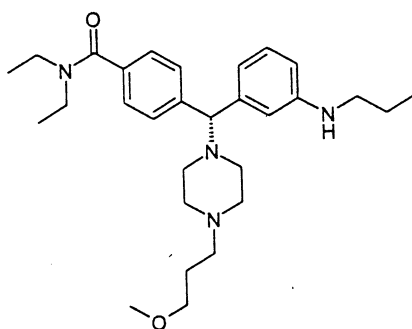
化合物61：N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基][3-(丙胺基)-苯基]甲基]苄醯胺



化合物59 (93.0毫克，0.22毫莫耳)、丙醛(0.016毫升，0.22

毫莫耳)及十硼烷(8.0毫克, 0.065毫莫耳)之甲醇(5毫升)溶液在室溫攪拌16小時。反應濃縮接著經矽膠短栓柱過濾使用4:1 CH₂Cl₂:MeOH作為溶離液。濃縮適當溶離份且殘留物藉逆相層析純化以5%至50%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得吸濕性略黃色固體之化合物61 (90毫克, 51%產率)。純度(HPLC): >95%; 光學純度(對掌性HPLC): >93%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.09 (br t, J=6.9 Hz, 3H), 1.22 (br t, J=6.6 Hz, 3H), 1.70 (六峯, J=7.6 Hz, 2H), 2.44 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 3.19-3.28 (m, 5H), 3.34-3.40 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.52 (br q, J=6.6 Hz, 4H), 3.68-3.73 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H)。實測值: C, 50.65; H, 6.08; N, 7.02。C₂₈H₄₂N₄O₂ x 1.4H₂O x 2.6 CF₃COOH計算值C, 50.58; H, 6.06; N, 7.11%。[α]_D¹⁸=-0.6度[c 0.688, MeOH]。

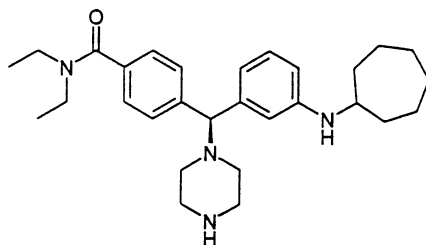
化合物62: N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(3-甲氧基丙基)-1-哌咻基][3-(丙胺基)苯基]甲基]苄醯胺



使用化合物61之相同方法並使用化合物60 (86.0毫克, 0.20毫莫耳)、丙醛(0.014毫升, 0.19毫莫耳)及十硼烷(7.2毫

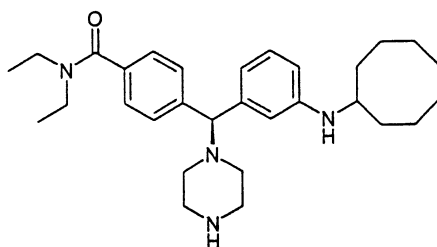
克，0.059毫莫耳)獲得TFA鹽之化合物62 (89毫克，55%產率)。
 此物質自CH₃CN/H₂O凍乾獲得吸濕性略黃色固體。純度(HPLC)>97%；光學純度(對掌性HPLC):>93%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.09 (br t, J=6.6 Hz, 3H), 1.22 (br t, J=6.6 Hz, 3H), 1.70 (六峯, J=7.6 Hz, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.39 (br s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 3.15-3.28 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 6H), 4.55 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H)。實測值: C, 53.22; H, 6.76; N, 7.48。C₂₉H₄₄N₄O₂ x 2.0 H₂O x 2.0 CF₃COOH計算值C, 53.22; H, 6.77; N, 7.52%。[α]_D¹⁷=-1.5度[c 0.779, MeOH]。

化合物63: 4-[(S)-[3-(環庚基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-NN-二乙基苄醯胺



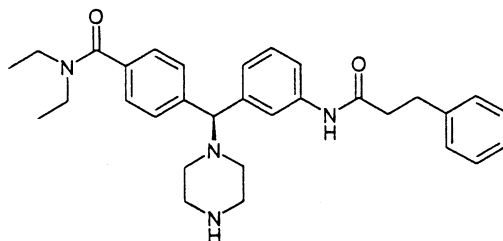
依據化合物24所用之方法合成，但使用中間物5a。殘留物藉逆相層析純化，使用10%至45%乙腈之含0.1%三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物63。純度(HPLC):>99%；光學純度(對掌性HPLC):>99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.06 (t, J=6.54 Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.64 Hz, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H),

3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.13 (dt, $J=7.37, 1.68$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.40$ Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 52.27; H, 5.72; N, 6.94。C₂₉H₄₂N₄O x 0.4H₂O x 2.9TFA計算值 C, 52.21; H, 5.75; N, 7.00%。[α]_D²⁰=+8.69度[c 0.61, MeOH]。
 化合物 64: 4-[(S)-[3-(環辛基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



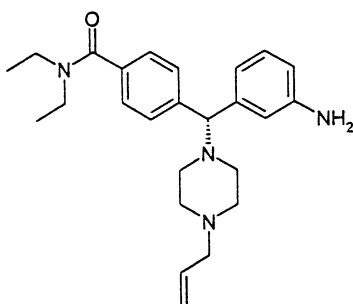
依據化合物 25 所用之方法合成，但使用中間物 5a。殘留物藉逆相層析純化，使用 10% 至 45% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 64。純度 (HPLC): >99%；光學純度 (對掌性 HPLC): >99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.06 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.60-1.76 (m, 5H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.20 (ddd, $J=7.81, 2.15, 0.98$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.47$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H)。實測值: C, 53.11; H, 6.01; N, 6.85。C₃₀H₄₄N₄O x 0.5H₂O x 2.8TFA計算值 C, 53.12; H, 5.00; N, 6.96%。[α]_D²⁰=+8.09度[c 0.45, MeOH]。

化合物 65：N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(3-苯基丙酰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄酰胺



依據化合物 41 所用之方法合成，但使用中間物 5a。殘留物藉快速層析純化，使用 25% 甲醇之二氯甲烷，增高至 40% 甲醇之二氯甲烷溶離。產物使用 2M HCl 之乙醚轉化成鹽酸鹽，獲得無色固體之化合物 65。純度 (HPLC): >99%；光學純度 (對掌性 HPLC): >99%；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.06 (t, J=6.64 Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.88 Hz, 3H), 2.61 (t, J=7.66 Hz, 2H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 6H), 7.30 (d, J=8.30 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.20 Hz, 2H)。實測值：C, 61.14；H, 6.86；N, 9.10。C₃₁H₃₈N₄O₂ x 2.9HCl x 0.3H₂O 計算值 C, 61.06；H, 6.86；N, 9.19%。[α]_D²⁰ = -0.96 度 [c 0.73, MeOH]。

化合物 66：4-[(R)-(3-胺基苯基)[4-(2-丙烯基)-1-哌啶基]甲基]-N,N-二乙基苄酰胺

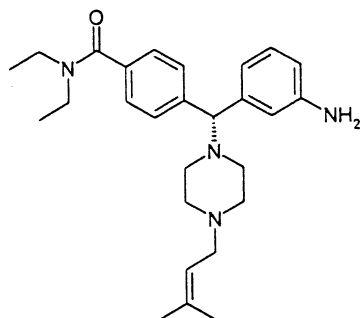


於在微波爐小瓶中之含中間物 4b (212 毫克) 之丙酮 (2 毫升) 溶液中，添加碳酸鉍 (261 克，1.5 當量) 及烯丙基溴 (55 微升，1.2 當量)。反應加熱至 120°C 歷時 5 分鐘接著濃縮。殘留物溶於二氯甲烷 (20 毫升) 並以飽和碳酸氫鈉水溶液 (20 毫升) 及水 (20 毫升) 洗滌。有機層脫水 (MgSO_4)，過濾並濃縮。藉快速層析純化以 30% 至 50% 丙酮之己烷溶離，獲得無色泡沫之烯丙基化產物 (191 毫克，82% 產率)。

上述產物溶於乙醇/THF/水/飽和氯化銨之混合物 (2 毫升，4:2:1:1 比例) 中並置入微波爐小瓶中。於反應中添加鐵 (26 毫克，1.1 當量) 且反應在 140°C 加熱 10 分鐘。反應經矽藻土過濾並添加二氯甲烷/飽和氯化銨。有機層脫水 (MgSO_4)，過濾並濃縮。藉快速層析以 30% 至 50% 丙酮之己烷溶離，獲得無色泡沫之化合物 66 (101 毫克，53% 產率)。純度 (HPLC) : >99% ; 光學純度 (對掌性 HPLC) : >99%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.06-1.15 (m, 3H), 1.16-1.27 (m, 3H), 2.30-2.60 (m, 6H), 3.00 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 5.11-5.20 (m, 2H), 5.85 (ddt, $J=17.16$ Hz, 10.25 Hz, 6.57 Hz, 1H), 6.52 (ddd, $J=7.82$ Hz, 2.25 Hz, 1.07 Hz, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.05 (t, $J=7.64$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.20$ Hz, 2H)。實測值: C, 58.49; H, 7.24; N, 10.49。 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O} \times 3.0 \text{ HCl}$, 0.2 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 計算值 C, 58.38; H, 7.41; N, 10.56%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.09$ 度 [c 0.852, MeOH]。

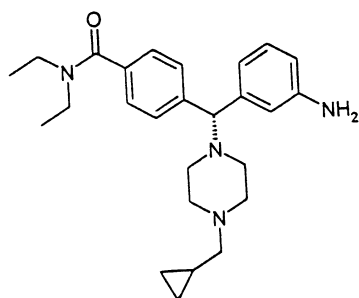
化合物 67: 4-[(R)-(3-胺基苯基)][4-(3-甲基-2-丁烯基)-1-哌啶]

基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

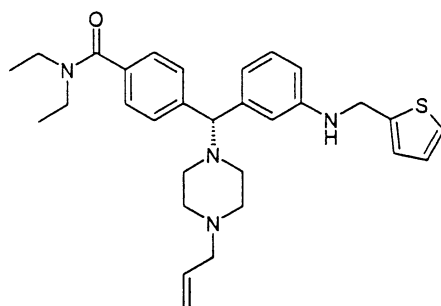


依據化合物 66 之方法合成但使用 1-溴-3-甲基丁-2-烯替代烯丙基溴。自 206 毫克中間物 4b 產生 95 毫克化合物 67。純度 (HPLC) : >99% ; 光學純度 (對掌性 HPLC) : >99% 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.13-2.77 (m, 8H), 2.96 (d, $J=7.54$ Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 5.16-5.24 (m, 1H), 6.51 (d, $J=7.67$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.68$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (t, $J=7.67$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.23$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=7.68$ Hz, 2H) 。 實測值 : C, 56.55; H, 7.33; N, 9.59 。 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} \times 3.8\text{HCl}$, 0.1 H_2O , 0.1 $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{O}$ 計算值 C, 56.51; H, 7.44; N, 9.62% 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.68$ 度 [c 0.545, MeOH] 。

化合物 68 : 4-[(R)-(3-胺基苯基)][4-(環丙基甲基)-1-哌啶基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

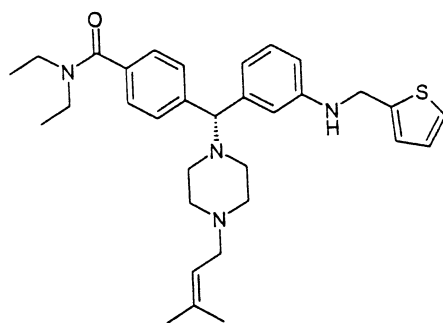


於中間物 4b (198 毫克) 之 1,2-二氯乙烷溶液中添加環丙烷
 甲醛 (75 微升, 2 當量) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (212 毫克, 2
 當量)。反應在室溫攪拌 20 小時接著以二氯甲烷 (20 毫升) 稀
 釋並以飽和碳酸氫鈉 (10 毫升) 洗滌。有機層經脫水 (MgSO_4)
 , 過濾並濃縮。粗物質溶於乙醇/四氫呋喃/水/飽和氯化銨
 之混合物 (2 毫升, 4:2:1:1 比例) 並置入微波爐小瓶中。於溶
 液中添加鐵且反應加熱至 140°C 歷時 10 分鐘。重複此程序,
 添加新鮮鐵直至反應完全。反應經矽藻土過濾並添加二氯
 甲烷/飽和碳酸氫鈉。分離有機層, 脫水 (MgSO_4), 過濾並
 濃縮。經快速層析以 70% 丙酮、5% 甲醇、3% 濃氫氧化銨、
 22% 己烷溶離, 獲得無色泡沫之化合物 68 (50 毫克, 兩步驟
 產率 24%)。純度 (HPLC): $>99\%$; 光學純度 (對掌性 HPLC)
 : $>99\%$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.07-0.13 (m, 2H),
 0.46-0.53 (m, 2H), 1.06 (t, $J=6.56$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.84$ Hz,
 3H), 2.24 (d, $J=6.70$ Hz, 2H), 2.25-2.98 (m, 8H), 3.16-3.26 (m,
 2H), 3.41-3.56 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 6.51 (ddd, $J=8.01, 2.34,$
 0.98 Hz, 1H), 6.72 (dt, $J=7.62, 1.17$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J=1.95$
 Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.50
 (d, $J=8.01$ Hz, 2H)。實測值: C, 56.28; H, 7.33; N, 9.49。
 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O} \times 3.8 \text{ HCl}, 0.4 \text{ C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 計算值 C, 56.30; H, 7.50; N,
 9.52%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.61$ 度 [c 0.641, MeOH]。
 化合物 69: N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-丙烯基)-1-哌啶基]
 [3-[(2-噻吩基甲基)胺基]苯基]甲基]-苄醯胺



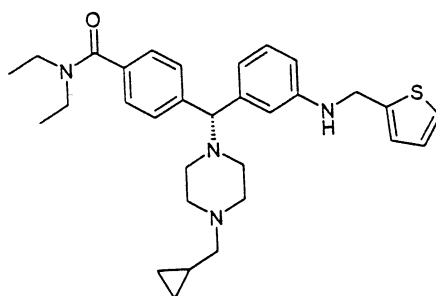
於化合物 66 (80 毫克) 之 1,2-二氯乙烷 (5 毫升) 溶液中添加 2-噻吩甲醛 (22 微升, 1.2 當量) 及三乙鹽氧基硼氫化鈉 (83 毫克, 2 當量) 及 2 滴乙酸。反應在室溫攪拌 20 小時接著以二氯甲烷 (20 毫升) 稀釋並以飽和碳酸氫鈉 (10 毫升) 洗滌。有機層經脫水 (MgSO_4), 過濾並濃縮。殘留物藉逆相層析純化, 以 10% 至 45% 乙腈之含 0.1% 三氟乙酸之水溶離。獲得三氟乙酸鹽之產物並凍乾獲得無色固體之化合物 69 (59 毫克, 40% 產率)。純度 (HPLC): >99%; 光學純度 (對掌性 HPLC): >99%。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.74$ Hz, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.73 (d, $J=7.42$ Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.54-5.61 (m, 2H), 5.89 (ddt, $J=17.27, 9.82, 7.26$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J=7.94, 2.15, 0.78$ Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.91 (dd, $J=5.08, 3.51$ Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.09 (t, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.46 (d, $J=8.21$ Hz, 2H)。實測值: C, 52.32; H, 5.51; N, 7.16。 $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{OS} \times 1.6\text{H}_2\text{O}, 2.3\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 52.35; H, 5.52; N, 7.06%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.03$ 度 [c 0.743, MeOH]。

化合物 70: N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(3-甲基-2-丁烯基)-1-哌啶基][3-[(2-噻吩基甲基)胺基]苯基]甲基]-苄醯胺



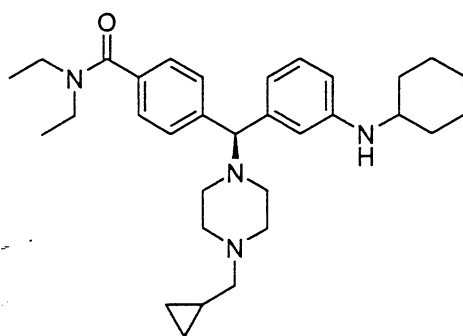
使用化合物 67 及利用化合物 69 所述之方法合成。純度 (HPLC) : >99% ; 光學純度 (對掌性 HPLC) : >99% 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.06 (t, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 2.89-3.14 (m, 4H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.71 (d, $J=7.93$ Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 6.56 (ddd, $J=7.94$ Hz, 2.37 Hz, 1.02 Hz, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.77 (t, $J=2.20$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=5.07$ Hz, 3.38 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.02 (t, $J=7.77$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=5.07$ Hz, 1.19 Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.05$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.12$ Hz, 2H) 。 實測值 : C, 59.49; H, 6.40; N, 7.85 。 $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 0.7\text{H}_2\text{O} \cdot 1.4 \text{ CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 59.46; H, 6.42; N, 7.97% 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.30$ 度 $[\text{c } 0.650, \text{MeOH}]$ 。

化合物 71 : 4-[(R)-[4-(環丙基甲基)-1-哌啶基][3-[(2-噻吩基甲基)胺基]苯基]甲基]-N,N-二乙基-苄醯胺



使用化合物 68 及利用化合物 69 所述之方法合成。純度 (HPLC) : >99% ; 光學純度 (對掌性 HPLC) : >99% 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.39-0.44 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.07-1.11 (m, 3H), 1.22 (t, $J=6.99$ Hz, 3H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 2H), 3.04 (d, $J=7.49$ Hz, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 4H), 4.33 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.62 (dd, $J=8.00, 2.44$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J=1.81$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=5.04, 3.53$ Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.07 (t, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=5.00, 12.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.17$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.16$ Hz, 2H) 。 實測值 : C, 53.58; H, 5.46; N, 7.10 。 $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{OS} \times 0.70\text{H}_2\text{O} \cdot 2.4\text{CF}_3\text{COOH}$ 計算值 C, 53.55; H, 5.50; N, 6.98% 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.74$ 度 [c 0.947, MeOH] 。

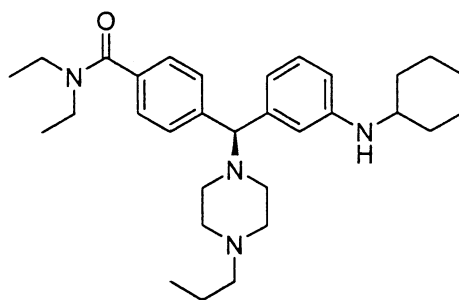
化合物 72 : 4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基][4-(環丙基甲基)哌啶-1-基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



於化合物 27 (250 毫克, 0.56 毫莫耳) 之乙腈 (8 毫升) 溶液中, 添加三乙胺 (92.7 微升, 0.67 毫莫耳)。溶液冷卻至 0°C 接著添加溴甲基環丙烷 (53.5 微升, 0.56 毫莫耳)。反應混合物攪拌隔夜接著減壓濃縮。殘留物溶於二氯甲烷並以水洗滌。

有機層以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。進行管柱層析以5%甲醇之二氯甲烷溶離，獲得化合物72 (229毫克，82%產率)。純度(HPLC-215 nm): >99%; 光學純度(對掌性HPLC-215 nm): >99%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.34-0.40 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H), 0.99-1.04 (m, 3H), 1.14 (t, J=6.83 Hz, 3H), 1.30-1.35 (m, 6H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.46-2.54 (br s, 1H), 2.95-3.03 (br s, 6H), 3.10-3.18 (br s, 2H), 3.37-3.44 (br s, 5H), 3.54-3.60 (br s, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 2H)。實測值: C, 59.91; H, 8.10; N, 10.28。C₃₂H₄₆N₄O x 3.2HCl x 1.1H₂O計算值C, 60.13; H, 8.10; N, 8.76%。[α]_D¹⁶=+12.4度[c 0.51, MeOH]。

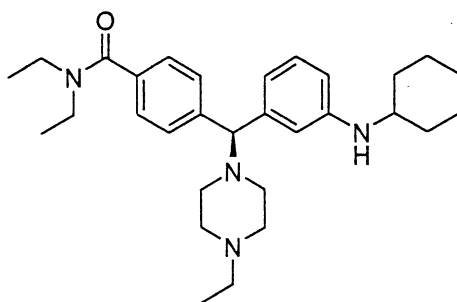
化合物73: 4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基](4-丙基哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



在室溫下，於丙醛(40.6微升；0.56毫莫耳)及化合物27 (250毫克，0.56毫莫耳)之1,2-二氯乙烷中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(380毫克，1.79毫莫耳)及乙酸(31.9微升；0.56毫莫耳)。反應混合物攪拌隔夜接著以飽和碳酸氫鈉洗滌接著以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。進

行管柱層析以5%甲醇之二氯甲烷溶離，獲得化合物73 (169毫克，62%產率)。純度(HPLC-215 nm)：>99%；光學純度(對掌性HPLC-215 nm)：>99%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (t, J=7.91 Hz, 2H), 1.10-1.16 (m, 3H), 1.28-1.33 (m, 4H), 1.61-1.65 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 4H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 8H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.62 (d, J=7.42 Hz, 1H)。實測值：C, 56.59; H, 7.89; N, 8.25。C₃₁H₄₆N₄O x 4.3HCl x 0.6H₂O計算值C, 56.56; H, 7.89; N, 8.51%。 $[\alpha]_D^{16} = +14.5$ 度[c 0.50, MeOH]。

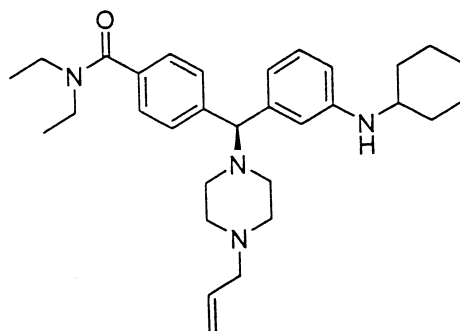
化合物74：4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基](4-乙基哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



使用化合物27 (250毫克，0.56毫莫耳)及利用化合物72之方法合成。獲得163毫克；61%產率。純度(HPLC-215 nm)：>99%；光學純度(對掌性HPLC-215 nm)：>99%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.80 (m, 1H), 1.19 (br s, 11H), 1.59 (m, 2H), 1.88 (br s, 5H), 3.14 (br s, 11H), 3.50 (br s, 4H), 4.11 (m, 1H), 7.31 (br s, 3H), 7.67 (br s, 5H)。實測值：C, 53.63; H,

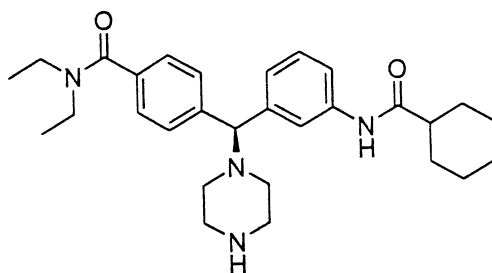
7.55; N, 8.05。C₃₀H₄₄N₄O x 5.0HCl x 0.7H₂O 計算值 C, 53.65; H, 7.56; N, 8.34%。[α]_D¹⁶=+12.7度 [c 0.50, MeOH]。

化合物 75: 4-[(S)-(4-烯丙基哌啶-1-基)[3-(環己基氨基)苯基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



使用化合物 27 (250 毫克, 0.56 毫莫耳) 及利用化合物 72 之方法合成。獲得 240 毫克; 88% 產率。純度 (HPLC-215 nm): >97%; 光學純度 (對掌性 HPLC-215 nm): >99%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (t, J=6.44 Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.32 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 5H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.94-3.11 (br s, 2H), 3.12-3.19 (br s, 2H), 3.39-3.48 (br s, 7H), 3.75 (d, J=6.83 Hz, 2H), 5.49-5.53 (m, 3H), 5.54 (dd, J=11.91, 10.54 Hz, 1H), 5.87-5.91 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.49 (t, J=7.91 Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H)。實測值: C, 56.15; H, 7.58; N, 8.34。C₃₁H₄₄N₄O x 4.4HCl x 0.8H₂O 計算值 C, 56.11; H, 7.60; N, 8.44%。[α]_D¹⁶=+10.8度 [c 0.48, MeOH]。

化合物 76: 4-[(S)-{3-[(環己基羰基)氨基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

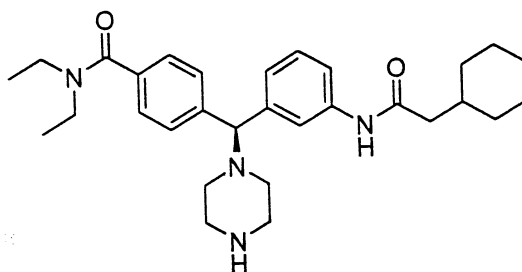


在室溫下，於中間物 5a (250 毫克，0.54 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液中添加三乙胺 (0.15 毫升，1.08 毫莫耳)、DMAP (催化量) 及環己烷羰基氯 (86 微升，0.64 毫莫耳)。反應混合物攪拌 5 小時接著又添加三乙胺 (0.08 毫升，0.58 毫莫耳) 及 DMAP (催化量)。反應混合物攪拌隔夜接著又添加環己烷羰基氯 (28 微升，0.21 毫莫耳)。反應混合物攪拌 5 小時接著以兩份飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。進行管柱層析以 2% 甲醇之二氯甲烷溶離獲得所需產物。

上述產物溶於二氯甲烷 (10 毫升) 並添加 TFA (1.5 毫升)。反應混合物攪拌 3 小時接著以飽和碳酸氫鈉洗滌一次及以食鹽水洗滌一次。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。進行管柱層析以 4.5% 甲醇之二氯甲烷至 5% 甲醇之二氯甲烷溶離，獲得化合物 76 (214 毫克，兩步驟產率 83%)。純度 (HPLC-215 nm)：>99%；光學純度 (對掌性 HPLC-215 nm)：>99%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.98 (t, J=7.52 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.62 Hz, 3H), 1.16-1.34 (m, 3H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 4H), 2.18-2.31 (m, 1H), 3.10-3.17 (br s, 1H), 3.18-3.24 (m, 6H), 3.25-3.33 (br s, 3H),

3.48-3.52 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 7.19 (d, $J=5.86$ Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H)。
 實測值: C, 55.91; H, 6.99; N, 8.86。 $C_{29}H_{40}N_4O_2 \times 4.0HCl$
 計算值 C, 55.95; H, 7.12; N, 9.00%。 $[\alpha]_D^{17}=+8.3$ 度 [c 0.52, MeOH]。

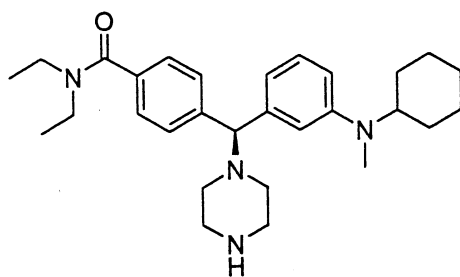
化合物 77: 4-[(S)-{3-[(環己基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺



在室溫下於中間物 5a (250毫克, 0.54毫莫耳)之DMF (5毫升)溶液中添加環己基乙酸(92毫克, 0.65毫莫耳)、DIPEA (0.38毫升, 2.16毫莫耳)及HATU (0.31克, 0.81毫莫耳)。反應混合物攪拌22小時接著減壓濃縮。殘留物溶於二氯甲烷, 以氫氧化鈉(2N)洗滌接著以HCl (1M)洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並減壓濃縮。殘留物溶於二氯甲烷(10毫升)及添加TFA (1.5毫升)。反應混合物攪拌4小時接著以飽和碳酸氫鈉洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水, 過濾並減壓濃縮。進行管柱層析以5%甲醇之二氯甲烷溶離, 獲得化合物 77 (242毫克, 兩步驟產率92%)。純度(HPLC-215 nm): >99%; 光學純度(對掌性HPLC-215 nm): >99%。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.87-0.93 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.13$ Hz,

3H), 1.08-1.14 (m, 3H), 1.20-1.23 (m, 2H), 1.52-1.71 (br s, 6H), 1.72-1.77 (m, 1H), 2.12 (d, $J=7.03$ Hz, 2H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 6H), 3.26-3.33 (br s, 3H), 3.48-3.52 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 7.20 (d, $J=4.49$ Hz, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.57 (d, $J=7.81$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H)。實測值: C, 58.11; H, 8.99; N, 7.46。C₃₀H₄₂N₄O₂ x 0.4HCl x 6.5H₂O計算值C, 57.90; H, 8.97; N, 9.00%。[α]_D¹⁷=+4.6度[c 0.46, MeOH]。

化合物 78: 4-[(S)-{3-[環己基(甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

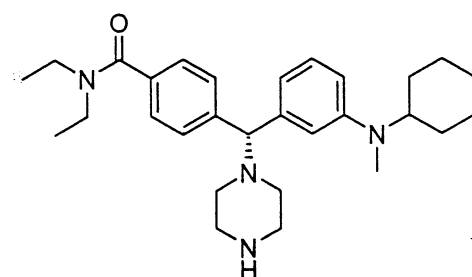


在室溫下，於中間物 5a (300毫克，0.64毫莫耳)之1,2-二氯乙烷(15毫升)中添加環己酮(0.20毫升，1.93毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.43克，2.05毫莫耳)及乙酸(37微升；0.64毫莫耳)。反應混合物攪拌6小時接著以兩份飽和碳酸氫鈉洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。進行管柱層析以4%甲醇之二氯甲烷溶離，獲得所需產物。

在室溫下，於上述產物(320毫克，0.58毫莫耳)之甲醇(6毫升)溶液中添加甲醛(37%於H₂O中)(130微升，1.74毫莫耳)。反應混合物攪拌30分鐘接著添加十硼烷(43毫克，0.35毫莫耳)。反應混合物攪拌18小時接著減壓濃縮。殘留物溶於

二氯甲烷接著以飽和碳酸氫鈉洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮，獲得296毫克粗物質。此粗物質溶於二氯甲烷(10毫升)並添加TFA(1.5毫升)。反應混合物攪拌2.5小時接著添加飽和碳酸氫鈉。有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮。進行管柱層析以5%甲醇及1% NH_4OH 之二氯甲烷溶離，獲得化合物78(211毫克，兩步驟產率78%)。純度(HPLC-215 nm)：>99%；光學純度(對掌性HPLC-215 nm)：>99%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98 (t, $J=7.13$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.52$ Hz, 3H), 1.21-1.32 (br s, 5H), 1.51-1.58 (m, 3H), 1.71-1.86 (br s, 2H), 3.11-3.18 (m, 5H), 3.22-3.33 (br s, 3H), 3.41-3.45 (m, 3H), 3.47-3.55 (br s, 2H), 4.48 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.40$ Hz, 3H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.56-7.67 (br s, 1H), 7.77-7.88 (br s, 1H)。實測值：C, 54.78; H, 7.71; N, 8.57。 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 4.1\text{HCl} \times 1.3\text{H}_2\text{O}$ 計算值C, 54.80; H, 7.72; N, 8.81%。 $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +17.9^\circ$ [c 0.52, MeOH]。

化合物79：4-[(R)-{3-[環己基(甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺

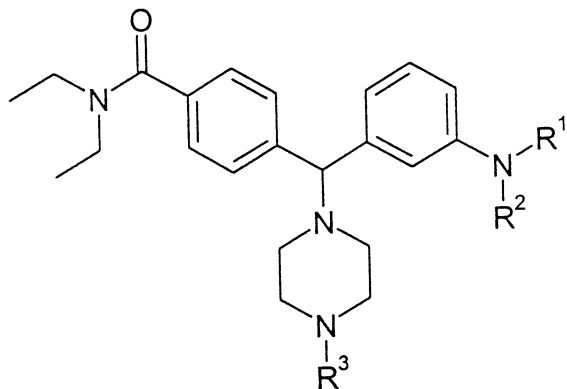


使用中間物5b(250毫克，0.54毫莫耳)及利用化合物78所述之方法合成。獲得189毫克；兩步驟產率79%。純度

(HPLC-215 nm) : >99% ; 光學純度 (對掌性 HPLC-215 nm) : >99% 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98 (t, $J=7.13$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.52$ Hz, 3H), 1.21-1.32 (br s, 5H), 1.51-1.58 (m, 3H), 1.71-1.86 (br s, 2H), 3.11-3.18 (m, 5H), 3.22-3.33 (br s, 3H), 3.41-3.45 (m, 3H), 3.47-3.55 (br s, 2H), 4.48 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.40$ Hz, 3H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.56-7.67 (br s, 1H), 7.77-7.88 (br s, 1H) 。 實測值 : C, 53.87; H, 7.45; N, 8.39 。 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O} \times 4.8\text{HCl} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$ 計算值 C, 53.86; H, 7.45; N, 8.66% 。 $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -16.3$ 度 [c 0.51, MeOH] 。

伍、中文發明摘要：

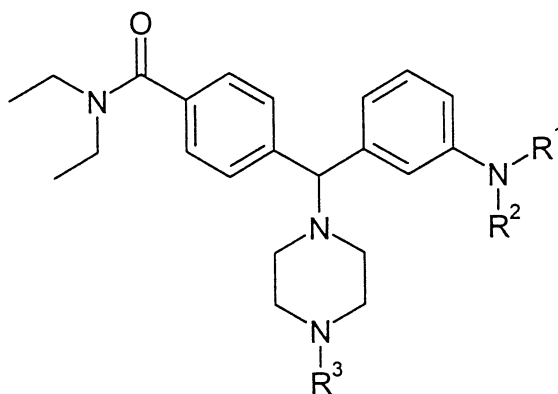
一種下式通式之化合物：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如說明書之定義，以及其鹽、其對映異構物；及包含該化合物之醫藥組合物。其可用於治療，尤其是疼痛之處置。

陸、英文發明摘要：

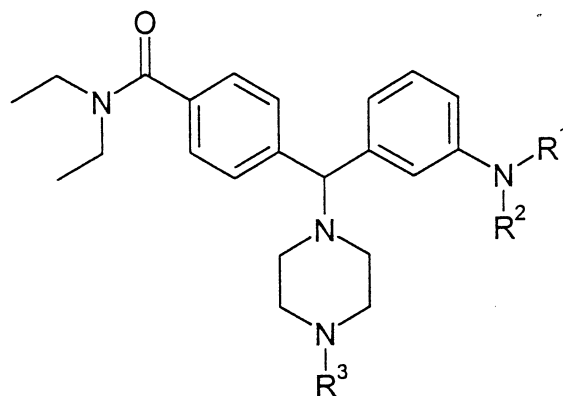
Compounds of general formula:



wherein R^1 , R^2 , and R^3 are as defined in the specification, as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其醫藥可接受性鹽，



I

其中

R^1 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 $R^8-C(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-NHC(=O)-$ 、 $R^8-C(=S)-$ 及 $R^8-NH-C(=S)-$ ，其中 R^8 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中定義 R^1 及 R^8 之該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 $-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-NRC(=O)R$ 及 $-NRC(=O)-OR$ 之組群之基取代，其中 R 獨立選自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基及苯基；

R^2 係選自 $-H$ 及視情況經一或多個選自鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$

、 C_{1-3} 烷氧基及鹵素所成組群之基取代之 C_{1-6} 烷基；及

R^3 係選自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基 $-C_{1-4}$ 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基 $-C_{1-4}$ 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素之基取代。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 雜芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基 $-C_{1-4}$ 烷基，其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 雜芳基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基 $-C_{1-4}$ 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；

R^2 係選自 $-H$ 及 C_{1-3} 烷基；及

R^3 係選自 $-H$ 及 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，

其中 R^1 為 R^9-CH_2- ，其中 R^9 係選自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、三唑基、吡咯基、噻唑基、 N -氧離子-吡啶基、苄基、吡啶基甲基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、咪唑基甲基、三唑基甲基、吡咯基甲基、噻唑基甲基及 N -氧離子-吡啶基甲基，其視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；及

R^2 及 R^3 為氫。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，

其中 R^9 係選自苄基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基及噻唑基，其視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中

R^9 係選自苄基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基及噻唑基。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；

R^2 為 $-H$ 及 C_{1-3} 烷基；及

R^3 為 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中

R^1 係選自1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、第三丁基、2-甲基-1-丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基；

R^2 係選自 $-H$ 、甲基、乙基、1-丙基及2-丙基；及

R^3 係選自-H、甲基、乙基、烯丙基、3,3-二甲基-烯丙基、環丙基甲基、2-甲氧基-乙基及3-甲氧基-1-丙基。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 係選自 $R^8-C(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-NHC(=O)-$ 、 $R^8-C(=S)-$ 及 $R^8-NH-C(=S)-$ ，其中 R^8 係選自 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{3-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-6} 雜芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經 C_{1-4} 烷基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素取代；

R^2 為-H；及

R^3 係選自-H及 C_{1-6} 烷基- $O-C(=O)-$ 。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中

R^8 係選自苯基、苄基、苯乙基及環己基，其中苯基、苄基、苯乙基及環己基係視情況經一或多個選自甲基、甲氧基及鹵素之基取代。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自下列所成組群：

N,N-二乙基-4-((S)-哌咩-1-基{3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]苯基}甲基)苄醯胺；

N,N-二乙基-4-((R)-哌咩-1-基{3-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]苯基}甲基)苄醯胺；

4-[(S)-[3-(苄基胺基)苯基](哌咩-1-基)甲基]-N,N-二乙基

苄醯胺；

N,N-二乙基-4-((R)-哌啶-1-基{3-[(噻吩-2-基甲基)胺基]苯基}甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-((S)-哌啶-1-基{3-[(噻吩-2-基甲基)胺基]苯基}甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-[3-(苄基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(2-呋喃基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-((R)-哌啶-1-基{3-[(噻吩-3-基甲基)胺基]苯基}甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-((S)-哌啶-1-基{3-[(噻吩-3-基甲基)胺基]苯基}甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(3-呋喃基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(2-苯基乙基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(環己基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-哌啶-1-基(3-{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}苯基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(環戊基甲基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基

] -N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-{3-[(環己基甲基)胺基]苯基}(哌咁-1-基)甲基

] -N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(環己-1-烯-1-基甲基)胺基]苯基}(哌咁-1-基)

甲基] -N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[甲基(苯基)胺基]苯基}(哌咁-1-基)

甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[乙基(苯基)胺基]苯基}(哌咁-1-基)

甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[甲基(苯基)胺基]苯基}(哌咁-1-

基)甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[乙基(苯基)胺基]苯基}(哌咁-1-

基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(環己基甲基)胺基]苯基}(哌咁-1-基)甲基]

-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-[3-(環戊基胺基)苯基](哌咁-1-基)甲基] -N,N-二

乙基苄醯胺；

4-[(R)-[3-(環庚基胺基)苯基](哌咁-1-基)甲基] -N,N-二

乙基苄醯胺；

4-[(R)-[3-[(環辛基胺基)苯基](哌咁-1-基)甲基] -N,N-二

乙基苄醯胺；

4-[(R)-[3-[(環壬基胺基)苯基](哌咁-1-基)甲基] -N,N-二

乙基苄醯胺；

4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基](哌咁-1-基)甲基] -N,N-二

乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(4-甲基苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(4-甲基苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(3-氯苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-{3-[(3-氯苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(2-氯苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-{3-[(2-氯苯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-[3-(苯甲醯基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(苯基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(S)-[3-(苯甲醯基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(苯基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(2-甲基-2-苯基丙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-(3-{[(3-氯苯基)乙醯基]胺基}苯基)

(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(環己基乙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(3-苯基丙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(環己基羰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-{3-[(苯基磺醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(苯磺醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(苯磺醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(苯胺基羰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-{3-[(苯胺基硫代羰基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-1-哌啶基[3-(丙基胺基)苯基]甲基]苄醯胺；

4-[(S)-[3-(二丙基胺基)苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-1-哌啶基[3-(丙基胺基)苯基]甲基]苄醯胺；

4-[(R)-[3-(二丙基胺基)苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙

基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-1-哌啶基[3-[[[4-(3-吡啶基)苯基]甲基]-胺基]苯基]甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-[3-[[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]胺基]-苯基]-1-哌啶基甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-1-哌啶基[3-[(2-喹啶基甲基)胺基]苯基]-甲基]苄醯胺；

4-[(R)-[3-[(2,2-二苯基乙基)胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-[3-[[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-[3-[[[4-苯氧基苯基]甲基]胺基]苯基]-1-哌啶基甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-丙烯基)-1-哌啶基][3-(丙胺基)-苯基]甲基]苄醯胺；

4-[(R)-(3-胺基苯基)[4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-(3-胺基苯基)[4-(3-甲氧基丙基)哌啶-1-基]甲基]-N,N-二甲基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-甲氧基乙基-1-哌啶基)[3-(丙胺基)-苯基]甲基]苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(3-甲氧基丙基)-1-哌啶基][3-(丙胺基)苯基]甲基]苄醯胺；

4-[(S)-[3-(環庚基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙

基苄醯胺；

4-[(S)-[3-(環辛基胺基)苯基](哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(S)-{3-[(3-苯基丙醯基)胺基]苯基}(哌啶-1-基)甲基]苄醯胺；

4-[(R)-(3-胺基苯基)[4-(2-丙烯基)-1-哌啶基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-(3-胺基苯基)[4-(3-甲基-2-丁烯基)-1-哌啶基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-(3-胺基苯基)[4-(環丙基甲基)-1-哌啶基]甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(2-丙烯基)-1-哌啶基][3-[(2-噁吩基甲基)胺基]苯基]甲基]-苄醯胺；

N,N-二乙基-4-[(R)-[4-(3-甲基-2-丁烯基)-1-哌啶基][3-[(2-噁吩基甲基)胺基]苯基]甲基]-苄醯胺；

4-[(R)-[4-(環丙基甲基)-1-哌啶基][3-[(2-噁吩基甲基)胺基]苯基]甲基]-N,N-二乙基-苄醯胺；

4-{(S)-[3-(環己基胺基)苯基][4-(環丙基甲基)哌啶-1-基]甲基}-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基](4-丙基哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-[3-(環己基胺基)苯基](4-乙基哌啶-1-基)甲基]-N,N-二乙基苄醯胺；

4-{(S)-(4-烯丙基哌啶-1-基)[3-(環己基胺基)苯基]甲基}

-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-{3-[(環己基羰基)胺基]苯基}(哌咭-1-基)甲基]

-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-{3-[(環己基乙醯基)胺基]苯基}(哌咭-1-基)甲基]

-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(S)-{3-[環己基(甲基)胺基]苯基}(哌咭-1-基)甲基]

-N,N-二乙基苄醯胺；

4-[(R)-{3-[環己基(甲基)胺基]苯基}(哌咭-1-基)甲基]

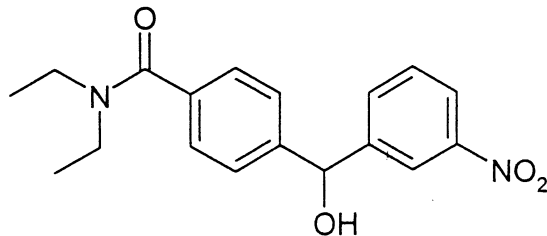
-N,N-二乙基苄醯胺；

其對映異構物及其醫藥可接受性鹽。

11. 如申請專利範圍第1-10項中任一項之化合物，係作為醫藥。
12. 一種如申請專利範圍第1-10項中任一項之化合物用於製造供治療疼痛、焦慮或官能性胃腸障礙之醫藥之用途。
13. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1-10項中任一項之化合物及醫藥可接受性載劑。
14. 一種於溫血動物中治療疼痛之方法，包括之步驟為對需此治療之該動物投予治療有效量之如申請專利範圍第1-10項中任一項之化合物。
15. 一種於溫血動物中治療官能性胃腸障礙之方法，包括之步驟為對需此治療之該動物投予治療有效量之如申請專利範圍第1-10項中任一項之化合物。
16. 一種於溫血動物中治療焦慮之方法，包括之步驟為對需此治療之該動物投予治療有效量之如申請專利範圍第

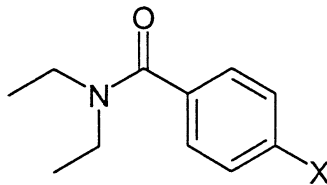
1-10項中任一項之化合物。

17. 一種製造式II化合物之方法，包括：



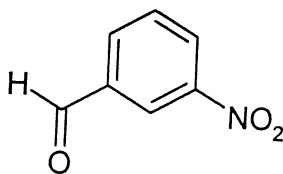
II

a)使式III化合物：



III

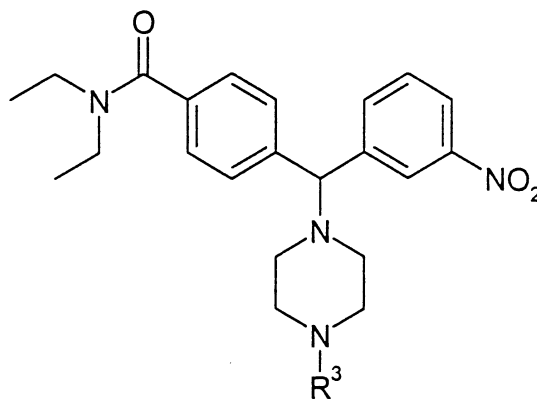
與式IV化合物在具有pKa大於15之鹼存在下反應：



IV

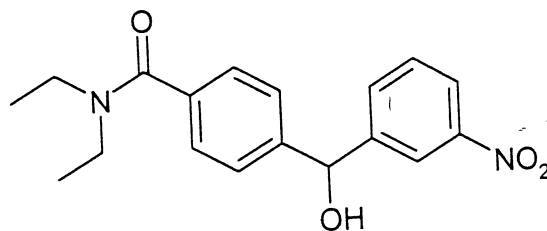
其中X為鹵素。

18. 一種製備式VI化合物之方法，



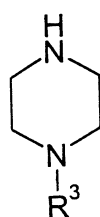
VI,

包括：使式II化合物：



II

與式VII化合物在SOX₂存在下反應：



VII

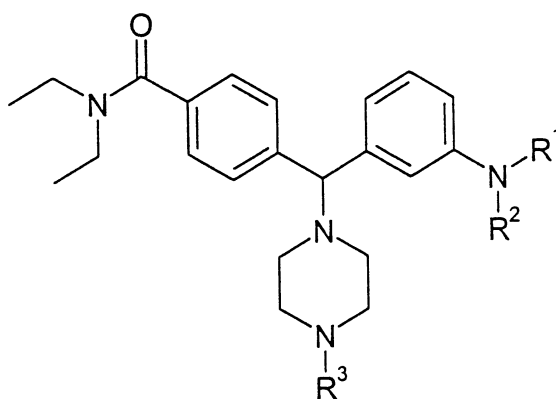
形成式VI化合物，

其中

R³係選自 -H、C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基視情況經一或多個選自C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基及鹵素之基取代；及

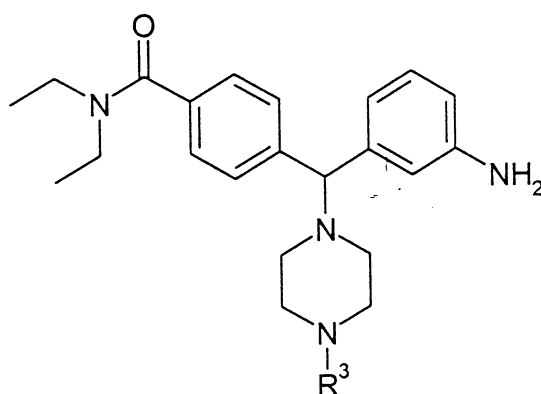
X為鹵素。

19. 一種製備式I化合物之方法，



I

包括：使式VIII化合物：



VIII

與 R^9 -CHO在還原劑存在下反應，形成式I化合物：

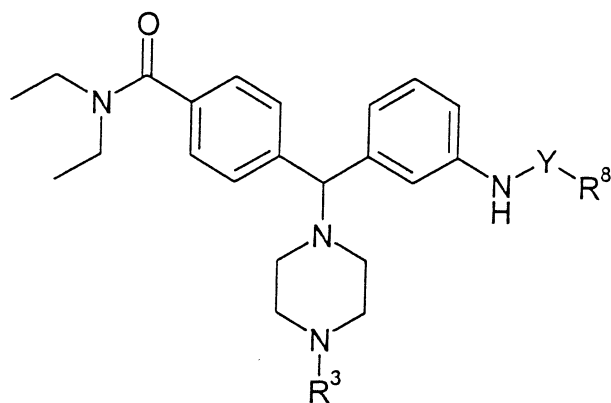
其中

R^1 為 R^9 -CH₂-，其中 R^9 係選自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、三唑基、吡咯基、噻唑基、N-氧離子-吡啶基、苄基、吡啶基甲基、噻吩基甲基、呋喃基甲基、咪唑基甲基、三唑基甲基、吡咯基甲基、噻唑基甲基及N-氧離子-吡啶基甲基，其視情況經一或多個選自C₁₋₄烷基、鹵素、-CF₃、-OH、C₁₋₃烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；

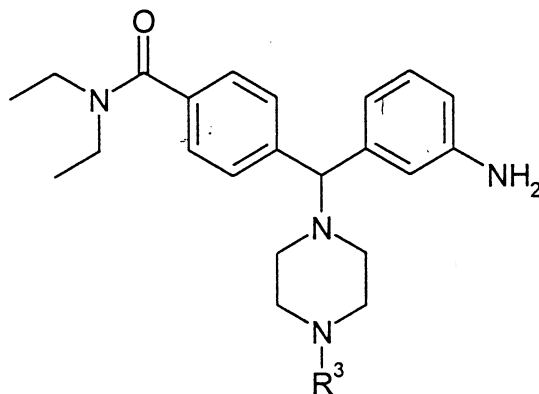
R^2 為-H；及

R^3 係選自C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基視情況經一或多個選自C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基及鹵素之基取代。

20. 一種製備式IX化合物之方法，

IX

包括：使式 VIII 化合物：



VIII

與 R^8 -Y-X 或 R^8 -Y-O-Y- R^8 反應，形成式 IX 化合物：

其中

X 為鹵素；

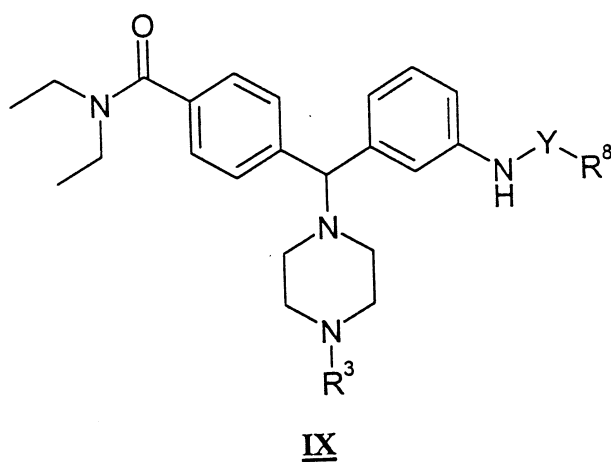
Y 係選自 -C(=O)- 及 -S(=O)₂-；

R^8 係選自 C₃₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₂₋₆ 雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 雜芳基-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基、及 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基；其中該 C₃₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₂₋₆ 雜芳基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 雜芳基-C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基及 C₃₋₁₀ 環烷基-C₁₋₄ 烷基係視情況經選自 C₁₋₄ 烷基、鹵素

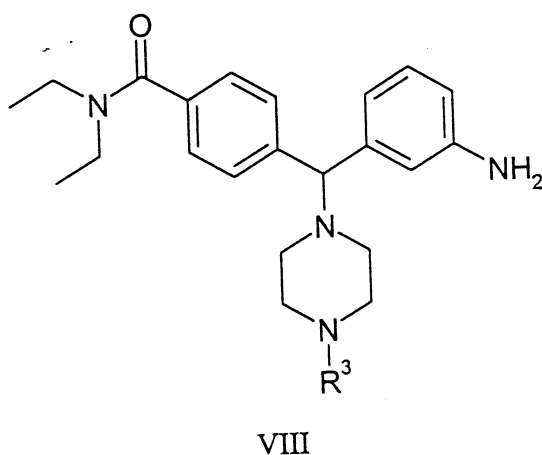
、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基及鹵素之基取代；及

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基係視情況經一或多個選自 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素之基取代。

21. 一種製備式IX化合物之方法，



包括：使式VIII化合物：



與 R^8-Z 反應形成式IX化合物：

其中

Z係選自 -NCO及 -NCS；

Y係選自 -C(=O)NH- 及 -C(=S)NH-；

R⁸係選自 C₃₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₆雜芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀環烷基及C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基；其中該C₃₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₆雜芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₂₋₆雜芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基係視情況經C₁₋₄烷基、鹵素、-CF₃、-OH、C₁₋₃烷氧基、苯氧基及鹵素取代；及

R³係選自 C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基，其中該C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₄烷基係視情況經一或多個選自 C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、-NO₂、-CF₃、C₁₋₆烷氧基及鹵素之基取代。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：