

發明專利說明書



(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：94142603

※ 申請日期：94.12.2

※IPC 分類：C07D 241/04

一、發明名稱：(中文/英文)

Abik 31/495

Abip 1/00, 3/00, 9/00, 25/00

作為CB1拮抗劑之經取代哌啶

SUBSTITUTED PIPERAZINES AS CB1 ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾力克 J 吉伯特
GILBERT, ERIC J.
2. 麥可 W 米樂
MILLER, MICHAEL W.
3. 傑克 D 史考特
SCOTT, JACK D.
4. 安得魯 W 史坦福特
STAMFORD, ANDREW W.
5. 威廉 J 葛林李
GREENLEE, WILLIAM J.
6. 文斯坦 傑
WEINSTEIN, JAY

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 澳大利亞 AUSTRALIA
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年12月03日；60/633,106

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，其可用於治療因CB₁受體導致之疾病或病症，如代謝症候群與肥胖症、神經發炎疾病、識別疾病與精神病、上癮(例如，戒菸)、腸胃疾病、及心血管病症。

【先前技術】

CB₁受體為腦中最豐富之神經調節受體之一，而且在海馬體、皮質、小腦、及基底核中以高含量表現(例如，Wilson等人之Science, 2002, 第296卷678-682)。選擇性CB₁受體拮抗劑，例如，吡唑衍生物，如利莫那班(rimonabant)(例如，美國專利第6,432,984號)，可用於治療各種病症，如肥胖症與代謝症候群(例如，Bensaid等人之Molecular Pharmacology, 2003, 第63卷，第4期，第908-914頁；Trillou等人之Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002, 第284卷，R345-R353；Kirkham之Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002, 第284卷R343-R344)、神經發炎疾病(例如，Adam等人之Expert Opin. Ther. Patents, 2002, 第12卷，第10期，1475-1489；美國專利第6,642,258號)、識別疾病與精神病(例如，Adam等人之Expert Opin. Ther. Pat., 2002, 第12卷，第1475-1489頁)、上癮(例如，戒菸；美國專利公告第2003/0087933號)、腸胃疾病(例如，Lange等人之J. Med. Chem. 2004, 第47卷，627-643)、及心血管病症(例如，Porter等人之

Pharmacology and Therapeutics, 2001, 第90卷, 45-60; Sanofi-Aventis Publication, Bear Stearns Conference, New York, 2004年9月14日, 第19-24頁)。

然而, 對於具極少副作用及改良效率之改良大麻素劑, 特別是選擇性CB₁受體拮抗劑, 仍有需求。因此本發明之目的為提供可用於治療因CB₁受體導致之疾病或病症之經取代哌啶。

WO 95/25443號專利、美國專利第5,464,788號、及美國專利第5,756,504號敘述可用於治療不足月分娩、停止分娩及痛經之N-芳基哌啶化合物。然而, 其中例示之N-芳基哌啶在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

WO 01/02372號專利及美國公告申請案第2003/0186960號敘述用於治療或預防伴隨神經疾病之神經損壞之環化胺基酸衍生物。然而, 其中例示之3-芳基哌啶2-酮在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

WO 96/01656號專利敘述可用於藥理篩選步驟之經放射線標記經取代哌啶, 包括經標記N-芳基哌啶。然而, 其中例示之N-芳基哌啶在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

美國專利第5,780,480號敘述可作為用於抑制纖維蛋白原結合血小板, 及用於抑制血小板凝集之纖維蛋白原受體拮抗劑之N-芳基哌啶。然而, 其中例示之N-芳基哌啶在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

WO 03/008559號專利敘述可用於治療病症或疾病之膽鹼同系物。然而，唯一例示之經取代哌啶衍生物為N-(2-羥基乙基)-N'-(2-吡啶基甲基)哌啶。

JP 3-200758、JP 4-26683及JP 4-364175號專利敘述藉由反應貳(2-羥基乙基)芳基胺與胺(如苯胺)而製備之N,N'-二芳基哌啶(即，1,4-二芳基哌啶)。然而，其並未例示1,2-二取代哌啶。

WO 97/22597號專利敘述各種作為用於治療速激肽所導致疾病(如哮喘、支氣管炎、鼻炎、咳嗽、等咳痰)之速激肽拮抗劑之1,2,4-三取代哌啶衍生物。然而，其中例示之1,2,4-三取代哌啶衍生物在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

EP 0268222、WO 88/01131號專利、美國專利第4,917,896號、及美國專利第5,073,544號敘述用於增強活性劑通過皮膚滲透之含氮環己烷組合物，其包括N-醯基與N,N'-二醯基哌啶。然而，其中例示之N-醯基或N,N'-二醯基哌啶在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

美國專利第6,528,529號敘述包括N,N'-二取代哌啶之化合物，其對蕁毒鹼乙醯基膽鹼受體為選擇性，而且可用於治療如阿茲海默爾症之疾病。然而，其中例示之N,N'-二取代哌啶在哌啶環之1-及2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

NL 6603256號專利敘述各種生物活性哌啶衍生物。然而，其中例示之哌啶衍生物在哌啶環之1-及2-位置均不具

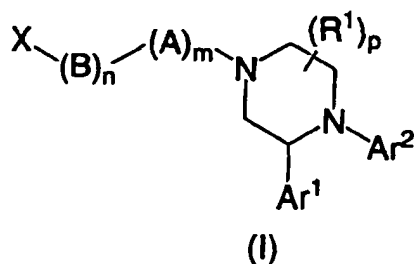
有芳基及/或雜芳基取代基。

Wikström 等人之 J. Med. Chem. 2002, 45, 3280-3285 敘述 1,2,3,4,10,14b-六氫-6-甲氧基-2-甲基二苯并[c,f]吡啶 [1,2-a]azepin。然而，其中所述之吡啶中間物在吡啶環之 1-及 2-位置均不具有芳基及/或雜芳基取代基。

【發明內容】

在其許多具體實施例中，本發明提供一種新穎種類之經取代吡啶化合物作為治療各種病症之選擇性 CB₁ 受體拮抗劑，該病症包括但不限於代謝症候群（例如，肥胖症、環形腰、脂質外形與胰島素敏感性）、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為、腸胃疾病及心血管病症。

本發明之選擇性 CB₁ 受體拮抗劑為具有式 (I) 結構之吡啶衍生物：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，其中：

Ar¹ 與 Ar² 獨立地為芳基或雜芳基，

其中該芳基與雜芳基經一或多個 Y¹ 基取代；

n 與 m 獨立地為 0 或 1；

A 選自由 -C(O)-、-S(O)₂-、-C(=N-OR²)- 與 -(C(R²)₂)_q- 組成之群組，其中 q 為 1、2 或 3；

B 選自由 $-N(R^2)-$ 、 $-C(O)-$ 與 $-(C(R^3)_2)_r-$ 組成之群組，其中 r 為 1 或 2，

其條件為在 B 為 $-C(O)-$ 時，則 A 為 $-C(O)-$ 或 $-(C(R^2)_2)_q-$ ；

X 選自由 H、烷基、 $-S-$ 烷基、 $-S(O)_2-$ 烷基、 $-S(O)_2-$ 環烷基、 $-S(O)_2-$ 芳基、 $-S(O)_2-$ 雜芳基、環烷基、苯融合環烷基、苯融合雜環烷基、苯融合雜環烯基、雜環烷基、 $-C(R^2)=C(R^2)-$ 芳基、 $-C(R^2)=C(R^2)-$ 雜芳基、 $-OR^2$ 、 $-O-$ 伸烷基、 $-O-$ 烷基、 $-S-$ 芳基、 $-N(R^4)_2$ 、 $-(C(R^2)_2)_s-$ 雜芳基、 $-C(O)-O-$ 烷基、 $-C(O)-$ 芳基、 $-C(O)-$ 雜芳基、 $-N=O$ 、 $-C(S-$ 烷基) $=N-S(O)_2-$ 芳基、 $-C(N(R^2)_2)=N-S(O)_2-$ 芳基與 $-(C(R^2)_2)_s-$ 芳基組成之群組，其中 s 為 0、1 或 2，

其中 X 之該 $-(C(R^2)_2)_s-$ 雜芳基之雜芳基部份、該 $-C(R^2)=C(R^2)-$ 芳基之芳基部份、該 $-C(R^2)=C(R^2)-$ 雜芳基之雜芳基部份、該 $-S-$ 芳基之芳基部份、該 $-S(O)_2-$ 芳基之芳基部份、該 $-S(O)_2-$ 雜芳基之雜芳基部份、該 $-C(O)-$ 芳基之芳基部份、該 $-C(O)-$ 雜芳基之雜芳基部份、該 $-(C(R^2)_2)_s-$ 芳基之芳基部份、該 $-C(S-$ 烷基) $=N-S(O)_2-$ 芳基之芳基部份、該 $-C(N(R^2)_2)=N-S(O)_2-$ 芳基之芳基部份、該苯融合環烷基之苯部份、該苯融合雜環烷基之苯部份及該苯融合雜環烯基之苯部份為未取代或經一或多個 Y^1 基取代，及

X 之該 $-S(O)_2-$ 環烷基之環烷基部份、該雜環烷基、該苯融合環烷基之環烷基部份、該苯融合雜環烷基之雜環烷基部份及該苯融合雜環烯基之雜環烯基部份為未取代或

經一或多個 Y^2 基取代；

各 R^1 獨立地選自由烷基、鹵烷基、-伸烷基- $N(R^5)_2$ 、-伸烷基- OR^2 、-伸烷基- N_3 、-伸烷基-CN 與 -伸烷基- $O-S(O)_2$ -烷基組成之群組；或

兩個連接至相同環碳原子之 R^1 基係形成羰基；

p 為 0、1、2、3 或 4；

各 R^2 獨立地為 H、烷基或芳基，

其中 R^2 之該芳基為未取代或經一或多個 Y^1 基取代；

各 R^3 選自由 H、烷基、未取代芳基、經一或多個 Y^1 基取代之芳基、 OR^2 、-伸烷基-O-烷基與 -伸烷基-OH 組成之群組；

各 R^4 選自由 H、烷基、芳基、 $-C(O)-O$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -芳基、與 $-S(O)_2$ 芳基組成之群組，

其中 R^4 之該芳基、該 $-C(O)$ -芳基之芳基部份、及該 $-S(O)_2$ 芳基之芳基部份為未取代或經一或多個 Y^1 基取代；

各 R^5 選自由 H、烷基、芳基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -環烷基、 $-S(O)_2$ -芳基、 $-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、與 -伸烷基-OH 組成之群組；

其中 R^5 之該芳基及該 $-S(O)_2$ -芳基之芳基部份為未取代或經一或多個 Z 基取代；

各 Y^1 獨立地選自由烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烯基、鹵基、鹵烷基、苄基、芳基、雜芳基、 $-O$ -芳基、 $-S$ -芳基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -環烷基、 $-S(O)_2$ -芳基、-伸烷基-

CN、-CN、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-鹵烷基、
-C(O)O-烷基、-N(R²)C(O)-烷基、-N(R²)C(O)-N(R²)₂、
-OH、-O-烷基、-O-鹵烷基、-O-伸烷基-C(O)OH、-S-烷
基、-S-鹵烷基、-伸烷基-OH、-伸烷基-C(O)-O-烷基、-O-
伸烷基-芳基、與-N(R⁵)₂組成之群組；

其中Y¹之該芳基、雜芳基、該-O-芳基之芳基部份、該
-S-芳基之芳基部份、該-S(O)₂-芳基之芳基部份、該苄
基之芳基部份、該-C(O)-芳基之芳基部份、及該-O-伸烷
基-芳基之芳基部份為未取代或經一或多個Z基取代；

兩個Y¹基形成-O-CH₂-O-基；

各Y²獨立地選自由烷基、鹵烷基、芳基、-伸烷基-芳基、
-CN、-C(O)-烷基、-S(O)₂-環烷基、-伸烷基-N(R²)₂、
-C(O)-伸烷基-N(R⁴)₂、-C(O)-O-烷基、-C(O)-芳基、與
-C(O)-鹵烷基組成之群組；

其中Y²之該芳基及該-C(O)-芳基之芳基部份為未取代或
經一或多個Z基取代；或

兩個Y²基形成-O-CH₂CH₂-O-基；或

兩個該連接至環烷基、苯融合環烷基、苯融合雜環烷基、
苯融合環烯基、或雜環烷基環之相同環碳原子之Y²取代
基，與其所均連接之環碳原子一起形成羰基；及

各Z獨立地選自由烷基、鹵基、鹵烷基、-OH、-O-烷
基、與-CN組成之群組。

在另一個具體實施例中，本發明亦提供包括至少一種以
上式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物，或其醫藥可接受

鹽、溶劑合物、或酯，及醫藥可接受載劑之組合物。

在另一個具體實施例中，本發明亦提供包括至少一種式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，組合至少一種膽固醇降低化合物之組合物。

在又一個具體實施例中，本發明亦提供一種治療、降低或改善代謝症候群、肥胖症、環形腰、脂質外形、胰島素敏感性、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為、腸胃疾病、及心血管病症之方法，其係藉由對病人視其需要投以有效量之至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯。

在又一個具體實施例中，本發明亦提供一種治療血管病症、高脂血症、動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、谷固醇血症、血管發炎、代謝症候群、中風、糖尿病、肥胖症，及/或降低固醇含量之方法，其係藉由投以有效量之包括至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及至少一種膽固醇降低化合物之組合之組合物。

【實施方式】

本發明之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物為哺乳動物(較佳為人類)CB₁受體之選擇性CB₁受體拮抗劑及其變體。哺乳動物CB₁受體亦包括在齧齒類、靈長類、及其他哺乳動物物種中發現之CB₁受體。

在一個具體實施例中，本發明之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物為以約400 nM以下，或約200 nM以下，或約100

nM以下，或約10 nM以下之結合親和力($K_{i(CB1)}$ ，如下所述而測量)結合CB₁受體之選擇性CB₁受體拮抗劑。這些範圍包含所有值及其間之次範圍。

在一個具體實施例中，本發明之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物為具有約1:2或更佳，或約1:10或更佳，或約1:25或更佳，或約1:50或更佳，或約1:75或更佳，或約1:90或更佳之CB₁受體親和力對CB₂受體親和力比例($K_{i(CB1)}:K_{i(CB2)}$ ，如下所述而測量)之選擇性CB₁受體拮抗劑。這些範圍包含所有值及其間之次範圍。

因此，在一個具體實施例中，本發明之選擇性CB₁受體拮抗劑具有至少400 nM以下之CB₁受體親和力，如下所述而測量，及至少1:2或更佳之CB₁對CB₂受體親和力比例(即， $K_{i(CB1)}:K_{i(CB2)}$)。在另一個具體實施例中，CB₁受體親和力為約200 nM以下，及 $K_{i(CB1)}:K_{i(CB2)}$ 為約1:10或更佳。在另一個具體實施例中，CB₁受體親和力為約100 nM以下，及 $K_{i(CB1)}:K_{i(CB2)}$ 為約1:25或更佳。在另一個具體實施例中，CB₁受體親和力為約10 nM以下，及 $K_{i(CB1)}:K_{i(CB2)}$ 為約1:75或更佳。在另一個具體實施例中，CB₁受體親和力為約10 nM以下，及 $K_{i(CB1)}:K_{i(CB2)}$ 為約1:90或更佳。這些範圍包含所有值及其間之次範圍。

在一個具體實施例中，本發明提供式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，其中各取代基(即，X、Ar¹、Ar²等)如在此所定義。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯

之另一個具體實施例中，

Ar^1 與 Ar^2 獨立地為 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基或 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基，

其中該 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基與 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基經一或多個 Y^1 基取代；

n 與 m 獨立地為0或1；

A選自由 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^2)-$ 、與 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_q-$ 組成之群組，其中 q 為1、2或3；

B選自由 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 與 $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_r-$ 組成之群組，其中 r 為1或2，

其條件為在B為 $-\text{C}(\text{O})-$ 時，則A為 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_q-$ ；

X選自由H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基、苯融合 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ 環烷基、苯融合 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜環烷基、苯融合 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜環烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜環烷基、 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^2)-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^2)-(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 伸烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_s$ 、 $-(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基、 $-\text{N}=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基})=\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^2)_2)=\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、與 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_s-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基組成之群組，其中 s 為0、1或2，

其中X之該 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_s-(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基之 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基部份、該 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^2)-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基之 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基部份、該 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^2)-(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基之 $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ 雜芳基部份、

該 $-S-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-S(O)_2-(C_2-C_{10})$ 雜芳基之 (C_2-C_{10}) 雜芳基部份、該 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-C(O)-(C_2-C_{10})$ 雜芳基之 (C_2-C_{10}) 雜芳基部份、該 $-(C(R^3)_2)_s-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-C(S-(C_1-C_6)烷基)=N-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-C(N(R^2)_2)=N-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 苯融合 (C_3-C_{10}) 環烷基之 苯部份、該 苯融合 (C_2-C_{10}) 雜環烷基之 苯部份、及該 苯融合 (C_2-C_{10}) 雜環烯基之 苯部份為未取代或經一或多個 Y^1 基取代，及

X 之該 $-S(O)_2-(C_3-C_{10})$ 環烷基之 (C_3-C_{10}) 環烷基部份、該 (C_2-C_{10}) 雜環烷基、該 苯融合 (C_3-C_{10}) 環烷基之 (C_3-C_{10}) 環烷基部份、該 苯融合 (C_2-C_{10}) 雜環烷基之 (C_2-C_{10}) 雜環烷基部份、及該 苯融合 (C_2-C_{10}) 雜環烯基之 (C_2-C_{10}) 雜環烯基部份為未取代或經一或多個 Y^2 基取代；

各 R^1 獨立地選自由 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- $N(R^5)_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- OR^2 、 (C_1-C_6) 伸烷基- N_3 、與 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基- $O-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基組成之群組；或

兩個 R^1 基連接至相同環碳原子形成羰基；

p 為 0、1、2、3、或 4；

各 R^2 獨立地為 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_6-C_{10}) 芳基，

其中 R^2 之該 (C_6-C_{10}) 芳基為未取代或經一或多個 Y^1 基取代；

各 R^3 選自由 H、 (C_1-C_6) 烷基、未取代 (C_6-C_{10}) 芳基、經一或

多個 Y^1 基取代之 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-OR^2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、與 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基、 $-OH$ 組成之群組；

各 R^4 選自由 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基、與 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 芳基組成之群組，

其中 R^4 之該 (C_6-C_{10}) 芳基、該 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、及該 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 芳基之 (C_1-C_6) 芳基部份為未取代或經一或多個 Y^1 基取代；

各 R^5 選自由 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、與 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基、 $-OH$ 組成之群組；

其中 R^5 之該 (C_6-C_{10}) 芳基及該 $-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份為未取代或經一或多個 Z 基取代；

各 Y^1 獨立地選自由 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_{10}) 雜環烷基、 (C_2-C_{10}) 雜環烯基、鹵基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、苄基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_{10}) 雜芳基、 $-O-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-S-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基、 $-CN$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^2)C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^2)C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 伸烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_1-C_6)$ 伸

烷基 -OH、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、與 $-N(R^5)_2$ 組成之群組；

其中 Y^1 之該 (C_6-C_{10}) 芳基、該 (C_2-C_{10}) 雜芳基、該 $-O-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-S-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 $-S(O)_2-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、該 苄基、該 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份、及該 $-O-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_6-C_{10})$ 芳基之 (C_6-C_{10}) 芳基部份為未取代或經一或多個 Z 基取代；

兩個 Y^1 基形成 $-O-CH_2-O-$ 基；

各 Y^2 獨立地選自由 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-CN$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 伸烷基 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基、與 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 鹵烷基組成之群組；

其中 Y^2 之該 (C_6-C_{10}) 芳基及該 $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 芳基之芳基部份為未取代或經一或多個 Z 基取代；或

兩個 Y^2 基形成 $-O-CH_2CH_2-O-$ 基；或

兩個該 Y^2 取代基連接至 (C_3-C_{10}) 環烷基、苯融合 (C_3-C_{10}) 環烷基、苯融合 (C_2-C_{10}) 雜環烷基、苯融合 (C_2-C_{10}) 環烯基、或 (C_2-C_{10}) 雜環烷基環之相同環碳原子，與其所均連接之環碳原子一起形成羰基；及

各 Z 獨立地選自由 (C_1-C_6) 烷基、鹵基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、與 $-CN$ 組成之群組。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， Ar^1 與 Ar^2 獨立地為經一或多個 Y^1 基取代之芳基。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， Ar^1 與 Ar^2 獨立地為經一或多個 Y^1 基取代之芳基， m 為1；及 A 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， Ar^1 與 Ar^2 獨立地為經一或多個 Y^1 基取代之芳基， m 為1； n 為0；及 A 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， Ar^1 與 Ar^2 獨立地為經一或多個 Y^1 基取代之芳基， m 為1； n 為1； B 為 $-\text{NH}-$ ；及 A 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， Ar^1 與 Ar^2 獨立地為經一或多個 Y^1 基取代之芳基， m 為1； n 為1； B 為 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_r-$ ，其中 r 為1或2；及 A 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， Ar^1 與 Ar^2 獨立地為經一或多個 Y^1 基取代之芳基， m 為1； n 為1； B 為 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ ，其中 r 為1或2；及 A 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 為1；及 A 為 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 為1； n 為0；及 A 為 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 為1； n 為1； B 為 $-N(R^2)-$ ；及 A 為 $-S(O)_2-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 為1； A 為 $-C(=N-OR^2)-$ ；及 n 為0。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 為1； A 為 $-(C(R^2)_2)_q-$ ，其中 q 為1、2或3；及 n 為0。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為芳基或雜芳基，及 X 之該芳基或雜芳基為未取代或經一或多個 Y^1 基取代； m 為1； A 為 $-(C(R^2)_2)_q-$ ，其中 q 為1、2或3；及 n 為0。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為芳基或雜芳基，及 X 之該芳基或雜芳基為未取代或經一或多個 Y^1 基取代； m 為1； A 為 $-(C(R^2)_2)_q-$ ，其中 q 為1或2；及 n 為0。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 為0； B 為 $-(C(R^3)_2)_r-$ ，其中 r 為1、2或3；及 A 為 $-(C(R^2)_2)_q-$ ，其中 q 為1、2或3。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 與 n 均為1； B 為 $-(C(R^3)_2)_r-$ ，其中 r 為1、2或3；及 n 為1。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯

之另一個具體實施例中， m 與 n 均為0。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為 $-(C(R^2)_2)_s$ -芳基，其中 s 為0、1或2。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為雜芳基。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為環烷基。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為雜環烷基。

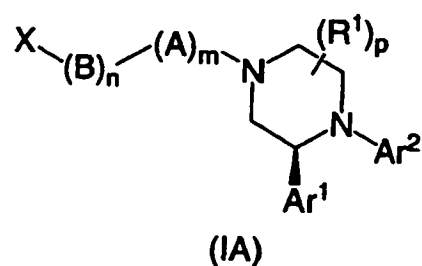
在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為烷基。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， X 為 $-N(R^4)_2$ 。

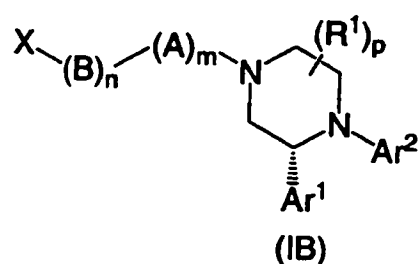
在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 與 n 均為1； B 為 $-(C(R^3)_2)_r$ -，其中 r 為1、2或3；及 A 為 $-C(O)-$ 。

在本發明化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯之另一個具體實施例中， m 與 n 均為1； A 為 $-C(O)-$ ；及 B 為 $-NH-$ 。

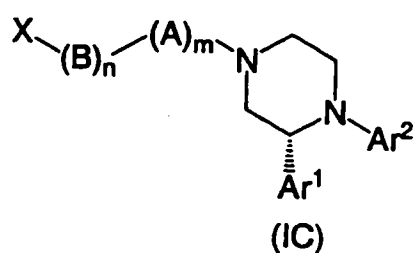
在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有下式(IA)：



在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有下式(IB)：



在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有下式(IC)：



在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有上式(IC)，其中m為1及A為-C(O)-。

在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有上式(IC)，其中m為1，n為

0，及A為-C(O)-。

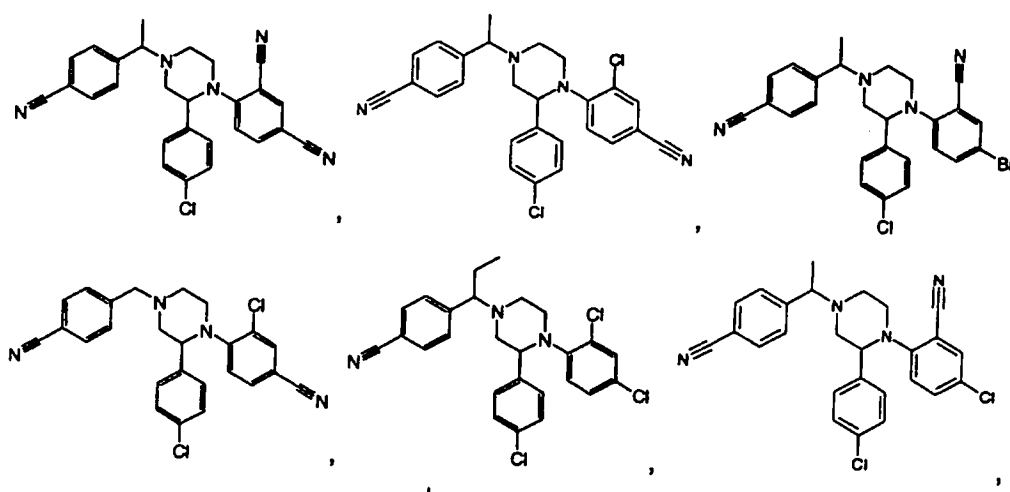
在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有上式(IC)，其中m為1，n為1，A為-C(O)-，及B為-N(R²)-。

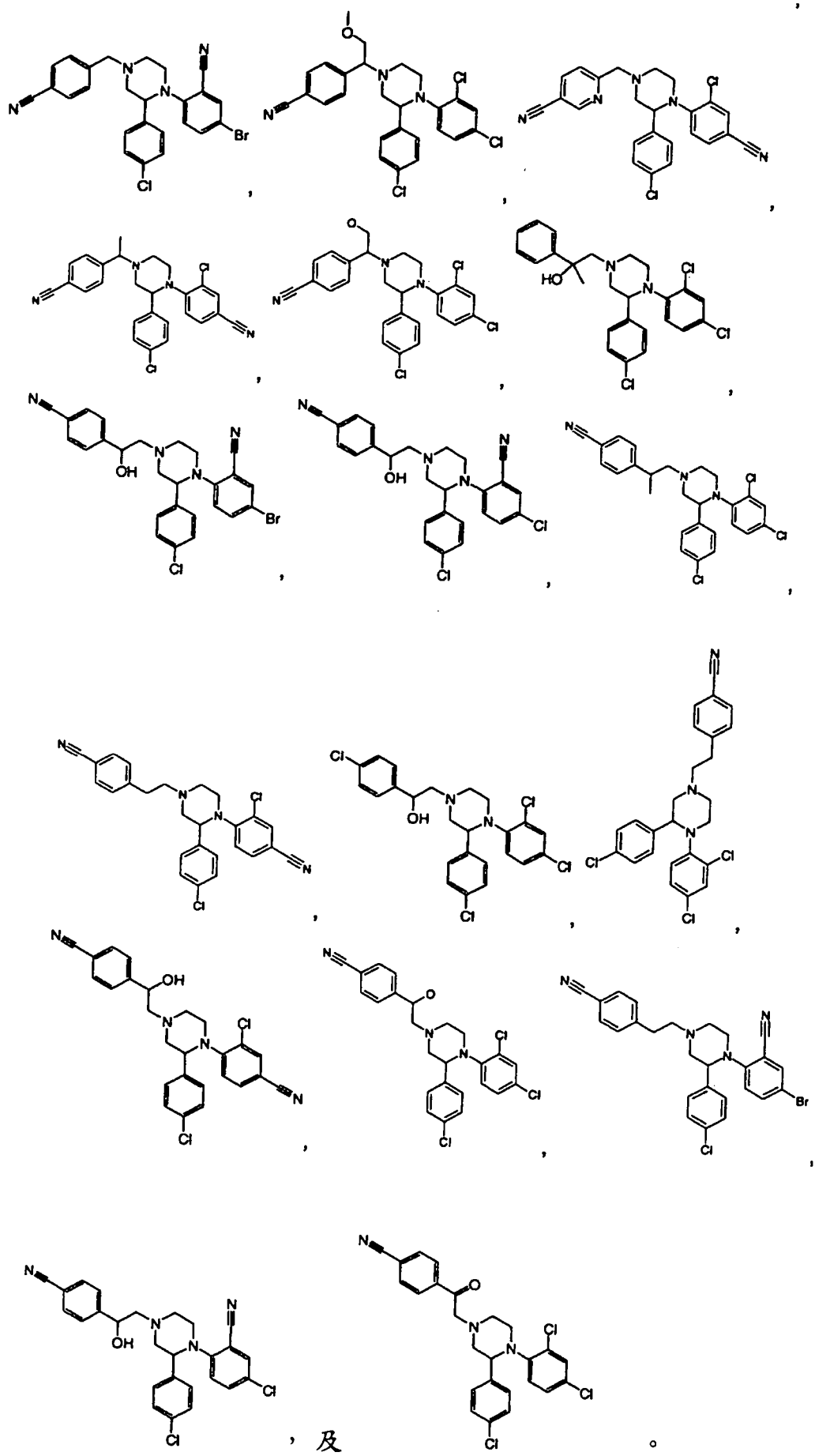
在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯具有上式(IC)，其中m為1及A為-S(O)₂-。

在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯具有上式(IC)，其中m為1，n為0，及A為-S(O)₂-。

在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯具有上式(IC)，其中m為1，n為1，B為-N(R²)-，及A為-S(O)₂-。

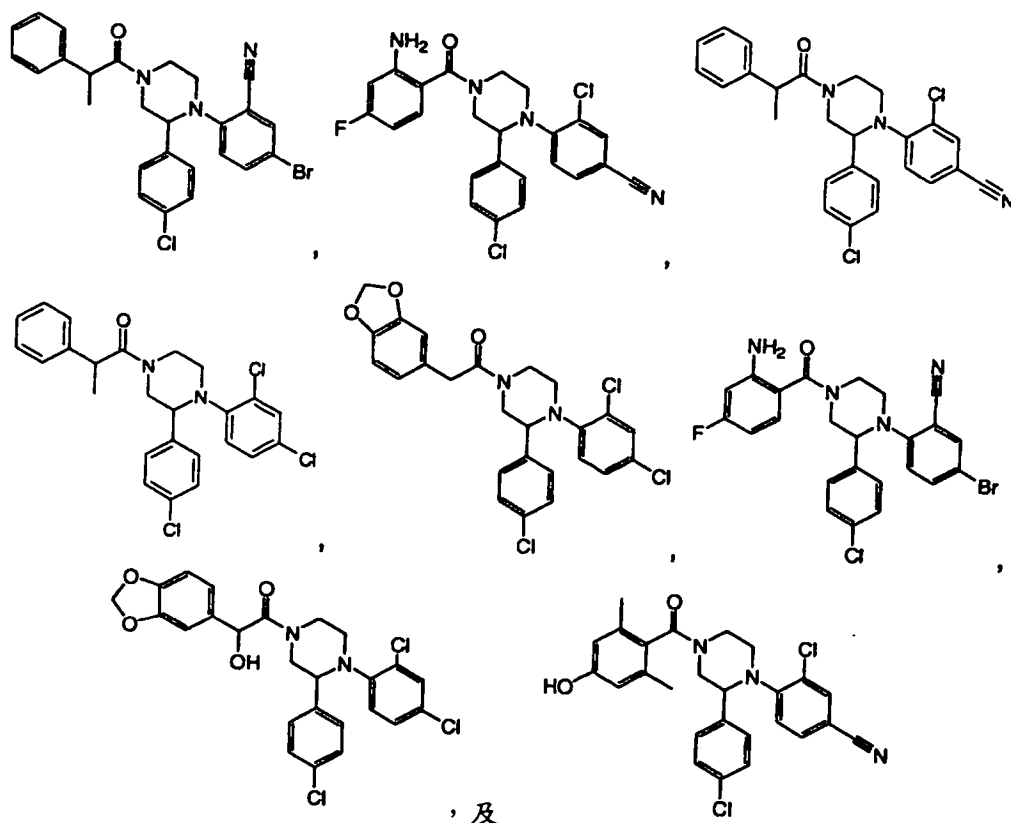
在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯選自由以下組成之群組：





熟悉此技藝者應了解，上示化合物具有立體中心。因此，上示化合物包括所有可能之立體異構物。

在又一個具體實施例中，本發明之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯選自由以下組成之群組：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯。熟悉此技藝者應了解，上示化合物具有立體中心。因此，上示化合物包括所有可能之立體異構物。

Ar^1 與 Ar^2 獨立地為芳基或雜芳基，其中該芳基與雜芳基經一或多個 Y^1 基取代。 Ar^1 及/或 Ar^2 之該芳基之非限制實例包括，例如，經一或多個(例如，1、2、3、或4個) Y^1 基取代之苯基、萘基、吡啶基(例如，2-、3-與4-吡啶基)、喹啉基等。

A選自由 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=N-OR^2)-$ 、 $-(C(R^2)_2)_q-$ 組

成之群組，其中 q 為 1、2 或 3。在 A 為 $-(C(R^2)_2)_q-$ 時， A 之非限制實例包括，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{苯基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})-$ 等。在 A 為 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^2)-$ 時， A 之非限制實例包括 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3)-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{苯基})-$ 等。

B 選自由 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 與 $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_r-$ 組成之群組，其中 r 為 1 或 2。在 B 為 $-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_r-$ 時， B 之非限制實例包括，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{苯基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3))-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)-$ 等。在 B 為 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 時， B 之非限制實例包括 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})-$ ，其中名詞「烷基」與「芳基」如以上所定義。

X選自由H、烷基、-S-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂-環烷基、-S(O)₂-芳基、-S(O)₂-雜芳基、環烷基、苯融合環烷基、苯融合雜環烷基、苯融合雜環烯基、雜環烷基、-C(R²)=C(R²)-芳基、-C(R²)=C(R²)-雜芳基、-OR²、-O-伸烷基-O-烷基、-S-芳基、-N(R⁴)₂、-(C(R²)₂)_s-雜芳基、-C(O)-O-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-雜芳基、-N=O、-C(S-烷基)=N-S(O)₂-芳基、-C(N(R²)₂)=N-S(O)₂-芳基、與-(C(R²)₂)_s-芳基組成之群組，其中s為0、1或2。在X為烷基時，X之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在X為-S-烷基時，X之非限制實例包括-S-(甲基)、-S-(乙基)、-S-(正丙基)、-S-(異丙基)、-S-(正丁基)、-S-(異丁基)、-S-(第二丁基)、-S-(第三丁基)、-S-(正戊基)、-S-(異戊基)、-S-(新戊基)、-S-(正己基)、-S-(異己基)等。在X為-S(O)₂-烷基時，X之非限制實例包括-S(O)₂-(甲基)、-S(O)₂-(乙基)、-S(O)₂-(正丙基)、-S(O)₂-(異丙基)、-S(O)₂-(正丁基)、-S(O)₂-(異丁基)、-S(O)₂-(第二丁基)、-S(O)₂-(第三丁基)、-S(O)₂-(正戊基)、-S(O)₂-(異戊基)、-S(O)₂-(新戊基)、-S(O)₂-(正己基)、-S(O)₂-(異己基)等。在X為-S(O)₂-環烷基時，X之非限制實例包括-S(O)₂-環丙基、-S(O)₂-環丁基、-S(O)₂-環戊基、-S(O)₂-環己基、-S(O)₂-環庚基、-S(O)₂-金剛烷基、-S(O)₂-(二環[2.1.1]己烷基)、-S(O)₂-(二環[2.2.1]庚烯基)、-S(O)₂-(二環[3.1.1]庚烯基)、-S(O)₂-(二環[2.2.2]辛烯基)

基)、 $-S(O)_2$ -(二環[3.2.1]辛烯基)等。在X為 $-S(O)_2$ -芳基時，X之非限制實例包括 $-S(O)_2$ -苯基、 $-S(O)_2$ -萘基等。在X為 $-S(O)_2$ -雜芳基時，X之非限制實例包括 $-S(O)_2$ -吡啶基、 $-S(O)_2$ -氮吡啶基、 $-S(O)_2$ -苯并咪唑基、 $-S(O)_2$ -苯并呋喃基、 $-S(O)_2$ -呋喃基、 $-S(O)_2$ -吡啶基等。在X為環烷基時，X之非限制實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、二環[2.1.1]己烷基、二環[2.2.1]庚烯基、二環[3.1.1]庚烯基、二環[2.2.2]辛烯基、二環[3.2.1]辛烯基等。在X為苯融合環烷基時，X之非限制實例包括1,2,3,4-四氫萘基、二氫茚基、二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基等。在X為苯融合雜環烷基時，X之非限制實例包括3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡基、吡啶基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-1H-異吡啶基、2,3-二氫-苯并呋喃基、1,3-二氫-異苯并呋喃基、2,3-二氫-苯并[b]噻吩基、1,3-二氫-苯并[c]噻吩基等。在X為苯融合雜環烯基時，X之非限制實例包括2H-苯并[1,4]噁吡基、4H-吡啶烯基、4H-噻吩烯基、3H-吡啶基、1H-異吡啶基、4H-苯并[1,4]噁吡基等。在X為雜環烷基時，X之非限制實例包括嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫吡啶基等。在X為 $-C(R^2)=C(R^2)$ -芳基時，X之非限制實例包括 $-CH=CH$ -芳基、 $-C(CH_3)=CH$ -芳基、 $-CH=C(CH_3)$ -芳基、 $-C(CH_3)=C(CH_3)$ -芳基、 $-C$ (苯基) $=CH$ -芳基、 $-C$ (苯基) $=C(CH_3)$ -芳基，其中「芳基」包括，例如，上列之芳基。在X為 $-C(R^2)=C(R^2)$ -雜芳基時，

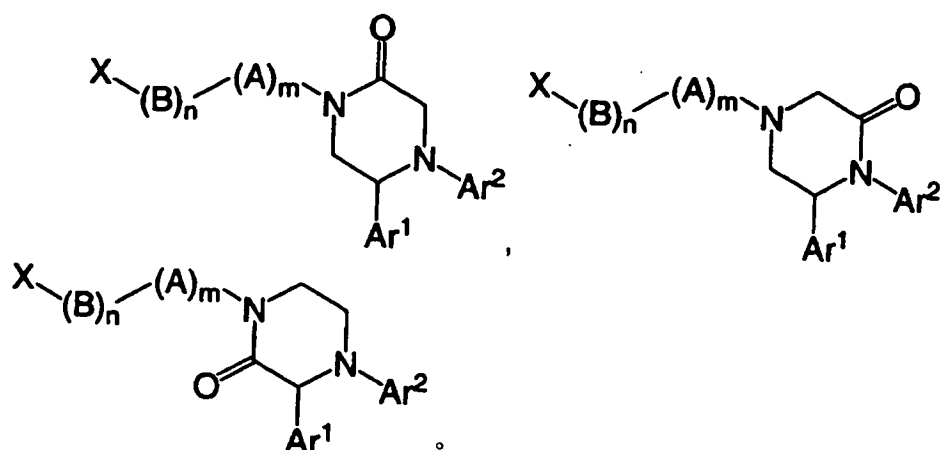
X之非限制實例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 雜芳基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 雜芳基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 雜芳基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 雜芳基、 $-\text{C}(\text{苯基})=\text{CH}-$ 雜芳基、 $-\text{C}(\text{苯基})=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 雜芳基，其中「雜芳基」包括，例如，上列之雜芳基。在X為 $-\text{OR}^2$ 時， R^2 係如在此所定義。因此，X包括 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 烷基(其中名詞「烷基」如上述所定義)、與 $-\text{O}-$ 芳基(其中名詞「芳基」如上述所定義)。在X為 $-\text{O}-$ 伸烷基- $\text{O}-$ 烷基時，X之非限制實例包括 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等。在X為 $-\text{S}-$ 芳基時，X之非限制實例包括 $-\text{S}-$ 苯基、 $-\text{S}-$ 萘基等。在X為 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 時，X之非限制實例包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{N}(\text{芳基})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})-\text{C}(\text{O})$ 烷基、與 $-\text{N}(\text{芳基})-\text{C}(\text{O})$ 烷基等，其中名詞「烷基」與「芳基」如上述所定義。在X為 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_s-$ 雜芳基時，X之非限制實例包括雜芳基、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$ 雜芳基、 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_2-$ 雜芳基，其中 R^2 與名詞「雜芳基」如在此所定義，及 $-(\text{C}(\text{R}^2)_2)_s-$ 包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{苯基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})-$ 等。在X為 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基時，X之非限制實例包

括 $-C(O)-O-(\text{甲基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{乙基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{正丙基})$ 、
 $-C(O)-O-(\text{異丙基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{正丁基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{異丁基})$ 、
 $-C(O)-O-(\text{第二丁基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{第三丁基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{正戊基})$ 、
 $-C(O)-O-(\text{異戊基})$ 、 $-C(O)-O-(\text{新戊基})$ 等。在 X 為 $-C(O)-\text{芳基}$ 時， X 之非限制實例包括 $-C(O)-\text{苯基}$ 、
 $-C(O)-\text{萘基}$ 等。在 X 為 $-C(O)-\text{雜芳基}$ 時， X 之非限制實例包括 $-C(O)-\text{吡啶基}$ 、
 $-C(O)-\text{氮吡啶基}$ 、 $-C(O)-\text{苯并咪唑基}$ 、 $-C(O)-\text{苯并噻吩基}$ 、 $-C(O)-\text{呋喃基}$ 、
 $-C(O)-\text{呋咕基}$ 、 $-C(O)-\text{吡咯基}$ 、 $-C(O)-\text{異吡咯基}$ 等。在 X 為 $-C(S-\text{烷基})=N-S(O)_2-\text{芳基}$ 時，
 其「烷基」與「芳基」部份可獨立地包括在此所述之任何烷基與芳基。同樣地，在 X 為 $-C(N(R^2)_2)=N-S(O)_2-\text{芳基}$ 時，
 該 R^2 基與「芳基」部份可如在此所定義。在 X 為 $-(C(R^2)_2)_s-\text{芳基}$ 時， X 之非限制實例包括芳基、
 $-C(R^2)_2-\text{芳基}$ 、 $-(C(R^2)_2)_2-\text{芳基}$ ，其中 R^2 與名詞「芳基」如在此所定義，
 而且 $-(C(R^2)_2)_s-$ 如上所定義。 X 之該雜芳基、該 $-(C(R^2)_2)_2-\text{雜芳基}$ 之雜芳基部份、該 $-C(R^2)=C(R^2)-\text{芳基}$ 之芳基部份、
 該 $-C(R^2)=C(R^2)-\text{雜芳基}$ 之雜芳基部份、該 $-S-\text{芳基}$ 之芳基部份、該 $-S(O)_2-\text{芳基}$ 之芳基部份、
 該 $-S(O)_2-\text{雜芳基}$ 之雜芳基部份、該 $-C(O)-\text{芳基}$ 之芳基部份、該 $-C(O)-\text{雜芳基}$ 之雜芳基部份、
 該 $-(C(R^2)_2)_s-\text{芳基}$ 之芳基部份、該苯融合環烷基之苯部份、該苯融合雜環烷基之苯部份、
 及該苯融合雜環烯基之苯部份為未取代或經一或多個 Y^1 基取代，其中 Y^1 如在此所定義，
 而且 X 之該環烷基、該 $-S(O)_2-\text{環烷基}$ 之環烷基部份、該雜環烷基、該苯融合環烷

基之環烷基部份、該苯融合雜環烷基之雜環烷基部份、及該苯融合雜環烯基之雜環烯基部份為未取代或經一或多個 Y^2 基取代，其中 Y^2 如在此所定義。

各 R^1 獨立地選自由烷基、鹵烷基、-伸烷基- $N(R^5)_2$ 、-伸烷基- OR^2 、伸烷基- N_3 、與-伸烷基- $O-S(O)_2$ -烷基組成之群組。在 R^1 為烷基時， R^1 之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在 R^1 為鹵烷基時， R^1 之非限制實例包括 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 等。在 R^1 為伸烷基- N_3 或- $O-S(O)_2$ -烷基時，其伸烷基部份可包括在此所述之任何伸烷基(例如， $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 等)。類似地，伸烷基- $O-S(O)_2$ -烷基之「烷基」部份可包括在此所述之任何烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基等)。在 R^1 為-伸烷基- $N(R^5)_2$ 時， R^1 之非限制實例包括 $-CH_2-N(R^5)_2$ 、 $-CH(CH_3)-N(R^5)_2$ 、 $-CH_2CH_2-N(R^5)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-N(R^5)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-N(R^5)_2$ 等，其中各 R^5 獨立地如在此所述所定義。例如， R^1 之-伸烷基- $N(R^5)_2$ 之“- $N(R^5)_2$ ”部份可為 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2$ -環丙基、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、 $-NH-C(O)-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-NH-CH_2CH_2-OH$ 等。在 R^1 為-伸烷基- OR^2 時， R^1 之非限制實例包括 $-CH_2-OR^2$ 、 $-CH(CH_3)-OR^2$ 、 $-CH_2CH_2-OR^2$ 、 $-CH(OR^2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)$

-CH₂CH₂-OR²，其中R²如在此所述所定義。例如，R¹之該-伸烷基-OR²之"-OR²"部份可為-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O-苯基。或者，兩個R¹基連接至相同環碳原子形成羰基，例如，如下所示：



或

各R²獨立地為H、烷基或芳基。在R²為烷基時，R²之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在R²為芳基時，R²之非限制實例包括苯基、萘基等，其中該芳基可為未取代或經一或多個在此定義之Y¹基取代。

各R³選自由H、烷基、未取代芳基、經一或多個Y¹基取代之芳基、-OR²、-伸烷基-O-烷基、與-伸烷基-OH組成之群組。在R³為烷基時，R³之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在R³為芳基時，R³之非限制實例包括苯基、萘基等，其中該芳

基可為未取代或經一或多個在此定義之 Y^1 基取代。在 R^3 為 $-OR^2$ 時， R^3 之非限制實例包括 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O$ -苯基等。在 R^3 為 $-$ 伸烷基 $-O$ -烷基時， R^3 之非限制實例包括 $-O-CH_2-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CH(CH_3)-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(OCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH(CH_3)-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 等。在 R^3 為 $-$ 伸烷基 $-OH$ 時， R^3 之非限制實例包括 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 等。

各 R^4 選自由 H 、烷基、芳基、 $-C(O)-O$ -烷基、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -芳基、與 $-S(O)_2$ 芳基組成之群組。在 R^4 為烷基時， R^4 之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在 R^4 為芳基時， R^4 之非限制實例包括苯基、萘基等，其中該芳基可為未取代或經一或多個在此定義之 Y^1 基取代。在 R^4 為 $-C(O)-O$ -烷基時， R^4 之非限制實例包括 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-O-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 等。在

R^4 為 $-C(O)$ -烷基時， R^4 之非限制實例包括 $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 等。在 R^4 為 $-C(O)$ -芳基時， R^4 之非限制實例包括 $-C(O)$ -苯基、 $-C(O)$ -萘基等，其視情況地經一或多個 Y^1 基取代。在 R^4 為 $-S(O)_2$ 芳基時， R^4 之非限制實例包括 $-S(O)_2$ -苯基、 $-S(O)_2$ -萘基等，其視情況地經一或多個 Y^1 基取代。

各 R^5 選自由 H、烷基、芳基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -環烷基、 $-S(O)_2$ -芳基、 $-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)$ -烷基、與 -伸烷基 -OH 組成之群組。在 R^5 為烷基時， R^5 之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在 R^5 為芳基時， R^5 之非限制實例包括苯基、萘基等，其中該芳基可為未取代或經一或多個在此定義之 Z 基取代。在 R^5 為 $-S(O)_2$ -烷基時， R^5 之非限制實例包括 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-C(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 R^5 為 $-\text{S}(\text{O})_2$ -環烷基時， R^5 之非限制實例包括 $-\text{S}(\text{O})_2$ -環丙基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -環丁基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -環戊基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -環己基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -金剛烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -去甲莖基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -十氫萘基等。在 R^5 為 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 時， R^5 之非限制實例包括 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{芳基})_2$ ，其中名詞「芳基」與「烷基」如上所定義，及該「芳基」可為未取代或經一或多個在此定義之 Y^1 基取代。在 R^5 為 $-\text{C}(\text{O})$ -烷基時， R^5 之非限制實例包括 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 R^5 為 $-\text{伸烷基}-\text{OH}$ 時， R^5 之非限制實例包括 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等。在 R^5 為 $-\text{S}(\text{O})_2$ 芳基時， R^5 之非限制實例包括 $-\text{S}(\text{O})_2$ -苯基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -萘基等，其視情況地經一或多個 Y^1 基取代。

各 Y^1 獨立地選自由烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烯基、鹵基、鹵烷基、苄基、芳基、雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{S}-$

芳基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -環烷基、 $-S(O)_2$ -芳基、-伸烷基、 $-CN$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)$ -鹵烷基、 $-C(O)O$ -烷基、 $-N(R^2)C(O)$ -烷基、 $-N(R^2)C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -烷基、 $-O$ -鹵烷基、 $-O$ -伸烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-S$ -烷基、 $-S$ -鹵烷基、-伸烷基、 $-OH$ 、-伸烷基、 $-C(O)-O$ -烷基、 $-O$ -伸烷基、芳基、與 $-N(R^5)_2$ 組成之群組。在 Y^1 為烷基時， Y^1 之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等。在 Y^1 為環烷基時， Y^1 之非限制實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、金剛烷基、去甲莰基等。在 Y^1 為雜環烷基時， Y^1 之非限制實例包括嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫吡啶基等。在 Y^1 為苯融合雜環烯基時， Y^1 之非限制實例包括2H-苯并[1,4]噁吡基、4H-吡喃烯基、4H-吡喃烯基、3H-吡啶基、1H-異吡啶基、4H-苯并[1,4]噁吡基等。在 Y^1 為鹵基時， Y^1 之非限制實例包括氯、溴與碘。在 Y^1 為鹵烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CCl_3$ 等。在 Y^1 為芳基時， Y^1 之非限制實例包括苯基、萘基等。在 Y^1 為雜芳基時， Y^1 之非限制實例包括氮吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、呋喃基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、吡嗪基、噻嗪基、噻吩基、喹噁啉基、噻吩基、異噻吩基、三唑基、噻唑基、茚唑基、噻二唑基、

咪唑基、苯并[b]噻吩基、四唑基、吡唑基等。在 Y^1 為 $-O-$ 芳基時， Y^1 之非限制實例包括 $-O-$ 苯基、 $-O-$ 萘基等。在 Y^1 為 $-S-$ 芳基時， Y^1 之非限制實例包括 $-S-$ 苯基、 $-S-$ 萘基等。在 Y^1 為 $-S(O)_2-$ 烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-C(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 等。在 Y^1 為 $-S(O)_2-$ 環烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-S(O)_2-$ 環丙基、 $-S(O)_2-$ 環丁基、 $-S(O)_2-$ 環戊基、 $-S(O)_2-$ 環己基、 $-S(O)_2-$ 金剛烷基、 $-S(O)_2-$ 去甲莖基等。在 Y^1 為 $-S(O)_2-$ 芳基時， Y^1 之非限制實例包括 $-S(O)_2-$ 苯基、 $-S(O)_2-$ 萘基等。在 Y^1 為 $-$ 伸烷基 $-CN$ 時， Y^1 之非限制實例包括 $-O-CH_2-CN$ 、 $-O-CH_2CH_2-CN$ 、 $-O-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-O-CH(CH_3)-CN$ 、 $-O-CH(CN)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH(CH_3)CH_2CH_2-CN$ 等。在 Y^1 為 $-C(O)-$ 烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 Y^1 為 -伸烷基-OH 時， Y^1 之非限制實例包括 - CH_2 -OH、- CH_2CH_2 -OH、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -OH、- $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等。在 Y^1 為 -C(O)-芳基時， Y^1 之非限制實例包括 -C(O)-苯基、-C(O)-萘基等。在 Y^1 為 -C(O)-鹵烷基時， Y^1 之非限制實例包括 -C(O)- CF_3 、-C(O)- CHF_2 、-C(O)- CH_2F 、-C(O)- CH_2CF_3 、-C(O)- CF_2CF_3 、-C(O)- CH_2Br 、-C(O)- CH_2Cl 、-C(O)- CCl_3 等。在 Y^1 為 -C(O)O-烷基時， Y^1 之非限制實例包括 -C(O)-O- CH_3 、-C(O)-O- CH_2CH_3 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-C(O)-O- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-C(O)-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 Y^1 為 -N(R²)C(O)-烷基時， Y^1 之非限制實例包括 -NH-C(O)-烷基、-N(烷基)-C(O)-烷基、與 -N(芳基)-C(O)-烷基，其中名詞「烷基」與「芳基」如上所定義。在 Y^1 為 -N(R²)C(O)-N(R²)₂ 時， Y^1 之非限制實例包括 -NHC(O)-NH₂、-NHC(O)-N(烷基)₂、-NHC(O)-N(芳基)₂、-NHC(O)-NH-烷基、-NHC(O)-NH-芳基、-N(烷基)C(O)-NH-烷基、-N(烷基)C(O)-NH-芳基、-N(芳基)C(O)-NH-芳基、-N(芳基)C(O)-NH-芳基等。在 Y^1 為 -O-烷基時， Y^1 之非限制實例包括 -O- CH_3 、-O- CH_2CH_3 、-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-O-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 Y^1 為 $-\text{O}-$ 鹵烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{O}-\text{CCl}_3$ 等。在 Y^1 為 $-\text{O}-$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 時， Y^1 之非限制實例包括 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 等。在 Y^1 為 $-\text{S}-$ 烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 Y^1 為 $-\text{S}-$ 鹵烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{S}-\text{CCl}_3$ 等。在 Y^1 為 $-\text{S}-$ 伸烷基 $-\text{OH}$ 時， Y^1 之非限制實例包括 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 等。在 Y^1 為 $-\text{S}-$ 伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基時， Y^1 之非限制實例包括 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

-O-CH₂CH₂-C(O)O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₂-C(O)O-CH₃、-O-CH₂CH₂-C(O)O-C(CH₃)₃、-O-CH(CH₃)-C(O)O-CH₃、-O-CH₂CH₂-C(O)O-CH₃、-O-CH(C(O)OCH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-O-CH(CH₃)CH₂CH₂-C(O)O-CH₃等。在Y¹為-O-伸烷基-芳基時，Y¹之非限制實例包括-O-CH₂-苯基、-O-CH₂CH₂-苯基、-O-CH(CH₃)-苯基、-O-CH₂CH(CH₃)-苯基、-O-CH(CH₃)₂-苯基、-O-CH(CH₂CH₃)-苯基等。在Y¹為-N(R⁵)₂時，Y¹之非限制實例包括-NH₂、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-NH-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-環丙基、-NH-C(O)-NH₂、-NH-C(O)-N(CH₃)₂、-NH-C(O)-CH₃、-NH-CH₂CH₂-OH等。任何Y¹基之芳基或雜芳基部份可為未取代或經一或多個在此定義之Z基取代。

各Y²獨立地選自由烷基、鹵烷基、芳基、-伸烷基-芳基、-CN、-C(O)-烷基、-S(O)₂-環烷基、-伸烷基-N(R²)₂、-C(O)-伸烷基-N(R⁴)₂、-C(O)-O-烷基、-C(O)-芳基、與-C(O)-鹵烷基組成之群組。在Y²為烷基時，Y²之非限制實例包括-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂等。在Y²為芳基時，Y²之非限制實例包括苯基、萘基等。在Y²為-O-伸烷基-芳基時，Y²之非限制實例包括-CH₂-苯基、-CH₂CH₂-苯基、-CH(CH₃)-苯基、

-CH₂CH(CH₃)-苯基、-C(CH₃)₂-苯基、-CH(CH₂CH₃)-苯基等。在Y²為-C(O)-烷基時，Y²之非限制實例包括-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)-C(CH₃)₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂等。在Y²為-S(O)₂-環烷基時，Y²之非限制實例包括-S(O)₂-環丙基、-S(O)₂-環丁基、-S(O)₂-環戊基、-S(O)₂-環己基、-S(O)₂-去甲莖基、-S(O)₂-金剛烷基等。在Y²為-伸烷基-N(R²)₂時，Y²之非限制實例包括-CH₂-N(R²)₂、-CH(CH₃)-N(R²)₂、-CH₂CH₂-N(R²)₂、-CH₂CH₂CH₂-N(R²)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₂-N(R²)₂等，其中各R²獨立地如在此所述所定義。例如，Y²之-伸烷基-N(R²)₂之"-N(R²)₂"部份可為-NH₂、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃)等。在Y²為-C(O)-伸烷基-N(R⁴)₂時，Y²之非限制實例包括-C(O)-CH₂-N(R⁴)₂、-C(O)-CH(CH₃)-N(R⁴)₂、-C(O)-CH₂CH₂-N(R⁴)₂、-C(O)-CH₂CH₂CH₂-N(R⁴)₂、-C(O)-CH(CH₃)CH₂CH₂-N(R⁴)₂等，其中各R⁴獨立地如在此所述所定義。例如，Y²之-C(O)-伸烷基-N(R⁴)₂之"-N(R⁴)₂"部份可為-NH₂、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃)、-NH-C(O)-O-CH₃、-NH-

$\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C(O)-O-CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH-C(O)-CH}_3$ 、 $-\text{NH-C(O)-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C(O)-CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C(O)-CH}_2\text{CH}_3$ 等。在 Y^2 為 $-\text{C(O)-O-}$ 烷基時， Y^2 之非限制實例包括 $-\text{C(O)-O-CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C(O)-O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。在 Y^2 為 $-\text{C(O)-}$ 芳基時， Y^2 之非限制實例包括 $-\text{C(O)-}$ 苯基、 $-\text{C(O)-}$ 萘基等，其視情況地經一或多個Z基取代。在 Y^2 為 $-\text{C(O)-}$ 鹵烷基時， Y^2 之非限制實例包括 $-\text{C(O)-CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-CHF}_2$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C(O)-CCl}_3$ 等。

各Z獨立地選自由烷基、鹵基、鹵烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-}$ 烷基、與 $-\text{CN}$ 組成之群組。名詞「烷基」、「鹵基」、「鹵烷基」、與「 $-\text{O-}$ 烷基」如上所定義。

應了解，用於全部說明書之以下名詞具有以下之意義，除非另有指示：

「病人」包括人類及動物。

「哺乳動物」表示人類及其他哺乳動物。

「烷基」表示脂族烴基，其可為直鏈或分支且鏈中包含

約1至約20個碳原子。在一個具體實施例中，烷基在鏈中含約1至約12個碳原子。在另一個具體實施例中，烷基在鏈中含約1至約6個碳原子。分支表示一或多個低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，連接至線形烷鏈。「低碳烷基」表示鏈中具有約1至約6個碳原子之基，其可為直鏈或分支。適當烷基之非限制實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基、庚基、壬基、或癸基。

「伸烷基」表示自以上定義之烷基去除一個氫原子而得之二價基。伸烷基之非限制實例包括亞甲基、伸乙基與伸丙基。「低碳伸烷基」表示鏈中具有約1至約6個碳原子之伸烷基，其可為直鏈或分支。

「烯基」表示含至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴基，及其可為直鏈或分支且鏈中包含約2至約15個碳原子。在一個具體實施例中，烯基在鏈中具有約2至約12個碳原子。在另一個具體實施例中，烯基在鏈中具有約2至約6個碳原子。分支表示一或多個低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，連接至線形烯鏈。「低碳烯基」表示鏈中具有約2至約6個碳原子之基，其可為直鏈或分支。名詞「經取代烯基」表示烯基可經一或多個取代基取代，其可為相同或不同，各取代基獨立地選自由鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基、與-S(烷基)組成之群組。適當烯基之非限制實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基、與癸烯基。

「伸烯基」表示自以上定義之烯基去除一個氫原子而得

之二價基。

「炔基」表示含至少一個碳-碳參鍵之脂族烴基，及其可為直鏈或分支且鏈中包含約2至約15個碳原子。在一個具體實施例中，烯基在鏈中具有約2至約12個碳原子。在另一個具體實施例中，烯基在鏈中具有約2至約4個碳原子。分支表示一或多個低碳烷基，如甲基、乙基或丙基，連接至線形炔鏈。「低碳炔基」表示鏈中具有約2至約6個碳原子之基，其可為直鏈或分支。適當炔基之非限制實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基、與癸炔基。名詞「經取代炔基」表示炔基可經一或多個取代基取代，其可為相同或不同，各取代基獨立地選自由烷基、芳基與環烷基組成之群組。

「芳基」(有時簡稱為"ar"或"Ar")表示芳族單環或多環系統，其包含約6至約14個碳原子，或約6至約10個碳原子。芳基可視情況地經一或多個「環取代基」取代，其可為相同或不同，而且如在此所定義。適當芳基之非限制實例包括苯基、萘基與聯苯基。

「芳氧基」表示-O-芳基，其中芳基如上所定義。芳氧基係經醚氧連接至母體部份。

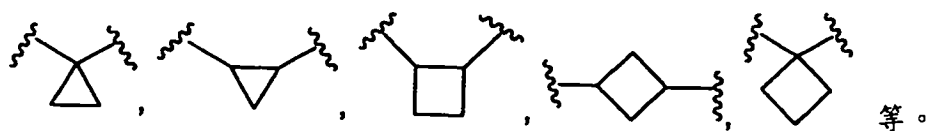
「伸芳基」表示自以上定義之芳基去除一個氫原子而得之二價芳基。伸芳基之非限制實例包括，例如，1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、或1,4-伸苯基。

「雜芳基」表示其中一或多個環原子為碳以外之元素(例如，氮、氧或硫)單獨或組合之芳族單環或多環系統，

其包含約5至約14個環原子，或約5至約10個環原子。在一個具體實施例中，雜芳基含約5至約6個環原子。「雜芳基」可視情況地經一或多個「環系統取代基」取代，其可為相同或不同，而且如在此所定義。在雜芳基原名前之前置詞氮、噁或噻各表示存在至少一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視情況地氧化成對應之N-氧化物。適當雜芳基之非限制實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、嗒嗪基、喹噁啉基、酞嗪基、咪唑[1,2-a]吡啶基、咪唑[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吲哚基、氮吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩吡啶基、喹啉基、噻吩嘧啶基、吡咯吡啶基、咪唑吡啶基、異喹啉基、苯并氮吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。

「環烷基」表示非芳族單或多環系統，其包含約3至約13個碳原子，或約5至約10個碳原子。較佳環烷基環含約5至約7個環原子。環烷基可視情況地經一或多個「環系統取代基」取代，其可為相同或不同，而且如在此所定義。適當單環環烷基之非限制實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當多環環烷基之非限制實例包括1-十氫萘、去甲蒽基、金剛烷基等。

「環伸烷基」表示自以上定義之環烷基去除一個氫原子而得之二價環烷基。環伸烷基之非限制實例包括：



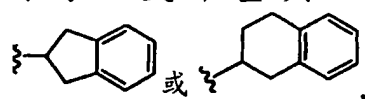
「雜環烷基」表示非芳族飽和單環或多環系統，其包含約3至約10個環原子，或約5至約10個環原子，其中環系統中原子之一或多個為碳以外之元素(例如，氮、氧或硫)單獨或組合。環系統中不存在相鄰之氧及/或硫原子。在一個具體實施例中，雜環烷基含約5至約6個環原子。在雜環烷基原名之前置詞氮、噁或噻各表示存在至少一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜環烷基可視情況地經一或多個「環系統取代基」取代，其可為相同或不同，而且如在此所定義。雜環烷基之氮或硫原子可視情況地氧化成對應之N-氧化物、S-氧化物、或S,S-二氧化物。適當單環雜環烷基環之非限制實例包括哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啶基、1,3-二氧戊環基、1,4-二氧戊環基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基等。

「雜環烯基」表示非芳族不飽和單環或多環系統，其包含約3至約10個環原子，或約5至約10個環原子，其中環系統中原子之一或多個為碳以外之元素(例如，氮、氧或硫)單獨或組合。環系統中不存在相鄰之氧及/或硫原子。雜環烯基具有至少一個雙鍵，其中該雙鍵可在兩個環碳原子之間、在一個環碳原子與一個環雜原子之間(例如，在一個環碳原子與一個環氮原子之間)、或在兩個環雜原子之間(例如，在兩個環氮原子之間)。如果超過一個雙鍵存在

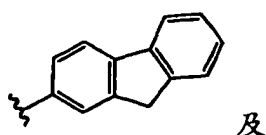
於環中，則各雙鍵獨立地如在此所述所定義。在另一個具體實施例中，雜環烯基含約5至約6個環原子。在雜環烯基原名前之前置詞氮、噁或噻各表示存在至少一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜環烯基可視情況地經一或多個「環系統取代基」取代，其可為相同或不同，而且如在此所定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況地氧化成對應之N-氧化物、S-氧化物、或S,S-二氧化物。適當單環雜環烯基環之非限制實例包括噻唑啉基、2,3-二氮-1H-吡咯基、2,5-二氮-1H-吡咯基、3,4-二氮-2H-吡咯基、2,3-二氮-呋喃、2,5-二氮-呋喃等。

「苯融合雜環烯基」表示已融合一或多個苯基，使得各苯環與環烷基環共用兩個碳原子之以上定義之雜環烯基。苯融合環烷基之非限制實例為4H-吡喃烯、吡喃烯-4-酮、1H-異吡喃烯等。

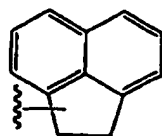
「苯融合環烷基」表示已融合一或多個苯基，使得各苯環與環烷基環共用兩個碳原子之以上定義之環烷基。苯融合環烷基之非限制實例為二氮茚基與四氮萘基：



及二苯融合環烷基之非限制實例為萘基：



乙烷合萘基：



「苯融合雜環烷基」表示已融合一或多個苯基，使得各苯環與雜環烷基環共用兩個碳原子之以上定義之雜環烷基。苯融合雜環烷基之非限制實例為2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環基。

「環烯基」表示含至少一個碳-碳雙鍵之非芳族單或多環系統，其包含約3至約10個碳原子，或約5至約10個碳原子。在一個具體實施例中，環烯基環含約5至約7個環原子。環烯基可視情況地經一或多個「環系統取代基」取代，其可為相同或不同，而且如在此所定義。適當單環環烯基之非限制實例包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基等。適當多環環烯基之非限制實例為去甲莰烯基。

「鹵基」(或「鹵素基」或「鹵素」)表示氟、氯、溴、或碘基。較佳為氟、氯或溴，而且更佳為氟與氯。

「鹵烷基」表示其中烷基上之一或多個氫原子經以上定義之鹵基取代之以上定義之烷基。

「環系統取代基」表示連接至芳族或非芳族環系統之取代基，例如，其取代環系統上之可用氫。環系統取代基可為相同或不同，而且如在此所述所定義。

「烷氧基」表示-O-烷基，其中烷基如前所述。適當烷氧基之非限制實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、與己氧基。母體部份之鍵結係經由醚

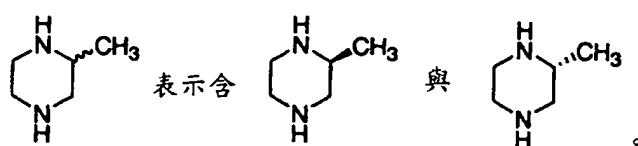
氧。

關於化合物中之許多部份(例如，取代基、基或環)，除非另有定義，名詞「一或多個」及「至少一個」表示可有化學上許可之多個部份，而且此部份之最大數量之決定係在熟悉此技藝者之知識內。

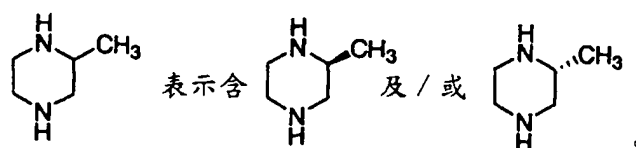
關於母體部份經一或多個取代基之取代，在此使用名詞「獨立地」時表示母體部份可經任何所列取代基個別地或組合地取代，而且可使用任何數量之化學可行取代基。至於非限制實例，獨立地經一或多個烷基或鹵基取代之苯基可包括氯苯基、二氯苯基、三氯苯基、甲苯基、二甲苯基、2-氯-3-甲基苯基、2,3-二氯-4-甲基苯基等。

在此使用之名詞「組合物」意圖包括包含指定量指定成分之產物，及直接或間接得自指定量指定成分之組合之任何產物。

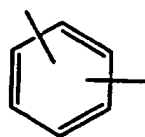
作為鍵之波形線~~~~通常表示可能異構物(例如，含(R)-與(S)-立體化學)之混合物或其一。例如，



此外，在未明確表示對掌中心(或立體中心)之立體化學時，意圖為個別可能異構物之混合物或任一。因此，例如，

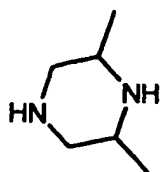


畫入環系統中之線，例如：

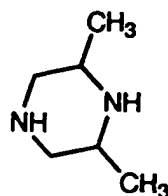


表示所示線(鍵)可連接至任何可取代環碳原子。

如此技藝所已知，自特定原子鍵繪製之鍵，其中鍵之終端未敘述任何部份，表示經此鍵結合至原子之甲基。例如：



表示



亦應注意，在此文字、略圖、實例、結構式、及任何表中具不滿足價數之任何碳或雜原子係假設具有滿足價數之氫原子。

名詞「經取代」表示指定原子上之一或多個氫原子經得自所示基之選擇取代，其條件為不超過指定原子在現存環境下之正常價數，及此取代造成安定化合物。取代基及/或變數之組合僅在此組合造成安定化合物時許可。「安定化合物」或「安定結構」表示充分堅固而可自反應混合物承受以可用程度之純化形式隔離，及形成有效之治療試劑之化合物。

名詞「視情況地經取代」表示視情況地以指定之基、基團或部份取代。

用於化合物之名詞「隔離」或「隔離形式」指該化合物在自合成方法或天然來源或其組合隔離後之物理狀態。用於化合物之名詞「純化」或「純化形式」指該化合物在得

自純化方法或在此所述方法或熟悉此技藝者已知方法後之物理狀態，其純度足以藉在此所述或熟悉此技藝者已知之標準分析技術特徵化。

在將化合物中之官能基稱為「經保護」時，其表示此基為經修改形式，以在此化合物接受反應時，在經保護位置處排除不欲之側反應。適當之保護基為熟悉此技藝者已知，及參考標準教科書，例如，T. W. Greene等人之 *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York。

在任何變數(例如，芳基、雜環、 R^2 等)在任何組分或任何式(例如，式I)中出現超過一次時，其在各場合之定義為在各場合之定義彼此獨立。

在此亦意圖本發明化合物之藥物前體及溶劑合物。在此使用之名詞「藥物前體」表示為藥物前驅體之化合物，其在對病患投藥時因代謝或化學方法而進行化學轉化，產生式I化合物或其鹽及/或溶劑合物。藥物前體之討論提供於T. Higuchi與V. Stella之A.C.S. Symposium Series之 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987)第14卷，及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987)，編者Edward B. Roche，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，其均在此併入作為參考。

「溶劑合物」表示本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理結合。此物理結合涉及改變離子與共價鍵結(包括氫鍵)之程度。在特定情況中，溶劑合物可隔離，例如，在將一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合

物」包括溶液相與可隔離溶劑合物。適當溶劑合物之非限制實例包括乙醇合物、甲醇合物等。「水合物」為其中溶劑分子為H₂O之溶劑合物。

一或多種本發明化合物亦可，例如，視情況地轉化成溶劑合物而存在。溶劑合物之製備為已知的。因此，例如，M. Caira等人之J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)敘述抗真菌氟唑康(fluconazole)在乙酸乙酯中之溶劑合物及由水製備。類似之溶劑合物、半溶劑合物、水合物等之製備敘述於E. C. van Tender等人之AAPS PharmSciTech., 5(1), 第12章(2004)；及A. L. Bingham等人之Chem. Commun., 603-604 (2001)。典型之非限制方法涉及將本發明化合物在高於周溫之溫度溶於所需量之所需溶劑(有機性或水或其混合物)，及將溶液以足以形成結晶之速率冷卻，然後藉標準方法將結晶隔離。例如，如I.R.光譜術之分析技術顯示成為溶劑合物(水合物)之結晶中存在溶劑(水)。

式(I)化合物形成鹽，其亦在本發明之範圍內。應了解，指稱此式(I)化合物包括其鹽，除非另有指示。在此使用之名詞「鹽」表示在無機及/或有機酸中形成之酸性鹽，及在無機及/或有機鹼中形成之鹼性鹽。此外，在式(I)化合物含鹼性部份(例如但不限於哌啶)及酸性部份(例如但不限於羧酸)時，可形成兩性離子(「內部鹽」)且包括於在此使用之名詞「鹽」內。較佳為醫藥可接受(即，非毒性生理可接受)鹽，雖然亦可使用其他之鹽。式(I)化合物之鹽可

藉由，例如，在其中鹽沉澱之介質或在水性介質中反應式(I)化合物與定量(如當量)之酸或鹼，繼而凍乾而形成。通常視為適合由鹼性(或酸性)醫藥化合物形成醫藥上可使用鹽之酸(及鹼)敘述於，例如，S. Berge等人之 *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) **66**(1) 1-19；P. Gould之 *International J. of Pharmaceutics* (1986) **33** 201-217；Anderson等人之 *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；在 *The Orange Book*(Food & Drug Administration, Washington, D.C., 在網站上)中；及P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth(編者)之 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, 第330-331頁。這些揭示在此併入作為參考。

例示之酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二碳基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙炔酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(如在此所述者)、酒石酸鹽、硫氰

酸鹽、甲苯磺酸鹽(亦已知為甲苯磺酸鹽)、十一碳酸鹽等。

例示之鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(如鈉、鋰與鉀鹽)、鹼土金屬鹽(如鈣與鎂鹽)、鋁鹽、鋅鹽、具有機鹼(例如，有機胺，如苳星、二乙胺、二環己胺、哈胺(以N,N-貳(脫氫松脂基)乙二胺形成)、N-甲基-D-還原葡糖胺、N-甲基-D-還原葡糖醯胺、第三丁胺、哌咭、苯基環己胺、膽鹼、胺基丁三醇)之鹽、及具胺基酸(如精胺酸、離胺酸等)之鹽。含鹼性氮之基可以如低碳烷基鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基、與丁基氯化物、溴化物與碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如，二甲基、二乙基、二丁基、與二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基、與硬脂基氯化物、溴化物與碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苳基與苳乙基溴化物)之試劑四級化。

所有此種酸鹽與鹼鹽意圖為在本發明範圍內之醫藥可接受鹽，而且為了本發明之目的，所有酸與鹼鹽均視為等同對應化合物之自由形式。

式(I)化合物，及其鹽、溶劑合物與藥物前體，可以其互變形式(例如，如醯胺或亞胺醚)存在。所有此種互變形式在此意圖為本發明之一部份。

本發明化合物(包括化合物之鹽、溶劑合物與藥物前體及藥物前體之鹽與溶劑合物)之所有立體異構物(例如，幾何異構物、光學異構物等)，如可由於各種取代基上之不對稱碳而存在者，包括鏡像異構形式(其甚至可無不對稱

碳而存在)、旋轉異構形式、位阻異構物、及非鏡像異構形式，意圖在本發明之範圍內。本發明化合物之個別立體異構物可為，例如，實質上無其他異構物，或可混合，例如，成為消旋體，或混合所有其他或其他經選擇之立體異構物。本發明化合物之對掌中心可具有S或R組態，如IUPAC 1974 Recommendations所定義。名詞「鹽」、「溶劑合物」、「藥物前體」等之用法意圖同等地應用於本發明化合物之鏡像異構物、立體異構物、位阻異構物、互變異構物、消旋體、或藥物前體之鹽、溶劑合物與藥物前體。

式(I)化合物，及式(I)化合物之鹽、溶劑合物與藥物前體之同質多晶形式意圖包括於本發明中。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種組合物，其包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，及醫藥可接受載劑。

名詞「醫藥組合物」亦意圖包括包含超過一種(例如，兩種)醫藥活性劑之散裝組合物及個別藥劑單位，例如，本發明化合物及選自在此所述額外試劑之額外試劑。散裝組合物及各個別藥劑單位可含固定量之上述「超過一種醫藥活性劑」。散裝組合物為尚未形成個別藥劑單位之材料。描述性藥劑單位為口服藥劑單位，如藥錠、藥丸等。類似地，在此所述藉由投以本發明醫藥組合物而治療病人之方法亦意圖包括投以上述散裝組合物及個別藥劑單位。

單位藥劑形式可包括藥錠、藥丸、膠囊、持續釋放藥丸、持續釋放藥錠、持續釋放膠囊、粉末、顆粒，或為溶

液或混合物之形式(即，藥液、藥酒、糖漿、乳液、懸浮液)而無限制。例如，一或多種式(I)化合物，或其鹽或溶劑合物，可組合一或多種醫藥可接受液態載劑，如乙醇、甘油或水，及/或一或多種固態黏合劑，例如，澱粉、明膠、天然糖(例如，葡萄糖或 β -乳糖)，及/或天然或合成膠(例如，阿拉伯膠、黃耆膠、或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟等，及/或分解劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、潤滑劑、調味劑、增稠劑、著色劑、乳化劑等，而無限制。此外，單位藥劑形式可包括醫藥可接受潤滑劑(例如，油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、與氯化鈉)及分解劑(例如，澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠、膨土、與黃原膠)而無限制。

賦形劑或添加劑之量範圍可為治療組合物或治療組合之總重量之約0.1至約90重量%。熟悉此技藝者應了解，載劑、賦形劑與添加劑(如果存在)之量可改變。

在另一個具體實施例中，本發明提供一種視病人需要治療、降低、或改善包括代謝症候群、肥胖症、環形腰、脂肪外形、胰島素敏感性、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為、腸胃疾病、及心血管病症之疾病或病症之方法，其包含對該病人投以有效量之至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯。

在又一個具體實施例中，本發明提供一種視病人需要治療、降低、或改善肥胖症之方法，其包含對該病人投以有效量之至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合

物或酯。

在又一個具體實施例中，本發明提供一種視病人需要治療、降低、或改善代謝症候群、肥胖症、環形腰、脂質外形、胰島素敏感性、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為、腸胃疾病、及心血管病症之方法，其包含對該病人投以有效量之一種包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，及醫藥可接受載劑之組合物。

在又一個具體實施例中，本發明提供一種視病人需要治療、降低、或改善肥胖症之方法，其包含對該病人投以有效量之一種包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，及醫藥可接受載劑之組合物。

式(I)化合物可作為用於治療、降低、或改善代謝症候群、肥胖症、環形腰、脂質外形、胰島素敏感性、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為(例如，戒菸)、腸胃疾病、及心血管病症(例如，高膽固醇與三甘油酯含量)之CB₁受體拮抗劑。意圖為本發明之式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，可用於治療一或多種上列病症或疾病。特別地，本發明之式(I)化合物可用於治療肥胖症。

「有效量」或「治療有效量」用以敘述本發明化合物或組合物對適當之病人有效拮抗CB₁受體，因此產生所需治療效果之量。

式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物，或其醫藥可接受

鹽、溶劑合物或酯，可以治療指定病症之治療有效量及方式投藥。投於哺乳動物病人或病患之式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑(或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯)之每日劑量範圍可為約1毫克/公斤至約50毫克/公斤(其中單位毫克/公斤指每公斤病人體重之式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物之量)，或約1毫克/公斤至約25毫克/公斤，或約1毫克/公斤至約10毫克/公斤。

或者，每日劑量範圍可為約1毫克至約50毫克，或約1毫克至約25毫克，或約5毫克至約20毫克。雖然式(I)之選擇性CB₁受體拮抗劑化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯之單次投藥為有效的，但是亦可投以多次劑量。然而，確實之劑量可易由照護之醫師決定且視如投藥化合物之效力、病人之年齡、體重、病症、及回應之因素而定。

本發明之治療組合物可以任何習知劑量形式投藥，較佳為口服劑量形式，如膠囊、藥錠、藥粉、藥包、懸浮液、或溶液。調配物及醫藥組合物可使用習知醫藥可接受及習知技術製備。

在又一個具體實施例中，本發明提供一種組合物，其包含：(a)至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，及(b)至少一種膽固醇降低化合物。

亦可提供包含以下之治療組合：(a)第一量之至少一種選擇性CB₁受體拮抗劑，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯；及(b)第二量之至少一種膽固醇降低化合物，其中第一量及第二量一起包含用於治療或預防血管病症、糖尿病、

肥胖症、高脂血症、代謝症候群、或降低病患血漿中固醇濃度之治療有效量。

亦提供包含治療有效量之以上組合物或治療組合、及醫藥可接受載劑之用於治療或預防血管病症、糖尿病、肥胖症、高脂血症、代謝症候群、或降低病患血漿中固醇濃度之醫藥組合物。

在又一個具體實施例中，本發明之組合物及組合包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，及至少一種固醇吸收抑制劑或至少一種5 α -甾醇(stanol)吸收抑制劑。

在本發明之又一個具體實施例中，提供一種治療組合，其包含：(a)第一量之至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯；及(b)第二量之至少一種膽固醇降低化合物；其中第一量及第二量一起包含用於治療或預防血管病症、糖尿病、肥胖症、代謝症候群、或降低病患血漿中固醇濃度之一或多種之治療有效量。

在又一個具體實施例中，本發明提供一種用於治療或預防血管病症、糖尿病、肥胖症、代謝症候群、或降低病患血漿中固醇濃度之一或多種之醫藥組合物，其包含治療有效量之包含以下治療組合之組合物：(a)至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯；(b)膽固醇降低化合物；及(c)醫藥可接受載劑。

在此使用之「治療組合」或「組合治療」表示投以二或更多種治療試劑，如本發明之式(I)化合物，及膽固醇降低

化合物，如一或多種經取代四氫吡啶酮或一或多種經取代 β -內醯胺，以防止或治療病症，例如，血管病症，如高脂血症(例如，動脈粥樣硬化、高膽固醇血症或谷固醇血症)、血管發炎、中風、糖尿病及/或降低血漿或組織中之固醇(如膽固醇)含量。在此使用之「血管」包含心血管、腦血管及其組合。本發明之組合物、組合及治療可藉任何適當之方法投藥，其使這些化合物在病患(哺乳動物或人類或其他動物)體中，例如，在血液、肝臟、小腸、或腦(例如，海馬體、皮質、小腦、及基底核)中與作用位置接觸。此投藥包括將這些治療試劑以實質上同時方式共投藥，如在具有固定活性成分比例之單一藥錠或膠囊中，或各治療劑之多個分別膠囊。此投藥包括將各型治療試劑以循序方式投藥。在任一情形，使用組合治療之治療對於治療病症提供有益之效果。在此揭示之組合治療之可能優點為降低有效治療病症之個別治療化合物之所需量或治療化合物之總量。藉由使用治療試劑之組合，相較於單一治療可降低個別化合物之副作用，其可改良病人之順從性。亦可選擇治療試劑以提供廣泛範圍之順應效果或順應作用模式。

如以上所討論，本發明之組合物、醫藥組合物及治療組合包含：(a)一或多種依照式(I)之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯；及(b)一或多種膽固醇降低劑。可用於本發明之膽固醇降低劑之非限制表列包括HMG CoA還原酶抑制化合物，如洛伐他汀(lovastatin)(例如，得自

Merck & Co.之MEVACOR®)、昔伐他汀(simvastatin)(例如,得自Merck & Co.之ZOCOR®)、普伐他汀(pravastatin)(例如,得自Bristol Meyers Squibb之PRAVACHOL®)、阿托伐他汀(atorvastatin)、伏伐他汀(fluvastatin)、色伐斯汀(cerivastatin)、Cl-981、利伐他汀(rivastatin)(7-(4-氟苯基)-2,6-二異丙基-5-甲氧基甲基吡啶-3-基-3,5-二羥基-6-庚酸鈉)、羅蘇伐他汀鈣(rosuvastatin calcium)(得自AstraZeneca Pharmaceuticals之CRESTOR®)、皮特伐他汀(pitavastatin)(如Negma Kowa of Japan之NK-104); HMG CoA合成酶抑制劑,例如L-659,699((E,E)-11-[3'R-(羥基甲基)-4'-氧-2'R-氧雜丁環基]-3,5,7R-三甲基-2,4-十一碳酸); 鯊烯合成抑制劑,例如,鯊烯他汀1 (squalestatin 1); 鯊烯環氧化物抑制劑,例如,NB-598((E)-N-乙基-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-3-[(3,3'-二噻吩-5-基)甲氧基]苯-甲胺鹽酸鹽); 固醇(例如,膽固醇)生物合成抑制劑,如DMP-565; 菸鹼酸衍生物(例如,包含吡啶-3-羧酸酯結構或吡啶-2-羧酸酯結構之化合物,包括酸形式、鹽、酯、兩性離子、與互變異構物),如尼色醇(niceritrol)、尼古呋喃糖(nicofuranose)與阿西莫司(acipimox)(5-甲基吡啶-2-羧酸4-氧化物); 安妥明(clofibrate); 吉非貝唑(gemfibrozol); 膽汁酸錯隔劑,如膽固醇胺(含可結合膽汁酸之四級銨陽離子基之苯乙烯-二乙烯基苯共聚物,如得自Bristol-Myers Squibb之QUESTRAN®或QUESTRAN LIGHT®膽固醇胺)、考來替泊(colestipol)(二伸乙三胺與1-氯-2,3-環氧基丙烷之

共聚物，如得自 Pharmacia 之 COLESTID® 藥錠)、考來色喃 (colesevelam) 鹽酸鹽 (如得自 Sankyo 之 WelChol® 藥錠 (交聯表氯醇且以 1-溴癸烷與溴化(6-溴己基)-三甲胺烷化之聚(烯丙胺鹽酸鹽)))，水溶性衍生物，如 3,3-離烯(3,3-ioene)、N-(環烷基)烷胺與保利露散(poliglusam)，不溶性四級化聚苯乙烯、皂苷與其混合物；無機膽固醇錯隔劑，如柳酸鋇加微晶高嶺黏土、氫氧化鋁與碳酸鈣抗酸劑；如苯并噻平(benzothiepinines)之回腸膽汁酸輸送("IBAT")抑制劑(或尖鈉共附回腸膽汁酸輸送("ASBT")抑制劑)，例如，包含 2,3,4,5-四氫-1-苯并噻平 1,1-二氧化物之治療化合物，如 PCT 專利申請案第 WO 00/38727 號所揭示者，其在此併入作為參考；AcylCoA: 膽固醇 O-醯基轉移酶("ACAT")抑制劑，如阿伐西米比(avasimibe)([[2,4,6-參(1-甲基乙基)苯基]乙醯基]磺胺酸，2,6-貳(1-甲基乙基)苯基酯，過去已知為 CI-1011)、HL-004、里西米比(lecimibide) (DuP-128)與 CL-277082(N-(2,4-二氟苯基)-N-[[4-(2,2-二甲基丙基)苯基]甲基]-N-庚基脲)、及 P. Chang 等人之 "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", **Drugs** 2000 Jul; 60(1); 55-93 所述之化合物，其在此併入作為參考；膽固醇酯轉移蛋白質("CETP")抑制劑，如 PCT 專利申請案第 WO 00/38721 號及美國專利第 6,147,090 號所揭示者，其在此併入作為參考；普羅布考(probucol)或其衍生物，如美國專利第 6,121,319 與 6,147,250 號所揭示之 AGI-1067 與其衍生物，其在此併入作為參考；低密度脂蛋

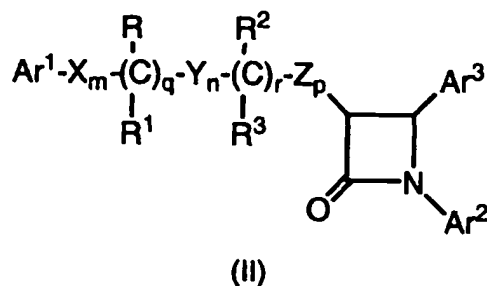
白(LDL)受體活化劑，如HOE-402，其為直接模擬LDL受體活性之咪唑啉基嘧啶衍生物，如M. Huettinger等人之"Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", Arterioscler. Thromb. 1993; 13:1005-12所述，其在此併入作為參考；含Omega 3脂肪酸之魚油(3-PUFA)；天然水溶性纖維，如歐車前(psyllium)、瓜爾膠、橡樹膠與果膠；植物固醇及/或植物固醇之脂肪酸酯，如用於BENECOL®人造奶油之谷甾醇；菸鹼酸受體激動劑(例如，HM74與HM74A受體之激動劑，此受體揭示於US 2004/0142377、US 2005/0004178、US 2005/0154029、US 6902902、WO 2004/071378、WO 2004/071394、WO 01/77320、US 2003/0139343、WO 01/94385、WO 2004/083388、US 2004/254224、US 2004/0254224、US 2003/0109673、與WO 98/56820號專利)，例如，WO 2004/033431、WO 2005/011677、WO 2005/051937、US 2005/0187280、US 2005/0187263、WO 2005/077950、WO 2005/016867、與WO 2005/016870號專利所述者；及以下詳細討論之經取代四氫吡啶酮或經取代 β -內醯胺固醇吸收抑制劑。

在此使用之「固醇吸收抑制劑」表示一種在對哺乳動物或人類以治療有效(固醇及/或 5α -甾醇吸收抑制)量投藥時，可抑制一或多種固醇之吸收之化合物，此固醇包括但不限於膽固醇、植物固醇(如谷固醇、油菜固醇、豆固醇、與燕麥固醇)、 5α -甾醇(如膽甾醇、 5α -油菜甾醇、 5α -

谷甾醇)、及/或其混合物。

式(II)之經取代四氫吡啶酮

在一個具體實施例中，可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之經取代四氫吡啶酮由以下式(II)：



或式(II)化合物之醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中，在以上式(II)中：

Ar^1 與 Ar^2 獨立地選自由芳基與經 R^4 取代芳基組成之群組；

Ar^3 為芳基或經 R^4 取代芳基；

X、Y與Z獨立地選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低碳烷基)-與 $-\text{C}$ (低碳烷基)₂-組成之群組；

R與 R^2 獨立地選自由 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、與 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 組成之群組；

R^1 與 R^3 獨立地選自由氫、低碳烷基與芳基組成之群組；

q為0或1；r為0或1；m、n與p獨立地選自0、1、2、3、或4；其條件為q與r至少之一為1，及m、n、p、q、與r之和為1、2、3、4、5、或6；及其條件為在p為0且r為1時，m、q與n之和為1、2、3、4、或5；

R^4 為1-5個獨立地選自由低碳烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、

-OC(O)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、
-NR⁶C(O)R⁷、-NR⁶C(O)OR⁹、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、
-NR⁶SO₂R⁹、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)R⁶、
-S(O)₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-C(O)OR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀-
CONR⁶R⁷、-(低碳伸烷基)COOR⁶、-CH=CH-C(O)OR⁶、
-CF₃、-CN、-NO₂、與鹵素組成之群組之取代基；

R⁵為1-5個獨立地選自由-OR⁶、-OC(O)R⁶、
-OC(O)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、
-NR⁶C(O)R⁷、-NR⁶C(O)OR⁹、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、
-NR⁶S(O)₂R⁹、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)R⁶、
-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-C(O)OR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀-
C(O)NR⁶R⁷、-(低碳伸烷基)C(O)OR⁶、-CH=CH-C(O)OR⁶組
成之群組之取代基；

R⁶、R⁷與R⁸獨立地選自由鹵素、低碳烷基、芳基、與經
芳基取代低碳烷基組成之群組；及

R⁹為低碳烷基、芳基、或經芳基取代低碳烷基。

較佳為，R⁴為1-3個獨立地選擇之取代基，及R⁵較佳為
為1-3個獨立地選擇之取代基。

可用於本發明之治療組合物或組合之特定化合物可能具
有至少一個不對稱碳原子，因此意圖式II-XIII化合物之所有
異構物，包括鏡像異構物、非鏡像異構物、立體異構
物、旋轉異構物、互變異構物、及消旋物(在存在時)為本
發明之一部份。本發明包括純形式及混合之d及l異構物，
其包括消旋混合物。異構物可使用習知技術藉由反應光學

上純或光學上豐富原料，或藉由分離式II-XIII化合物之異構物而製備。異構物亦可包括幾何異構物，例如，在存在雙鍵時。

熟悉此技藝者應了解，對於某些式II-XIII化合物，一種異構物可能顯示較其他異構物大之藥理活性。

較佳之式(II)化合物為其中 Ar^1 為苯基或經 R^4 取代苯基，更佳為經(4- R^4)取代苯基者。 Ar^2 較佳為苯基或經 R^4 取代苯基，更佳為經(4- R^4)取代苯基。 Ar^3 較佳為經 R^5 取代苯基，更佳為經(4- R^5)取代苯基。在 Ar^1 為(4- R^4)取代苯基時， R^4 較佳為鹵素。在 Ar^2 與 Ar^3 各為經 R^4 與 R^5 取代苯基時， R^4 較佳為鹵素或 $-OR^6$ ，及 R^5 較佳為 $-OR^6$ ，其中 R^6 為低碳烷基或氫。特佳為其中各 Ar^1 與 Ar^2 為4-氟苯基及 Ar^3 為4-羥基苯基或4-甲氧基苯基。

X、Y與Z各較佳為 $-CH_2-$ 。 R^1 與 R^3 各較佳為氫。 R 與 R^2 各較佳為 $-OR^6$ ，其中 R^6 為氫，或易代謝成羥基之基(如以上定義之 $-OC(O)R^6$ 、 $-OC(O)OR^9$ 與 $-OC(O)NR^6R^7$)。

m、n、p、q、與r之和較佳為2、3或4，更佳為3。較佳其中m、n與r各為零，q為1且p為2之式(II)化合物。

亦較佳為其中p、q與n各為零，r為1且m為2或3之式(II)化合物。更佳為其中m、n與r各為零，q為1，p為2，Z為 $-CH_2-$ ，及R為 $-OR^6$ 之式(II)化合物，特別是在 R^6 為氫時。

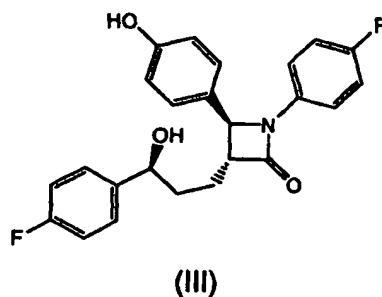
亦更佳為其中p、q與n各為零，r為1，m為2，X為 $-CH_2-$ ，及 R^2 為 $-OR^6$ 之式(II)化合物，特別是在 R^6 為氫時。

另一組較佳之式(II)化合物為其中 Ar^1 為苯基或經 R^4 取代

苯基， Ar^2 為苯基或經 R^4 取代苯基，及 Ar^3 為經 R^5 取代苯基者。亦較佳為其中 Ar^1 為苯基或經 R^4 取代苯基， Ar^2 為苯基或經 R^4 取代苯基， Ar^3 為經 R^5 取代苯基，及 m 、 n 、 p 、 q 、與 r 之和為2、3或4，更佳為3之化合物。更佳為其中 Ar^1 為苯基或經 R^4 取代苯基， Ar^2 為苯基或經 R^4 取代苯基， Ar^3 為經 R^5 取代苯基，及其中 m 、 n 與 r 各為零， q 為1且 p 為2，或其中 p 、 q 與 n 各為零， r 為1且 m 為2或3之化合物。

式(III)之經取代四氫吡啶酮

在一個較佳具體實施例中，可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之式(II)之經取代四氫吡啶酮由以下式(III)(依日提米比(ezetimibe)):



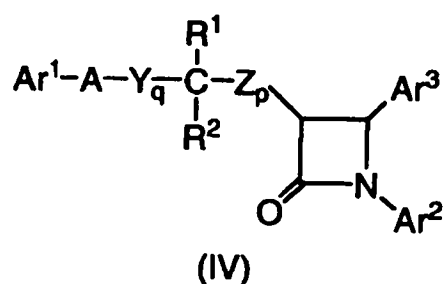
或式(III)化合物之醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示。式(III)化合物可為無水或水合形式。含依日提米比化合物之產物為市售得自MSP Pharmaceuticals之ZETIA®依日提米比。

式(II)化合物可藉熟悉此技藝者已知之各種方法製備，例如，如美國專利第5,631,365、5,767,115、5,846,966、6,207,822、6,627,757、6,093,812、5,306,817、5,561,227、5,688,785、與5,688,787號所揭示者，其在此併入作為參

考。

式(IV)之經取代四氫吡啶酮

可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之替代性經取代四氫吡啶酮由以下式(IV):



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中，在以上式(IV)中：

Ar¹為經R³取代芳基；

Ar²為經R⁴取代芳基；

Ar³為經R⁵取代芳基；

Y與Z獨立地選自由-CH₂-、-CH(低碳烷基)-與-C(低碳烷基)₂-組成之群組；

A選自-O-、-S-、-S(O)-、或-S(O)₂-；

R¹選自由-OR⁶、-OC(O)R⁶、-OC(O)OR⁹、與-OC(O)NR⁶R⁷組成之群組；

R²選自由氫、低碳烷基與芳基組成之群組；或R¹與R²一起為=O；

q為1、2或3；

p為0、1、2、3、或4；

R⁵為1-3個獨立地選自由-OR⁶、-OC(O)R⁶、-OC(O)OR⁹、

-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)R⁷、
-NR⁶C(O)OR⁹、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、-NR⁶S(O)₂-低碳烷基、
-NR⁶S(O)₂-芳基、-C(O)NR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、
S(O)₀₋₂-烷基、S(O)₀₋₂-芳基、-O(CH₂)₁₋₁₀-C(O)OR⁶、
-O(CH₂)₁₋₁₀-C(O)NR⁶R⁷、鄰鹵基、間鹵基、鄰低碳烷基、
間低碳烷基、-(低碳伸烷基)C(O)OR⁶、與-CH=CH-
C(O)OR⁶組成之群組之取代基；

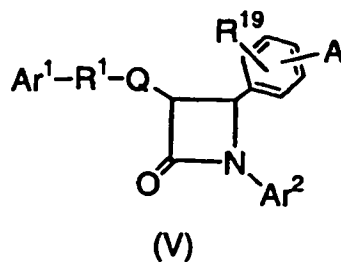
R³與R⁴獨立地為1-3個獨立地選自由R⁵、氫、對低碳烷基、芳基、-NO₂-、-CF₃、與對鹵基組成之群組之取代基；

R⁶、R⁷與R⁸獨立地選自由氫、低碳烷基、芳基、與經芳基取代低碳烷基組成之群組；及R⁹為低碳烷基、芳基或經芳基取代低碳烷基。

製造式(IV)化合物之方法對熟悉此技藝者為已知的。適當方法之非限制實例揭示於美國專利第5,688,990號，其在此併入作為參考。

式(V)之經取代四氫吡啶酮

在另一個具體實施例中，可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之經取代四氫吡啶酮由式(V)：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中，在以上式

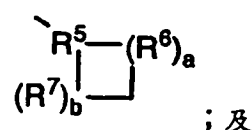
(V)中：

A選自由經 R^2 取代雜環烷基、經 R^2 取代雜芳基、經 R^2 取代苯融合雜環烷基、與經 R^2 取代苯融合雜芳基組成之群組；

Ar^1 為芳基或經 R^3 取代芳基；

Ar^2 為芳基或經 R^4 取代芳基；

Q為一個鍵或與四氫吡啶酮之3位置環碳形成螺基



R^1 選自由以下組成之群組；

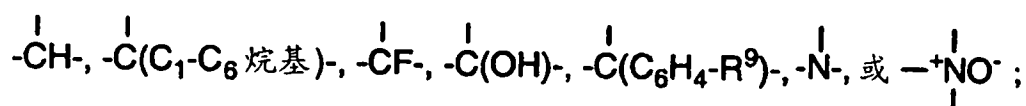
$-(CH_2)_q-$ ，其中 q 為2-6，其條件為在Q形成螺環時， q 亦可為零或1；

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$ ，其中 G 為 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、伸苯基、 $-NR^8-$ 、或 $-S(O)_{0-2}-$ ， e 為0-5且 r 為0-5，其條件為 e 與 r 之和為1-6；

$-(C_2-C_6\text{伸烯基})-$ ；及

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ ，其中 V 為 C_3-C_6 環伸烷基， f 為1-5且 g 為0-5，其條件為 f 與 g 之和為1-6；

R^5 選自：

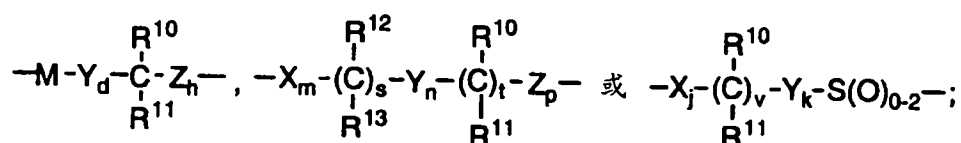


R^6 與 R^7 獨立地選自由 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-C(二(C_1-C_6)\text{烷基})-$ 、 $-CH=CH-$ 、與 $-C(C_1-C_6\text{烷基})=CH-$ 組成之群組；或 R^5 與相鄰 R^6 一起，或 R^5 與相鄰 R^7 一起，形成-

CH=CH- 或 -CH=C(C₁-C₆烷基)；

a與b獨立地為0、1、2、或3，其條件為不均為零；其條件為在R⁶為-CH=CH-或-C(C₁-C₆烷基)=CH-時，a為1；其條件為在R⁷為-CH=CH-或-C(C₁-C₆烷基)=CH-時，b為1；其條件為在a為2或3時，R⁶可為相同或不同；及其條件為在b為2或3時，R⁷可為相同或不同；

而且在Q為一個鍵時，R¹亦可選自：



其中M為-O-、-S-、-S(O)-、或-S(O)₂-；

X、Y與Z獨立地選自由-CH₂-、-CH(C₁-C₆烷基)-、與-C(二(C₁-C₆)烷基)組成之群組；

R¹⁰與R¹²獨立地選自由-OR¹⁴、-OC(O)R¹⁴、-OC(O)OR¹⁶、與-OC(O)NR¹⁴R¹⁵組成之群組；

R¹¹與R¹³獨立地選自由氫、(C₁-C₆)烷基與芳基組成之群組；或R¹¹與R¹³一起為=O，或R¹²與R¹³一起為=O；

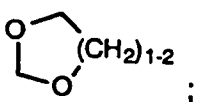
d為1、2或3；

h為0、1、2、3、或4；

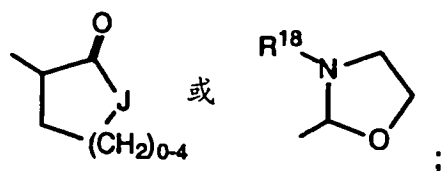
s或0或1；t為0或1；m、n與p獨立地為0-4；其條件為s與t至少之一為1，及m、n、p、s、與t之和為1-6；其條件為在p為0且t為1時，m、s與n之和為1-5；及其條件為在p為0且s為1時，m、t與n之和為1-5；

v為0或1；

j與k獨立地為1-5，其條件為j、k與v之和為1-5；

R^2 為在碳環上之 1-3 個選自由氫、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_2-C_{10}) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_3-C_6) 環烯基、經 R^{17} 取代芳基、經 R^{17} 取代苄基、經 R^{17} 取代苄氧基、經 R^{17} 取代芳氧基、鹵基、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6)$ 伸烷基)-、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6)$ 伸烷基)-、 $-NHC(O)R^{16}$ 、 OH 、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 NO_2 、 $-S(O)_{0-2}R^{16}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、與 (C_1-C_6) 伸烷基 $C(O)OR^{14}$ 組成之群組之取代基；在 R^2 為在雜環烷基環上之取代基時， R^2 係如所定義，或 R^2 為 $=O$ 或 ；

及 R^2 在為在可取代環原子上之取代基之處， R^2 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、 (C_1-C_6) 烷氧基、芳氧基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、芳基羰基、羥基、 $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$ 、



其中 J 為 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$ 、或 $-CH_2-$ ；

R^3 與 R^4 獨立地為 1-3 個獨立地選自由 (C_1-C_6) 烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}S(O)_2R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-C(O)OR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 伸

烷基)-C(O)OR¹⁴、-CH=CH-C(O)OR¹⁴、-CF₃、-CN、-NO₂、與鹵素組成之群組；

R⁸為氫、(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴；

R⁹與R¹⁷獨立地為1-3個獨立地選自由氫、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)OH、NO₂、-NR¹⁴R¹⁵、OH、與鹵素組成之群組；

R¹⁴與R¹⁵獨立地為選自由氫、(C₁-C₆)烷基、芳基、與經芳基取代(C₁-C₆)烷基組成之群組；

R¹⁶為(C₁-C₆)烷基、芳基或經R¹⁷取代芳基；

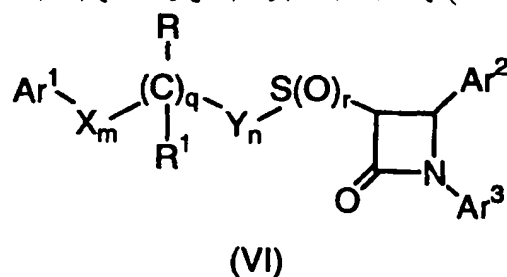
R¹⁸為氫或(C₁-C₆)烷基；及

R¹⁹為氫、羥基或(C₁-C₆)烷氧基。

製造式(V)化合物之方法對熟悉此技藝者為已知的。適當方法之非限制實例揭示於美國專利第5,656,624號，其在此併入作為參考。

式(VI)之經取代四氫吡啶酮

在另一個具體實施例中，可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之經取代四氫吡啶酮由式(VI)：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中，在以上式(VI)中：

Ar^1 為芳基、經 R^{10} 取代芳基或雜芳基；

Ar^2 為芳基或經 R^4 取代芳基；

Ar^3 為芳基或經 R^5 取代芳基；

X 與 Y 獨立地選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ (低碳烷基)-與 $-\text{C}$ (低碳烷基)₂-組成之群組；

R 為 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^1 為氫、低碳烷基或芳基；或 R 與 R^1 一起為 $=\text{O}$ ；

q 為 0 或 1；

r 為 0、1 或 2；

m 與 n 獨立地為 0、1、2、3、4、或 5；其條件為 m、n 與 q 之和為 1、2、3、4、或 5；

R^4 為 1-5 個獨立地選自由低碳烷基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{低碳伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、與 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 組成之群組之取代基；

R^5 為 1-5 個獨立地選自由 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素、 $-(\text{低碳伸烷})$

基) $C(O)OR^6$ 、與 $-CH=CH-C(O)OR^6$ 組成之群組之取代基；

R^6 、 R^7 與 R^8 獨立地選自由氫、低碳烷基、芳基、與經芳基取代烷基組成之群組；

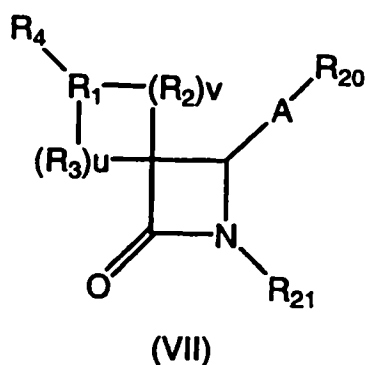
R^9 為低碳烷基、芳基與經芳基取代烷基；

R^{10} 為1-5個獨立地選自由低碳烷基、 $-OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-OC(O)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^9$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^6S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-C(O)OR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、與鹵素組成之群組。

製造式(VI)化合物之方法對熟悉此技藝者為已知的。適當方法之非限制實例揭示於美國專利第5,624,920號，其在此併入作為參考。

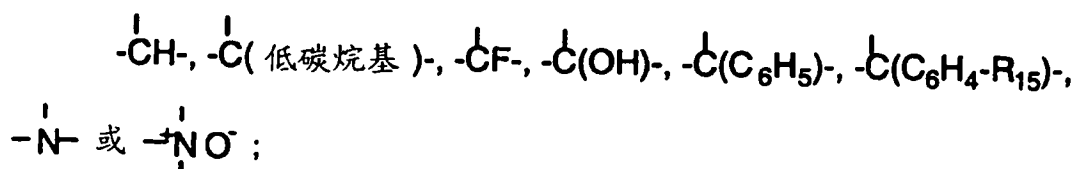
式(VII)之經取代四氫吡啶酮

在另一個具體實施例中，可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之經取代四氫吡啶酮由式(VII)：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中：

R^1 為：



R^2 與 R^3 獨立地選自由 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低碳烷基})-$ 、 $-\text{C}(\text{低碳烷基})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、與 $-\text{C}(\text{低碳烷基})=\text{CH}-$ 組成之群組；或 R^1 與相鄰 R^2 一起，或 R^1 與相鄰 R^3 一起，形成 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{低碳烷基})=\text{CH}-$ 基；

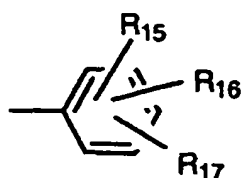
u 與 v 獨立地為 0、1、2、或 3，其條件為不均為零；其條件為在 R^2 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{低碳烷基})=\text{CH}-$ 時， v 為 1；其條件為在 R^2 為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(\text{低碳烷基})=\text{CH}-$ 時， u 為 1；其條件為在 v 為 2 或 3 時，各 R^2 可為相同或不同；及其條件為在 u 為 2 或 3 時，各 R^3 可為相同或不同；

R^4 選自 $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ ，其中 m 為 0、1、2、3、4、或 5；
 $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ ，其中 q 為 0、1、2、3、4、5、或 6； $\text{B}-(\text{CH}_2)_e\text{-Z-}(\text{CH}_2)_r-$ ，其中 Z 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、伸苯基、 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ ， e 為 0、1、2、3、4、或 5，及 r 為 0、1、2、3、4、或 5，其條件為 e 與 r 之和為 0、1、2、3、4、5、或 6；
 $\text{B}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{伸烯基})-$ ； $\text{B}-(\text{C}_4\text{-C}_6\text{伸二烯基})-$ ； $\text{B}-(\text{CH}_2)_t\text{-Z-}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{伸烯基})-$ ，其中 Z 如上所定義，及其中 t 為 0、1、2、或 3，其條件為 t 與伸烯基鏈中碳原子數之和為 2、3、4、5、或 6；
 $\text{B}-(\text{CH}_2)_f\text{-V-}(\text{CH}_2)_g-$ ，其中 V 為 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 伸烷基， f 為 1、2、3、4、或 5，及 g 為 0、1、2、3、4、或 5，其條件為 f 與 g 之和為 1、2、3、4、5、或 6；
 $\text{B}-(\text{CH}_2)_t\text{-V-}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{伸烯基})-$ 或 $\text{B}-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{伸烯基})\text{-V-}(\text{CH}_2)_t-$ ，其中 V 與 t 如上所定義，其條件為 t 與伸烯基鏈中碳原子數之和為 2、3、4、5、或 6；

$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$ ，其中 Z 與 V 如上所定義，及 a、b 與 d 獨立地為 0、1、2、3、4、5、或 6，其條件為 a、b 與 d 之和為 0、1、2、3、4、5、或 6；或 $T-(CH_2)_s-$ ，其中 T 為 C_3-C_6 環烷基，及 s 為 0、1、2、3、4、5、或 6；或

R^1 與 R^4 一起形成 $B-\overset{\overset{|}{C}}{CH}=C-$ ；

B 選自二氫節基、節基、萘基、四氫萘基、雜芳基、或經 W 取代雜芳基，其中雜芳基選自由吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三吡嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、與呋喃基組成之群組，而且對於含氮雜芳基，其 N-氧化物、或



對於取代環碳原子，W 為 1 至 3 個獨立地選自由低碳烷基、羥基低碳烷基、低碳烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基烷基、(低碳烷氧基亞胺基)-低碳烷基、低碳烷二醯基、低碳烷基低碳烷二醯基、烯丙氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、苄基、 R^7 -苄基、苄氧基、 R^7 -苄氧基、苯氧基、 R^7 -苯氧基、二氧戊環基、 NO_2 、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $N(R^8)(R^9)$ -低碳伸烷基、 $N(R^8)(R^9)$ -低碳伸烷氧基、OH、鹵基、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR^{10}$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $R^{11}(O)_2SNH-$ 、 $(R^{11}(O)_2S)_2N-$ 、 $-S(O)_2NH_2-$ 、 $-S(O)_{0-2}R^8$ 、第三丁基二甲基-矽烷氧基甲基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)N(R^8)(R^9)$ 、 $-CH=CHC(O)R^{12}$ 、低碳伸烷基- $C(O)R^{12}$ 、 $R^{10}C(O)$ (低碳伸烯氧基)-、 $-N(R^8)(R^9)C(O)$ (低碳伸烷氧基)-

、與 $\text{—CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array} \text{R}^{13}$ 組成之群組之取代基，而且經取代雜芳基環氮原子上之取代基(在存在時)選自由低碳烷基、低碳烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 OH 、 $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ -低碳伸烷基、 $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ -低碳伸烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ -、與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基組成之群組；

R^7 為1-3個獨立地選自由低碳烷基、低碳烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、 OH 、與鹵基組成之群組；

R^8 與 R^9 獨立地選自由H或低碳烷基組成之群組；

R^{10} 選自低碳烷基、苯基、 R^7 -苯基、苄基、或 R^7 -苄基；

R^{11} 選自 OH 、低碳烷基、苯基、苄基、 R^7 -苯基、或 R^7 -苄基；

R^{12} 選自H、 OH 、烷氧基、苯氧基、苄氧基、 $\text{—N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array} \text{R}^{13}$ ， $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、低碳烷基、苯基、或 R^7 -苯基；

R^{13} 選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{低碳烷基})-$ 、或 $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^{19}$ ；

R^{15} 、 R^{16} 與 R^{17} 獨立地選自由H與以上W定義之基組成之群組；或 R^{15} 為氫且 R^{16} 與 R^{17} 與其所連接之相鄰碳原子一起形成二氧戊環基；

R^{19} 為H、低碳烷基、苯基、或苯基低碳烷基；及

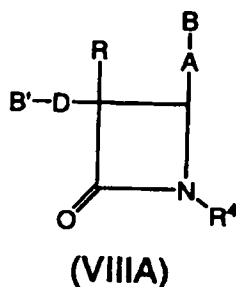
R^{20} 與 R^{21} 獨立地選自由苯基、經W取代苯基、萘基、經W取代萘基、二氫茛基、茛基、四氫萘基、苯并二氧戊環基、雜芳基、經W取代雜芳基、苯融合雜芳基、經W取代苯融合雜芳基、與環丙基組成之群組，其中雜芳基如上所

定義。

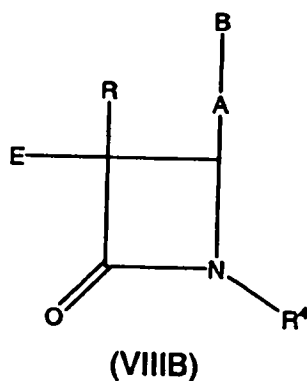
製造式(VII)化合物之方法對熟悉此技藝者為已知的。適當方法之非限制實例揭示於美國專利第5,698,548號，其在此併入作為參考。

式(VIII)之經取代四氫吡啶酮

在另一個具體實施例中，可用於本發明之組合物、治療組合及方法中之經取代四氫吡啶酮由式(VIIIA)及(VIIIB)：



及

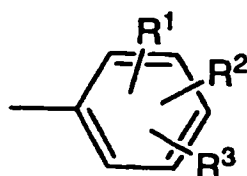


或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，

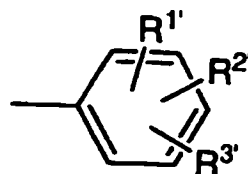
其中：

A為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_p-$ ，其中 p 為 0、1 或 2；

B為



B' 為



D 為 $-(CH_2)_mC(O)-$ 或 $-(CH_2)_q-$ ，其中 m 為 1、2、3、或 4，及 q 為 2、3 或 4；

E 為 C_{10} 至 C_{20} 烷基或 $-C(O)-(C_9 \text{ 至 } C_{19})-$ 烷基，其中烷基為直鏈或分支，飽和或含一或多個雙鍵；

R 為 氫，直鏈或分支，飽和或含一或多個雙鍵之 C_1-C_{15} 烷基，或 $B-(CH_2)_r-$ ，其中 r 為 0、1、2、或 3；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、與 $R^{3'}$ 獨立地選自由 氫、低碳烷基、低碳烷氧基、羧基、 NO_2 、 NH_2 、OH、鹵基、低碳烷基胺基、二低碳烷基胺基、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $R^6(O)_2SNH-$ 、與 $S(O)_2NH_2$ 組成之群組；

R^4 為



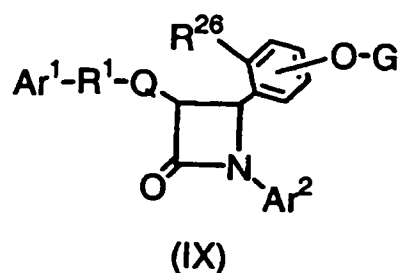
其中 n 為 0、1、2、或 3；

R^5 為 低碳烷基；及

R^6 為 OH、低碳烷基、苯基、苄基、或經取代苯基，其中取代基為 1-3 個獨立地選自由 低碳烷基、低碳烷氧基、羧基、 NO_2 、 NH_2 、OH、鹵基、低碳烷基胺基、二低碳烷基胺基組成之群組之基；或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯。

式 (IX) 之固醇吸收抑制劑

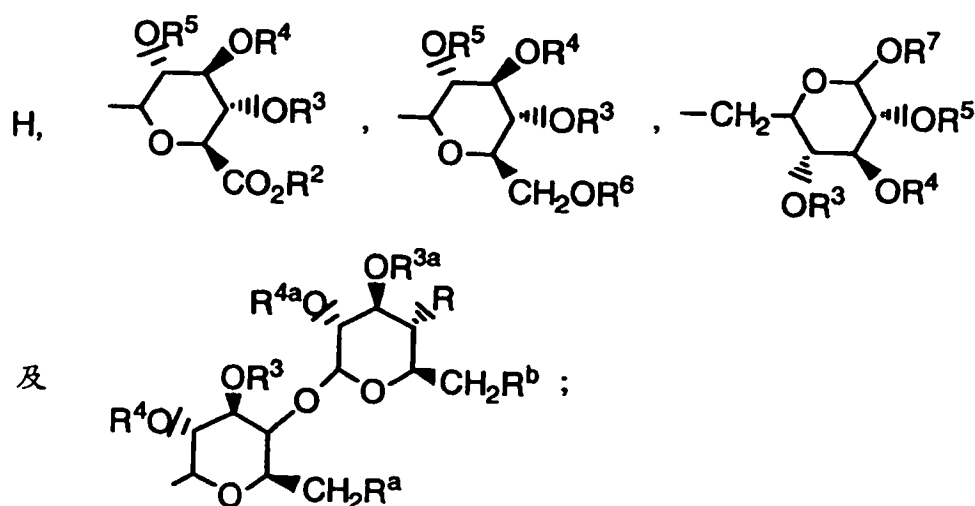
在另一個具體實施例中，可用於本發明之組合物及方法中之固醇吸收抑制劑由式(IX)：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中，在以上式(IX)中，

R^{26} 為 H 或 OG^1 ；

G 與 G^1 獨立地選自由以下組成之群組：



其條件為在 R^{26} 為 H 或 OH 時，G 不為 H；

R 、 R^a 與 R^b 獨立地選自由 H、-OH、鹵素、-NH₂、疊氮基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆)-烷氧基、或 -W- R^{30} 組成之群組；

W 獨立地選自由 -NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{31})-、-NH-C(O)-N(R^{31})-、與 -O-C(S)-N(R^{31})- 組成之群組；

R^2 與 R^6 獨立地選自由 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、與芳基

(C₁-C₆)烷基組成之群組；

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3a}、與R^{4a}獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、與-C(O)芳基組成之群組；

R³⁰選自由經R³²取代T、經R³²取代T-(C₁-C₆)烷基、經R³²取代-(C₂-C₄)烯基、經R³²取代-(C₁-C₆)烷基、經R³²取代-(C₃-C₇)環烷基、與經R³²取代-(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₆)烷基組成之群組；

R³¹選自由H與(C₁-C₄)烷基組成之群組；

T選自由苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、苯并噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、與吡啶基組成之群組；

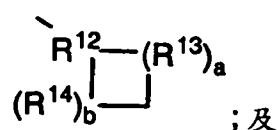
R³²為1-3個獨立地選自由鹵基、(C₁-C₄)烷基、-OH、苯氧基、-CF₃、-NO₂、(C₁-C₄)烷氧基、亞甲二氧基、氧基、(C₁-C₄)烷基磺胺鹽基、(C₁-C₄)烷基亞磺胺鹽基、(C₁-C₄)烷基磺鹽基、-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)-N((C₁-C₄)烷基)₂、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₄)烷氧基、與吡咯啉基羰基組成之群組之取代基；或

R³²為共價鍵，及R³¹、其所連接之氮、與R³²形成吡咯啉基、哌啶基、N-甲基哌啶基、吡啶基、或嗎啉基，或經(C₁-C₄)烷氧基羰基取代吡咯啉基、哌啶基、N-甲基哌啶基、吡啶基、或嗎啉基；

Ar¹為芳基或經R¹⁰取代芳基；

Ar²為芳基或經R¹¹取代芳基；

Q 為一個鍵，或與四氫吡喃酮之 3-位置環碳形成螺基



R^1 選自由以下組成之群組：

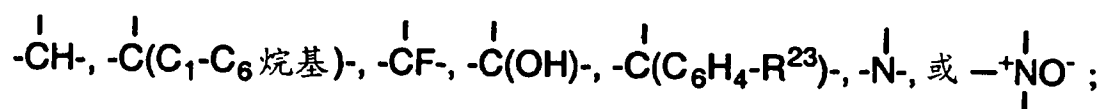
$-(CH_2)_q-$ ，其中 q 為 2-6，其條件為在 Q 形成螺環時， q 亦可為零或 1；

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$ ，其中 E 為 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、伸苯基、 $-NR^{22}-$ 、或 $-S(O)_{0-2}-$ ， e 為 0-5 且 r 為 0-5，其條件為 e 與 r 之和為 1-6；

$-(C_2-C_6 \text{ 伸烯基})-$ ；及

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ ，其中 V 為 C_3-C_6 環伸烷基， f 為 1-5 且 g 為 0-5，其條件為 f 與 g 之和為 1-6；

R^{12} 為：



R^{13} 與 R^{14} 獨立地選自由 $-CH_2-$ 、 $-CH((C_1-C_6) \text{ 烷基})-$ 、 $-C((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、與 $-C((C_1-C_6) \text{ 烷基})=CH-$ 組成之群組；或

R^{12} 與相鄰 R^{13} 一起，或 R^{12} 與相鄰 R^{14} 一起，形成 $-CH=CH-$ 或 $-CH=C(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

a 與 b 獨立地為 0、1、2、或 3，其條件為不均為零；

其條件為在 R^{13} 為 $-CH=CH-$ 或 $-C(C_1-C_6 \text{ 烷基})=CH-$ 時， a 為 1；

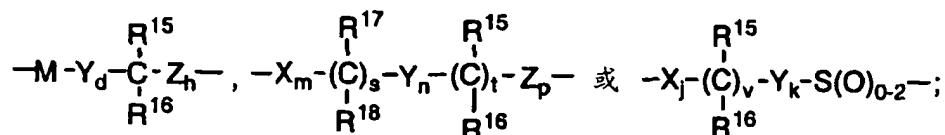
其條件為在 R^{14} 為 $-CH=CH-$ 或 $-C(C_1-C_6 \text{ 烷基})=CH-$ 時， b 為

1；

其條件為在a為2或3時，各 R^{13} 可為相同或不同；及

其條件為在b為2或3時，各 R^{14} 可為相同或不同；

而且在Q為一個鍵時， R^1 亦可為：



M為-O-、-S-、-S(O)-、或-S(O)₂-；

X、Y與Z獨立地選自由-CH₂-、-CH(C₁-C₆烷基)-、與-C((C₁-C₆)烷基)₂組成之群組；

R^{10} 與 R^{11} 獨立地為1-3個獨立地選自由(C₁-C₆烷基)、-OR¹⁹、-OC(O)R¹⁹、-OC(O)OR²¹、-O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹、-OC(O)NR¹⁹R²⁰、-NR¹⁹R²⁰、-NR¹⁹C(O)R²⁰、-NR¹⁹C(O)OR²¹、-NR¹⁹C(O)NR²⁰R²⁵、-NR¹⁹S(O)₂R²¹、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NR¹⁹R²⁰、-C(O)R¹⁹、-S(O)₂NR¹⁹R²⁰、S(O)₀₋₂R²¹、-O(CH₂)₁₋₁₀-C(O)OR¹⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀C(O)NR¹⁹R²⁰、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)OR¹⁹、-CH=CH-C(O)OR¹⁹、-CF₃、-CN、-NO₂、與鹵素組成之群組之取代基；

R^{15} 與 R^{17} 獨立地選自由-OR¹⁹、-OC(O)R¹⁹、-OC(O)OR²¹、與-OC(O)NR¹⁹R²⁰組成之群組；

R^{16} 與 R^{18} 獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基與芳基組成之群組；或 R^{15} 與 R^{16} 一起為=O，或 R^{17} 與 R^{18} 一起為=O；

d為1、2或3；

h為0、1、2、3、或4；

s或0或1；t為0或1；m、n與p獨立地為0-4；

其條件為s與t至少之一為1，及m、n、p、s、與t之和為

1-6；

其條件為在p為0且t為1時，m、s與n之和為1-5；及其條件為在p為0且s為1時，m、t與n之和為1-5；

v為0或1；

j與k獨立地為1-5，其條件為j、k與v之和為1-5；

而且在Q為一個鍵且R¹為
$$\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$$
 時，Ar¹亦可

為吡啶基、異噁唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、或嗒嗪基；

R¹⁹與R²⁰獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基、芳基、與經芳基取代(C₁-C₆)烷基組成之群組；

R²¹為(C₁-C₆)烷基、芳基或經R²⁴取代芳基；

R²²為H、(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、-C(O)R¹⁹、或-C(O)OR¹⁹；

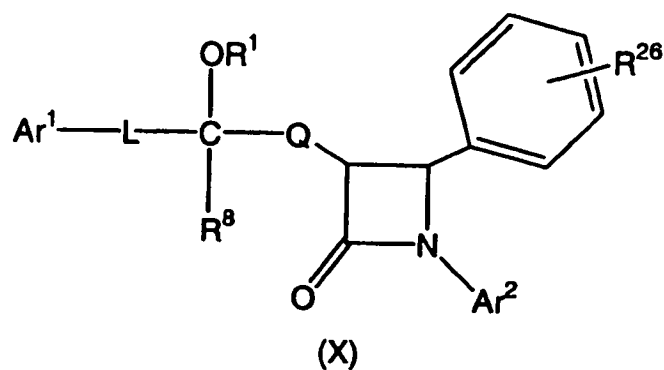
R²³與R²⁴獨立地為1-3個獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)OH、NO₂、-NR¹⁹R²⁰、-OH、與鹵素組成之群組之取代基；及

R²⁵為H、-OH或(C₁-C₆)烷氧基。

製造式(IX)化合物之方法對熟悉此技藝者為已知的。適當方法之非限制實例揭示於美國專利第5,756,470號，其在此併入作為參考。

式(X)之經取代四氫吡啶酮

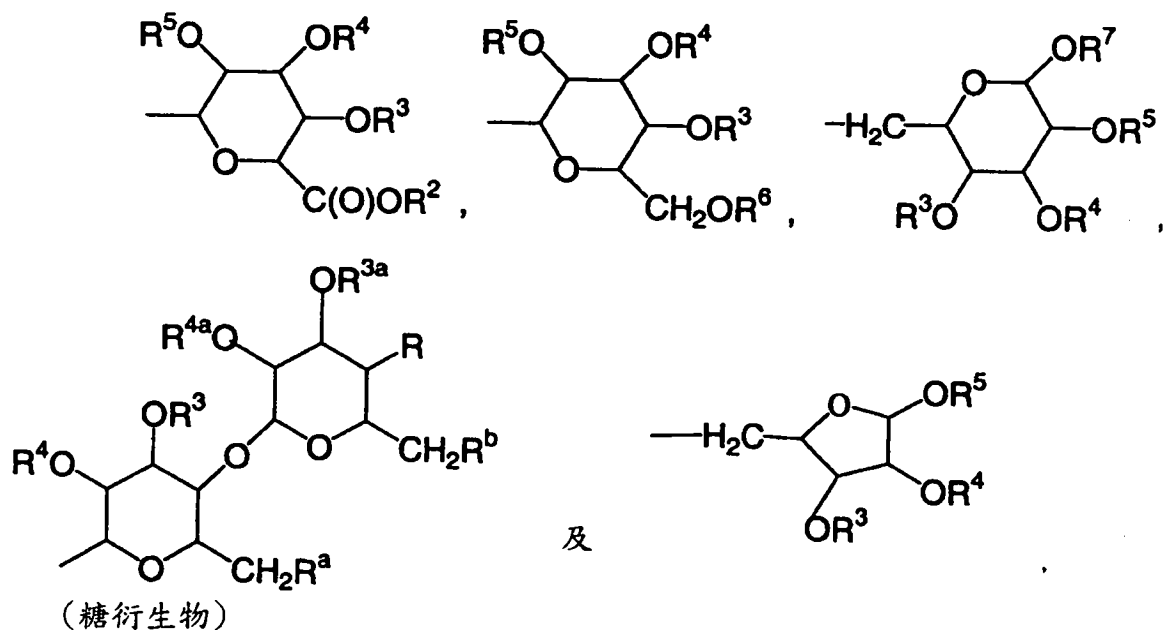
在另一個具體實施例中，可用於本發明之組合物及方法中之經取代四氫吡啶酮由以下式(X)：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯表示，其中，在式(X)中：

R^1 選自由 H、G、 G^1 、 G^2 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、與 $-\text{PO}_3\text{H}$ 組成之群組；

G 選自由以下組成之群組：H、



其中 R、 R^a 與 R^b 各獨立地選自由 H、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、疊氮基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、或 $-\text{W-R}^{30}$ 組成之群組；

W 獨立地選自由 $-\text{NH-C(O)-}$ 、 $-\text{O-C(O)-}$ 、 $-\text{O-C(O)-N(R}^{31})-$ 、 $-\text{NH-C(O)-N(R}^{31})-$ 、與 $-\text{O-C(S)-N(R}^{31})-$ 組成之群組；

R^2 與 R^6 獨立地選自由H、 (C_1-C_6) 烷基、乙醯基、芳基、與芳基 (C_1-C_6) 烷基組成之群組；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} 、與 R^{4a} 各獨立地選自由H、 (C_1-C_6) 烷基、乙醯基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、與 $-C(O)$ 芳基組成之群組；

R^{30} 獨立地選自由經 R^{32} 取代T、經 R^{32} 取代T- (C_1-C_6) 烷基、經 R^{32} 取代 $-(C_2-C_4)$ 烯基、經 R^{32} 取代 $-(C_1-C_6)$ 烷基、經 R^{32} 取代 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、與經 R^{32} 取代 $-(C_3-C_7)$ 環烷基 (C_1-C_6) 烷基組成之群組；

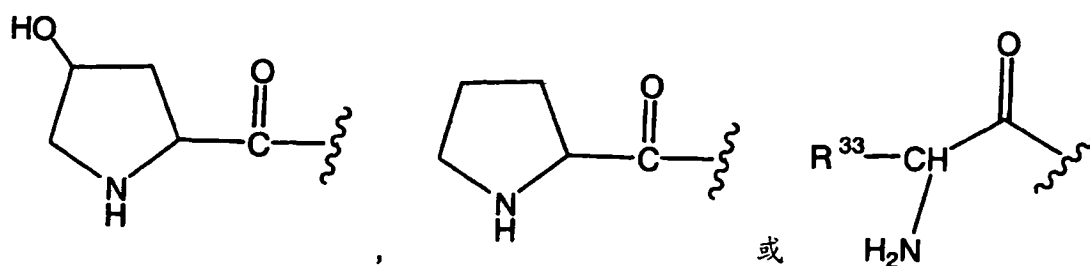
R^{31} 獨立地選自由H與 (C_1-C_4) 烷基組成之群組；

T選自由苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、苯并噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、與吡啶基組成之群組；

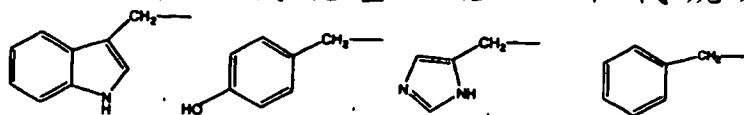
R^{32} 獨立地為1-3個各獨立地選自由H、鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、 $-OH$ 、苯氧基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 (C_1-C_4) 烷氧基、亞甲二氧基、氧基、 (C_1-C_4) 烷基磺胺鹽基、 (C_1-C_4) 烷基亞磺胺鹽基、 (C_1-C_4) 烷基磺鹽基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)烷氧基$ 、與吡咯啉基羰基組成之群組之取代基；或

R^{32} 為共價鍵，及 R^{31} 、其所連接之氮、與 R^{32} 形成吡咯啉基、哌啶基、N-甲基哌啶基、吡啶基、或嗎啶基，或經 (C_1-C_4) 烷氧基羰基取代吡咯啉基、哌啶基、N-甲基哌啶基、吡啶基、或嗎啶基；

G^1 由以下結構表示：



其中 R^{33} 獨立地選自由未取代烷基、經 R^{34} 取代烷基、 $(R^{35})(R^{36})$ 烷基 -、



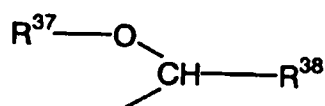
組成之群組；

R^{34} 為 1 至 3 個取代基，各 R^{34} 獨立地選自由 HO(O)C- 、 HO- 、 HS- 、 $(\text{CH}_3)\text{S-}$ 、 $\text{H}_2\text{N-}$ 、 $(\text{NH}_2)(\text{NH})\text{C(NH)-}$ 、 $(\text{NH}_2)\text{C(O)-}$ 、與 $\text{HO(O)CCH(NH}_3^+)\text{CH}_2\text{SS-}$ 組成之群組；

R^{35} 獨立地選自由 H 與 NH_2- 組成之群組；

R^{36} 獨立地選自由 H 、未取代烷基、經 R^{34} 取代烷基、未取代環烷基、與經 R^{34} 取代環烷基組成之群組；

G^2 由以下結構表示：



其中 R^{37} 與 R^{38} 各獨立地選自由 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基與芳基組成之群組；

R^{26} 為 1 至 5 個取代基，各 R^{26} 獨立地選自由以下組成之群組：

- H ；
- $-\text{OH}$ ；
- $-\text{OCH}_3$ ；
- 氟；

- e) 氯；
- f) -O-G；
- g) -O-G¹；
- h) -O-G²；
- i) -SO₃H；及
- j) -PO₃H；

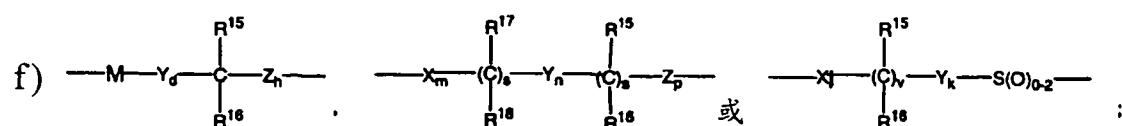
其條件為在R¹為H時，R²⁶不為H、-OH、-OCH₃、或-O-G；

Ar¹為芳基、經R¹⁰取代芳基、雜芳基、或經R¹⁰取代雜芳基；

Ar²為芳基、經R¹¹取代芳基、雜芳基、或經R¹¹取代雜芳基；

L選自由以下組成之群組：

- a) 共價鍵；
- b) -(CH₂)_q-，其中q為1-6；
- c) -(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-，其中E為-O-、-C(O)-、伸苯基、-NR²²-、或-S(O)_{0.2}-，e為0-5且r為0-5，其條件為e與r之和為1-6；
- d) -(C₂-C₆伸烯基)-；
- e) -(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-，其中V為C₃-C₆環伸烷基，f為1-5且g為0-5，其條件為f與g之和為1-6；及



其中M為-O-、-S-、-S(O)-、或-S(O)₂-；

X、Y與Z各獨立地選自由-CH₂-、-CH(C₁-C₆烷基)-、與-C((C₁-C₆)烷基)₂組成之群組；

R⁸選自由H與烷基組成之群組；

R¹⁰與R¹¹獨立地各為1-3個獨立地選自由(C₁-C₆烷基)、-OR¹⁹、-OC(O)R¹⁹、-OC(O)OR²¹、-O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹、-OC(O)NR¹⁹R²⁰、-NR¹⁹R²⁰、-NR¹⁹C(O)R²⁰、-NR¹⁹C(O)OR²¹、-NR¹⁹C(O)NR²⁰R²⁵、-NR¹⁹S(O)₂R²¹、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NR¹⁹R²⁰、-C(O)R¹⁹、-S(O)₂NR¹⁹R²⁰、S(O)₀₋₂R²¹、-O(CH₂)₁₋₁₀-C(O)OR¹⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀C(O)NR¹⁹R²⁰、-(C₁-C₆伸烷基)-C(O)OR¹⁹、-CH=CH-C(O)OR¹⁹、-CF₃、-CN、-NO₂、與鹵素組成之群組之取代基；

R¹⁵與R¹⁷各獨立地選自由-OR¹⁹、-OC(O)R¹⁹、-OC(O)OR²¹、-OC(O)NR¹⁹R²⁰組成之群組；

R¹⁶與R¹⁸各獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基與芳基組成之群組；或

R¹⁵與R¹⁶一起為=O，或R¹⁷與R¹⁸一起為=O；

d為1、2或3；

h為0、1、2、3、或4；

s或0或1；

t為0或1；

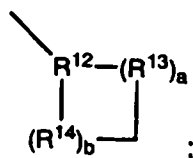
m、n與p各獨立地選自0-4；

其條件為s與t至少之一為1，及m、n、p、s、與t之和為1-6；其條件為在p為0且t為1時，m、s與n之和為1-5；及其條件為在p為0且s為1時，m、t與n之和為1-5；

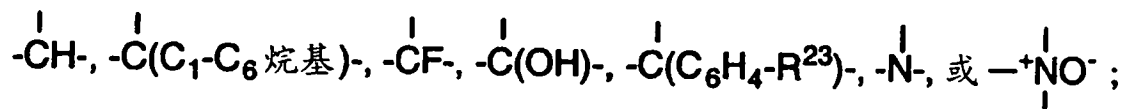
v 為 0 或 1 ；

j 與 k 各獨立地為 1-5，其條件為 j、k 與 v 之和為 1-5 ；

Q 為一個鍵、 $-(CH_2)_q-$ ，其中 q 為 1-6，或與四氫吡啶酮之 3-位置環碳形成螺基



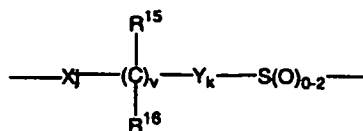
其中 R^{12} 為



R^{13} 與 R^{14} 獨立地選自由 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-C((C_1-C_6 \text{ 烷基})_2)-$ 、 $-CH=CH-$ 、與 $-C(C_1-C_6 \text{ 烷基})=CH-$ 組成之群組；或 R^{12} 與相鄰 R^{13} 一起、或 R^{12} 與相鄰 R^{14} 一起，形成 $-CH=CH-$ 或 $-CH=(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

a 與 b 各獨立地為 0、1、2、或 3，其條件為不均為零；其條件為在 R^{13} 為 $-CH=CH-$ 或 $-C(C_1-C_6 \text{ 烷基})=CH-$ 時，a 為 1；其條件為在 R^{14} 為 $-CH=CH-$ 或 $-C(C_1-C_6 \text{ 烷基})=CH-$ 時，b 為 1；其條件為在 a 為 2 或 3 時，各 R^{13} 可為相同或不同；及其條件為在 b 為 2 或 3 時，各 R^{14} 可為相同或不同；

而且在 Q 為一個鍵且 L 為



時， Ar^1 亦可為吡啶基、異噁唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、或噻吡基；

R^{19} 與 R^{20} 各獨立地選自由 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、與經

芳基取代(C_1-C_6)烷基組成之群組；

R^{21} 為(C_1-C_6)烷基、芳基或經 R^{24} 取代芳基；

R^{22} 為H、(C_1-C_6)烷基、芳基(C_1-C_6)烷基、 $-C(O)R^{19}$ 、或 $-C(O)OR^{19}$ ；

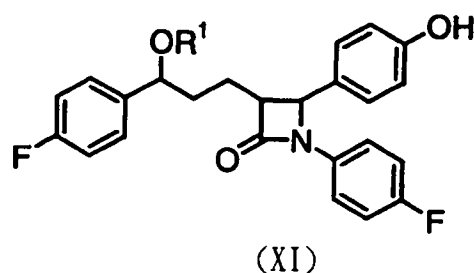
R^{23} 與 R^{24} 各獨立地為1-3個獨立地選自由H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$ 、與鹵素組成之群組之取代基；及

R^{25} 為H、 $-OH$ 或(C_1-C_6)烷氧基。

可用於本發明之方法及組合中之式(X)化合物之實例及製造此化合物之方法揭示於2002年6月11日提出之美國專利申請案序號第10/166,942號，其在此併入作為參考。

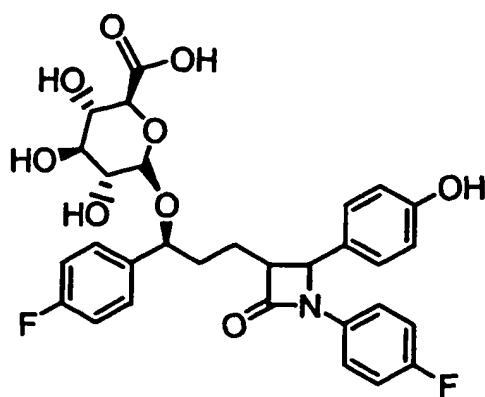
式(XI)-(XIII)之經取代四氫吡啶酮

可用之經取代四氫吡啶酮之實例為由式(XI)表示者：



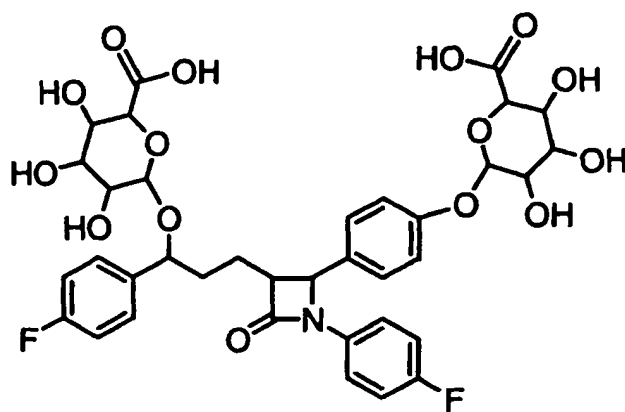
其中 R^1 如上所定義。

更佳化合物為由式(XII)表示者：



(XII)。

另一種可用化合物為由式(XIII)表示者：

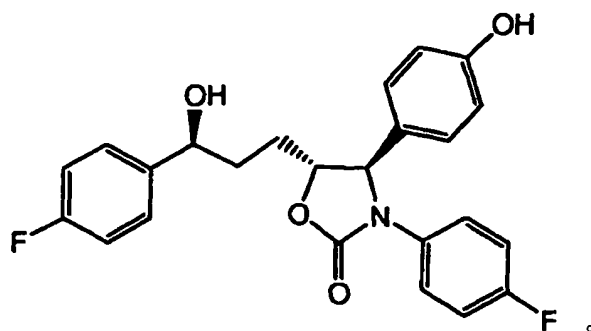


(XIII)

其他可用之經取代四氫吡啶酮化合物包括 N-磺醯基-2-四氫吡啶酮，如美國專利第 4,983,597 號所揭示者，4-(2-氧四氫吡啶-4-基)苯氧基烷酸乙酯，如 Ram 等人之 Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12 (1990)，第 1134-7 頁所揭示者，美國專利公告第 2002/0039774、2002/0128252、2002/0128253、與 2002/0137689、2004/063929 號、WO 2002/066464 號專利、美國專利第 6,498,156 與 6,703,386 號揭示之二苯基四氫吡啶酮及衍生物，其各在此併入作為參考。

可用於本發明之組合物、治療組合及方法之其他固醇吸

收抑制劑敘述於 WO 2004/005247、WO 2004/000803、WO 2004/000804、WO 2004/000805、WO 0250027號專利、美國公告申請案第 2002/0137689 號，及 L. Kværnø 等人之 Angew. Chem. Int. Ed., 2004，第 43 卷，第 4653-4656 頁所述之化合物，其均在此併入作為參考。Kværnø 等人之描述性化合物為：



式 II-XIII 化合物可藉已知方法製備，其包括以上及，例如，WO 93/02048 號專利、美國專利第 5,306,817 與 5,561,227 號討論之方法，其在此併入作為參考，其敘述其中 $-R^1-Q-$ 為伸烷基、伸烯基、或以雜原子、伸苯基或環伸烷基插入之伸烷基之化合物之製備；WO 94/17038 號專利與美國專利第 5,698,548 號，其在此併入作為參考，敘述其中 Q 為螺環基之化合物之製備；WO 95/08532 號專利、美國專利第 5,631,365 號、美國專利第 5,767,115 號、美國專利第 5,846,966 號、與美國專利 R.E. 37,721 號，其在此併入作為參考，敘述其中 $-R^1-Q-$ 為經羰基取代伸烷基之化合物之製備；PCT/US95/03196 號專利，其在此併入作為參考，敘述其中 $-R^1-Q-$ 為經 $-O-$ 或 $-S(O)_{0-2}-$ 基連接至 Ar^1 部份之經羰基取代伸烷基之化合物之製備；及 1995 年 6 月 5 日提出之美國專利申請案序號第 08/463,619 號，其在此併入作為參考，

敘述其中 $-R^1-Q-$ 為經 $-S(O)_{0.2}-$ 基連接至四氫吡啶酮環之經羥基取代伸烷基之化合物之製備。各以上專利或公告在此全部併入作為參考。

對病患投藥之固醇吸收抑制劑之每日劑量範圍可為每日約 0.1 至約 1000 毫克，較佳為約 0.25 至約 50 毫克/日，而且更佳為每日約 10 毫克，假定為單一劑量或分成 2-4 次劑量。然而，確實之劑量係由照護之醫師決定，而且視投藥化合物之效力、病人之年齡、體重、病症、及回應而定。

對於以上化合物之醫藥可接受鹽之投藥，上示重量指衍生自鹽之治療化合物之酸等致物或鹼等致物之重量。

在本發明之另一個具體實施例中，上述組合物或治療組合包含一或多種式 (I) 之選擇性 CB_1 受體拮抗劑化合物組合一或多種以下討論之膽固醇生物合成抑制劑及/或脂質降低化合物。

膽固醇生物合成抑制劑之總每日劑量範圍可為每日約 0.1 至約 160 毫克，而且較佳為約 0.2 至約 80 毫克/日之單一或分成 2-3 次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物、治療組合或方法可包含至少一種式 (I) 化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及與式 (I) 化合物共同投藥或組合之一或多種膽汁酸錯隔劑(不溶性陰離子交換樹脂)，及以上討論之經取代四氫吡啶酮或經取代 β -內醯胺。

膽汁酸錯隔劑結合腸中之膽汁酸，中止腸肝循環且造成類固醇之排泄分泌增加。使用膽汁酸錯隔劑因其非系統性

作用模式而為希望的。膽汁酸錯隔劑可降低肝內膽固醇，及促進自血漿結合LDL之蛋白B/E (LDL)受體之合成而進一步降低血液中之膽固醇含量。

膽汁酸錯隔劑之總每日劑量通常範圍可為每日約1至約50克，而且較佳為每日約2至約16克之單一或分成2-4次劑量。

在一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種IBAT抑制劑。IBAT抑制劑可抑制膽汁酸運送而降低LDL膽固醇含量。IBAT抑制劑之總每日劑量通常範圍可為約0.01至約1000毫克/日，而且較佳為約0.1至約50毫克/日之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及菸鹼酸(niacin)及/或其衍生物。菸鹼酸與其衍生物抑制肝產生VLDL及其代謝物LDL且增加HDL與蛋白A-1含量。適當菸鹼酸產物之實例為得自Kos之NIASPAN®(niacin長期釋放錠)。

菸鹼酸或其衍生物之總每日劑量通常範圍可為約500至約10,000毫克/日，較佳為約1000至約8000毫克/日，而且更佳為約3000至約6000毫克/日之單一或分成多次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種AcylCoA：膽固醇O-醯基轉移酶

("ACAT")抑制劑，其可降低LDL與VLDL含量。ACAT為負責將過量細胞內膽固醇酯化之酶，而且可降低VLDL之合成，其為膽固醇酯化之產物，及含蛋白B-100之脂蛋白之過度製造。ACAT抑制劑之總每日劑量通常範圍可為約0.1至約1000毫克/日之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種膽固醇酯轉移蛋白質("CETP")抑制劑。CETP負責交換或轉移VLDL中帶有HDL之膽固醇酯及三甘油酯。亦可共投藥或組合胰膽固醇酯水解酶(pCEH)抑制劑，如WAY-121898。

CETP抑制劑之總每日劑量通常範圍可為約0.01至約1000毫克/日，而且較佳為約0.5至約20毫克/公斤體重/日之單一或分成多次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及普羅布考或其衍生物，其可降低LDL含量。

普羅布考或其衍生物之總每日劑量通常範圍可為約10至約2000毫克/日，而且較佳為約500至約1500毫克/公斤體重/日之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及低密度脂蛋白(LDL)受體活化劑。

LDL受體活化劑之總每日劑量通常範圍可為約1至約

1000毫克/日之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及魚油。魚油或Omega 3脂肪酸之總每日劑量通常範圍可為每日約1至約30毫克之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及天然水溶性纖維，如歐車前、瓜爾膠、橡樹膠與果膠，其可降低膽固醇含量。天然水溶性纖維之總每日劑量通常範圍可為每日約0.1至約10毫克之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及植物固醇、植物甾醇及/或植物甾醇之脂肪酸酯，如用於BENECOL®人造奶油之谷甾醇酯，其可降低膽固醇含量。植物固醇、植物甾醇及/或植物甾醇之脂肪酸酯之總每日劑量通常範圍可為每日約0.5至約20毫克之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及抗氧化劑，如普羅布考、生育酚、抗壞血酸、 β -胡蘿蔔素、與硒，及維生素，如維生素B₆或維生素B₁₂。抗氧化劑或維生素之總每日劑量通常範圍可為每日

約0.05至約10毫克之單一或分成2-4次劑量。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物或治療可包含至少一種式(I)化合物、或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及單核細胞與巨噬細胞抑制劑，如多不飽和脂肪酸(PUFA)，甲狀腺激素，其包括甲狀腺素同系物，如CGS-26214(一種具氟化環之甲狀腺素化合物)，重組蛋白質(如重組蛋白E)之基因治療與使用。這些試劑之總每日劑量通常範圍可為約0.01至約1000毫克/日之單一或分成2-4次劑量。

本發明亦可使用進一步包含激素復位劑與組合物之組合物或治療組合。本發明之激素復位治療可用之激素試劑與組合物包括雄激素、雌激素、孕激素、其醫藥可接受鹽及其衍生物。亦可使用這些試劑及組合物之組合。

雄激素與雌激素組合之劑量希望為約1毫克至約4毫克之雄激素與約1毫克至約3毫克之雌激素。實例包括但不限於如酯化雌激素(雌酮硫酸鈉與馬烯雌酮硫酸鈉)與甲基睾酮(17-羥基-17-甲基-、(17B)-雄甾-4-烯-3-酮)之雄激素與雌激素組合，其得自Marietta, GA之Solvay Pharmaceuticals, Inc.之商標名Estratest。

雄激素與雌激素組合之劑量可為約0.01毫克至8毫克，希望為約0.3毫克至約3.0毫克。可用之雄激素與雌激素組合之實例包括：

- (a) 九(9)種合成雌激素物質之摻合物，其包括雌酮硫酸鈉、馬烯雌酮硫酸鈉、17 α -二氫馬烯雌酮硫酸鈉、

- 17 α -雌二醇硫酸鈉、17 β -二氫馬烯雌酮硫酸鈉、17 α -二氫雌馬甾酮硫酸鈉、17 β -二氫雌馬甾酮硫酸鈉、雌馬甾酮硫酸鈉、與17 β -雌二醇硫酸鈉；其得自Cincinnati, OH之Duramed Pharmaceuticals, Inc.之商標名Cenestin；
- (b) 乙炔基雌二醇(19-去甲-17 α -孕-1,3,5(10)-三烯-20-炔-3,17-二醇)；其得自Kenilworth, NJ之Schering Plough Corporation之商標名Estinyl；
- (c) 酯化雌激素組合，如雌酮硫酸鈉與馬烯雌酮硫酸鈉；其得自Solvay之商標名Estratab及Bristol, TN之Monarch Pharmaceuticals之商標名Menest；
- (d) 硫酸雌酮哌吡(哌吡雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮、3-(碓基)-雌酮硫酸酯)；其得自Peapack, NJ之Pharmacia & Upjohn之商標名Ogen及得自San Diego, CA之Women First Health Care, Inc.之商標名Ortho-Est；及
- (e) 共軛雌激素(17 α -二氫馬烯雌酮、17 α -雌二醇與17 β -二氫馬烯雌酮)；其得自Philadelphia, PA之Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals之商標名Premarin。

孕激素與雌激素亦可以各種劑量投藥，其通常為約0.05至約2.0毫克之孕激素與約0.001毫克至約2毫克之雌激素，希望為約0.1毫克至約1毫克之孕激素與約0.01毫克至約0.5毫克之雌激素。劑量及體系不同之孕激素與雌激素組合之劑量之實例包括：

- (a) 雌二醇(雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇半水合物)與炔

- 諾酮(17 β -乙醯氧基-19-去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-3-酮)之組合；其得自Peapack, NJ之Pharmacia & Upjohn之商標名Activella；
- (b) 左炔諾孕酮(d(-)-13 β -乙基-17 α -乙炔基-17 β -羥基-4-烯-3-酮)與乙炔基雌二醇之組合；其得自Wyeth-Ayerst之商標名Alesse、得自Corona, CA之Watson Laboratories, Inc.之商標名Levora與Trivora、Monarch Pharmaceuticals之商標名Nordette、及Wyeth-Ayerst之商標名Triphasil；
- (c) 雙醋炔諾醇(19-去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-3 β ,17-二醇二乙酸酯)與乙炔基雌二醇之組合；其得自Chicago, IL之G.D, Searle & Co.之商標名Demulen及得自Watson之商標名Zovia；
- (d) 去氧孕烯(13-乙基-11-亞甲基-18,19-二去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-17-醇)與乙炔基雌二醇之組合；其得自Organon之商標名Desogen與Mircette、及得自Raritan, NJ之Ortho-McNeil Pharmaceutical之商標名Ortho-Cept；
- (e) 炔諾酮與乙炔基雌二醇之組合；其得自Morris Plains, NJ之Parke-Davis之商標名Etrostep與FemHRT、得自Watson之商標名Microgestin、Necon與Tri-10 Norinyl、得自Ortho-McNeil之商標名Modicon與Ortho-Novum、及得自Rockaway, NJ之Warner Chilcott Laboratories之商標名Ovcon；

- (f) 18-甲基炔諾酮(($\pm$)-13-乙基-17-羥基-18,19-二去甲-17 α -孕-4-烯-20-炔-3-酮)與乙炔基雌二醇之組合；其得自 Wyeth-Ayerst 之商標名 Ovral 與 Lo/Ovral、及得自 Watson 之商標名 Ogestrel 與 Low-Ogestrel；
- (g) 炔諾酮、乙炔基雌二醇與美雌醇(3-甲氧基-19-去甲-17 α -孕-1,3,5(10)-三烯-20-炔-17-醇)之組合；其得自 Watson 之商標名 Brevicon 與 Norinyl；
- (h) 17 β -雌二醇(雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇)與微化炔諾肱酯(17 α -17-(乙醯氧基)-13-乙基-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮-3-肱)之組合；其得自 Ortho-McNeil 之商標名 Ortho-Pretest；
- (i) 炔諾肱酯(18,19-二去甲-17-孕-4-烯-20-炔-3-酮-17-(乙醯氧基)-13-乙基肱，(17(α)-(+)-)與乙炔基雌二醇之組合；其得自 Ortho-McNeil 之商標名 Ortho Cyclen 與 Ortho Tri-Cyclen；
- (j) 共軛雌激素(雌酮硫酸鈉與馬烯雌酮硫酸鈉)與醋酸甲羥孕酮(20-二酮，17-(乙醯氧基)-6-甲基-，(6(α))-孕-4-烯-3)之組合；其得自 Wyeth-Ayerst 之商標名 Premphase 與 Prempro。

孕激素之劑量通常可為約.05毫克至約10毫克或至多約200毫克，如果投以微化孕酮。孕激素之實例包括去甲炔諾酮；得自 Philadelphia, PA 之 ESI Lederle, Inc. 之商標名 Aygestin、得自 Ortho-McNeil 之商標名 Micronor、及得自 Watson 之商標名 Nor-QD；18-甲基炔諾酮；得自 Wyeth-

Ayerst之商標名 Ovrette；微化孕酮(孕-4-烯-3,20-二酮)；得自 Solvay之商標名 Prometrium；及醋酸甲羥孕酮；得自 Pharmacia & Upjohn之商標名 Provera。

在另一個替代性具體實施例中，本發明之組合物、治療組合或方法可包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種肥胖症控制醫藥。可用之肥胖症控制醫藥包括但不限於降低能量攝取或抑制食欲之藥物、增加能量消耗之藥物、及營養分配劑。適當之肥胖症控制醫藥包括但不限於去甲腎上腺素劑(如二乙胺苯丙酮(diethylpropion)、氯苯咪唑啉(mazindol)、苯基丙醇胺、芬特明(phentermine)、苯雙甲嗎啉(phendimetrazine)、酒石酸苯達胺(phendamine tartrate)、去氧麻黃鹼(methamphetamine)、酒石酸苯雙甲嗎啉)；血清素劑(如西布特拉胺(sibutramine)、芬伏胺(fenfluramine)、右芬弗胺(dexfenfluramine)、氟西汀(flvoxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、與帕羅西汀(paroxetine))；生熱劑(如麻黃鹼、咖啡因、茶鹼、與選擇性 β 3-腎上腺素激動劑)； α 阻擋劑；海人酸酯或AMPA受體拮抗劑；瘦體素(leptin)-脂解模擬受體；磷酸二酯酶抑制劑；具有桃花心木基因之核苷酸序列之化合物；結締組織細胞生長因子-10多肽；單胺氧化酶抑制劑(如貝伏噁酮(befloxatone)、嗎氯貝胺(moclobemide)、溴法明(brofaromine)、酚噁吡(phenoxathine)、艾蘇朋(esuprone)、貝夫醇(befol)、托洛沙酮(toloxatone)、皮林啉(pirlindol)、艾米伏明(amiflamine)、

色克羅明 (sercloremine)、巴辛納普靈 (bazinaprime)、拉貝米 (lazabemide)、米拉西米 (milacemide)、與卡羅沙酮 (caroxazone))；用於增加脂質代謝之化合物(如艾伏迪胺 (evodiamine) 化合物)；及脂酶抑制劑(如歐利斯塔 (orlistat))。上述肥胖症控制醫藥之總劑量通常範圍可為1至3,000毫克/日，希望為約1至1,000毫克/日，而且更希望為約1至200毫克/日之單一或分成2-4次劑量。

本發明之組合物、治療組合或方法可包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種血液調節劑，其在化學上與經取代四氫吡啶酮及經取代 β -內醯胺化合物(如以上化合物II-XIII)及以上討論之脂質調節劑不同，例如，其相較於以上討論之固醇吸收抑制劑或脂質調節劑含一或多個不同之原子，具有不同之原子排列，或不同數量之一或多個原子。可用之血液調節劑包括但不限於抗凝血劑、(阿格特洛班 (argatroban)、比伐盧汀 (bivalirudin)、達特帕林 (dalteparin) 鈉鹽、迪西盧汀 (desirudin)、雙香豆素 (dicumarol)、利亞普 (lyapolate) 鈉鹽、納法摩斯特 (nafamostat) 甲磺酸鹽、苯丙羥基香豆素 (phenprocoumon)、汀拉帕林 (tinzaparin) 鈉鹽、沃法林 (warfarin) 鈉鹽)；抗血栓形成劑(阿納格瑞里德 (anagrelide) 鹽酸鹽、比伐盧汀、西洛他唑 (cilostazol)、達特帕林鈉鹽、類達納帕固醇 (danaparoid) 鈉鹽、達唑氧苯 (dazoxiben) 鹽酸鹽、伊菲格串 (efegatran) 硫酸鹽、恩諾沙帕林 (enoxaparin) 鈉鹽、氟瑞特芬 (fluretofen)、艾菲特洛班

(ifetroban)、艾菲措班鈉鹽、蘭米菲班(lamifiban)、羅特拉菲班(lotrafiban)鹽酸鹽、納普沙格串(napsagatran)、歐伯菲班(orbofiban)乙酸鹽、羅克西菲班(roxifiban)乙酸鹽、西布拉菲班(sibrafiban)、汀拉帕林鈉鹽、三芬納格瑞(trifenagrel)、阿布西士嗎(abciximab)、洛里摩嗎阿里托(zolimomab aritox))；纖維蛋白原受體拮抗劑(羅克西菲班乙酸鹽、弗拉達菲班(fradafiban)、歐伯菲班、羅特拉菲班鹽酸鹽、提洛菲班(tirofiban)、西米羅菲班(xemilofiban)、單殖抗體7E3、西布拉菲班)；血小板抑制劑(西洛他唑、氯唑多格瑞(clopidogrel)二硫酸鹽、前列環素、前列環素鈉鹽、噻氯匹定(ticlopidine)鹽酸鹽、阿斯匹靈、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindae)、艾度甲基素(idomethacin)、甲芬納酸鹽(mefenamate)、卓西昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、雙嘧啶胺醇(dipyridamole))；血小板凝集抑制劑(阿卡迪辛(acadesine)、貝前列素(beraprost)、貝前列素鈉鹽、環丙斯汀(ciprostene)鈣鹽、伊塔利格瑞(itazigrel)、利法瑞吡(lifarizine)、羅特拉菲班鹽酸鹽、歐伯菲班乙酸鹽、噁格瑞酸鹽(oxagrelate)、弗拉達菲班、歐伯菲班、提洛菲班、西米羅菲)；血液流變劑(己酮可可鹼(pentoxifylline))；脂蛋白附帶凝結抑制劑；VIIa因子抑制劑(4H-31-苯并噁吡-4-酮、4H-3,1-苯并噁吡-4-硫酮、喹唑啉-4-酮、喹唑啉-4-硫酮、苯并噻吡-4-酮、咪唑基-硼酸衍生物同系物TFPI-衍生物、萘-2-磺酸{1-[3-(胺基亞胺基甲

基)-苄基]-2-氧-吡咯啉-3-(S)-基} 醯胺三氟乙酸鹽、二苯并咪喃-2-磺酸{1-[3-(胺基甲基)-苄基]-5-氧-吡咯啉-3-yl}-醯胺、甲苯-4-磺酸{1-[3-(胺基亞胺基甲基)-苄基]-2-氧-吡咯啉-3-(S)-基}-醯胺三氟乙酸鹽、3,4-二氫-1H-異喹啉-2-磺酸{1-[3-(胺基亞胺基甲基)-苄基]-2-氧-吡咯啉-3-(S)-基}-醯胺三氟乙酸鹽)；Xa因子抑制劑(二取代吡唑啉、二取代三唑啉、經取代n-[(胺基亞胺基甲基)苯基]丙基醯胺、經取代n-[(胺基甲基)苯基]丙基醯胺、組織因子路徑抑制劑(TFPI)、低分子量肝素、類肝素、苯并咪唑啉、苯并噁唑啉、苯并哌啶酮、茛酮、二元(甲脒基芳基)丙酸衍生物、甲脒基苯基-吡咯啉、甲脒基苯基-吡咯啉、甲脒基苯基-異噁唑啉、甲脒基吡啶、甲脒唑、貳芳基磺醯基胺基苯并醯胺衍生物、肽Xa因子抑制劑)。

本發明之組合物、治療組合或方法可包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種心血管試劑，其在化學上與經取代四氫吡啶酮及經取代β-內醯胺化合物(如以上化合物II-XIII)及以上討論之脂質調節劑不同，例如，其相較於以上討論之固醇吸收抑制劑或脂質調節劑含一或多個不同之原子，具有不同之原子排列，或不同數量之一或多個原子。可用之心血管試劑包括但不限於鈣通道阻擋劑(克林提嗪(clentiazem)順丁烯二酸鹽、胺氯地平(amlodipine)苄磺酸鹽、依拉地平(isradipine)、尼莫地平(nimodipine)、費羅地平(felodipine)、尼伐地平(nilvadipine)、硝苯地平(nifedipine)、特盧地平(teludipine)

鹽酸鹽、二提噻(diltiazem)鹽酸鹽、貝爾弗斯迪(belfosdil)、維拉帕米(verapamil)鹽酸鹽、弗斯特迪(fostedil))；腎上腺素劑阻擋劑(芬司匹利(fenspiride)鹽酸鹽、柳胺心定(labetalol)鹽酸鹽、普羅克生(proroxan)、阿富唑啉(alfuzosin)鹽酸鹽、醋丁洛爾(acebutolol)、醋丁洛爾鹽酸鹽、阿普洛爾(alprenolol)鹽酸鹽、阿替洛爾(atenolol)、丁萘酮心安(bunolol)鹽酸鹽、卡替洛爾(carteolol)鹽酸鹽、醋胺洛爾(celiprolol)鹽酸鹽、塞他洛爾(cetamolol)鹽酸鹽、環洛爾(cicloprolol)鹽酸鹽、右旋心得安(dexpropranol)鹽酸鹽、二醋洛爾(diacetolol)鹽酸鹽、迪里伐洛爾(dilevalol)鹽酸鹽、艾司洛爾(esmolol)鹽酸鹽、艾克普洛爾(exaprolol)鹽酸鹽、氟司洛爾(flestolol)硫酸鹽、柳胺心定鹽酸鹽、左旋倍他洛爾(levobetaxolol)鹽酸鹽、左旋丁萘酮心安鹽酸鹽、麥他洛爾(metalol)鹽酸鹽、美托洛爾(metoprolol)、美托洛爾酒石酸鹽、納多洛爾(nadolol)、胺甲酯心定(pamatolol)硫酸鹽、噴布洛爾(penbutolol)硫酸鹽、普拉洛爾(practolol)、普拉洛爾鹽酸鹽、索他洛爾(sotalol)鹽酸鹽、噻嗎洛爾(timolol)、噻嗎洛爾順丁烯二酸鹽、替普洛爾(tiprenolol)鹽酸鹽、妥拉洛爾(tolamolol)、比索洛爾(bisoprolol)、比索洛爾反丁烯二酸鹽、尼比弗洛爾(nebivolol))；腎上腺素刺激劑；血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑(貝那普利(benazepril)鹽酸鹽、貝那普利鹽(benazeprilat)、卡托普利(captopril)、地拉普利(delapril)鹽酸鹽、福辛普利(fosinopril)鈉鹽、里貝那普利

(libenzapril)、莫西普利(moexipril)鹽酸鹽、噴托普利(pentopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)鹽酸鹽、喹那普利鹽(quinaprilat)、雷米普利(ramipril)、螺普利(spirapril)鹽酸鹽、螺普利鹽(spiraprilat)、替普羅肽(teprotide)、依那普利(enalapril)順丁烯二酸鹽、氣雷普利(lisinopril)、佐芬普利(zofenopril)鈣鹽、培哌普利(perindopril erbumine))；抗高血壓劑(烯硫噻二吡(althiazide)、苄噻吡(benzthiazide)、卡托普利、卡維地洛(carvedilol)、氯噻吡(chlorothiazide)鈉鹽、氯壓定(clonidine)鹽酸鹽、環噻吡(cyclothiazide)、地拉普利鹽酸鹽、迪里伐洛爾鹽酸鹽、多沙唑吡(doxazosin)甲磺酸鹽、福辛普利鈉鹽、胍法辛(guanfacine)鹽酸鹽、甲基多巴(methyldopa)、美托洛爾琥珀酸鹽、莫西普利鹽酸鹽、摩納提皮爾(monatepil)順丁烯二酸鹽、佩蘭色林(pelanserine)鹽酸鹽、苯氧基優卡因鹽酸鹽、普拉唑吡(prazosin)鹽酸鹽、普利米多洛爾(primidolol)、喹那普利鹽酸鹽、喹那普利鹽、雷米普利、特拉唑吡(terazosin)鹽酸鹽、坎德薩坦(candesartan)、坎德薩坦西拉色提(candesartan cilexetil)、特爾米薩坦(telmisartan)、胺氯地平苄磺酸鹽、胺氯地平順丁烯二酸鹽、貝凡洛爾(bevantolol)鹽酸鹽)；血管緊張素II受體拮抗劑(坎德薩坦、厄比薩坦(irbesartan)、羅薩坦(losartan)鉀鹽、坎德薩坦西拉色提、特爾米薩坦)；預防心絞痛劑(胺氯地平苄磺酸鹽、胺氯地平順丁烯二酸鹽、倍他洛爾鹽酸鹽、貝凡洛爾鹽酸鹽、丁丙吡啶(butopropine)

鹽酸鹽、卡維地洛、順丁烯二酸桂哌酯(cinepazet maleate)、美托洛爾琥珀酸鹽、嗎多明(molsidomine)、摩納提皮爾順丁烯二酸鹽、普利米多洛爾、瑞諾拉吡(ranolazine)鹽酸鹽、托西芬(tosifen)、維拉帕米鹽酸鹽)；冠狀血管舒張劑(弗斯特迪爾(fostedil)、氮氣吡(azaclozine)鹽酸鹽、乙胺香豆素(chromonar)鹽酸鹽、環硝酸鹽(clonitrate)、二提噁鹽酸鹽、雙嘧啶胺醇、卓普尼爾胺(droprenilamine)、四硝酸異戊四醇酯、二硝酸異山梨醇酯、單硝酸異山梨醇酯、利多氟吡(lidoflazine)、密歐氟吡(mioflazine)鹽酸鹽、米克西定(mixidine)、嗎多明、尼可地爾(nicorandil)、硝苯地平、尼索地平(nisoldipine)、硝化甘油、氧烯洛爾(oxprenolol)鹽酸鹽、三硝酸戊赤藓醇酯(pentrinitrol)、哌克昔林(perhexiline)順丁烯二酸鹽、普林拉明(prenylamine)、硝二羥甲丁醇(propatyl nitrate)、雙苯丁胺(terodiline)鹽酸鹽、妥拉洛爾、維拉帕米)；利尿劑(氮氣噁吡與螺內酯之組合產物、及氮氣噁吡與胺苯喋啶之組合產物)。

本發明之組合物、治療組合或方法可包含至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種用於降低人體中血液葡萄糖含量之抗糖尿病醫藥。可用之抗糖尿病醫藥包括但不限於降低能量攝取或抑制食欲之藥物、增加能量消耗之藥物、及營養分配劑。適當之抗糖尿病醫藥包括但不限於磺醯基脲(如乙醯基己醯胺、氯丙醯胺、格列胺脲(gliamilide)、格列齊特(gliclazide)、格列

美脲 (glimepiride)、格列吡嗪 (glipizide)、格列本脲 (glyburide)、格列本脲 (glibenclamide)、妥拉磺脲 (tolazamide)、與甲磺丁脲 (tolbutamide)、瑞格列奈類 (meglitinide)(如瑞格列奈 (repaglinide)與那格列奈 (nateglinide))、雙胍(如二甲雙胍 (metformin)與丁雙胍 (buformin))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(如阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol)、卡格列波糖 (camiglibose)、與伏格列波糖 (voglibose))、特定肽(如安林提德 (amlintide)、普瑞林提德 (pramlintide)、艾克斯汀 (exendin)、與 GLP-1 激動肽)，及可口服投藥胰島素或其腸輸送用胰島素組合物。上述抗糖尿病醫藥之總劑量通常範圍可為 0.1 至 1,000 毫克/日之單一或分成 2-4 次劑量。

二、三、四或更多種上述藥理或治療劑之混合物可用於本發明之組合物及治療組合。

由於本發明關於藉由以活性成分之組合治療而治療以上討論之病症，其中活性成分可分別地投藥，本發明亦關於將分別之醫藥組合物組合成套件形式。即，意圖為其中組合兩種分離單位之套件：包含至少一種式(I)之選擇性 CB₁ 受體拮抗劑，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及包含至少一種以上討論之膽固醇降低劑之分離醫藥組合物之醫藥組合物。此套件較佳為包括將分離成分投藥之指示。在分離成分必須以不同之劑量形式(例如，口服及非經腸胃)投藥或以不同之劑量間隔時，套件形式特別有利。

在又一個具體實施例中，本發明提供一種治療、降低或改善選自由代謝症候群、肥胖症、環形腰、脂質外形、胰

島素敏感性、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為、腸胃疾病、血管病症、高脂血症、動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、谷固醇血症、血管發炎、中風、糖尿病、及心血管病症組成之群組之疾病或病症，及/或視其需要降低病人之固醇含量之方法，其包含對該病人投以有效量之至少一種式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，及一或多種膽固醇降低劑。

包含至少一種式(I)化合物及至少一種膽固醇降低劑之治療組合物及治療組合可抑制哺乳動物體中之膽固醇腸吸收，其可用於治療及/或預防，例如，血管病症，如動脈粥樣硬化、高膽固醇血症、與谷固醇血症，中風，肥胖症之病症，而且降低哺乳動物體中之膽固醇血漿含量，特別是哺乳動物。

在本發明之另一個具體實施例中，本發明之組合物及治療組合可抑制固醇或 5α -甾醇吸收，或降低至少一種選自由植物固醇(如谷固醇、油菜固醇、豆固醇、與燕麥固醇)及/或 5α -甾醇(如膽甾醇、 5α -油菜甾醇、 5α -谷甾醇)、膽固醇、及其混合物組成之群組之固醇之血漿濃度。血漿濃度可因對哺乳動物視其治療需要投以有效量之至少一種包含治療組合物或治療組合而降低，其包含至少一種選擇性CB₁受體拮抗劑及至少一種膽固醇降低化合物，例如，上述之固醇吸收抑制劑。降低固醇或 5α -甾醇之血漿濃度範圍可為約1至約70%，而且較佳為約10至約50%。測量血清總血液膽固醇與總LDL膽固醇之方法對熟悉此技藝者為已

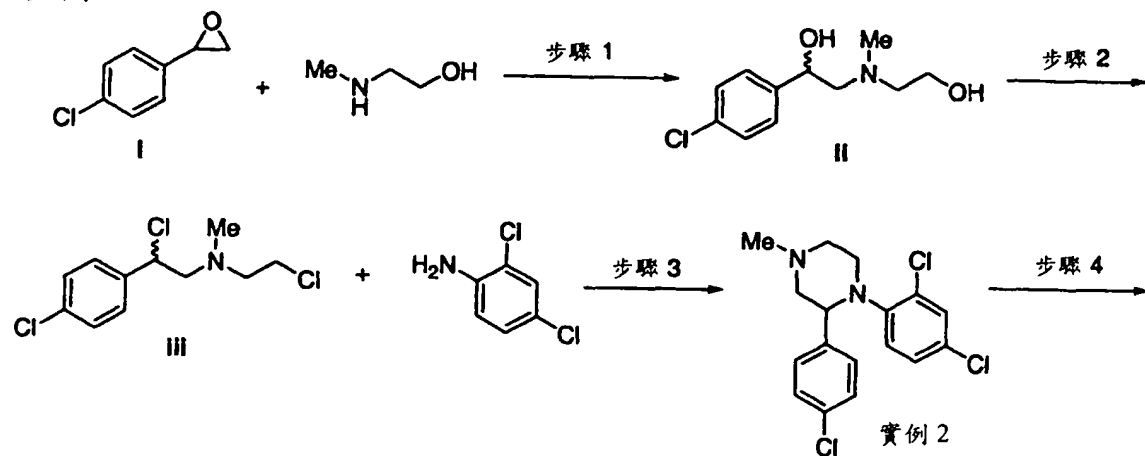
知的，例如，包括PCT WO 99/38498號專利第11頁所揭示者，其在此併入作為參考。測定血清中其他固醇之含量之方法揭示於H. Gylling等人之"Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999)，其在此併入作為參考。

本發明之治療亦可降低血管中血小板沉積物之大小及/或存在。血小板體積可使用(IVUS)測量，其中以熟悉此技藝者已知之方式，將微小超音波探針插入動脈中而直接攝影及測量動脈硬化斑之大小。

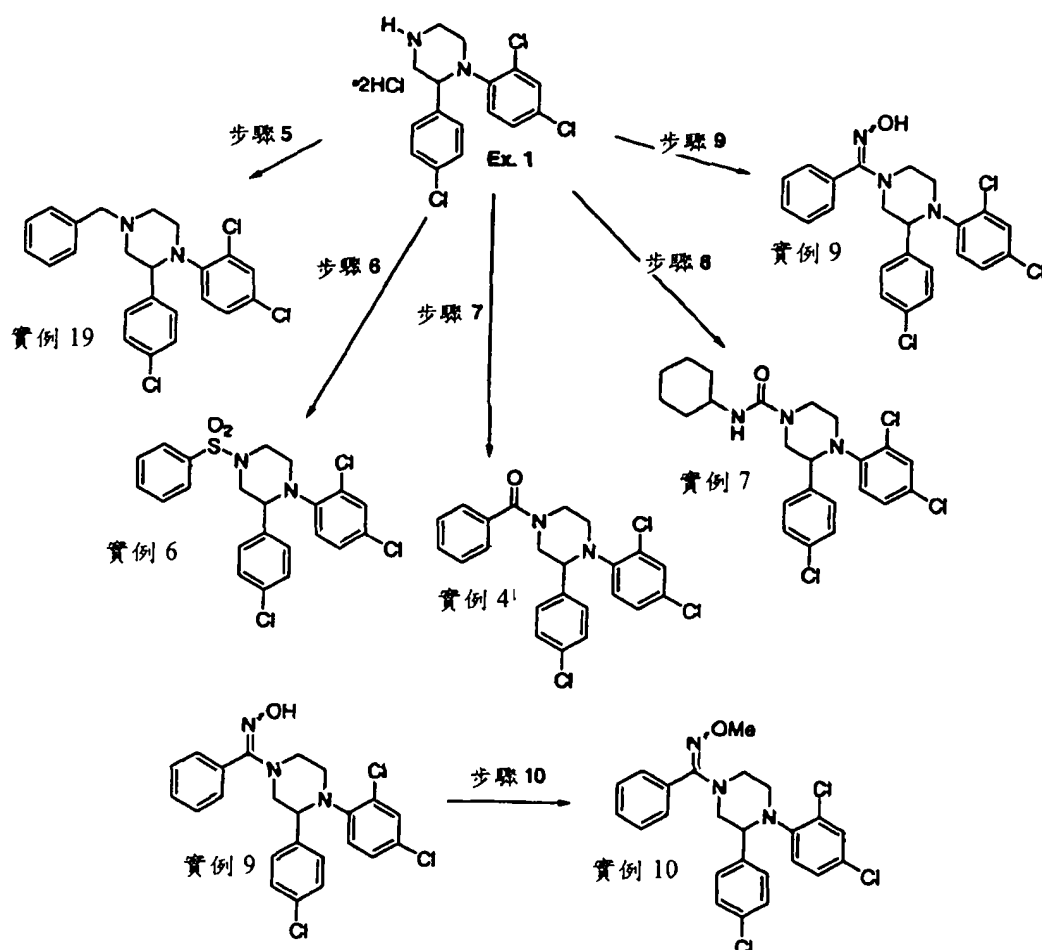
實例

實例1、2、4、6、7、9、19、及10之製備

略圖1



略圖2



步驟 1:

對純的 2-(4-氯苯基)環氧乙烷 i (10.1 克，65.4 毫莫耳) 加入 N-甲基乙醇胺 (7.36 克，98.1 毫莫耳)。將反應混合物加溫至 130℃ 且攪拌 15 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫 (約 21℃) 及藉矽膠層析術 (8% MeOH/CH₂Cl₂) 直接純化而提供二醇 ii (13.1 克，57.2 毫莫耳)。

步驟 2:

在 0℃ 對二醇 ii (13.1 克，57.2 毫莫耳) 於 CHCl₃ (110 毫升) 之溶液經 20 分鐘逐滴加入 SOCl₂ (57 毫升) 於 CHCl₃ (100 毫升) 之溶液。在加入 SOCl₂ 溶液結束後，將反應混合物加溫至回流且攪拌 3.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫然後真空濃縮。將所得油溶於 CH₂Cl₂ 中且與 NaHCO₃ 飽和水溶液劇

烈攪拌。將混合物以 CH_2Cl_2 萃取且將組合 CH_2Cl_2 層以水與鹽水清洗，然後乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供 iii (14.2 克，53.2 毫莫耳)。氯化物 iii 係直接使用，或轉化成其 HCl 鹽。氯化物 iii 之 HCl 鹽係藉由將氯化物 iii 溶於 CH_2Cl_2 中且加入過量 2N HCl /二乙醚而製備。在將混合物攪拌 5 分鐘後，將溶劑真空去除而提供氯化物 iii 之 HCl 鹽如固體。

步驟 3：

對 iii (3.27 克，12.3 毫莫耳) 於丙腈 (40 毫升) 之溶液加入 2,4-二氯苯胺 (5.97 克，36.9 毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流且攪拌 18 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫然後真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化而提供哌啶實例 2 (2.92 克，8.21 毫莫耳)。

步驟 4：

在室溫對哌啶實例 2 (2.92 克，8.21 毫莫耳) 於二氯乙烷 (27 毫升) 之溶液加入 Proton-Sponge® (1,8-貳(二甲胺基)萘；得自 Aldrich) (0.52 克，2.46 毫莫耳) 與氯甲酸 1-氯乙酯 (2.35 克，16.4 毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流且攪拌 21 小時。將二氯乙烷真空去除然後加入 MeOH (30 毫升)。然後將反應混合物加溫至回流且攪拌 7 小時。將反應混合物真空濃縮且將所得油溶入 CH_2Cl_2 中。加入 NaHCO_3 飽和水溶液，及將混合物劇烈攪拌，然後以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗，乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供哌啶實例 1 (2.11 克，6.19 毫莫耳)。

步驟 5：

對哌啶實例 1(0.135 克, 0.33 毫莫耳)於二氯乙烷(1.3 毫升)之溶液加入三乙胺(0.07 克, 0.66 毫莫耳)、苯甲醛(0.052 克, 0.49 毫莫耳)與三乙醯氧基硼氫化鈉(0.14 克, 0.66 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌 18 小時。加入 CH_2Cl_2 , 及將溶液以 NaHCO_3 飽和水溶液、水與鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4), 過濾, 及真空濃縮而提供殘渣, 其在 CH_2Cl_2 中吸附至過量 PS-TsOH 樹脂中。2 小時後, 將樹脂過濾及以 CH_2Cl_2 與 MeOH 清洗。然後將樹脂與 7 N NH_3/MeOH 攪拌 1 小時, 過濾, 及以 CH_2Cl_2 清洗。將濾液真空濃縮而提供實例 19(0.086 克, 0.20 毫莫耳)。

步驟 6:

在室溫對哌啶實例 1(0.10 克, 0.24 毫莫耳)於二氯乙烷(1 毫升)之溶液加入 TEA(即, 三乙胺)(0.09 克, 0.96 毫莫耳)與苯磺醯氯(0.05 克, 0.3 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 12 小時且真空濃縮。將所得殘渣藉製備性矽膠板 TLC(即, 薄層層析術)(2000 微米, 20% EtOAc/己烷)純化而提供磺醯胺實例 6(0.11 克, 0.22 毫莫耳)。

步驟 7:

在 0°C 對哌啶實例 1(0.14 克, 0.33 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (1.7 毫升)之溶液加入 TEA(0.10 克, 0.10 毫莫耳)繼而苯甲醯氯(0.05 克, 0.37 毫莫耳)。將冷浴緩慢地加溫至室溫, 及將反應混合物攪拌 20 小時。加入 CH_2Cl_2 且將混合物以水與鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4), 過濾, 及真空濃縮。將所得殘渣藉矽膠層析術純化而提供醯胺實例 4(0.13 克, 0.29 毫莫耳)。

耳)。

步驟8：

對哌啶實例1(0.18克，0.45毫莫耳)於二氯甲烷(2毫升)之溶液加入TEA(0.14克，1.3毫莫耳)繼而異氰酸環己酯(0.08克，0.67毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流且攪拌17小時，然後冷卻至室溫。加入 CH_2Cl_2 且將混合物以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將所得殘渣藉製備性矽膠板TLC(2000微米，30% EtOAc/己烷)純化而提供脲實例7(0.19克，0.41毫莫耳)。

步驟9：

對苯甲醛(2.00克，18.8毫莫耳)於乙醇(13毫升)之溶液加入羥基胺鹽酸鹽(2.61克，37.6毫莫耳)與吡啶(3.8毫莫耳)。將溶液加溫至回流且攪拌18小時。將反應混合物真空濃縮且將所得殘渣溶入 CH_2Cl_2 中，以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供苯基肼(2.0克，16.5毫莫耳)。將苯基肼溶入DMF(即，二甲基甲醯胺)(55毫升)中，及在室溫加入N-氯琥珀醯亞胺(2.43克，18.2毫莫耳)。將反應混合物攪拌23小時然後加入水。將混合物以EtOAc萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供苯甲羥肼醯氯，將其直接使用。

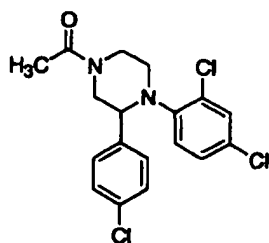
在室溫對哌啶實例1(0.50克，1.21毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (4毫升)之溶液加入二異丙基乙胺(0.55克，4.23毫莫耳)與如上製備之苯甲羥肼醯氯(0.28克，1.81毫莫耳)。將反應混合

物攪拌15小時然後加入 CH_2Cl_2 。然後將溶液以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(30% EtOAc /己烷)純化而提供鹽胺基肱實例9(0.44克，0.95毫莫耳)。

步驟10：

對鹽胺基肱實例9(0.074克，0.15毫莫耳)於甲苯(0.5毫升)之溶液加入50% NaOH 水溶液(0.5毫升)、碘甲烷(0.04克，0.30毫莫耳)與碘化四丁銨(0.003克，0.007毫莫耳)。將所得反應混合物在室溫攪拌18小時，然後加入水與鹽水，乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將所得殘渣藉製備性矽膠板TLC(2000微米，10% EtOAc /己烷)純化而提供O-甲基鹽胺基肱實例10(0.05克，0.10毫莫耳)。

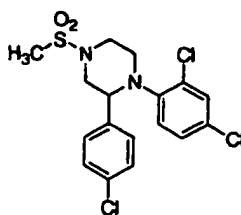
實例3之製備



實例3

實例3係由實例1使用類似用於製備實例4之步驟製備，除了在步驟7(以上)中使用乙鹽氣代替苯甲鹽氣。

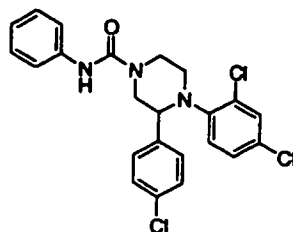
實例5之製備



實例5

實例5係由實例1使用類似用於製備實例6之步驟製備，除了在步驟6(以上)中使用甲磺醯氯代替苯磺醯氯。

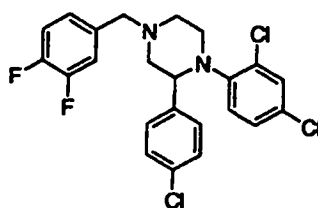
實例8之製備



實例8

實例8係由實例1使用類似用於製備實例7之步驟製備，除了在步驟8(以上)中使用異氰酸苯酯代替異氰酸環己酯。

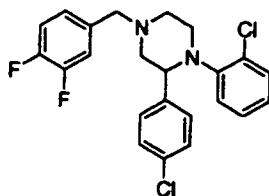
實例11之製備



實例11

實例11係由實例1使用類似用於製備實例19之步驟製備，除了在略圖2，步驟5(以上)中使用3,4-二氟苯甲醛代替苯甲醛。

實例12之製備

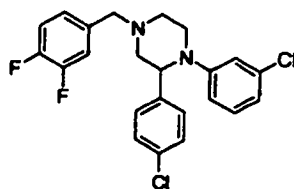


實例12

實例12係使用類似用於製備實例19之步驟製備，除了在略圖1，步驟3(以上)中使用iii之HCl鹽代替iii，使用2-氯苯烷代替2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，加入NaI(1當

量)與二異丙基乙胺(3當量)，及在略圖2，步驟5(以上)中使用3,4-二氟苯甲醛代替苯甲醛。

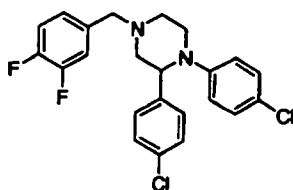
實例13之製備



實例13

實例13係使用類似用於製備實例19之步驟製備，除了在略圖1，步驟3(以上)中使用iii之HCl鹽代替iii，使用3-氯苯烷代替2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，加入NaI(1當量)與二異丙基乙胺(3當量)，及在略圖2，步驟5(以上)中使用3,4-二氟苯甲醛代替苯甲醛。

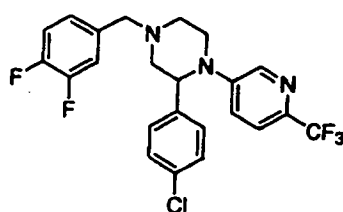
實例14之製備



實例14

實例14係使用類似用於製備實例19之步驟製備，除了在略圖1，步驟3(以上)中使用4-氯苯烷代替2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，而且加入NaI，及在略圖2，步驟5(以上)中使用3,4-二氟苯甲醛代替苯甲醛。

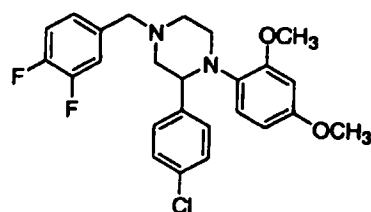
實例15之製備



實例15

實例15係使用類似用於製備實例19之步驟製備，除了在略圖1，步驟3(以上)中使用使用6-三氟甲基吡啶-3-基胺代替2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，加入NaI(1當量)與二異丙基乙胺(3當量)，及在略圖2，步驟5(以上)中使用3,4-二氯苯甲醛代替苯甲醛。

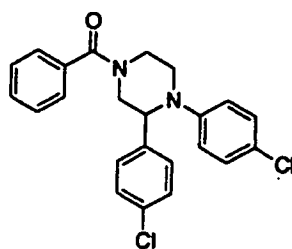
實例16之製備



實例16

實例16係使用類似用於製備實例19之步驟製備，除了在略圖1，步驟3(以上)中使用2,4-二甲氧基苯烷代替2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，加入NaI(1當量)與二異丙基乙胺(3當量)，及在略圖2，步驟5(以上)中使用3,4-二氯苯甲醛代替苯甲醛。

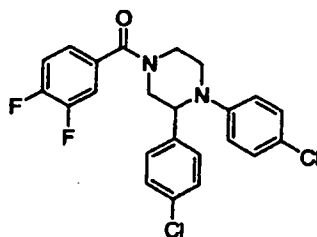
實例17之製備



實例17

實例 17 係使用類似用於製備實例 4 之步驟製備，除了在略圖 1，步驟 3(以上)中使用 iii 之 HCl 鹽代替 iii，使用 4-氯苯烷代替 2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，而且加入 NaI(1 當量)與二異丙基乙胺(3 當量)。

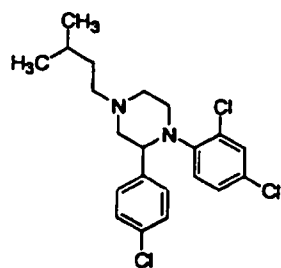
實例 18 之製備



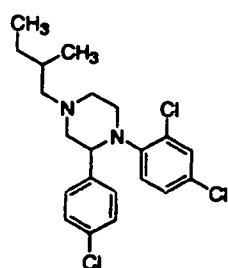
實例 18

實例 18 係使用類似用於製備實例 4 之步驟製備，除了在略圖 1，步驟 3(以上)中使用 iii 之 HCl 鹽代替 iii，使用 4-氯苯烷代替 2,4-二氯苯烷，使用乙腈代替丙腈，而且加入 NaI(1 當量)與二異丙基乙胺(3 當量)，及在步驟 7(以上)中使用 3,4-二氯苯甲醯氯代替苯甲醯氯。

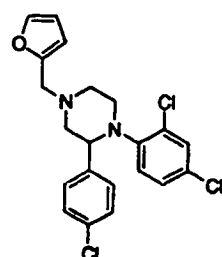
實例 20-110 之製備



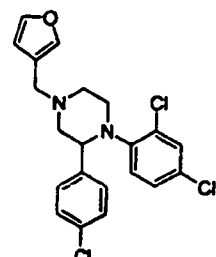
實例20



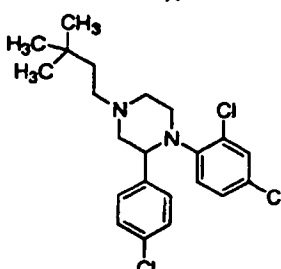
實例21



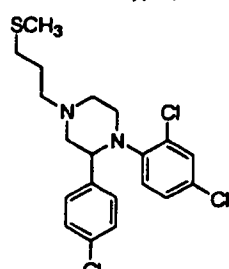
實例22



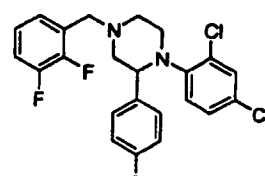
實例23



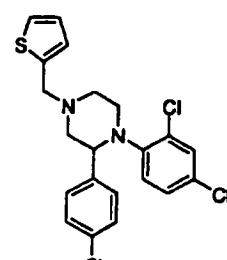
實例24



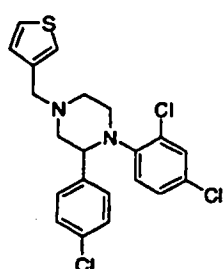
實例25



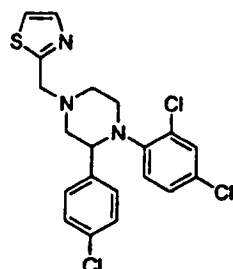
實例26



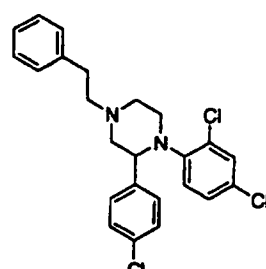
實例27



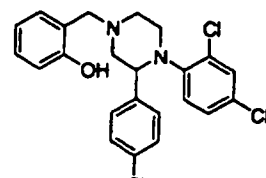
實例28



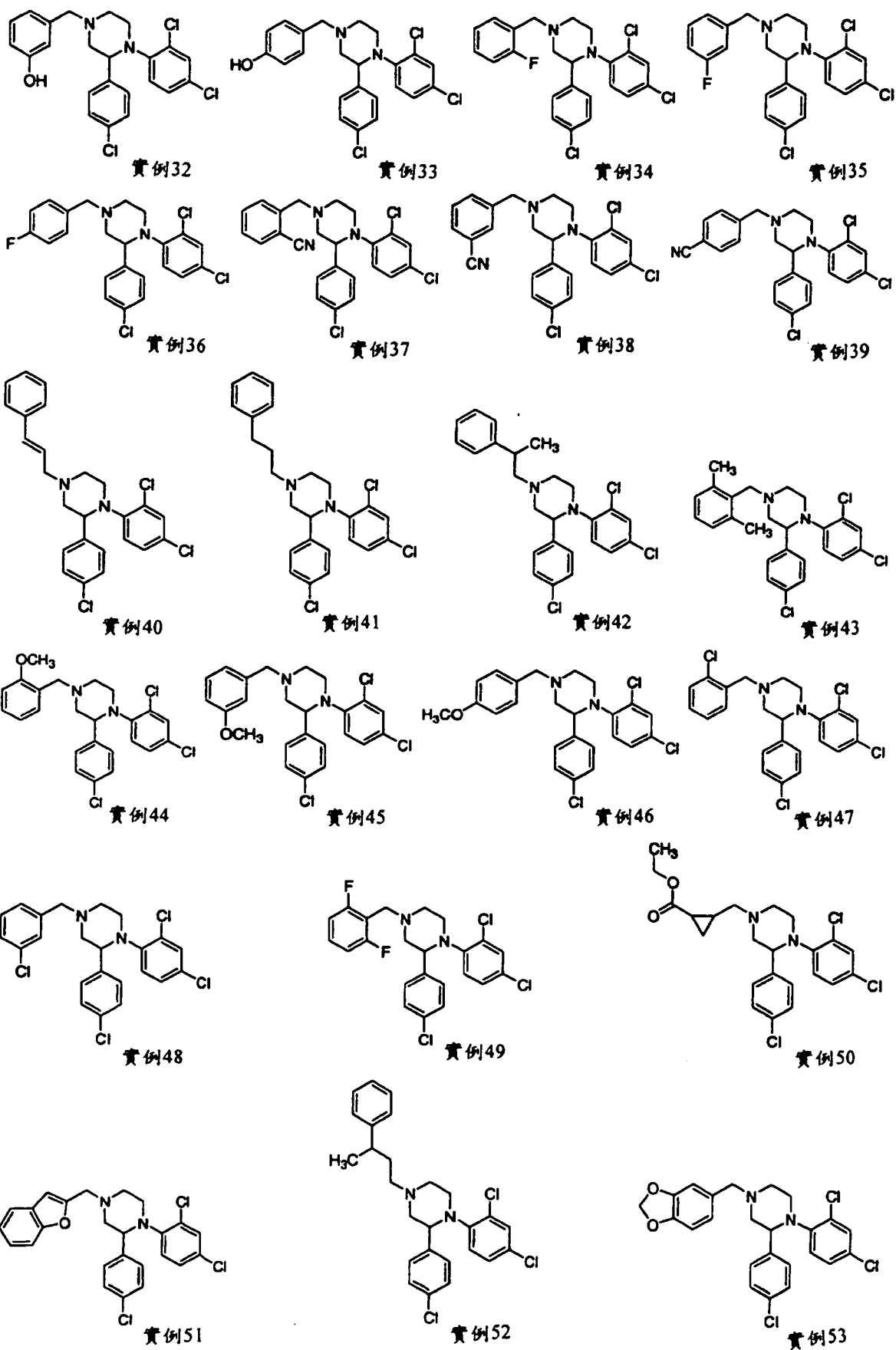
實例29

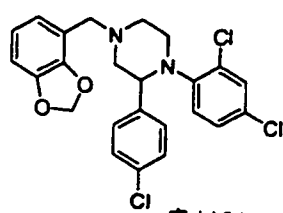


實例30

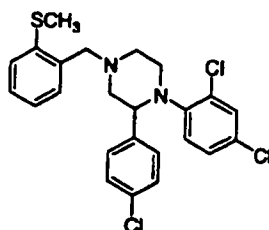


實例31

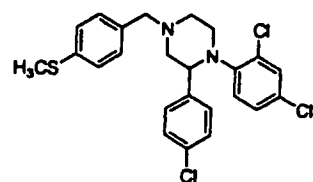




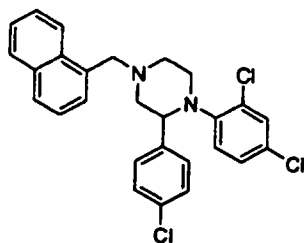
實例54



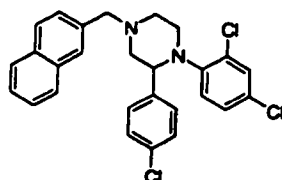
實例55



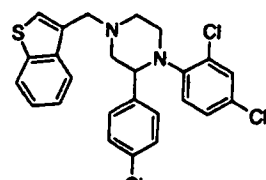
實例56



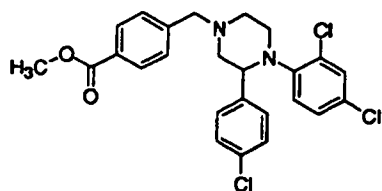
實例57



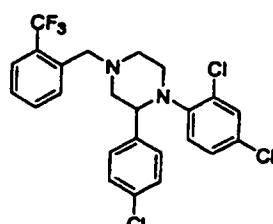
實例58



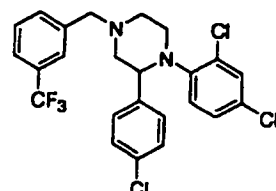
實例59



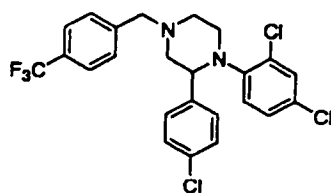
實例60



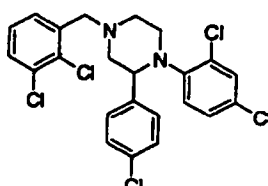
實例61



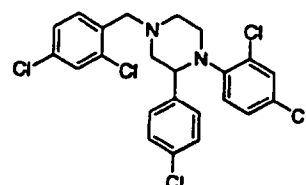
實例62



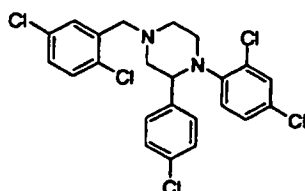
實例63



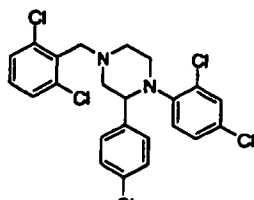
實例64



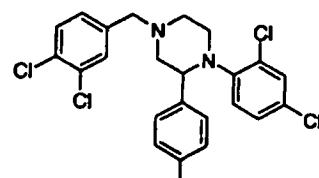
實例65



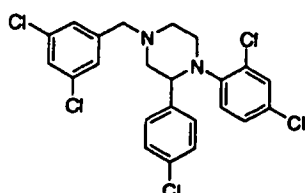
實例66



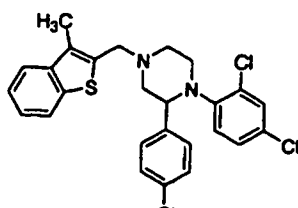
實例67



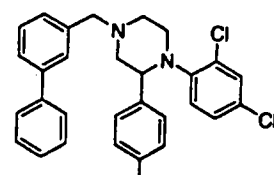
實例68



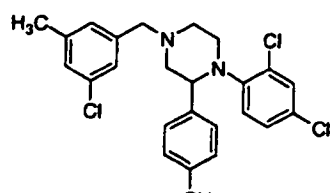
實例69



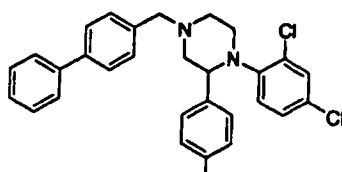
實例70



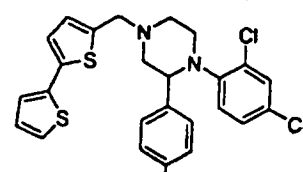
實例71



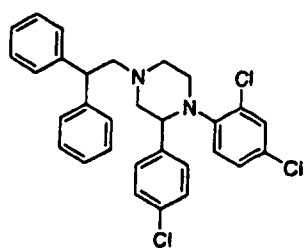
實例72



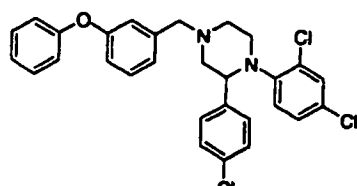
實例73



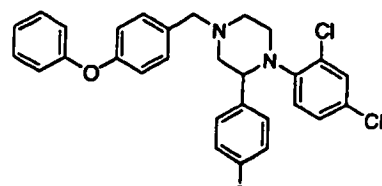
實例74



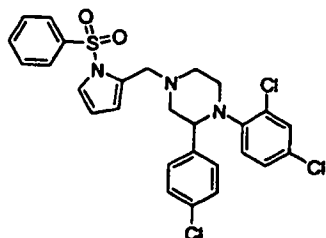
實例75



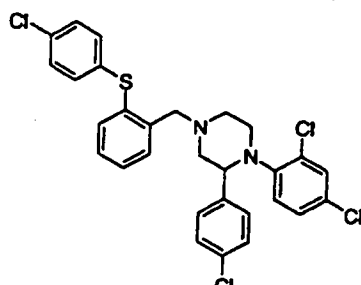
實例76



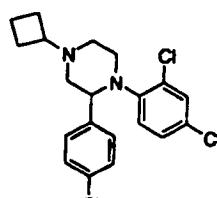
實例77



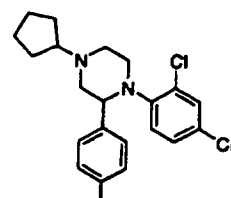
實例78



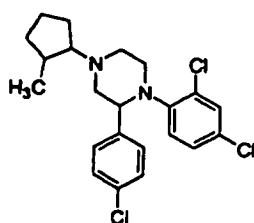
實例79



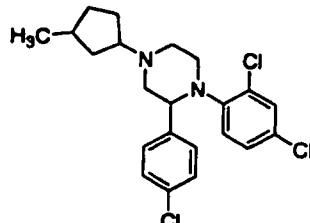
實例80



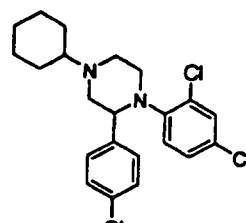
實例81



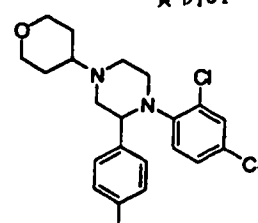
實例82



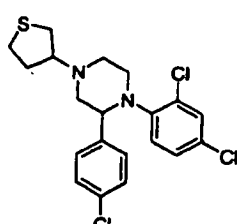
實例83



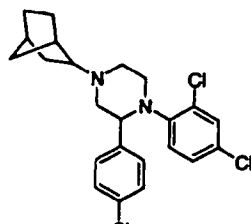
實例84



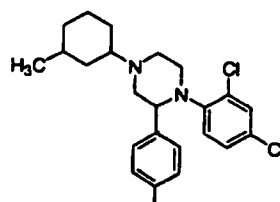
實例85



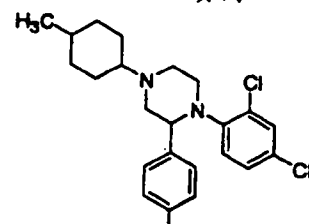
實例86



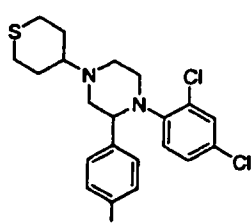
實例87



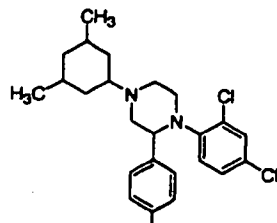
實例88



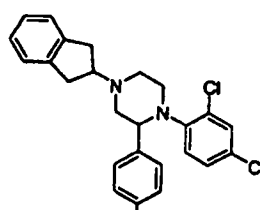
實例89



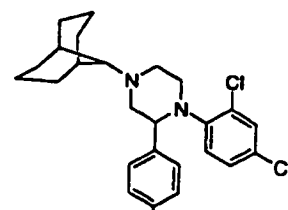
實例90



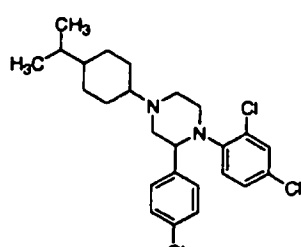
實例91



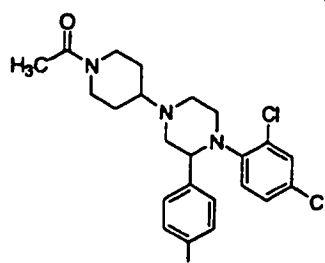
實例92



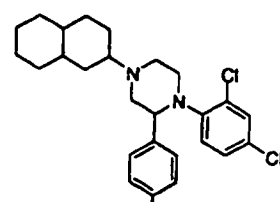
實例93



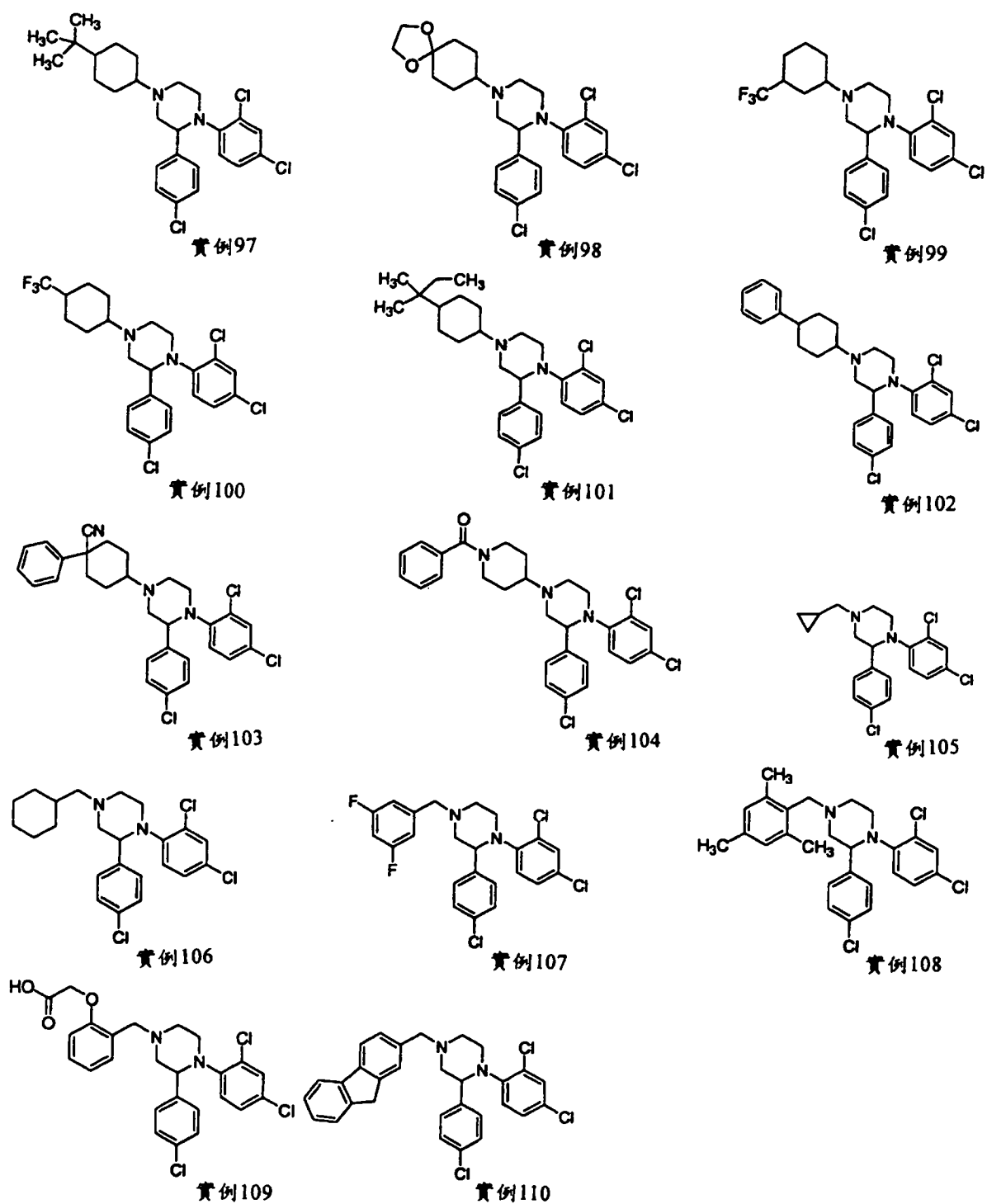
實例94



實例95

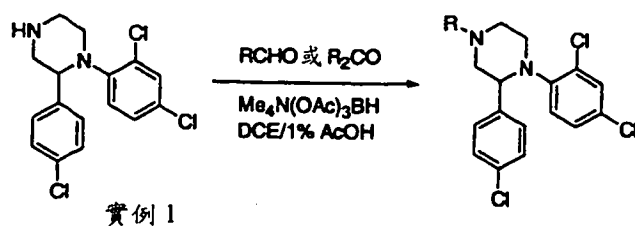


實例96



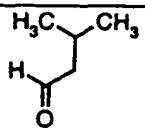
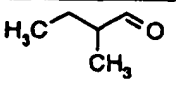
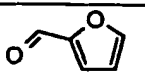
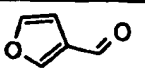
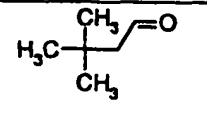
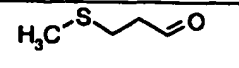
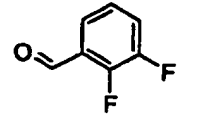
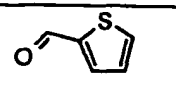
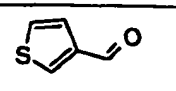
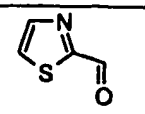
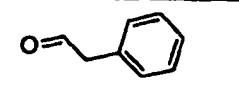
實例20-110係藉以下方法使用平行合成法製備。

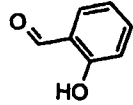
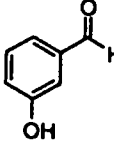
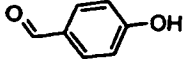
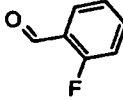
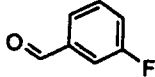
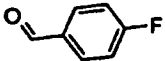
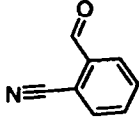
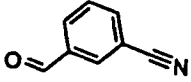
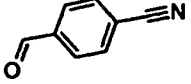
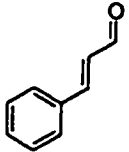
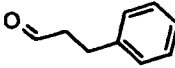
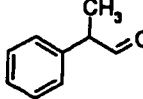
略圖3

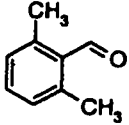
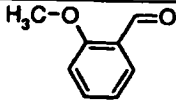
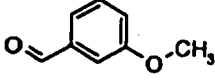
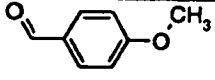
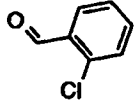
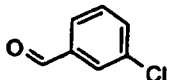
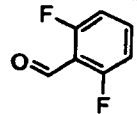
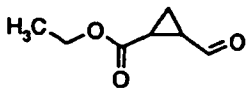
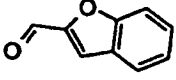
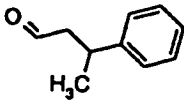
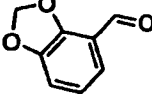
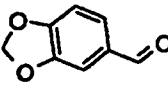


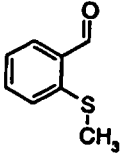
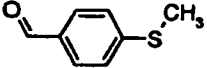
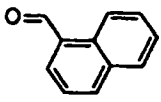
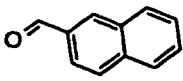
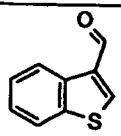
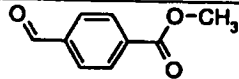
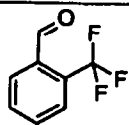
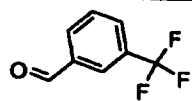
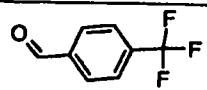
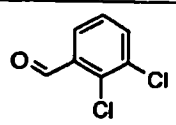
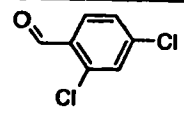
將如上所述而製備之哌啶實例1(0.72克，2.1毫莫耳)與 $\text{Me}_4\text{N}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1.11克，4.2毫莫耳)溶於1%乙酸/二氯乙烷(DCE)溶液(100毫升)。將等份量(1毫升)之所得混合物加入96井深井聚丙稀微滴定板中。然後對各井經TECAN液體處理機加入96種不同醛或酮之一(示於以下表I)(於MeCN中之1.0 M溶液，150微升)。

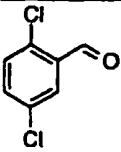
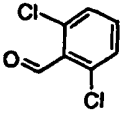
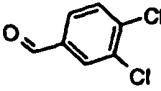
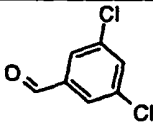
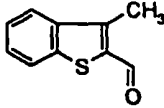
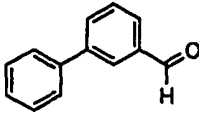
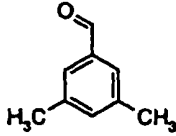
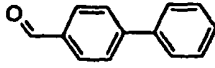
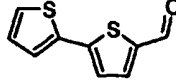
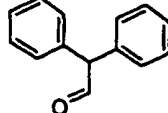
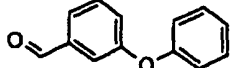
表I：使用之醛/酮

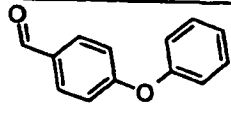
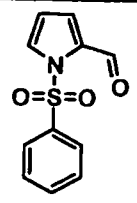
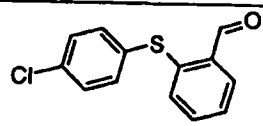
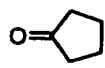
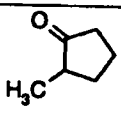
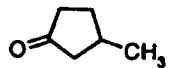
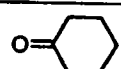
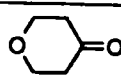
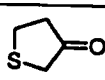
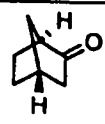
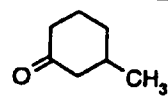
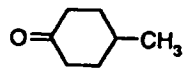
實例	酮/醛
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

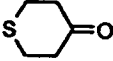
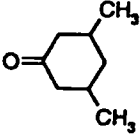
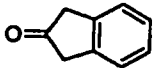
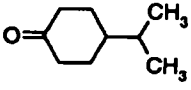
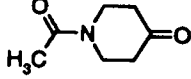
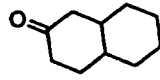
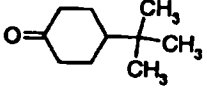
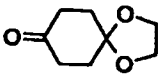
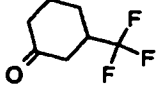
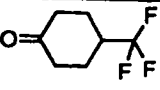
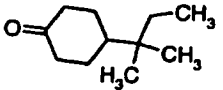
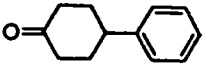
實例	酮/醛
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

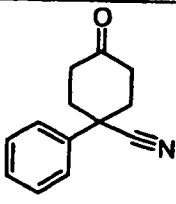
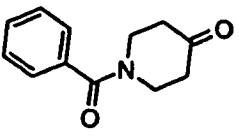
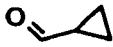
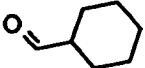
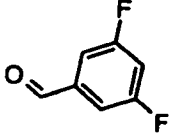
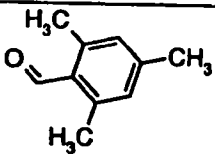
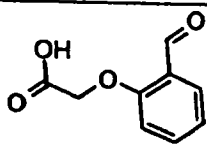
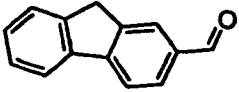
實例	酮/醛
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

實例	酮/醛
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

實例	酮/醛
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

實例	酮/醛
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

實例	酮/醛
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

實例	酮/醛
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

然後將板密封及在室溫搖動3日。然後將MP-TsOH樹脂(即，經甲苯磺酸基官能化之巨孔性樹脂；得自 Argonaut Technologies, Inc.)(100毫升)加入板之各阱。然後將板密封及搖動2小時。打開板底部且將各阱之濾液收集至96阱板之對應2毫升阱中。將各阱中之樹脂以 CH_2Cl_2 (4X)繼而MeOH (3X)清洗。然後將板底部再密封且將等份量之2 N NH_3 /MeOH(1.5毫升)加入各阱以去除結合至MP-TsOH樹脂之粗產物。將板密封及搖動2小時。打開板底部且將各阱之濾液收集至96阱板之對應2毫升阱中。將各阱之樹脂以MeOH (1X)清洗。去除各阱之等份量以用於LC/MS分析。使用TECAN液體處理器將各阱之殘餘溶液轉移至96個附2維條碼小管。然後使用SPEEDVAC濃縮器自各小管去除溶劑而提供粗產物I。

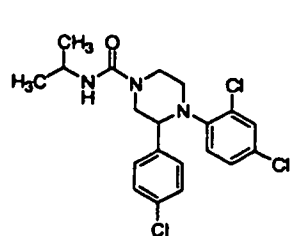
LC/MS分析顯示大部份粗產物I含10-40%之起始哌阱實例1。亦藉TLC(即，薄層層析術)分析測定所需產物是否存在於濾液中。然後藉TECAN液體處理器將濾液轉移至96個對應BOHDAN MINIBLOCK匣，其含約100毫克之MP-TsOH樹脂。將匣密封及搖動20小時。然後將溶劑自各匣真空去除及將各匣中之樹脂以 CH_2Cl_2 (3X)及MeOH(3X，1.5毫升)清洗。然後將3.5 N NH_3 /MeOH-THF (1:1)溶液(1.5毫升)加入各匣中之樹脂以去除結合至MP-TsOH樹脂之粗產物。將匣密封及搖動20小時。藉過濾收集各匣之溶劑且將各匣中之樹脂以7 N NH_3 /MeOH(1.5毫升)處理8小時。將溶劑藉過濾去除且將濾液組合至96個附2維條碼小管。藉

LC/MS分析各小管之等份量，及真空去除各小管之其餘溶劑而提供粗產物II。

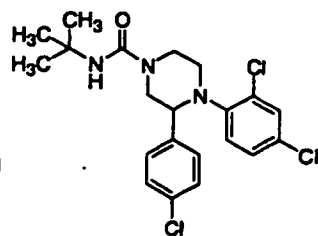
將產物I之MP-TsOH樹脂人工地以MeOH自板轉移至96個對應BOHDAN MINIBLOCK匣。然後藉過濾將各匣之溶液去除，及將各匣之樹脂以3.5 N NH_3 於MeOH/THF(1:1，18小時，1.5毫升)處理。收集各匣之濾液且將各匣中之樹脂再度以3.5 N NH_3 於MeOH/THF(1:1，8小時，1.5毫升)處理。將濾液組合對應產物I且使各組合濾液之等份量接受LC/MS分析。真空去除各樣品之溶劑而提供粗產物III。

如果經LC/MS分析測定產物II中存在足量之所需產物，則將產物II加入產物III。將組合產物以DCE/MeCN(即，二氯乙烷/乙腈，1:1，3毫升)轉移至96個對應BOHDAN MINIBLOCK匣，其含PS-NCO樹脂(經異氰酸基官能化之聚苯乙烯；得自Argonaut Technologies, Inc.)(6當量)。將匣加蓋及搖動3日。將產物過濾至個別小管中，及將樹脂以DCE/MeCN(1:1，2X，0.5毫升)清洗。自各小管去除等份量以用於LC/MS分析，及使用SPEEDVAC濃縮器去除其餘溶劑而提供所需產物實例20-110。

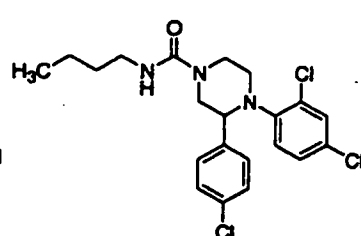
實例111-154及171之製備



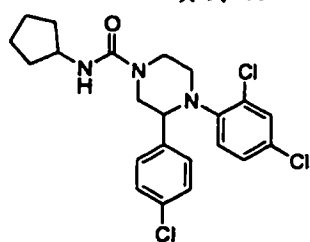
實例111



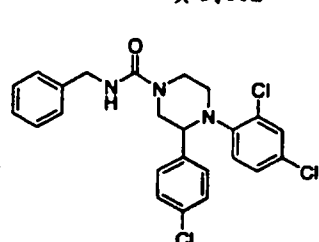
實例112



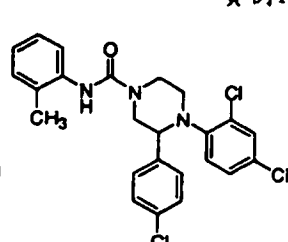
實例113



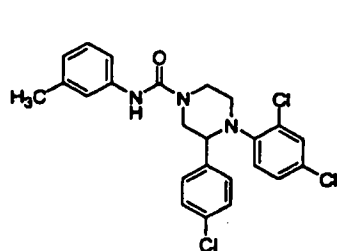
實例114



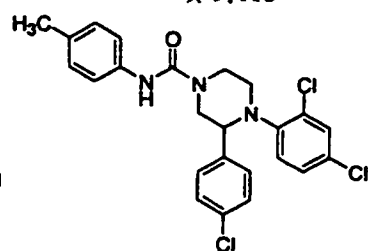
實例115



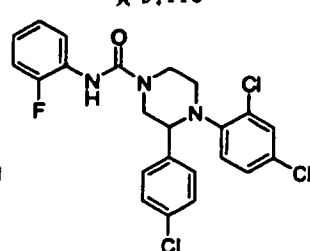
實例116



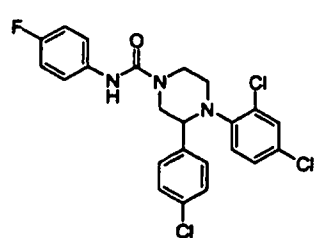
實例117



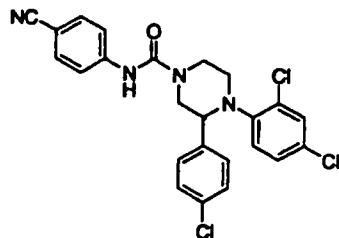
實例118



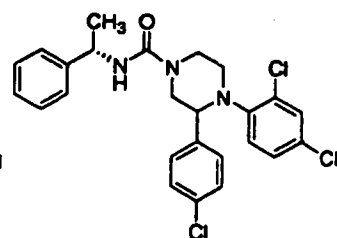
實例119



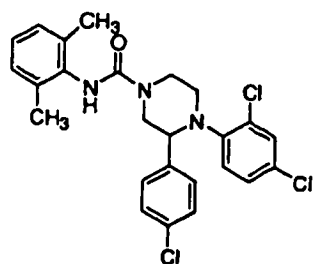
實例120



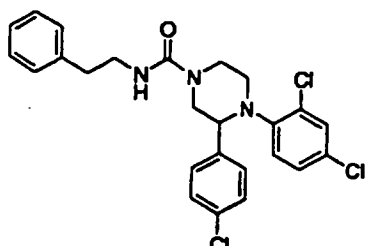
實例121



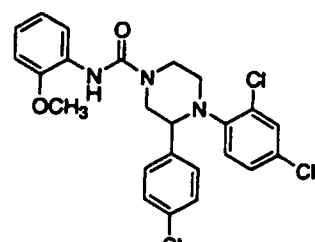
實例122



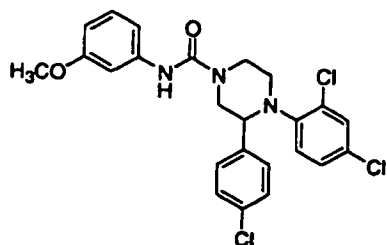
實例123



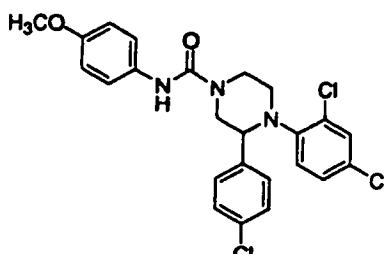
實例124



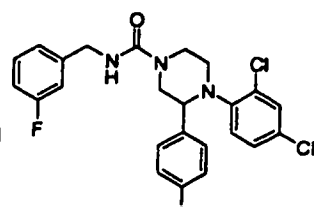
實例125



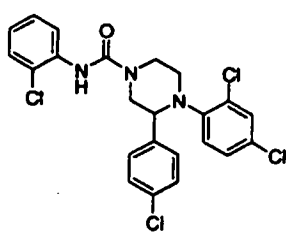
實例126



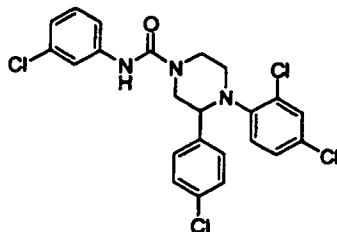
實例127



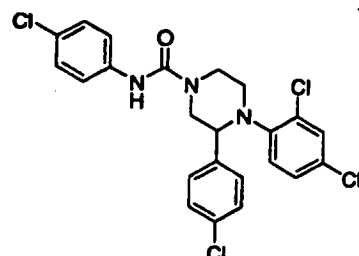
實例128



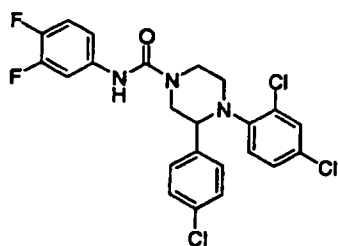
實例129



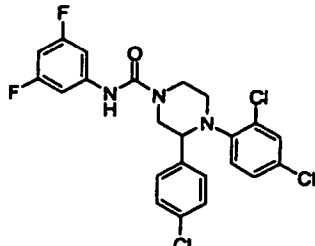
實例130



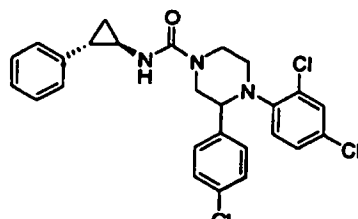
實例131



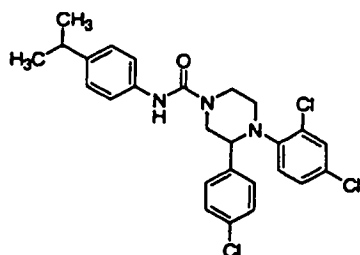
實例132



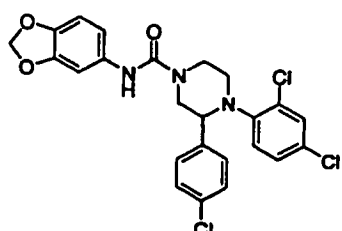
實例133



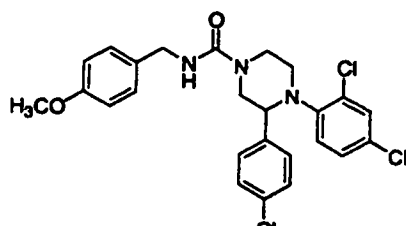
實例134



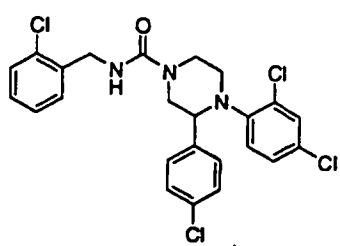
實例135



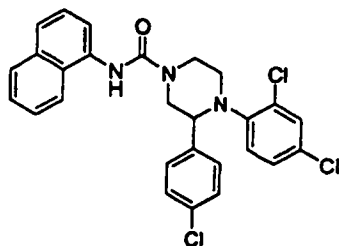
實例136



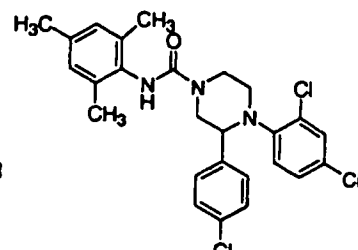
實例137



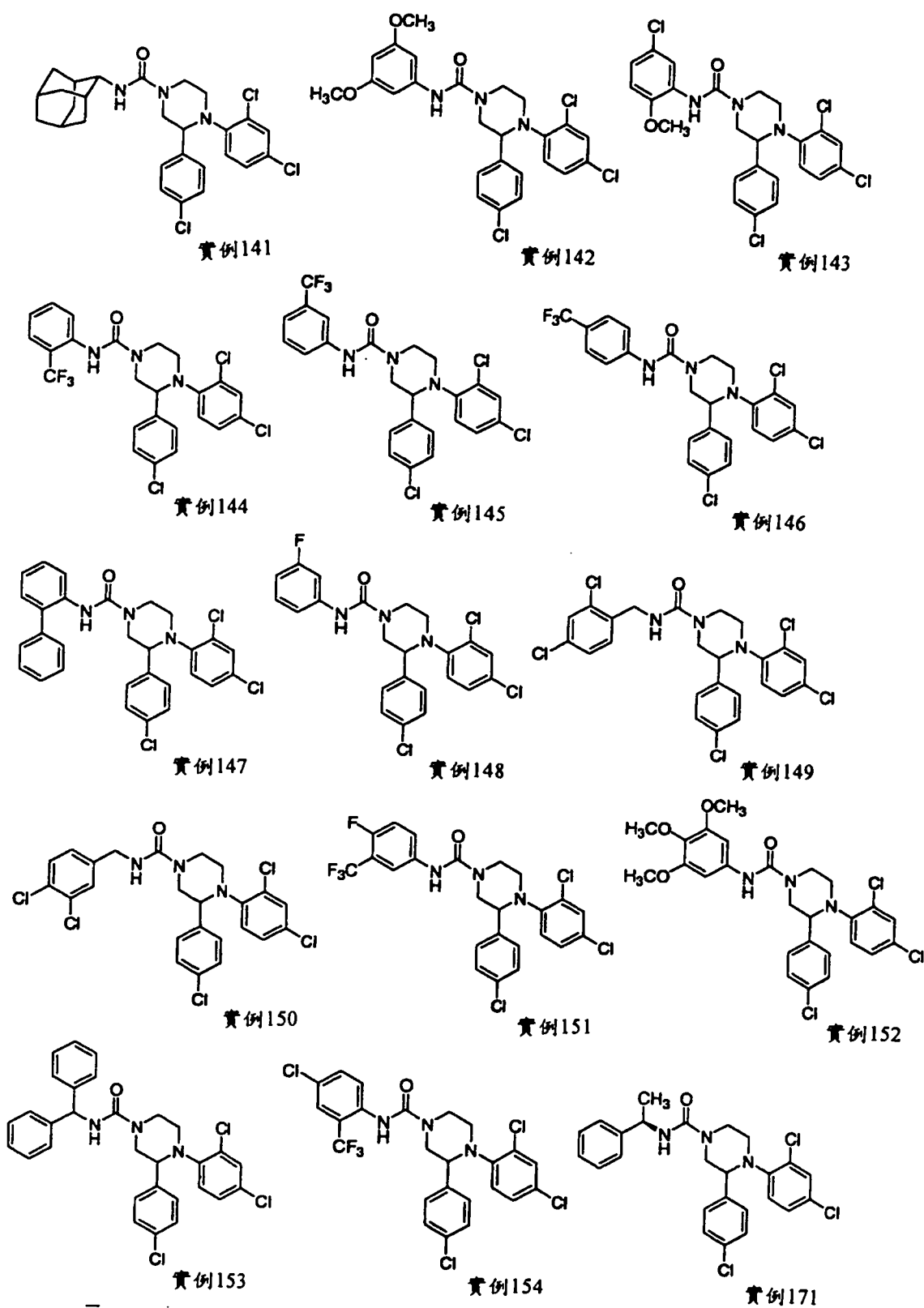
實例138



實例139

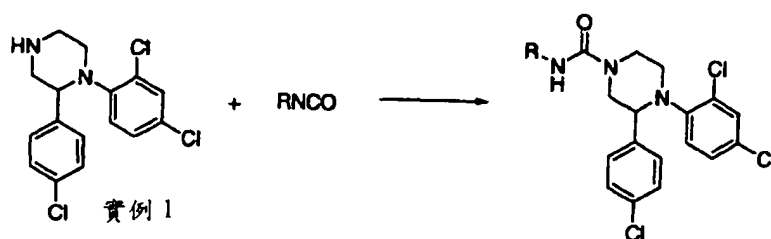


實例140



實例111-154及171係使用以下之平行合成法製備。

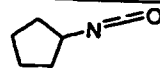
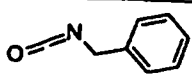
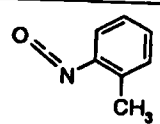
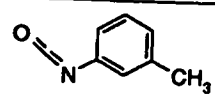
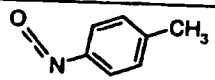
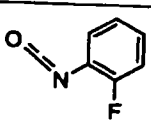
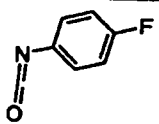
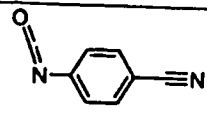
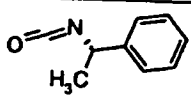
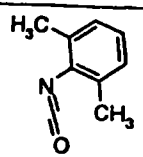
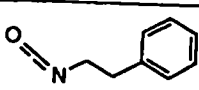
略圖4

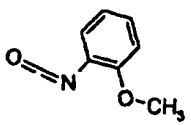
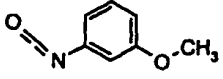
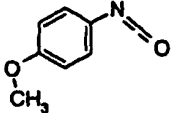
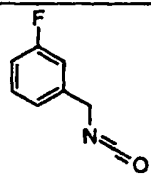
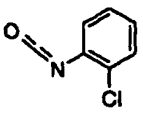
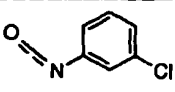
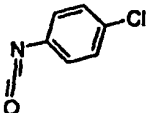
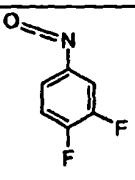
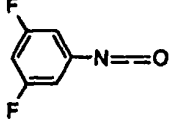


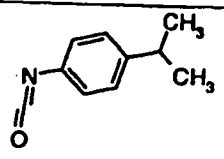
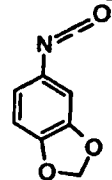
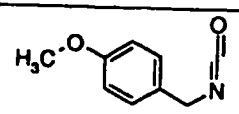
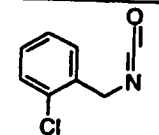
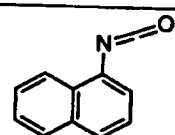
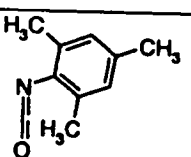
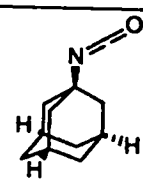
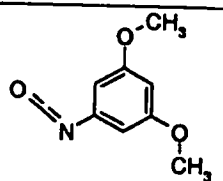
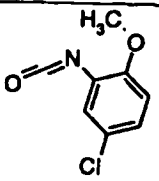
將哌啶實例 1(1 毫升，0.023 毫莫耳)之二氯甲烷：乙腈(1:1)原料溶液加入 48 井深井聚丙烯微滴定板。將各個別異氰酸酯(RNCO)(以下表 II)於二氯甲烷(0.14 毫升，0.07 毫莫耳)之 0.5 M 原料溶液加入板，然後將其密封及在 25°C 搖動 20 小時。然後將溶液經聚丙烯玻料過濾至含 PS-異氰酸酯樹脂(即，經異氰酸基官能化之聚苯乙烯樹脂，得自 Argonaut Technologies, Inc.)(0.046 克，0.07 毫莫耳)與 PS-Trisamine 樹脂(即，經參-(2-胺基乙基)胺基官能化之聚苯乙烯樹脂，得自 Argonaut Technologies, Inc.)(0.042 克，0.18 毫莫耳)之第二微滴定板中。在將頂板以 MeCN(乙腈)清洗(0.5 毫升/井)後，將板去除，將底板密封，然後在 25°C 搖動 16 小時。然後將溶液經聚丙烯玻料過濾至 96 井收集板中。將頂板之井以 MeCN 清洗(0.5 毫升/井)及將頂板去除。將收集板中之所得溶液轉移至小管中且使用 SPEEDVAC 真空去除溶劑。將所得樣品藉 LC/MS 評估及將純度 >70% 者列於以上。

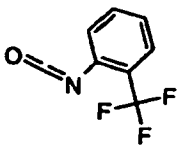
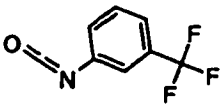
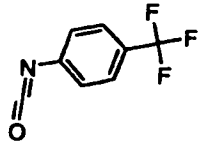
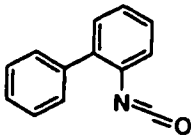
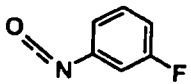
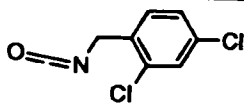
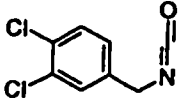
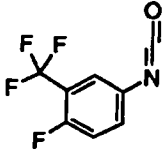
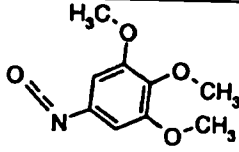
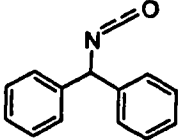
表 II：使用之異氰酸酯

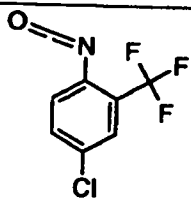
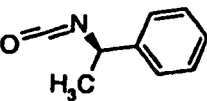
實例	異氰酸酯
111	
112	

實例	異氰酸酯
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

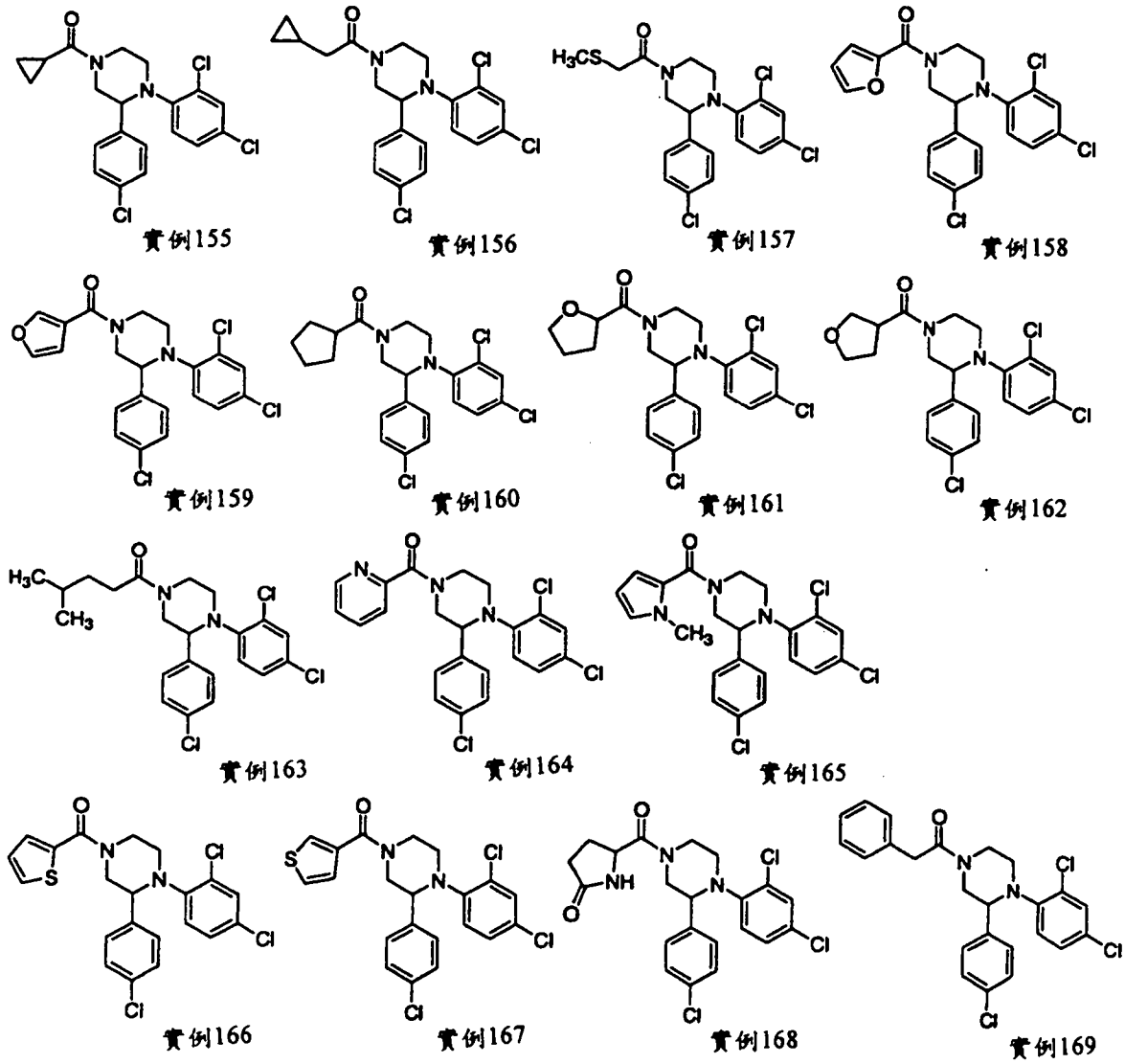
實例	異氰酸酯
125	 <chem>COc1ccccc1[N+](=O)[O-]</chem>
126	 <chem>COc1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>
127	 <chem>COc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
128	 <chem>Fc1ccccc1C=[N+]=[O-]</chem>
129	 <chem>Clc1ccccc1[N+](=O)[O-]</chem>
130	 <chem>Clc1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>
131	 <chem>Clc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>
132	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C=[N+]=[O-]</chem>
133	 <chem>Fc1cc(F)cc(C=[N+]=[O-])cc1</chem>
134	 <chem>c1ccccc1C=C[N+]=[O-]</chem>

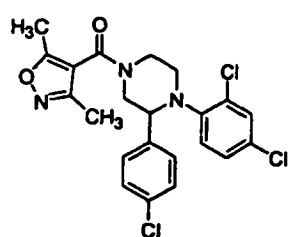
實例	異氰酸酯
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

實例	異氰酸酯
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

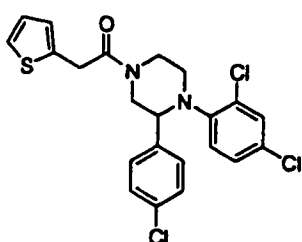
實例	異氰酸酯
154	
171	

實例 155-170 及 172-233 之製備

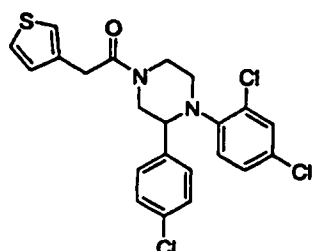




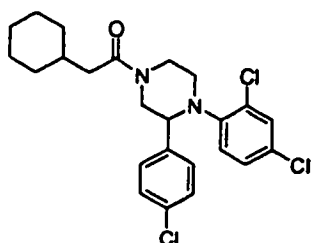
實例170



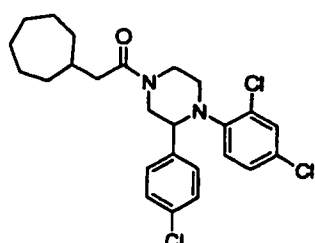
實例172



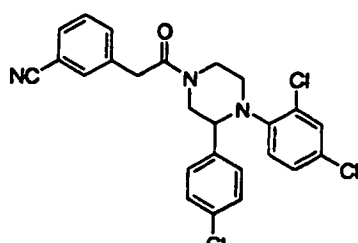
實例173



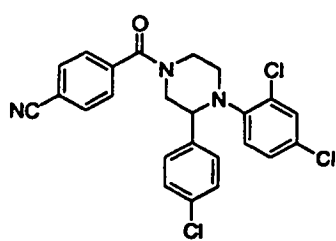
實例174



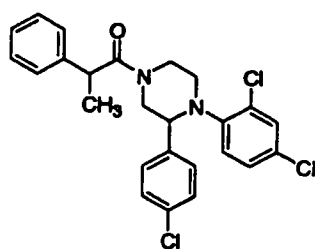
實例175



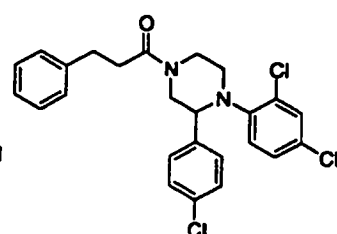
實例176



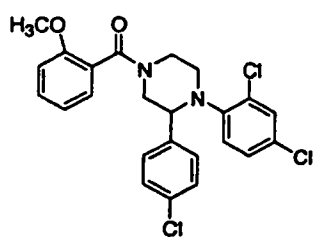
實例177



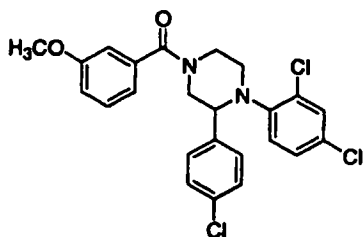
實例178



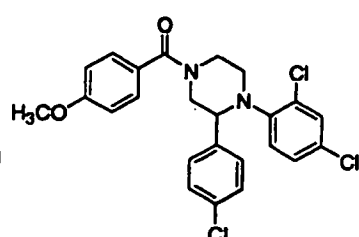
實例179



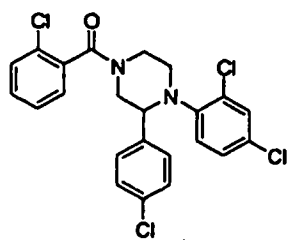
實例180



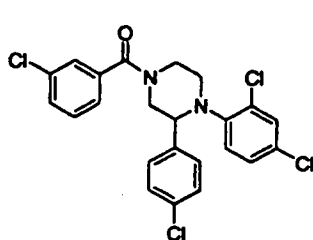
實例181



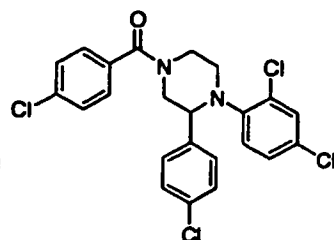
實例182



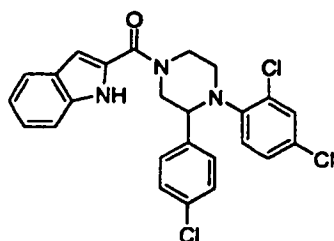
實例183



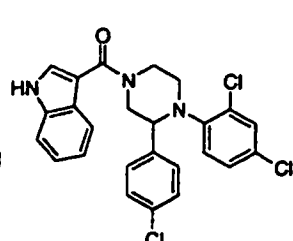
實例184



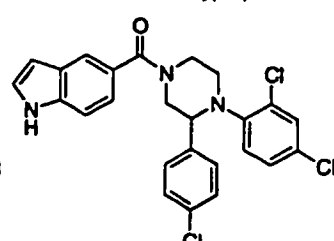
實例185



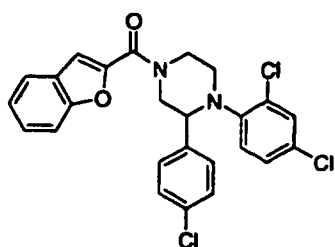
實例186



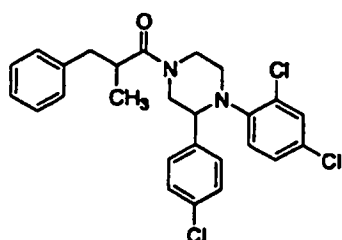
實例187



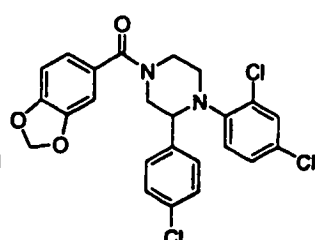
實例188



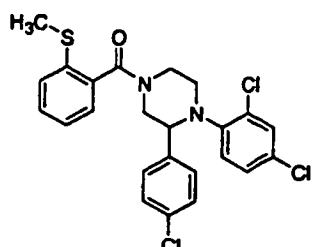
實例189



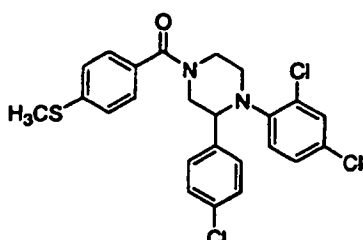
實例190



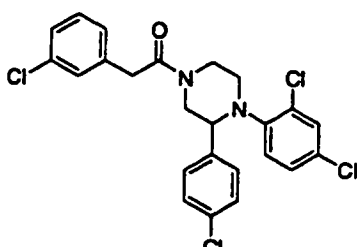
實例191



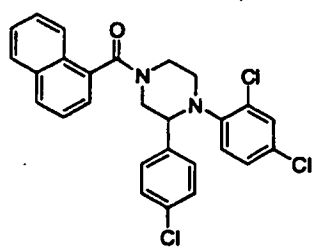
實例192



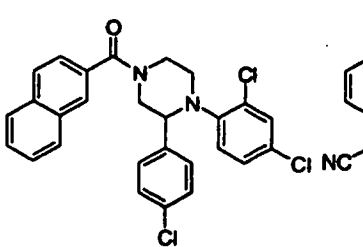
實例193



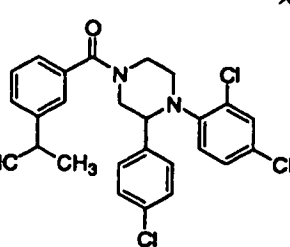
實例194



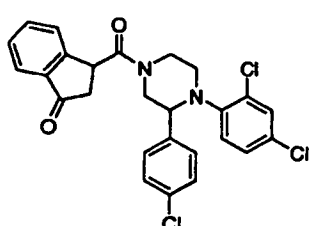
實例195



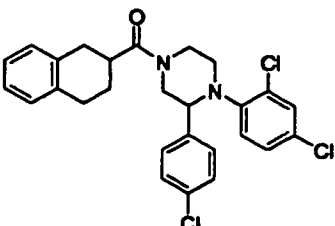
實例196



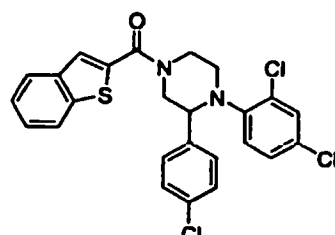
實例197



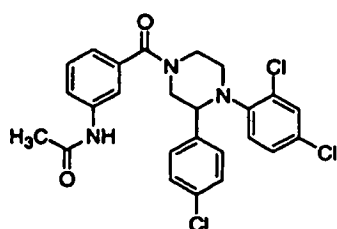
實例198



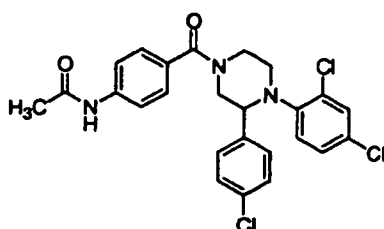
實例199



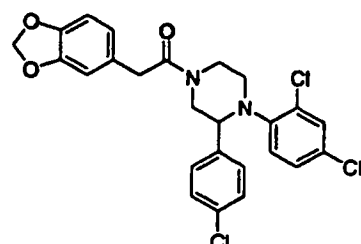
實例200



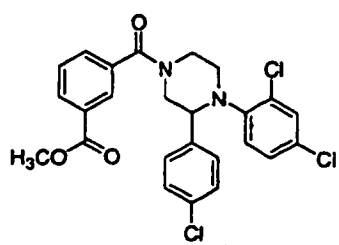
實例201



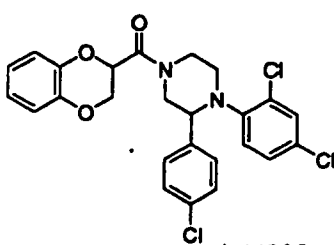
實例202



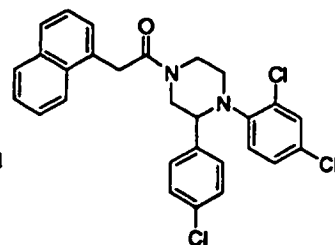
實例203



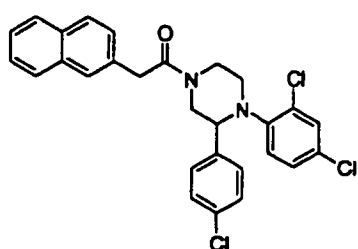
實例204



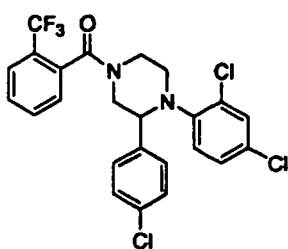
實例205



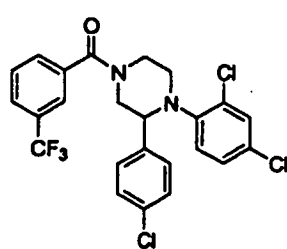
實例206



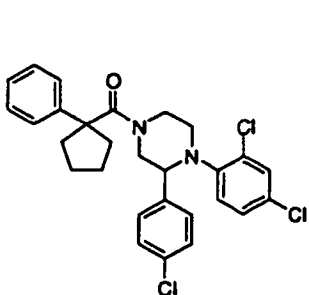
實例207



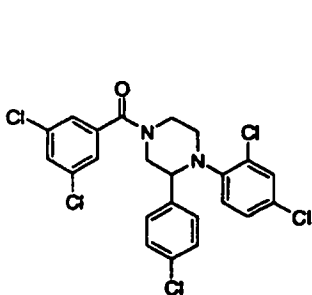
實例208



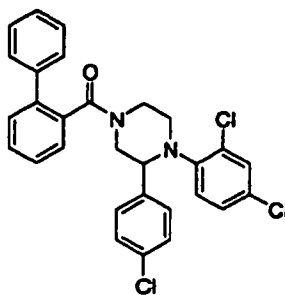
實例209



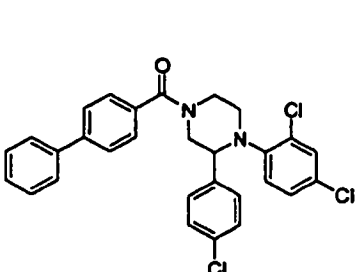
實例210



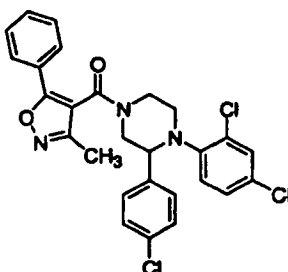
實例211



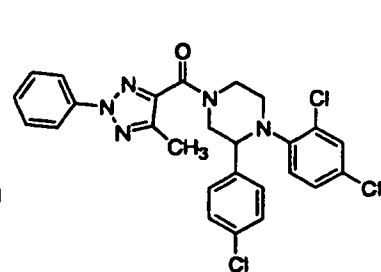
實例212



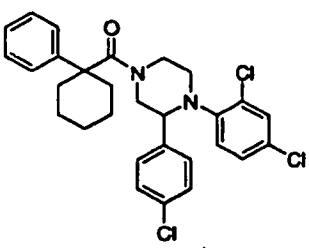
實例213



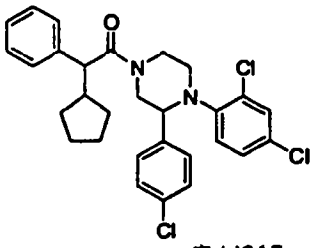
實例214



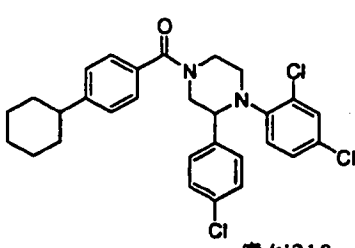
實例215



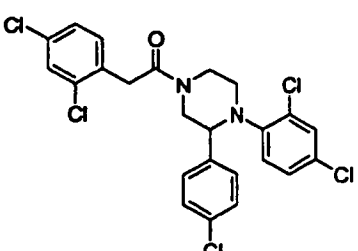
實例216



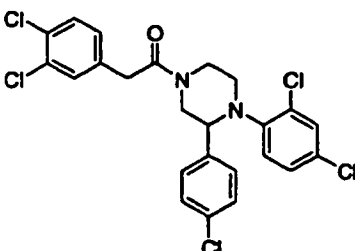
實例217



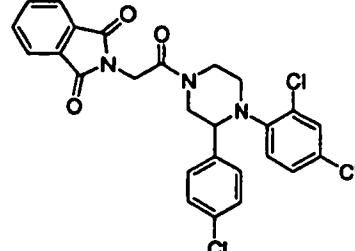
實例218



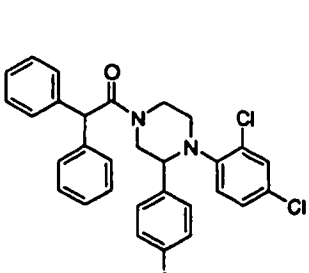
實例219



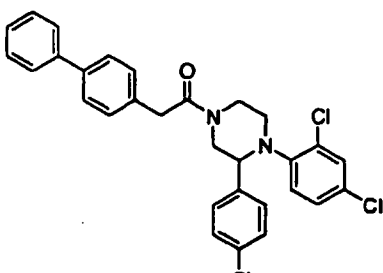
實例220



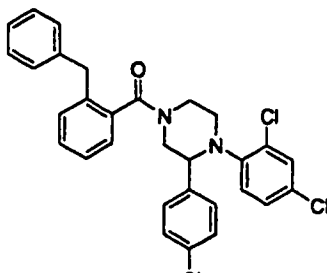
實例221



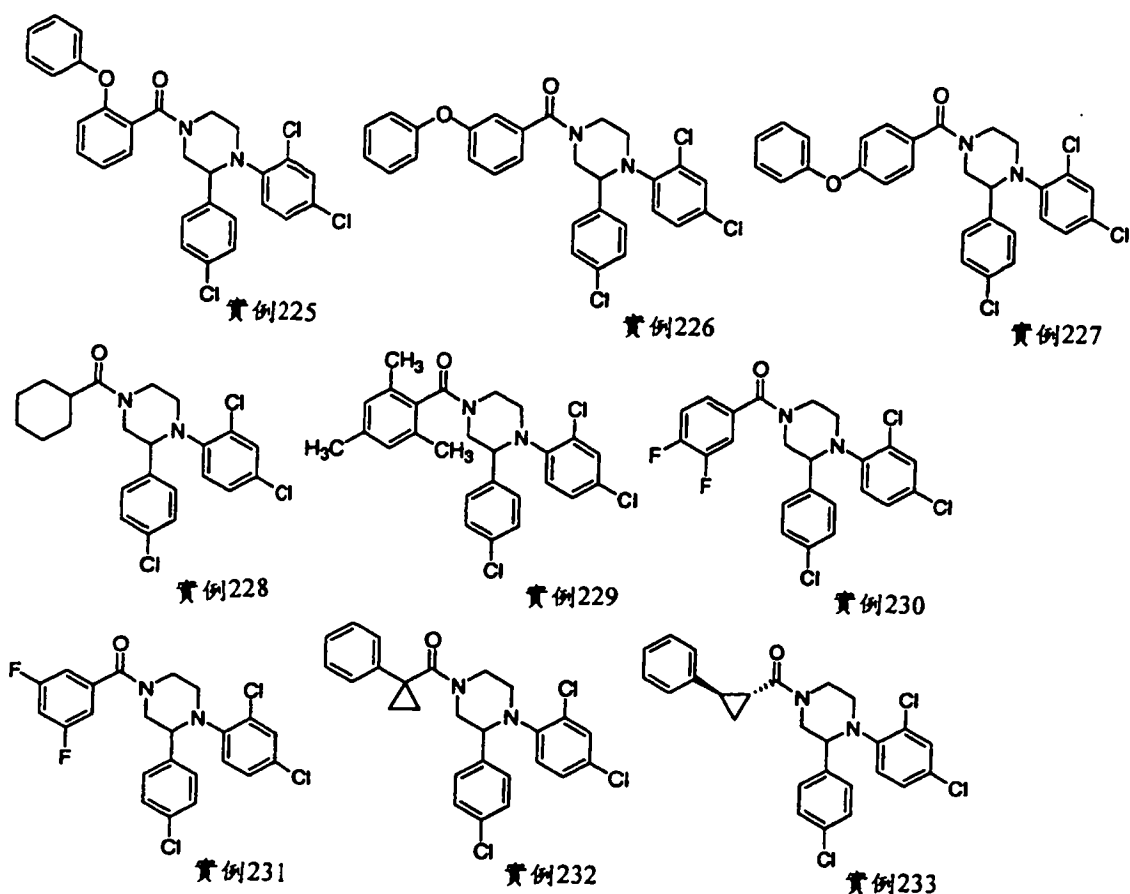
實例222



實例223

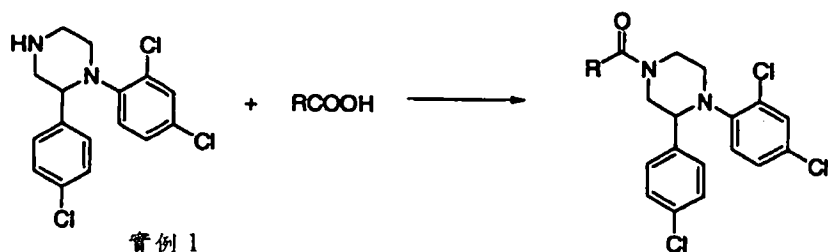


實例224



實例 155-170 及 172-233 係使用以下之平行合成法製備。

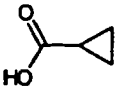
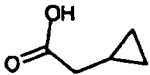
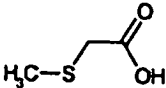
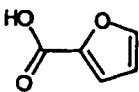
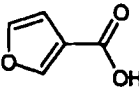
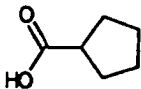
略圖 5

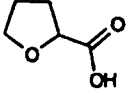
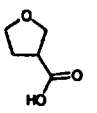
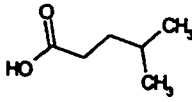
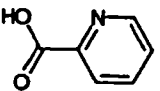
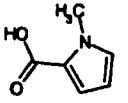
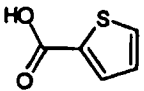
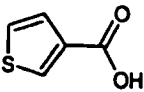
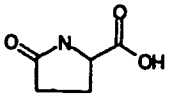


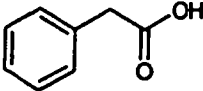
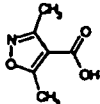
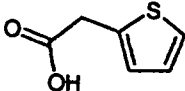
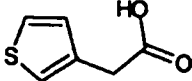
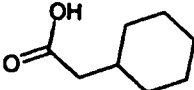
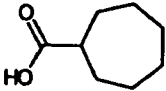
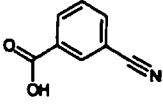
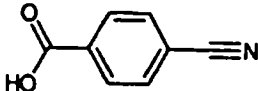
將 PS-EDC 樹脂 (即，經 EDC-1-(二甲胺基丙基)-3-乙基羰二鹽亞胺官能化之聚苯乙烯 - 得自 Polymer Laboratories)(0.082 克，1.42 毫莫耳) 加入 96 井深井聚丙烯微滴定板，繼而為哌啶實例 1 (0.021 毫莫耳) 與 HOBt (即，1-羥基苯并三唑水合物)(0.031 毫莫耳) 之 MeCN/THF (3:2) 原料溶液 (1 毫升)。將各個別酸 (RCOOH) (以下表 III) 之 1 M 原料溶液加入井，然後將其密封及在 25°C 搖動 18 小時。將溶

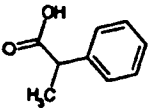
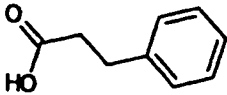
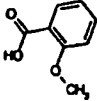
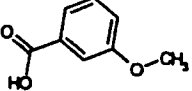
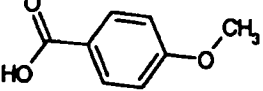
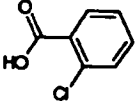
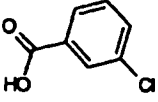
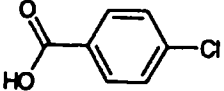
液經聚丙烯玻料過濾至含PS-異氰酸酯樹脂(3當量，0.07毫莫耳)與PS-Trisamine樹脂(8當量，0.17毫莫耳)之第二微滴定板中。在將頂板以MeCN清洗(0.5毫升/阱)後，將板去除，將底微滴定板密封，然後在25°C搖動16小時。將溶液經聚丙烯玻料過濾至96阱收集板中。然後將頂板之阱以MeCN清洗(0.5毫升/阱)及將頂板去除。將收集板中之所得溶液轉移至小管中且使用SPEEDVAC真空去除溶劑。將所得樣品藉LC/MS評估及將純度>70%者示於以上。

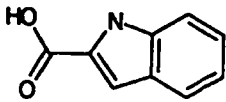
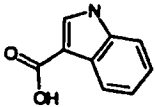
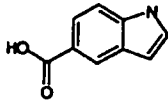
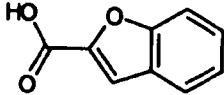
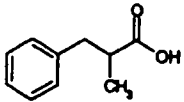
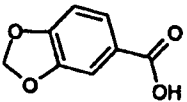
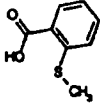
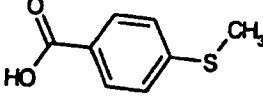
表 III：用於製備實例155-170及172-233之羧酸

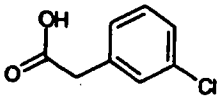
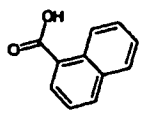
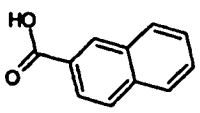
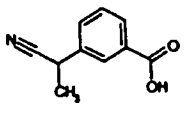
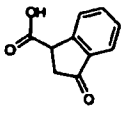
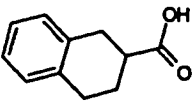
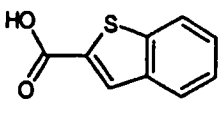
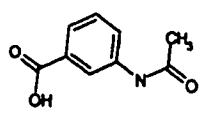
實例	羧酸結構
155	
156	
157	
158	
159	
160	

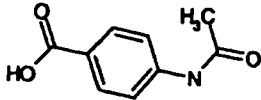
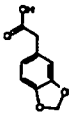
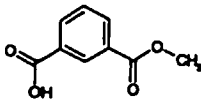
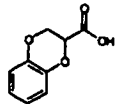
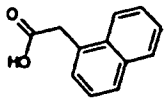
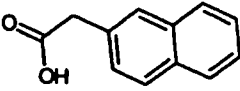
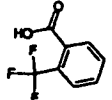
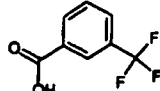
實例	羧酸結構
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

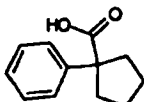
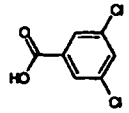
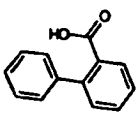
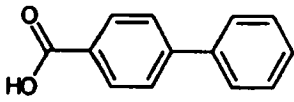
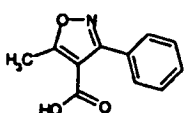
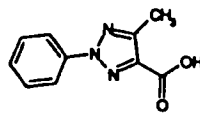
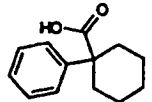
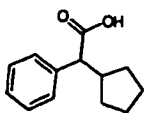
實例	羧酸結構
169	
170	
172	
173	
174	
175	
176	
177	

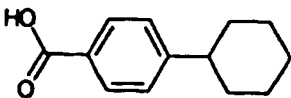
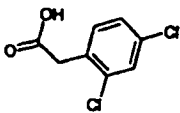
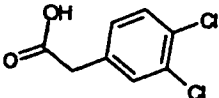
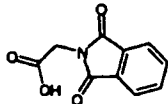
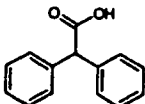
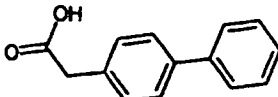
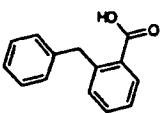
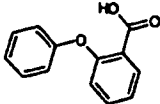
實例	羧酸結構
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

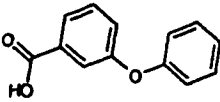
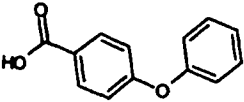
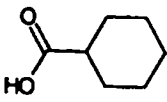
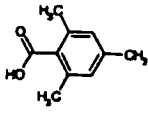
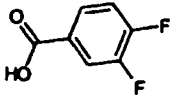
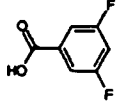
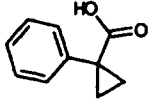
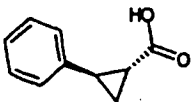
實例	羧酸結構
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

實例	羧酸結構
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

實例	羧酸結構
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

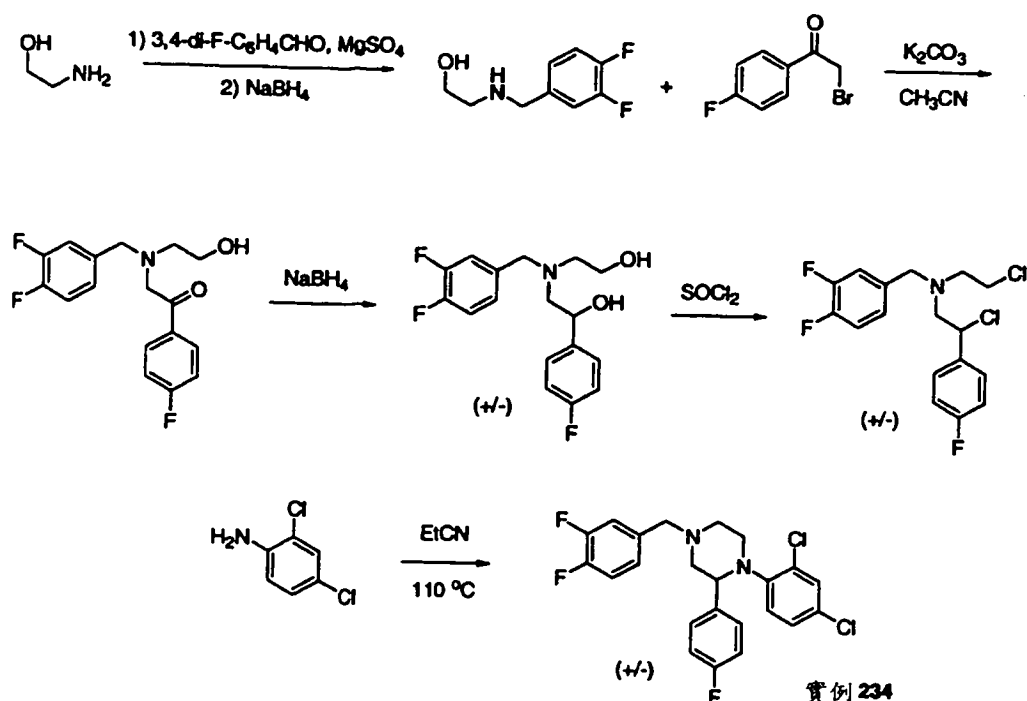
實例	羧酸結構
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

實例	羧酸結構
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	

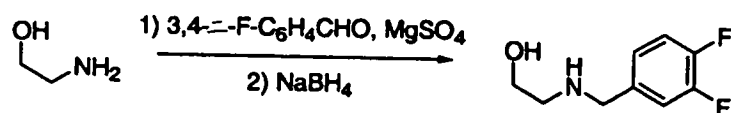
實例	羧酸結構
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	

實例 234-246 之製備

略圖 6



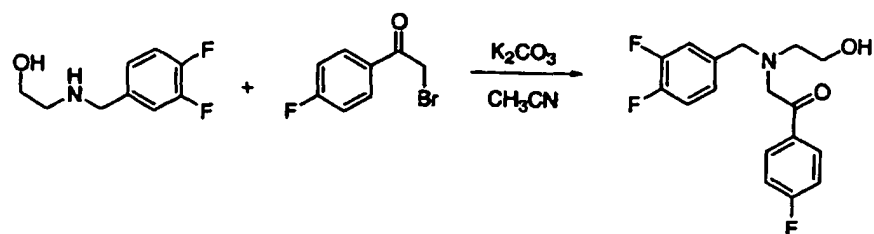
步驟 1：



將乙醇胺(3克)、3,4-二氟苯甲醛(7克)與MgSO₄(15克)溶於CH₂Cl₂中且在25℃攪拌(4小時)。將溶液過濾且濃縮因而提供亞胺如濃油。將亞胺溶於MeOH中且冷卻至0℃。在0℃將硼氫化鈉(1.9克)分批加入。在加入NaBH₄後，將反應加溫至25℃且攪拌0.5小時。將反應混合物以1 N HCl_(水溶液)驟冷。將混合物濃縮以去除MeOH。將殘渣以Et₂O萃取。將水層冷卻至0℃，及經由加入NaOH片而成為鹼性(pH=11-12)。將水層以CH₂Cl₂萃取。將組合CH₂Cl₂層乾燥

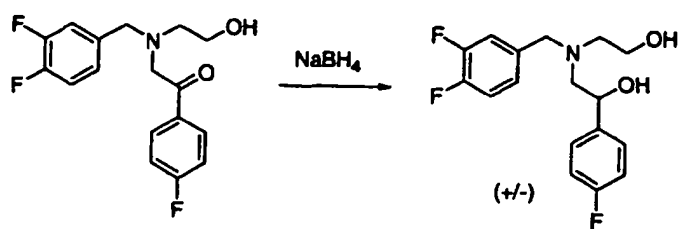
(MgSO₄)，過濾，及濃縮而供給胺基醇(6.5克，70%)如濃油。

步驟2：



將胺基醇(390毫克)、溴酮(500毫克)與K₂CO₃(380毫克)溶於CH₃CN中且在25℃攪拌(19小時)。將溶液濃縮。使殘渣在EtOAc與水之間分配。將水層以EtOAc萃取。將組合EtOAc層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，及過濾。濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(10% EtOAc於CH₂Cl₂中，SiO₂)純化產生610毫克(90%)之酮醇如油。

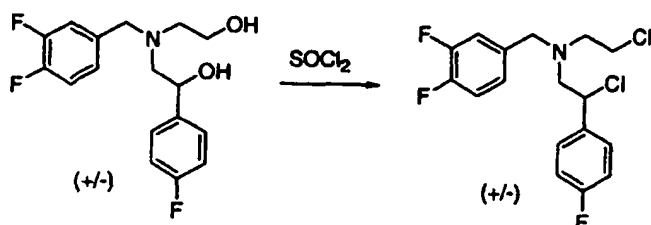
步驟3：



將酮醇(610毫克)溶於MeOH中。加入硼氫化鈉(90毫克)，及將溶液在25℃攪拌(20小時)。將溶液以NaHCO₃(水溶液)驟冷且濃縮以去除MeOH。使混合物在EtOAc與水之間分配。將水層以EtOAc萃取。將組合有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮而提供540毫克(88%)之二醇如

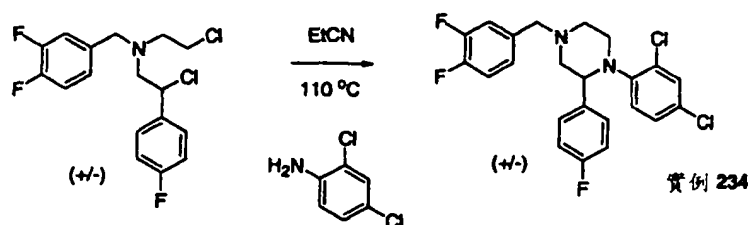
無色油。

步驟4：



將二醇(540毫克)與 SOCl_2 (493毫克)溶於DCE中且回流4小時(85°C)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋且以飽和 NaHCO_3 (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮而得二氯胺如黃色油。無任何進一步純化而使用此材料。

步驟5：

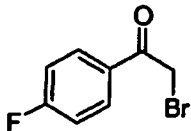
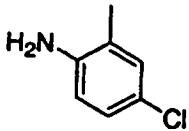
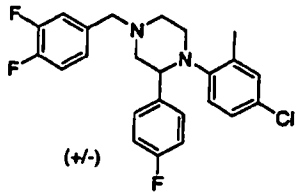
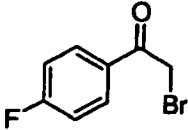
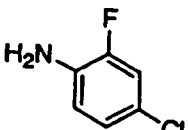
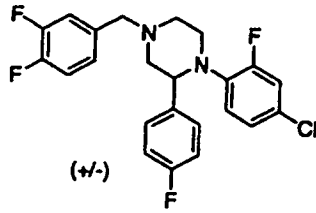


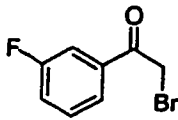
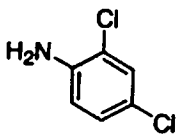
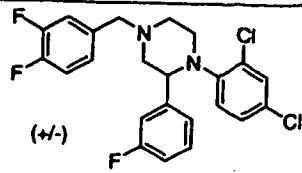
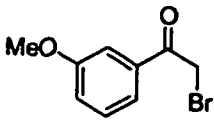
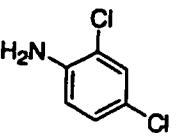
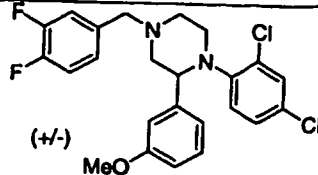
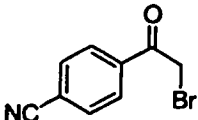
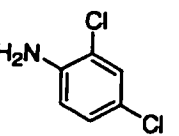
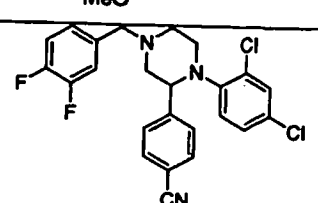
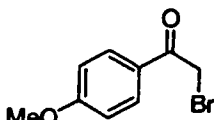
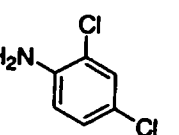
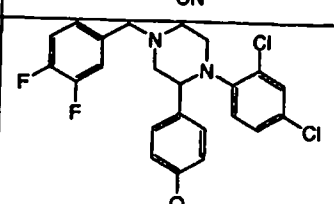
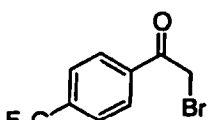
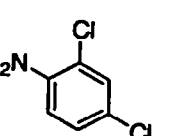
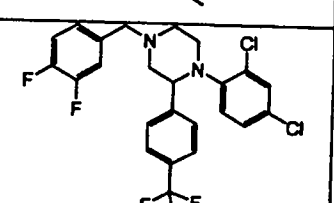
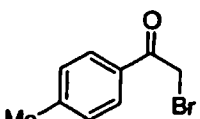
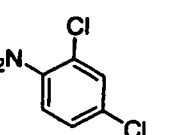
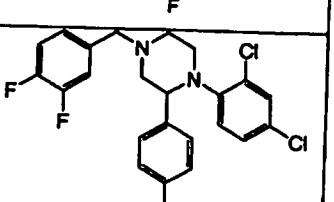
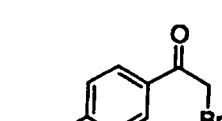
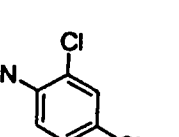
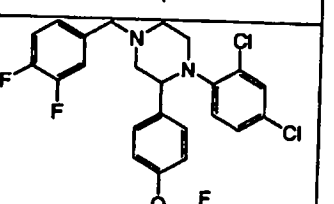
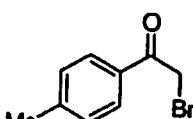
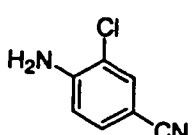
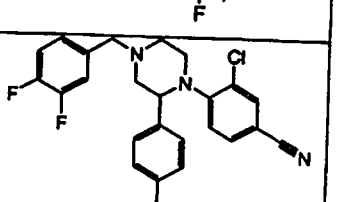
將二氯胺(200毫克)與2,4-二氯苯胺(269毫克)溶於EtCN(即，丙腈)且在 110°C 加熱(18小時)。將溶液濃縮。使殘渣在EtOAc與飽和 NaHCO_3 (水溶液)之間分配。將水層以EtOAc萃取。將組合有機層以鹽水清洗及燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(10% EtOAc於

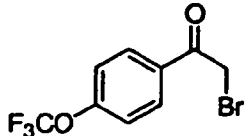
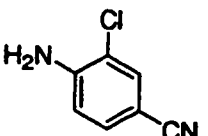
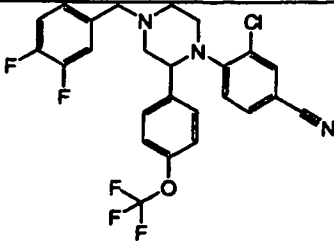
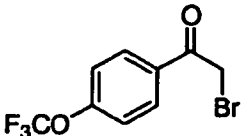
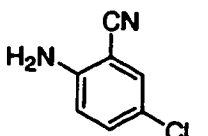
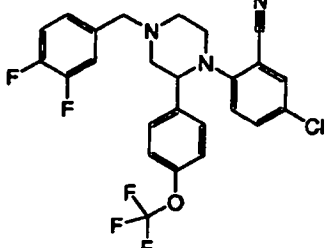
己烷中，SiO₂)純化產生24毫克(10%)之實例234如無色油。

以下之實例係依照略圖6所述之相同步驟，使用陳述於表IV之適當試劑製備。表IV之溴酮為市售，例如，得自Aldrich或Acros。

表 IV

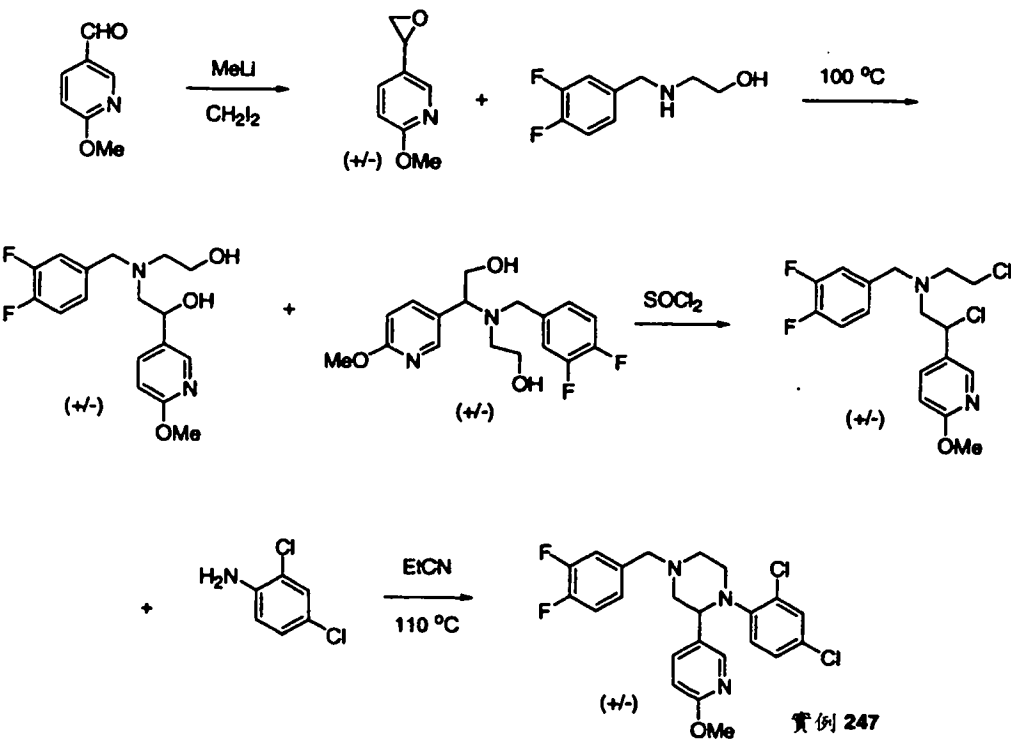
實例	溴酮 步驟 2	苯胺 步驟 5	結構
235			
236			

237			
238			
239			
240			
241			
242			
243			
244			

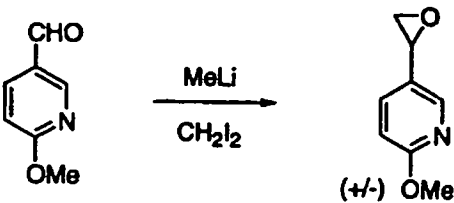
245			
246			

實例 247 之製備

略圖 7

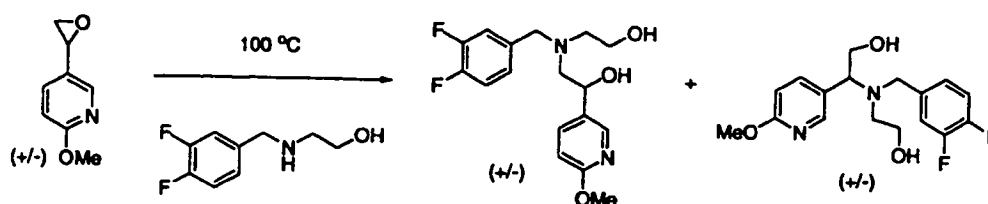


步驟 1 :



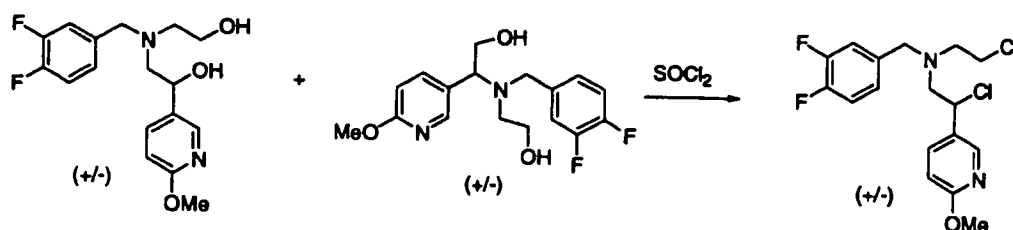
將醛(2克)與 CH_2Cl_2 (1.8毫升)溶於 THF(40毫升)中且冷卻至 0°C 。將甲基鋰-LiBr錯合物(20毫升之於 Et_2O 中之 1.5 M 溶液)逐滴加入反應。將混合物在 0°C 攪拌1小時然後在 25°C 攪拌1小時。將混合物倒入冰中。將混合物以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生環氧化物(2.2克, 100%)如黃色油。

步驟2：



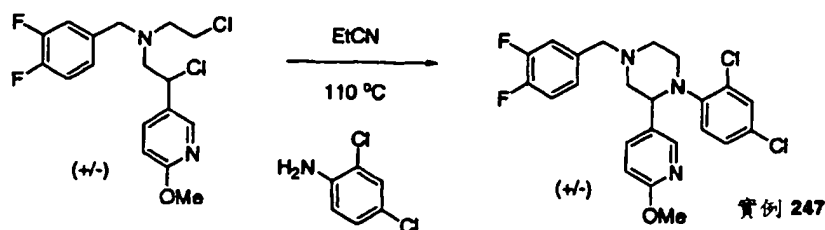
將純的環氧化物(2.4克)與胺基醇(2.79克)在 100°C 加熱(18小時)。將殘渣經急驟層析術(3/1 CH_2Cl_2 /丙酮, SiO_2)純化而得3克(58%)之二醇如異構物之混合物。

步驟3：



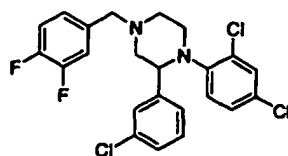
將二醇(250毫克)與 SOCl_2 (0.2毫升)之混合物溶於 DCE 中且在 70°C 加熱(45分鐘)。將溶液冷卻及在 CH_2Cl_2 與 1 N NaOH (水溶液)之間分配。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮而得187毫克(67%)之二氯胺如黃色油。無任何進一步純化而使用此材料。

步驟 4：



將二氯胺(187毫克)、2,4-二氯苯胺(242毫克)與NaI(50毫克)溶於EtCN中且在100℃加熱(19小時)。將溶液濃縮。使殘渣在CH₂Cl₂與1 N NaOH(水溶液)之間分配。將水層以CH₂Cl₂萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。此材料含所需產物及未環化中間物。將殘渣溶於EtCN中且加入NaI(50毫克)。將溶液在100℃加熱(18小時)。將溶液如前加工。經薄層製備性層析術(9/1 己烷/丙酮，SiO₂)純化產生47毫克(20%)之實例247如黃色油。

實例248之製備

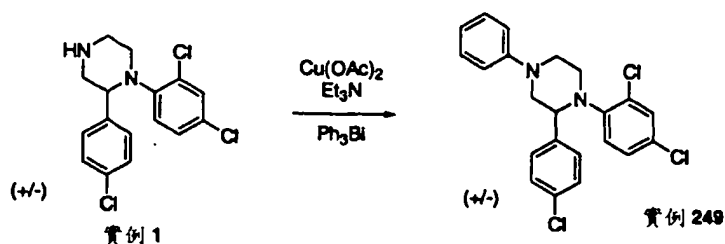


實例 248

哌啶實例248係以類似用於製備實例247之方法製備，除了在在以上略圖7之步驟2中使用氧化3-氯苯乙烯(如略圖7，步驟1而製備)代替環氧化吡啶基。

實例249之製備

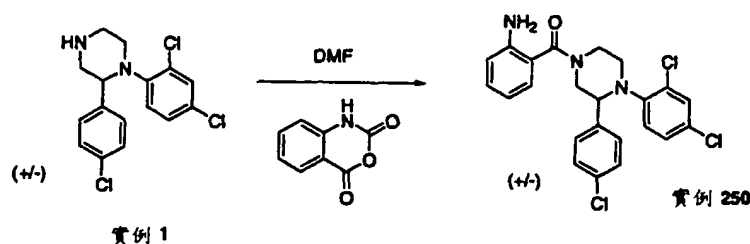
略圖 8



將 NH 哌 咭 實 例 1(100 毫 克)、 Ph_3Bi (385 毫 克)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (106 毫 克)、與 Et_3N (0.12 毫 升)溶 於 甲 苯 中 且 在 115°C 加 熱 (18 小 時)。將 溶 液 過 濾 及 濃 縮 。經 薄 層 製 備 性 層 析 術 (10/1 己 烷 / Et_2O , SiO_2)純 化 產 生 78 毫 克 (64%)之 實 例 249 如 白 色 固 體 。

實 例 250 之 製 備

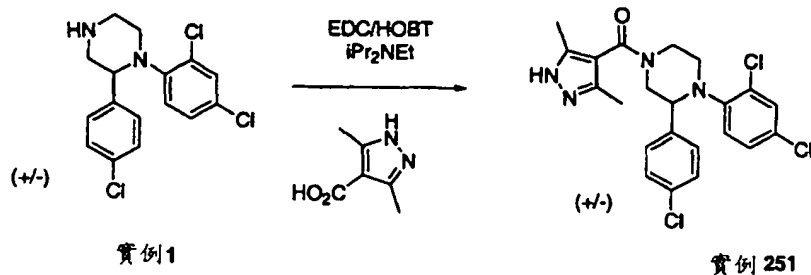
略 圖 9



將 NH 哌 咭 實 例 1(540 毫 克)與 靛 紅 衍 酐 (410 毫 克)在 25°C 攪 拌 (18 小 時)。加 入 更 多 靛 紅 衍 酐 (400 毫 克)，及 將 混 合 物 在 60°C 攪 拌 (18 小 時)。使 溶 液 在 EtOAc 與 水 之 間 分 配 。將 水 層 以 EtOAc 萃 取 。將 組 合 有 機 層 以 鹽 水 清 洗 及 乾 燥 (MgSO_4)。過 濾 及 濃 縮 產 生 黃 色 油 。經 急 驟 層 析 術 (1/1 EtOAc / 己 烷 , SiO_2)純 化 產 生 268 毫 克 (37%)之 實 例 250 如 白 色 固 體 。

實 例 251-253 之 製 備

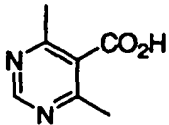
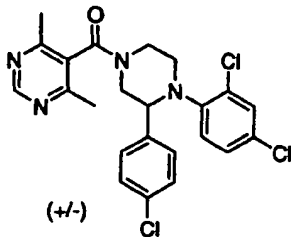
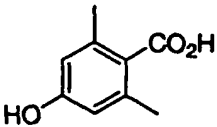
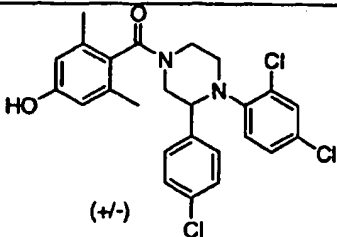
略 圖 10



將NH哌啶實例1(220毫克)、EDC(即, 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基羧二鹽亞胺)(245毫克)、HOBT(即, 1-羥基苯并三唑水合物)(172毫克)、酸(108毫克)、與 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (206毫克)溶於 CH_3CN 中且在 25°C 攪拌(18小時)。使溶液在 EtOAc 與1 N NaOH (水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生固體。將固體以 Et_2O 粉碎。收集白色固體且乾燥而得125毫克(42%)之實例251。

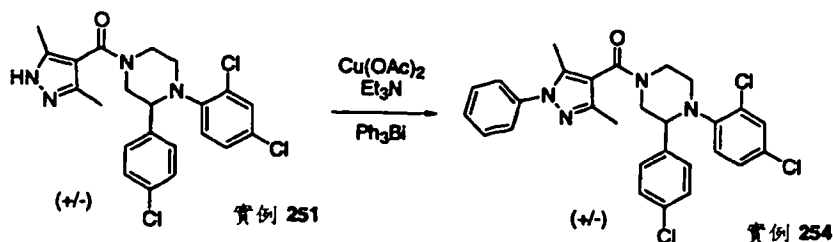
以下之實例係依照略圖10所述之步驟, 使用適當之試劑製備。表V中之羧酸係藉WO 00/66558號專利或美國專利第6,391,865號所述之方法製備, 其均全部在此併入作為參考。

表 V

實例	羧酸	結構
252		
253		

實例 254 之製備

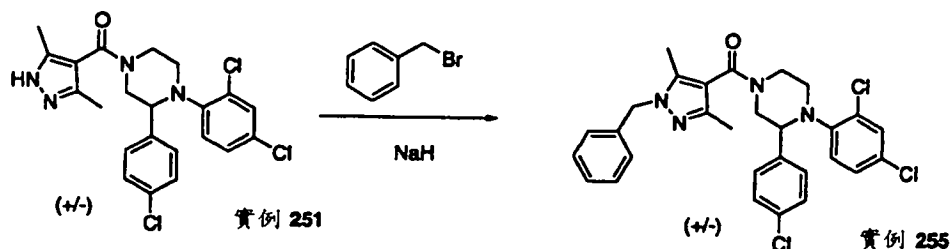
略圖 11



實例 254 係由實例 251 使用上述略圖 8 之步驟製備。

實例 255 之製備

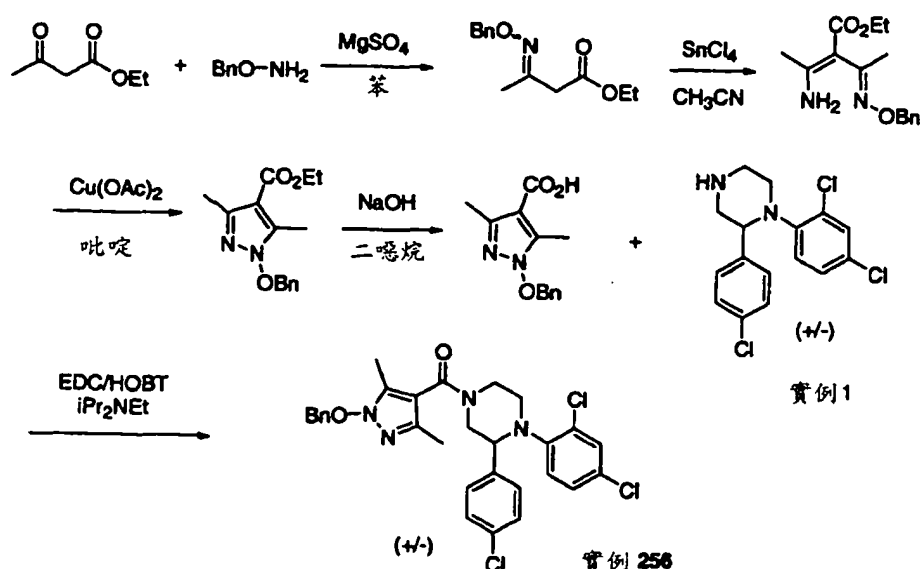
略圖 12



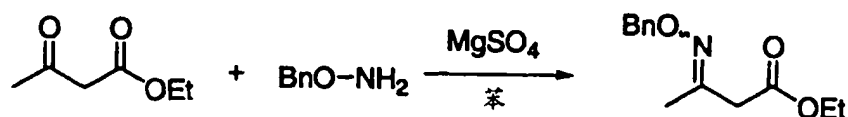
在 25°C 將實例 251 (40 毫克) 溶於 THF 中。加入 NaH (15 毫克之於油中之 60 重量 % 分散液)。在 10-15 分鐘後，加入苄基溴 (30 毫克)，及將溶液在 25°C 攪拌 (18 小時)。將溶液濃縮，及使殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術 (5% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中，SiO₂) 純化產生 14 毫克 (29%) 之 N-苄基同系實例 255 如油。

實例 256 之製備

略圖 13

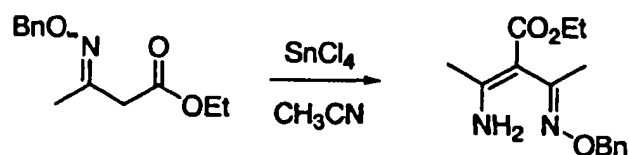


步驟 1：



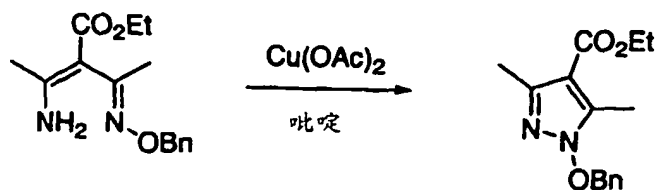
將乙醯乙酸乙酯 (7.5 克，58 毫莫耳)、O-苄基羥基胺 (7.1 克，58 毫莫耳)、與 MgSO_4 (5 克) 溶於苯中及在 25°C 攪拌 24 小時。過濾及濃縮產生肟。

步驟 2：



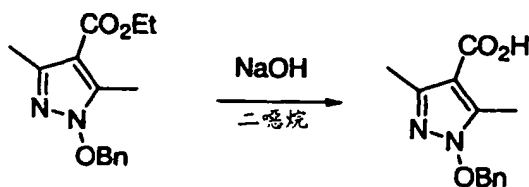
將肟 (1.0 克，4.25 毫莫耳) 溶於 CH_3CN (8 毫升) 中且冷卻至 0°C 。在 0°C 將 SnCl_4 (4.3 毫升，於 CH_2Cl_2 中 1.0 M) 逐滴加入溶液。將溶液在 0°C 攪拌 1 小時。將溶液以飽和 Na_2CO_3 (水溶液) 驟冷。將混合物以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO_4)。過濾及濃縮產生無色油。經急驟層析術 (3/1 己烷/ EtOAc ， SiO_2) 純化產生 415 毫克 (35%) 之烯醯胺如無色油。

步驟 3：



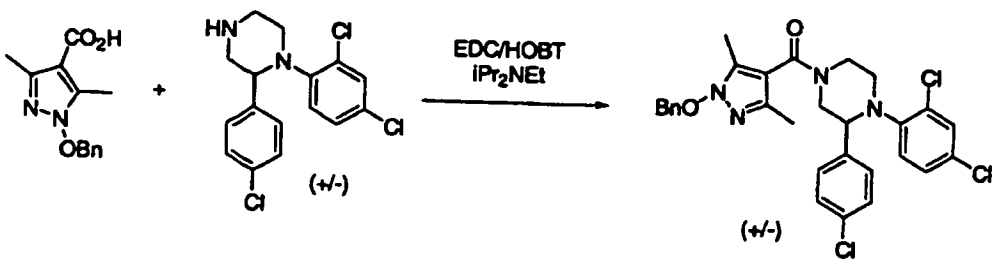
將烯醯胺與 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (400 毫克) 溶於吡啶中。將混合物在 100°C 加熱 4 小時。將溶液冷卻及濃縮。使殘渣在 EtOAc 與 10% NH_4OH (水溶液) 之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO_4)。過濾及濃縮產生棕色油。經急驟層析術 (9/1 己烷/EtOAc, SiO_2) 純化產生 330 毫克 (80%) 之吡唑如無色油。

步驟 4：



將酯 (545 毫克, 1.99 毫莫耳) 與 1 N NaOH (水溶液) 溶於二噁烷/EtOH 中。將溶液在 75°C 加熱 24 小時。將溶液濃縮。將溶液以 1 M HCl (水溶液) 酸化 ($\text{pH}=2-3$)。收集所得白色沉澱且在高真空下乾燥。得到酸如白色粉末 (314 毫克, 64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.07 (s, 3H), 2.46 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 5 H)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (MH^+) 之 HRMS 計算值：247.1083；實測：247.1089。

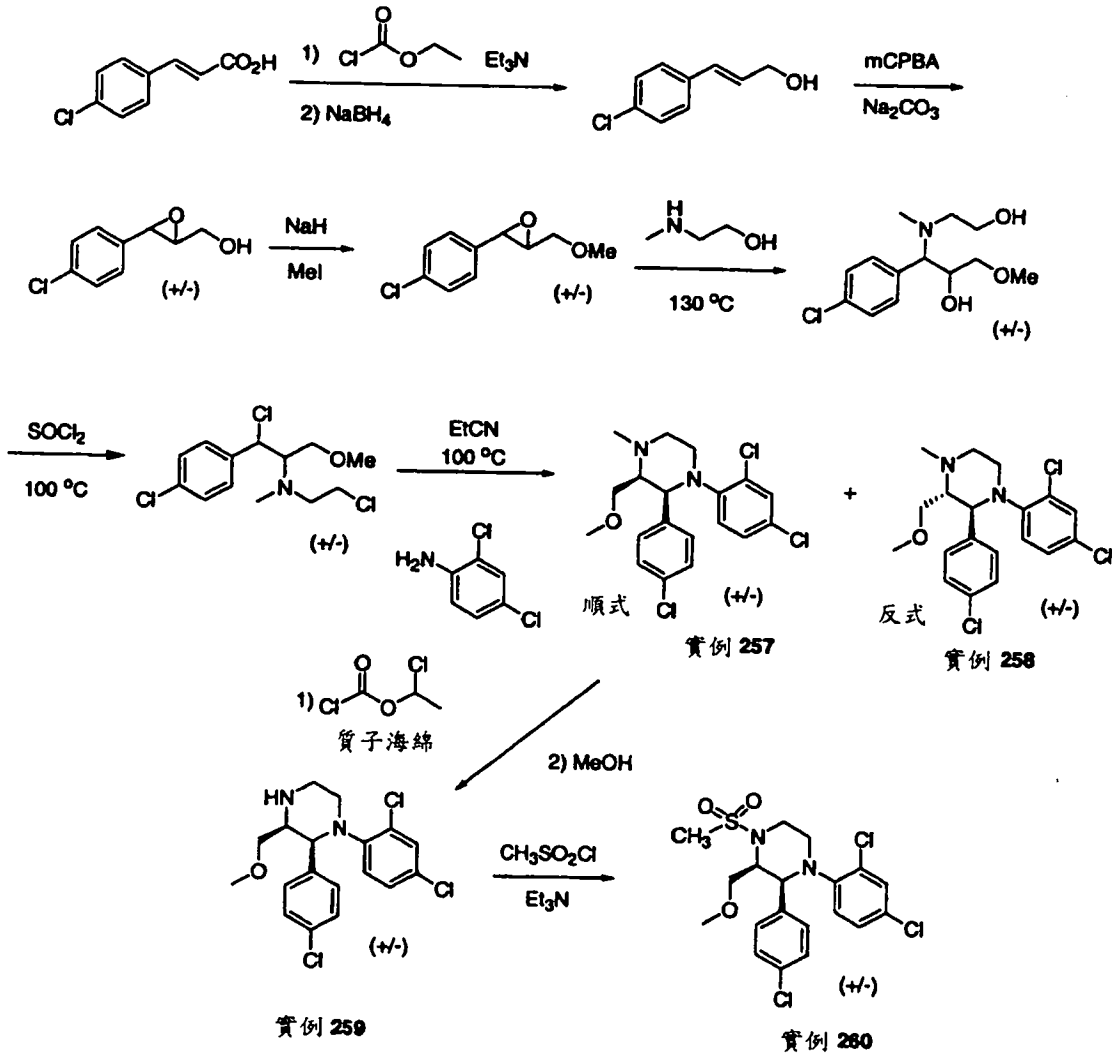
步驟 5 :



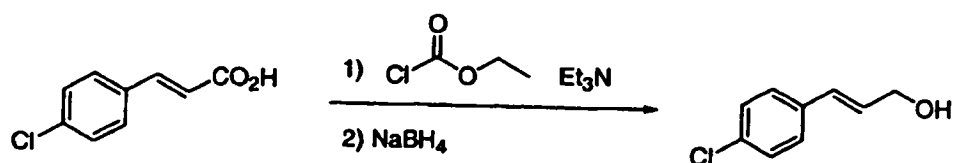
實例 256

實例 257-262之製備

略圖 14

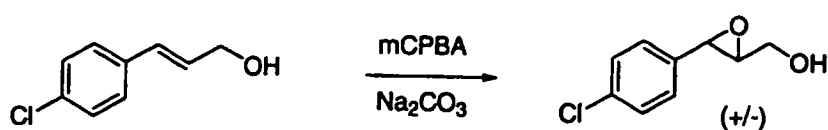


步驟 1：



在 0°C 將 4-氯-桂皮酸 (30 克) 與 Et₃N (18.3 克) 溶於 THF (300 毫升) 中。在 0°C 逐滴加入氯甲酸乙酯 (17.3 毫升)。將漿液在 0°C 攪拌 1 小時。將 Et₃NHCl 藉過濾去除，及將濾液直接過濾至冷水中。將濾液冷 THF 以清洗。將溶液置入冰浴中，及將 NaBH₄ (13.2 克) 分批加入 (排出氣體)。將冰浴去除，及將所得溶液在 25°C 攪拌 (16 小時)。將反應以 2 M HCl_(水溶液) 驟冷。加入二乙醚，及將混合物在 25 攪拌 3 小時。將水層以 Et₂O 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經急驟層析術 (15% EtOAc 於 CH₂Cl₂ 中，SiO₂) 純化產生 23.5 克 (產率 85%) 之醇如油，其緩慢地固化。

步驟 2：



在醇 (23.5 克) 與 Na₂CO₃ (17.8 克) 溶於 CH₂Cl₂ (300 毫升) 中及冷卻至 0°C (機械攪拌)。在 0°C 將 m-CPBA (即，間氯過氧基苯甲酸) (38 毫克) 分批加入。將混合物加溫至 25°C 且在此溫度攪拌 16 小時。將溶液以 10% Na₂S₂O₃_(水溶液) 與飽和 NaHCO₃_(水溶液) 清洗。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾及濃

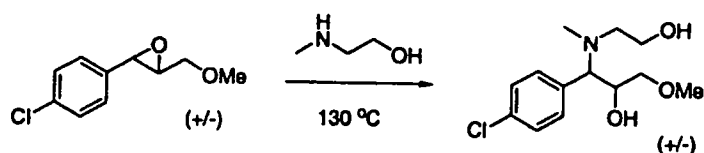
縮。經急驟層析術(15% EtOAc於CH₂Cl₂中，SiO₂)純化產生16.5克(64%)之消旋混化物醇如油。

步驟3：



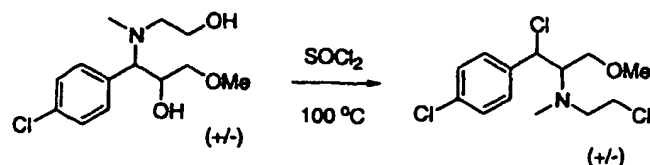
在-20℃將氫化鈉(4.3克)懸浮於DMF(100毫升)。加入環氧基醇(16.5克)，及將反應混合物在-20℃攪拌0.5小時。在-20℃加入碘甲烷(19克)，及將所得混合物在此溫度攪拌40分鐘。將反應混合物加溫至25℃且在此溫度攪拌3小時。將反應混合物倒入EtOAc與水之混合物中。將水層以EtOAc萃取。將組合有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，及過濾，其供給甲醚(14.6克，82%)。無任何進一步純化而使用此材料。

步驟4：



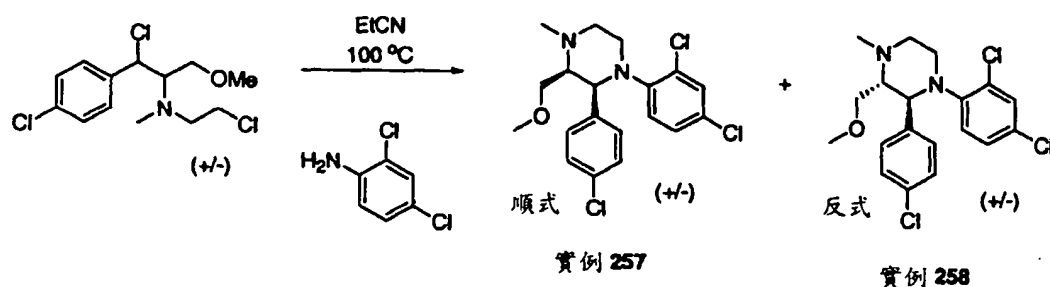
將純的甲醚(14.6克)與N-甲基乙醇胺(5.5克)加熱(130℃，24小時)。經急驟層析術(CH₂Cl₂，EtOAc，然後為20% MeOH於EtOAc中，SiO₂)純化供給二醇(15克，75%)如黏油。

步驟 5：



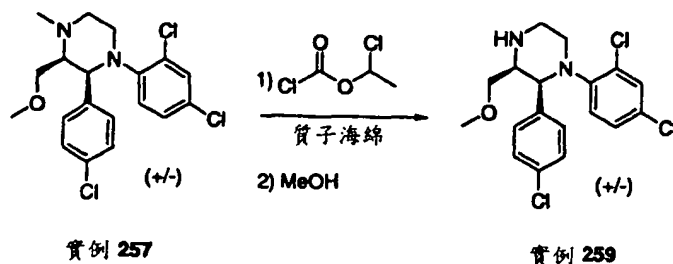
將二醇(7克)與 SOCl_2 (4.7毫升)溶於 DCE(50毫升)中，及將溶液加熱至 100°C (3小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以 NaHCO_3 (水溶液)緩慢地驟冷。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮而供給二氯胺(7.2克，91%)。無任何進一步純化而使用此材料。

步驟 6：



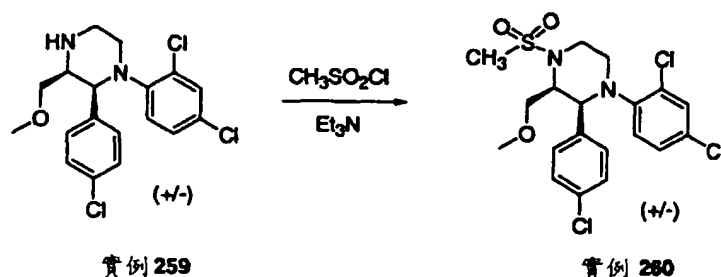
將二氯胺(7.2克)與 2,4-二氯苯胺(11.5克)在丙腈中加熱(100°C ，24小時)。將溶液蒸發。使殘渣在 EtOAc 與 2 N NaOH (水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，及過濾。經急驟層析術(2% MeOH 於 CH_2Cl_2 中，然後為 10% 丙酮於 CH_2Cl_2 中， SiO_2)純化供給順式及反式哌啶實例 257 與 258(8.05克，85% 10/1 順式/反式比例)如濃油，其在靜置時固化。

步驟 7：



將順-N-甲基哌啶實例 257(2 克)、質子海綿(即，N,N,N',N'-四甲基苯-1,8-二胺)(0.32 克)、與氯甲酸 1-氯乙酯(1.4 克)在 DCE 中加熱(90℃，20 小時)。將溶液濃縮。將殘渣溶於 MeOH 中且在回流加熱 7 小時。將溶液蒸發。使殘渣在 EtOAc 與 NaHCO₃(水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經急驟層析術(5% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中，SiO₂)純化產生 NH 哌啶實例 259(1.3 克，67%)如黃色油。

步驟 8：

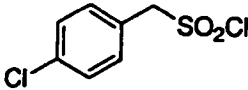
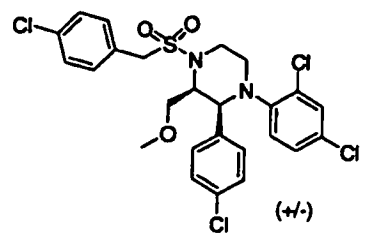
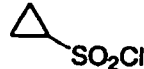
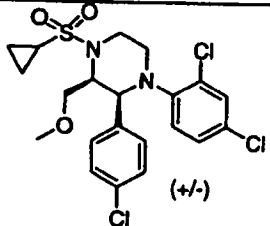


將 NH-哌啶實例 259(100 毫克)與 Et₃N(34 毫克)溶於 CH₂Cl₂ 中。加入 MeSO₂Cl(35 毫克)，及將溶液在 25℃ 攪拌(16 小時)。將溶液以 CH₂Cl₂ 稀釋且以 1 N NaOH(水溶液)清洗，將水層以 CH₂Cl₂ 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(2% EtOAc 於 CH₂Cl₂ 中，SiO₂)

純化供給磺醯胺實例260(77毫克，64%)如黃色油。

以下之實例係依照略圖14之步驟8，使用適當之試劑(表VI)製備。

表 VI

實例	磺醯氯	結構
261		
262		

實例263-266之製備

實例263-266係使用類似略圖14所述之步驟製備，如略圖15所示。

略圖15

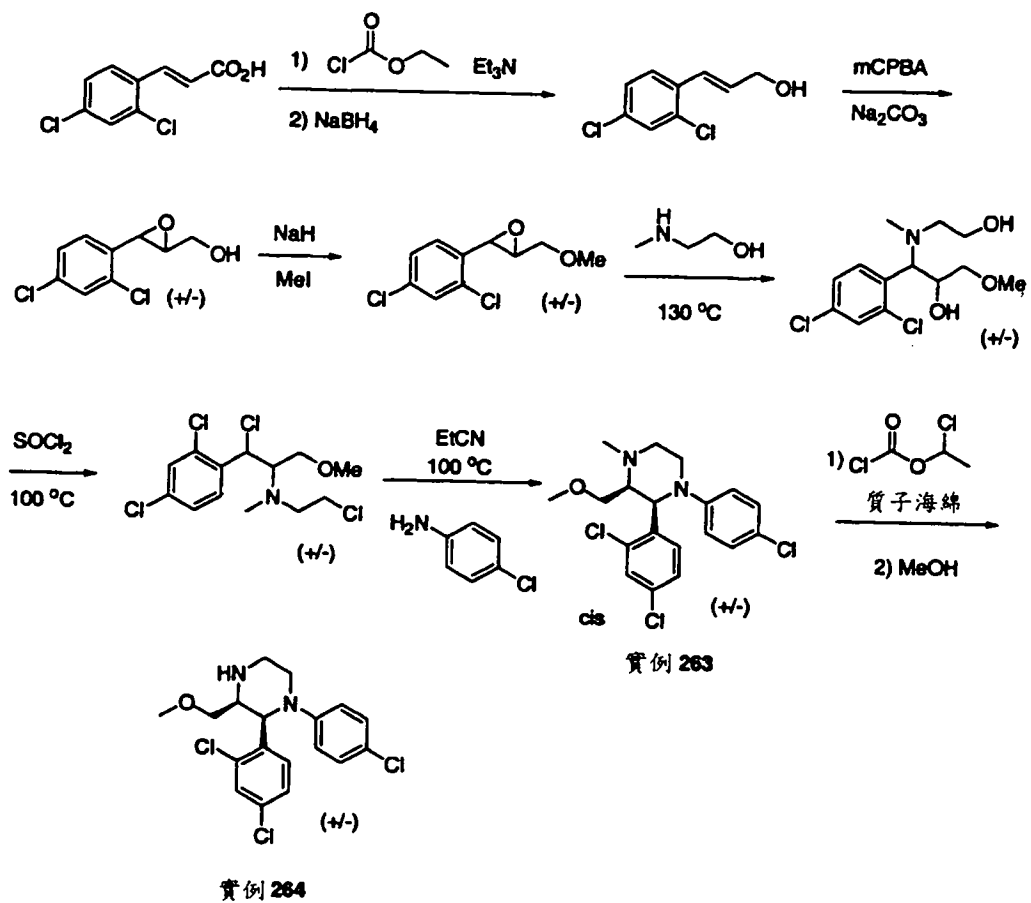
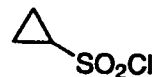
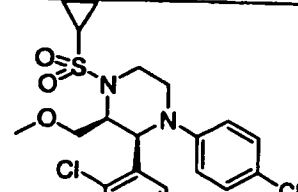
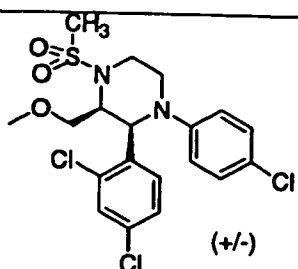


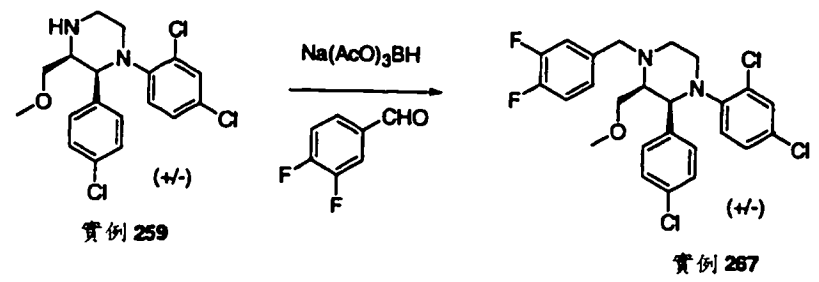
表 VII 所示之實例係由適當之磺醯氯及圖 15 所示之哌啶實例 264，依照略圖 14 之步驟 8 陳述之步驟製備。

表 VII

實例	磺醯氯 步驟7	結構
265		
266	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	

實例 267-270 之製備

略圖 16



將 NH-哌啶實例 259(100 毫克)、3,4-二氟苯甲醛(40 毫克)與 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (110 毫克)在 CH_2Cl_2 中及在 25°C 攪拌(16 小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以 1 N NaOH (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經製備性薄層層析術(2% EtOAc 於 CH_2Cl_2 中, SiO_2)純化供給 44 毫克之實例 267(33%)如無色油。

以下之實例係由適當之醛依照如略圖 16 所述之相同步驟製備。

表 VIII

實例	醛	結構
268		

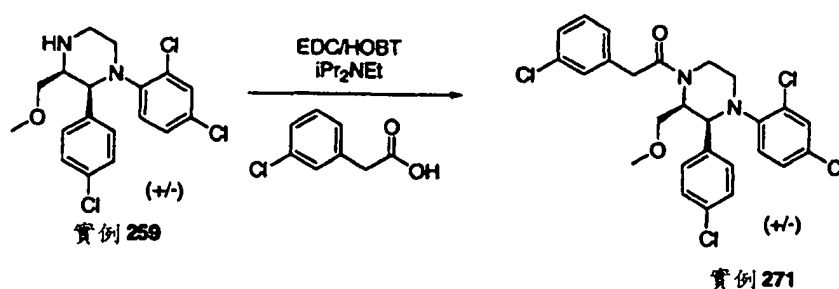
以下之實例係使用略圖 15 之哌啶實例 264 及略圖 16 之步驟製備。適當之試劑列於以下(表 IX)。

表 IX

實例	醛	結構
269		
270		

實例 271-272 之製備

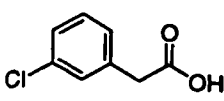
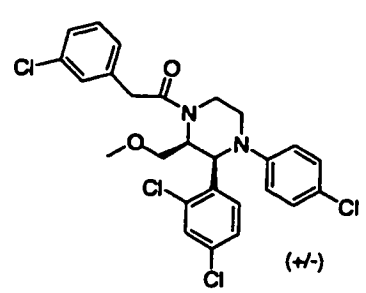
略圖 17



將 NH-哌啶實例 259 (100 毫克)、EDC (99 毫克)、HOBT (69 毫克)、*i*PrNEt (67 毫克)、與酸 (48 毫克) 溶於 CH_2Cl_2 中。將溶液在 25°C 攪拌 (16 小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以 1 N NaOH (水溶液) 清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術 (5% EtOAc 於 CH_2Cl_2 中， SiO_2) 純化供給無色油狀鹽胺實例 271 (20 毫克，14%)。

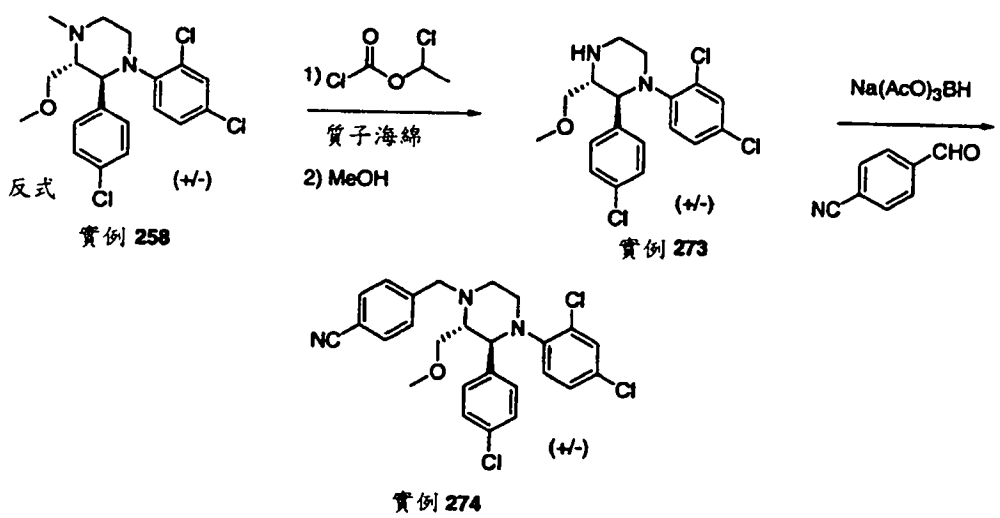
以下之實例係依照如略圖 17 所述之步驟，使用略圖 15 所示之哌啶實例 264 製備。適當之試劑列於以下 (表 X)。

表 X

實例	醛 略圖2	結構
272		

實例 273-274 之製備

略圖 18



步驟 1：

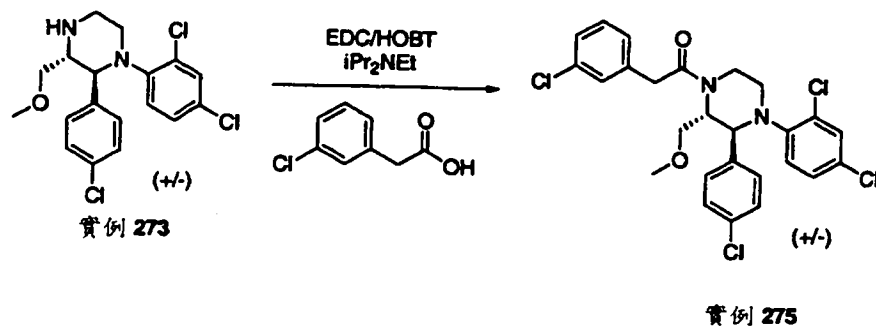
反式哌啶實例 258 係如前略圖 14，步驟 7 所述而轉化成 NH 哌啶實例 273。

步驟 2：

NH 哌啶實例 273 與 4-氰基苯甲醛係依照略圖 16 所述之步驟反應而提供實例 274。

實例 275 之製備

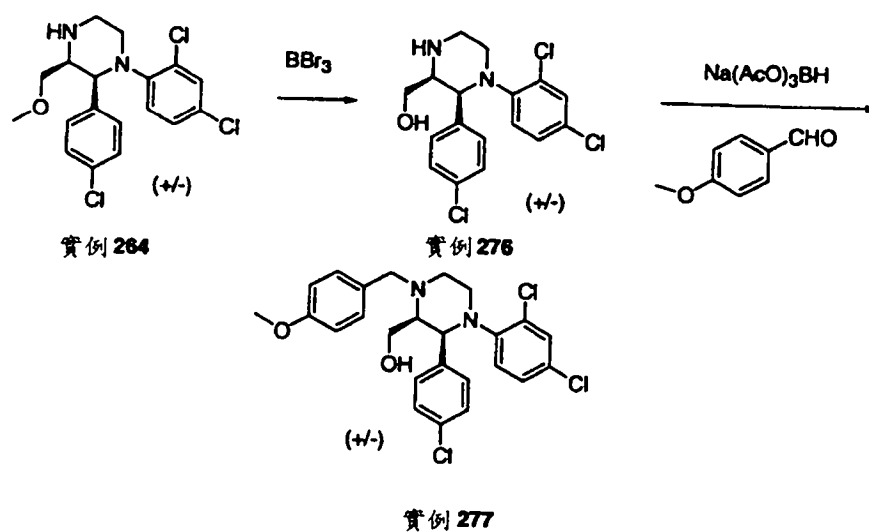
略圖 19



實例 275 係使用對應順式異構物 (略圖 17) 所述之步驟製備。

實例 276-277 之製備

略圖 20



步驟 1：

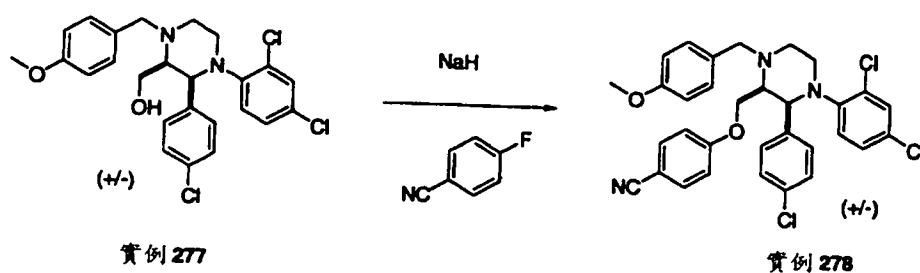
將 NH-哌啶實例 264 (108 毫克) 溶於 CH₂Cl₂ 中。加入三溴化硼 (0.13 毫升)，及將所得溶液在 25°C 攪拌 (16 小時)。將溶液以飽和 NaHCO₃ (水溶液) 驟冷。將水層以 CH₂Cl₂ 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。無任何進一步純化而使用粗產物實例 276。

步驟 2：

胺醇實例 276(460 毫克)與 4-甲氧基苯甲醛係依照上述步驟(略圖 18)反應而供給實例 277。

實例 278 之製備

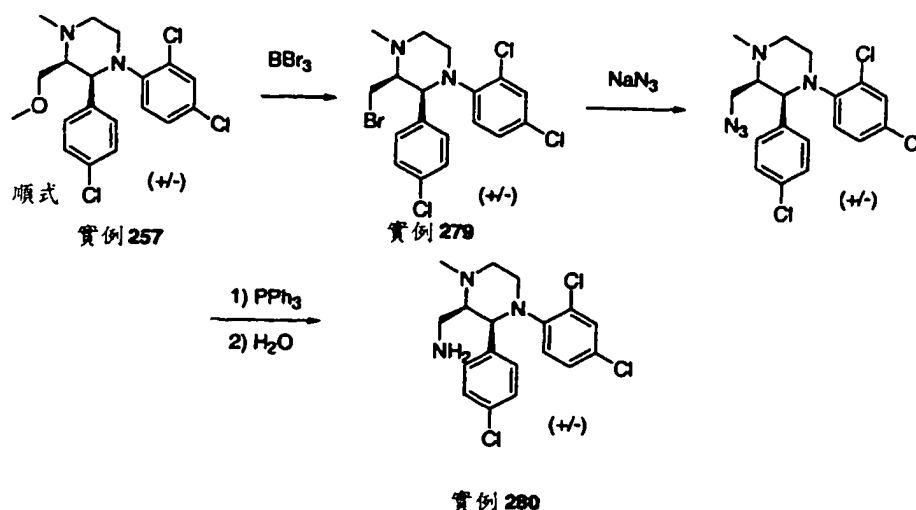
略圖 21



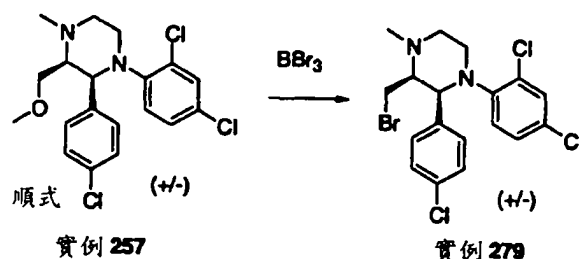
將 N-苄基哌啶實例 277(160 毫克)與 NaH(46 毫克，於油中之 60 重量%分散液)溶於 DMF 中。然後加入 4-氟氰基苯(100 毫克)，及將所得溶液在 25℃ 攪拌(4 小時)。使反應在 EtOAc 與水之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(5/1 己烷/EtOAc, SiO₂)純化供給 4 毫克(2%)之醚實例 278 如油。

實例 279-280 之製備

略圖 22

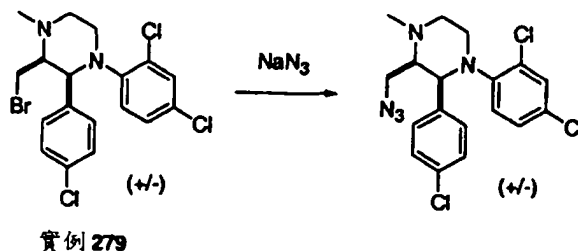


步驟 1：



將哌啶實例 257(1.3 克)溶於 CH_2Cl_2 中。加入三溴化硼(17 毫升之於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M 溶液)，及將溶液在 25°C 攪拌(16 小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以飽和 NaHCO_3 (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經急驟層析術(CH_2Cl_2 然後 10% EtOAc 於 CH_2Cl_2 中)純化供給溴化物(1.1 克，70%)。

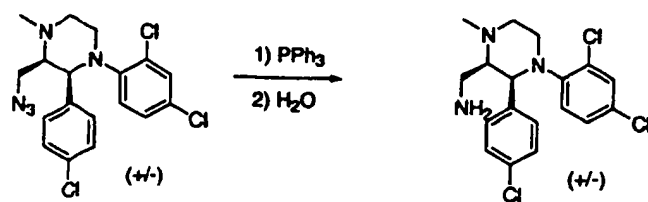
步驟 2：



將溴化物與 NaN_3 (340 毫克)溶於 DMSO 中及在 25°C 攪拌(72 小時)。使溶液在 Et_2O 與水之間分配。將水層以 Et_2O 萃取。將組合有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及

濃縮供給疊氮化物(1克，94%)。

步驟3：

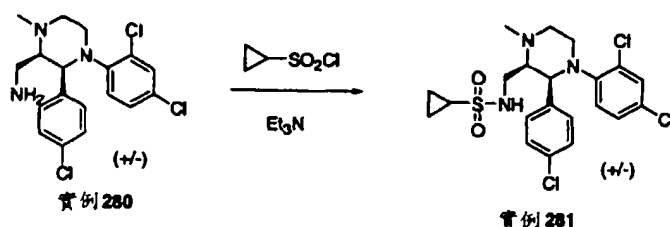


實例 280

將疊氮化物(500毫克)與 PPh_3 (640毫克)溶於THF中且在回流(65°C)加熱2小時。加入水(4毫升)，及將混合物在 40°C 攪拌(16小時)。將混合物濃縮。使殘渣在EtOAc與水之間分配。將水層以EtOAc萃取。將組合有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(4% 7 N NH_3 於MeOH中於 CH_2Cl_2 中， SiO_2)純化供給胺(340毫克，88%)實例280。

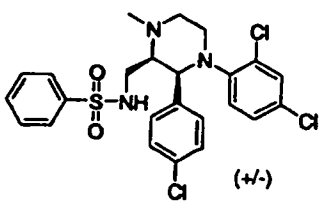
實例281-282之製備

略圖 23



實例 281

將胺實例280(160毫克)與 Et_3N (95毫克)溶於 CH_2Cl_2 中。加入環丙基磺醯氯(88毫克)，及將溶液在 25°C 攪拌(16小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以1 N NaOH (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(8% MeOH於 CH_2Cl_2 中， SiO_2)純化供給138毫克(68%)之實例281。

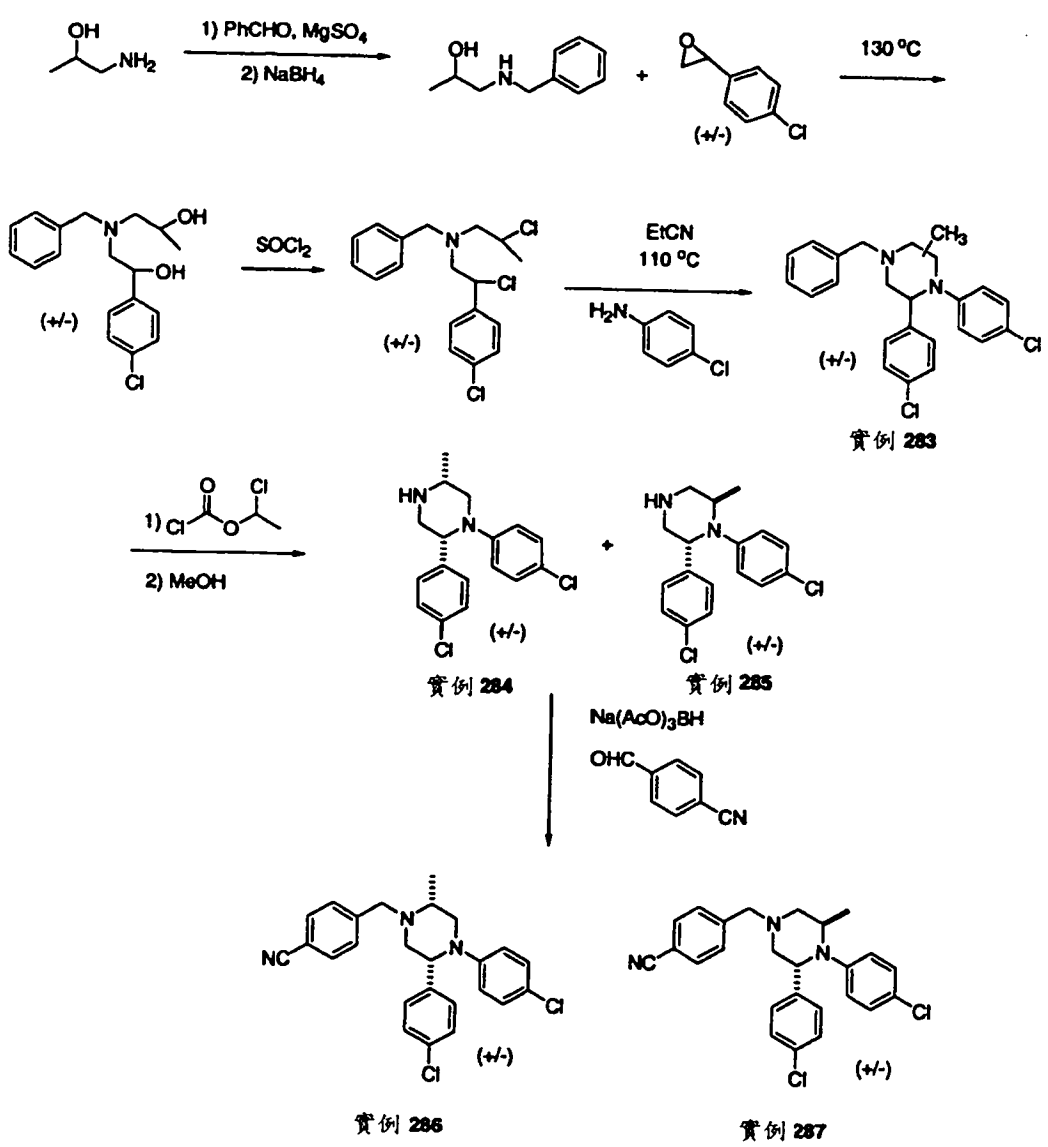


實例 282

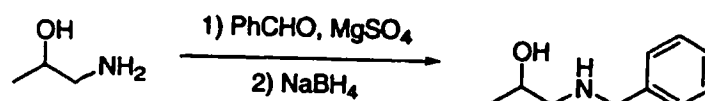
實例 282 係依照先前所述之步驟 (略圖 23)，使用苯磺醯氯製備。

實例 283-288 之製備

略圖 24

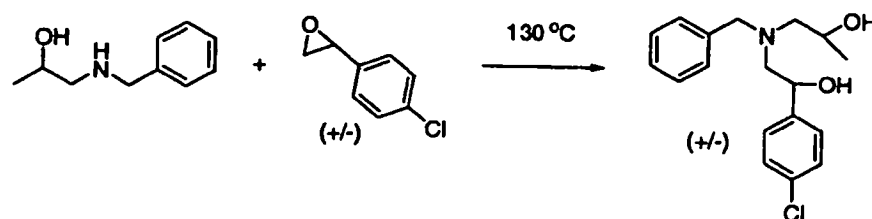


步驟 1：



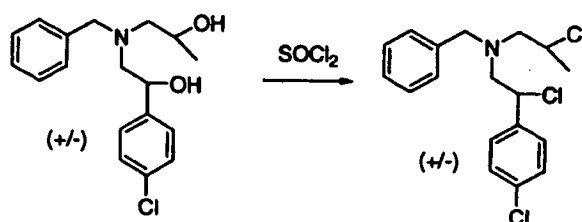
將 1-胺基-2-異丙醇(2克)、苯甲醛(2.7毫升)與 MgSO_4 (8克)溶於 CH_2Cl_2 中及在 25°C 攪拌(16小時)。將溶液過濾及濃縮，如此供給胺如固體。將亞胺溶於 MeOH 且將 NaBH_4 (1克)分批加入。將溶液在 25°C 攪拌(3小時)。將溶液濃縮。使殘渣在 Et_2O 與 1 M HCl (水溶液)之間分配。將酸性水層以 Et_2O 萃取。將水層冷卻(0°C)及經由加入 NaOH 片而成為鹼性($\text{pH}=11-12$)。將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮，如此供給胺醇如濃油(3.84克，87%)。

步驟 2：



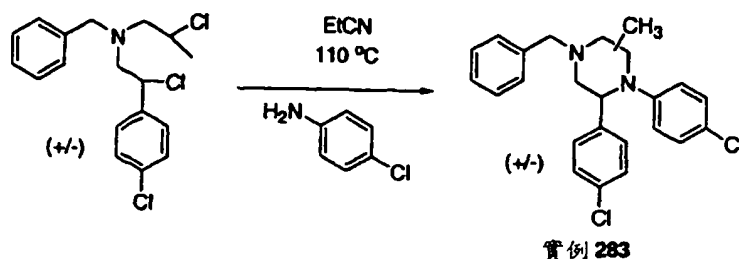
將純的氧化(+/-)-4-氯苯乙基(2.8毫升)與胺醇(3.8克)在 130°C 加熱(18小時)，如此供給二醇如濃膠。此二醇無任何進一步純化而用於步驟 3。

步驟 3：



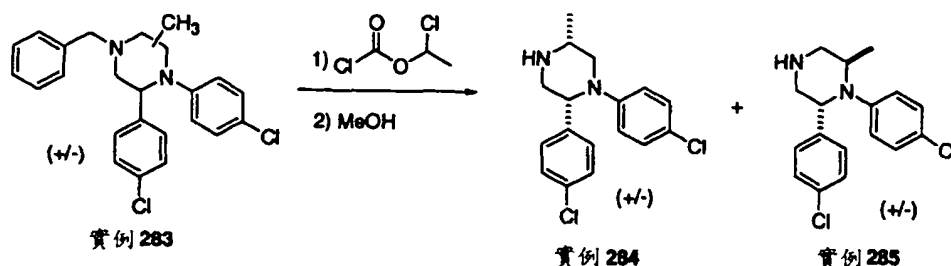
將得自步驟 2 之粗二醇(23毫莫耳)溶於 DEC(即，二氯乙烷)中。加入亞硫醯氯(4.3毫升)，及將溶液在回流加熱(85°C ，3.5小時)。將溶液冷卻及以 1 N NaOH (水溶液)清洗。將

步驟4：



將二氯胺(7.9克)與4-氯苯胺(1.2克)溶於EtCN中及在110°C加熱(19小時)。將溶液濃縮及在CH₂Cl₂與1 N NaOH(水溶液)之間分配。將水層以CH₂Cl₂萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。經急驟層析術(9/1己烷/Et₂O，SiO₂)純化產生1.2克(35%)之哌吡實例283如異構物之混合物。

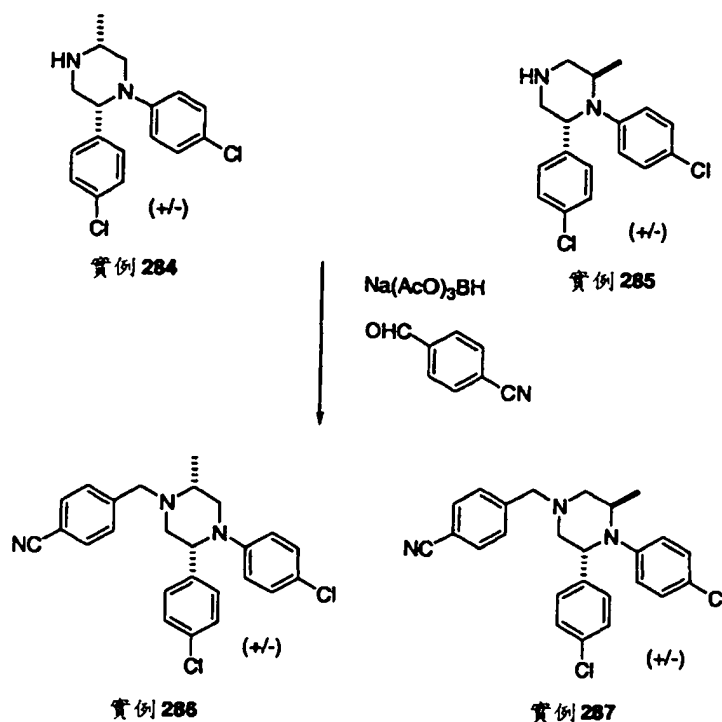
步驟 5：



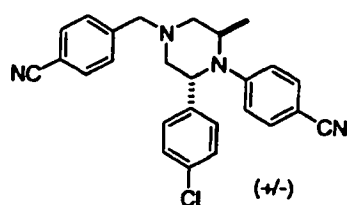
將哌啶實例 283(1 克)與氯甲酸 1-氯乙酯(0.3 毫升)溶於 DCE 中及加熱(85°C, 18 小時)。將溶液濃縮。將殘渣溶於 MeOH 中及在回流加熱(80°C, 3.5 小時)。將溶液濃縮。使殘渣在 CH₂Cl₂與 1 N NaOH(水溶液)之間分配。將水層以 CH₂Cl₂萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產

生黃色油。經薄層製備性層析術(9/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, SiO_2)純化產生100毫克之2,5-順式異構物實例284及50毫克之2,6-反式異構物實例285。

步驟6：



將2,5-順式-NH哌啶實例284(100毫克)、4-氰基苯甲醛(48毫克)、與 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (127毫克)溶於 CH_2Cl_2 中及在25 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌(19小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋且以1 N NaOH (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(4/1己烷/ EtOAc , SiO_2)純化產生49毫克(37%)之實例286如無色油。依照相同之步驟將2,6-反式-NH哌啶實例285轉化成實例287。

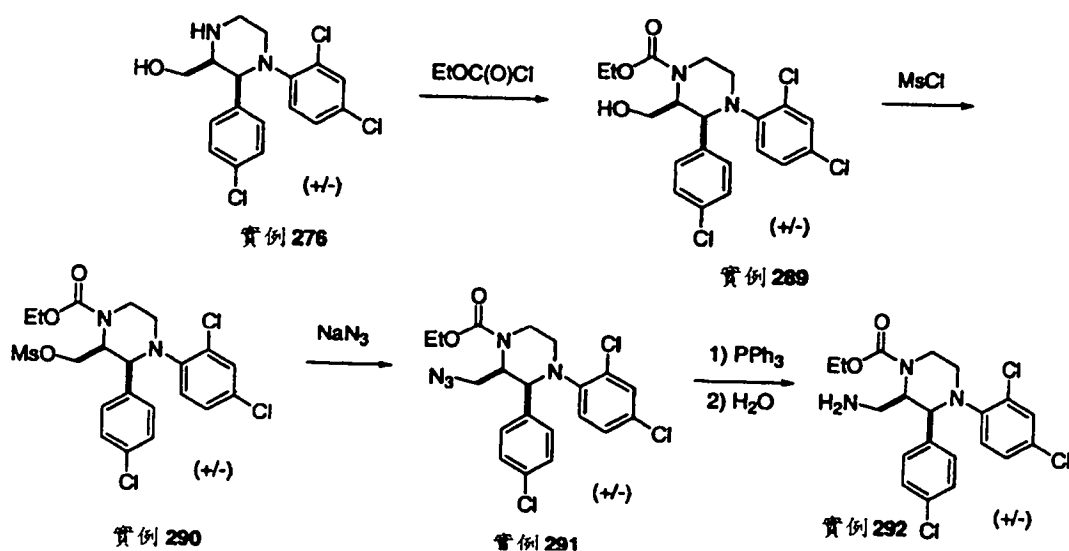


實例 288

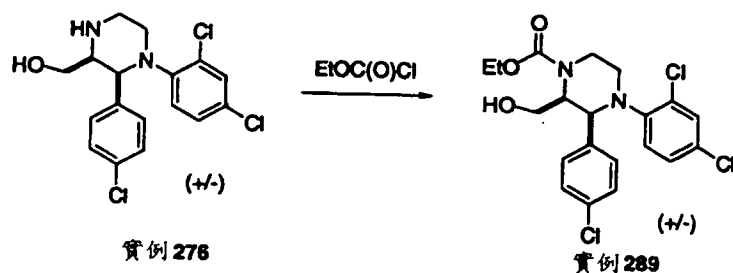
實例 288 係依照實例 287 所述之條件，在略圖 24 之步驟 4 中使用 4-氯基苯胺而製備。

實例 289-294 之製備

略圖 25



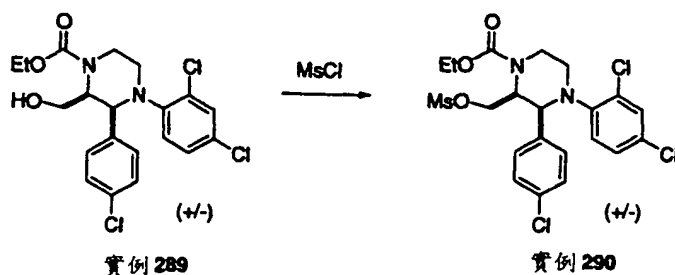
步驟 1：



將得自略圖 20 之胺醇實例 276 (400 毫克) 與 iPr_2Et (170 毫克) 溶於 CH_2Cl_2 中。加入氯甲酸乙酯 (130 毫克)，及將溶液在 $25^\circ C$ 攪拌 30 分鐘。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) 清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層

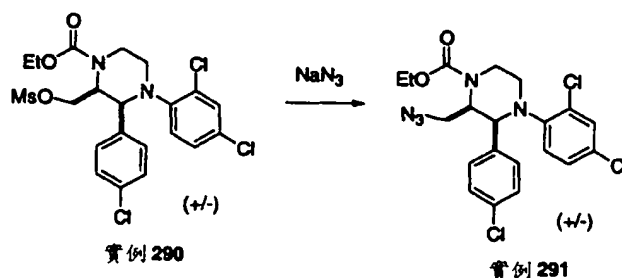
乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(15% EtOAc 於 CH_2Cl_2 中， SiO_2)純化供給胺甲酸酯實例289。

步驟2：



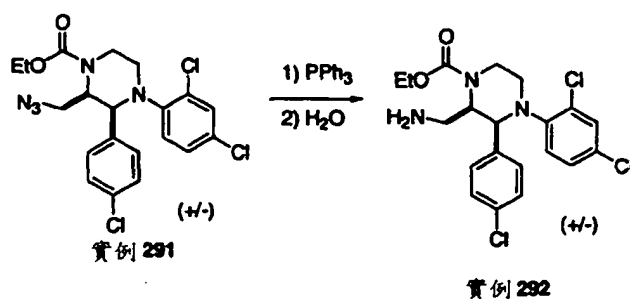
將胺甲酸酯實例289與 Et_3N (4當量)溶於 CH_2Cl_2 中。在 25°C 加入甲磺醯氯(4當量)。將溶液在 25°C 攪拌15分鐘。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以飽和 NaHCO_3 (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生甲磺酸酯實例290，其無進一步純化而用於步驟3。

步驟3：

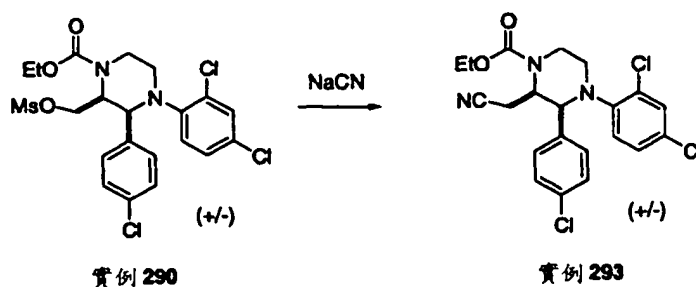


將得自以上之甲磺酸酯實例290與疊氮化鈉(130毫克)溶於丙酮中且在回流加熱(60°C ，18小時)。加入更多疊氮化鈉(500毫克)，及將反應加熱又18小時(60°C)。將溶液濃縮，及使殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生疊氮化物實例291如黃色油(320毫克，由胺基醇計為64%)。

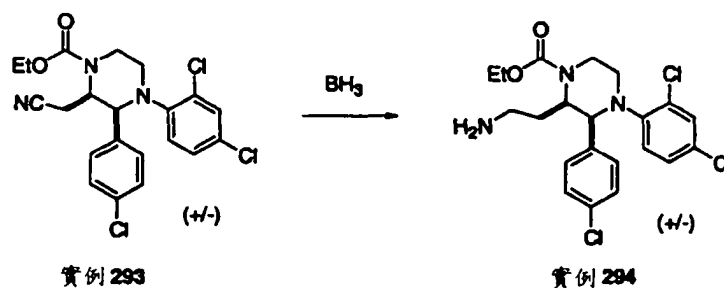
步驟4：



將疊氮化物實例 291(320 毫克)與 PPh_3 (220 毫克)溶於 THF 中且在 65°C 加熱(5 小時)。加入水(2 毫升)，及將溶液在回流加熱(65°C ，18 小時)。將溶液濃縮，及使殘渣在 EtOAc 與水之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生粗胺。經薄層製備性層析術(10% MeOH 於 CH_2Cl_2 中， SiO_2)純化產生 210 毫克(70%)之胺實例 292。



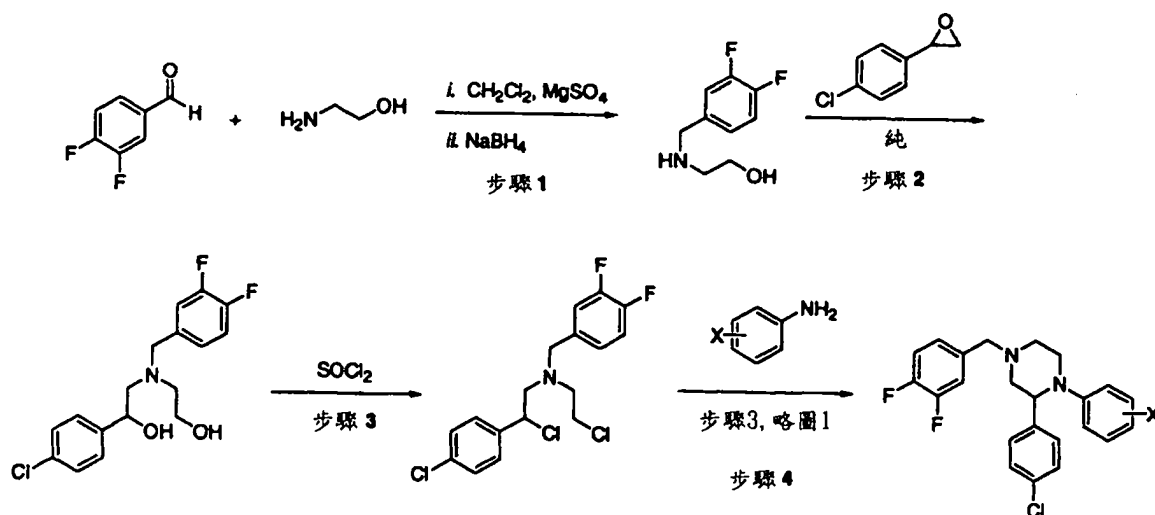
將得自略圖 25 之甲磺酸酯實例 290(300 毫克)與 NaCN(43 毫克)溶於 DMF 中及在 90°C 加熱(18 小時)。使溶液在 EtOAc 與水之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(5% EtOAc 於 CH_2Cl_2 中， SiO_2)純化產生氰基胺甲酸酯實例 293(130 毫克，50%)如白色固體。



將氰基胺甲酸酯實例 293(120 毫克)溶於 THF 中。加入硼烷-THF(0.5 毫升之於 THF 中之 1.0 M 溶液)，及將溶液加熱至回流(70°C，5 小時)。將另外之 BH₃(2.2 毫升之於 THF 中之 1.0 M 溶液)加入反應中，及將反應在回流加熱(70°C，18 小時)。將溶液以 1 M HCl(水溶液)驟冷。將溶液在 25°C 攪拌(20 分鐘)然後以 1 N NaOH(水溶液)使之為鹼性。將混合物以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(15% MeOH 於 CH₂Cl₂中，SiO₂)純化產生 100 毫克(83%)之胺如黃色油。

實例 295-301

略圖 26



步驟 1：

對 3,4-二氟苯甲醛(15.0 克，105 毫莫耳)於 CH₂Cl₂(100 毫升)中加入乙醇胺(6.4 克，105 毫莫耳)與 MgSO₄(32 克)。在

室溫將反應混合物攪拌20小時。將反應過濾及真空濃縮。將殘渣溶於MeOH(100毫升)中，冷卻至0℃，及加入NaBH₄。將反應混合物攪拌2小時使冷浴加溫至室溫。然後將反應真空濃縮且加入3 N HCl。將混合物以醚萃取。然後以3 N NaOH使水層成為鹼性，然後以EtOAc萃取。將EtOAc萃取液組合且以水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮而提供對應胺醇(14.0克，75毫莫耳)。

步驟2：

對得自步驟1之胺醇(7.0克，37毫莫耳)加入氧化4-氯苯乙烯(5.0毫升，41.5毫莫耳)。將純反應混合物加溫至130℃且攪拌20小時，冷卻至室溫及藉矽膠層析術(3-5% MeOH/CH₂Cl₂)純化而提供對應胺二醇(12.6克，36.8毫莫耳)。

步驟3：

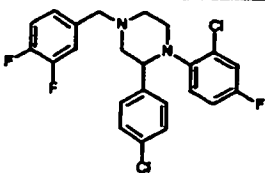
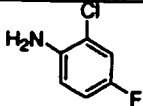
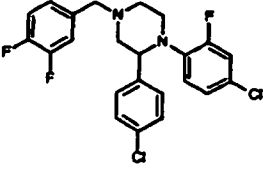
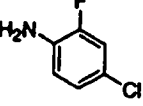
在0℃對步驟2製備之胺二醇(12.6克，37毫莫耳)於CHCl₃(122毫升)中逐滴加入SOCl₂(61毫升)。在加入後，將反應混合物加溫至回流且攪拌2小時。將反應真空濃縮。將殘渣溶於CH₂Cl₂中且與飽和NaHCO₃劇烈攪拌。將有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。將有機層過濾及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(10% EtOAc/己烷)純化而提供對應胺二氯化物(10.0克，26毫莫耳)。

步驟4：

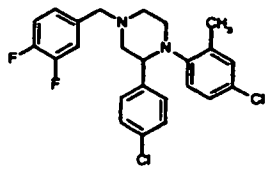
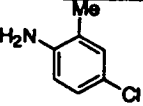
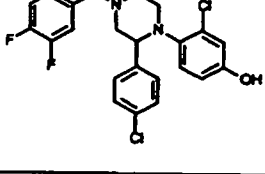
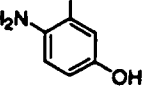
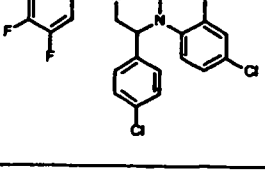
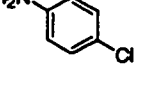
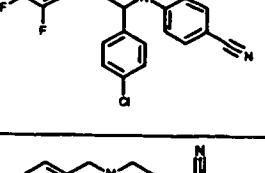
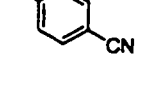
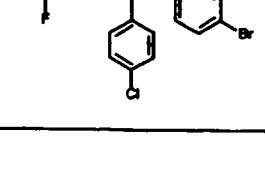
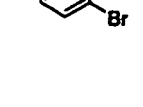
依照略圖1之步驟3之步驟，使用表XI所列之苯胺代替

2,4-二氯苯胺而提供所需之二芳基哌啶化合物。

表 XI

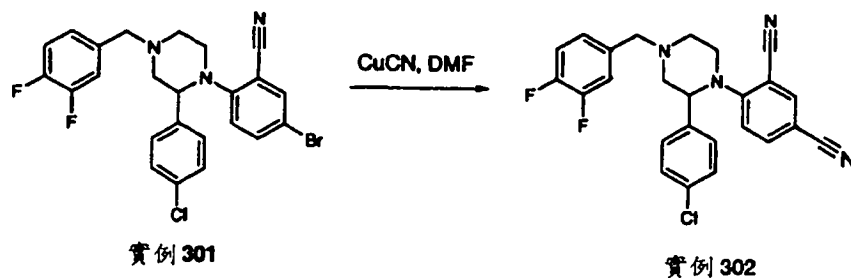
實例#	實例結構	苯胺
295		
296		

+

實例#	實例結構	苯胺
297		
298		
299		
300		
301		

實例 302 之製備

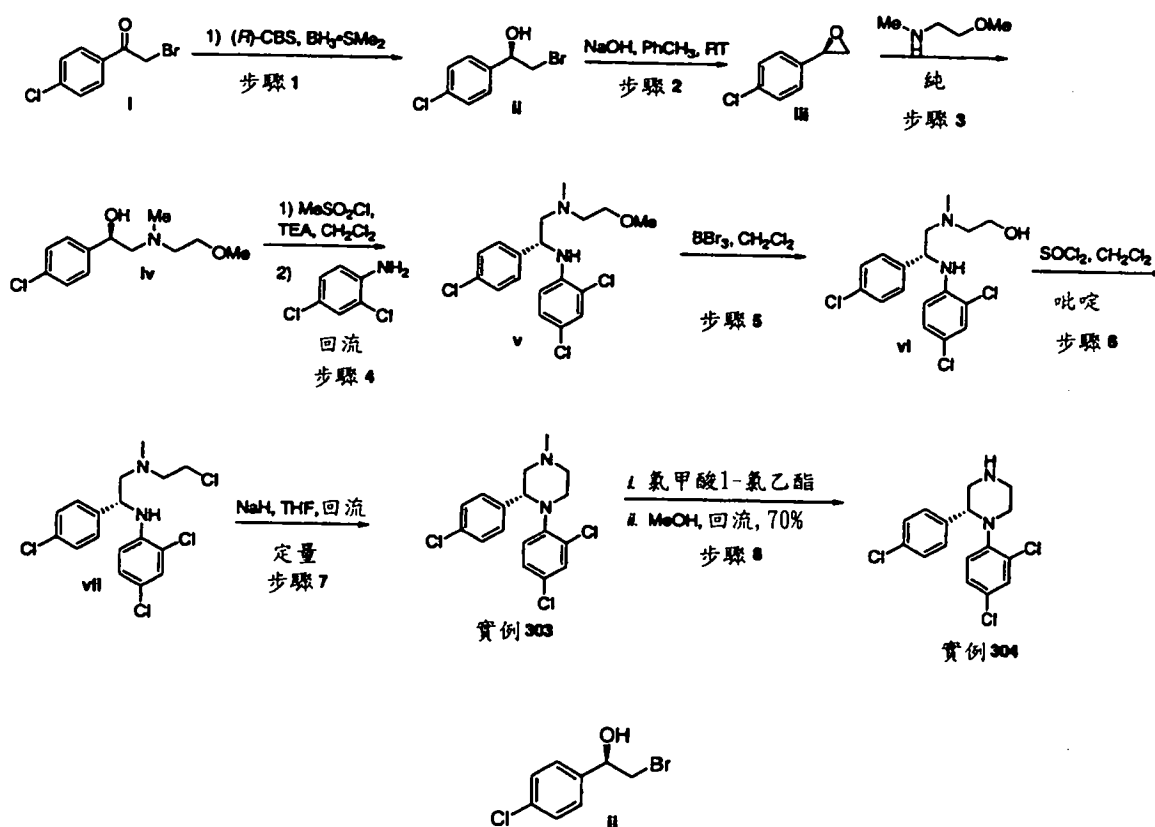
略圖 27



實例 302 係使用用於製備實例 308 之略圖 29，步驟 1 之步驟製備。

實例 303-304 之製備

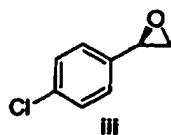
略圖 28



步驟 1：

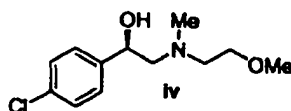
在 0°C 經加成漏斗對 2-溴-4'-氯苯乙酮 (233 克，1000 毫莫耳) 於 THF (1 公升) 中加入 (R)-2-甲基-CBS-噁硼啶 (得自 Aldrich) (於 THF 中 1.0 M，200 毫升，200 毫莫耳)。將

$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (於 THF 中 2.0 M, 300 毫升, 600 毫莫耳) 經 25 分鐘緩慢加入。將反應在室溫攪拌 2 小時。將反應冷卻至 0°C , 及緩慢加入 MeOH (200 毫升) (排出氣體)。將所得溶液真空濃縮然後以 CH_2Cl_2 (3.5 公升) 稀釋。將有機層以 1 N HCl、水與鹽水清洗, 然後乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及真空濃縮而提供溴醇 ii 如油, 其在靜置時固化 (237 克)。



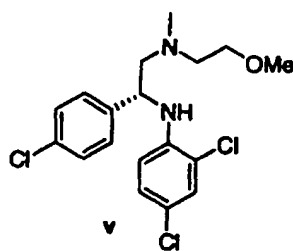
步驟 2:

將得自步驟 1 之溴醇 ii (237 克, 1000 毫莫耳) 溶於甲苯 (3.5 公升) 中且加入 3 N NaOH (3.5 公升)。在室溫將反應劇烈攪拌 3 小時。將有機層以水與鹽水清洗及乾燥 (MgSO_4), 然後過濾及真空濃縮而提供環氧化物 iii (154 克, 1000 毫莫耳)。藉 HPLC [R,R-Whelko-O-1, 99.75:0.25 己烷/IPA, 1 毫升/分鐘, 220 奈米, 異構物 A 停留時間 10.5 分鐘, 異構物 B (主要) 14.1 分鐘] 發現 ee (即, 鏡像異構過量) 之環氧化物為 $\geq 96\%$ ee。



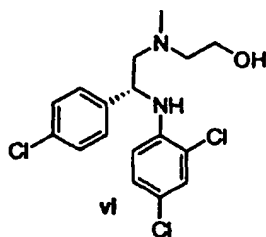
步驟 3:

對步驟 2 製備之環氧化物 iii (102 克, 662 毫莫耳) 加入 N-(2-甲氧基乙基) 甲胺 (83 克, 930 毫莫耳)。將純的 (即, 無溶劑) 反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫然後真空濃縮而去除過量胺, 因而提供胺醇 iv 如區域異構開環產物之混合物 (~12:1) (154 克, 96%)。



步驟 4：

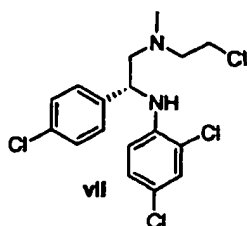
在 0 °C 對步驟 3 製備之胺醇 iv (101 克，416 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (2 公升) 中加入 TEA (即，三乙胺) (145 毫升，1040 毫莫耳)，繼而為甲磺醯氯 (52.4 克，460 毫莫耳)。在室溫將反應混合物攪拌 2 小時，然後加入甲磺醯氯 (4 毫升，6 毫莫耳)。將反應混合物攪拌又 1 小時，然後加入 2,4-二氯苯胺 (67.5 克，416 毫莫耳) 及將混合物加溫至回流。將回流混合物攪拌 20 小時且冷卻至室溫。加入 CH₂Cl₂ (2 公升)，及將反應混合物以飽和 NaHCO₃、水與鹽水清洗，然後乾燥 (MgSO₄)，過濾，及真空濃縮而提供 v (167 克) 如淺色油，其直接用於以下之合成步驟。預計此方法保有如 *Tetrahedron: Asymmetry* 10 (1999) 2655-2663 (其在此併入作為參考) 所述之組態。



步驟 5：

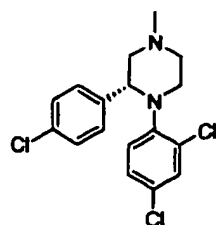
在 0 °C 對 v (167 克，433 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (1.5 公升) 中經 30 分鐘加入 BBr₃ (164 克，433 毫莫耳)。在 0 °C 將反應攪拌 1 小時然後在室溫攪拌又 3.5 小時。緩慢加入飽和 NaHCO₃ (3.5

公升)而自反應混合物排出氣體。將反應混合物以 CH_2Cl_2 萃取。將有機萃取物組合及以水(2公升)與鹽水(2公升)清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供棕色油，其藉矽膠層析術(30% EtOAc/己烷)純化產生胺醇vi(90克，241毫莫耳)。



步驟6：

在 0°C 對步驟5製備之胺醇vi(90克，240毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (1公升)中加入吡啶(40毫升，480毫莫耳)繼而亞硫醯氯(53毫升，720毫莫耳)。將冷浴去除且在室溫將反應攪拌4小時，然後不加熱而真空濃縮。將樣品溶於EtOAc(2公升)中且冷卻至 0°C 。小心地加入飽和 NaHCO_3 (1公升)(排出氣體)。將EtOAc層以水(1公升)、鹽水(1公升)清洗，乾燥($\text{MgSO}_4/\text{NaSO}_4$)，過濾，及真空濃縮而提供棕色油，其藉矽膠層析術(10% EtOAc/己烷)純化產生氯胺vii如棕色油(84克，89%)。



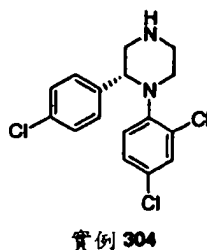
實例 303

步驟7：

對步驟6製備之氯胺vii(84克，214毫莫耳)於THF(1公升)



中一次加入NaH(於礦物油中之60重量%分散液)(21.14克，535毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流且攪拌4小時，然後冷卻至0℃。然後加入1公升之冰/水混合物(排出氣體)。添加CH₂Cl₂，反應混合物加以攪拌。將水相以CH₂Cl₂清洗，然後將CH₂Cl₂層組合及以水(1公升)與鹽水(1公升)清洗。將反應混合物乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮而提供實例303如棕色油(83克)，其被礦物油污染。此材料無進一步純化而直接用於以下之步驟。

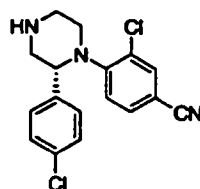


步驟 8：

在室溫對N-甲基哌啶實例303(83克)於DCE(0.8公升)中加入質子海綿(9.2克，43毫莫耳)繼而氯甲酸1-氯乙酯(46.3毫升，429毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流且攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫及真空濃縮。加入MeOH(1公升)且將反應混合物加溫至回流。將反應混合物在回流攪拌1.5小時，及冷卻至室溫，然後真空濃縮。加入CH₂Cl₂(1.5公升)且將反應混合物以飽和NaHCO₃、水與鹽水洗。然後將反應混合物乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將濃縮殘渣藉矽膠層析術(CH₂Cl₂然後5% MeOH/CH₂Cl₂)純化提供哌啶實例304(60克，214毫莫耳)。藉HPLC分析(Chiralcel OD管柱，94:6己烷/異丙醇，1毫升

/分鐘，254奈米-異構物A停留時間8.4分鐘，異構物B為10.9分鐘)測定ee為98% ee。

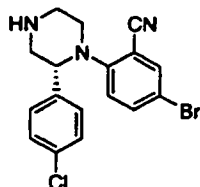
實例305之製備



實例305

哌啶實例305係使用類似用於製備實例304之步驟製備，除了在步驟4中使用4-胺基-3-氯苯甲腈代替2,4-二氯苯胺。

實例306之製備

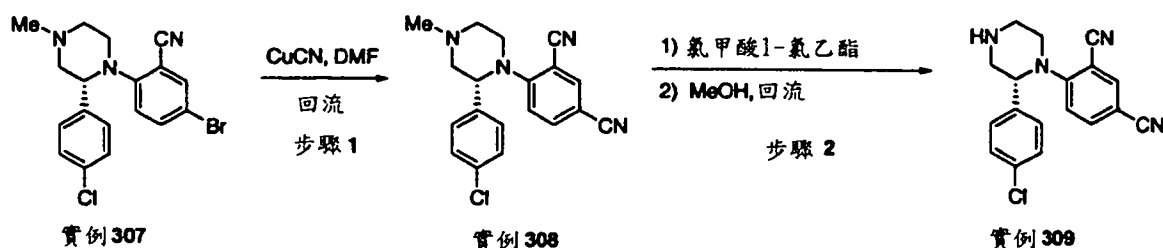


實例306

哌啶實例306係使用類似用於製備實例304之步驟製備，除了在步驟4中使用2-胺基-5-溴苯甲腈代替2,4-二氯苯胺。

實例307-309之製備

略圖29



步驟1：

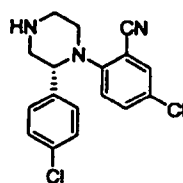
N-甲基哌啶實例307係使用類似用於製備實例303之步驟製備，除了在步驟4中使用2-胺基-5-溴苯甲腈代替2,4-二氯苯胺。將N-甲基哌啶實例307(2.70克，7毫莫耳)於

DMF(14毫升)中以CuCN(1.88克，21毫莫耳)處理。將反應混合物加溫至回流且攪拌48小時。將反應混合物冷卻至室溫且加入EtOAc繼而飽和NH₄Cl/NH₄OH 9:1溶液。將混合物劇烈攪拌15分鐘然後以EtOAc萃取。將有機層組合及以水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(4% MeOH/CH₂Cl₂)純化提供N-甲基哌啶實例308(1.0克，3.0毫莫耳)。

步驟2：

將N-甲基哌啶實例308如略圖28之步驟8去甲基化而形成實例309。

實例310之製備

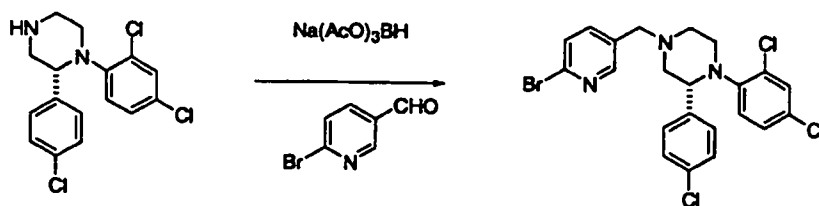


實例310

4-氯-2-氰基哌啶實例310係使用類似用於製備略圖28之實例304之步驟製備，除了在步驟4中使用2-氨基-5-溴苯甲腈代替2,4-二氯苯胺。

實例311之製備

略圖30



實例304

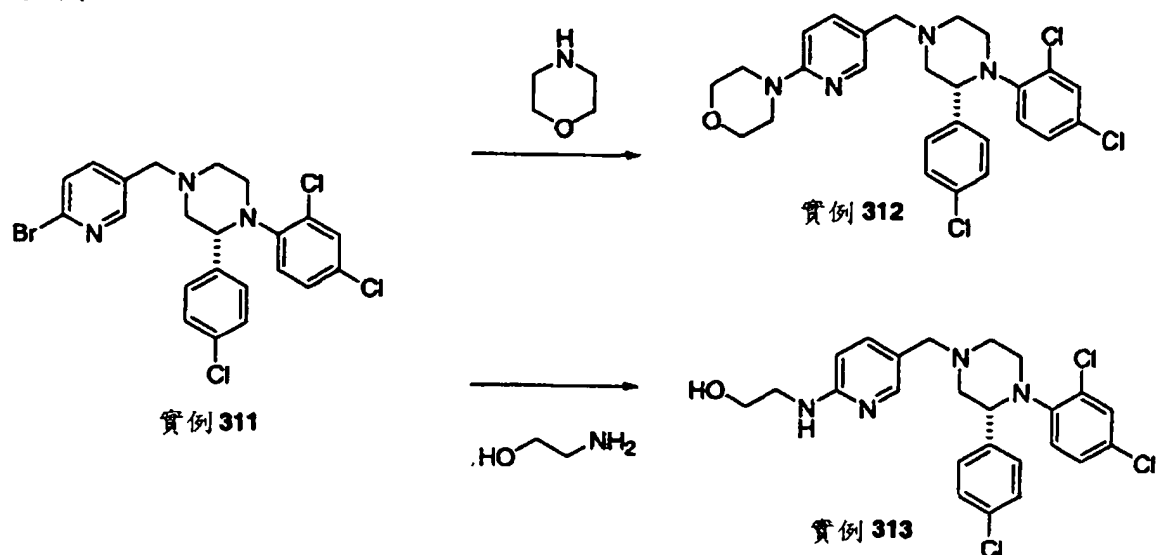
實例311

將富鏡像異構哌啶實例304(500毫克)、6-溴吡啶-3-羧甲

醛(326毫克)、與 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (371毫克)溶於 CH_2Cl_2 中及在 25°C 攪拌(18小時)。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋且以1 N NaOH (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經急驟層析術(4/1己烷/ EtOAc ， SiO_2)純化產生376毫克(50%)之溴吡啶實例311如油。

實例312-313之製備

略圖31

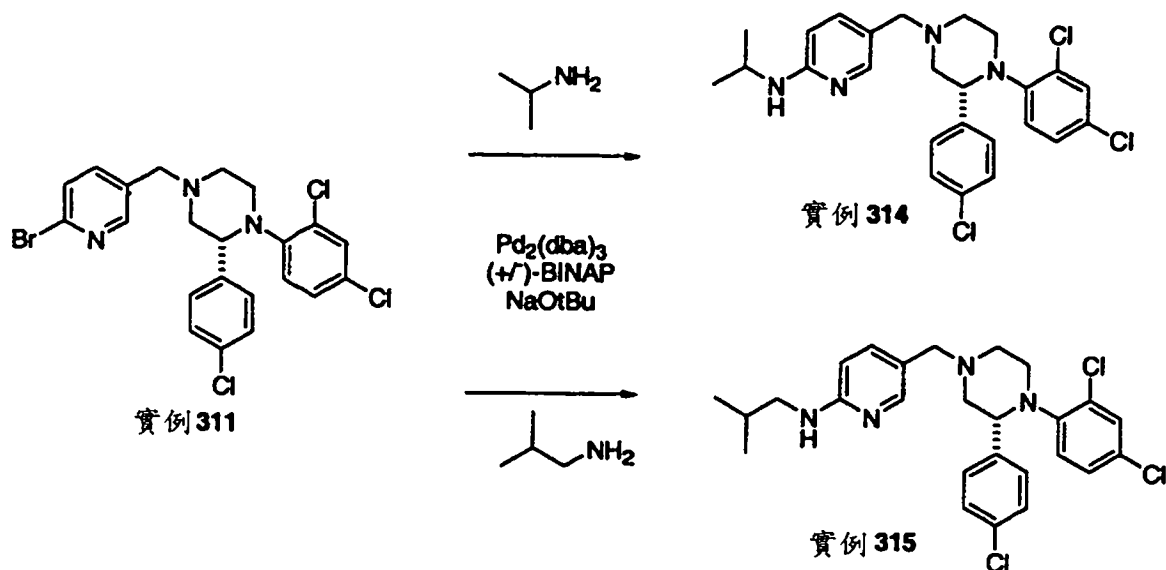


將溴吡啶實例311(80毫克)與嗎啉(0.3毫升)在 100°C 加熱(18小時)。將溶液冷卻及在 CH_2Cl_2 與1 N NaOH (水溶液)之間分配。將水溶液以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(1/1己烷/ EtOAc ， SiO_2)純化產生54毫克(65%)之實例312如無色油。

實例311與乙醇胺之反應以類似之方式供給實例313如無色油。

實例314及315之製備

略圖 32

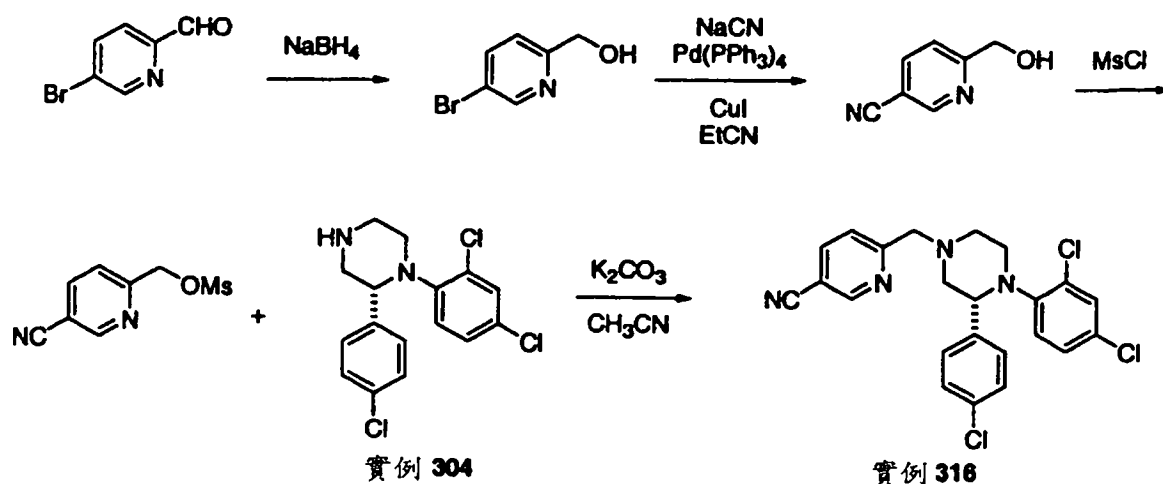


將溴吡啶實例 311(85 毫克)、消旋-BINAP(即，2,2'-貳-二苯基膦醯基-[1,1']二萘基；40 毫克)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 毫克)、與 NaOtBu (100 毫克)溶於異丙胺中，及在密封管中在 100°C 加熱(18 小時)。將溶液以 Et_2O 稀釋及經矽藻土過濾。濃縮產生粗產物。經薄層製備性層析術(2/1 己烷/ EtOAc ， SiO_2)純化產生 40 毫克(48%)之實例 314 如油。

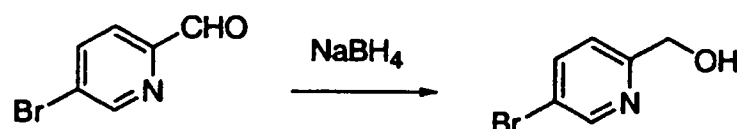
實例 311 與異丁胺之反應以類似之方式供給實例 315 如油。

實例 316 之製備

略圖 33

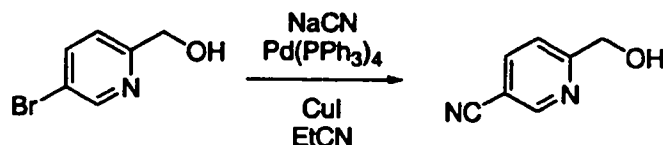


步驟 1：



將 5-溴吡啶-2-羧甲醛 (2.0 克) 溶於 MeOH 中且冷卻至 0℃。在 0℃ 將硼氫化鈉 (450 毫克) 分批加入。將溶液加溫至 25℃ 且在此溫度攪拌 1.5 小時。將溶液濃縮，及將殘渣以 1 M HCl_(水溶液) 驟冷。將溶液在 25℃ 攪拌 0.5 小時。經由加入固態 K₂CO₃ 使溶液為鹼性。將混合物以 CH₂Cl₂ 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮產生 (5-溴吡啶-2-基) 甲醇如白色固體。

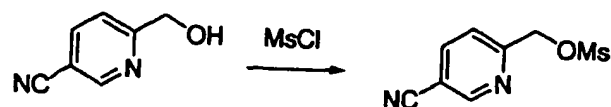
步驟 2：



將 (5-溴吡啶-2-基) 甲醇 (1.0 克)、NaCN (521 毫克)、Pd(PPh₃)₄ (612 毫克)、與 CuI (200 毫克) 溶於經脫氣 EtCN 中且在 110℃ 加熱 (4 小時)。使溶液在 EtOAc 與 10% NH₄OH_(水溶液) 之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色固體。經急驟層析術 (1/2 己烷/EtOAc, SiO₂) 純化產生 341 毫克 (48%) 之 (5-

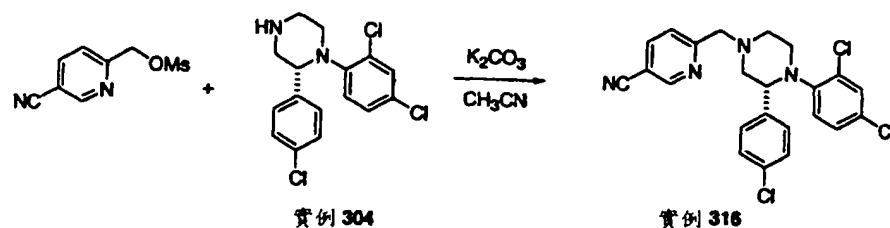
氰基吡啶-2-基)甲醇如白色固體。

步驟3：



將(5-氰基吡啶-2-基)甲醇(100毫克)與 Et_3N (0.14毫升)溶於 CH_2Cl_2 中且冷卻至 0°C 。加入甲磺醯氯(0.1毫升)及將溶液在 0°C 攪拌2小時。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以飽和 NaHCO_3 (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生甲磺酸酯如黃色油。此甲磺酸酯無進一步純化而用於步驟4。

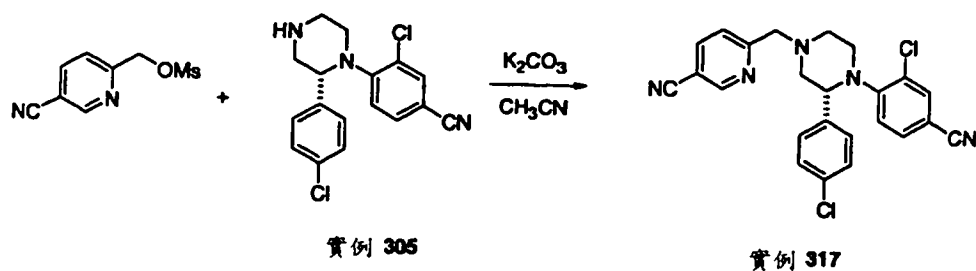
步驟4：



將甲磺酸酯(0.75毫莫耳)、富鏡像異構哌啶實例304(150毫克)、與 K_2CO_3 (152毫克)溶於 CH_3CN 中及在回流加熱(95°C , 1.5小時)。將溶液冷卻及在 EtOAc 與1 N NaOH (水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(2/1己烷/ EtOAc , SiO_2)純化產生155毫克(77%)之實例316如白色固體。

實例317之製備

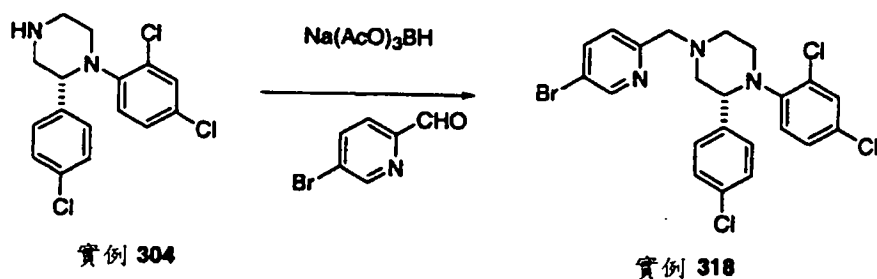
略圖34



實例 317 係依照以上略圖 33，步驟 4 所述之步驟製備，除了使用氰基哌啶實例 305 代替實例 304。

實例 318 之製備

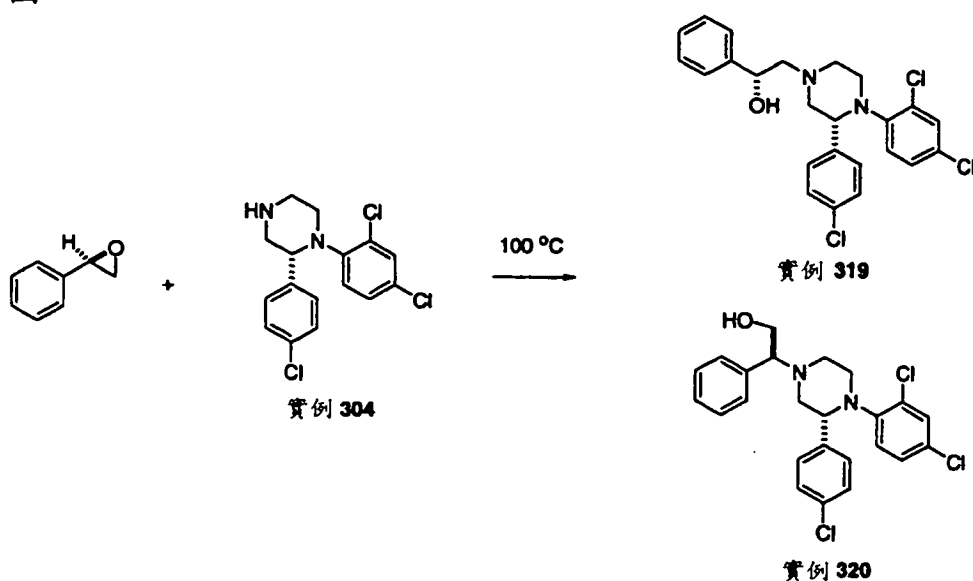
略圖 35



實例 318 係依照略圖 30 所述之步驟製備，除了使用 5-溴吡啶-2-羧甲醛代替 6-溴吡啶-3-羧甲醛。

實例 319 及 320 之製備

略圖 36

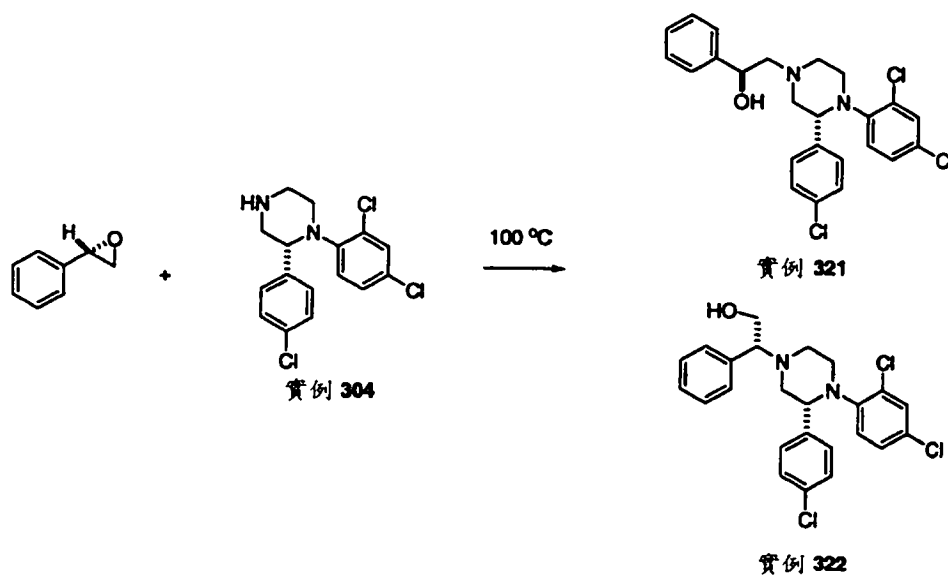


將純的氧化(R)-苯乙烯(0.1毫升)與富鏡像異構哌啶實例

304(200毫克)在95℃加熱(4小時)。將殘渣經薄層製備性層析術(3/1己烷/EtOAc, SiO₂)純化而供給141毫克(48%)之實例319及47毫克(16%)之實例320如無色油。

實例321及322之製備

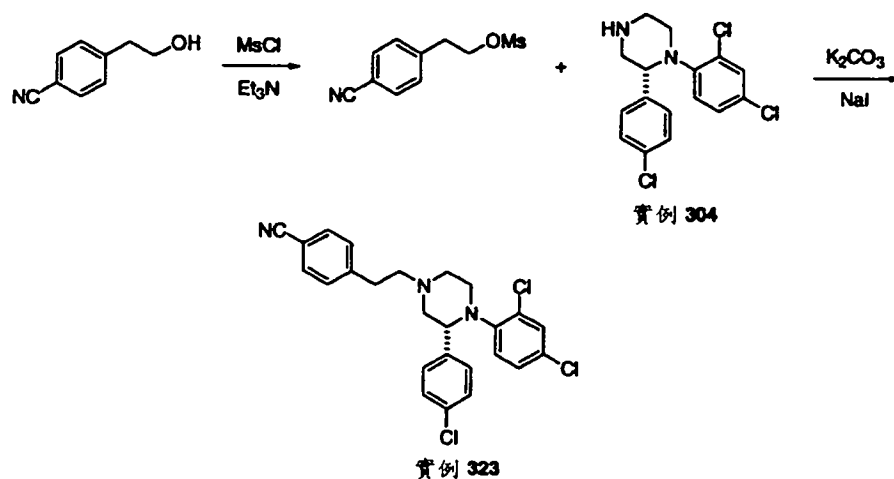
略圖37



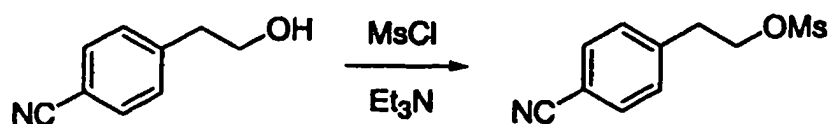
氧化(S)-苯乙烯及哌啶實例304依照略圖36之步驟產生實例321及322。

實例323-325之製備

略圖38

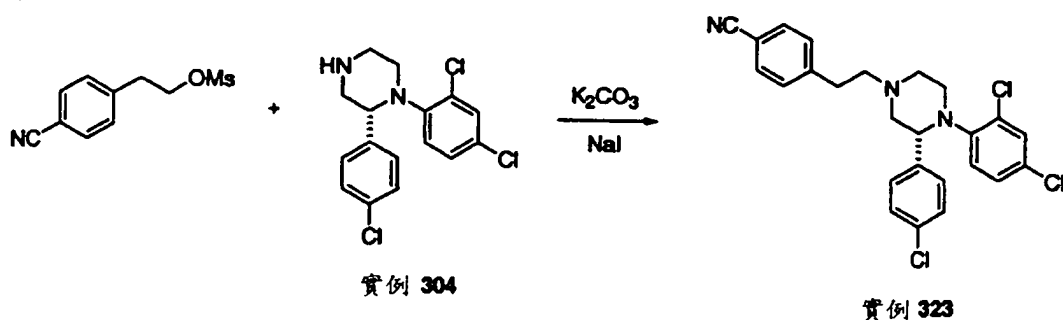


步驟1：



在 25℃ 將 4-(2-羥基乙基)苯甲腈(500 毫克)與 Et₃N(480 毫克)溶於 CH₂Cl₂ 中。加入甲磺醯氯(470 毫克)及將溶液在 25℃ 攪拌(0.5 小時)。將溶液以 CH₂Cl₂ 稀釋及以飽和 NaHCO₃(水溶液)清洗。將水層以 CH₂Cl₂ 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。所得甲磺酸酯無進一步純化而用於步驟 2。

步驟 2：



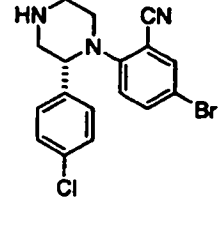
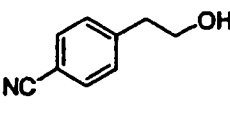
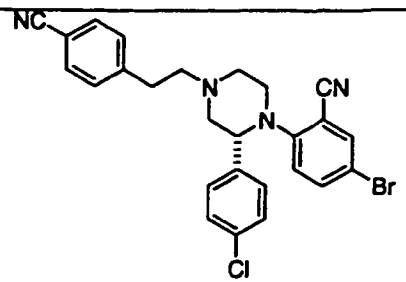
將步驟 1 製備之甲磺酸酯(63 毫克)、哌啶實例 304(80 毫克)、K₂CO₃(97 毫克)、與 NaI(40 毫克)溶於 CH₃CN 中及在回流加熱(90℃，18 小時)。使溶液在 EtOAc 與水之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(7% EtOAc 於 CH₂Cl₂ 中，SiO₂)純化產生 100 毫克(90%)之實例 323 如無色油。

以下之實例係以類似方式，使用適當之醇與哌啶(表 XII)製備。

表 XII

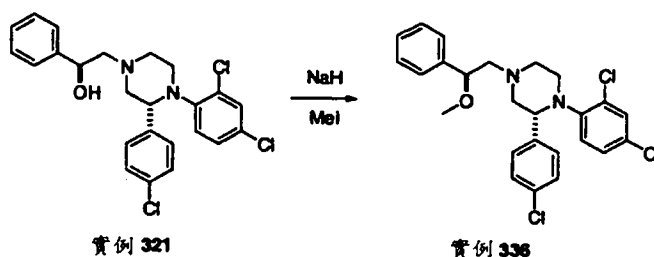
實例#	哌啶	醇	實例結構
324			
325			
326			
327			
328			

實例#	哌啶	醇	實例結構
329			
330			
331			
332			
333			
334			

實例#	哌啶	醇	實例結構
335			

實例 336 之製備

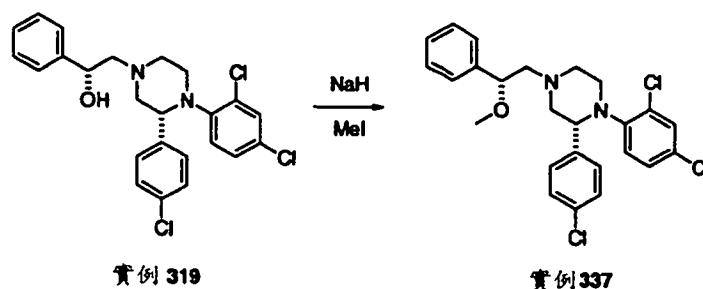
略圖 39



將醇實例 321(90 毫克)溶於 THF 中。加入氫化鈉(100 毫克之於油中之 60 重量 % 分散液)。在 25°C 攪拌 10-15 分鐘後，加入碘甲烷(0.05 毫升)。將混合物在 25°C 攪拌(2 小時)。使溶液在 EtOAc 與 H₂O 之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(3/1 己烷/EtOAc, SiO₂)純化產生 89 毫克(98%)之實例 336 如無色油。

實例 337 之製備

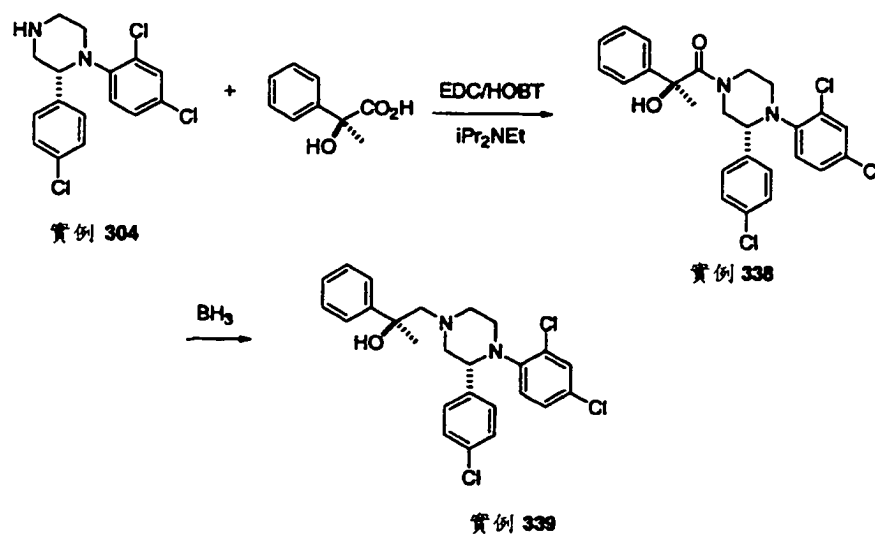
略圖 40



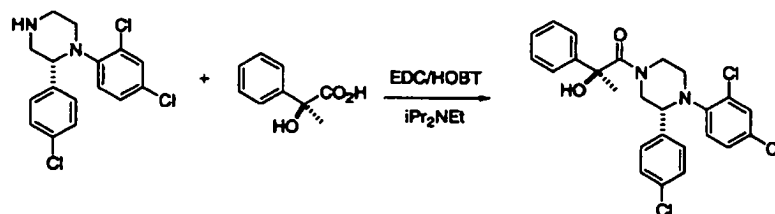
使用類似略圖 39 所述之步驟將實例 319 轉化成實例 337。

實例 338-339 之製備

略圖 41

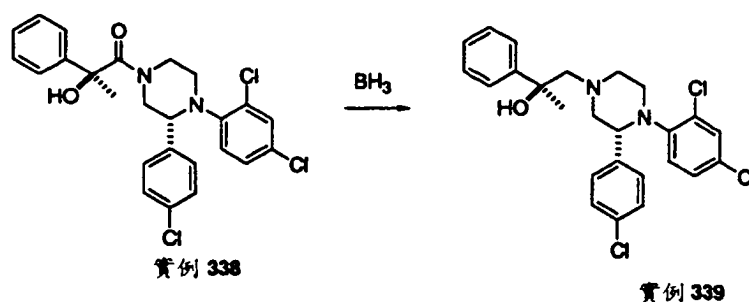


步驟 1：



將哌啶實例 304(300 毫克)、羧酸(160 毫克)、EDC(211 毫克)、HOBT(149 毫克)、與 $i\text{PrNEt}$ (0.2 毫升)溶於 CH_3CN 中及在 65°C 加熱(18 小時)。將溶液濃縮。使殘渣在 EtOAc 與 1 N NaOH (水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經急驟層析術(2/1 己烷/ EtOAc , SiO_2)純化產生 223 毫克(52%)之醯胺實例 338 如無色油。

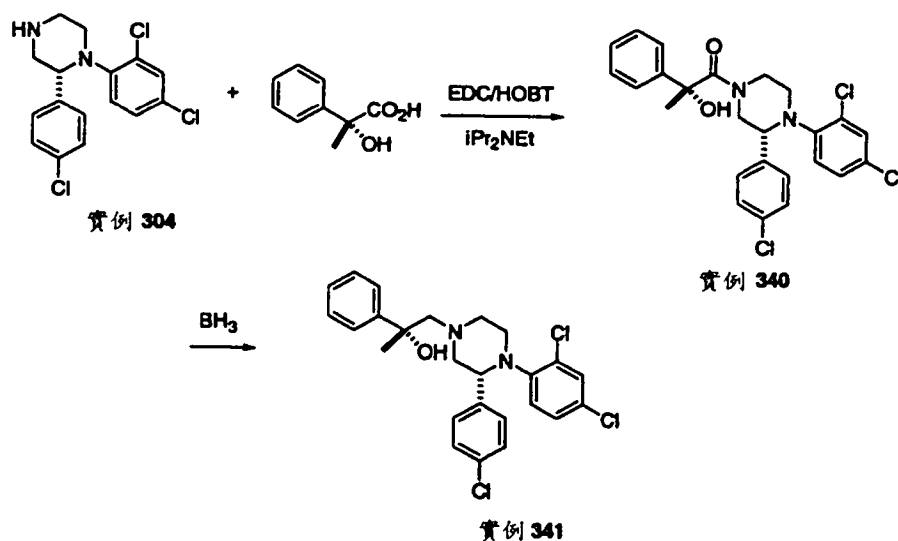
步驟 2：



將鹽胺實例 338(223 毫克)與 BH_3 -THF 錯合物 (1.0 M BH_3 於 THF 中, 3 毫升)溶於 THF 中及在回流加熱 ($65-70^\circ\text{C}$, 18 小時)。將溶液冷卻及以 MeOH(2-3 毫升)與 1 M HCl (水溶液)(30-40 毫升)驟冷。將溶液在 25°C 攪拌 2 小時。將溶液冷卻及以 NaOH 片使之成為鹼性 ($\text{pH}=10-12$)。將混合物以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術 (6/1 己烷/EtOAc, SiO_2) 純化產生 133 毫克 (61%) 之實例 339 如無色油。

實例 340-341 之製備

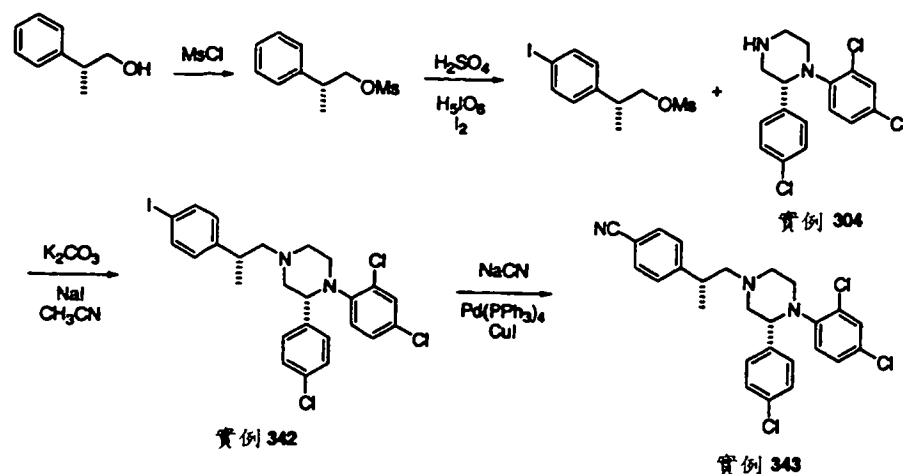
略圖 42



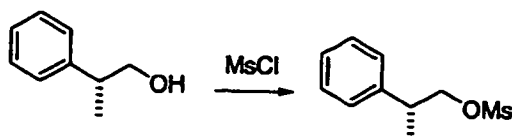
實例 340 及 341 係由如略圖 42 所示之適當哌啶與酸, 使用略圖 41 陳述之步驟製備。

實例 342-343 之製備

略圖 43

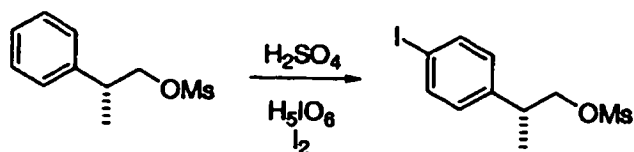


步驟 1：



將 2-苯基丙-1-醇(500 毫克)與 Et_3N (0.6 毫升)溶於 CH_2Cl_2 中及冷卻至 0°C 。在 0°C 加入甲磺醯氯(0.3 毫升)，及將反應加溫至 25°C (3 小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以 1 N NaOH (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)。過濾及濃縮產生對應甲磺酸酯如黃色油，其無進一步純化而用於步驟 2。

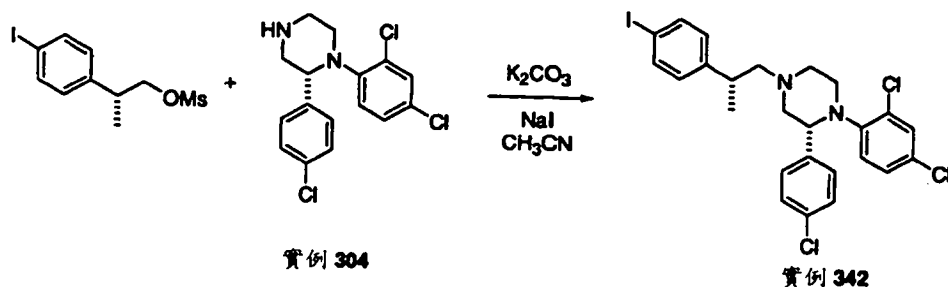
步驟 2：



將步驟 1 製備之甲磺酸酯(798 毫克)、 H_2SO_4 (0.2 毫升)、 H_5IO_6 (212 毫克)、與 I_2 (436 毫克)溶於冰醋酸中及在 25°C 攪拌(18 小時)。將反應混合物在 70°C 加熱 3 小時。將溶液冷卻及以 3 N NaOH (水溶液)使之為鹼性。將混合物以 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液)處理而將 I_2 顏色變色。將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。經急驟

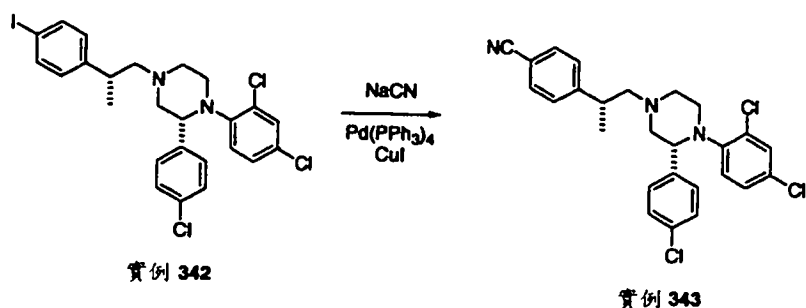
層析術(4/1 己烷/EtOAc, SiO₂)純化產生 800 毫克(63%)之碘化物如無色油。

步驟 3：



將步驟 2 製備之碘化物(394 毫克)、哌啶實例 304(200 毫克)、K₂CO₃(240 毫克)、與 NaI(44 毫克)溶於 CH₃CN 中及加熱(85-90 °C, 18 小時)。使反應混合物在 EtOAc 與 1 N NaOH_(水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(8/1 己烷/EtOAc, SiO₂)純化產生 118 毫克(17%)之碘哌啶實例 342 如無色泡沫。

步驟 4：

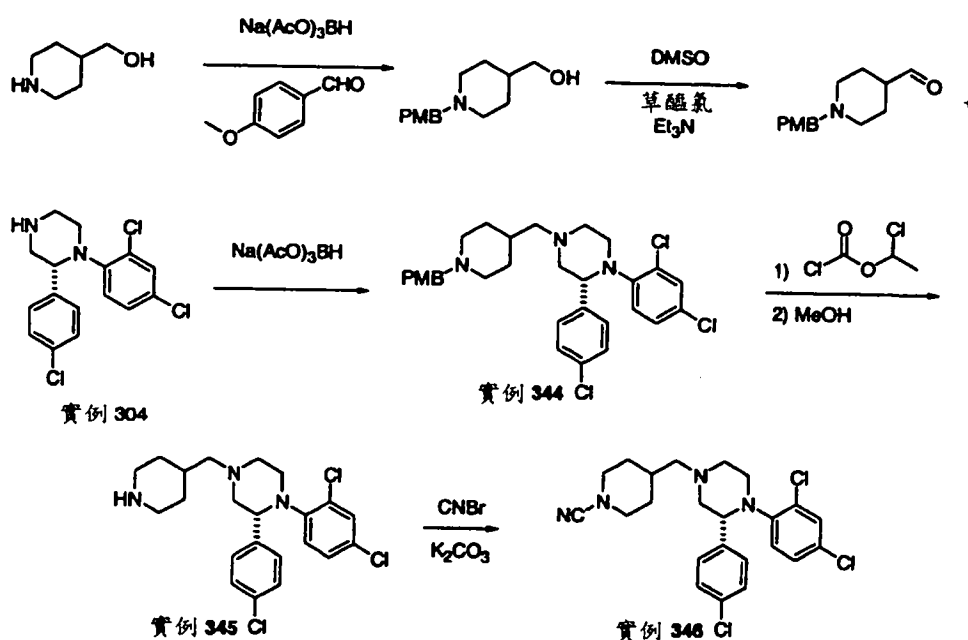


將步驟 3 製備之碘哌啶實例 342(118 毫克)、NaCN(20 毫克)、Pd(PPh₃)₄(23 毫克)、與 CuI(8 毫克)溶於經脫氣 EtCN 中且在 105 °C 加熱 1 小時。使溶液在 EtOAc 與 1 N NaOH_(水溶液)

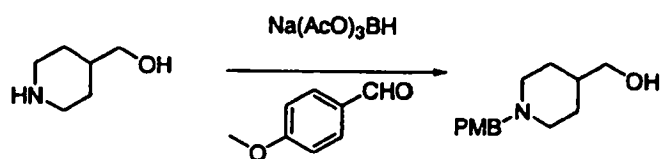
之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色固體。經製備性薄層層析術 (6/1 己烷/EtOAc, SiO_2) 純化產生 58 毫克 (59%) 之實例 343。

實例 344-346 之製備

略圖 44



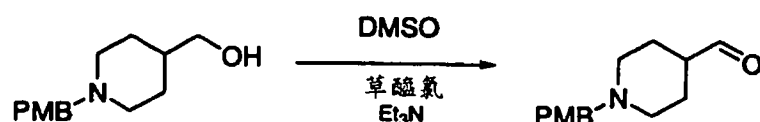
步驟 1：



將哌啶-4-基甲醇 (5 克)、對大茴香醛 (6.3 毫升)、與 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (11 克) 溶於 CH_2Cl_2 中及在 25°C 攪拌 (18 小時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋且以 1 N NaOH (水溶液) 清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使殘渣在 Et_2O 與 1 M HCl (水溶液) 之間分配。將水層以

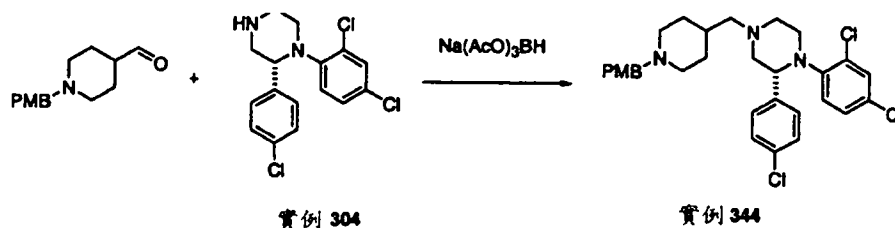
Et₂O萃取。將水層冷卻至0℃及經由加入NaOH片使之為鹼性(pH=10-12)。將混合物以CH₂Cl₂萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，如此供給PMB醇(6.35克，62%)如黃色油。

步驟2：



將DMSO(2.5毫升)溶於CH₂Cl₂(150毫升)中及冷卻至-40℃(CH₃CN/CO₂)。在-40℃將草酰氯(3.1毫升)於CH₂Cl₂(15毫升)中逐滴加入溶液。將溶液在-40℃攪拌30分鐘。在-40℃將步驟1製備之PMB醇(6.35克)於CH₂Cl₂(15毫升)中加入溶液。將所得溶液在-40℃攪拌30分鐘。在-40℃將三乙胺(11.3毫升)加入溶液，及將所得漿液加溫至25℃且在此溫度攪拌1.5小時。將溶液以CH₂Cl₂稀釋且以1 N NaOH(水溶液)清洗。將水層以CH₂Cl₂萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮而供給醛，其無進一步純化而用於步驟3。

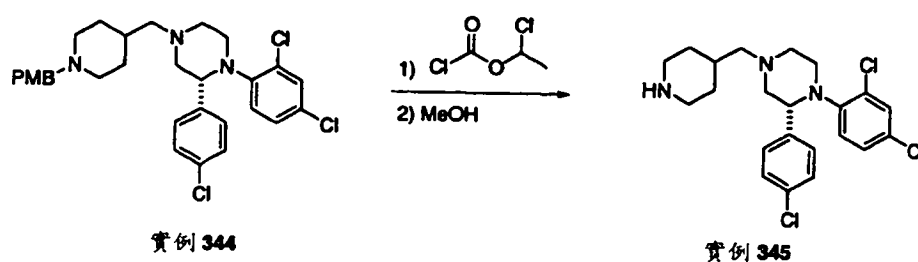
步驟3：



將哌啶實例304(500毫克)、步驟2製備之醛(440毫克)、與Na(AcO)₃BH(400毫克)溶於CH₂Cl₂中及在25℃攪拌(18小

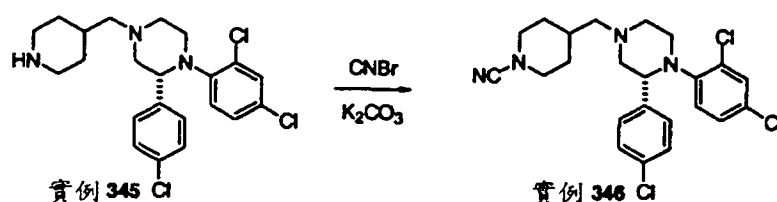
時)。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋且以 1 N NaOH (水溶液) 清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。經急驟層析術 (3/1 己烷/ EtOAc ， SiO_2) 純化產生 640 毫克 (78%) 之實例 344 如無色油。

步驟 4：



將實例 344 (640 毫克) 及以上步驟 4 所示之氯甲酸酯 (0.2 毫升) 溶於 CH_2Cl_2 中及在 25°C 攪拌 (18 小時)。將溶液濃縮。將殘渣溶於 MeOH 中及在回流加熱 (65°C ，2.5 小時)。將溶液濃縮，及使殘渣在 1 M HCl (水溶液) 與 Et_2O 之間分配。將水層以 Et_2O 萃取。將水層冷卻 (0°C) 及經由加入 NaOH 片使之為鹼性 ($\text{pH}=10-12$)。將溶液以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮而得實例 345 (367 毫克，74%) 如黃色油。

步驟 5：

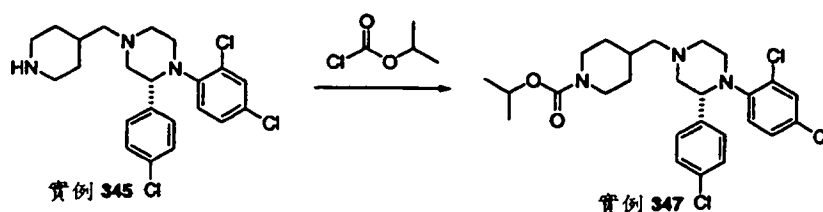


將實例 345 (70 毫克)、 CNBr (0.2 毫升之於 CH_2Cl_2 中之 3.0 M 溶液)、與 K_2CO_3 (66 毫克) 溶於 CH_3CN 中及在 25°C 攪拌 (4

小時)。使溶液在 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 (水溶液) 之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO_4)。過濾及濃縮產生黃色油。經而得實例 346 (367 毫克, 74%) 如黃色油。經薄層製備性層析術 (3/1 己烷/EtOAc, SiO_2) 純化產生實例 346 (25 毫克, 34%) 如無色油。

實例 347 之製備

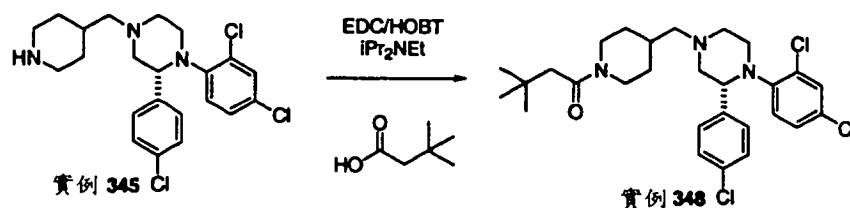
略圖 45



使實例 345 (70 毫克) 及以上略圖 16 所示之氣甲酸酯 (0.3 毫升) 在 CH_2Cl_2 與 1 N NaOH (水溶液) 之間分配。將混合物在 25°C 攪拌 (4 小時)。將混合物以水與 CH_2Cl_2 稀釋。將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將組合有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術 (3/1 己烷/EtOAc, SiO_2) 純化產生實例 347 (63 毫克, 75%) 如無色油。

實例 348 之製備

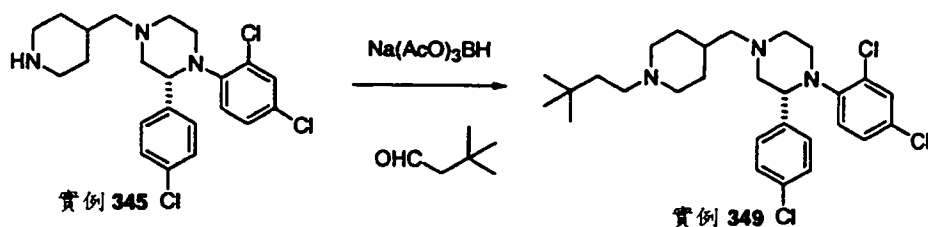
略圖 46



使用略圖 46 所示之適當哌啶及酸，依照略圖 41 之步驟 1 陳述之步驟將實例 345 轉化成實例 348。

實例 349 之製備

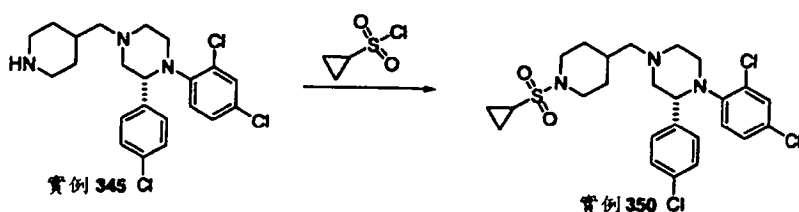
略圖 47



使用略圖 47 所示之適當哌啶及醛，依照略圖 44 之步驟 3 陳述之步驟將實例 345 轉化成實例 349。

實例 350 之製備

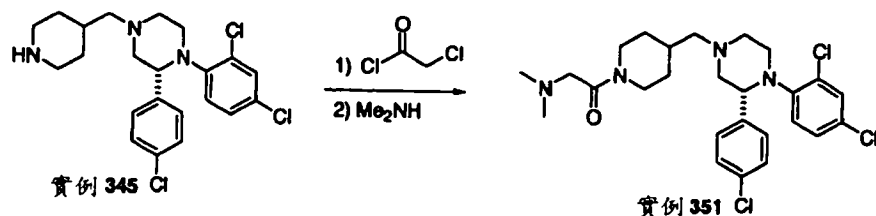
略圖 48



使用略圖 48 所示之適當哌啶及磺醯氯，依照略圖 14 之步驟 8 陳述之步驟將實例 345 轉化成實例 348。

實例 351 之製備

略圖 49

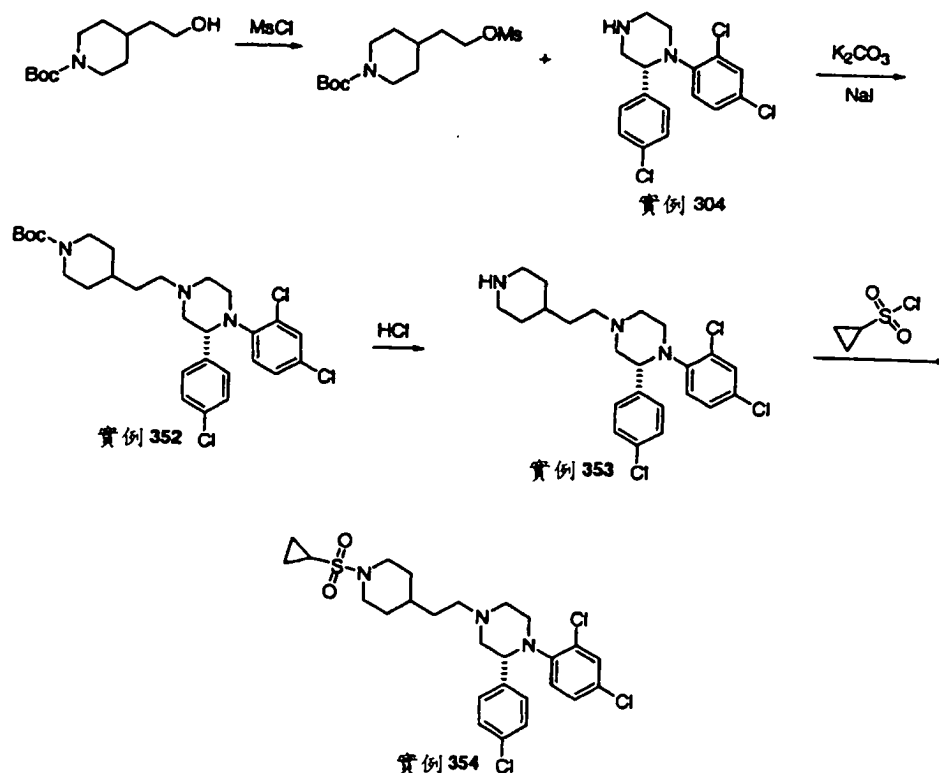


使實例 345 (45 毫克) 及酸氯 (0.05 毫升) 在 CH_2Cl_2 與飽和 NaHCO_3 (水溶液) 之間分配。將混合物在 25°C 攪拌 (3 小時)。將層分離，及將水層以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層組合，乾燥

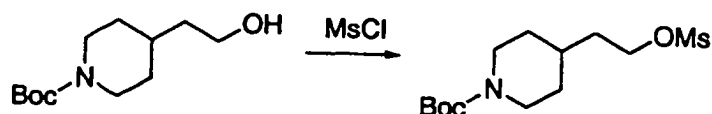
(MgSO₄)，過濾，及濃縮而供給氯醯胺。將氯醯胺溶於DMF中且加入20毫升之於THF溶液中2.0 M Me₂NH。將溶液在密封管中加熱(75°C，66小時)。將溶液濃縮。使殘渣在CH₂Cl₂與1 N NaOH(水溶液)之間分配。將水層以CH₂Cl₂萃取。將組合有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。經薄層製備性層析術(20/1 CH₂Cl₂/MeOH，SiO₂)純化產生18毫克(34%)之實例351如無色油。

實例352-354之製備

略圖 50

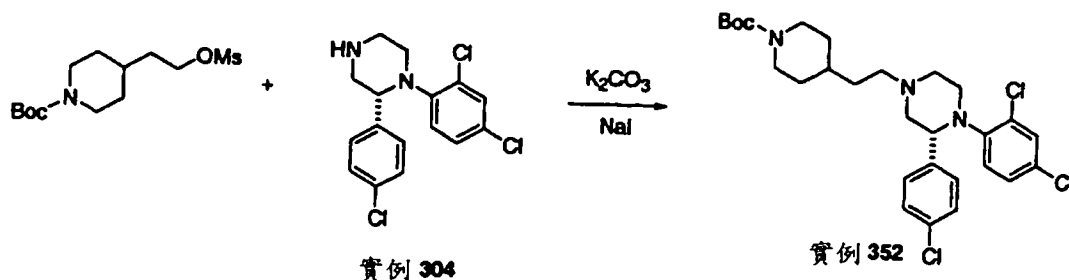


步驟 1：



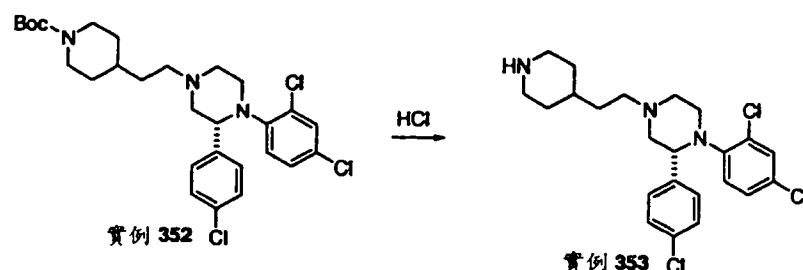
依照略圖 43 之步驟 1 陳述之步驟，將以上略圖 50 所示之 N-Boc 醇轉化成甲磺酸酯。

步驟 2：



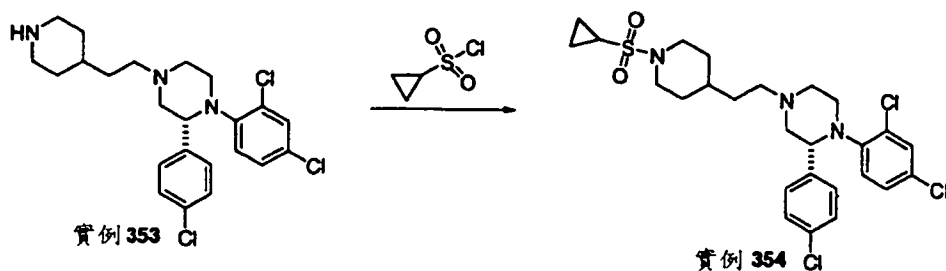
實例 352 係依照略圖 43 之步驟 3 陳述之步驟，使用適當之試劑製備。

步驟 3：



將實例 352 (750 毫克) 與 4 M HCl_(水溶液) 溶於 MeOH 中及在 25°C 攪拌 (18 小時)。將溶液濃縮。將殘渣溶於 EtOAc 中及以 1 N NaOH_(水溶液) 清洗。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥 (MgSO₄)。過濾及濃縮產生實例 353 如黃色油。

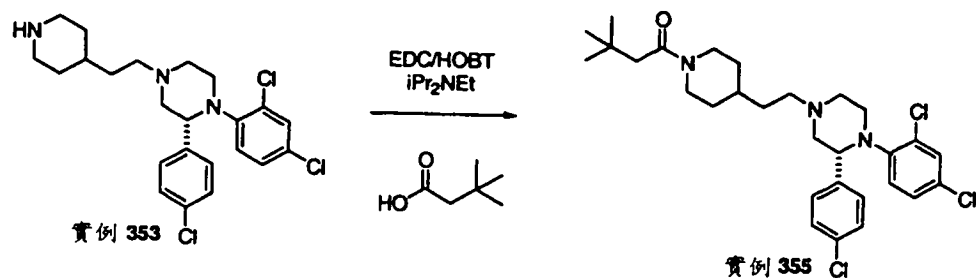
步驟 4：



使用適當之適劑，使用略圖 43 之步驟 1 陳述之步驟將實例 353 轉化成實例 354。

實例 355 之製備

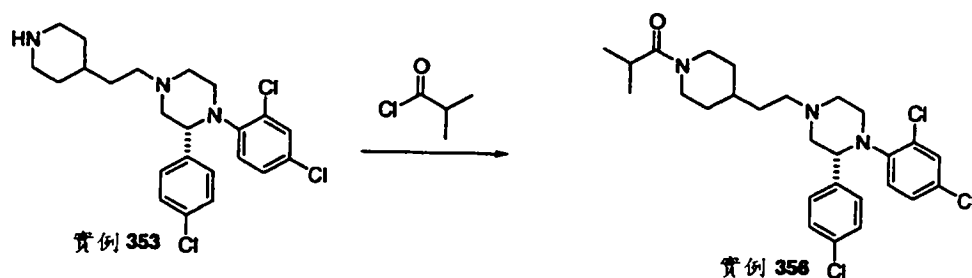
略圖 51



使用適當之適劑，使用略圖 46 陳述之步驟將實例 353 轉化成實例 355。

實例 356 之製備

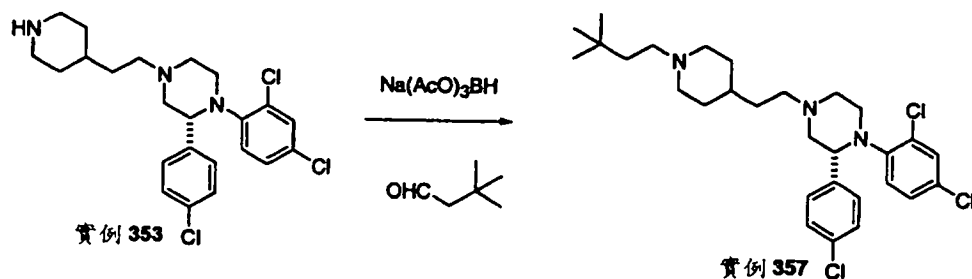
略圖 52



使用適當之適劑，使用略圖 45 陳述之步驟將實例 353 轉化成實例 356。

實例 357 之製備

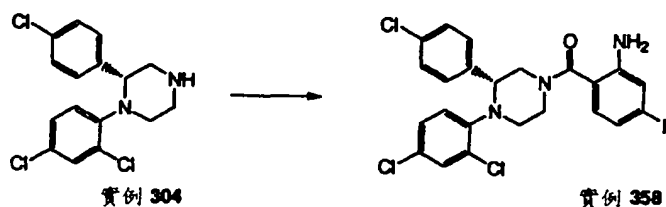
略圖 53



使用適當之適劑，使用略圖 44 之步驟 1 陳述之步驟將實例 353 轉化成實例 357。

實例 358 之製備

略圖 54



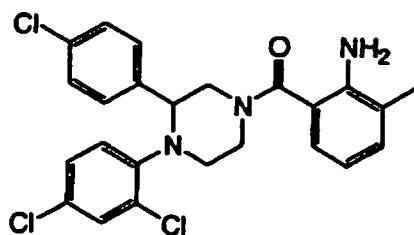
對哌啶實例 304 於 MeCN (3 毫升) 之溶液加入 2-胺基-4-氟苯甲酸 (54 毫克, 0.35 毫莫耳)、EDCI (67 毫克, 0.35 毫莫耳)、HOBt (47 毫克, 0.35 毫莫耳)、與 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (160 微升, 0.92 毫莫耳)。在室溫將溶液攪拌過夜。然後將溶液濃縮。使粗產物在 EtOAc 與 1 M NaOH 之間分配。將水層以 EtOAc 萃取 (3x)。將組合有機層以鹽水清洗, 以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 及濃縮。將粗產物藉製備性 TLC (SiO_2 , 2:1 己烷: EtOAc) 純化而提供實例 358 (99 毫克)。藉由溶於 CH_2Cl_2 中繼而加入 2 N HCl (於醚中) 而將產物轉化成其 HCl 鹽。然後將溶劑去除而提供鹽。

實例 359 之製備



實例 359 係使用類似用於製備實例 358 之步驟製備, 除了將 2-胺基菸鹼酸偶合實例 1 代替 2-胺基-4-氟苯甲酸。

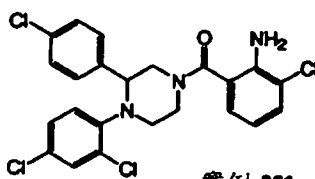
實例 360 之製備



實例 360

實例 360 係使用類似用於製備實例 359 之步驟製備，除了將 2-胺基-3-甲基苯甲酸偶合實例 1 代替 2-胺基-4-氟苯甲酸。

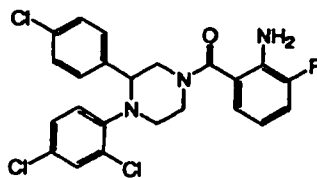
實例 361 之製備



實例 361

實例 361 係使用類似用於製備實例 359 之步驟製備，除了將 2-胺基-3-氯苯甲酸偶合實例 1 代替 2-胺基-4-氟苯甲酸。

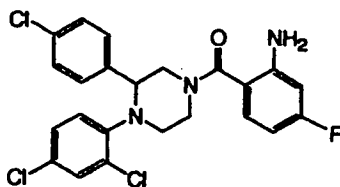
實例 362 之製備



實例 362

實例 362 係使用類似用於製備實例 359 之步驟製備，除了將 2-胺基-3-氯苯甲酸偶合實例 1 代替 2-胺基-4-氟苯甲酸。

實例 363 之製備

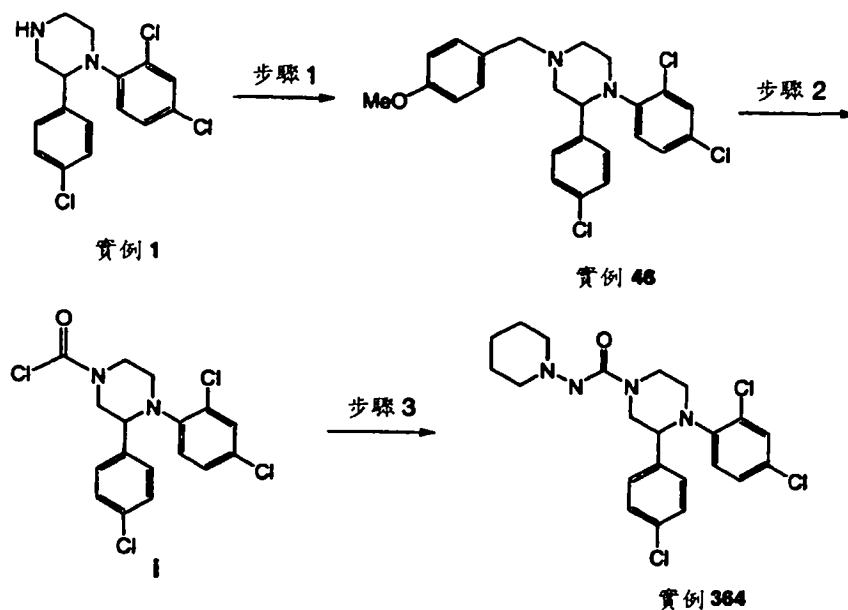


實例 363

實例 363 係使用類似用於製備實例 359 之步驟製備，除了將 2-胺基-4-氟苯甲酸偶合實例 1 代替 2-胺基-4-氯苯甲酸。

實例 364 之製備

略圖 55



步驟 1：

對實例 1(305 毫克，0.89 毫莫耳)於 DCE(5 毫升)之溶液加入對大茴香醛(134 毫克，0.98 毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉(208 毫克，0.98 毫莫耳)、與乙酸(59 毫克，0.98 毫莫耳)。在室溫將溶液攪拌過夜。將混合物以 CH_2Cl_2 稀釋及以 1 M NaOH (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取(3x)。將組合有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉急驟層析術(SiO_2 ，梯度 100:0 至 60:40 己烷：EtOAc)純化而提供實例 46(180 毫克)。

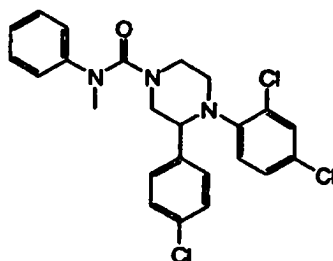
步驟 2：

在 0°C 對實例 46(165 毫克，0.36 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (5 毫升)之溶液加入三光氣(33 毫克，0.125 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (2 毫升)。在 0°C 將溶液攪拌 2 小時。然後將溶液真空濃縮而提供粗胺甲醯氯，其不純化而用於步驟 3。

步驟 3：

對步驟 2 製備之胺甲醯氯(0.36 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (5 毫升)之溶液加入 1-胺基哌啶(40 毫克, 0.40 毫莫耳)與 iPr_2NEt (52 毫克, 0.40 毫莫耳)。在室溫將溶液攪拌過夜。然後將溶液濃縮。將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以 NaHCO_3 (水溶液)清洗。將水層以 EtOAc 萃取(3x)。將組合有機層以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 及濃縮。將粗產物藉製備性 TLC(SiO_2 ; 2:1 EtOAc : 己烷)純化而提供實例 364(38 毫克)。藉由將其溶於 CH_2Cl_2 中繼而加入 2 N HCl (於醚中)而將產物轉化成 HCl 鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

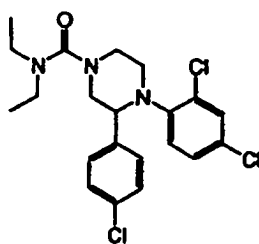
實例 365 之製備



實例 365

實例 362 係由胺甲醯氯 i(略圖 55, 步驟 2)使用類似用於製備實例 364 之步驟製備, 除了在步驟 3(以上)中使用 N-甲基苯胺代替 1-胺基哌啶。

實例 366 之製備



實例 366

實例 362 係由胺甲醯氯 i(略圖 55, 步驟 2)使用類似用於製

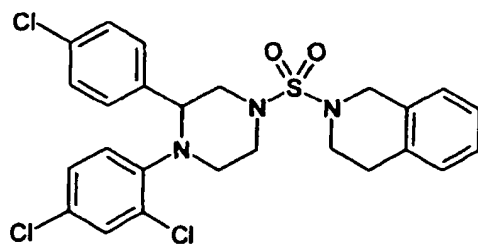


在 0°C 對 ii(88 毫克, 0.38 毫莫耳)於 CH₂Cl₂(5 毫升)之溶液加入三氟甲磺酸甲酯(69 毫克, 0.42 毫莫耳)。在 0°C 將溶液攪拌 2 小時。將溶液濃縮而提供 iii 如白色固體。

步驟 3:

對 iii(0.38 毫莫耳)於 MeCN(2 毫升)之溶液加入實例 1(100 毫克, 0.29 毫莫耳)。將溶液加熱至回流經 16 小時。然後將溶液濃縮及藉急驟層析術(SiO₂; 梯度溶離 100:0 至 80:20 己烷: EtOAc)純化而提供實例 368(150 毫克)如透明油。藉由溶於 CH₂Cl₂ 中繼而加入 2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成 HCl 鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

實例 369 之製備

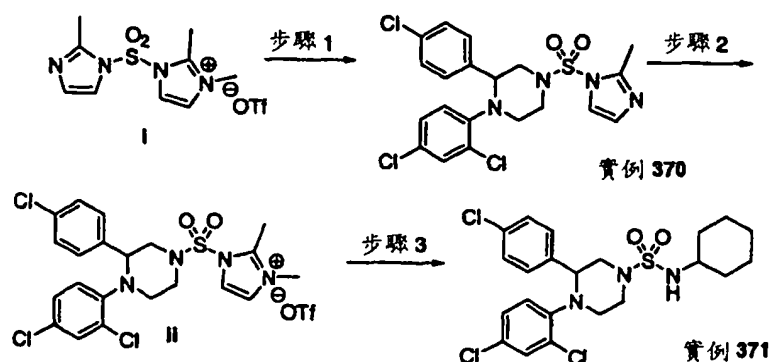


實例 369

實例 369 係由 i(以上略圖 56)使用類似用於製備實例 368 之步驟製備, 除了在步驟 1(以上)中使用四氫喹啉代替哌啶。

實例 370-371 之製備

略圖 57



步驟 1：

對 i(555 毫克，1.53 毫莫耳)於 MeCN(10 毫升)之溶液加入實例 1(349 毫克，1.02 毫莫耳)。在室溫將溶液攪拌過夜。將溶液濃縮及將粗產物經急驟層析術(SiO_2 ；梯度溶離 100:0 至 1:1 己烷：EtOAc)純化提供實例 370(252 毫克)如白色結晶固體。

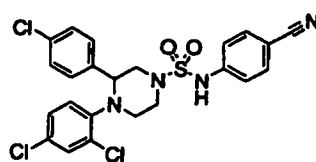
步驟 2：

在 0°C 對實例 370(252 毫克，0.52 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (15 毫升)之溶液加入三氟甲磺酸甲酯(89 毫克，0.54 毫莫耳)。在 0°C 將溶液攪拌 2 小時。將溶液濃縮而提供 ii 如白色固體。

步驟 3：

對 ii(0.17 毫莫耳)於 MeCN(2 毫升)之溶液加入胺基環己烷(17 毫克，0.17 毫莫耳)。將溶液加熱至回流經 16 小時。然後將溶液濃縮及藉 TLC(SiO_2 ；2:1 己烷：EtOAc)純化而提供實例 371(45 毫克)如透明油。藉由溶於 CH_2Cl_2 中繼而加入 2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成 HCl 鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

實例 372 之製備

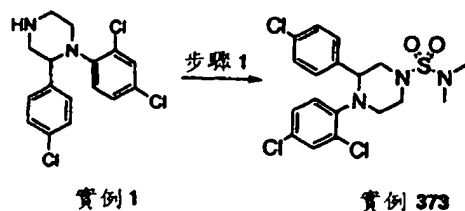


實例 372

實例 372 係使用類似用於製備實例 371 之步驟製備，除了在步驟 3(以上)中使用 4-氯基苯胺代替胺基環己烷。

實例 373 之製備

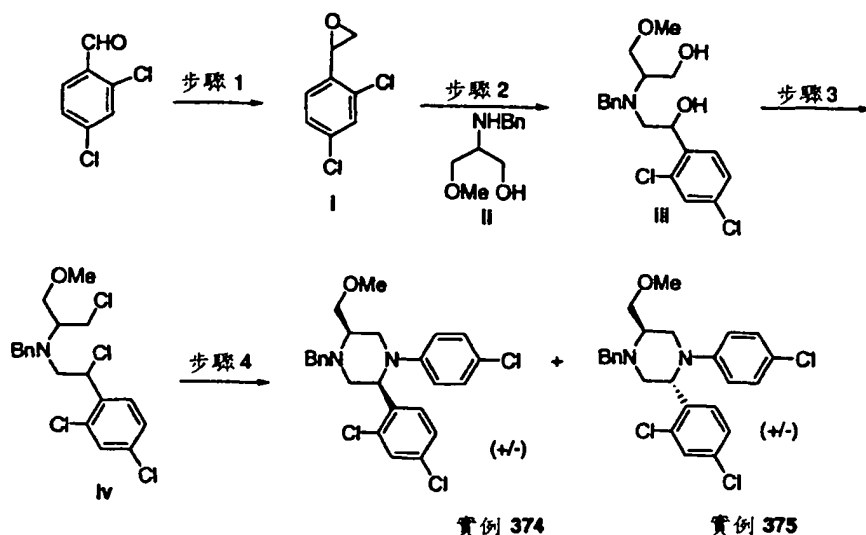
略圖 58



對實例 1(70 毫克，0.20 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (2 毫升)之溶液加入 N,N-二甲胺基磺醯氯(32 毫克，0.23 毫莫耳)與 iPr_2NEt (31 毫克，0.24 毫莫耳)。在室溫將溶液攪拌過夜。然後將溶液以 CH_2Cl_2 稀釋及以 NaHCO_3 (水溶液)清洗。將水層以 CH_2Cl_2 萃取(3x)。將組合有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉製備性 TLC(SiO_2 ；2:1 EtOAc：己烷)純化而提供實例 373(66 毫克)。藉由溶於 CH_2Cl_2 中繼而加入 2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成 HCl 鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

實例 374-375 之製備

略圖 59



步驟 1：

對 2,4-二氯苯甲醛(2.0 克，11.4 毫莫耳)於無水 THF(20 毫

升)之溶液加入二氯甲烷(4.59克, 17.1毫莫耳)。將溶液冷卻至0℃及加入丁機鋰-溴化鋰錯合物(於Et₂O中1.5 M, 22.8毫莫耳)。將溶液在0℃攪拌1小時, 及將溶液加溫至室溫且攪拌又1小時。對此反應緩慢添加冰。然後將混合物以EtOAc萃取(3x)。將組合有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾, 及濃縮而提供i(2.1克)如橙色油, 其不純化而用於步驟2。

步驟2:

對含ii(藉 Synthesis (1992) 288-292之方法製備; 其在此併入作為參考)(1.55克, 7.94毫莫耳)之燒瓶加入i(1.5克, 7.94毫莫耳)。將純的混合物加熱至130℃經16小時而提供iii(3.0克), 其不純化而用於步驟3。

步驟3:

對iii(1.5克, 3.9毫莫耳)於DCE(10毫升)之溶液加入亞硫酸氯(1.16克, 9.8毫莫耳)。將所得溶液加熱至回流經2小時。將反應以NaHCO₃(水溶液)緩慢地驟冷。然後將混合物以CH₂Cl₂萃取(3x)。將組合有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾, 及濃縮而提供iv(1.64毫克)。藉由溶於CH₂Cl₂中繼而加入2 N HCl(於醚中), 其不純化而用於步驟4。

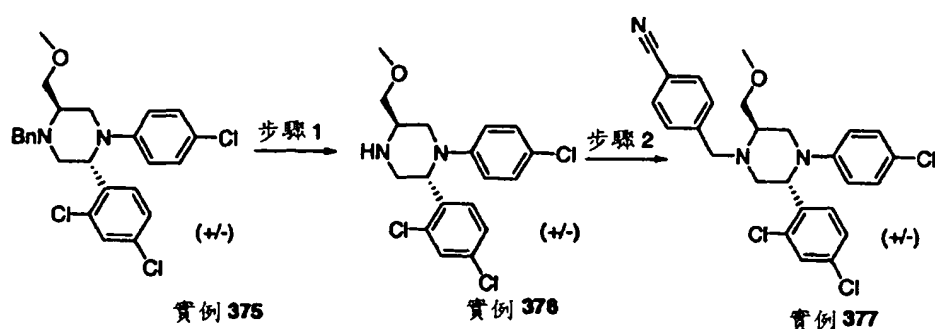
步驟4:

對iv(1.64克, 3.9毫莫耳)於丙腈(20毫升)之溶液加入4-氯苯胺(1.49克, 11.7毫莫耳)。將溶液加熱至回流過夜。使溶液在NaHCO₃(水溶液)與CH₂Cl₂之間分配。將水層以CH₂Cl₂萃取(3x)。將組合有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾, 及濃縮。將粗產物藉急驟層析術(SiO₂; 梯度溶離100:1至9:1

己烷：EtOAc)純化而提供實例 374(265 毫克)，而且藉製備性 TLC(SiO_2 ；9:1 己烷：EtOAc)進一步純化而得實例 375(60 毫克)。藉由溶於 CH_2Cl_2 中繼而加入 2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成 HCl 鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

實例 376-377 之製備

略圖 60



步驟 1：

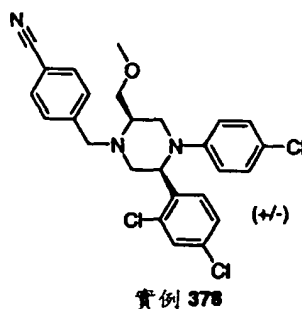
對實例 375(30 毫克，0.064 毫莫耳)於 DCE(2 毫升)之溶液加入氯甲酸 1-氯乙酯(10 毫克，0.07 毫莫耳)。將溶液加熱至回流經 1 小時。加入另外之氯甲酸 1-氯乙酯(8 毫克，0.056 毫莫耳)且將溶液加熱至回流又 8 小時。將溶液濃縮。對粗產物加入 MeOH(1 毫升)。將所得溶液加熱至回流經 1.5 小時。將溶液濃縮。使此材料在 CH_2Cl_2 與 NaHCO_3 (水溶液)之間分配。將水層以 CH_2Cl_2 萃取(3x)。將組合有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉製備性 TLC(SiO_2 ，1:1 己烷：EtOAc)純化而提供實例 376(17 毫克)。

步驟 2：

對實例 376(17 毫克，0.05 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (1 毫升)之溶

液加入4-氰基苯甲醛(7毫克, 0.05毫莫耳)與三乙鹽氧基硼氫化鈉(16毫克, 0.075毫莫耳)。在室溫將混合物攪拌16小時。使混合物在EtOAc與NaHCO₃(水溶液)之間分配。以EtOAc萃取水層。將組合有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾, 及濃縮。將粗產物藉製備性TLC(SiO₂; 4:1己烷: EtOAc)純化而提供實例377。藉由溶於CH₂Cl₂中繼而加入2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成HCl鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

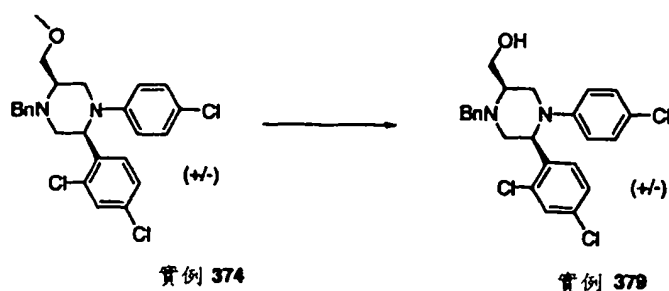
實例378之製備



實例378係使用用於製備實例377之相同步驟製備, 除了使用實例374代替實例375作為原料。

實例379之製備

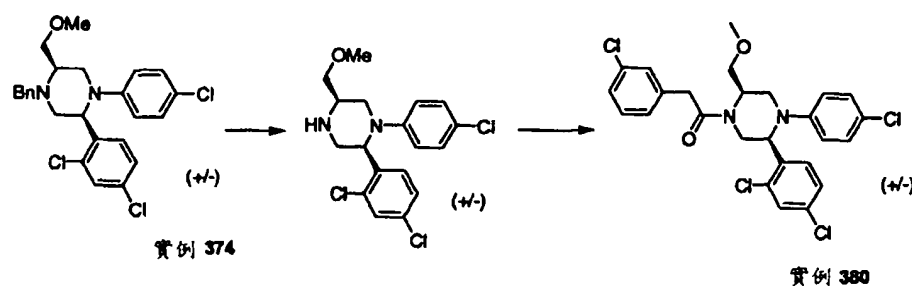
略圖 61



在0℃對實例374(50毫克, 0.1毫莫耳)於CH₂Cl₂(5毫升)之溶液加入BBR₃(26毫克, 0.15毫莫耳)。將溶液加溫至室溫及攪拌3小時。對溶液加入NaHCO₃。將混合物以CH₂Cl₂

萃取(3x)。將組合有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉製備性TLC(SiO_2 ；4:1己烷：EtOAc)純化而提供實例379。藉由溶於 CH_2Cl_2 中繼而加入2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成HCl鹽。然後去除溶劑而提供鹽(9毫克)。

實例380之製備



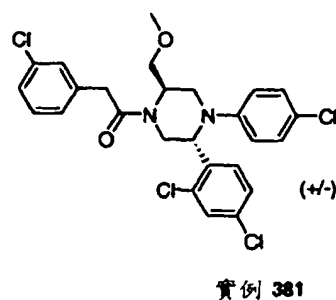
步驟1：

使用類似略圖60中用於製備實例376之條件將實例374轉化成二級胺。

步驟2：

使用類似略圖54中用於製備實例358之條件反應步驟1製備之二級胺與3-氯苯基乙酸。

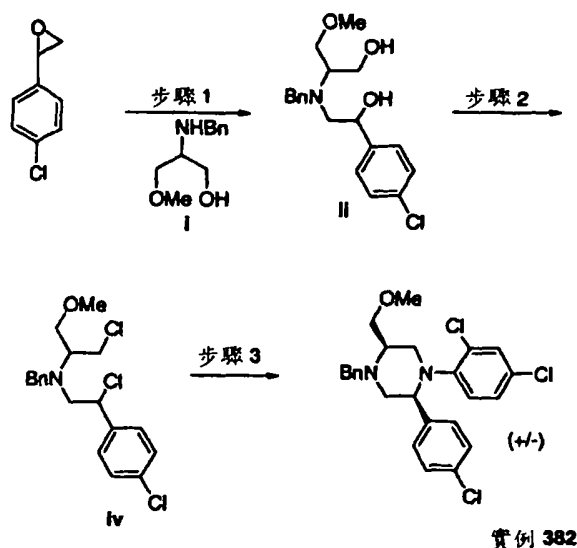
實例381之製備



實例381係使用類似用於製備實例380之條件製備，除了使用實例376代替實例374。

實例382之製備

略圖62



步驟 1：

對含 i(1.0 克，5.1 毫莫耳)之燒瓶加入環氧化 4-氯苯乙
烯。將純的混合物加熱至 130°C 經 18 小時而提供二醇 ii，其
不純化而使用。

步驟 2：

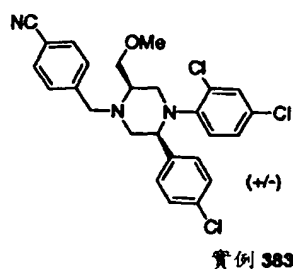
對 ii(710 毫克，2.02 毫莫耳)於 CHCl₃(15 毫升)之溶液加入
亞硫醢氯(603 毫克，5.07 毫莫耳)。將所得溶液加熱至回流
經 3 小時。將溶液冷卻至室溫及濃縮。使粗混合物在
CH₂Cl₂與 NaHCO₃(水溶液)之間分配。將混合物劇烈攪拌 10 分
鐘。將層分離及將水層以 CH₂Cl₂萃取(3x)。將組合有機層
以 Na₂SO₄乾燥，過濾，及濃縮而提供 iv，其不純化而用於
步驟 3。

步驟 3：

對二氯化物 iv(3.0 毫莫耳)於丙腈(20 毫升)之溶液加入
2,4-二氯苯胺(486 毫克，3.0 毫莫耳)與 iPr₂NEt(387 毫克，
3.0 毫莫耳)。將混合物加熱至 100°C 經 16 小時。將溶液冷卻
至室溫及濃縮。

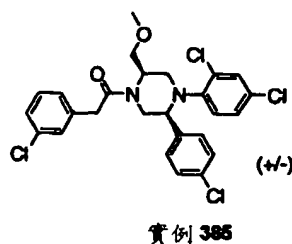
將粗材料溶於無水 THF(10 毫升)中。對此溶液加入 NaH(60 毫克，於油中 60%)。將混合物加熱至回流經 16 小時。加入另外之 NaH(60 毫克，於油中 60%)且加熱至回流又 24 小時。緩慢加入水且將混合物以 EtOAc 萃取(3x)。將組合有機層以鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉製備性 TLC(SiO₂，4:1 己烷：EtOAc)純化而提供實例 382(365 毫克)。藉由溶於 CH₂Cl₂ 中繼而加入 2 N HCl(於醚中)而將產物轉化成 HCl 鹽。然後去除溶劑而提供鹽。

實例 383 之製備



實例 383 係使用類似用於製備實例 377 之條件製備，除了使用實例 374 代替實例 375 作為原料。

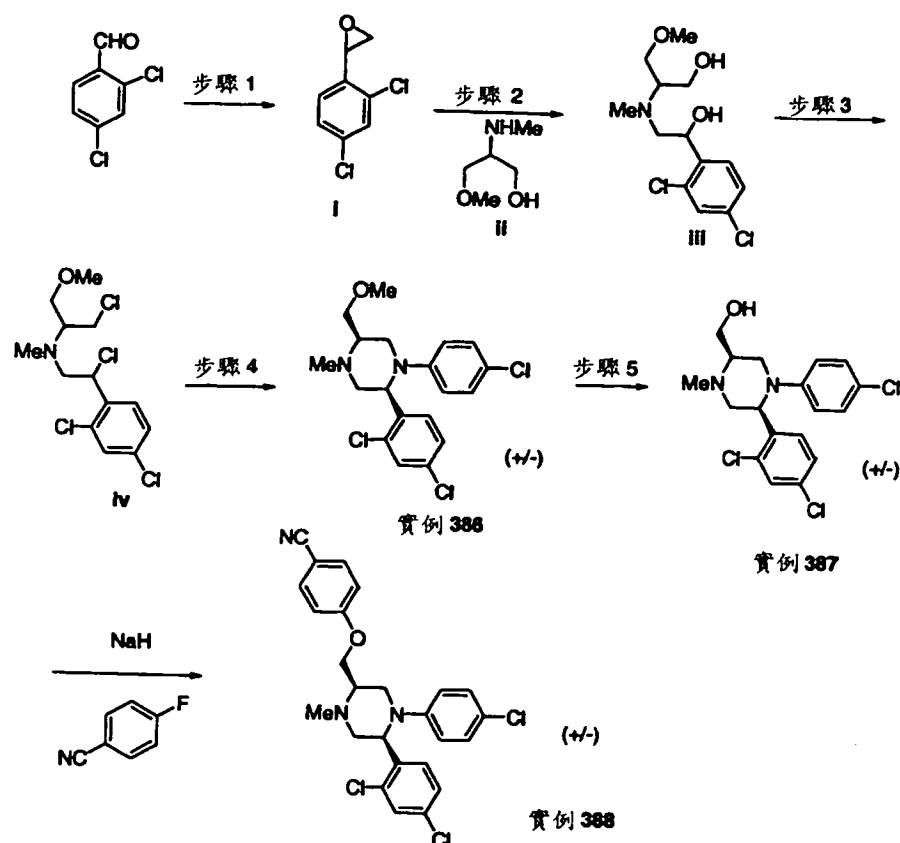
實例 385 之製備



實例 385 係使用類似用於製備實例 380 之條件製備。

實例 386-388 之製備

略圖 63

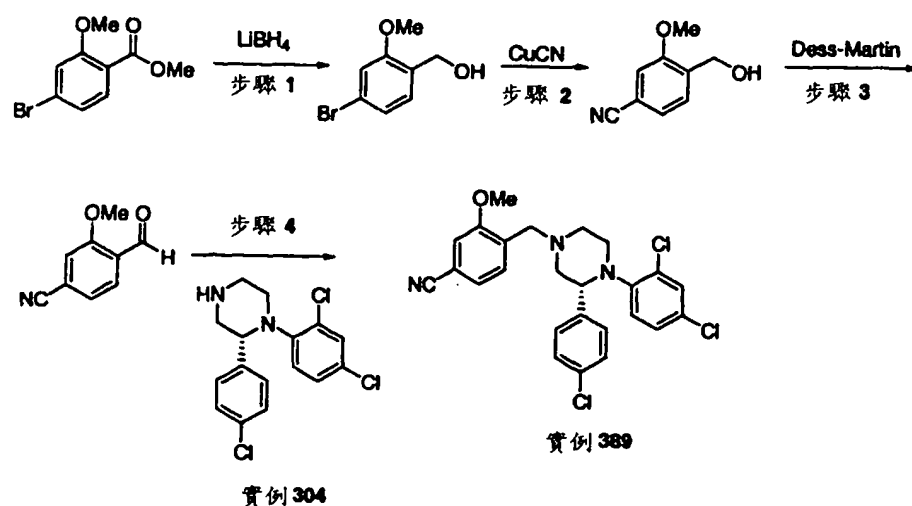


N-甲基哌啶實例386係使用類似以上實例374(步驟1、2、3、與4)所述之步驟製備。醇實例387係由N-甲基哌啶實例386使用類似用於製備實例379之步驟製備。

將醇實例387(30毫克)溶於DMF。加入氫化鈉(12毫克之於油中之60重量%分散液)。加入4-氟苯甲腈(35毫克)，及將溶液在25°C攪拌(18小時)。使溶液在EtOAc與水之間分配。將水層以EtOAc萃取。將組合有機層以鹽水清洗及乾燥(MgSO₄)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(2/1己烷/EtOAc, SiO₂)純化產生21毫克(45%)之實例388如油。

實例389之製備

略圖64



步驟 1：

對 4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (Aldrich)(1.0 克，4.1 毫莫耳) 於 THF(10 毫升) 加入 LiBH_4 (0.13 克，6.1 毫莫耳)。逐滴加入乙醇(2 毫升)。將所得反應混合物在室溫攪拌 20 小時。加入 1 N NaOH，及將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗，然後乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供對應苺醇(0.86 克，4.0 毫莫耳)。

步驟 2：

對步驟 1 製備之苺醇(0.86 克，4.0 毫莫耳) 於 DMF(8 毫升) 加入 CuCN(1.1 克，12 毫莫耳)。將混合物加熱至 150°C 且攪拌 20 小時。然後將混合物冷卻至室溫，及加入 EtOAc 繼而飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ 溶液。將混合物劇烈攪拌 10 分鐘且以 EtOAc 萃取，然後將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。藉矽膠層析術純化提供 4-羥基甲基-3-甲氧基苯甲腈(0.38 克，2.3 毫莫耳)。

步驟 3：

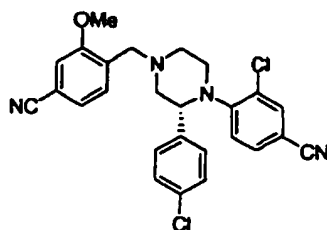
在室溫對步驟 2 製備之 4-羥基甲基-3-甲氧基苯甲腈(0.38

克，2.3毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (8毫升)加入 Dess-Martin 過碘烷 (1.2克，2.8毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌20小時。將所得白色沉澱濾除及將濾液真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術 (20% EtOAc/Hex) 純化而提供對應醛 (0.32克，2.0毫莫耳)。

步驟4：

對步驟3製備之醛 (0.07克，0.44毫莫耳)於DCE(1毫升)加入 哌 咁 實 例 304 (0.15克，0.44毫莫耳) 繼而 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.19克，0.88毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌20小時。加入 CH_2Cl_2 且將混合物以1 N NaOH、水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術 (35% EtOAc/己烷) 純化而提供實例389 (0.21克，0.44毫莫耳)。

實例390之製備

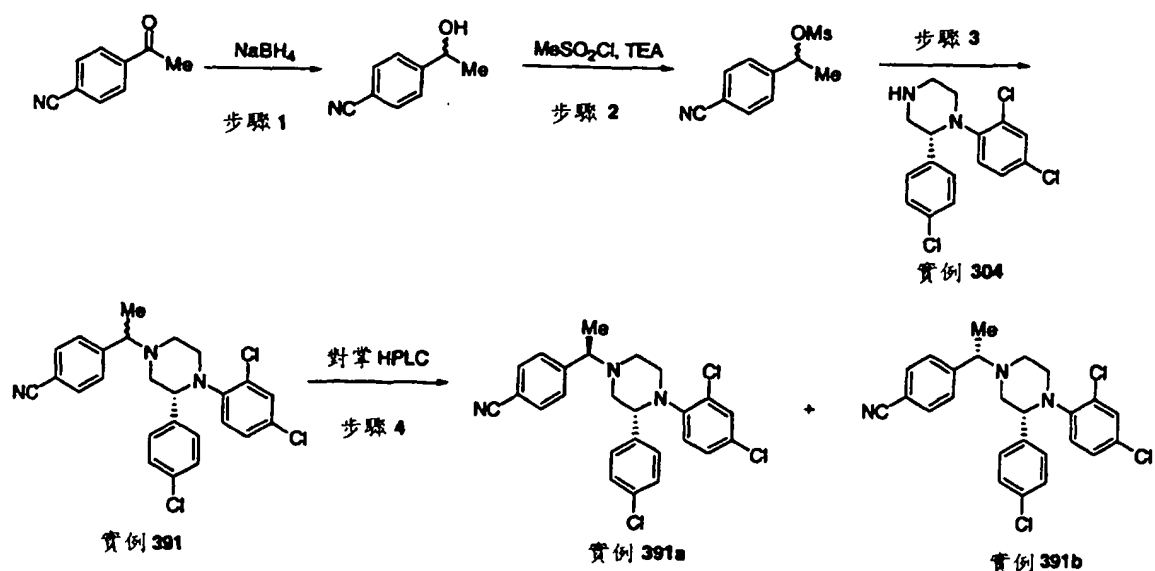


實例 390

實例390係以類似略圖64用於製備實例389之方式製備，除了在步驟4使用哌咁實例305代替哌咁實例304。

實例391、391a及391b之製備

略圖65



步驟 1：

對 4-乙醯基氰基苯 (2.0 克，13.8 毫莫耳) 於 MeOH (55 毫升) 一次加入 NaBH_4 (0.52 克，13.0 毫莫耳)。將反應攪拌 3 小時，將冷浴加溫。將反應混合物真空濃縮。加入水且將混合物以醚萃取。將組合有機層以水與鹽水清洗，乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供對應醇 (2.0 克，13.6 毫莫耳)。

步驟 2：

在 0°C 對步驟 1 製備之醇 (2.0 克，13.6 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (45 毫升) 加入 TEA (2.1 克，20.4 毫莫耳) 繼而 MeSO_2Cl (1.87 克，16.3 毫莫耳)。將混合物攪拌 20 小時，繼而將冷浴加溫。加入 CH_2Cl_2 且將組合有機層以飽和 NaHCO_3 水與鹽水清洗，乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供對應甲磺酸酯 (2.88 克，12.8 毫莫耳)。

步驟 3：

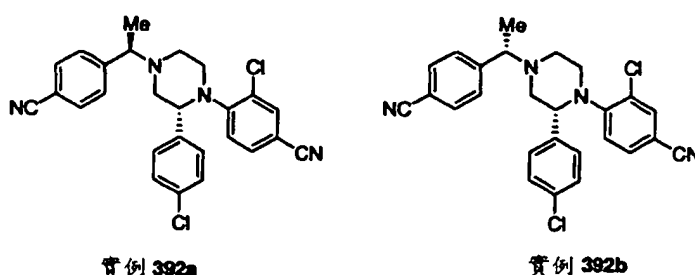
對步驟 2 製備之甲磺酸酯 (1.1 克，4.8 毫莫耳) 於乙腈 (13 毫升) 加入哌啶實例 304 (1.3 克，3.84 毫莫耳) 繼而 K_2CO_3 (1.33

克，9.6毫莫耳)。將混合物加溫至回流且攪拌20小時，冷卻至室溫，繼而加入水。將混合物以乙酸乙酯萃取，及將組合有機層以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將濃縮物藉矽膠層析術(30% EtOAc/己烷，SiO₂)純化而提供實例391(1.44克，3.1毫莫耳)如非鏡像異構物之1:1混合物。

步驟4：

藉製備性對掌HPLC(Chiralcel OD，5x50公分，3% IPA/己烷，48毫升/分鐘，254奈米)分離實例391之非鏡像異構物之混合物而提供較快溶離及較慢溶離之立體異構物。

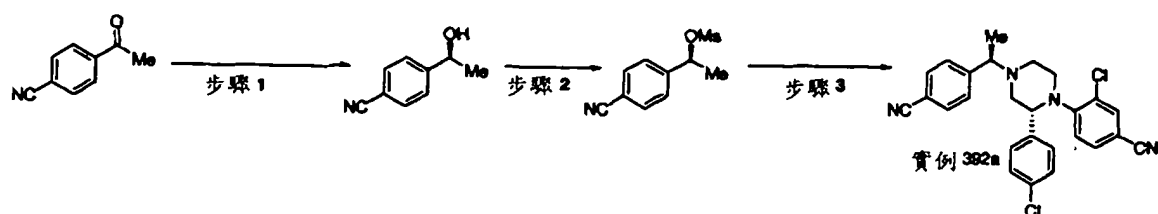
實例392a及392b之製備



實例392a及392b係使用類似以上略圖65用於製備實例391a及391b之步驟製備，除了在步驟3使用哌啶實例305代替實例304。實例392a及392b係藉對掌製備性HPLC(Chiralcel OD，5x50公分，10% IPA/己烷，48毫升/分鐘，254奈米)分離。

或者，實例392a係藉以下方法製備：

略圖66



步驟 1：

在 -18°C (CO_2 /乙二醇浴)對 4-乙醯基苯甲腈 (3.0 克，20.7 毫莫耳)於 THF (21 毫升)加入 (R)-2-甲基-CBS-噁硼啶 (於甲苯中 1 M，2.1 毫升)繼而 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (於 THF 中 2.0 M，7.2 毫升) (依照 Chem. Rev., 1993, 93, 763-784 所述之對掌還原步驟)。將冷浴中止同時攪拌 18 小時。加入 MeOH (~10 毫升) (排出氣體) 及攪拌 15 分鐘。將反應混合物真空濃縮及溶於 EtOAc 中。然後將反應混合物以 1 N HCl、水與鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術 (5-40% EtOAc/己烷) 純化而提供對應對掌醇 (1.85 克，12.6 毫莫耳)。

步驟 2：

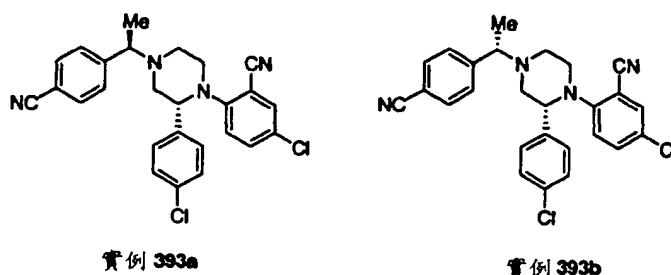
在 0°C 對步驟 1 製備之醇 (0.70 克，4.8 毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (16 毫升)加入 TEA (三乙胺；0.72 克，7.1 毫莫耳)繼而甲磺醯氯 (0.60 克，5.2 毫莫耳)。在 0°C 將反應混合物攪拌 1 小時。加入 CH_2Cl_2 且將混合物以 1 N HCl、水與鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供對應對掌甲磺酸酯 (1.1 克，4.7 毫莫耳)，其無進一步純化而直接用於次一步驟。

步驟 3：

對哌咁實例 305 (1.3 克，4.0 毫莫耳)於乙腈 (13 毫升)加入

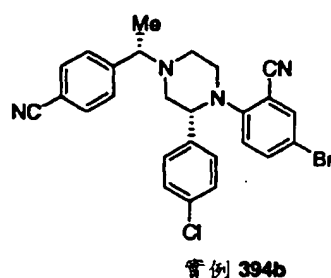
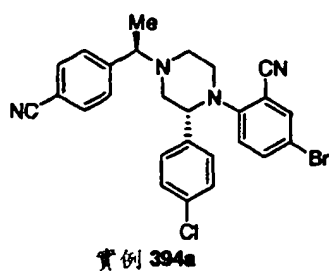
步驟2製備之甲磺酸酯(1.0克，4.6毫莫耳)繼而碳酸鉀(1.4克，10.1毫莫耳)。將混合物加溫至回流及攪拌36小時。將混合物冷卻至室溫及加入水。將混合物以EtOAc萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將所得殘渣藉矽膠層析術(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)純化而提供實例392a及實例392b以~10:1之比例之混合物(1.0克)，如對掌HPLC(Chiralcel OD，10% IPA/己烷，1毫升/分鐘，254奈米-實例392a之停留時間=12.0分鐘；實例392b之停留時間為13.8分鐘)。將實例392b藉製備性對掌HPLC(Chiralcel OD，10% IPA/己烷，50毫升/分鐘，254奈米)自實例392a分離而提供實例392a(0.68克，1.48毫莫耳)。

實例393a及393b之製備



實例393a及393b係使用類似以上略圖65用於製備實例391a及391b之步驟製備，除了在步驟3使用哌啶實例310代替實例304。實例393a及393b係藉對掌製備性HPLC(Chiralcel OD，5x50公分，25% IPA/己烷，50毫升/分鐘，254奈米)分離。

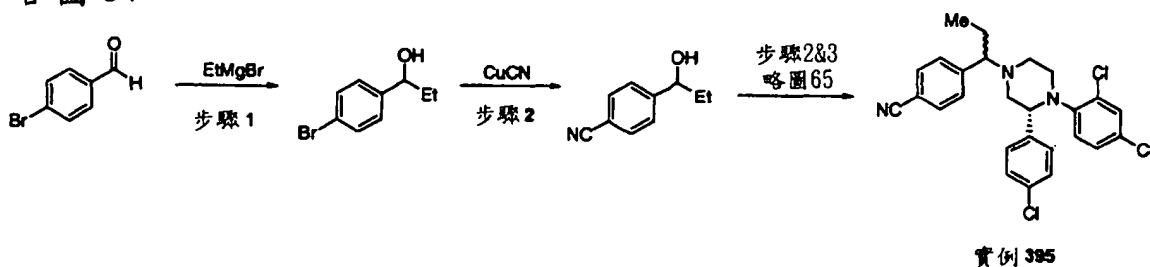
實例394a及394b之製備



實例 394a 及 394b 係使用類似以上略圖 65 用於製備實例 391a 及 391b 之步驟製備，除了在步驟 3 使用哌啶實例 306 代替實例 304。實例 394a 及 394b 係藉對掌製備性 HPLC (Chiralcel OD, 5x50 公分, 5% IPA/己烷, 50 毫升/分鐘, 254 奈米) 分離。

實例 395 之製備

略圖 67



步驟 1：

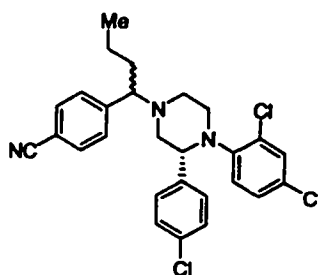
在 0°C 對 4-溴苯甲醛 (1.0 克, 5.4 毫莫耳) 於 THF (18 毫升) 加入溴化乙基鎂 (於 THF 中 1.0 M, 5.9 毫升)。將反應混合物攪拌 40 小時。加入水，然後為 25% 檸檬酸水溶液。將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。藉矽膠層析術 (20% EtOAc/己烷) 純化提供對應醇 (0.81 克, 3.8 毫莫耳)。

步驟 2：

對步驟 1 製備之醇 (0.8 克, 3.8 毫莫耳) 於 DMF (14 毫升) 加入 CuCN (1.16 克, 12.9 毫莫耳)。將反應混合物加溫至 150

℃，攪拌18小時，然後冷卻至室溫。然後加入NH₄Cl/飽和NH₄OH (9:1)溶液且將混合物以EtOAc萃取。將有機層組合且乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。藉矽膠層析術(30% EtOAc/己烷)純化提供對應腓(0.34克，2.1毫莫耳)。依照以上略圖65之步驟2及3所述之步驟將腓轉化成實例395。

實例396之製備

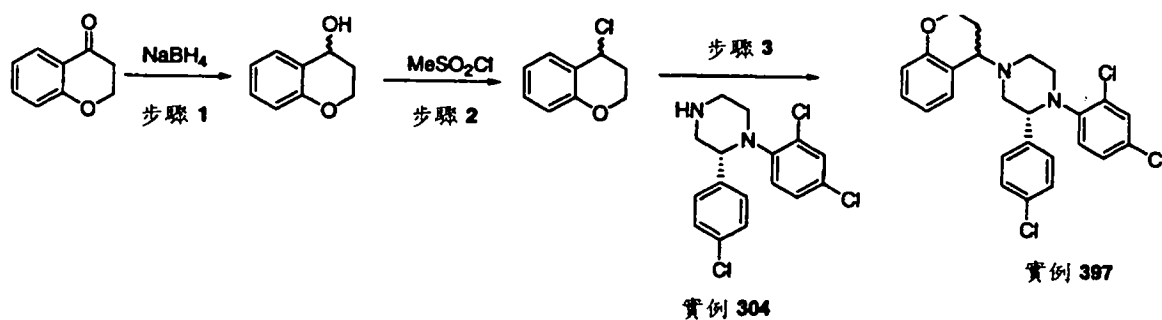


實例 396

丙基哌啶實例396係使用略圖67之步驟製備，除了在步驟1使用氯化丙基鎂代替溴化乙基鎂。

實例397之製備

略圖 68



步驟 1：

對4-克酮(1.0克，6.75毫莫耳)於MeOH(20毫升)加入NaBH₄(0.51克，13.5毫莫耳)。將反應混合物攪拌2小時然後真空濃縮。加入1 N HCl及將混合物以EtOAc萃取。將有機層組合且乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮而提供對應

醇(1.01克，6.75毫莫耳)。

步驟2：

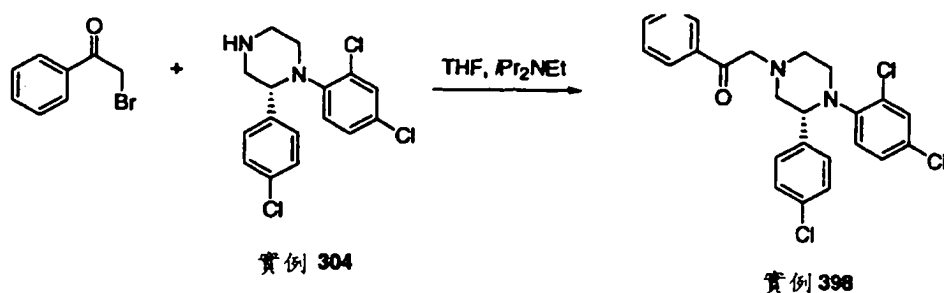
在0℃對步驟1製備之醇(1.1克，7.3毫莫耳)於CH₂Cl₂(20毫升)加入TEA(1.53毫升，11毫莫耳)繼而甲磺醯氯(0.68毫升，8.8毫莫耳)。將反應混合物攪拌1小時及加入CH₂Cl₂。將混合物以水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮而提供對應氯化物(1.23克，5.38毫莫耳)。

步驟3：

對哌啶實例304(0.10克，0.29毫莫耳)於乙腈(1毫升)加入步驟2製備之氯化物(0.06克，0.37毫莫耳)繼而K₂CO₃(0.10克，0.73毫莫耳)。將混合物加溫至回流及攪拌20小時。將反應混合物真空濃縮及加入EtOAc。將混合物以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將所得殘渣藉矽膠製備性TLC(2000微米，10% EtOAc/己烷)純化而提供實例397(0.80克，0.17毫莫耳)。

實例398之製備

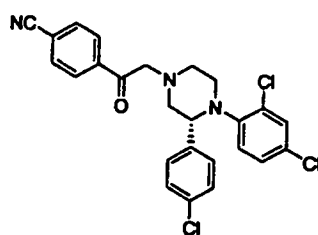
略圖69



對哌啶實例304(1.0克，2.9毫莫耳)於THF(10毫升)加入

異丙基乙胺(1.1克，8.7毫莫耳)繼而2-溴苯乙酮(1.1克，5.8毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌75分鐘及加入水。將混合物以乙酸乙酯萃取，然後將組合有機層以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。藉矽膠層析術(30% EtOAc/己烷)純化而提供實例398(1.1克，0.2.4毫莫耳)。

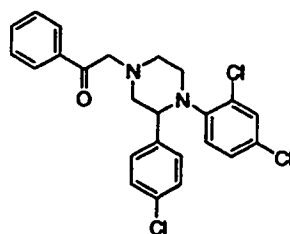
實例399之製備



實例 399

實例399係使用類似略圖69用於製備實例398之步驟製備，除了使用2-溴-4'-氯基苯乙酮代替2-溴苯乙酮。

實例400之製備

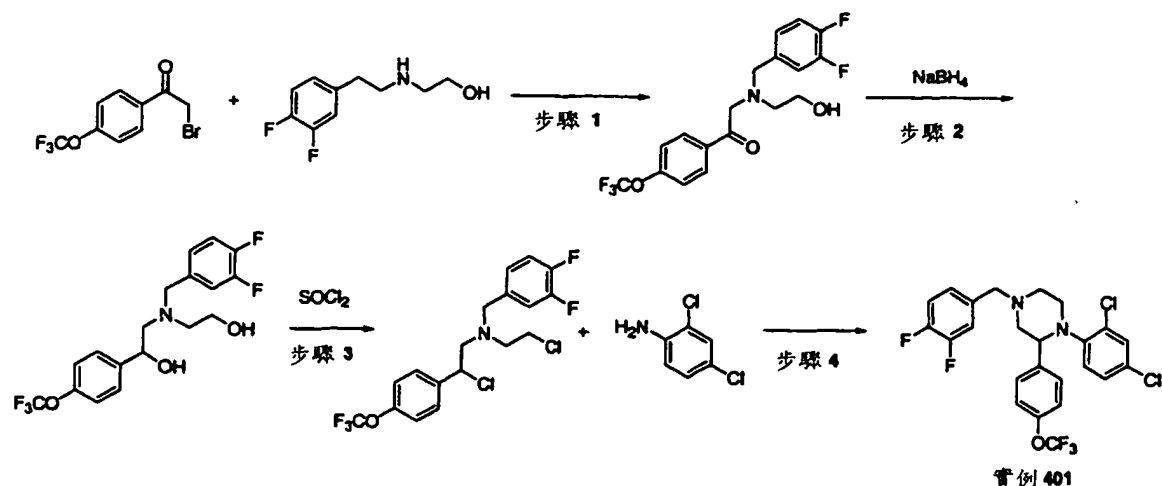


實例 400

實例400係使用類似略圖69用於製備實例398之步驟製備，除了使用消旋哌啶實例1代替對掌哌啶實例304。

實例401-410之製備

略圖 70



步驟 1：

對 2-[2-(3,4-二氟苄基)-乙胺基]乙醇(0.5 克，2.7 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)加入 2-溴-1-(4-三氟甲氧基苄基)乙酮(0.76 克，2.7 毫莫耳)與 K_2CO_3 (0.44 克，3.2 毫莫耳)。在室溫將反應混合物攪拌 20 小時，及真空濃縮。將水加入濃縮物，然後將其以 EtOAc 萃取。將組合有機層以水與鹽水清洗，乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及真空濃縮。藉矽膠層析術(40% EtOAc/己烷)純化而提供 2-[(3,4-二氟苄基)-(2-羥基乙基)-胺基]-1-(4-三氟甲氧基苄基)乙酮(0.8 克，2.1 毫莫耳)。

步驟 2：

在 0℃ 對 2-[(3,4-二氟苄基)-(2-羥基乙基)-胺基]-1-(4-三氟甲氧基苄基)乙酮(0.8 克，2.1 毫莫耳)於 MeOH(10 毫升)一次加入 $NaBH_4$ (0.12 克，3.1 毫莫耳)。將混合物加溫至室溫及攪拌 20 小時。將反應混合物真空濃縮，及將殘渣溶於 CH_2Cl_2 中且以 1 N NaOH、水與鹽水清洗。將有機層乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及真空濃縮而提供二醇(0.8 克，2.1 毫莫耳)。

步驟3：

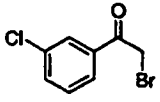
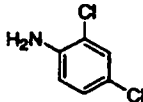
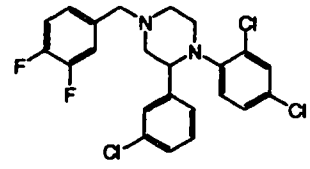
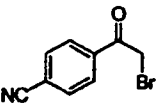
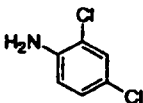
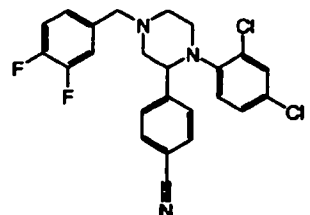
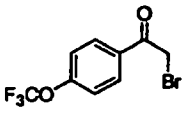
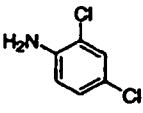
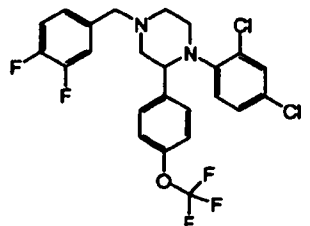
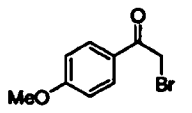
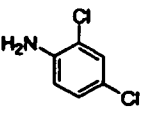
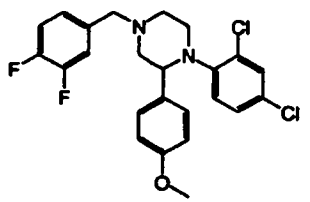
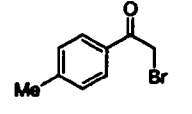
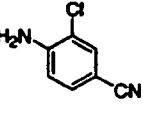
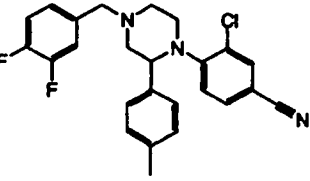
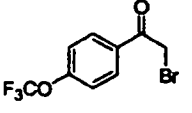
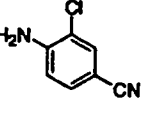
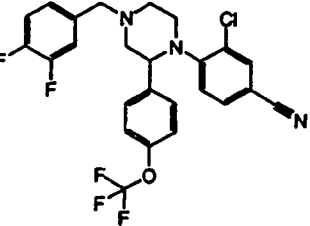
在 0 °C 對步驟 2 製備之二醇 (0.8 克，2.1 毫莫耳) 於 CHCl_3 (16 毫升) 加入亞硫醢氯 (4 毫升)。將混合物加溫至室溫然後加溫至回流及攪拌 2 小時。將反應冷卻至室溫及真空濃縮。將殘渣溶於 CH_2Cl_2 中且與飽和 NaHCO_3 (水溶液) 劇烈攪拌。將有機層以水與鹽水清洗，然後乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮而提供對應二氯化物 (0.74 克)。

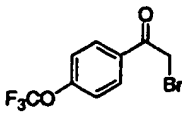
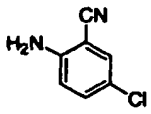
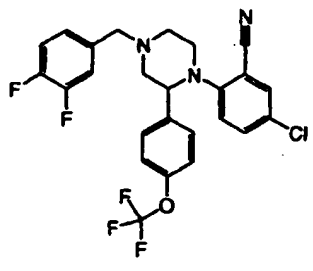
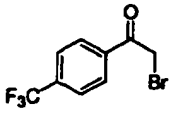
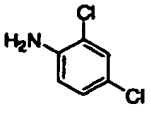
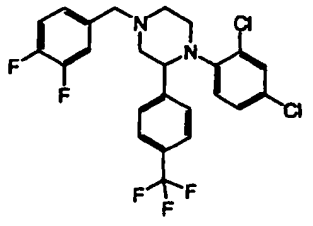
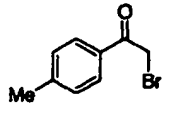
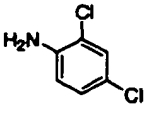
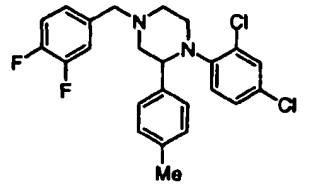
步驟4：

對步驟 3 製備之二氯化物 (0.15 克，0.35 毫莫耳) 於丙腈 (1.5 毫升) 加入苯胺 (0.17 克，1.1 毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流及攪拌 20 小時。然後將反應真空濃縮。將殘渣溶於 CH_2Cl_2 中且以飽和 NaHCO_3 (水溶液)、水與鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉製備性矽石 TLC (25% EtOAc/己烷) 純化而提供實例 401 (0.5 克)。

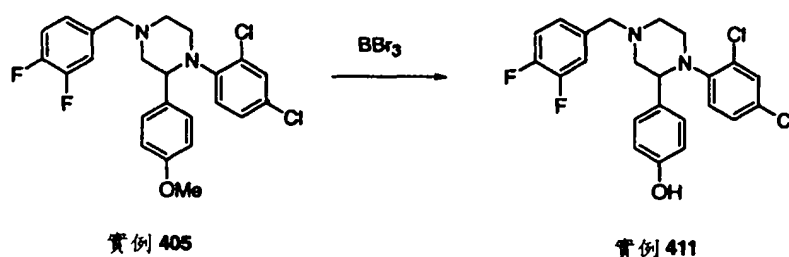
以下表 XIII 所列之實例 402-410 係使用略圖 70 所述之一般步驟，由適當之溴酮與經取代苯胺製備。

表 XIII

實例#	溴酮	苯胺	實例結構
402			
403			
404			
405			
406			
407			

實例#	溴酮	苯胺	實例結構
408			
409			
410			

實例 411 之製備

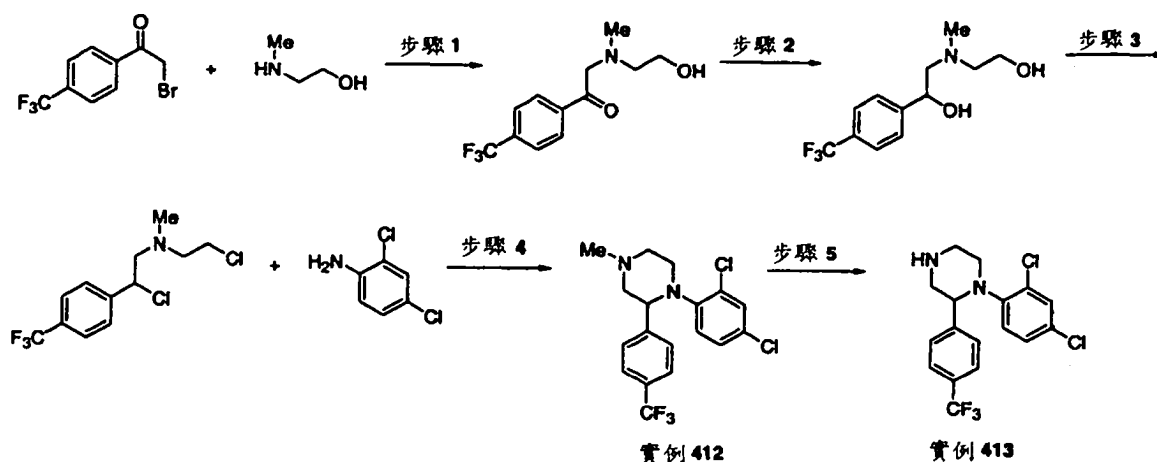


在 -78°C 對哌嗪實例 405 (0.125 克, 0.27 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (1 毫升) 加入三溴化硼 (於 CH_2Cl_2 中 1.0 M, 0.3 毫升)。將冷浴自反應容器去除及將反應混合物攪拌 30 分鐘。加入另外之三溴化硼 (0.6 毫升) 及在室溫將反應攪拌 20 小時。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋及倒入冷飽和 NaHCO_3 (水溶液) 中。將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗。然後將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將殘

渣以醚粉碎而提供實例 411(0.036 克)。

實例 412-415 之製備

略圖 71



步驟 1：

對溴酮(1.0 克，3.6 毫莫耳)於乙腈(7 毫升)加入 2-(甲胺基)乙酮(0.3 毫升)與 K_2CO_3 (0.6 克，4.35 毫莫耳)。在室溫將反應混合物攪拌 2 小時。將反應混合物真空濃縮。將所得殘渣溶於 EtOAc 中然後以水與鹽水清洗。將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾，及真空濃縮而提供胺基醇(0.85 克)，其無進一步純化而用於步驟 2。

步驟 2：

在 $0^\circ C$ 對步驟 1 製備之胺基醇(0.83 克，3.2 毫莫耳)於 MeOH(10 毫升)一次加入 $NaBH_4$ (0.18 克，4.8 毫莫耳)。將反應混合物加溫至室溫同時攪拌 20 小時。將反應真空濃縮及溶於 CH_2Cl_2 中，而且以 1 N NaOH、水與鹽水清洗。將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾，及真空濃縮而提供對應二醇(0.8 克)。

步驟 3：

在 0°C 對步驟 2 製備之對應二醇 (0.8 克, 3.0 毫莫耳) 於二氯乙烷 (24 毫升) 加入亞硫醯氯 (6 毫升)。將反應混合物加溫至室溫然後加熱至回流經 2 小時。將反應混合物真空濃縮, 溶於 CH_2Cl_2 中且與飽和 NaHCO_3 (水溶液) 劇烈攪拌。將有機層以水與鹽水清洗, 及乾燥 (MgSO_4)。將有機層真空濃縮而提供對應二氯化物 (0.74 克)。

步驟 4 :

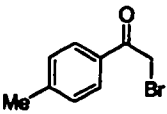
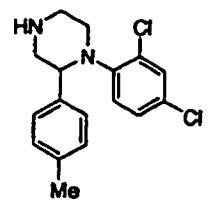
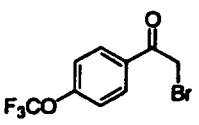
對步驟 3 製備之二氯化物 (0.2 克, 0.67 毫莫耳) 於丙腈 (2 毫升) 加入 2,4-二氯苯胺 (0.32 克)。將反應混合物加溫至回流及攪拌 20 小時。將反應真空濃縮及將殘渣溶於 CH_2Cl_2 中。然後將反應混合物以 1 N NaOH 、水與鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及真空濃縮而提供殘渣, 其藉矽膠層析術 (0-8% MeOH/EtOAc) 純化而提供實例 412 (0.24 克)。

步驟 5 :

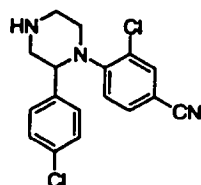
對哌啶實例 412 (0.24 克) 於二氯乙烷 (2 毫升) 加入質子海綿 (0.04 克) 與氯甲酸 1-氯乙酯 (0.13 毫升)。將反應混合物加溫至回流及攪拌 20 小時。將反應真空濃縮及將殘渣溶於 MeOH (2 毫升) 中。將溶液加溫至回流及攪拌 3 小時。將反應混合物真空濃縮, 將所得殘渣溶於 CH_2Cl_2 中, 然後以 1 N NaOH 、水與鹽水清洗。將有機層乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術 (8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化而提供哌啶實例 413 (0.2 克)。

以下哌啶係如以上略圖 71, 在步驟 1 使用表 XIV 所列之 α -溴酮而製備。

表 XIV

實例#	α -溴酮	實例結構
415		
實例#	α -溴酮	實例結構
414		

實例 416 之製備



實例 416

哌啶實例 416 係以類似略圖 1 用於製備實例 1 之方式製備，除了在步驟 3 使用 4-胺基-3-氯苯甲腈代替 2,4-二氯苯胺。

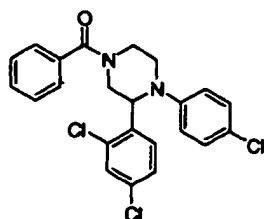
實例 417 之製備



實例 417

哌啶實例 417 係以如略圖 1 之實例 1 之相同方式製備，除了在步驟 1 使用 2-(2,4-二氯苯基)環氧乙烷(如略圖 7 之步驟 1 由 2,4-二氯苯甲醛製備)代替 2-(4-氯苯基)環氧乙烷，及在步驟 3 使用 4-氯苯胺代替 2,4-二氯苯胺。

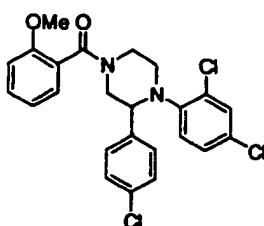
實例 418 之製備



實例 418

實例 418 係以如略圖 2 之實例 4 之相同方式製備，除了使用哌啉實例 417 代替實例 1。

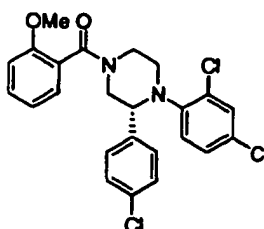
實例 419 之製備



實例 419

實例 419 係以如略圖 2 之實例 4 之相同方式製備，除了使用 2-甲氧基苯甲醯氯代替苯甲醯氯。

實例 420 之製備

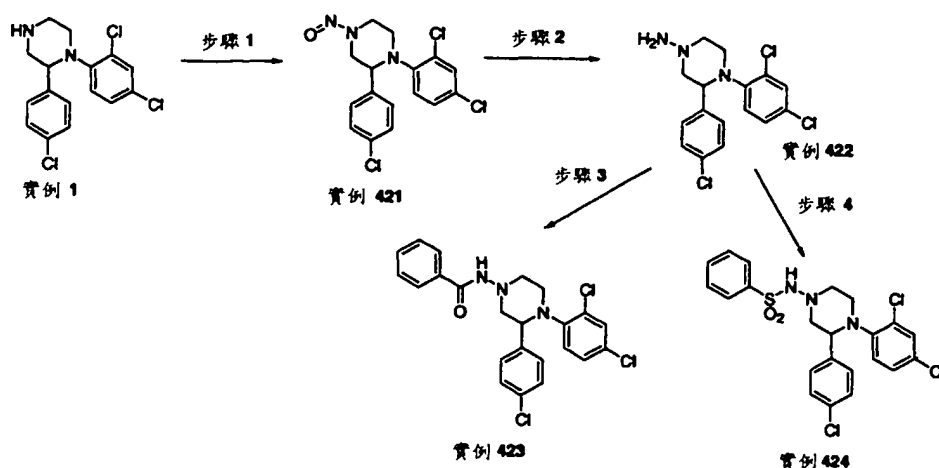


實例 420

實例 420 係以如略圖 2 之實例 4 之相同方式製備，除了使用哌啉實例 304 代替實例 1，及使用 2-甲氧基苯甲醯氯代替苯甲醯氯。

實例 421-424 之製備

略圖 72



步驟 1：

在 0°C 對哌啶實例 1(0.31 克，0.89 毫莫耳)於 THF(3 毫升)加入 3 N HCl_(水溶液)(1.5 毫升)。然後加入 NaNO₂(0.14 毫克，2.1 毫莫耳)於水(0.9 毫升)及將冷浴自反應容器去除。將反應混合物攪拌 15 小時。然後以 3 N NaOH 使反應混合物為鹼性，以 EtOAc 萃取，及將有機層以水與鹽水清洗。然後將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮而提供實例 421(0.31 克，0.85 毫莫耳)。

步驟 2：

對哌啶實例 421(0.31 克，0.85 毫莫耳)於 AcOH(3 毫升)加入水(1.4 毫升)。將鋅粉(0.062 克)一次加入。然後加入 THF(1 毫升)，及將反應混合物加溫至 50°C。1 小時後，加入另外之鋅粉(0.3 克)。將反應混合物在回流攪拌又 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫及過濾。加入 EtOAc 且將混合物以 3 N NaOH、水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(6% MeOH/CH₂Cl₂)純化而提供實例 422(0.17 克)。

步驟 3：

對胺基哌啶實例 422(0.07 克，0.16 毫莫耳)於二氯甲烷(1 毫升)加入 TEA(0.05 克，0.48 毫莫耳)與苯甲醯氯(0.03 克，

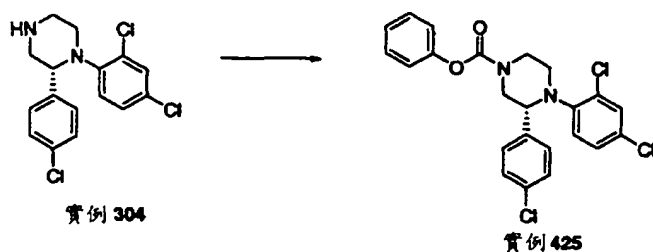
0.2毫莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌1小時。將 CH_2Cl_2 加入反應混合物，然後將其以飽和 NaHCO_3 、水與鹽水清洗。然後將混合物乾燥(MgSO_4)，過濾，及真空濃縮。將濃縮物藉製備性TLC (SiO_2)(50% EtOAc/己烷)純化而提供實例423(0.07克)。

步驟4：

對哌啶實例422(0.074克，0.17毫莫耳)於二氯甲烷(1毫升)加入TEA(0.05克，0.5毫莫耳)繼而苯磺醯氯(0.04克)。將混合物在室溫攪拌2小時及加入 CH_2Cl_2 。將混合物以飽和 NaHCO_3 、水與鹽水清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾，及將有機層真空濃縮。藉製備性TLC (SiO_2)(20% EtOAc/己烷)純化提供實例424(0.05克)。

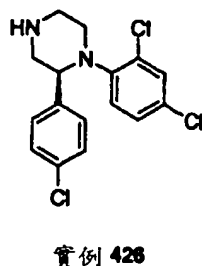
實例425之製備

略圖 73



胺甲酸酯實例425係以如略圖2之實例4之相同方式製備，除了使用實例304作為原料代替實例1，及使用氯甲酸苯酯代替苯甲醯氯。

實例426之製備

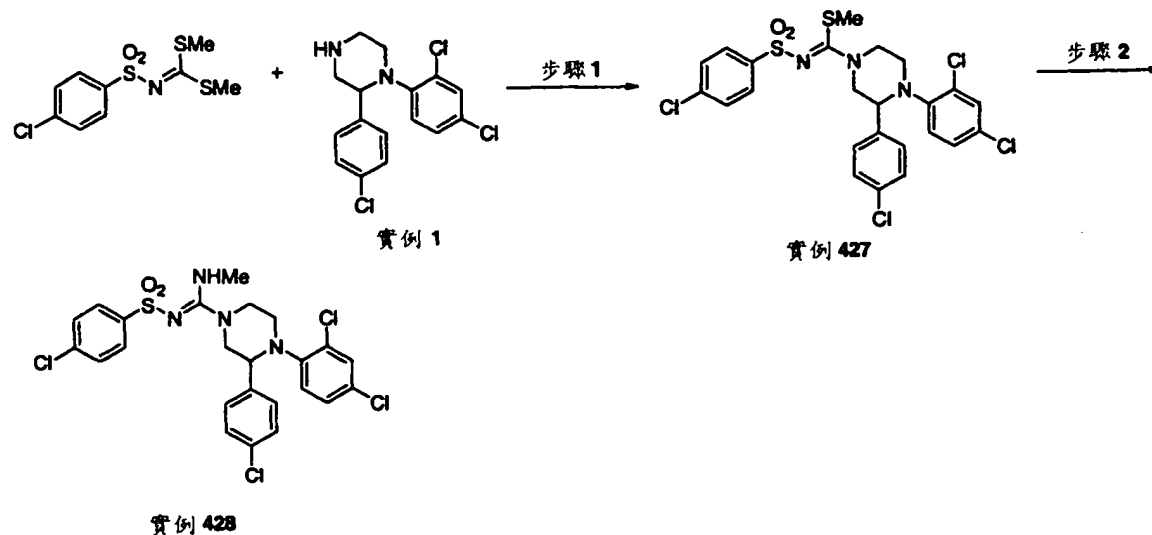


胺甲酸酯實例426係以如略圖28之對掌哌啶實例304之相

同方式製備，除了在步驟1使用(S)-2-甲基-CBS-噁硼啶代替(R)-2-甲基-CBS-噁硼啶。

實例 427-428 之製備

略圖 74



步驟 1：

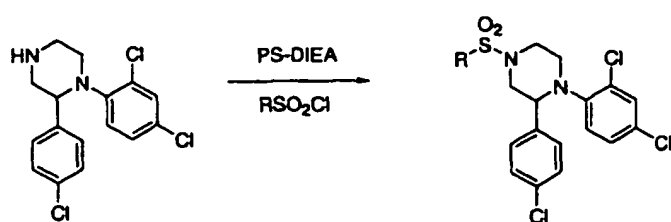
依照 Lange 等人，J. Med. Chem. 2004, 47, 627-643(其在此併入作為參考)之方法製備芳基磺醯基二硫醯亞胺碳酸甲酯。對二硫醯亞胺(0.39 克，1.3 毫莫耳)於丙腈(4 毫升)加入 Et₃N(0.43 毫升，3.1 毫莫耳)及哌啶實例 1(0.3 克，1.3 毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流及攪拌 20 小時，然後冷卻至室溫及真空濃縮。殘渣(實例 427)無進一步純化而用於步驟 2。

步驟 2：

將實例 427 溶於 MeOH(7 毫升)中且加入 MeNH₂(於水中之 40% 溶液，1.5 毫升，18 毫莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌 20 小時，然後真空濃縮。將所得殘渣溶於 CH₂Cl₂ 中及將不溶沉澱濾除。將濾液真空濃縮及藉矽膠層析術(55% EtOAc/己烷)純化而提供實例 428(0.35 克，0.61 毫莫耳)。

實例 429-494 之製備

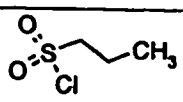
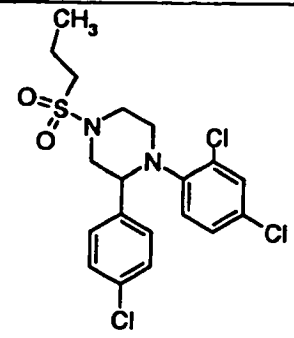
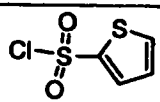
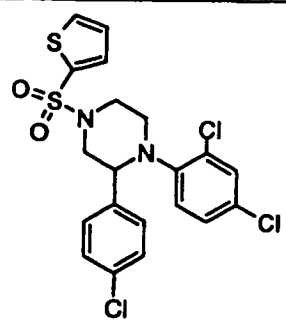
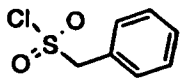
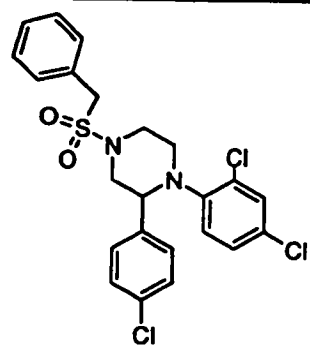
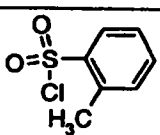
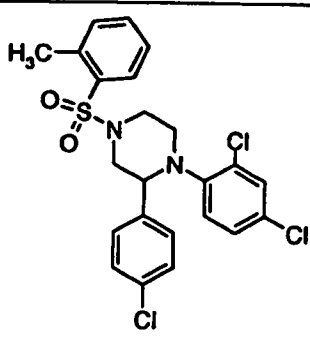
略圖 75

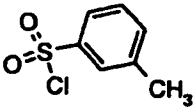
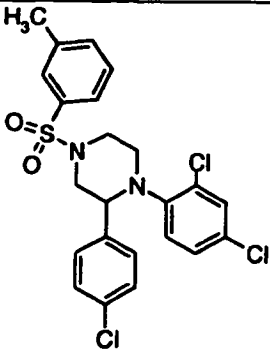
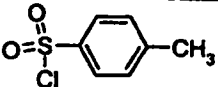
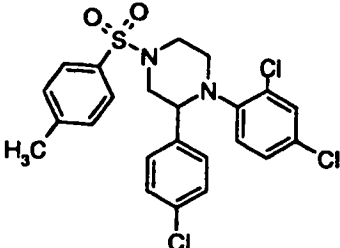
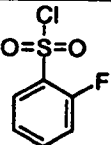
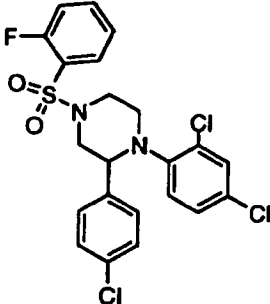
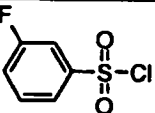
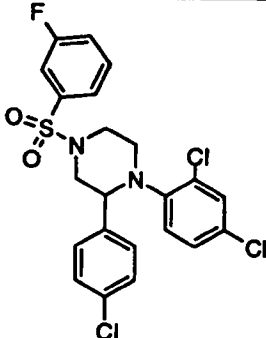
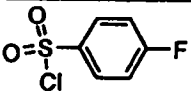
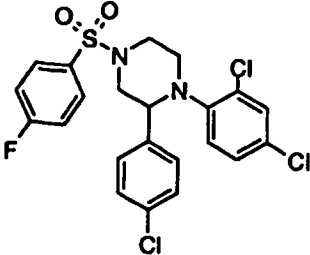


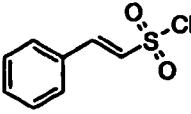
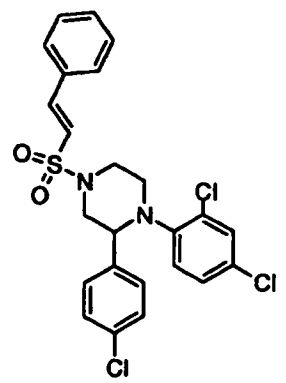
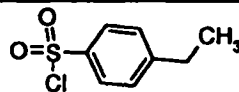
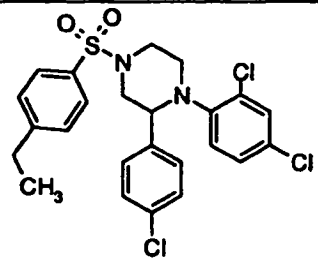
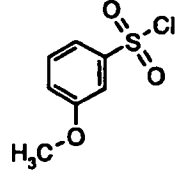
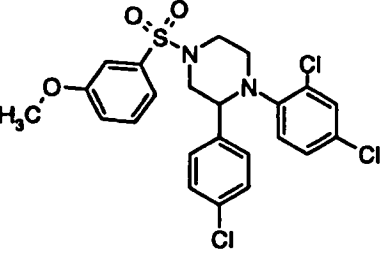
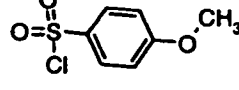
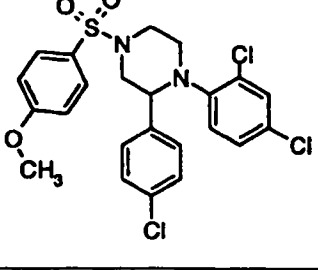
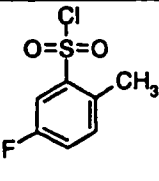
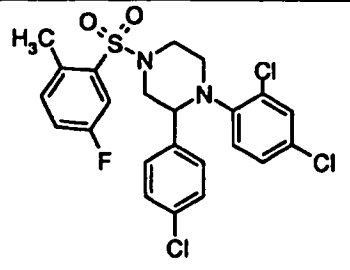
將聚苯乙烯 DIEA 樹脂 (47 毫克, 0.045 毫莫耳) 加入 72 呷深呷聚丙稀微滴定板, 繼而呷呷實例 1 (0.033 毫莫耳) 之 MeCN/THF (3:2) 原料溶液 (1 毫升)。然後將各個別磺醯氯 ($R_{1-66}SO_2Cl$) (0.135 毫升, 0.067 毫莫耳) 之 0.5 M 原料溶液加入呷, 然後將其密封及在 25°C 搖動 20 小時。將溶液經聚丙稀玻料過濾至含聚苯乙烯異氰酸酯樹脂 (3 當量, 0.135 毫莫耳) 與聚苯乙烯-Trisamine 樹脂 (6 當量, 0.27 毫莫耳) 之第二微滴定板中。在將頂板以 MeCN (0.5 毫升) 清洗後, 將板去除, 將底板密封及在 25°C 搖動 16 小時。然後將溶液經聚丙稀玻料過濾至 96 呷收集板中。將頂板之呷以 MeCN (0.5 毫升) 清洗, 及將頂板去除。然後將收集板中之所得溶液轉移至小管中, 而且經 SpeedVac 真空去除溶劑而提供以下表 XV 所示之磺醯胺。

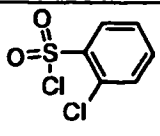
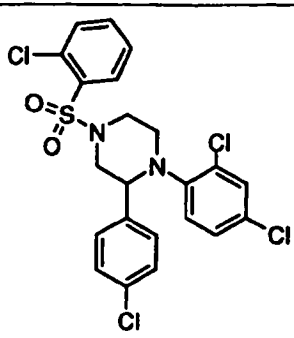
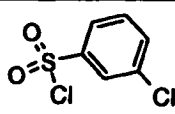
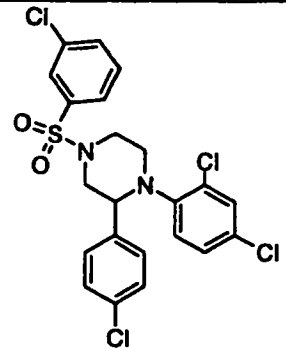
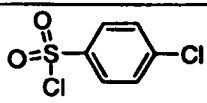
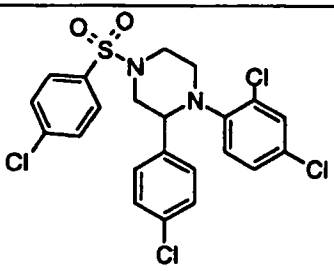
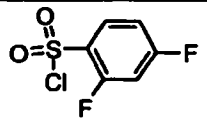
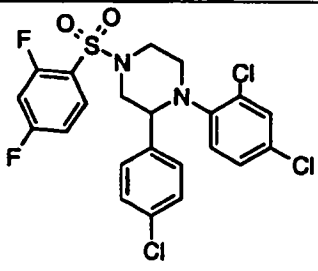
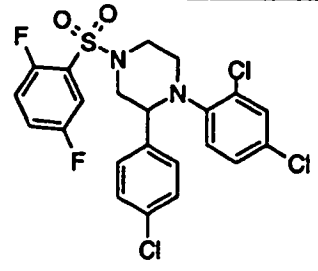
表 XV

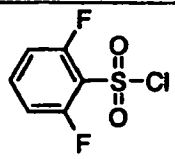
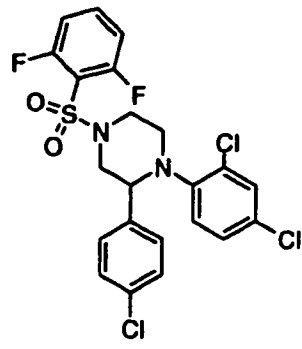
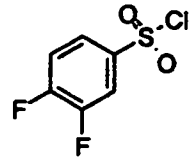
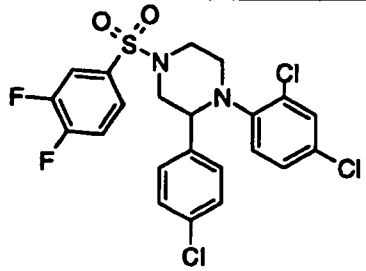
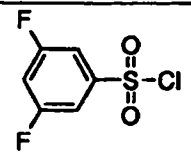
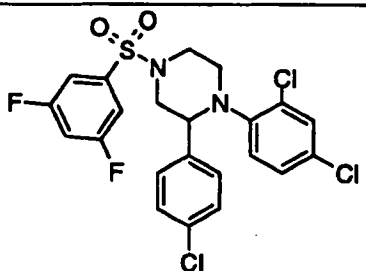
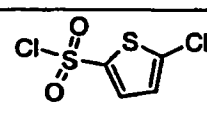
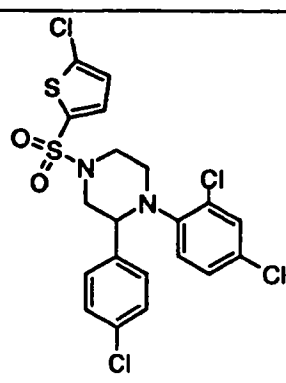
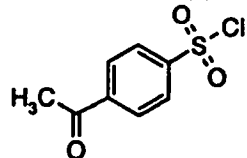
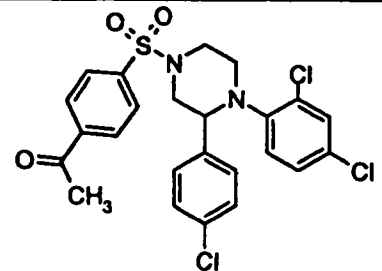
實例#	磺醯氯	實例結構
429		

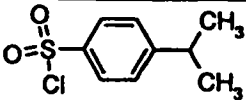
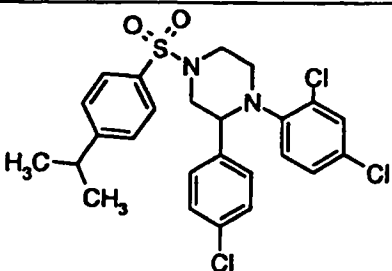
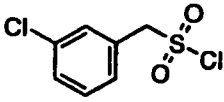
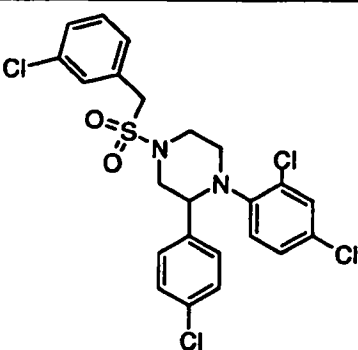
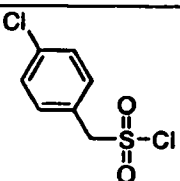
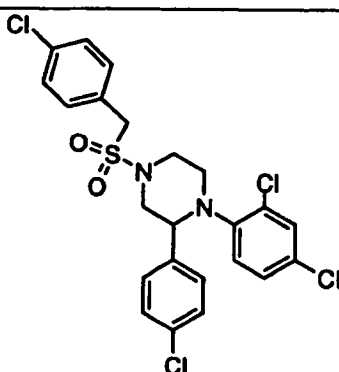
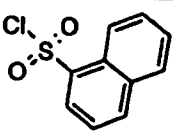
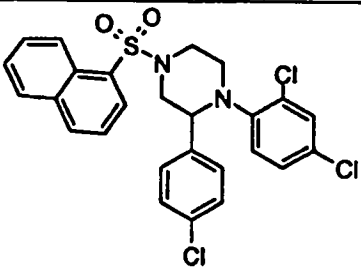
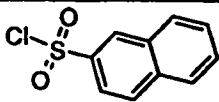
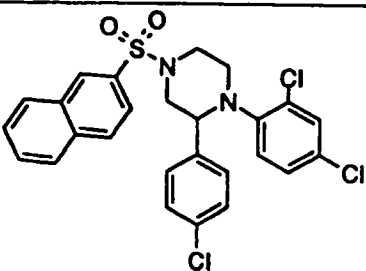
實例#	磺酰氯	實例結構
430		
431		
432		
433		

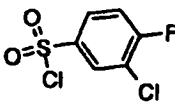
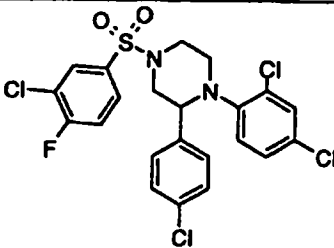
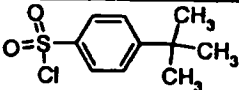
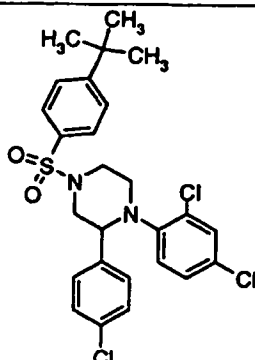
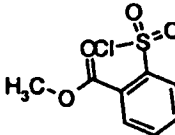
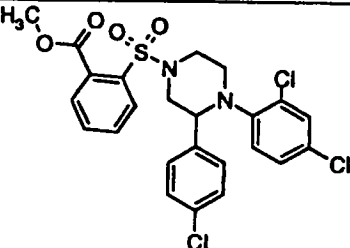
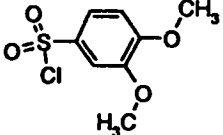
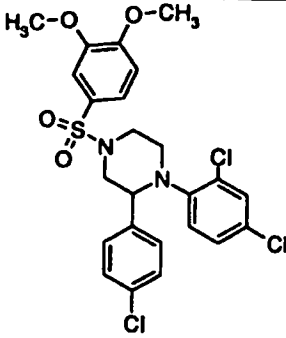
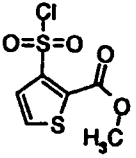
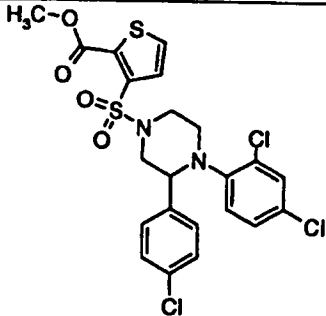
實例#	磺醯氯	實例結構
434		
435		
436		
437		
438		

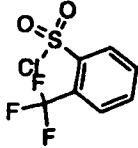
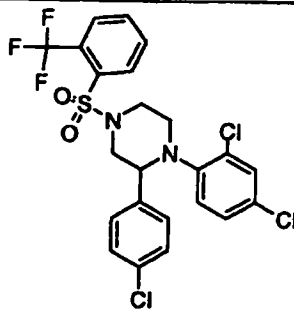
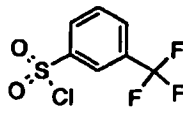
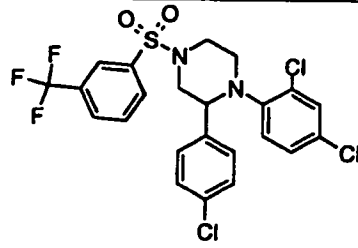
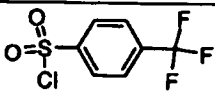
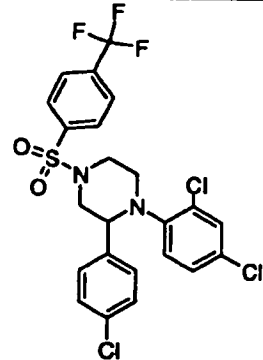
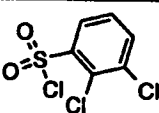
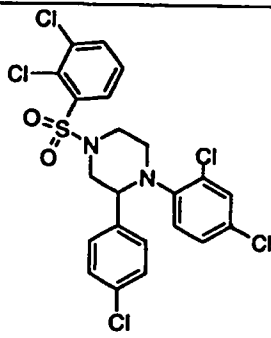
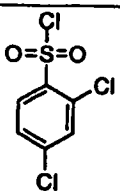
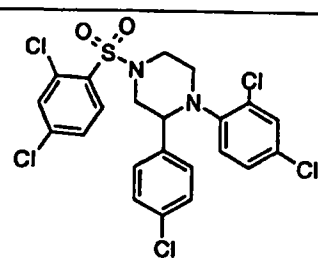
實例#	磺醯氯	實例結構
439		
440		
441		
442		
443		

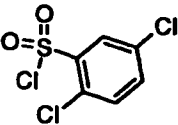
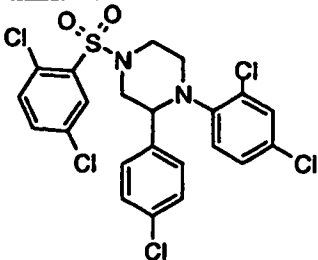
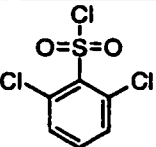
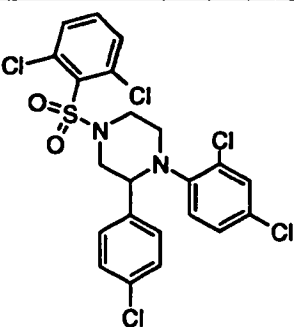
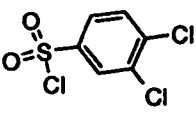
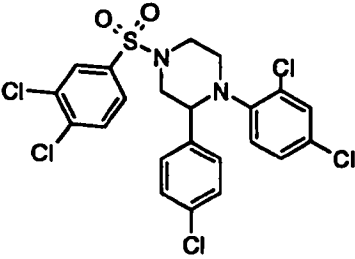
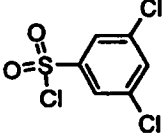
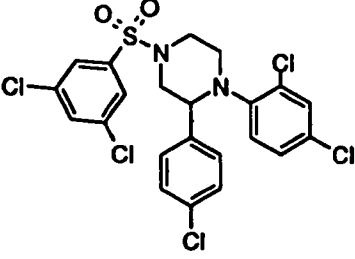
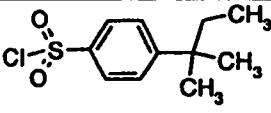
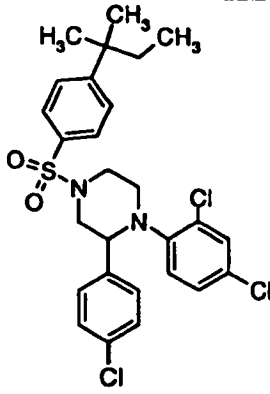
實例#	磺醯氯	實例結構
444		
445		
446		
447		
448		

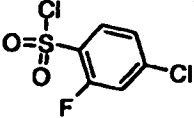
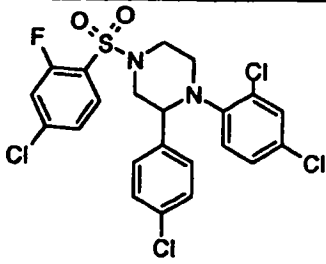
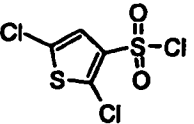
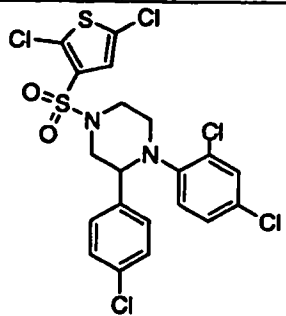
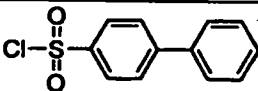
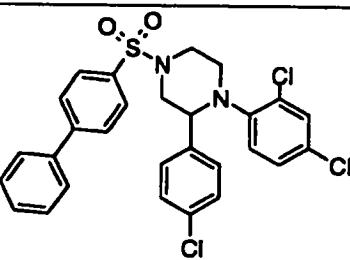
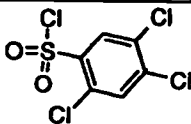
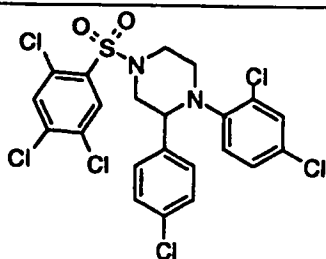
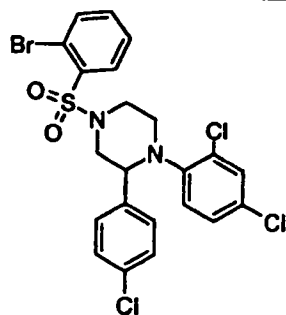
實例#	磺酰氯	實例結構
449		
450		
451		
452		
453		

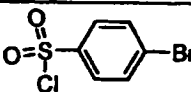
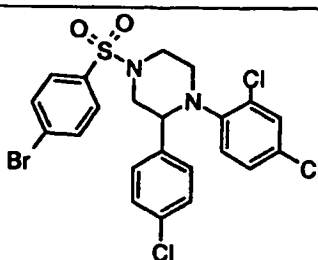
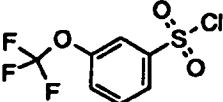
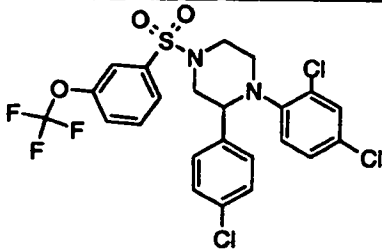
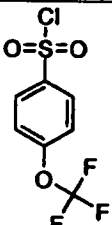
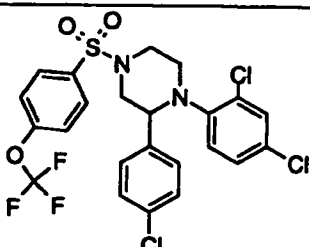
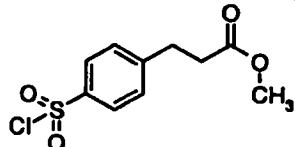
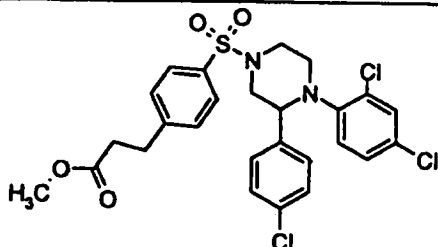
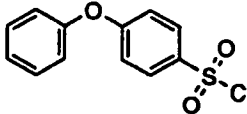
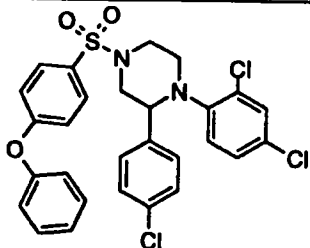
實例#	磺酰氯	實例結構
454		
455		
456		
457		
458		

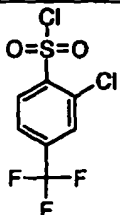
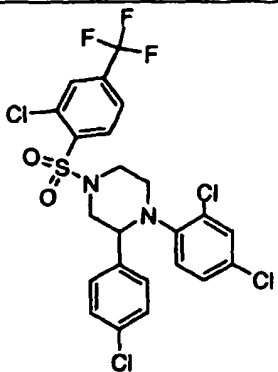
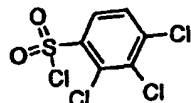
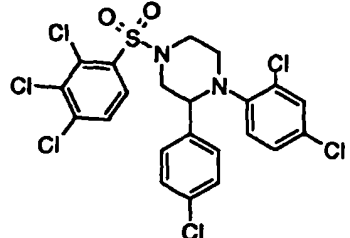
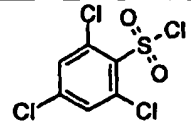
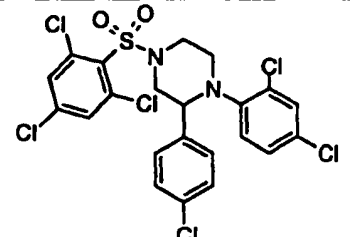
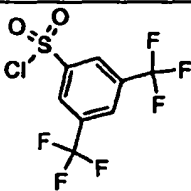
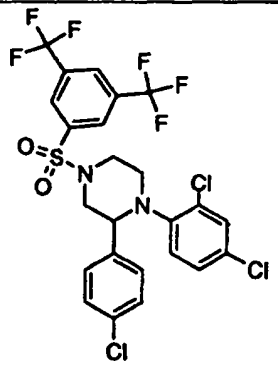
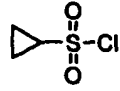
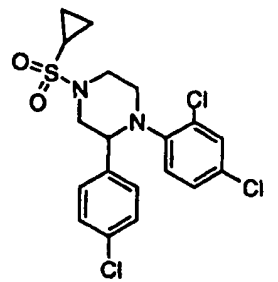
實例#	磺酰氯	實例結構
459		
460		
461		
462		
463		

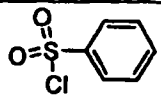
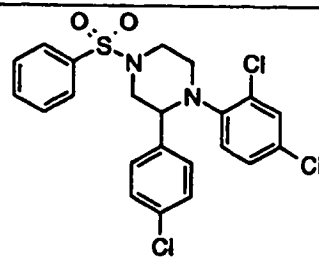
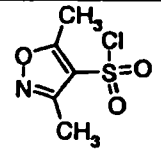
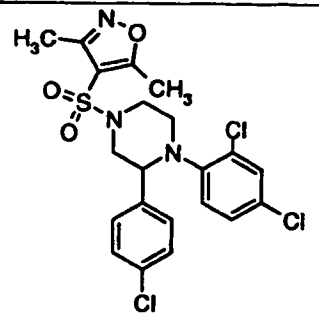
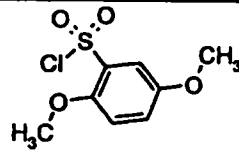
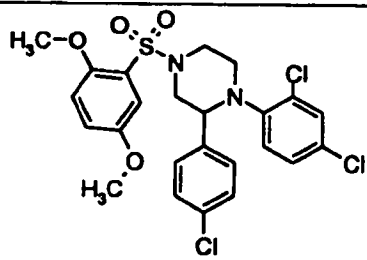
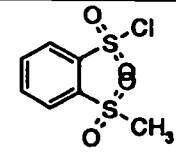
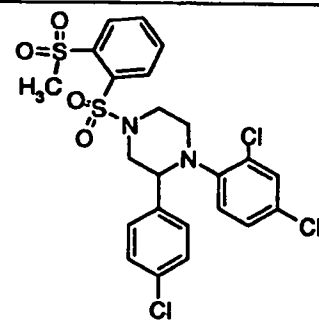
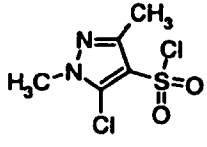
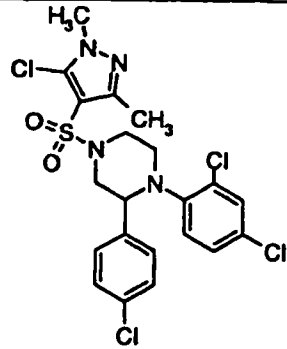
實例#	磺酰氯	實例結構
464		
465		
466		
467		
468		

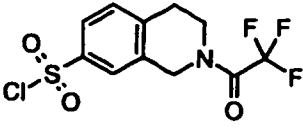
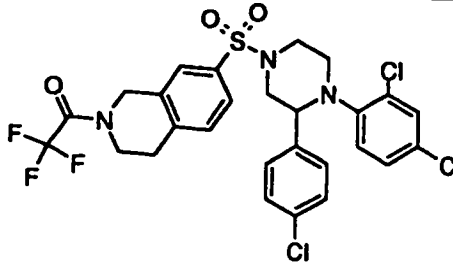
實例#	磺醯氯	實例結構
469		
470		
471		
472		
473		

實例#	磺酰氯	實例結構
474		
475		
476		
477		
478		

實例#	磺酰氯	實例結構
479		
480		
481		
482		
483		

實例#	磺酰氯	實例結構
484		
485		
486		
487		
488		

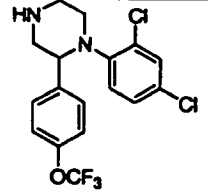
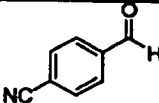
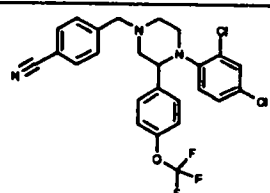
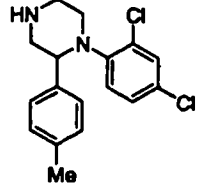
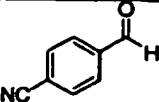
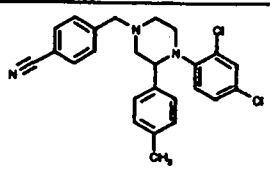
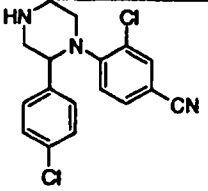
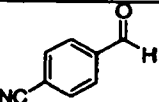
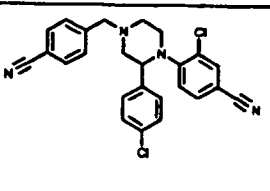
實例#	磺酰氯	實例結構
489		
490		
491		
492		
493		

實例#	磺醯氯	實例結構
494		

實例 495-497 之製備

實例 495-497 係藉以下表 XVI 所示之適當哌啶與醛之反應 (例如，藉略圖 64 之步驟 4 之方法) 製備。哌啶係藉，例如，略圖 71 所述之方法製備。

表 XVI

實例#	哌啶	醛	實例結構
495			
496			
497			

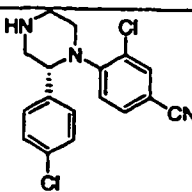
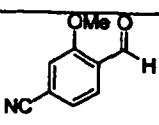
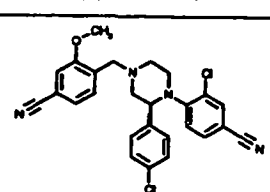
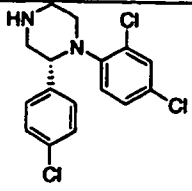
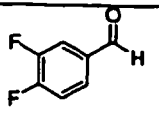
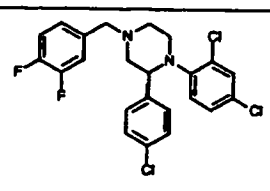
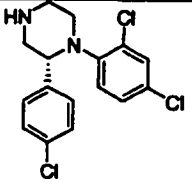
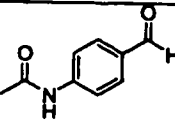
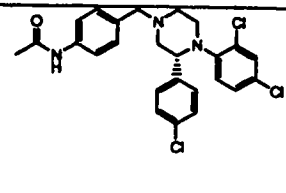
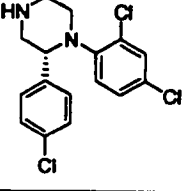
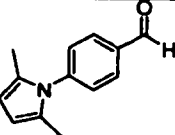
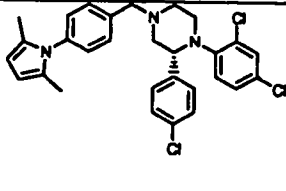
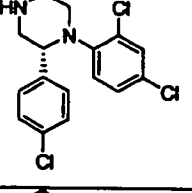
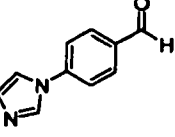
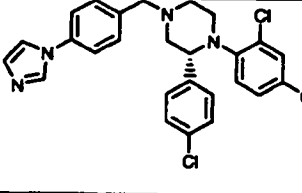
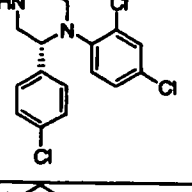
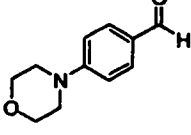
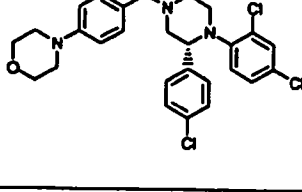
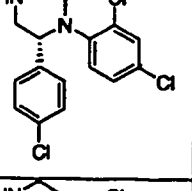
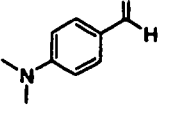
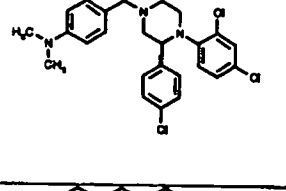
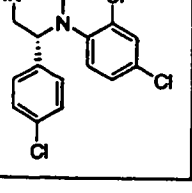
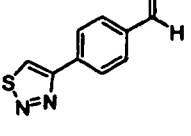
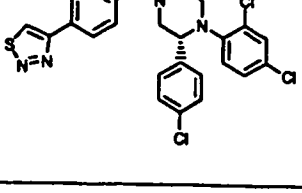
實例 498-513 之製備

實例 498-513 係藉以下表 XVII 所示之適當哌啶與醛之反應 (例如，藉略圖 64 之步驟 4 之方法) 製備。哌啶係藉，例如，略圖 28 所述之方法製備。

表 XVII

實例#	哌啶	醛	實例結構
498			
499			
500			
501			
502			
503			
504			
505			



實例#	哌啶	醛	實例結構
506			
507			
508			
509			
510			
511			
512			
513			

實例 514-530 之製備

實例 514-530 係藉以下表 XVIII 所示之適當哌咭與羧酸之反應(例如，略圖 17 之方法)製備。

表 XVIII

實例#	哌咭	羧酸	實例結構
514			
515			
516			
517			
518			
519			

實例#	哌啶	羧酸	實例結構
520			
521			
522			
523			
524			
525			

實例#	哌啶	羧酸	實例結構
526			
527			
528			
529			
530			

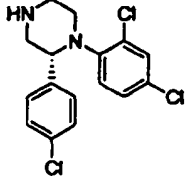
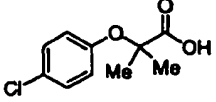
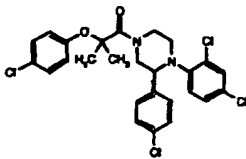
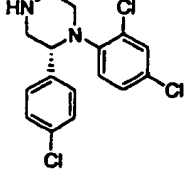
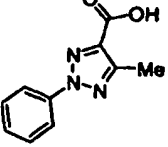
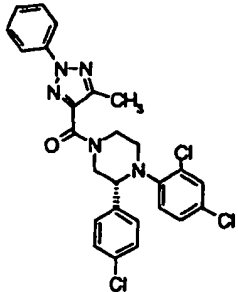
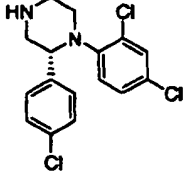
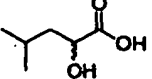
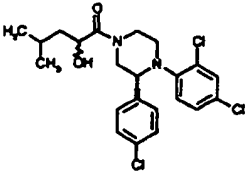
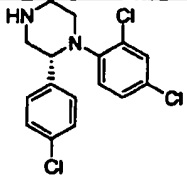
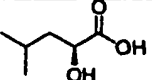
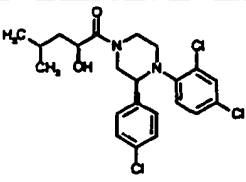
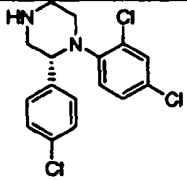
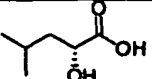
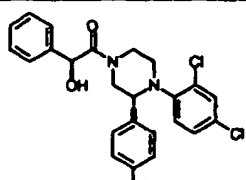
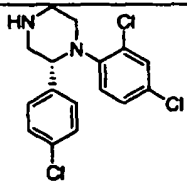
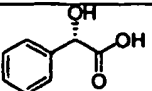
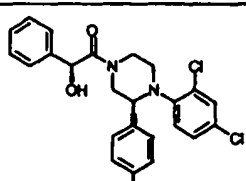
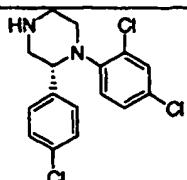
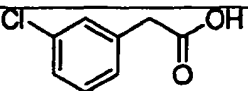
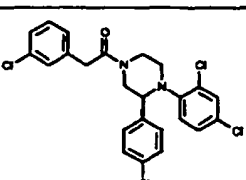
實例 531-570 之製備

實例 531-570 係藉以下表 XIX 所示之適當哌啶(例如，實例 304 或 426)與羧酸之反應(例如，藉略圖 17 之方法)製備。

表 XIX

實例#	哌啶	羧酸	實例結構
531			



實例#	哌啶	羧酸	實例結構
532			
533			
534			
535			
536			
537			
538			

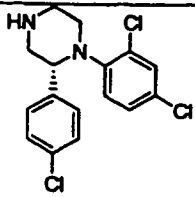
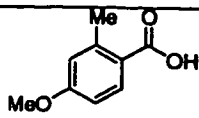
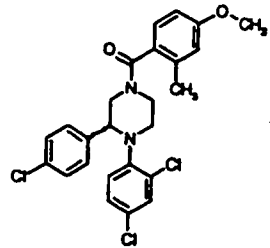
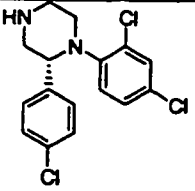
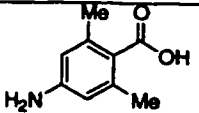
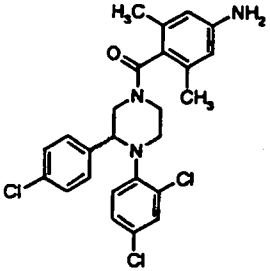
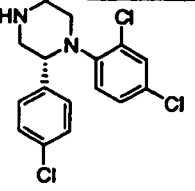
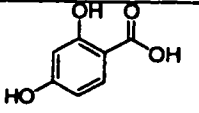
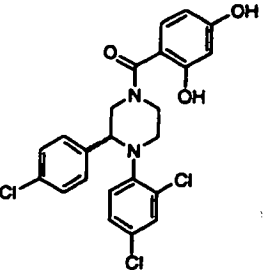
實例#	哌嗪	羧酸	實例結構
539			
540			
541			
542			
543			
544			
545			

實例#	哌嗪	羧酸	實例結構
546			
547			
548			
549			
550			
551			
552			
553			

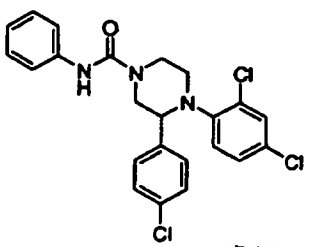
實例#	哌啶	羧酸	實例結構
554			
555			
556			
557			
558			
559			
560			
561			



實例#	哌嗪	羧酸	實例結構
562			
563			
564			
565			
566			
567			

實例#	哌啶	羧酸	實例結構
568			
569			
570			

實例 571 之製備



實例 571

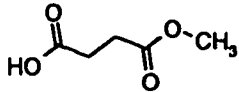
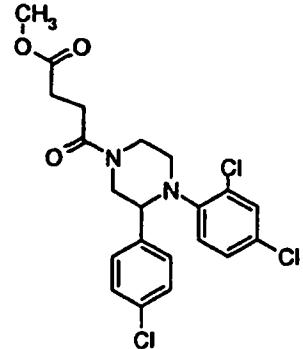
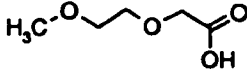
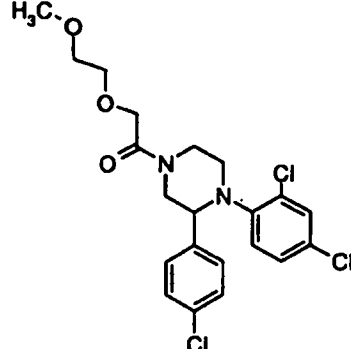
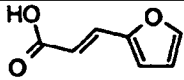
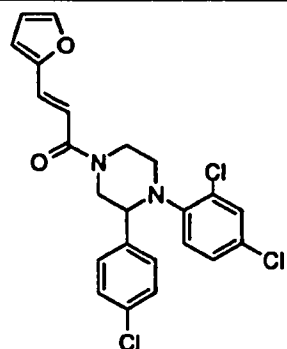
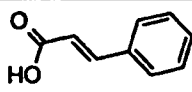
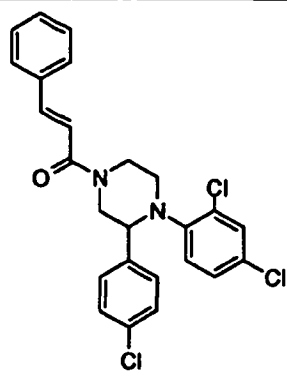
實例 571 係使用類似用於製備實例 7，略圖 1 之步驟，藉異氰酸苯酯與實例 1 之反應製備。

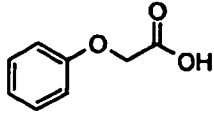
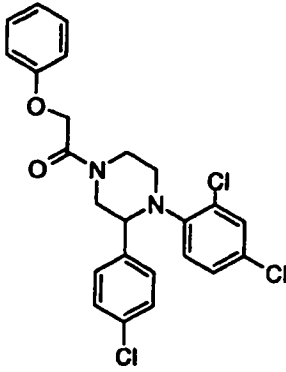
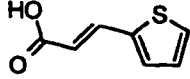
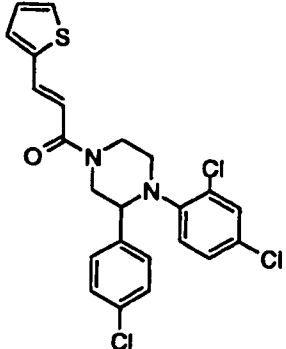
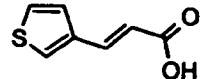
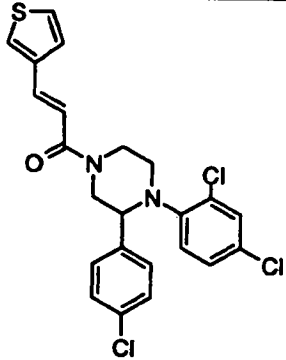
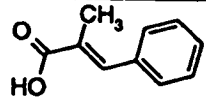
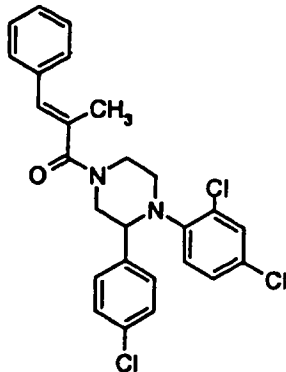
實例 572-685 之製備

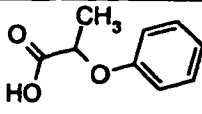
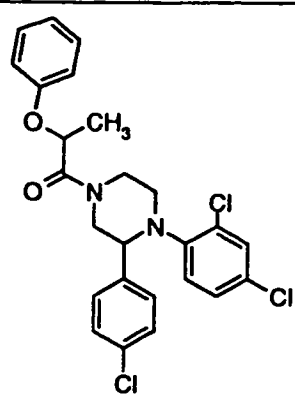
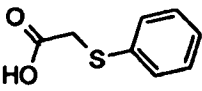
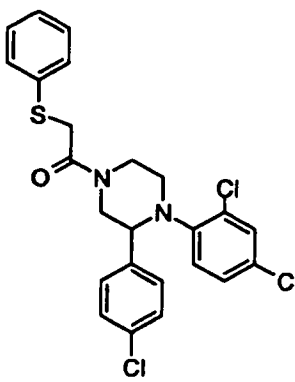
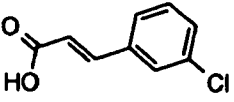
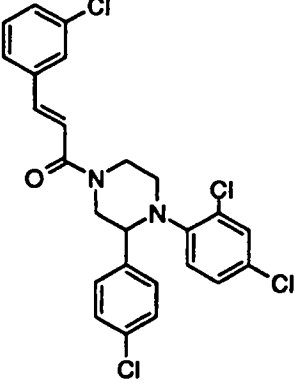
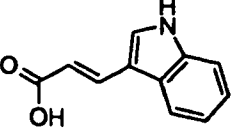
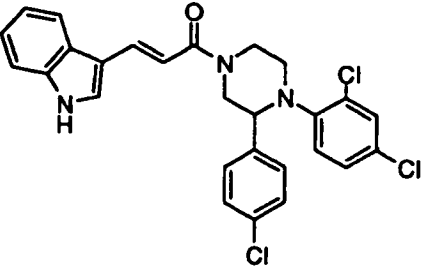
實例 572-685 係使用略圖 5 之步驟，藉哌啶實例與以下表 XX 所示之羧酸之反應製備。

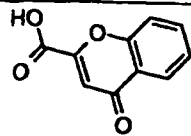
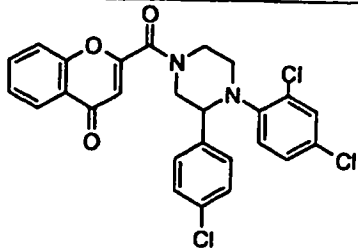
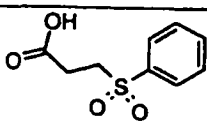
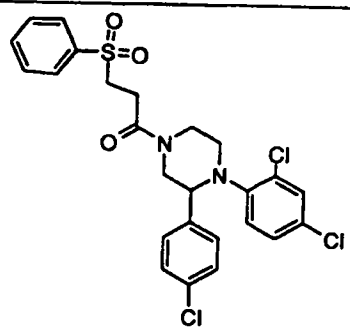
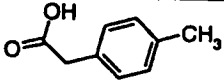
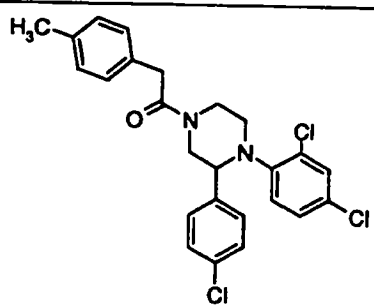
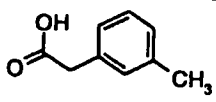
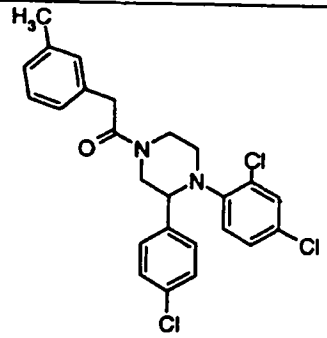
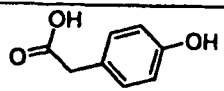
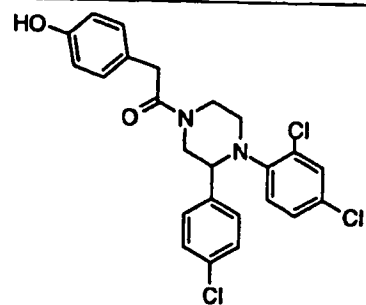


表 XX

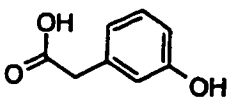
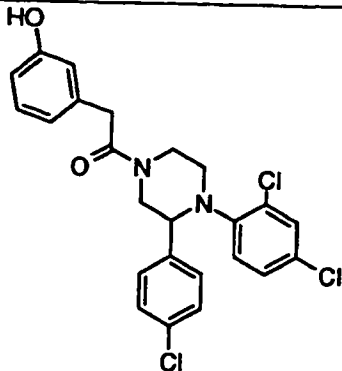
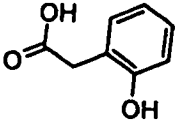
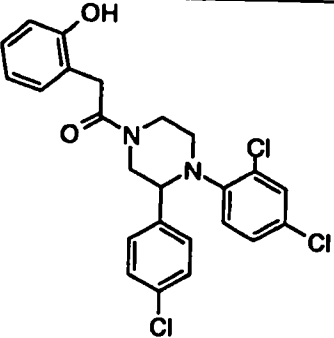
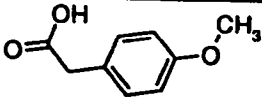
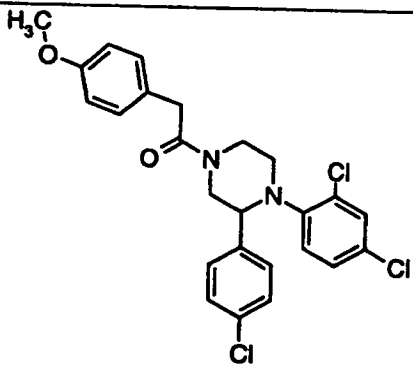
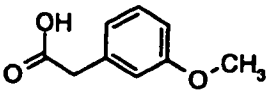
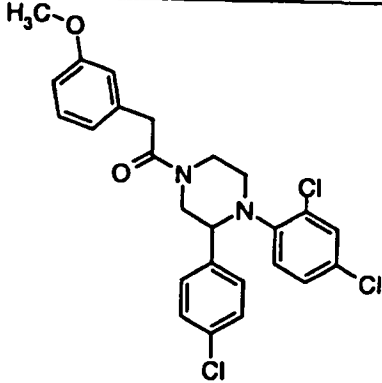
實例#	羧酸	實例結構
572		
573		
574		
575		

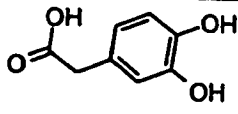
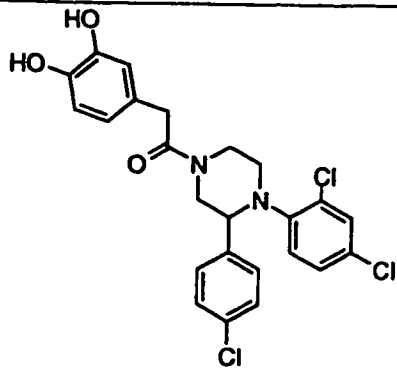
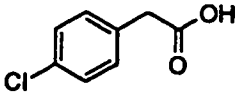
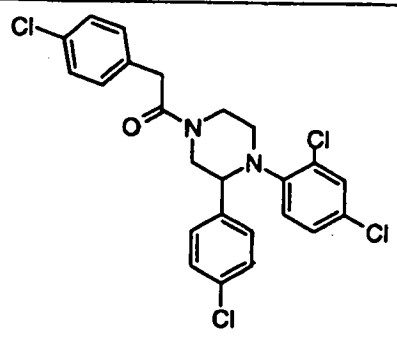
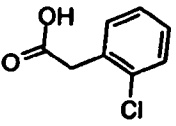
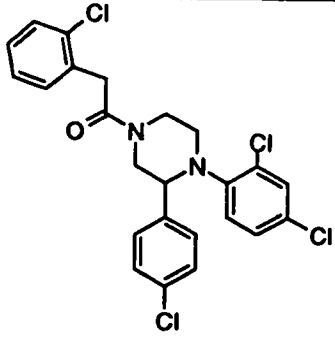
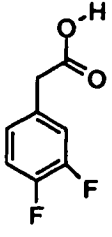
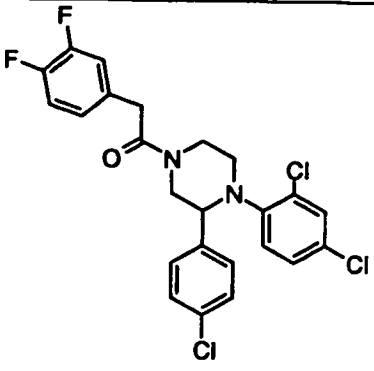
實例#	羧酸	實例結構
576		
577		
578		
579		

實例#	羧酸	實例結構
580		
581		
582		
583		

實例#	羧酸	實例結構
584		
585		
586		
587		
588		

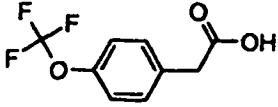
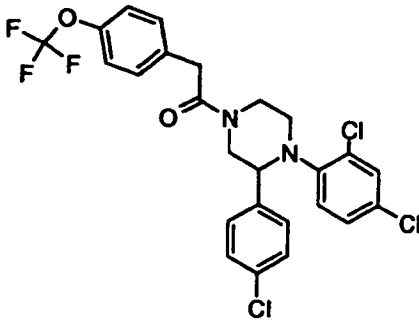
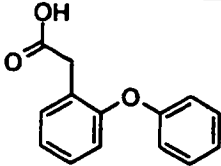
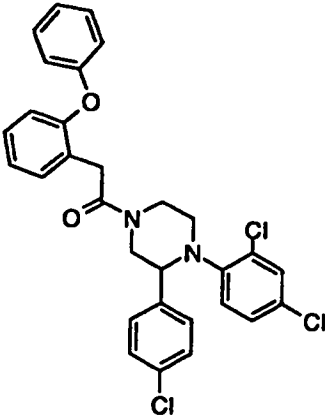
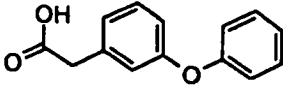
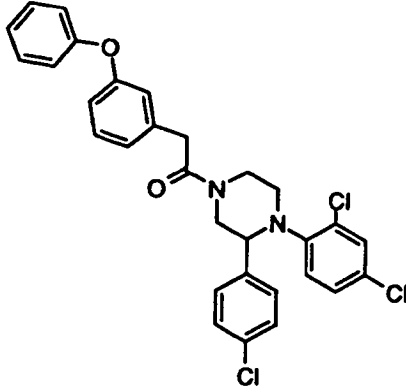
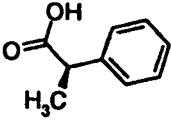
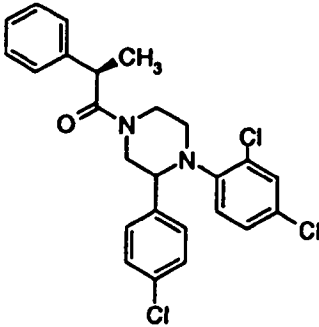


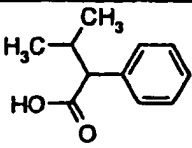
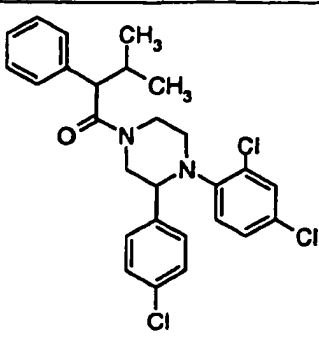
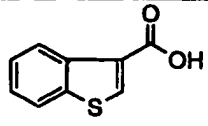
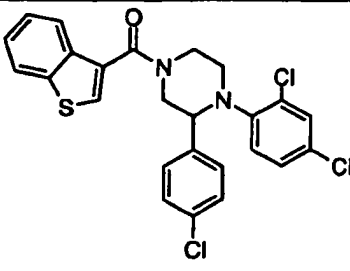
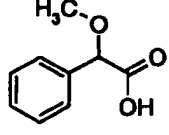
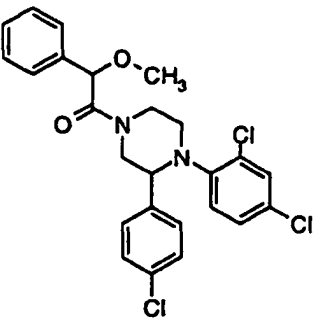
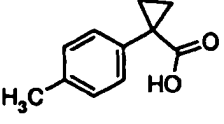
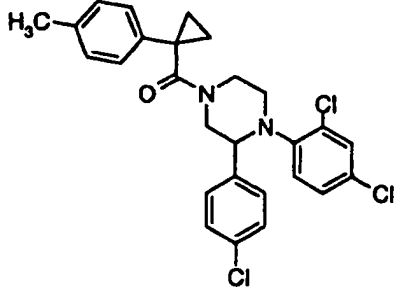
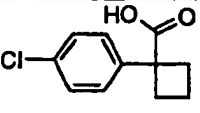
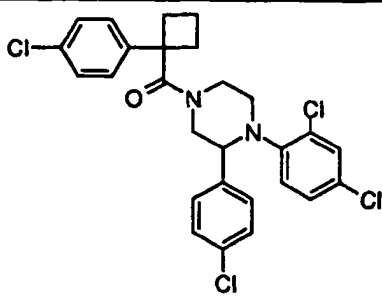
實例#	羧酸	實例結構
589		
590		
591		
592		

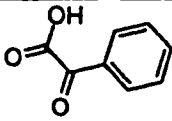
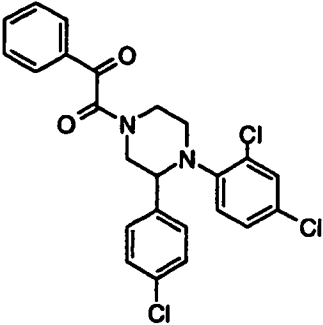
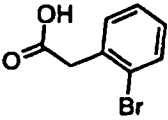
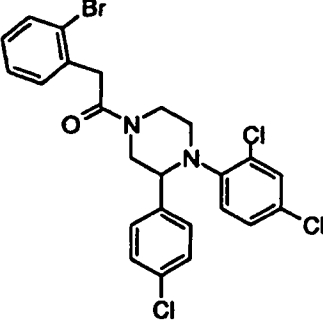
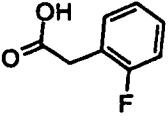
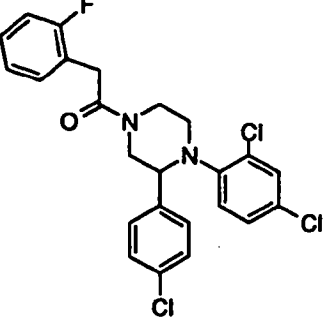
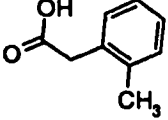
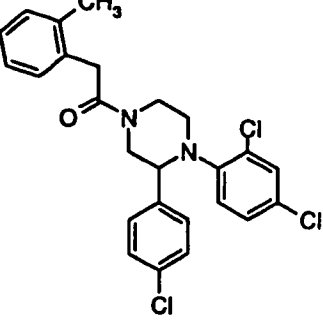
實例#	羧酸	實例結構
593		
594		
595		
596		

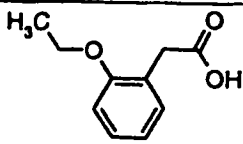
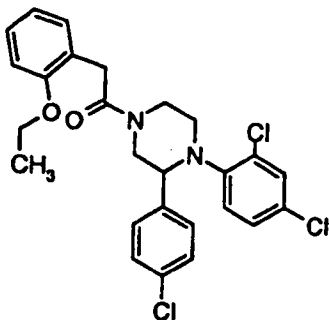
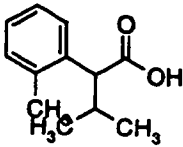
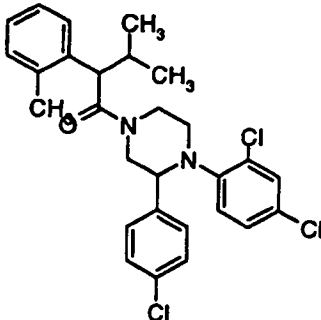
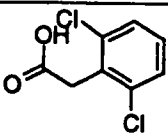
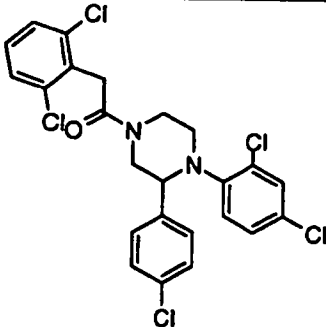
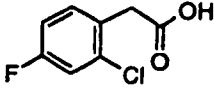
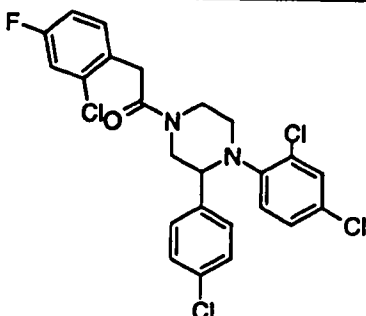
實例#	羧酸	實例結構
597		
598		
599		
600		

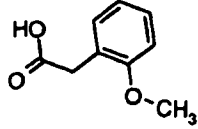
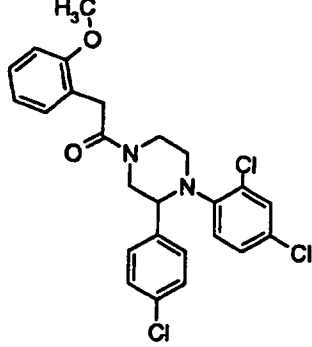
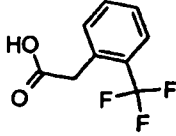
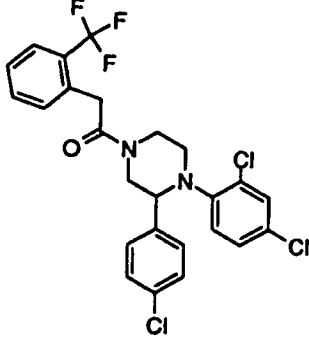
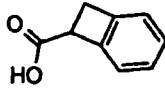
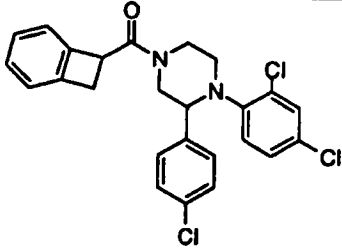
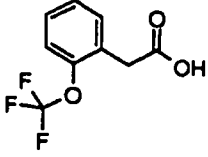
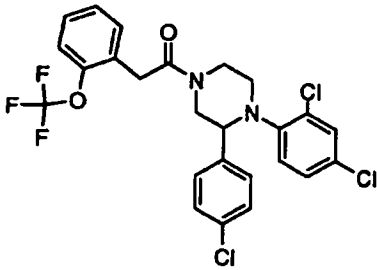
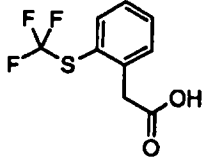
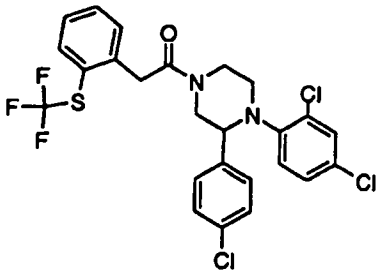
實例#	羧酸	實例結構
601		
602		
603		
604		

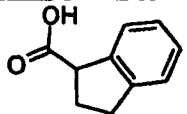
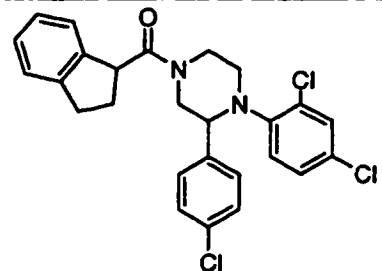
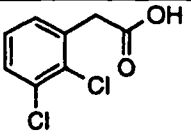
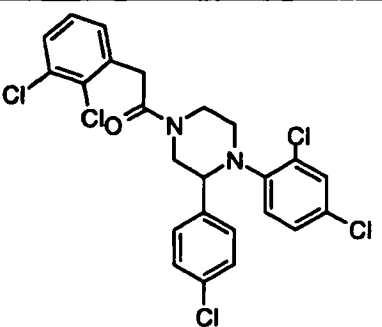
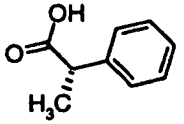
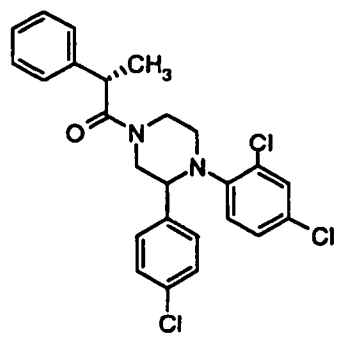
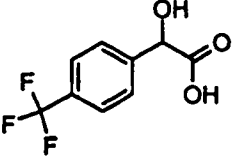
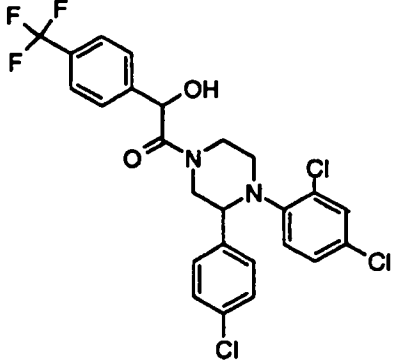
實例#	羧酸	實例結構
605		
606		
607		
608		

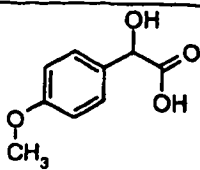
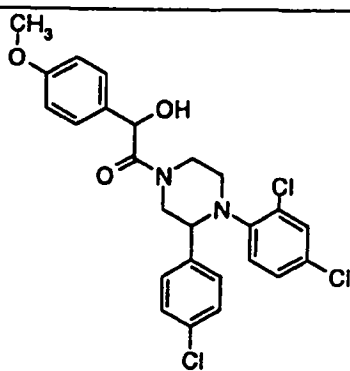
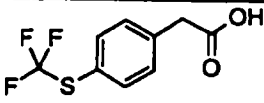
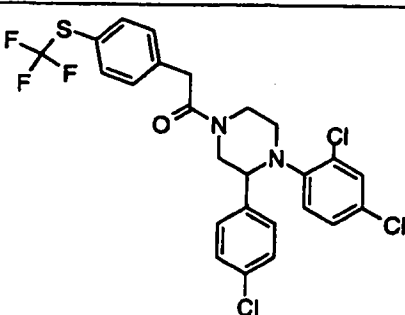
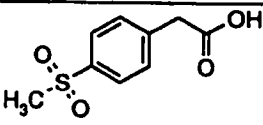
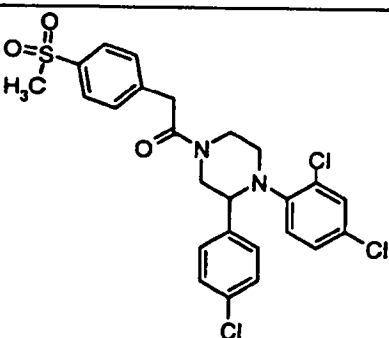
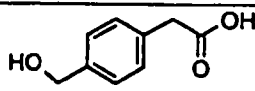
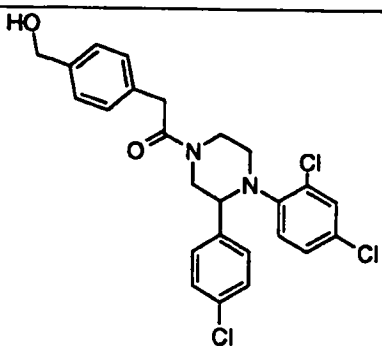
實例#	羧酸	實例結構
609		
610		
611		
612		
613		

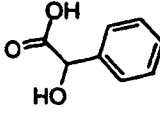
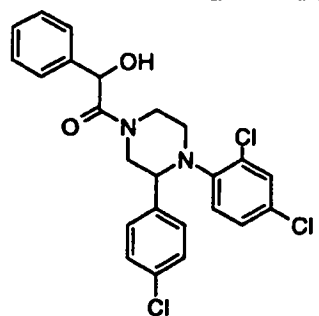
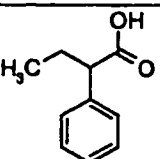
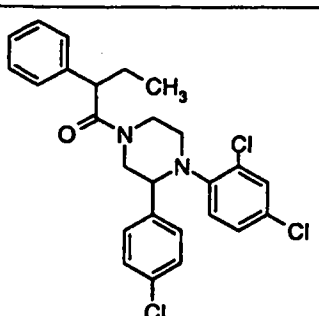
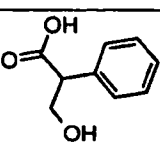
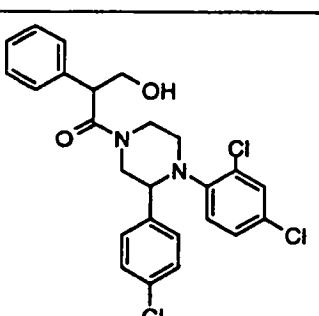
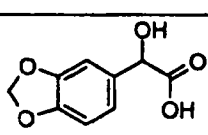
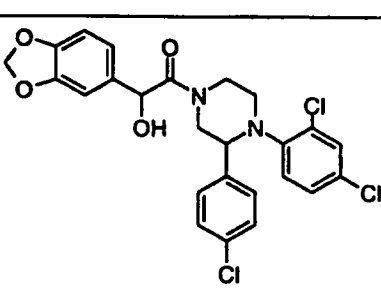
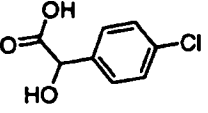
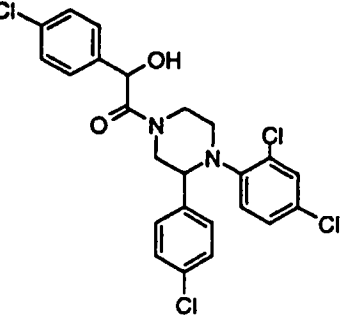
實例#	羧酸	實例結構
614		
615		
616		
617		

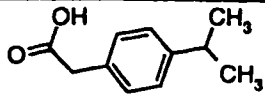
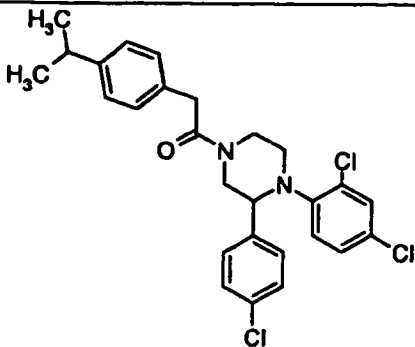
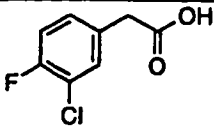
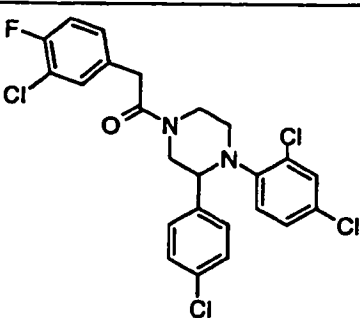
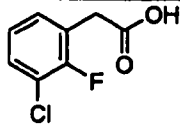
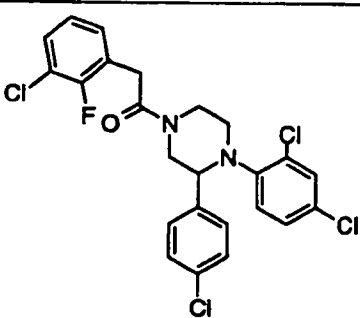
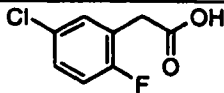
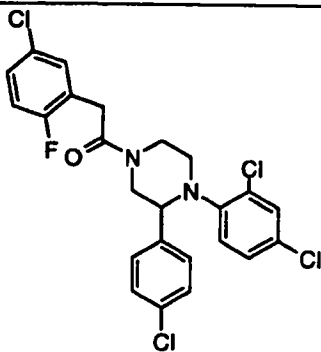
實例#	羧酸	實例結構
618		
619		
620		
621		

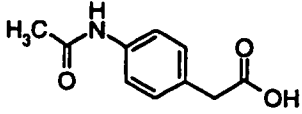
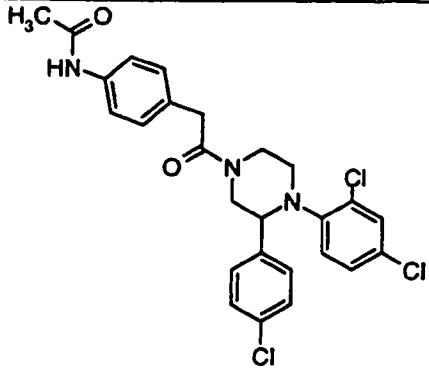
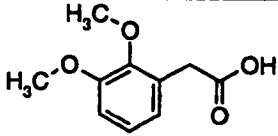
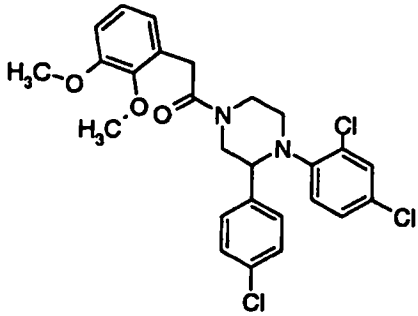
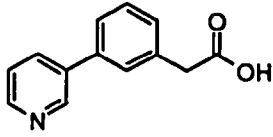
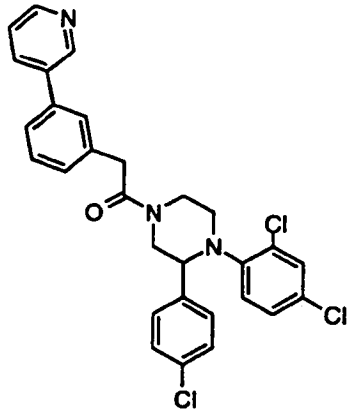
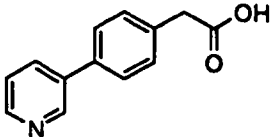
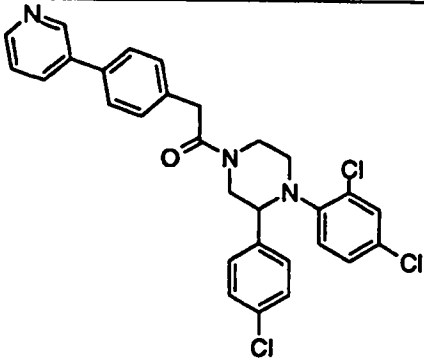
實例#	羧酸	實例結構
622		
623		
624		
625		
626		

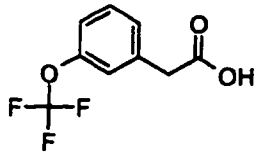
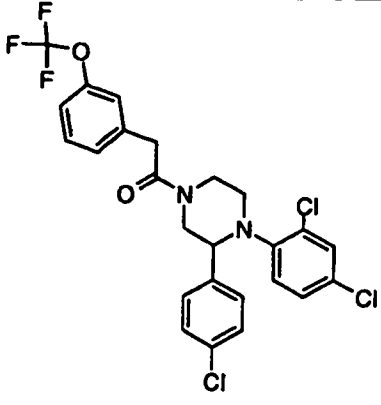
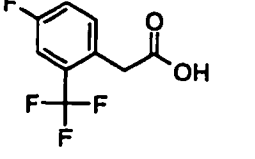
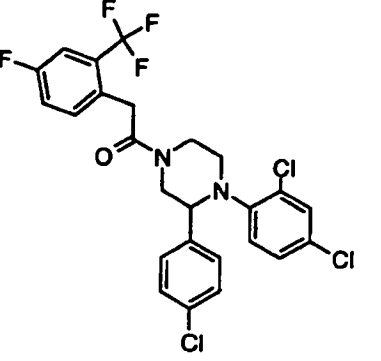
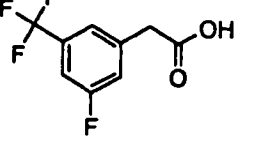
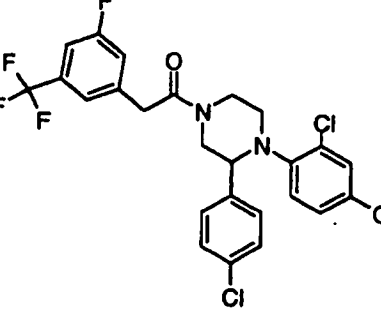
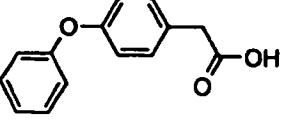
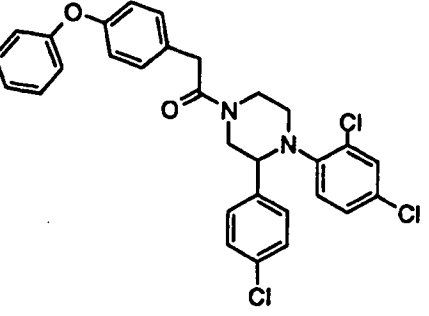
實例#	羧酸	實例結構
627		
628		
629		
630		

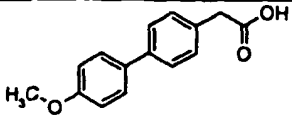
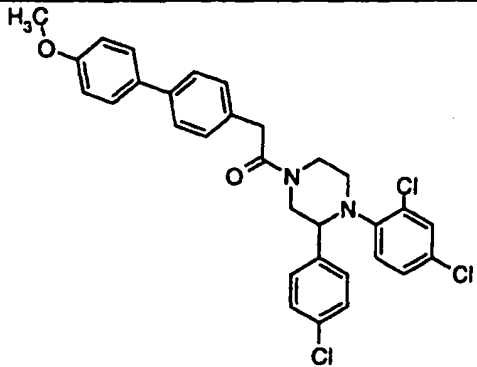
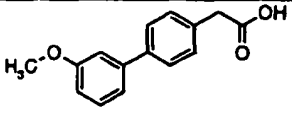
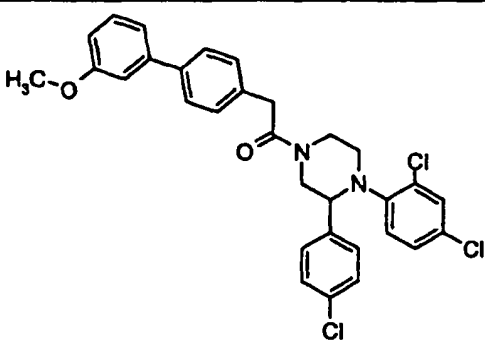
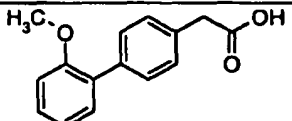
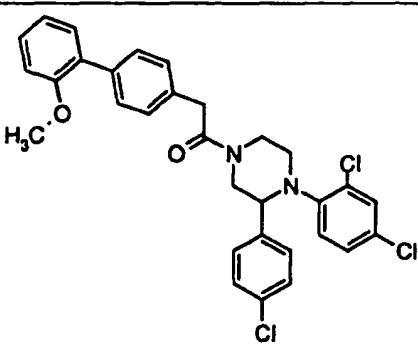
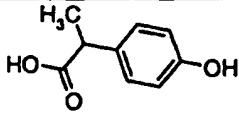
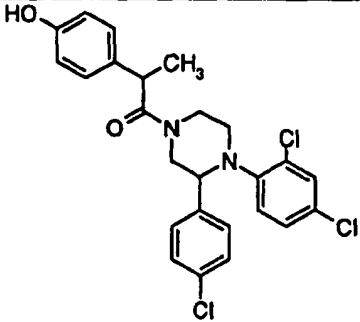
實例#	羧酸	實例結構
631		
632		
633		
634		

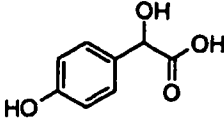
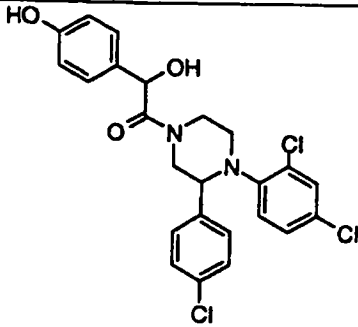
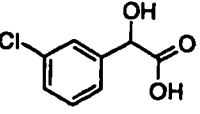
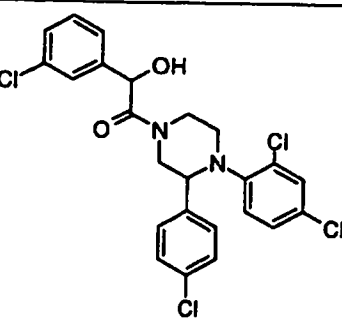
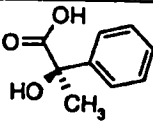
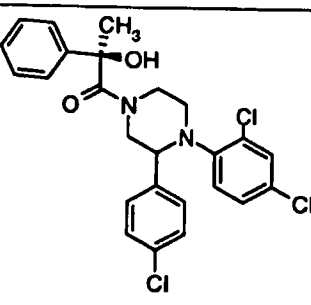
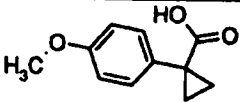
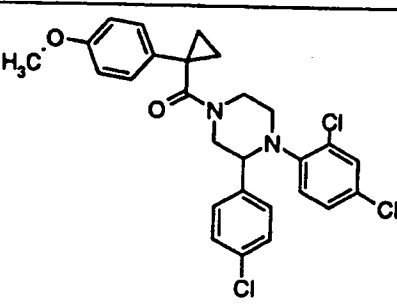
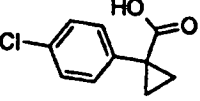
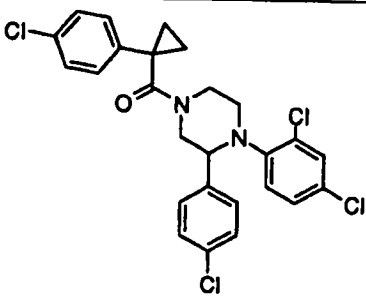
實例#	羧酸	實例結構
635		
636		
637		
638		
639		

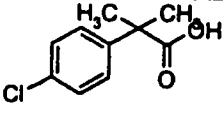
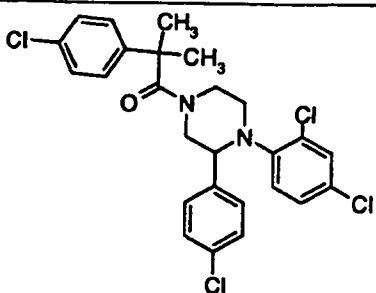
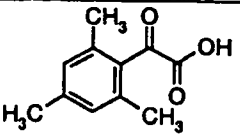
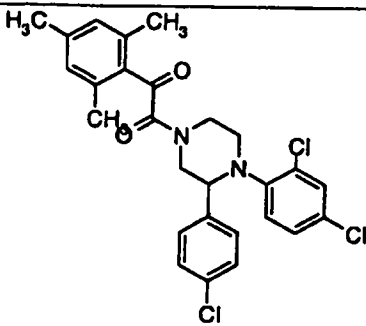
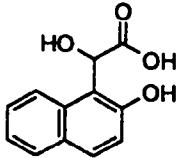
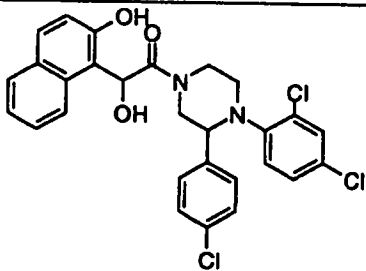
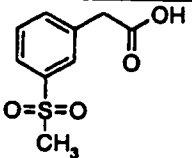
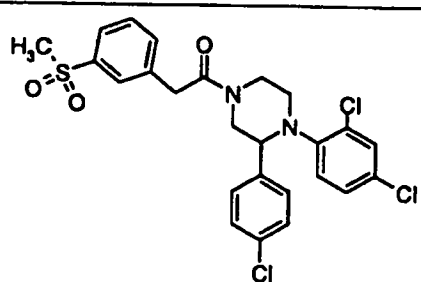
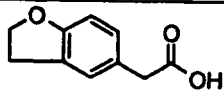
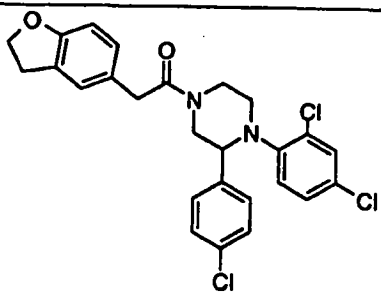
實例#	羧酸	實例結構
640		
641		
642		
643		

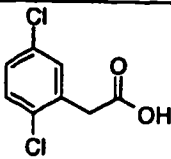
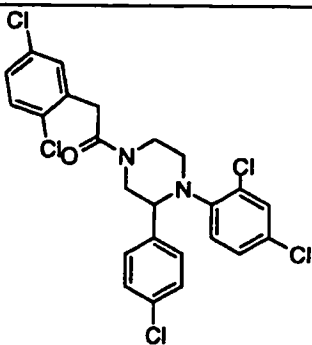
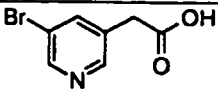
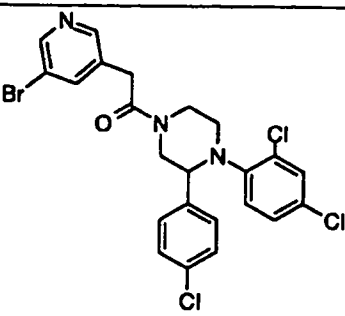
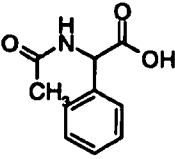
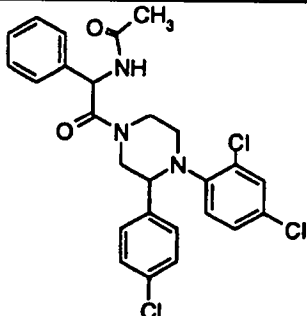
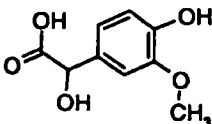
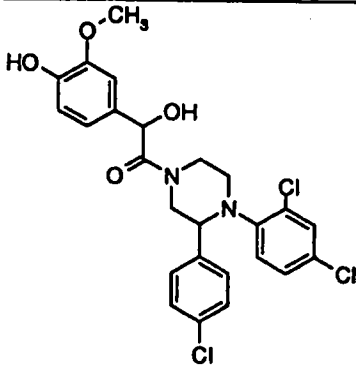
實例#	羧酸	實例結構
644		
645		
646		
647		

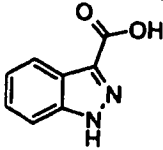
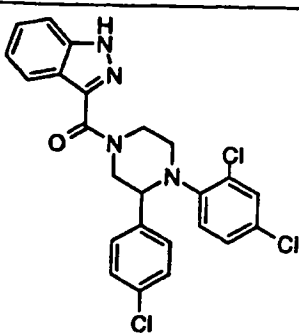
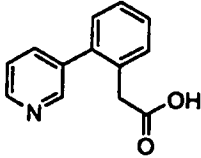
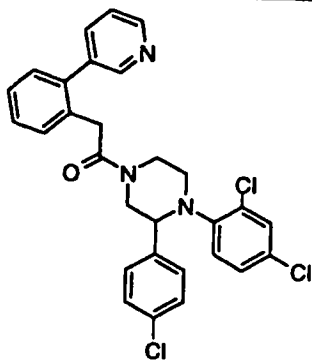
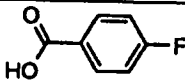
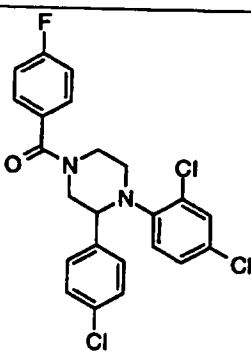
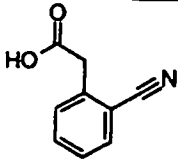
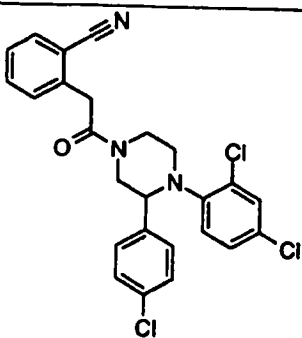
實例#	羧酸	實例結構
648		
649		
650		
651		

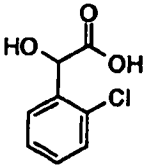
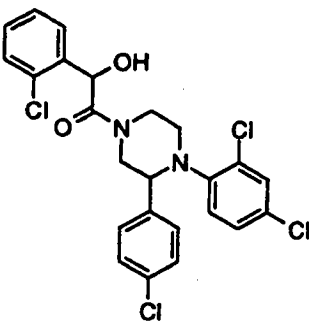
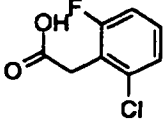
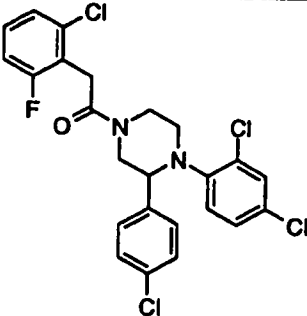
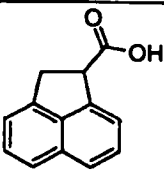
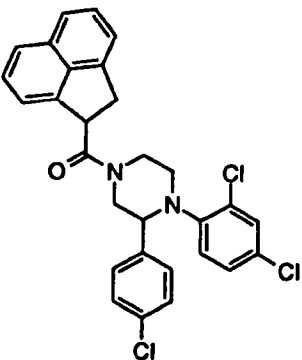
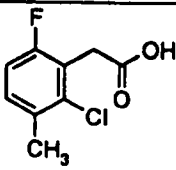
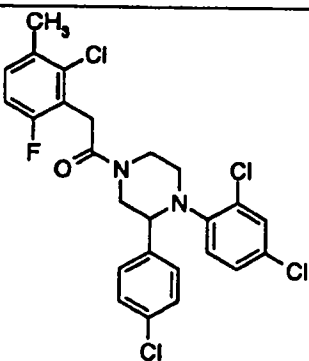
實例#	羧酸	實例結構
652		
653		
654		
655		

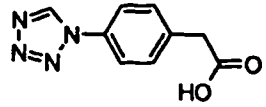
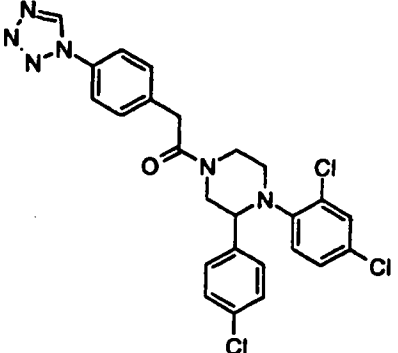
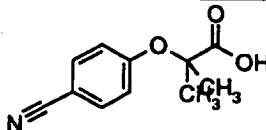
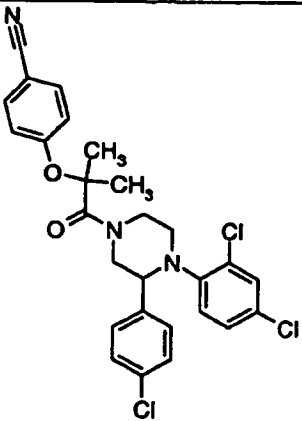
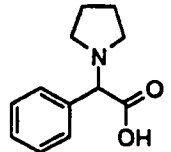
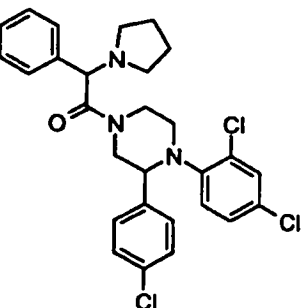
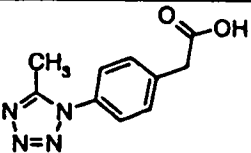
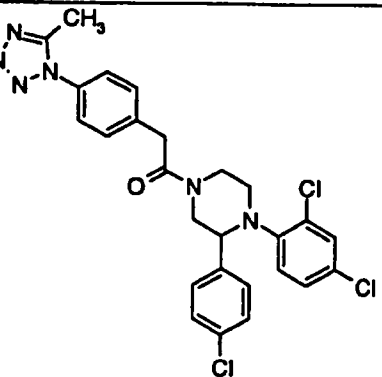
實例#	羧酸	實例結構
656		
657		
658		
659		
660		

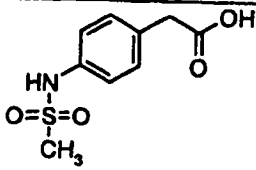
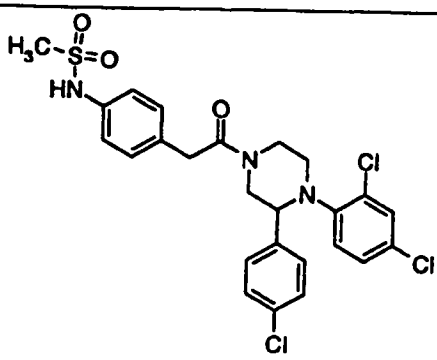
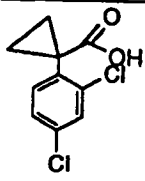
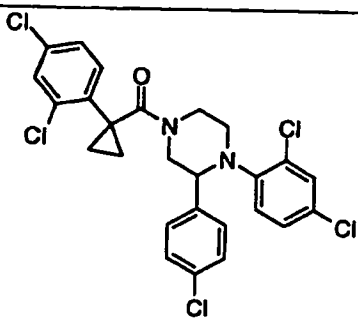
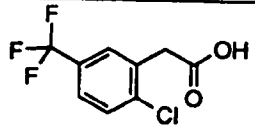
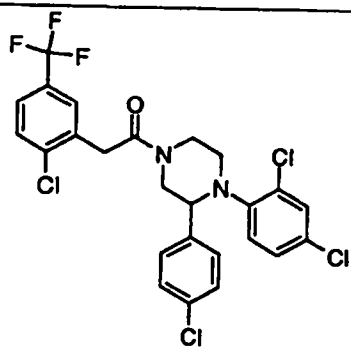
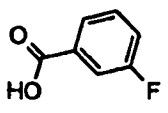
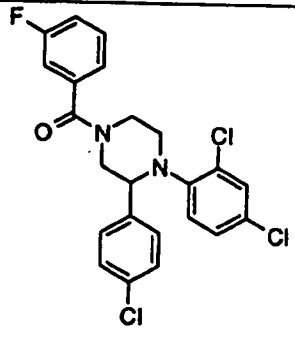
實例#	羧酸	實例結構
661		
662		
663		
664		
665		

實例#	羧酸	實例結構
666		
667		
668		
669		

實例#	羧酸	實例結構
670		
671		
672		
673		

實例#	羧酸	實例結構
674		
675		
676		
677		

實例#	羧酸	實例結構
678		
679		
680		
681		

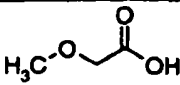
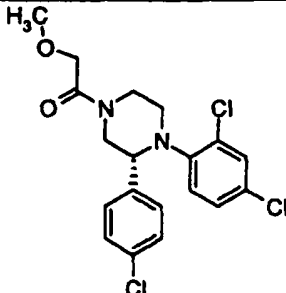
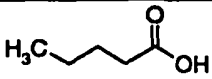
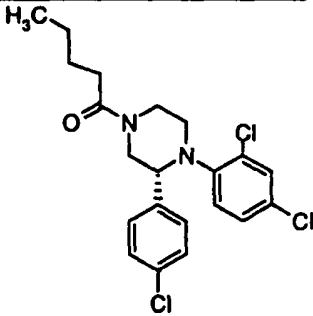
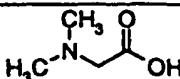
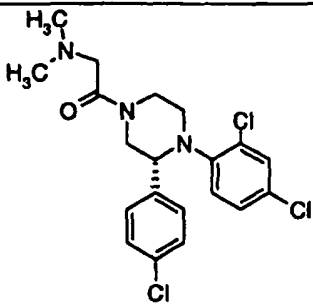
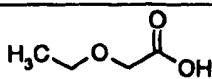
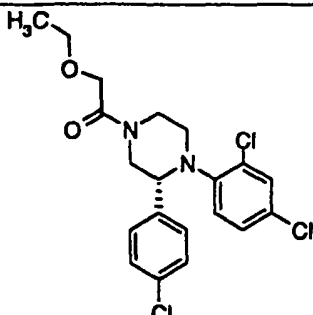
實例#	羧酸	實例結構
682		
683		
684		
685		

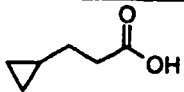
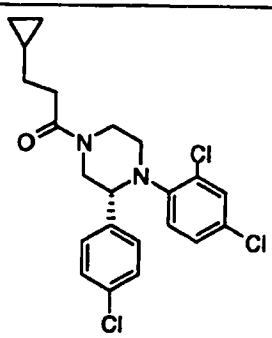
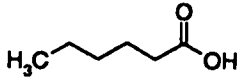
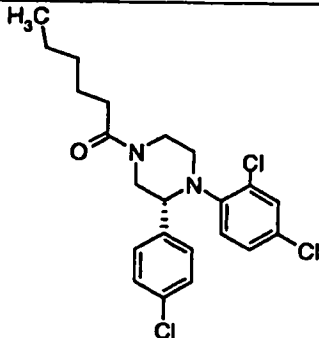
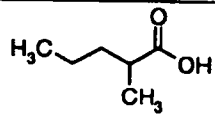
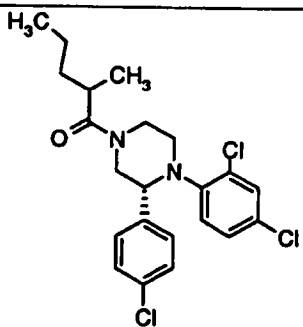
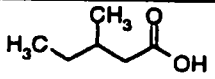
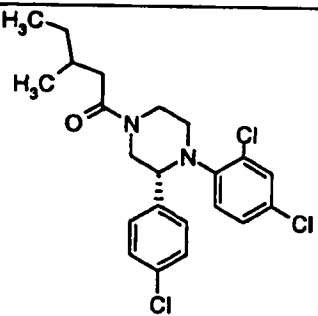
實例 686-766 之製備

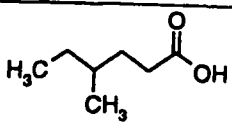
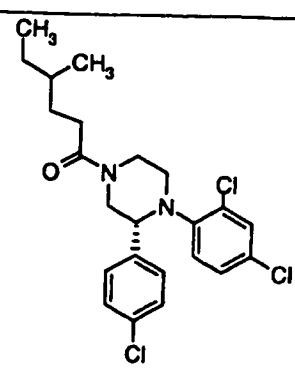
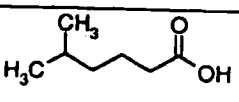
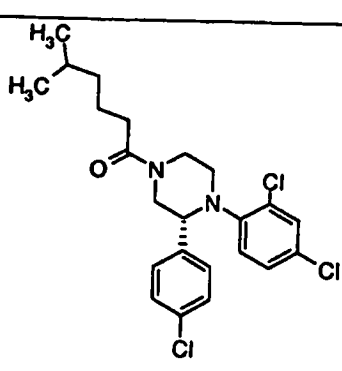
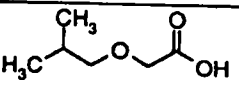
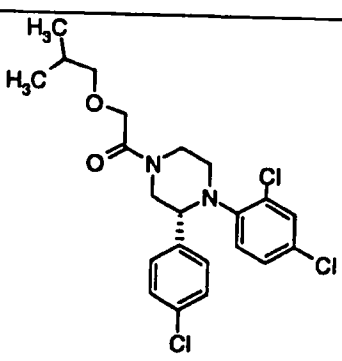
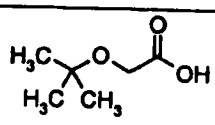
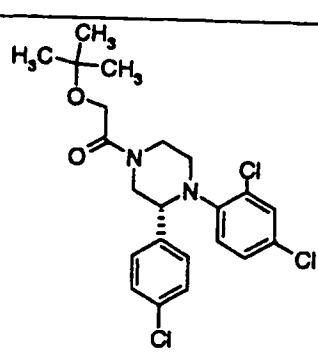
實例 686-766 係使用略圖 5 之步驟，藉哌啶實例 304 與以下表 XXI 所示之羧酸之反應製備。實例 735、737、739、741、743、745、747、749、751、753、755、757、759、

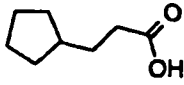
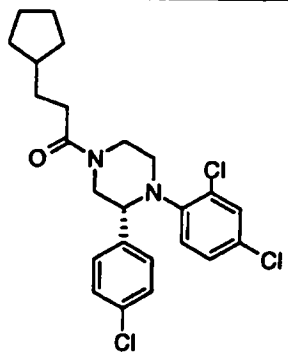
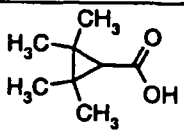
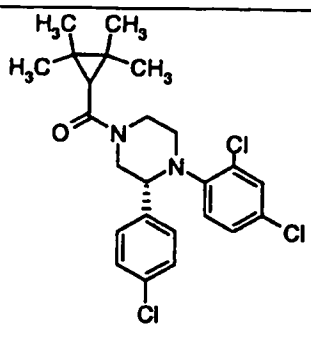
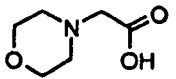
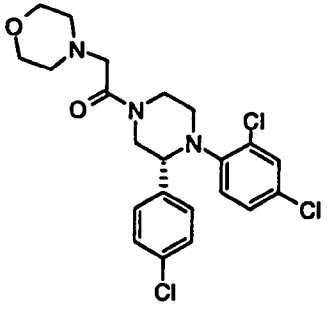
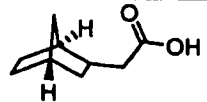
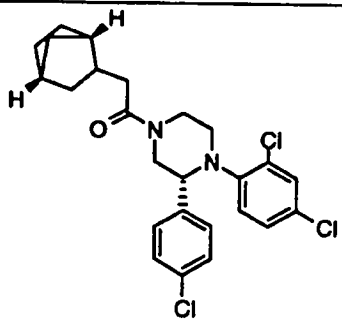
761、763、與765係由對應Boc胺甲酸酯，藉由在預先稱重小管中在95% MeOH/5% (95% TFA/5% H₂O)溶液中搖動3小時水解而製備。使用SpeedVac真空去除溶劑。加入甲醇與2 N HCl/醚且將樣品搖動3小時。在SpeedVac上真空去除溶劑且隔離產物成為HCl鹽。

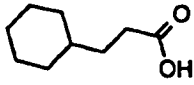
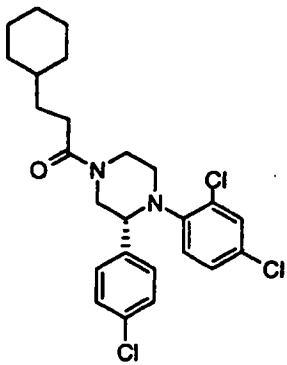
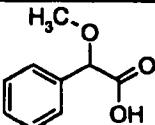
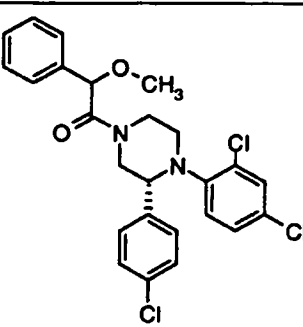
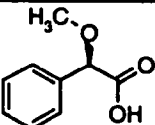
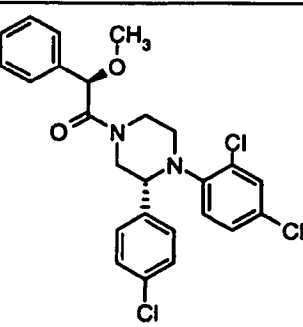
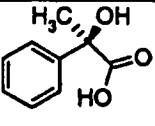
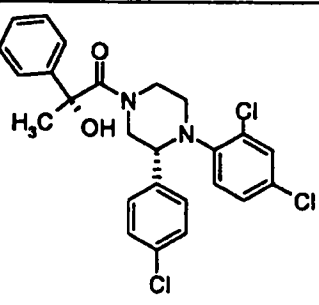
表 XXI

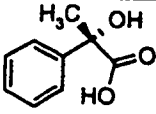
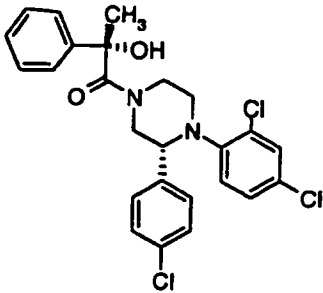
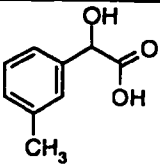
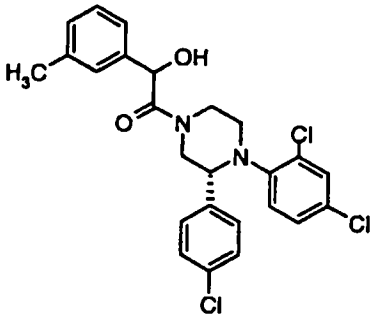
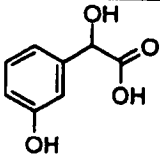
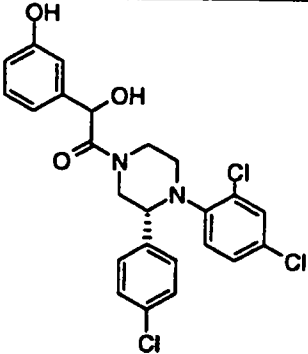
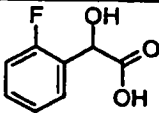
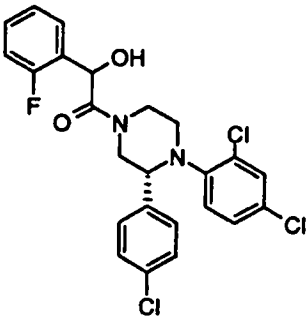
實例#	羧酸	實例結構
686		
687		
688		
689		

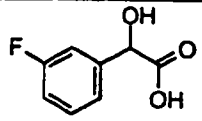
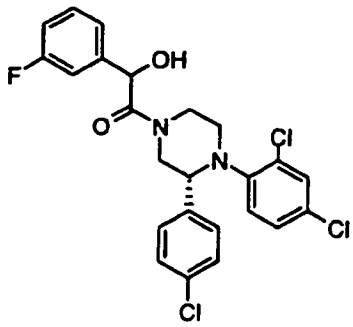
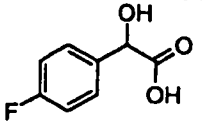
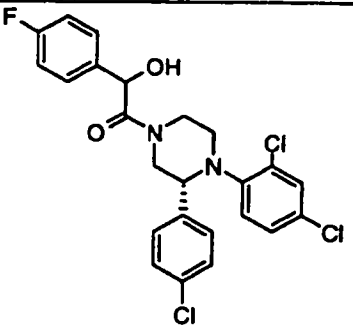
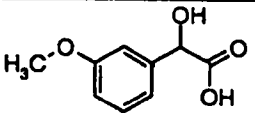
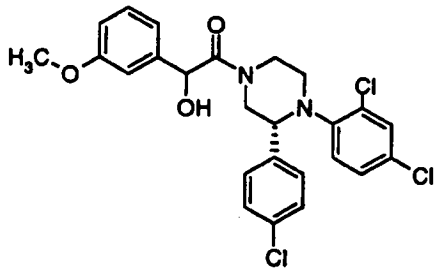
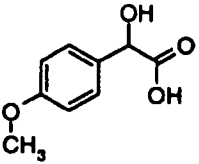
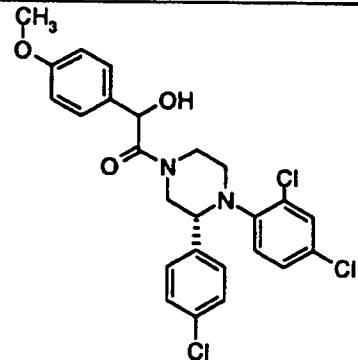
實例#	羧酸	實例結構
690		
691		
692		
693		

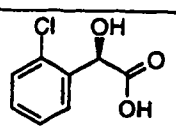
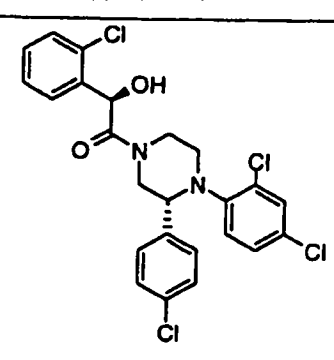
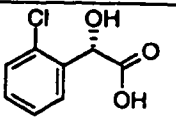
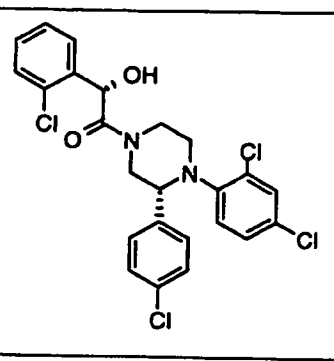
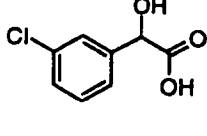
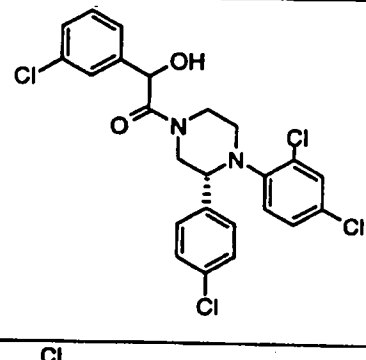
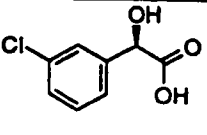
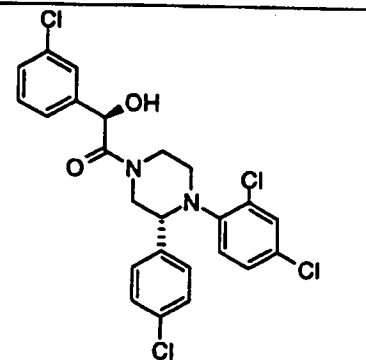
實例#	羧酸	實例結構
694		
695		
696		
697		

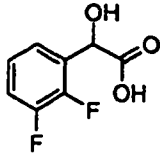
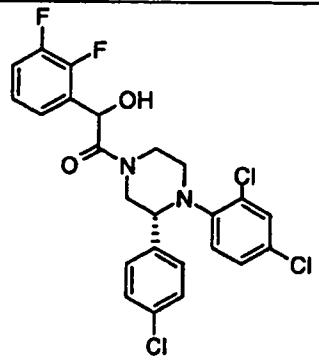
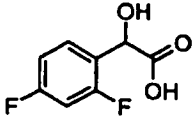
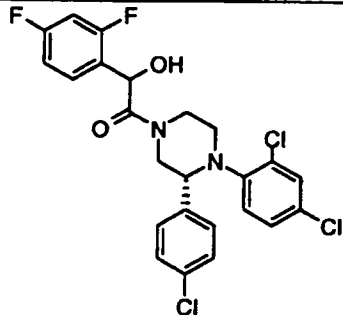
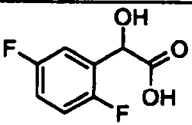
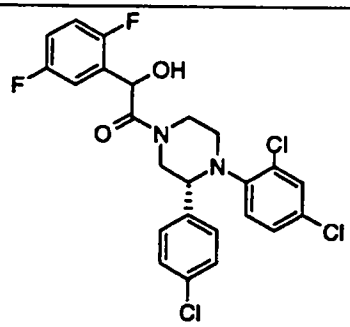
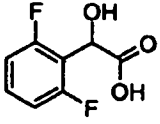
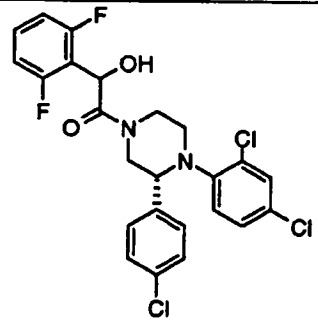
實例#	羧酸	實例結構
698		
699		
700		
701		

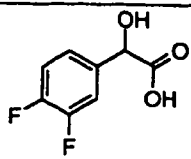
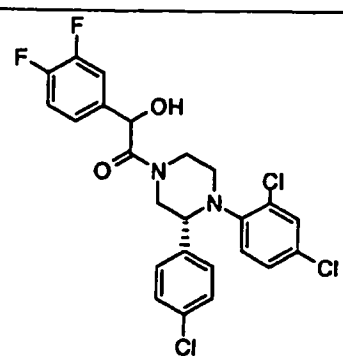
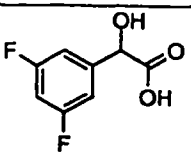
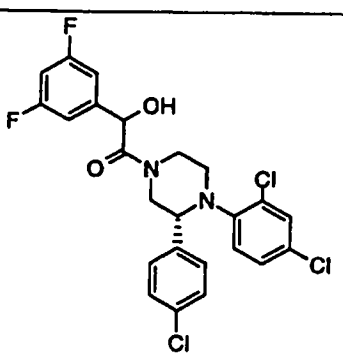
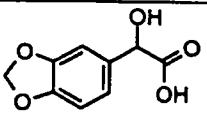
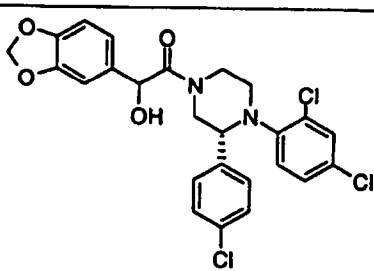
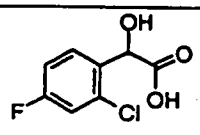
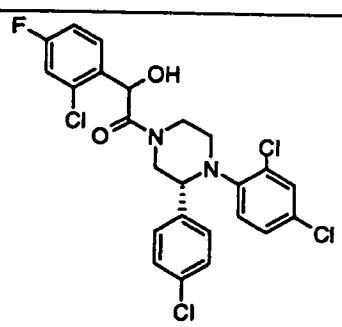
實例#	羧酸	實例結構
702		
703		
704		
705		

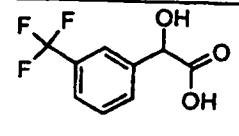
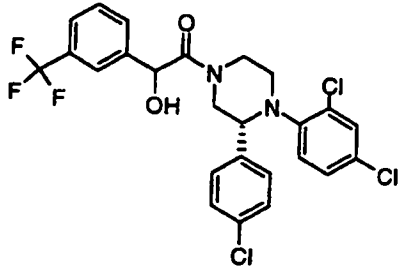
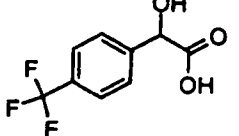
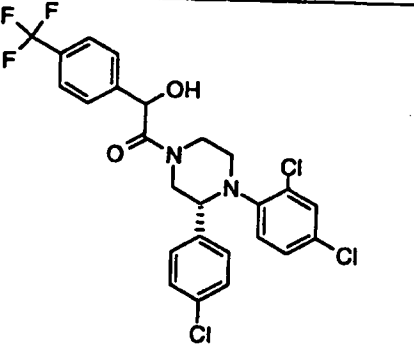
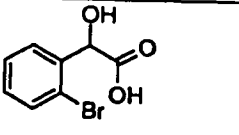
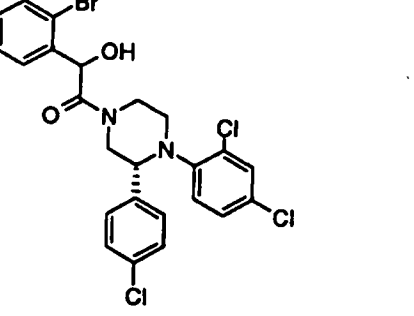
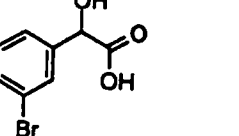
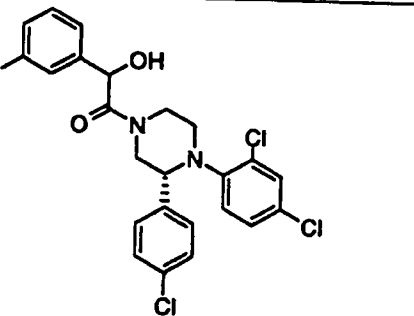
實例#	羧酸	實例結構
706		
707		
708		
709		

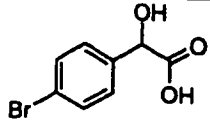
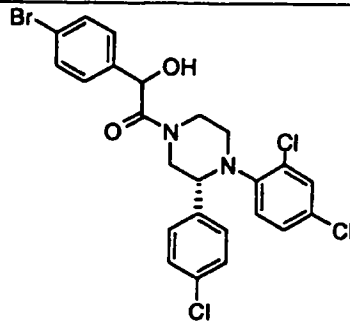
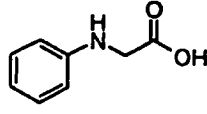
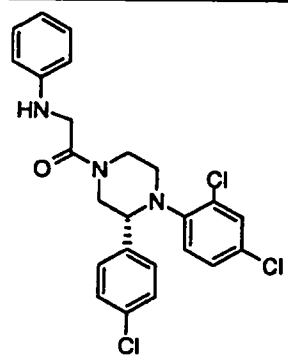
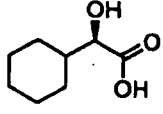
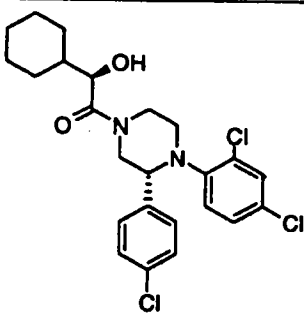
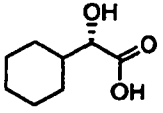
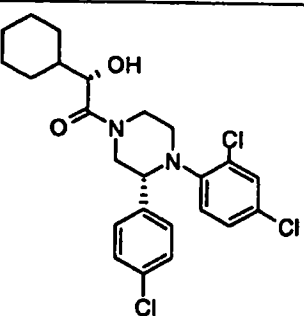
實例#	羧酸	實例結構
710		
711		
712		
713		

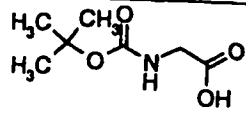
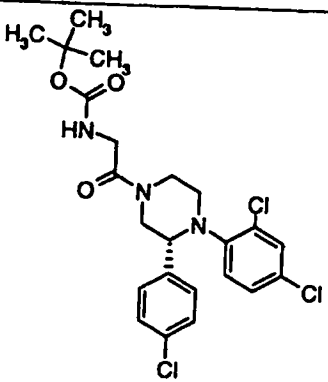
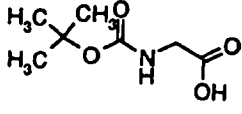
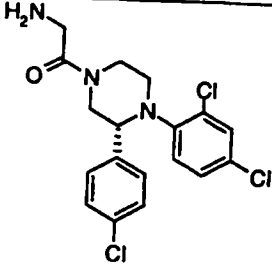
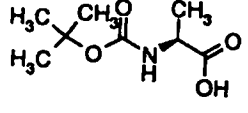
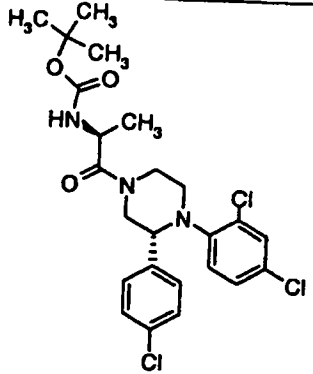
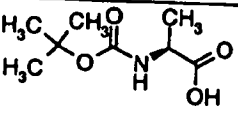
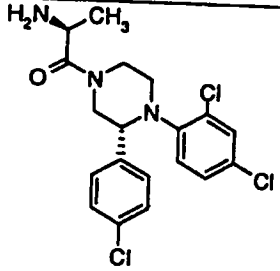
實例#	羧酸	實例結構
714		
715		
716		
717		

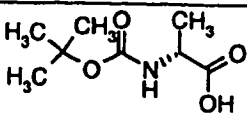
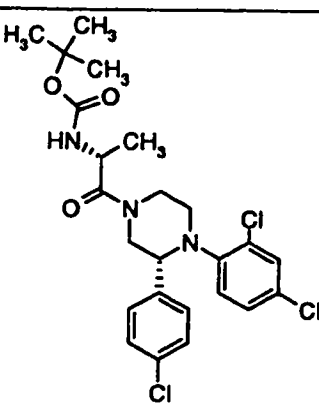
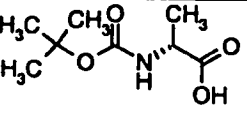
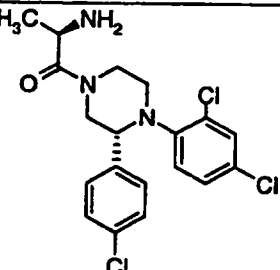
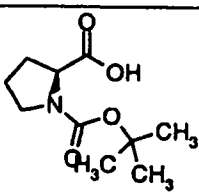
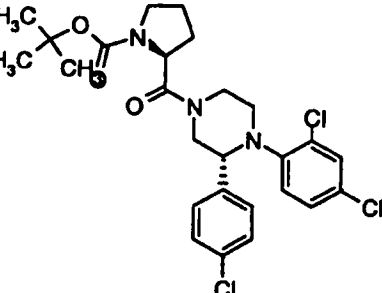
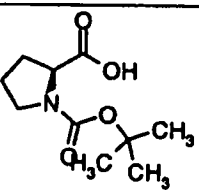
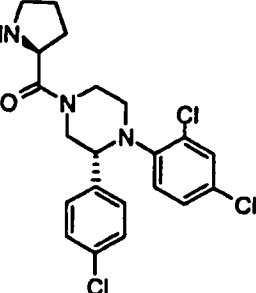
實例#	羧酸	實例結構
718		
719		
720		
721		

實例#	羧酸	實例結構
722		
723		
724		
725		

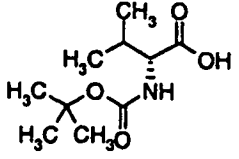
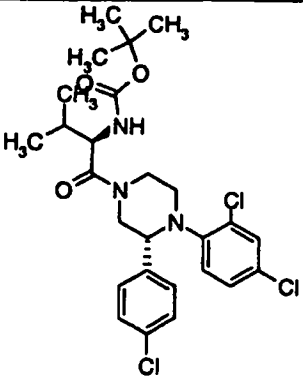
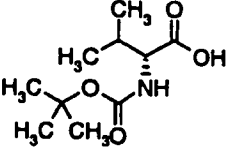
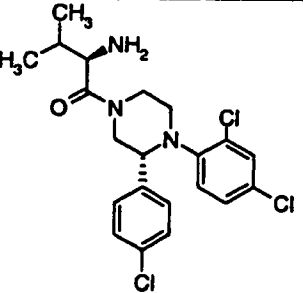
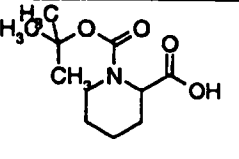
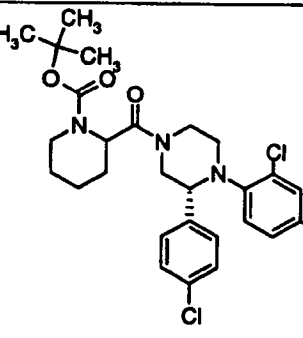
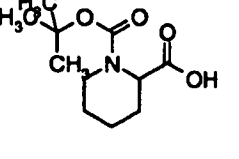
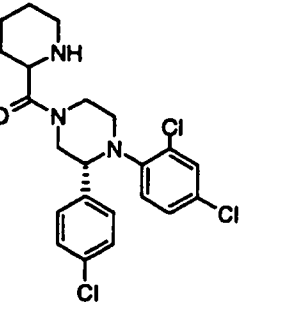
實例#	羧酸	實例結構
726		
727		
728		
729		

實例#	羧酸	實例結構
730		
731		
732		
733		

實例#	羧酸	實例結構
734		
735		
736		
737		

實例#	羧酸	實例結構
738		
739		
740		
741		

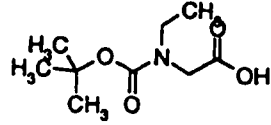
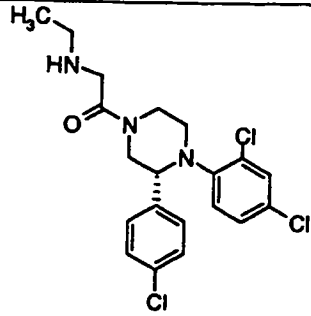
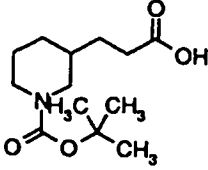
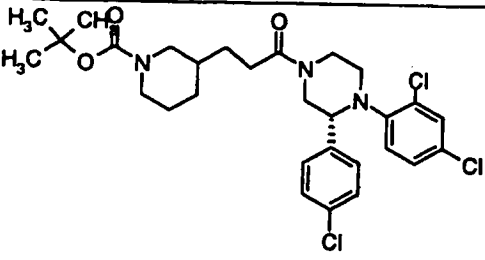
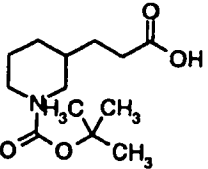
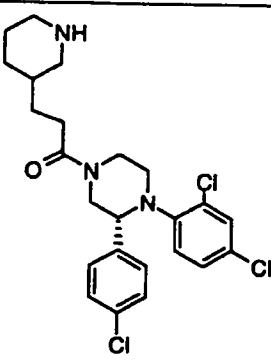
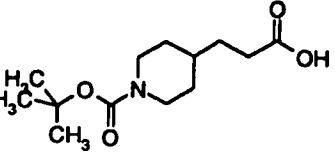
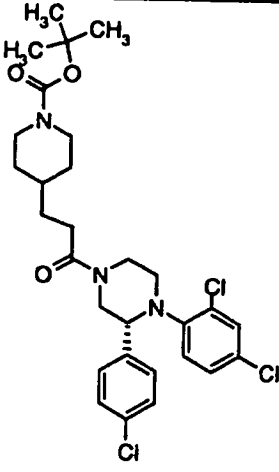
實例#	羧酸	實例結構
742		
743		
744		
745		

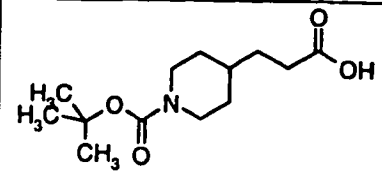
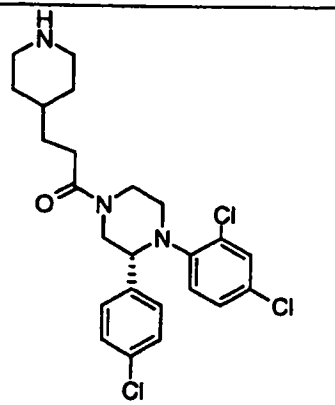
實例#	羧酸	實例結構
746		
747		
748		
749		

實例#	羧酸	實例結構
750		
751		
752		
753		
754		

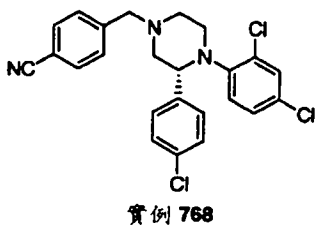
實例#	羧酸	實例結構
755		
756		
757		
758		

實例#	羧酸	實例結構
759		
760		
761		
762		

實例#	羧酸	實例結構
763		
764		
765		
766		

實例#	羧酸	實例結構
767		

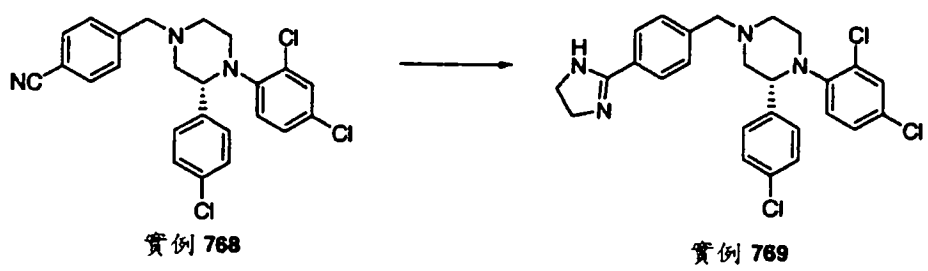
實例 768 之製備



實例 768 係藉略圖 1 之方法製備，除了使用實例 304 代替實例 1 及使用 4-氯基苯甲醛代替苯甲醛。

實例 769 之製備

略圖 74

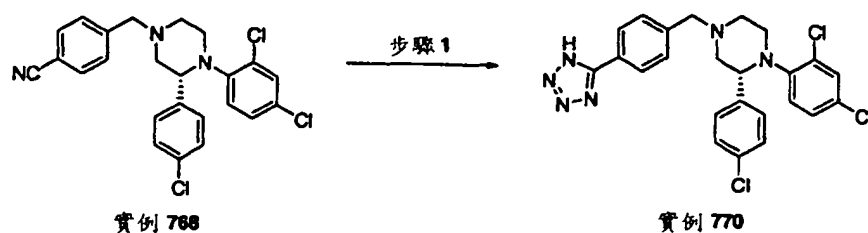


對哌啉實例 768(0.1 克，0.22 毫莫耳)於乙二胺(15 微升)加入三氟甲磺酸鈮(III)(1.2 毫克)。將混合物加溫至 100℃ 及攪拌 20 小時。加入另外量之乙二胺(0.2 毫升)與三氟甲磺酸鈮(III)(1 毫克)，及將混合物在 100℃ 攪拌 4 日。然後加入另外之乙二胺(0.2 毫升)與三氟甲磺酸鈮(III)(1 毫克)，及將混合物在 100℃ 攪拌又 24 小時。將反應混合物冷卻至室溫及

藉製備性 TLC(25% EtOAc/己烷)純化而提供實例 769(0.022 克)。

實例 770 之製備

略圖 76

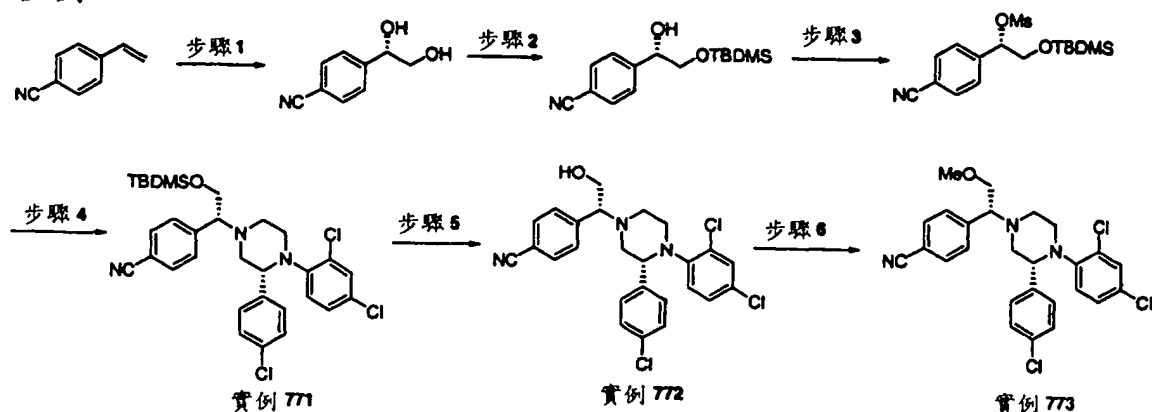


步驟 1：

在微波反應器小管中對哌啶實例 768(0.1 克，0.22 毫莫耳)於 DMF(2.2 毫升)加入 NaN₃(0.17 克，2.6 毫莫耳)與 NH₄Cl(0.14 克，2.6 毫莫耳)。將反應混合物加蓋且在微波反應器中以 20 瓦照射。反應溫度達到 ~220°C。將反應照射 25 分鐘及冷卻至室溫。加入飽和 NaHCO₃ 且將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層以水與鹽水清洗。然後將有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠製備性 TLC (5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化而提供實例 770(0.035 克)。

實例 771-773 之製備

略圖 77



步驟 1：

在 0℃ 對 AD mix a(得自 Aldrich)(10.8 克)於第三丁醇/水 (1:1)(78 毫升)加入 4-氯基苯乙烯(1.0 克, 7.7 毫莫耳)。將反應攪拌 20 小時, 將冷浴中止。將反應冷卻至 0℃ 及加入固態亞硫酸鈉(10 克)。將混合物加溫至室溫同時攪拌 1 小時。然後將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層以水與鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(5% MeOH/CH₂Cl₂)純化而提供對應二醇(1.24 克)。

步驟 2：

在 0℃ 對步驟 1 製備之二醇(0.62 克, 3.8 毫莫耳)於 DMF 加入咪唑(0.65 克, 9.5 毫莫耳)繼而 TBDMS-Cl(即, 氯化第三丁基二甲基矽烷)(0.69 克, 4.6 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 4 小時同時加溫至室溫。將反應混合物倒入鹽水中然後以 EtOAc 萃取。將有機層以水與鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(20% EtOAc/己烷)純化而提供第三丁基二甲基矽烷基醚(0.67 克)。

步驟 3：

在 0℃ 對步驟 2 製備之第三丁基二甲基矽烷基醚(0.67 克, 2.4 毫莫耳)於 CH₂Cl₂(8 毫升)加入 TEA(即, 三乙胺)(0.5 毫升, 3.6 毫莫耳)繼而 MeSO₂Cl(0.22 毫升, 2.9 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 2 小時及加入 CH₂Cl₂。將混合物以飽和 NaHCO₃(水溶液)、水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄), 過濾, 及真空濃縮而提供甲基磺醯基酯(0.87 克), 其無進一步純化而用於步驟 4。

步驟 4：

對步驟3製備之甲基磺鹽基酯(0.34克，1毫莫耳)於乙腈(3毫升)加入哌啶實例304(0.44克，1.25毫莫耳)及碳酸鉀(0.35克，2.5毫莫耳)。將反應混合物加溫至回流及攪拌24小時。將反應冷卻至室溫及加入EtOAc。將混合物以水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(20% EtOAc/己烷)純化而提供實例771(0.40克)。

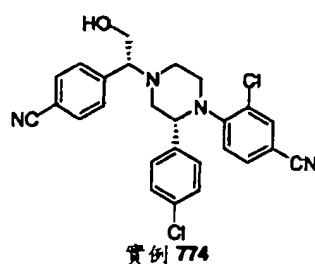
步驟 5：

在0°C對實例771(0.40克，0.66毫莫耳)於THF(2毫升)加入氯化四丁銨(於THF中1.0 M，0.74毫升)。將反應攪拌20小時同時加溫至室溫。加入EtOAc且將混合物以水與鹽水清洗。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(60% EtOAc/己烷)純化而提供實例772(0.31克，0.64毫莫耳)。

步驟 6：

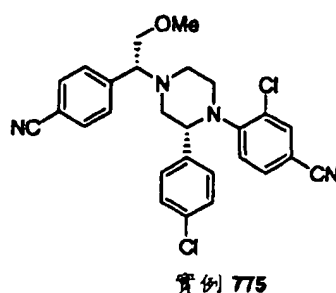
在室溫對實例772(0.15克，0.31毫莫耳)於THF加入NaH(15毫克)(於礦物油中之60%分散液)繼而碘甲烷(0.024毫升，0.38毫莫耳)。將反應在室溫攪拌20小時。緩慢加入水且將混合物以EtOAc萃取。將有機層以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(30% EtOAc/己烷)純化而提供實例773(0.14克)。

實例 774 之製備



實例 774 係使用類似用於製備實例 772 之步驟製備，除了在略圖 77 之步驟 4 中使用哌啶實例 305 代替實例 304。

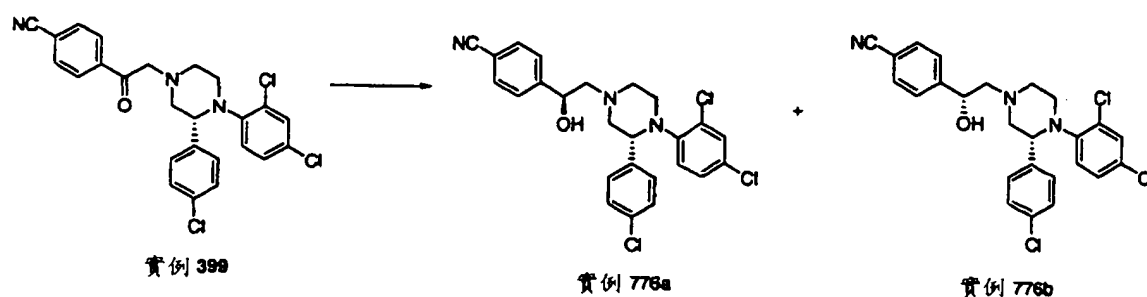
實例 775 之製備



實例 775 係使用類似用於製備實例 773 之步驟製備，除了在略圖 77 之步驟 4 中使用哌啶實例 305 代替實例 304。

實例 776a 及 776b 之製備

略圖 78

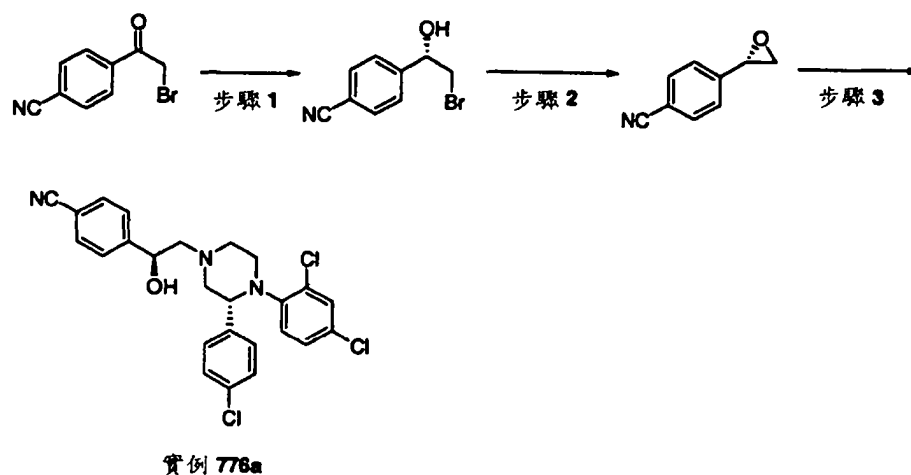


在 0°C 對實例 399 (0.16 克，0.32 毫莫耳) 於 MeOH (1.5 毫升) 加入 NaBH₄ (0.012 克，0.32 毫莫耳) (排出氣體)。將冷浴自反應容器去除，及將反應混合物攪拌 45 分鐘。將反應混合物真空濃縮。加入水且將反應混合物以 EtOAc 萃取。將有機層組合且以水與鹽水清洗，乾燥 (MgSO₄)，過濾，及真

空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(5-50% EtOAc/己烷)純化而提供對應醇如非鏡像異構物之混合物(0.8克, 0.16毫莫耳)。將非鏡像異構物藉對掌製備性HPLC(Chiralcel OD, 85%己烷/IPA, 50毫升/分鐘, 254奈米)分離而提供實例776a及776b。

或者, 實例776a係藉以下方法製備:

略圖 79



步驟 1:

對 2-溴-4'-氰基苯乙酮(1.0克, 4.5毫莫耳)於 THF(4.5毫升)加入(S)-2-甲基-CBS-噁硼啶(於甲苯中 1.0 M, 0.89毫升)繼而 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (於 THF 中 2.0 M, 1.3毫升)。將混合物在 0°C 攪拌 75分鐘。加入 MeOH(~5毫升)(排出氣體)及將混合物攪拌 15分鐘。將反應混合物真空濃縮。將殘渣溶於 CH_2Cl_2 中且以 1 N HCl、水與鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4), 過濾, 及真空濃縮而提供對應醇ii, 其無進一步純化而用於次一步驟。

步驟 2:

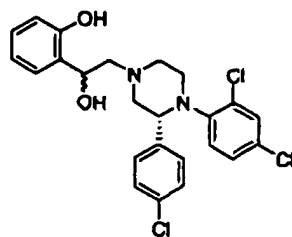
將步驟 1 製備之醇溶於甲苯(40毫升)中。加入 1 N

NaOH(40毫升)及將混合物在室溫攪拌20小時。將有機層以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將所得殘渣藉矽膠層析術(0-20% EtOAc/己烷)純化而提供環氧化物(0.52克，3.6毫莫耳)。

步驟3：

對哌啶實例304(0.15克，0.44毫莫耳)加入實例2製備之環氧化物(0.07克，0.48毫莫耳)。將純的(無溶劑)反應混合物在100℃加熱18小時。將反應冷卻至室溫及將反應混合物藉矽膠層析術(5-40% EtOAc/己烷)純化而提供殘渣(0.14克)，其藉對掌製備性HPLC [Chiralcel OD，85%己烷/IPA，50毫升/分鐘，254奈米]進一步純化而提供實例776a(0.13克，0.29毫莫耳)。

實例777之製備

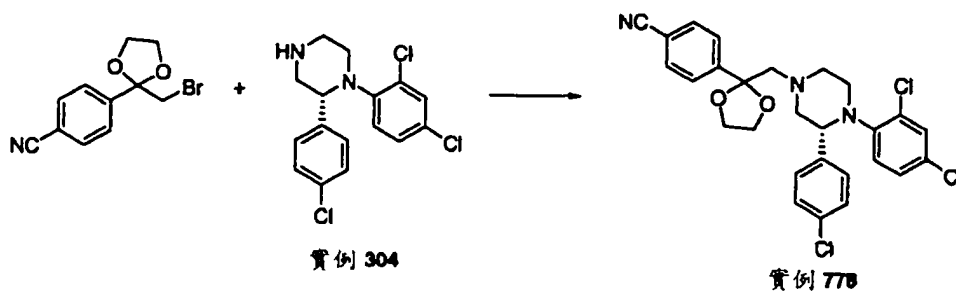


實例 777

實例777係由酮實例780藉由以如以上略圖78所述之硼氫化鈉還原而製備。

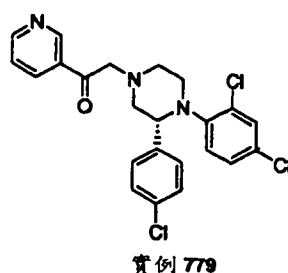
實例778之製備

略圖 80



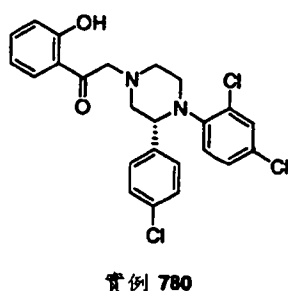
對哌啶實例 304(0.15 克，0.44 毫莫耳)於 DMF(1.5 毫升)加入碳酸鉀(0.12 克，0.88 毫莫耳)與 4-[2-(硼甲基)-1,3-二氧戊環-2-基]苯甲腈(0.15 克，0.55 毫莫耳)繼而碘化鈉(0.025 克，0.16 毫莫耳)。將反應混合物加溫至 150°C 及攪拌 4 日。然後將反應混合物冷卻至室溫及加入水。將所得混合物以 EtOAc 萃取。將組合有機層以水與鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾，及真空濃縮。將殘渣藉矽膠層析術(0-25% EtOAc/己烷)純化而提供酮實例 778(0.10 克)。

實例 779 之製備



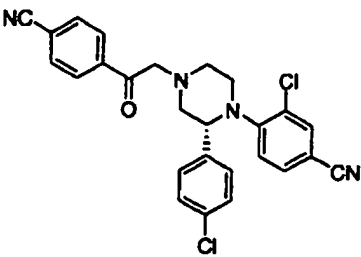
實例 779 係以如略圖 69 之實例 398 之相同方式製備，除了使用 2-溴-1-吡啶-3-基乙-1-酮代替 2-溴苯乙酮。

實例 780 之製備



實例 780 係以如略圖 69 之實例 398 之相同方式製備，除了使用 2-溴-2'-羥基苯乙酮代替 2-溴苯乙酮。

實例 781 之製備

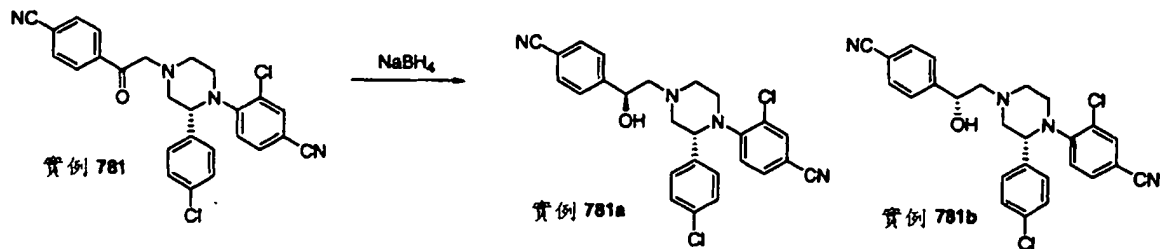


實例 781

實例 781係以如實例 399之相同方式製備，除了使用哌啶實例 305代替實例 304。

實例之製備

略圖 81



使用略圖 78之實例 399還原所述之步驟，將實例 781以 NaBH_4 還原而提供非鏡像異構物 (781a及 781b)之混合物，其藉對掌製備性HPLC [Chiralcel OD，25% IPA/己烷，50毫升/分鐘，254奈米]分離。

實例 782-786之製備

實例 782-786係使用以下表 XXII所示之適當哌啶與醇，依照略圖 38之方法製備。

表 XXII

實例#	哌啶	醇	結構
782			

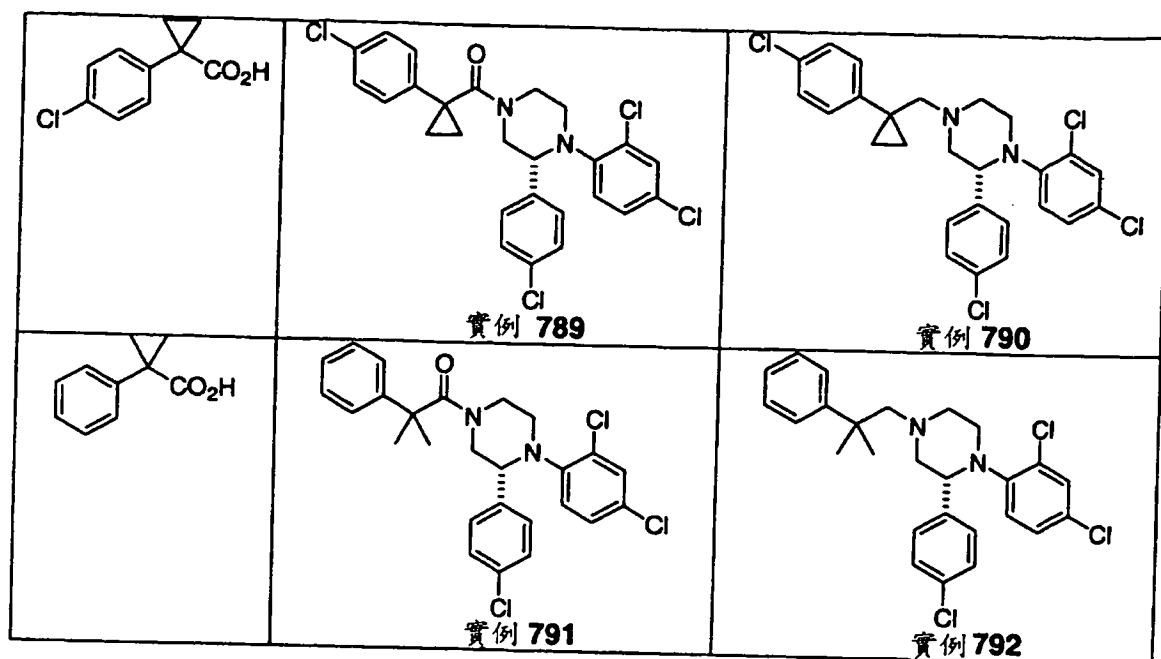
實例#	哌啶	醇	結構
783			
784			
785			
786			

實例 787-792 之製備

使用略圖 41 陳述之步驟，由哌啶實例 304 及以下表 XXIII 所示之羧酸製備鹽胺及胺實例 787-792。

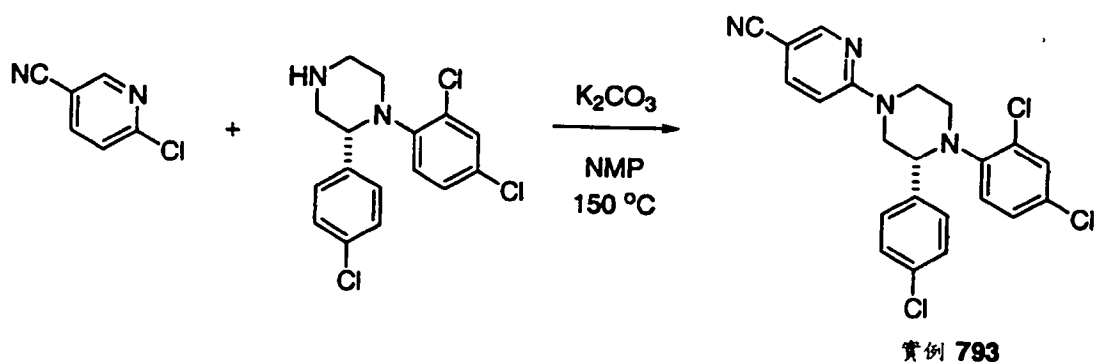
表 XXIII

酸	鹽胺	胺



實例 793 之製備

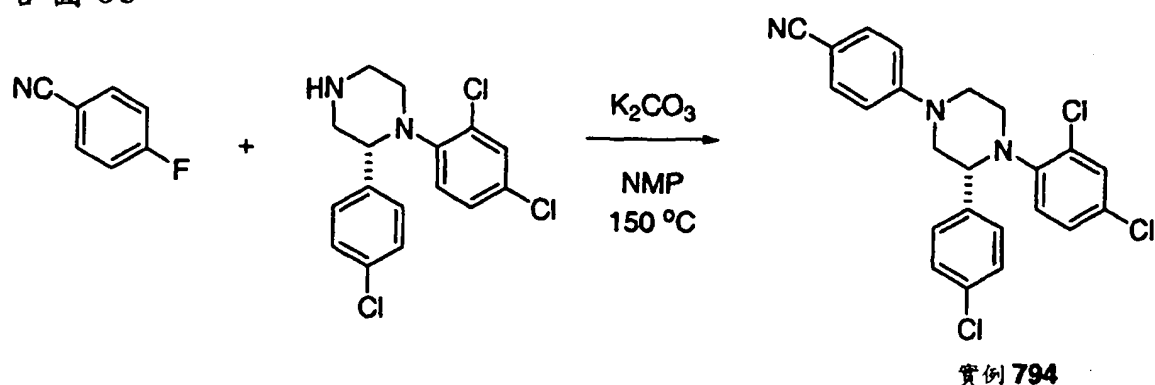
略圖 82



將 2-氯-5-氰基吡啶(56 毫克)、哌啶實例 304(125 毫克)與 K_2CO_3 (100 毫克)溶於 1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)且在 $120^\circ C$ 加熱 18 小時。將反應混合物在 $150^\circ C$ 加熱 5 小時。將反應混合物冷卻及在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)之間分配。將水層以 EtOAc 萃取。將組合有機層以水與鹽水清洗及乾燥($MgSO_4$)。過濾及濃縮產生黃色油。經薄層製備性層析術(1.2/1 CH_2Cl_2 /己烷, SiO_2)純化供給 110 毫克(63%)之實例 793 如無色油。

實例 794 之製備

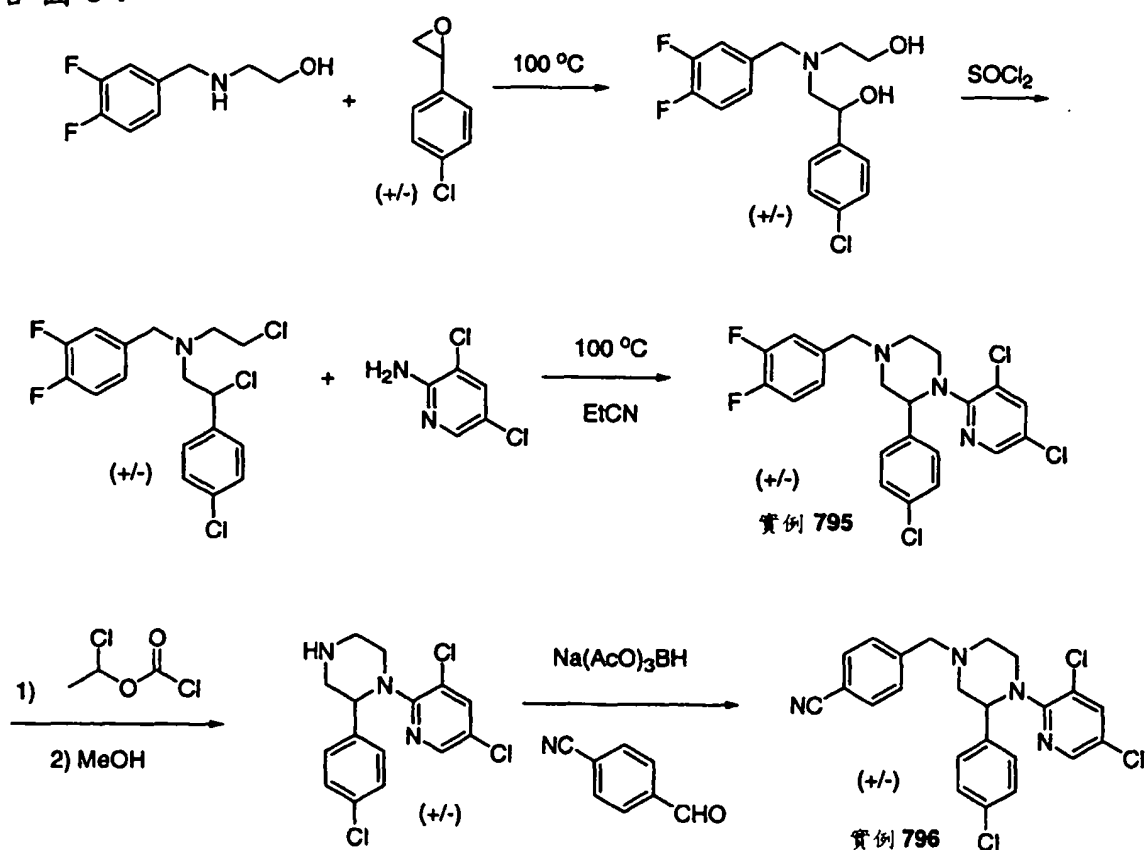
略圖 83



實例 794 係依照以上略圖 82 陳述之步驟，使用 4-氟苯甲腈代替 2-氯-5-氨基吡啶而製備。

實例 795-796 之製備

略圖 84

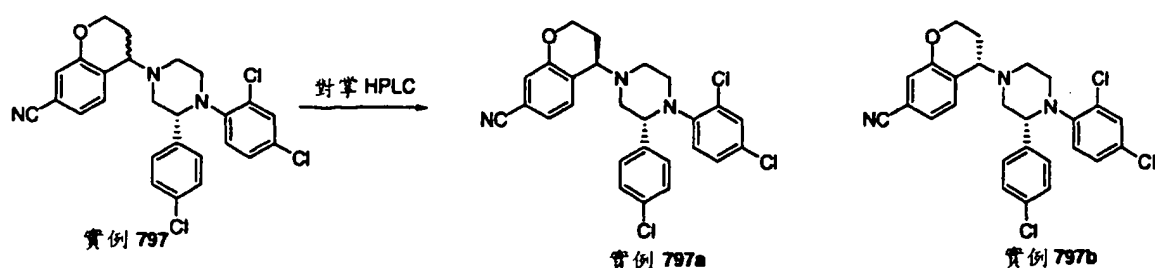


實例 795 係依照略圖 7 之步驟 2、3 及 4 陳述之步驟，使用以上略圖 84 所示之 2-(4-氯苯基)環氧乙烷與 2-胺基-3,5-二氯吡啶而製備。實例 796 係使用略圖 24 之步驟 5 及 6，由實

例 795 製備。

實例 797、797a 及 797b 之製備

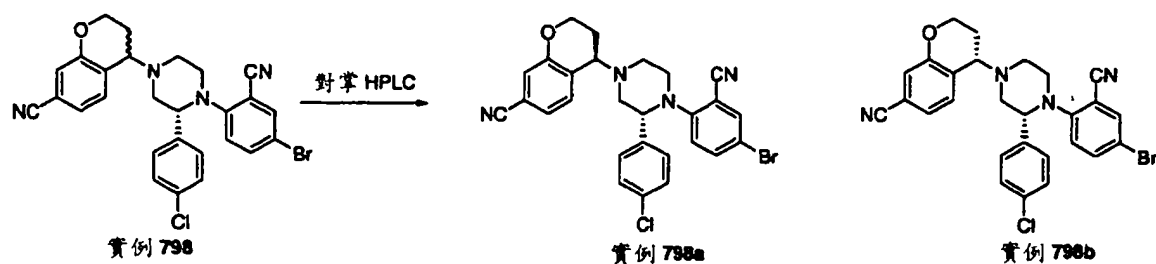
略圖 85



實例 797 係以如略圖 68 之實例 397 之相同方式製備，除了使用 7-氯基-4-吡啶酮代替 4-吡啶酮。將實例 797 之非鏡像異構物之 1:1 混合物藉對掌製備性 HPLC [Chiralcel OD, 10% IPA/己烷, 40 毫升/分鐘, 254 奈米] 分離而提供較快溶離及較慢溶離異構物。

實例 798、798a 及 798b 之製備

略圖 86

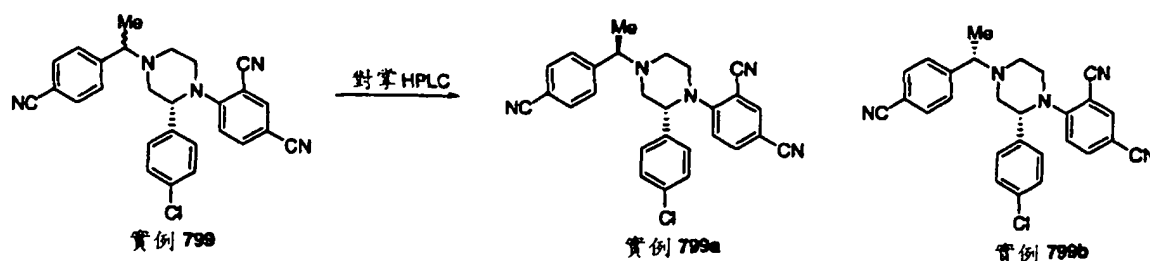


實例 798 係以如略圖 68 之實例 397 之相同方式製備，除了在步驟 1 中使用 7-氯基-4-吡啶酮代替 4-吡啶酮，及在步驟 3 中使用實例 309 代替實例 304。將實例 798 之非鏡像異構物之 1:1 混合物藉對掌製備性 HPLC [Chiralcel OD, 20% IPA/己烷, 45 毫升/分鐘, 254 奈米] 分離而提供較快溶離及較慢

溶離異構物。

實例 799、799a 及 799b 之製備

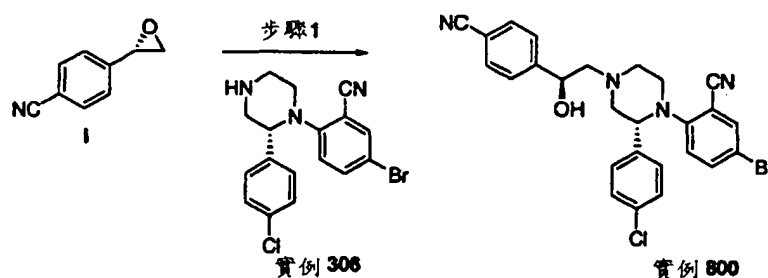
略圖 87



實例 799 係以如略圖 65 之實例 391 之相同方式製備，除了步驟 3 中使用實例 309 代替實例 304。將實例 799 之非鏡像異構物之 1:1 混合物藉對掌製備性 HPLC [Chiralcel OD，25% IPA/己烷，50 毫升/分鐘，254 奈米] 分離而提供較快溶離及較慢溶離異構物。

實例 800 之製備

略圖 88

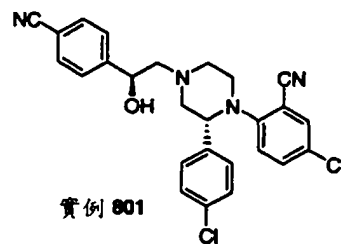


步驟 1：

環氧化物 i 係以如略圖 28 之 iii 之相同方式製備，除了在步驟 1 中使用 2-溴-4'-氯基苯乙酮代替 2-溴-4'-氯苯乙酮及使用 (S)-2-甲基-CBS-噁硼啶代替 (R)-2-甲基-CBS-噁硼啶。將純的(無溶劑)環氧化物 i (0.05 克，0.36 毫莫耳) 與哌咁實例 306 (0.13 克，0.33 毫莫耳) 在 100℃ 加熱 18 小時。將反應混

合物冷卻至室溫及藉矽膠層析術(60% EtOAc/己烷)純化。將含少量較少非鏡像異構物之殘渣藉對掌製備性HPLC [Chiralcel OD, 20% IPA/己烷, 50毫升/分鐘, 254奈米]純化而提供實例800(0.11克)。

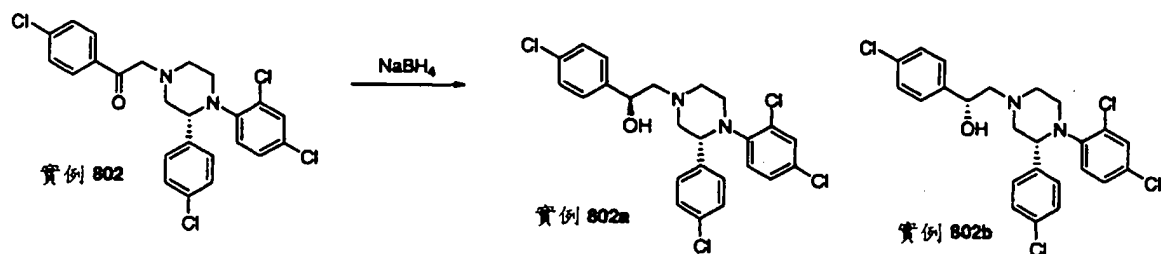
實例801之製備



實例801係以如實例800之相同方式製備，除了在略圖88中使用實例305代替實例306。

實例802、802a及802b之製備

略圖89



實例802係以如略圖69之實例398之相同方式製備，除了使用2-溴-4'-氯基苯乙酮代替2-溴-4'-氯苯乙酮。實例802a及802b係以如略圖78之實例776a及776b之相同方式製備，除了使用實例802代替實例399。

評估大麻素CB₁及CB₂親和力之方法

大麻素CB₁及CB₂親和力之競爭性結合檢驗係藉由以0.5 nM ³H-CP55,940(一種非選擇性大麻素激動劑)及在緩衝液A(5 mM MgCl₂, 2.5 mM EDTA及0.13% BSA)中範圍為

0.0001-3 μM 之藥物濃度，培養由表現各受體次型(8微克 pro)之細胞製備之市購細胞膜而實行。非指定結合係在10 μM CP55,940存在下定義。對於飽和研究，在有無10 μM CP55,940存在下培養範圍為0.1-5 nM之 ^3H -CP55,940濃度及細胞膜。檢驗在培養1 ½小時後藉由使用BRANDEL細胞培養器快速過濾至經0.3%聚乙二胺處理GF/C過濾板上而中止。將板乾燥及加入MICROSCINT閃爍雞尾酒，然後使用TOPCOUNT閃爍計數器將結合之放射線活性定量。

^3H -CP55,940在CB₁及CB₂受體處之解離常數(K_d)係藉由繪製在各放射線配位子濃度之指定結合，及以非線性迴歸分析而測定。對於競爭性研究，以放射線配位子位移曲線之非線性迴歸分析測定抑制50%之 ^3H -CP55,940結合(IC₅₀)之各藥物濃度。親和力常數(K_i)係使用Cheng與Prusoff (1973)推算之方程式計算，其定義為： $\text{IC}_{50}/1 + [\text{配位子濃度}/K_d]$ 。

GTP γ S結合協定

化合物在細胞內活化第二信使之功能效率係使用GTP γ S結合檢驗測定。在結合及以激動劑活化後，將鳥嘌呤核苷酸在細胞之血漿膜內磷酸化。將鳥嘌呤三磷酸酯(GTP)之經放射線標記衍生物用於此檢驗，因為其無法去磷酸化，因此在激動劑結合後累積。拮抗劑同時存在於此系統中使激動劑濃度曲線右移，而增加拮抗劑濃度則在激動劑之劑量-回應曲線中產生較大之右移。

將市購細胞膜以10 mM GDP培養而在激動劑存在下有充

分之磷酸化基材。然後將膜以增加濃度之測試化合物先培養30分鐘，以測定其是否可單獨模擬磷酸化。然後在有或無各濃度之測試化合物存在下加入增加濃度之非選擇性大麻素激動劑WIN55,122。然後在室溫將檢驗培養1小時。為了完成檢驗，加入 ^{35}S -GTP γ S及將檢驗培養又30分鐘。檢驗係藉由使用Brandel細胞培養器快速過濾至經10 mM磷酸鈉處理GF/C過濾板上而終止。將板乾燥及加入Microscint閃爍雞尾酒，然後使用Topcount閃爍計數器將結合之放射線活性定量。

繪製在有無測試化合物存在下模擬 ^{35}S -GTP γ S結合如激動劑WIN55,122濃度之函數，及使用GraphPad Prism軟體藉非線性迴歸分析測定 EC_{50} 。藉由繪製測試化合物相對劑量比例 $[1-(\text{EC}_{50}\text{-激動劑}+\text{測試化合物}/\text{僅激動劑之}\text{EC}_{50})]$ 之負對數而測定，在測試化合物存在下WIN55,122之劑量回應曲線右移之Schild分析。線性迴歸分析產生 K_b ，其定義為線性方程式之X截距。

式(II)化合物之製備

步驟1)：對(S)-4-苯基-2-噁唑啉酮(41克，0.25莫耳)於 CH_2Cl_2 (200毫升)中之溶液加入4-二甲胺基吡啶(2.5克，0.02毫莫耳)與三乙胺(84.7毫升，0.61莫耳)，而且將反應混合物冷卻至 0°C 。將4-(氯甲醯基)丁酸甲酯(50克，0.3莫耳)以在 CH_2Cl_2 中之溶液(375毫升)經1小時逐滴加入，及將反應加溫至 22°C 。在17小時後，加入水與 H_2SO_4 (2 N，100毫升)及將層分離，而且將有機層依序以NaOH (10%)、

NaCl(飽和)及水清洗。將有機層以 MgSO_4 乾燥及濃縮而得半結晶產物。

步驟2)：在 0°C 對 TiCl_4 (18.2毫升，0.165莫耳)於 CH_2Cl_2 (600毫升)之溶液加入異丙氧鈦(16.5毫升，0.055莫耳)。15分鐘後，將步驟1之產物(49.0克，0.17莫耳)以在 CH_2Cl_2 中之溶液(100毫升)加入。5分鐘後，加入二異丙基乙胺(DIPEA)(65.2毫升，0.37莫耳)及將反應混合物在 0°C 攪拌1小時，將反應混合物冷卻至 -20°C ，而且加入固態4-苄氧基亞苄基(4-氟)苯胺(114.3克，0.37莫耳)。將反應混合物在 -20°C 劇烈攪拌4小時，然後將乙酸以在 CH_2Cl_2 中之溶液經15分鐘逐滴加入，將反應混合物加溫至 0°C ，而且加入 H_2SO_4 (2 N)。將反應混合物攪拌又1小時，將層分離，以水清洗，分離及將有機層乾燥。將粗產物由乙醇/水結晶而得純中間物。

步驟3)：在 50°C 對步驟2之產物(8.9克，14.9毫莫耳)於甲苯(100毫升)之溶液加入N,O-貳(三甲基矽烷基)乙醯胺(BSA)(7.50毫升，30.3毫莫耳)。0.5小時後，加入固態TBAF(0.39克，1.5毫莫耳)及將反應混合物在 50°C 攪拌又3小時。將反應混合物冷卻至 22°C ，加入 CH_3OH (10毫升)。將反應混合物以 HCl (1 N)、 NaHCO_3 (1 N)與 NaCl (飽和)清洗，及將有機層以 MgSO_4 乾燥。

步驟4)：對步驟3之產物(0.94克，2.2毫莫耳)於 CH_3OH (3毫升)之溶液加入水(1毫升)與 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (102毫克，2.4毫莫耳)。將反應混合物在 22°C 攪拌1小時，然後加入另外之

LiOH·H₂O(54毫克，1.3毫莫耳)。在總共2小時後，加入HCl (1 N)與EtOAc，將層分離，將有機層乾燥及真空濃縮。在22℃對所得產物(0.91克，2.2毫莫耳)於CH₂Cl₂中之溶液加入ClC(O)C(O)Cl(0.29毫升，3.3毫莫耳)，及將混合物攪拌16小時。真空去除溶劑。

步驟5)：對氯化4-氟苯基鋅(4.4毫莫耳)之有效攪拌懸浮液，其係在4℃由溴化4-氟苯基鎂(於THF中1 M，4.4毫升，4.4毫莫耳)與ZnCl₂(0.6克，4.4毫莫耳)製備，加入肆(三苯膦)鈀(0.25克，0.21毫莫耳)繼而步驟4之產物(0.94克，2.2毫莫耳)如於THF中之溶液(2毫升)。將反應在0℃攪拌1小時，然後在22℃攪拌0.5小時。加入HCl(1 N，5毫升)及將混合物以EtOAc萃取。將有機層濃縮成油及藉矽膠層析術純化而得1-(4-氟苯基)-4(S)-(4-羥基苯基)-3(R)-(3-氧-3-苯基丙基)-2-四氫吡啶酮：

C₂₄H₁₉F₂NO₃之HRMS計算值=408.1429，實測為408.1411。

步驟6)：對步驟5之產物(0.95克，1.91毫莫耳)於THF(3毫升)加入(R)-四氫-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯-[1,2-c][1,3,2]噁硼啉(120毫克，0.43毫莫耳)，及將混合物冷卻至-20℃。5分鐘後，將氫化硼-二甲基硫化物錯合物(於THF中2 M，0.85毫升，1.7毫莫耳)經0.5小時逐滴加入。在總共1.5小時後，加入CH₃OH繼而HCl (1 N)，及將反應混合物以EtOAc萃取而得1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4(S)-[4-(苯基甲氧基)苯基]-2-四氫吡啶酮(化合物6A-1)如油。¹H於CDCl₃ d H₃ = 4.68。J = 2.3 Hz。Cl

(M+H) 500。

使用 (S)-四氫-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯-[1,2-c][1,3,2]噁硼唑產生對應3(R)-羥基丙基四氫吡啶酮(化合物 6B-1)。 ^1H 於 CDCl_3 δ $\text{H}_3 = 4.69$ 。 $J = 2.3$ Hz。 Cl (M+H) 500。

對化合物 6A-1(0.4克，0.8毫莫耳)於乙醇(2毫升)之溶液加入10% Pd/C(0.03克)，及在 H_2 氣體壓力(60 psi)下將反應混合物攪拌16小時。將反應混合物過濾及將溶劑濃縮而得化合物 6A。Mp 164-166°C； Cl (M+H) 410。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -28.1^\circ$ (c3, CH_3OH)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$ 之元素分析計算值：C 70.41；H 5.17；N 3.42；實測為C 70.25；H 5.19；N 3.54。

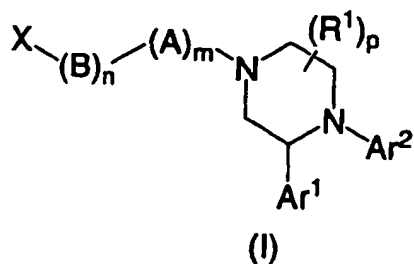
類似地處理化合物 6B-1而得化合物 6B。

Mp 129.5-132.5°C； Cl (M+H) 410。 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$ 之元素分析計算值：C 70.41；H 5.17；N 3.42；實測為C 70.30；H 5.14；N 3.52。

步驟6'(替代性)：對步驟5之產物(0.14克，0.3毫莫耳)於乙醇(2毫升)之溶液加入10% Pd/C(0.03克)，及在 H_2 氣體壓力(60 psi)下將反應攪拌16小時。將反應混合物過濾及將溶劑濃縮而提供化合物 6A與6B之1:1混合物。

五、中文發明摘要：

式(I)化合物：



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物、或酯，可用於治療由CB₁受體調節之疾病或病症，如代謝症候群與肥胖症、神經發炎疾病、識別疾病與精神病、上癮(例如，戒菸)、腸胃疾病及心血管病症。

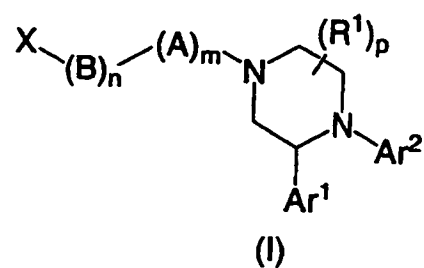
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

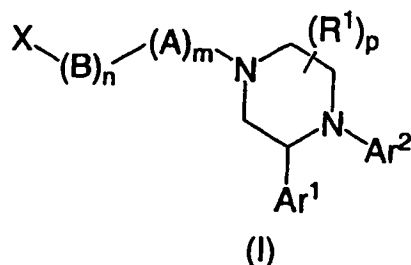
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：

公告本



或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

Ar¹與Ar²獨立地為(C₆-C₁₀)芳基，其係經一或多個Y¹基取代；

n與m獨立地為0或1；

A為-(C(R²)₂)_q-，其中q為1、2或3；

B為-(C(R³)₂)_r-，其中r為1或2，

X選自由H、(C₁-C₆)烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、苯融合(C₃-C₁₀)環烷基、苯融合(C₂-C₁₀)雜環烷基、苯融合(C₂-C₁₀)雜環烯基、(C₂-C₁₀)雜環烷基、-C(R²)=C(R²)-(C₆-C₁₀)芳基、-(C(R²)₂)_s-(C₂-C₁₀)雜芳基、-C(O)-O-(C₁-C₆)烷基與-(C(R²)₂)_s-(C₆-C₁₀)芳基組成之群組，其中s為0、1或2，

其中X之該-(C(R²)₂)_s-(C₂-C₁₀)雜芳基之(C₂-C₁₀)雜芳基部份、該-C(R²)=C(R²)-(C₆-C₁₀)芳基之(C₆-C₁₀)芳基部份、該-(C(R³)₂)_s-(C₆-C₁₀)芳基之(C₆-C₁₀)芳基部份、該苯融合(C₃-C₁₀)環烷基之苯部份、該苯融合(C₂-C₁₀)雜環烷基之苯部份及該苯融合(C₂-C₁₀)雜環烯基之苯部份為未取代或經一或多個Y¹基取代，及

X之該(C₃-C₁₀)環烷基、該(C₂-C₁₀)雜環烷基、該苯融合(C₃-C₁₀)環烷基之(C₃-C₁₀)環烷基部份、該苯融合(C₂-C₁₀)雜環烷基之(C₂-C₁₀)雜環烷基部份及該苯融合(C₂-C₁₀)雜環烯基之(C₂-C₁₀)雜環烯基部份為未取代或經一或多個Y²基取代；

各R¹獨立地選自由(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₁-C₆)伸烷基-N(R⁵)₂、-(C₁-C₆)伸烷基-OR²、(C₁-C₆)伸烷基-N₃與-(C₁-C₆)伸烷基-O-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基組成之群組；
或

兩個連接至相同環碳原子R¹基係形成羰基；

p為0；

各R²獨立地為H、(C₁-C₆)烷基或(C₆-C₁₀)芳基，

其中R²之該(C₆-C₁₀)芳基為未取代或經一或多個Y¹基取代；

各R³獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基、未取代(C₆-C₁₀)芳基及經一或多個Y¹基取代之(C₆-C₁₀)芳基組成之群組；

各R⁵獨立地選自由H、(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳基、-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基、-S(O)₂-(C₃-C₁₀)環烷基、-S(O)₂-(C₆-C₁₀)芳基、-C(O)-N(R²)₂、-C(O)-(C₁-C₆)烷基與-(C₁-C₆)伸烷基-OH組成之群組；

其中R⁵之該(C₆-C₁₀)芳基及該-S(O)₂-(C₆-C₁₀)芳基之(C₆-C₁₀)芳基部份為未取代或經一或多個Z基取代；

各Y¹獨立地選自由(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₁₀)雜環烷基、(C₂-C₁₀)雜環烯基、鹵基、(C₁-C₆)鹵

烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₂-C₁₀)雜芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、
-S-(C₆-C₁₀)芳基、-S(O)₂-(C₆-C₁₀)芳基、-CN、-C(O)-(C₁-C₆)
烷基、-C(O)-(C₆-C₁₀)芳基、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、-OH、
-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)伸烷基-C(O)OH及-S-(C₁-C₆)
烷基組成之群組；

其中 Y¹ 之該 (C₆-C₁₀) 芳基、該 (C₂-C₁₀) 雜芳基、該
-O-(C₆-C₁₀) 芳基之 (C₆-C₁₀) 芳基部份、該 -S-(C₆-C₁₀) 芳基
之 (C₆-C₁₀) 芳基部份、該 -S(O)₂-(C₆-C₁₀) 芳基之 (C₆-C₁₀) 芳
基部份及該 -C(O)-(C₆-C₁₀) 芳基之 (C₆-C₁₀) 芳基部份為未
取代或經一或多個 Z 基取代；

兩個 Y¹ 基形成 -O-CH₂-O- 基；

各 Y² 獨立地選自由 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 鹵烷基、
(C₆-C₁₀) 芳基、-CN、-C(O)-(C₁-C₆) 烷基及 -C(O)-O-(C₁-C₆)
烷基組成之群組；

其中 Y² 之該 (C₆-C₁₀) 芳基為未取代或經一或多個 Z 基取
代；及

各 Z 獨立地選自由 (C₁-C₆) 烷基、鹵基、(C₁-C₆) 鹵烷基、
-OH、-O-(C₁-C₆) 烷基與 -CN 組成之群組。

2. 如請求項 1 之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或
酯，其中：

Ar² 為獨立地經 2 個 Y¹ 基取代之苯基。

3. 如請求項 2 之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或
酯，其中：

Ar² 為獨立地在 2-及 4-位置處經 2 個 Y¹ 基取代之苯基。

4. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

Ar^1 為在4-位置處經1個 Y^1 基取代之苯基。

5. 如請求項4之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

Ar^2 為獨立地在2-及4-位置處經2個 Y^1 基取代之苯基。

6. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

n 為0。

7. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

n 為1；及

B 為 $-(C(R^2)_2)_r-$ ，其中 r 為1或2。

8. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

m 為1；

A 為 $-(C(R^2)_2)_q-$ ，其中 q 為1、2或3；及

n 為0。

9. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中 X 為 (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_2-C_{10}) 雜芳基，及 X 之該芳基或雜芳基為未取代或經一或多個 Y^1 基取代。

10. 如請求項9之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中 q 為1或2。

11. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或

酯，其中：

m為0；

B為 $-(C(R^3)_2)_r-$ ，其中r為1、2或3。

12. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

m與n均為1；及

B為 $-(C(R^3)_2)_r-$ ，其中r為1、2或3。

13. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

m與n均為0。

14. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

X為 $-(C(R^2)_2)_s-(C_6-C_{10})$ 芳基，其中s為0、1或2。

15. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

X為 (C_2-C_{10}) 雜芳基。

16. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

X為 (C_3-C_{10}) 環烷基。

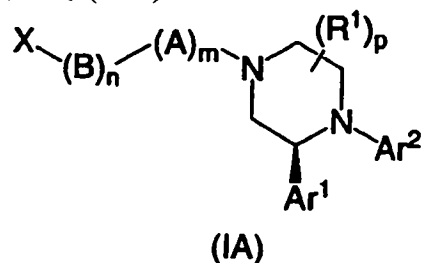
17. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

X為 (C_2-C_{10}) 雜環烷基。

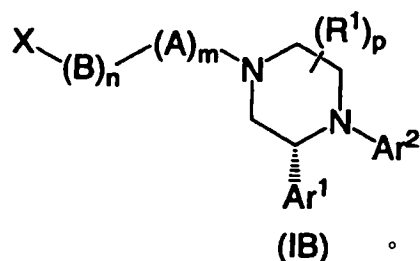
18. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中：

X為(C₁-C₆)烷基。

19. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其具有下式(IA)：

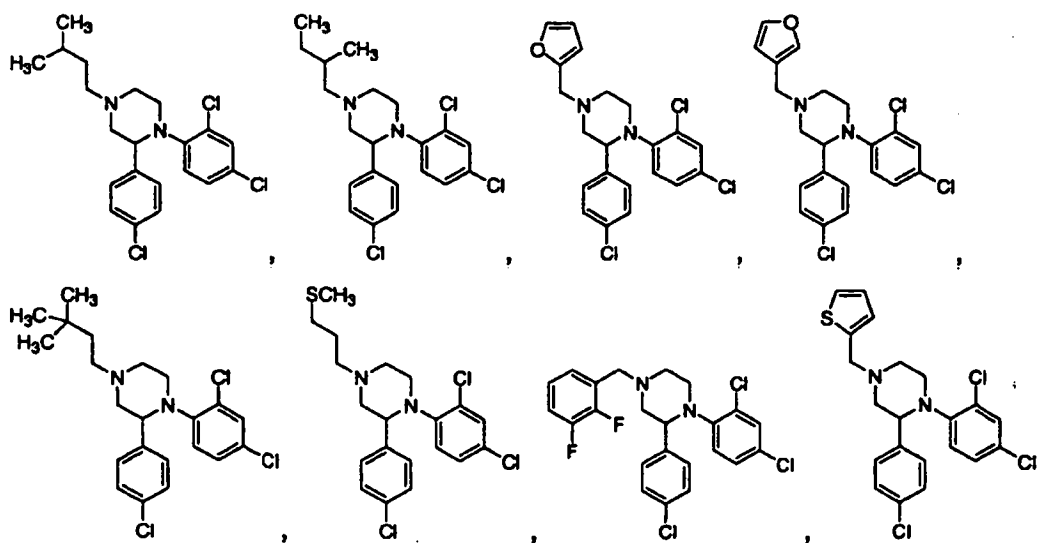


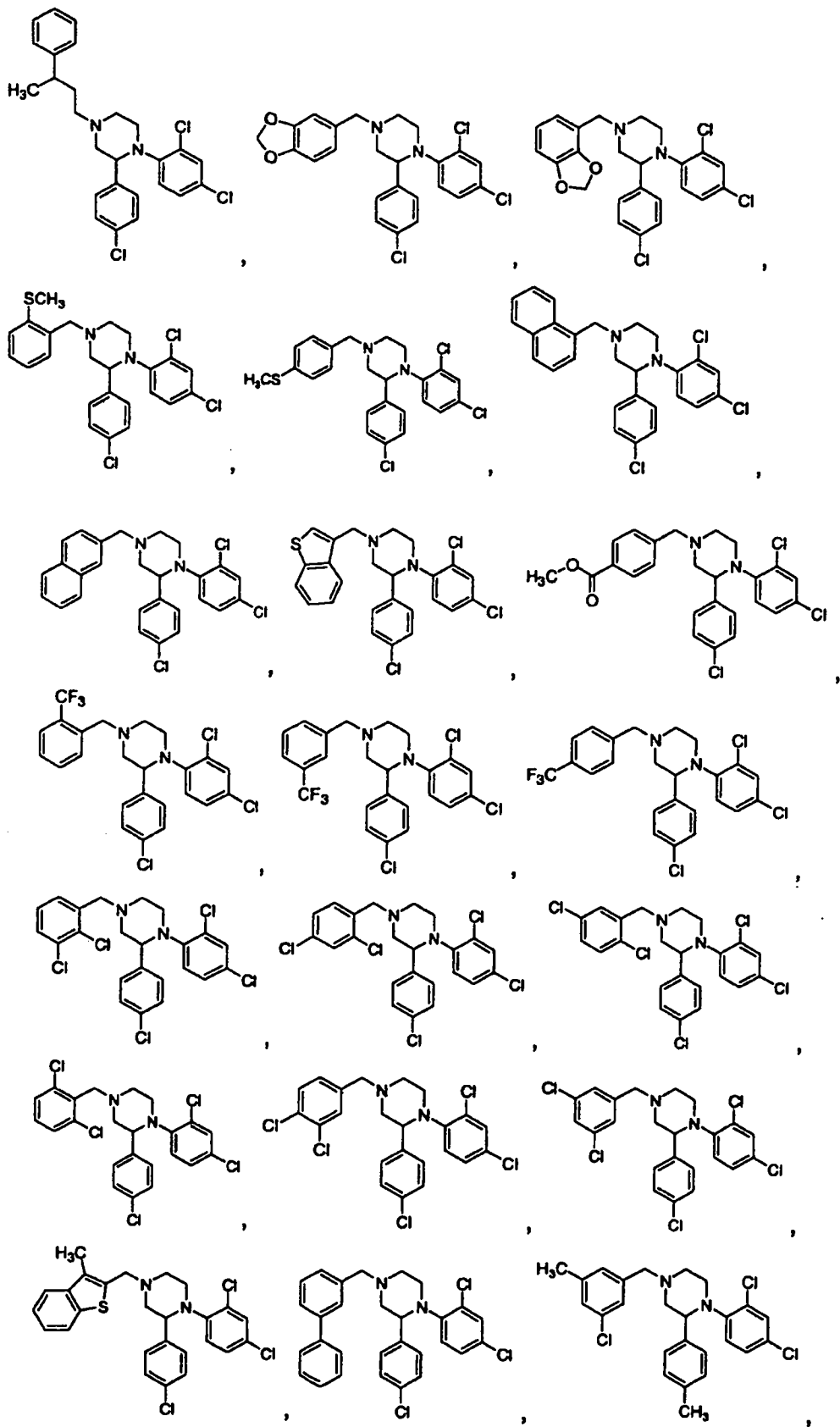
20. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其具有下式(IB)：

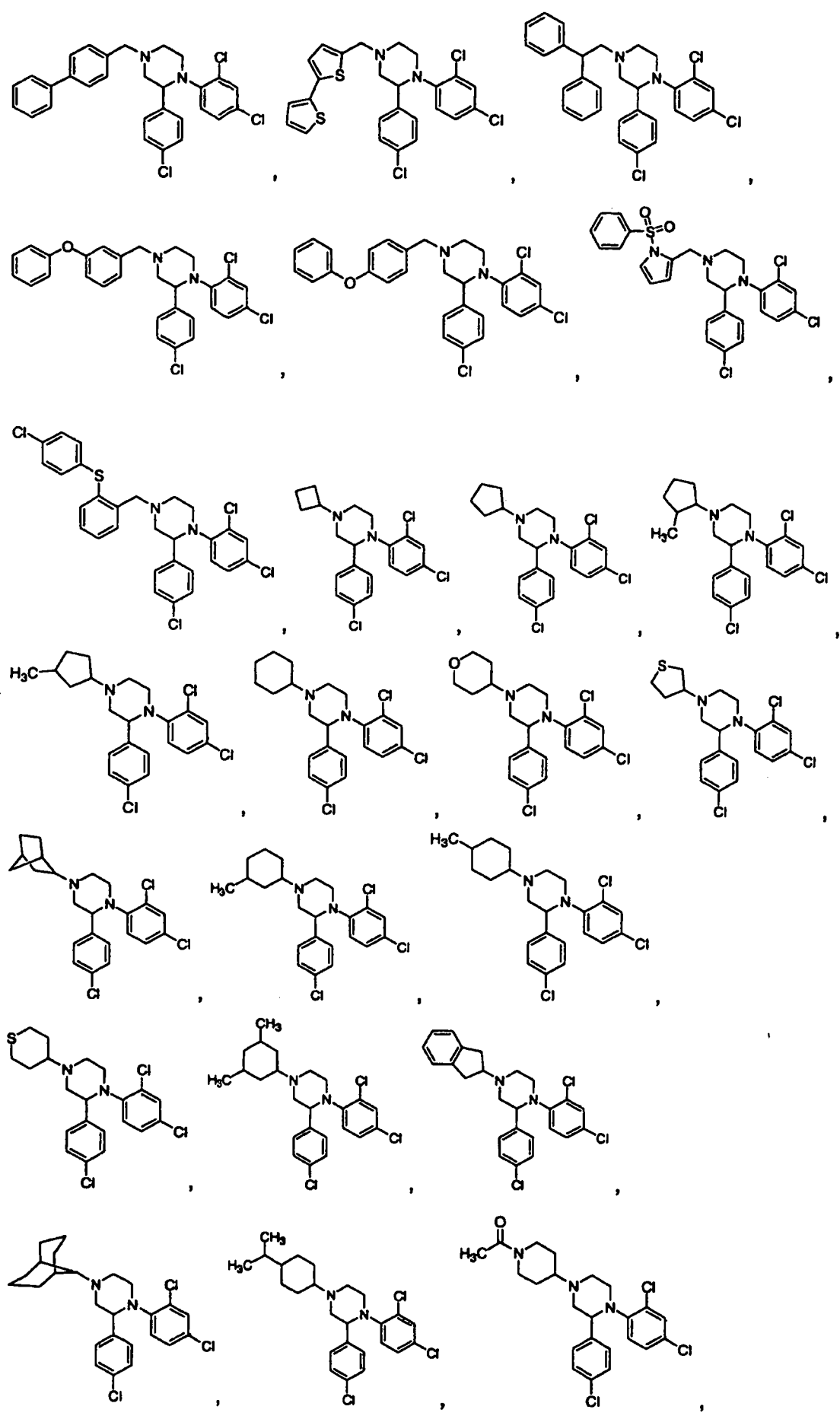


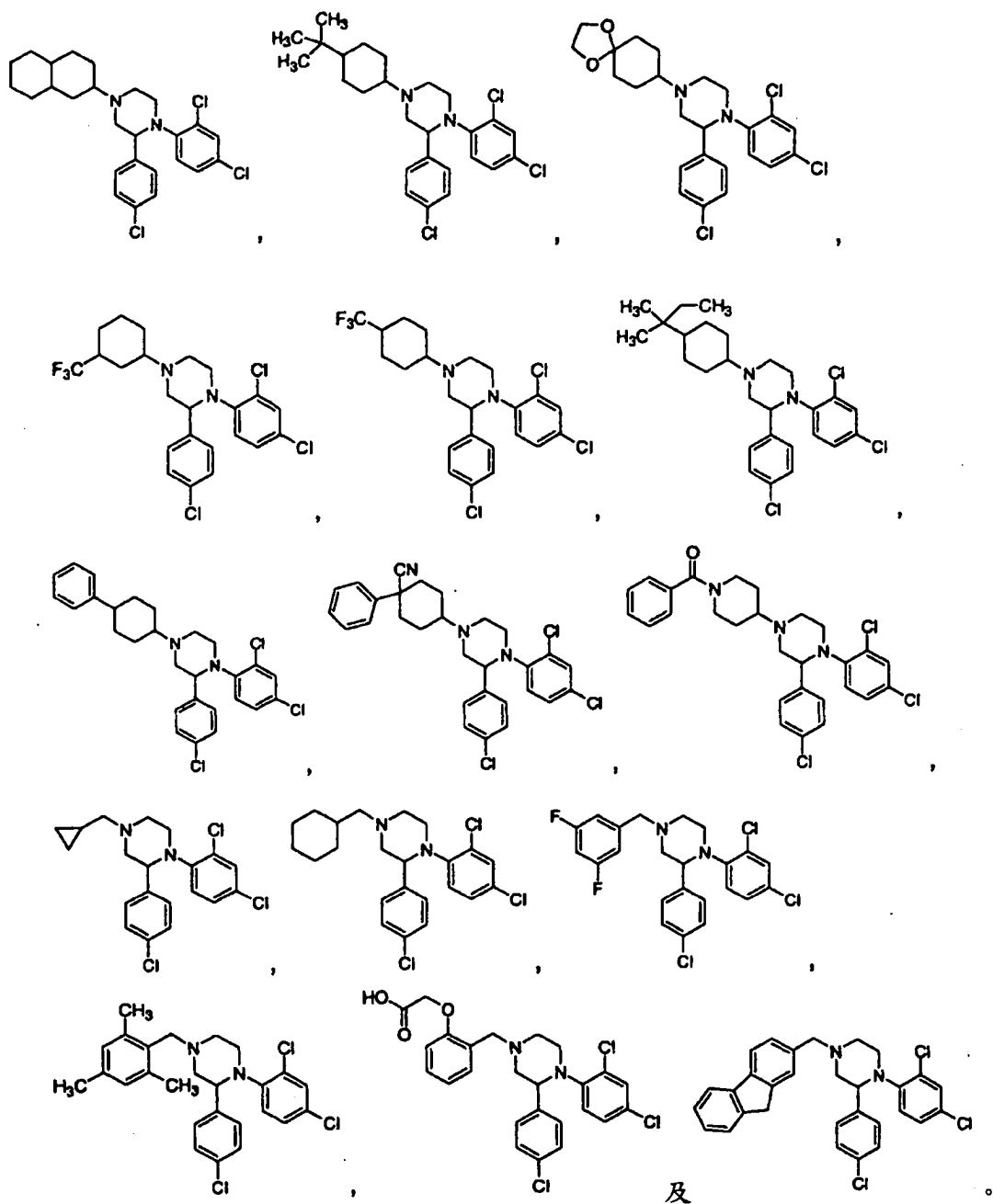
21. 如請求項20之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其中n為0。

22. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其選自由以下組成之群組：









23. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯，其為純形式。

24. 一種用於治療因CB₁受體導致之疾病或病症之醫藥組合
物，其包含：

至少一種如請求項1之化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑
合物或酯；及

醫藥可接受載劑。

25. 一種將至少一種如請求項1之化合物或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯用於製備一種用於治療、降低或改善選自由以下所組成之群組之病症或疾病之醫藥劑之用途：代謝症候群、肥胖症、環形腰、脂質外形、胰島素敏感性、神經發炎疾病、識別疾病、精神病、上癮行為、腸胃疾病及心血管病症。

26. 如請求項25之用途，其中該病症或疾病為肥胖症。

27. 一種用於治療因CB₁受體導致之疾病或病症之醫藥組合物，其包含：

至少一種如請求項1之式(I)化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯；及

至少一種選自由HMG CoA還原酶抑制化合物、HMG CoA合成酶抑制劑、鯊烯合成抑制劑、鯊烯環氧化物抑制劑、固醇生物合成抑制劑、菸鹼酸衍生物、安妥明(clofibrate)、吉非貝唑(gemfibrozol)、膽汁酸錯隔劑、無機膽固醇錯隔劑、回腸膽汁酸輸送("IBAT")抑制劑、AcylCoA：膽固醇O-醯基轉移酶("ACAT")抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白質("CETP")抑制劑、普羅布考(probucol)或其生物、低密度脂蛋白(LDL)受體活化劑、含Omega 3脂肪酸之魚油(3-PUFA)、天然水溶性纖維、植物固醇及/或植物固醇之脂肪酸酯、菸鹼酸受體激動劑及經取代四氫吡啶酮或經取代β-內醯胺固醇吸收抑制劑所組成之群之膽固醇降低化合物。

28. 如請求項27之組合物，其中該至少一種膽固醇降低化合物為至少一種固醇吸收抑制劑或至少一種5 α -甾醇吸收抑制劑。
29. 如請求項27之組合物，其中該至少一種膽固醇降低化合物為經取代四氫吡啶酮化合物或經取代 β -內醯胺化合物，或其醫藥可接受鹽、溶劑合物或酯。
30. 如請求項29之組合物，其中該至少一種膽固醇降低化合物為依日提米比(ezetimibe)。