(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201322983 A1
(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：102108038 (22)申請日： 中華民國 97 (2008) 年 08 月 29 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/498 (2006.01)* *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/4985 (2006.01) *C07D401/04 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D451/04 (2006.01)*
C07D451/14 (2006.01) *C07D471/08 (2006.01)*

(30)優先權：2007/08/31 美國 60/966,994
2007/11/21 美國 60/989,791
2008/04/18 美國 61/046,364
2008/07/21 美國 61/082,464

(71)申請人：普渡製藥有限合夥事業 (美國) PURDUE PHARMA L.P. (US)
美國
鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：高林 瑞 GOEHRING, R. RICHARD (US)；松村明 MATSUMURA, AKIRA (JP)；邵斌 SHAO, BIN (US)；垰田善之 TAODA, YOSHIYUKI (JP)；津野真樹 TSUNO, NAOKI (JP)；懷海德 約翰 WHITEHEAD, JOHN WILLIAM FRANK (GB)；姚江朝 YAO, JIANGCHAO (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：0 共 591 頁

(54)名稱

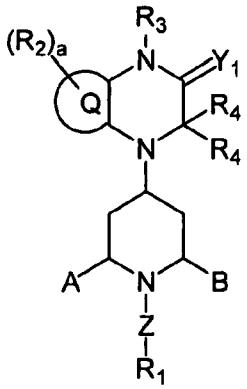
經取代之喹㗁啉型哌啶化合物及其用途

SUBSTITUTED-QUINOXALINE-TYPE PIPERIDINE COMPOUNDS AND THE USES THEREOF

(57)摘要

本發明係於經取代之喹㗁啉型哌啶化合物，含有有效量經取代之喹㗁啉型哌啶化合物之組成物及治療或預防病況諸如疼痛之方法，其包含將有效量之經取代之喹㗁啉型哌啶化合物投服予有此需求之動物。

式 I



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201322983 A1
(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：102108038 (22)申請日： 中華民國 97 (2008) 年 08 月 29 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/498 (2006.01)* *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/4985 (2006.01) *C07D401/04 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *C07D451/04 (2006.01)*
C07D451/14 (2006.01) *C07D471/08 (2006.01)*

(30)優先權：2007/08/31 美國 60/966,994
2007/11/21 美國 60/989,791
2008/04/18 美國 61/046,364
2008/07/21 美國 61/082,464

(71)申請人：普渡製藥有限合夥事業 (美國) PURDUE PHARMA L.P. (US)
美國
鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：高林 瑞 GOEHRING, R. RICHARD (US)；松村明 MATSUMURA, AKIRA (JP)；邵斌 SHAO, BIN (US)；垰田善之 TAODA, YOSHIYUKI (JP)；津野真樹 TSUNO, NAOKI (JP)；懷海德 約翰 WHITEHEAD, JOHN WILLIAM FRANK (GB)；姚江朝 YAO, JIANGCHAO (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：0 共 591 頁

(54)名稱

經取代之喹㗁啉型哌啶化合物及其用途

SUBSTITUTED-QUINOXALINE-TYPE PIPERIDINE COMPOUNDS AND THE USES THEREOF

(57)摘要

本發明係於經取代之喹㗁啉型哌啶化合物，含有有效量經取代之喹㗁啉型哌啶化合物之組成物及治療或預防病況諸如疼痛之方法，其包含將有效量之經取代之喹㗁啉型哌啶化合物投服予有此需求之動物。

201322983

發明摘要

分割案

※申請案號：102108038 (由97133373分割)

※申請日：97.8.29 ※IPC分類：A61K 31/498 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 451/06 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) C07D 451/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之喹噁啉型哌啶化合物及其用途

Substituted-quinoxaline-type piperidine compounds and the uses thereof

【中文】

本發明係於經取代之喹噁啉型哌啶化合物，含有有效量經取代之喹噁啉型哌啶化合物之組成物及治療或預防病況諸如疼痛之方法，其包含將有效量之經取代之喹噁啉型哌啶化合物投服予有此需求之動物。

【英文】

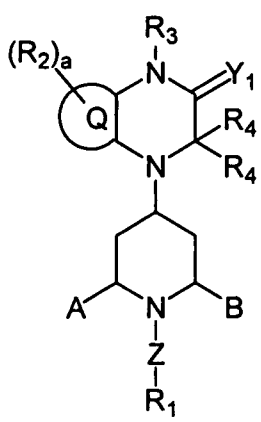
The invention relates to Substituted-Quinoxaline-Type Piperidine Compounds, compositions comprising an effective amount of a Substituted-Quinoxaline-Type Piperidine Compound and methods to treat or prevent a condition, such as pain, comprising administering to an animal in need thereof an effective amount of a Substituted-Quinoxaline-Type Piperidine Compound.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



(I)

【英文】

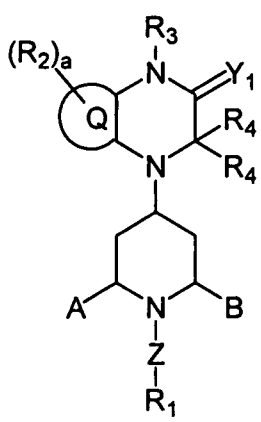
The invention relates to Substituted-Quinoxaline-Type Piperidine Compounds, compositions comprising an effective amount of a Substituted-Quinoxaline-Type Piperidine Compound and methods to treat or prevent a condition, such as pain, comprising administering to an animal in need thereof an effective amount of a Substituted-Quinoxaline-Type Piperidine Compound.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



(I)

發明專利說明書

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之喹噁啉型哌啶化合物及其用途

Substituted-quinoxaline-type piperidine compounds and the uses thereof

【技術領域】

本發明係於經取代之喹噁啉型哌啶化合物，含有有效量經取代之喹噁啉型哌啶化合物之組成物及治療或預防病況諸如疼痛之方法，其包含將有效量之經取代之喹噁啉型哌啶化合物投服予有此需求之動物。

【先前技術】

慢性疼痛爲失能之主要促成者且爲諸多痛苦之原因。成功地治療嚴重及慢性疼痛爲醫生的首要目標，而又以鴉片止痛劑爲理想之治療藥物。

直到最近，證據顯示中樞神經系統(CNS)中有三種主要類別之鴉片受體，每一種均具有亞型受體。這些受體類別已知爲 μ，κ 及 δ。因爲鴉片對這些受體有高度親和力，但對身體而言並非內源性，故進行研究以求鑑定及離析出這些受體之內源性配位體。這些配位體經鑑定分別爲腦內啡，強啡肽及腦啡肽。

最近之實驗導向於鑑定編有鴉片受體－樣(δ-1)受體密碼之 cDNA，而鴉片受體－樣(ORL-1)受體與已知之受體類別具有高度同源性。ORL-1 受體僅基於結構基礎而被

分類成鴉片受體，而受體並不顯現藥學同源性。最初證實，對 μ，κ 及 δ 受體具高親和力之非選擇性配位體對 ORL-1 受體之親和力低。此特徵，再加上內源性配位體尚未發現之事實，故導致有"孤兒受體"之稱號。

接續之研究導向於 ORL-1 受體之內源性配位體(亦即孤啡肽；亦已知爲 OFQ)之離析及結構。此配位體爲十七個胺基酸之肽，結構上類似於鴉片肽家族之成員。

ORL-1 受體之發現提供發現新穎藥物化合物之機會而可投服以供疼痛處理或其它受此受體所調節之症狀之處理。

國際 PCT 公開案 WO 99/46260 A1 說明作爲蛋白激酶 C 抑制劑之喹喔啉酮衍生物。

國際 PCT 公開案 WO 99/50254 A1 說明作爲絲胺酸蛋白酶抑制劑之喹喔啉酮衍生物。

國際 PCT 公開案 WO 01/90102 A2 說明作爲除莠劑之 6-雜環基-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉。

國際 PCT 公開案 WO 2005/028451 A1 說明作爲 M2 乙醯膽鹼受體激動劑之四氫喹喔啉衍生物。

國際 PCT 公開案 WO 2003/062234 A1 說明喹喔啉衍生物，其供用以醫治有聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)參與之疾病。

Schaper 等人之 U.S.已公開專利申請案 No. US 2005/0256000 說明供作爲植物安全劑用之喹喔啉-2-酮。

本專利申請案之第 2 文節中之所引用之任何參考資料

不允解釋成是本專利申請案之先前技藝。

【發明內容】

本發明之目的係提供可顯現對 ORL-1 受體親和力之新穎化合物。

本發明之某些實施例中，此新穎化合物於 ORL-1 受體處顯現激動劑活性。

本發明之某些實施例中，此新穎化合物於 ORL-1 受體處顯現部分激動劑活性。

本發明之某些實施例中，此新穎化合物於 ORL-1 受體處顯現拮抗劑活性。

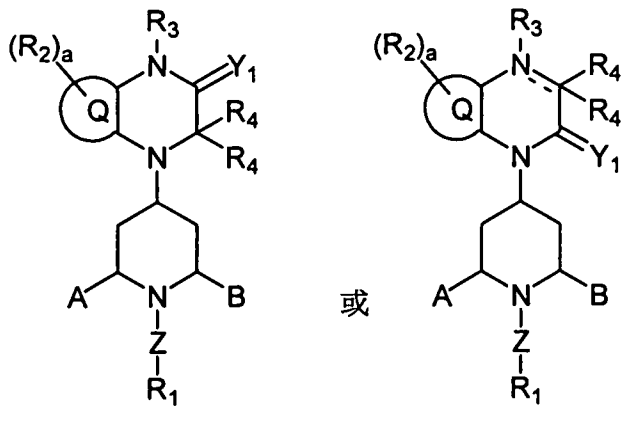
本發明之某些實施例中，此新穎化合物於 ORL-1 受體處，亦於 μ，κ 或 δ 之一或多個位置顯現親和力。特定實施例中，本發明新穎化合物對 ORL-1 受體及 μ 受體均具有親和力。另一實施例中，本發明新穎化合物充作 ORL-1 受體激動劑及 μ 受體激動劑。另一實例中，本發明新穎化合物作 ORL-1 受體部分激動劑及 μ 受體激動劑。另一實例中，本發明新穎化合物作 ORL-1 受體部分激動劑及 μ 受體拮抗劑。另一實例中，本發明新穎化合物作 ORL-1 受體拮抗劑及 μ 受體激動劑。

本發明之某些新穎化合物可用以治療受慢性或急性疼痛所苦之動物。

本發明之進一步目的係提供治療動物慢性或急性疼痛之方法，其係藉將一或多種本發明之經取代之喹喔啉型哌

啶化合物投服予有此治療需求之動物。某些實施例中，此新穎之經取代之喹喔啉型哌啶化合物有效以治療動物之慢性或急性疼痛，而與先前可用之化合物相比之下僅產生較少或減輕之副作用。

本發明包含式(I)及式(II)化合物：



(I)　　或　　(II)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a)-鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(=O)T_3$，$-C(=O)OT_3$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)_3H$，$-S(=O)T_3$，$-S(=O)_2T_3$，$-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(=O)T_3$，$-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(=O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b)-$(C_1$-$C_6)$烷基，-$(C_2$-$C_6)$烯基，-$(C_2$-$C_6)$炔基，-$(C_3$-$C_7)$環烷基，-$(C_1$-$C_6)$烷氧基，-$(C_6$-$C_{14})$二環烷基，

-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)-苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

a 爲擇自 0，1 或 2 之整數；

稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$ 之基團所取代；或

(c) -(C_3-C_7)環烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$ 所取代；

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或-NO_2；或

(c) -X，-CH_2X，-CH_2CH_2X，-(C_1-C_6)烷基-X，-(5-或 6-節)雜環-X，-(5-或 6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-X，或-(5-或

6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-R_8；或

(d) -C(=Y)CN，-C(=Y)X，-C(=Y)T_3，-C(=Y)YX，-C(=Y)YT_3，-C(=Y)N(T_1)(T_2)，-C(=Y)N(R_9)CN，-C(=Y)N(R_9)X，-C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)，-C(=Y)N(R_9)YH，-C(Y)N(R_9)YX，-C(=Y)N(R_9)YCH_2X，-C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X，或-C(=Y)N(R_9)S(=O)$_2T_3$；或

(e) -N(R_9)X，-N(R_9)-CH_2X，-N(R_9)-CH_2CH_2X，-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)X，-N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)，-N(R_9)CH_2C(=Y)X，-N(((C_1-C_6)烷基-C(=O)OR_9)$_2$，-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$，-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$，-N(T_1)(T_2)，-N(T_3)C(=Y)T_3，-N(T_3)C(=Y)YT_3，-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)，-N(T_3)S(=O)$_2T_3$，或-N(T_3)S(=O)$_2$N(T_1)(T_2)；或

(f) -YH，-CH_2YH，-CH_2CH_2YH，-YX，或-YT_3；或

(g) -S(=O)T_3，-S(=O)$_2T_3$，-S(=O)N(T_1)(T_2)，-S(=O)$_2$N(T_1)(T_2)，-S(=O)X，或-S(=O)$_2$X；

X為：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_1-C_6)烷氧基，-(C_3-C_7)環烷基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(5-或6-節)雜環，或-(7-至10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經1，2或3個獨立擇定之R_8基團取代；或

(b) -苯基，-苄基，-萘基，-(C_{14})芳基，-(C_1-C_6)烷基-(5-或 6-節)雜芳基或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 Y 獨立地擇自 O 或 S；

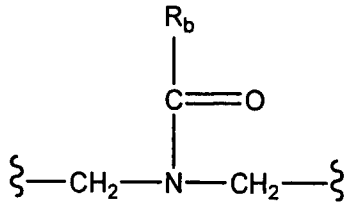
A 及 B 獨立地擇自：

(a) -H，-CN，-C(=O)OT_3，或-C(=O)N(T_1)(T_2)；或

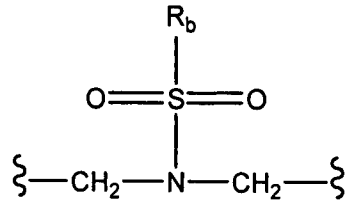
(b) -(C_3-C_{12})環烷基，-(C_3-C_{12})環烷氧基，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基或-(C_1-C_6)烷氧基，每一者乃未經取代或經 1 或 2 個獨立擇自-OH，-S(=O)$_2NH_2$，-N(R_6)$_2$，=NR_6，-C(=O)OT_3，-CON(R_6)$_2$，-N(R_6)C(=O)R_9及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；或

(c) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或經 1，2，3，4，5，6，7 或 8 個獨立地擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-鹵基，及-C(鹵基)$_3$ 中之取代基取代，且此橋在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-HC=CH-或-O-；其中稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；或

(d) A-B 可共同形成-CH_2-N(R_a)-CH_2-橋，



橋，或



橋；

其中稠合至 Q 基團上之 6-節，含-氮環可具有相對於

A-B 橋之內向-或外向-構型；

R_a 擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-CH_2-C(=O)-R_c，-CH_2-C(=O)-OR_c，-CH_2-C(=O)-N(R_c)$_2$，-(CH_2)$_2$-O-R_c，-(CH_2)$_2$-S(=O)$_2$-N(R_c)$_2$，R_c，或-(CH_2)$_2$-N(R_c)S(=O)$_2$-R_c；

R_b 擇自：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(3-至 7 節)雜環，-N(R_c)$_2$，-N(R_c)-(C_3-C_7)環烷基，或-N(R_c)-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；或

(c) -N(R_c)-苯基，-N(R_c)-萘基，-N(R_c)-(C_{14})芳基，或-N(R_c)-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-，其中 h 爲 0 或 1；-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烯基]-或-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-；

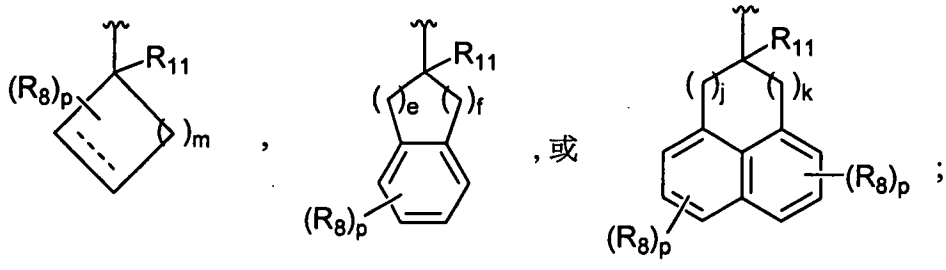
每一個 R_1 獨立地擇自：

(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH，-NO_2，-N(R_6)$_2$，-S(=O)NH_2，-S(=O)$_2NH_2$，-C(=O)OV_1，或-C(=O)CN；或

(b) -(C_1-C_{10})烷基，-(C_2-C_{10})烯基，-(C_2-C_{10})炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷氧基，-(C_6-C_{14})二環烷基，

-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)



(i) (ii) (iii)

；或

(d) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(=O)N(R_6)$_2$，-C(=O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，

$-N(R_9)_2$，$-N(R_9)OH$，$-N(R_9)S(=O)R_{12}$，
$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)R_{12}$，
$-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(=O)OR_{12}$，$-C(=O)R_9$，
$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-C(=O)OR_9$，$-OC(=O)R_9$，
$-OC(=O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(=O)OR_9$，$-S(=O)R_9$，或
$-S(=O)_2R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(5-或 6-節)雜芳基，-苯基，-(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，$-CH_2$(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，$-N_3$，$-NO_2$，$-CH=N(R_9)$，$-N(R_9)$(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，$-N(R_9)_2$，$-N(R_9)OH$，$-N(R_9)S(=O)R_{12}$，$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(=O)OR_{12}$，$-C(=O)R_9$，$-C(=O)-C(=O)OR_9$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-C(=O)OR_9$，$-OC(=O)R_9$，$-OC(=O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(=O)OR_9$，$-S(=O)R_9$，或$-S(=O)_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_1-C_6)烷氧基，-(C_3-C_8)環烷基，-(C_5-C_8)環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-(5-至 10-節)雜芳基，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或$-CH_2$(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，$-C(=O)OR_9$，或 $-C(=O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或 $-C(=O)N(R_6)_2$ 取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-OH，-鹵基，$-C(=O)OR_9$，或 $-C(=O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲 $-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或 $-C(=O)N(R_6)_2$ 取代；

此外，如果 Z 爲 $-(C_1-C_{10})$烷基$-NR_6C(=Y)-$，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，$-C(=O)OR_9$，或 $-C(=O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲 $-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或 $-C(=O)N(R_6)_2$ 取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或 $-(C_1-C_4)$烷基；

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或 11 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

每一個 p 爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數；

每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之 $-(C_1-C_{10})$烷基，且其中任何 $-(C_1-C_{10})$烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地

經 O，S，或 N(R_6)所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

式(I)或式(II)化合物或其藥學上可接受之衍生物("經取代之喹喔啉型哌啶化合物")乃有用以(例如)作爲止痛劑，抗發炎劑，利尿劑，麻醉劑，神經保護劑，抗高血壓劑，解焦慮劑，食慾控制劑，聽力調節劑，止咳劑，抗氣喘劑，運動活性調節劑，學習及記憶調節劑，神經遞質釋出調節劑，荷爾蒙釋出調節劑，腎功能調節劑，抗憂鬱劑，治療因阿滋海默氏症及/或其它痴呆症所致之記憶喪失之製劑，抗癲癇劑，抗驚厥劑，酒精戒除治療劑，藥物成癮戒除治療劑，水平衡控制劑，鈉排泄控制劑，及/或動脈血壓病症控制劑。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物乃有用以治療及/或預防動物之疼痛，焦慮，咳嗽，腹瀉，高血壓，癲癇，厭食/惡病質，尿失禁，藥物濫用，記憶病症，肥胖症，便秘，憂鬱症，痴呆症，或帕金森氏症(每一者均爲"病況")。

本發明亦關於組成物，其含有有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物及藥學上可接受之載體或賦形劑。組成物乃有用以治療或預防動物之病況。

本發明進一步關於治療病況之方法，其包含將有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物投服予有此需求之動物。

本發明進一步關於預防病況之方法，其包含將有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物投服予有此需求之動物。

本發明進一步關於將經取代之喹喔啉型哌啶化合物，例如式(I)及/或(II)，供製造用於治療病況之藥劑上之用途。

本發明進一步關於將經取代之喹喔啉型哌啶化合物，例如式(I)及/或(II)，供製造用於預防病況之藥劑上之用途。

本發明尚進一步關於抑制細胞中之 ORL-1 受體功能之方法，其包含將可表現 ORL-1 受體之細胞與 ORL-1 受體功能抑制量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸。

本發明尚進一步關於活化細胞中之 ORL-1 受體功能之方法，其包含將可表現 ORL-1 受體之細胞與 ORL-1 受體功能活化量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸。

本發明尚進一步關於組成物之製法，其包含將經取代之喹喔啉型哌啶化合物與藥學上可接受之載體或賦形劑混合之步驟。

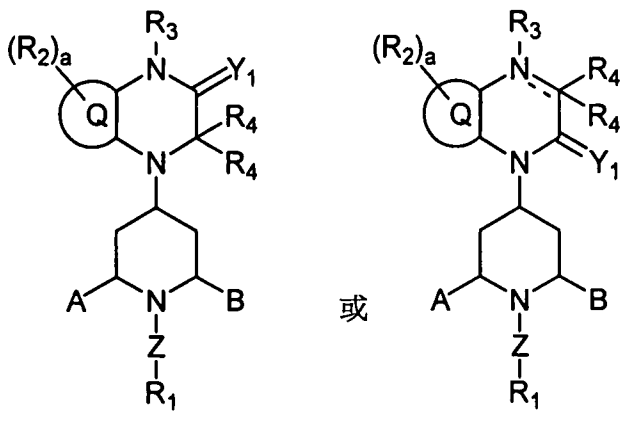
本發明尚進一步關於套組，其包含含有有效量經取代之喹喔啉型哌啶化合物之容器。

本發明亦提供供製造經取代之喹喔啉型哌啶化合物用之新穎中間體。

本發明可參照下列之說明及例證之實例而更完整明瞭，其係欲例示本發明之非限制性實例。本發明之其它目的及優點則可由下列之其詳細說明而更加明白。

發明之詳細說明

本發明包含式(I.1)及式(II.1)化合物：



(I.1)　　或　　(II.1)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a) -鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(O)T_3$，$-C(O)OT_3$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-S(O)_3H$，$-S(O)T_3$-$S(O)_2T_3$，$-S(O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(O)T_3$，$-N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(O)_2T_3$，或 $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b) -$(C_1$-$C_6)$烷基，-$(C_2$-$C_6)$烯基，-$(C_2$-$C_6)$炔基，-$(C_3$-$C_7)$環烷基，-$(C_6$-$C_{14})$二環烷基，-$(C_8$-$C_{20})$三環烷基，-$(C_5$-$C_{10})$環烯基，-$(C_7$-$C_{14})$二環烯基，-$(C_8$-$C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一

者乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_8 基團取代；或

(c) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_7 基團取代；

a 爲 0 至 2 之整數；

稠合哌嗪環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基，此-(C_1-C_4)烷基乃未經取代或經 1，2 或 3 個-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$所取代；

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或$-NO_2$；

(c) -X，$-CH_2X$，或$-CH_2CH_2X$；或

(d) -C(Y)CN，-C(Y)X，$-C(Y)T_3$，-C(Y)YX，$-C(Y)YT_3$，$-C(Y)N(T_1)(T_2)$，$-C(Y)N(R_9)CN$，$-C(Y)N(R_9)X$，$-C(Y)N(R_9)YH$，$-C(Y)N(R_9)YX$，$-C(Y)N(R_9)YCH_2X$，$-C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$，或$-C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$；或

(e) $-N(R_9)X$，$-N(R_9)-CH_2X$，$-N(R_9)-CH_2CH_2X$，$-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(Y)T_3$，$-N(T_3)C(Y)YT_3$，$-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(f) -YH，$-CH_2YH$，$-CH_2CH_2YH$，-YX，或$-YT_3$；或

(g) $-S(O)T_3$，$-S(O)_2T_3$，$-S(O)N(T_1)(T_2)$，$-S(O)_2N(T_1)(T_2)$，$-S(O)X$，或$-S(O)_2X$；

X為：

(a) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_8 基團取代；或

(b) -苯基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_7 基團取代；

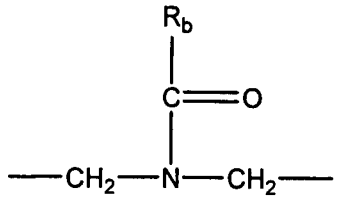
每一個 Y 獨立地擇自 O 或 S；

A 及 B 獨立地擇自：

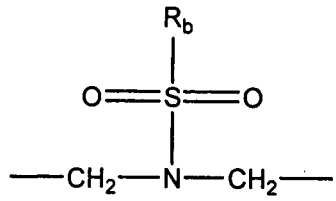
(a) -H，-CN，$-C(O)OT_3$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-(C_3-C_{12})$環烷基，$-(C_3-C_{12})$環烷氧基，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，或$-(C_2-C_6)$炔基，其中$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基或$-(C_2-C_6)$炔基中之每一者乃未經取代或經 1 或 2 個擇自 -OH，$-S(O)_2NH_2$，$-N(R_6)_2$，$=NR_6$，$-C(O)OT_3$，$-CON(R_6)_2$，$-N(R_6)C(O)R_9$ 及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1 至 3 個獨立地擇自-鹵基中之取代基所取代；或

(b) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或隨意地經 1 至 3 個-OH 取代或隨意地在(C_2-C_6)橋內含有 $-HC=CH-$；或

(c) A-B 可共同形成$-CH_2-N(R_a)-CH_2-$橋，



橋，或



橋；

R_a 擇自 -H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-CH_2-C(O)-R_c$，$-CH_2-C(O)-OR_c$，$-CH_2-C(O)-N(R_c)_2$，$-(CH_2)_2-O-R_c$，$-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$，$R_c$，或 $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$；

R_b 擇自：

(a) -H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_3-C_7)$環烷基，-(3-至 7 節)雜環，$-N(R_c)_2$，$-N(R_c)-(C_3-C_7)$環烷基，或$-N(R_c)$-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_7 基團取代；或

(c) $-N(R_c)$-苯基，$-N(R_c)$-萘基，$-N(R_c)-(C_{14})$芳基，或$-N(R_c)$-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或$-(C_1-C_4)$烷基；

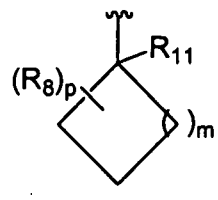
Z 爲$-[(C_1-C_{10})$烷基$]_h-$，其中 h 爲 0 或 1；或$-(C_1-C_{10})$烷基$-NR_6C(=Y)-$；

R_1 擇自：

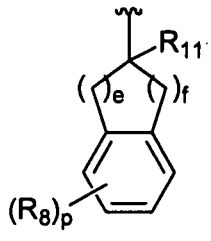
(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，$-CH_2OH$，$-CH_2CH_2OH$，$-NO_2$，$-N(R_6)_2$，$-S(O)NH_2$，$-S(O)_2NH_2$，$-C(O)OV_1$，或 $-C(O)CN$；或

(b) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，

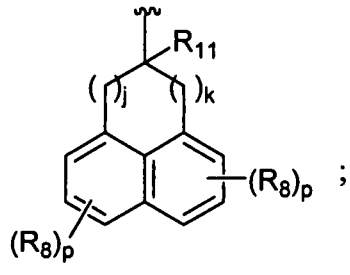
-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 R_8 基團取代；或



，



，或



；

(i)　　(ii)　　(iii)　　或

(c) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(O)N(R_6)$_2$，-C(O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可形成 5-至 8-節環，環中之原子數包括氮原子，其中之一個環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(O)R_{12}，-N(R_9)S(O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(O)R_{12}，-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)，

$-N(R_9)C(O)OR_{12}$，$-C(O)R_9$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-C(O)OR_9$，$-OC(O)R_9$，$-OC(O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(O)OR_9$，$-S(O)R_9$，或$-S(O)_2R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，$-CH_2$(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，$-N_3$，$-NO_2$，$-CH=N(R_9)$，$-N(R_9)_2$，$-N(R_9)OH$，$-N(R_9)S(O)R_{12}$，$-N(R_9)S(O)_2R_{12}$，$-N(R_9)C(O)R_{12}$，$-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(O)OR_{12}$，$-C(O)R_9$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-C(O)OR_9$，$-OC(O)R_9$，$-OC(O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(O)OR_9$，$-S(O)R_9$，或$-S(O)_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_3-C_8)環烷基，-(C_5-C_8)環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或$-CH_2$(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 擇自-H，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$，或-(C_1-C_4)烷基，此-(C_1-C_4)烷基乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 擇自-H，-OH，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$，或-(C_1-C_4)烷基，此-(C_1-C_4)烷基乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

m 爲 1 至 7 之整數；

e 及 f 獨立地爲 0 至 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 獨立地爲 0 至 5 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

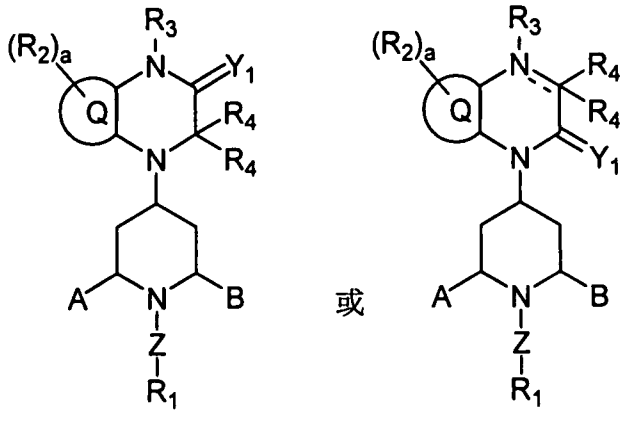
每一個 p 獨立地爲 0 或 1；

每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個 R_8 基團取代之-(C_1-C_{10})烷基，且其中任何-(C_1-C_{10})烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

本發明包含式(I.2)及式(II.2)化合物：



(I.2)　　(II.2)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a) -鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(O)T_3$，$-C(O)OT_3$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-S(O)_3H$，$-S(O)T_3$，$-S(O)_2T_3$，$-S(O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(O)T_3$，$-N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(O)_2T_3$，或 $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c) -苯基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

a 爲擇自 0，1 或 2 之整數；

稠合哌嗪環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 獨立地擇自-H 或$-(C_1-C_4)$烷基，此$-(C_1-C_4)$烷基乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧

基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$所取代；

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或$-NO_2$；

(c) -X，$-CH_2X$，或$-CH_2CH_2X$；或

(d) $-C(Y)CN$，$-C(Y)X$，$-C(Y)T_3$，$-C(Y)YX$，$-C(Y)YT_3$，$-C(Y)N(T_1)(T_2)$，$-C(Y)N(R_9)CN$，$-C(Y)N(R_9)X$，$-C(Y)N(R_9)YH$，$-C(Y)N(R_9)YX$，$-C(Y)N(R_9)YCH_2X$，$-C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$，或$-C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$；或

(e) $-N(R_9)X$，$-N(R_9)-CH_2X$，$-N(R_9)-CH_2CH_2X$，$-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(Y)T_3$，$-N(T_3)C(Y)YT_3$，$-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(f) -YH，$-CH_2YH$，$-CH_2CH_2YH$，-YX，或$-YT_3$；或

(g) $-S(O)T_3$，$-S(O)_2T_3$，$-S(O)N(T_1)(T_2)$，$-S(O)_2N(T_1)(T_2)$，$-S(O)X$，或$-S(O)_2X$；

X 爲：

(a) -H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇

定之 R_8 基團取代；或

(b) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 Y 獨立地擇自 O 或 S；

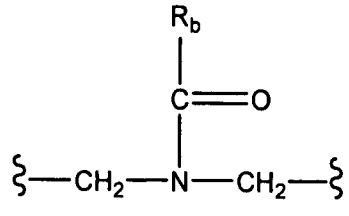
A 及 B 獨立地擇自：

(a) -H，-CN，-C(O)OT_3，-C(O)N(T_1)(T_2)，-(C_3-C_{12})環烷基，-(C_3-C_{12})環烷氧基，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基或-(C_1-C_6)烷氧基，其中-(C_3-C_{12})環烷基，-(C_3-C_{12})環烷氧基，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，或-(C_2-C_6)炔基中之每一者乃未經取代或經 1 或 2 個獨立擇自-OH，-S(O)$_2$$NH_2$，-N($R_6$)$_2$，=N$R_6$，-C(O)$OT_3$，-CON($R_6$)$_2$，-N($R_6$)C(O)$R_9$ 及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；或

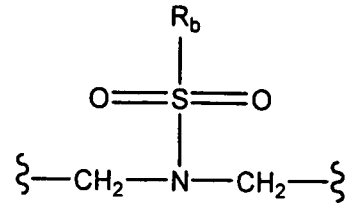
(b) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個-OH 基團取代，且此橋在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-HC=CH-；其中稠合至 Q 基團上之哌嗪環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

或者

(c) A-B 可共同形成-CH_2-N(R_a)-CH_2-橋，



橋，或



橋；

其中稠合至 Q 基團上之哌嗪環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

R_a 擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-CH_2-C(O)-R_c，-CH_2-C(O)-OR_c，-CH_2-C(O)-N(R_c)$_2$，-(CH_2)$_2$-O-R_c，-(CH_2)$_2$-S(O)$_2$-N(R_c)$_2$，R_c，或-(CH_2)$_2$-N(R_c)S(O)$_2$-R_c；

R_b 擇自：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(3-至 7 節)雜環，-N(R_c)$_2$，-N(R_c)-(C_3-C_7)環烷基，或-N(R_c)-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；或

(c) -N(R_c)-苯基，-N(R_c)-萘基，-N(R_c)-(C_{14})芳基，或-N(R_c)-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-，其中 h 爲 0 或 1；或-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-；

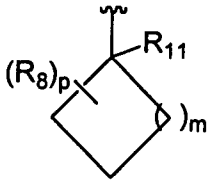
每一個 R_1 獨立地擇自：

(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH，-NO_2，-N(R_6)$_2$，-S(O)NH_2，-S(O)$_2NH_2$，-C(O)OV_1，或-C(O)CN；或

(b) -(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷氧基，-(C_6-C_{14})二環烷基，

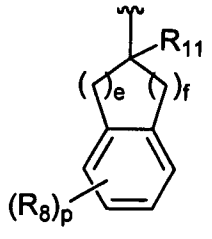
-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)



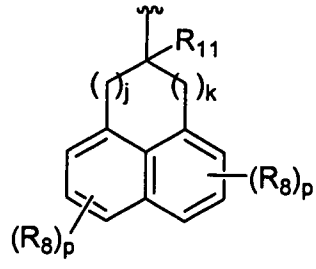
(i)

，



(ii)

，或



(iii)

；或

(d) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(O)N(R_6)$_2$，-C(O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(O)R_{12}，-N(R_9)S(O)$_2R_{12}$，

$-N(R_9)C(O)R_{12}$，$-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(O)OR_{12}$，$-C(O)R_9$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-C(O)OR_9$，$-OC(O)R_9$，$-OC(O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(O)OR_9$，$-S(O)R_9$，或$-S(O)_2R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自$-(C_1-C_4)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷基 $COOR_9$，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，$-CH_2$(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，$-N_3$，$-NO_2$，$-CH=N(R_9)$，$-N(R_9)(C_1-C_6)$烷基 $COOR_9$，$-N(R_9)_2$，$-N(R_9)OH$，$-N(R_9)S(O)R_{12}$，$-N(R_9)S(O)_2R_{12}$，$-N(R_9)C(O)R_{12}$，$-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(O)OR_{12}$，$-C(O)R_9$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-C(O)OR_9$，$-OC(O)R_9$，$-OC(O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(O)OR_9$，$-S(O)R_9$，或$-S(O)_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_3-C_8)$環烷基，$-(C_5-C_8)$環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或$-CH_2$(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲$-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-OH，-鹵基，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲$-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，

$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$取代；

此外，如果 Z 爲$-(C_1-C_{10})$烷基$-NR_6C(=Y)-$，則 R_{11} 可擇自-H，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲$-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或$-(C_1-C_4)$烷基；

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6 或 7 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

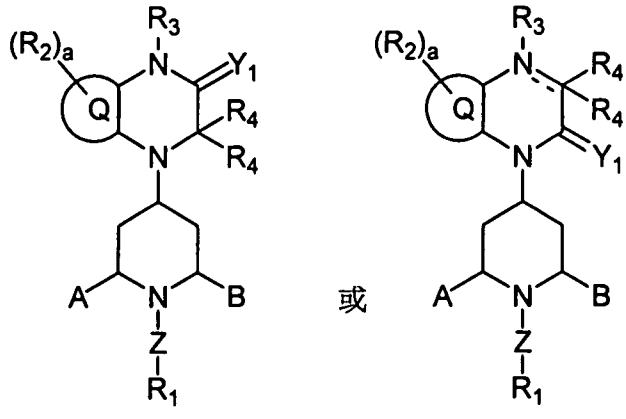
每一個 p 爲獨立地擇自 0 或 1 之整數；

每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之$-(C_1-C_{10})$烷基，且其中任何$-(C_1-C_{10})$烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_3-C_7)$環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

本發明包含式(I.3)及式(II.3)化合物：



(I.3)　　或　　(II.3)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a) -鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(O)T_3$，$-C(O)OT_3$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-S(O)_3H$，$-S(O)T_3$，$-S(O)_2T_3$，$-S(O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(O)T_3$，$-N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(O)_2T_3$，或 $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

a 爲擇自 0，1 或 2 之整數；

稠合哌嗪環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 獨立地擇自-H，或-(C_1-C_4)烷基，此-(C_1-C_4)烷基乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$ 所取代，或-(C_3-C_7)環烷基，此-(C_3-C_7)環烷基乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$ 所取代

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或-NO_2；

(c) -X，-CH_2X，或-CH_2CH_2X；或

(d) -C(Y)CN，-C(Y)X，-$C(Y)T_3$，-C(Y)YX，-$C(Y)YT_3$，-$C(Y)N(T_1)(T_2)$，-$C(Y)N(R_9)CN$，-$C(Y)N(R_9)X$，-$C(Y)N(R_9)YH$，-$C(Y)N(R_9)YX$，-$C(Y)N(R_9)YCH_2X$，-$C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$，或-$C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$；或

(e) -$N(R_9)X$，-$N(R_9)$-CH_2X，-$N(R_9)$-CH_2CH_2X，-$N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，-$N(R_9)$-$CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，-$N(T_1)(T_2)$，

$-N(T_3)C(Y)T_3$，$-N(T_3)C(Y)YT_3$，$-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(f) $-YH$，$-CH_2YH$，$-CH_2CH_2YH$，$-YX$，或$-YT_3$；或

(g) $-S(O)T_3$，$-S(O)_2T_3$，$-S(O)N(T_1)(T_2)$，$-S(O)_2N(T_1)(T_2)$，$-S(O)X$，或$-S(O)_2X$；

X為：

(a) -H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或6-節)雜環，或-(7-至10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經1，2或3個獨立擇定之R_8基團取代；或

(b) -苯基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，或-(5-或6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經1，2或3個獨立擇定之R_7基團取代；

每一個Y獨立地擇自O或S；

A及B獨立地擇自：

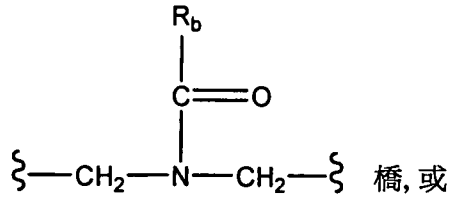
(a) -H，-CN，$-C(O)OT_3$，$-C(O)N(T_1)(T_2)$，$-(C_3-C_{12})$環烷基，$-(C_3-C_{12})$環烷氧基，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基或$-(C_1-C_6)$烷氧基，其中$-(C_3-C_{12})$環烷基，$-(C_3-C_{12})$環烷氧基，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，或$-(C_2-C_6)$炔基中之每一者乃未經取代或經1或2個獨立擇自-OH，$-S(O)_2NH_2$，$-N(R_6)_2$，$=NR_6$，$-C(O)OT_3$，$-CON(R_6)_2$，$-N(R_6)C(O)R_9$及-(5-或6-節)雜環中之取代基

或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；或

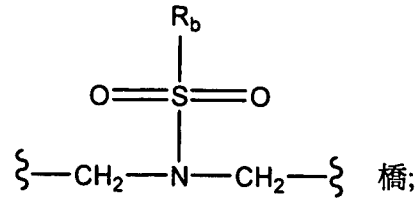
(b) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個-OH 基團取代，且此橋在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-HC=CH-；其中稠合至 Q 基團上之哌嗪環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

或者

(c) A-B 可共同形成-CH_2-N(R_a)-CH_2-橋，



橋，或



橋；

其中稠合至 Q 基團上之哌嗪環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

R_a 擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-CH_2-C(O)-R_c，-CH_2-C(O)-OR_c，-CH_2-C(O)-N(R_c)$_2$，-(CH_2)$_2$-O-R_c，-(CH_2)$_2$-S(O)$_2$-N(R_c)$_2$，R_c，或-(CH_2)$_2$-N(R_c)S(O)$_2$-R_c；

R_b 擇自：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(3-至 7 節)雜環，-N(R_c)$_2$，-N(R_c)-(C_3-C_7)環烷基，或-N(R_c)-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；或

(c) -N(R_c)-苯基，-N(R_c)-萘基，-N(R_c)-(C_{14})芳基，

或-N(R_c)-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

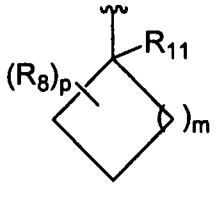
Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-，其中 h 爲 0 或 1；或-(C_1-C_{10})烷基-$NR_6C(=Y)$-；

每一個 R_1 獨立地擇自：

(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH，-NO_2，-$N(R_6)_2$，-$S(O)NH_2$，-$S(O)_2NH_2$，-$C(O)OV_1$，或-C(O)CN；或

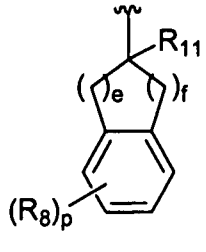
(b) -(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)



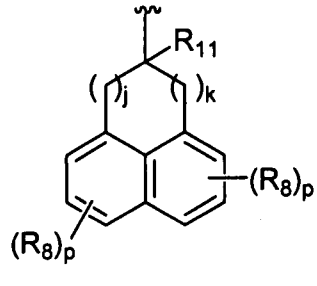
(i)

，



(ii)

，或



(iii)

；或

(d) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(O)N(R_6)$_2$，-C(O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(O)R_{12}，-N(R_9)S(O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(O)R_{12}，-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)，-N(R_9)C(O)OR_{12}，-C(O)R_9，-C(O)N(T_1)(T_2)，-C(O)OR_9，-OC(O)R_9，-OC(O)N(T_1)(T_2)，-OC(O)OR_9，-S(O)R_9，或-S(O)$_2R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_1-C_6)烷基 COOR_9，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)(C_1-C_6)烷基 COOR_9，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(O)R_{12}，-N(R_9)S(O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(O)R_{12}，-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)，-N(R_9)C(O)OR_{12}，-C(O)R_9，-C(O)N(T_1)(T_2)，-C(O)OR_9，-OC(O)R_9，-OC(O)N(T_1)(T_2)，-OC(O)OR_9，-S(O)R_9，或-S(O)$_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_3-C_8)環烷基，-(C_5-C_8)環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或-CH_2(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，-$C(O)OR_9$，或 -$C(O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或 -$C(O)N(R_6)_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-OH，-鹵基，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$取代；

此外，如果 Z 爲-(C_1-C_{10})烷基-$NR_6C(=Y)$-，則 R_{11} 可擇自-H，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲 -(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6 或 7 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

每一個 p 爲獨立地擇自 0 或 1 之整數；

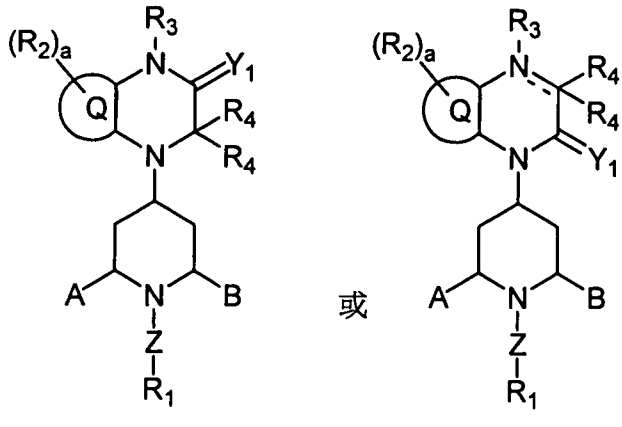
每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經

1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之-(C_1-C_{10})烷基，且其中任何-(C_1-C_{10})烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

本發明包含式(I.4)及式(II.4)化合物：



(I.4)　　(II.4)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a) -鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(=O)T_3$，$-C(=O)OT_3$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)_3H$，$-S(=O)T_3$，$-S(=O)_2T_3$，$-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(=O)T_3$，$-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(=O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c) -苯基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

a 爲擇自 0，1 或 2 之整數；

稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) $-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$所取代；或

(c) $-(C_3-C_7)$環烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個

獨立擇定之-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(=O)OR_9$，或-$C(=O)N(R_6)_2$所取代；

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或-NO_2；或

(c) -X，-(C_1-C_6)烷基-X，-(5-或 6-節)雜環-X，或-(5-或 6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-X；或

(d) -$C(=Y)CN$，-$C(=Y)X$，-$C(=Y)T_3$，-$C(=Y)YX$，-$C(=Y)YT_3$，-$C(=Y)N(T_1)(T_2)$，-$C(=Y)N(R_9)CN$，-$C(=Y)N(R_9)X$，-$C(=Y)N(R_9)YH$，-$C(Y)N(R_9)YX$，-$C(=Y)N(R_9)YCH_2X$，-$C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$，或-$C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$；或

(e) -$N(R_9)X$，-$N(R_9)$-CH_2X，-$N(R_9)$-CH_2CH_2X，-$N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，-$N(R_9)$-$CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，-$N(T_1)(T_2)$，-$N(T_3)C(=Y)T_3$，-$N(T_3)C(=Y)YT_3$，-$N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$，-$N(T_3)S(=O)_2T_3$，或-$N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(f) -YH，-CH_2YH，-CH_2CH_2YH，-YX，或-YT_3；或

(g) -$S(=O)T_3$，-$S(=O)_2T_3$，-$S(=O)N(T_1)(T_2)$，-$S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，-$S(=O)X$，或-$S(=O)_2X$；

X 爲：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_1-C_6)烷氧基，-(C_3-C_7)環烷基，-(C_6-C_{14})二環烷

基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(b) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 Y 獨立地擇自 O 或 S；

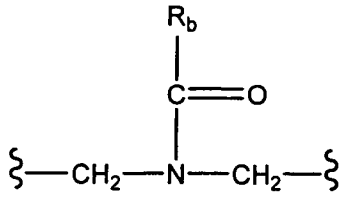
A 及 B 獨立地擇自：

(a) -H，-CN，-C(=O)OT_3，或-C(=O)N(T_1)(T_2)；或

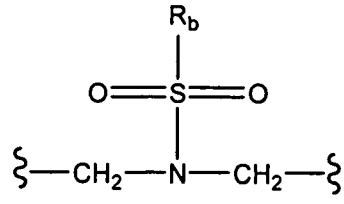
(b) -(C_3-C_{12})環烷基，-(C_3-C_{12})環烷氧基，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基或-(C_1-C_6)烷氧基，每一者乃未經取代或經 1 或 2 個獨立擇自-OH，-S(=O)$_2NH_2$，-N(R_6)$_2$，=NR_6，-C(=O)OT_3，-CON(R_6)$_2$，-N(R_6)C(=O)R_9及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；或

(c) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或經 1，2，3，4，5，6，7 或 8 個獨立地擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-鹵基，及-C(鹵基)$_3$ 中之取代基取代，且此橋在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-HC=CH-或-O-；其中稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；或

(d) A-B 可共同形成-CH_2-N(R_a)-CH_2-橋，



橋,或



橋;

其中稠合至 Q 基團上之 6-節，含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

R_a 擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-CH_2-C(=O)-R_c，-CH_2-C(=O)-OR_c，-CH_2-C(=O)-N(R_c)$_2$，-(CH_2)$_2$-O-R_c，-(CH_2)$_2$-S(=O)$_2$-N(R_c)$_2$，R_c，或-(CH_2)$_2$-N(R_c)S(=O)$_2$-R_c；

R_b 擇自：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(3-至 7 節)雜環，-N(R_c)$_2$，-N(R_c)-(C_3-C_7)環烷基，或-N(R_c)-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；或

(c) -N(R_c)-苯基，-N(R_c)-萘基，-N(R_c)-(C_{14})芳基，或-N(R_c)-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-，其中 h 爲 0 或 1；或-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-；

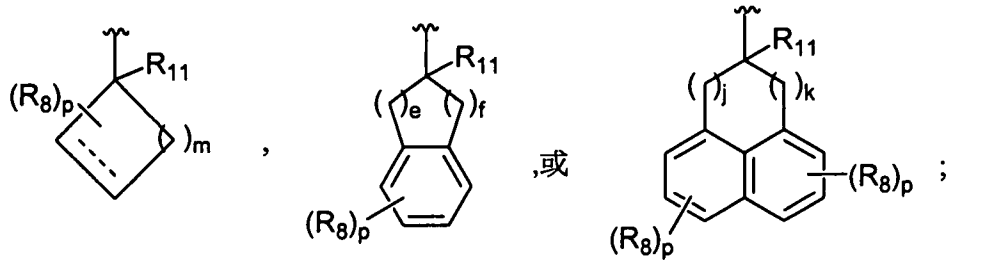
每一個 R_1 獨立地擇自：

(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH，-NO_2，-N(R_6)$_2$，-S(=O)NH_2，-S(=O)$_2NH_2$，-C(=O)OV_1，

或-C(=O)CN；或

(b) -(C_1-C_{10})烷基，-(C_2-C_{10})烯基，-(C_2-C_{10})炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)



(i) (ii) (iii) ;或

(d) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(=O)N(R_6)$_2$，-C(=O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，$-N_3$，$-NO_2$，$-CH=N(R_9)$，$-N(R_9)_2$，$-N(R_9)OH$，$-N(R_9)S(=O)R_{12}$，$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(=O)OR_{12}$，$-C(=O)R_9$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-C(=O)OR_9$，$-OC(=O)R_9$，$-OC(=O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(=O)OR_9$，$-S(=O)R_9$，或$-S(=O)_2R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(5-或 6-節)雜芳基，-(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，$-N_3$，$-NO_2$，$-CH=N(R_9)$，$-N(R_9)$(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，$-N(R_9)_2$，$-N(R_9)OH$，$-N(R_9)S(=O)R_{12}$，$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)R_{12}$，$-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)C(=O)OR_{12}$，$-C(=O)R_9$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-C(=O)OR_9$，$-OC(=O)R_9$，$-OC(=O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(=O)OR_9$，$-S(=O)R_9$，或$-S(=O)_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_3-C_8)環烷基，-(C_5-C_8)環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或-CH_2(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，$-C(=O)OR_9$，或

-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-OH，-鹵基，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

此外，如果 Z 爲-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或 11 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

每一個 p 爲獨立地擇自 0 或 1 之整數；

每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之-(C_1-C_{10})烷基，且其中任何-(C_1-C_{10})烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節

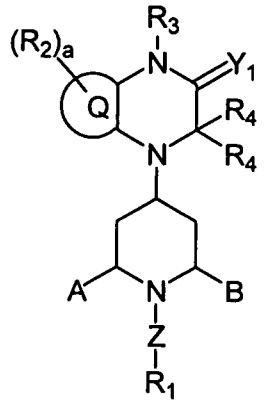
環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物

如上所述，本發明包含式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



或其藥學上可接受之衍生物，其中 R_1，R_2，R_3，R_4，Q，Y_1，Z，A，B，及 a 乃如上供經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

一實施例中，Y_1 爲 O。

另一實施例中，Y_1 爲 S。

另一實施例中，A 爲 H。

另一實施例中，B 爲 H。

另一實施例中，a 爲 0 或 1。

另一實施例中，a 爲 0。

另一實施例中，a 爲 1。

另一實施例中，a 爲 2。

另一實施例中，h 爲 0。

另一實施例中，h 爲 1。

另一實施例中，h 爲 1 且 Z 爲$(C_1\text{-}C_3)$烷基。

另一實施例中，h 爲 1，Z 爲$(C_1\text{-}C_3)$烷基，R_1 爲苯基，$(C_1\text{-}C_3)$烷基乃經另一個 R_1 取代，且另一個 R_1 爲苯基。

另一實施例中，R_1 爲$\text{-}(C_1\text{-}C_6)$烷基，$\text{-}(C_2\text{-}C_6)$烯基，$\text{-}(C_2\text{-}C_6)$炔基，$\text{-}O(C_1\text{-}C_6)$烷基，$\text{-}(C_3\text{-}C_7)$環烷基，$\text{-}(C_6\text{-}C_{14})$二環烷基，$\text{-}(C_8\text{-}C_{20})$三環烷基，$\text{-}(C_5\text{-}C_{10})$環烯基，$\text{-}(C_7\text{-}C_{14})$二環烯基，$\text{-}(C_8\text{-}C_{20})$三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代。

另一實施例中，R_1 爲隨意經取代之環辛基。

另一實施例中，R_1 爲隨意經取代之環辛烯基。

另一實施例中，R_1 爲隨意經取代之蒽基。

另一實施例中，h 爲 0 且 R_1 爲隨意經取代之環辛基。

另一實施例中，h 爲 0 且 R_1 爲隨意經取代之環辛烯基。

另一實施例中，h 爲 0 且 R_1 爲隨意經取代之蒽基。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 1。

另一實施例中，R_3 爲 H，$-(C_1-C_4)$烷基，或$-(C_3-C_7)$環烷基。

另一實施例中，R_3 爲 H。

另一實施例中，R_3 爲$-(C_1-C_4)$烷基。

另一實施例中，R_3 爲甲基，乙基，正丙基或異丙基，每一者乃隨意地經一個-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(O)OR_9$，或$-C(O)N(R_6)_2$基團取代。

另一實施例中，R_3 爲$-(C_3-C_7)$環烷基。

另一實施例中，R_3 爲環丙基，環丁基，環戊基，環己基，或環庚基，每一者乃隨意地經 1 或 2 個$-CH_3$基團取代。

另一實施例中，R_3 爲環戊基，環己基，或環庚基，每

一者乃隨意地經一個-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-C(O)OR_9，或-C(O)$N(R_6)_2$基團取代。

另一實施例中，R_{11}不爲-COOH。

另一實施例中，Y_1爲O，A及B各自爲H，R_3爲-H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且a爲0或1。

另一實施例中，Y_1爲S，A及B各自爲H，R_3爲-H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且a爲0或1。

另一實施例中，Y_1爲O，A及B各自爲H，R_3爲-H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且a爲0。

另一實施例中，Y_1爲S，A及B各自爲H，R_3爲-H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且a爲0。

另一實施例中，Y_1爲O，A及B各自爲H，R_3爲-H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且a爲1。

另一實施例中，Y_1爲S，A及B各自爲H，R_3爲-H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且a爲1。

另一實施例中，每一個R_2獨立地擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(5-或6-節)雜環，-苯基，-萘基，或-(5-或6-節)雜芳基。

另一實施例中，a爲2且每一個R_2獨立地擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(5-或6-節)雜環，-苯基，-萘基，或-(5-或6-節)雜芳基。

另一實施例中，a爲1且R_2擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(5-或6-節)雜環，-苯基，-萘基，或-(5-或6-節)雜芳基。

另一實施例中，a 爲 2 且每一個 R_2 獨立地擇自-鹵基，-OH，$-NH_2$，-CN，甲基，乙基，正丙基，異丙基，環戊基，環己基，環庚基，或苯基。

另一實施例中，a 爲 1 且 R_2 擇自-鹵基，-OH，$-NH_2$，-CN，甲基，乙基，正丙基，異丙基，環戊基，環己基，環庚基，或苯基。

另一實施例中，Q 擇自苯並，吡啶並，嘧啶並，吡嗪並，噠嗪並，吡咯啉呯，咪唑啉並，吡唑啉並，三唑啉並，呋喃並，噁唑啉並，異噁唑啉並，噁二唑啉並，噻吩並，噻唑啉並，異噻唑啉並，或噻二唑啉並。

另一實施例中，Q 擇自苯並或吡啶並。

另一實施例中，Q 爲苯並。

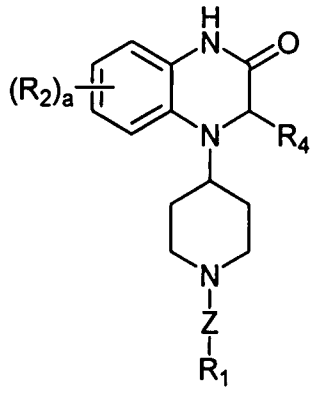
另一實施例中，Q 爲吡啶並。

另一實施例中，Q 爲吡啶並，且吡啶並之 2-及 3-位置乃稠合至 6-節含-氮環上。

另一實施例中，Y 爲 O。

另一實施例中，Y 爲 S。

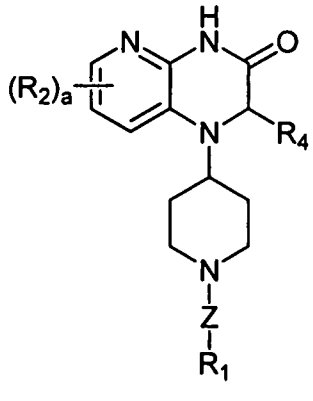
另一實施例中，式(I)之經取代之喹噁啉型哌啶化合物爲式(IA)之經取代之喹噁啉型哌啶化合物：



(IA)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

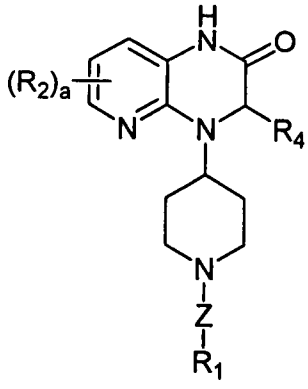
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IB)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IB)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

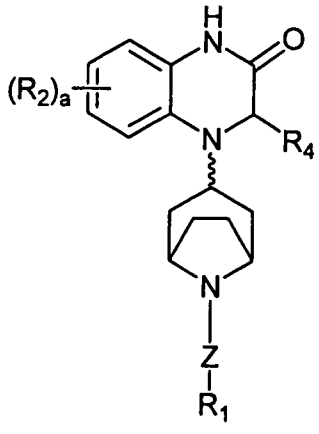
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IC)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IC)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

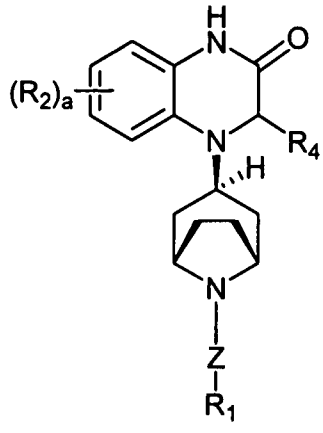
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(ID)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(ID)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

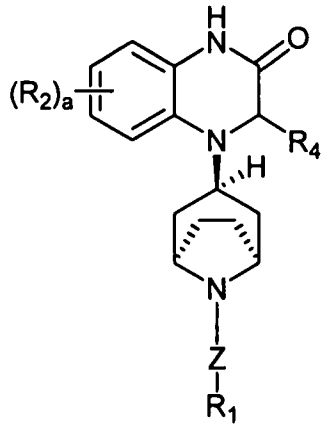
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(ID1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(ID1)

亦即式(ID)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

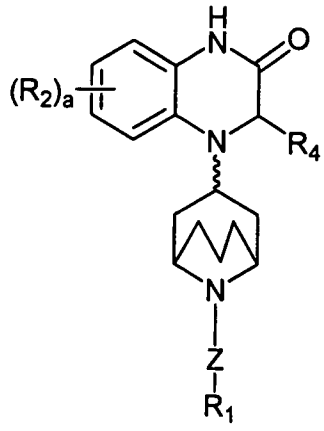
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(ID2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(ID2)

亦即式(ID)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

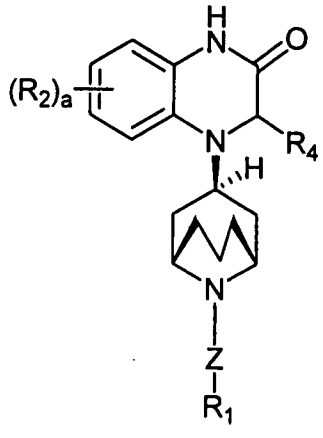
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IE)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IE)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IE1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：

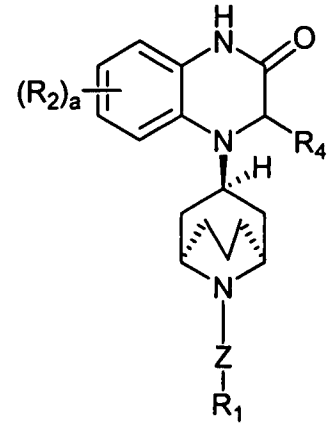


(IE1)

亦即式(IE)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言

爲內向-構型。

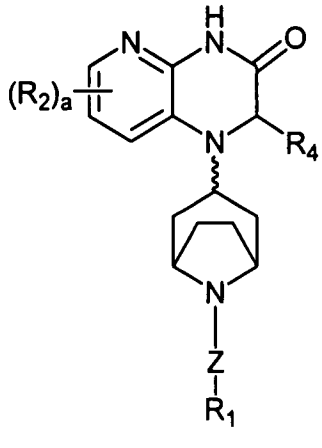
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IE2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IE2)

亦即式(IE)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

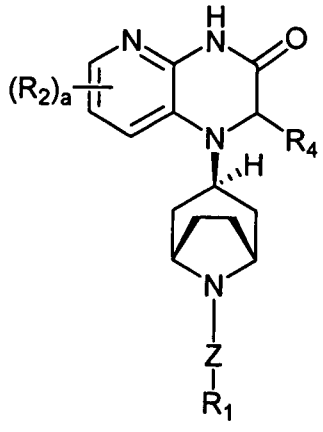
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IF)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IF)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

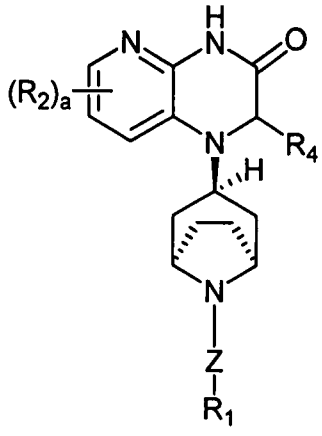
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IF1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IF1)

亦即式(IF)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

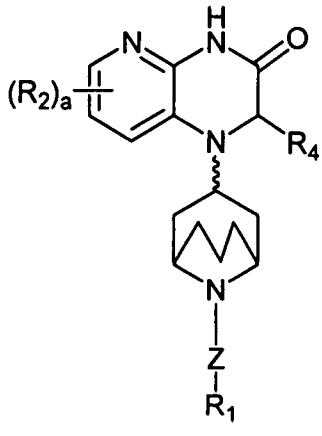
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IF2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IF2)

亦即式(IF)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

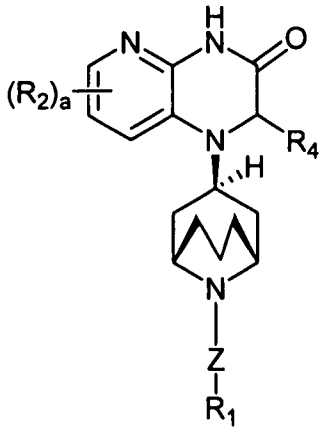
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IG)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IG)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

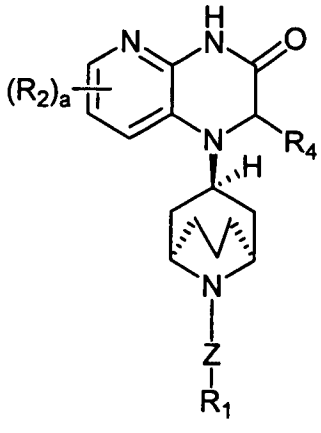
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IG1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IG1)

亦即式(IG)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

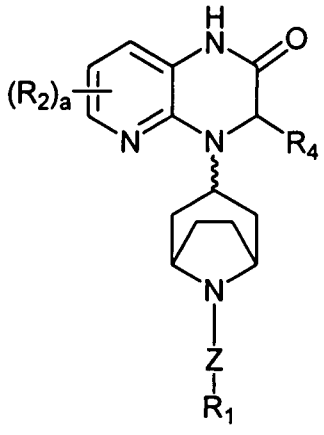
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IG2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IG2)

亦即式(IG)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

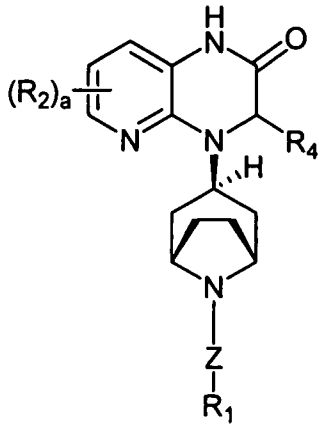
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IH)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IH)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IH1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：

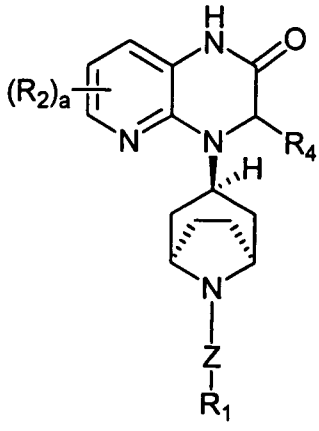


(IH1)

亦即式(IH)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物

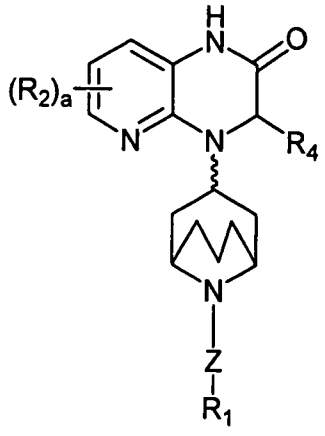
爲式(IH2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IH2)

亦即式(IH)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

另一實施例中，式(I)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IJ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：

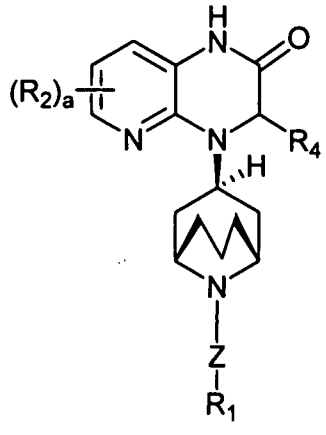


(IJ)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(I)經取代之喹

喏啉型哌啶化合物所定義。

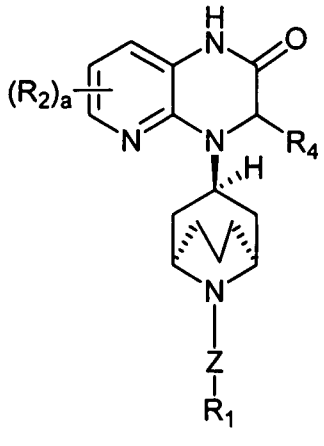
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喏啉型哌啶化合物爲式(IJ1)之經取代之喹喏啉型哌啶化合物：



(IJ1)

亦即式(IJ)之經取代之喹喏啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

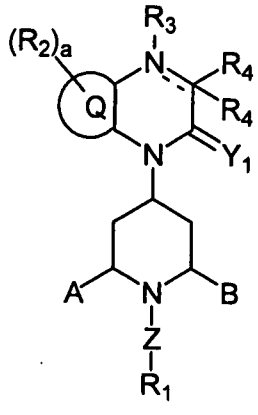
另一實施例中，式(I)之經取代之喹喏啉型哌啶化合物爲式(IJ2)之經取代之喹喏啉型哌啶化合物：



(IJ2)

亦即式(IJ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

如上所述，本發明包含式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(II)

或其藥學上可接受之衍生物，其中 R_1，R_2，R_3，R_4，Q，Y_1，Z，A，B，a 及虛線乃如上供經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

一實施例中，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線(代表一個鍵)不存在，而 R_3 存在。

另一實施例中，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線(代表雙鍵中之一個鍵)存在，而 R_3 及一個 R_4 不存在。

另一實施例中，Y_1 爲 O。

另一實施例中，Y_1 爲 S。

另一實施例中，A 爲 H。

另一實施例中，B 爲 H。

另一實施例中，a 爲 0 或 1。

另一實施例中，a 爲 0。

另一實施例中，a 爲 1。

另一實施例中，a 爲 2。

另一實施例中，h 爲 0。

另一實施例中，h 爲 1。

另一實施例中，h 爲 1 且 Z 爲(C_1-C_3)烷基。

另一實施例中，h 爲 1，Z 爲(C_1-C_3)烷基，R_1 爲苯基，(C_1-C_3)烷基乃經另一個 R_1 取代，且另一個 R_1 爲苯基。

另一實施例中，R_1 爲-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代。

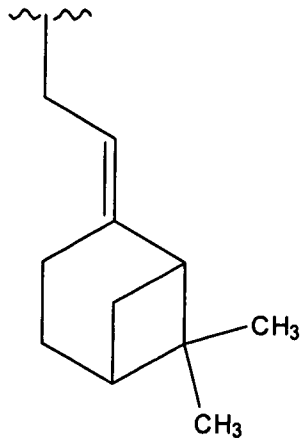
另一實施例中，h 爲 1 且 Z 爲(C_2-C_{10})烯基。

另一實施例中，h 爲 1 且 Z 爲(C_2-C_6)烯基。

另一實施例中，h 爲 1 且 Z 爲丙烯基。

另一實施例中，h 爲 1 且 Z 爲丙烯基且 R_1 爲隨意經取代之-(C_6-C_{14})二環烷基或-(C_8-C_{20})三環烷基。

另一實施例中，h 爲 1 且 Z-R_1 爲



另一實施例中，R_1為隨意經取代之環辛基。

另一實施例中，R_1為隨意經取代之環辛烯基。

另一實施例中，R_1為隨意經取代之蒽基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之環辛基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之環十一基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之環辛烯基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之蒽基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之-(C_6-C_{14})二環烷基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之二環[3.3.1]壬基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之二環[2.2.1]庚基。

另一實施例中，h為0且R_1為隨意經取代之-(C_8-C_{20})三環烷基。

另一實施例中，h 爲 0 且 R_1 爲隨意經取代之金剛烷基。

另一實施例中，h 爲 0 且 R_1 爲隨意經取代之原金剛烷基。

另一實施例中，如果 Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之 $(C_1\text{-}C_{10})$烷基]$_h$-且 h 爲 0 時，則 R_4 不爲 COOH。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，且 a 爲 1。

一實施例中，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，而 R_3 不存在。

另一實施例中，R_3 爲 H，$-(C_1\text{-}C_4)$烷基，或$-(C_3\text{-}C_7)$環烷基。

另一實施例中，R_3 爲 H。

另一實施例中，R_3 爲$-(C_1\text{-}C_4)$烷基。

另一實施例中，R_3 爲甲基，乙基，正丙基或異丙基，每一者乃隨意地經一個-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$ 基團取代。

另一實施例中，R_3 爲-(C_3-C_7)環烷基。

另一實施例中，R_3 爲環丙基，環丁基，環戊基，環己基，或環庚基，每一者乃隨意地經 1 或 2 個-CH_3 基團取代。

另一實施例中，R_3 爲環戊基，環己基，或環庚基，每一者乃隨意地經一個-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(O)OR_9$，或-$C(O)N(R_6)_2$ 基團取代。

另一實施例中，R_{11} 不爲-COOH。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，R_3 不存在，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，R_3 不存在，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，R_3 不存在，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，R_3 不存在，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，稠合至 Q

基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，R_3 不存在，且 a 爲 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之雙鍵存在，R_3 不存在，且 a 爲 1。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，R_3 爲 -H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，R_3 爲 -H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且 a 爲 0 或 1。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，R_3 爲 -H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，R_3 爲 -H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且 a 爲 0。

另一實施例中，Y_1 爲 O，A 及 B 各自爲 H，R_3 爲 -H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且 a 爲 1。

另一實施例中，Y_1 爲 S，A 及 B 各自爲 H，R_3 爲 -H，-(C_1-C_4)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，且 a 爲 1。

另一實施例中，每一個 R_2 獨立地擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(5-或 6-節)雜環，-苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基。

另一實施例中，a 爲 2 且每一個 R_2 獨立地擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(5-或 6-節)雜環，-苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基。

另一實施例中，a 爲 1 且 R_2 擇自-鹵基，-OH，

-NH_2，-CN，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(5-或 6-節)雜環，-苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基。

另一實施例中，a 爲 2 且每一個 R_2 獨立地擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，甲基，乙基，正丙基，異丙基，環戊基，環己基，環庚基，或苯基。

另一實施例中，a 爲 1 且 R_2 擇自-鹵基，-OH，-NH_2，-CN，甲基，乙基，正丙基，異丙基，環戊基，環己基，環庚基，或苯基。

另一實施例中，a 爲 1 且 R_2 擇自-鹵基，且隨意地爲-F。

另一實施例中，Q 擇自苯並，吡啶並，嘧啶並，吡嗪並，噠嗪並，吡咯啉呯，咪唑啉並，吡唑啉並，三唑啉並，呋喃並，噁唑啉並，異噁唑啉並，噁二唑啉並，噻吩並，噻唑啉並，異噻唑啉並，或噻二唑啉並。

另一實施例中，Q 擇自苯並或吡啶並。

另一實施例中，Q 擇自苯並或吡啶並，且 R_2 乃接觸在苯並或吡啶並之 6-位置處，例如供經取代之喹噁啉型哌啶化合物 133 之-F 取代苯並所述。

另一實施例中，Q 擇自苯並或吡啶並，R_2 擇自-鹵基，隨意地爲-F，且 R_2 乃接觸在苯並或吡啶並之 6-位置處，例如供經取代之喹噁啉型哌啶化合物 133 之-F 取代苯並所述。

另一實施例中，Q 爲苯並。

另一實施例中，Q 爲吡啶並。

另一實施例中，Q 爲吡啶並，且吡啶並之 2-及 3-位置乃稠合至 6-節含-氮環上，例如如同供根據式(IIB)化合物所述。

另一實施例中，Y 爲 O。

另一實施例中，Y 爲 S。

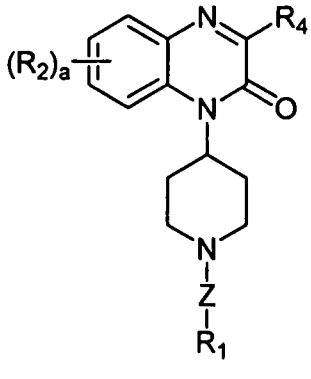
另一實施例中，式(II)化合物之藥學上可接受之衍生物爲藥學上可接受之鹽。

另一實施例中，藥學上可接受之鹽爲氫氯酸鹽。

另一實施例中，藥學上可接受之鹽爲鈉鹽。

另一實施例中，藥學上可接受之鹽爲鉀鹽。

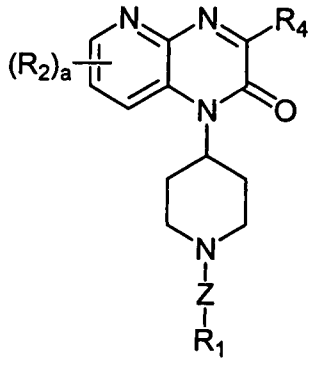
另一實施例中，式(II)之經取代之喹噁啉型哌啶化合物爲式(IIA)之經取代之喹噁啉型哌啶化合物：



(IIA)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹噁啉型哌啶化合物所定義。

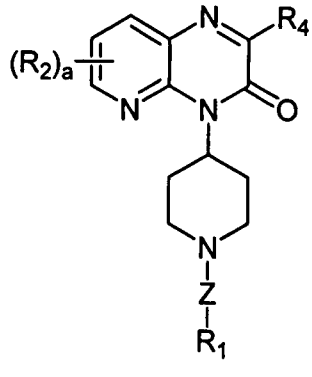
另一實施例中，式(II)之經取代之喹噁啉型哌啶化合物爲式(IIB)之經取代之喹噁啉型哌啶化合物：



(IIB)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

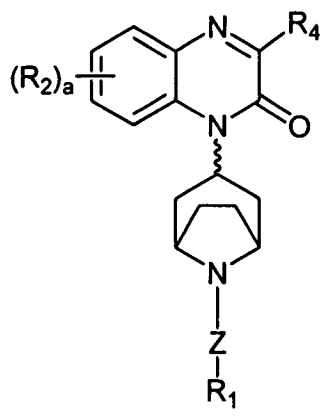
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIC)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIC)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

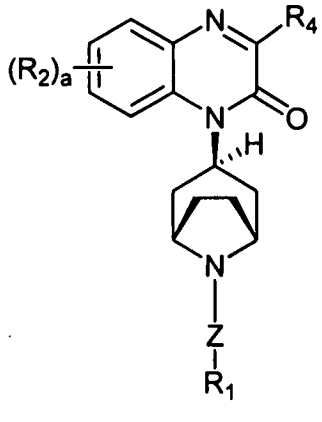
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IID)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IID)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

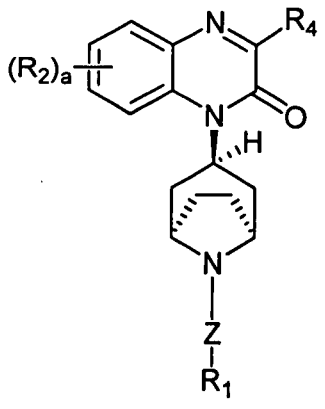
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IID1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IID1)

亦即式(IID)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

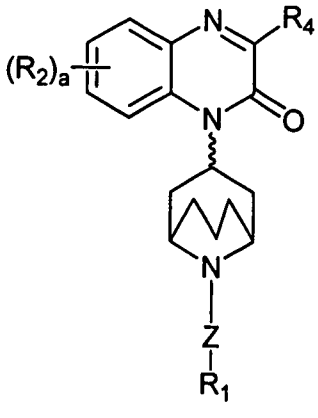
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IID2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IID2)

亦即式(IID)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

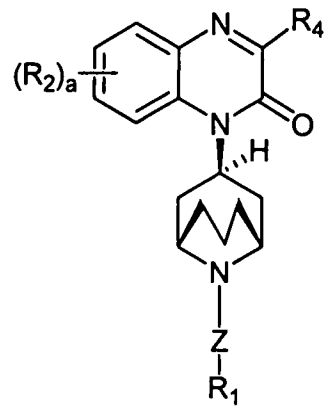
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIE)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIE)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

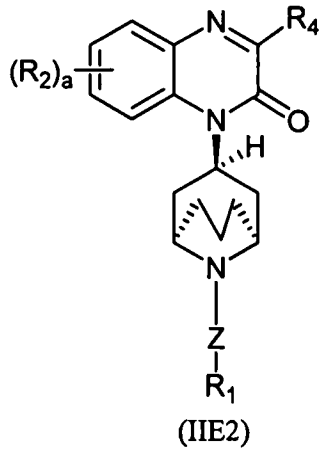
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIE1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIE1)

亦即式(IIE)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

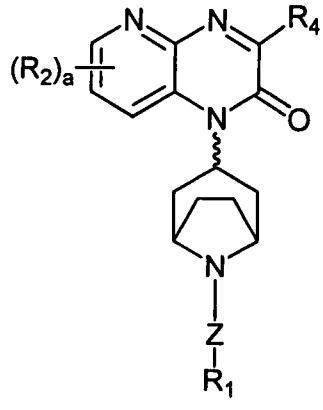
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIE2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIE2)

亦即式(IIE)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

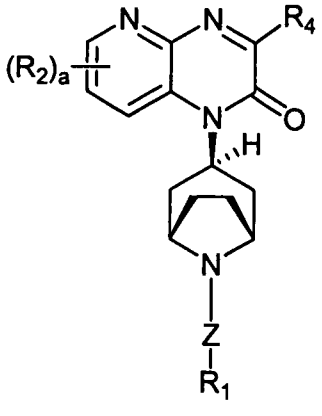
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIF)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIF)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

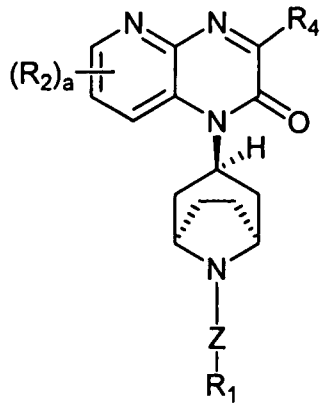
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIF1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIF1)

亦即式(IIF)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

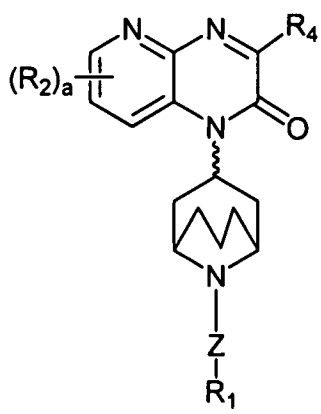
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIF2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIF2)

亦即式(IIF)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

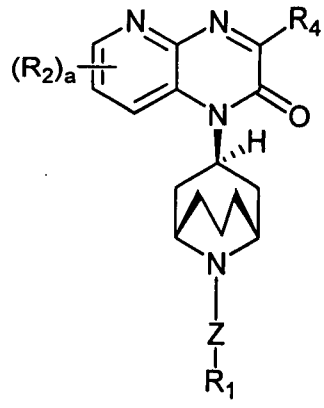
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIG)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIG)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

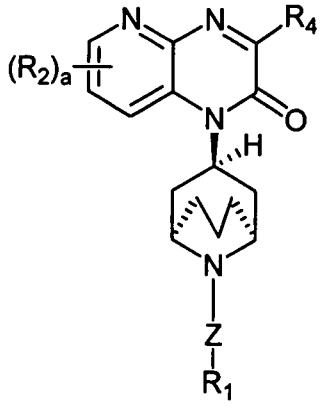
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIG1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIG1)

亦即式(IIG)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

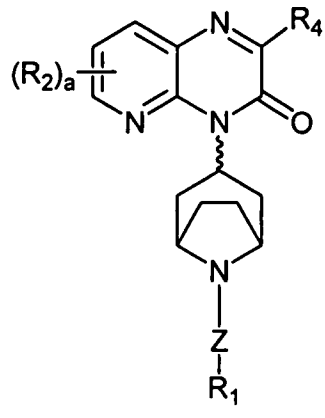
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIG2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIG2)

亦即式(IIG)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

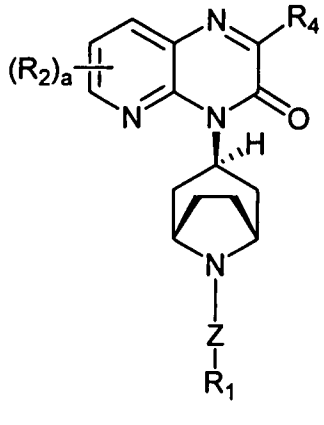
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIH)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIH)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

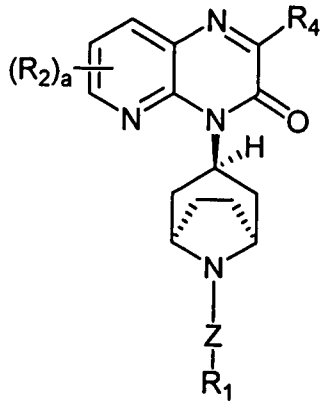
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIH1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIH1)

亦即式(IIH)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

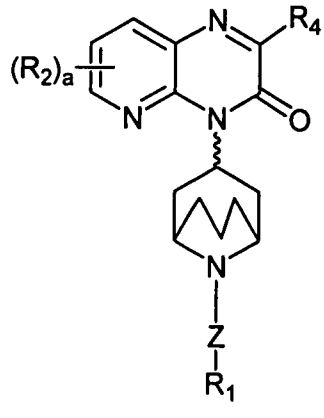
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIH2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIH2)

亦即式(IIH)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

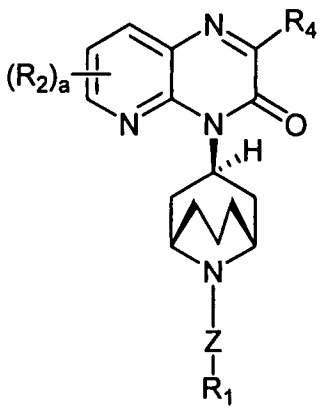
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIJ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIJ)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

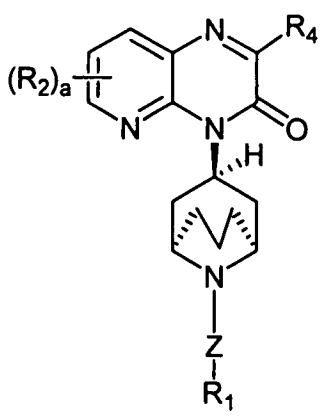
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIJ1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIJ1)

亦即式(IIJ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

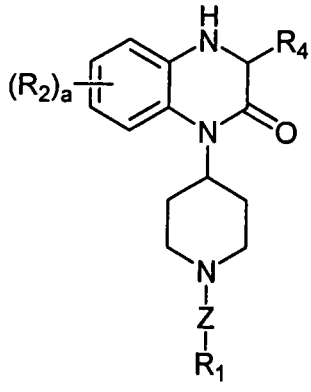
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIJ2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIJ2)

亦即式(IIJ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

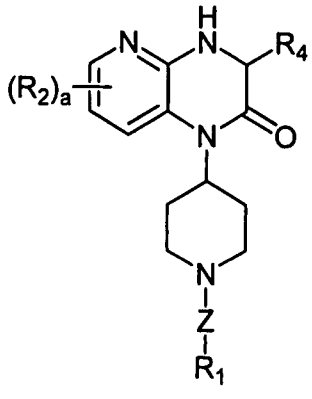
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIK)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIK)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

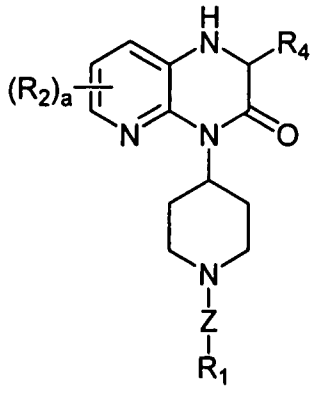
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIL)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIL)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

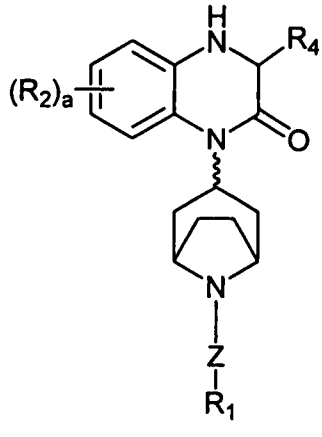
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIM)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIM)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

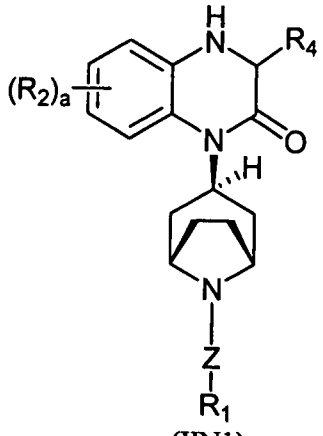
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIN)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIN)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

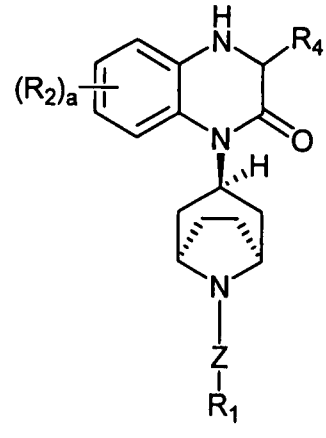
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIN1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIN1)

亦即式(IIN)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

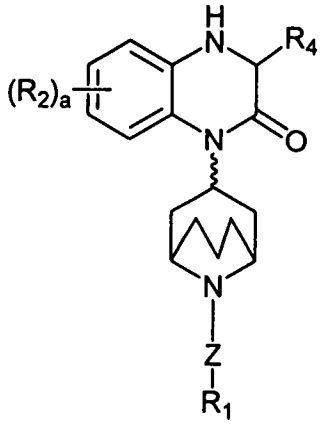
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIN2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIN2)

亦即式(IIN)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

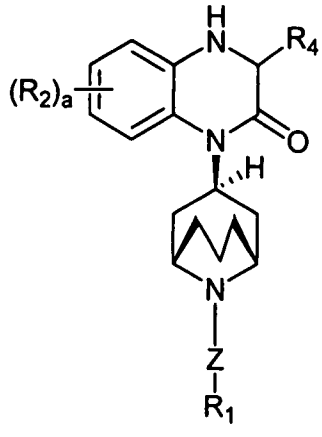
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIO)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIO)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

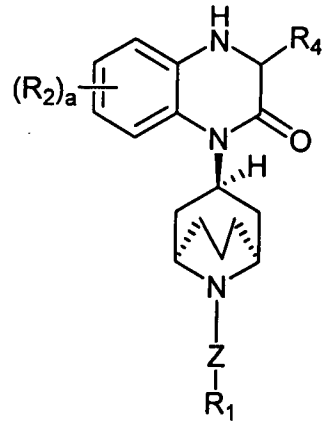
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIO1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIO1)

亦即式(IIO)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

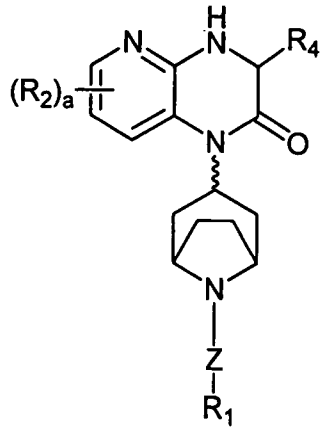
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIO2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIO2)

亦即式(IIO)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至苯並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

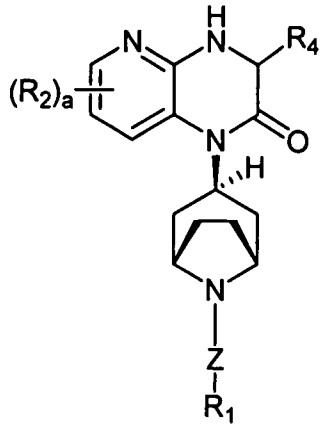
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIP)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIP)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

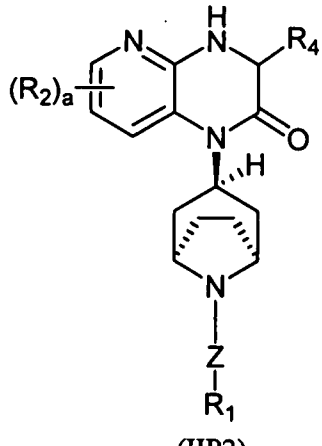
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIP1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIP1)

亦即式(IIP)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

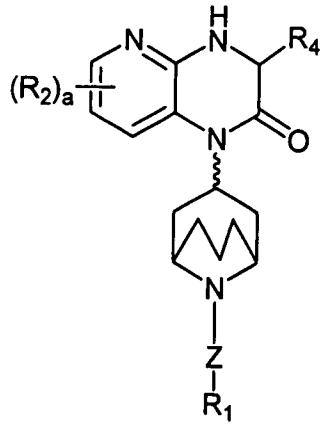
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIP2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIP2)

亦即式(IIP)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

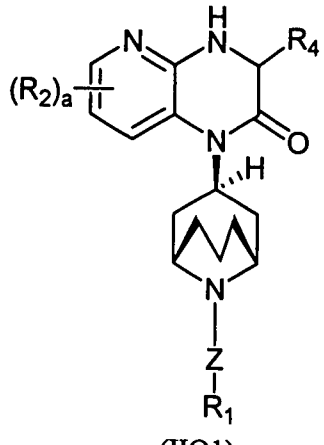
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIQ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIQ)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

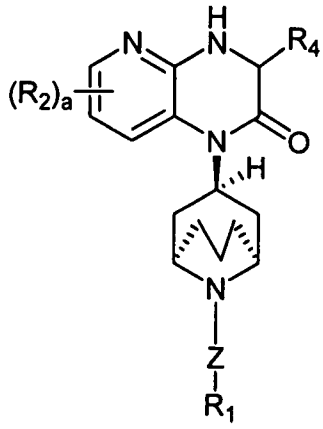
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIQ1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIQ1)

亦即式(IIQ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

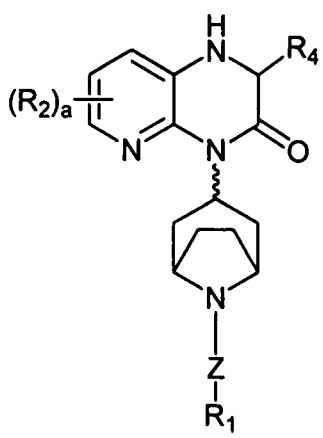
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIQ2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIQ2)

亦即式(IIQ)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

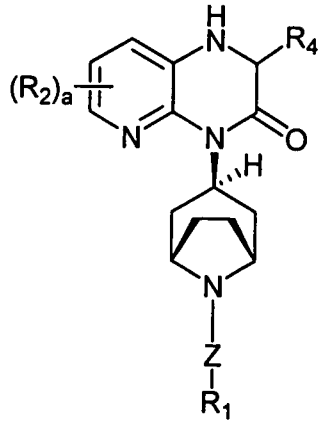
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIR)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIR)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

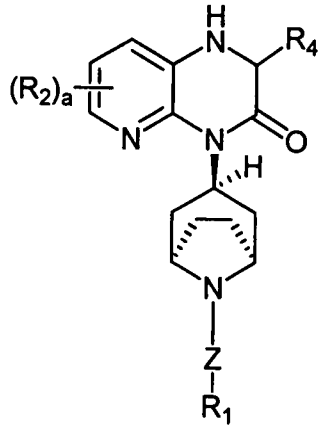
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIR1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIR1)

亦即式(IIR)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

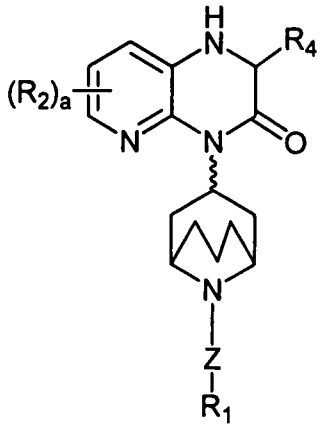
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIR2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIR2)

亦即式(IIR)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

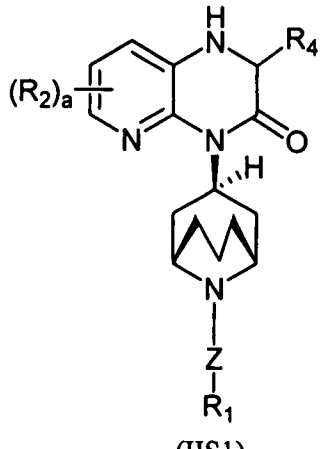
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIS)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIS)

其中 R_1，R_2，R_4，Z，及 a 乃如上供式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

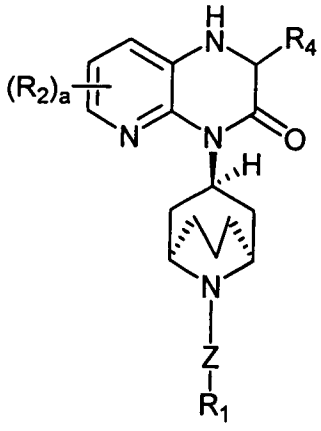
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIS1)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



(IIS1)

亦即式(IIS)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲內向-構型。

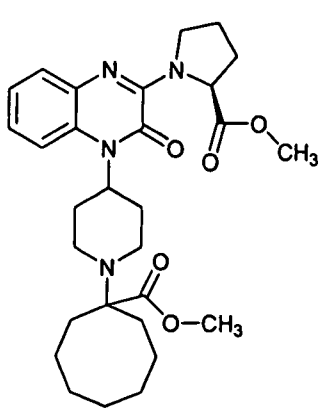
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲式(IIS2)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物：



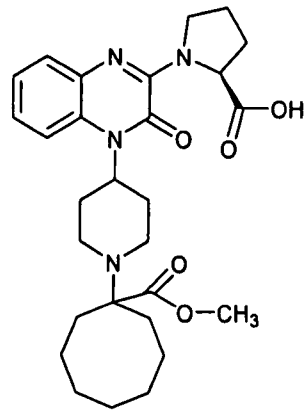
(IIS2)

亦即式(IIS)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，其中稠合至吡啶並上之 6-節含-氮環相對於(-CH_2-CH_2-CH_2-)橋而言爲外向-構型。

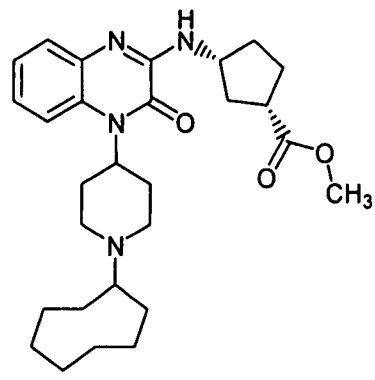
另一實施例中，式(II)之經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲



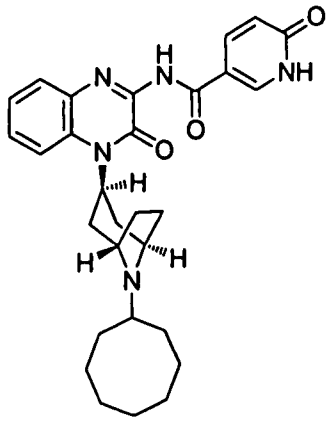
35



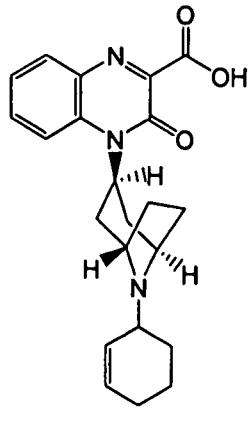
36



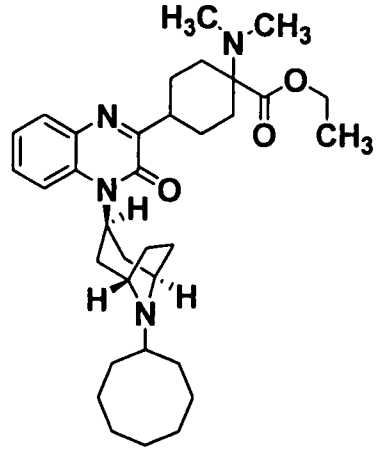
96



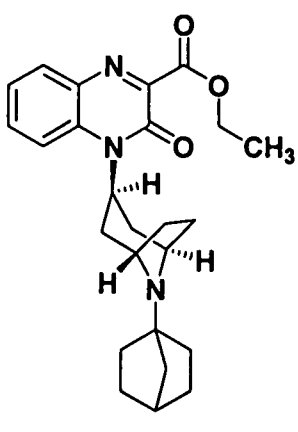
132



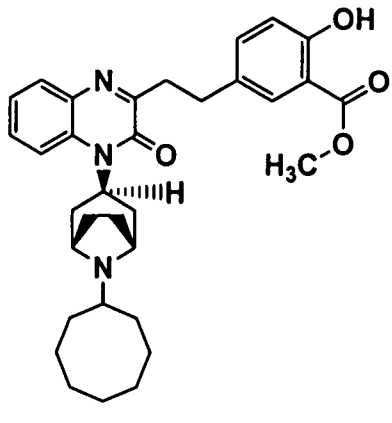
338



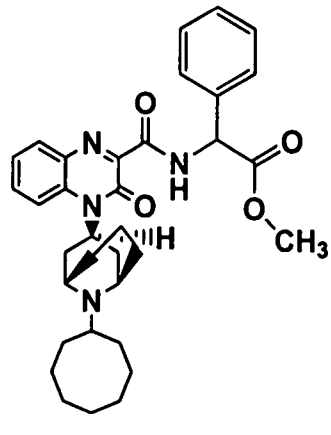
339



341



348



349

,或 。

4.3 定義

本文中所用之與經取代之喹喔啉型哌啶化合物有關之

稱謂乃具有下列之定義：

“-(C_1-C_{10})烷基”意指具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈非-環狀烴類。代表性直鏈-(C_1-C_{10})烷基包括-甲基，-乙基，-正丙基，-正丁基，-正戊基，-正己基，-正庚基，-正辛基，-正壬基，及-正癸基。支鏈烷基意指一或多個直鏈-(C_1-C_8)烷基團，諸如甲基，乙基或丙基，替代了直鏈烷基中之-CH_2-基團中之一或二個氫。支鏈非-環狀烴意指一或多個直鏈-(C_1-C_{10})烷基團，諸如甲基，乙基或丙基，替代了直鏈非-環狀烴中之-CH_2-基團中之一或二個氫。代表性支鏈-(C_1-C_{10})烷基包括-異丙基，-另丁基，-異丁基，-第三丁基，-異戊基，-新戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，1,1-二甲基丙基，1,2-二甲基丙基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，3-乙基丁基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，1-甲基己基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，1,2-二甲基戊基，1,3-二甲基戊基，1,2-二甲基己基，1,3-二甲基己基，3,3-二甲基己基，1,2-二甲基庚基，1,3-二甲基庚基，及 3,3-二甲基庚基。

“-(C_1-C_6)烷基”意指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈非-環狀烴類。代表性直鏈-(C_1-C_8)烷基包括-甲基，-乙基，-正丙基，-正丁基，-正戊基，及-正己基。代表性支鏈-(C_1-C_6)烷基包括-異丙基，-另丁基，-異丁基，-第三丁

基，-異戊基，-新戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，1,1-二甲基丙基，1,2-二甲基丙基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，3-乙基丁基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，及3,3-二甲基丁基。

“-(C_1-C_4)烷基”意指具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈非-環狀烴類。代表性直鏈-(C_1-C_4)烷基包括-甲基，-乙基，-正丙基，及-正丁基。代表性支鏈-(C_1-C_4)烷基包括-異丙基，-另丁基，-異丁基，及-第三丁基。

“-(C_1-C_3)烷基”意指具有1至3個碳原子之直鏈或支鏈非-環狀烴類。代表性直鏈-(C_1-C_3)烷基包括-甲基，-乙基，及-正丙基。代表性支鏈-(C_1-C_3)烷基包括-異丙基。

“-(C_1-C_2)烷基”意指具有1或2個碳原子之直鏈非-環狀烴類。代表性直鏈-(C_1-C_2)烷基包括-甲基及-乙基。

“-(C_2-C_{10})烯基”意指具有2至10個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈非-環狀烴。支鏈烯基意指一或多個直鏈-(C_1-C_8)烷基團，諸如甲基，乙基或丙基，替代了直鏈烯基中之-CH_2-或-CH=基團中之一或二個氫。代表性直鏈及支鏈-(C_2-C_{10})烯基包括-乙烯基，-烯丙基，-1-丁烯基，-2-丁烯基，-異丁烯基，-1-戊烯基，-2-戊烯基，-3-甲基-1-丁烯基，-2-甲基-2-丁烯基，-2,3-二甲基-2-丁烯基，-1-己烯基，-2-己烯基，-3-己烯基，-1-庚烯基，-2-庚烯基，-3-庚烯基，-1-辛烯基，-2-辛烯基，-3-

辛烯基，-1-壬烯基，-2-壬烯基，-3-壬烯基，-1-癸烯基，-2-癸烯基，-3-癸烯基等。

“-(C_2-C_6)烯基”意指具有 2 至 6 個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈非-環狀烴。代表性直鏈及支鏈-(C_2-C_6)烯基包括-乙烯基，-烯丙基，-1-丁烯基，-2-丁烯基，-異丁烯基，-1-戊烯基，-2-戊烯基，-3-甲基-1-丁烯基，-2-甲基-2-丁烯基，-2,3-二甲基-2-丁烯基，-1-己烯基，-2-己烯基，-3-己烯基等。

“-(C_2-C_{10})炔基”意指具有 2 至 10 個碳原子且包括至少一個碳-碳三鍵之直鏈或支鏈非-環狀烴。支鏈炔基意指一或多個直鏈-(C_1-C_8)烷基團，諸如甲基，乙基或丙基，替代了直鏈炔基中之-CH_2-基團中之一或二個氫。代表性直鏈及支鏈-(C_2-C_{10})炔基包括-乙炔基，-炔丙基，-1-丁炔基，-2-丁炔基，-1-戊炔基，-2-戊炔基，-3-甲基-1-丁炔基，-4-戊炔基，-1-己炔基，-2-己炔基，-5-己炔基，-1-庚炔基，-2-庚炔基，-6-庚炔基，-1-辛炔基，-2-辛炔基，-7-辛炔基，-1-壬炔基，-2-壬炔基，-8-壬炔基，-1-癸炔基，-2-癸炔基，-9-癸炔基等。

“-(C_2-C_6)炔基”意指具有 2 至 6 個碳原子且包括至少一個碳-碳三鍵之直鏈或支鏈非-環狀烴。代表性直鏈及支鏈-(C_2-C_6)炔基包括-乙炔基，-炔丙基，-1-丁炔基，-2-丁炔基，-1-戊炔基，-2-戊炔基，-3-甲基-1-丁炔基，-4-戊炔基，-1-己炔基，-2-己炔基，-5-己炔基等。

“-(C_1-C_6)烷氧基”意指具有一或多個醚基團及 1 至 6

個碳原子之直鏈或支鏈非-環狀烴。代表性直鏈及支鏈-(C_1-C_6)烷氧基包括-甲氧基，-乙氧基，甲氧基甲基，2-甲氧基乙基，-5-甲氧基戊基，3-乙氧基丁基等。

"-(C_3-C_{14})環烷基"意指具有 3 至 14 個碳原子之飽和單環型烴。代表性-(C_3-C_{14})環烷基爲-環丙基，-環丁基，-環戊基，-環己基，-環庚基，-環辛基，-環壬基，-環癸基，-環十一基，-環十二基，及-環十四基。

"-(C_3-C_{12})環烷基"意指具有 3 至 12 個碳原子之飽和單環型烴。代表性-(C_3-C_{12})環烷基爲-環丙基，-環丁基，-環戊基，-環己基，-環庚基，-環辛基，-環壬基，-環癸基，-環十一基，及-環十二基。

"-(C_6-C_{12})環烷基"意指具有 6 至 12 個碳原子之飽和單環型烴。代表性-(C_6-C_{12})環烷基爲-環己基，-環庚基，-環辛基，-環壬基，-環癸基，-環十一基，及-環十二基。

"-(C_4-C_8)環烷基"或"4-至 8-節環烷基環"意指具有 4 至 8 個碳原子之飽和單環型烴。代表性-(C_4-C_8)環烷基爲-環丁基，-環戊基，-環己基，-環庚基，及-環辛基。

"-(C_3-C_8)環烷基"意指具有 3 至 8 個碳原子之飽和單環型烴。代表性-(C_3-C_8)環烷基包括-環丙基，-環丁基，-環戊基，-環己基，-環庚基，及-環辛基。

"-(C_3-C_7)環烷基"意指具有 3 至 7 個碳原子之飽和單環型烴。代表性-(C_3-C_7)環烷基包括-環丙基，-環丁基，-環戊基，-環己基，及-環庚基。

"-(C_6-C_{14})二環烷基"意指具有 6 至 14 個碳原子及至

少一個和環型烷基環之二環型烴環系統。代表性-(C_6-C_{14})二環烷基包括-茚滿基，-原冰片基，-1,2,3,4-四氫萘基，-5,6,7,8-四氫萘基，-全氫萘基，二環[2.2.1]己基，二環[2.2.1]庚基，二環[2.2.2]辛基，二環[3.3.1]庚基，二環[3.2.1]辛基，二環[3.3.1]壬基，二環[3.3.2]癸基，二環[3.3.3]十一基，二環[4.2.2]癸基，二環[4.3.2]十一基，二環[4.3.1]癸基等。

"-(C_8-C_{20})三環烷基"意指具有 8 至 20 個碳原子及至少一個和環型烷基環之三環型烴環系統。代表性-(C_8-C_{20})三環烷基包括-芘基，-金剛烷基，-原金剛烷基，-1,2,3,4-四氫蒽基，-全氫蒽基，-蒽基，-1,2,3,4-四氫菲基，-5,6,7,8-四氫菲基，-全氫菲基，十四氫-1*H*-環庚[*a*]萘基，十四氫-1*H*-環辛[*e*]茚基，十四氫-1*H*-環庚[*e*]薁基，十六氫環辛[*b*]萘基，十六氫環庚[*a*]庚搭烯基，三環-十五烷基，三環-十八烷基，三環-十九烷基，三環-二十烷基等。

"-(C_3-C_{14})環烯基"意指具有 3 至 14 個碳原子且在環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵之環型非-芳族烴。代表性-(C_3-C_{14})環烯基包括-環丙烯基，-環丁烯基，-環戊烯基，-環戊二烯基，-環己烯基，-環己二烯基，-環庚烯基，-環庚二烯基，-環庚三烯基，-環辛烯基，-環辛二烯基，-環辛三烯基，-環辛四烯基，-環壬烯基，-環壬二烯基，-環癸烯基，-環癸二烯基，-環十四烯基，-環十二碳二烯基等。

"-(C_5-C_{14})環烯基"意指具有 5 至 14 個碳原子且在環

系統中具有至少一個碳-碳雙鍵之環型非-芳族烴。代表性-(C_5-C_{14})環烯基包括-環戊烯基，-環戊二烯基，-環己烯基，-環己二烯基，-環庚烯基，-環庚二烯基，-環庚三烯基，-環辛烯基，-環辛二烯基，-環辛三烯基，-環辛四烯基，-環壬烯基，-環壬二烯基，-環癸烯基，-環癸二烯基，-環十四烯基，-環十二碳二烯基等。

"-(C_6-C_{12})環烯基"意指具有 6 至 12 個碳原子且在環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵之環型非-芳族烴。代表性-(C_6-C_{12})環烯基包括-環己烯基，-環己二烯基，-環庚烯基，-環庚二烯基，-環庚三烯基，-環辛烯基，-環辛二烯基，-環辛三烯基，-環辛四烯基，-環壬烯基，-環壬二烯基，-環癸烯基，-環癸二烯基，-環十二碳二烯基等。

"-(C_5-C_{10})環烯基"意指具有 5 至 10 個碳原子且在環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵之環型非-芳族烴。代表性-(C_5-C_{10})環烯基包括-環戊烯基，-環戊二烯基，-環己烯基，-環己二烯基，-環庚烯基，-環庚二烯基，-環庚三烯基，-環辛烯基，-環辛二烯基，-環辛三烯基，-環辛四烯基，-環壬烯基，-環壬二烯基，-環癸烯基，-環癸二烯基等。

"-(C_5-C_8)環烯基"意指具有 5 至 8 個碳原子且在環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵之環型非-芳族烴。代表性-(C_5-C_8)環烯基包括-環戊烯基，-環戊二烯基，-環己烯基，-環己二烯基，-環庚烯基，-環庚二烯基，-環庚三烯基，-環辛烯基，-環辛二烯基，-環辛三烯基，-環辛四烯

基等。

“-(C_7-C_{14})二環烯基”意指具有 7 至 14 個碳原子且在每一環中具有至少一個碳-碳雙鍵之二環型烴環系統。代表性-(C_7-C_{14})二環烯基包括-二環[3.2.0]庚-2-烯基，-茚基，-戊搭烯基，-萘基，-薁基，-庚搭烯基，-1,2,7,8-四氫萘基，原冰片烯基等。

“-(C_8-C_{20})三環烯基”意指具有 8 至 20 個碳原子且在每一環中具有至少一個碳-碳雙鍵之三環型烴環系統。代表性-(C_8-C_{20})三環烯基包括-蒽基，-菲基，-周萘基，-苊基，as-二環戊二烯聯苯基，s-二環戊二烯聯苯基，2,3,6,7,8,9,10,11-八氫-1*H*-環辛[*e*]茚基，2,3,4,7,8,9,10,11-八氫-1*H*-環庚[*a*]萘基，8,9,10,11-四氫-7*H*-環庚[*a*]萘基，2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-十二氫-1*H*-環庚[*a*]庚搭烯基，1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-十四氫-二環庚[*a,c*]環辛烯基，2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-十二氫-1*H*-二苯並[*a,d*]環壬烯基等。

“-(3-至 7-節)雜環”或“-(3-至 7-節)雜環基”意指 3-至 7-節單環型雜環型環，其爲飽和，不飽和非-芳族，或芳族。3-節雜環可含有至多 1 個之雜原子，4-節雜環可含有至多 2 個之雜原子，5-節雜環可含有至多 4 個之雜原子，6-節雜環可含有至多 4 個之雜原子，而 7-節雜環可含有至多 5 個之雜原子。每一個雜原子乃獨立地擇自氮(其可四級銨化)；氧；及硫(包括亞碸及碸)。-(3-至 7-節)雜環可經由氮或碳原子接觸。代表性-(3-至 7-節)雜環包括吡啶

基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，咪唑基，噻唑烷基，噻二唑基，噻唑基，異噁唑基，吡唑基，異噻唑基，噠嗪基，嘧啶基，三嗪基，嗎啉基，吡咯烷酮基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，2,3-二氫呋喃基，二氫吡喃基，乙內醯脲基，戊內醯胺基，環氧乙烷基，氧雜環丙烷基，四氫呋喃基，四氫吡喃基，二氫吡啶基，四氫吡啶基，四氫嘧啶基，四氫噻吩基，四氫噻喃基等。

“-(5-或 6-節)雜環”或“-(5-或 6-節)雜環基”意指 5-或 6-節單環型雜環型環，其爲飽和，不飽和非-芳族，或芳族。5-節雜環可含有至多 4 個之雜原子，而 6-節雜環可含有至多 4 個之雜原子。每一個雜原子乃獨立地擇自氮(其可四級銨化)；氧；及硫(包括亞碸及碸)。-(5-或 6-節)雜環可經由氮或碳原子接觸。代表性-(5-或 6-節)雜環包括吡啶基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，咪唑基，噻唑烷基，噻二唑基，噻唑基，異噁唑基，吡唑基，異噻唑基，噠嗪基，嘧啶基，三嗪基，嗎啉基，吡咯烷酮基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，2,3-二氫呋喃基，二氫吡喃基，乙內醯脲基，戊內醯胺基，四氫呋喃基，四氫吡喃基，二氫吡啶基，四氫吡啶基，四氫嘧啶基，四氫噻吩基，四氫噻喃基，四唑基等。

“-(3-至 5-節)雜環”或“-(3-至 5-節)雜環基”意指 3-至 5-節單環型雜環型環，其爲飽和，不飽和非-芳族，或芳族。3-節雜環可含有至多 1 個之雜原子，4-節雜環可含有至多 2 個之雜原子，而 5-節雜環可含有至多 4 個之雜原

子。每一個雜原子乃獨立地擇自氮(其可四級銨化)；氧；及硫(包括亞碸及碸)。-(3-至 5-節)雜環可經由氮或碳原子接觸。代表性-(3-至 5-節)雜環包括呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，咪唑基，噻唑烷基，噻二唑基，噻唑基，異噁唑基，吡唑基，異噻唑基，三嗪基，吡咯烷酮基，吡咯烷基，2,3-二氫呋喃基，乙內醯脲基，環氧乙烷基，氧雜環丙烷基，四氫呋喃基，四氫噻吩基，吡唑烷基等。

"-(7-至 10-節)二環雜環"或"-(7-至 10-節)二環雜環基"意指 7-至 10-節二環型、雜環型環，其爲飽和，不飽和非-芳族，或芳族。-(7-至 10-節)二環雜環含有 1 至 4 個獨立地擇自氮(其可四級銨化)；氧；及硫(包括亞碸及碸)中之雜原子。-(7-至 10-節)雜環可經由氮或碳原子接觸。代表性-(7-至 10-節)二環雜環包括-喹啉基，-異喹啉基，-色酮基，-香豆素基，-吲哚基，-吲哚嗪基，-苯並[b]呋喃基，-苯並[b]噻吩基，-吲唑基，-嘌呤基，-4H-喹嗪基，異喹啉基，-喹啉基，-酞嗪基，-萘啶基，-咔唑基，-β-咔啉基，-吲哚啉基，-異吲哚啉基，-1,2,3,4-四氫喹啉基，-1,2,3,4-四氫異喹啉基，吡咯並吡咯基等。

"-(C_3-C_{12})環烷氧基"意指具有 3 至 12 個碳原子之飽和單環型烴，其中至少有一個碳原子被氧原子所替代。代表性-(C_3-C_{12})環烷氧基爲環氧乙烷基，氧雜環丙烷基，-四氫呋喃基，-四氫-2H-吡喃基，-1,4-二噁烷基，-氧雜環庚烷基，-1,4-二氧雜環庚烷基，-氧雜環辛烷基，-1,5-二氧雜環辛烷基，-1,3,5-三氧雜環辛烷基，-氧雜環壬烷基，-

1,5-二氧雜環壬烷基，-1,4,7-三氧雜環壬烷基，-氧雜環十二烷基，-1,7-氧雜環十二烷基，及-1,5,9-三氧雜環十二烷基。

“-(C_3-C_7)環烷氧基”意指具有 3 至 7 個碳原子之飽和單環型烴，其中至少有一個碳原子被氧原子所替代。代表性-(C_3-C_7)環烷氧基爲環氧乙烷基，氧雜環丙烷基，-四氫呋喃基，-四氫-2H-吡喃基，-1,4-二噁烷基，-氧雜環庚烷基，及-1,4-二氧雜環庚烷基。

“-(C_{14})芳基”意指 14-節芳族碳環型部分諸如-蒽基或-菲基。

“-(5-至 10-節)雜芳基”意指 5 至 10 節之芳族雜環，包括單環及二環型環系統，其中一或二個環中至少有一個碳原子被獨立地擇自氮，氧，及硫中之雜原子所替代，或者一或二個環中至少有兩個碳原子被獨立地擇自氮，氧，及硫中之雜原子所替代。一實施例中，-(5-至 10-節)雜芳基環中有一個環含有至少一個碳原子。另一實施例中，-(5-至 10-節)雜芳基環中之兩個環均含有至少一個碳原子。代表性-(5-至 10-節)雜芳基包括吡啶基，呋喃基，苯並呋喃基，噻吩基，苯並噻吩基，喹啉基，異喹啉基，吡咯基，吲哚基，噁唑基，苯並噁唑基，咪唑基，苯並咪唑基，噻唑基，苯並噻唑基，異噁唑基，噁二唑啉基，吡唑基，異噻唑基，噠嗪基，嘧啶基，嘧啶鹼基，吡嗪基，噻二唑基，三嗪基，噻吩基，噌啉基，酞嗪基，及喹唑啉基。

“-(5-或 6-節)雜芳基”意指 5 或 6 節之單環型芳族雜

環，其中至少一個碳原子被獨立地擇自氮，氧，及硫中之雜原子所替代。一實施例中，-(5-至 10-節)雜芳基環中有一個環含有至少一個碳原子。代表性-(5-或 6-節)雜芳基包括吡啶基，呋喃基，吡咯基，噁唑基，咪唑基，噻唑基，異噁唑基，1,2,3-噁二唑基，1,3,4-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,3-三唑基，吡唑基，異噻唑基，噠嗪基，嘧啶基，吡嗪基，1,2,3-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，1,3,5-三嗪基，及噻吩基。

"-CH_2(鹵基)"意指甲基團，其中甲基團中之一個氫被鹵素所替代。代表性-CH_2(鹵基)團包括-CH_2F，-CH_2Cl，-CH_2Br，及-CH_2I。

"-CH(鹵基)$_2$"意指甲基團，其中甲基團中之兩個氫被鹵素所替代。代表性-CH(鹵基)$_2$ 基團包括-CHF_2，-$CHCl_2$，-$CHBr_2$，-CHBrCl，CHClI 及-CHI_2。

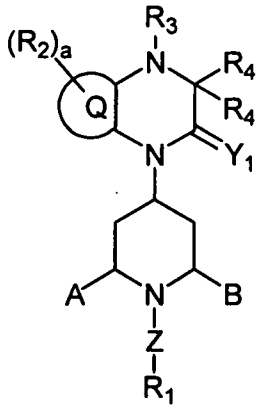
"-C(鹵基)$_3$"意指甲基團，其中甲基團中之每個氫均被鹵素所替代。代表性-C(鹵基)$_3$ 基團包括-CF_3，-CCl_3，-CBr_3，及-CI_3。

"-鹵素"或"鹵基"意指-F，-Cl，-Br，或 I。

本文中所用之"合氧基"，"=O"等乃意指雙鍵結至碳或其它元素上之氧原子。

本文中所用之"合硫基"，"=S"等乃意指雙鍵結至碳或其它元素上之硫原子。

本文中所用之有關式(II)方面，當稠合至 Q 基團上之6-節含-氮環中之虛線不存在時，則式(II)當然呈現如下

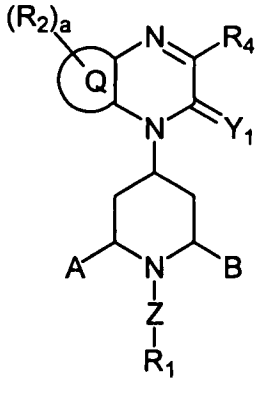


(II)

，

亦即稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環在 R_4 基團所接觸之環-碳與鄰近環-氮間並未含有雙鍵。

本文中所用之有關式(II)方面，當稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線指示鍵之存在時，則式(II)當然呈現如下

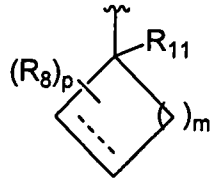


(II)

，

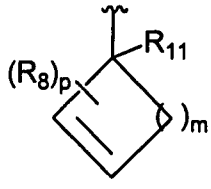
亦即稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環在 R_4 基團所接觸之環-碳與鄰近環-氮間含有雙鍵。

本文中所用之有關 R_1 基團方面，



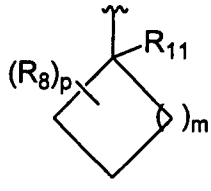
(i)

當環中虛線指示鍵之存在時，則基團當然呈現如下



(i)

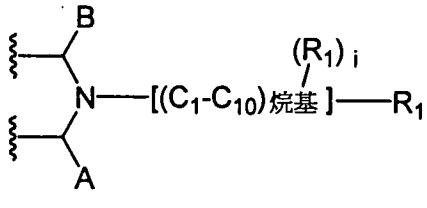
而當環中虛線指示鍵不存在時，則基團當然呈現如下



(i)

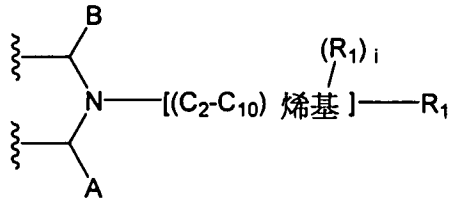
。

本文中所用之與 Z 有關之"-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-"意指，當 h 爲 0，則 Z 爲一個鍵。當 h 爲 1 時，則接觸至帶有 A 及 B 取代基之哌啶上之 Z-R_1 爲



其中；當 i 爲 0 時，除了離帶有 A 及 B 取代基之哌啶環最遠之碳原子處以外，(C_1-C_{10})烷基並不在任何位置被 R_1 基團取代；而當 i 爲 1 時，(亦即隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基)隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基乃在離帶有 A 及 B 取代基之哌啶環最遠之碳原子處被 R_1 基團取代以及在(C_1-C_{10})烷基之任何碳原子處包括離帶有 A 及 B 取代基之哌啶環最遠之碳原子處被其它獨立擇定之 R_1 基團取代。

本文中所用之與 Z 有關之"-[隨意地經 R_1 取代之(C_2-C_{10})烯基]-"意指，帶有 A 及 B 取代基之哌啶環，爲



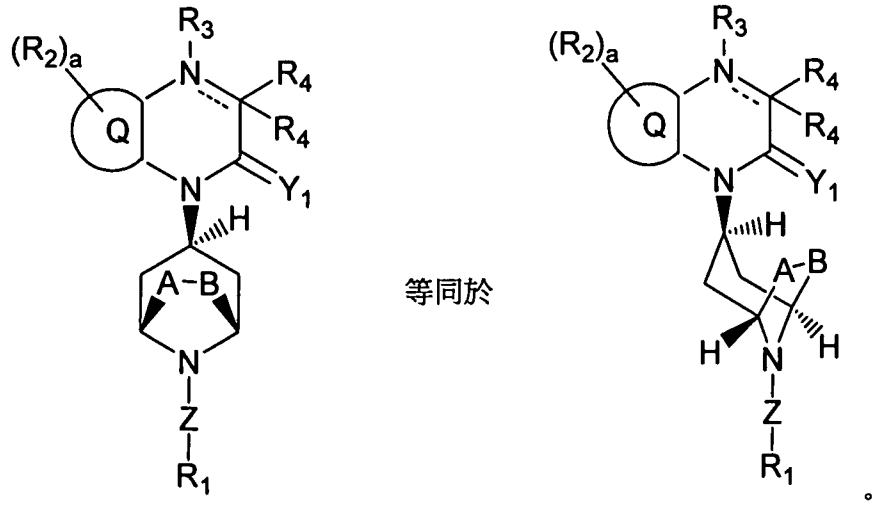
其中；當 i 爲 0 時，除了離帶有 A 及 B 取代基之哌啶環最遠之碳原子處以外，(C_2-C_{10})烯基並不在任何位置被 R_1 基團取代；而當 i 爲 1 時，(亦即隨意地經 R_1 取代之(C_2-C_{10})烯基)隨意地經 R_1 取代之(C_2-C_{10})烯基乃在離帶有 A 及 B 取代基之哌啶環最遠之碳原子處被 R_1 基團取代以及在(C_2-C_{10})烯基之任何碳原子處包括離帶有 A 及 B 取代基之哌啶環最遠之碳原子處被其它獨立擇定之 R_1 基團取代。

本文中所用之"(C_2-C_6)橋"意指含有 2 至 6 個碳原子之烴鏈，其中式(I)或式(II)之哌啶環中之兩個原子乃連接以

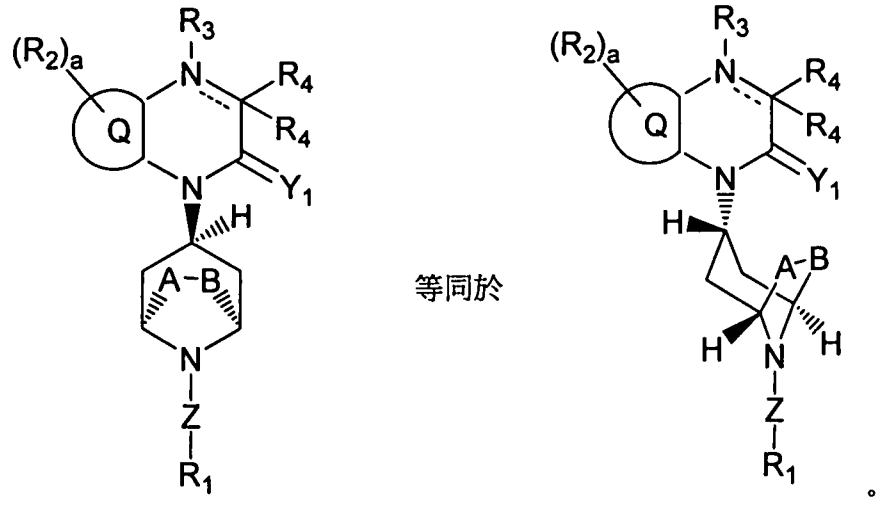
形成稠合二環型環系統。例如，本發明化合物可包含連接哌啶環 2 及 6 位置之(C_2-C_6)橋(A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋)。本發明例示化合物包括具有未經取代之(C_2)橋，-CH_2-CH_2-，連接哌啶環 2 及 6 位置(A-B 可共同形成(C_2)橋)；未經取代之(C_3)橋，-CH_2-CH_2-CH_2-，連接哌啶環 2 及 6 位置(A-B 可共同形成(C_3)橋)；未經取代之(C_4)橋，-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-，連接哌啶環 2 及 6 位置(A-B 可共同形成(C_4)橋)；未經取代之(C_5)橋，-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-，連接哌啶環 2 及 6 位置(A-B 可共同形成(C_5)橋)；未經取代之(C_6)橋，-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-，連接哌啶環 2 及 6 位置(A-B 可共同形成(C_6)橋)者。A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋之化合物實例包括含有下列環系統之化合物：8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷；9-氮雜-二環[3.3.1]壬烷；10-氮雜-二環[4.3.1]癸烷；11-氮雜-二環[5.3.1]十一烷；及 12-氮雜-二環[6.3.1]十二烷。隨意地含有-HC=CH-之(C_2-C_6)橋實例包括-HC=CH-，-CH_2-HC=CH-，-HC=CH-CH_2-，-CH_2-HC=CH-CH_2-等。在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-O-之(C_2-C_6)橋實例包括-CH_2-O-CH_2-(含有 2 個碳原子)，-CH_2-O-CH_2-CH_2-及-CH_2-CH_2-O-CH_2-(各含有 3 個碳原子)，-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-，-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-及CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-(各含有 4 個碳原子)等。

含有連接哌啶環 2 及 6 位置之橋之本發明化合物(例如 A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋)中，例如式(II)化合物，例示

之內向橋

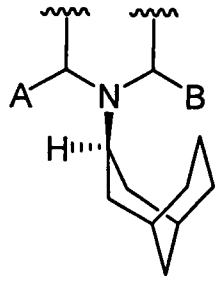
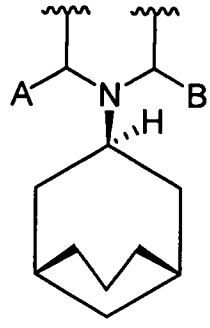


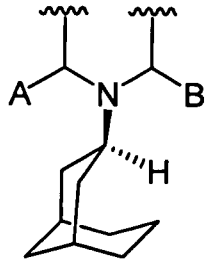
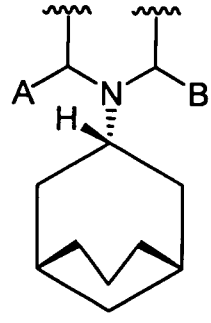
含有連接哌啶環 2 及 6 位置之橋之本發明化合物(例如 A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋)中，例如式(II)化合物，例示之外向橋



其中 Z-R_1 包含二環型基團之本發明化合物中，二環型基團可具有兩個方向。例如，直接接觸至哌啶環上之 Z-R_1-基團為-(C_6-C_{14})二環烷基，例如二環[3.3.1]壬基時，

則可能有下列之方向：

內向:  或  ;或

外向:  或  .

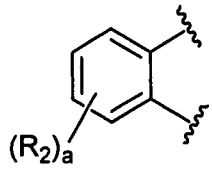
當第一基團經“一或多個”第二基團“取代”時，則第一基團之氫原子乃經相應數之第二基團所替代。當第二基團數爲二或更多時，則每一個第二基團可相同或互異。

一實施例中，第一基團乃經至多三個第二基團取代。

另一實施例中，第一基團乃經一或二個第二基團取代。

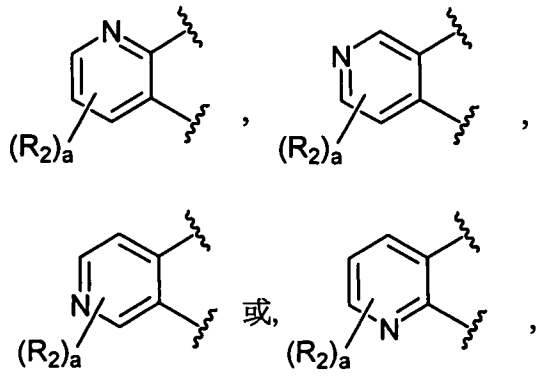
另一實施例中，第一基團僅經一個第二基團取代。

所謂“苯並”，”苯並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

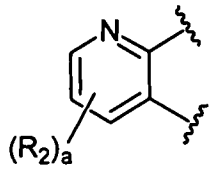


其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

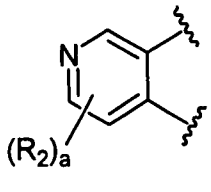
所謂"吡啶並"，"吡啶並基團"等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指



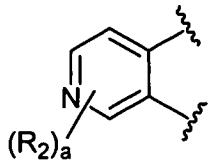
其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代吡啶並 Q 基團爲



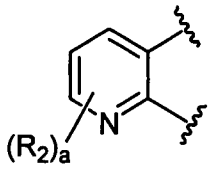
另一實施例中，隨意經取代吡啶並 Q 基團爲



另一實施例中，隨意經取代吡啶並 Q 基團爲

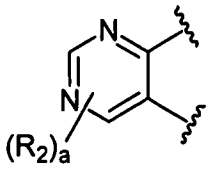


另一實施例中，隨意經取代吡啶並 Q 基團爲

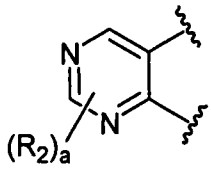


。

所謂“嘧啶並”，”嘧啶並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

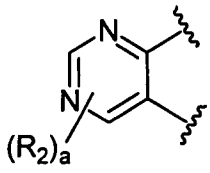


或，



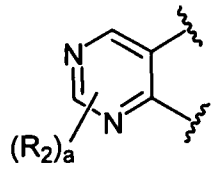
，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代嘧啶並 Q 基團爲



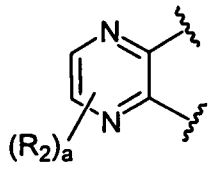
。

另一實施例中，隨意經取代嘧啶並 Q 基團爲



，

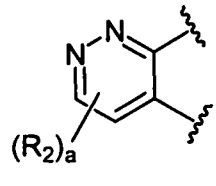
所謂“吡嗪並”，“吡嗪並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指



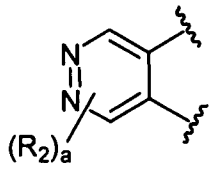
，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

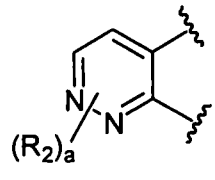
所謂“噠嗪並”，“噠嗪並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指



，

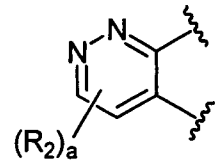


或，



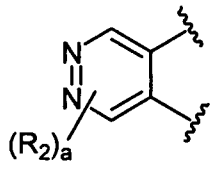
，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代噠嗪並 Q 基團爲



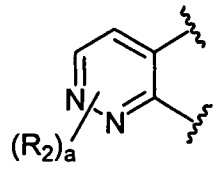
。

另一實施例中，隨意經取代噠嗪並 Q 基團爲



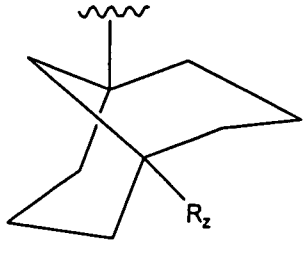
。

另一實施例中，隨意經取代噠嗪並 Q 基團爲

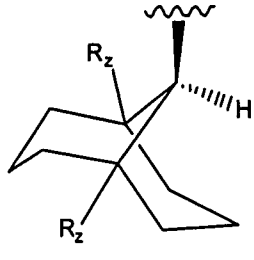


。

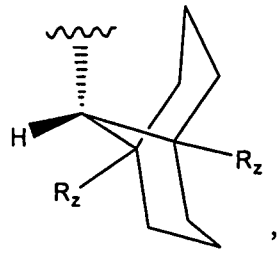
一實施例中，所謂“隨意經取代之二環[3.3.1]壬基”，當與隨意經取代 R_1 基團連結使用時，意指



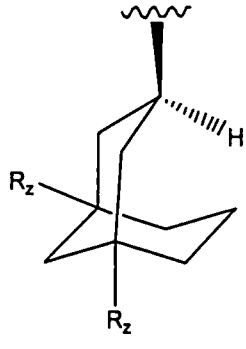
，



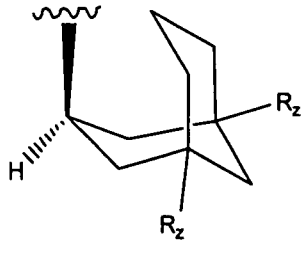
，



，

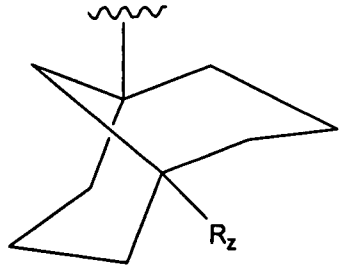


,或

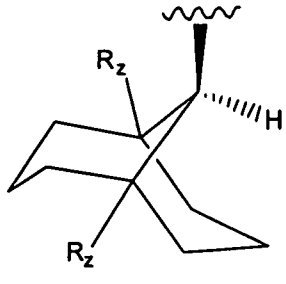


其中 R_z 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。

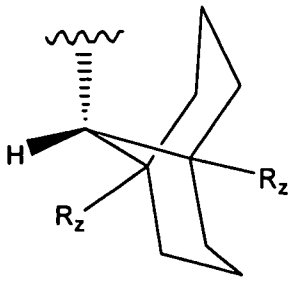
另一實施例中，隨意經取代之二環[3.3.1]壬基爲



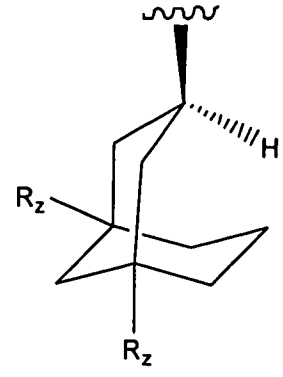
另一實施例中，隨意經取代之二環[3.3.1]壬基爲



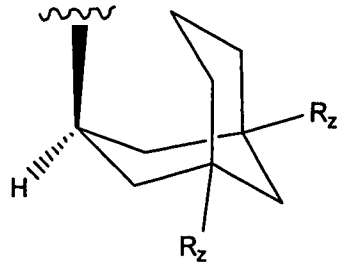
另一實施例中，隨意經取代之二環[3.3.1]壬基爲



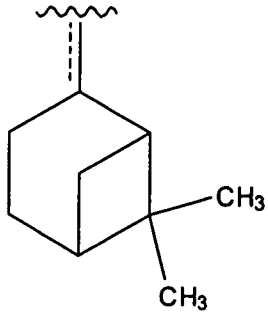
另一實施例中，隨意經取代之二環[3.3.1]壬基爲



另一實施例中，隨意經取代之二環[3.3.1]壬基爲

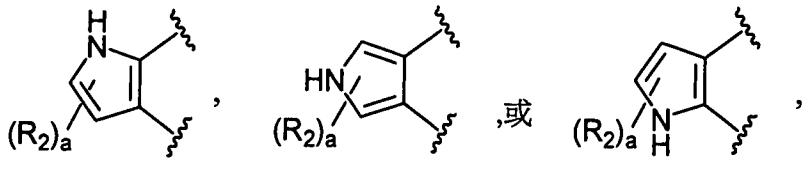


一實施例中，“隨意經取代之(C_6-C_{14})二環烷基”意指

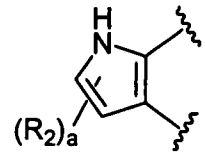


其中虛線代表鍵之存在與否。

所謂“吡咯啉並”，“吡咯啉並基團”等，當與隨意經取代Q基團連結使用時，意指

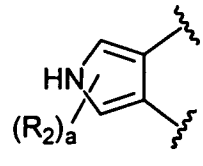


其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代吡咯啉並Q基團爲



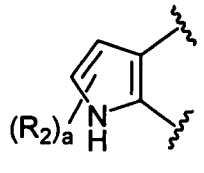
。

另一實施例中，隨意經取代吡咯啉並 Q 基團爲



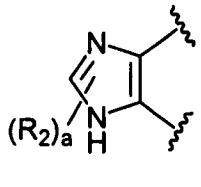
。

另一實施例中，隨意經取代吡咯啉並 Q 基團爲

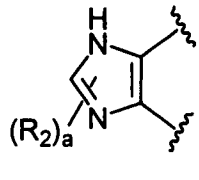


。

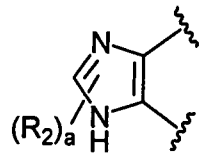
所謂“咪唑啉並”，“咪唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指



,或

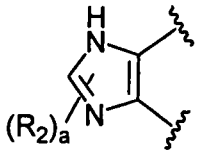


其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代咪唑啉並 Q 基團爲



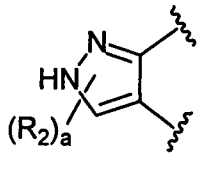
。

另一實施例中，隨意經取代咪唑啉並 Q 基團爲

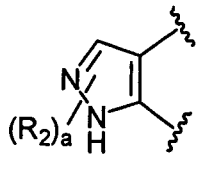


。

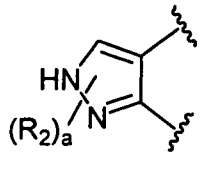
所謂“吡唑啉並”，“吡唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指



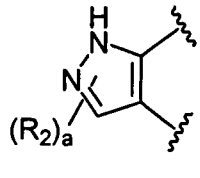
，



，

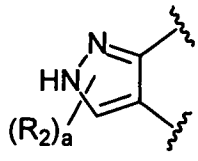


,或



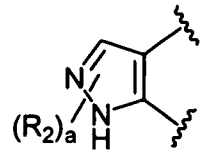
，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代吡唑啉並 Q 基團爲



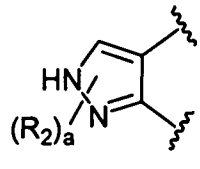
。

另一實施例中，隨意經取代吡唑啉並 Q 基團爲



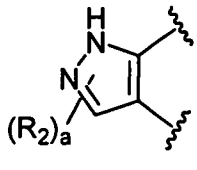
。

另一實施例中，隨意經取代吡唑啉並 Q 基團爲



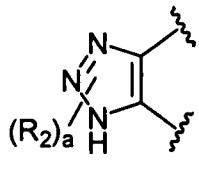
。

另一實施例中，隨意經取代吡唑啉並 Q 基團爲

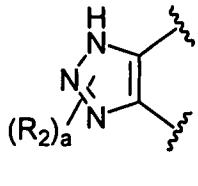


。

所謂“三唑啉並”，“三唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

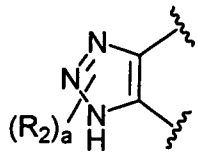


,或



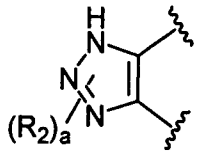
,

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代三唑啉並 Q 基團爲



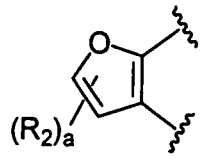
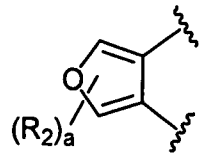
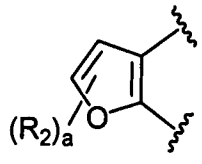
。

另一實施例中，隨意經取代三唑啉並 Q 基團爲

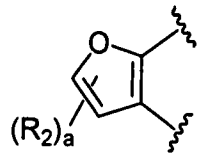


。

所謂“呋喃並”，“呋喃並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

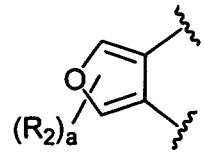

，

，或

，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代呋喃並 Q 基團爲



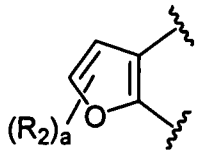
。

另一實施例中，隨意經取代呋喃並 Q 基團爲



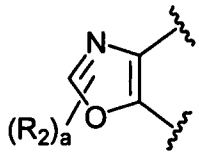
。

另一實施例中，隨意經取代呋喃並 Q 基團爲

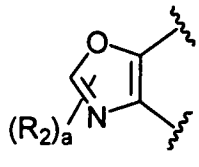


。

所謂“噁唑啉並”，“噁唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

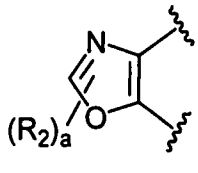


,或



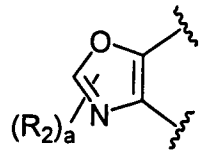
，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹噁啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代噁唑啉並 Q 基團爲



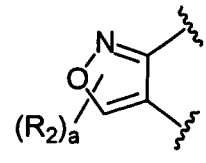
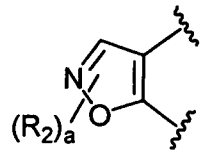
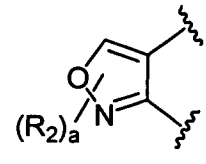
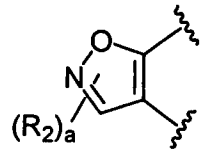
。

另一實施例中，隨意經取代噁唑啉並 Q 基團爲

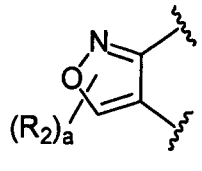


。

所謂“異噁唑啉並”，“異噁唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

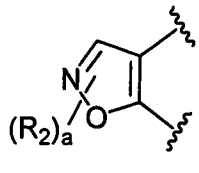

，

，

，或

，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹噁啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代異噁唑啉並 Q 基團爲



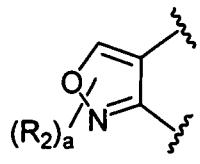
。

另一實施例中，隨意經取代異噁唑啉並 Q 基團爲



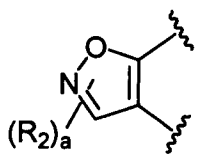
。

另一實施例中，隨意經取代異噁唑啉並 Q 基團爲



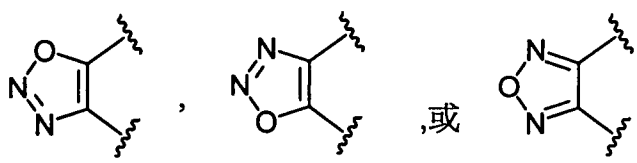
。

另一實施例中，隨意經取代異噁唑啉並 Q 基團爲

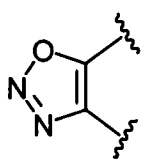


。

所謂“噁二唑啉並”，“噁二唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

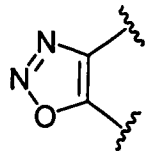


其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹噁啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代噁二唑啉並 Q 基團爲



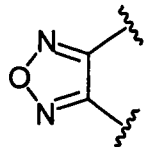
。

另一實施例中，隨意經取代噁二唑啉並 Q 基團爲



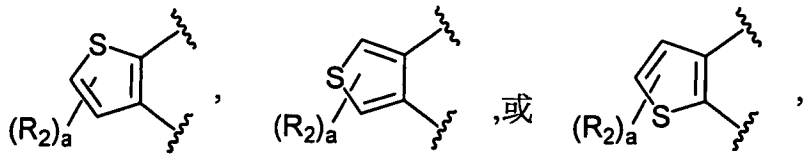
。

另一實施例中，隨意經取代噁二唑啉並 Q 基團爲

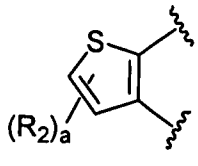


。

所謂“噻吩並”，“噻吩並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

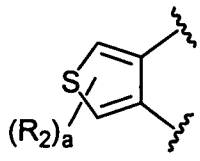


其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹噁啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代噻吩並 Q 基團爲



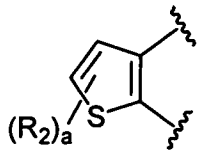
。

另一實施例中，隨意經取代噻吩並 Q 基團爲



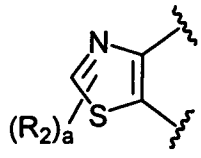
。

另一實施例中，隨意經取代噻吩並 Q 基團爲

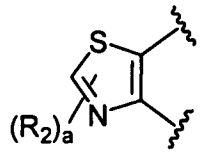


。

所謂“噻唑啉並”，“噻唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

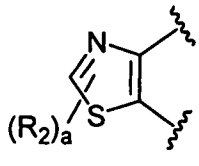


,或



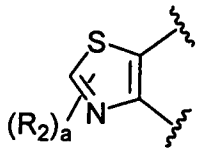
，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代噻唑啉並 Q 基團爲



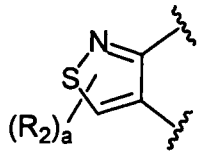
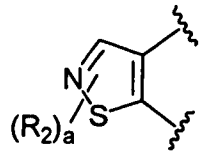
。

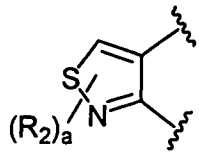
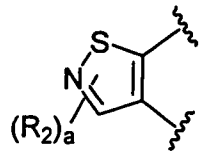
另一實施例中，隨意經取代噻唑啉並 Q 基團爲



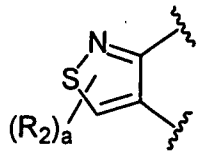
。

所謂“異噻唑啉並”，“異噻唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指


，

，

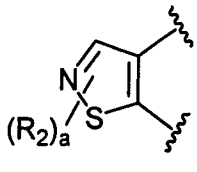

,或

，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代異噻唑啉並 Q 基團爲



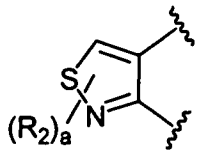
。

另一實施例中，隨意經取代異噻唑啉並 Q 基團爲



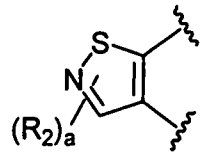
。

另一實施例中，隨意經取代異噻唑啉並 Q 基團爲



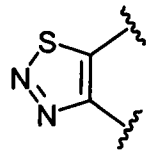
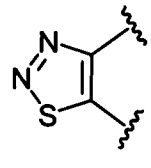
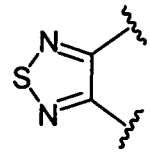
。

另一實施例中，隨意經取代異噻唑啉並 Q 基團爲

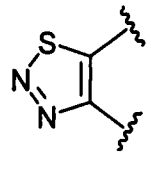


。

所謂“噻二唑啉並”，“噻二唑啉並基團”等，當與隨意經取代 Q 基團連結使用時，意指

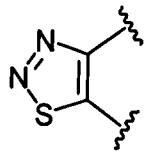

，

，或

，

其中 R_2 及 a 乃如同上述供式(I)及(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物所定義。一實施例中，隨意經取代噻二唑啉並 Q 基團爲



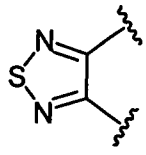
。

另一實施例中，隨意經取代噻二唑啉並 Q 基團爲



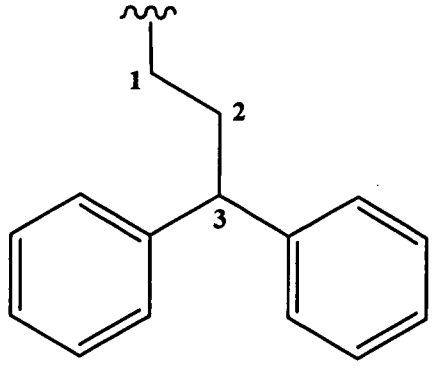
。

另一實施例中，隨意經取代噻二唑啉並 Q 基團爲



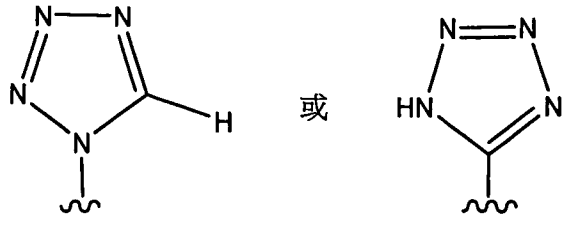
。

所謂“3,3-二苯基丙基-”等，當與-Z-R_1 基團連結使用時，意指

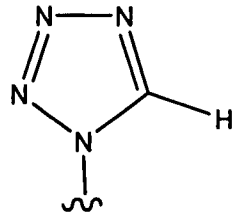


其中以上結構中之丙基中之 3 碳以數字 3 表示。

所謂“四唑基團”意指

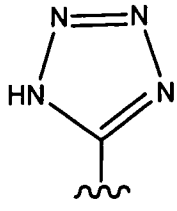


一實施例中，四唑基團爲



。

另一實施例中，四唑基團爲



。

所謂“動物”包括(但不限定於)人類或非人類之動物，諸如陪伴用動物或家畜，例如奶牛，猴，狒狒，猩猩，馬，綿羊，豬，雞，火雞，鵪鶉，貓，狗，鼷鼠，鼠，兔或天竺鼠。

本文中所用之所謂“藥學上可接受之衍生物”包括(例如)本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之任何藥學上可接受之鹽，溶劑化物，前藥，放射標記，立體異構體，對映體，非對映異構體，其它立體異構體形式，消旋混合物，幾何異構體，及/或互變異構體。一實施例中，藥學上可接受之衍生物爲(例如)本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之任何藥學上可接受之鹽，溶劑化物，放射標記，立體異構體，對映體，非對映異構體，其它立體異構體形式，消旋混合物，幾何異構體，及/或互變異構體。另一

實施例中，藥學上可接受之衍生物爲(例如)本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之任何藥學上可接受之鹽。

本文中所用之所謂“藥學上可接受之鹽”爲可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物中所製備之任何藥學上可接受之鹽，包括由經取代之喹喔啉型哌啶化合物之酸及鹼性官能團，諸如氮基團中所形成之鹽。例示之鹽包括(但不限定於)硫酸鹽，檸檬酸鹽，乙酸鹽，三氟乙酸鹽，草酸鹽，氯化物，溴化物，碘化物，硝酸鹽，硫酸氫鹽，磷酸鹽，酸式磷酸鹽，異菸鹼酸鹽，乳酸鹽，水楊酸鹽，酸式檸檬酸鹽，酒石酸鹽，油酸鹽，鞣酸鹽，泛酸鹽，酒石酸氫鹽，抗壞血酸鹽，琥珀酸鹽，馬來酸鹽，龍膽酸鹽，富馬酸鹽，葡萄糖酸鹽，葡萄糖醛酸鹽，糖二酸鹽，甲酸鹽，苯甲酸鹽，谷胺酸鹽，甲磺酸鹽，乙磺酸鹽，苯磺酸鹽，對位-甲苯磺酸鹽，及撲酸鹽(亦即 1,1'-甲撐-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。所謂“藥學上可接受之鹽”亦包括由具有酸性官能基團，諸如羧酸官能基團，及藥學上可接受之無機或有機鹼之經取代之喹喔啉型哌啶化合物中所製備之鹽。適當之鹼包括（但不限定）鹼金屬諸如鈉，鉀，銫，及鋰之氫氧化物；鹼土金屬諸如鈣及鎂之氫氧化物；其它金屬諸如鋁及鋅之氫氧化物；氨及有機胺，諸如未經取代或經羥基取代之單-，二-或三烷胺；二環己胺；三丁胺；吡啶；皮考啉；N-甲基,N-乙胺；二乙胺；三乙胺；單-，雙-，或參-(2-羥基-(C_1-C_3)烷胺)，諸如單-，雙-，或參-(2-羥乙基)胺，2-羥基-第三丁胺，或參-(羥甲基)甲胺，N,N-二-

[(C_1-C_3)烷基]-N-(羥基-(C_1-C_3)烷基)-胺，諸如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺，或三-(2-羥乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；及胺基酸諸如精胺酸，賴胺酸等。熟知技藝者已知，（例如）經取代之喹喔啉型哌啶化合物之酸加成鹽可藉令化合物與適當之酸經由各種已知之方法起反應而製得。

本文中所揭露之本發明亦包含經取代之喹喔啉型哌啶化合物之所有溶劑化物。“溶劑化物”爲技藝中已知且認定爲是經取代之喹喔啉型哌啶化合物與溶劑分子之組合，物理結合及/或溶劑化，例如當溶劑分子：經取代之喹喔啉型哌啶化合物之比爲 2：1，1：1 或 1：2 時，則分別爲二溶劑化物，單溶劑化物或半溶劑化物。此物理結合包括各種不同程度之離子及共價鍵結，包括氫鍵結。某些條件下，溶劑化物可離析，例如當一或多個溶劑分子併入晶狀固體之晶格中時。故本文中所用之“溶劑化物”包含溶液-相及可離析之溶劑化物二者。本發明之經取代之喹喔啉型哌啶化合物可與藥學上可接受之溶劑諸如水，甲醇，乙醇等形成溶劑化之形式存在，而本發明則欲包含溶劑化及未溶劑化之經取代之喹喔啉型哌啶化合物形式。“水合物”爲溶劑化物之特定亞群，亦即當溶劑分子爲水時，則水合物包括在本發明之溶劑化物內。例如，M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)，說明氟可那唑(fluconazole)與乙酸乙酯及與水之溶劑化物。類似之溶劑化物，半溶劑化物及水合物等之製備乃述於 E.C. van

Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004)，及 A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001)中。典型，非限制性方法包括令經取代之喹喔啉型哌啶化合物溶於超過約 20℃至約 25℃溫度下之期望量之期望溶劑（有機，水或其混合液中）中，將溶液以足以形成結晶之速率冷卻，再藉已知方法例如過濾法將結晶離析。分析技術，例如，紅外光譜術，可用以顯示溶劑化物結晶中之溶劑之存在。

本文中所揭露之本發明亦包含經取代之喹喔啉型哌啶化合物之所有前藥。“前藥”爲技藝中已知且雖然不必要具有任何藥學活性，然而認定爲是任何共價鍵結之載體，其可於活體釋出活性母藥。通常，此前藥爲式(I)或式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物之官能衍生物，其可輕易轉換（例如代謝）成所需之式(I)或式(II)經取代之喹喔啉型哌啶化合物。選擇或製備適當前藥衍生物之慣用步驟乃述於(例如)*Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A," K. Widder *et al.*, *eds.*, Vol. 112 in *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Chapter 5(pp. 113-191) in *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers(1991); Bundgaard *et al.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38(1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285(1988)；及

Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692(1984)中。

此外，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之一或多個氫，碳或其它原子可被氫，碳或其它原子之同位素所替代。經取代之喹噁啉型哌啶化合物之"放射標記"，"放射標記形式"等（每一者均包含於本發明內）乃有用以作爲代謝藥物動力研究及結合分析法中之研究及/或診斷工具。可併入本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物中之同位素實例包括氫，碳，氮，氧，磷，硫，氟及氯之同位素，諸如分別爲 ^{2}H，^{3}H，^{13}C，^{14}C，^{15}N，^{18}O，^{17}O，^{31}P，^{32}P，^{35}S，^{18}F，及 ^{36}Cl。本發明之放射標記化合物可藉技藝中已知之方法製備。例如，式 I 之氚化化合物可藉將氚置入特定式 I 化合物中，例如藉以氚進行催化性脫鹵作用而製得。此法可包括令式(I)或式(II)化合物之經鹵素適當取代之先質與氚氣於適當催化劑例如鈀/碳之存在下，於鹼之存在或缺乏下起反應。製備氚化化合物之其它適當方法可見於 Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Chapter 6 (1987)中。^{14}C-標記化合物可藉使用具有 ^{14}C 碳之原材料製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物可含有一或多個不對稱中心，故可引生對映體，非對映異構體及其它立體異構體形式。本發明亦包含所有此可能之形式以及其消旋及解析形式或其任何混合物。當經取代之喹噁啉型哌啶化合物含有烯雙鍵或其它幾何不對稱中心時，除非另有特定，否則意欲包括所有之"幾何異構體"，例如 E 及 Z 幾何異構體。

所有“互變異構體”，例如酮－烯醇，醯胺－亞胺酸，內醯胺－內醯亞胺，烯胺－亞胺，胺－亞胺，及烯胺－烯亞胺互變異構體，亦欲包含在本發明內。

本文中所用之所謂“立體異構體”，“立體異構體形式”等，爲個別分子之所有異構體之一般稱謂，彼等僅有其原子在空間中之方向不同。其包括對映體及具有超過一個之手性中心且彼此不爲鏡像之化合物異構體（“非對映異構體”）。

所謂“手性中心”意指四個不同之基團所接觸之碳原子。

所謂“對映體”或“對映體性”意指分子不可重疊至其鏡像上，因而爲旋光性，其中對映體將偏極光之平面往一方向旋轉，而其鏡像則將偏極光之平面往相反方向旋轉。

所謂“消旋性”意指等份對映體之混合物，其非旋光性。

所謂“解析”意指將分子中兩種對映體形式中之一者予以分離或濃縮或耗盡。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物之光學異構體可藉已知之技術諸如手性層析法或由旋光酸或鹼中形成非對映異構體鹽而得。

所謂“有效量”，當與經取代之喹喔啉型哌啶化合物連結使用時，意指有效以：(a)治療或預防病況；(b)可檢測地抑制細胞中 ORL-1 受體功能；或(c)可檢測地活化細胞中 ORL-1 受體功能之量。

所謂“有效量”，當與第二醫療劑連結使用時，意指可提供醫療劑醫療效應之量。

本文中所用之與 ORL-1 受體有關之“調節”意指經由(i)抑制或活化受體，或(ii)直接或間接影響受體活性之正常調節，以促成動物之藥物代謝動力反應（例如止痛）。可調節受體活性之化合物包括激動劑，部分激動劑，拮抗劑，混合型激動劑/拮抗劑，混合型部分激動劑/拮抗劑以及可直接或間接影響受體活性調節之化合物。

本文中所用之可結合至受體上並模擬內源性配位體之調節效應之化合物乃定義爲“激動劑”。本文中所用之可結合至受體上且僅有部分有效以作爲激動劑之化合物定義爲“部分激動劑”。本文中所用之可結合至受體上但不產生調節效應，反而阻斷其它化劑結合至受體上之化合物定義爲“拮抗劑”。(參見 Ross and Kenakin, *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*, Chapter 2 in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 31-32 (J.G. Hardman, L.E. Limbird and A.Goodman-Gilman eds., 10th ed 2001)。

所謂“MeOH”意指甲醇。

所謂“EtOH”意指乙醇。

所謂“Et_2O”意指乙醚，亦即乙氧基乙烷。

所謂“THF”意指四氫呋喃。

所謂“DMF”意指 *N,N*-二甲基甲醯胺。

所謂“DCM”意指二氯甲烷或 CH_2Cl_2。

所謂“DCE”意指二氯乙烷。

所謂“EtOAc”意指乙酸乙酯。

所謂“MeCN”意指乙腈。

所謂“DMSO”意指二甲亞碸，亦即甲基亞磺醯基甲烷。

所謂“AcOH”意指乙酸。

所謂“NH_4Cl”意指氯化銨。

所謂“NH_4OH”意指氫氧化銨。

所謂“TEA”意指三乙胺。

所謂“TMA”意指三甲胺。

所謂“DIEA”意指 *N,N*-二異丙基乙胺或 *N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺。

所謂“NaH”意指氫化鈉。

所謂“DMAP”意指 4-二甲胺基吡啶。

所謂“HOBT”意指 1-羥基苯並三唑。

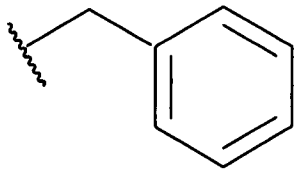
所謂“WSCI”意指水溶性碳化二亞胺，例如，*N*-乙基-*N*'-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺。

所謂“DIC”意指 1,3-二異丙基碳化二亞胺，亦即 N,N'-甲二叉二丙-2-胺。

所謂“TMSCl”意指三甲矽烷基氯或$(CH_3)_3SiCl$。

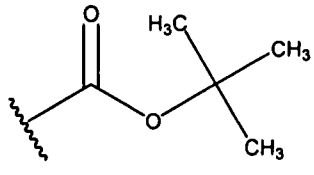
所謂“TFFA”意指三氟乙酸酐或 2,2,2-三氟乙酸酐。

所謂“Bn”意指苄基或



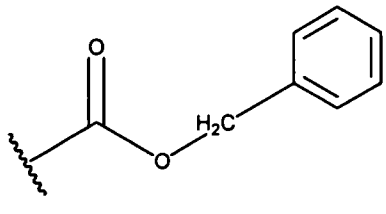
。

所謂"BOC"意指第三丁氧羰基或



。

所謂"CBZ"意指苄氧羰基或



。

所謂"IBD"意指炎性腸病。

所謂"IBS"意指腸躁症。

所謂"ALS"意指肌萎縮側索硬化症。

所謂"治療"包括病況或其症狀之改善或停止。一實施例中，"治療"包括抑制，例如降低病況或其症狀之整體頻率。

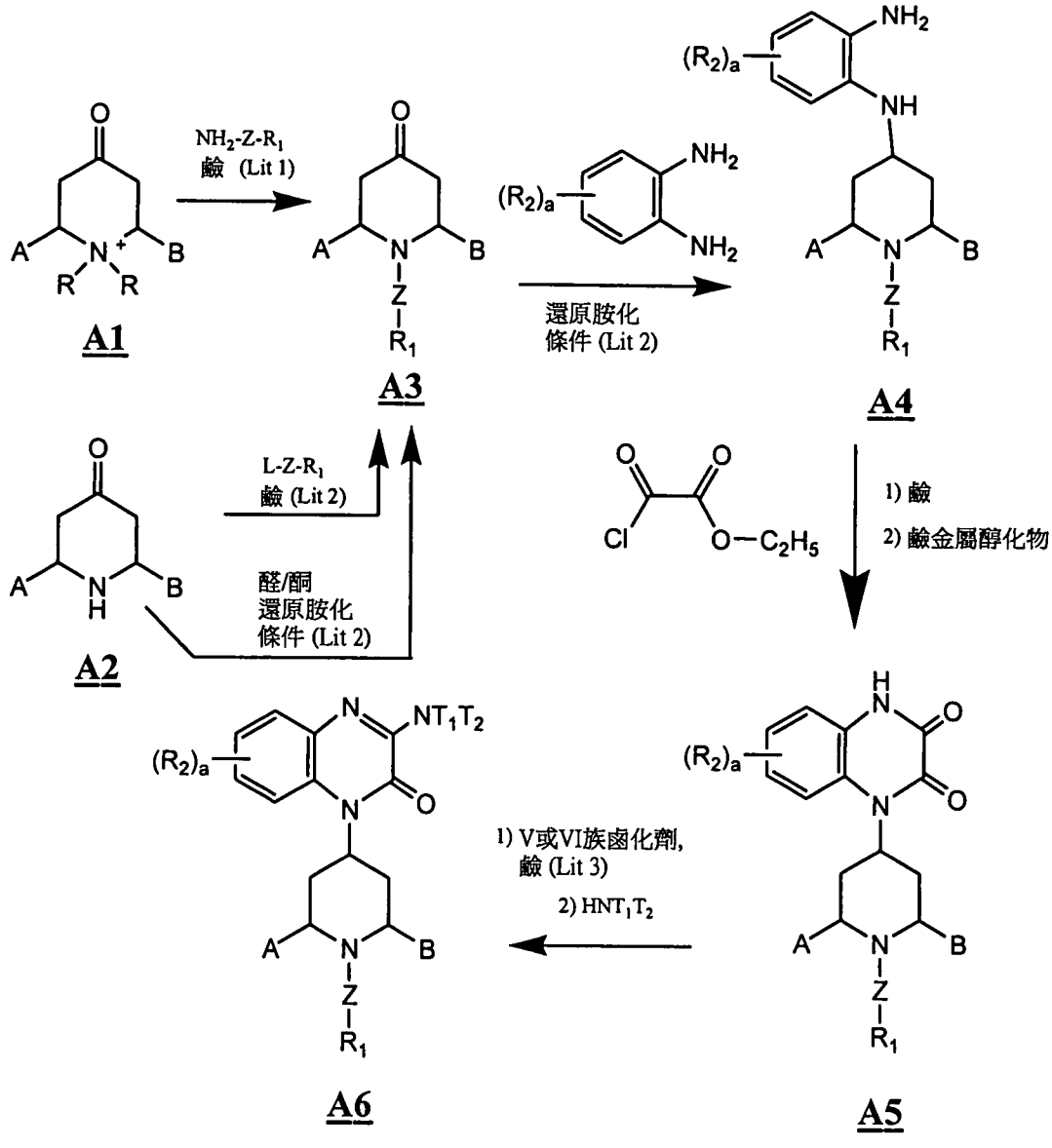
所謂"預防"包括避免病況或其症狀之發作。

"病症"包括（但不限定於）上文所定義之病況。

4.4 經取代之喹喔啉型哌啶化合物之製法

經取代之喹噁啉型哌啶化合物可鑑於本揭露文而使用慣用之有機合成法製得，且包括下列反應圖中所示之例述方法，其中 R_1，R_2，R_3，R_4，T_1，T_2，T_3，Q，Y_1，Y，Z，A，B，a，及虛線乃如上所定義，L 爲鹵素離基團諸如 Br 或 I，L'爲 F 或 Cl，R 爲-(C_1-C_4)烷基或-CF_3，R'爲-(C_1-C_4)烷基，且 u 爲 1 或 2 之整數。

反應圖 A



反應圖 A 及其它反應圖中，“Lit 1”係指公告 D.A.

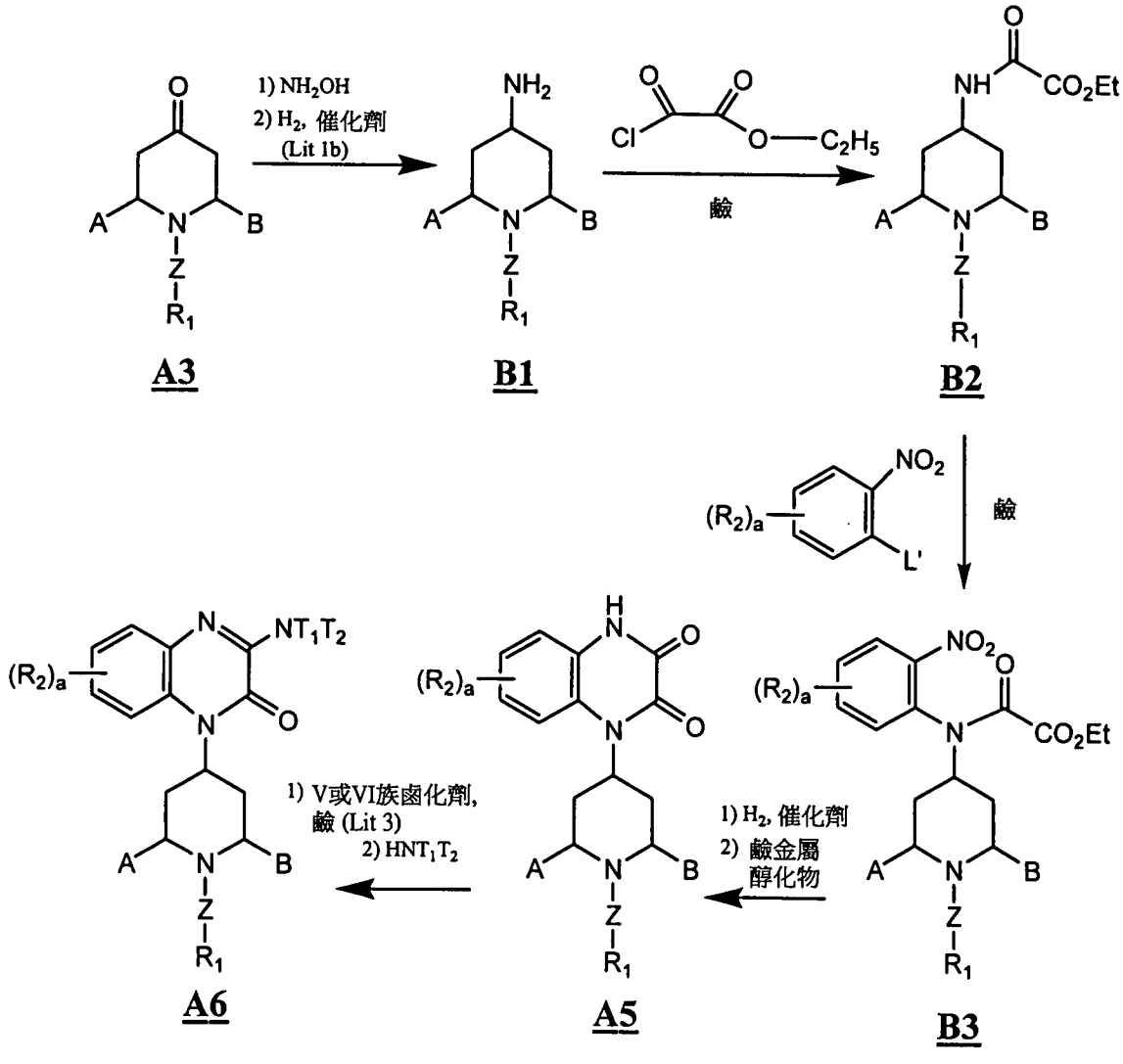
Tortolini and M. A. Poss, *Org. Lett.* 1:1261 (1999)及/或國際 PCT 公開案 WO 2005/075459 A1 of Euro-Celtique S.A., 中所述之步驟，"Lit 2"係指 Goehring *et al* 之 U.S. Patent No. 6,635,653 中所述之步驟，且"Lit 3"係指公告 J. Dudash *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 15(21):4793-4796 (2005)中所述之步驟。

式 A1 及 A2 化合物爲市售或可藉技藝中已知之方法製得。

如同參考文獻"Lit 1"中所述，結構 A1 之哌錠鹽可與一級胺於適當溶劑諸如乙醇中，於迴流條件下，於鹼諸如碳酸鉀之存在下起反應以得 1-(經取代)哌啶-4-酮化合物 A3。如同參考文獻"Lit 2"中所述，化合物 A3 亦可藉將結構 A2 之哌啶-4-酮以烷基溴或烷基碘，於適當溶劑諸如二甲基甲醯胺，乙腈或二甲亞碸中，於無鹼諸如碳酸鉀或有機鹼諸如二異丙基乙胺之存在下烷基化而製得。如同參考文獻"Lit 2"中所述，化合物 A3 亦可藉將化合物 A2 以醛或酮使用三乙醯氧基氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉，於適當溶劑諸如分別於二氯甲烷或甲醇中予以還原胺化而製得。而後可如同參考文獻"Lit 2"中所述，將化合物 A3 以經取代或未經取代之 1,2-苯二胺，使用三乙醯氧基氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉，於適當溶劑諸如分別於二氯甲烷或甲醇中予以還原胺化，以得化合物 A4。化合物 A4 可溶於適當溶劑諸如甲苯中，再與 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯，於鹼諸如三乙胺之存在下起反應，繼而以鹼金屬醇化物諸如乙醇

鈉，於適當溶劑諸如甲醇或乙醇中處理以得化合物 A5。化合物 A5 可溶於適當溶劑諸如甲苯中，再如同參考文獻“Lit 3”中所述，與 V 或 VI 族鹵化劑諸如亞硫醯氯，磷醯氯或五氯化二磷，及鹼諸如二異丙基乙胺起反應，由此形成中間體(咸信含有 3-氯基喹喔啉-2-酮)，再如同反應圖 A 所示，令其與期望之胺，例如 HNT_1T_2 起反應，即得化合物 A6。

反應圖 B

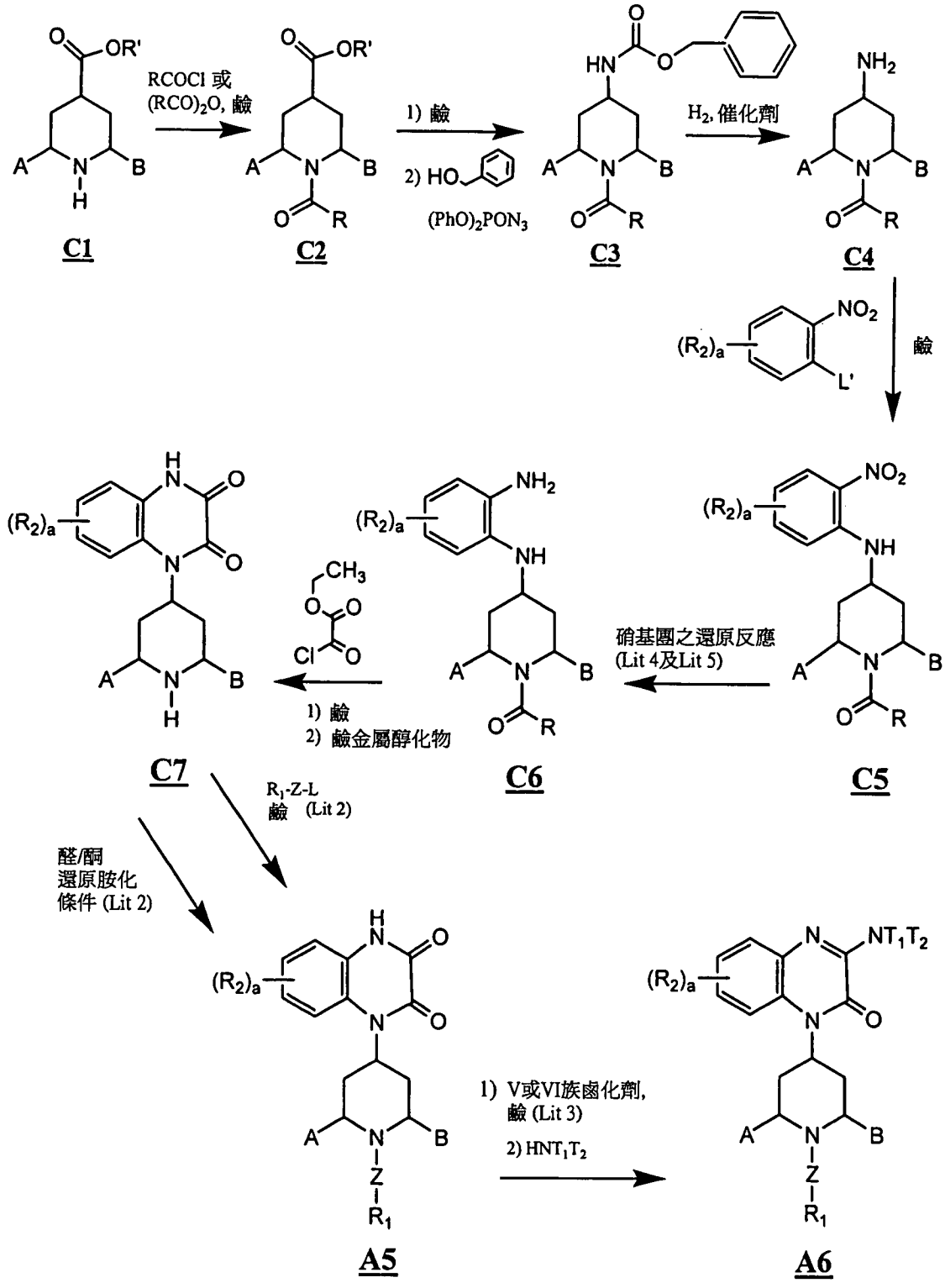


反應圖 B 及其它反應圖中，“Lit 1b”係指國際 PCT 公

開案 WO 2005/075459 A1 of Euro-Celtique S.A.,中所述之步驟。

如同參考文獻"Lit 1b"中所述，化合物 A3 可與 50%水性羥胺，於適當溶劑諸如已烷中起反應以得中間體羥胺，其可藉於適當溶劑諸如甲苯中，於迴流條件下使用丁－斯達克儀器脫水而轉換成肟。肟中間體可藉使用催化劑諸如銠/氧化鋁，於適當溶劑諸如乙醇中，於氫氣氛下，於 1atm 或更高之壓力下，於適當儀器諸如帕爾氫化器中根據參考文獻"Lit 1b"中所述地進行催化性氫化作用而還原成一級胺化合物 B1。化合物 B1 可與 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯，於鹼諸如三乙胺之存在下起反應以得化合物 B2。化合物 B2 可與經取代或未經取代之 2-鹵基-1-硝基苯（其中鹵基爲氟或氯基），於鹼諸如碳酸鉀之存在下，於適當溶劑諸如乙腈中，於迴流條件下起反應以得化合物 B3。化合物 B3 可以氫化作用催化劑諸如阮來鎳，於適當溶劑諸如乙醇中，於氫氣氛下處理，所得產物立即以鹼金屬醇化物諸如乙醇鈉，於適當溶劑諸如甲醇或乙醇中處理以得化合物 A5，其可依反應圖 A 所述地轉換成化合物 A6。

反應圖 C



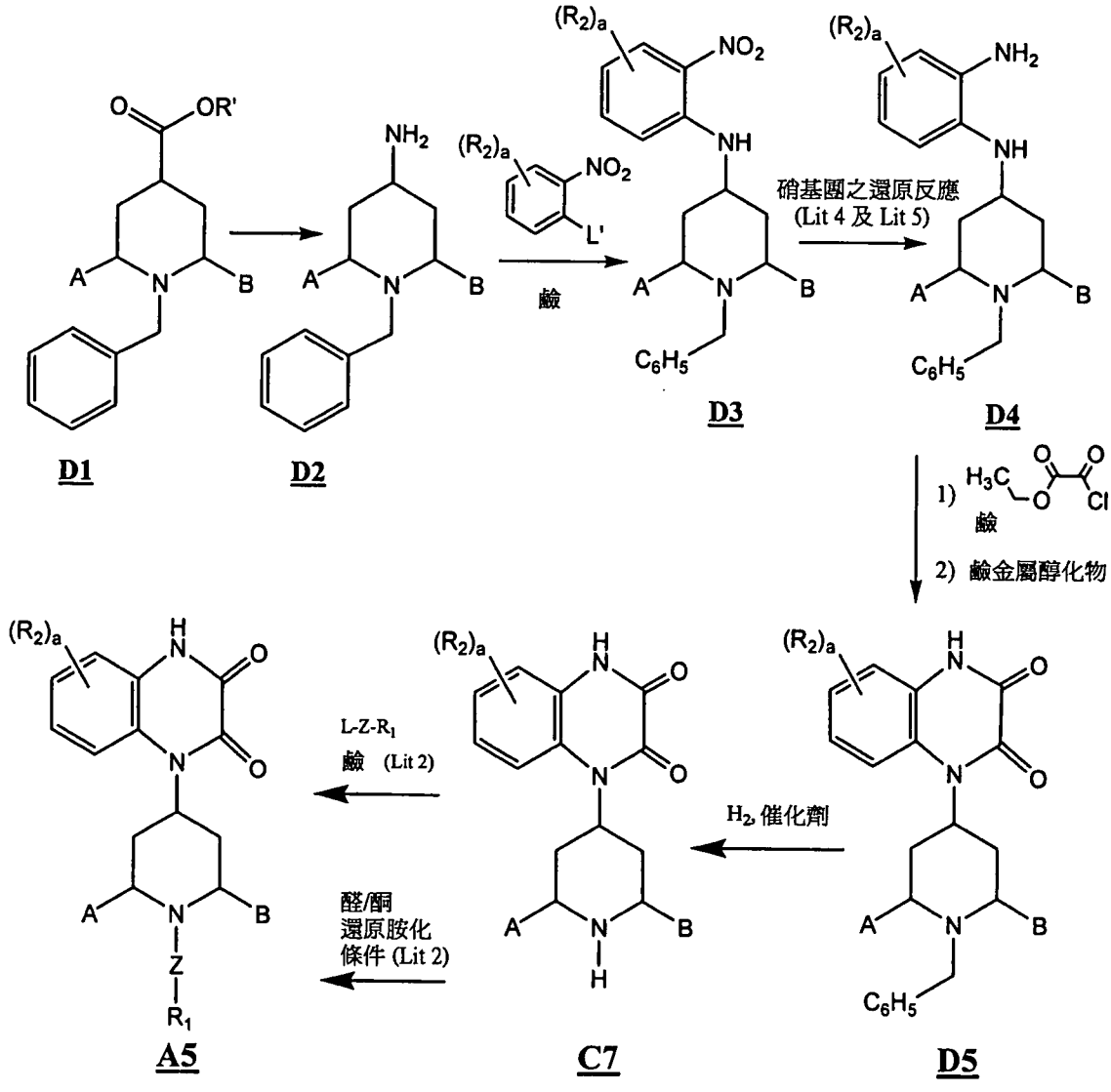
反應圖 C 及其它反應圖中，“Lit 4”係指參考資料 P.N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, 104-116 (1994)，其提供有用以供硝基團還原反應之方法之回

顧，而“Lit 5”係指參考資料 Porter, *Organic Reactions*, 20:455-481 (1973)中所述之 Zinin 還原步驟。

式 C1 化合物爲市售或可藉技藝中已知之方法製備。化合物 C1 可與醯基氯 RCOCl 諸如 2,2,2-三氟乙醯氯，或酐$(RCO)_2O$ 諸如 2,2,2-三氟乙酸酐，及鹼諸如三乙胺，於適當溶劑諸如二氯甲烷或四氫呋喃中起反應以得化合物 C2。化合物 C2 可經由兩步驟，亦即使用適當鹼諸如水性氫氧化鈉將酯水解成羧酸，繼而以疊氮磷酸二苯酯(“$(PhO)_2P(=O)N_3$”)及苯甲醇(“BnOH”)於庫爾修斯重排條件下處理而轉換成化合物 C3。化合物 C3 之苄氧羰基團可繼而於氫解條件下，使用貴金屬催化劑例如鈀/碳，於氫氣氛下移除，而得化合物 C4。化合物 C4 可與經取代或未經取代之 2-鹵基-1-硝基苯（其中鹵基爲氟或氯基）（類似於反應圖 B 所述之步驟）起反應以得化合物 C5。下一步驟可如同參考資料“Lit 4”中所述，將化合物 C5 使用催化劑諸如阮來鎳，於適當溶劑諸如乙醇中，於氫氣氛下起反應而轉換成化合物 C6。化合物 C5 亦可如同參考資料“Lit 5”中所述地藉化學方法諸如以鋅，氯化錫(II)或鐵，或使用硫化物或多硫化物藉由 Zinin 還原反應而轉換成化合物 C6。化合物 C6 可繼而以 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯及鹼諸如三乙胺，於適當溶劑諸如甲苯中處理，其後以鹼金屬醇化物諸乙醇鈉，於適當溶劑諸如乙醇中處理以得化合物 C7。化合物 A5 可各自如同反應圖 A 中所述地藉將化合物 C7 以烷基溴或烷基碘進行烷基化或藉將化合物 C7

以醛或酮進行還原胺化反應而製得。其後，化合物 A5 可如同反應圖 A 中所述地轉換成化合物 A6。

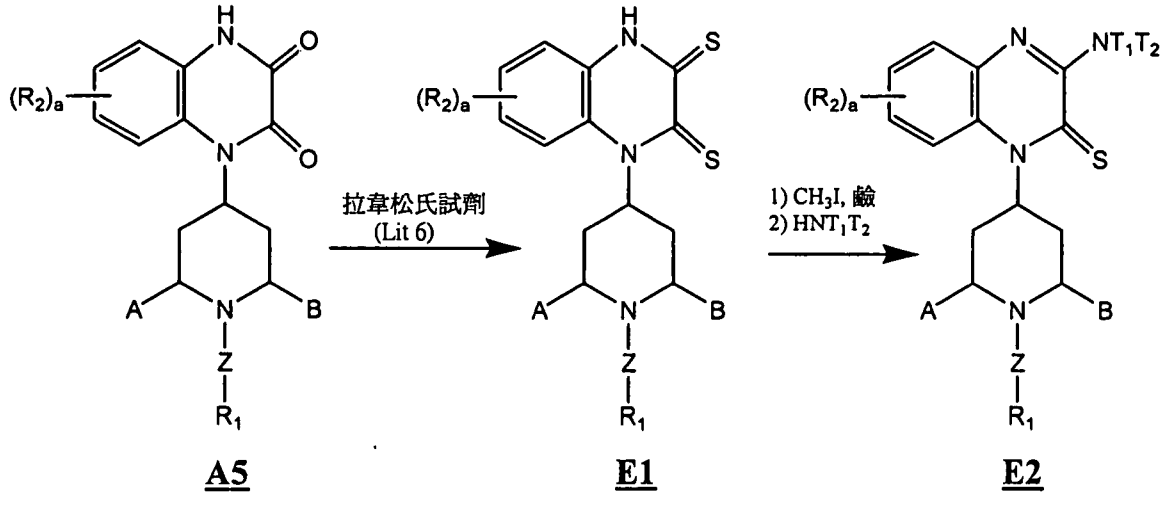
反應圖 D



式 D1 化合物爲市售或可藉技藝中已知之方法由式化合物 C1 中製得。化合物 D2 可以類似於反應圖 C 中由化合物 C1 中製備化合物 C4 之方法，由化合物 D1 中製得。化合物 D2 可與經取代或未經取代之 2-鹵基-1-硝基苯（其中鹵基爲氟或氯基）（類似於反應圖 B 所述之步驟）起反應以得化合物 D3。下一步驟（類似於反應 B 中所述之步

驟）中，化合物 D3 可藉以氫化作用催化劑諸如阮來鎳，於適當溶劑諸如乙醇中，於氫氣氛下處理，或如同反應圖 C 中所述地藉使用還原劑諸如以鋅，氯化錫(II)或鐵進行化學方法，或使用硫化物或多硫化物藉由 Zinin 還原反應而轉換成化合物 D4。其後（如同反應圖 A 中所述之步驟），化合物 D4 可以 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯於鹼諸如三乙胺之存在下處理，其後以鹼金屬醇化物諸乙醇鈉，於適當溶劑諸如乙醇中處理以得化合物 D5。化合物 D5 可使用貴金屬例如鈀/碳，於適當溶劑諸如甲醇或乙醇中，於氫氣氛下氫解以得化合物 C7。化合物 A5 可藉將化合物 C7 以烷基溴或烷基碘進行烷基化或藉將化合物 C7 以醛或酮進行還原胺化反應而製得（類似於反應圖 A 中所述之步驟）。其後，化合物 A5 可如同反應圖 A 中所述地轉換成化合物 A6。

反應圖 E

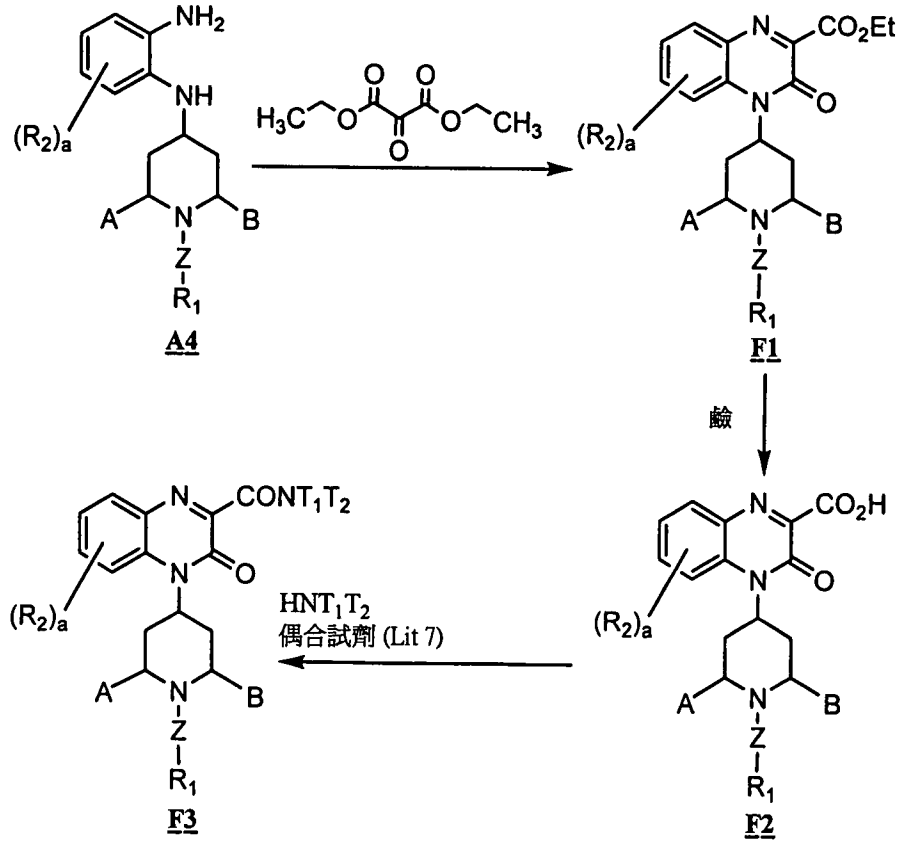


A5 **E1** **E2**

反應圖 E 及其它反應圖中，"Lit 6"係指參考資料 S.O. Lawesson *et al.*, *Bull. Soc.* Chim. Belg., 86:679 (1977)。

化合物 E1（含有喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二硫酮）可藉（例如）令化合物 A5（亦即含有喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二酮）與拉韋松氏試劑（亦即 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二膦烷(diphosphetane)-2,4-二硫化物）根據參考資料"Lit 6"中所述之步驟起反應而製得。一實施例中，化合物 E1 可如上所示地藉令化合物 A5 與拉韋松氏試劑於非極性溶劑諸如四氫呋喃或甲苯中，於約 100℃溫度下反應約 2 至 3 小時而製得。其後，化合物 E2 可依類似於反應圖 A 中所述之由化合物 A5 中獲得化合物 A6 之方法，惟使用甲基碘替代亞硫醯氯，而由化合物 E2 中獲得。

反應圖 F

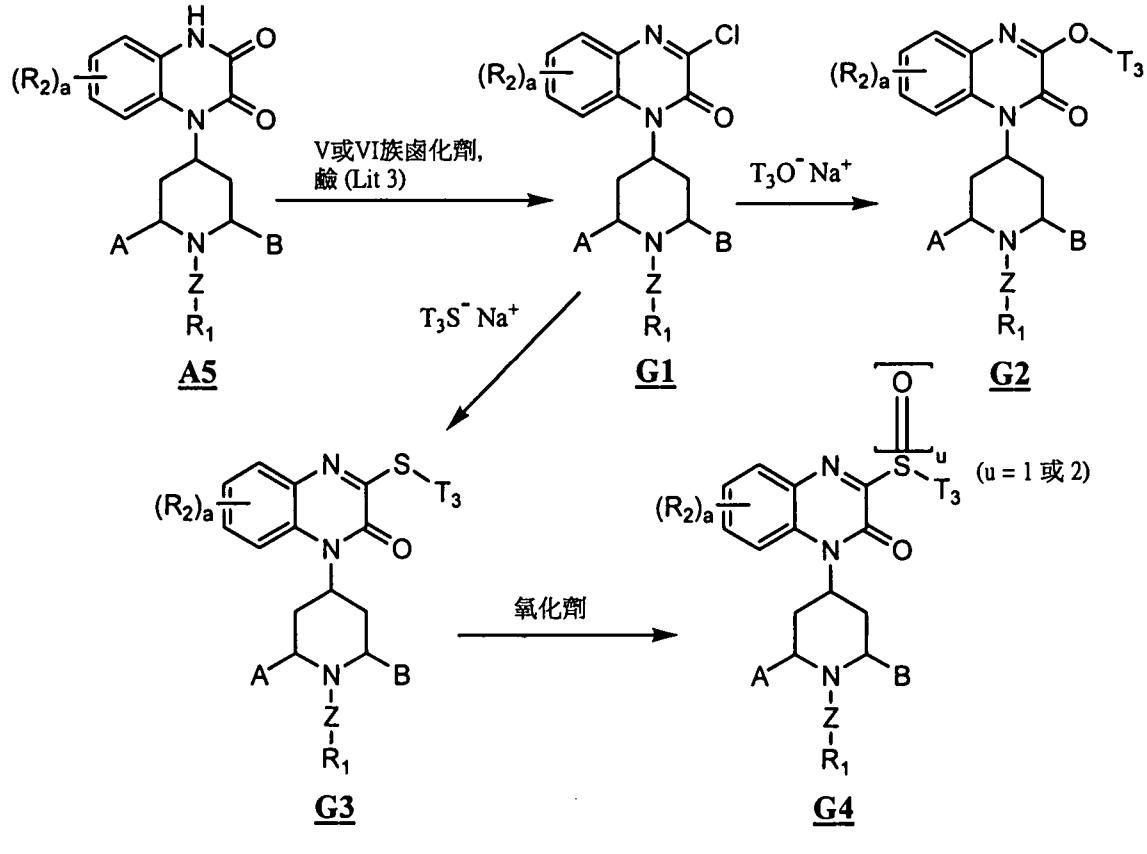


反應圖 F 及其它反應圖中，"Lit 7"係指參考資料 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63:99 (1975) 及 / 或

Science 211:586 (1981)。

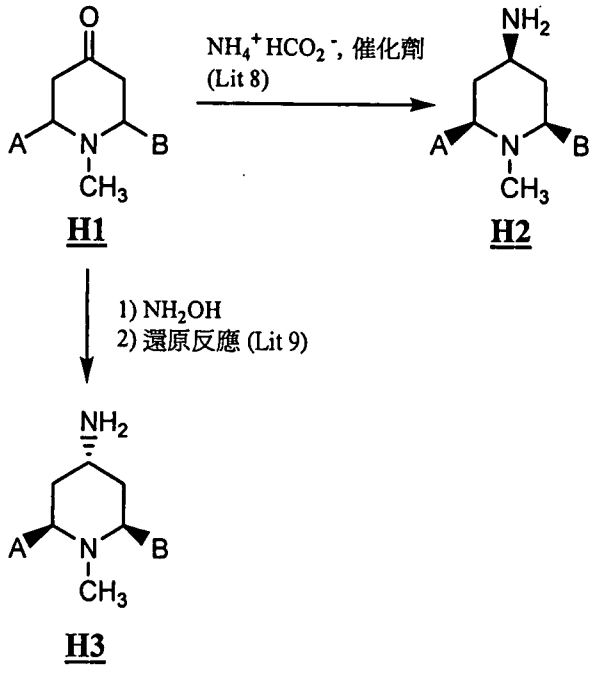
化合物 A4 及 2-合氧基丙二酸二乙酯可溶於具有高沸點之溶劑諸如甲苯或二甲苯中，再於迴流條件下加熱，同時共沸移除水以得化合物 F1。化合物 F1 可藉以鹼諸如水性氫氧化鈉，於溶劑中及於適當條件下，諸如於甲醇或乙醇中及於約 0℃至約 25℃之溫度下處理以水解成羧酸 F2。水解完成後，將反應混合物中和，例如以稀氫氯酸中和，以得化合物 F2。化合物 F2 可根據參考資料"Lit 7"中所述之步驟，藉以偶合劑諸如 *N*-(3,3-二甲胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺及三乙胺，及期望之胺例如反應圖中所示之 HNT_1T_2，於溶劑諸如 *N*,*N*-二甲基甲醯胺中處理而轉換成醯胺衍生物 F3。

反應圖 G



化合物 G1 可藉由氯化化合物 A5 製得，例如藉將氯化劑諸如亞硫醯氯，磷醯氯或五氯化二磷加至於迴流條件下於具高沸點之溶劑中之化合物 A5，*N,N*-二甲基甲醯胺及鹼諸如三乙胺之混合物中而得（諸如述於"Lit 3"中者）。化合物 G1 可藉令前者與期望之醇化物例如醇化鈉，於溶劑諸如四氫呋喃，*N,N*-二甲基甲醯胺或醇化物之醇中起反應而轉換成化合物 G2。以類同之方法但使用期望之硫醇化物例如硫醇化鈉於適當溶劑中，可將化合物 G1 轉換成化合物 G3。（例如）如同 K.S. Webb,"A Mild, Inexpensive, and Practical Oxidation of Sulfides," *Tetrahedron Let.*, 35(21):3457-3460 (1994)所述，藉令化合物 G3 與氧化劑諸如過硫酸氫鉀，於適當溶劑中起反應，可將化合物 G3 氧化成化合物 G4 之亞碸(u = 1)或碸(u = 2)。

反應圖 H

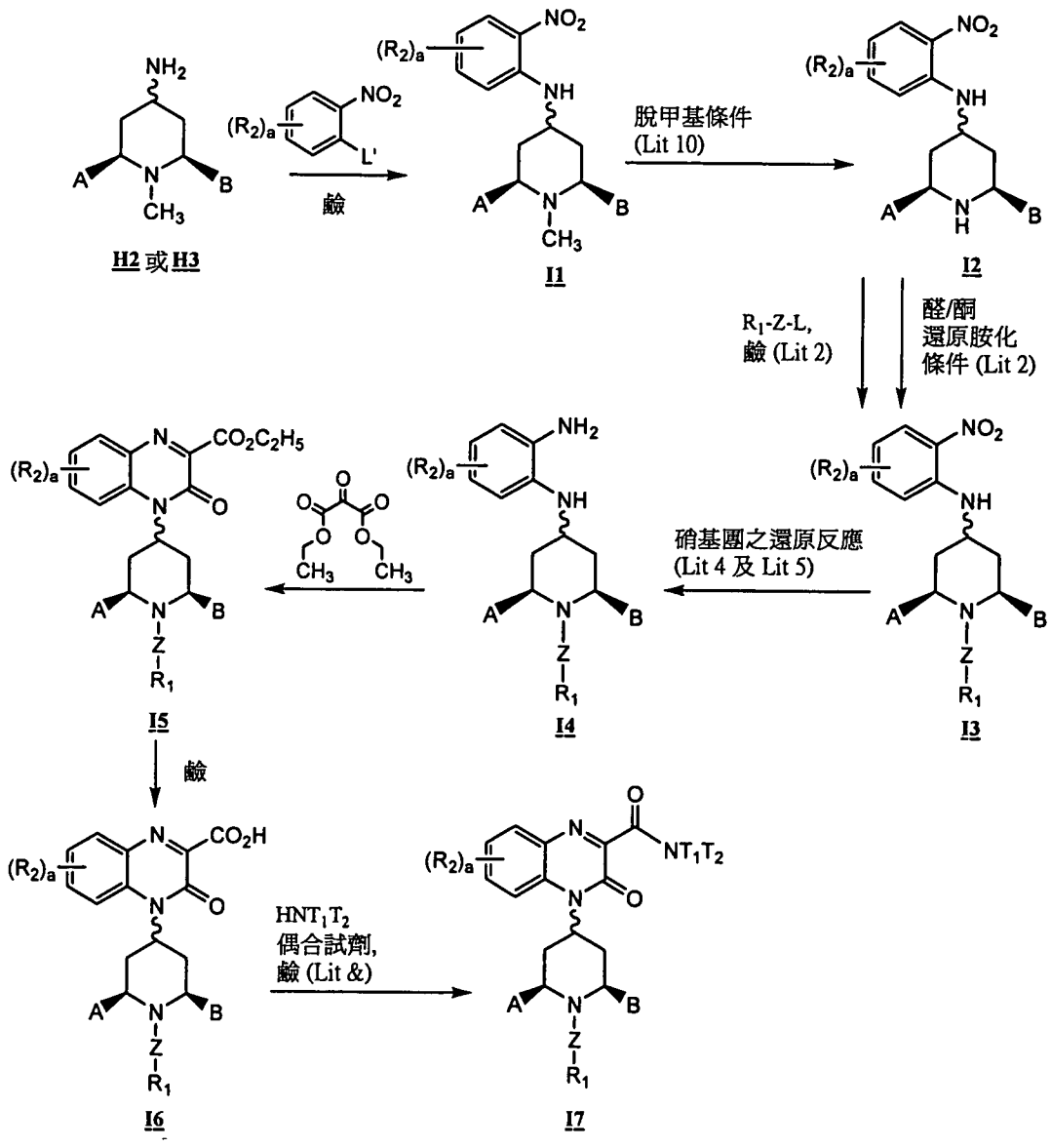


反應圖 H 及其它反應圖中，“Lit 8”係指參考資料“A Modified Palladium Catalyzed Reductive Amination Procedure,” M. Allegretti *et al.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002)，而“Lit 9”係指參考資料“Molecular Features Associated with Polyamine Modulation of NMDA Receptors,” A.H. Lewin *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:988-995 (1998)。

式 H1 化合物，其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋，爲市售或可藉技藝中已知之方法製得。

當取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋時，化合物 H1 可如同參考資料“Lit 8”中所述，於還原胺化條件下使用（例如）甲酸銨及貴金屬催化劑例如鈀/碳，於溶劑諸如乙醇或甲醇中處理而轉換成化合物 H2，“內向”異構體。同樣地，當取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋時，化合物 H1 可與水性羥胺於溶劑諸如己烷中起反應以形成中間體羥胺，其可藉於具高沸點之溶劑諸如甲苯中，於丁-斯達克條件下脫水而轉換成其肟。肟中間體可如同參考資料“Lit 9”中所述，藉使用（例如）鈉之丙醇液進行還原反應而轉換成化合物 H3，“外向”異構體。

反應圖 I

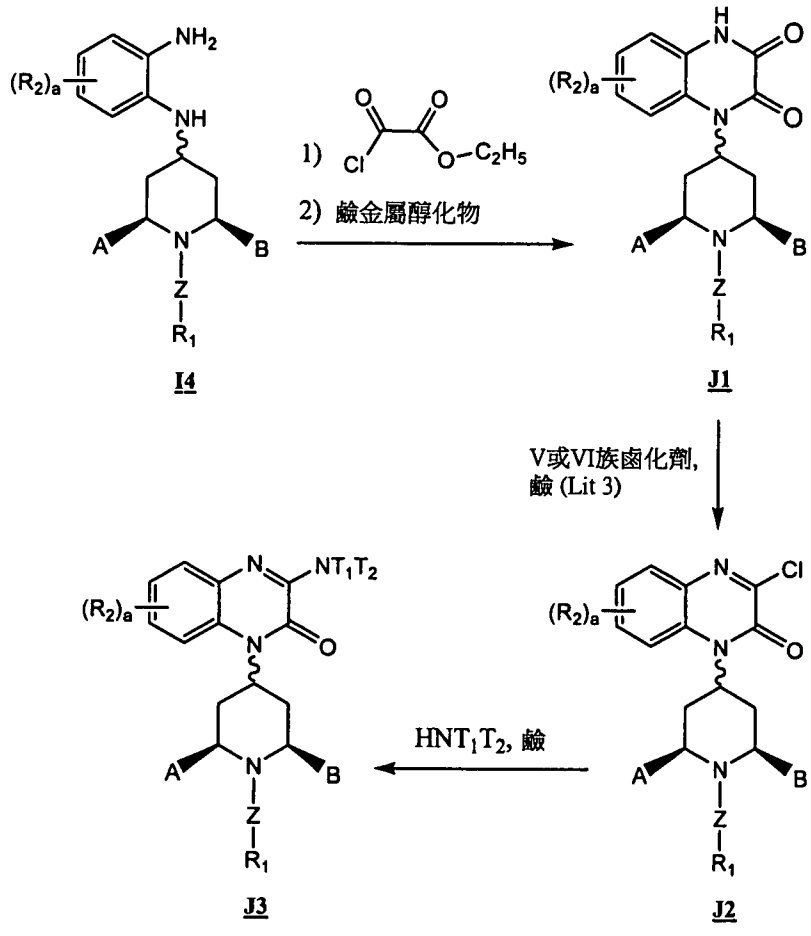


反應圖 I 及其它反應圖中，“Lit 10”係指 R.A. Olofson *et al* 於 *J. Org. Chem.*,49:2081-2082 (1984)及 R.A. Olofson *et al* 於 *Tetrahedron Let.*, 18:1571 (1977)所述之步驟。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物諸如 I6 及 I7，其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋，可依反應圖 1 所述之方法製得。化合物 H2（“內向”異構體）或 H3（“外向”異構體）（其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳

橋）可藉與經取代或未經取代 2-鹵基-1-硝基苯（其中鹵基爲氟基或氯基）及鹼諸如碳酸鉀，於適當溶劑諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺或乙腈中，於約 20℃至約 100℃之溫度下起反應而換成化合物 I1。化合物 I1 可如同“Lit 10”中所述地使用（例如）氯甲酸 1-氯甲酯，於溶劑諸如 1,2-二氯乙烷中，其後以甲醇處理予以脫甲基化以得化合物 I2。化合物 I2 可轉換成化合物 I3（類似於反應圖 A 中參考資料“Lit 2”中所述之步驟）。化合物 I3 可藉使用催化劑於氫氣氛下進行氫化反應或藉使用還原劑進行化學方法而轉換成化合物 I4（類似於反應圖 C 中參考資料“Lit 4”及“Lit 5”中所述之步驟）。化合物 I4 可藉與 2-合氧基丙二酸二乙酯於具有高沸點之溶劑諸如甲苯或二甲苯中，於迴流條件下起反應而轉換成化合物 I5。化合物 I5 可使用鹼諸如水性氫氧化鈉，於適當溶劑諸如甲醇或乙醇中進行水解反應，其後使用酸諸稀氫氯酸中和而轉換成羧酸衍生物 I6。化合物 I6 可藉與偶合劑反應而轉成化合物 I7（類似於反應圖 F 中參考資料“Lit 7”中所述之步驟）。

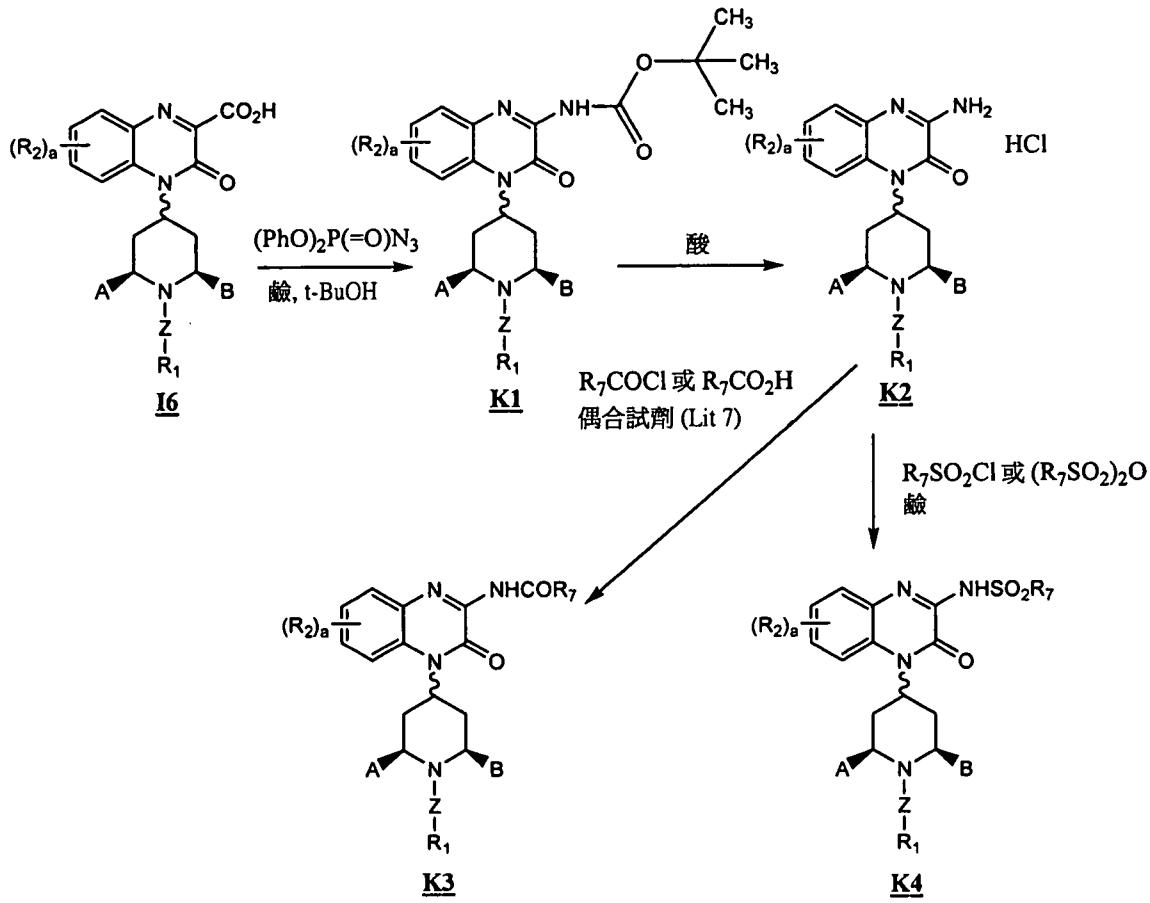
反應圖 J



經取代之喹噁啉型哌啶化合物諸如 J3，其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋，可依反應圖 J 所述之方法製得。化合物 I4（其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋，且化合物 I4 可以“內向”異構體或“外向”異構體或“內向/外向”異構體混合物之形式存在）可如同反應 J 所示地，藉與 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯及鹼諸如三乙胺，於適當溶劑諸如二氯甲烷中起反應，其後藉與鹼金屬醇化物使用反應圖 A 所述之步驟起反應而轉換成化合物 J1。這些“內向”及“外向”異構體較佳可藉急驟層析法予以分離。化合物 J1 可經由化合物 J2（類似於先前反應圖 A 中所述

之步驟）而轉換成化合物 J3。

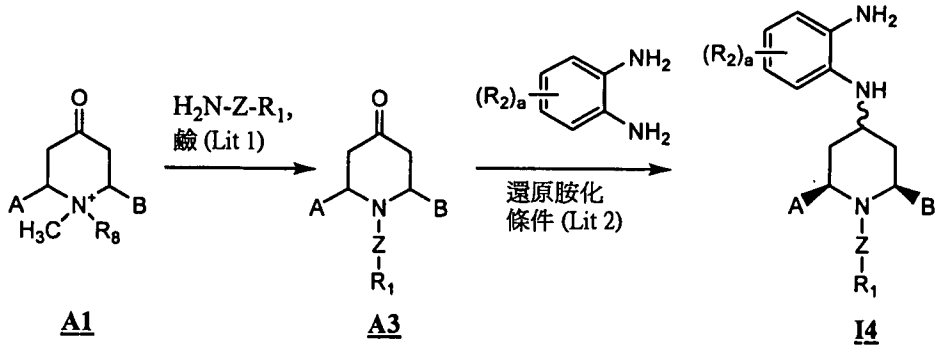
反應圖 K



經取代之喹喔啉型哌啶化合物諸如 K2，K3 及 K4，其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋，可依反應圖 K 所述之方法製得。化合物 I6（其中取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋，且化合物 I6 可以“內向”異構體或“外向”異構體或“內向/外向”異構體混合物之形式存在）可如同反應 K 所示地，使用疊氮磷酸二苯酯及第三丁醇於庫爾修斯重排條件下處理（類似於反應圖 C 中所述之步驟）而轉換成化合物 K1。化合物 K1 中之第三丁氧羰基團可使用酸條件諸如氫氯酸，於溶劑諸如二噁烷或醚中移除

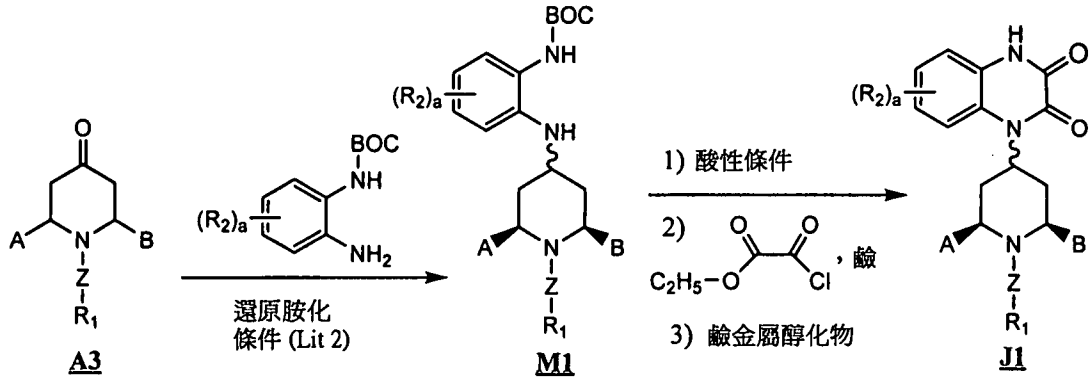
以得氫氯酸鹽形式之化合物 K2。化合物 K2 可使用醯基氯 R_7COCl 及鹼諸如三乙胺，於適當溶劑諸如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲醯胺中處理，或如同反應圖 F 中所述地使用羧酸 R_7COOH，偶合劑諸如 *N*-(3,3-二甲胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺，鹼諸如三乙胺，於適當溶劑諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺中處理而轉換成化合物 K3。化合 K2 可使用烷或芳磺醯氯諸如甲磺醯氯，或磺酸酐諸如三氟甲磺酸酐，鹼諸如三乙胺，於適當溶劑諸如二氯甲烷中處理而轉換成化合物 K4。

反應圖 L



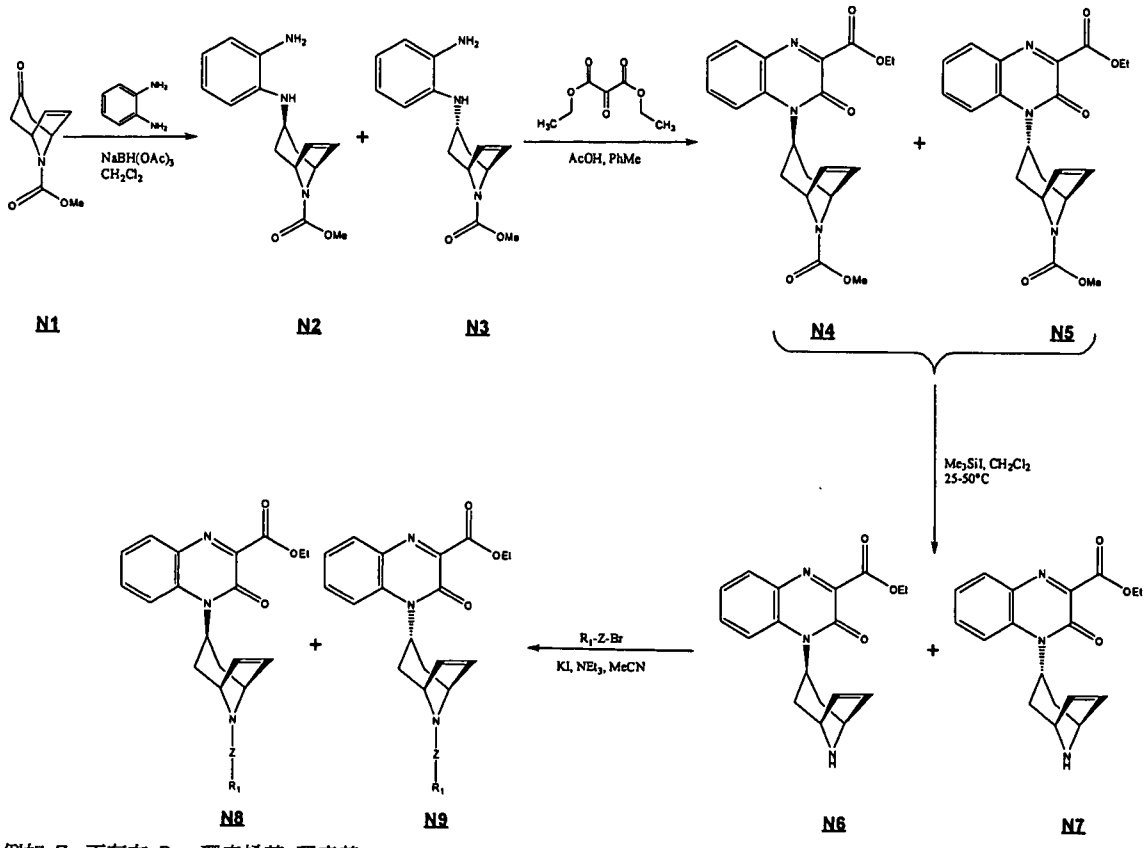
化合物 I4 可如同反應圖 L 中所示地，由化合物 A1 中製得（類似於反應圖 A 中所述之步驟）。當化合物 I4 中之取代基團 A 及 B 形成橋例如二碳橋時，則兩種異構體，“外向”及“內向”，可藉層析法分離且可依稍早反應圖 A、B 及 F 中所述之方法分別轉換成化合物諸如 A5、A6、F2、F3 等。

反應圖 M



如同反應圖 M 所述，化合物 A3 可於還原胺化條件下使用經 BOC 保護之經取代或未經取代 1,2-苯二胺及還原劑諸如三乙醯氧基氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉，分別於適當溶劑諸如二氯甲烷或甲醇中處理（如同參考料“Lit 2”中所述）而轉換成化合物 M1。BOC 保護基團可使用酸性條件諸如使用氫氯酸或 2,2,2-三氟乙酸移除以得中間體，其可以兩階段步驟使用 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯及鹼諸如三乙胺處理，其後與鹼金屬醇化物諸如乙醇鈉，於適當溶劑諸如乙醇中起反應而轉換成化合物 J1。當取代基團 A 及 B 共同形成橋例如二碳橋時，則所得之“外向”及“內向”異構體較佳可使用急驟柱式層析法分離。

反應圖 N



例如: Z =不存在, R_1 =環辛烯基, 環辛基

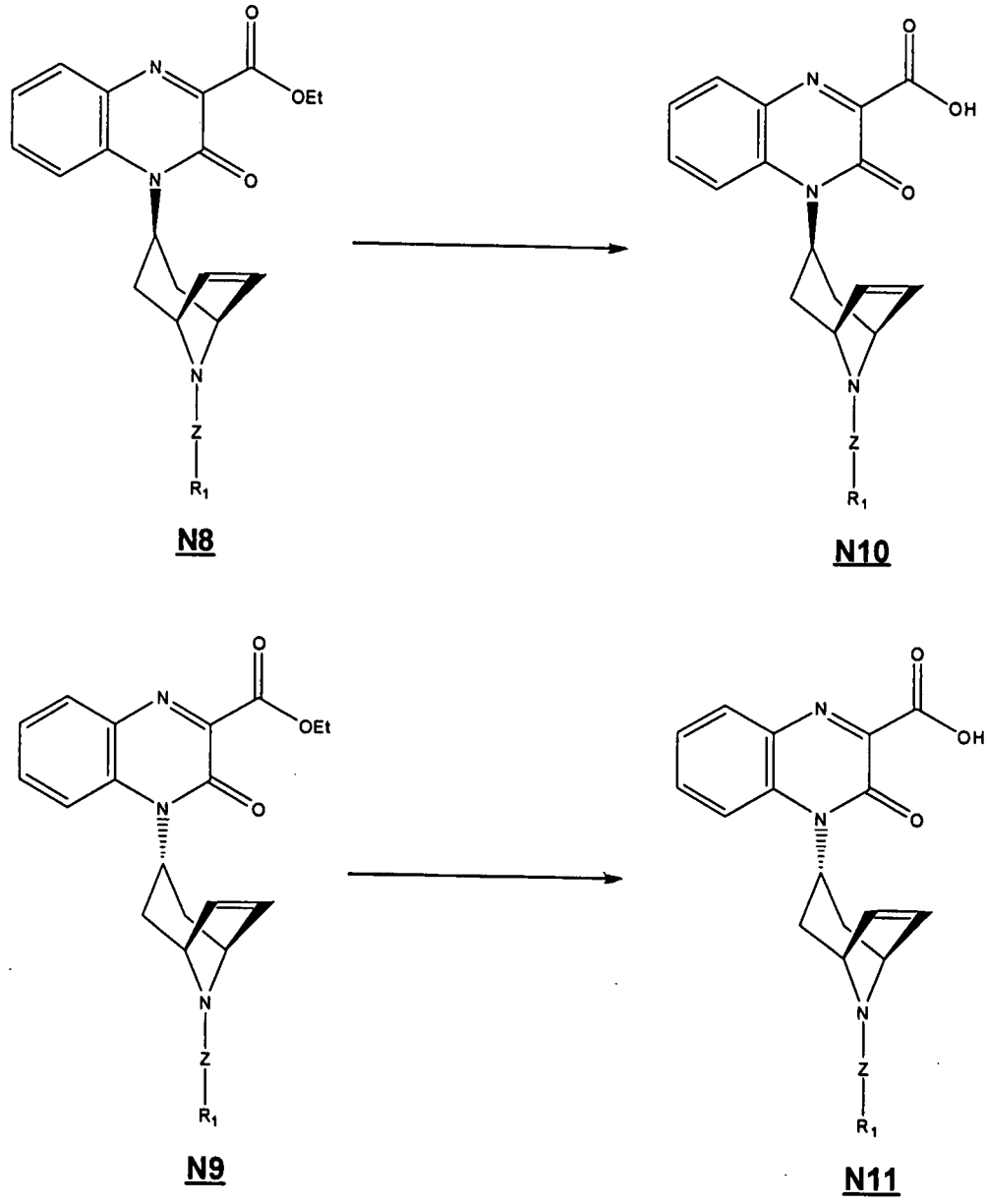
反應圖 N 展示文獻化合物 N1 轉換成中間體 N8 及 N9 之反應。

3-合氧基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-6-烯-8-羧酸甲酯 N1 可根據 N.Cramer; S.Laschat; A.Baro; W.Frey; Syn. Lett., (2003), 14, 2175-2177 中所述之文獻步驟製得。

此中間體 N1 可與 1,2-苯二胺於還原胺化條件下，使用三乙醯氧基氫硼化鈉於二氯甲烷中起反應以得偶合產物 3-(2-胺基-苯胺基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-6-烯-8-羧酸甲酯 N2 及 N3（內向及外向異構體混合物形式），其可用於下一步驟中而不必純化。化合物 N2 及 N3 可溶於甲苯及乙酸中，再將酮基丙二酸二乙酯加入，而後可將混合物於迴

流下加熱。將反應混合物藉柱式層析予以純化，以得內向及外向酯混合物形式之 4-(8-甲氧羰基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-6-烯-3-基-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸乙酯 N4 及 N5，其可藉層析法予以純化。使用碘基三甲矽烷之二氯甲烷液可將胺基甲酸甲酯基團由 N4 及 N5 中移除以得內向及外向異構體混合物形式之 4-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-6-烯-3-基)-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯 N6 及 N7。中間體 N6 及 N7 可以各種不同之烷基溴及烷基碘諸如 3-溴基-環辛烯及催化量之碘化鉀及三乙胺，於溶劑諸如乙腈中予以烷基化以得異構體 N8 及 N9，其可藉柱式層析予以分離。最後可依反應圖 O 所示地使用氫氧化之水性乙醇液將酯基團予以水解，即得羧酸 N10 及 N11。

反應圖 O



例如: Z =不存在, R_1 =環辛烯基, 環辛基

4.5 經取代之喹喔啉型哌啶化合物之醫療用途

根據本發明，經取代之喹喔啉型哌啶化合物係投服予需要治療或預防病況之動物。

一實施例中，有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物可用以治療或預防任何可藉由抑制 ORL-1 受體之活性而

治療或預防之病況。

另一實施例中，有效量之經取代之喹噁啉型哌啶化合物可用以治療或預防任何可藉由活化 ORL-1 受體之活性而治療或預防之病況。可藉由活化 ORL-1 受體之活性而治療或預防之病況實例包括（但不限定於）疼痛（PNS 效應），焦慮症，咳嗽，腹瀉，血壓病症（經由血管擴長及經由利尿），癲癇，厭食症/惡病質，尿失禁，及藥物濫用。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物可用以治療或預防急性或慢性疼痛。可使用經取代之喹噁啉型哌啶化合物而治療或預防之疼痛實例包括（但不限定於）癌症疼痛，神經性疼痛，產痛，心肌梗塞痛，胰臟痛，腹痛，手術後疼痛，頭痛，肌肉痛，關節痛，及與牙周病有關之疼痛，包括牙齦炎及牙周炎。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物可用以治療或預防與動物之炎症或與炎性疾病有關之疼痛。此疼痛可出現在體組織之發炎（可爲局部炎性反應或系統性炎症）處。例如，經取代之喹噁啉型哌啶化合物可用以治療或預防與炎性疾病有關之疼痛，包括（但不限定於）器官移植排斥；因器官移植包括（但不限定於）心，肺，肝或腎移植所致之復氧損傷（參見 Grupp *et al., J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)）；關節之慢性炎性疾病，包括關節炎，類風濕性關節炎，骨關節炎及與骨溶蝕作用增加有關之骨病；炎性腸病諸如迴腸炎，潰瘍性結腸炎，巴瑞特氏症候群，

及克隆氏病；炎性肺病諸如氣喘，成人呼吸窘迫症候群，及慢性阻塞性氣道病；眼之炎性疾病，包括角膜營養不良，沙眼，蟠尾線蟲病，葡萄膜炎，交感性眼炎及眼內炎；結核病；癩病；腎之炎性疾病，包括尿毒症併發症，腎絲球腎炎及腎病變；皮膚之炎性疾病，包括硬化性皮炎，牛皮癬及濕疹；中樞神經系統之炎性疾病，包括神經系統之慢性脫髓鞘疾病，多發性硬化，愛滋病－相關性神經退化及阿滋海默氏症，感染性腦膜炎，腦脊髓炎，帕金森氏症，亨丁頓氏症，肌萎縮性脊髓側索硬化症及病毒或自體免疫性腦炎；自體免疫疾病，包括第 I 及 II 型糖尿病；糖尿病併發症，包括（但不限定）糖尿病白內障，青光眼，視網膜病變，腎病變（諸如微白蛋白尿及進行性糖尿病腎病變），足部之壞疽，動脈粥狀硬化性冠狀動脈病，周邊動脈病，非酮性高甘胺酸－高滲性昏迷，足潰瘍，關節問題，及皮膚或黏膜併發症（諸如感染，脛斑，念珠菌感染或糖尿病性類脂質漸進性壞死），免疫－複合體性血管炎，及系統性紅斑性瘡（SLE）；心臟之炎性疾病，諸如心肌病，缺血性心臟病，高膽固醇血症，及動脈粥狀硬化；以及各種不同之可具有顯著炎性成分之其它疾病，包括子癇前期，慢性肝衰竭，腦及脊髓外傷，及癌症。經取代之喹噁啉型哌啶化合物可用以治療或預防與炎性疾病（其可例如爲身體之系統性炎症）有關之疼痛，例如格蘭氏陽性或格蘭氏陰性休克，出血性或過敏性休克，或癌症化學療法相應於前炎性細胞因子所致之休克，例如

與前炎性細胞因子相關之休克。此休克可（例如）經由投服以作爲癌症治療法之化學醫療劑所誘導。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物可用以治療或預防與神經損傷有關之疼痛（例如神經性疼痛）。慢性神經性疼痛爲一種不明病因之異源性疾病。在慢性神經性疼痛中，疼痛可藉由多重機轉所促成。此型之疼痛通常係因周邊或中樞神經組織之損傷所引起。症候群包括與脊髓損傷有關之疼痛，多發性硬化，帶狀疱疹後遺神經痛，三叉神經痛，幻痛，灼熱痛及反射性交感神經營養不良及後背痛。慢性疼痛異於急性疼痛之點在於慢性疼痛病患受異常痛覺所苦，而可將其描述爲自發性疼痛，連續性表面灼燒及/或深部疼痛。疼痛可經由熱－，冷－，及機械－痛覺過敏，或經由熱－，冷－，及機械－觸覺痛所引起。

慢性神經性疼痛可因周邊感覺神經之損傷或感染所引起。其包括（但不限定於）周邊神經外傷，疱疹病毒感染，糖尿病，灼熱痛，叢神經損傷，神經瘤，截肢，及血管炎。神經性疼痛亦可因慢性酒精中毒，人類免疫缺乏病毒感染，甲狀腺官能不足，尿毒症，或維他命缺乏所致之神經損害所引起。中風（脊髓或腦）及脊髓損傷亦可包括神經性疼痛。癌症－相關性神經性疼痛係因腫瘤生長壓迫到鄰近之神經，腦或脊髓所致。此外，癌症治療，包括化學療法及放射療法，可導致神經損傷。神經性疼痛包括（但不限定於）因神經損傷所引起之疼痛，諸如糖尿病引起之疼痛。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物可用以治療或預防偏頭痛包括（但不限定於）無預兆型偏頭痛（“一般偏頭痛”），有預兆型偏頭痛（“典型偏頭痛”），無頭痛型偏頭痛，基底偏頭痛，家族性偏癱性偏頭痛，偏頭痛腦梗塞，及無延長性預兆之偏頭痛。

根據本發明，一些經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之激動劑，一些經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之部分激動劑，且一些經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之拮抗劑。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之激動劑，及 μ，κ 及/或 δ 鴉片受體處，尤其是 μ 鴉片受體處之激動劑。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之部分激動劑，及 μ，κ 及/或 δ 鴉片受體處，尤其是 μ 鴉片受體處之激動劑。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之拮抗劑，及 μ，κ 及/或 δ 鴉片受體處，尤其是 μ 鴉片受體處之激動劑。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之激動劑，及 μ，κ 及/或 δ 鴉片受體處，尤其是 μ 鴉片受體處之拮抗劑。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之部分激動劑，及 μ，κ 及/或 δ 鴉片受體處，尤其是 μ 鴉片受體處之拮抗劑。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物爲 ORL-1 受體處之拮抗劑，及 μ，κ 及/或 δ 鴉片受體處，尤其是 μ 鴉片受體處之拮抗劑。

本發明亦提供抑制細胞中 ORL-1 受體功能之方法，其包含將可表現 ORL-1 受體之細胞與有效以抑制細胞中 ORL-1 受體功能之量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸。此法可適合供試管內使用以作爲分析法中之一部分來選定有用以供治療或預防動物病況之化合物。另外，此法可供活體內（動物諸如人類）使用以藉將動物之細胞與有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸。一實施例中，方法乃有用以治療或預防有此治療或預防需求之動物之疼痛。另一實施例中，方法乃有用以治療或預防有此治療或預防需求之動物之記憶病症，肥胖症，便秘，憂鬱症，痴呆症，或帕金森氏症。

本發明亦關於活化細胞中 ORL-1 受體功能之方法，其包含將可表現 ORL-1 受體之細胞與有效以活化細胞中 ORL-1 受體功能之量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸。此法可適合供試管內使用以作爲分析法中之一部分來選定有用以供治療或預防疼痛，焦慮症，咳嗽，腹瀉，高血壓，癲癇，厭食症/惡病質，尿失禁，或藥物濫用之化合物。另外，此法可供活體內（動物諸如人類）使用以藉將動物之細胞與有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸。一實施例中，方法乃有用以治療或預防有此治療或預防需求之動物之疼痛。另一實施例中，方法乃有用以治療或預防有此治療或預防需求之動物之焦慮症，咳嗽，腹瀉，高血壓，癲癇，厭食症/惡病質，尿失禁，或藥物濫用。

含有可表現 ORL-1 受體之組織之實例包括（但不限定於）腦，脊髓，輸精管，及胃腸道組織。供分析可表現 ORL-1 受體之細胞之方法爲技藝中已知，例如參見 Y. Shimohigashi *et al.*, "Sensitivity of opioid receptor-like receptor ORL1 for chemical modification on nociceptin, a naturally occurring nociceptive peptide," *J. Biol. Chem.* 271(39): 23642-23645(1996); M. Narita *et al.*, "Identification of the G-protein coupled ORL1 receptor in the mouse spinal cord by [^{35}S]-GTPγS binding and immunohistochemistry," *Brit. J. Pharmacol.* 128: 1300-1306(1999); G. Milligan, "Principles: Extending then utility of [^{35}S]GTPγS binding assays," *TIPS* 14:110-112(2003): 及 S. Lazareno, "Measurement of agonist-stimulated [^{35}S] GTPγS binding to cell membranes," *Methods in Molecular Biology* Vol. 106: 231245(1999)。

4.6 醫療性/預防性投服及本發明組成物

由於彼等之活性，故經取代之喹喔啉型哌啶化合物有利以用於人類及獸醫學醫藥中。如上所述，經取代之喹喔啉型哌啶化合物有用以治療或預防有此需求之動物之病況。本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物可投服予任何需要調節鴉片及/或 ORL-1 受體之動物。

當投服予動物時，經取代之喹喔啉型哌啶化合物可以組成物（其含有藥學上可接受之載體或賦形劑）之組份形

式投服。本發明組成物（其含有經取代之喹喔啉型哌啶化合物）可經口投服。經取代之喹喔啉型哌啶化合物亦可藉任何其它便利路徑投服，例如藉輸注或團注，藉經由上皮或皮膚黏膜層（例如經口，直腸部，及腸黏膜等）吸收，且可與第二種醫療活性劑一起投服。投服可爲系統性或局部性。有各種不同之遞送系統係已知，例如包膠囊於微脂粒中，超細微粒，微膠囊，多重微粒，膠囊等，且可用以投服經取代之喹喔啉型哌啶化合物。

投服方法包括（但不限定於）皮內，肌內，腹膜內，非經腸部，靜脈內，皮下，鼻內，硬腦膜上，經口，舌下，腦內，陰道內，經皮，直腸部，藉吸入法，或局部，尤其耳，鼻，眼，或皮膚。投服方法則留給醫師判斷。大多數情況下，投服後將導致經取代之喹喔啉型哌啶化合物釋放至血流中。

特定實施例中，較佳將經取代之喹喔啉型哌啶化合物局部投服。其可藉（例如但不限定）手術期間局部輸注，局部塗敷，例如手術後與傷口敷料同時進行，藉注射法，經由導管，藉坐藥或灌腸劑，或用植入物（該植入物爲多孔性，無孔性或凝膠性材質，包括膜，諸如矽橡膠膜，或纖維）而達成。

另一實施例中，可令人滿意的是將經取代之喹喔啉型哌啶化合物藉任何適當之路徑包括腦室內，鞘內，及硬腦膜上注射法，及灌腸劑之方式置入中樞神經系統或胃腸道中。腦室內注射可藉由腦室內導管（例如接觸至儲存槽，

諸如 Ommaya 儲存槽上）之協助而達成。

肺部投服亦可（例如）藉使用吸入器或噴霧器，及以氣溶膠劑調配，或經由灌注法（於氟碳或合成肺部表面活性劑中）達成。某些實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物可以傳統之結合劑及賦形劑諸如三酸甘油酯調配成坐藥形式。

當本發明之經取代之喹喔啉型哌啶化合物係藉注射法（例如連續輸注或團注）置入以供非經腸部投服時，供非經腸部投服之配方可爲懸浮液，溶液，乳膠（於油性或水性載劑中）之形式，且此配方可進一包含藥學上必要之添加劑諸如一或多種安定劑，懸浮劑，分散劑等。本發明之經取代之喹喔啉型哌啶化合物亦可爲粉末之形式以供再構成成可注射配方。

另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物可於囊泡中，尤其於微脂粒中遞送（參見 Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990);及 Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 及 353-365(1989)）。

尙另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物可於控釋型系統或緩釋型系統中遞送（例如參見 Goodson, "Dental Applications"(pp.115-138)in *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, R.S. Langer and D.L. Wise eds., CRC Press (19840)。於 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)）之回顧中所討論之

其它控釋型系統或緩釋型系統可予使用。一實施例中，可使用泵（Langer, *Science* 249: 1527-1533(1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201(1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88: 507(1980); 及 Saudek *et al.*, *N. Eng. J. Med.* 321: 574(1989)）。另一實施例中，可使用高分子材料（參見 *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61(1983); Levy *et al.*, *Science* 228: 190(1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.* 25: 351(1989); 及 Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)）。尚另一實施例中，控釋-或緩釋型系統可置於經取代之喹喔啉型哌啶化合物目標例如脊柱，腦或胃腸道等之近側，故僅需要系統劑量之一小部分。

本發明組成物可隨意地包含適量之藥學上可接受之賦形劑以提供適於投服予動物之形式。此藥學賦形劑可爲稀釋劑，懸浮劑，溶解劑，結合劑，崩解劑，防腐劑，著色劑，潤滑劑等。藥學賦形劑可爲液態，諸如水或油，包括石油醚，動物，植物或合成來源者，諸如花生油，大豆油，礦油，芝麻油等。藥學賦形劑可爲鹽水，金合歡膠，凝膠，澱粉糊，滑石，角質，矽膠，尿素等。此外，輔助劑，安定劑，稠化劑，潤滑劑及著色劑亦可使用。一實施例中，當投服予動物時，藥學上可接受之賦形劑爲無菌。

當經取代之喹喔啉型哌啶化合物係靜脈內投服時，則以水爲特別有用之賦形劑。鹽水溶液及水性右旋糖及甘油溶液亦可用以作爲液態賦形劑，尤其供注射溶液用。適當之藥學賦形劑亦包括澱粉，葡萄糖，乳糖，蔗糖，凝膠，麥芽，米，麵粉，白堊，矽膠，硬脂酸鈉，單硬脂酸甘油酯，滑石，氯化鈉，脫脂奶粉，甘油，丙二醇，水，乙醇等。如有需要，本發明組成物亦可含有較小量之濕化劑或乳化劑，或 pH 緩衝劑。可用以調配口服劑型用之藥學上可接受之載體及賦形劑之特定實例乃述於 *Handbook of Pharmaceutical Excipients,* American Pharmaceutical Association (1986)中。

本發明組成物可採用溶液，懸浮液，乳膠，片劑，藥丸，丸劑，膠囊，含液體之膠囊，粉末，緩釋型配方，坐藥，乳膠，氣溶膠，噴霧，懸浮液，或適用之任何其它形式。一實施例中，組成物爲膠囊形式（例如參見 U.S. Patent No. 5,698,155）。適當藥學賦形劑之其它實例乃述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676（Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995）中，其乃併入本文中以供參考。

一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物係根據常規步驟調配成適於供口服予人類之組成物形式。待經口遞送之經取代之喹喔啉型哌啶化合物可例如爲片劑，膠囊，凝膠膠囊，囊片，錠劑，水性或油性溶液，懸浮液，顆粒，粉末，乳膠，糖漿，或酏劑。當將經取代之喹喔啉型

哌啶化合物置入口服片劑中時，此片劑可爲壓縮，片劑碾磨化，腸溶，糖衣，薄膜衣，多重壓縮或多層化。供製造固態口服劑型之技術及組成物乃述於 Marcel Dekker, Inc 所公布之 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman and Schwartz, eds.,2nd ed.)中。供製造片劑（壓縮或塑膜），膠囊（硬及軟凝膠）及藥丸之技術及組成物亦述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16th ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980）中。

液態口服劑型包括水性及非水性溶液，乳膠，懸浮液，及由非-泡騰顆粒中再構成之溶液及/或懸浮液，且隨意地含有一或多種適當溶劑，防腐劑，乳化劑，懸浮劑，稀釋劑，甜化劑，著色劑，增香劑等。供製造液態口服劑型之技術及組成物乃述於 Marcel Dekker, Inc 所公布之 *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems,* (Lieberman, Rieger and Banker, eds）中。

當經取代之喹喔啉型哌啶化合物係非經腸部注射時，其可爲（例如）等張無菌溶液形式。另外，當經取代之喹喔啉型哌啶化合物係待吸入時，其可調配至乾氣溶膠中或可調配至水性或部分水性溶液中。

經口投服之經取代之喹喔啉型哌啶化合物可含有一或多種化劑，例如甜化劑諸如果糖，阿斯巴甜或糖精；增香劑諸如薄荷、冬青油或櫻桃；著色劑；及防腐劑，以提供藥學上美味之製劑。而且，當爲片劑或藥丸形式時，組成

物可予包衣以延緩於胃腸道中之崩解及吸收，因而提供在延長時間內之緩釋作用。環繞著滲透活性傳動化合物之選擇性滲透膜亦適於供口服組成物用。在這些後者之平台中，來自環繞膠囊之環境中之流體乃被傳動化合物所吸取，其膨脹而經由縫隙置換化劑或化劑組成物。與即釋型配方之尖形剖面相反，這些遞送平台可提供實質零級之遞送剖面。延時之材料諸如單硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯亦可使用。口服組成物可包括標準之賦形劑諸如甘露糖醇，乳糖，澱粉，硬脂酸鎂，糖精鈉，纖維素及碳酸鎂。一實施例中，賦形劑爲藥學級。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物可藉控釋或緩釋方式或藉由熟知技藝者已知之遞送裝置投服。實例包括（但不限定於）彼些述於 U.S. Patent No. 3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,556；及 5,733,566 中者，每一者均併入本文中以供參考。此些劑型可使用各種不同比例之能提供期望釋放剖面之（例如）羥丙基甲基纖維素，乙基纖維素，其它聚合物基質，凝膠，滲透膜，滲透系統，多層包衣，微細微粒，微脂粒，微球，或其組合而將一或多種活性成分控釋或緩釋。熟知技藝者已知之適當控釋或緩釋型配方（包括本文中所述者）可輕易選擇以供與本發明活性成分使用。故本發明包含適於供口服之單一單位劑型諸如（但不限定於）適合控釋或緩釋之片劑，膠囊，凝膠膠

囊，及囊片。

與其非控釋型或非緩釋型相似份相比之下，控釋型或緩釋型藥學組成物可具有共同之改善藥物醫療之目標。一實施例中，控釋型或緩釋型藥學組成物包含最小量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物以在最小量之時間內治療或預防病況或其症狀。控釋型或緩釋型組成物之優點包括延長藥物活性，降低劑量頻率，及增加病患順從性。此外，控釋型或緩釋型組成物可順利地影響作用開始之時間或其它特性（諸如經取代之喹喔啉型哌啶化合物之血液濃度），故可降低不利副作用之發生。

控釋型或緩釋型藥學組成物最初乃釋出可立即產生期望醫療或預防效應之量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，再逐漸且連續地釋出其它量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物以長時間地維持其醫療或預防效應。欲保持體內經取代之喹喔啉型哌啶化合物之濃度恆定，經取代之喹喔啉型哌啶化合物可以替換身體所代謝及排泄之經取代之喹喔啉型哌啶化合物之量之速率而由劑型中釋出。活性成分之控釋及緩釋可藉由各種不同條件刺激，包括（但不限定於）pH改變，溫度改變，酵素之濃度或利用率，水之濃度或利用率，或化合物之其它生理條件來刺激。

有效以治療或預防病況之經取代之喹喔啉型哌啶化合物之量可藉標準之臨床技術測得。此外，試管內或活體內分析法可隨意地使用以協助鑑定出最理想之劑量範圍。所使用之精確劑量亦依（例如）投服路徑，病況嚴重度而

定，且可根據醫師判斷及/或每一種動物之情況決定。其其它實例中，必定依待治療動物之體重及身體條件（例如肝及腎功能），待治療之苦惱事由，症狀之嚴重度，劑量間隔頻率，任何有害副作用之存在，及所用特定化合物等而存在變異性。

雖然動物之適當有效劑量範圍由每天約 0.01 毫克/公斤體重至約 3000 毫克/公斤體重，然而典型劑量由每天 0.01 毫克/公斤體重至約 2500 毫克/公斤體重或由每天 0.01 毫克/公斤體重至約 1000 毫克/公斤體重。一實施例中，有效劑量爲每天約 100 毫克/公斤動物體重或更低。另一實施例中，有效劑量範圍由每天約 0.01 毫克/公斤動物體重至約 100 毫克/公斤體重之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，另一實施例中，由每天約 0.02 毫克/公斤動物體重至約 50 毫克/公斤體重，且另一實施例中，由每天約 0.025 毫克/公斤動物體重至約 20 毫克/公斤體重。

投服可爲單一劑量或離散劑量形式。一實施例中，有效劑量係約每 24 小時投服直至病況減輕爲止。另一實施例中，有效劑量係約每 12 小時投服直至病況減輕爲止。另一實施例中，有效劑量係約每 8 小時投服直至病況減輕爲止。另一實施例中，有效劑量係約每 6 小時投服直至病況減輕爲止。另一實施例中，有效劑量係約每 4 小時投服直至病況減輕爲止。本文中所述之有效劑量係指總投服量；亦即，如果投服一種以上之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，則有效劑量相當於總投服量。

當可表現 ORL-1 受體，μ-鴉片受體，κ-鴉片受體及/或 δ-鴉片受體之細胞於試管內與經取代之喹喔啉型哌啶化合物接觸時，有效以抑制或活化細胞中受體功能之量典型在約 10^{-12} 莫耳/升至約 10^{-4} 莫耳/升之範圍內，一實施例中，由約 10^{-12} 莫耳/升至約 10^{-5} 莫耳/升，另一實施例中，由約 10^{-12} 莫耳/升至約 10^{-6} 莫耳/升，且另一實施例中，由約 10^{-12} 莫耳/升至約 10^{-9} 莫耳/升藥學上可接受載體或賦形劑之溶液或懸浮液。一實施例中，包含經取代之喹喔啉型哌啶化合物之溶液或懸浮液之量由約 0.01 微升至約 1 毫升。另一實施例中，溶液或懸浮液之量約 200 微升。

一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物對人類 ORL-1 受體之結合力（K_i）約 1000 nM 或更低，或者另一實施例中約 500 nM 或更低，另一實施例中約 100 nM 或更低，另一實施例中約 50 nM 或更低，或者另一實施例中約 20 nM 或更低，或者另一實施例中約 5 nM 或更低。結合力 K_i 可以技藝中已知之方法測量，例如藉使用來自表現 ORL-1 受體之重組 HEK-293 細胞中之膜進行分析。

典型上，經取代之喹喔啉型哌啶化合物結合至 ORL-1 受體上之 K_i 值（nM）約 300 或更低。一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 35 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 20 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i

值（nM）約 15 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 4 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 0.4 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 0.1 或更低。

ORL-1 GTP EC_{50} 爲化合物於 ORL-1 受體處提供 50 % 最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 5000 或更低之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）以刺激 ORL-1 受體功能。一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 80 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 50 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 35 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 15 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 10 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1

GTP EC_{50}（nM）約 4 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 1 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 0.4 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 0.1 或更低。

ORL-1 GTP Emax（%）爲相對於孤啡肽（標準 ORL-1 激動劑）所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，充作激動劑之本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)約 50 %或更多。一實施例中，激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)約 75 %或更多。另一實施例中，激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)約 85 %或更多。另一實施例中，激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)約 95 %或更多。另一實施例中，激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)約 100 %或更多。典型上，充作部分激動劑之經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)小於約 10 %。一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)小於約 20 %。另一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)小於約 30 %。另一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)小於約 40

%。另一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax(%)小於約 50 %。

一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物對人類 μ-鴉片受體之結合力（K_i）約 1000 nM 或更低，或者另一實施例中約 500 nM 或更低，另一實施例中約 100 nM 或更低，另一實施例中約 50 nM 或更低，或者另一實施例中約 20 nM 或更低，或者另一實施例中約 5 nM 或更低。

典型上，經取代之喹喔啉型哌啶化合物結合至 μ-鴉片受體上之 K_i 值（nM）約 3000 或更低。一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 650 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 525 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 250 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1 或更低。

μ GTP EC_{50} 爲化合物於 μ-鴉片受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 5000 或更低之 μ GTP EC_{50}（nM）以刺激 μ-鴉片受體功能。一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 4100 或更低。另一實施例

中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 3100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 2000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 10 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 1 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 0.4 或更低。

μ GTP Emax（%）爲相對於 DAMGO（標準 μ 激動劑）所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 10 %或更多。一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 20 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 50 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 65 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 75 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 88 %或更多。

典型上，經取代之喹噁啉型哌啶化合物結合至 κ-鴉片

受體上之 K_i 值（nM）約 20,000 或更低。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物實質無活性。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 5000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 300 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 50 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 20 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 15 或更低。

κ GTP EC_{50} 爲化合物於 κ 受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 20,000 或更低之 κ GTP EC_{50}（nM）以刺激 κ-鴉片受體功能。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 5000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 2000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 1500 或更

低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 800 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 500 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 300 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 50 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 25 或更低。

κ GTP Emax（%）爲相對於 U69,593 所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 10 %或更多。一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 15 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 30 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 40 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 45 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 75 %或更多。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 90 %或更多。

典型上，經取代之喹噁啉型哌啶化合物結合至 δ 受體上之 K_i 值（nM）約 20,000 或更低。一實施例中，經取代

之喹喔啉型哌啶化合物實質無活性。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 9000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 7500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 6500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 5000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 3000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 2500 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 500 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 350 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 250 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。

δ GTP EC_{50} 爲化合物於 δ 受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 20,000 或更低之 δ GTP EC_{50}（nM）以刺激 δ 鴉片受體功能。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取

代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 90 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 50 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 25 或更低。

δ GTP Emax（%）爲相對於蛋內啡肽所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 10 %或更多。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 30 %或更多。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 50 %或更多。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 75 %或更多。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 90 %或更多。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 100 %或更多。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物可於使用在人體之前，於試管或活體內分析期望之醫療或預防活性。動物模型系統可用以證實安全性及效力。

供治療或預防有此需求之動物之病況之方法可進一步包含將經取代之喹喔啉型哌啶化合物（亦即第一醫療劑）

與第二醫療劑共同投服。一實施例中，第二醫療劑係以有效量投服。

第二醫療劑之有效量係由熟知技藝依化劑而得知。然而當然亦可在熟知技藝者權限範圍內決定第二醫療劑最理想有效一量範圍。組合之經取代之喹喔啉型哌啶化合物及第二醫療劑可加成地作用或協同地作用以治療同一病況，或者彼等可彼此獨立地作用而使經取代之喹喔啉型哌啶化合物治療或預防第一種病況而第二醫療劑治療或預防第二種病症，此病症可與第一種病況相同或爲另一種病症。本發明一實施例中，當將第二醫療劑投服予動物以供治療病況（例如疼痛）時，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之最小有效量小於當未投服第二醫療劑時之最小有效量。此實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物及第二醫療劑可協同地作用以治療或預防病況。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物及第二醫療劑係以含有有效量經取代之喹喔啉型哌啶化合物及有效量第二醫療劑之單一組成物形式同時投服。另外，含有有效量經取代之喹喔啉型哌啶化合物之組成物及含有有效量第二醫療劑之第二組成物可同時投服。另一實施例中，有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物係在投服有效量第二醫療劑之前或之後投服。此實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物係在第二醫療劑發揮其醫療效應時投服，或者第二醫療劑係在經取代之喹喔啉型哌啶化合物發揮其醫療效應時投服以供療或預防病況。

第二醫療劑可爲（但不限定於）鴉片激動劑，非一鴉

片止痛劑，非類固醇性抗發炎劑，抗偏頭痛劑，Cox-II 抑制劑，5-脂氧酶抑制劑，止吐劑，β-腎上腺素激導性阻斷劑，抗驚厥劑，抗憂鬱劑，Ca^{2+}-管道阻斷劑，抗癌劑，治療或預防尿失禁（UI）劑，治療或預防焦慮症劑，治療或預防記憶病症劑，治療或預防肥胖症劑，治療或預防便秘劑，治療或預防咳嗽劑，治療或預防腹瀉劑，治療或預防高血壓劑，治療或預防癲癇劑，治療或預防厭食症/惡病質劑，治療或預防藥物濫用劑，治療或預防潰瘍劑，治療或預防炎性腸病（IBD）劑，治療或預防腸躁症（IBS）劑，治療或預防成癮症劑，治療或預防帕金森氏症劑，治療或預防中風劑，治療或預防痙攣症劑，治療或預防搔癢病況劑，治療或預防精神病劑，治療或預防亨丁頓舞蹈症劑，治療或預防 ALS 劑，治療或預防認知病劑，治療或預防偏頭痛劑，抑制嘔吐劑，治療或預防運動困難劑，治療或預防憂鬱症劑，及其任何混合。

有用之鴉片激動劑實例包括（但不限定於）阿華吩坦尼 (alfentanil)、烯丙羅定 (allylprodine)、阿法羅定 (alphaprodine)、阿尼利定 (anileridine)、芐嗎啡、貝奇米特 (bezitramide)、丁基原啡因 (buprenorphine)、布托啡諾 (butorphanol)、氯硝胺咪 (clonitazene)、可待因 (codeine)、二氫去氧嗎啡 (desomorphine)、右嗎拉胺 (dextromoramide)、地佐辛 (dezocine)、地恩丙胺 (diampromide)、地恩嗎啡酮 (diamorphine)、二氫可待因 (dihydrocodeine)、二氫嗎啡、地美沙多 (dimenoxadol)、美

沙醇(dimepheptanol)、甲丁胺(dimethylthiambutene)、嗎苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)、地匹哌酮(dipipanone)、依他佐辛(eptazocine)、依索庚嗪(ethoheptazine)、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基嗎啡、依托尼泰(etonitazene)、吩坦尼(fentanyl)、海洛因、氫考酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥哌替定(hydroxypethidine)、異美沙酮(isomethadone)、凱托米酮(ketobemidone)、左啡諾(levorphanol)、左芬啡烷(levophenacylmorphan)、洛芬太尼(lofentanil)、哌替定(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美他佐辛(metazocine)、美沙冬(methadone)、美托酮(metopon)、嗎啡、麥羅啡(myrophine)、納布啡(nalbuphIne)、罌粟鹼(narceine)、尼可嗎啡(nicomorphine)、去甲左啡諾(norlevorphanol)、去甲美沙酮(normethadone)、丙烯嗎啡(nalorphine)、去甲嗎啡(normorphine)、諾匹哌酮(norpipanone)、鴉片、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、阿片全鹼(papaveretum)、潘他唑新(pentazocine)、苯嗎庚酮(phenadoxone)、非諾嗎烷(phenomorphan)、非那佐辛(phenazocine)、苯哌利定(phenoperidine)、去痛定(piminodine)、哌腈米特(piritramide)、普羅庚嗪(propheptazine)、二甲哌替定(promedol)、異丙哌替定(properidine)、丙吡蘭(propiram)、普帕西芬(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)、替利定(tilidine)、西馬多(tramadol)，其藥學

上可接受之衍生物，或其任何混合物。

某些實施例中，鴉片激動劑擇自可待因(codeine)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、氫考酮(hydrocodone)、羥考酮(oxycodone)、二氫可待因、二氫嗎啡、嗎啡、西馬多(tramadol)、羥嗎啡酮(oxymorphone)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

有用之非－鴉片止痛劑實例包括非類固醇性抗消炎藥，諸如阿斯匹靈、布洛芬(ibuprofen)、雙氯酚酸(diclofenac)、萘普生(naproxen)、頭孢噁唑(benoxaprofen)、氟吡洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟布芬(flubufen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡咯芬(piroprofen)、卡洛芬(carprofen)、噁丙嗪(oxaprozin)、普馬洛芬(pramoprofen)、木若洛芬(muroprofen)、三噁洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、阿明洛芬(aminoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美汀(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、硫平酸(tiopinac)、齊多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、環氯茚酸(clidanac)、噁平那酸(oxpinac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯胺苯酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟尼酸(niflumic acid)、托芬美酸(tolfenamic acid)、二氟尼柳(diflurisal)、

氟苯柳(flufenisal)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)、伊索昔康(isoxicam)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。其它適當之非鴉片止痛劑包括下列之非限制性化學類之止痛劑，退熱劑，非類固醇性抗消炎藥：水楊酸衍生物，包括阿斯匹靈、水楊酸鈉、三水楊酸膽鹼鎂、雙水楊酸酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、水楊基水楊酸、水楊氮磺吡啶(sulfasalazine)、及偶氮水楊酸(olsalazin)；對位－胺基酚衍生物包括乙醯胺酚及非那西丁(phenacetin)；吲哚及茚乙酸，包括吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、及依托度酸(etodolac)；雜芳基乙酸，包括托美汀(tolmetin)、雙氯酚酸(diclofenac)、及酮洛芬(ketoprofen)；鄰胺基苯甲酸，包括甲芬那酸(mefenamic acid)及甲氯胺苯酸(meclofenamic acid)；烯醇酸，包括昔康類(oxicams)(吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam))，及吡唑烷二酮類(保泰松(phenylbutazone)及羥芬沙隆(oxyphenthartazone))；及烷酮，包括萘丁美酮(nabumetone)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。欲求非類固醇性抗消炎藥之更詳細說明，請參見 Paul A. Insel, *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (P.B. Molinhoff and R.W. Ruddon eds., 9th ed 1996), 及 G.R. *Hanson, Analgesic, Antipyretic*

and Anti-Inflammatory Drugs in Remington : The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)，其乃併入本文中以供參考。

有用之 Cox-II 抑制劑及 5-脂氧酶抑制劑，以及其組合，乃述於 U.S. Patent No. 6,136,839 中，其乃整體併入本文中以供參考。有用之 Cox-II 抑制劑實例包括（但不限定於）塞來昔布(celecoxib)、DUP-697、氟舒胺(flosulide)、美洛昔康(meloxicam)、6-MNA、L-745337、羅非昔布(rofecoxib)、萘丁美酮(nabumetone)、尼美舒利(nimesulide)、NS-398、SC-5766、T-614、L-768277、GR-253035、JTE-522、RS-57067-000、SC-58125、SC-078、PD-138387、NS-398、氟舒胺(flosulide)、D-1367、SC-5766、PD-164387、依托考昔(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

有用之抗偏頭痛劑之實例包括（但不限定於）阿匹必利(alpiropride)、溴麥角隱亭(bromocriptine)、雙氫麥角胺、多拉斯瓊(dolasetron)、麥角鹼(ergocornine)、麥角異柯寧鹼(ergocorninine)、麥角隱亭(ergocryrtine)、麥角新鹼(ergonovine)、麥角(ergot)、麥角胺(ergotamine)、乙酸氟美烯酮(flumedroxone acetate)、磺醯異丙嗪(fonazine)、酮色林(ketanserin)、麥角乙脲(lisuride)、洛美利嗪(lomerizine)、甲基麥角新鹼(methylergonovine)、美西麥角(methysergide)、美托洛爾(metoprolol)、那拉曲坦

(naratriptan)、奧昔托隆(oxetorone)、苯噻啶(pizotyline)、普萘洛爾(propranolol)、利培酮(risperidone)、利扎曲普坦(rizatriptan)、舒馬普坦(sumatriptan)、噻嗎洛爾(timolol)、曲唑酮(trazodone)、佐米曲坦(zolmitriptan)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

有用之抗驚厥劑實例包括（但不限定於）乙醯苯丁基脲(acetylpheneturide)、阿布妥因(albutoin)、阿洛雙酮(aloxidone)、胺魯米特(aminoglutethimide)、4-胺基-3-羥基丁酸、苯乳胺(atrolactamide)、貝克拉胺(beclamide)、布拉胺酯(buramate)、溴化鈣、卡馬西平(carbamazepine)、桂溴胺(cinromide)、氯美噻唑(clomethiazole)、氯硝西泮(clonazepam)、地西美得(decimemide)、地沙雙酮(diethadione)、二甲雙酮(dimethadione)、地辛妥英(doxenitroin)、依特比妥(eterobarb)、依沙雙酮(ethadione)、乙琥胺(ethosuximide)、乙苯妥英(ethotoin)、非爾胺酯(felbamate)、氟苯乙碸(fluoresone)、加巴噴丁(gabapentin)、5-羥基色胺酸、拉莫三嗪(lamotrigine)、溴化鎂、硫酸鎂、美芬妥英(mephenytoin)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美沙妥英(methetoin)、甲琥胺(methsuximide)、5-甲基-5-(3-菲基)-乙內醯脲、3-甲基-5-苯基乙內醯脲、那可比妥(narcobarbital)、尼美西泮(nimetazepam)、硝基安定(nitrazepam)、奧卡西平(oxcarbazepine)、甲乙雙酮

(paramethadione)、苯乙醯脲(phenacemide)、非沙比妥(phenetharbital)、苯丁醯脲(pheneturide)、戊巴比妥、苯琥胺(phensuximide)、苯甲基巴比妥酸、苯妥英(phenytoin)、苯噻妥英鈉(phethenylate sodium)、溴化鉀、普加巴林(pregabaline)、撲米酮(primidone)、普羅加比(progabide)、溴化鈉、茄(solanum)、溴化銣、琥氯非尼(suclofenide)、硫噻嗪(sulthiame)、替群妥英(tetrantoin)、噻加賓(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲雙酮(trimethadione)、丙戊酸(valproic acid)、丙戊醯胺(valpromide)、胺己烯酸(vigabatrin)、唑尼沙胺(zonisamide)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

有用 Ca^{2+}-管道阻斷劑之實例包括（但不限定於）苄普地爾(bepridil)、克崙硫卓(clentiazem)、地爾硫(diltiazem)、芬地林(fendiline)、加洛帕米(gallopamil)、米貝拉地爾(mibefradil)、普尼拉明(prenylamine)、司莫地爾(semotiadil)、特羅地林(terodiline)、維拉帕米(verapamil)、氨氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、西尼地平(cilnidipine)、依福地平(efonidipine)、依高地平(elgodipine)、非洛地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、馬尼地平(manidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平

(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、桂利嗪(cinnarizine)、氟桂利嗪(flunarizine)、利多氟嗪(lidoflazine)、洛美利嗪(lomerizine)、苄環烷(bencyclane)、依他苯酮(etafenone)、泛托法隆(fantofarone)、哌克昔林(perhexiline)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

供治療或預防尿失禁（UI）之有用醫療劑實例包括（但不限定於）丙胺太林(propantheline)，丙咪嗪(imipramine)，莨菪鹼(hyoscyamine)，奧昔布寧(oxybutynin)，雙環胺(dicyclomine)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

供治療或預防焦慮症之有用醫療劑實例包括（但不限定於）苯並二氮平類諸如阿普唑崙(alprazolam)，溴替唑侖(brotizolam)，氯氮卓(chlordiazepoxide)，氯巴佔(clobazam)，氯硝西泮(clonazepam)，二鉀氯氮卓(clorazepate)，地莫西泮(demoxepam)，安定(diazepam)，艾司唑侖(estazolam)，氟嗎西尼(flumazenil)，氟氮平(flurazepam)，哈拉西泮(halazepam)，勞拉西泮(lorazepam)，咪達唑崙(midazolam)，硝西泮(nitrazepam)，去甲西泮(nordazepam)，奧沙西泮(oxazepam)，普拉西泮(prazepam)，誇西泮(quazepam)，替馬西泮(temazepam)，及三唑崙(triazolam)；非－苯並二

氮平類化劑，諸如丁螺環酮(buspirone)，吉哌隆(gepirone)，伊沙匹隆(ipsapirone)，替螺酮(tiospirone)，若匹酮(zolpicone)，佐沛眠(zolpidem)，及扎來普隆(zaleplon)；鎮定劑諸如巴比妥類，例如異戊巴比妥(amobarbital)，阿普巴比妥(aprobarbital)，丁巴比妥(butabarbital)，布他比妥(butalbital)，甲苯巴比妥(mephobarbital)，美沙比妥(metharbital)，戊巴比妥，苯巴比妥，司可巴比妥(secobarbital)，及硫噴妥鈉(thiopental)；及丙二醇胺基甲酸酯類諸如甲丙胺酯(meprobamate)及泰巴胺酯(tybamate)；其藥學上可接受之衍生物；或其任何混合物。

供治療或預防腹瀉之有用醫療劑實例包括（但不限定於）苯乙哌啶(diphenoxylate)，洛哌丁胺(loperamide)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

供治療或預防癲癇之有用醫療劑實例包括（但不限定於）卡馬西平(carbamazepine)，乙琥胺(ethosuximide)，加巴噴丁(gabapentin)，拉莫三嗪(lamotrigine)，苯巴比妥，苯妥英(phenytoin)，撲米酮(primidone)，丙戊酸(valproic acid)，三甲雙酮(trimethadione)，苯並二氮平類，γ-乙烯基 GABA，乙醯唑胺(acetazolamide)，非爾胺酯(felbamate)，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

供治療或預防藥物濫用之有用醫療劑實例包括（但不限定於）美沙冬(methadone)，地昔帕明(desipramine)，阿

曼他丁(amantadine)，氯西汀(fluoxetine)，丁基原啡因(buprenorphine)，鴉片激動劑，3-苯氧基吡啶，乙酸左醋美沙朵氫氯酸鹽(levomethadyl acetate hydrochloride)，血清素拮抗劑，其藥學上可接受之衍生物，或其任何混合物。

非類固醇性抗發炎劑，5-脂氧酶抑制劑，止吐劑，β-腎上腺素激導性阻斷劑，抗憂鬱劑，及抗癌劑爲技藝中已知且可由熟知技藝者選定。供療或預防記憶病症，肥胖症，便秘，咳嗽，高血壓，厭食症/惡病質，潰瘍，炎性腸病（IBD），腸躁症（IBS），成癮症，帕金森氏症，中風，痙攣症，搔癢病況，精神病，亨丁頓舞蹈症，ALS，認知病，偏頭痛，運動困難，憂鬱症，及/或治療，預防或抑制嘔吐之有用醫療劑之實例包括技藝中已知者且可由熟知技藝者選定。

本發明組成物係藉由下列方法製備，包括將經取代之喹喔啉型哌啶化合物或其藥學上可接受之衍生物與藥學上可接受之載體或賦形劑混合。混合可使用已知將化合物（或衍生物）與藥學上可接受之載體或賦形劑混合之方法完成。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物係以有效量存在於組成物中。

4.7. 套組

本發明進一步提供套組，其可將經取代之喹喔啉型哌啶化合物之操作及投服予動物之過程簡化。

本發明之典型套組包含經取代之喹喔啉型哌啶化合物之單位劑型。一實施例中，單位劑型包含第一種容器，其可爲無菌且含有有效量之經取代之喹喔啉型哌啶化合物及藥學上可接受之載體或賦形劑。套組可進一步包含第二醫療劑之單位劑型，例如含有有效量第二醫療劑及藥學上可接受之載體或賦形劑之第二種容器。另一實施例中，套組包含含有有效量經取代之喹喔啉型哌啶化合物，有效量第二醫療劑及藥學上可接受之載體或賦形劑之容器。第二醫療劑之實例包括（但不限定於）上列者。

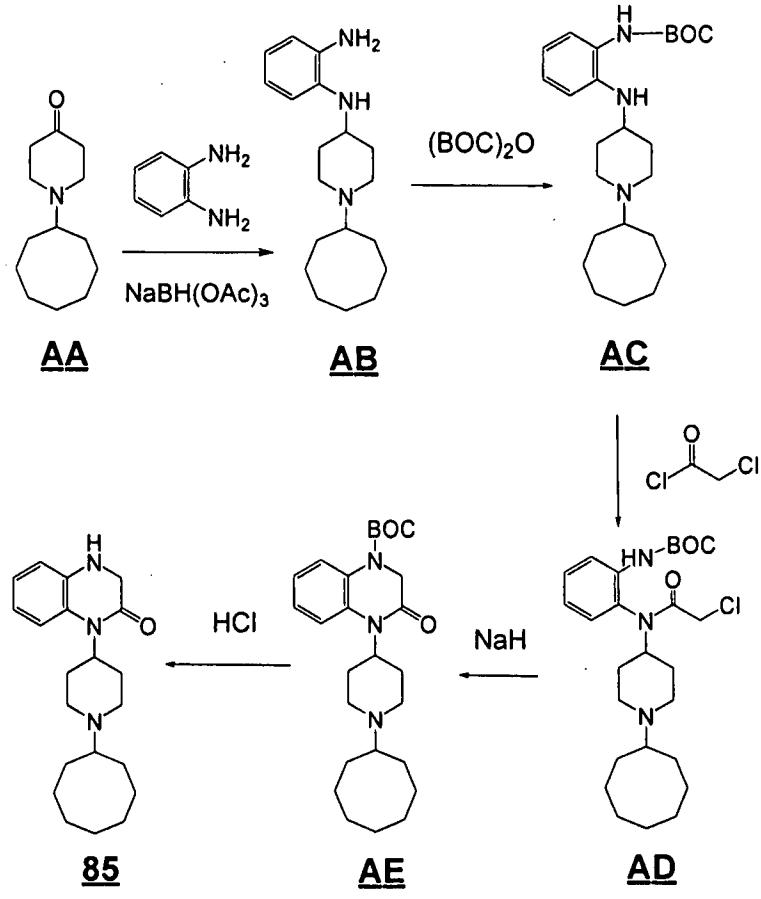
本發明可進一步包含有用以供單位劑型投服之裝置。此裝置之實例包括（但不限定於）注射器，滴注袋，貼布，吸入器，及灌腸袋。

下列實例係提出以助於明瞭本發明，而不應解釋成特定地限制本文所述及所申請專利之本發明。本發明之此些變異，包括未知或稍後發展之所有同等物之取代（在熟知技藝者權限範圍內），配方之變化及實驗設計之變化，均併入本文中視爲落在本發明範圍內。

【實施方式】

下列實例說明本發明之各種不同觀點，且無論如何不得解釋爲對申請專利範圍之限制。

5.1 實例 1



1-環辛基哌啶-4-酮（式 AA 化合物）購自 Vasudha Pharma Chem LTD(Hyderabad, Andhra Pradesh, India)。

令式 AA 化合物（10.00 克，48.0 毫莫耳）及 1,2-苯二胺（10.38 克，96.0 毫莫耳，Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）懸浮於 200 毫升二氯甲烷中。再將三乙醯氧基氫硼化鈉（$NaBH(OAc)_3$，30.42 克，144.0 毫莫耳，Acros Organics, Geel, Belgium）及乙酸（10 毫升）加至此混合物中。而後將反應混合物於約 25℃之溫度下攪拌 24 小時，其後將反應混合物以每次約 200 毫升之水萃取 10 次。將有機部分乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮至乾，即得 9.48 克淡橙色油狀之式 AB 化合物（產率 65.6 %）。

式 AB 化合物之本體，N^1-（1-環辛基哌啶-4-基）苯-1,2-二胺，係使用液態層析/質譜術（LC/MS）證實。

化合物 AB：LC/MS(95%, t_r=1.832 分): m/z=301.1 $[M+H]^+$(計算值: 302.2)。

將二碳酸二第三丁酯（$(BOC)_2O$，144 毫克，0.66 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 0℃下之 199 毫克（0.66 毫莫耳）式 AB 化合物及過量碳酸氫鈉之 10 毫升二氯甲烷懸浮液中。加入後，將反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌 2 小時。而後將反應混合物倒至矽膠柱上並以 5 %：95 %甲醇：二氯甲烷洗提，即得 247 毫克淡黃色固狀之式 AC 化合物（產率 93 %）。

式 AC 化合物之本體，2-（1-環辛基哌啶-4-基胺基）苯基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 AC：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.24 (bs, 1H), 6.98(dt, 1H, J=1.5, 8Hz), 6.67(m, 2H), 6.12(bs, 1H), 3.53(bs, 1H), 3.13(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.56(m, 1H), 2.27(t, 2H, J=10Hz), 1.95(m, 2H), 1.70-1.35(m, 15H), 1.43(s, 9H)。

將 2-氯基乙醯氯（0.047 毫升，.57 毫莫耳，Sigma-Aldrich）經由注射管加至於 0℃下之 230 毫克式 AC 化合物及過量碳酸氫鈉之二氯甲烷懸浮液中。加入後，將反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌另 30 分鐘。其後將反應混合物於減壓下蒸發至乾，即得 273 毫克式 AD 化合物（產率> 98 %）。

式 AD 化合物之本體，2-（2-氯基-*N*-（1-環辛基哌啶-4-基）乙醯胺基）苯基胺基甲酸第三丁酯，係使用質譜術（MS）證實。

化合物 AD：MS: *m/z*=478(M+1)(計算值: 477)。

將 50 毫克式 AD 化合物加至於 0℃下之 3 毫升 *N,N*-二甲基甲醯胺中。再將過量之氫化鈉（3 當量，Sigma-Aldrich）加至此混合物中。其後將反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌 10 分鐘。冷卻至 0℃後，藉加入冰水以令反應混合物之反應中止。再將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，而後以鹽水清洗兩次。將鹽水以乙酸乙酯萃取。將有機部分結合，乾燥（硫酸鈉），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物使用矽膠柱並以乙酸乙酯洗提予以層析，即得式 AE 化合物（產率> 98 %）。

式 AE 化合物之本體，4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-羧酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 AE：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.63(bs, 1H), 7.34(dd, 1H, J=1.5, 8Hz), 7.13(dt, 1H, J=1.5, 8Hz), 7.08(dt, 1H, J=1.5, 8Hz), 4.29(s, 2H), 4.29(m, 1H), 2.92 (bd, 2H, J=10Hz), 2.66(m, 1H), 2.54(m, 2H), 2.36(t, 2H, J=10Hz), 1.80-1.43(m, 16H), 1.54(s, 9H)。

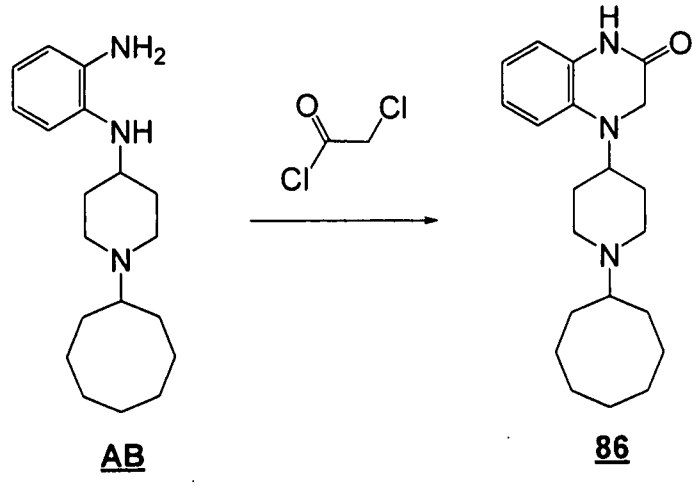
將式 AE 化合物加至於約 25℃之溫度下之 4N 氫氯酸之 1,4-二噁烷液中 30 分鐘，而後於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以乙酸乙酯稀釋及以飽和水性碳酸氫鈉溶液

清洗。而後將有機部分乾燥（硫酸鈉），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。繼而將餘留物藉製備 TLC（以 15 %：85 %甲醇：二氯甲烷洗提）予以層析，即得 31 毫克式 85 之經取代之喹喔啉型哌啶化合物（產率 98 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 85 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3,4-二氫喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 85：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：12.21(bs, 0.5H), 7.78(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.87(t, 1H, J=8Hz), 6.66(d, 1H, J=8Hz), 5.03(bs, 1H), 3.79(s, 2H), 3.71(s, 1H), 3.34(m, 4H), 2.95(m, 1H), 2.19(m, 1H), 1.8-1.3(m, 18H); MS: *m/z*=342(M+1)(計算值：341)。

5.2 實例 2



AB **86**

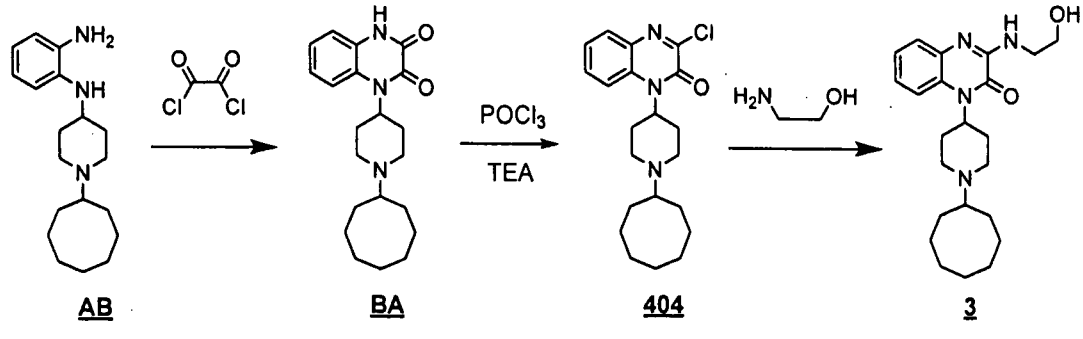
將 190 毫克（0.63 毫莫耳）式 AB 化合物與 7 毫升二

氯甲烷混合。再將碳酸氫鈉（158 毫克，1.89 毫莫耳）加入，而後將所得懸浮液於 0℃下攪拌。繼而將 2-氯基乙醯氯（0.051 毫升，0.63 毫莫耳）經由注射管逐滴加至懸浮液中。加入後，將反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌 10 分鐘。繼而將反應混合物於減壓下蒸發至乾，將乙腈加入，再將所得懸浮液於 80℃下加熱 48 小時。而後將懸浮液倒至矽膠柱上並以 5 %：95 %甲醇：二氯甲烷洗提，即得 168 毫克淡黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 86（產率 78 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 86 之本體，4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3,4-二氫喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 86：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.53(bs, 1H), 6.93(dt, 1H, J=1.5, 8Hz), 6.69(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.43(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.31(m, 2H), 1.80-1.38(m, 18); MS: *m/z*= 342(M+1)(計算值：341)。

5.3 實例 3



將式 AB 化合物（14.40 克，47.84 毫莫耳）加至 100 毫升無水二氯乙烷中。再將混合物逐滴加至草醯二氯（8.37 克，66.44 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之 200 毫升二氯乙烷溶液中。於氬氣氛下，將所得混合物於約 25℃之溫度下機械攪拌 1 小時。而後將混合物加溫至 60℃10 小時。繼而將混合物冷卻至約 25℃之溫度，再將溶劑於減壓下移除。將餘留之材質加至 300 毫升甲醇中，而後吸附至矽膠上以得餘留物，將其以經過 100 %：0 %乙酸乙酯：甲醇至 0 %：100 %乙酸乙酯：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析。將產物溶離份結合及於減壓下濃縮至乾，即得 10.0 克淡橙色固狀之式 BA 化合物（產率 58 %）。

式 BA 化合物之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹喔啉-2,3（1*H*,4*H*）-二酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 BA 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.81 (1H, m), 7.31(3H, m), 3.57(3H, m), 3.43(2H, m), 3.22(2H, m), 2.17(4H, m), 1.99(4H, m), 1.78-1.46(14H, m); LC/MS (100%, t_r=5.011 分)：*m/z*=356.3$[M+H]^+$(計算值：355.5)。

將三乙胺（2 毫莫耳）及磷醯氯（5 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 25℃下之式 BA 化合物（784 毫克，2 毫莫耳）之甲苯（15 毫升）及 *N,N*-二甲基甲醯胺（2 毫升）懸浮液中。再邊攪拌邊將反應混合物加溫至 100℃。淺黃色固狀物乃於 30 分鐘後形成。其後，將混合物冷卻至約 25℃之溫度，過濾，以 1：5 乙酸乙酯：乙醚清洗兩次

（每次清洗使用 10 毫升），及於減壓下、於 60℃下乾燥 12 小時，即得 712 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404（產率 87 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404 之本體，3-氯基-1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO)：8.11(1H, br), 7.79(1H, d, J=8Hz), 7.67 (1H, m), 7.44(1H, t, J=8Hz), 5.11(1H, br), 3.45-3.30(4H, m), 3.11(2H, m), 1.96(2H, m), 1.73(2H, d, J=8Hz), 1.76-1.42(13H, m)。

將三乙胺（0.38 毫莫耳）及 2-胺基乙醇（0.57 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 25℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404（80 毫克，0.19 毫莫耳）之乙腈（3 毫升）懸浮液中。再將所得反應混合物於 80℃下攪拌 90 分鐘。冷卻至約 25℃並以水（3 毫升）令反應中止後，乃形成白色沉澱物。將沉澱物過濾，以水清洗，及於減壓下、於 60℃下乾燥 12 小時，即得 55 毫克淡黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 3（產率 73 %）。

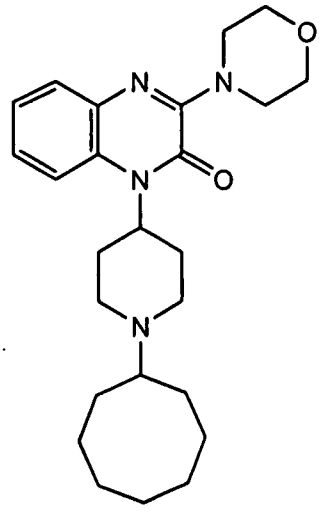
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 3 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（2-羥乙基胺基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 3：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO)：7.66(1H, m), 7.44-7.32(2H, m),

7.18(2H, m), 4.82(1H, t, J=5.4Hz), 4.67(1H, br), 3.58(2H, q, J=5.7Hz), 3.47(2H, q, J=5.7Hz), 2.86-2.68(5H, m), 2.43-2.36(2H, m), 1.72-1.41(16H, m); MS：m/z=436.9$[M+H]^+$(計算值: 435.4)。

5.4 實例 4

以類似於實例 3 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物。

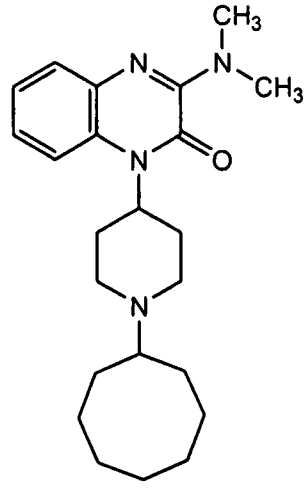


1

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 1 係藉使用嗎啉（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 96%）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 1 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-嗎啉基喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 1：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：7.67(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.28(2H, t, J=8Hz), 7.21(2H, t, J=8Hz), 4.64(1H, br), 3.77(4H, m), 3.71(4H, m), 2.84(2H, m), 2.69-2.61(3H, m), 2.39(2H, m), 1.72-1.41(17H, m); LC/MS: *m/z*= 425.1[M+H]$^+$(計算值：424.6)。



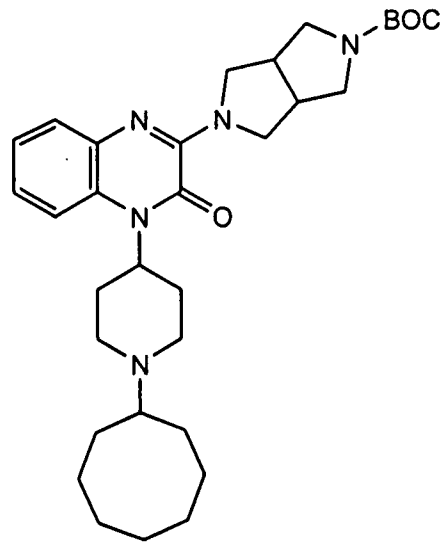
2

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 2 係藉使用二甲胺（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 92%）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 2 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（二甲胺基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 2：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：7.60(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.20(2H, m), 4.60(1H, br), 3.22(6H, s), 2.84(2H, m),

2.69-2.62(3H, m), 2.40(2H, m), 1.72-1.41(17H, m); LC/MS: *m/z*=383.1[M+H]$^+$(計算值: 382.5)。



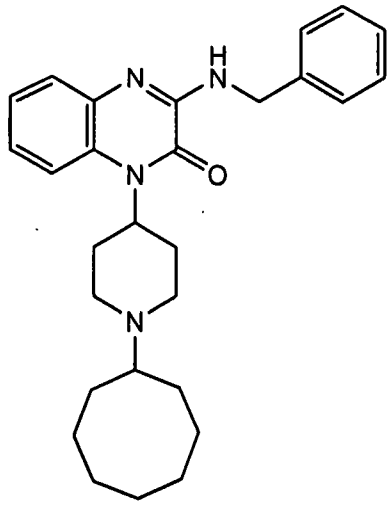
4

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 4 係藉使用六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯(Chembasics Pty. Ltd. Perth, Australia)取代 2-胺基乙醇而製得(產率>98%)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 4 之本體,5-(4-(1-環辛基哌啶-4-基)-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基)六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酸第三丁酯,係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 4: ^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO): 7.61(1H, d, J=4Hz), 7.34(1H, m), 7.22-7.18(2H, m), 4.65(1H, br), 4.01(2H, m), 3.71(1H, m), 3.44 (2H, m), 3.15(3H, m), 2.92(5H, m), 2.72(3H, m), 1.78-1.40 (17H, m), 1.39(9H, s); LC/MS: *m/z*=550.2[M+H]$^+$(計算

值：549.8)。

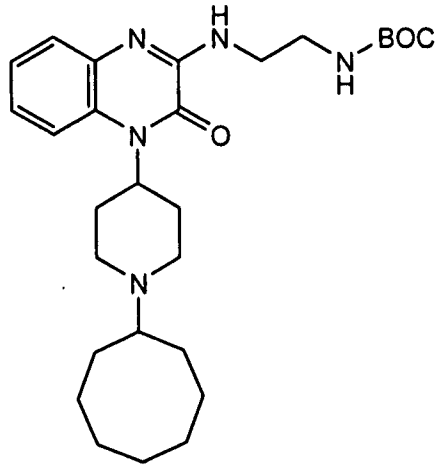


6

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 6 係藉使用苯基甲胺取代 2-胺基乙醇而製得（產率> 98 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 6 之本體，3-（苄胺基）-1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 6：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO)：8.08(1H, m), 7.40-7.19(9H, m), 4.60(2H, d, J=6Hz), 3.41(5H, m), 3.15(2H, m), 2.10-1.47(17H, m); LC/MS: *m/z*=445.1[M+H]$^+$(計算值：444.6)。

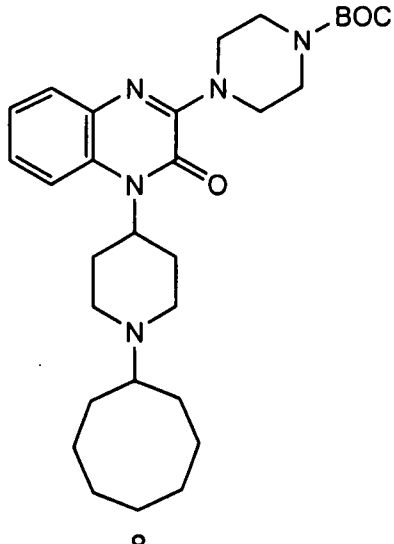


7

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 7 係藉使用 2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 90 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 7 之本體，2-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 7：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：8.00-7.5(2H, br), 7.43(1H, m), 7.22(2H, m), 6.98(1H, m), 4.98(1H, br), 3.45(7H, m), 3.21-3.09(5H, m), 2.04-1.45(15H, m), 1.37(9H, s); LC/MS: *m/z*= 498.1[M+H]$^+$(計算值：497.7)。

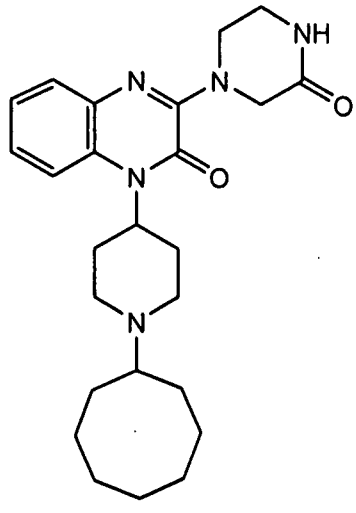


8

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 8 係藉使用哌嗪-1-羧酸第三丁酯（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 86 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 8 之本體，4-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌嗪-1-羧酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 8：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.67(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 4.63(1H, br), 3.75(4H, s), 3.45(4H, s), 2.84(2H, m), 2.69-2.61(3H, m), 2.39(2H, t, J=8Hz), 1.71-1.42(17H, m), 1.42(9H, s); LC/MS: *m/z*=524.1[M+H]$^+$(計算值：523.7)。

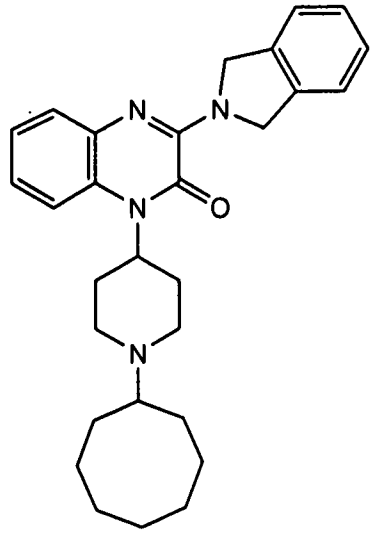


18

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 18 係藉使用哌嗪-2-酮（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇製備，以得無色固狀物（產率 86 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 18 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（3-合氧基哌嗪-1-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 18：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：8.01(1H, s), 7.83(1H, m), 7.49(1H, d, J= 7.6Hz), 7.28(2H, m), 4.94(1H, br), 4.31(2H, s), 4.02(2H, t, J=5.2Hz), 3.41-3.58(8H, m), 2.01-1.47(17H, m); LC/MS: *m/z*=438[M+H]$^+$(計算值：437.6)。



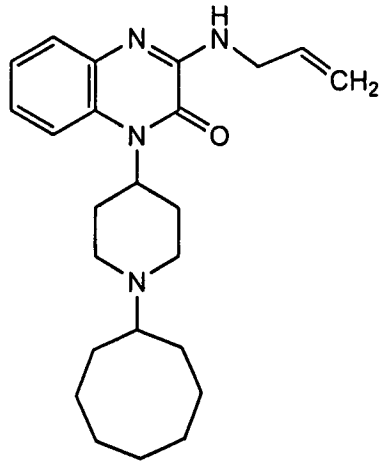
19

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 19 係藉使用異吲哚啉（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇製備，以得無色固狀物（產率 75 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 19 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（異吲哚啉-2-基）喹噁啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 19：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO)：7.62(1H, s), 7.41(3H, s), 7.31(2H, s), 7.19(2H, m), 5.23(4H, br), 4.69(1H, br), 2.87-2.28(7H, m), 1.78-1.44(16H, m); LC/MS: *m/z*=457[M+H]$^+$(計算值：

456.6)。

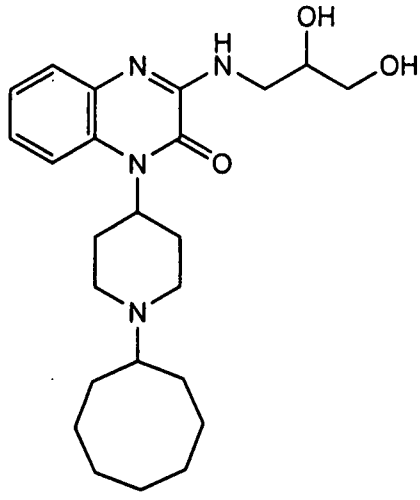


24

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 24 係藉使用丙-2-烯-1-胺（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇製備，以得無色固狀物（產率 90 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 24 之本體，3-（烯丙胺基）-1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹噁啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 24：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO)：7.65(2H, m), 7.37(1H, m), 7.18(2H, m), 5.94(1H, m), 5.14(2H, m), 4.62(1H, br), 4.01(2H, t, J= 5.4Hz), 2.85-2.31(7H, m), 1.73-1.42(16H, m); LC/MS: *m/z*=395[M+H]$^{+}$(計算值：394.6)。

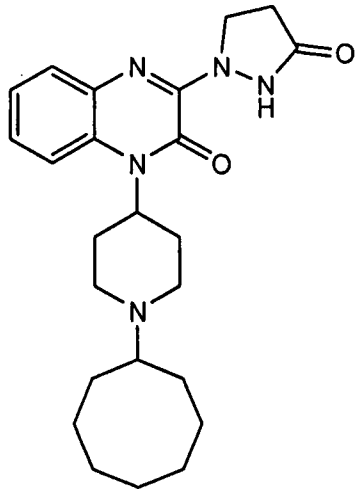


25

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 25 係藉使用 3-胺基丙-1,2-二醇（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇製備，以得無色固狀物（產率 77 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 25 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（2,3-二羥基丙胺基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 25：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO)：7.70(1H, m), 7.38(1H, m), 7.31(1H, m), 7.20(2H, m), 5.02(1H, d, J=5.1Hz), 4.73(1H, t, J=5.7Hz), 4.72(1H, br), 3.71(1H, m), 3.57(1H, m), 3.44-3.33(3H, m), 3.00-2.36(6H, m), 1.78-1.44(17H, m); LC/MS: *m/z*=429 $[M+H]^+$(計算值：428.6)。



119

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 119 係藉使用吡唑烷-3-酮氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇製備，以得白色無定形固狀物（產率 59 %）。

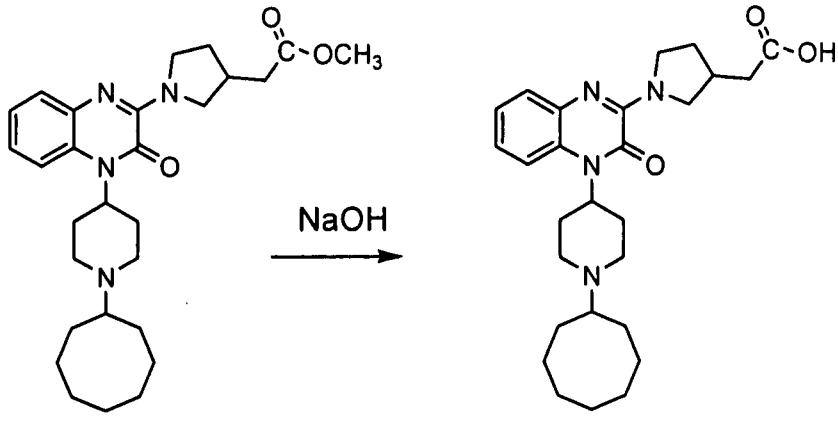
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 119 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（3-合氧基吡唑烷-1-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 119：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：7.64(1H, br), 7.51(1H, d, J=4Hz), 7.25 (2H, m), 4.90(1H, m), 4.44(2H, d, J=8Hz), 2.98(2H, m), 2.80(2H, d, J=Hz), 2.80(1H, m), 2.70(2H, m), 2.43(2H, m), 1.75-1.40(6H, m); LC/MS(100%, t_r=1.19 分): *m/z*= 424.2 $[M+H]^+$ (計算值: 423.3)。

5.5 實例 5

以類似於實例 3 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合

物。



138 **111**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 138 係藉使用 2-（吡咯烷-3-基）乙酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 98 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 138 之本體，2-（1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）吡咯烷-3-基）乙酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 138：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.53(1H, br), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.13 (2H, m), 4.90(1H, br), 4.12(1H, br), 4.10(1H, br), 3.85(1H, br), 3.71(3H, s), 3.55(1H, br), 2.95(2H, d, J=12Hz), 2.79(2H, m), 2.65(2H, m), 2.55-2.36(3H, m), 2.18(1H, m), 1.90-1.40(18H, m); LC/MS(99%, t_r=1.42 分): *m/z*=481.2 $[M+H]^+$(計算值：480.3)。

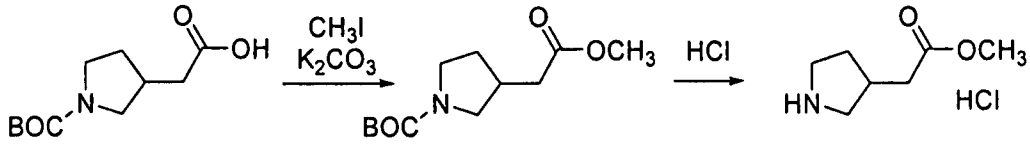
欲將酯轉換成酸，乃將 2N 水性氫氧化鈉（0.14 毫

升，0.958 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 138（115 毫克，0.239 毫莫耳）及甲醇（4 毫升）之混合液中。再將所得反應混合物加溫至約 50℃之溫度並攪拌 2 小時。於減壓下濃縮後，將反應混合物以水（5 毫升）稀釋並以乙酸乙酯（5 毫升）萃取。而後藉於 0℃溫度下加入 2N 水性氫氯酸以將水性部分中和。其後，將混合物以乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使用 10 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮，即得 107 毫克白色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111（產率 96 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之本體，2-（1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）吡咯烷-3-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.61(1H, m), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.14(2H, m), 4.70(1H, br), 4.40-3.40(4H, m), 3.00(2H, m), 2.80(4H, m), 2.65(2H, m), 2.40(2H, m), 2.10(1H, m), 1.85-1.40(18H, m); LC/MS(100%, t_r=1.32 分): *m/z*=467.2 $[M+H]^+$ (計算值: 466.3)。

2-（吡咯烷-3-基）乙酸甲酯之製備如下：

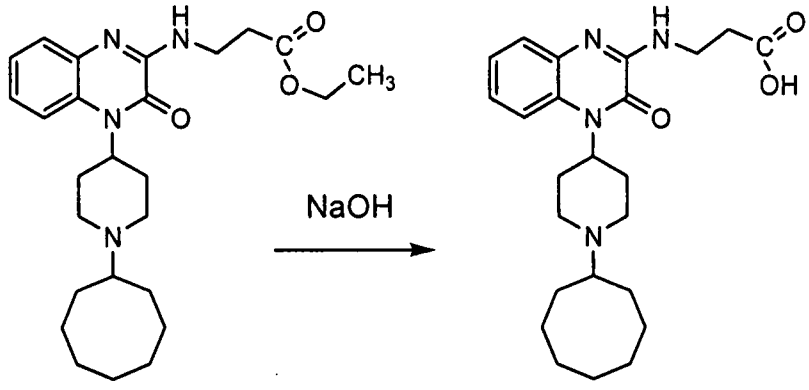


將甲基碘（163 微升，2.62 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及碳酸鉀（904 毫克，6.53 毫莫耳）加至 2-（1-（第三丁氧羰基）吡咯烷-3-基）乙酸（500 毫克，2.18 毫莫耳，Astatec Pharmaceutical Technology Co.）之 *N,N*-二甲基甲醯胺（10 毫升）懸浮液中。再將這些成分於約 25℃之溫度下攪拌 1 小時，其後以水（20 毫升）令反應混合物之反應中止，以乙酸乙酯萃取三次（每次萃取使用 20 毫升），以水清洗兩次（每次清洗使用 20 毫升），以飽和水性氯化鈉清洗（10 毫升），乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得油狀之 3-（2-甲氧基-2-合氧基乙基）吡咯烷-1-羧酸第三丁酯。將 4N 氫氯酸之二噁烷液（10.8 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之 3-（2-甲氧基-2-合氧基乙基）吡咯烷-1-羧酸第三丁酯（2.18 毫莫耳）之二噁烷（10 毫升）混合液中。而後將反應混合物於 50℃下攪拌 2 小時。其後，將混合物於減壓下濃縮，即得 380 毫克無色油狀之 2-（吡咯烷-3-基）乙酸甲酯氫氯酸鹽（二步驟之產率爲 96 %），其本體係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

2-（吡咯烷-3-基）乙酸甲酯：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：9.70(2H, br), 3.70(3H, s), 3.62(1H, m), 3.47(1H, m), 3.30(1H, m), 3.00(1H, m), 2.74(1H, m), 2.54(2H, d, J=8Hz), 2.26(1H, m), 1.73(1H, m); LC/MS(100%, t_r=0.34 分): *m/z*=144.0$[M+H]^+$(計算值：143.1)。

以類似於實例 3 之方法，即可由經取代之喹噁啉型哌

啶化合物 404 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物，而後再以類似於上述之方法由酯轉換成酸。



139 **113**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 139 係藉使用 3-胺基丙酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率>98 %）。

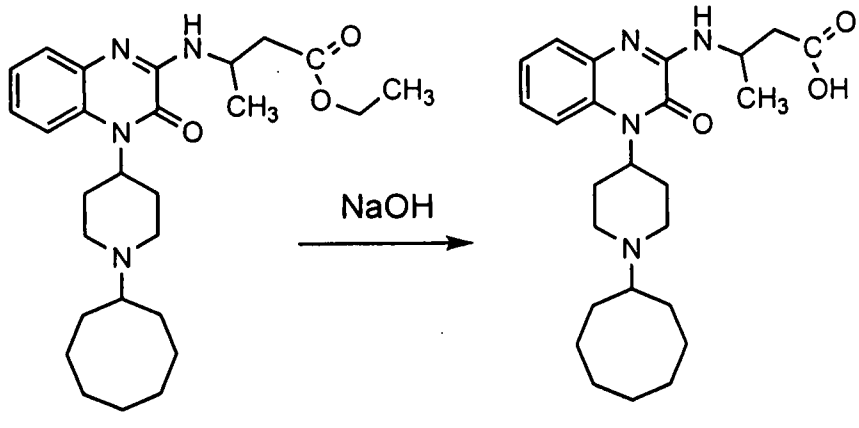
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 139 之本體，3-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）丙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 139：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.60(1H, br), 7.52(1H, m), 7.19(2H, m), 6.69(1H, m), 5.00(1H, br), 4.17(2H, q, J=8Hz), 3.82(2H, q, J=8Hz), 2.96(2H, m), 2.80(2H, m), 2.71(2H, t, J= 8Hz), 2.50-2.35(3H, m), 2.01(2H, m), 1.80-1.40(14H, m); LC/MS(95%, t_r=1.47 分): m/z=455.1$[M+H]^+$(計算值：454.3)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 113 之本體，3-（4-

（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 113：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.68(1H, m), 7.47(1H, m), 7.41(1H, m), 7.19(1H, m), 5.00-4.30(2H, m), 3.59(2H, q, J=8Hz), 3.50-3.10(2H, m), 2.91(2H, m), 2.71(2H, m), 2.60(2H, t, J=8Hz), 2.50(2H, m), 1.80-1.40(16H, m); LC/MS(98%, t_r=1.34 分): *m/z*=427.2$[M+H]^+$(計算值：426.3)。



140 **116**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 140 係藉使用 3-胺基丁酸乙酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 89 %）。

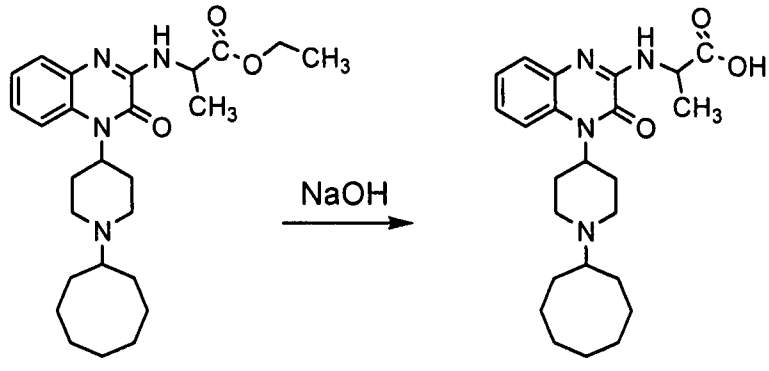
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 140 之本體，3-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）丁酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 140：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.60(1H, br), 7.52(1H, m), 7.19(2H,

m), 6.57(1H, d, J=8Hz), 5.00(1H, br), 4.60(1H, m), 4.14(2H, q, J=8Hz), 3.20-2.30(9H, m), 2.00-1.40(16H, m), 1.37(3H, d, J=8Hz), 1.26(3H, t, J=8Hz); LC/MS(100%, t_r=1.52 分): *m/z*=469.2$[M+H]^+$(計算值: 468.3)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 116 之本體，3-(4-(1-環辛基哌啶-4-基)-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基)丁酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 116：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.60(1H, m), 7.40(1H, m), 7.06(2H, m), 5.70-5.00(2H, m), 4.55(1H, m), 3.40-3.20(3H, m), 3.02(2H, m), 2.80-2.60(4H, m), 1.96(2H, m), 1.80-1.38(14H, m), 1.41(3H, d, J=8Hz); LC/MS(100%, t_r=1.47 分): *m/z*=441.2$[M+H]^+$(計算值: 440.3)。



141 **118**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 141 係藉使用 2-胺基丙酸乙酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 92 %）。

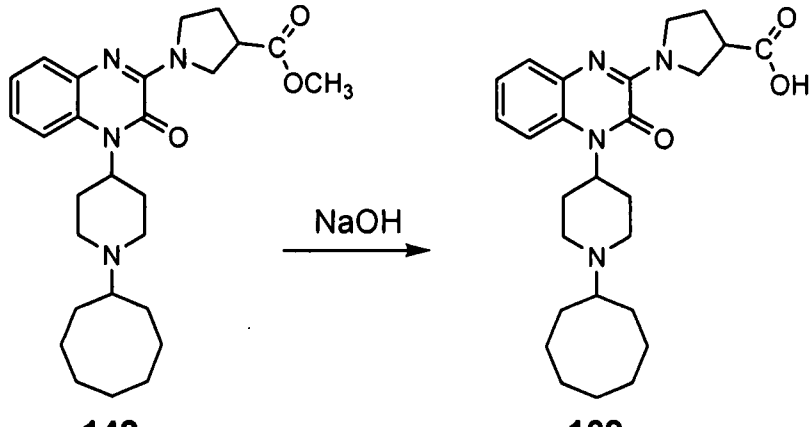
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 141 之本體，2-(4-

（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）丙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 141：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.60(1H, br), 7.50(1H, m), 7.19(2H, m), 6.73(1H, d, J=8Hz), 4.75(1H, m), 4.23(2H, q, J=8Hz), 2.97 (2H, m), 2.80(2H, m), 2.67(1H, m), 2.43(2H, m), 1.85-1.40 (16H, m), 1.56(3H, d, J=4Hz), 1.29(3H, t, J=8Hz); LC/MS(100%, t_r=1.55 分): *m/z*=455.2$[M+H]^+$(計算值：454.3)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 118 之本體，2-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 118：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：7.77(1H, m), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, m), 7.19(2H, m), 4.80(1H, br), 4.39(1H, m), 3.20-2.85 (7H, m), 2.00-1.40(16H, m), 1.44(3H, d, J=8Hz); LC/MS(100%, t_r=1.54 分): *m/z*=427.2$[M+H]^+$(計算值：426.3)。



142 **109**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 142 係藉使用吡咯烷-3-羧酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得（產率 71 %）。

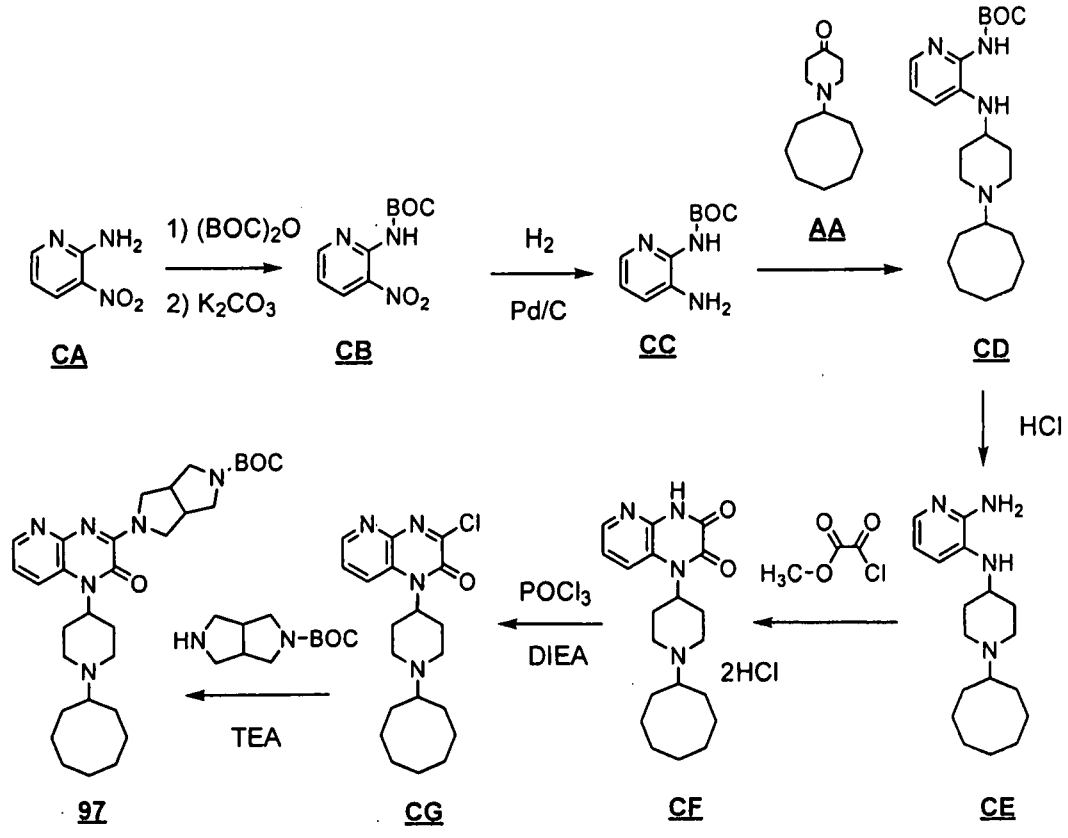
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 142 之本體，1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 142：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.55(1H, br), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.14(2H, m), 4.90(1H, br), 4.30-3.90(4H, m), 3.72(3H, s), 3.13(1H, m), 2.95(2H, m), 2.79(2H, m), 2.67(1H, m), 2.42(2H, m), 2.23(2H, m), 1.90-1.40(18H, m); LC/MS (100%, t_r=1.46 分): *m/z*=467.1$[M+H]^+$(計算值：466.3)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 109 之本體，1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 109：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：7.76(1H, br), 7.36(1H, m), 7.16(2H, m), 4.90(1H, br), 4.20-3.70(4H, m), 3.60-2.90(8H, m), 2.20-1.90(4H, m), 1.80-1.40(14H, m); LC/MS(100%, t_r= 1.38 分): *m/z*=453.3$[M+H]^+$(計算值：452.3)。

5.6 實例 6



將式 CA 化合物（3-硝基吡啶-2-胺，1.39 克，10 毫莫耳，Sigma-Aldrich），二碳酸二第三丁酯（$(BOC)_2O$，20 毫莫耳）及 DMAP（催化量，Sigma-Aldrich）之四氫呋喃（28 毫升）混合液於 90℃下攪拌 1 小時。冷卻至約 25℃之溫度及以水（10 毫升）令反應中止後，將混合物以乙酸乙酯萃取三次，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮。於約 25℃之溫度下，將所得黃色油狀物與甲醇（33 毫升）混合，而後加至碳酸鉀（30 毫莫耳）中。繼而將反應混合物於 60℃下攪拌 1 小時。冷卻至約 25℃之溫度後，將 2N 水性氫氯酸（10 毫升）加入，並將 pH 調整至約 7 至約 8 之範圍間。其後，將混合物以乙酸乙酯萃取三次，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮。再將所得油狀物以經過 10 %：90 %乙酸乙酯：己烷至 50 %：50 %乙酸乙酯：己

烷梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得黃色固狀之式 CB 化合物（產率 91 %）。

式 CB 化合物之本體，3-硝基吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 CB：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：9.59(1H, s), 8.72(1H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.5(1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.4, 4.8Hz), 1.56(9H, s)。

於氫氣氛下，將式 CB 化合物（2.11 克，9.07 毫莫耳），10 %鈀/碳（210 毫克，Sigma-Aldrich），及甲醇（35 毫升）之混合液於約 25℃之溫度下攪拌 16 小時。將鈀/碳濾出後，將混合物以乙酸乙酯及甲醇清洗，而後將濾液於減壓下濃縮。繼而令所得固狀物以 3：2 正己烷：乙醚懸浮，再予過濾及以正己烷清洗，即得淺黃色固狀之式 CC 化合物（產率 87 %）。

式 CC 化合物之本體，3-胺基吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 CC：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.76(1H, d, J=1.5Hz), 7.10(1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 6.99(1H, dd, J=8.4, 4.8Hz), 1.52(9H, s)。

將式 CC 化合物（710 毫克，3.4 毫莫耳），式 AA 化合物（5.1 毫莫耳），三乙醯氧基氫硼化鈉（10.2 毫莫耳）及乙酸（5.1 毫莫耳）之氯仿（18 毫升）混合液於約 25℃之溫度下攪拌 16 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液令反應中止後，將混合物以氯仿萃取，乾燥（硫酸鎂）及於減壓

下濃縮。而後將餘留物以經過 5 %：95 %乙酸乙酯：正己烷至 20 %：80 %乙酸乙酯：正己烷至 50 %：50 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得無色固狀之式 CD 化合物（產率 63 %）。

式 CD 化合物之本體，3-（1-環辛基哌啶-4-基胺基）吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 CD：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：8.59 (1H, s), 7.60(1H, t, J=4Hz), 7.01(2H, d), 4.67(1H, d, J=8Hz), 3.25(1H, m), 2.67(2H, m), 2.35-2.30(2H, m), 1.88-1.85(2H, m), 1.69-1.60(2H, m), 1.56-1.32(25H, m)。

將 4N 氫氯酸之乙酸乙酯液（7.9 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 CD 化合物（317 毫克，0.79 毫莫耳）之乙酸乙酯（5 毫升）懸浮液中，再於約 25℃下攪拌 1 小時，而後於 50℃下再攪拌 3 小時。以 28 %水性氨中和後，將 pH 調整至約 13 至約 14 之範圍內。其後將混合物以乙酸乙酯萃取三次，將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮，即得棕色固狀之式 CE 化合物（產率> 98 %）。

式 CE 化合物之本體，N^3-（1-環辛基哌啶-4-基）吡啶-2,3-二胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 CE：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.80(1H, d, J=4Hz), 7.66(1H, s), 6.39(1H, d, J=4Hz), 4.12(1H, m), 2.79(1H, m), 2.68-2.61(6H, m), 2.43(2H, m), 1.92-1.48

(24H, m)。

將 2-氯基-2-合氧基乙酸甲酯（0.79 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之二氯甲烷（3 毫升）液於 10 分鐘期間加至於 0℃下之式 CE 化合物（168 毫克，0.79 毫莫耳）之二氯甲烷（10 毫升）混合液中。再將所得反應混合物於 0℃下攪拌 30 分鐘。以飽和碳酸氫鈉溶液令反應中止後，將混合物以氯仿萃取三次。其後將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂），及於減壓下濃縮。於約 25℃之溫度下，將所得油狀物與乙醇（4 毫升）混合，而後將混合物加至甲醇鈉（1.09 毫莫耳，Sigma-Aldrich）中。再將反應混合物於 70℃下攪拌 1 小時。於減壓下濃縮後，將水（0.5 毫升）及 2N 氫氯酸（1 毫升）加至所得油狀物中。再將所得沉澱物過濾，以 90 %：10 %水：甲醇清洗，及於減壓下、於 60℃下乾燥 12 小時，即得無色固狀之式 CF 化合物之二氫氯酸鹽。

式 CF 化合物之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）吡啶並[3,2-*b*]吡嗪-2,3（1*H*,4*H*）-二酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 CF：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO-d_6)：12.39 (1H, s), 9.8(1H, br), 8.27(1H, m), 8.14(1H, d, J=4.5Hz), 7.21(1H, dd, J=4.5, 8.1Hz), 4.91(1H, m), 3.45-3.3(6H, m), 2.99(2H, m), 2.02(2H, m), 1.99(2H, m), 1.58-1.46(11H, m); LC/MS: *m/z*=357[M+H]$^+$(計算值：356.5)。

將磷醯氯（1.85 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於

25℃下之式 CF 化合物（220 毫克，0.62 毫莫耳）及 DIEA（1.85 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之甲苯（6 毫升）及 *N,N*-二甲基甲醯胺（1 毫升）懸浮液中。再將所得反應混合物於 100℃下攪拌 45 分鐘。冷卻至約 25℃之溫度及以水令反應中止後，將混合物以氯仿/水萃取三次，乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮，即得 187 毫克棕色固狀之式 CG 化合物（產率 81 %）。

式 CG 化合物之本體，3-氯基-1-（1-環辛基哌啶-4-基）吡啶並[3,2-*b*]吡嗪-2（1*H*）-酮，係使用 LC/MS 證實。

化合物 CG：LC/MS:*m/z*=375[M+H]$^+$(計算值：374.2)。

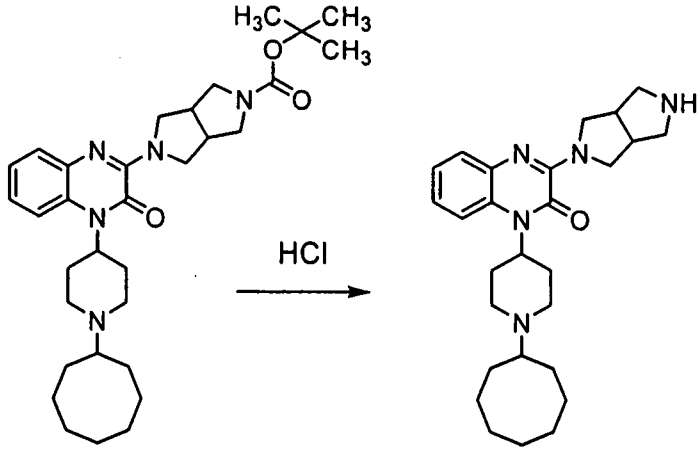
將三乙胺（0.21 毫莫耳）及六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯（0.21 毫莫耳）加至於 25℃下之式 CG 化合物（80 毫克，0.21 毫莫耳）之乙腈（3 毫升）懸浮液中。再將所得反應混合物於 80℃下攪拌 2 小時。冷卻至約 25℃之溫度及以水（3 毫升）令反應中止後，將混合物以氯仿/水萃取三次，乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮，以得黃色油狀物。將油狀物以經過 97 %：3 %氯仿：甲醇至 90 %：10 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 68 毫克黃色無定形固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 97（產率 62 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 97 之本體，5-（1-（1-環辛基哌啶-4-基）-2-合氧基-1,2-二氫吡啶並[3,2-*b*]吡嗪-3-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯，係

使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 97：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：8.33(1H, d, J=4.8Hz), 7.87(1H, m), 7.04(1H, m), 4.46(1H, m), 4.20(1H, m), 4.00(1H, m), 3.82(1H, m), 3.62(2H, m), 3.30(2H, m), 2.96(4H, m), 2.66(2H, m), 2.41(2H, m), 1.75-1.44(26H, m)。

5.7 實例 7

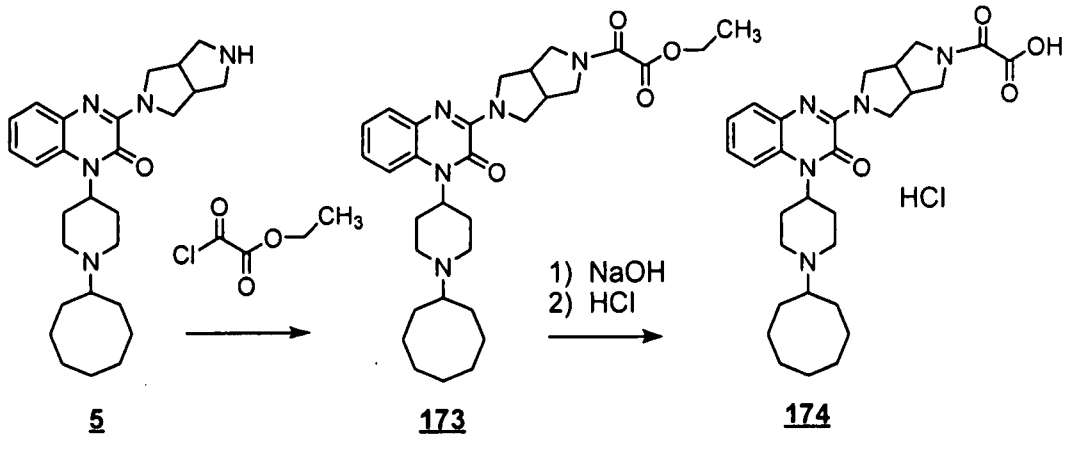


4 5

將 4N 氫氯酸之 1,4-二噁烷液（2 毫升）於約 25℃之溫度下加至經取代之喹喔啉型哌啶化合物 4（120 毫克，0.22 毫莫耳）之 1,4-二噁烷（4 毫升）及甲醇（1 毫升）懸浮液中。再將反應混合物於 25℃下攪拌 1 小時。繼而將所得沉澱物過濾，以乙醚（3 毫升）清洗，及於減壓下、於 70℃下乾燥，即得 123 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5（產率> 98 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（六氫吡啶並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：9.67-9.54(3H, br), 7.91(1H, br), 7.53 (1H, s), 7.22(2H, m), 5.03(1H, br), 4.50-3.90(12H, m), 3.41-3.00(6H, m), 2.07(2H, m), 1.89-1.43(13H, m); LC/MS: *m/z*=450.1[M+H]$^+$(計算值：449.6)。



5　　173　　174

將吡啶（93 微升，1.148 毫莫耳）及 2-氯基-2-合氧基乙酸乙酯（92 微升，0.820 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 0℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5（180 毫克，0.328 毫莫耳）及二氯甲烷（4 毫升）之混合液中。加熱至約 25℃之溫度後，將反應混合物攪拌 2 小時。再將反應混合物以水（5 毫升）稀釋，而後以氯仿萃取三次（每次萃取使用 10 毫升）。將有機部分結合，以飽和水性氯化鈉（10 毫升）清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮。再將餘留物以經過 10 %：90 %乙酸乙酯：正己烷

至 50 %：50 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得 89 毫克白色無定形固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 173（產率 47 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 173 之本體，2-（5-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-2-合氧基乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 173：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.46(1H, m), 7.32(1H, m), 7.18(2H, m), 5.20(1H, br), 4.31(2H, q, J=8.0Hz), 4.20(2H, m), 3.95-3.85(4H, m), 3.70-3.50(4H, m), 3.00(2H, m), 2.40-1.90(5H, m), 1.90-1.45(18H, m), 1.39(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS: *m/z*=576$[M+H]^+$(計算值：575.3)。

將 2N 水性氫氧化鈉（0.15 毫升，0.295 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 173（85 毫克，0.148 毫莫耳）之甲醇（4 毫升）混合液中。再將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 2 小時。於減壓下濃縮後，將混合物以水（5 毫升）稀釋，而後以乙酸乙酯（5 毫升）萃取。繼而將水性部分藉於 0℃溫度下加入第一次處理之 2N 水性氫氯酸予以中和。其後將混合物以氯仿萃取兩次（每次萃取使用 10 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮以得白色固狀物。將水（2 毫升）而後第二次處理之 2N 水性氫氯酸（1

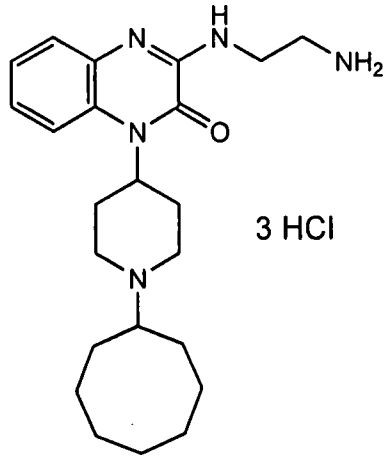
毫升）加至固狀物中。其後將混合物於減壓下濃縮，即得77 毫克經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之氫氯酸鹽（產率 89 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之本體，2-（5-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-2-合氧基乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：10.62(0.9H, m), 9.84(0.1H, m), 7.83 (0.9H, m), 7.72(0.1H, m), 7.60(1H, m), 7.28(2H, m), 5.86 (1H, m), 4.40-4.00(6H, m), 3.90-3.35(4H, m), 3.10(2H, m), 2.97(1H, m), 2.60(2H, m), 2.40-1.30(20H, m); LC/MS (100%, t_r=1.45 分): *m/z*=548[M+H]$^+$(計算值：547.3)。

5.8 實例 8

以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，即可製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物。

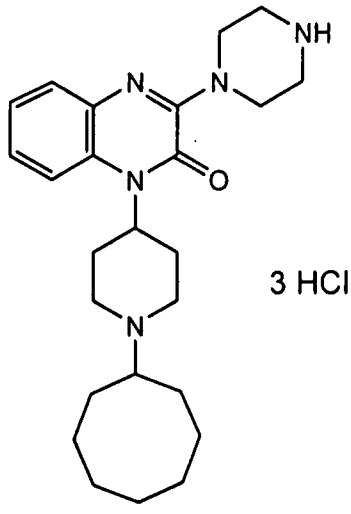


9

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 9 之三氫氯酸鹽係藉使用經取代之喹噁啉型哌啶化合物 7 取代經取代之喹噁啉型哌啶化合物 4 而製得（產率 90 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 9 之本體，3-（2-胺乙基胺基)-1-(1-環辛基哌啶-4-基）喹噁啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 9：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：8.10-7.80(4H, br), 7.50(1H, s), 7.25 (2H, m), 5.00(1H, br), 3.68(2H, d, J=4Hz), 3.43-3.39(5H, m), 3.19-3.08(4H, m), 2.06(2H, s), 1.99-1.19(15H, m); LC/MS: *m/z*=398.1[M+H]$^{+}$(計算值：397.6)。

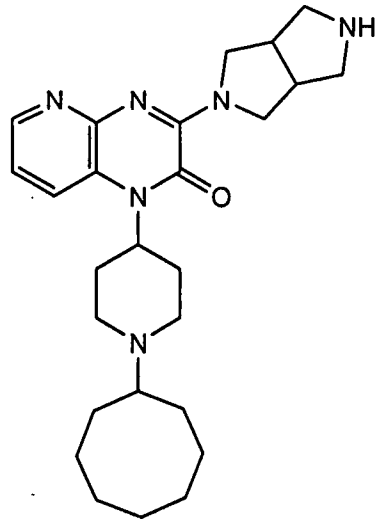


10

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 10 之三氫氯酸鹽係藉使用經取代之喹噁啉型哌啶化合物 8 取代經取代之喹噁啉型哌啶化合物 4 而製得（產率 98 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 10 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（哌嗪-1-基）喹噁啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 10：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：9.53(1H, s), 7.53(1H, d, J=4Hz), 7.33-7.26(2H, m), 5.39(1H, br), 4.04(4H, s), 3.42-3.35(5H, m), 3.20(4H, s), 1.99(2H, s), 1.73-1.43(15H, m); LC/MS: *m/z*= 424.1[M+H]$^{+}$(計算值：423.6)。

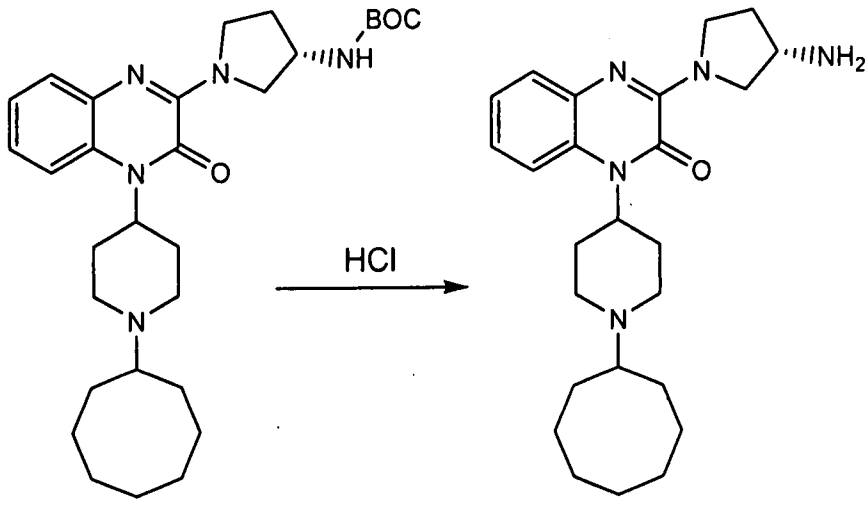


87

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 87 係藉使用經取代之喹喔啉型哌啶化合物 97 取代經取代之喹喔啉型哌啶化合物 4 而製得（產率 82 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 87 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）吡啶並[3,2-*b*]吡嗪-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 87：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：10.0(1H, m), 9.58(1H, m), 8.89(1H, br), 8.26(1H, d, J=5.2Hz), 7.44(1H, m), 5.15(1H, br), 4.42-4.36(3H, m), 3.95-3.88(3H, m), 3.56-3.02(11H, m), 2.08-1.44(16H, m); LC/MS: *m/z*=451[M+H]$^+$(計算值：450.6)。



161 162

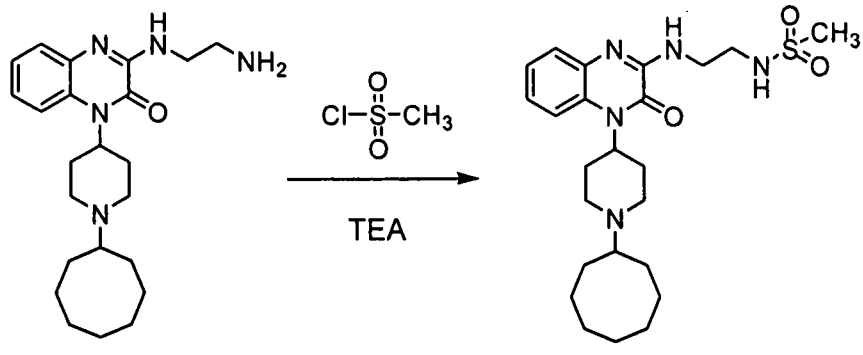
以類似於實例 3 之方法，經取代之喹喔啉型哌啶化合物 161，（*S*）-1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）吡咯烷-3-基胺基甲酸第三丁酯，之氫氯酸鹽係由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 404 中，藉使用（*S*）-吡咯烷-3-基胺基甲酸第三丁酯（Sigma-Aldrich）取代 2-胺基乙醇而製得。其後，以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 161 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 162。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 162 之本體，（*S*）-3-（3-胺基吡咯烷-1-基）-1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 162：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.64(1H, br), 7.41(1H, br), 7.14(2H, m), 4.08(2H, m), 3.93(1H, m), 3.72(1H, m), 3.57(1H, m), 3.02(2H, d, J=12Hz), 2.91(2H, m), 2.77(1H, m), 2.54(2H,

m), 2.14(1H, m), 1.90-1.45(18H, m); LC/MS(99%, t_r=0.58 分): *m/z*=424.3[M+H]$^+$(計算值: 423.3)。

5.9 實例 9



9 **11**

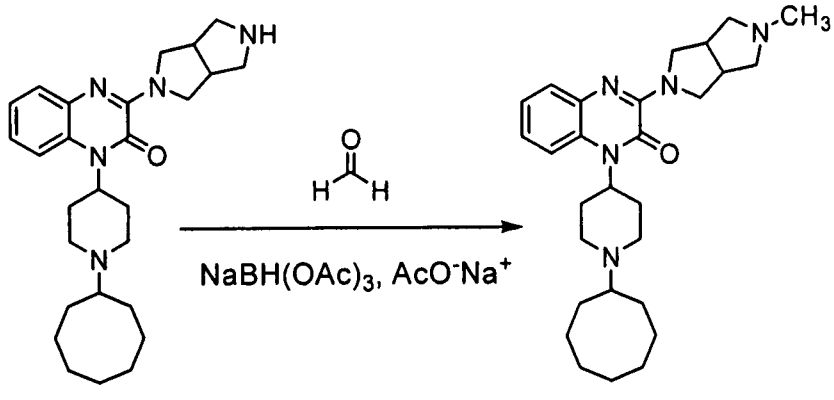
將三乙胺（0.316 毫莫耳）及甲磺醯氯（0.087 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 0℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 9（40 毫克，0.079 毫莫耳）之二氯甲烷混合液中，再將所得反應混合物攪拌 3 小時。其後，將其它部分之甲磺醯氯（0.174 毫莫耳）加入，再將反應混合物於 50℃下攪拌 7 小時。冷卻至約 25℃之溫度後，將混合物以氯仿/水萃取三次，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得無色油狀物。將油狀物以經過 95 %：5 %氯仿：甲醇至 90 %：10 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 27 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 11（產率 73 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 11 之本體，N-（2-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-

基胺基）乙基）甲磺醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 11：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.68(1H, m), 7.57(1H, m), 7.25-7.15 (2H, m), 3.53(2H, t), 3.23(2H, m), 2.93(3H, s), 2.85-2.55 (4H, m), 2.45-2.30(5H, m), 1.80-1.40(14H, m); LC/MS (100%): m/z=476.7$[M+H]^+$(計算值：476.1)。

5.10 實例 10



5 12

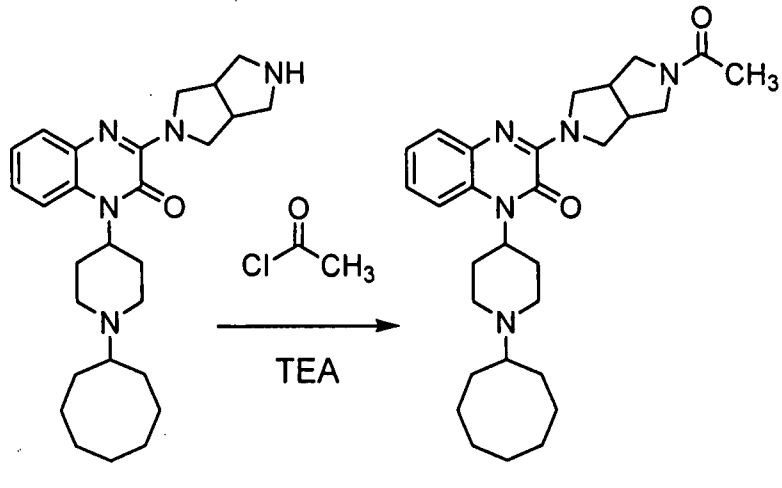
將經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5（100 毫克，0.18 毫莫耳），39 %甲醛（0.27 毫莫耳，Sigma-Aldrich），三乙醯氧基氫硼化鈉（0.54 毫莫耳）及乙酸鈉（0.54 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至氯仿（5 毫升）中，再將所得反應混合物於 25℃下攪拌 16 小時。以飽和水性碳酸氫鈉溶液令反應中止後，將混合物以氯仿/水萃取。其後，將有機部分乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮。再將餘留物以經

過 30 %：70 %乙酸乙酯：正己烷至 70 %：30 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 12（產率 75 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 12 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（5-甲基六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 12：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.61(1H, d, J=8Hz), 7.36(1H, t, J=4Hz), 7.19-7.13(2H, m), 4.66(1H, br), 3.96(3H, s), 3.78(3H, m), 2.95-2.54(10H, m), 2.22(3H, s), 1.74-1.43(17H, m); LC/ MS: *m/z*=464.1[M+H]$^+$(計算值：463.7)。

5.11 實例 11



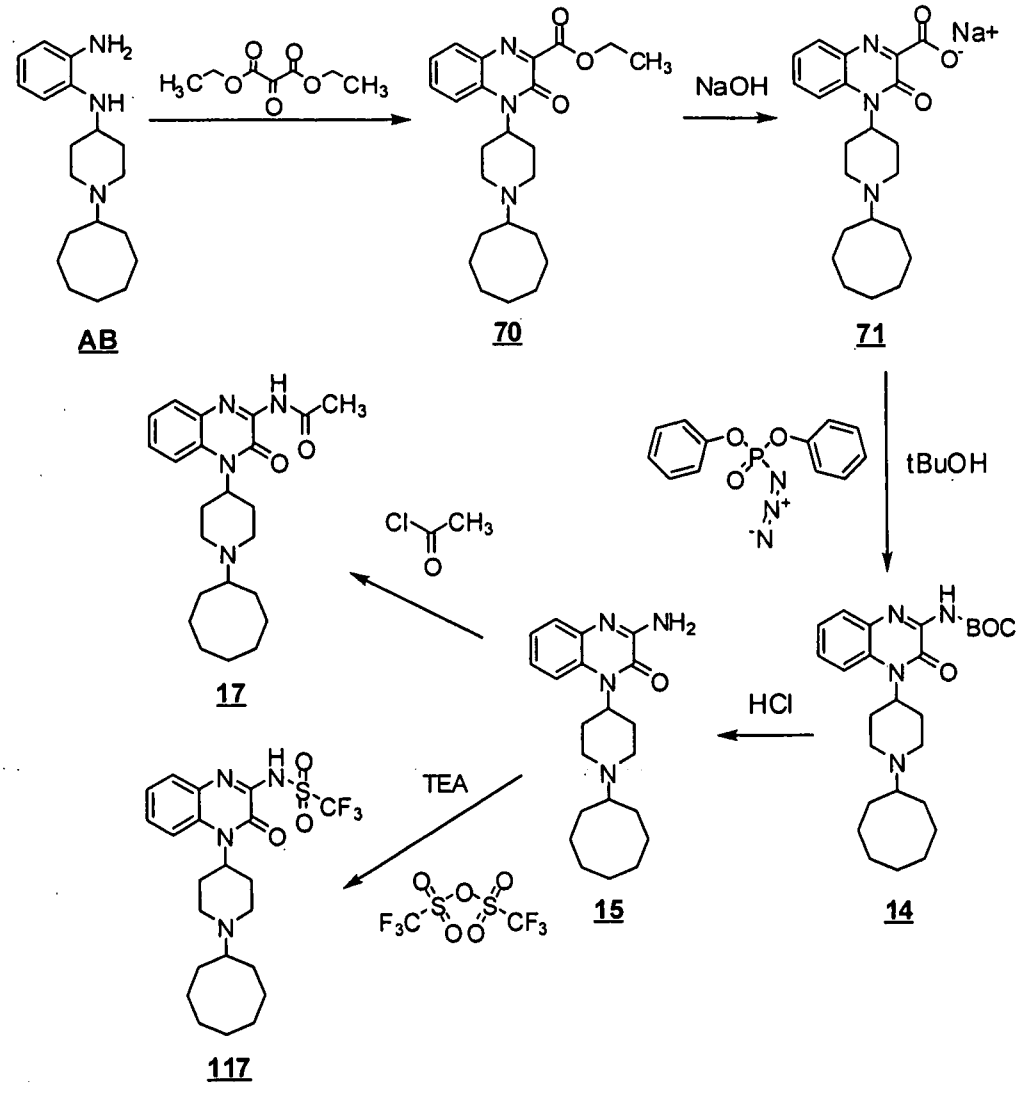
5 **13**

將三乙胺（0.9 毫莫耳）及乙醯氯（0.27 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 0℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5（100 毫克，0.18 毫莫耳）之二氯甲烷混合液中，再將所得反應混合物於 0℃下攪拌 1 小時。加熱至約 25℃之溫度後，將混合物以氯仿/水萃取三次，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得無色油狀物。將油狀物以經過 97 %：3 %氯仿：甲醇至 90 %：10 %氯仿：甲醇至 85 %：15 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 64 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 13（產率 73 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 13 之本體，3-（5-乙醯基六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 13：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.58(1H, d, J=8Hz), 7.35(1H, t, J=4Hz), 7.18-7.13(2H, m), 4.61(1H, br), 4.03(1H, br), 3.68(2H, dd, J=4Hz), 3.54(1H, dd, J=4Hz), 3.40(1H, m), 3.24(1H, m), 2.99-2.40(7H, m), 2.38(2H, t, J=12Hz), 1.93-1.43(17H, m); LC/MS: *m/z*=492.1[M+H]$^{+}$(計算值：491.7)。

5.12 實例 12



將 2-合氧基丙二酸二乙酯（5 毫莫耳，Sigma-Aldrich）逐滴加至於 25℃下之式 AB 化合物（1507 毫克，5 毫莫耳）之甲苯（15 毫升）懸浮液中。再將所得反應混合物於 130℃下攪拌 4 小時。冷卻至約 25℃之溫度及於減壓下濃縮後，可得紅色油狀物。將油狀物以經過 99 %：1 %氯仿：甲醇至 95 %：5 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析以得紅色無定形固狀物。將固狀物以經過 95 %：5 %乙酸乙酯：甲醇至 90 %：10 %乙酸乙酯：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 1100 毫克無色固狀之

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70（產率 53 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70 之本體，4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO)：7.95(1H, d, J=8.7Hz), 7.87(1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(1H, t, J=6.9Hz), 4.78(1H, br), 4.37(2H, d, J=7.2Hz), 2.85(2H, m), 2.60-2.34(5H, m), 1.70-1.42(16H, m), 1.32(3H, t, J=7.2Hz); LC/MS: *m/z*=412[M+H]$^+$(計算值：411.5)。

將 2N 氫氧化鈉（0.25 毫莫耳）加至於 25℃下之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70（104 毫克，0.25 毫莫耳）之乙醇混合液中。再將所得反應混合物於 50℃下攪拌 90 分鐘。於減壓下濃縮後，將所得黃色固狀物於減壓下，於 80℃下乾燥 12 小時，即得黃色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 71 之鈉鹽（產率> 98 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 71 之本體，4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 71：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO)：7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 7.48(1H, t, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=7.5Hz), 4.67(1H, br), 2.87-2.34(7H, m), 1.71-1.42(16H, m); LC/MS: *m/z*=384[M+H]$^+$(計算值：383.5)。

將二苯基磷醯疊氮（"DPPA"，1.2 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 25℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 71 之鈉鹽（120 毫克，0.3 毫莫耳）之第三丁醇（亦即 2-甲基丙-2-醇）混合液中。其後，將反應混合物加溫至 100℃之溫度並攪拌 3.5 小時。冷卻至約 25℃及以飽和碳酸氫鈉溶液令反應中止後，將混合物以氯仿/水萃取三次，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得橙色油狀物。將油狀物以經過 99 %：1 %氯仿：甲醇至 95 %：5 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 124 毫克淺黃色無定形固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 14（產率 91 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 14 之本體，（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 14：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO)：8.84(1H, s), 7.83(1H, d, J=8.7Hz), 7.60 (1H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, t, J=7.9Hz), 7.34(1H, t, J=7.2Hz), 4.69(1H, br), 2.83-2.42(8H, m), 1.71-1.43(24H, m); LC/MS: *m/z*=455.1[M+H]$^+$(計算值：454.6)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 15 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 14 中製得（產率 84 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 15 之本體，3-胺基-1-（1-環辛基哌啶-4-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H

NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 15：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.65(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, m), 7.19(2H, m), 7.01(2H, br), 4.72(1H, br), 4.04(4H, s), 2.85 (2H, d, J=12Hz), 2.69-2.50(3H, m), 2.40(2H, m), 1.71-1.43(16H, m); LC/MS: *m/z*=355.1[M+H]$^+$(計算值：354.5)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 17 係以類似於實例 11 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 15 中製得（產率 78 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 17 之本體，*N*-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）乙醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 17：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO)：9.65(1H, s), 7.90(1H, br), 7.63(1H, d, J=6.3Hz), 7.49(1H, t, J=8.4Hz), 7.35(1H, t, J=7.5Hz), 4.78 (1H, br), 3.25-2.52(6H, m), 2.37(3H, s), 1.9-1.42(17H, m); LC/MS: *m/z*=397[M+H]$^+$(計算值：396.5)。

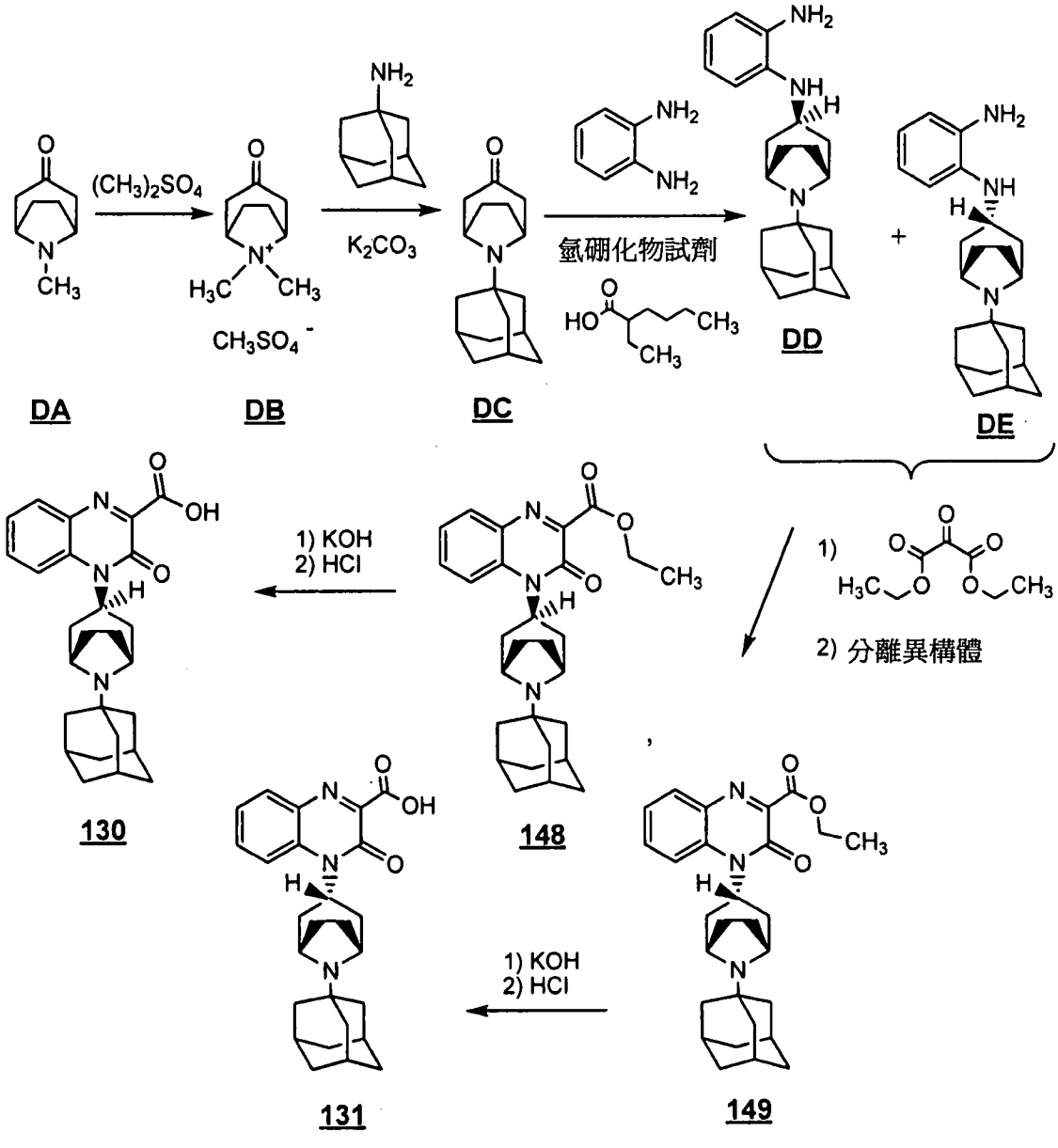
於 0℃之溫度下，將三氟甲磺酸酐（41.4 微升，0.246 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及三乙胺（86.2 微升，0.615 毫莫耳）加至經取代之喹喔啉型哌啶化合物 15（80 毫克，0.205 毫莫耳）之二氯甲烷（3 毫升）混合液中。將其加溫至約 25℃之溫度後，將反應混合物攪拌 5.5 小時。冷卻至 0℃後，以飽和水性碳酸氫鈉令混合物之反應中止，再以氯仿萃取三次（每次萃取使用 5 毫升）。將有機部分結

合，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以甲醇碾磨，過濾，以甲醇潤洗，再予收集，即得 36 毫克白色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 117（產率 36 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 117 之本體，*N*-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-1,1,1-三氟甲磺醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 117：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：9.10(1H, br), 7.68(1H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, t, J=8Hz), 7.17(1H, t, J=8Hz), 4.90(1H, m), 3.50-3.30(3H, m), 3.10(2H, m), 2.00-1.40(18H, m); LC/MS(100%, t_r=1.91 分): *m/z*=487.1$[M+H]^+$ (計算值：486.2)。

5.13 實例 13



將式 DA 化合物（托品酮，200 克，1.438 莫耳，Sigma-Aldrich）及丙酮（1 升）之混合物冷卻至 0℃。再將硫酸二甲酯（143 毫升，1.5098 莫耳，Sigma-Aldrich）於 30 分鐘期間逐滴加入，而後將所得反應混合物攪拌 3 小時，繼而過濾。將濾塊於減壓下乾燥 18 小時，即得 380 克白色固狀之式 DB 化合物（產率> 98 %）。

式 DB 化合物之本體，托品酮二甲硫酸鹽，係使用 ^{1}H

NMR 證實。

式 DB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：4.14(2H, m), 3.40(3H, s), 3.38(3H, s), 3.32(1H, m), 3.12(1H, m), 2.55-2.40(4H, m), 1.96(2H, m)。

將式 DB 化合物（40 克，150.8 毫莫耳）及水（70 毫升）逐滴加至正沸騰之含碳酸鉀（2.1 克，15 毫莫耳）之 1-金剛烷胺（22.8 克，150.8 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之乙醇（250 毫升）混合液中。再將反應混合物迴流另 3 小時，而後於減壓下蒸發至乾以得餘留物。令餘留物分配於乙酸乙酯（500 毫升）與 1M 碳酸鉀溶液（500 毫升）間。將有機部分分離出並將水性相以乙酸乙酯（500 毫升）萃取。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下蒸發至乾以得棕色油狀物。將油狀物以經過 3：10 己烷：乙酸乙酯洗提之矽膠柱進行層析，即得淺黃色固狀之式 DC 化合物（產率 13 %）。

式 DC 化合物之本體，8-金剛烷-1-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-酮，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 DC 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：3.96(2H, m), 2.50(2H, dd, J=16.0, 4.5Hz), 2.27(2H, dd, J=16, 1.7Hz), 2.07(2H, m), 1.78(2H, m), 1.71-1.56(15H, m)。

令四氫硼酸鈉（9.46 克，250 毫莫耳，Sigma-Aldrich）懸浮於無水二氯甲烷（500 毫升）中。再將 2-乙基己酸（126.2 克，875 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加入，而後將混合物於約 25℃之溫度下攪拌 16 小時。所得氫硼

化物試劑（咸信包含參（2-乙基己醯氧基）氫硼酸鈉且認定具有 0.5M 之莫耳濃度）乃保留以供稍後使用。

將 2-乙基己酸（5.2 毫升，20.05 毫莫耳）加至式 DC 化合物（5.2 克，20.05 毫莫耳），1,2-苯二胺（4.34 克，40.1 毫莫耳）及二氯甲烷（50 毫升）混合液中。於氮氣氛下，將所得混合物邊攪拌邊冷卻至 0℃。而後將先前依上述法所製之氫硼化物試劑（0.5M，120.3 毫升，60.15 毫莫耳）加入，再將反應混合物攪拌 18 小時。令混合物分配於乙酸乙酯（400 毫升）與 2M 碳酸鈉（400 毫升）之間。將有機相分離出，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下蒸發至乾以得餘留物。將餘留物以正經 1：1 乙酸乙酯：己烷洗提其後 100：100：10：1 乙酸乙酯：己烷：甲醇：氨洗提之矽膠柱進行急驟層析，即得約 5 克 2：1 內向型：外向型（DD：DE）異構體形式之式 DD 及 DE 化合物（產率 71 %）。

式 DD 及 DE 化合物異構體混合物之本體，*N*-（8-金剛烷-1-基-8-氮雜-二環[3.2.1]苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 DD 及 DE：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：6.82-6.50(4H[異構體 1+2, m), 3.90-3.60(3H[異構體 1+2], m), 2.55-1.96(11H[異構體 1+2], m), 1.87-1.52(15H[異構體 1+2], m)。

令上述 DD：DE 混合物（5.0 克，14.22 毫莫耳）及 2-合氧基丙二酸二乙酯（3.25 毫升，21.3 毫莫耳，Sigma-

Aldrich）溶於無水甲苯（100 毫升）中。再將粉狀 4Å 分子篩（5 克）加入，而後將反應混合物迴流 7 小時。將混合物冷卻，而後於減壓下蒸發至乾以得餘留物。將餘留物以正經 3：1 己烷：乙酸乙酯洗提之矽膠柱進行急驟層析，以得兩份溶離份－較不具極性之溶離份 1 及較具極性之溶離份 2。將較不具極性之溶離份 1 以乙醚（25 毫升）磨以得 930 毫克黃色固狀物。LC/MS 顯示此材質爲經取代之喹喔啉型哌啶化合物 148（內向型異構體）及經取代之喹喔啉型哌啶化合物 149（外向型異構體）之混合物。將較具極性之溶離份 2 亦以乙醚（50 毫升）碾磨，即得 1.4 克白色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 149。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 149 之本體，外向-4-（8-金剛烷-1-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用核奧弗豪澤光譜術（“NOESY”）NMR 實驗及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 149：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：8.37(1H, bm), 7.91(1H, dd, J=8.10, 1.56Hz), 7.59(1H, dt, 7.24, 1.59Hz), 7.34(1H, dt, J=8.04, 0.84Hz), 5.91(1H, m), 4.51(2H, q, J=7.1Hz), 3.94(2H, m), 2.61(2H, dt, J=11.49, 8.30Hz), 2.09(3H, m), 1.85-1.55(19H, m), 1.44(3H, t, J=7.13Hz); LC/MS: *m/z*=462.3$[M+H]^+$ (計算值：462.3)。

將溶離份 1 以正經 300：30：1：0.1 己烷：乙酸乙酯：甲醇：氨洗提之矽膠柱再度進行層析，即得 440 毫克

淺黃色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 148。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 148 之本體，內向-4-（8-金剛烷-1-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用核奧弗豪澤光譜術（"NOESY"） NMR 及 MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 148：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.92(1H, dd, J=8.02, 1.49Hz), 7.61(1H, t, J=8.15Hz), 7.52(1H, d, J=8.15Hz), 7.34(1H, dt, J=8.15, 1.49Hz), 4.51(2H, q, J=4.0Hz), 3.87(1H, m), 2.22(2H, m), 2.05(4H, m), 1.83(4H, m), 1.72-1.53(15H, m), 1.44(3H, t, J=4.0Hz); LC/MS: m/z=462.3$[M+H]^+$(計算值：462.3)。

將氫氧化鉀（220 毫克，3.8 毫莫耳）之水（1 毫升）液加至經取代之喹噁啉型哌啶化合物 148（440 毫克，0.95 毫莫耳）及四氫呋喃（10 毫升）混合液中，再將反應混合物於約 25℃之溫度下攪拌 3 小時。TLC 顯示此時之後之反應並不完全，故將另 5 毫升甲醇加入以形成均勻溶液，再將反應混合物於約 25℃下攪拌另 2 小時。而後將反應混合物於減壓下蒸發至乾以得餘留物。令餘留物懸浮於水（50 毫升）中，再以 1M 氫氯酸徐緩酸化至 pH 5.5（使用 pH 儀測量）。而後將混合物過濾。將濾塊以丙酮（50 毫升）清洗及於減壓下、於 70℃下乾燥 18 小時以得 315 毫克白色固狀物（產率 78 %）。令固狀物（200 毫克）懸浮於乙醚（5 毫升）中，再將 1M 氫氯酸（1 毫升）加入。而後將所得混合物於約 25℃溫度下攪拌 1 小時，繼而過

濾。將濾塊於減壓下、於 70℃下乾燥 18 小時，即得 208 毫克淺黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 130。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 130 之本體，內向-4-（8-金剛烷-1-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸氫氯酸鹽，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 130：^{1}H NMR: δ_H (500MHz, CD_3OD+DCl)：8.16(1H, d, J=8.6Hz), 7.99(1H, dd, J=6.87, 1.16Hz), 7.82(1H, dt, J=8.61, 1.16Hz), 7.53 (1H, t, J=7.76Hz), 6.15(1H, m), 4.54(2H, m), 2.96(2H, m), 2.55(2H, m), 2.37-2.25(13H, m), 1.81-1.74(6H, m); MS: *m/z*=434.5[M+1]$^+$(計算值：434.2)。

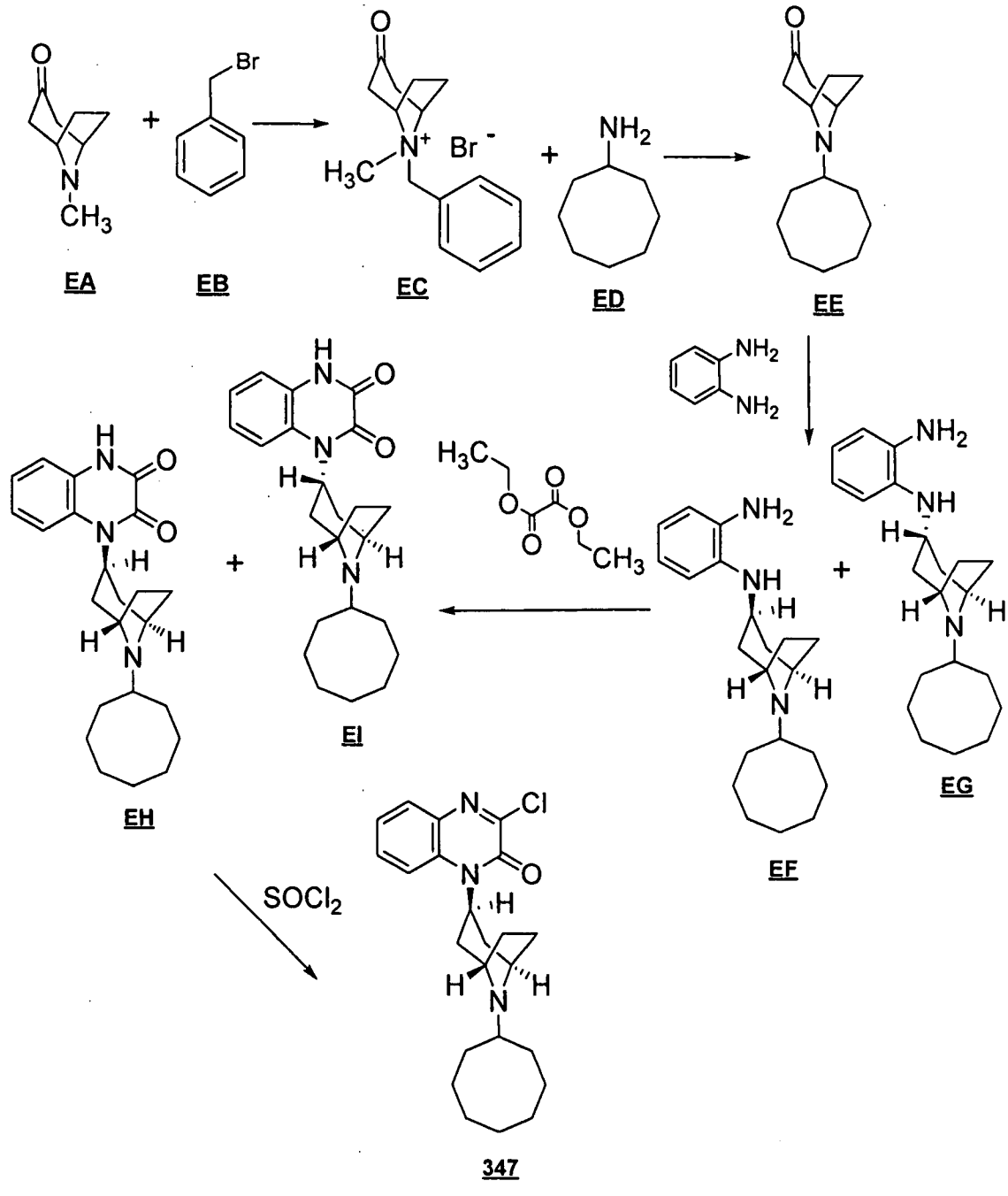
邊進行最小程度之加熱邊令經取代之喹喔啉型哌啶化合物 149（400 毫克，0.867 毫莫耳）溶於甲醇（10 毫升）中，而後將溶液快速冷卻至約 25℃之溫度。將氫氧化鉀（300 毫克，5.35 毫莫耳）之水（2 毫升）液加入，再將反應混合物於約 25℃之溫度下攪拌 18 小時。而後將反應混合物於減壓下蒸發至乾以得餘留物。令餘留物懸浮於水（30 毫升）中，再以 1M 氫氯酸徐緩酸化至 pH 5.5（使用 pH 儀測量）。而後將混合物過濾。將濾塊於減壓下、於 50℃下乾燥 18 小時以得 165 毫克白色固狀物。令固狀物懸浮於無水乙醚（5 毫升）中，再將 2M 氫氯酸之乙醚液（1 毫升）加入。而後將所得混合物於約 25℃溫度下攪拌 1 小時，繼而過濾。將濾塊於減壓下、於 50℃下乾燥

18 小時，即得 160 毫克淺黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 131。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 131 之本體，外向-4-（8-金剛烷-1-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 131：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $(CD_3)_2SO$)：14.07(1H, bs), 8.17(1H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.6, 1.28Hz), 7.69(1H, t, J=8.28Hz), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 5.29(1H, bs), 4.54(2H, s), 3.11(2H, t, J= 12.93Hz), 2.28-2.04(13H, m), 1.94(2H, d, J=11.67Hz), 1.62(6H, s); MS: *m/z*=434.5$[M+1]^+$(計算值：434.5)。

5.14 實例 14



將式 EB 化合物，（溴甲基）苯（6.5 克，38 毫莫耳，Sigma-Aldrich）於 30 分鐘期間加至於約 25℃溫度下之式 EA 化合物，8-甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮（5 克，36 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之丙酮（100 毫升）混合液中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 1 小時，而後於 38℃下攪拌 2 小時。其後將混合物冷卻至約 25℃

之溫度，過濾，及以己烷清洗兩次（每次清洗使用 10 毫升），即得 10 克白色固狀之式 EC 化合物（產率 85 %）。

將式 EC 化合物，8-苄基-8-甲基-3-合氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷溴化物（5 克，16.1 毫莫耳）與 40 毫升乙醇及 20 毫升混合。於 30 分鐘期間，將此混合物加至於 70℃下之式 ED 化合物（環辛胺，2.0 克，16 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及碳酸鉀（0.2 克，1.4 毫莫耳）之乙醇（150 毫升）混合液中。於 70℃下 3 小時後，將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度及於減壓下濃縮。將餘留物以水（50 毫升）處理並以氯仿萃取三次（每次萃取使用 100 毫升）。將結合之有機部分以鹽水（50 毫升）清洗及於減壓下濃縮，即得 3.5 克式 EE 化合物（產率 92 %）。

將三乙醯氧基氫硼化鈉（50 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 EE 化合物，8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮（3 克，12.8 毫莫耳），及 1,2-苯二胺（3 克，27.8 毫莫耳）之 100 毫升二氯甲烷混合液中。其後將 3 毫升乙酸加入。而後將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 16 小時。其後將甲醇（2 毫升）及水（25 毫升）加入，再將混合物以 28 %水性氨中和以調整 pH 至 8。將有機部分分離出，以鹽水（10 毫升）清洗，於減壓下濃縮，再以經過 10：1：1 乙酸乙酯：甲醇：三乙胺洗提之矽膠柱進行層析，即得 2.8 克棕色油狀之 EF 及 EG 之混合物（產率 68 %）。

式 EF 化合物之本體，N^1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 TLC 證實。

式 EF 化合物：TLC(SiO_2)100: 7: 1 EtOAc: MeOH: NH_4OH: Rf=0.6，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

式 EG 化合物之本體，N^1-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 TLC 證實。

式 EG 化合物：TLC(SiO_2)100: 7: 1 EtOAc: MeOH: NH_4OH: Rf=0.4，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

將上述棕色油狀物（0.3 克，式 EF 及 EG 化合物）之 20 毫升草酸二乙酯（Sigma-Aldrich）混合液於 140℃下加熱 16 小時。冷卻至 25℃之溫度後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 2N 水性氫氧化鈉（30 毫升）清洗，以鹽水（20 毫升）清洗，於減壓下濃縮，再以正經過 5：5：0.5：0.5 乙酸乙酯：己烷：甲醇：三乙胺洗提之矽膠柱進行層析，即分別獲得 60 毫克及 20 毫克式 EH 及 EI 兩種化合物，每一者均爲白色固狀物（產率分別爲 18 %及 6 %）。

式 EH 化合物之本體，1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）喹噁啉-2,3（1*H*,4*H*）-二酮（亦即內向型異構體），係使用 ^{1}H NMR，LC/MS 及 TLC 證實。

式 EH 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, CD_3OD+ $CDCl_3$))：7.51(1H, d, J=7.9Hz), 7.11-7.21(m, 3H), 5.16-5.24(m, 1H), 4.08(br, 2H), 2.9(br, 1H), 2.56-2.64(m, 2H), 2.06-2.26(m, 6H), 1.72-1.96(m, 6H), 1.32-1.62(m, 8H);

LC/MS(100%, t_r=4.988 分): *m/z*=382.4$[M+H]^+$(計算值: 381.5); TLC(SiO_2)100: 7: 1 EtOAc: MeOH: NH_4OH: Rf= 0.5，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

式 EI 化合物之本體，1-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）喹噁啉-2,3（1*H*,4*H*）-二酮（亦即外向型異構體），係使用 ^1H NMR，LC/MS 及 TLC 證實。

式 EI 化合物：^1H NMR: δ_H(400MHz, CD_3OD+ $CDCl_3$))：7.62(br, 1), 7.21-7.24(m, 3H), 4.95(br, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.36(br, 1H), 2.91-2.98(m, 2H), 2.06-2.16(m, 2H), 1.42-1.96(m, 18H); LC/MS(100%, t_r=4.718 分): *m/z*=382.2 $[M+H]^+$(計算值: 381.5); TLC(SiO_2)100: 7: 1 EtOAc: MeOH :NH_4OH: Rf=0.45，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

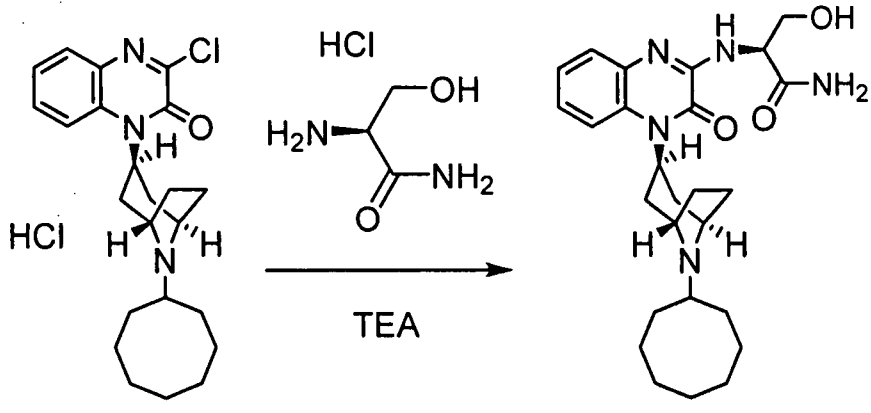
令式 EH 化合物（191 毫克，0.500 毫莫耳）懸浮於亞硫醯氯（0.8 毫升，Sigma-Aldrich）中。再將催化量之 *N,N*-二甲基甲醯胺加入，而後將反應混合物迴流 30 分鐘。其後將反應混合物卻至 0℃，再將乙醚（5 毫升）加入。沉澱物乃形成。將沉澱物過濾並以乙醚清洗以得 196 毫克淺黃色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 347 之氫氯酸鹽（產率 90 %）。其後，令此氫氯酸鹽懸浮於飽和水性碳酸氫鈉中並以氯仿萃取，即得自由態經取代之喹噁啉型哌啶化合物 347，亦即內向型異構體。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 347 之本體，3-氯基-1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）喹噁啉-

2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 347：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.54(2H, m), 7.37-7.33(1H, m), 5.17(1H, br s), 3.67(2H, br s), 2.34-2.22(5H, m), 2.04-1.98(2H, m), 1.89-1.36(16H, m)。

5.15 實例 15



347 **98**

將三乙胺（1.2 毫莫耳）及絲胺酸醯胺氫氯酸鹽（亦即（S）-2-胺基-3-羥基丙烷醯胺氫氯酸鹽，0.45 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至於 25℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 347 之氫氯酸鹽（130 毫克，0.3 毫莫耳）之 *N*-甲基吡咯烷（3 毫升）混合液中。再將所得反應混合物於 80℃下攪拌 3 小時。冷卻至約 25℃之溫度及以水（3 毫升）令反應中止後，將混合物以乙酸乙酯/水萃取三次（每次使用 50 毫升），以水清洗三次（每次使用 50 毫升），乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得黃色油狀物。

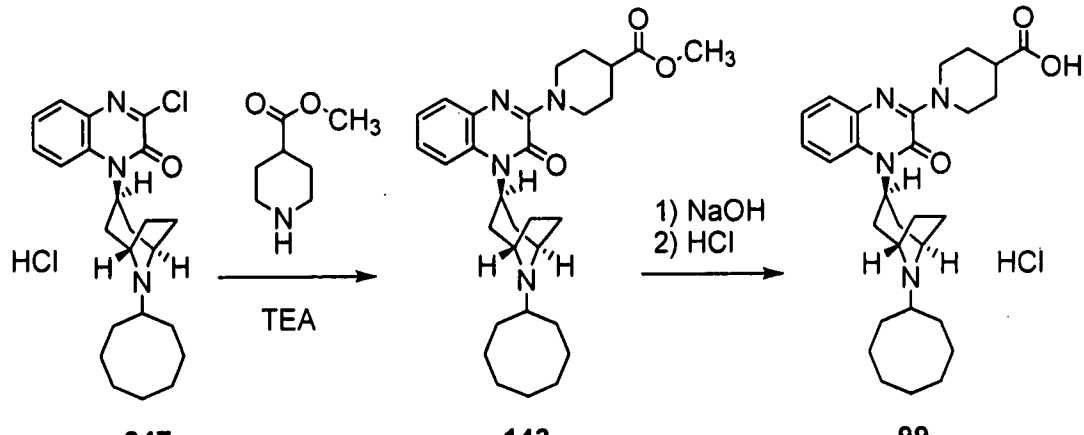
將油狀物以經過 95：5：0.5 氯仿；甲醇；水性氨至 9：1：0.1 氯仿：甲醇：水性氨洗提之矽膠柱予以層析，即得 42 毫克淺黃色無定形固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 98（產率 30 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 98 之本體，（2*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丙烷醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 98：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.46-7.41(3H, m), 7.28-7.15(4H, m), 5.05(1H, t, J=5.83Hz), 4.45-4.41(1H, m), 3.85-3.64(4H, m), 2.38-1.41(23H, m); LC/MS(98%, t_r=1.24 分): *m/z*= 468.2 $[M+H]^+$ (計算值：467.6)。

5.16 實例 16

以類似於實例 15 之方法，即可由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 347 中製備下列之經取代之喹噁啉型哌啶化合物。



347 **143** **99**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 143 係藉使用哌啶-4-羧酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 73 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 143 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌啶-4-羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

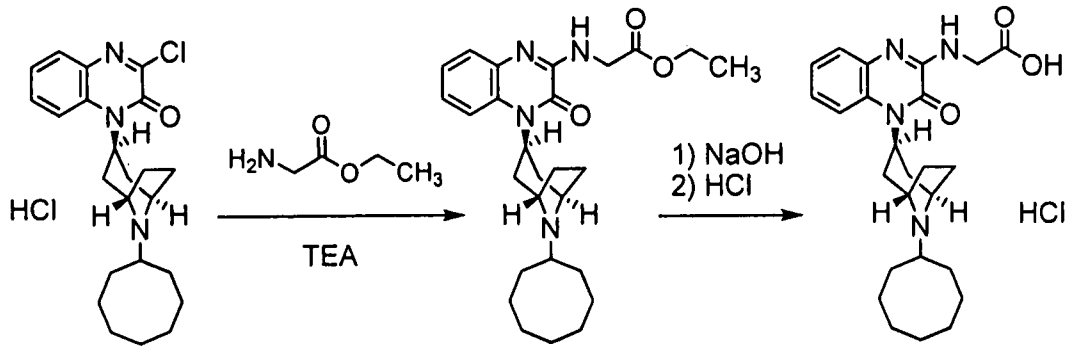
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 143：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.45-7.18(4H, m), 5.19(1H, s), 4.57 (2H, d, J=13.18Hz), 3.62(5H, s), 3.04(2H, t, J= 11.15Hz), 2.64(1H, d, J=11.15Hz), 2.36(1H, s), 2.19(2H, s), 2.02-1.40(24H, m)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 99 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 143 中製得（產率 70 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 99 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌啶-4-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 99：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.50(1H, s), 7.84(1H, d, J= 8.11Hz), 7.50(1H, dd, J=7.60, 1.52Hz), 7.26(2H, ddd, J=

20.78, 12.67, 5.32Hz), 5.83(1H, t, J=9.38Hz), 4.61(2H, d, J= 13.18Hz), 4.21(3H, s), 3.10(2H, t, J=11.41Hz), 2.93(1H, s), 2.67-2.54(3H, m), 1.88(22H, m); LC/MS(100%, t_r=1.79 分): *m/z*=493.3[M+H]$^+$(計算值: 492.7)。



347 **144** **106**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 144 係藉使用甘胺酸乙酯（亦即 2-胺基乙酸乙酯，Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 67 %）。

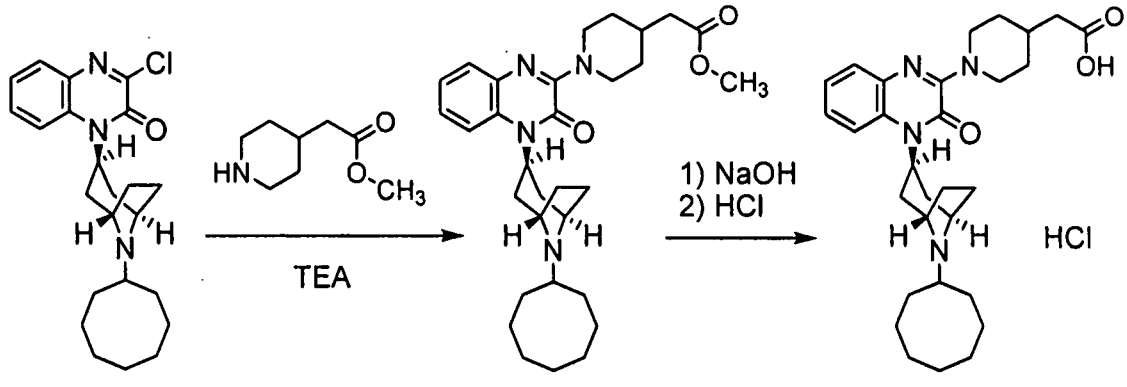
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 144 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙酸乙酯，係使用 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 144：MS: *m/z*= 467.3[M+H]$^+$(計算值: 466.6)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 106 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 144 中製得（產率 88 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 106 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 106：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.25(0.9H, s), 9.43(0.1H, s), 7.85-7.77(2H, m), 7.41(1H, dd, J=7.10, 2.03Hz), 7.25(2H, ddd, J=16.86, 9.25, 2.91Hz), 5.81(0.9H, t, J=9.38Hz), 5.15 (0.1H, s), 4.21(2H, s), 4.06(2H, d, J=6.08Hz), 2.93(1H, s), 2.65(2H, dt, J=17.07, 6.72Hz), 2.40-1.39(22H, m); LC/MS (100%, t_r=1.46 分): *m/z*=439.2$[M+H]^+$(計算值：438.6)。



347 **175** **176**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 175 係藉使用 2-（哌啶-4-基）乙酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 89 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 175 之本體，2-（1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-

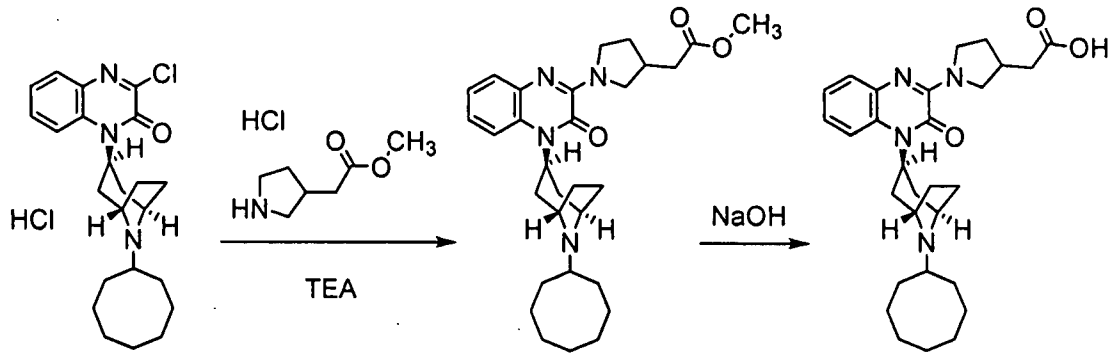
合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌啶-4-基）乙酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 175：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.52(1H, d, J=8.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(2H, m), 5.20(1H, br), 4.71(2H, d, J=12.0Hz), 3.69(3H, s), 3.65(2H, m), 2.90(2H, t, J=12.0Hz), 2.40-1.90(7H, m), 1.90-1.35(22H, m); LC/MS: m/z=521$[M+H]^+$ (計算值：520.3)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 176 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 175 中製得（產率 76 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 176 之本體，2-（1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌啶-4-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 176：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：12.1(1H, m), 10.4(0.9H, m), 9.52(0.1H, m), 7.80(1H, m), 7.43(1H, m), 7.21(2H, m), 5.80(1H, m), 4.70(2H, d, J=12.0Hz), 4.20(2H, m), 2.92(2H, t, J=12.0Hz), 2.60(2H, m), 2.40-1.23(27H, m); LC/MS(100%, t_r=1.84 分): m/z=507$[M+H]^+$(計算值：506.3)。



347 145 114

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 145 係藉使用 2-（吡咯烷-3-基）乙酸甲酯之氫氯酸鹽取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 90 %）。

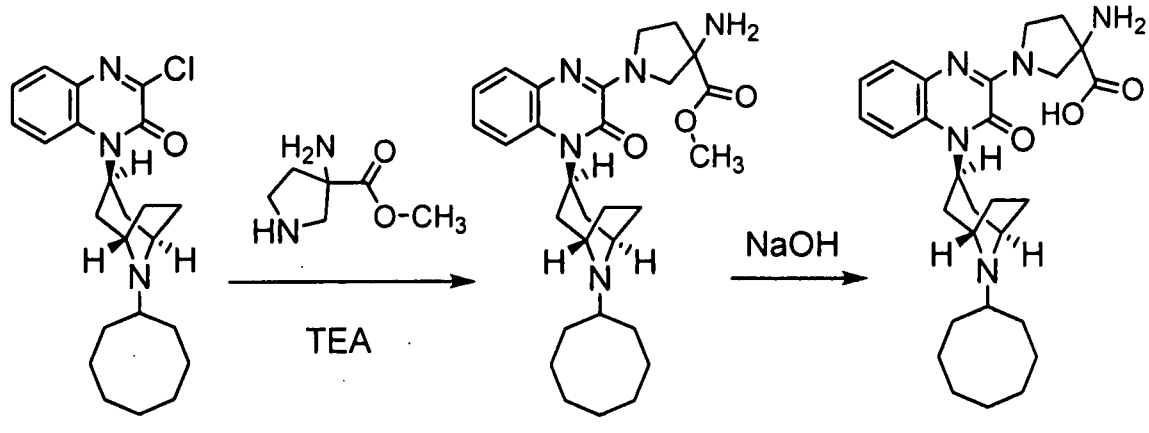
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 145 之本體，2-（1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-基）乙酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 145：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.31(2H, dt, J=16.90, 6.84Hz), 7.19-7.11(2H, m), 5.12(1H, br), 3.80(6H, m), 3.62(3H, s), 2.35(1H, s), 2.22-1.38(23H, m)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 114 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 145 中製得（產率 71 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 114 之本體，2-（1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 114：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.32(2H, td, J=10.01, 3.72Hz), 7.19-7.10(2H, m), 5.17(1H, br), 4.22-3.03(6H, br), 2.41(4H, m), 2.25-1.37(24H, m); LC/MS(99%, t_r=1.39 分): *m/z*= 493.3 $[M+H]^+$(計算值：492.7)。



347 **177** **178**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 177 係藉使用 3-胺基吡咯烷-3-羧酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 88 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 177 之本體，3-胺基-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

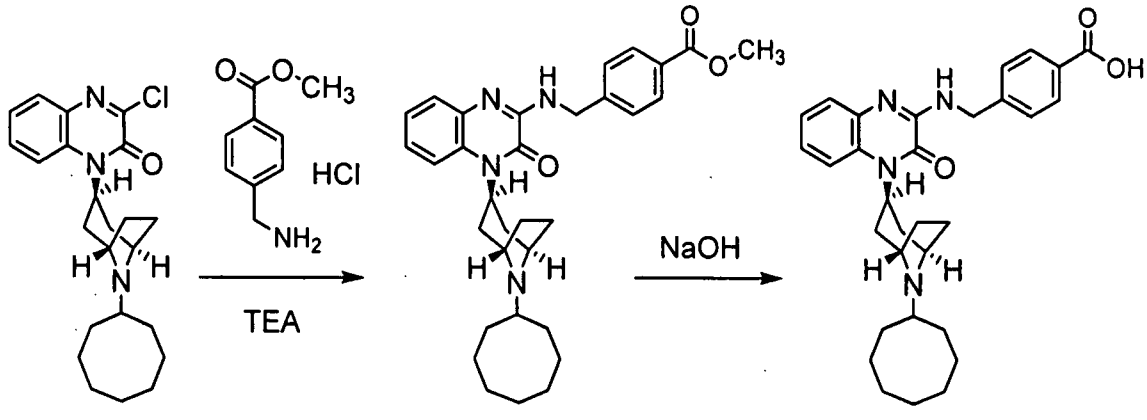
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 177：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.45(1H, m), 7.30(1H, m), 7.13(2H, m), 5.20(1H, br), 4.30-4.00(4H, m), 3.77(3H, s), 3.65(2H, m), 2.50-2.00(9H, m), 1.90-1.36(16H, m); LC/MS: *m/z*=508

$[M+H]^+$(計算值：507.3)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 178 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 177 中製得（產率 72 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 178 之本體，3-胺基-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-羧酸，係使用 ^1H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 178：^1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.90(2H, br), 7.36(2H, m), 7.17(2H, m), 5.20(1H, m), 4.40-3.50(6H, m), 2.50-1.30(25H, m); LC/MS(100%, t_r=1.12 分): *m/z*=494$[M+H]^+$(計算值：493.3)。



347 **179** **180**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 179 係藉使用 4-（胺甲基）苯甲酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 36 %）。

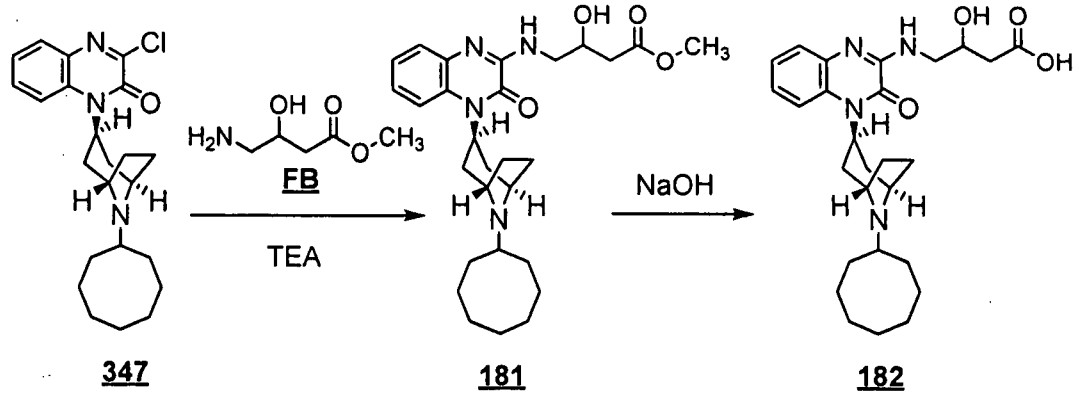
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 179 之本體，4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）甲基）苯甲酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 179：LC/MS: m/z= 529$[M+H]^+$(計算值: 528)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 180 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 179 中製得（產率 28 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 180 之本體，4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）甲基）苯甲酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 180：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.24(br, 1H), 8.67(br, 1H), 7.88(d, 2H, J=8.1Hz), 7.78-7.79(m, 1H), 7.49(d, 2H, J=8.1Hz), 7.39-7.45(m, 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 5.76-5.80(m, 1H), 4.71(m, 2H), 4.18-4.26(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.60-2.67(m, 2H), 1.39-2.38(m, 20H); LC/MS: m/z=515$[M+H]^+$(計算值: 514)。



347　　181　　182

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 181 係藉使用 4-胺基-3-羥基丁酸甲酯（FB）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 28 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 181 之本體，4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丁酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 181：LC/MS: m/z= 497$[M+H]^+$(計算值: 496)。

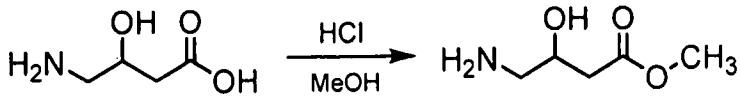
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 182 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 181 中製得（產率 46 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 182 之本體，4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丁酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 182：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.31-7.40(m, 2H), 7.16-7.24(m, 2H),

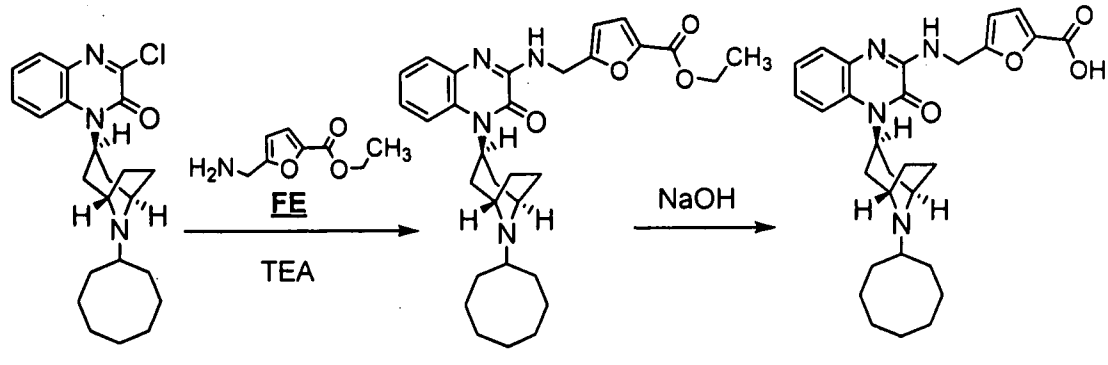
4.01(m, 1H), 3.63(m, 2H), 3.29-3.41(m, 2H), 1.39-2.37(m, 25H); LC/MS: *m/z*=483[M+H]$^+$(計算值：482)。

式 FB 化合物之製備如下：



FA　　FB

將 4-胺基-3-羥基丁酸（FA，1.00 克，8.40 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及濃氫氯酸（1 毫升）之甲醇（20 毫升）混合液迴流 19 小時。再將混合物於減壓下濃縮，即得 1.43 克無色油狀之式 FB 化合物（產率>98 %）。



347　　183　　184

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 183 係藉使用 5-（胺甲基）呋喃-2-羧酸乙酯（FE）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 27 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 183 之本體，5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）甲基）呋喃-2-羧酸乙酯，

係使用 LC/MS 證實。

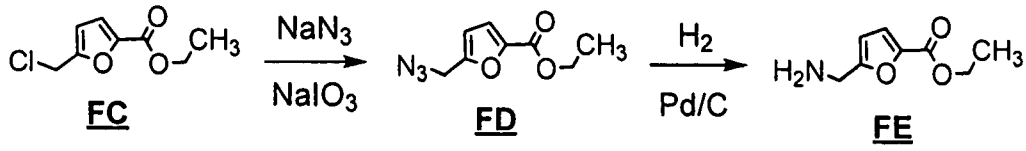
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 183：LC/MS: m/z= 533$[M+H]^+$(計算值: 532)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 184 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 183 中製得（產率 37 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 184 之本體，5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）甲基）呋喃-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 184：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.65(br, 1H), 8.55(br, 1H), 7.89-7.90(m, 1H), 7.52-7.53(m, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.14-7.24(m, 1H), 6.56(s, 1H), 5.93-5.97(m, 2H), 4.69(m, 2H), 4.15-4.23(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.62-2.67(m, 2H), 2.18-2.34(m, 6H), 1.27-1.96(m, 14H); LC/MS: m/z=505$[M+H]^+$ (計算值: 504)。

式 FE 化合物之製備如下：



FC　　FD　　FE

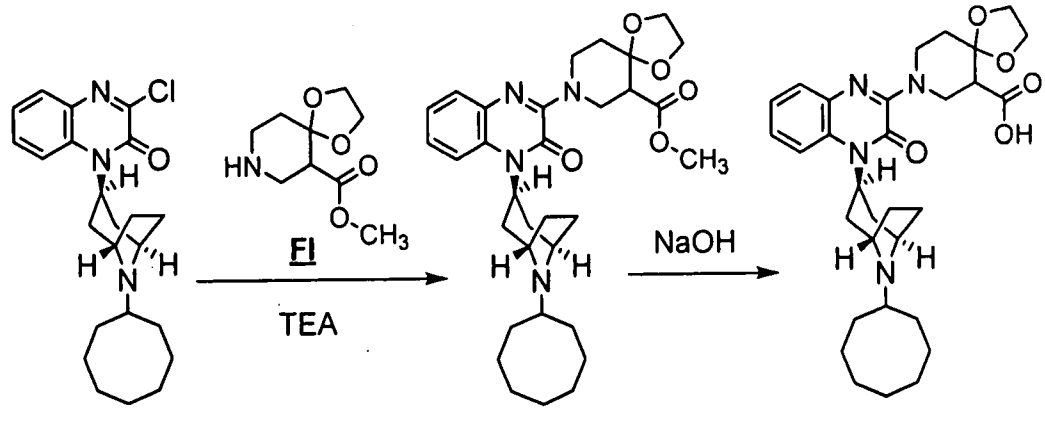
將 5-（氯甲基）呋喃-2-羧酸乙酯（FC，1.00 克，5.30 毫莫耳，Sigma-Aldrich），疊氮化鈉（379.1 毫克，

5.83 毫莫耳，Sigma-Aldrich），及碘化鈉（催化量，Sigma-Aldrich）之 *N,N*-二甲基甲醯胺混合液於約 25℃下攪拌 24 小時。再將反應混合物以乙酸乙酯/水萃取。而後將有機部分分離出，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 1：10 乙酸乙酯：己烷洗提之矽膠柱進行層析，即得淺黃色固狀之式 FD 化合物（產率 92 %）。

式 FD 化合物之本體，5-（疊氮基甲基）呋喃-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 FD 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.14(d, 1H, J=3.4Hz), 6.47(d, 1H, J=3.4Hz), 4.39(s, 2H), 4.37(q, 2H, J=7.1Hz), 1.38(t, 3H, J=7.1Hz)。

於氫氣氛下，將式 FD 化合物（952 毫克，4.88 毫莫耳），20 %鈀/碳（100 毫克，Sigma-Aldrich），及甲醇（10 毫升）之混合液於約 25℃之溫度下攪拌 3.5 小時。再將鈀/碳濾出，而後將混合物以甲醇清洗，再將濾液於減壓下濃縮，即得 843 毫克棕色油狀之式 FE 化合物（產率> 98 %）。



347 **185** **186**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 185 係藉使用 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-6-羧酸甲酯（FI）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 67 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 185 之本體，8-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-6-羧酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

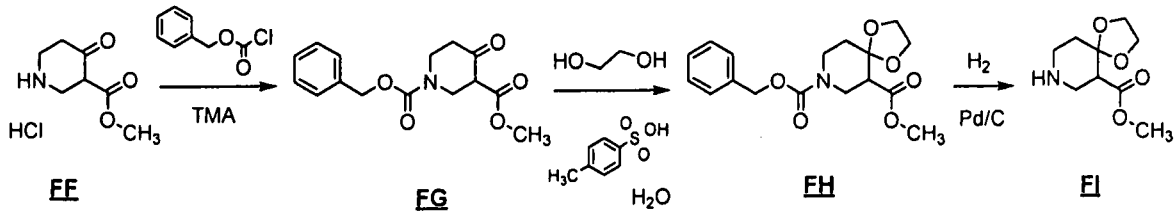
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 185：LC/MS: *m/z*= 565$[M+H]^+$(計算值: 564)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 186 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 185 中製得（產率 27 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 186 之本體，8-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-6-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 186：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：12.25(br, 1H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.28-7.35(m, 1H), 7.19-7.21(m, 1H), 5.05(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.92(m, 4H), 3.61(m, 2H), 2.68-2.73(m, 1H), 1.40-2.45(m, 25H); LC/MS: *m/z*=551$[M+H]^+$(計算值: 550)。

式 FI 化合物之製備如下：



將式 FF 化合物（4-合氧基哌啶-3-羧酸甲酯氫氯酸鹽，5.00 克，25.8 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及三甲胺（9.00 毫升，64.6 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之二氯甲烷（50 毫升）混合液冷卻至 0℃溫度後，將氯甲酸苄酯（4.85 克，28.4 毫莫耳，Sigma-Aldrich）於 10 分鐘期間加入。加入後，將反應混合物於 0℃溫度下攪拌 1 小時，加溫至約 25℃之溫度，再另攪拌 1 小時。其後，將反應混合物以二氯甲烷/水萃取。將有機部分分離出，以 2N 水性氫氯酸清洗，以飽和碳酸氫鈉清洗，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮，即得 6.38 克無色油狀之式 FG 化合物（產率 85 %）。

式 FG 化合物之本體，3-甲基-4-合氧基哌啶-1,3-二羧酸 1-苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 FG 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：3.94-4.03(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.16-3.21(m, 1H), 3.02-3.09(m, 2H), 2.85-2.92(m, 1H), 2.66-2.68(m, 1H), 1.99-2.06(m, 1H), 1.54-1.60(m, 1H)。

將式 FG 化合物（6.38 克，21.9 毫莫耳），乙-1,2-二醇（3.66 毫升，65.7 毫莫耳，Sigma-Aldrich），及 4-甲

基苯磺酸單水合物（200 毫克，Sigma-Aldrich）之甲苯（150 毫升）反應混合液迴流 21 小時。再將反應混合物以乙醚：水萃取。而後將有機部分分離出，以飽和碳酸氫鈉清洗，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 0 %：100 %乙酸乙酯：正己烷至 50 %：50 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 2.48 克無色油狀之式 FH 化合物（產率 34 %）。

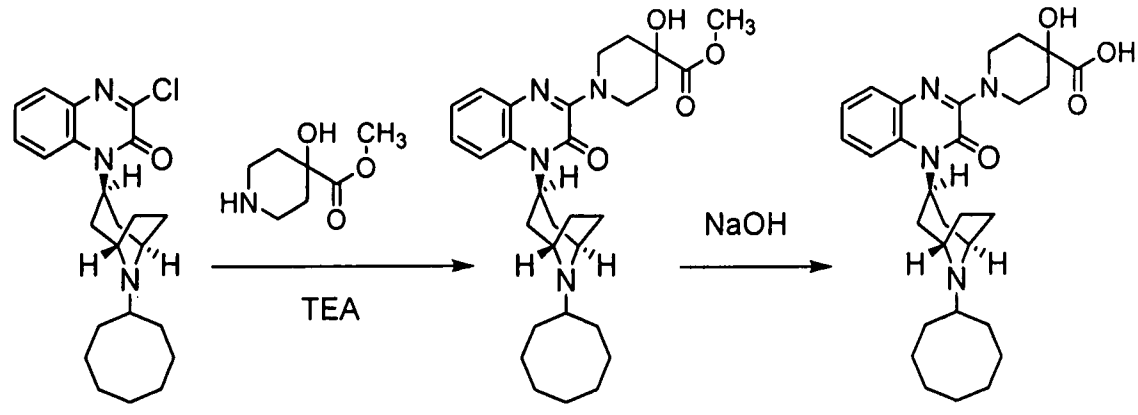
式 FH 化合物之本體，6-甲基-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-6,8-二羧酸 8-苄酯，係使用 LC/MS 證實。

式 FH 化合物：LC/MS: m/z=336$[M+H]^+$(計算值: 335), 358$[M+Na]^+$(計算值: 357)。

於氫氣氛下，將式 FH 化合物（2.48 克，7.40 毫莫耳），20 %鈀/碳（200 毫克）及甲醇（50 毫升）之混合液於約 25℃之溫度下攪拌 3 小時。再將鈀/碳濾出，而後將混合物以甲醇清洗，而後將濾液於減壓下濃縮，即得 1.50 克淺黃色油狀之式 FI 化合物（產率> 98 %）。

式 FI 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 FI 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：11.99 (s, 1H), 7.32-7.40(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.14(m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63-3.66(m, 2H), 2.40(m, 2H)。



347 187 188

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 187 係藉使用 4-羥基哌啶-4-羧酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 97 %）。

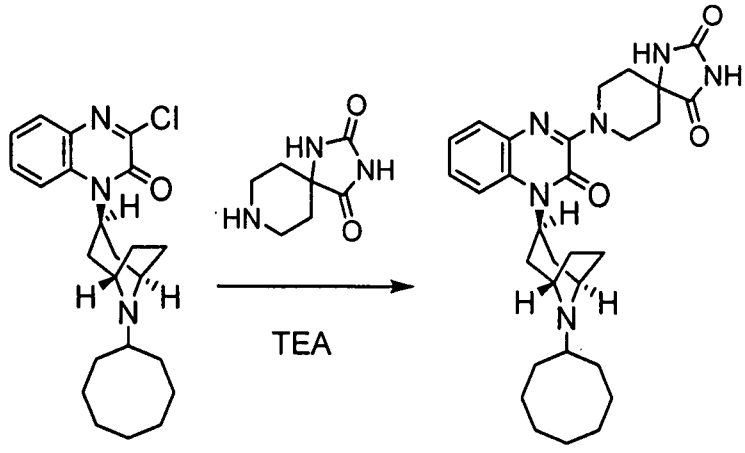
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 187 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-4-羥基哌啶-4-羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 187：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.29(1H, t, J=8.0Hz), 7.20(1H, t, J=8.0Hz), 5.56(1H, s), 5.20(1H, br), 4.42(2H, d, J=13.18Hz), 3.65(3H, s), 3.65-3.60(2H, m), 3.36(2H, m), 2.36(1H, m), 2.18(2H, m), 2.02-1.30(20H, m); LC/MS: m/z=523$[M+H]^+$（計算值：522）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 188 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 187 中製得（產率 84 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 188 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-4-羥基哌啶-4-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 188：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：11.00-10.00(1H, br), 7.74(1H, d, J=8.0Hz), 7.45(1H, d, J=8.0Hz), 7.26-7.22(2H, m), 5.67(1H, br), 5.90-5.10(1H, br), 4.47(2H, d, J=12.6Hz), 4.18(2H, s), 3.34(2H, m), 2.92(1H, m), 2.54(2H, m), 2.25(6H, m), 2.01-1.40(18H, m); LC/MS(100%, t_r=1.53 分): *m/z*=509 $[M+H]^+$ (計算值：508)。



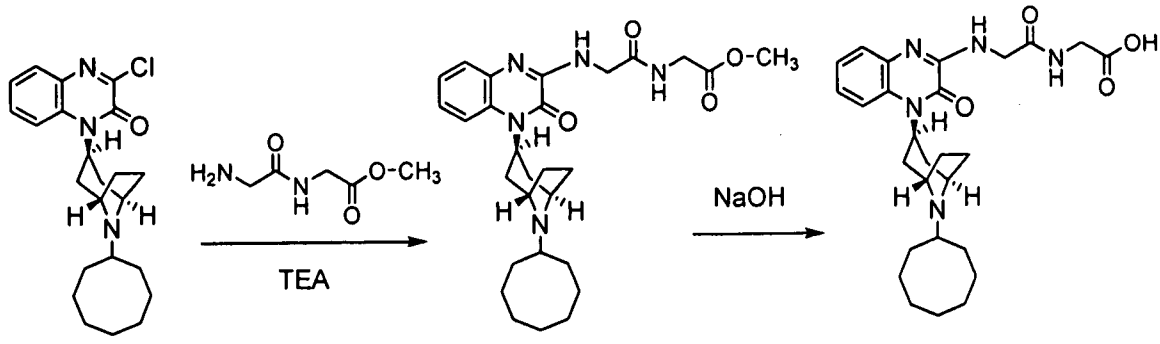
347 **189**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 189 係藉使用 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 92 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 189 之本體，8-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧

基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）- 1,3,8-三氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 189：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.71(1H, s), 8.63(1H, s), 7.45(1H, d, J=7.6Hz), 7.37(1H, m), 7.31(1H, m), 7.21(1H, m), 5.40 - 5.10(1H, br), 4.49(2H, s), 3.62(2H, s), 3.38(2H, m), 2.70 (1H, s), 2.36(1H, m), 2.19(2H, m), 2.10-1.30(22H, m); LC/MS(100%, t_r=1.53 分): m/z=533$[M+H]^+$(計算值：532)。



347　　190　　191

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 190 係藉使用 2-（2-胺基乙醯胺基）乙酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 66 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 190 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙醯胺基）乙酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

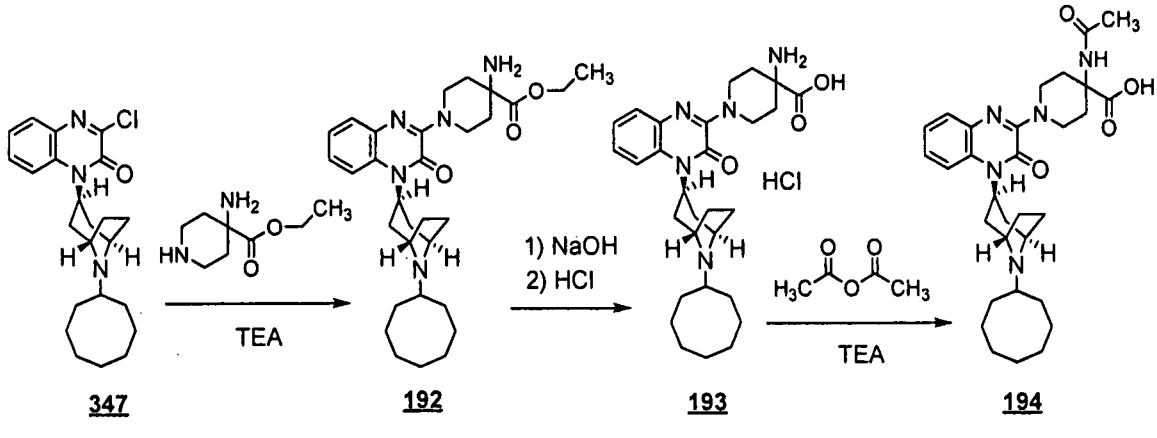
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 190：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：8.35(1H, m), 7.70(1H, m), 7.39(2H,

m), 7.27(1H, m), 7.21(1H, m), 5.00(1H, br), 4.02(2H, d, J=8.0Hz), 3.65(2H, m), 3.63(3H, s), 2.45-1.30(19H, m); LC/MS: *m/z*=510[M+H]$^+$(計算值: 509)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 191 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 190 中製得（產率 51 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 191 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙醯胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 191：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：8.21(1H, m), 7.69(1H, m), 7.58(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(1H, m), 7.20(1H, m), 5.40(1H, br), 4.03(2H, d, J=4.0Hz), 3.96(2H, m), 3.75(2H, d, J=4.0Hz), 2.70-2.40(3H, m), 2.30-1.30(20H, m); LC/MS (100%, t_r=1.31 分): *m/z*=496[M+H]$^+$(計算值: 495)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 192 係藉使用 4-胺基哌

啶-4-羧酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 92 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 192 之本體，4-胺基-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌啶-4-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 192：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, t, J=8.0Hz), 7.21(1H, t, J=8.0Hz), 5.20(1H, br), 4.10(4H, m), 3.62(4H, m), 2.35(1H, m), 2.20(2H, m), 2.10-1.40(24H, m), 1.20(3H, t, J=8.0Hz); MS: *m/z*=536 $[M+H]^+$(計算值：535)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 193 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 192 中製得（產率 89 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 193 之本體，4-胺基-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌啶-4-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

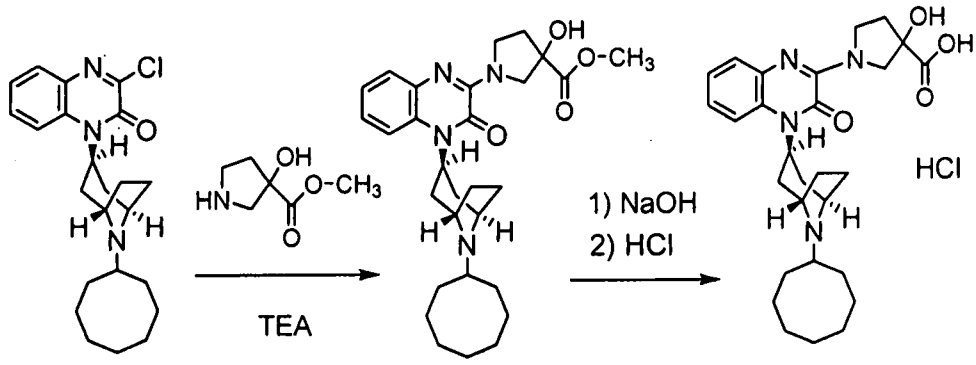
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 193：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.75(0.9H, m), 10.11(0.1H, m), 8.82(3H, s), 7.92(0.9H, d, J=8.62Hz), 7.79(0.1H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(2H, m), 5.99-5.89

(0.9H, m), 5.10(0.1H, m), 4.21-3.87(8H, m), 2.92(1H, s), 2.66-2.55(2H, m), 2.36-1.23(24H, m); LC/MS(98%, t_r=1.09 分): *m/z*=508[M+H]$^+$(計算值: 507)。

將乙酸酐（23.7 毫克，0.232 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及三乙胺（131 微升，0.948 毫莫耳）加至於 0℃下之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 193（130 毫克，0.211 毫莫耳）及二氯甲烷（4 毫升）之混合液中。再將反應混合物於 0℃下攪拌 2 小時。於減壓下濃縮後，將反應混合物以水（2 毫升）稀釋以將白色固狀物沉澱出。將沉澱物過濾及以水潤洗，即得 38 毫克白色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 194（產率 33 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 194 之本體，4-乙醯胺基-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）哌啶-4-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 194：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：8.15(1H, s), 7.45(2H, m), 7.31(1H, t, J=8.0Hz), 7.22(1H, t, J=8.0Hz), 5.25(1H, br), 4.36(1H, d, J=12.0Hz), 3.90-3.20(4H, m), 2.50(1H, m), 2.30(2H, m), 2.20-1.40(24H, m), 1.87(3H, s); LC/MS(100%, t_r=1.54 分): *m/z*=550[M+H]$^+$(計算值: 549)。



347 195 196

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 195 係藉使用 3-羥基吡咯烷-3-羧酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 55 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 195 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）-3-羥基吡咯烷-3-羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

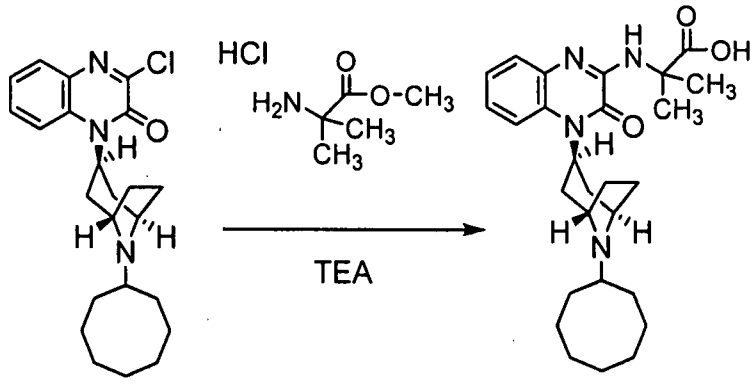
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 195：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(1H, t, J=8.0Hz), 7.15(1H, t, J=8.0Hz), 5.88(1H, s), 5.10(1H, br), 4.20(2H, br), 3.72(3H, s), 3.62(2H, m), 3.35(2H, m), 2.36(1H, m), 2.30-1.40(24H, m); MS: *m/z*=509[M+H]$^+$(計算值：508)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 196 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 195 中製得（產率 90 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 196 之本體，1-（4-

（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）-3-羥基吡咯烷-3-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 196：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.58(0.9H, s), 9.80(0.1H, s), 7.83 (0.9H, m), 7.74(0.1H, m), 7.65(1H, s), 7.25(2H, m), 5.85 (0.9H, m), 5.05(0.1H, m), 4.60-3.80(6H, m), 2.98(1H, m), 2.62(2H, m), 2.40-1.30(22H, m); LC/MS(100%, t_r=1.34 分): m/z=495$[M+H]^+$(計算值：494.5)。

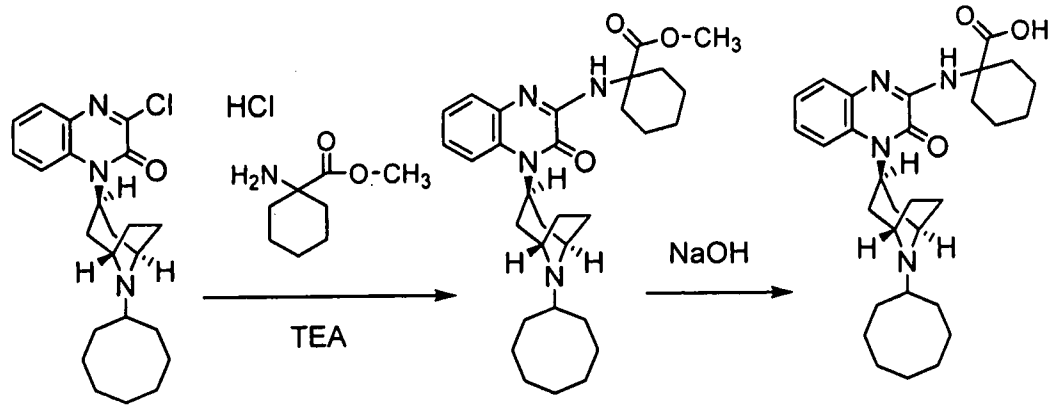


347 197

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 197 係藉使用 2-胺基-2-甲基丙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 30 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 197 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）-2-甲基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 197：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.58(1H, br), 7.52(1H, s), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.22(2H, m), 5.40(1H, br), 3.99(2H, br), 2.65 (1H, m), 2.50(2H, m), 2.40-1.40(20H, m), 1.61(6H, s); LC/MS(100%, t_r=1.81 分):*m/z*=467[M+H]$^+$(計算值:466.5)。



347 **198** **199**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 198 係藉使用 1-胺基環己烷羧酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 35 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 198 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）環己烷羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

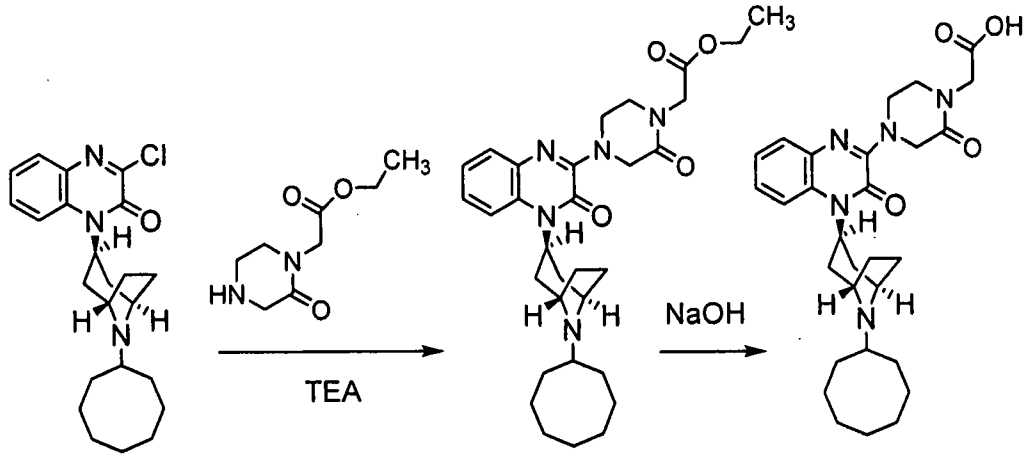
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 198：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, m), 7.20(1H, m), 7.05(1H, s), 5.00(1H, br), 3.65(2H, m), 3.56 (3H, s), 2.40-1.20(33H, m); MS: *m/z*=521[M+H]$^+$(計算值:

520)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 199 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 198 中製得（產率 81 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 199 之本體，1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）環己烷羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 199：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.70(1H, br), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=8.0Hz), 7.21(1H, t, J=8.0Hz), 6.88(1H, s), 5.60(1H, br), 4.02(2H, br), 2.80-1.30(31H, m); LC/MS (100%, t_r=2.04 分): *m/z*=507[M+H]$^+$(計算值：506.5)。



347　200　201

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 200 係藉使用 2-（2-合氧基哌嗪-1-基）乙酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 89 %）。

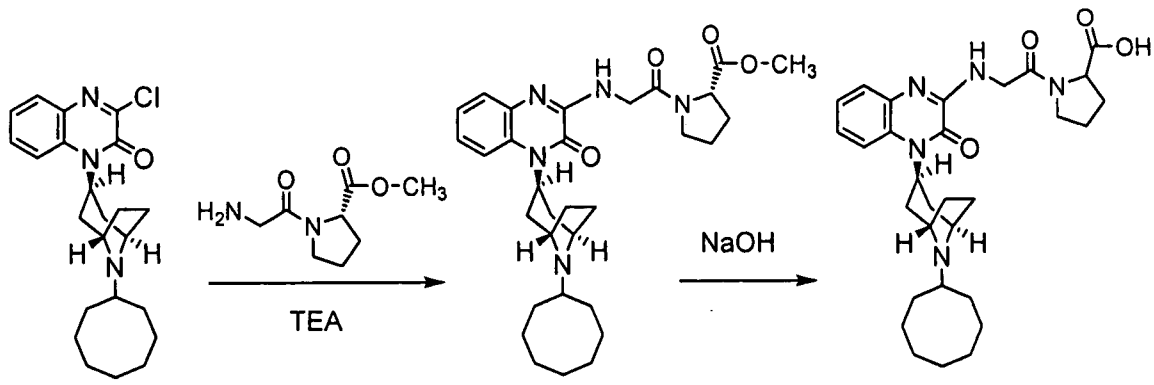
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 200 之本體，2-（4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-2-合氧基哌嗪-1-基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 200：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, t, J=8.0Hz), 7.21(1H, t, J=8.0Hz), 5.20(1H, br), 4.59(2H, s), 4.28(2H, m), 4.20(2H, m), 3.67(2H, m), 3.60(2H, m), 2.40-2.00(7H, m), 1.90-1.40(16H, m), 1.27(3H, t, J=8.0Hz); MS: *m/z*=550[M+1]$^+$(計算值：549)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 201 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 200 中製得（產率 94 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 201 之本體，2-（4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）-2-合氧基哌嗪-1-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 201：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.54(1H, m), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.34(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 5.40(1H, m), 4.44(2H, s), 4.13(2H, m), 4.04(2H, s), 3.85(2H, m), 3.53(2H, m), 2.67(1H, m), 2.37(2H, m), 2.20-1.35(20H, m); LC/MS (100%, t_r=1.52 分): *m/z*=522[M+H]$^+$(計算值：521.5)。



347 202 203

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 202 係藉使用（*S*）-1-（2-胺基乙醯基）吡咯烷-2-羧酸甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 56 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 202 之本體，（*S*）-1-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙醯基）吡咯烷-2-羧酸甲酯，係使用 ^{1}H NMR 及 MS 證實。

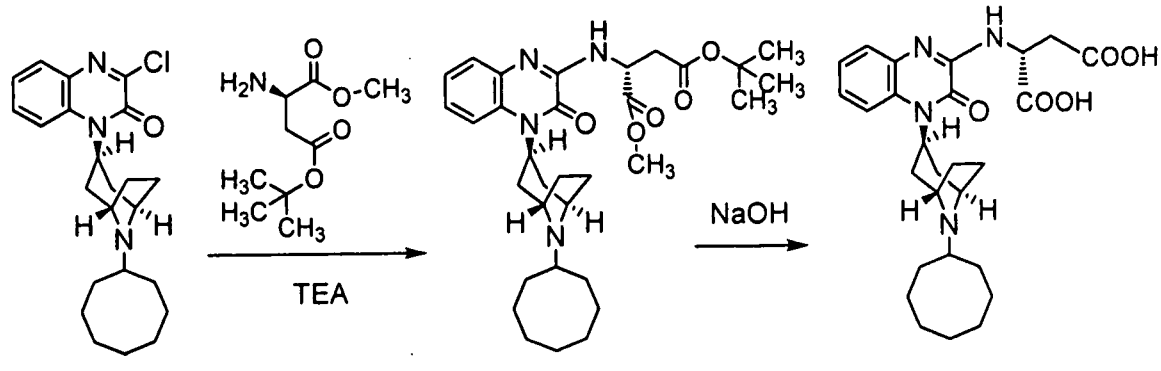
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 202：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.51(1H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.05(3H,m), 5.20(1H, br), 4.57(1H, m), 4.29(2H, d, J=8.0Hz), 3.73(2H, s), 3.65(2H, m), 2.84(3H, s), 2.40-1.40(27H, m); MS: *m/z*=550$[M+H]^+$(計算值：549)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 203 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 202 中製得（產率 77 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 203 之本體，1-（2-

（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙醯基）吡咯烷-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 203：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.69(1H, br), 7.45(2H, m), 7.23(2H, m), 5.60(1H, br), 4.68(0.2H, m), 4.30-3.80(4.8H, m), 3.65(2H, m), 2.90-1.30(27H, m); LC/MS(100%, t_r=1.56 分): *m/z*=536[M+H]$^+$(計算值：535.5)。



347 **204** **205**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 204 係藉使用（*R*）-2-胺基琥珀酸 4-第三丁酯 1-甲酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 28 %）。

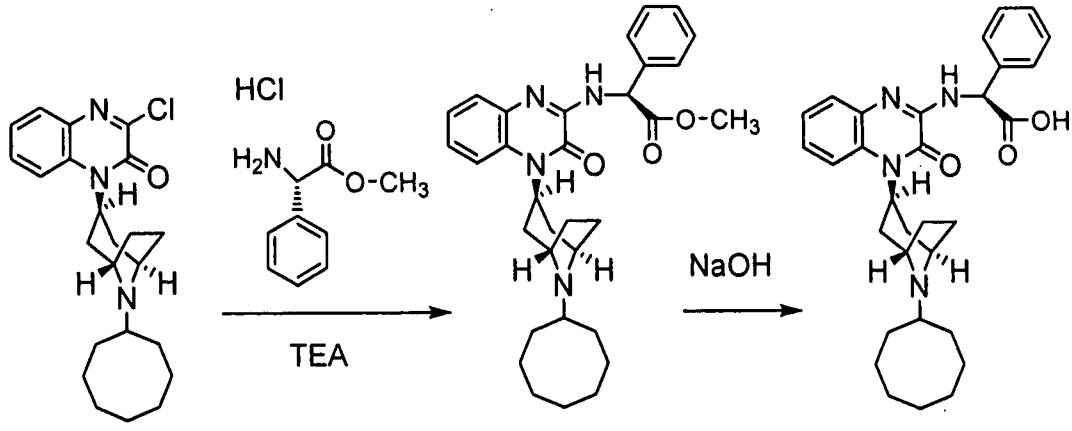
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 204 之本體，（*R*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）琥珀酸 4-第三丁酯 1-甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 204：LC/MS: *m/z*=567[M+H]$^+$(計算值：567)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 205 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 204 中製得（產率 66 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 205 之本體，（*R*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）琥珀酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 205：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.35-2.37(24H, m), 2.73(1H, d, J= 15.72Hz), 3.62(2H, s), 4.29(1H, dd, J=10.65, 4.56Hz), 5.11 -5.42(1H, m), 7.15-7.29(2H, m), 7.36-7.44(3H, m); LC /MS(98%, t_r=1.50 分): *m/z*=497[M+H]$^+$(計算值：497)。



347　206　207

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 206 係藉使用（*S*）-2-胺基-2-苯基乙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 54 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 206 之本體，（*S*）-2-

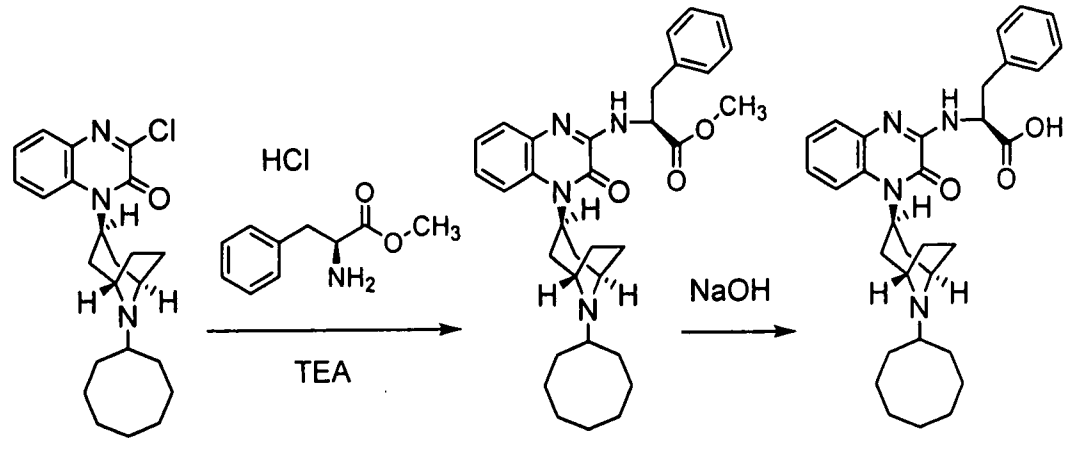
（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-2-苯基乙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 206：LC/MS: m/z=529[M+H]$^+$(計算值：529)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 207 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 206 中製得（產率 15 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 207 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-2-苯基乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 207：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.32-2.73(22H, m), 2.94(1H, s), 4.24(2H, s), 5.14(0.1H, s), 5.61(1H, d, J=6.59Hz), 5.69 (0.9H, s), 7.21-7.54(9H, m), 7.73(1H, dd, J=6.59, 2.03Hz), 9.18(0.1H, s), 9.94(0.9H, s), 13.27(1H, s); LC/MS(98%, t_r= 2.05 分): m/z=515[M+H]$^+$(計算值：515)。



347 **208** **209**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 208 係藉使用（*S*）-2-胺基-3-苯基丙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 86 %）。

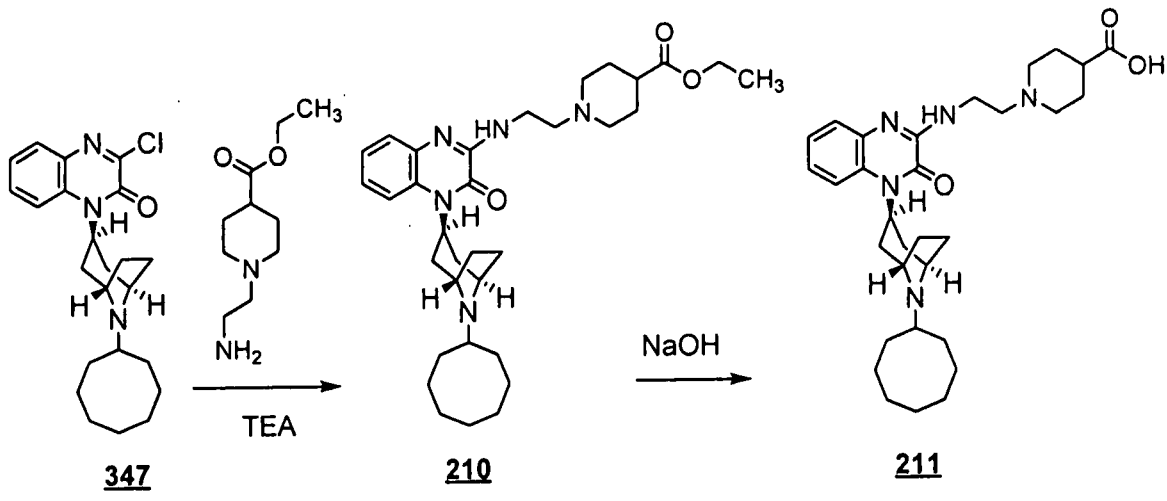
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 208 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-苯基丙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 208：LC/MS: *m/z*= 542$[M+H]^+$(計算值: 543)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 209 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 208 中製得（產率 33 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 209 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-苯基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 209：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.32-2.40(23H, m), 3.19-3.29(2H, m), 3.75(2H, s), 4.64(1H, dd, J=12.17, 7.1Hz), 5.23(1H, br s), 7.26-7.12(7H, m), 7.49-7.31(3H, m); LC/MS(98%, t_r= 20.4 分): *m/z*=529$[M+H]^+$(計算值: 529)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 210 係藉使用 1-（2-胺乙基）哌啶-4-羧酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 77 %）。

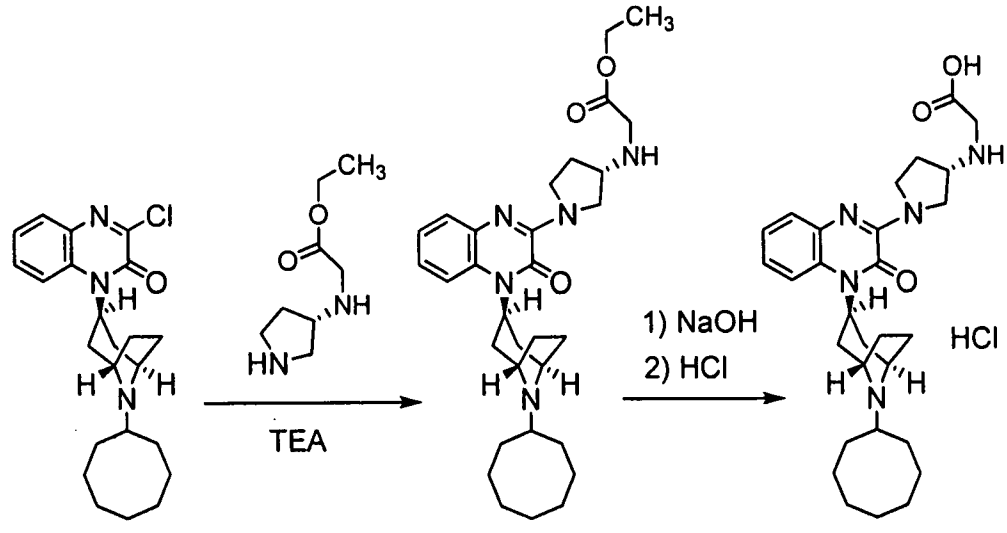
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 210 之本體，1-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基）哌啶-4-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 210：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.35-2.43(30H, m), 2.61(2H, t, J=6.08Hz), 2.92(2H, d, J=11.15Hz), 3.59(2H, q, J=5.75Hz), 3.67(2H, br s), 4.14(2H, q, J=6.93Hz), 5.18(1H, br s), 6.71(1H, br s), 7.15-7.22(2H, m), 7.38-7.45(1H, m), 7.49-7.55(1H, m); LC/MS: *m/z*=564[M+H]$^+$(計算值：564)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 211 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 210 中製得（產率 79 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 211 之本體，1-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基）哌啶-4-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 211：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.32-2.56(32H, m), 2.86(2H, d, J= 1.15Hz), 3.46(2H, d, J=5.58hz), 3.62(2H, s), 5.03(1H, br s), 7.15-7.25(2H, m), 7.31-7.42(3H, m), 12.16(1H, br s); LC/MS(t_r=0.84 分): *m/z*=536[M+H]$^+$(計算值：5376)。



347 278 279

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 278 係藉使用（*S*）-2-（吡咯烷-3-基胺基）乙酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 80 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 278 之本體，2-（（*S*）-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-基胺

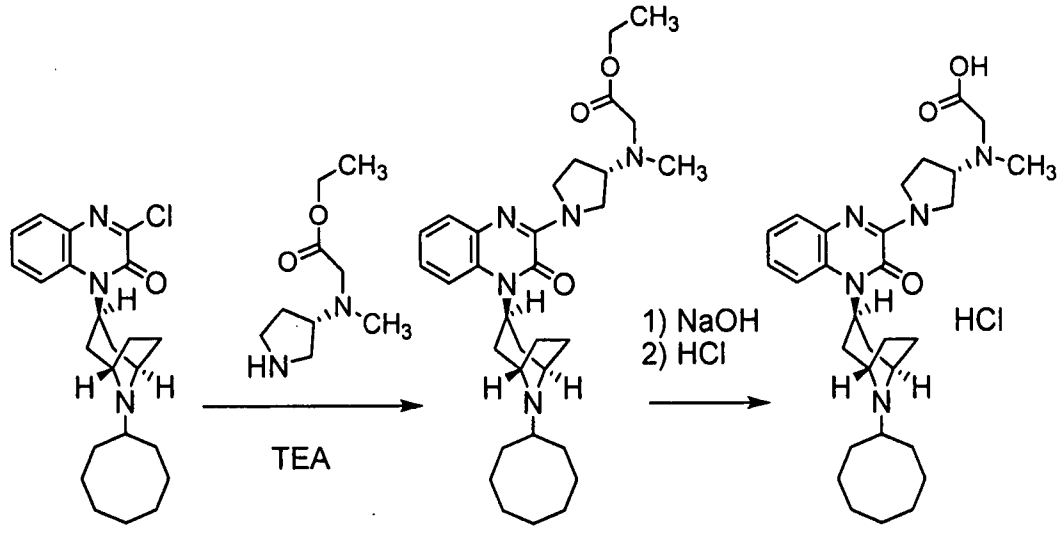
基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 278：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.44(1H, m), 7.31(1H, m), 7.13-7.12(2H, m), 4.17 (2H, q, J=8.0Hz), 4.15-3.60(4H, m), 3.65(2H, m), 3.43 (2H, s), 3.40(1H, m), 2.38-2.00(7H, m), 1.86-1.40(18H, m), 1.26(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS: *m/z*=536[M+H]$^+$(計算值：535.7)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 279 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 278 中製得（產率 47 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 279 之本體，2-（（*S*）-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）吡咯烷-3-基胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 279：^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6)：10.78(0.9H, d, J=7.6Hz), 10.2(0.1H, m), 9.71 (2H, s), 7.88(0.9H, d, J=7.6Hz), 7.75(0.1H, m), 7.53(1H, s), 7.23(2H, m), 5.92(1H, m), 4.22-3.91(9H, m), 2.92(1H, m), 2.65-2.60(2H, m), 2.40-1.20(22H, m); LC/MS(97%, t_r=1.16 分): *m/z*=508[M+H]$^+$(計算值：507.6)。



347 283 284

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 283 係藉使用（*S*）-2-（甲基（吡咯烷-3-基）胺基）乙酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 97%）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 283 之本體，2-（（*S*）-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-基）（甲基）胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

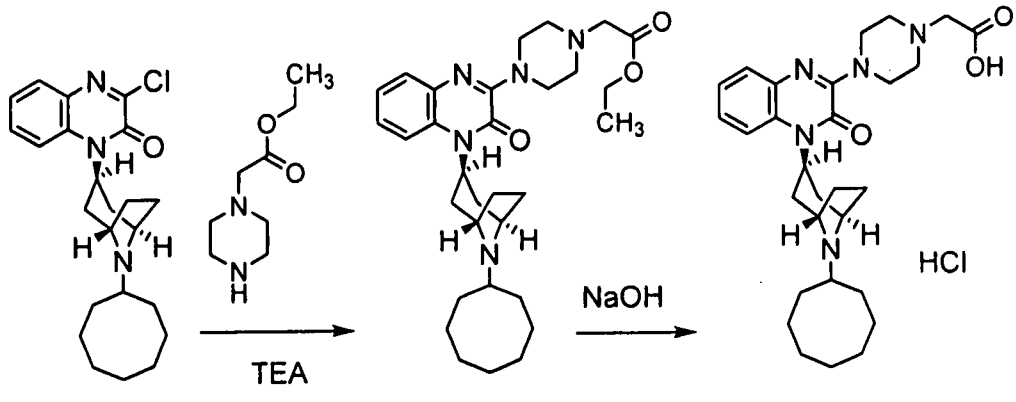
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 283：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.44(1H, m), 7.33(1H, m), 7.13(2H, m), 5.30(1H, br), 4.20(2H, q, J=8.0Hz), 3.65(2H, s), 3.39(4H, m), 2.49 (3H, s), 2.40-1.40(27H, m), 1.38(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS: *m/z*=550[M+H]$^+$(計算值：549.7)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 284 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方

法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 283 中製得（產率 98 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 284 之本體，2-（（*S*）-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-基）（甲基）胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 284：^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6)：11.00(1H, br), 10.79(0.9H, m), 10.2(0.1H, m), 7.88(0.9H, d, J=7.6Hz), 7.70(0.1H, m), 7.50(1H, d, J=7.6Hz), 7.22(2H, m), 5.93(1H, s), 4.40-3.60(7H, m), 2.93(3H, s), 2.70-1.40(27H, m); LC/MS(99%, t_r=1.13 分): *m/z*=522[M+H]$^+$(計算值：521.6)。



347 **373** **337**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 373 係藉使用 2-（哌嗪-1-基）乙酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 81 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 373 之本體，2-（4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-

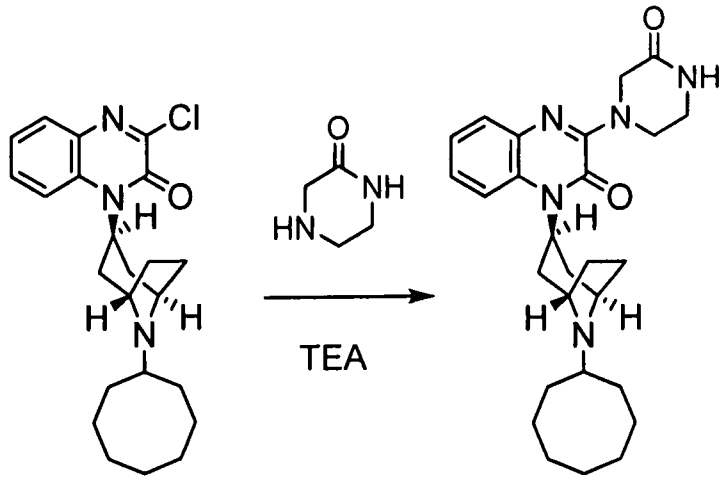
合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌嗪-1-基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 373：^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6)：1.19(3H, t, J=7.6Hz), 1.32-2.40(23H, m), 2.64 (4H, t, J=4.56Hz), 3.27(2H, s), 3.62(2H, br s), 3.79(4H, br s), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 7.20(1H, t, J=7.35Hz), 7.31(1H, t, J=7.1Hz), 7.37(1H, d, J=8.62Hz), 7.45(1H, d, J=4.56Hz); LC/MS: *m/z*=536[M+H]$^+$(計算值：536)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 337 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 373 中製得（產率 70 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 337 之本體，2-（4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）哌嗪-1-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 337：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.31-2.35(22H, m), 2.61(2H, dd, J=20.78, 11.66Hz), 2.93(1H, s), 3.01(4H, s), 3.59(2H, s), 3.95(4H, s), 4.21(2H, s), 5.10(0.1H, s), 5.83-5.96(0.9H, m), 7.22-7.36(2H, m), 7.48(1H, dd, J=7.60, 1.52Hz), 7.78 (0.1H, d, J=8.62Hz), 7.90(0.9H, d, J=8.11Hz), 9.84(0.1H, s), 10.64(0.9H, s), 12.18(1H, br s); LC/MS(t_r=1.10 分): *m/z*=508[M+H]$^+$(計算值：508)。

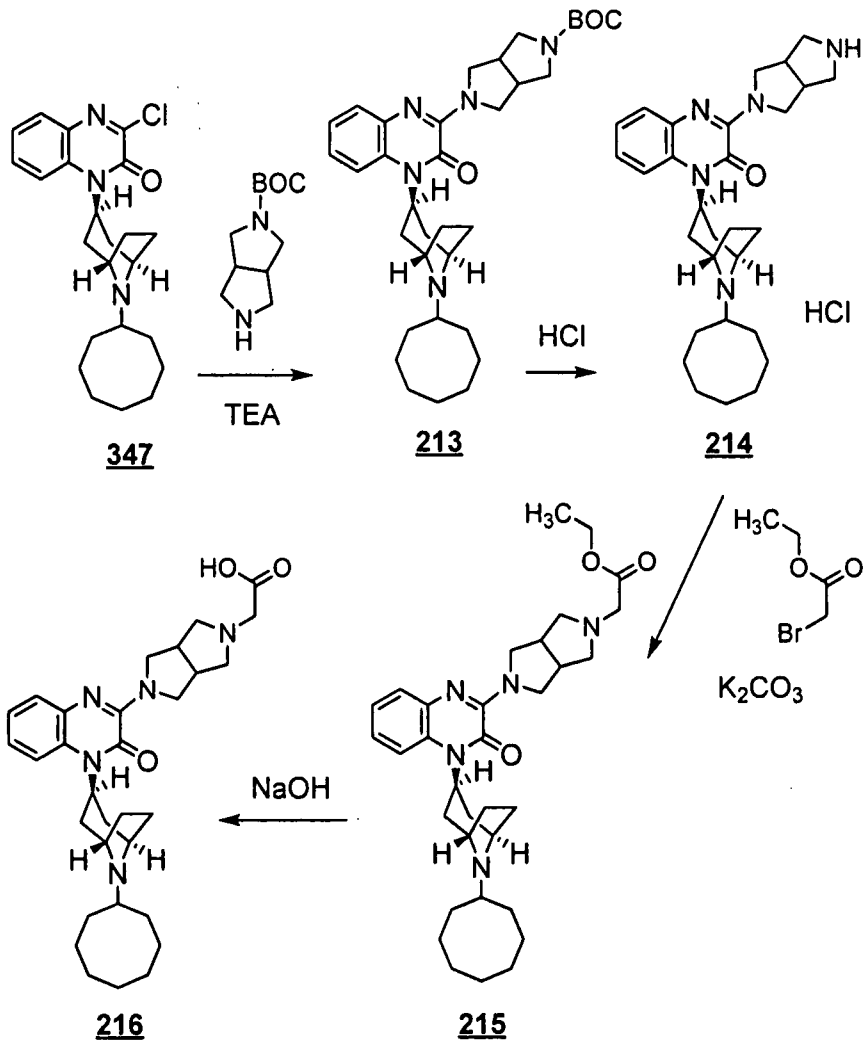


347 **212**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 212 係藉使用哌嗪-2-酮取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 99 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 212 之本體，1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-（3-合氧基哌嗪-1-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 212：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：1.35-2.42(23H, m), 3.57(2H, s), 3.66 (2H, s), 4.17(2H, s), 4.52(2H, s), 5.19(1H, br s), 6.53 (1H, br s), 7.18-7.32(2H, m), 7.41(1H, d, J=8.11Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz); LC/MS(t_r=1.66 分): *m/z*=464$[M+H]^+$(計算值: 464)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 213 係藉使用六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 98 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 213 之本體，5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 213：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 7.18(1H, t, J=8.0Hz), 7.15(1H, d, J=8.0Hz), 5.10

(1H, br), 4.08(2H, br), 3.80-3.50(4H, m), 3.18(2H, m), 2.80(2H, m), 2.34(1H, m), 2.16(2H, m), 2.10-1.45(22H, m), 1.39(9H, s); LC/MS: *m/z*=576[M+H]$^+$(計算值: 575.3)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 214 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 213 中製得（產率 99 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 214 之本體，1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-（六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 214：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：10.73(1H, m), 9.69(1H, m), 9.62(1H, m), 7.88(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(2H, m), 5.88(1H, m), 4.22(2H, m), 4.20-3.90(4H, m), 3.45(2H, m), 3.15(4H, m), 2.90(1H, m), 2.60(2H, m), 2.40-1.30(20H, m); LC/MS: *m/z*=476[M+H]$^+$(計算值: 475.3)。

於約 25℃之溫度下，將 2-溴基乙酸乙酯（55 毫克，0.328 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及碳酸鉀（151 毫克，1.094 毫莫耳）加至經取代之喹喔啉型哌啶化合物 214（150 毫克，0.273 毫莫耳）之 *N,N*-二甲基甲醯胺（4 毫升）混合液中。再將所得反應混合物於約 25℃下攪拌 3 小時。而後將反應混合物以水（5 毫升）稀釋及以乙酸乙酯萃取三次（每次萃取使用 10 毫升）。將有機相結合，以

飽和水性氯化鈉（10 毫升）清洗，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 100 %：0 %氯仿：甲醇至 90 %：10 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 135 毫克白色無定形固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 215（產率 88 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 215 之本體，2-（5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

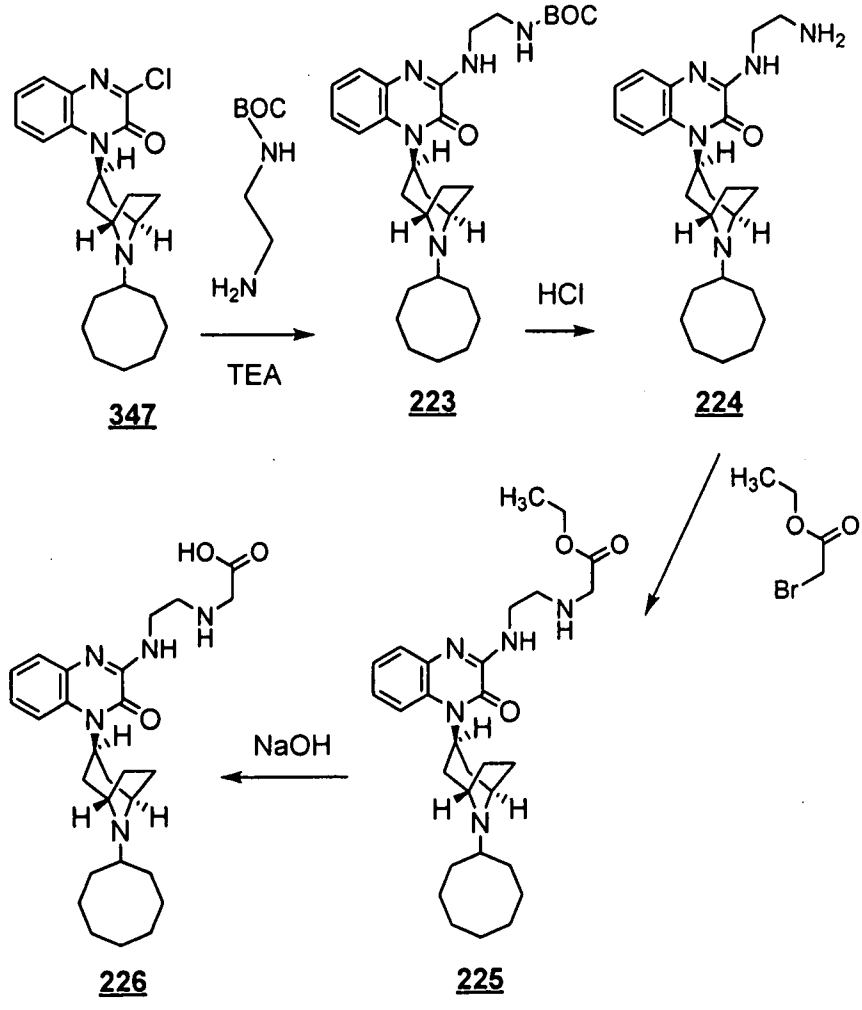
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 215：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：10.40(1H, m), 7.73(1H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(2H, m), 5.70(1H, m), 4.30-3.80(8H, m), 3.20-2.80(6H, m), 2.80-1.30(23H, m); LC/MS: *m/z*=562 $[M+H]^+$(計算值：561.3)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 216 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 215 中製得（產率 70 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 216 之本體，2-（5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 216：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：10.40(1H, m), 7.73(1H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(2H, m), 5.70(1H, m), 4.30-3.80(8H, m),

3.20-2.80(6H, m), 2.80-1.30(23H, m); LC/MS(100%, t_r= 1.20 分): m/z=534[M+H]$^+$(計算值: 533.5)。



以類似於製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 216 之方法，經取代之喹喔啉型哌啶化合物 226 係藉使用 2-胺基乙基胺基甲酸第三丁酯取代六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)羧酸第三丁酯而製得(四步驟得產率 17%)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 223 之本體，2-(4-((內向)-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-3-合氧

基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙基胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 223：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.36-2.38(32H, m), 3.18(2H, q, J=5.9Hz), 3.42(2H, q, J=5.9Hz), 3.63(2H, br s), 5.06(1H, br s), 6.91-6.94(1H, m), 7.16-7.24(2H, m), 7.38(2H, t, J=6.08Hz), 7.56(1H, s); LC/MS: *m/z*=524[M+H]$^+$(計算值：524)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 224 之本體，3-（2-胺基乙胺基）-1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 224：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.41-2.37(24H, m), 2.75(2H, t, J=6.3Hz), 3.36(2H, t, J=6.08Hz), 3.57(2H, s), 3.62(2H, br s), 5.08(1H, br s), 7.17-7.21(2H, m), 7.36-7.39(2H, m), 7.50-7.52(1H, m); LC/MS: *m/z*=424[M+H]$^+$(計算值：424)。

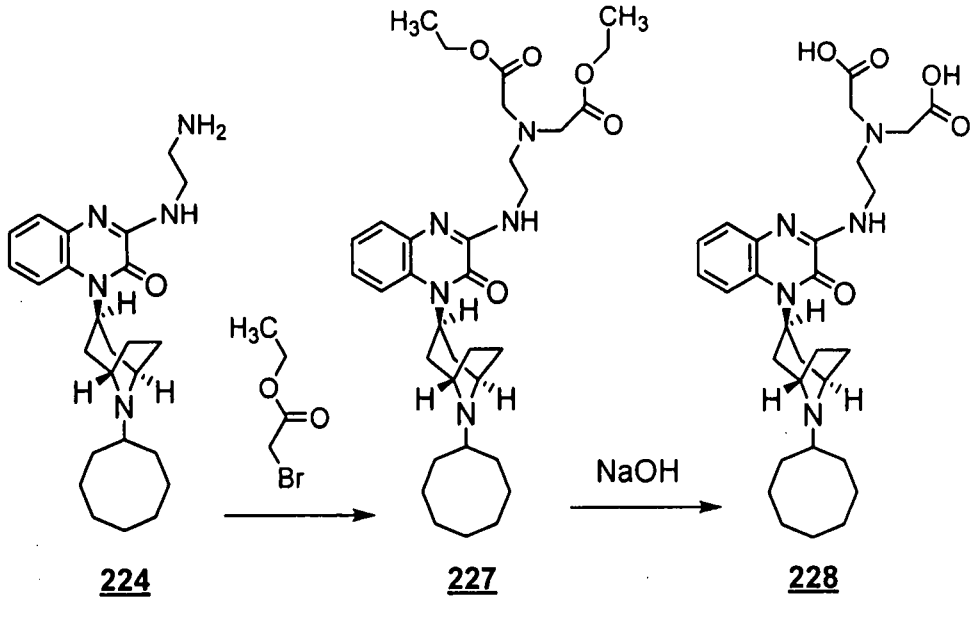
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 225 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 225：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.19(3H, t, J=6.84Hz), 1.98(22H, dt, J=188.24, 72.62Hz), 2.74(2H, d, J=6.59Hz), 2.77-2.78(1H,

m), 2.90(2H, d, J=6.59Hz), 3.37(2H, d, J=6.59Hz), 3.63 (2H, s), 4.04-4.11(2H, m), 5.08(1H, s), 7.16-7.25(2H, m), 7.38(2H, dd, J=12.67, 8.62Hz), 7.49(1H, d, J=5.07Hz), 7.96 (1H, d, J=5.58Hz); LC/MS: *m/z*=255.5 $[M+H]^{2+}$(計算值: 255.5)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 226 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 226：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.98(23H, dtt, J=301.97, 81.62, 34.22Hz), 3.14(2H, d, J=5.07Hz), 3.43(2H, s), 3.62(2H, d, J=5.07Hz), 4.17(2H, s), 5.61(1H, br s), 7.12(1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.6Hz), 7.43(1H, d, J=7.6Hz), 7.57(1H, s), 7.94 (1H, s), 10.72(1H, br s); LC/MS(t_r=1.01 分): *m/z*=482 $[M+H]^+$(計算值: 481.6)。



將 2-溴基乙酸乙酯（0.187 毫升，0.188 毫莫耳）之乙腈（1 毫升）溶液加至於約 25℃溫度下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 224（38 毫克，0.090 毫莫耳）及 *N,N*-二甲基甲醯胺（1 毫升）之混合液中。再將所得反應混合物於約 25℃下攪拌 2 小時。而後將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使用 20 毫升）。將有機相結合，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 95 %：5 %己烷：乙酸乙酯至 75 %：25 %己烷：乙酸乙酯梯度洗提之矽膠柱（Yamazen, S（胺基））進行層析，即得 28.8 毫克黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 227（產率 54 %）。

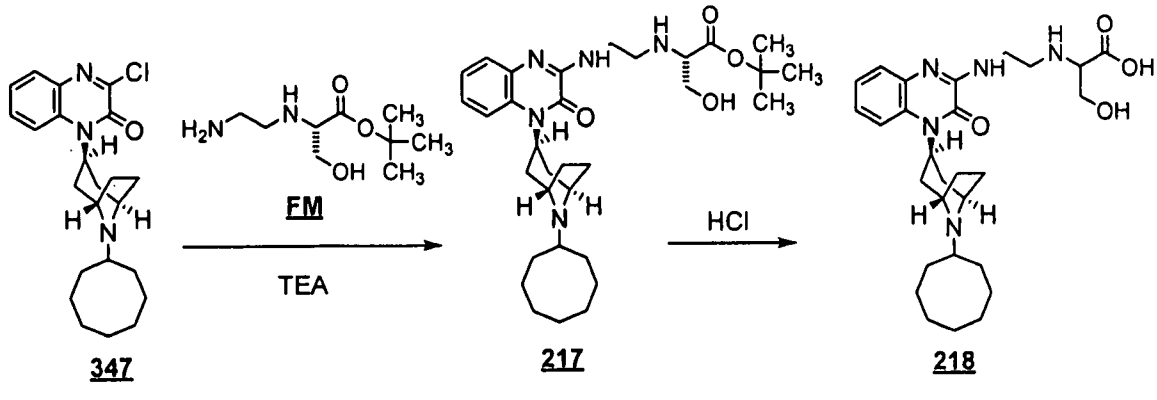
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 227 之本體，2,2'-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙氮烷二基）二乙酸二乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 227：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.17(3H, t, J=7.1Hz), 1.18(3H, t, J=7.1Hz), 1.31-2.42(23H, m), 2.91(2H, s), 3.42(2H, s), 3.58(4H, d, J=3.55Hz), 3.64(2H, s), 4.02-4.11(4H, m), 5.05(1H, br s), 7.15-7.26(2H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.42-7.48(1H, m); LC/MS: *m/z*=298.5$[M+H]^{2+}$(計算值：298.5)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 228 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 227 中製得（產率 56 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 228 之本體，2,2'-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙氮烷二基）二乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 228：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：1.31-2.81(22H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.40-3.47(2H, m), 3.51(4H, s), 4.24(2H, s), 5.11(0.1H, s), 5.65(0.9H, s), 7.19-7.26(2H, m), 7.38-7.43(1H, m), 7.58-7.64(2H, m), 7.67-7.75(2H, br m), 9.22(0.1H, s), 9.95(0.9H, s), 12.33(1H, br s); LC/MS(t_r=1.36 分): *m/z*= 540[M+H]$^+$(計算值：540)。



347　217　218

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 217 係藉使用（*S*）-2-（2-胺基乙胺基）-3-羥基丙酸第三丁酯（FM）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 99 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 217 之本體，（*S*）-2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙胺基）-3-羥

基丙酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 217：^{1}H NMR: δ_H (DCl_3)：1.36-2.42(32H, m), 2.77-2.85(1H, m), 2.93(1H, br s), 3.02-3.10(1H, m), 3.33(1H, dd, J=6.59, 4.56Hz), 3.52-3.58(2H, m), 3.62-3.81(4H, m), 5.15(1H, br s), 6.64(1H, br s), 7.17-7.23(2H, m), 7.39-7.45(1H, m), 7.50-7.56(1H, m); LC/MS: m/z=568$[M+H]^+$(計算值：568)。

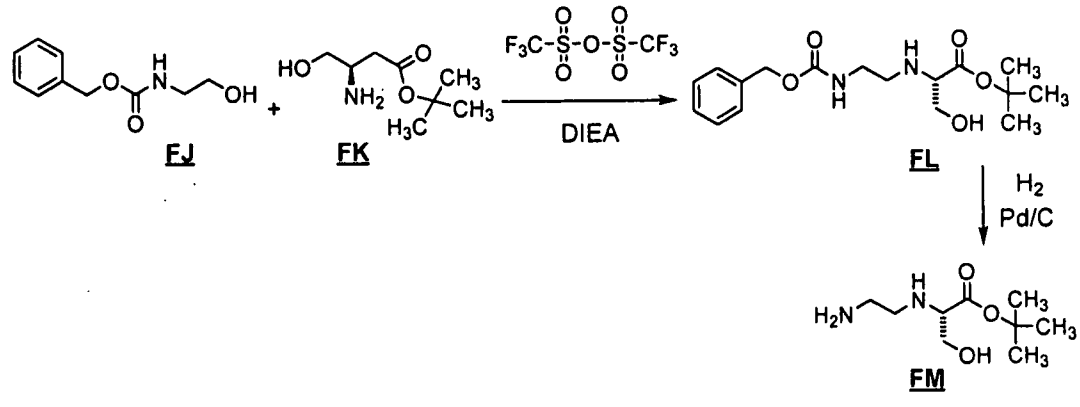
於氮氣氛下，將 4N 氫氯酸之二噁烷液（2 毫升，8.00 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 217（260 毫克，0.458 毫莫耳）及二噁烷（6 毫升）之混合液中。再將所得混合物加溫至 50℃，並攪拌 4 小時。而後將混合物以 Hirsch 漏斗過濾，以二噁烷清洗，於減壓下、於 85℃下乾燥 8 小時，繼而藉逆相層析儀器（Gilson Inc, Middletown WI）進行層析。再將收集之溶離份於減壓下乾燥，即得 112 毫克經取代之喹喔啉型哌啶化合物 218（產率 48 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 218 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙胺基）-3-羥基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 218：^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6)：1.29-2.40(21H, m), 2.53-2.73(2H, m), 2.90 (1H, br s), 3.22(3H, t, J=5.32Hz), 3.62-3.75(3H, m), 3.84 (2H, ddd, J=25,73, 11.79, 3.93Hz), 4.16(2H, d, J=24.33Hz),

5.12(0.1H, br s), 5.78(0.9H, br s), 7.12-7.23(2H, m), 7.44(1H, d, J=7.1Hz), 7.68-7.78(1H, m), 8.00(1H, t, J=5.58Hz), 9.84(0.1H, br s), 10.76(0.9H, br s); LC/MS (t_r=1.09 分): *m/z*=512[M+H]$^+$(計算值: 512)。

式 FM 化合物之製備如下：



於氮氣氛下，將 DIEA（2340 微升，13.40 毫莫耳）及三氟甲磺酸酐（909 微升，5.38 毫莫耳）加至於-20℃至-17℃溫度下之 2-羥乙基胺基甲酸苄酯（FJ，1000 毫克，5.12 毫莫耳）及二氯甲烷（13 毫升）之混合液中。再將所得反應混合物於-20℃溫度下攪拌 1 小時。其後，將（*R*）-3-胺基-4-羥基丁酸第三丁酯（FK，1239 毫克，7.68 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之二氯甲烷（5 毫升）徐緩加入。再於其溫度加溫至-20℃至-5℃時，將所得反應混合物攪拌 4 小時。其後將反應混合物以飽和水性碳酸氫鈉稀釋，而後以氯仿萃取三次（每次萃取使用 30 毫升）。將有機部分結合，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮，再將餘留物以經過 20 %：80 %乙酸乙酯：

正己烷至 80 %：20 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得 921 毫克黃色油狀之式 FL 化合物（產率 53 %）。

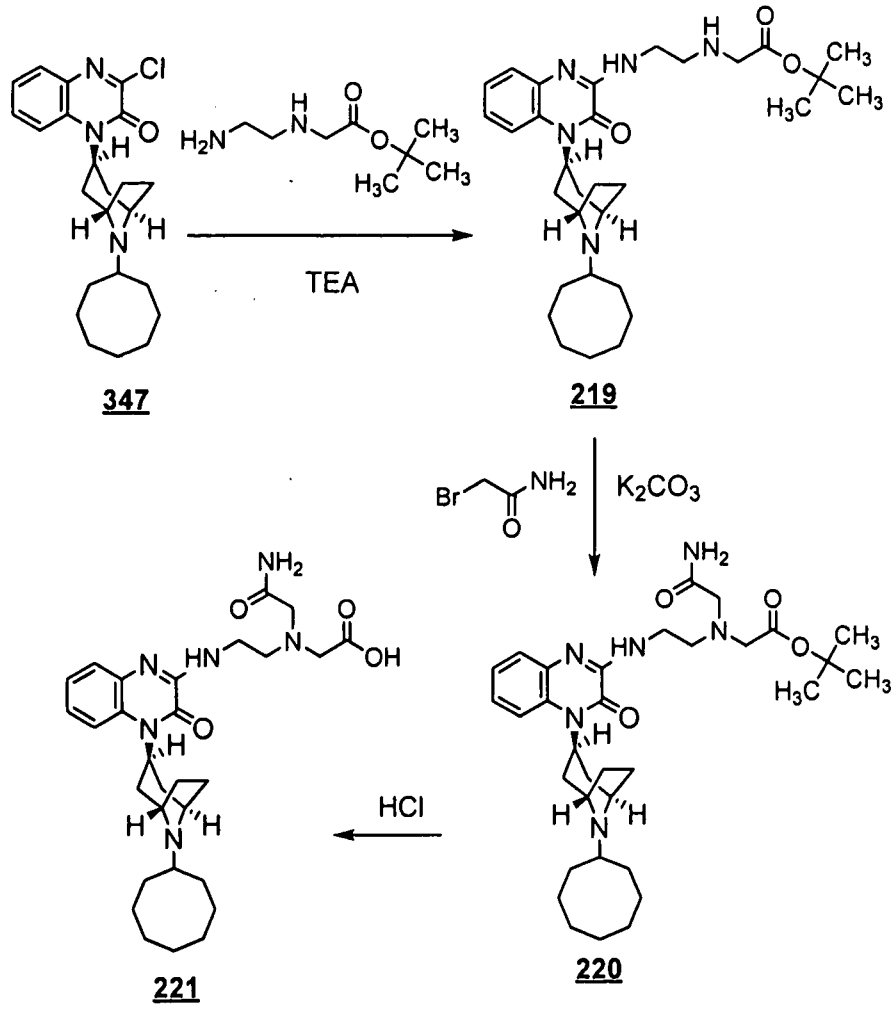
式 FL 化合物之本體，（*S*）-2-（2-苄氧羰胺基）乙胺基）-3-羥基丙酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 FL 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.46 (9H, s), 2.61-2.70(1H, m), 2.82-2.91(1H, m), 3.16-3.27(2H, m), 3.30-3.42(1H, m), 3.54(1H, dd, J=10.90, 6.84Hz), 3.74 (1H, dd, J=10.65, 4.56Hz), 5.10(2H, s), 5.21(1H, br s), 7.31-7.37(5H, m); LC/MS: *m/z*=339[M+H]$^+$(計算值：339)。

於氫氣氛下，將式 FL 化合物（906 毫克，2.68 毫莫耳），10 %鈀/碳，50 重量 %（285 毫克，0.134 毫莫耳），及甲醇（10 毫升）之混合液於約 25℃溫度下攪拌 3 小時。再將鈀/碳濾出，而後將混合物以甲醇清洗，再將濾液於減壓下濃縮，即得 651 毫克淺黃色固狀之式 FM 化合物（產率> 98 %）。

式 FM 化合物之本體，（*S*）-2-（2-胺基乙胺基）-3-羥基丙酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 FM 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.47 (9H, s), 2.55-2.64(1H, m), 2.78-2.86(3H, m), 3.27(1H, dd, J=6.84, 4.31Hz), 3.55(1H, dd, J=10.65, 6.59Hz), 3.77(1H, dd, J=10.90, 4.31Hz); LC/MS: *m/z*=205[M+H]$^+$(計算值：205)。



347 219 220 221

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 219 係藉使用 2-（2-胺基乙胺基）乙酸第三丁酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 86 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 219 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙胺基）乙酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 219：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：1.35-1.89(2H, m), 1.98-2.03(1H, m), 2.13-2.42

(4H, m), 2.91(2H, t, J=5.83Hz), 3.34(2H, s), 3.61(2H, q, J=5.91Hz), 3.66(2H, br s), 5.13(1H, br s), 6.69(1H, s), 7.16-7.22(2H, m), 7.38-7.44(1H, m), 7.49-7.55(1H, m); LC/ MS: *m/z*=538[M+H]$^+$(計算值: 538)。

將 2-溴基乙醯胺（86 毫克，0.624 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及碳酸鉀（86 毫克，0.624 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 219（305 毫克，0.567 毫莫耳）及乙腈（5 毫升）之混合液中。再將所得反應混合物加溫至 60℃並攪拌 3 小時。而後將反應混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使用 20 毫升）。將有機部分結合，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 60 %：40 %己烷：乙酸乙酯至 0 %：100 %己烷：乙酸乙酯梯度洗提之矽膠柱（Yamazen，M（胺基））進行層析，以得溶離份。將溶離份結合及於減壓下濃縮以得無色無定形固狀物，將其以經過 99 %：1 %氯仿：（甲醇：氨 = 10：1）至 90 %：10 %氯仿：（甲醇：氨 = 10：1）梯度洗提之矽膠柱（Yamazen，M（胺基））進行層析，即得 252 毫克經取代之喹噁啉型哌啶化合物 220（產率 75 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 220 之本體，2-（（2-胺基-2-合氧基乙基）（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基）胺基）乙酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及

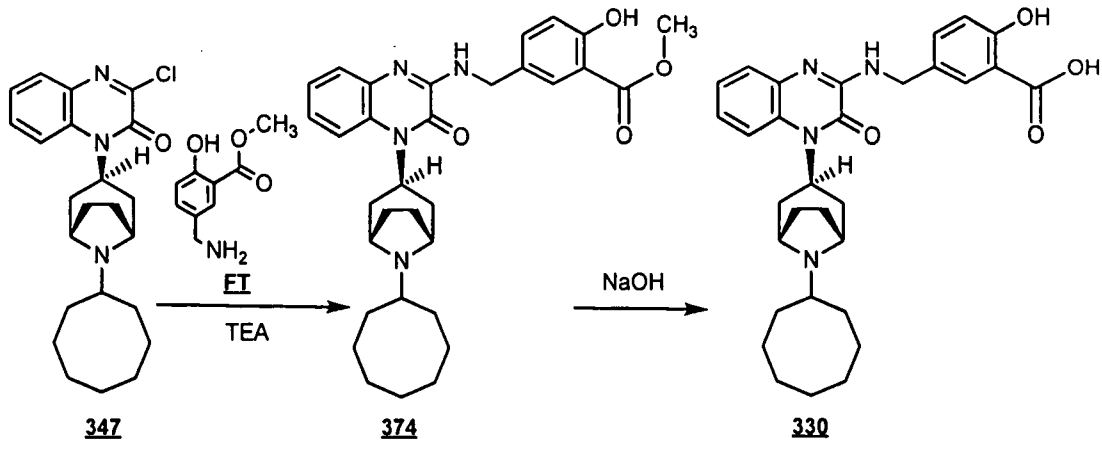
LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 220：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：1.35-2.41(32H, m), 2.96(2H, t, J=4.82Hz), 3.33 (2H, s), 3.38(2H, s), 3.57-3.63(2H, m), 3.66(2H, br s), 5.18 (1H, br s), 5.40(1H, br s), 6.65(1H, br s), 7.17-7.23(2H, m), 7.38-7.44(1H, m), 7.47-7.53(1H, m), 7.55(1H, br s); LC/MS: *m/z*=595$[M+H]^+$(計算值：595)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 221 係以類似於製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 218 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 220 中製得（產率 96 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 221 之本體，2-（（2-胺基-2-合氧基乙基）（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）乙基）胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 221：^{1}H NMR: δ_H (CD_3OD)：1.35-2.43(20H, m), 2.61-2.74(2H, m), 2.95-3.12 (3H, m), 3.34-3.71(6H, m), 4.17(2H, br s), 5.45(1H, br s), 7.25-7.15(2H, m), 7.46(1H, d, J=7.6Hz), 7.58(1H, d, J= 8.11Hz); LC/MS(t_r=1.06 分): *m/z*=539$[M+H]^+$(計算值：539)。



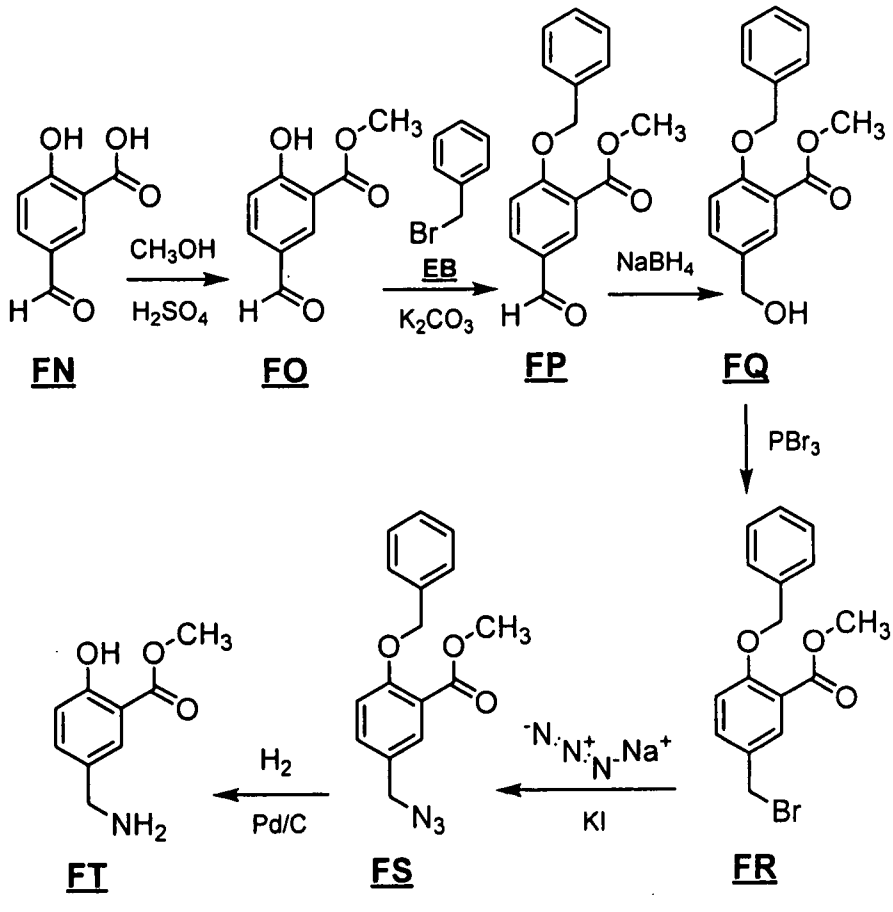
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 374，5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）甲基）-2-羥基苯甲酸甲酯，係藉使用 5-（胺甲基）-2-羥基苯甲酸甲酯（FT）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得。經取代之喹喔啉型哌啶化合物 211 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 374 中製得（兩步驟得產率 9 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 330 之本體，5-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）甲基）-2-羥基苯甲酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 330：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：13.97(br, 1H), 11.16(s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.51(br, 1H), 7.78-7.91(m, 2H), 7.59-7.62(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.23-7.25(m, 2H), 6.90-6.92(m, 1H), 5.85-5.90(m, 1H), 4.45-4.57(m, 2H), 4.19-4.36(m, 2H), 2.92(m,

1H), 2.59-2.64(m, 2H), 1.16-2.34(m, 20H); LC/MS: *m/z*= 568[M+H]$^+$(計算值：567)。

5-（胺甲基）-2-羥基苯甲酸甲酯（FT）之製備如下：

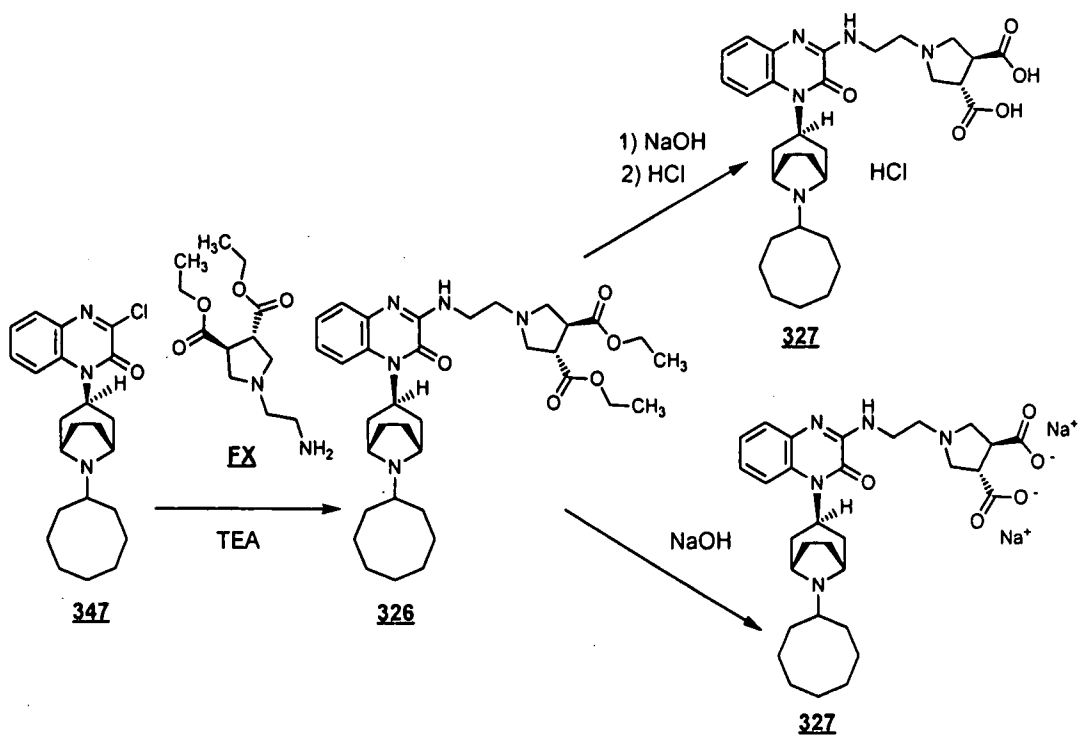


將 5-甲醯基-2-羥基苯甲酸（FN，5.00 克，30.1 毫莫耳，Sigma-Aldrich），濃硫酸（2.00 毫升）及甲醇（50 毫升）之反應混合物於迴流下攪拌 24 小時。其後，將混合物於減壓下濃縮以得 5.36 克無色油狀之式 FO 化合物，5-甲醯基-2-羥基苯甲酸甲酯（產率 99 %）。將式 FO 化合物（5.36 克，29.7 毫莫耳），式 EB 化合物（3.89 毫升，32.8 毫莫耳），碳酸鉀（4.93 克，35.7 毫莫耳）及丙酮

（150 毫升）之反應混合物於迴流下攪拌 22 小時。其後將混合物於減壓下濃縮以得 4.92 克白色固狀之式 FP 化合物，2-（苄氧基）-5-甲醯基苯甲酸甲酯（產率 61 %）。將 FP 化合物（4.40 克，16.3 毫莫耳），四氫硼酸鈉（738 毫克，19.5 毫莫耳）及四氫呋喃（50 毫升）之反應混合物於 0℃溫度下攪拌 1 小時，加溫至約 25℃溫度，再攪拌另 1 小時。其後令反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。將有機部分分離出，以飽和水性碳酸氫鈉清洗，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），過濾，於減壓下濃縮，再以經過 100 %：0 %己烷：乙酸乙酯至 50 %：50 %己烷：乙酸乙酯梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 3.98 克無色油狀之式 FQ 化合物，2-（苄氧基）-5-（羥甲基）苯甲酸甲酯（產率 90 %）。

將式 FQ 化合物（3.98 克，14.6 毫莫耳），三溴化磷（687 毫升，7.31 毫莫耳，Sigma-Aldrich），及乙醚（100 毫升）之反應混合物於 0℃溫度下攪拌 1 小時。其後令反應混合物分配於乙醚與水之間。將有機部分分離出，以飽和水性碳酸氫鈉清洗，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），過濾，於減壓下濃縮，以得 4.90 克白色固狀之式 FR 化合物，2-（苄氧基）-5-（溴甲基）苯甲酸甲酯（產率> 99 %）。將式 FR 化合物（4.90 克，14.6 毫莫耳），疊氮化鈉（1.05 克，16.1 毫莫耳），碘化鉀（催化量，Sigma-Aldrich），及 *N,N*-二甲基甲醯胺（100 毫升）之反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 20 小時。其後令反應混合

物分配於乙酸乙酯與水之間。將有機部分分離出，以飽和水性碳酸氫鈉清洗，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），過濾，於減壓下濃縮，再以經過 100 %：0 %己烷：乙酸乙酯至 50 %：50 %己烷：乙酸乙酯梯度洗提之矽膠柱進行層析，以得 2.82 克無色油狀之式 FS 化合物，5-（疊氮基甲基）-2-（苄氧基）苯甲酸甲酯（產率 65 %）。於氫氣氛下，將式 FS 化合物（1.28 克，4.30 毫莫耳），20 重量%鈀/碳（120 毫克），甲醇（5 毫升）及乙酸乙酯（10 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 5 小時。再以 CELITE 墊將鈀/碳濾出，將混合物以乙酸乙酯清洗，而後於減壓下濃縮以得第一份餘留物。令第一份餘留物懸浮於甲醇中，將不可溶之固狀物濾出，再將濾液於減壓下濃縮以得第二份餘留物。將第二份餘留物以乙酸乙酯清洗，即得 438 毫克棕色固狀之式 FT 化合物（產率 56 %）。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 326 係藉使用 1-（2-胺乙基）吡咯烷-3,4-二羧酸（3*S*,4*S*）-二乙酯（FX）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 75 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 326 之本體，1-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基）吡咯烷-3,4-二羧酸（3*S*,4*S*）-二乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 326：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.51(m, 2H), 7.25(m, 2H), 5.10(s, br, 1H), 4.12(dd, 4H), 3.7(s, br, 2H), 3.60(m, 1H), 3.42(m, 2H), 2.89(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.55(s, br, 1H), 2.38-1.35(m, 22H), 1.25(t, 6H); LC/MS: *m/z*=566$[M+H]^+$(計算值：565)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 327 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 326 中製得（產率 60 %）。

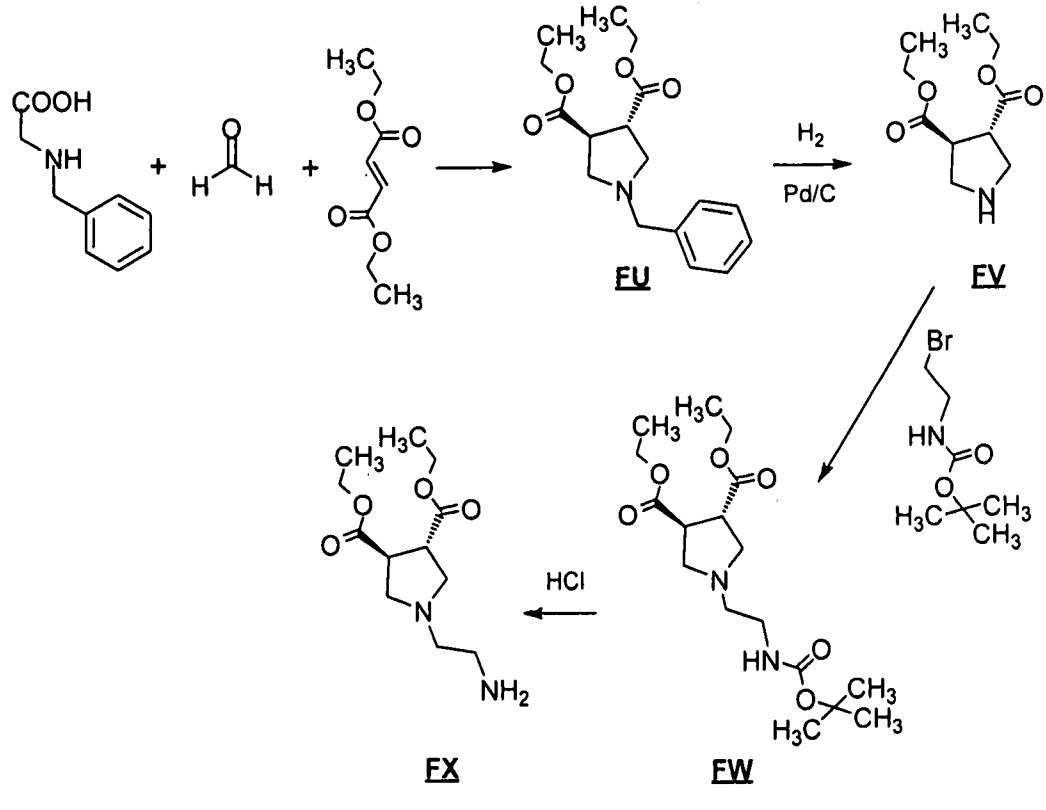
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 327 之本體，（3*S*,4*S*）-1-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基）吡咯烷-3,4-二羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 327：^{1}H NMR: δ_H

(400MHz, CD_3OD)：7.36-7.38(m, 2H), 7.12-7.06(m, 2H), 5.27-5.09(s, br, 1H), 3.60(s, br, 2H), 3.57-3.45(m, 2H), 2.89(t, J=8.8Hz, 2H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.72-2.53(m, 3H), 2.46-2.36(s, br, 1H), 2.27-1.36(m, 22H); LC/MS:566*m/z*=$[M+H]^+$(計算值：565)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 327 之鈉鹽乃製備如下：將 2N 水性氫氧化鈉（0.1 毫升）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 326（65 毫克，0.1 毫莫耳）及 95 %乙醇（3 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物於約 25℃下攪拌 2 小時，其後形成白色沉澱物。將沉澱物收集及於減壓下乾燥，即得 42.1 毫克經取代之喹喔啉型哌啶化合物 327 之鈉鹽（產率 71 %）。

式 FX 化合物乃製備如下：



將甲醛，以仲甲醛之形式，（10.2 克，339 毫莫耳（以甲醛單體分子量爲基準），Sigma-Aldrich）及 2-（苄胺基）乙酸（12.2 克，60.5 毫莫耳，Sigma-Aldrich）於 1 小時期間逐滴加至於 105℃下之富馬酸二乙酯（8.68 克，50.4 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及甲苯（800 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物於含有丁-斯達克阱之儀器中迴流 16 小時。於減壓下濃縮後，令餘留物溶於己烷中，過濾，及於減壓下濃縮以得棕色油狀物。將油狀物以正經 1：5 乙酸乙酯：己烷洗提之矽膠柱進行急驟層析，即得 13.8 克無色油狀之式 FU 化合物（產率 74 %）。

式 FU 化合物之本體，1-苄基吡咯烷-3,4-二羧酸（3*S*,4*S*）-二乙酯，係使用 TLC 及 LC/MS 證實。

式 FU 化合物：TLC(SiO_2) 1:1 乙酸乙酯:己烷：Rf=0.8，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑；LC/MS: *m/z*= 306$[M+H]^+$(計算值: 305)。

於氫氣氛下，將式 FU 化合物（4.08 克，13.4 毫莫耳），10 %鈀/碳（4.7 克）及甲醇之混合物於約 25℃下攪拌 2 小時。再以 CELITE 墊將鈀/碳濾出，而後將濾液於減壓下濃縮，即得 2.89 克淺黃色油狀之式 FV 化合物（產率 >98 %）。

式 FV 化合物之本體，吡咯烷-3,4-二羧酸（3*S*,4*S*）-二乙酯，係使用 TLC 及 LC/MS 證實。

式 FV 化合物：TLC(SiO_2) 1:3 乙酸乙酯:己烷：

Rf=0.1，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑；LC/MS: *m/z*= 216[M+H]$^+$(計算值：215)。

將 2-溴乙基胺基甲酸第三丁酯（2.7 克，12.3 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及三乙胺（22.4 毫莫耳，3.1 毫升）加至於約 25℃溫度下之式 FV 化合物（2.4 克，11.2 毫莫耳）及無水 *N,N*-二甲基甲醯胺（150 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物加熱至 60℃，而後於彼溫下攪拌 18 小時。其後將固狀物濾出，將濾液以鹽水清洗，將水性相以乙酸乙酯萃取三次（每次萃取使用 100 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得油狀物。將油狀物以正經 9：1 二氯甲烷：甲醇洗提之矽膠柱進行急驟層析，即得 2.59 克淺黃色油狀之式 FW 化合物（產率 65 %）。

式 FW 化合物之本體，1-（2-第三丁氧羰胺基）乙基）吡咯烷-3,4-二羧酸（3*S*,4*S*）-二乙酯，係使用 TLC 及 LC/MS 證實。

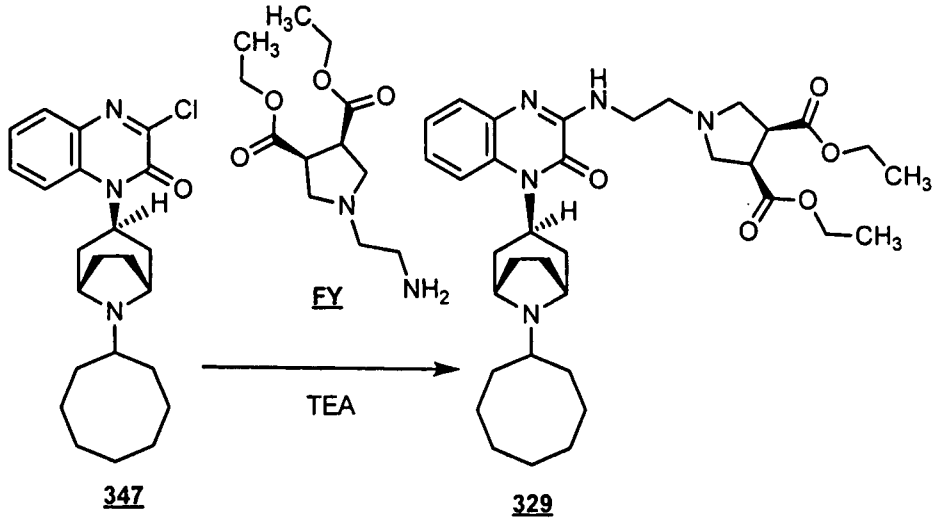
式 FW 化合物：TLC(SiO_2) 5:1 乙酸乙酯:己烷：Rf=0.6，使用 UV 檢測，Dragendorff's 試劑；LC/MS: *m/z*= 359 [M+H]$^+$(計算值：358)。

將 4N 氫氯酸之乙酸乙酯液（4.5 毫升）徐緩加至於 0℃下之式 FW 化合物（1.5 克，4.2 毫莫耳）及乙酸乙酯之混合物中。加熱至約 25℃之溫度並攪拌 2 小時後，反應混合物變得混濁，顯示氫氯酸鹽之形成。於減壓下濃縮後，將餘留物以乙醚清洗，將固狀物濾出，而後於減壓下

乾燥 16 小時，即得 1.08 克白色固狀之式 FX 化合物（產率 90 %）。

式 FX 化合物之本體係使用 LC/MS 證實。

式 FX 化合物：LC/MS: m/z=259$[M+H]^+$(計算值：258)。



347 329

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 329 係藉使用 1-（2-胺乙基）吡咯烷-3,4-二羧酸（3*R*,4*S*）-二乙酯（FY）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 86 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 329 之本體，1-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙基）吡咯烷-3,4-二羧酸（3*R*,4*S*）-二乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 329：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.49-5.56(m, 1H), 7.45-7.49(s, br, 1H), 7.25-7.22(m, 2H), 6.77-6.67(s, br, 1H), 5.64-4.86(s, br., 1H), 4.17-4.12(dd, J=9.1, 8.2Hz, 4H), 3.72(s, br, 2H),

3.62-3.58(dd, J=5.8, 11.5Hz, 2H), 3.32-3.24(m, 4H), 2.82-2.74(m, 4H), 2.5-1.25(m, 23H), 1.15(t, J=7.1Hz, 6H); LC/MS: *m/z*=566[M+H]$^+$(計算值: 565)。

式 FY 化合物係以類似於上述製備式 FX 化合物之方法，惟使用馬來酸二乙酯（Sigma-Aldrich）取代富馬酸二乙酯而製得（四步驟之產率爲 30 %）。

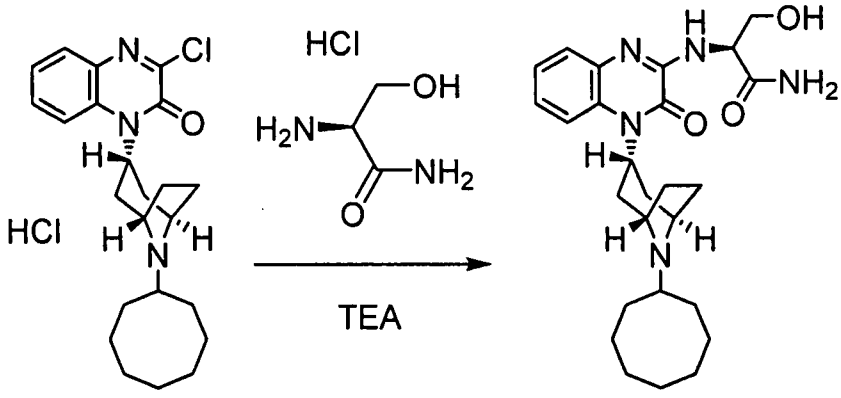
式 FY 化合物之本體係使用 LC/MS 證實。

式 FY 化合物：LC/MS: *m/z*=259[M+H]$^+$(計算值: 258)。

5.17 實例 17

以類似於實例 14 中由式 EH 化合物中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 347 之方法，即可由式 EI 化合物中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 403，亦即 3-氯基-1-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮或外向異構體。

依類似於實例 15 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 403 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物（產率 61 %）。

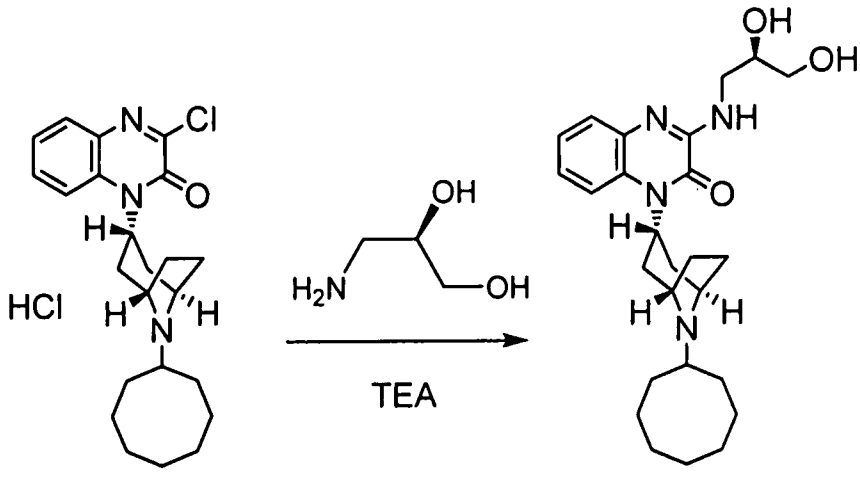


403 104

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 104 之本體，（2*S*）-2-（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丙醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 104：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.70(1H, s), 7.49(1H, s), 7.38(1H, t, J=4.82Hz), 7.19(4H, m), 5.02(2H, m), 4.47-4.43(1H, m), 3.68(4H, m), 2.81(2H, m), 1.58(21H, m); LC/MS(96%, t_r=1.14 分): *m/z*=468.2[M+H]$^+$(計算值：467.6)。

以類似於上述製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 104 之方法，惟使用（*R*）-3-胺基-1,2-丙二醇（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽，即可由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 403 中製備下列之經取代之喹噁啉型哌啶化合物（產率 70 %）。

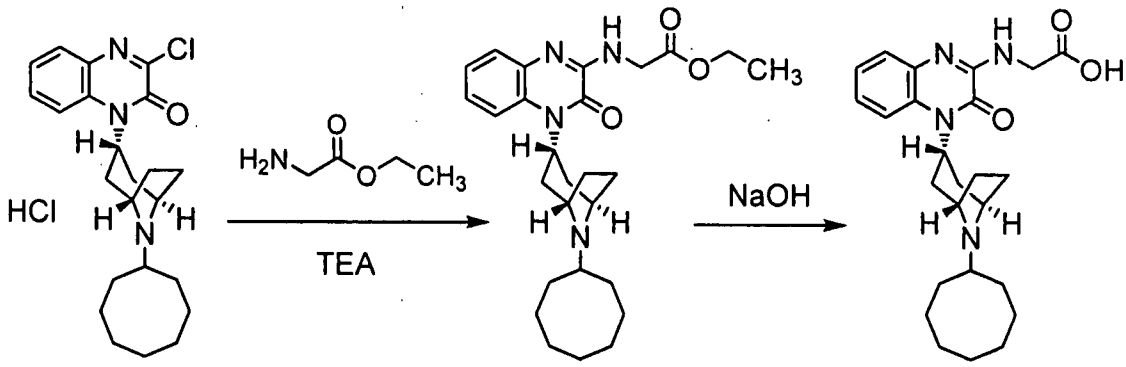


403 **105**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 105 之本體，1-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-（（*R*）-2,3-二羥基丙胺基）喹喔啉-2-（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 105：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.38(0.1H, s), 7.69(0.9H, s), 7.31(4H, m), 5.00(1.5H, d, J=5.07Hz), 4.71(1H, t, J=5.58Hz), 4.28(0.5H, s), 3.71(1H, t, J=5.83Hz), 3.55(2H, t, J=6.59Hz), 3.39(3H, m), 2.80(2H, br), 1.64(23H, m); LC/MS (100%, t_r=1.14 分): *m/z*=455.2$[M+H]^+$(計算值：454.6)。

以類似於實例 16 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 144 及 106 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 403 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物。



403 146 110

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 146 之本體，2-（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

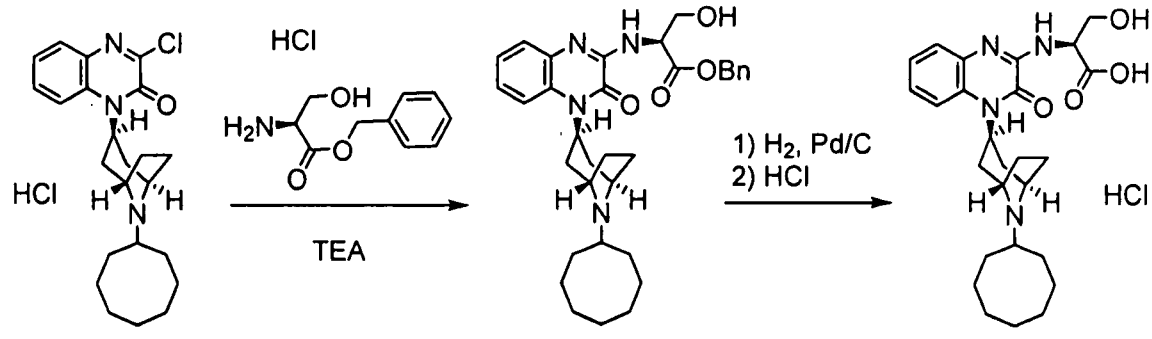
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 146：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.92(1H, s), 7.68(1H, s), 7.36(1H, dd, J=7.60, 2.03Hz), 7.21(2H, q, J=7.94Hz), 4.98(1H, br), 4.15-4.08(2H, m), 3.55(2H, s), 2.80(2H, s), 1.57(23H, m)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 110 之本體，2-（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 110：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.68(1H, s), 7.53(1H, t, J=5.32Hz), 7.40-7.38(1H, m), 7.23-7.17(2H, m), 5.02(1H, br), 3.85(2H, d, J=5.07Hz), 3.66(2H, s), 2.82(2H, s), 1.97-1.41(21H, m); LC/MS(98%, t_r=1.38 分): m/z=439.2$[M+H]^+$(計算值：438.6)。

5.18 實例 18

依類似於實例 15 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 347 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物。



347 147 100

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 147 係藉使用 L-絲胺酸苄酯（亦即（*S*）-2-胺基-3-羥基丙酸苄酯氫氯酸鹽，Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 93 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 147 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）-3-羥基丙酸（2*S*）-苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

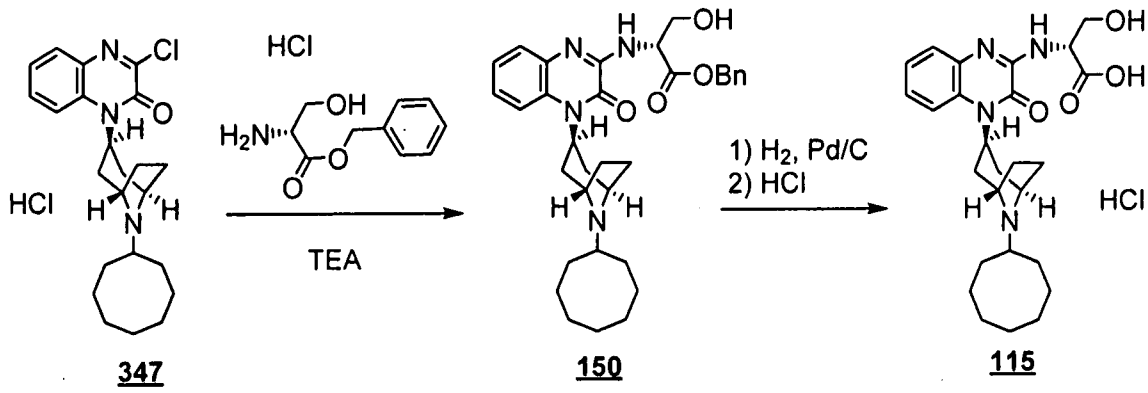
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 147：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.39-7.28(9H, m), 4.68-4.64(1H, m), 4.49(2H, d, J=6.08Hz), 4.04-3.87(2H, m), 3.62(2H, t, J=5.58Hz), 2.37(1H, s), 2.28-2.18(2H, m), 2.03(4H, d, J=

34.47Hz), 1.79-1.39(17H, m)。

於氫氣氛下，將經取代之喹喔啉型哌啶化合物 147（176 毫克，0.32 毫莫耳），10 %鈀/碳（200 毫克），及甲醇（5 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 3 小時。將鈀/碳濾出後，將混合物以乙酸乙酯清洗，再將濾液於減壓下濃縮。而後將所得固狀物以經過 95：5：0.5 氯仿：甲醇：水性氨至 4：1：0.1 氯仿：甲醇：水性氨梯度洗提之矽膠柱進行層析以得無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 100。將固狀物以 2N 水性氫氯酸（2 毫升）酸化以得白色沉澱物，再將其藉過濾法收集及以水清洗兩次（每次清洗使用 3 毫升），即得 67 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 100 之氫氯酸鹽（產率 45 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 100 之本體，（2*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）-3-羥基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 100：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.48(1H, s), 7.88(1H, d, J=7.6Hz), 7.41(2H, m), 7.26(2H, m), 5.91(1H, t, J=9.38Hz), 4.61-4.57 (1H, m), 4.21(2H, s), 3.90(2H, m), 2.94(1H, s), 2.69(2H, m), 2.40-1.38(22H, m); LC/MS(98%, t_r=1.42 分): *m/z*= 469.2$[M+H]^+$(計算值：468.6)。



347 150 115

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 150 係藉使用 D-絲胺酸苄酯（亦即（*R*）-2-胺基-3-羥基丙酸苄酯氫氯酸鹽，Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 62 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 150 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丙酸（2*R*）-苄酯，係使用 MS 證實。

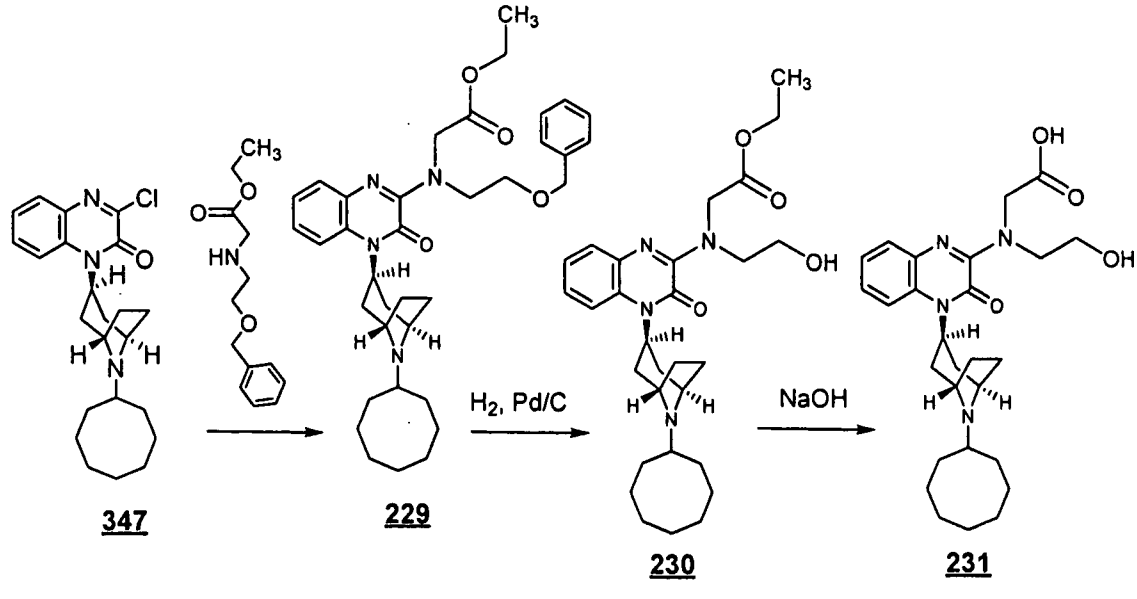
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 150：LC/MS: *m/z*= 559.3[M+H]$^+$(計算值: 558.3)。

以類似於上述由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 147 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 100 之氫氯酸鹽之方法，即可由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 150 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 115 之氫氯酸鹽（產率 93 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 115 之本體，（2*R*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丙酸，係使

用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 115：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.60(0.9H, d, J=5.07Hz), 9.79 (0.1H, s), 7.92(0.9H, d, J=7.6Hz), 7.81(0.1H, d, J=8.11Hz), 7.49-7.45(2H, m), 7.28-7.23(2H, m), 6.00-5.91(0.9H, m), 5.16(0.1H, s), 4.65-4.62(1H, m), 4.20(2H, s), 3.94-3.90 (2H, m), 2.94(1H, s), 2.78-2.61(2H, m), 2.28(6H, m), 2.02-1.37(14H, m); LC/MS(100%, t_r=1.39 分): *m/z*=469.2 $[M+H]^+$(計算值：468.6)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 229 係藉使用 2-（2-苄氧基）乙胺基）乙酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得（產率 76 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 229 之本體，（2-（（2-（苄氧基）乙基）（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）

胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 229：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.43(1H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.20(6H, m), 7.18(2H, m), 5.20(1H, m), 4.60(2H, m), 4.51(2H, s), 4.14 (1H, q, H=8.0Hz), 4.06(2H, m), 3.86(2H, m), 3.63(2H, m), 2.36(1H, m), 2.25(2H, m), 2.10-1.90(4H, m), 1.90-1.40 (16H, m), 1.25(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS: *m/z*=601 $[M+H]^+$ (計算值：600.3)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 230 係以類似於上述之方法，惟省略酸處理之步驟，而由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 229 中製得（產率 48 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 230 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）（2-羥乙基）胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 230：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.45(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.20(1H, m), 7.15(1H, m), 5.15(1H, br), 4.39(2H, m), 4.25(2H, q, J=8.0Hz), 4.02(2H, m), 3.89(2H, m), 3.64 (2H, m), 2.40-1.30(23H, m), 1.31(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS: *m/z*=511$[M+H]^+$(計算值：510.3)。

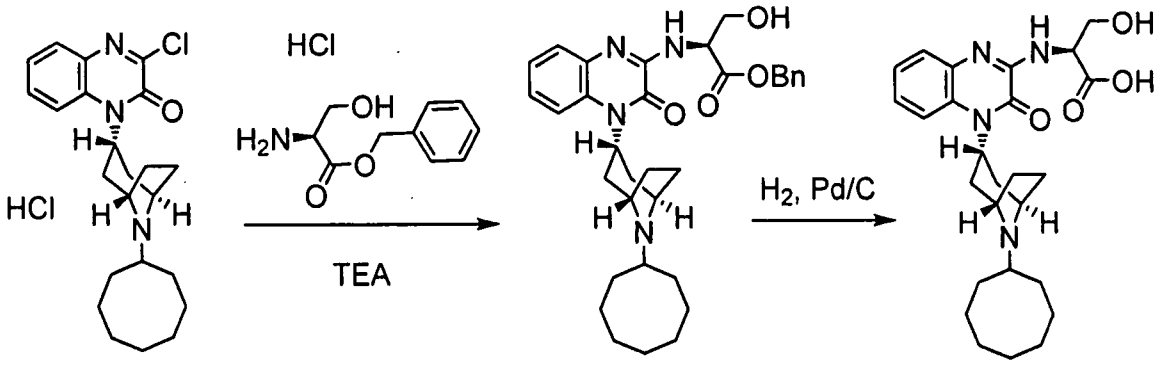
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 231 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 230 中製得（產率 62 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 231 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）（2-羥乙基）胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 231：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.35(2H, m), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 5.20(1H, br), 4.48(2H, m), 3.82(2H, m), 3.72(2H, m), 3.66(2H, m), 2.60-1.30(3H, m); LC/MS (100%, t_r=1.47 分): m/z=483[M+H]$^+$(計算值：482.3)。

5.19 實例 19

以類似於實例 17 之方法，惟使用 L-絲胺酸苄酯氫氯酸鹽，即可由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 403 中製備下列之經取代之喹噁啉型哌啶化合物（產率 50 %）。



403 151 107

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 151 之本體，2-（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丙酸（2*S*）-苄酯，

係使用 MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 151：LC/MS: *m/z*= 559.3[M+H]$^+$(計算值: 558.7)。

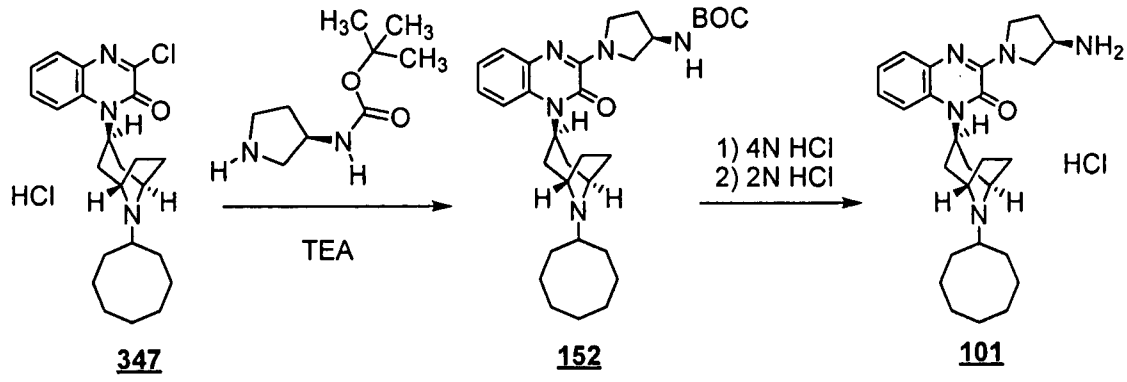
以類似於實例 18 之方法，惟省略酸化步驟，即可由式 151 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 107（產率 63 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 107 之本體，（2*S*）-2-（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）-3-羥基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 107：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.75(1H, s), 7.40(1H, dd, J=7.10, 2.03Hz), 7.26(3H, m), 4.99(1H, s), 4.45(1H, t, J=3.8Hz), 3.86(4H, m), 2.91(2H, s), 1.79(21H, m); LC/MS(100%, t_r= 1.33 分): *m/z*=469.2[M+H]$^+$(計算值: 468.6)。

5.20 實例 20

依類似於實例 15 之方法，即可由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 347 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 152。



347 152 101

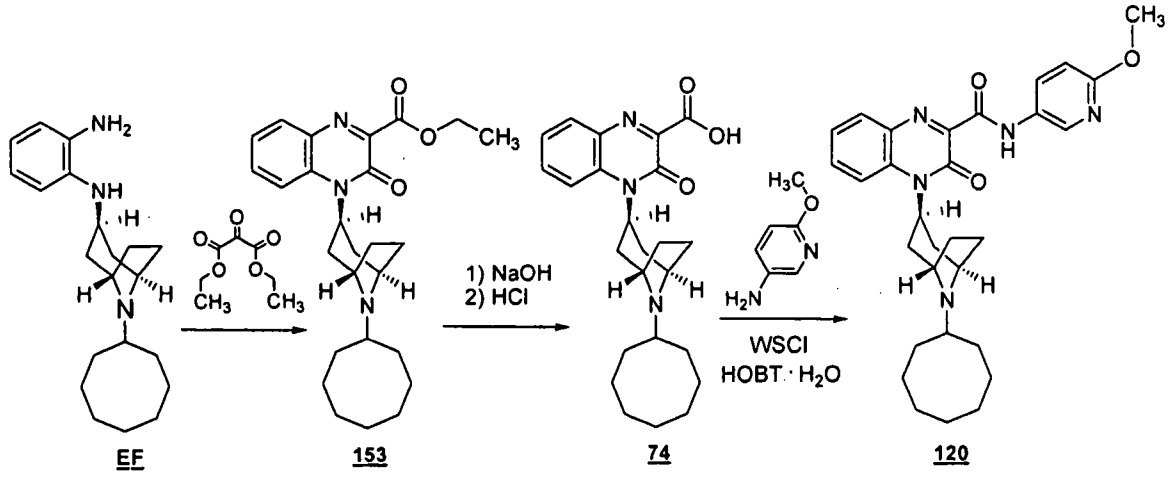
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 152，亦即（3*R*）-1-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）吡咯烷-3-基胺基甲酸第三丁酯藉使用（*R*）-吡咯烷-3-基胺基甲酸第三丁酯（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽而製得。以類似於以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，自由態經取代之喹喔啉型哌啶化合物 101 係由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 152 中製得。其後經取代之喹喔啉型哌啶化合物 101 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法製得（整體產率 84 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 101 之本體，3-（（*R*）-3-胺基吡咯烷-1-基）-1-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 101：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.67(1H, s), 8.40(3H, s), 7.85(1H, d, J=9.12Hz), 7.49(1H, d, J=6.08Hz), 7.22(2H, td, J=8.49,

5.24Hz), 5.89(1H, t, J=9.38Hz), 4.22-3.86(9H, m), 2.92 (1H, s), 2.61(2H, m), 2.27-1.37(22H, m); LC/MS(98%, t_r= 0.78 分): *m/z*=450.2$[M+H]^+$(計算值: 449.6)。

5.21 實例 21



依類似於實例 12 中由式 AB 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70 之方法，即可由 2-合氧基丙二酸二乙酯及式 EF 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 153（產率 40 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 153 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 153：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$)：7.91(1H, d, J=8.1Hz), 7.63-7.55(2H, m), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 5.21(1H, br s), 4.50(2H, q, J= 7.1Hz), 3.66(2H, br s), 2.43-2.15(5H, m), 2.07-1.93(2H,

m), 1.88-1.35(20H, m)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 153 中製得（產率 63 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.38(1H, br s), 8.06(1Hk, d, J= 8.6Hz), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, t, J=7.6Hz), 7.47 (1H, t, J=7.6Hz), 6.00-5.91(1H, m), 4.24(2H, br s), 2.99-2.89(1H, m), 2.67-2.59(2H, m), 2.38-1.38(20H, m); LC/MS (99%, t_r=1.02 分): *m/z*=410.2$[M+H]^+$(計算值：409)。

於 25℃之溫度下，將經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74（150 毫克，0.37 毫莫耳），6-甲氧基吡啶-3-胺（0.55 毫莫耳，Sigma-Aldrich），WSCI（0.74 毫莫耳）及 HOBT・H_2O（0.74 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之 *N,N*-二甲基甲醯胺（4 毫升）反應混合液攪拌 4 小時。以飽和水性碳酸氫鈉令混合物之反應中止，以乙酸乙酯/水萃取三次（每次萃取使用 40 毫升），以水清洗兩次（每次清洗使用 20 毫升），乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得黃色固狀物。將固狀物以 4：1：0.5 乙醚：正己烷：乙酸乙酯（20 毫升）碾磨，超音波處理及過濾以得黃色固狀物。將固狀物於減壓下、於 70℃乾燥 12 小時，即得 133 毫克

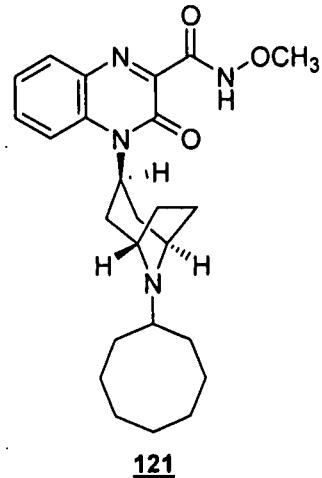
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 120（產率 70 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 120 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-（6-甲氧基吡啶-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 120：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.82(1H, s), 8.47(1H, d, J= 2.53Hz), 8.02(1H, dd, J=8.87, 2.79Hz), 7.92(1H, d, J= 8.11Hz), 7.77(1H, d, J=7.1Hz), 7.65(1H, d, J=8.62Hz), 7.46 (1H, t, J= 7.6Hz), 6.88(1H, d, J=8.62Hz), 5.29(1H, s), 3.85(3H, s), 3.65(2H, s), 2.30-1.37(23H, m); LC/MS(100%, t_r=1.73 分): *m/z*=516.2$[M+H]^+$(計算值：515.7)。

5.22 實例 22

以類似於實例 21 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 74 中製備下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物（“內向”異構體）。

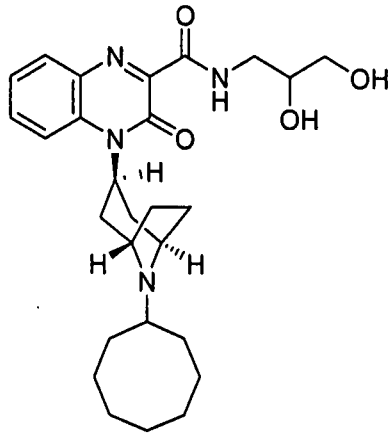


121

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 121 係藉使用 *O*-甲基羥胺（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺而製得（產率 54 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 121 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-羥基-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 121：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：11.71(1H, s), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, s), 7.44(1H, s), 5.26(0.8H, s), 4.23(0.2H, s), 3.74 (3H, s), 3.58(2H, m), 2.39-1.39(23H, m); LC/MS(98 t_r=1.20 分): *m/z*=439.2$[M+H]^+$(計算值: 438.6)。

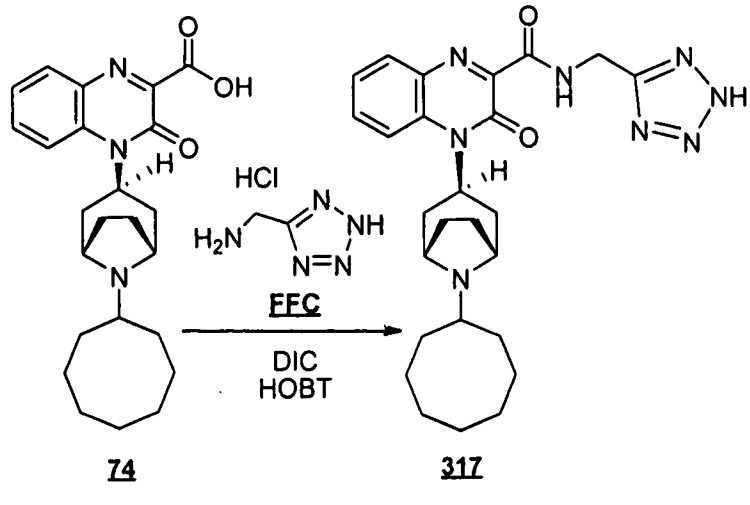


125

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 125 係藉使用 3-胺基-1,2-丙二醇（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺而製得（產率 16 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 125 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-（2,3-二羥基丙基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 125：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.09(1H, s), 8.17(1H, d, J= 8.11Hz), 7.67(2H, m), 7.43(1H, t, J=7.6Hz), 5.30(1H, br), 3.93(1H, t, J=4.82Hz), 3.69(6H, m), 2.37-1.22(25H, m); LC/MS(96%, t_r=1.00 分)：*m/z*=483.2[M+H]$^+$(計算值：482.6)。



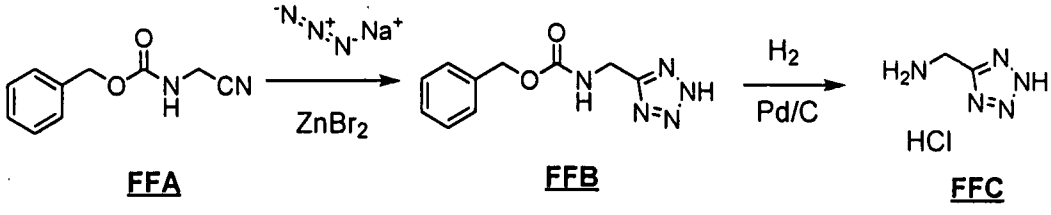
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 317 係藉使用（2*H*-四唑-5-基）甲胺氫氯酸鹽（FFC）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 29 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 317 之本體，*N*-（2*H*-四唑-5-基）甲基-4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺，係

使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 317：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：8.06(d, 1H, J=7.9Hz), 7.83-7.84(m, 2H), 7.52-7.56(m, 1H), 5.57-5.59(m, 1H), 5.01(s, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.15(m, 1H), 2.77-2.80(m, 2H), 1.47-2.54(m, 20H); LC/MS: m/z=491$[M+H]^+$(計算值：490)。

（2*H*-四唑-5-基）甲胺氫氯酸鹽（FFC）之製備如下：



FFA　　FFB　　FFC

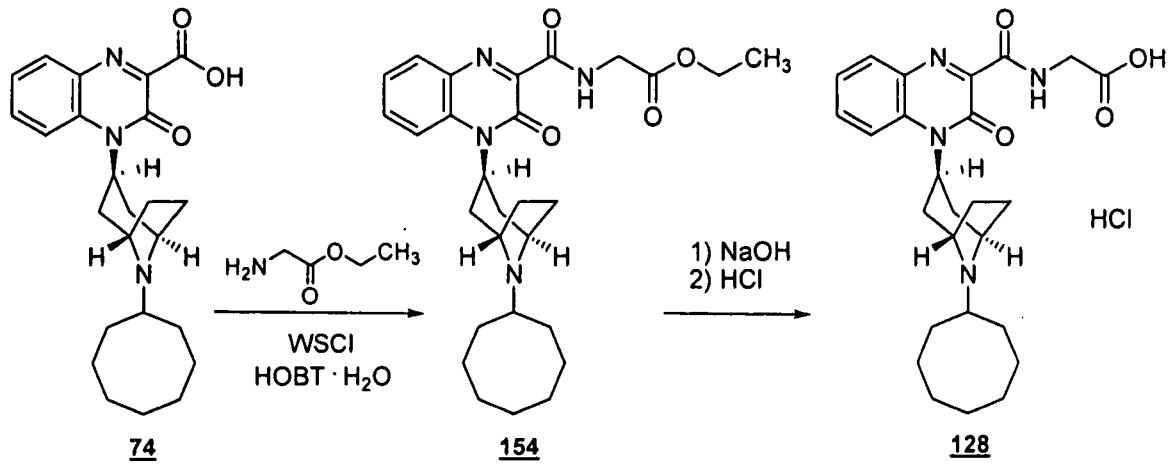
將氰甲基胺基甲酸苄酯（FFA，2.00 克，10.5 毫莫耳，Sigma-Aldrich），疊氮化鈉（1.37 克，21.0 毫莫耳），溴化鋅（1.18 克，5.26 毫莫耳，Sigma-Aldrich），2-丙醇（15 毫升），及水（30 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 15 小時。再將 2N 水性氫氯酸（7 毫升）加至反應混合物中。而後令混合物分配於乙酸乙酯與水間，將有機層分離出，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鈉），過濾及於減壓下濃縮，即得 1.51 克白色固狀之式 FFB 化合物（產率 61 %）。

式 FFB 化合物之本體，（2*H*-四唑-5-基）甲基胺基甲酸苄酯，係使用 LC/MS 證實。

式 FFB 化合物：LC/MS: m/z=234$[M+H]^+$(計算值：

233)。

於氫氣層下，將式 FFC 化合物（754 毫克，3.23 毫莫耳），20 %鈀/碳（50 毫克）及甲醇（8 毫升）之混合物於約 255℃溫度下攪拌 1 小時。再以 CELITE 墊將鈀/碳濾出，將混合物以甲醇清洗，而後於減壓下濃縮，即得 438 毫克黃色油狀之式 FFC 化合物（產率> 98 %）。



經取代之喹喔啉型哌啶化合物 154 係藉使用甘胺酸乙酯取代 4-甲氧基苯胺製得（產率 96 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 154 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

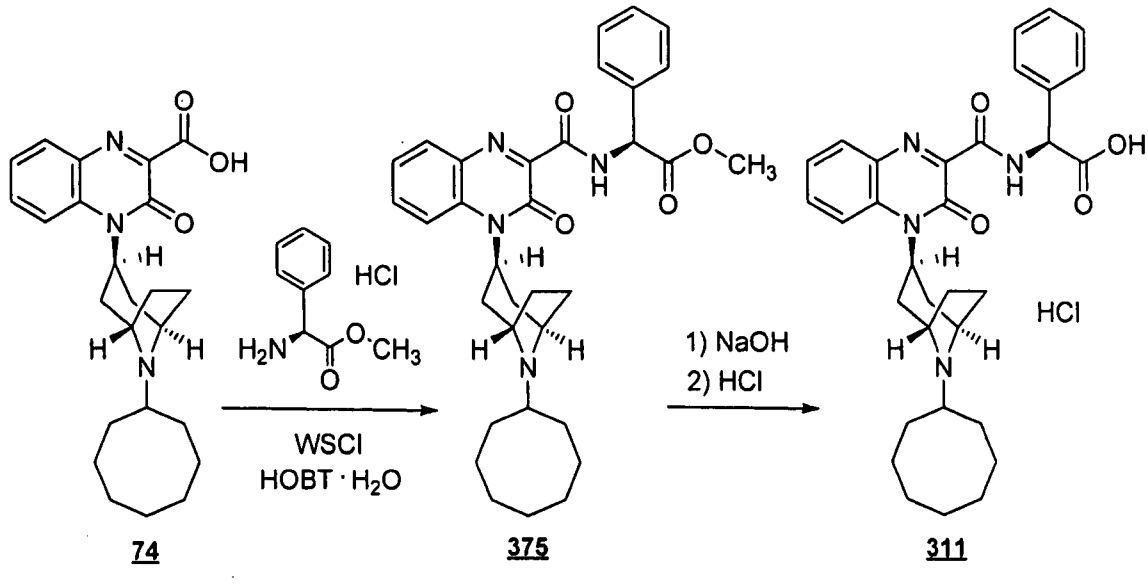
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 154：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.25(1H, m), 7.90(1H, t, J=4.06Hz), 7.76(1H, t, J=7.1Hz), 7.62(1H, d, J=8.62Hz), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 5.23(1H, br), 4.13(4.2H, m), 3.65(2H, s), 2.37-

1.45(23H, m), 1.23(3H, t , J=7.1Hz)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 128 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 154 中製得（產率 30 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 128 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 128：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：12.78-12.74(1H, m), 10.33(0.9H, br), 9.38(0.1H, s), 9.10(1H, t, J=5.58Hz), 8.04(1H, d, J=8.11Hz), 7.92(1H, dd, J=7.86, 1.27Hz), 7.76(1H, t, J=7.35Hz), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 5.93(0.9H, t, J=9.12Hz), 5.20(0.1H, s), 4.25(2H, s), 4.03(2H, d, J=5.58Hz), 2.94(1H, s), 2.61(2H, m), 2.35-1.37(20H, m); LC/MS(93%, t_r=1.18 分): *m/z*=467.3[M+H]$^+$(計算值：466.6)。



74　　375　　311

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 375 係藉使用（S）-（+）-2-胺基-2-苯基乙酸甲酯氫氯酸鹽取代 4-甲氧基苯胺製得（產率 49 %）。

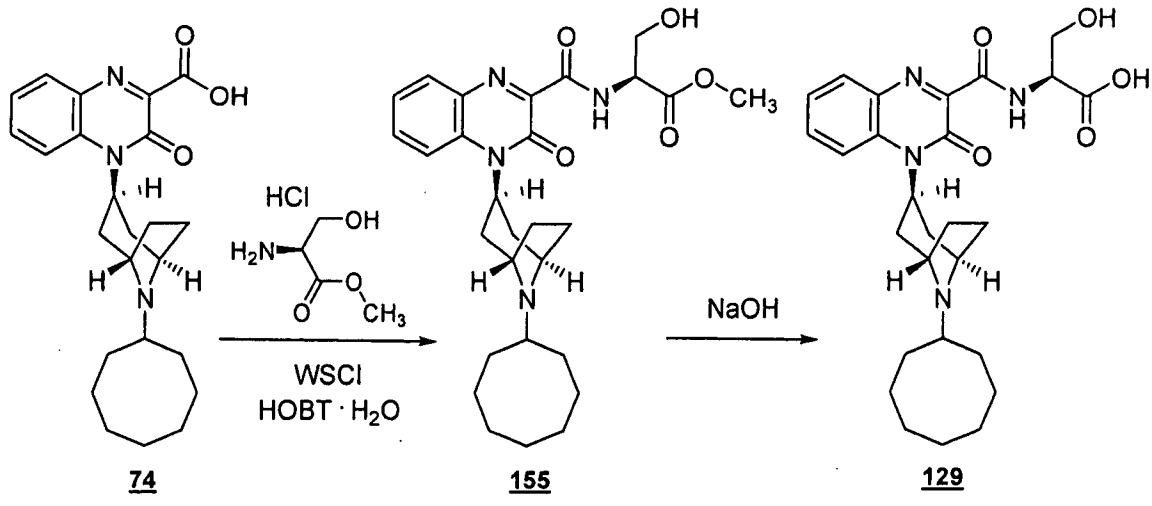
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 375 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-2-苯基乙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 375：LC/MS: *m/z*= 557$[M+H]^+$(計算值：556)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 311 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 375 中製得（產率 30 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 311 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-2-苯基乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 311：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.69-7.96(m, 3H), 7.24-7.45(m, 6H), 5.61(s, 1H), 5.21-5.55(m, 1H), 4.19-4.27(m, 2H), 3.03-3.04 (m, 1H), 1.33-2.76(m, 22H); LC/MS: *m/z*=543$[M+H]^+$(計算值：542)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 155 係藉使用 L-絲胺酸甲酯氫氯酸鹽（亦即（*S*）-2-胺基-3-羥基丙酸甲酯氫氯酸鹽，Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺製得（產率> 98 %）。

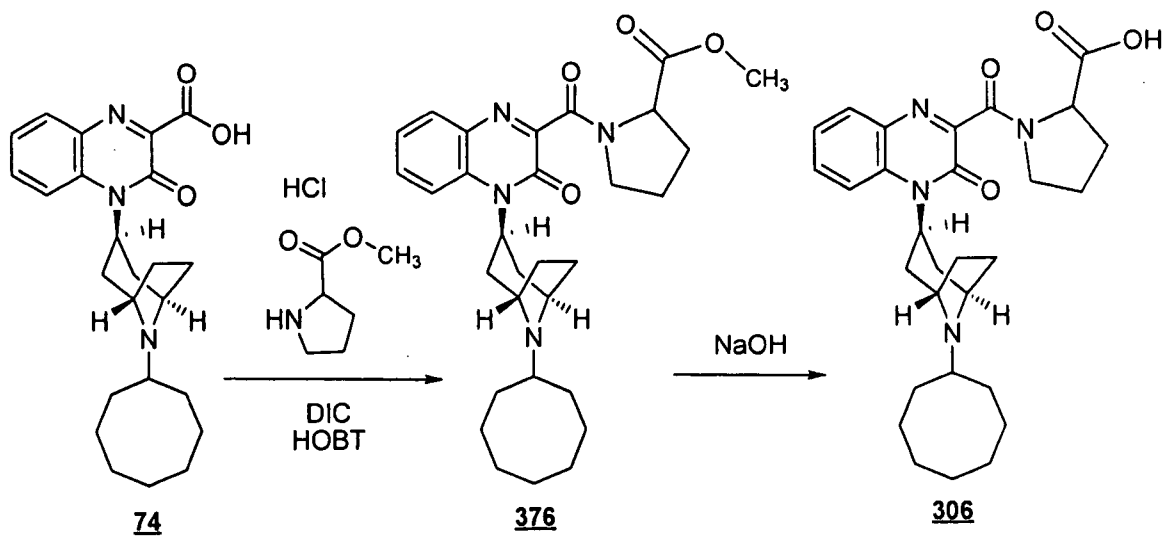
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 155 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-3-羥基丙酸（2*S*）-甲酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 155：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.44(1H, m), 7.92(1H, d, J=8.11Hz), 7.77(1H, t, J=7.35Hz), 7.62(1H, d, J=8.62Hz), 7.45(1H, t, J=7.6Hz), 5.22(1H, br), 5.21(1H, t, J=5.58Hz), 4.61-4.56 (1H, m), 3.86-3.81(1H, m), 3.70(6H, m), 1.89(23H, m)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 129 之氫氯酸鹽係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 155 中製得（產率 78 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 129 之本體，（2*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-3-羥基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 129：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.30(1H, s), 7.92(1H, dd, J=7.86, 1.27Hz), 7.72(2H, m), 7.44(1H, t, J=7.86Hz), 5.36(1H, br), 4.44-4.40(1.1H, m), 3.77(4H, m), 2.34(2H, m), 2.08(4H, m), 1.91-1.40(17H, m); LC/MS(98%, t_r=1.15 分): *m/z*= 497.2$[M+H]^+$(計算值：496.6)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 376 係藉使用吡咯烷-2-羧酸甲酯氫氯酸鹽（Bachem Americas, Inc., Torrance, CA）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 29 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 376 之本體，1-4-

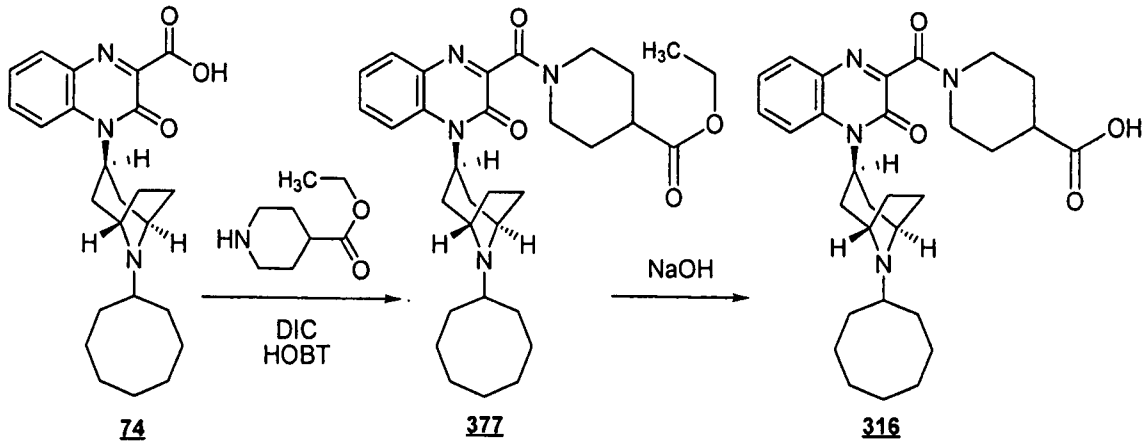
（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羰基）吡咯烷-2-羧酸甲酯，係使用LC/MS證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 376：LC/MS: *m/z*= 521[M+H]$^+$(計算值：520)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 306 之氫氯酸鹽係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 376 中製得（產率 40 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 306 之本體，1-4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羰基）吡咯烷-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 306：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.39-7.90(m, 4H), 5.28-5.50(m, 1H), 4.35-4.42(m, 1H), 3.54-3.79(m, 5H), 1.45-2.35(m, 24H); LC/MS: *m/z*=507[M+H]$^+$(計算值：506)。



74　　377　　316

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 377 係藉使用哌啶-4-羧酸乙酯（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 29 %）。

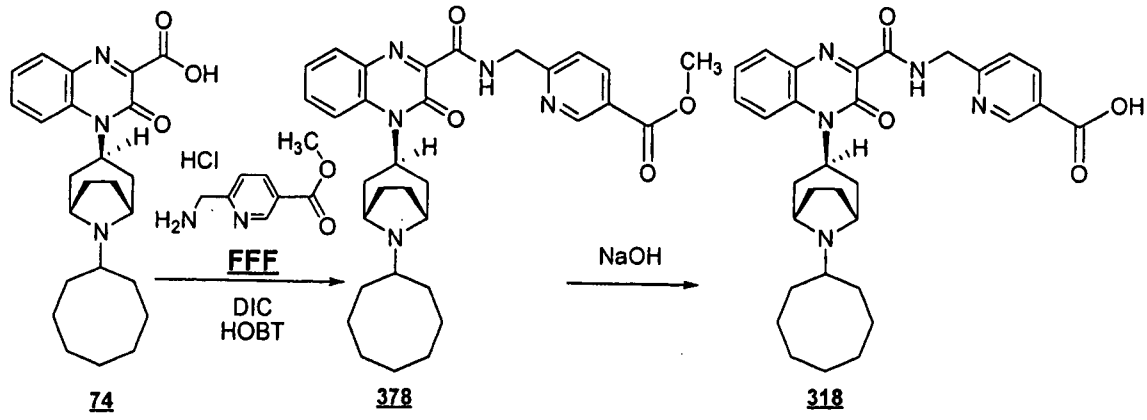
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 377 之本體，1-4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羰基）哌啶-4-羧酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 377：LC/MS: *m/z*= 549[M+H]$^+$(計算值：548)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 316 之氫氯酸鹽係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 377 中製得（產率 23 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 316 之本體，1-4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羰基）哌啶-4-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 316：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.91(dd, 1H, J=1.2Hz, 7.9Hz), 7.79-7.87(m, 1H), 7.75-7.77(m, 1H), 7.48-7.51(m, 1H), 5.59-5.63(m, 0.8H), 5.30(m, 0.2H), 4.52(m, 1H), 4.49(m, 2H), 3.67-3.70(m, 1H), 3.14-3.32(m, 3H), 1.46-2.84(m, 27H); LC/MS: *m/z*=521[M+H]$^+$(計算值：520)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 378 係藉使用 6-（胺甲基）菸鹼酸甲酯氫氯酸鹽（FFF）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 39 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 378 之本體，6-（（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）甲基）菸鹼酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 378：LC/MS: *m/z*= 558[M+H]$^+$(計算值: 557)。

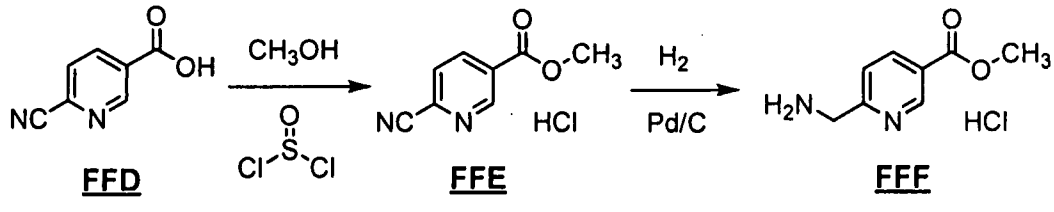
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 318 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 378 中製得（產率 32 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 318 之本體，6-（（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）甲基）菸鹼酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

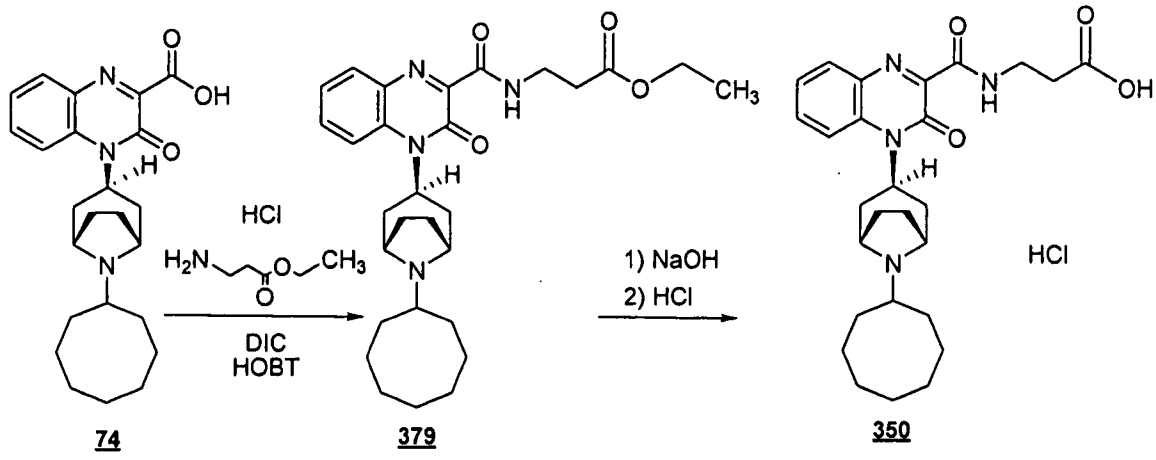
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 318：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.43-9.46(m, 1H), 9.03(d, 1H, J=

1.1Hz), 8.27(dd, 1H, J=1.9Hz, 8.1Hz), 7.89(d, 1H, J=7.7Hz), 7.67-7.75(m, 2H), 7.59(d, 1H, J=8.1Hz), 7.42-7.46(m, 1H), 5.21-5.42(m, 1H), 4.65(d, 2H, J=5.7Hz), 3.65-3.76(m, 2H), 1.42-2.35(m, 23H); LC/MS: m/z=544[M+H]$^+$(計算值: 543)。

6-(胺甲基)菸鹼酸甲酯氫氯酸鹽(FFF)之製備如下:



將亞硫醯氯(1.08 毫升,14.85 毫莫耳)加至於約25℃下之 6-氰基菸鹼酸(FFD,1.00 克,6.75 毫莫耳,Sigma-Aldrich)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(4 滴)之氯仿(20 毫升)混合液中。再將反應混合物迴流 2 小時,而後於減壓下濃縮以得餘留物。令餘留物溶於甲醇(20 毫升)中,於約 25℃溫度下攪拌 2 小時,而後於減壓下濃縮以得 1.34 克淺黃色固狀之式 FFE 化合物,6-氰基菸鹼酸甲酯氫氯酸鹽(產率> 98 %)。於氫氣氛下,將式 FFE 化合物(1.34 克,6.75 毫莫耳),20 %鈀/碳(650 毫克)及甲醇(20 毫升)之混合物於約 25℃溫度下攪拌 16 小時。以 CELITE 墊將鈀/碳濾出,再將混合物以甲醇清洗,而後由乙酸乙酯/甲醇/己烷中予以再結晶,即得 488.2 毫克紫色固狀之式 FFF 化合物(產率 36 %)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 379 係藉使用 3-胺基丙酸乙酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 73 %）。

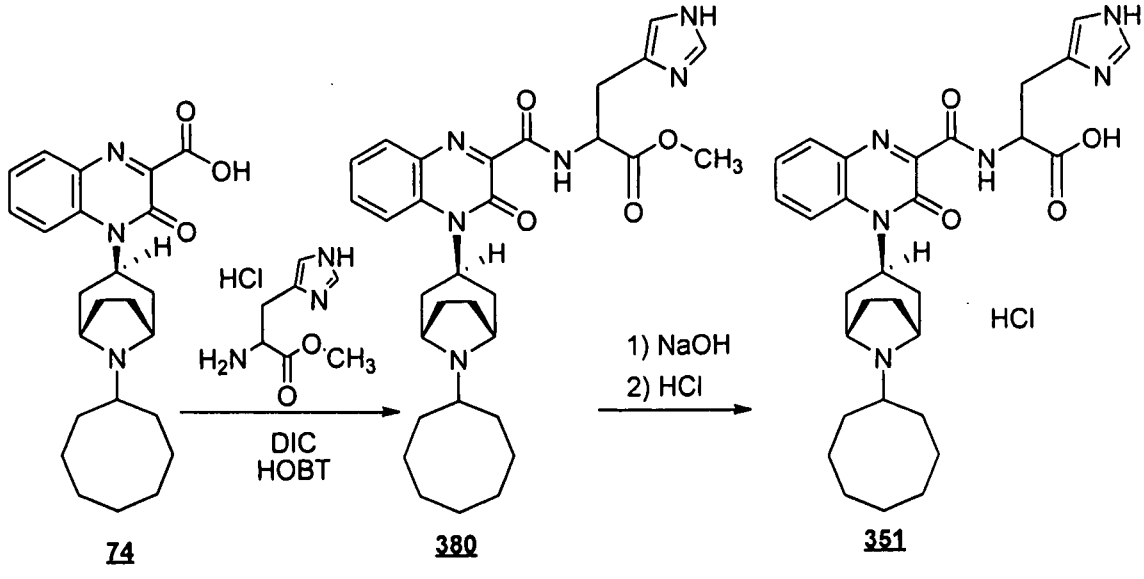
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 379 之本體，3-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）丙酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 379：LC/MS: *m/z*= 509$[M+H]^+$(計算值：508)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 350 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 379 中製得（產率 34 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 350 之本體，3-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 350：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.92-7.94(m, 1H), 7.67-7.74(m, 2H), 7.38-7.42(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.25(m, 2H), 3.63(t, 2H, J= 6.5Hz), 3.02-3.04(m, 1H), 2.63-2.68(m, 2H), 2.59(t, 2H, J=6.5Hz), 2.28-2.57(m, 6H), 1.35-1.86(14H, m); LC/ MS: *m/z*=481[M+H]$^+$(計算值：480)。



74　　380　　351

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 380 係藉使用 2-胺基-3-（1*H*-咪唑-4-基）丙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 29 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 380 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）-3-（1*H*-咪唑-4-基）丙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

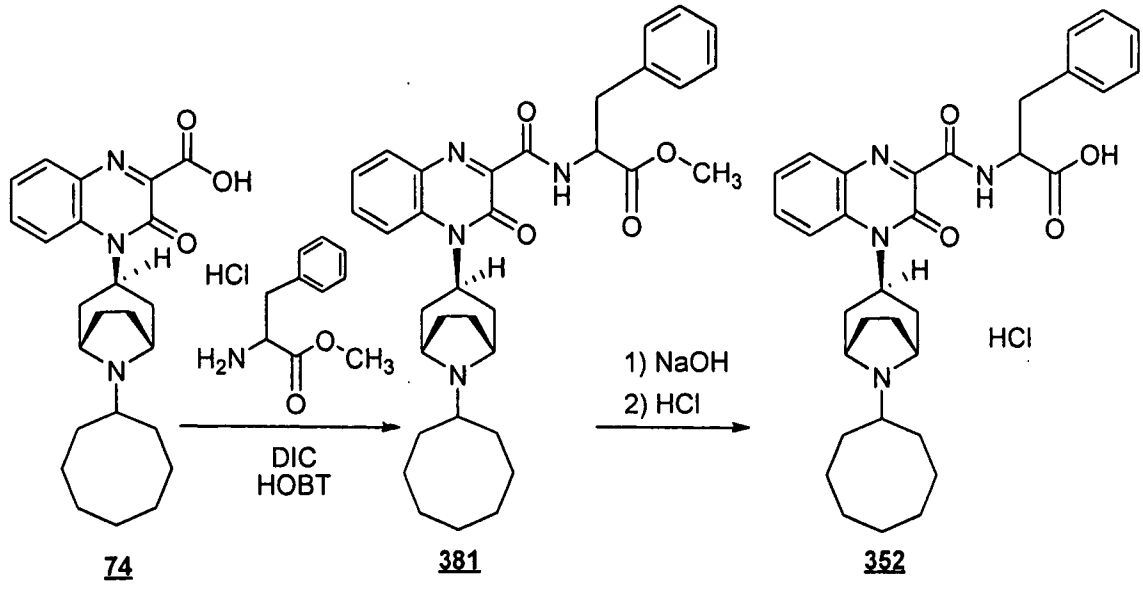
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 380：LC/MS: *m/z*=

561[M+H]$^+$(計算值：560)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 351 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 380 中製得（產率 34 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 351 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-3-（1*H*-咪唑-4-基）丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 351：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：8.87(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.47(s, 1H), 5.80(m, 1H), 5.09(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.52-3.55(m, 1H), 3.13(m, 1H), 1.45-2.80(m, 21H); LC/MS: *m/z*=547[M+H]$^+$(計算值：546)。



74　　381　　352

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 381 係藉使用 2-胺基-3-苯基丙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基

苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 53 %）。

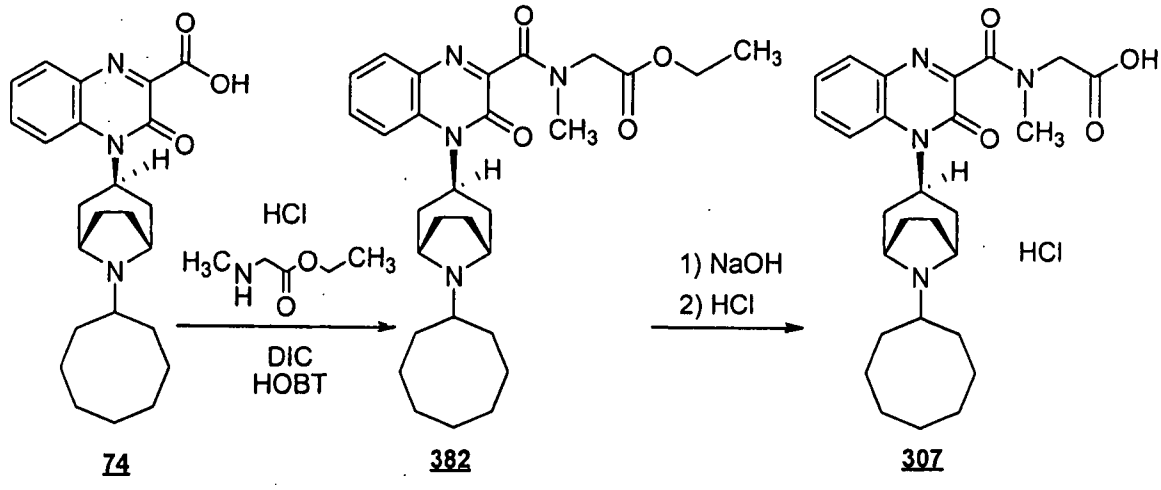
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 381 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-3-苯基丙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 381：LC/MS: *m/z*= 571[M+H]$^+$(計算值：570)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 352 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 381 中製得（產率 15 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 352 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-3-苯基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 352：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.95-7.97(m, 2H), 7.67-7.73(m, 2H), 7.40-7.43(m, 1H), 7.14-7.24(m, 5H), 5.45(m, 1H), 4.85-4.91(m, 1H), 4.08-4.27(m, 2H), 3.02-3.04(m, 1H), 1.35-2.70(22H, m); LC/MS: *m/z*=556[M+H]$^+$(計算值：557)。



74 382 307

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 382 係藉使用 2-（甲胺基）乙酸乙酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 74 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 382 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-甲基-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）乙酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

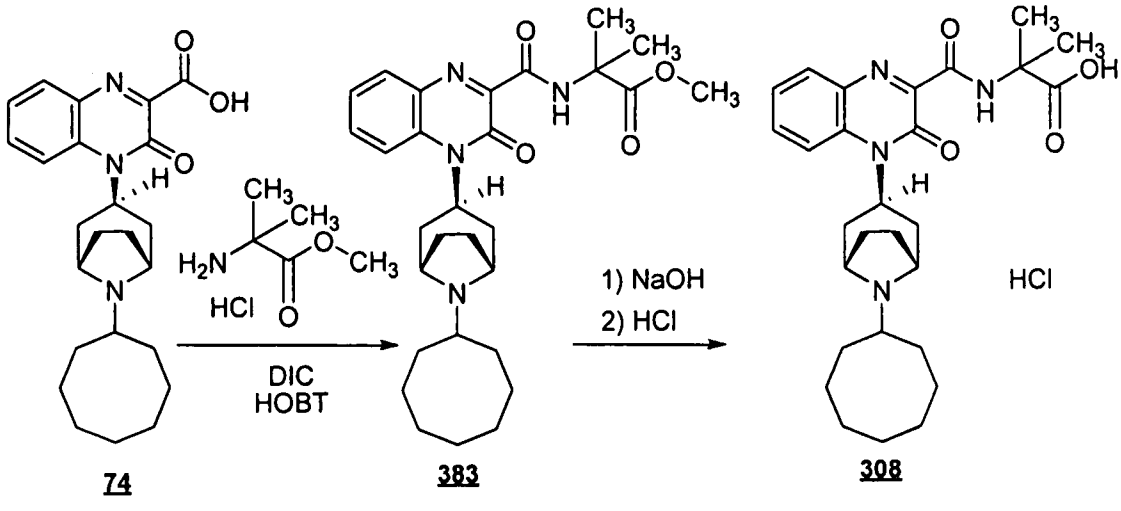
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 382：LC/MS: *m/z*= 509[M+H]$^+$(計算值: 508)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 307 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 382 中製得（產率 23 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 307 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-甲基-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 307：^{1}H NMR: δ_H

(400MHz, CD_3OD)：7.78-7.96(m, 3H), 7.46-7.52(m, 1H), 5.29-5.64(m, 1H), 4.18-7.90(m, 4H), 3.11(s, 3H), 1.46-2.88(m, 21H); LC/MS: *m/z*=481[M+H]$^+$(計算值：480)。



74 383 308

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 383 係藉使用 2-胺基-2-甲基丙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 49 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 383 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-2-甲基丙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

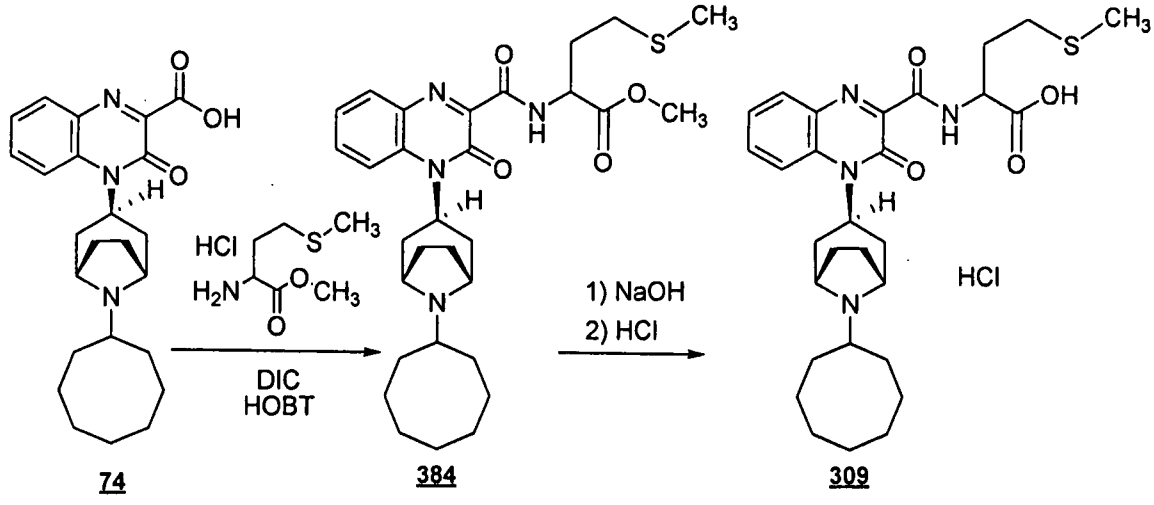
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 383：LC/MS: *m/z*=509[M+H]$^+$(計算值：508)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 308 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 383 中製得（產率 16 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 308 之本體，2-（4-

（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）-2-甲基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 308：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：8.06-8.13(m, 1H), 7.81-7.95(m, 2H), 7.51-7.55(m, 1H), 5.33-5.66(m, 1H), 4.38(m, 2H), 3.14-3.16(m, 1H), 1.55-2.83(m, 22H); LC/MS: *m/z*=495[M+H]$^+$ (計算值：494)。



74　　384　　309

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 384 係藉使用 2-胺基-4-（甲硫基）丁酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 44 %）。

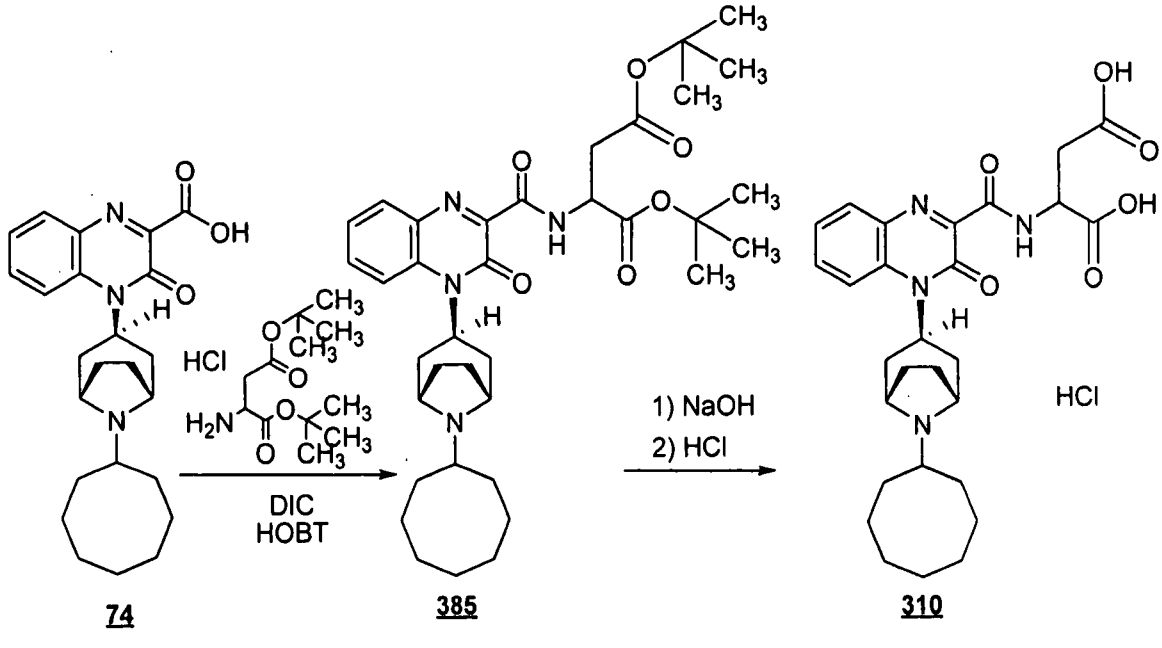
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 384 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）-4-（甲硫基）丁酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 384：LC/MS: m/z= 555$[M+H]^+$(計算值：554)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 309 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 384 中製得（產率 9 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 309 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-4-（甲硫基）丁酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 309：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.71-7.96(m, 3H), 7.43(m, 1H), 5.21-5.50(m, 1H), 4.20-4.27(m, 2H), 3.03-3.04(m, 1H), 1.53-2.66(m, 27H); LC/MS: m/z=541$[M+H]^+$(計算值：540)。



74　　385　　310

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 385 係藉使用 2-胺基琥

琥珀酸二第三丁酯氫氯酸鹽（Bachem Americas, Inc.）取代4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 47 %）。

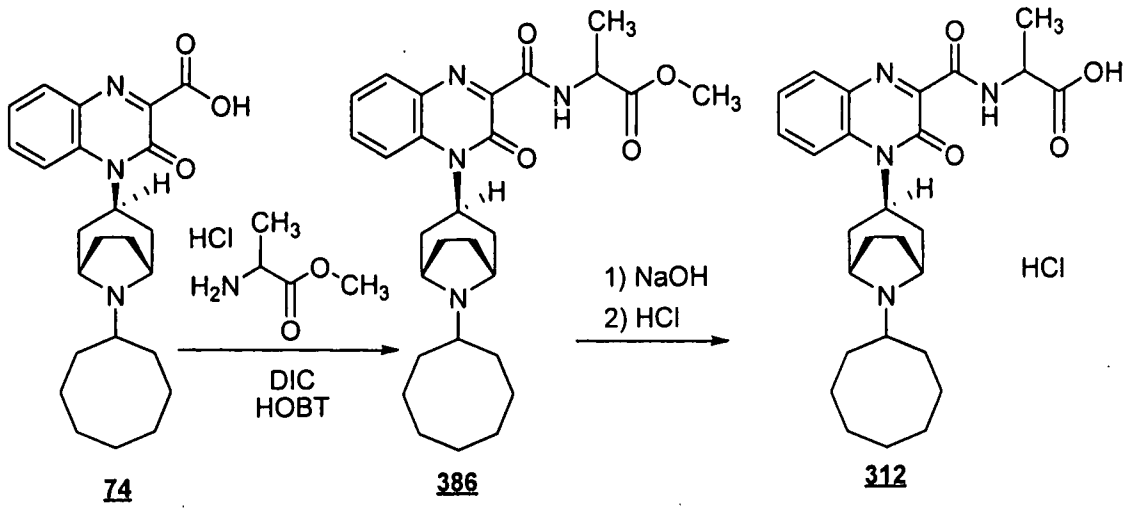
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 385 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）琥珀酸二第三丁酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 385：LC/MS: *m/z*= 637$[M+H]^+$(計算值: 636)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 310 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 385 中製得（產率 14 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 310 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）琥珀酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 310：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：8.08(d, 1H, J=7.9Hz), 7.82-7.98(m, 2H), 7.52-7.55(m, 1H), 5.51-5.64(m, 0.8Hz), 5.32(m, 0.2H), 5.05(t, 1H, J=4.8Hz), 4.30-4.38(m, 2H), 2.98-3.16 (m, 3H), 1.46-2.83(m, 22H); LC/MS: *m/z*=525$[M+H]^+$(計算值: 524)。



74 386 312

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 386 係藉使用 2-胺基丙酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 38 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 386 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）丙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

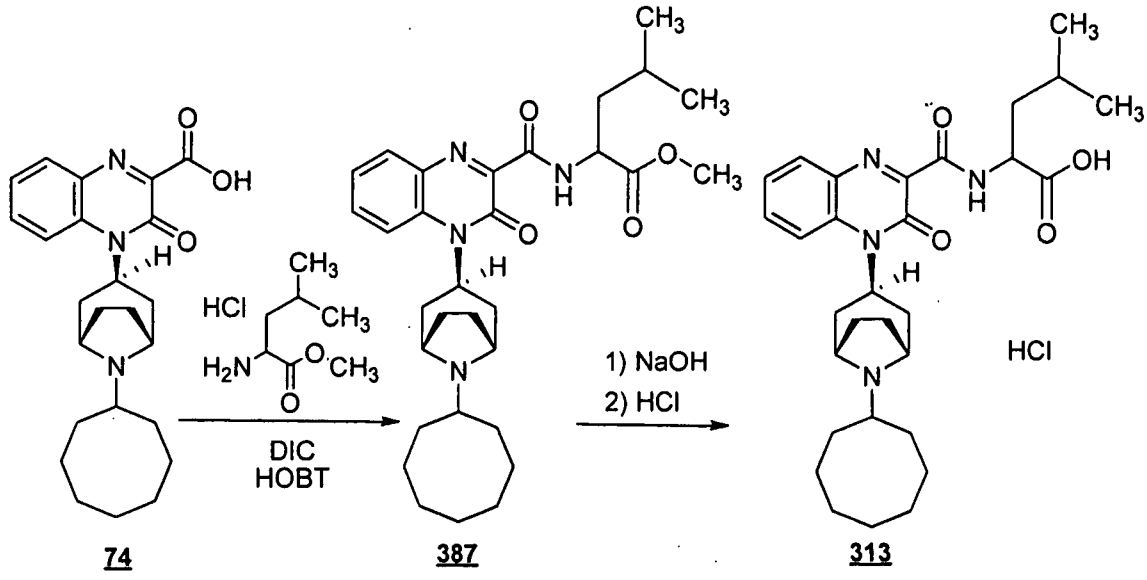
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 386：LC/MS: m/z= 495$[M+H]^+$(計算值：494)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 312 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 386 中製得（產率 14 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 312 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 312：^{1}H NMR: δ_H

(400MHz, CD_3OD)：8.08-8.10(m, 1H), 7.78-7.98(m, 2H), 7.53-7.56(m, 1H), 5.31-5.53(m, 1H), 4.71-4.74(m, 1H), 4.13-4.39(m, 2H), 3.14-3.23(m, 1H), 1.31-2.81(m, 25H); LC/MS: m/z=481$[M+H]^+$(計算值：480)。



74　　387　　313

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 387 係藉使用 2-胺基-4-甲基戊酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 90 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 387 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-4-甲基戊酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

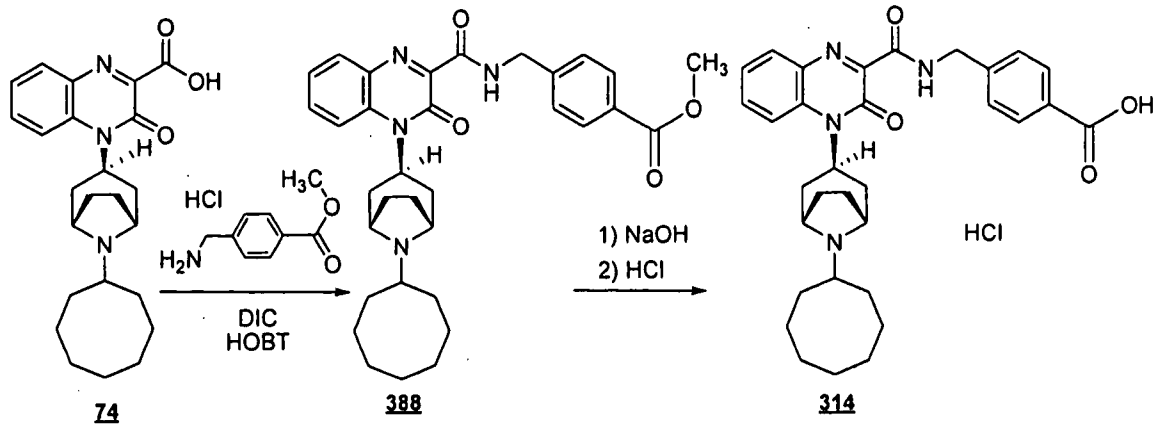
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 387：LC/MS: m/z=537$[M+H]^+$(計算值：536)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 313 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取

代之喹喔啉型哌啶化合物 387 中製得（產率 9 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 313 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）-4-甲基戊酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 313：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.69-8.08(m, 3H), 7.40-7.43(m, 1H), 5.21-5.53(m, 1H), 4.64-4.67(m, 1H), 4.20-4.27(m, 2H), 3.03-3.04(m, 1H), 1.34-2.71(m, 25H), 0.92(d, 6H, J= 5.8Hz); LC/MS: *m/z*=523[M+H]$^+$(計算值：522)。



經取代之喹喔啉型哌啶化合物 388 係藉使用 4-（胺甲基）苯甲酸甲酯氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得（產率 47 %）。

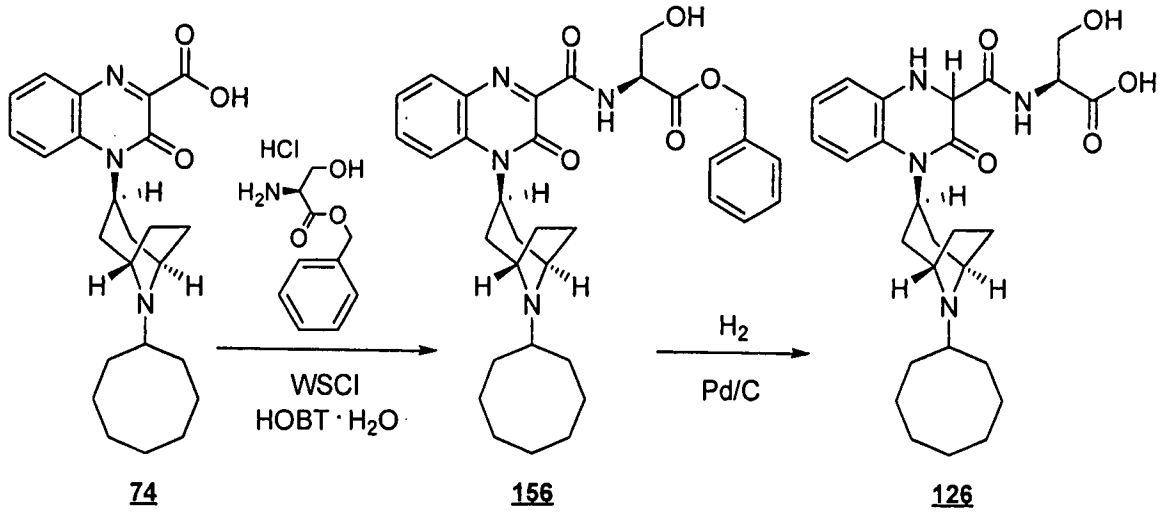
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 388 之本體，4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）甲基）苯甲酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 388：LC/MS: m/z= 557[M+H]$^+$(計算值：556)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 314 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 388 中製得（產率 73 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 314 之本體，4-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）甲基）苯甲酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 314：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：8.02-8.06(m, 3H), 7.79-7.89(m, 2H), 7.50-7.58(m, 3H), 5.63-5.67(m, 0.8Hz), 5.32(m, 0.2H), 4.77 (s, 2H), 4.36(m, 2H), 3.14-3.16(m, 1H), 1.30-2.82(m, 22H); LC/MS: m/z=543[M+H]$^+$(計算值：542)。



74 156 126

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 156 係藉使用 L-絲胺酸苄酯取代 4-甲氧基苯胺及使用 DIC 取代 WSCI 而製得

（產率 95 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 156 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺基）-3-羥基丙酸（2*S*）-苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

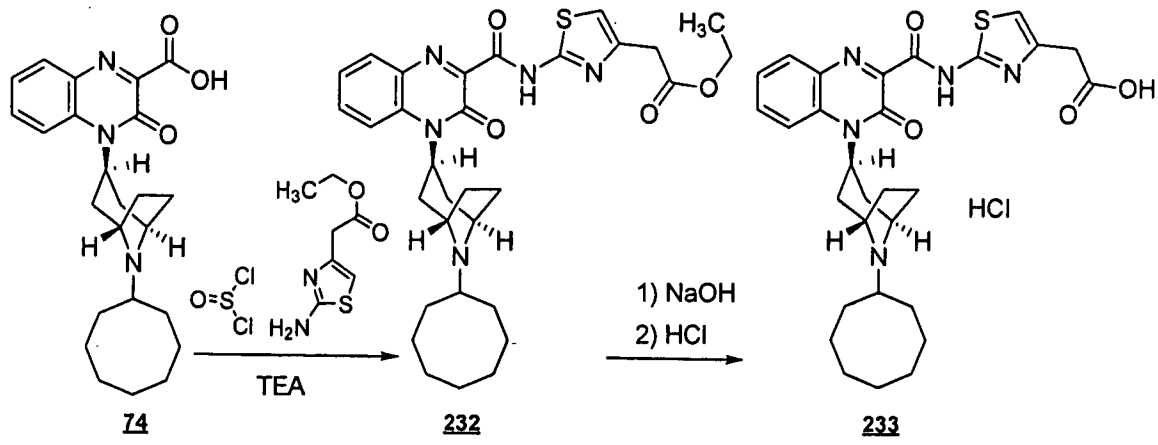
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 156：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.47(1H, m), 7.90(1H, m), 7.66(1H, m), 7.61(1H, m), 7.47-7.33(8H, m), 5.26(2H, t, J=4.2Hz), 5.20(2H, s), 3.89-3.64(5H, s), 2.44-1.43(22H, m)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 126 係以類似於實例 18 最終步驟之方法，惟省略酸化步驟，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 156 中製得（產率 84 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 126 之本體，（2*S*）-2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-1,2,3,4-四氫喹喔啉-2-甲醯胺基）-3-羥基丙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 126：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.94(1H, t, J=8.36Hz), 7.02(1H, t, J=7.6Hz), 6.84(2H, t, J=6.34Hz), 6.72(1H, td, J=8.36, 3.72Hz), 6.50(1H, d, J=15.2Hz), 4.83(1H, s), 4.44(1H, dd, J=6.84, 1.77Hz), 4.08(1H, dq, J=16.22, 4.06Hz), 3.92(2H, s), 3.69-3.61(1H, m), 3.47(1H, m), 2.71(1H, s), 2.42(1H, m), 2.18-1.39(22H, m); LC/MS(100%, t_r=1.27 分): *m/z*= 499.2$[M+H]^+$(計算值：498.6)。

5.23 實例 23



將亞硫醯氯（214 微升，0.293 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74（120 毫克，293 毫莫耳），催化量 *N,N*-二甲基甲醯胺（5 滴），及氯仿（2 毫升）之混合物中。再將反應混合物迴流 2 小時，而後於減壓下濃縮以得餘留物。將 2-（2-胺基噻唑-4-基）乙酸乙酯（71.0 毫克，0.381 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至餘留物及氯仿（2 毫升）之混合物中。再將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 21 小時，將 100 微升三乙胺加入，而後將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌另 24 小時。令混合物分配於二氯甲烷與水之間。再將有機部分分離出，以鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於減壓下濃縮以得餘留物。而後將餘留物藉製備 TLC（經過 10 %：90 %甲醇：二氯甲烷洗提）予以層析，即得 84.5 毫克淺黃色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 232（產率

49.9 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 232 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）噻唑-4-基）乙酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 232：LC/MS: m/z= 578$[M+H]^+$(計算值: 577)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 233 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 232 中製得（產率 37 %）。

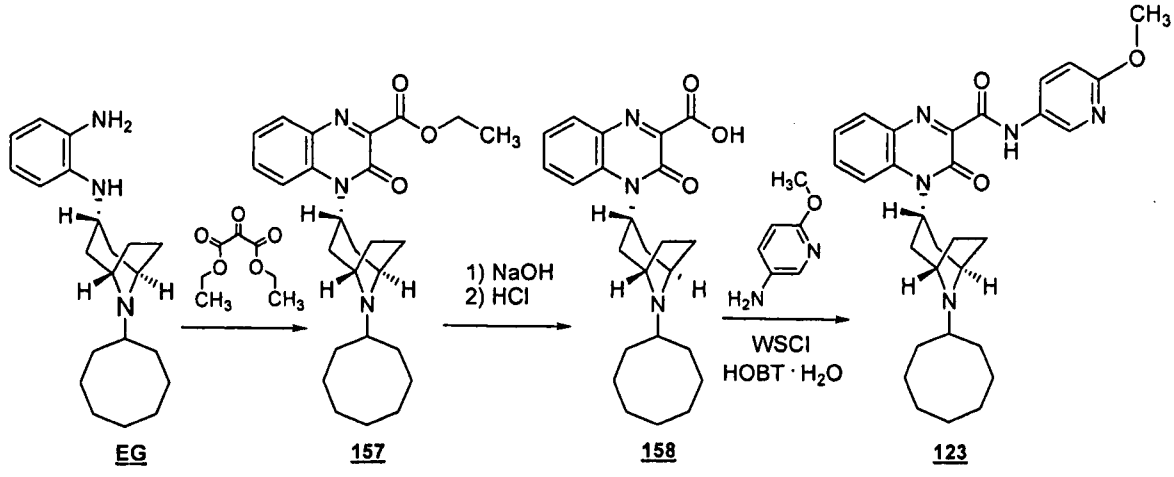
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 233 之本體，2-（2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）噻唑-4-基）乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 233：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：12.64-12.87(1H, br), 12.44(1H, br), 10.43(1H, br), 8.13(1H, m), 7.97(1H, dd, J=1.0, 7.9Hz), 7.80-7.84(1H, m), 7.50-7.53(1H, m), 7.13(1H, s), 6.02(1H, m), 4.26(2H, m), 3.66(2H, s), 2.94(2H, m), 2.60-2.67(2H, m), 1.39-2.41(20H, m); LC/MS: m/z=550$[M+H]^+$(計算值: 549)。

5.24 實例 24

以類似於實例 21 之方法，即可由式 EG 化合物中製

備下列之經取代之喹噁啉型哌啶化合物（"外向"異構體）。



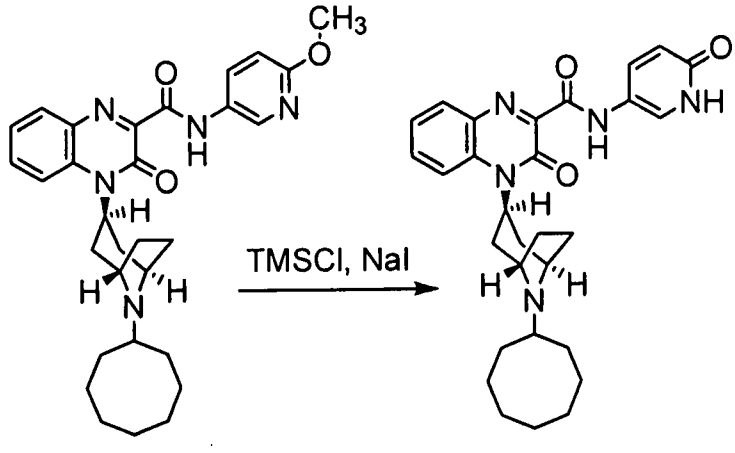
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 123 係由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 158（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸）中製得（產率 82 %），經取代之喹噁啉型哌啶化合物 158 係由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 157（4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯）中製得，而經取代之喹噁啉型哌啶化合物 157 係由式 EG 化合物中製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 123 之本體，4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-（6-甲氧基吡啶-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 123：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.84(1H, s), 8.45(1H, d, J=

2.53Hz), 7.98(3H, dt, J=21.46, 8.24Hz), 7.76(1H, s), 7.50 (1H, d, J=7.6Hz), 6.89(1H, d, J=9.12Hz), 5.15(1H, br), 4.29(2H, br), 3.85(3H, s), 2.85(2H, br), 2.33-1.48 (21H, m); LC/MS(99%, t_r=1.63 分): *m/z*=516.3$[M+H]^+$(計算值: 515.7)。

5.25 實例 25

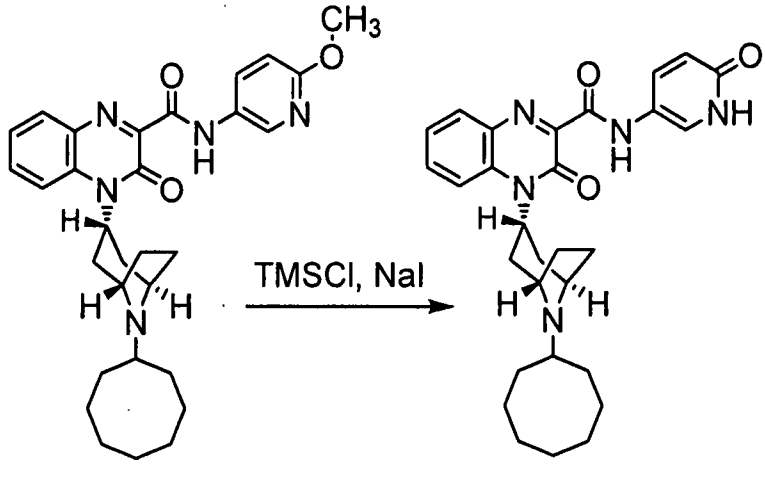


將 TMSCl（1.29 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至碘化鈉（1.29 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之乙腈（7 毫升）混合液中，再將混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘。其後，將經取代之喹喔啉型哌啶化合物 120（133 毫克，0.26 毫莫耳）之乙腈（3 毫升）液加至混合物中。再將所得反應混合物邊攪拌邊於 80℃下加熱 2.5 小時。冷卻至約 25℃溫度後，將反應混合物以乙酸乙酯/水萃取三次（每次萃取使用 30 毫升）。將有機部分結合，以飽和水性亞硫酸鈉溶液（10 毫升），鹽水（10 毫升）清洗，乾燥（硫酸

鎂）及於減壓下濃縮以得黃色固狀物。將固狀物以經過97 %：3 %氯仿：甲醇至85 %：15 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 38 毫克黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 122（產率 30 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 122 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-*N*-（6-合氧基-1,6-二氫吡啶-3-基）-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 122：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：11.44(0.9H, s), 10.59(1H, s), 9.73 (0.1H, s), 8.02-7.46(6H, m), 6.41(1H, d, J=9.63Hz), 5.50 (1H, br), 4.27(0.5H, s), 3.65(1.5H, s), 2.36-1.45(23H, m); LC/MS(98%, t_r=1.18 分): *m/z*=502.2$[M+H]^+$(計算值：501.6)。



123 **124**

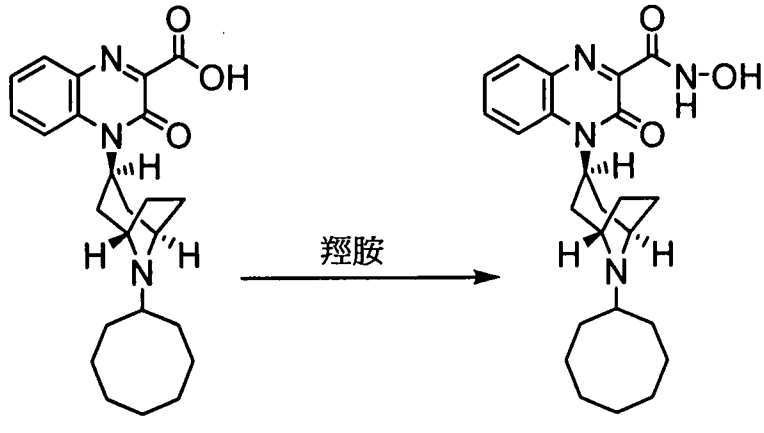
以類似於上述製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 122 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 123 中製備

取代-喹喔啉-型哌啶化合物 124（產率 53 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 124 之本體，4-（（外向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-*N*-（6-合氧基-1,6-二氫吡啶-3-基）-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 124：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：11.45(1H, s), 10.61(1H, s), 7.96(3H, m), 7.75(1H, s), 7.50(2H, m), 6.42(1H, d, J=9.63Hz), 5.13 (1H, br), 4.27(0.5H, br), 3.59(1.5H, br), 2.72(2H, m), 2.00-1.47(21H, m); LC/MS(96%, t_r=1.02 分): *m/z*=502.2 $[M+H]^+$ (計算值：501.6)。

5.26 實例 26



74 **127**

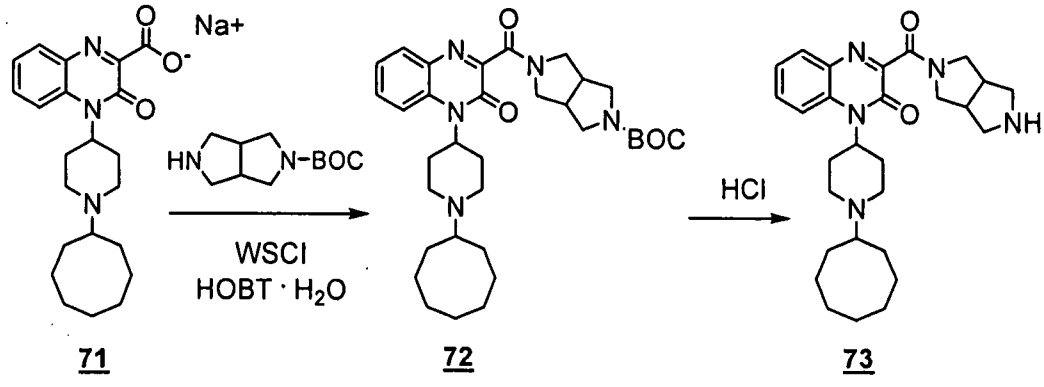
於約 25℃溫度下將 50 %水性羥胺溶液（1 毫升，Sigma-Aldrich）逐滴加至經取代之喹喔啉型哌啶化合物 74（100 毫克，0.23 毫莫耳）之乙醇（3 毫升）混合液

中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 4 小時。由此形成黃色沉澱物。將乙醚（20 毫升）加至沉澱物中，而後藉過濾法收集，以乙醚清洗兩次（每次清洗使用 5 毫升），及於減壓下、於約 25℃溫度下乾燥 12 小時，即得 49 毫克淺黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 127（產率 51 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 127 之本體，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-*N*-羥基-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 127：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：8.02(1H, d, J=8.11Hz), 7.78(2H, t, J=6.59Hz), 7.51-7.47(1H, m), 5.44(1H, s), 4.13(2H, s), 2.95(1H, s), 2.66-2.58(2H, m), 2.33(6H, m), 2.02-1.47(15H, m); LC/MS(100%, t_r=1.05 分): *m/z*=425.2$[M+H]^+$（計算值：424.5）。

5.27 實例 27



以類似於實例 21 中由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 74 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 120 之方法，即可由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 71 中製備取代-喹喔啉-型哌啶化合物 72（產率 70 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 72 之本體，5-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羰基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 72：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.93(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, d, J=8hz), 7.68(1H, t, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=8Hz), 4.75(1H, br), 3.69(1H, s), 3.55-2.42(16H, m), 1.71-1.40(16H, m), 1.39(9H, s); LC/MS: *m/z*= 578.2$[M+H]^+$(計算值：577.8)。

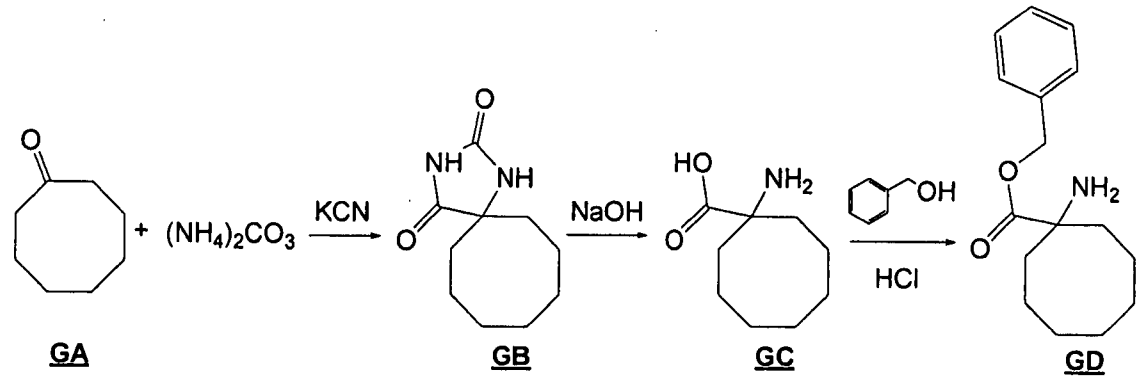
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 73 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 72 中製得（產率 72 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 73 之本體，1-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-（八氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2-羰基）喹喔啉-2（1*H*）-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 73：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.93(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=4Hz), 7.68(1H, t, J=4Hz), 7.42(1H, t, J=8Hz), 4.72(1H, br), 3.70(1H, m), 3.48(1H, m), 3.38(1H, m), 3.09(1H, m), 2.92-

2.38(13H, m), 1.73-1.43(17H, m); LC/MS: *m/z*=478.1 $[M+H]^+$(計算值：477.6)。

5.28 實例 28

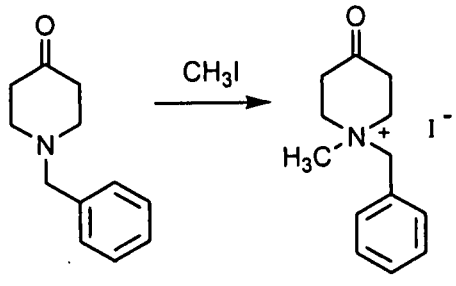


GA GB GC GD

將氰化鉀（17.5 克，269 毫莫耳，Sigma-Aldrich）其後碳酸銨（$[NH_4]_2CO_3$，51.8 克，539 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至環辛酮（GA，17 克，135 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之乙醇（200 毫升）及水（200 毫升）混合液中。再將所得反應混合物於 80℃下攪拌 6 小時。而後將反應混合物於減壓下蒸發至乾以得白色固狀沉澱物，將其過濾，收集，及乾燥 16 小時，以得 15.9 克式 GB 化合物，1,3-二氮雜螺[4.7]十二烷-2,4-二酮（產率 73 %）。

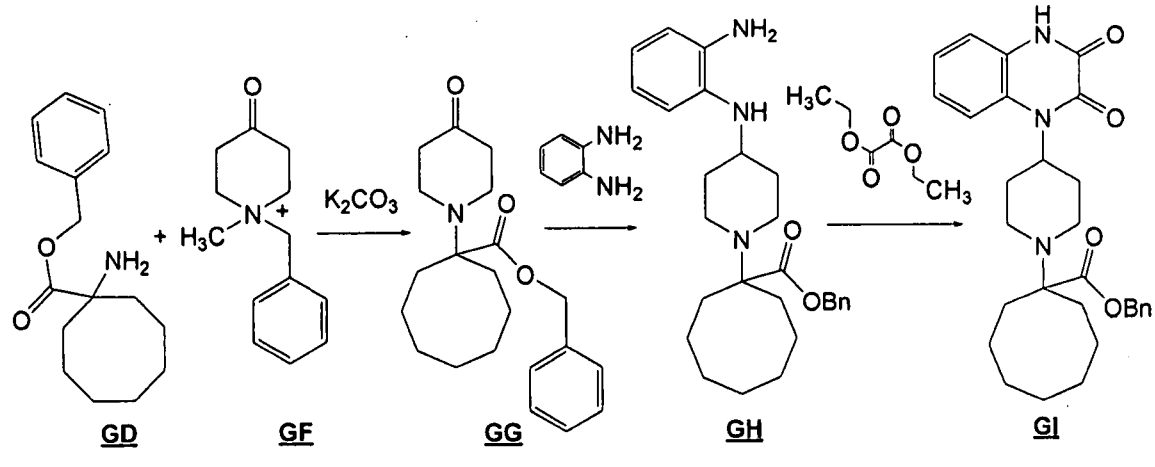
將式 GB 化合物（15.9 克，81 毫莫耳）之 2N 氫氧化鈉混合液迴流 96 小時。再藉加入 2N 氫氯酸將反應混合物中和以得白色固狀沉澱物，將其過濾及收集以得式 GC 化合物，1-胺基環辛烷羧酸。將式 GC 化合物以熱苯基甲醇（亦即苯甲醇）溶解，而後將濃氫氯酸加入。再將所得反

應混合物迴流 16 小時。以 2N 氫氧化鈉將反應混合物中和後，將所得混合物以 4：1 氯仿：甲醇萃取三次。將有機部分結合，以水清洗，以鹽水清洗，乾燥（硫酸金美），過濾及於減壓下濃縮，即得 920 毫克式式 GD 化合物，1-胺基環辛烷羧酸苄酯（二步驟得產率 6 %）。



GE　　GF

式 GF 化合物係以類似於實例 13 中製備式 DB 化合物之方法，惟使用 1-苄基哌啶-4-酮（GE，Sigma-Aldrich）取代托品酮及使用甲基碘取代硫酸二甲酯而製得。



GD　　GF　　GG　　GH　　GI

於 90℃溫度下，將式 GF 化合物（10 毫莫耳），甲醇（6 毫升）及水（20 毫升）之混合液於 20 分鐘期間逐滴

加至式 GD 化合物（10 毫莫耳），碳酸鉀（1 毫莫耳），甲醇（10 毫升）及水（4 毫升）之混合液中。再將所得反應混合物於 90℃下攪拌 48 小時。於減壓下濃縮後，將合物以乙酸乙酯與水之混合液萃取三次。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂），及於減壓下濃縮以得黃色油狀物。將所得油狀物以經過 10 %：90 %乙酸乙酯：正己烷至 50 %：50 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之矽膠柱進行層析，以得式 GG 化合物，1-(4-合氧基哌啶-1-基)環辛烷羧酸苄酯。

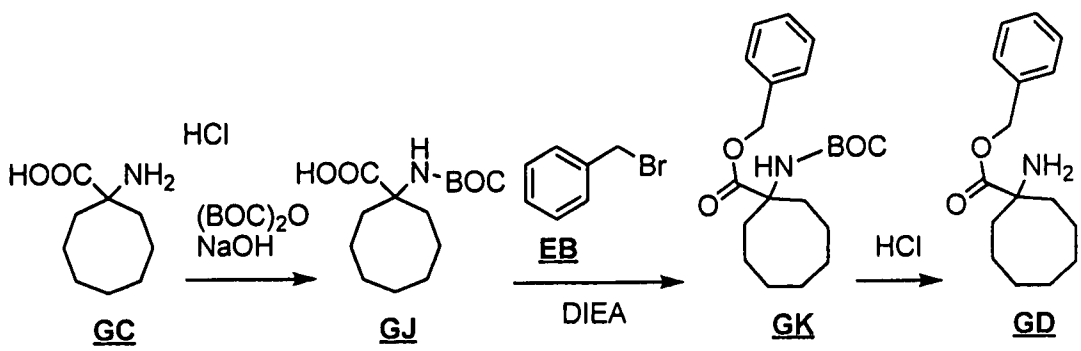
將三乙醯氧基氫硼化鈉（50 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 GG 化合物（12.8 毫莫耳），及 1,2-苯二胺（3 克，27.8 毫莫耳）之 100 毫升二氯甲烷混合液中。其後，將 3 毫升乙酸加入。而後將所得混合物於約 25℃溫度下攪拌約 16 小時。再將甲醇（2 毫升）及水（25 毫升）加入，而後將混合物以 28 %水性氨中和以調整 pH 至約 8。將有機部分分離出，以鹽水（10 毫升）清洗，於減壓下濃縮，再以經過 10：1：1 乙酸乙酯：甲醇：三乙胺洗提之矽膠柱進行層析，以得式 GH 化合物，1-（4-（2-胺基苯胺基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸苄酯。

將式 GH 化合物之 20 毫升草酸二乙酯（Sigma-Aldrich）液於 140℃下加熱 16 小時。冷卻至約 25℃之溫度後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 2N 水性氫氧化鈉（30 毫升）清洗，以鹽水（20 毫升）清洗，於減壓下濃縮，再以經過 5：5：0.5：0.5 乙酸乙酯：己烷：甲醇：三乙胺洗提之矽膠柱進行層析，即得式 GI 化合物。

式 GI 化合物之本體，1-（4-（2,3-二合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 GI：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO-d_6)：11.51 (1H, s), 7.47(1H, d, J=8.1Hz), 7.41-7.33(5H, m), 7.24-7.17 (3H, m), 5.17(2H, s), 4.58(1H, br), 3.24(2H, d, J=11.1Hz), 2.76(2H, d, J=9.3Hz), 2.33(2H, t, J=10.8Hz), 2.01-1.47 (16H, m); LC/MS(100%, t_r=1.87 分): *m/z*=490.2$[M+H]^+$ (計算值：489.3)。

此外，式 GD 化合物係藉下列路徑製得。



將二碳酸二第三丁酯（（BOC）$_2$O，0.51 毫升，2.2 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 GC 化合物之氫氯酸鹽（414 毫克，2.00 毫莫耳），1N 氫氧化鈉（4 毫升，4.00 毫莫耳），及二噁烷（4 毫升）之混合物中。加入後，將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 18 小時。而後藉將其倒至水性 1N 氫氯酸中以令混合物之反應中止，再以氯仿萃取。將有機部分乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得白色固狀物。而後將固狀物以異丙醚碾磨並予收集，即得 221

毫克無色固狀之 GJ 化合物（產率 41 %）。

式 GJ 化合物之本體，1-（第三丁氧羰胺基）環辛烷羧酸，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 GJ：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：12.01 (1H, s), 6.90(1H, s), 1.89-1.45(14H, m), 1.35(9H, s)。

將式 EB 化合物（0.103 毫莫耳，0.871 毫莫耳）及 DIEA（0.166 毫升，0.950 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 GJ 化合物（215 毫克，0.792 毫莫耳）之 *N,N*-二甲基甲醯胺（1 毫升）混合液中。加入後，將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 20 小時。再藉將其倒至水中以令混合物之反應中止。由此乃形成白色沉澱物。收集沉澱，以稀水性碳酸氫鈉清洗，及以水清洗，即得 240 毫克白色固狀之式 GK 化合物（產率 84 %）。

式 GK 化合物之本體，1-（第三丁氧羰胺基）環辛烷羧酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

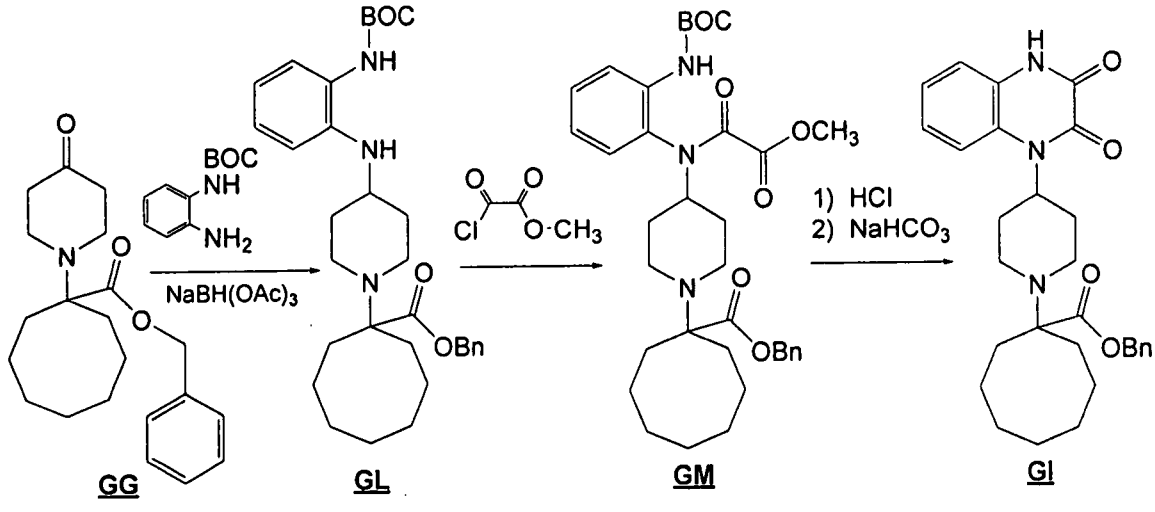
化合物 GK：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.37-7.34 (5H, m), 5.16(2H, s), 4.69(1H, s), 2.08-2.04(4H, m), 1.57 (10H, d, J=8.06Hz), 1.43(9H, s)。

式 GD 化合物係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由式 GK 化合物中製得（產率 > 98 %）。

式 GD 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 GD 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.40-7.34(5H, m), 5.21(2H, s), 2.06-1.71(14H, m)。

此外，式 GI 化合物乃藉下列路徑製得。



式 GG 化合物係以類似上述之方法，由式 GD 及 GF 化合物中製得（產率 38 %）。

式 GG 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 GG 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.38-7.36(5H, m), 5.14(2H, s), 2.92(4H, t, J=5.62Hz), 2.39(4H, t, J=5.79Hz), 2.00-1.59(14H, m)。

式 GL 化合物係以類似於實例 1 中製備式 AB 化合物之方法，惟使用 2-胺苯基胺基甲酸第三丁酯（Sigma-Aldrich）取代 1,2-苯二胺而由式 GG 化合物中製得（產率 95 %）。

式 GL 化合物之本體，1-（4-（2-第三丁氧羰胺基）苯胺基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 GL 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.46-7.37(5H, m), 7.07(2H, dd, J=12.51,6.13Hz), 6.78-6.71(2H,

m), 6.10(1H, s), 5.16(3H, s), 3.58(1H, dd, J=9.65, 4.95Hz), 3.19-2.90(4H, m), 2.41-1.34(18H, m), 2.41(9H, s)。

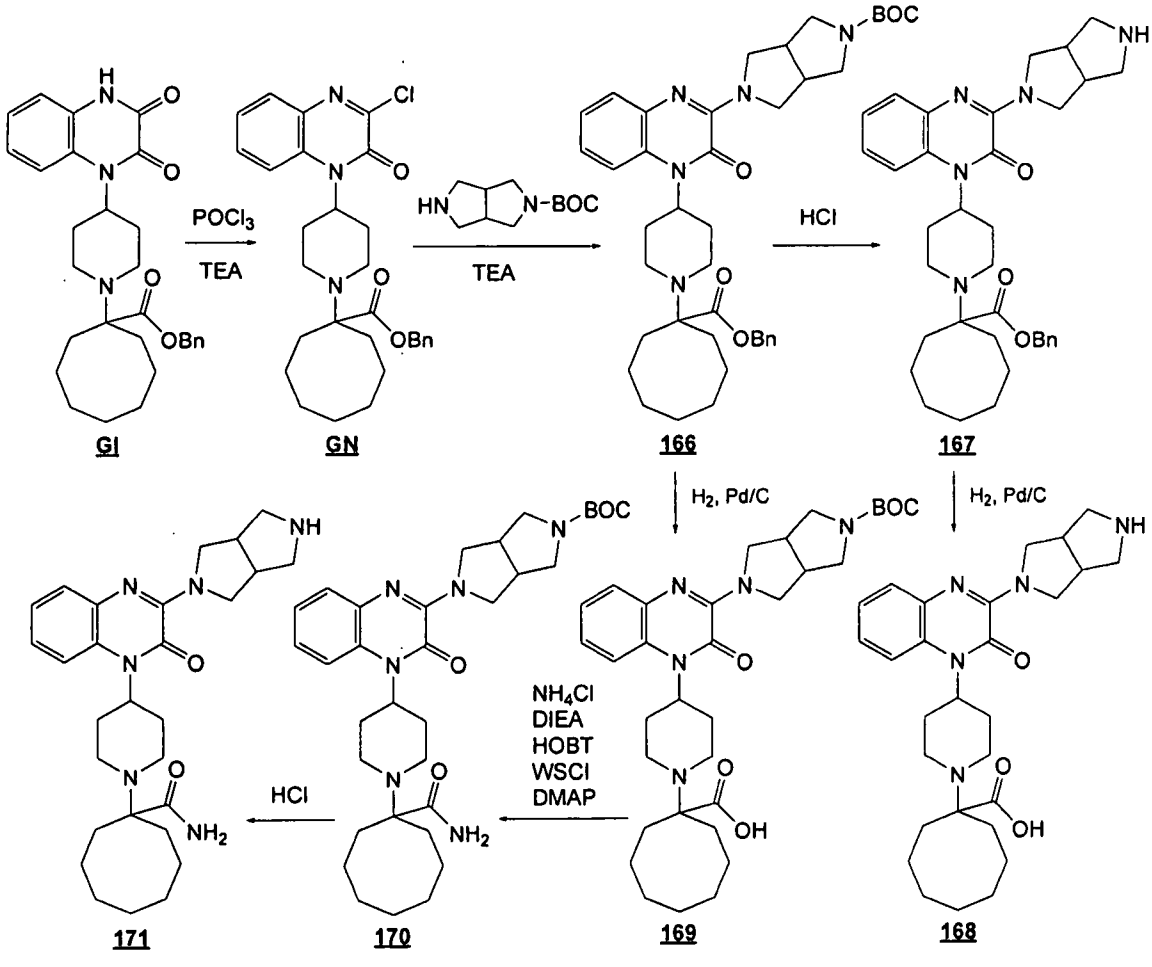
式 GM 化合物係以類似於實例 6 中製備式 CF 化合物之方法，由式 GL 合物及 2-氯基-2-合氧基乙酸甲酯中製得（產率> 98 %）。

式 GM 化合物之本體，1-（4-（*N*-（2-（第三丁氧羰胺基）苯基）-2-甲氧基-2-合氧基乙醯胺基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 GM 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：7.98 (1H, d, J=5.1Hz), 7.42-7.32(5H, m), 7.06-7.04(2H, m), 6.68 (1H, s), 5.10(2H, s), 4.35(1H, m), 3.49(3H, s), 3.02(2H, t, J=10.8Hz), 2.90(1H, t, J=6.0Hz), 2.35(1H, t, J=6.0Hz), 2.24(2H, t, J=12.0Hz), 1.87-1.78(6H, m), 1.51-1.27(19H, m)。

將 4N 氫氯酸之乙酸乙酯液（5.5 毫升）於 0℃下加至式 GM 化合物（553 毫克，0.89 毫莫耳）中。其後將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘。由此形成白色沉澱物。將飽和水性碳酸氫鈉（pH > 8）加入，再將反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘。其後將混合物以氯仿萃取兩次（每次萃取使用 50 毫升）。將有機部分結合，以水清洗，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得無色無定形固狀物。將固狀物由乙醚及異丙醚之混合液中予以再結晶，即得 333 毫克白色粉狀之式 GI 化合物（產率 76 %）。

5.29 實例 29



以類似於實例 3 之方法，式 GN 化合物係由式 GI 化合物中製得（產率 92 %），而後經取代之喹喔啉型哌啶化合物 166 係由六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯及式 GN 化合物中製得（產率> 98 %）。

式 GN 化合物之本體，1-（4-（3-氯基-2-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 GN 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：781

(1H, d, J=8.1Hz), 7.59-7.56(2H, m), 7.39-7.35(6H, m), 5.16(2H, s), 4.83(1H, br), 3.49(3H, s), 3.25(2H, d, J=11.7Hz), 2.91(2H, m), 2.34(2H, t, J=6.0Hz), 2.00-1.47(16H, m)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 166 之本體，5-（4-（1-（1-（苄氧羰基）環辛基）哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 166：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6)：7.51-7.38(7H, m), 7.18-7.15(2H, m), 5.16(2H, s), 4.45(1H, br), 4.00(2H, br), 3.71(2H, br), 3.50(2H, br), 3.24(2H, d, J=11.1Hz), 2.76(2H, d, J=9.3Hz), 2.33(2H, t, J=10.8Hz), 2.01-1.47(16H, m)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 167，1-（4-（3-（六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-2-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸苄酯，係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 166 中製得（產率 90 %），其後經取代之喹喔啉型哌啶化合物 168 係以類似於實例 18 中移除苄基團之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 167 中製得（產率 27 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 168 之本體，1-（4-（3-（六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-2-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 168：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DCl/D_2O)：7.53(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, t, J=8.1Hz), 7.23(1H, t, J=87.1Hz), 4.38(5H, br), 3.57(4H, d, J=5.7Hz), 3.35-3.22(6H, m), 3.07-2.99(2H, m), 2.23-2.00(6H, m), 1.54(6H, br), 1.24(4H, br); LC/MS(100%, t_r=0.83分): *m/z*=494.2$[M+H]^+$(計算值：493.3)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 169 係以類似於實例 18 中移除苄基團之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 166 中製得（產率 81 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 169 之本體，1-（4-（3-（5-（第三丁氧羰基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-2-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）哌啶-1-基）環辛烷羧酸，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 169：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, CD_3OD)：7.55-7.48(2H, m), 7.23-7.19(2H, m), 4.16(2H, br), 3.90(2H, br), 3.68-3.62(4H, m), 3.30-3.22(4H, m), 2.98(2H, br), 2.24-2.00(6H, m), 1.74-1.47(21H, m)。

於 25℃溫度下，將經取代之喹喔啉型哌啶化合物 169（150 毫克，0.25 毫莫耳，1 當量），氯化銨（16 毫克，0.30 毫莫耳，1.2 當量），DIEA（51 微升，0.30 毫莫耳，1.2 當量），HOBT（38 毫克，0.28 毫莫耳，1.1 當量，Acros Organics），WSCI（54 毫克，0.28 毫莫耳，1.1 當量，Sigma-Aldrich），及 DMAP（5.6 毫克，0.05 毫

莫耳，0.2 當量）之 *N,N*-二甲基甲醯胺（3 毫升）反應混合液攪拌 48 小時。其後將混合物倒至水（20 毫升）中並以氯仿萃取兩次（每次萃取使用 30 毫升）。將有機部分結合，以飽和水性碳酸氫鈉清洗，以水清洗，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得淺黃色無定形固狀物。將固狀物以經過 100 %：0 %氯仿：甲醇至 97 %：3 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 40 毫克無色無定形固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 170（產率 27 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 170 之本體，5-（4-（1-（1-胺基甲醯基環辛基）哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-羧酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

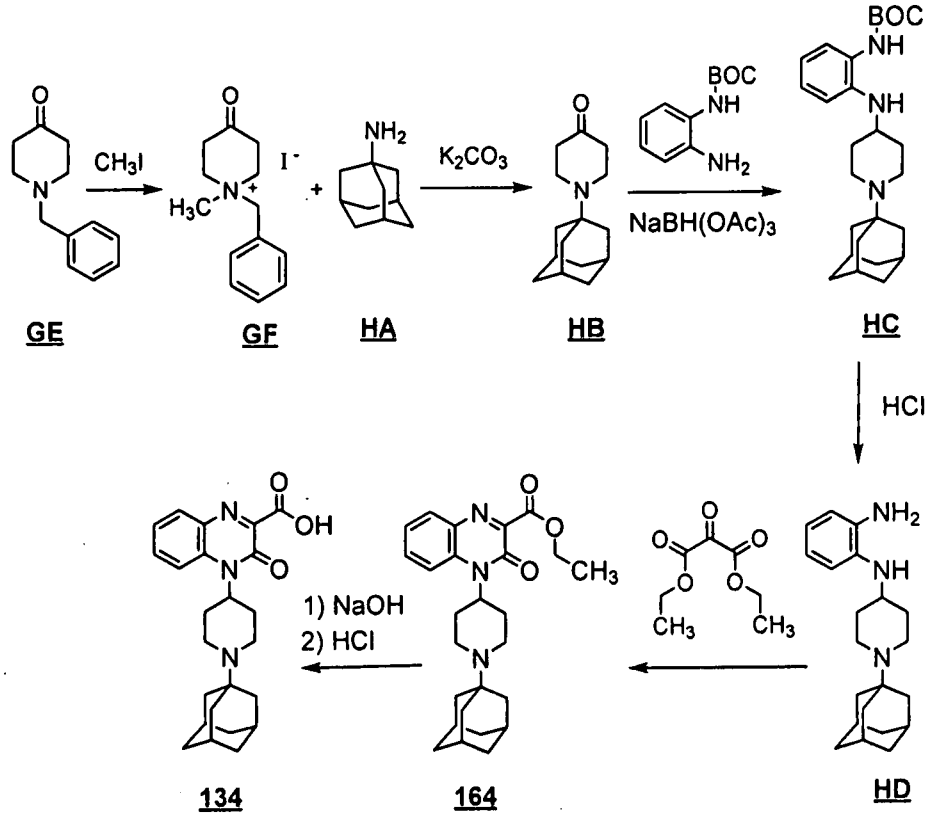
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 170：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6)：7.71(1H, br), 7.35-7.32(1H, m), 7.16-7.12(2H, m), 6.96(1H, m), 3.99(2H, br), 3.73(1H, br), 3.50(2H, br), 3.18-3.15(2H, m), 2.99-2.89(2H, m), 2.68-2.65(2H, m), 2.38-2.31(2H, m), 1.96-1.39(28H, m)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 171 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 170 中製得（產率 41 %）

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 171 之本體，1-（4-（3-（六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2（1*H*）-基）-2-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-1（2*H*）-基）哌啶-1-基）環辛烷甲醯胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 171：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6)：7.70(1H, br), 7.36-7.33(1H, m), 7.16-7.13(3H, m), 6.96(1H, s), 4.65(1H, br), 3.99(2H, br), 3.50(2H, br), 3.02-2.96(4H, m), 2.80-2.66(6H, m), 2.34(2H, t, J=11.4Hz), 2.00-1.95(2H, m), 1.83-1.78(2H, m), 1.62-1.39(12H, m); LC/MS(100%, t_r=0.78 分): *m/z*=493.2 $[M+H]^+$(計算值：492.7)。

5.30 實例 30



於 25℃溫度下，將碳酸鉀（228 毫克，1.65 毫莫耳，0.1 當量）加至式 HA 化合物（1-金剛烷胺，5.02 克，33.2 毫莫耳），乙醇（12 毫升）及水（12 毫升）之混合物

中。而後將式 GF 化合物（5.47 克，16.5 毫莫耳），乙醇（13 毫升）及水（13 毫升）加入。再將所得反應混合物迴流 3 小時。其後將混合物倒至水中並以乙酸乙酯萃取。繼而將有機層乾燥（硫酸鈉）而後於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 97 %：3 %氯仿：甲醇洗提之矽膠柱進行層析，即得 1.97 克無色固狀之式 HB 化合物（產率 51 %）。

式 HB 化合物之本體，1-金剛烷-1-基-哌啶-4-酮，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 HB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：2.96 (4H, s), 2.46(4H, s), 2.14(3H, s), 1.79-1.62(14H, m)。

式 HC 化合物係以類似於實例 1 中製備式 AB 化合物之方法，惟使用 2-胺基苯基胺基甲酸第三丁酯取代 1,2-苯二胺而製得（產率 60 %）。

式 HC 化合物之本體，[2-（1-金剛烷-1-基-哌啶-4-基-胺基）-苯基]-胺基甲酸第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 HC 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：8.32 (1H, s), 7.13(1H, d, J=7.6Hz), 6.96-6.92(1H, m), 6.62 (1H, d, J=7.6Hz), 6.54-6.50(1H, m), 4.52(1H, d, J=7.1Hz), 3.18 (1H, dd, J=7.35, 3.30Hz), 2.99(2H, d, J=11.15Hz), 2.25 (2H, t, J=10.14Hz), 2.03(3H, s), 1.91(2H, d, J=11.66Hz), 1.65-1.54(12H, m), 1.43(9H, s), 1.30(2H, q, J=9.97Hz); LC/MS: *m/z*=426$[M+H]^+$(計算值：425.3)。

式 HD 化合物係以類似於實例 7 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 5 之方法，由式 HC 化合物中製得（產率 > 98 %）

式 HD 化合物之本體，*N*-（1-金剛烷-1-基-哌啶-4-基）苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 HD 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：6.54-6.35(4H, m), 4.45(2H, s), 4.05(1H, d, J=7.6Hz), 3.10(3H, m), 2.20(2H, s), 2.04(3H, s), 1.93(2H, d, J=10.65Hz), 1.60(12H, m), 1.31(2H, br); LC/MS: *m/z*=325.8$[M+H]^+$(計算值: 325.3)。

以類似於實例 21 中由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 74 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 120 之方法，即可由式 HD 化合物中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 164（產率 20 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 164 之本體，4-（1-金剛烷-1-基）-哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 164：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：7.90(2H, m), 7.76-7.71(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 4.73(1H, br), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 3.25(2H, m), 2.59(2H, m), 2.28(2H, t, J=10.9Hz), 2.06(3H, s), 1.69-1.57(14H, m), 1.32(3H, t, J=7.1Hz); LC/MS: *m/z*=435.9$[M+H]^+$(計算值: 435.3)。

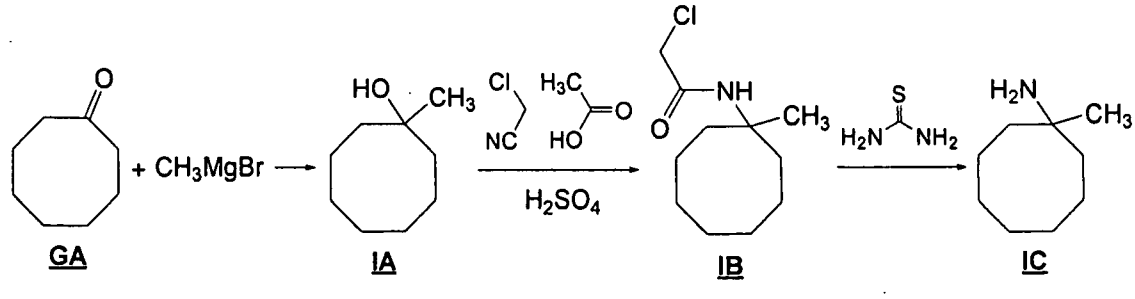
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 134 係以類似於實例 5

中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 164 中製得（產率 91 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 134 之本體，4-（1-金剛烷-1-基-哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 134：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：8.11(1H, br), 7.70(1H, dd, J=8.11, 1.52Hz), 7.51(1H, t, J=7.35Hz), 7.32(1H, t, J=7.6Hz), 5.15 (1H, br), 3.67(2H, s), 3.19-3.02(6H, m), 2.17(3H, s), 1.92 (7H, m), 1.65(6H, s); LC/MS(100%, t_r=1.33 分): *m/z*= 408.3$[M+H]^+$(計算值：407.5)。

5.31 實例 31



於氮氣氛下，將甲基鎂化溴（89 毫升，266 毫莫耳，Sigma-Aldrich），加至於-40℃下之式 GA 化合物（28 克，222 毫莫耳）及乙醚（500 毫升）之混合物中。當其溫度由-40℃加溫至 0℃之時，將所得反應混合物攪拌 4 小時，而後於其溫度由 0℃加溫至 25℃之時，攪拌另 1.5 小時。其後，將飽和水性氯化銨加入，將混合物以 2N 水性

氫氯酸中和以調整 pH 至 5-6 之間，再將混合以乙醚萃取三次（每次萃取使用 400 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鈉），過濾及於減壓下濃縮以得無色油狀之式 IA 化合物，1-甲基環辛醇。將乙酸（29.3 毫升，512 毫莫耳）加至式 IA 化合物（26 克，183 毫莫耳）及 2-氯基乙腈（23.20 毫升，365 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之混合物中，再將所得反應混合物冷卻至 0℃至 3℃之範圍內。再將硫酸（29.2 毫升，548 毫莫耳）於 1 小時期間逐滴加入且保持溫度低於 10℃。其後將反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌 1.5 小時。以冰水（400 毫升）令反應中止後，將混合物以 30 %氫氧化鈉水性溶液中和以調整 pH 至 7-8 之間；由此乃形成白色沉澱物。將沉澱物藉過濾法收集，以水清洗兩次（每次清洗使用 100 毫升），及於減壓下、於 60℃下乾燥 6 小時，即得 27 克式 IB 化合物（產率 56 %）。

式 IB 化合物之本體，2-氯基-*N*-（1-甲基環辛基）乙醯胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

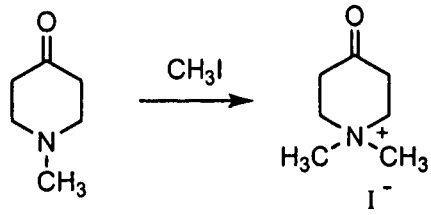
式 IB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：6.28 (1H, s), 3.95(2H, s), 2.05-2.00(2H, m), 1.72(2H, td, J= 10.01, 4.06Hz), 1.57(11.2H, m), 1.41(3H, s)。

於氮氣氛下，將硫脲（11.30 克，148 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及乙酸（45 毫升）加至於約 25℃溫度下之式 IB 化合物（27 克，124 毫莫耳）及乙醇（240 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物加溫至 110℃並攪

拌 7 小時。將混合物冷卻至約 25℃之溫度並以水（700 毫升）令反應中止後，將所形成之白色沉澱物濾出。將濾液以 30 %氫氧化鈉水性溶液中和，將其 pH 調整至 pH 14，而後將其以正己烷：水清洗兩次（每次清洗使用 400 毫升），乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮，即得 17 克淺黃色油狀之式 IC 化合物（產率 97 %）。

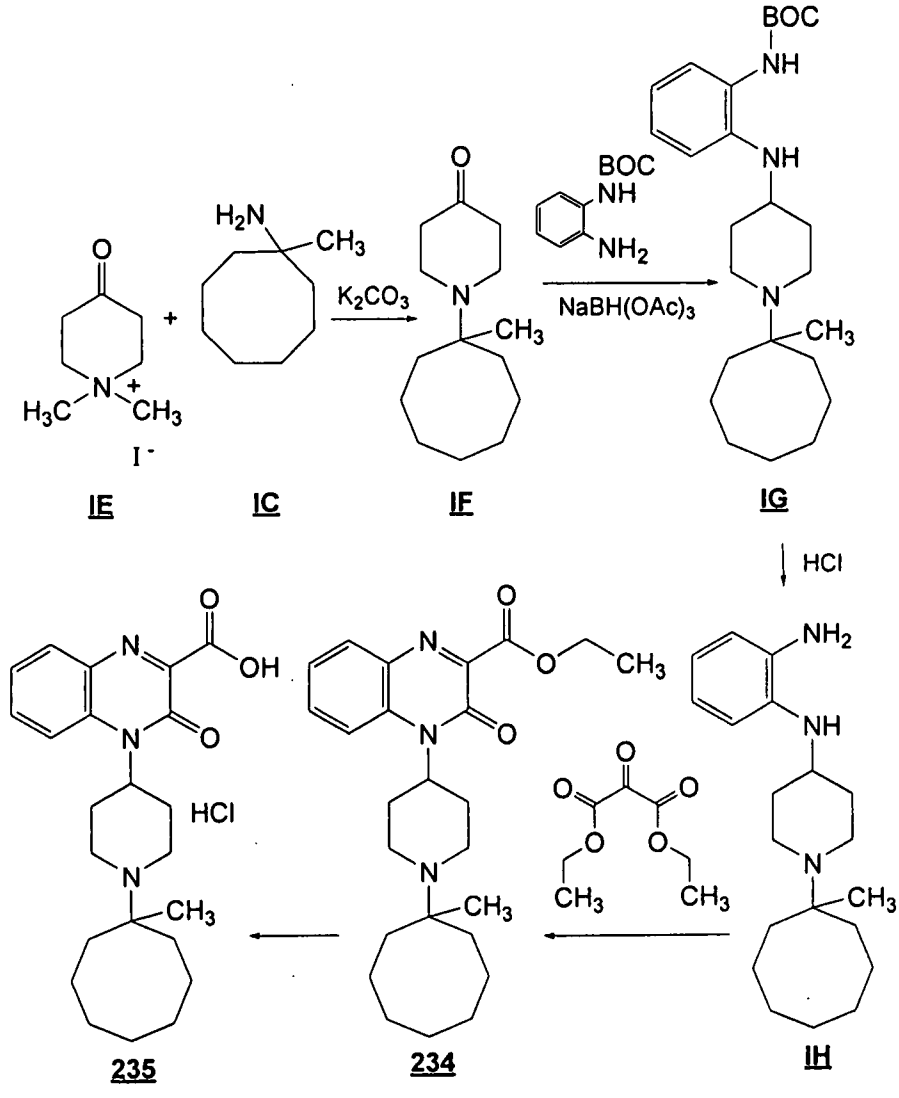
式 IC 化合物之本體，1-甲基環辛胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 IC 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：1.58-1.47(14H, m), 1.26-1.21(2H, m), 1.07(3H, s)。



ID **IE**

式 IE 化合物係以類似於實例 13 中製備式 DB 化合物之方法，惟使用 1-甲基哌啶-4-酮（ID，Sigma-Aldrich）取代托品酮及使用甲基碘取代硫酸二甲酯而製得。



經取代之喹喔啉型哌啶化合物 234 係以類似於實例 30 之方法，惟使用式 IE 化合物取代式 GF 化合物及使用式 IC 化合物取代式 HA 化合物製得。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 234 之本體，4-（1-（1-甲基環辛基）哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 234：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.93(1H, dd, J=8.11, 1.01Hz), 7.76(1H, d, J=4.56Hz), 7.61(1H, dd, J=11.66, 4.06Hz), 7.36(1H, t,

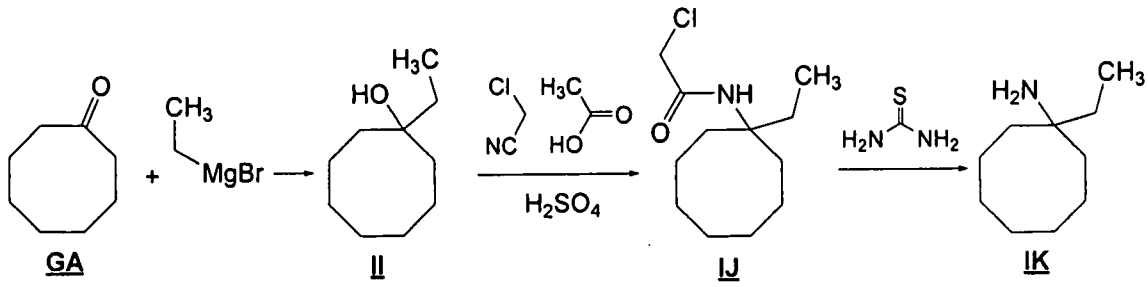
J=7.6Hz), 4.90(1H, br), 4.50(2H, q, J=7.1Hz), 3.15(2H, d, J=11.66Hz), 2.78(2H, dd, J=5.07, 3.55Hz), 2.23(2H, t, J=11.41Hz), 1.86-1.24(20H, m), 0.84(3H, d, J=10.65Hz); LC/MS: m/z=426$[M+H]^+$(計算值: 425)。

於約 25℃溫度下，將 2N 水性氫氧化鈉（0.663 毫升，1.325 毫莫耳）加至經取代之喹喔啉型哌啶化合物 234（188 毫克，0.442 毫莫耳）及乙醇（8 毫升）之混合物中，再將反應混合物攪拌 45 分鐘。其後將混合物於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以水稀釋，以 2N 水性氫氯酸（0.663 毫升）中和，及以氯仿：水萃取以得乳膠，再將其於減壓下濃縮以得第二份餘留物。將第二份餘留物以氯仿稀釋，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得淺黃色固狀物。將固狀物以 1：1 乙酸乙酯：乙醚清洗，過濾及於減壓下、於 70℃下乾燥 12 小時以得第三份餘留物。將第三份餘留物以 2N 水性氫氯酸（2 毫升）稀釋，加熱，超音波處理，及於減壓下濃縮以得油狀物。將油狀物於減壓下、於 70℃下乾燥 12 小時，即得黃色無定形固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 235。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 235 之本體，4-（1-（1-甲基環辛基）哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 235：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：8.28(1H, br), 7.84(1H, s), 7.65(1H, s), 7.44(1H, s), 5.32(1H, s), 3.63(4H, d, J=2.53Hz), 2.14-

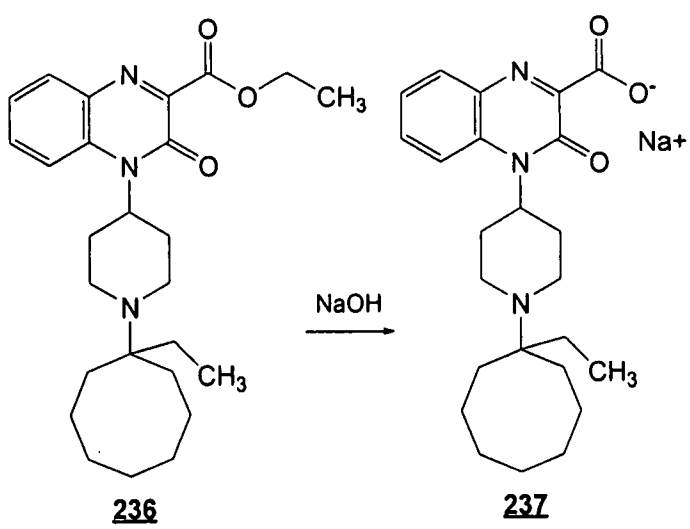
1.36(21H, m); LC/MS(100%, t_r=1.40 分): *m/z*=398$[M+H]^+$ (計算值: 397)。



以類似於上述之方法，惟使用乙基鎂化溴（Sigma-Aldrich）取代甲基鎂化溴，即可由式 GA 化合物中製得式 IK 化合物（產率 20 %）。

式 IK 化合物之本體，1-乙基環辛胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 IK 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.63-1.34(16H, m), 1.10(2H, s), 0.86(3H, t, J=7.6Hz)。



以類似於上述之方法，惟使用式 IK 化合物取代式 IC

化合物，即可由式 IE 化合物中製得經取代之喹喔啉型哌啶化合物 236。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 236 之本體，4-（1-（1-乙基環辛基）哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

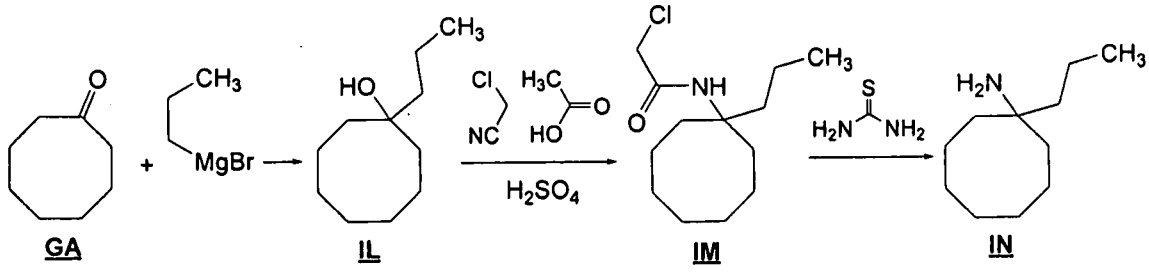
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 236：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.93(1H, d, J=8.11Hz), 7.76(1H, d, J=1.01Hz), 7.61(1H, dd, J=7.86, 6.84Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 4.94(1H, br), 4.50(2H, ddd, J=14.19, 7.10, 1.52Hz), 3.15(2H, d, J=10.65Hz), 2.71(2H, br), 2.34(2H, t, J=11.41Hz), 1.83-1.39(18H, m), 0.86(3H, t, J=7.35Hz); LC/MS: m/z=440$[M+H]^+$(計算值：439)。

將 2N 水性氫氧化鈉（0.114 毫升，0.227 毫莫耳）加至於 25℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 236（100 毫克，0.227 毫莫耳）及乙醇（2 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 2 小時。於減壓下濃縮後，將所得固狀物以乙醚碾磨，過濾及於減壓下、於 80℃下乾燥，即得 98 毫克淺黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 237 之鈉鹽（產率> 98 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 237 之本體，4-（1-（1-乙基環辛基）哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 237：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.82(2H, dd, J=28.13, 7.86Hz), 7.58

(1H, dd, J=8.36, 7.35Hz), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 3.19(2H, d, J=10.65Hz), 2.80(2H, d, J=10.65Hz), 2.40(2H, t, J=11.41Hz), 1.89-1.46(18H, m), 0.89(3H, t, J=7.35Hz); LC/MS(100%, t_r=1.57 分): *m/z*=411[M+H]$^+$(計算值: 410)。

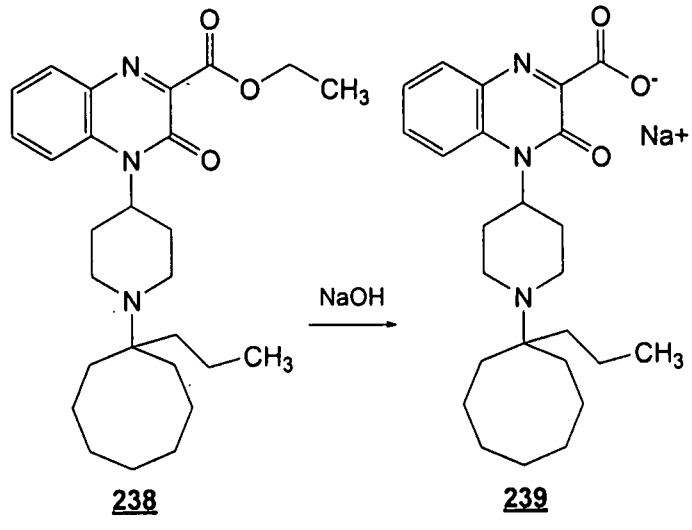


GA　　IL　　IM　　IN

以類似於上述之方法，惟使用丙基鎂化溴（Sigma-Aldrich）取代甲基鎂化溴，即可由式 GA 化合物中製得式 IN 化合物（產率 26 %）。

式 IN 化合物之本體，1-丙基環辛胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 IN 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.63-1.19(20H, m), 0.92(3H, t, J=5.83Hz)。



238　　239

以類似於上述之方法，惟使用式 IN 化合物取代式 IC 化合物，即可由式 IE 化合物中製得經取代之喹噁啉型哌啶化合物 238。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 238 之本體，3-合氧基-4-（1-（1-丙基環辛基）哌啶-4-基）-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 238：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.93(1H, d, J=7.6Hz), 7.75(1H, dd, J=3.80, 1.77Hz), 7.63-7.59(1H, m), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 4.93(1H, br), 3.53-4.48(2H, m), 3.54(1H, br), 3.14(2H, d, J=11.15Hz), 2.73(2H, ddd, J=18.38, 11.03, 3.93Hz), 2.33(2H, t, J=11.41Hz), 11.80-1.24(20H, m), 0.91(3H, d, J=12.67Hz); LC/MS: m/z=454$[M+H]^+$(計算值：453)。

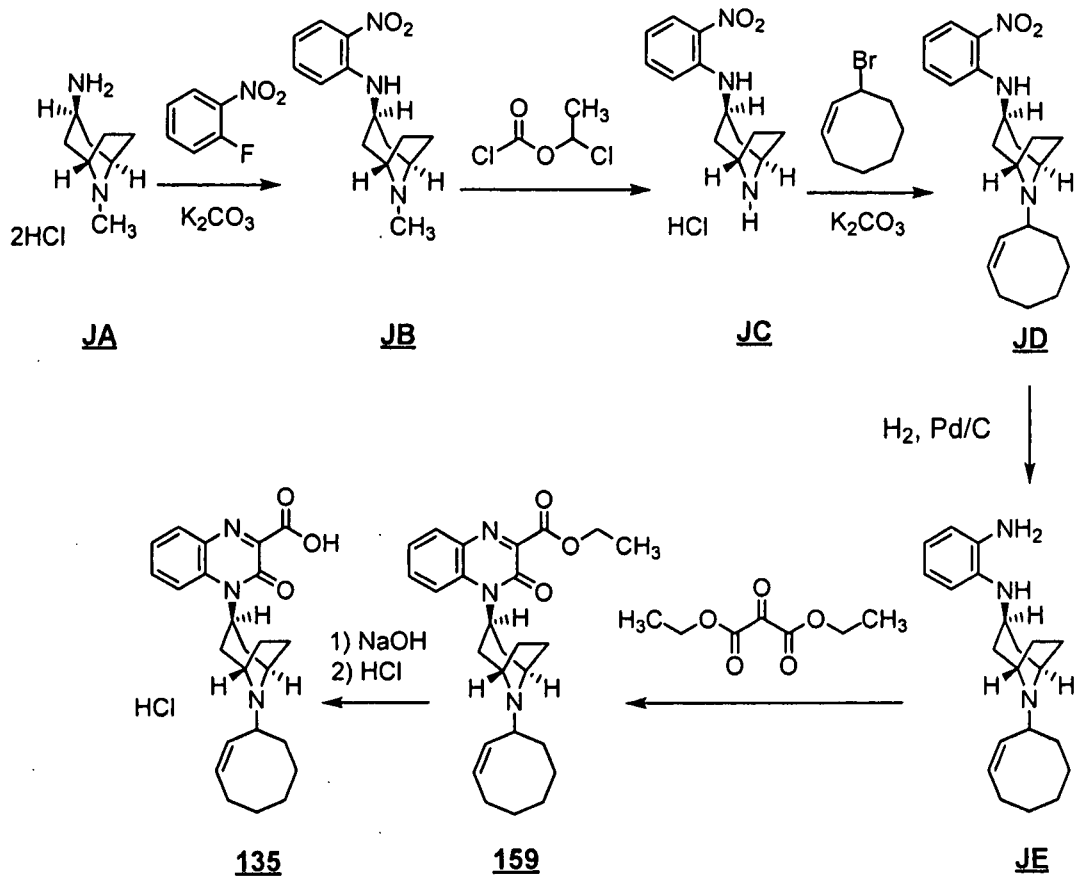
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 239 之鈉鹽係以類似於上述之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 238 中製得（產率 88 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 239 之本體，3-合氧基-4-（1-（1-丙基環辛基）哌啶-4-基）-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 239：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD)：7.86-7.77(2H, m), 7.60-7.56(1H, m), 7.34(1H, t, J=7.6Hz), 3.18(2H, d, J=11.15Hz), 2.79(2H, d, J=9.63Hz), 2.39(2H, t, J=11.41Hz), 1.90-1.29(20H, m),

0.91(3H, t, J=5.83Hz); LC/MS(96%, t_r=1.82 分): *m/z*=425 $[M+H]^+$(計算值: 424)。

5.32 實例 32



式 JA 化合物係藉技藝中已知之方法，例如 M. Allegretti et al., *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 （2002）製得。將碳酸鉀（9.12 克，66 毫莫耳）加至式 JA 化合物之二氫氯酸鹽（4.69 克，22 毫莫耳）及 1-氟基-2-硝基苯（3.10 克，22 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之四氫呋喃（30 毫升）及水（10 毫升）混合液中。再將所得反應混合物迴流 15 小時。冷卻至約 25℃溫度後，以水（50 毫升）令

反應中止，再將混合物以氯仿萃取兩次。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得餘留物。再將餘留物以經過 30 %：70 %乙酸乙酯：正己烷至 100 %：0 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱進行層析，即得 5.5 克橙色固狀之式 JB 化合物（產率 93 %）。

式 JB 化合物之本體，（內向）-8-甲基-*N*-（2-硝苯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 JB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：8.68 (1H, d, J=6.1Hz), 8.18(1H, d, J=8.6Hz), 7.41(1H, dd, J=8.4, 7.4Hz), 6.73(1H, d, J=8.6Hz), 6.61(1H, dd, J=8.4, 7.4Hz), 3.81(1H, q, J=6.8Hz), 3.19(2H, s), 2.30-2.27(5H, m), 2.15-2.10(2H, m), 1.96-1.94(2H, m), 1.81(2H, d, J=14.7Hz)。

將式 JB 化合物（5.49 克，20.4 毫莫耳）及氯仿（55 毫升）之混合物冷卻至 0℃之溫度後，將氯甲酸 1-氯乙酯（3.3 毫升，30.6 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加入，再將反應混合物迴流 2.5 小時。冷卻至約 25℃之溫度後，將混合物於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物與甲醇（55 毫升）混合以形成第二份反應混合物，再將其迴流 5 小時。冷卻至約 25℃之溫度後，將混合物以乙酸乙酯（100 毫升）稀釋，再進一步冷卻至 0℃，由此形成沉澱物。將沉澱物過濾，以乙酸乙酯清洗，及於 45℃下、於減壓下乾燥，即得 4.66 克黃色固狀之式 JC 化合物之氫氯酸鹽（產率 81 %）。

式 JC 化合物之本體，（內向）-*N*-（2-硝苯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 JC 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO-d_6)：9.22 (2H, br s), 8.39(1H, d, J=6.6Hz), 8.11(1H, dd, J=8.6, 1.5Hz), 7.60-7.55(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.6Hz), 6.75(1H, t, J=7.9Hz), 4.08-3.98(3H, m), 2.52-2.49(4H, m), 2.47-2.40(2H, m), 2.17-2.08(4H, m), 2.01(2H, d, J=15.7Hz)。

將式 JC 化合物（3.41 克，12.0 毫莫耳），（*Z*）-3-溴基環辛-1-烯（3.40 克，18.0 毫莫耳，Sigma-Aldrich），碳酸鉀（4.98 克，36.0 毫莫耳）及乙腈（120 毫升）之反應混合物迴流 4.5 小時。冷卻至約 25℃之溫度並以水（100 毫升）令反應中止後，將混合物以氯仿萃取兩次。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物由乙酸乙酯：正己烷中予以再結晶，即得 3.85 克橙色固狀之式 JD 化合物（產率 97%）。

式 JD 化合物之本體，（內向）-8-（*Z*）-環辛-2-烯基）-*N*-（2-硝苯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 JD 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, $CDCl_3$)：8.73 (1H, d, J=6.6Hz), 8.19(1H, dd, J=8.6, 1.5Hz), 7.42-7.39 (1H, m), 6.73(1H, d, J=8.6Hz), 6.61(1H, t, J=7.6Hz), 5.77 (1H, dd, J=18.8, 8.1Hz), 5.38(1H, t, J=9.4Hz), 3.87(1H, q, J=6.6Hz), 3.57-3.41(3H, m), 2.33-1.26(18H, m)。

於氫氣氛下，將式 JD 化合物（13.8 克，38.8 毫莫耳），10 %鈀/碳（50 毫克，0.047 毫莫耳），甲醇（10 毫升）及乙酸乙酯（10 毫升）之混合物於約 25℃之溫度下攪拌 5 小時。將鈀/碳經由纖維素粉濾出後，將混合物以甲醇（50 毫升）清洗及於減壓下濃縮以得式 JE 化合物，N^1-（（內向）-8-（*Z*）-環辛-2-烯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺。以類似於實例 12 中由式 AB 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70 之方法，可由 2-合氧基丙二酸二乙酯及式 JE 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 159（兩步驟得產率 20 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 159 之本體，4-（（內向）-8-（*Z*）-環辛-2-烯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 159：^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$)：7.88(1H, dd, J=8.11, 1.52Hz), 7.79-7.75(1H, m), 7.66(1H, d, J=9.12Hz), 7.44(1H, t, J=7.86Hz), 5.72(1H, dd, J=18.25, 8.11Hz), 5.38(2H, t, J=9.63Hz), 4.41-4.34(2H, m), 3.71(1H, t, J=7.6Hz), 3.51(1H, t, J=7.86Hz), 3.19(1H, dd, J=15.97, 8.36Hz), 2.30-2.22(2H, m), 2.13-1.55(14H, m), 1.39-1.18(8H, m); LC/MS: *m/z*=435.9 $[M+H]^+$(計算值：435.3)。

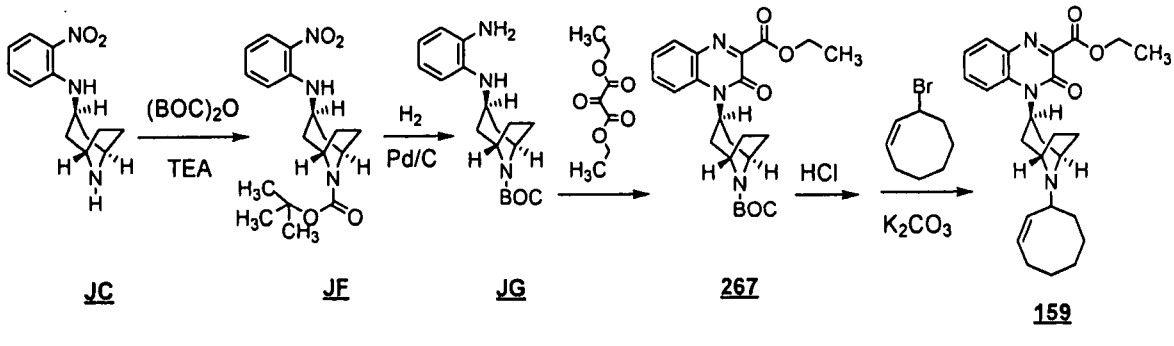
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 135 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方

法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 159 中製得（產率 73 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 135 之本體，4-（（內向）-8-（*Z*）-環辛-2-烯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 135：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：11.05(1H, s), 8.09(1H, d, J= 8.11Hz), 7.90(1H, dd, J=7.86, 1.27Hz), 7.76(1H, t, J= 7.35Hz), 7.47 (1H, t, J=7.6Hz), 6.05(2H, dt, J=23.66, 7.98Hz), 5.85(1H, t, J=9.63Hz), 4.37(1H, t, J=7.1Hz), 4.01(1H, s), 3.85(1H, s), 2.63(2H, dd, J=21.54, 9.38Hz), 2.36-1.91(9H, m), 1.72 (3H, m), 1.31(3H, m); LC/MS(98%, t_r=1.31 分): *m/z*=408.2 $[M+H]^+$(計算值：407.5)。

另外，經取代之喹噁啉型哌啶化合物 159 乃藉由下列路徑製得：



將三乙胺（2.95 毫升，21.3 毫莫耳）及二碳酸二第三丁酯（1.81 微升，7.80 毫莫耳）加至於 0℃下之式 JC

化合物（2012 毫克，7.09 毫莫耳）及二氯甲烷（20 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物於 0℃下攪拌 2 小時，而後於減壓下濃縮，以水（20 毫升）稀釋，及以乙酸乙酯萃取三次（每次萃取使用 20 毫升）。將有機相結合，以飽和水性碳酸氫鈉（10 毫升）清洗，以飽和水性氯化鈉（10 毫升）清洗，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得油狀物。再將油狀物以經過 2：1 己烷：乙酸乙酯洗提之矽膠柱進行層析，即得 2421 毫克黃色無定形固狀之式 JF 化合物（產率 98 %）。

式 JF 化合物之本體， 3-（2-硝基苯胺基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸（內向）-第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 JF 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：8.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.10(1H, d, J=8.0Hz), 7.55(1H, t, J=8.0Hz), 6.96(1H, d, J=8.0Hz), 6.71(1H, t, J=8.0Hz), 4.12 (2H, m), 4.03(1H, m), 2.20(2H, m), 2.06-1.90(4H, m), 1.80(2H, m), 1.43(9H, s); LC/MS(100%, t_r=2.99 分): *m/z*=348 $[M+H]^+$(計算值: 347.2)。

依類似於實例 6 中製備式 CC 化合物之方法，惟使用式 JF 化合物取代式 CB 化合物，即製得式 JG 化合物（產率 85 %）。

式 JG 化合物之本體，3-（2-胺基苯胺基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸（內向）-第三丁酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 JG 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：6.58 (1H, d, J=8.0Hz), 6.50(2H, m), 6.34(1H, d, J=8.0Hz), 4.49 (2H, s), 4.25(1H, s), 4.03(2H, m), 3.59(1H, m), 2.13(2H, d, J=8.0Hz), 2.04(2H, m), 1.90-1.70(4H, m), 1.42(9H, s); LC/MS(100%,t_r=1.91 分):*m/z*=318$[M+H]^+$(計算值：317.2)。

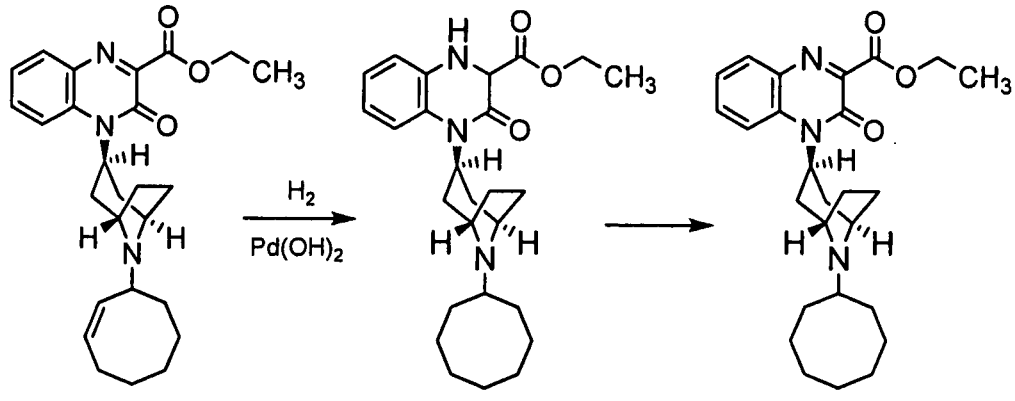
依類似於實例 12 中由式 AB 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70 之方法，即可由 2-合氧基丙二酸二乙酯及式 JG 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 267（產率 92 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 267 之本體，4-（（內向）-8-（第三丁氧羰基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 267：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.90(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, t, J=8.0Hz), 7.57(1H, J=8.0Hz), 7.46(1H, t, J=8.0Hz), 4.36(2H, q, J=8.0Hz), 4.27(2H, m), 2.37(2H, m), 2.18(2H, m), 2.02 (2H, m), 1.89(2H, m), 1.48(9H, s), 1.33(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS (100%, t_r=2.48 分): *m/z*=428$[M+H]^+$(計算值：427.2)。

依類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 5 之方法，將經取代之喹噁啉型哌啶化合物 267 以 4N 氫氯酸之二噁烷液處理以移除 BOC 基團；於減壓下濃縮後，令所得固狀物與（*Z*）-3-溴基環辛-1-烯以類似於上述

製備式 JD 化合物之方法起反應，即得經取代之喹喔啉型哌啶化合物 159（兩步驟得產率 68 %）。



159　　389　　153

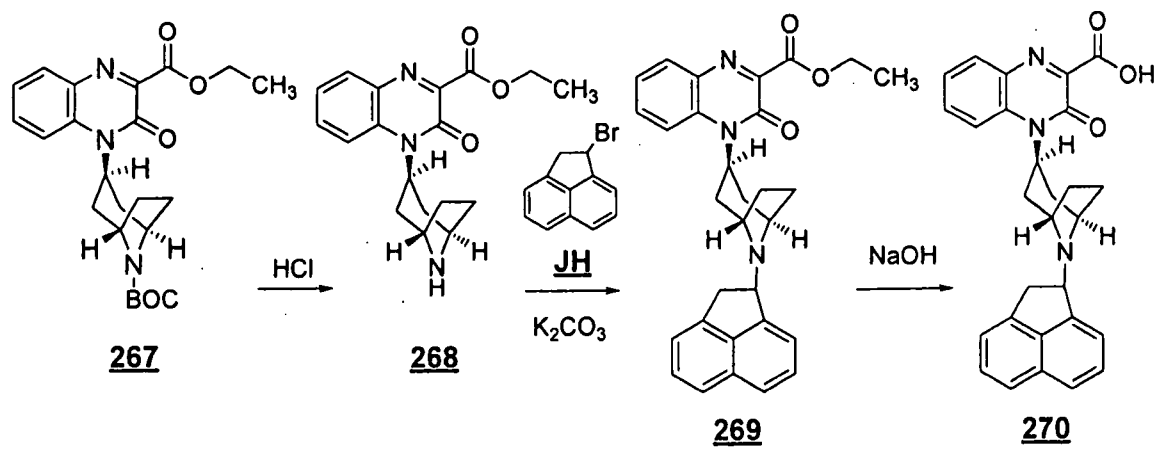
於氫氣氛下，於 4Kg/cm^2 壓力下，將經取代之喹喔啉型哌啶化合物 159（124 毫克，0.285 毫莫耳），20 %氫氧化鈀（24 毫克，Sigma-Aldrich），及甲醇（12 毫升）之混合物於 50℃下攪拌 8 小時。將氫氧化鈀濾出後，將濾液以乙酸乙酯清洗，再於減壓下濃縮，以得經取代之喹喔啉型哌啶化合物 389，4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-1,2,3,4-四氫喹喔啉-2-羧酸乙酯。

將上述經取代之喹喔啉型哌啶化合物 389 及二甲苯（4 毫升）之混合物於 130℃下攪拌 5 天。於減壓下濃縮後，將餘留物以經過 10：1 氯仿：甲醇洗提之矽膠柱進行層析，即得 113 毫克黃色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 153（兩步驟得產率 91 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 153 之本體係使用 ^{1}H

NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 153：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO)：7.88(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, t, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.0Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 5.20(1H, br), 4.37(2H, q, J=8.0Hz), 3.63(2H, m), 2.36(1H, m), 2.26(2H, m), 2.06(2H, m), 1.99(2H, m), 1.85-1.20(16H, m), 1.32(3H, t, J=8.0Hz); LC/MS(100%, t_r=1.63 分): *m/z*=438[M+H]$^+$(計算值：437.3)。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 268 係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 5 之方法，藉將經取代之喹噁啉型哌啶化合物 267 以 4N 氫氯酸之二噁烷液處理以移除 BOC 基團而製得（產率> 98 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 268 之本體，4-（（內向）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 268：LC/MS: *m/z*=328[M+H]$^+$(計算值：327)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 269 係以類似於上述製備式 JD 化合物之方法，惟使用式 JH 化合物取代（*Z*）-3-溴基環辛-1-烯而製得（產率 39 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 269 之本體，4-（（內向）-8-（1,2-二氫苊烯-1-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 269：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.90(1H, d, J=7.6Hz), 7.68(2H, dd, J=27.37, 8.11Hz), 7.58-7.47(5H, m), 7.32(2H, dd, J=11.91, 6.84Hz), 4.54-4.47(3H, m), 4.08(1H, br), 3.64-3.51(2H, m), 3.27(1H, d, J=16.73Hz), 2.33-1.98(9H, m), 1.58(3H, s), 1.44(3H, t, J=7.1Hz); LC/MS: *m/z*=480$[M+H]^+$(計算值：479)。

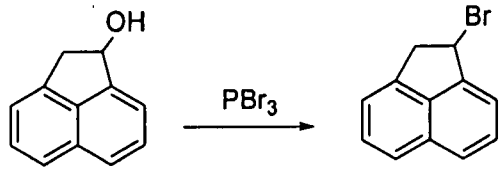
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 270 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 269 中製得（產率> 84 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 270 之本體，4-（（內向）-8-（1,2-二氫苊烯-1-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 270：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.83-7.52(8H, m), 7.42-7.37(2H, m), 5.18(1H, s), 4.73(1H, brz), 4.21(1H, br), 3.84-3.82(1H, m),

3.65(2H, br), 2.33-1.99(8H, m); LC/MS(100%, t_r=1.45 分): *m/z*=452[M+H]$^+$(計算值: 451)。

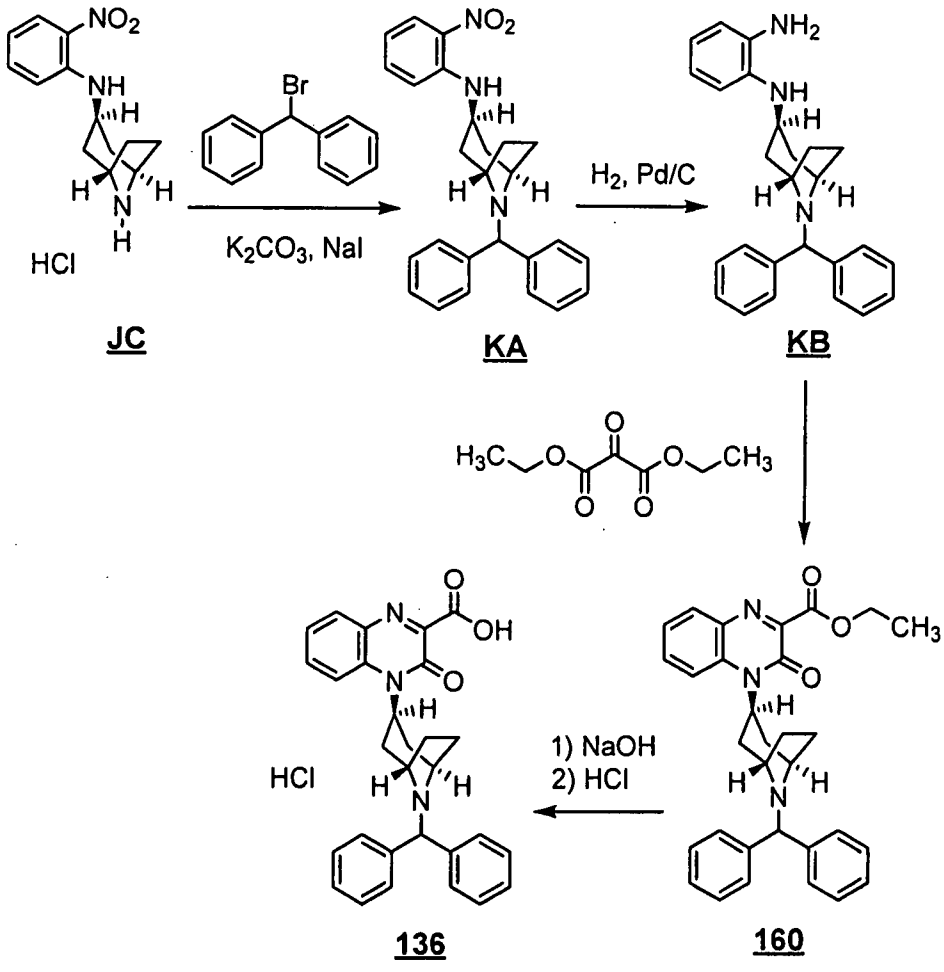
式 JH 化合物之製備如下：



JH

於氮氣氛下及於約 25℃溫度下，將 1M 三溴磷之二氯甲烷溶液（2.350 毫升，2.350 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至 1,2-二氫苊烯-1-醇（1000 毫克，5.88 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之乙醚（8 毫升）懸浮液中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘；由此乃形成黃色沉澱物。以飽和水性碳酸氫鈉令反應中止後，將 pH 調整至約 7 至約 8 之範圍內。其後，將混合物以乙酸乙酯：水萃取兩次（每次萃取使用 70 毫升），乾燥（硫酸鎂），於減壓下濃縮，並予乾燥，即得 1350 毫克淺黃色固狀之式 JH 化合物，1-溴基-1,2-二氫苊烯（產率 99 %）。

5.33 實例 33



於氮氣氛下、於約 25℃溫度下，將碳酸鉀（1218 毫克，8.81 毫莫耳），碘化鈉（52.8 毫克，0.352 毫莫耳）及（溴由撐）二苯（523 毫克，2.115 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至式 JC 化合物（500 毫克，1.762 毫莫耳）及乙腈（10 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物邊攪拌邊於 90℃下加熱 1 小時。而後將反應混合物以水（5 毫升）稀釋，以氯仿萃取兩次（每次萃取使用 50 毫升），以鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），及於減壓下濃縮以得黃色油狀物。再將油狀物以經過 0 %：100 %乙酸乙酯：正己烷至 20 %：80 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱進行層析，即得 464 毫克橙色固狀之式 KA 化合物

（產率 64 %）。

式 KA 化合物之本體，（內向）-8-二苯甲基-*N*-（2-硝苯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 KA 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO-d_6)：8.58(1H, d, J=7.1Hz), 8.07(1H, dd, J=8.62, 1.52Hz), 7.54(5H, dd, J=9.89, 4.31Hz), 7.29(4H, t, J=7.6Hz), 7.17(2H, t, J=7.35Hz), 6.93(1H, d, J=8.62Hz), 6.70-6.65(1H, m), 4.62(1H, s), 4.02(1H, dd, J=6.84, 4.82Hz), 3.07(2H, s), 2.25(2H, m), 2.10(2H, m), 1.83(2H, dd, J=14.70, 6.59Hz), 1.65(2H, d, J=13.69Hz); LC/MS: *m/z*=413.8$[M+H]^+$(計算值：413.2)。

依類似於實例 32 中由式 KD 化合物中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 135 之方法，即可由式 KA 化合物中製得式 KB 化合物（產率 90 %），經取代之喹噁啉型哌啶化合物 160 係由式 KB 化合物及 2-合氧基丙二酸二乙酯中製得（產率 49 %），而經取代之喹噁啉型哌啶化合物 136 係由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 160 中製得（產率 70 %）。

式 KB 化合物之本體，N^1-（（內向）-8-二苯甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 KB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(300MHz, DMSO-d_6)：7.52(2H, d, J=7.6Hz), 7.30-7.14(8H, m), 6.58-6.29(4H, m),

4.44(2H, s), 4.12(1H, s), 3.58(1H, m), 2.99(1H, s), 2.14-1.91(5H, m), 1.65(3H, m); LC/MS: *m/z*=383.9[M+H]$^+$(計算值: 383.2)。

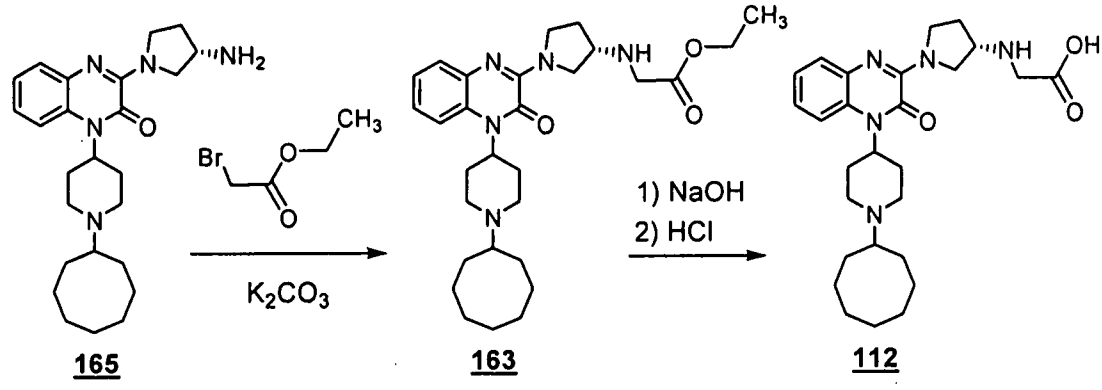
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 160 之本體，4-((內向)-8-二苯甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 160：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.91-7.16(14H, m), 4.47(1H, s), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 2.52(1H, m), 2.33-1.99(6H, m), 1.75(2H, m), 1.33(3H t, J=6.9Hz); LC/MS: *m/z*=494.0[M+H]$^+$(計算值: 493.2)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 136 之本體，4-((內向)-8-二苯甲基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 136：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：14.02(0.7Hz, br), 10.95(0.3H, br), 8.15-7.19(14H, m), 6.19(0.3H, br), 5.42(0.7H, br), 4.47(0.4H, s), 3.77(0.6H, s), 2.69(1H, m), 2.39-2.10(6H, m), 1.77(1H, s); LC/MS(96%, t_r=2.25 分): *m/z*=466.2[M+H]$^+$(計算值: 465.5)。

5.34 實例 34



於 0℃溫度下，將 2-溴基乙酸乙酯（20.2 微升，0.182 毫莫耳）及碳酸鉀（25.2 毫克，0.182 毫莫耳）加至經取代之喹噁啉型哌啶化合物 165（70 毫克，0.165 毫莫耳）之四氫呋喃（3 毫升）混合液中。再將所得反應混合物於 0℃下攪拌 2 小時。將其加溫至 50℃後，將反應混合物於 50℃下攪拌 2 小時。冷卻至約 25℃後，將混合物以水（10 毫升）稀釋並以乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使用 10 毫升）。將有機部分結合，以鹽水（10 毫升）清洗，乾燥（硫酸鎂）及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 10：1 氯仿：甲醇洗提之矽膠柱進行層析，即得 53 毫克白色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 163（產率 63 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 163 之本體，（S）-2-（1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基）吡咯烷-3-基胺基）乙酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 163：^{1}H NMR: δ_H

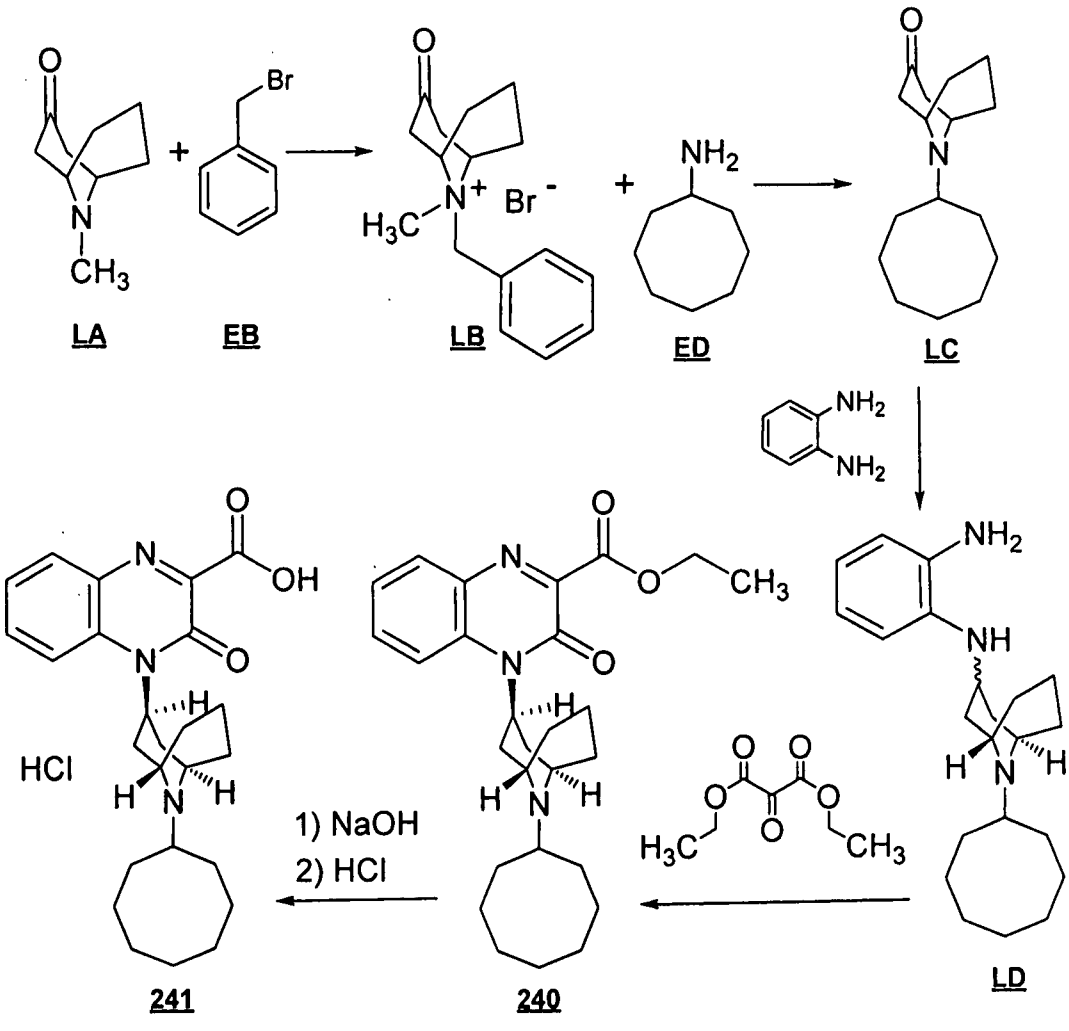
(400MHz, $CDCl_3$)：7.55(1H, m), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.10(2H, m), 4.95(1H, br), 4.20(2H, q, J=8Hz), 4.30-3.90(3H, m), 3.82(1H, m), 3.46(2H, s), 3.43(1H, m), 2.98(2H, m), 2.79(2H, m), 2.68(1H, m), 2.44(2H, m), 2.10(1H, m), 2.00-1.40(18H, m), 1.60(3H, t, J=8Hz); LC/MS(98%, t_r=1.08 分): *m/z*=510.2$[M+H]^+$(計算值：509.3)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 112 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 163 中製得（產率 96 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 112 之本體，（S）-2-（1-（4-（1-環辛基哌啶-4-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基）吡咯烷-3-基胺基）乙酸，係使用 ^1H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 112：^1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.97(1H, br), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.17(2H, m), 5.00(1H, br), 4.30-3.10(9H, m), 2.20(2H, m), 2.10(3H, m), 1.92(2H, d, J=4Hz), 1.90-1.40(16H, m); LC/MS(100%, t_r=1.07 分): *m/z*=482.2$[M+H]^+$(計算值：481.3)。

5.35 實例 35



將式 LA 化合物（10.00 克，65.4 毫莫耳，Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD）及式 EB 化合物（11.17 克，65.4 毫莫耳）之混合物於丙酮（150 毫升）中迴流 3 小時，冷卻，過濾，以乙醚清洗兩次（每次清洗使用 30 毫升），及於減壓下乾燥以得 10 克白色固狀之式 LB 化合物，9-甲基-9-苄基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-酮化溴（產率 47 %）。

式 LD 化合物，N^1-（9-環辛基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）苯-1,2-二胺，之內向：外向異構體，係依類似於實例 14 之方法，惟使用式 LB 化合物取代式 EC 化合物而製

得。其後，經取代之喹噁啉型哌啶化合物 240 係依類似於實例 12 之方法，惟使用式 LD 化合物取代式 AB 化合物，而由 2-合氧基丙二酸二乙酯中製得（整體產率 7 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 240 之本體，4-（（內向）-9-環辛基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR，LC/MS 及 LC 證實。

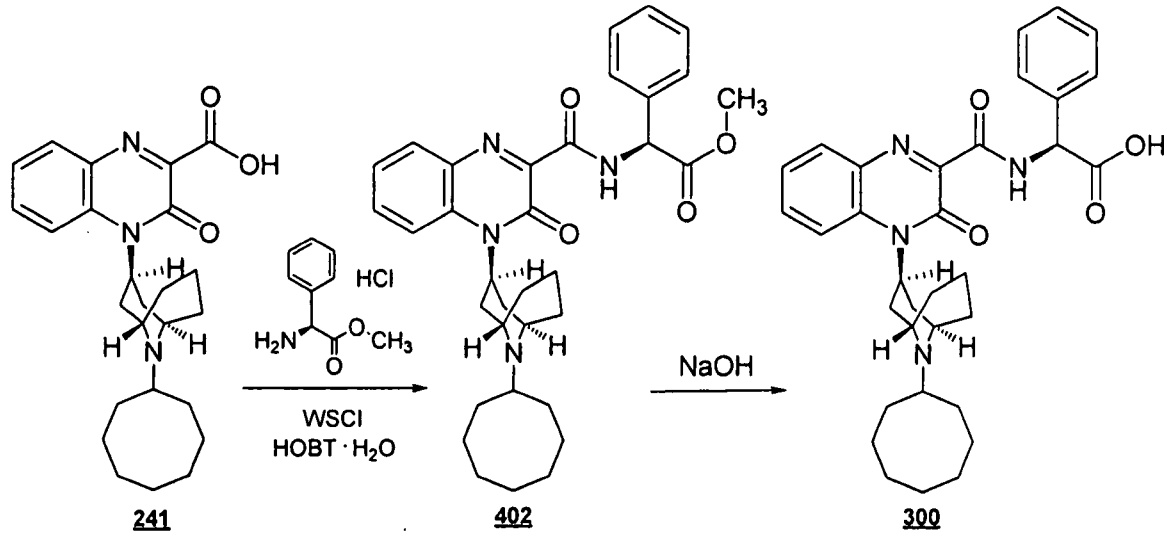
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 240：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.92(d, 1H, J=8.2Hz), 7.58-7.66(m, 2H), 7.36(dd, 1H, J=8.1, 8.2Hz), 5.16(br, 1H), 4.52(t, 2H, J=7.0Hz), 3.48-3.53(m, 2H), 3.02-3.06(m, 1H), 2.72-2.74(m, 2H), 2.38-2.44(m, 1H), 1.98-2.04(m, 2H), 1.4-1.8(m, 25H), 1.12-1.15(m, 2H); LC/MS(98.7%, t_r=7.534 分): *m/z*=452.7$[M+H]^+$(計算值: 451.6); LC(SiO_2) 1:2 而後 3:1 乙酸乙酯：己烷: Rf=0.5，UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241 之氫氯酸鹽係依類似於實例 7 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 240 中製得（產率 40 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241 之本體，4-（（內向）-9-環辛基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD)：8.45(d, 1H, J=8.8Hz), 8.02(dd, 1H, J=1.5, 8.1Hz), 7.82-7.86(m, 1H), 7.5(dd, 1H, 7.5,

7.9Hz), 5.96-6.04(m, 1H), 4.16-4.22(m, 2H), 3.80-3.86(m, 1H), 3.04-3.08(m, 2H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.48-2.54(m, 2H), 1.6-2.2(m, 24H); LC/MS(98.7%, t_r=5.612 分): *m/z*= 424.6$[M+H]^+$。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 402 係依類似於實例 21 之方法，藉使用經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241 取代經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74 及使用（S）-（+）-2-胺基-2-苯基乙酸甲酯取代 4-甲氧基苯胺而製得（產率 60 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 402 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-9-環辛基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-2-苯基乙酸甲酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 402：LC/MS: *m/z*=571$[M+H]^+$(計算值：570)。

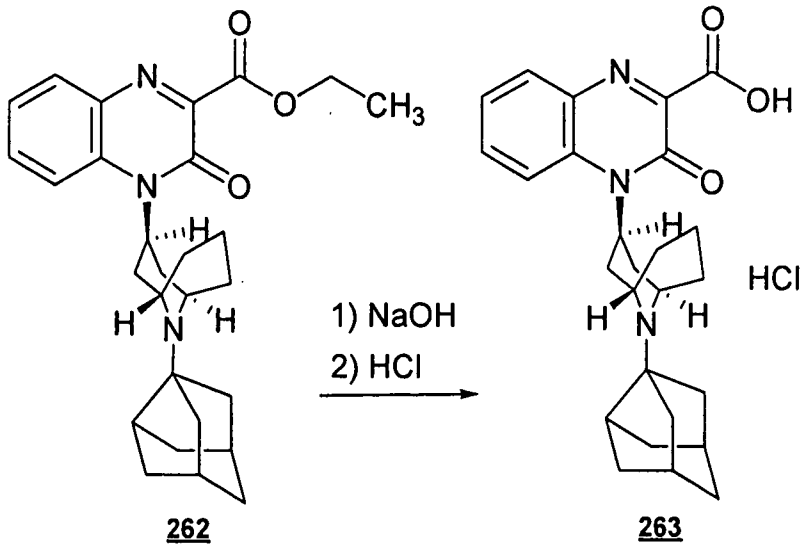
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 300 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 402 中製得（產率 81 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 300 之本體，（*S*）-2-（4-（（內向）-9-環辛基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-甲醯胺基）-2-苯基乙酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 300：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：9.56(d, 1H, J=7.0Hz), 8.35(s, 1H), 7.89(d, 1H, J=7.8Hz), 7.70-7.74(m, 1H), 7.31-7.51(m, 7H), 5.84(s, 1H), 5.52(d, 1H, J=7.0Hz), 4.02(s, 2H), 1.29-3.58 (m, 25H); LC/MS: *m/z*=557[M+H]$^+$(計算值：556)。

5.36 實例 36

下列經取代之喹噁啉型哌啶化合物係依類似於實例 35 之方法，由式 LB 化合物中製得。



262 263

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 262（三步驟得產率 19 %）及經取代之喹喔啉型哌啶化合物 263 之氫氯酸鹽（產率 90 %）係藉使用 3-原金剛烷胺氫氯酸鹽（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

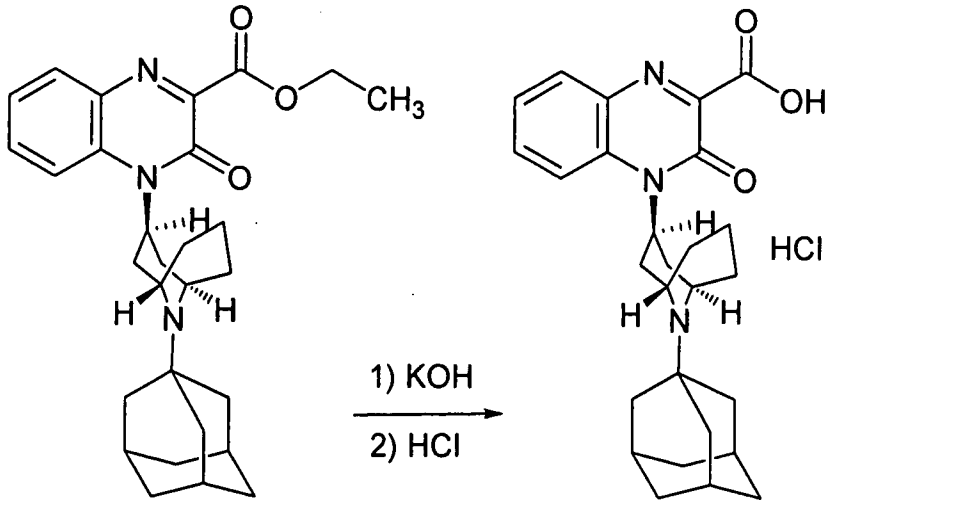
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 262 之本體，內向-4-（9-（六氫-2,5-亞甲基-戊搭烯-3a-基）-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 262：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.93(1H, d, J=8Hz), 7.63(1H, t, J=8Hz), 7.55(1H, bs), 7.36(1H, t, J=8Hz), 4.52(2H, q, J=8.5Hz), 3.55(2H, m), 2.73-2.38(3H, m), 2.32(2H, s), 2.22(1H, t, J= 8Hz), 2.03-1.50(18H, m), 1.46(3H, t, J=8Hz), 1.36(2H, m); LC/MS: m/z=462.6$[M+H]^+$。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 263 之本體，4-（9-（六氫-2,5-亞甲基-戊搭烯-3a-基）-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 263：^{1}H NMR: δ_H (600MHz, $(CD_3)_2SO$)：14.05(1H, bs), 7.91(1H, bd), 7.80(1H, bt), 7.69(1H, bs), 7.48(1H, bt), 4.85(1H, bs), 3.55(2H, m), 2.50-2.20(6H, m), 2.12-1.52(15H, m), 1.36(2H, m); LC/MS(100%): m/z=434.2$[M+H]^+$。

下列經取代之喹噁啉型哌啶化合物依類似於實例 35 之方法，惟於脫酯化步驟中使用氫氧化鉀取代氫氧化鈉而由式 LB 化合物中製得。



390 333

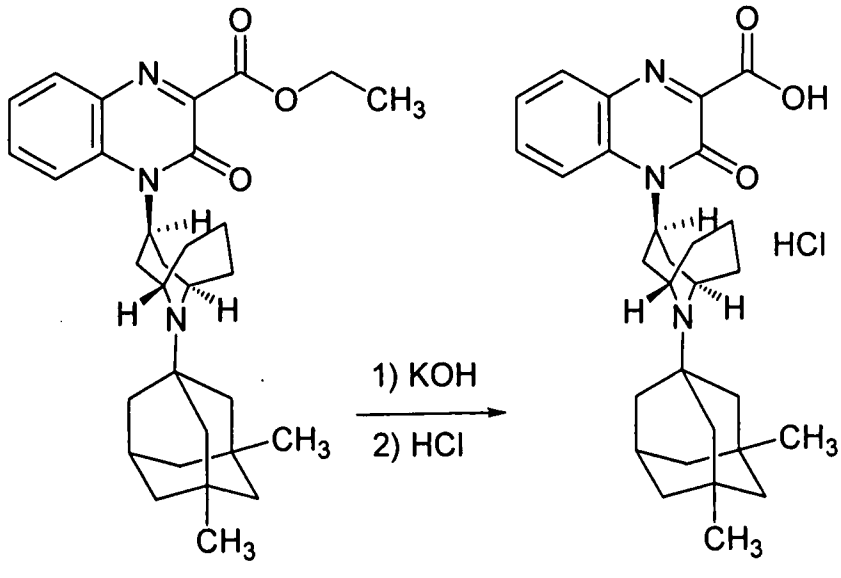
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 390 及經取代之喹噁啉型哌啶化合物 333 之氫氯酸鹽係藉使用 1-金剛烷胺取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 390 之本體，內向-4-（9-金剛烷-1-基）-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 390：LC/MS(96.1%, t_r=2.374 分): m/z=476.6$[M+H]^+$(計算值：475.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 333 之本體，內向-4-（9-金剛烷-1-基）-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 333：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：14.19(1H, s), 9.21(1H, m), 8.98(1H, s), 8.21(1H, m), 7.99(1H, m), 7.59(1H, m), 7.01(1H, m), 4.31 (2H, s), 3.06(1H, m), 2.79(4H, m), 2.57(6H, s), 2.31(5H, m), 1.81(9H, m); LC/MS(100%, t_r=5.604 分): *m/z*=448.5 $[M+H]^+$(計算值：447.6)。



391 334

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 391（三步驟得產率 9.1 %）及經取代之喹喔啉型哌啶化合物 334 之氫氯酸鹽（產率 38 %）係藉使用美金剛（memantine）（ Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

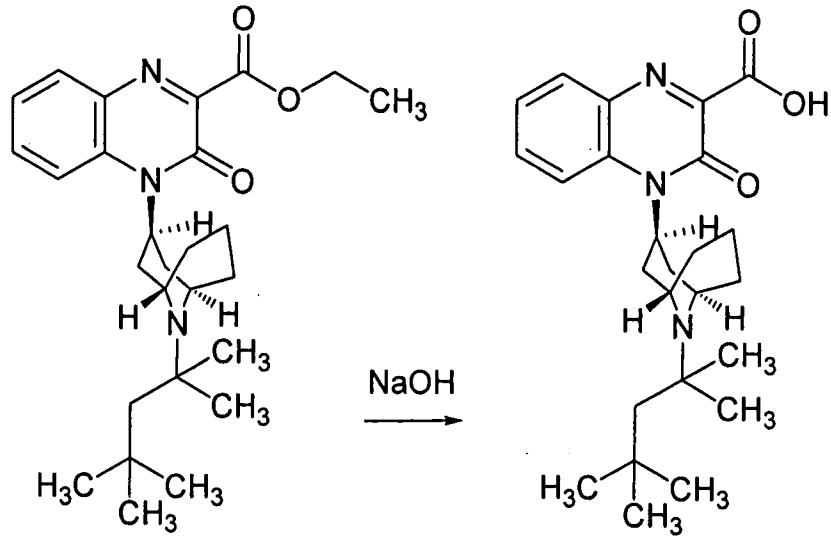
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 391 之本體，內向-4-[9-（3,5-二甲基-金剛烷-1-基）-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 391：LC/MS(92.7%, t_r=2.453 分): *m/z*=504.2$[M+H]^+$(計算值: 503.7)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 334 之本體，內向-4-[9-（3,5-二甲基-金剛烷-1-基）-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 334：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：14.09(1H, s), 9.20(1H, m), 9.08(1H, s), 8.21(1H, m), 8.00(1H, m), 7.59(1H, m), 7.01(1H, m), 4.28 (2H, s), 3.17(1H, m), 2.78(4H, m), 2.39(3H, s), 2.28(2H, m), 2.20(4H, s), 1.80(3H, m), 1.60(1H, s), 1.51(2H, m), 1.18-1.45(5H, m), 0.98(3H, s); LC/MS(100%, t_r=7.12 分): *m/z*=476.5$[M+H]^+$(計算值: 475.6)。

下列經取代之喹喔啉型哌啶化合物係以類似於實例 35 之方法，惟省略最終氫氯酸處理之步驟，而由式 LB 化合物中製得。



285 286

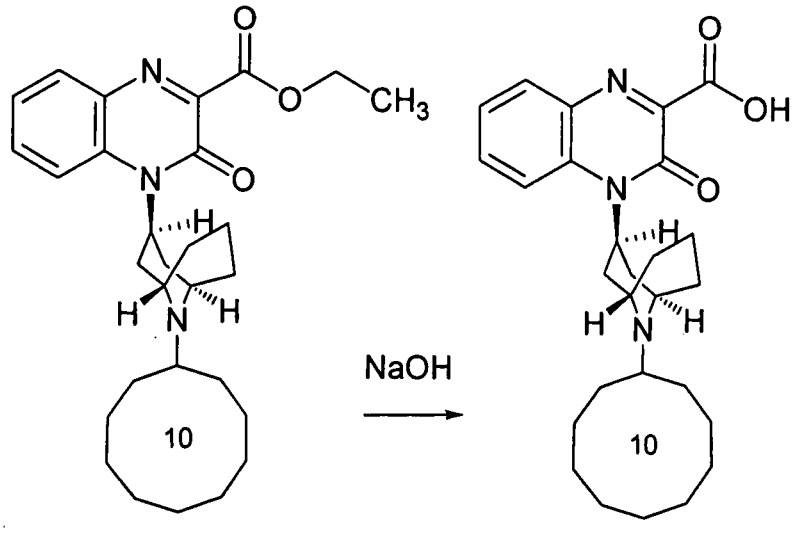
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 285（三步驟得產率 0.42 %）及 286（產率 92 %）係藉使用 2,4,4-三甲基戊-2-胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 285 之本體，3-合氧基-4-（（內向）-9-（2,4,4-三甲基戊-2-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 285：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.60(2H, m), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 4.80(1H, m), 4.51(2H, q, J=7.2Hz), 3.71(2H, m), 2.58(3H, m), 1.94(2H, m), 1.70(3H, m), 1.57(3H, s), 1.45(3H, t, J=7.2Hz), 1.32(2H, m), 1.31(6H, s), 1.04(9H, s); LC/MS: *m/z*=454$[M+H]^+$(計算值：453.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 286 之本體，3-合氧基-4-（（內向）-9-（2,4,4-三甲基戊-2-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 286：^{1}H NMR: δ_H ($DMSO\text{-}d_6$)：7.87(1H, d, J=7.6Hz), 7.74(1H, t, J=7.6Hz), 7.62(1H, br), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 4.80(1H, br), 3.68(2H, m), 2.40(3H, m), 1.95(2H, m), 1.65(3H, m), 1.55(2H, s), 1.27(6H, s), 1.25(2H, m), 1.05(9H, s); LC/MS(98%, t_r= 2.09 分): *m/z*=426$[M+H]^+$(計算值：425.6)。



287 288

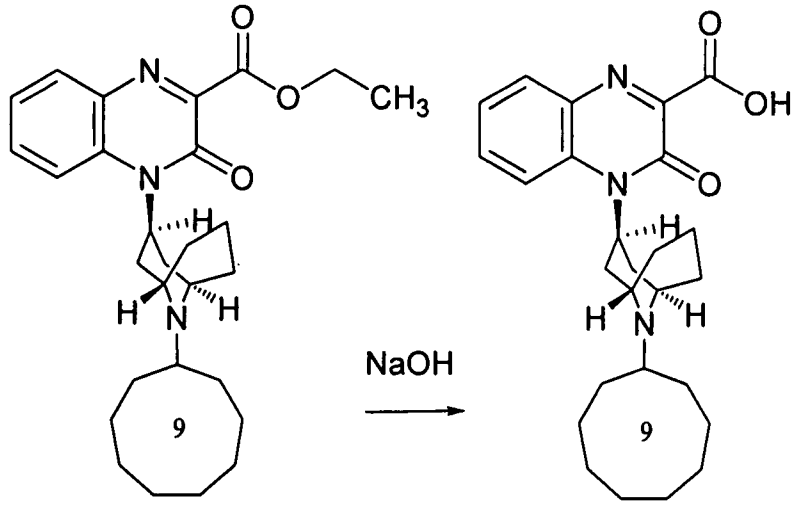
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 287 及 288 係藉使用環癸胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 287 之本體，4-（（內向）-9-環癸基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 287：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.52(2H, m), 7.36 (1H, m), 5.11(1H, br), 4.51(2H, q, J=7.2Hz), 3.51(2H, d, J= 11.15Hz), 3.05(1H, m), 2.71(2H, m), 2.39(1H, m), 2.01(2H, m), 1.82-1.40(29H, m), 1.15(2H, m); LC/MS: *m/z*=480 $[M+H]^+$(計算值：479.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 288 之本體，4-（（內向）-9-環癸基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 288：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$, DCl)：8.70(0.2H, m), 8.17(0.8H, m), 7.93(1H, m), 7.69(1H, m), 7.29(1H, m), 6.10(1H, br), 4.18(2H, m), 3.60(2H, br), 3.05(2H, m), 2.89(1H, m), 2.60(2H, m), 2.20(4H, m), 1.90-1.40(18H, m); LC/MS(100%, t_r=1.87 分): *m/z*=452 $[M+H]^+$ (計算值：454.6)。



289 290

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 289 及 290 係藉使用環壬胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

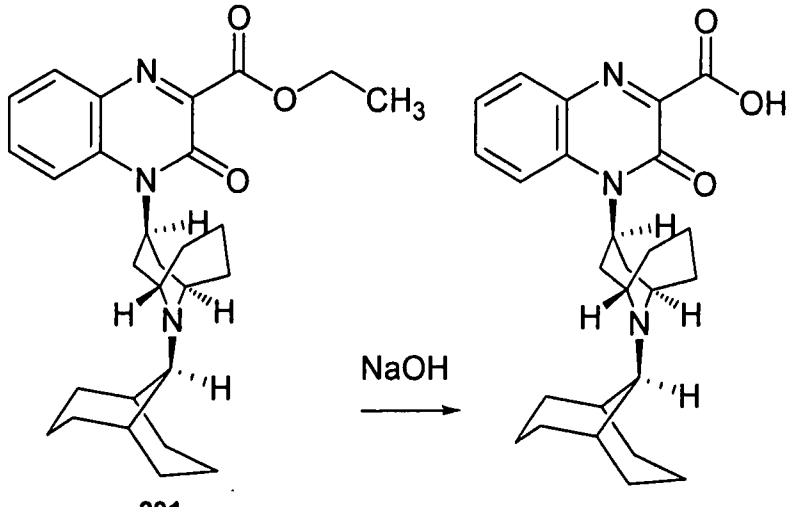
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 289 之本體，4-（（內向）-9-環壬基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 289：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.93(1H, d, J=8.11Hz), 7.63(2H, m), 7.36(1H, t, J=8.11Hz), 5.18(1H, br), 4.51(2H, q, J=7.1Hz), 3.51(2H, d,

J=10.65Hz), 3.04(1H, m), 2.73(2H, m), 2.40(1H, m), 2.00 (2H, m), 1.82-1.43(22H, m), 1.14(2H, m); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$(計算值：465.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 290 之本體，4-（（內向）-9-環壬基-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 290：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：8.11(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.11Hz), 7.57(1H, m), 7.25(1H, m), 6.03(1H, br), 4.16(2H, s), 3.69(1H, s), 3.08-2.89(3H, m), 2.57(2H, m), 2.23-1.38(21H, m); LC/MS (100%, t_r=1.67 分): *m/z*=438$[M+H]^+$(計算值：437.6)。



291 292

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 291 及 292 係藉使用（外向）-二環[3.3.1]壬-9-胺（ Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 291 之本體，4-（（內

向）-9-（（外向）-二環[3.3.1]壬-9-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

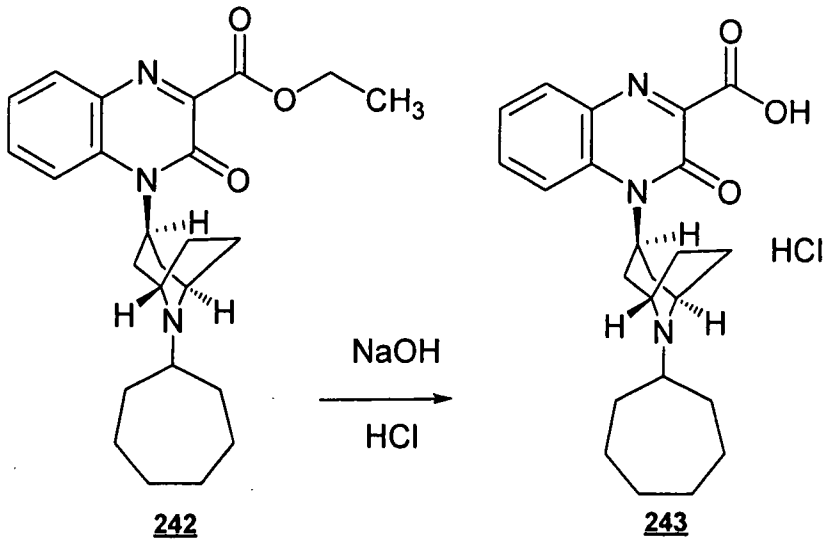
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 291：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.93(1H, d, J=8.11Hz, m), 7.36(1.1H, t, J=7.35Hz), 5.28(1H, m), 4.51(2H, q, J=7.1Hz), 3.55(2H, m), 2.81(3H, m), 2.36(1H, m), 2.09-1.41(22H, m), 1.07(2H, d, J= 12.67Hz); LC/MS: *m/z*=464[M+H]$^+$(計算值：463.6)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 292 之本體，4-（（內向）-9-（（外向）-二環[3.3.1]壬-9-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 292：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：8.26(1H, d, J=8.11Hz), 7.81(1H, t, J=7.6Hz), 7.70 (1H, m), 7.55(1H, m), 5.40(1H, m), 3.61(2H, d, J=10.14Hz), 2.85(1H, s), 2.81(2H, m), 2.35(1H, m), 2.13-1.46(19H, m), 1.12(2H, m); LC/MS(100%, t_r=1.67 分): *m/z*=436[M+H]$^+$(計算值：435.6)。

5.37 實例 37

下列經取代之喹喔啉型哌啶化合物係依類似於實例 35 之方法，惟使用式 EC 化合物取代式 LB 化合物而製得。

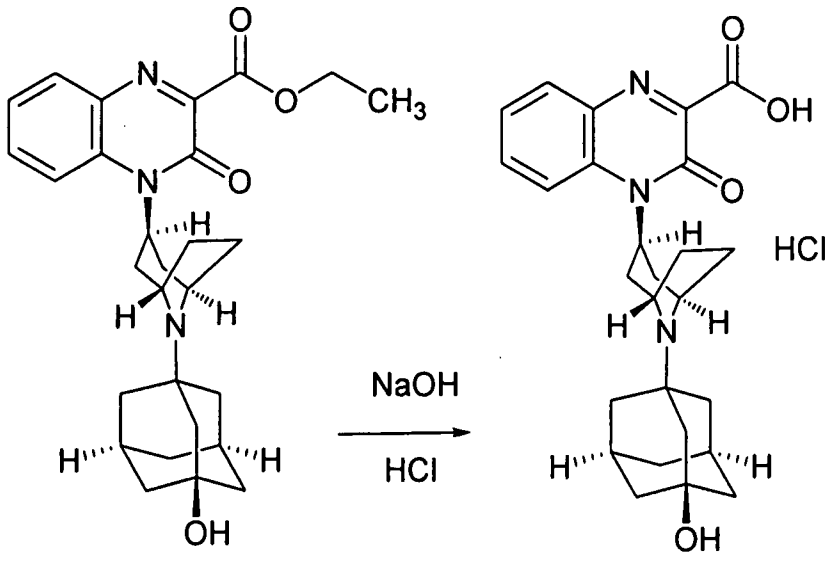


242 243

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 242，4-（（內向）-8-環庚基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，及經取代之喹噁啉型哌啶化合物 243 之氫氯酸鹽係藉使用環庚胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 243 之本體，4-（（內向）-8-環庚基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 243：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD)：8.01-8.04(m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.82-7.86(m, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 5.7-5.8(m, 1H), 4.26-4.38(m, 2H), 3.02-3.12(m, 1H), 2.72-2.85(m, 2H), 2.20-2.64(m, 8H), 1.60-1.92(m, 10H); LC/MS(100%, t_r=4.981 分): m/z=396.6$[M+H]^+$。



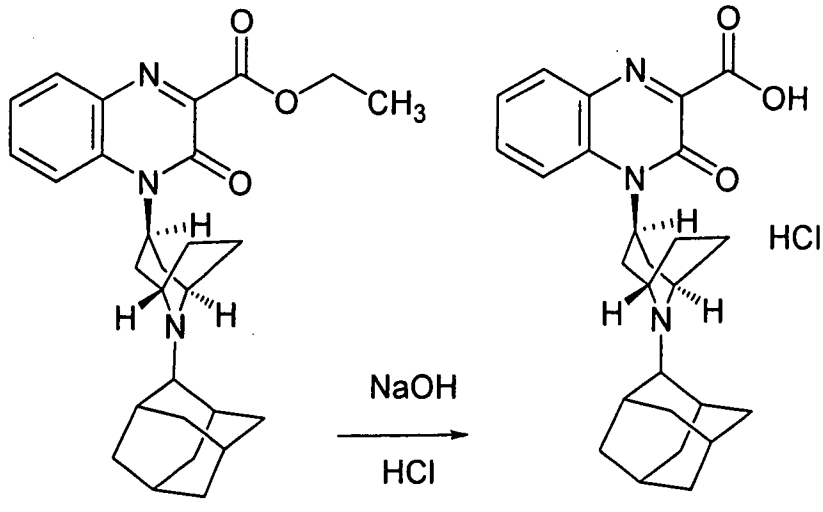
244 245

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 244，內向-4-[8-（3-羥基-金剛烷-1-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基]-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸乙酯，及經取代之喹噁啉型哌啶化合物 245 之氫氯酸鹽係藉使用 3-胺基-金剛烷-1-醇（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 245 之本體，內向-4-[8-（3-羥基-金剛烷-1-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基]-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 245：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD)：8.1(d, 1H, J=8.8Hz), 8.02 (dd, 1H, J=1.2, 7.8Hz), 7.83(ddd, 1H, J=1.5, 7.2, 8.3Hz), 7.51-7.55(m, 1H), 6.04-6.18(m, 1H), 4.48-4.52(m, 2H), 2.94-3.02(m, 2H), 2.60-3.64(m, 2H), 2.32-2.68(m, 6H, 2.08-2.24(m, 6H), 1.6-1.8(m, 6H); LC/MS(100%, t_r=4.338 分):

m/z=4560.6[M+H]$^+$。



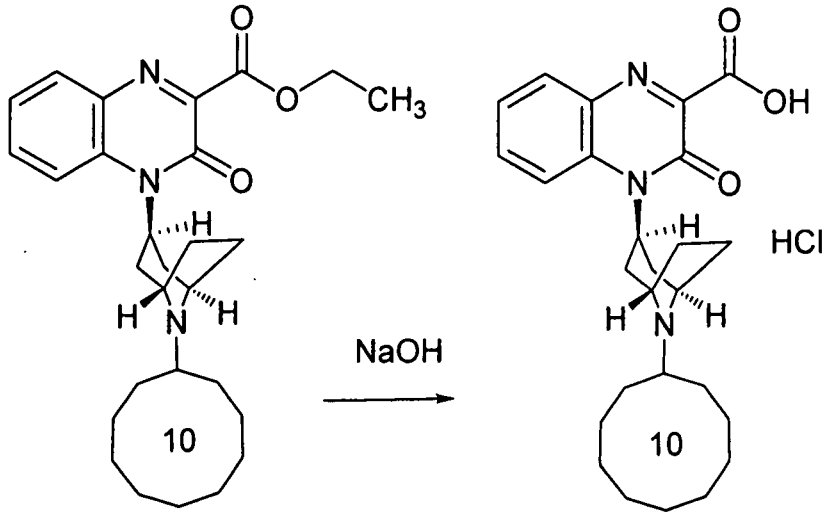
246 247

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 246，內向-4-（8-金剛烷-2-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸乙酯（產率 35 %），及經取代之喹噁啉型哌啶化合物 247 之氫氯酸鹽（產率 58 %）係藉使用 2-胺基-金剛烷（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物而製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 247 之本體，內向-4-（8-金剛烷-2-基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 247：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD)：8.1(d, 1H, J=8.7Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.82-7.86(m, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 6.14 -6.21(m, 1H), 4.28-4.42(m, 2H), 3.18-3.26(m, 1H), 2.97-3.04(m, 2H), 2.58-2.64(m, 4H), 2.28-2.44(m, 6H), 1.6-2.2

(m, 10H); LC/MS(97.9%, t_r=5.362 分):*m/z*=434.5 $[M+H]^+$。



293 **294**

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 293 及 294 係藉使用環癸胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物且省略最終之氫氯酸處理步驟而製得。

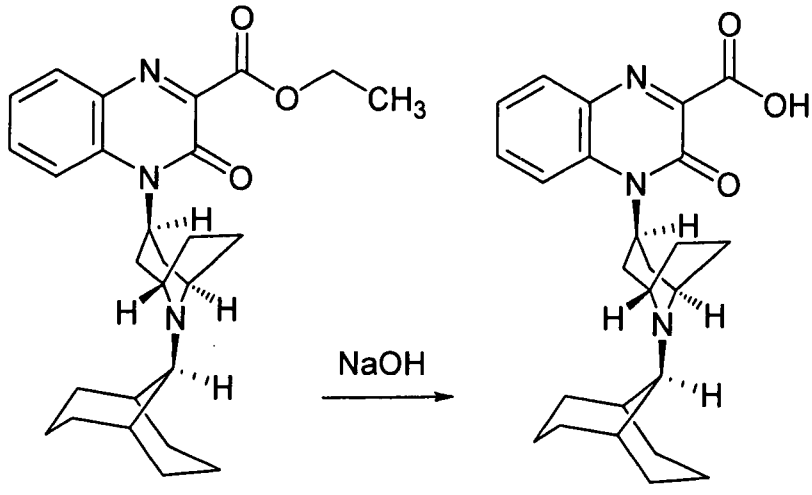
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 293 之本體，4-（（內向）-8-環癸基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 293：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.91(1H, m), 7.64-7.54(2H, m), 7.34(1H, m), 5.20(1H, br), 4.49(2H, q, J=7.1Hz), 3.68(2H, s), 2.45-2.20 (5H, m), 2.02(2H, m), 1.81(2H, m), 1.72-1.42(22H, m); LC/MS: *m/z*=466$[M+H]^+$(計算值：465.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 294 之本體，4-（（內向）-8-環癸基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-

二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 294：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.88(2H, m), 7.42(1H, m), 7.24(1H, m), 5.80(1H, m), 4.13(2H, m), 3.10(1H, m), 2.85(1H, m), 2.60-1.40(24H, m); LC/MS(99%, t_r=1.76 分): *m/z*=438$[M+H]^+$(計算值：437.6)。



295 296

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 295 及 296 係藉使用（外向）-二環[3.3.1]壬-9-胺取代式 ED 化合物且省略最終之氫氯酸處理步驟而製得。

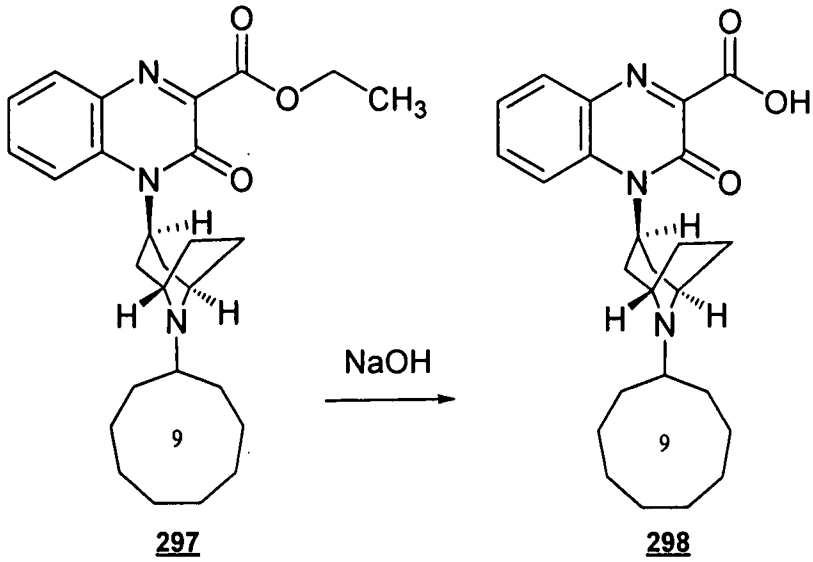
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 295 之本體，4-（（內向）-8-（（外向）-二環[3.3.1]壬-9-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 295：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.92(1H, d, J=8.11Hz), 7.62(1H, t, J=7.86Hz),

7.52(1H, d, J=8.62Hz), 7.35(1.1H, t, J=7.6Hz), 5.20(1H, br), 4.49(2H, q, J=7.1Hz), 3.68(2H, s), 2.45-2.20(5H, m), 2.02(2H, m), 1.81(2H, m), 1.72-1.42(24H, m); LC/MS: *m/z*=450[M+H]$^+$(計算值: 449.6)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 296 之本體，4-（（內向）-8-（（外向）-二環[3.3.1]壬-9-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 296：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：8.42(1H, m), 8.21(1H, m), 7.92(1H, m), 7.58(1H, m), 6.60(1H, m), 4.27(2H, m), 3.10(3H, m), 2.60-1.30(22H, m); LC/MS(100%, t_r=1.54 分): *m/z*=424[M+H]$^+$(計算值: 423.6)。



297 298

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 297 及 298 係藉使用環壬胺取代式 ED 化合物且省略最終之氫氯酸處理步驟而製

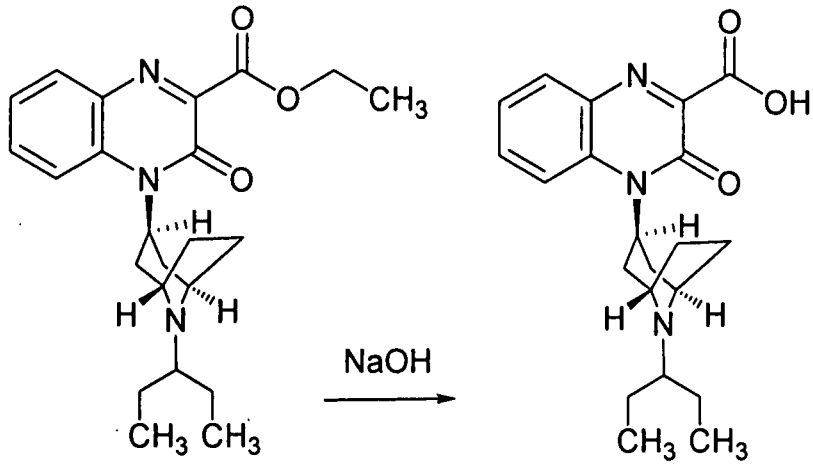
得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 297 之本體，4-（（內向）-8-環壬基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 297：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：7.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, t, J=8.0Hz), 7.52 (1H, d, J=8.0Hz), 7.35(1H, t, J=8.0Hz), 5.40(1H, br), 4.50 (2H, q, J=7.1Hz), 3.68(2H, s), 2.28-1.40(26H, m); LC/MS: *m/z*=450$[M+H]^+$(計算值：449.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 298 之本體，4-（（內向）-8-環壬基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 298：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：8.23(1H, d, J=8.11Hz), 7.74(2H, m), 7.53(1H, t, J=7.6Hz), 5.60(1H, br), 3.75(2H, s), 3.49(1H, s), 2.40-1.47 (22H, m); LC/MS(100%, t_r=1.40 分): *m/z*=422$[M+H]^+$(計算值：421.6)。



392 365

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 392 及 365 係藉使用戊-3-胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物且省略最終之氫氯酸處理步驟而製得。

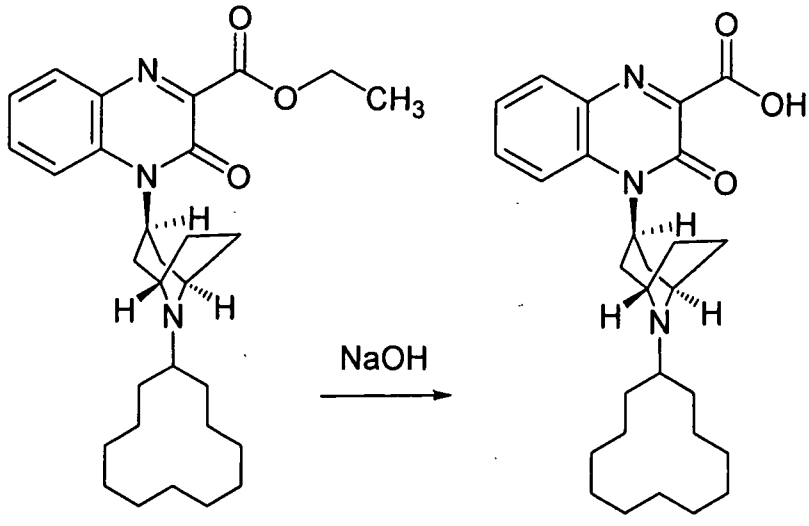
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 392 之本體，3-合氧基-4-（（內向）-8-（戊-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 392：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：0.95(t, J=7.39Hz, 6H), 1.40-1.60(m, 7H), 1.85(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.15-2.38(m, 5H), 3.67(m, 2H), 4.54(q, J=7.11Hz, 2H), 5.30(br, 1H), 7.38(t, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, 1J=8.0Hz, 1H), 7.68(t, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 365 之本體，3-合氧基-4-（（內向）-8-（戊-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 365：^{1}H NMR: δ_H

(DMSO-d_6)：0.96(t, J=7.4Hz, 6H), 1.86(m, 4H), 2.16-2.27 (m, 6H), 2.66(m, 2H), 2.84(m, 1H), 4.20(m, 2H), 6.14(m, 1H), 7.44(t, J=8.0Hz, 1H), 7.73(t, J=8.0Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H); LC/MS(99%, t_r=0.81 分): *m/z*=370[M+H]$^+$(計算值：369.6)。



393　　356

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 393 及 356 係藉使用環十二胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物且省略最終之氫氯酸處理步驟而製得。

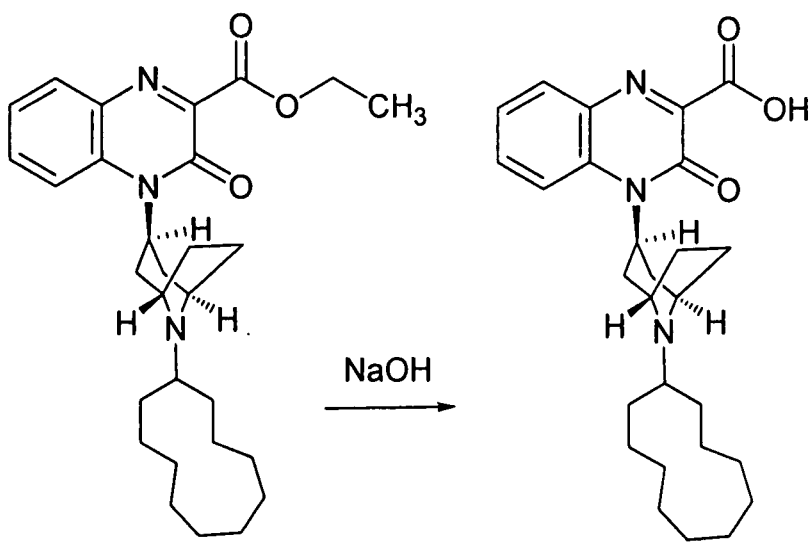
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 393 之本體，4-（（內向）-8-環十二基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 393：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：1.35(m, 25H), 1.82(m, 2H), 2.02(m, 2H), 2.26(m, 5H), 3.68(m, 2H), 4.49(q, J=7.1Hz, 2H),5.20(br, 1H), 7.34

(t, J=7.6Hz, 1H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 7.62(t, J= 7.6Hz, 1H), 7.91(d, J=7.6Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=494 $[M+H]^+$(計算值：493.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 356 之本體，4-（（內向）-8-環十二基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 356：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：1.42(m, 16H), 1.60-2.60(m, 12H), 2.72(s, 1H), 3.06(m, 2H), 4.16(s, 2H), 6.00(br, 1H), 7.32(t, J=7.35Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 7.93(d, J=8.11Hz, 1H), 8.10(m, 1H); LC/MS(100%, t_r=2.20 分): *m/z*=466$[M+H]^+$(計算值：465.6)。



394 358

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 394 及 358 係藉使用環十一胺（Sigma-Aldrich）取代式 ED 化合物且省略最終之氫氯酸處理步驟而製得。

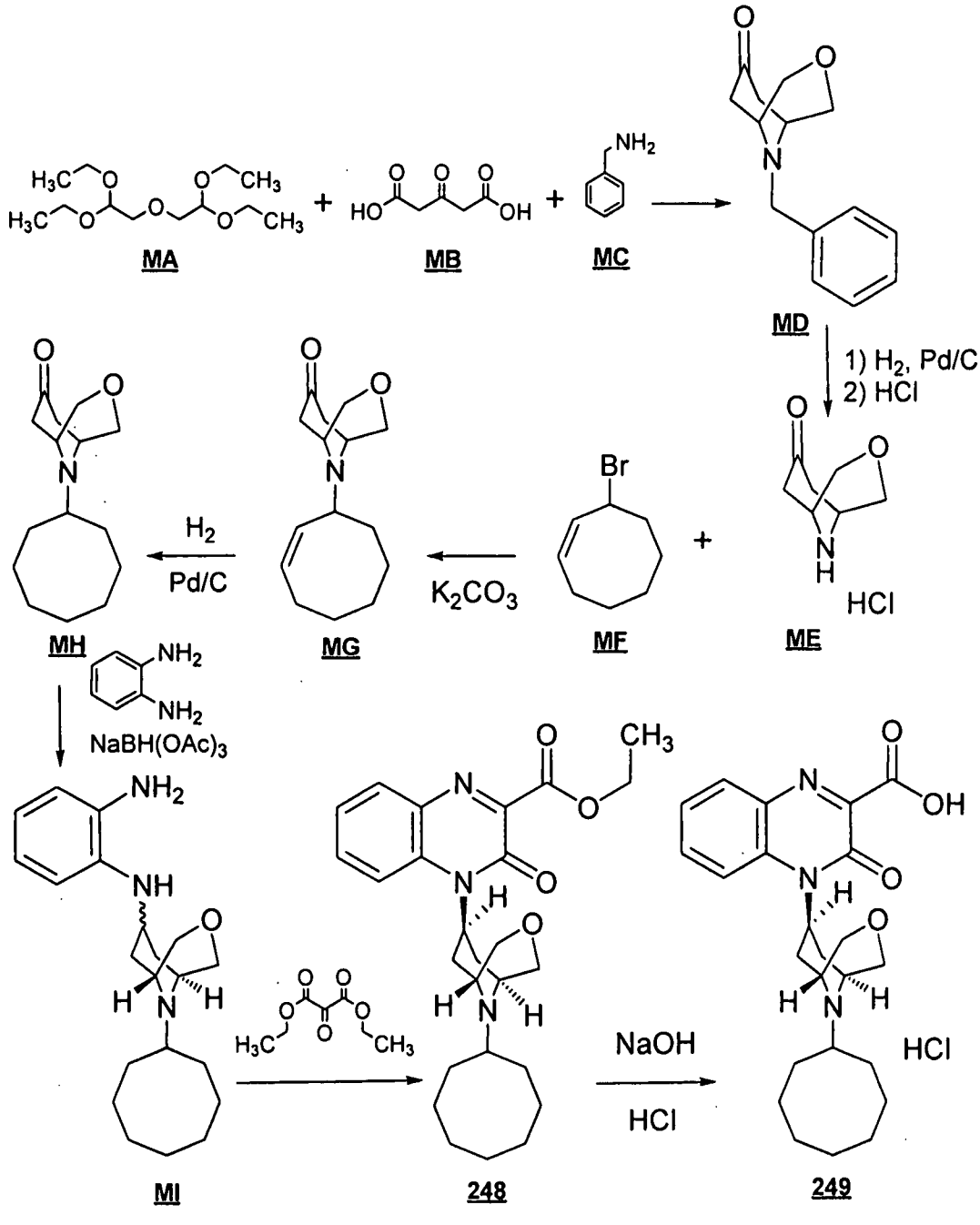
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 394 之本體，4-（（內向）-8-環十一基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 394：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：1.30-1.70(m, 24H), 1.83(m, 2H), 2.00(m, 2H), 2.25(m, 5H), 3.66(m, 2H), 4.50(d,J=7.14Hz, 2H), 5.20(br, 1H), 7.36(t, J=7.6Hz, 1H), 7.56(d, J=7.6Hz, 1H), 7.60(t, J=7.6Hz, 1H), 7.91(d, J=7.6Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=480 $[M+H]^+$(計算值：479.6)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 358 之本體，4-（（內向）-8-環十一基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 358：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：1.30-1.60(m, 14H), 1.75(m, 2H), 2.13(m, 6H), 2.39(m, 4H), 2.61(m, 1H), 3.04(m, 2H), 4.12(m, 2H), 5.83 (m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.85-7.94(m, 2H); LC/MS(99%, t_r=2.06 分): *m/z*=452$[M+H]^+$(計算值：451.6)。

5.38 實例 38



式 MA 化合物，2-（2,2-二乙氧基乙氧基）-1,1-二乙氧基乙烷，係根據 C.L. Zirkle *et al., J. Org. Chem.* 26: 395(1961)製備。將式 MA 化合物（25 克，0.14 毫莫耳），乙酸（7 毫升）及水（25 毫升）之混合物加溫至 100℃並攪拌 2 小時。冷卻至約 25℃後，將所得無色溶液加至 350 毫升含 36 克磷酸氫二鈉七水合物及 25 克檸檬酸

之緩衝溶液中。於氬氣氛下，將 400 毫升水及式 MB 化合物（3-合氧基戊二酸，40 克，0.27 莫耳，Sigma-Aldrich）及 MC（苯基甲胺，27 克，0.25 莫耳）加入。將反應混合物保持於 26-28℃下 24 小時後，將其以氯化鈉飽和，以約 50 克氫氧化鈉中和至 pH 約 11，再以二氯甲烷萃取四次（每次萃取使用 250 毫升）。而後將有機部分結合及於減壓下濃縮以得棕色油狀物，將其以乙酸乙酯（200 毫升）稀釋，於減壓下濃縮，並予乾燥以得 7 克白色固狀之式 MD 化合物，9-苄基-3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-酮。以類似於實例 18 之方法，將式 MD 化合物之苄基移除，以得 3.8 克白色固狀之式 ME 化合物，3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-酮，之氫氯酸鹽。

式 MG 化合物，9-（（Z）-環辛-2-烯基）- 3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-酮，係依類似於實例 32 之方法，惟使用式 ME 化合物取代式 JC 化合物，而由式 MF 化合物中製得（產率 90 %）。於氬氣氛下，將式 MG 化合物，5 %鈀/碳（1.0 克，Sigma-Aldrich）及乙醇（20 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 4 小時。將鈀/碳濾出後，將濾液於減壓下濃縮以得式 MH 化合物，9-環辛基-3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-酮。

式 MI 化合物，N^1-9-環辛基-3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-基）苯-1,2-二胺，之內向及外向型異構體係依類似於實例 1 之方法，惟使用式 MH 化合物取代式 AA 化合物而製得。經取代之喹喔啉型哌啶化合物 248 係依類似

於實例 12 之方法，惟使用式 MI 化合物取代式 AB 化合物，而由 2-合氧基丙二酸二乙酯中製得（由 MH 中得產率 15 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 248 之本體，4-（（內向）-9-環辛基-3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 248：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：8.30(br, 1H), 7.95(dd, 1H, J=1.5, 8.1Hz), 7.64(ddd, 1H, J=1.5, 7.2, 8.2Hz), 7.35(ddd, 1H, J=1.1, 7.1, 8.3Hz), 6.05(br, 1H), 4.52(t, 2H, J=7.2Hz), 3.80-3.83(m, 2H), 3.66-3.71(m, 2H), 3.30-3.34(m, 2H), 3.04-3.08(m, 1H), 2.20-2.24(m, 2H), 1.4-1.8(m, 19H); LC/MS (100%, t_r=6.056 分): m/z=454.6$[M+H]^+$(計算值：453.6)。

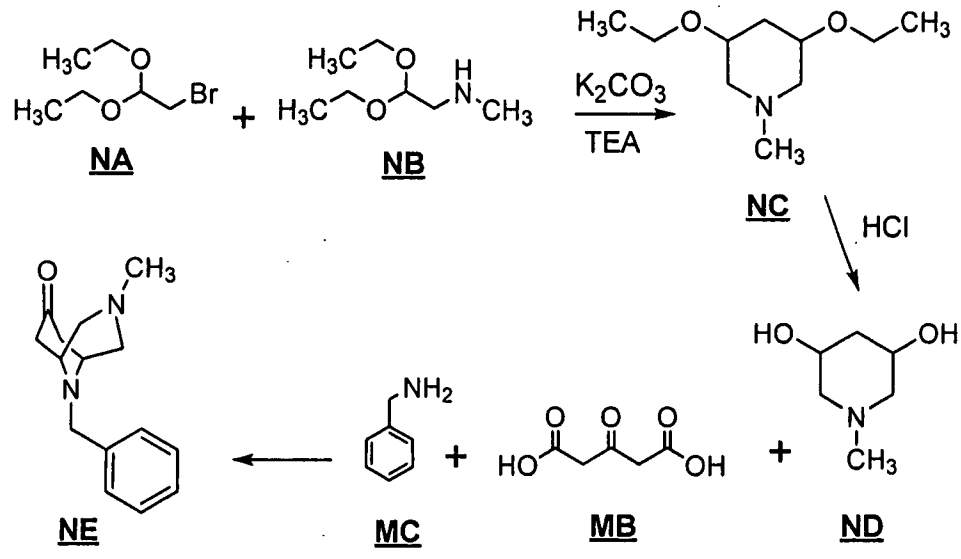
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 249 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 248 中製得（產率 78 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 249 之本體，4-（（內向）-9-環辛基-3-氧雜-9-氮雜二環[3.3.1]壬-7-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 249：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD)：8.25-8.42(m, 1H), 8.02-8.06

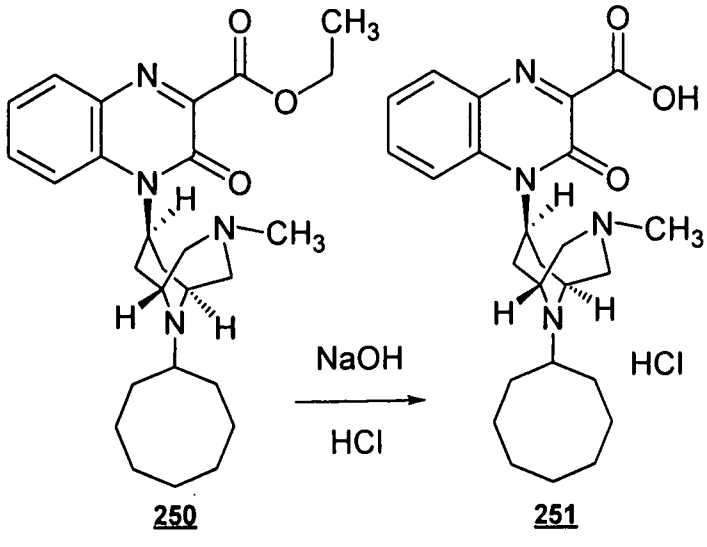
(m, 1H), 7.83-7.86(m, 1H), 7.53(dd, 1H, J=7.4, 7.9Hz), 6.24(br, 1H), 3.80-4.32(m, 7H), 3.20-3.26(m, 1H), 2.60-3.78(m, 3H), 1.60-2.24(m, 14H); LC/MS(99.1%, t_r=2.067 分): m/z=426.5$[M+H]^+$。

5.39 實例 39



將 2-溴基-1,1-二乙氧基乙烷（NA，25 克，Sigma-Aldrich），2,2-二乙氧基-N-甲基乙烷胺（NB，1.0 當量；Sigma-Aldrich），三乙胺（1.0 當量）及碳酸鉀（1.0 當量）之乙腈（200 毫升）反應混合液加溫至 60℃並攪拌 20 小時。冷卻至約 25℃後，將反應混合物以水稀釋，以乙醚萃取，於減壓下濃縮，再予蒸餾（於 56-60℃及 0.5 毫米汞柱下）以得 30 克無色油狀之式 NC 化合物，3.5-二乙氧基-1-甲基哌啶（產率 87 %）。將式 NC 化合物以 1N 氫氯酸（150 毫升）於 100℃溫度下處理 2 小時以得式 ND 化

合物，1-甲基哌啶-3,5-二醇。其後，式 NE 化合物，9-苄基-3-甲基-3,9-二氮雜二環[3.3.1]壬-7-酮，係依類似於實例 38 中製備式 MD 化合物之方法，惟使用式 ND 化合物取代式 MA 化合物而製得。



250 251

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 250，4-（（內向）-9-環辛基-3-甲基-3,9-二氮雜二環[3.3.1]壬-7-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係依類似於實例 38 之方法，惟使用式 NE 化合物取代式 MD 化合物而製得。

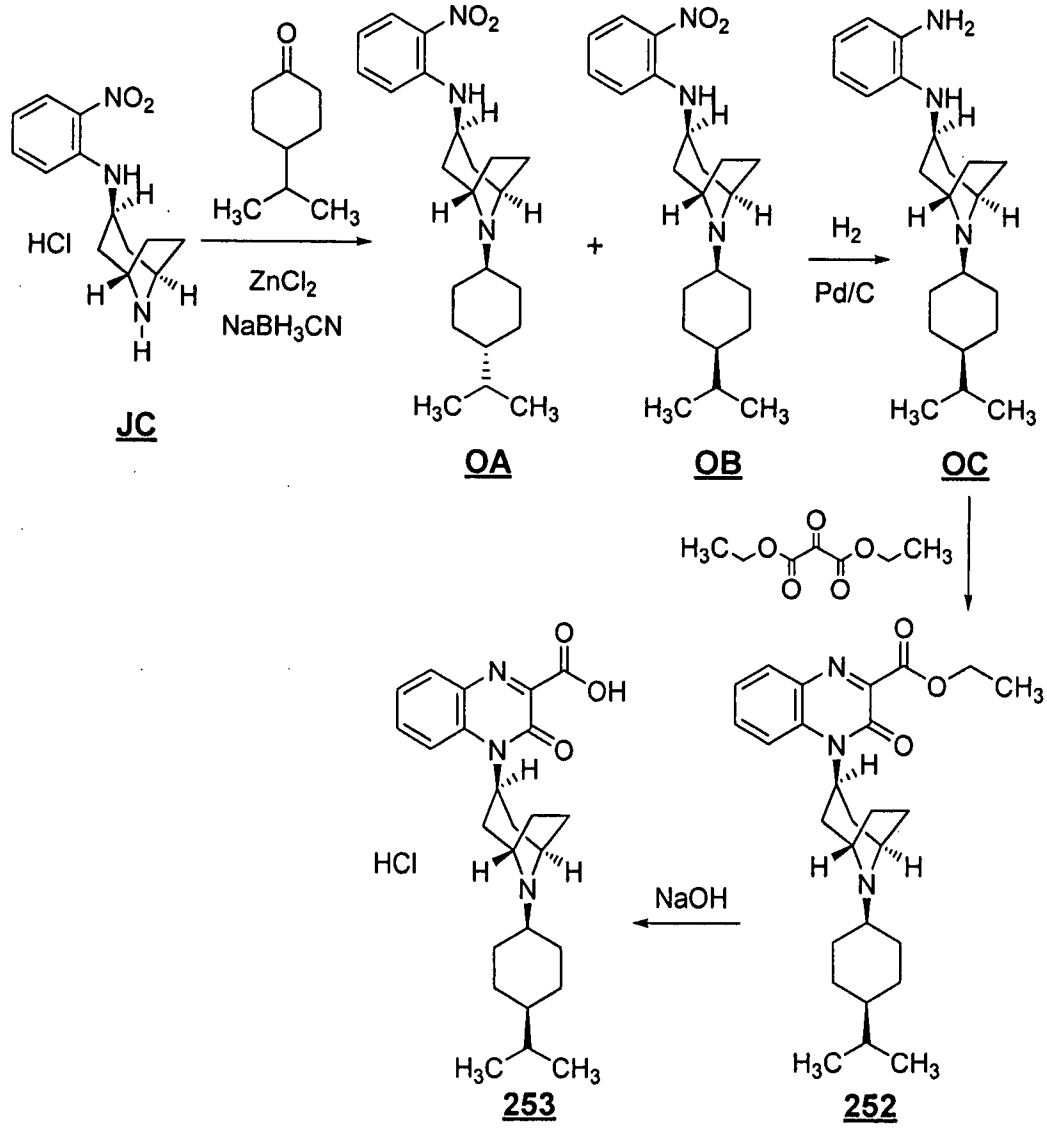
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 251 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 250 中製得（產率 36 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 251 之本體，4-（（內向）-9-環辛基-3-甲基-3,9-二氮雜二環[3.3.1]壬-7-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及

LC/MS 證實。

經取代之喹喁啉型哌啶化合物 251：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD)：8.08-8.11(m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 7.59-7.63(m, 1H), 5.64(br, 1H), 4.08(br, 2H), 3.44 -3.60(m, 4H), 3.16(s, 3H, Nme), 2.66-2.78(m, 3H), 1.6-2.24(m, 16H); LC/MS(99.1%, t_r=4.586 分): *m/z*=439.2 $[M+H]^+$(計算值：438.6)。

5.40 實例 40



於約 25℃溫度下，將 28 %水性氨溶液加至式 JC 化合物（1.0 克，3.52 毫莫耳）及氯仿（30 毫升）之混合物中，再將反應混合物攪拌 10 分鐘。而後將混合物以氯仿：水萃取三次（每次萃取使用 30 毫升），乾燥（硫酸鎂），及於減壓下濃縮以得黃色油狀物。於氮氣氛下，將 4-異丙基環己酮（0.593 克，4.23 毫莫耳，Sigma-Aldrich），氰基氫硼化鈉（1.107 克，17.62 毫莫耳，Sigma-Aldrich）及氯化鋅（4.804 克，35.2 毫克，Sigma-Aldrich）加至於約 25℃溫度下之所得油狀物及甲醇（300 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 72 小時。其後將混合物於減壓下濃縮，以 28 %水性氨中和以調整 pH 至 14，再以氯仿：水萃取兩次（每次萃取使用 100 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鎂），及於減壓下濃縮以得黃色油狀物。將油狀物以經過 5 %：95 %乙酸乙酯：正己烷至 15 %：85 %乙酸乙酯：正己烷至 50 %：50 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得均爲黃色固狀之 320 毫克式 OA 化合物（產率 24 %）及 989 毫克式 OB 化合物（產率 75 %）。

式 OA 化合物之本體，（內向）-8-（（反式）-4-異丙基環己基）-*N*-（2-硝苯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 OA 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：8.73

(1H, d, J=6.08Hz), 8.18(1H, t, J=4.31Hz), 7.40(1H, dd, J=8.36, 7.35Hz), 6.71(1H, d, J=9.12Hz), 6.61(1H, dd, J=8.36, 7.35Hz), 3.86(1H, q, J=6.59Hz), 3.56(2H, s), 2.27(3H, dd, J=8.36, 4.31Hz), 2.02-1.94(6.3H, m), 1.70(6H, m), 1.44-1.40(1H, m), 1.07(5H, m), 0.85(6H, dd, J=11.66, 7.10Hz); LC/MS: *m/z*=372[M+H]$^+$(計算值: 371)。

式 OB 化合物之本體，（內向）-8-（（順式）-4-異丙基環己基）-*N*-（2-硝苯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 OB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：8.74(1H, d, J=6.08Hz), 8.18(1H, d, J=8.62Hz), 7.40(1H, dd, J=8.11, 7.10Hz), 6.72(1H, d, J=8.62H), 6.60(1H, dd, J=8.36, 7.35Hz), 3.85(1H, q, J=6.42Hz), 3.47(2H, s), 2.52(1H, s), 2.25(2H, m), 1.95(5H, m), 1.75-1.02(17.6H, m), 0.87(7H, dd, J=5.58, 4.56Hz); LC/MS: *m/z*=372 [M+H]$^+$(計算值: 371)。

式 OC 化合物係依類似於實例 6 中製備式 CC 化合物之方法，惟使用式 OB 化合物取代式 CB 化合物而製得（產率 98 %）。

式 OC 化合物之本體，N^1-（（內向）-8-（（順式）-4-異丙基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 LC/MS 證實。

式 OC 化合物：LC/MS: *m/z*=342[M+H]$^+$(計算值: 341)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 252 係依類似於實例 12 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 70 之方法，惟使用式 OC 化合物取代式 AB 化合物而製得（產率 19 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 252 之本體，4-（（內向）-8-（（順式）-4-異丙基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/M 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 252：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.89(1H, d, J=8.11Hz), 7.73(1H, t, J=7.86Hz), 7.58(1H, d, J=8.62Hz), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 5.20(1H, br), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 3.61(2H, br), 2.34-1.16 (30H, m), 0.92(7H, d, J=6.59Hz); LC/MS: *m/z*=452 $[M+H]^+$(計算值：451)。

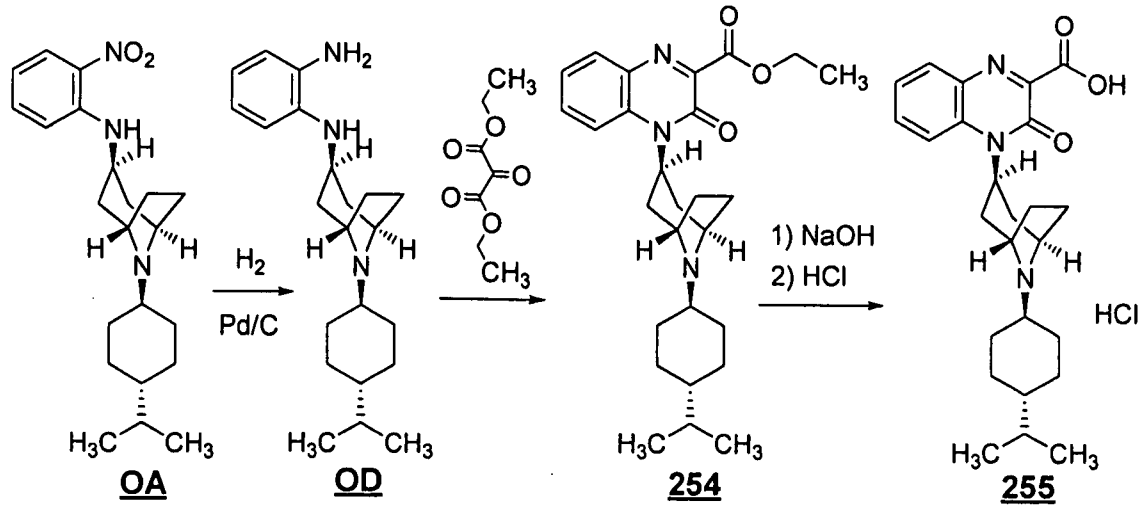
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 253 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 252 中製得（產率 64 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 253 之本體，4-（（內向）-8-（（順式）-4-異丙基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 253：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.30(0.8H, s), 9.73(0.2H, s), 8.12 (1H, d, J=8.62Hz), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 7.75(1H, t, J=

7.86Hz), 7.47(1H, t, J=7.35Hz), 6.00(0.8H, t, J=9.63Hz), 5.24(0.2H, s), 4.22(2H, m), 2.91(1H, m), 2.65(2H, m), 2.34-2.09(6H, m), 1.90-1.60(8H, m), 1.37-1.14(3H, m), 0.90(6H, d, J=6.08Hz); LC/MS(100%, t_r=1.66 分): m/z=424 $[M+H]^+$(計算值: 423)。

下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物係依類似於上述製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 252 及 253 之方法，惟使用式 OA 化合物取代式 OB 化合物而製得。



經取代之喹喔啉型哌啶化合物 254 之本體，4-((內向)-8-((反式)-4-異丙基環己基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基)-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

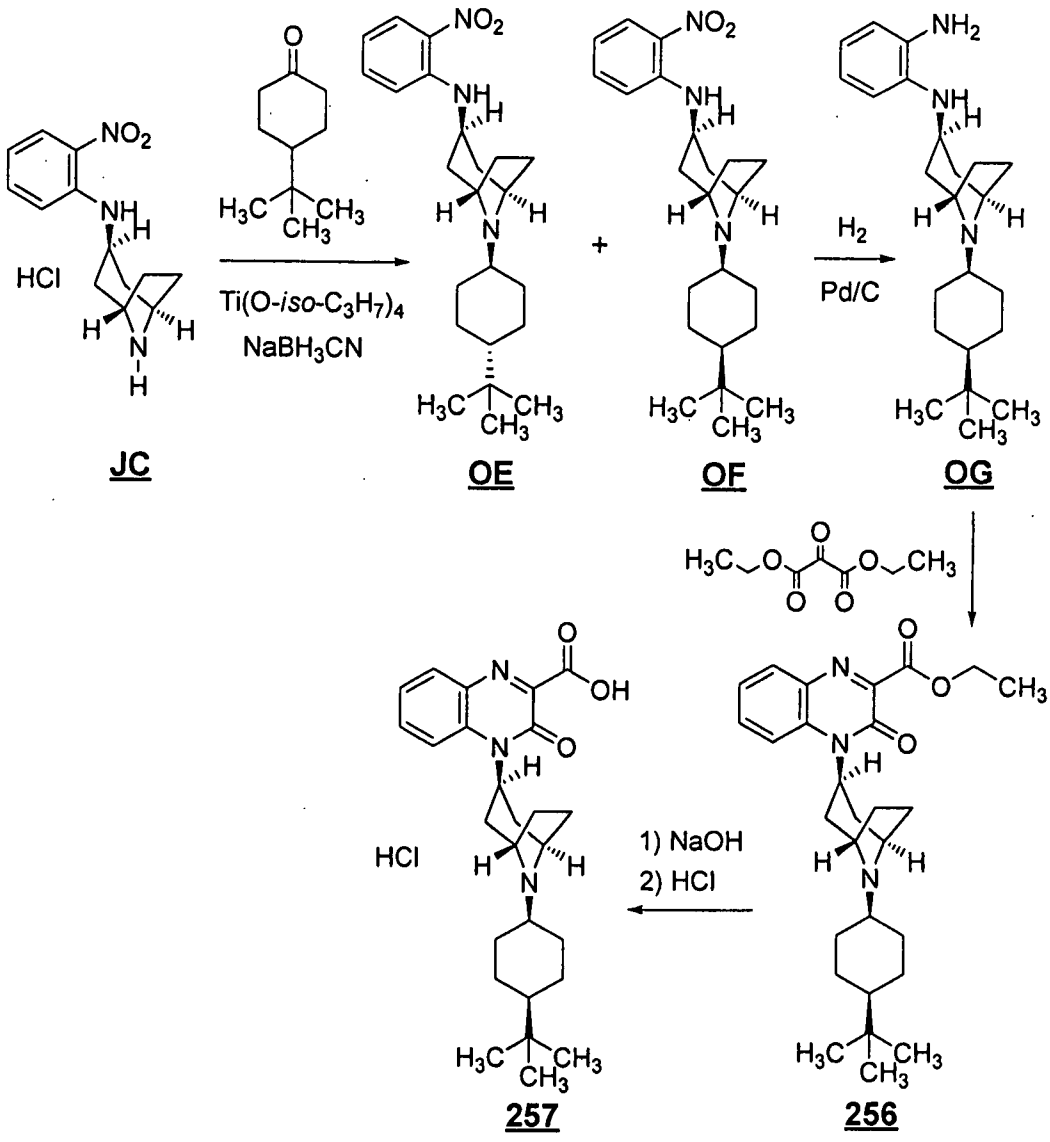
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 254：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.88(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, t, J=7.1Hz), 7.65(1H, d, J=6.59Hz), 7.44(1H, t, J=7.35Hz), 5.17(1H, br), 4.36(2H, t, J=7.1Hz), 3.69(2H, d, J= 16.22Hz),

2.23(2H, q, J=9.97Hz), 2.02-1.71(14H, m), 1.41 -1.30(5H, m), 1.08-0.84(15H, m); LC/MS: *m/z*=452[M+H]$^+$(計算值: 451)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 255 之本體，4-（（內向）-8-（（反式）-4-異丙基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 255：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.22(0.8H, s), 9.72(0.2H, s), 8.09 (1H, d, J=8.62Hz), 7.89(1H, d, J=8.11Hz), 7.76(1H, t, J= 7.86Hz), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 5.97(0.8H, t, J=9.38Hz), 5.23(0.2H, s), 4.31(1.5H, s), 4.13(0.5H, s), 2.83(1H, s), 2.63-2.55(2H, m), 2.24(8H, tt, J=30.92, 8.28Hz), 1.95-1.22 (7H, m), 1.04(3H, s), 0.86(6H, d, J=6.59Hz); LC/MS(100%, t_r=1.77 分): *m/z*=424[M+H]$^+$(計算值: 423)。

下列之經取代之喹噁啉型哌啶化合物係依類似於上述製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 252 及 253 之方法，惟使用 4-第三丁基環己酮（Sigma-Aldrich）取代 4-異丙基環己酮及使用異丙醇鈦（IV）（Sigma-Aldrich）取代氯化鋅而製得。



經取代之喹喔啉型哌啶化合物 256 之本體，4-（（內向）-8-（（順式）-4-第三丁基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

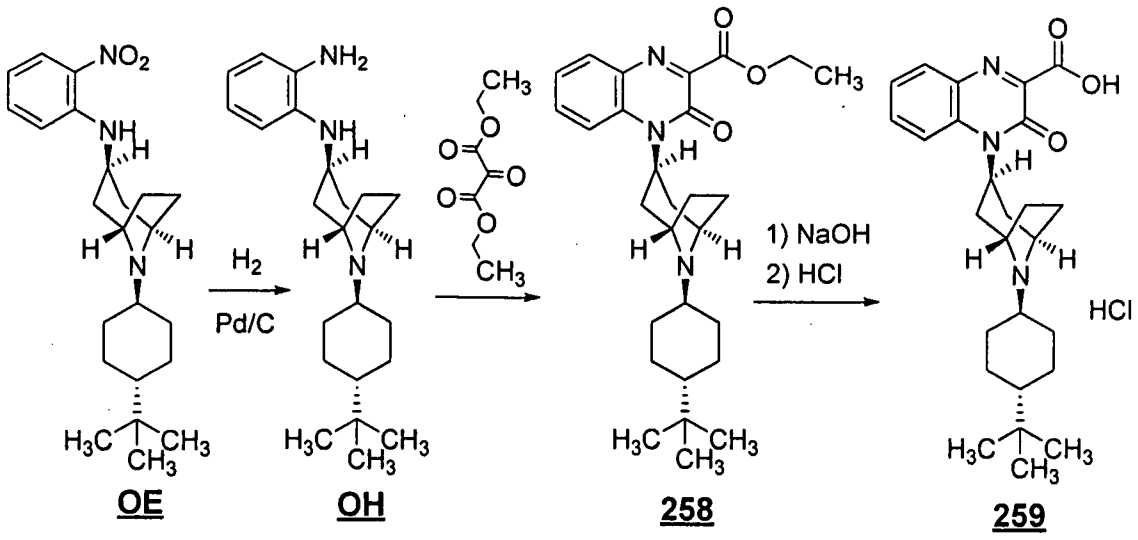
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 256：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.89(1H, d, J=8.11Hz), 7.69(1H, t, J=7.6Hz), 7.54(1H, d, J=8.62Hz), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 5.22(1H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 3.62(2H, s), 2.36(1H,

s), 2.19(4H, m), 1.93(4H, m), 1.62(4H, m), 1.36(8H, m), 1.09(1H, m), 0.94(9H, d, J=19.77Hz); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$(計算值: 465)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 257 之本體，4-（（內向）-8-（（順式）-4-第三丁基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 257：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.06(0.7H, br), 8.85(0.3H, s), 8.13 (1H, d, J=9.12Hz), 7.89(1H, d,J=8.11Hz), 7.75(1H, t, J= 7.35Hz), 7.47(1H, t, J=7.1HZ), 6.17(0.7H, br), 5.26(0.3H, s), 4.22(2H, s), 3.63(0.3H, br), 3.04(0.7H, br), 2.69(2H, dd, J=20.53, 11.41Hz), 2.41-1.50(15H, m), 1.17(1H, m), 0.90-0.82(9H, m); LC/MS(100%, t_r=1.87 分): *m/z*=438 $[M+H]^+$(計算值: 437)。

下列之經取代之喹喔啉型哌啶化合物係依類似於上述製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 256 及 257 之方法，惟使用式 OE 化合物取代式 OF 化合物而製得。



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 258 之本體，4-（（內向）-8-（（反式）-4-第三丁基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

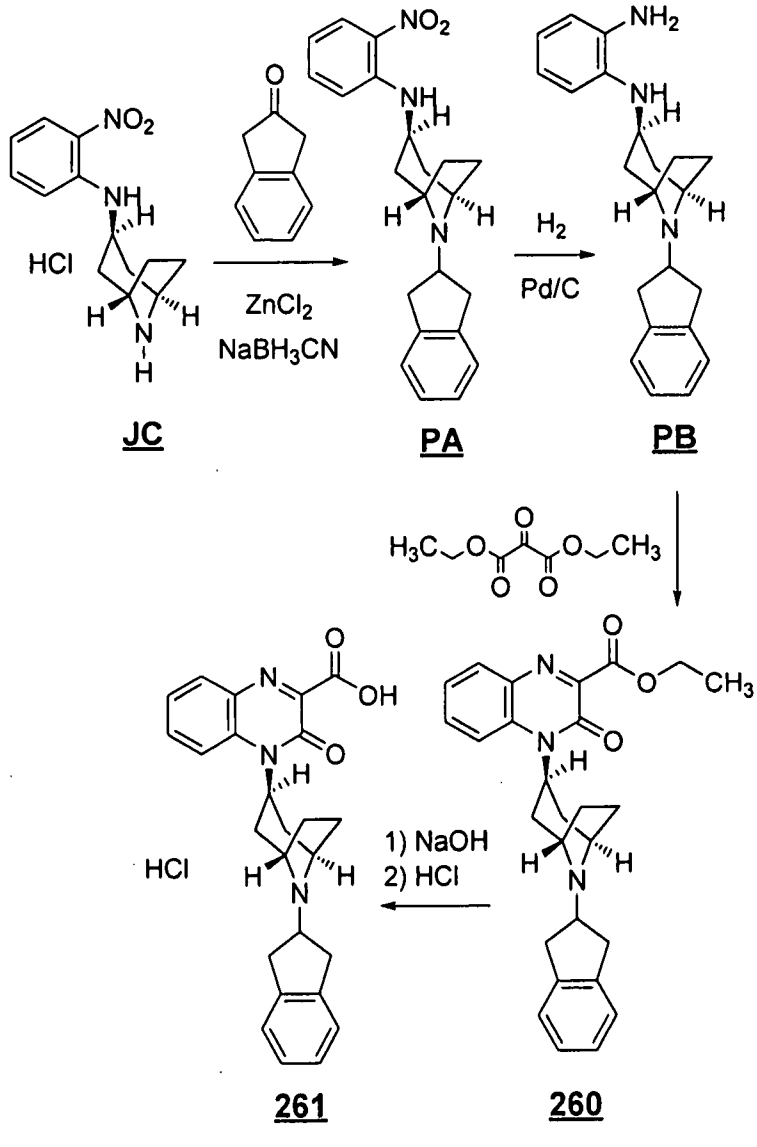
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 258：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.88(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, d, J=8.11Hz), 7.66(1H, s), 7.44(1H, m), 4.37(2H, q, J=6.93Hz), 3.69(2H, m), 2.23(2H, d, J=12.17Hz), 1.87(15H, m), 1.32(3H, m), 1.02(6H, m), 0.84(9H, s); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$(計算值：465)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 259 之本體，4-（（內向）-8-（（反式）-4-第三丁基環己基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 259：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：10.22(0.8H, s), 9.69(0.2H, s), 8.09

(1H, d, J=8.11Hz), 7.89(1H, d, J=8.11Hz), 7.76(1H, t, J=7.1Hz), 7.47(1H, t, J=7.35Hz), 5.96(0.8H, dd, J=13.18, 5.58Hz), 5.24(0.2H, s), 4.23(2H, m), 2.85(1H, br), 2.58(2H, br), 2.25(7H, m), 1.95-1.56(4H, m), 1.27(1H, m), 1.11-0.86(12H, m); LC/MS(100%, t_r=1.92 分): *m/z*=438$[M+H]^+$(計算值：437)。

5.41 實例 41



經取代之喹噁啉型哌啶化合物 260 係以類似於實例 40 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 252 之方法，惟使用 1*H*-茚-2（3*H*）-酮（Sigma-Aldrich）取代 4-異丙基環己酮而製得（產率 23 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 260 之本體，4-（（內向）-8-（2,3-二氫-1*H*-茚-2-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

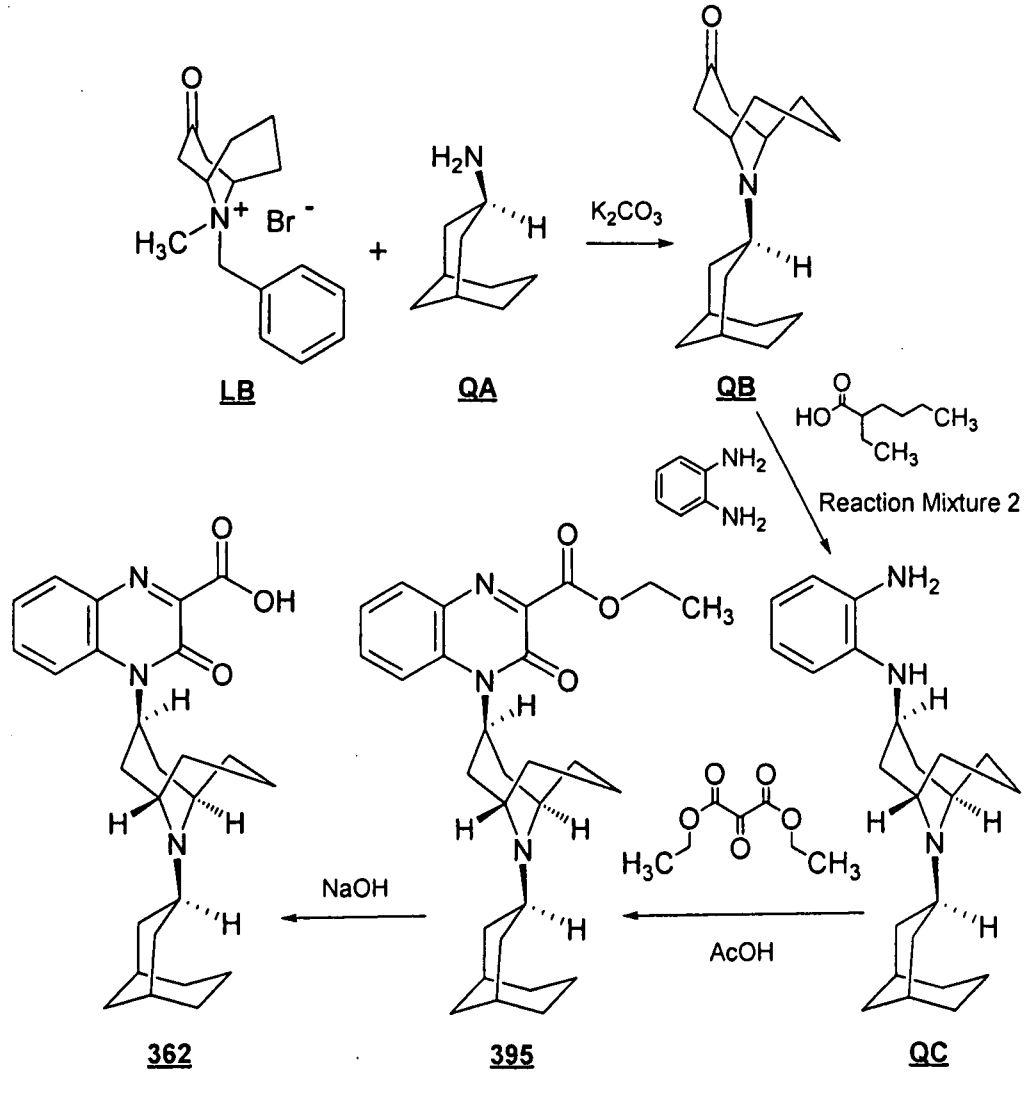
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 260：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.88(1H, d, J=7.6Hz), 7.74(2H, d, J=7.1Hz), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 7.15(4H, dt, J=25.52, 4.31Hz), 5.23(1H, br), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 3.59(2H, s), 3.25-3.07(3H, m), 2.78(2H, m), 2.33(2H, dd,J=21.54, 8.87Hz), 2.05(4H, dd, J=28.39, 16.73Hz), 1.76(2H, d, J=7.1Hz), 1.32(3H, t, J=6.84Hz); LC/MS: *m/z*=444[M+H]$^+$(計算值: 443)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 261 之氫氯酸鹽係以類似於實例 7 中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物 174 之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 260 中製得（產率>98 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 261 之本體，4-（（內向）-8-（2,3-二氫-1*H*-茚-2-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 261：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：11.42(0.7H, s), 10.78(0.2H, s), 8.09 (1H, d, J=8.11Hz), 7.90(1H, d, J=7.6Hz), 7.76(1H, t, J=7.1Hz), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 7.25(4H, d, J=13.18Hz), 6.04-6.00(0.8H, m), 5.32(0.2H, s), 4.11(3H, m), 3.58(2H, m), 2.76-2.68(2H, m), 2.55-2.20(11H, m): LC/MS(100%, t_r=1.2 分): *m/z*=416[M+H]$^+$(計算值：415)。

5.42 實例 42



將式 LB 化合物（4060 毫克，12.53 毫莫耳）之乙醇（29 毫升）及水（18 毫升）混合液加至於約 25℃溫度下之式 QA（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-胺，10.44 毫莫耳）之乙醇（3.2 毫升）及水（0.7 毫升）溶液及碳酸鉀（144 毫克，1.04 毫莫耳）中。加入後，將所得反應混合物加溫至 90℃溫度並攪拌 5 小時。其後，將反應混合物冷卻至約 0℃之溫度以得白色沉澱物。將沉澱物過濾，以水清洗兩次（每次清洗使用 8 毫升），再予乾燥，即得 1580 毫克白色固狀之式 QB 化合物（產率 57.9 %）。

式 QB 化合物之本體，9-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 QB 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.40-1.70(m, 12H), 1.75-1.90(m, 2H), 1.90-2.10(m, 4H), 2.20(d, J=20Hz, 2H), 2.60(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.66(m, 2H); LC/MS: *m/z*=262.1$[M+H]^+$(計算值：261)。

於氮氣氛下，將 1,2-苯二胺（1266 毫克，11.71 毫莫耳）及 2-乙基己酸（0.938 毫升，5.85 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 QB 化合物（1020 毫克，3.90 毫莫耳）之二氯甲烷（15 毫升）溶液中。再將混合於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘以得反應混合物 1。

於氮氣氛下，將 2-乙基己酸（8.75 毫升，54.6 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之四氫硼酸鈉（590 毫克，15.61

毫莫耳）之二氯甲烷（10 毫升）溶液中。再將混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘以得反應混合物 2。

於氮氣氛下，將反應混合物 2 於 15 分鐘期間逐滴加至於 0℃下之反應混合物 1 中。加入後，將所得反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌 30 分鐘。其後將反應混合物加溫至 60℃之溫度並攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至約 25℃溫度後，將飽和水性碳酸氫鈉（20 毫升）加入，再將混合物攪拌 10 分鐘，而後以 1M 水性碳酸鉀/乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使用 200 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得棕色固狀物。將固狀物以經過 0 %：100 %乙酸乙酯：正己烷至 30 %：70 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得 815 毫克無色固狀之式 QC 化合物（產率 59 %）。

式 QC 化合物之本體，N^1-（（內向）-9-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

式 QC 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.02-1.83(m, 17H), 2.01(m, 5H), 2.40-2.48(m, 2H), 3.06-3.45(m, 6H), 3.76(br, 1H), 6.61-6.82(m, 4H); LC/MS: *m/z*= 354.1 $[M+H]^+$(計算值：353)。

於氮氣氛下，將 2-合氧基丙二酸二乙酯（0.407 毫升，2.54 毫莫耳）及乙酸（0.145 毫升，2.54 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 QC 化合物（815 毫克，2.305 毫

莫耳）之甲苯（16 毫升）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 130℃之溫度並攪拌 1 小時。其後，將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，再於減壓下濃縮以得黏性油狀物。將油狀物以飽和水性碳酸氫鈉稀釋，以氯仿/水萃取兩次（每次萃取使用 100 毫升），乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得橙色固狀物。將固狀物以經過 0 %：100 %乙酸乙酯：正己烷至 20 %：80 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，即得 560 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 395（產率 52 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 395 可另製備如下：

於氮氣氛下，將 2-酮基丙二酸二乙酯（6.02 毫升，37.5 毫莫耳）及乙酸（2.143 毫升，37.5 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 QC 化合物（11.04 克，31.2 毫莫耳）之甲苯（202 毫升）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 130℃之溫度並攪拌 1 小時。其後，將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，再於減壓下濃縮以得黏性油狀物。將油狀物以飽和水性碳酸氫鈉稀釋，以氯仿萃取兩次（每次萃取使用 600 毫升），乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得橙色固狀物。將所得固狀物藉正己烷/乙醚（4/1）進行超音波處理，藉過濾法收集及於減壓下、於 65℃下乾燥 8 小時以得淺黃色固狀之 1-（外向-9-二環[3.3.1]-內向-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）-2-合氧基-1,2-二氫-喹喔啉-3-羧酸乙酯 395。將餘留濾液藉柱式層析（矽膠；氯仿/甲醇

= 100/0-95/5）予以純化，即得另一份淺黃色固狀之 395。（結合之產率；9.83 克，67 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 395 之本體，4-（（內向）-9-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 395：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：1.04-1.11(m, 2H), 1.35-1.86(m, 17H), 1.92-2.02(m, 6H), 2.37-2.47(m, 1H), 2.67-2.79(m, 1H), 3.46-3.56(m, 3H), 4.51(q, J=7.07Hz, 2H), 5.20(m, 1H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.63(t, J=6.57Hz, 2H), 7.92(d, J=8.08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=464.2$[M+H]^+$(計算值：463)。

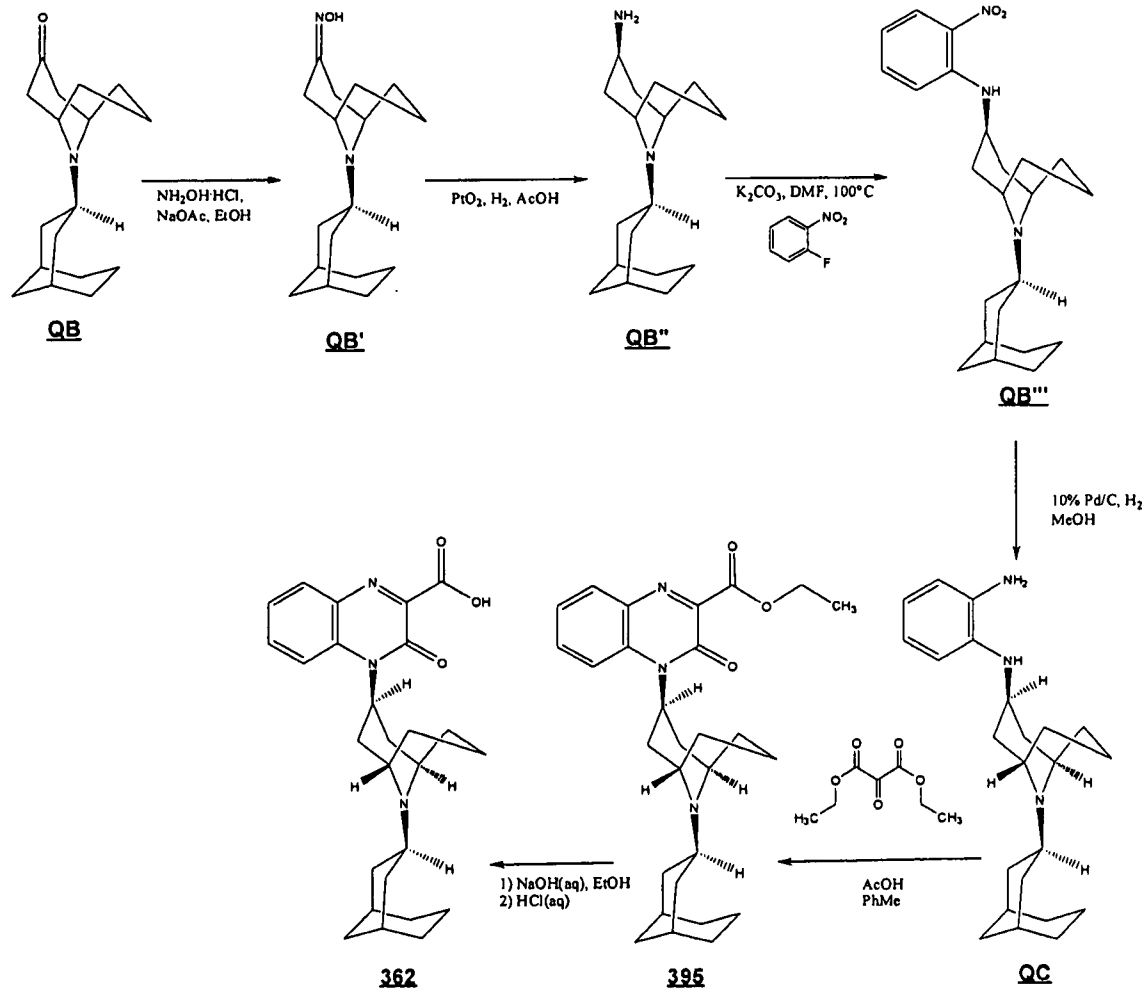
將 2N 水性氫氧化鈉（1.812 毫升，3.62 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 395（561 毫克，1.21 毫莫耳）之乙醇（15 毫升）懸浮液中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 1 小時。其後將反應混合物於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以水（10 毫升）稀釋以形成無色溶液，以 2N 水性氫氯酸（2.3 毫升）中和，並予超音波處理以得白色沉澱物。將沉澱物藉過濾法收集，以水清洗，並於減壓下、於 75℃下乾燥 5 小時，即得 396 毫克無色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362（產率 75 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362 之本體，4-（（內向）-9-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-9-氮雜二環

[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.83(dq, J=8.72, 2.78Hz, 1H), 1.22(s, 1H), 1.38(br, 1H), 1.54(d, J=12.63Hz, 1H), 1.69(s, 6H), 1.87(m, 4H), 2.05(t, J=13.89Hz, 2H), 2.22(s, 2H), 2.51(dd, J=19.71, 11.12Hz, 2H), 2.70(m, 3H), 2.98(t, J= 12.38Hz, 2H), 4.11-4.22(m, 3H), 6.65(br, 1H), 7.51-7.62(m, 4H), 7.93(t, J=7.83Hz, 1H), 8.16(d, J=8.08Hz, 1H), 8.96(dd, J=7.83, 6.32Hz, 1H), 10.89(s, 1H); LC/MS(100%, t_r=1.55 分): *m/z*=436.2$[M+H]^+$(計算值：436)。

化合物 QC 及經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362 可另經由不同之路徑合成，其展示如下：



化合物 QB'乃製備如下：

於氮氣氛下，將氫氯酸羥胺（4.29 克，61.8 毫莫耳）及乙酸鈉（5.07 克，61.8 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 QB 化合物（10.77 克，41.2 毫莫耳）之乙醇（215 毫升）懸浮液中。加入後，將混合物於此溫下攪拌 1.5 小時。以水（50 毫升）令反應中止後，將混合物藉氯仿/飽和碳酸氫鈉分離（每次萃取使用 200 毫升）。將有機部分結合，於硫酸鈉上乾燥及於減壓下濃縮，即得淺黃色固狀之 9-二環[3.3.1]壬-3-基-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-酮肟（QB'），其乃用於下一反應中而不必進一步純化（產

率；11.39 克，100 %）。

式 QB'化合物之本體，9-二環[3.3.1]壬-3-基-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-酮肟，係藉 LC/MS 證實。

化合物 QB'：LC/MS: m/z=277.45$[M+H]^+$(計算值：276.42)。

化合物 QB"乃製備如下：

將氧化鉑（IV）（1.871 克，8.24 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之 QB'（11.39 克，41.2 毫莫耳）之乙酸（203 毫升）溶液中。再將混合物於約 25℃溫度下、於氫氣氛下、於 5atm 壓力下攪拌 24 小時。過濾並以乙酸乙酯（100 毫升）清洗後，將濾液於減壓下濃縮以得黏性黃色油狀物。將水加至此油狀物中，再將所得混合物藉 28 % 水性氨溶液中和以得白色凝膠狀沉澱物。將混合物使用氯仿/甲醇/水萃取兩次（每次萃取使用 700 毫升）。將結合之有機相於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮，即得無色固狀期望產物，9-外向-二環[3.3.1]壬-3-基-9-內向-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基胺 QB"，僅爲內向-形式，其乃用於下一反應中而不必純化（產率；9.07 克，84 %）。

式 QB"化合物之本體，9-外向-二環[3.3.1]壬-3-基-9-內向-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 QB"：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO-d_6)：0.92-0.99(m, 4H), 1.23-1.65(m, 16H), 1.98(m, 7H), 3.12(s, 1H), 3.28(s, 2H); LC/MS: m/z=263.15$[M+H]^+$(計算值：262.43)。

化合物 QB"'乃製備如下：

於氮氣氛下，將碳酸鉀（7.16 克，51.8 毫莫耳）及 1-氟基-2-硝基苯（3.65 毫升，34.6 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之 QB"（9.07 克，34.6 毫莫耳）之 *N,N*-二甲基甲醯胺（136 毫升）溶液中。再將混合物於 100℃下攪拌 2 小時。而後將反應混合物冷卻，並以冰－水（100 毫升）及飽和碳酸氫鈉（10 毫升）令反應中止以得黃色沉澱物，再將其藉過濾法收集。繼而將沉澱物以水清洗兩次（每次 50 毫升），於減壓下、於 70℃下乾燥 8 小時，即得期望產物（9-二環[3.3.1]壬-3-基-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基-（2-硝基-苯基）-胺 QB"'（產率；11.98 克，90 %）。

式 QB"'化合物之本體，（9-二環[3.3.1]壬-3-基-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基-（2-硝基-苯基）-胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 QB"'：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：0.85-2.02(m, 26H), 2.45(m, 2H), 3.49(m, 3H), 4.03(t, J=3.79Hz, 1H), 6.58(t, J=7.58Hz, 1H), 6.93(d, J=8.08Hz, 1H), 7.40(t, J=7.33Hz, 1H), 8.09(dd, J=48.50, 7.58Hz, 2H); LC/MS: *m/z*=384.2$[M+H]^+$(計算值：383.53)。

化合物 QC 乃製備如下：

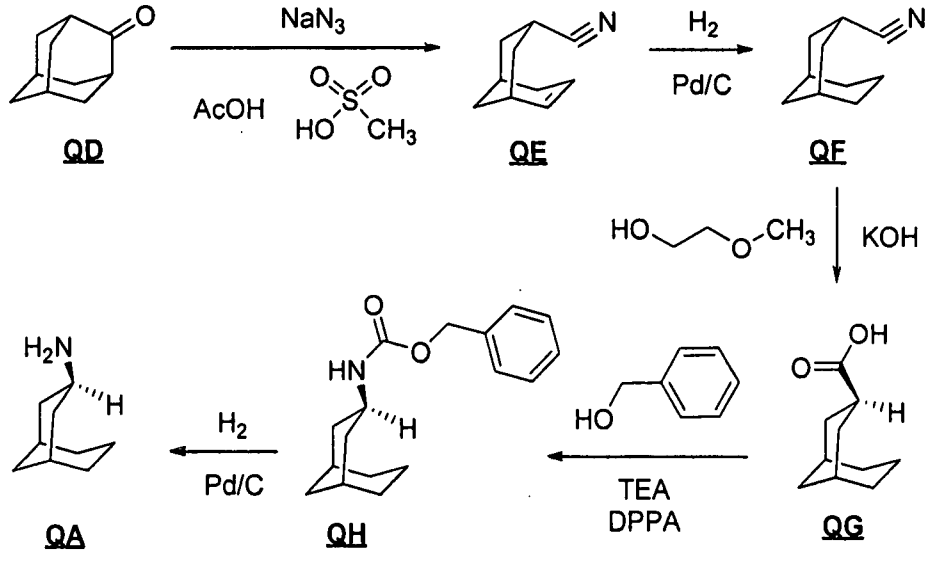
於氫氣氛下，將 10 %鈀－碳（1.330 克，1.249 毫莫耳）加至於約 25℃溫度之 QB"'（11.98 克，31.2 毫莫耳）之甲醇（240 毫升）懸浮液中，再將混合物於此溫下攪拌

1.5 小時。將氯仿（150 毫升）加入後，將混合物過濾，以氯仿清洗及於真空中濃縮，即得淺綠色固狀之 N-（9-二環[3.3.1]壬-3-基-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）苯-1,2-二胺（QC），其藉 NMR 測知極純，因而用於下一步驟中而不必純化（產率；11.04 克，100 %）。

式 QC 化合物之本體，N-（9-二環[3.3.1]壬-3-基-9-氮雜-二環[3.3.1]壬-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 QC：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.02-1.83 (m, 17H), 2.01(m, 5H), 2.40-2.48(m, 2H), 3.06-3.45(m, 6H), 3.76(br, 1H), 6.61-6.82(m, 4H); LC/MS: *m/z*=354.14 $[M+H]^+$(計算值：353)。

式 QA 化合物乃製備如下：



於氮氣氛下，將疊氮化鈉（29.9 克，459 毫莫耳）於 45 分鐘期間分次加至於 20℃溫度下之式 QD 化合物（金

剛烷-2-酮，60 克，399 毫莫耳，Sigma-Aldrich）之乙酸（251 毫升，4394 毫莫耳）及甲磺酸（182.00 毫升，2803 毫莫耳，Sigma-Aldrich）溶液中。加入後，將所得反應混合物於 20℃至 25℃溫度下攪拌 30 分鐘。其後將水（1 升）倒至反應混合物中以得白色沉澱物，將其藉過濾法收集，以水（400 毫升）清洗，再於減壓下、於 60℃下乾燥 4 小時，即得 40.78 克無色固狀之式 QE 化合物（產率 69 %）。

式 QE 化合物之本體，二環[3.3.1]壬-6-烯-3-腈，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QE：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.53(d, J=12.67Hz, 1H), 1.72-2.05(m, 5H), 2.23(dt, J=17.91, 8.11Hz, 2H), 2.41-2.50(m, 2H), 2.96(dd, J=9.63, 4.06Hz, 1H), 5.85-5.95(m, 2H)。

於氫氣氛下，將式 QE 化合物（5260 毫克，35.7 毫莫耳），10 %鈀/碳（570 毫克，0.536 毫莫耳）及甲醇（150 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 4 小時。將鈀/碳濾出後，將混合物於減壓下濃縮以得無色油狀物。將油狀物以經過 3 %：97 %乙酸乙酯：正己烷至 20 %：80 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 3500 毫克無色固狀之式 QF 化合物（產率 66 %）。

式 QF 化合物之本體，二環[3.3.1]壬烷-3-腈，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QF：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.22(m,

1H), 1.38-1.59(m, 8H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.04-2.08(m, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.60-2.69(m, 1H)。

於氮氣氛下，將氫氧化鉀（4280 毫克，76 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 QF 化合物（2530 毫克，16.95 毫莫耳）之 2-甲氧基乙醇（26.9 毫升，339 毫莫耳）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 120℃之溫度，再攪拌 16 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，再將 2N 水性氫氯酸加入以調整 pH 在約 3 至約 4 之範圍內，由此乃形成淺棕色沉澱物。將沉澱物藉過濾法收集，以水清洗，再於減壓下、於 70℃下乾燥 3 小時，以得淺棕色固狀物，其 ^{1}H NMR 顯示爲內向：外向型異構體之 1：9 混合物。

於氮氣氛下，將氫氧化鉀（4756 毫克，85 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之上述內向：外向型異構體混合物之 2-甲氧基乙醇（73.5 毫升，932 毫莫耳）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 120℃之溫度，再攪拌 16 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，再將 2N 水性氫氯酸加入以調整 pH 在約 3 至約 4 之範圍內，由此乃形成淺棕色沉澱物。將沉澱物藉過濾法收集，以水清洗，再於減壓下、於 70℃下乾燥 3 小時，即得 2187 毫克淺棕色固狀之式 QG 化合物，其熔點爲 126-128℃且僅以外向型異構體形式存在（產率 77 %）。

式 QG 化合物之本體，（外向）-二環[3.3.1]壬烷-3-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QG：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.52-1.85(m, 10H), 1.96(t, J=6.59Hz, 4H), 3.10-3.19(m, 1H)。

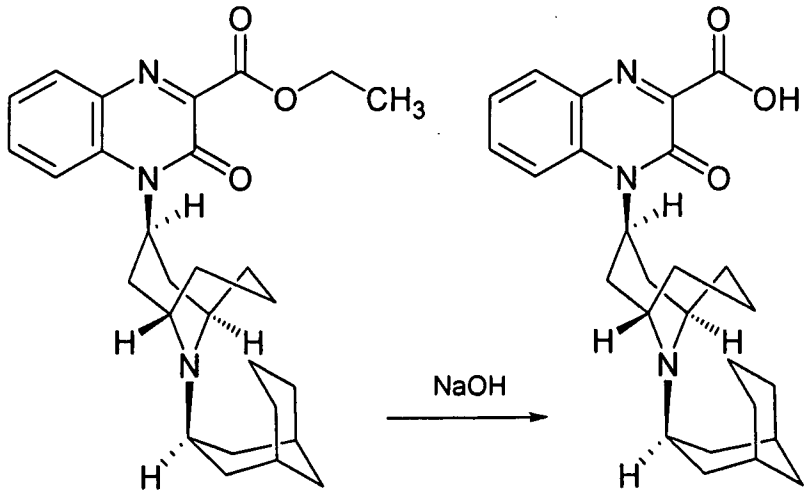
於氮氣氛下，將三乙胺（2.65 毫升，19.12 毫莫耳）及 DPPA（4.51 毫升，19.12 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 QG 化合物（2680 毫克，15.93 毫莫耳）之甲苯（25 毫升）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 70℃之溫度，再攪拌 1 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，並於減壓下濃縮以得淺黃色油狀物，再將其於減壓下、於約 25℃溫度下乾燥。將苯基甲醇（4.77 毫升，45.9 毫莫耳，Sigma-Aldrich）加至油狀物中。加入後，將所得反應混合物加溫至 90℃之溫度，再攪拌 1.5 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，再以經過 2 %：98 %乙酸乙酯：正己烷至 10 %：90 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 4270 毫克無色固狀之式 QH 化合物（產率 98 %）。

式 QH 化合物之本體，（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基胺基甲酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 QH：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.32(td, J=12.25, 3.71Hz, 2H), 1.44-1.80(m, 8H), 1.97-2.09(m, 4H), 4.28-4.46(m, 2H), 5.08(s, 2H), 7.26-7.35(m, 5H); LC/MS: *m/z*=274.2$[M+H]^+$(計算值：273)。

於氫氣氛下，將式 QH 化合物（4456 毫克，16.30 毫莫耳），10 %鈀/碳（694 毫克，0.652 毫莫耳）及乙醇（50 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 3 小時。將鈀/

碳濾出並以乙醇清洗後，將混合物於減壓下濃縮成 20 毫升之量。乙醇溶液含有 2270 毫克（16.30 毫莫耳）之式 QA 化合物。



396 **369**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 396（三步驟得產率 8 %）及 369（產率 91 %）係依類似於上述之方法，藉使用（內向）-二環[3.3.1]壬-3-胺（QI）取代式 QA 化合物，而由式 LB 化合物中製得。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 396 之本體，4-（（內向）-9-（（內向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

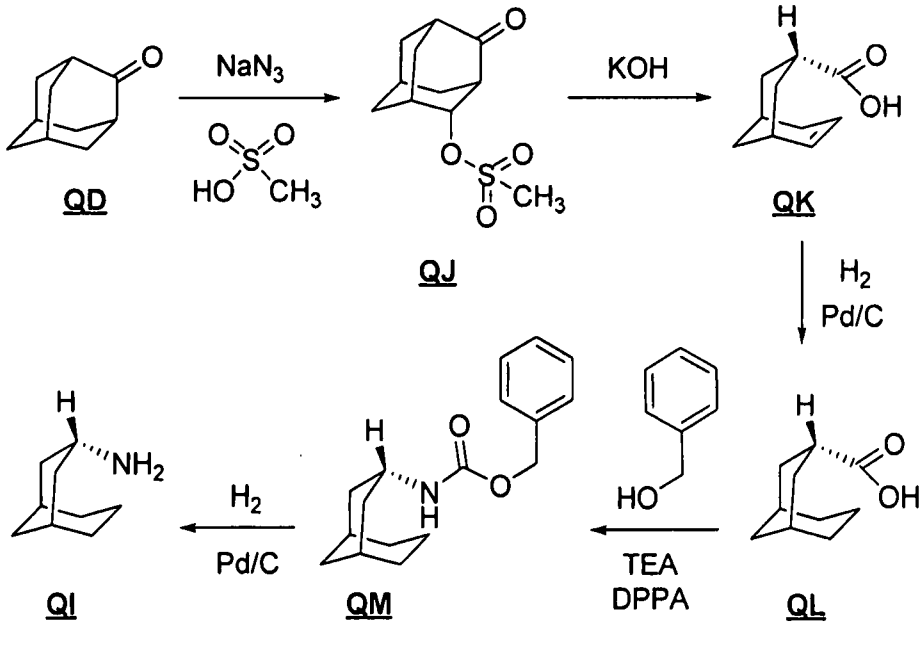
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 396：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.98-1.12(m, 5H), 1.26(s, 1H), 1.43(m, 7H), 1.57(m, 1H), 1.75-1.85(m, 5H), 2.10(m, 5H), 2.40-2.45(m, 1H), 2.72(br, 2H), 3.00-3.07(m, 1H), 3.53(d, J=

10.11Hz, 2H), 4.51(q, J=7.07Hz, 2H), 5.20(br, 1H), 7.36(t, J=3.54Hz, 1H), 7.65(s, 2H), 7.93(d, J=8.08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=464.1[M+H]$^+$(計算值: 463)。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 369 之本體，4-（（內向）-9-（（內向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-9-氮雜二環[3.3.1]壬-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 369：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.84-0.89(m, 1H), 1.27(m, 4H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.66(m, 5H), 1.85(m, 1H), 2.11(m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.50(m, 2H), 2.76(m, 1H), 3.00(t, J=12.63Hz, 2H), 3.69-3.74(m, 1H), 4.16(d, J=10.11Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 7.56(t, J=7.58Hz, 1H), 7.93(t, J=7.83Hz, 1H), 8.19(d, J=8.08Hz, 1H), 9.07(t, J=7.58Hz, 1H), 11.08(s, 1H); LC/MS(100%, t_r=1.55 分):*m/z*=436.2[M+H]$^+$(計算值:436)。

式 QI 化合物乃製備如下：



於氮氣氛下，將疊氮化鈉（2.726 克，41.9 毫莫耳）於 2.5 小時期間分次加至於 20℃溫度下之式 QD 化合物（6.0 克，39.9 毫莫耳）之甲磺酸（33.7 毫升，519 毫莫耳）溶液中。加入後，將所得反應混合物於 20℃下攪拌 3 天。其後將冰水（300 毫升）倒至反應混合物中以得白色沉澱物，再將其藉過濾法收集，以水清洗，及於減壓下、於 40℃下乾燥 6 小時，即得 5.63 克熔點 69-72℃之無色固狀之式 QJ 化合物（產率 58 %）。

式 QJ 化合物之本體，甲磺酸 4-合氧基-金剛烷-2-基酯，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QJ：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.75-2.12 (m, 9H), 2.31(m, 1H), 2.41-2.50(m, 2H), 2.58(s, 1H), 2.88 (s, 1H), 3.05(d, J=6.59Hz, 3H), 4.80(t, J=3.55Hz, 1H)。

將氫氧化鉀（8.469 克，151 毫莫耳）之水（67 毫升）溶液加至於約 25℃溫度下之式 QJ 化合物（5.63 克，23.04 毫莫耳）之乙醇（100 毫升）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 110℃之溫度並攪拌 12 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，再將 10 %水性氫氯酸加入以調整 pH 在約 3 至約 4 之範圍內，由此乃形成無色沉澱物。將沉澱物藉過濾法收集，以水清洗，於減壓下濃縮，再於減壓下、於 50℃下乾燥 8 小時，即得 3.61 克熔點 189-192℃之無色固狀之式 QK 化合物（產率 94%）。

式 QK 化合物之本體，（內向）-二環[3.3.1]壬-6-烯-3-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QK：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.64(m, 4H), 2.07-2.42(m, 6H), 2.58(t, J=6.32Hz, 1H), 5.57-5.68(m, 2H)。

式 QL 化合物係依類似於上述製備式 QF 化合物之方法，由式 QK 化合物中製得（產率 99 %）。

式 QL 化合物之本體，（內向）-二環[3.3.1]壬烷-3-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QL：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.17(d, J=13.18Hz, 1H), 1.38-1.82(m, 10H), 2.12(m, 4H), 2.51-2.60(m, 1H)。

式 QM 化合物係依類似於上述製備式 QH 化合物之方法，由式 QL 化合物中製得（產率 90 %）。

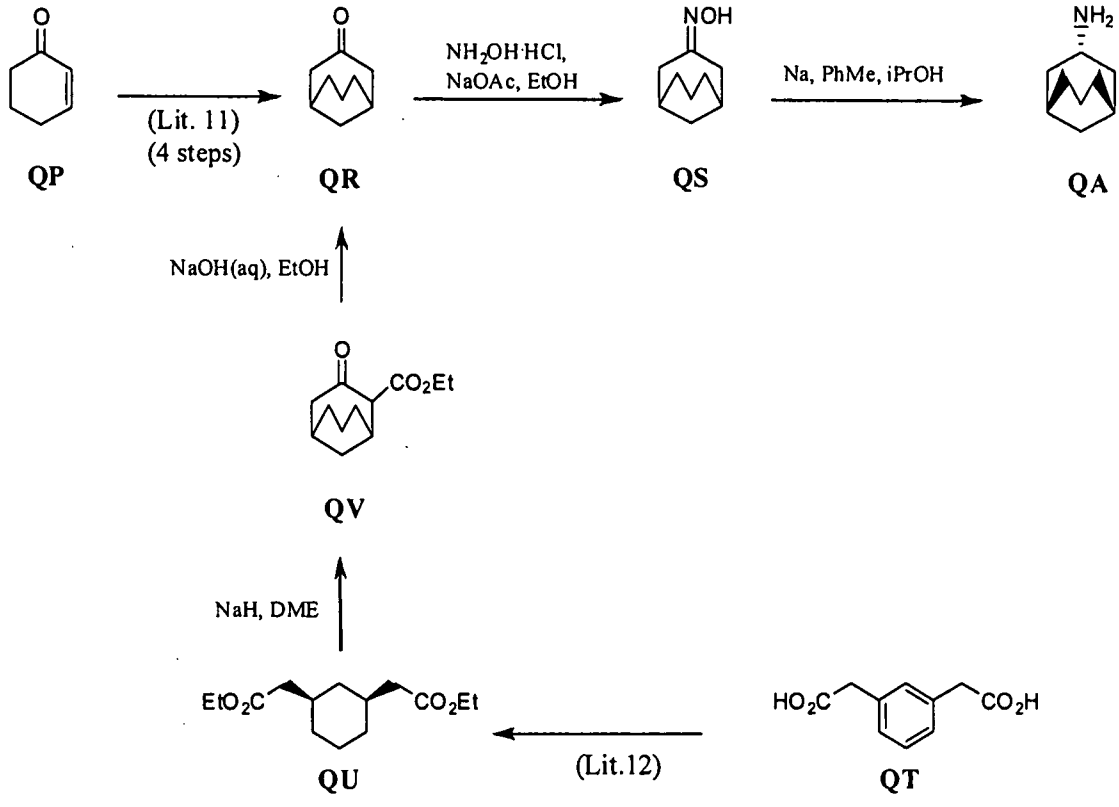
式 QM 化合物之本體，（內向）-二環[3.3.1]壬-3-基胺基甲酸苄酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 QM：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.31(m, 2H), 1.44-1.76(m, 9H), 2.04(s, 2H), 2.09(s, 2H), 4.31-4.40(m, 2H), 5.08(s, 2H), 7.28-7.39(m, 5H); LC/MS: *m/z*= 274.2$[M+H]^+$(計算值：273)。

於氫氣氛下，將式 QM 化合物（4.11 克，15.03 毫莫耳），10 %鈀/碳（0.64 克，0.601 毫莫耳）及乙醇（45 毫升）之混合物於約 25℃溫度下攪拌 3 小時。將鈀/碳濾出並以乙醇清洗後，將混合物於減壓下濃縮成 10 毫升之

量。乙醇溶液含有 2.093 克（15.03 毫莫耳）之式 QI 化合物。

此外，式 QA 化合物可藉下示之兩種其它合成路徑製備：



式 QR 化合物可根據“Improved synthetic methods for bicyclo[3.3.1]nonan-3-one”. Mosose, Takefumi; Muraoka, Osamu, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 26(1): 288-295(1978)(Lit. 11)中所述之文獻步驟，以環己烯-2-酮 QP 作爲原材料而製得。式 QR 化合物亦可如同 H. K. Hall. *J. Org. Chem.* 28:3213-3214 (1963) (Lit. 12)中所述地，以順式-環己烷-1,3-二乙酸二乙酯作爲原材料而製得。

式 QU 化合物可製備如下（Lit. 12）：

將濃硫酸（2 毫升）於約 25℃溫度下加至苯基-1,3-二乙酸（QT，50 克，0.26 莫耳，TCI US）之乙醇（500 毫升）溶液中。再將所得混合物於迴流下加熱 24 小時。冷卻至約 25℃溫度後，將混合物於減壓下濃縮至約 200 毫升，再以甲苯（400 毫升）稀釋。將甲苯溶液以水（100 毫升）及鹽水（100 毫升）清洗，及於真空中濃縮至乾，即得無色油狀之中間體苯基-1,3-二乙酸二乙酯（63 克，98 %）。

中間體苯基-1,3-二乙酸二乙酯係使用 ^{1}H NMR 證實。

中間體苯基-1,3-二乙酸二乙酯：^{1}H NMR: δ_H($CDCl_3$, 400MHz)：7.26-7.3(m, 1H), 7.18-7.21(m, 3H), 4.15(q, J= 7.1Hz, 4H), 3.6(s, 4H), 1.25(t, J=7.2Hz, 6H)。

將苯基-1,3-二乙酸二乙酯（63 克，0.25 莫耳）及二氧化鉑（2 克，0.09 莫耳）之乙酸（250 毫升）混合液脫氣，再於氫氣氛下、於 30℃下攪拌 15 小時。而後以氬沖洗，並以水（40 毫升）稀釋。繼而將催化劑藉過濾法移除，再將溶液濃縮至約 200 毫升。而後將所得混合物以甲苯（400 毫升）稀釋。再將混合物以水清洗兩次（每次 100 毫升），並以碳酸氫鈉（每次 100 毫升）及鹽水（100 毫升）清洗。將溶劑於減壓下移除，即得無色油狀之粗製順式-環己烷-1,3-二乙酸二乙酯 QU（Lit. 12）。

式 QU 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QU：^{1}H NMR: δ_H($CDCl_3$, 400MHz)：4.15(q,

J=7.2Hz, 4H), 2.17(d, J=7.0Hz, 4H), 1.4-1.9(m, 7H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 6H), 0.83-0.92(m, 2H), 0.71(dd, J=11.8, 11.9Hz)。

式 QV 化合物可製備如下：

令順式-環己烷-1,3-二乙酸二乙酯 QU 溶於無水 DME（300 毫升）中。再將氫化鈉（15 克）加至此溶液中，而後將懸浮液於 94℃下攪拌 16 小時。冷卻後，將反應混合物徐緩倒至冰-水（500 毫升）中並以乙酸乙酯萃取四次（每次 200 毫升）。將結合之有機層以鹽水清洗，再予濃縮，即得 3-合氧基-二環[3.3.1]壬烷-2-羧酸 QV，其乃用於下一步驟中而不必純化。

二環[3.3.1]壬-3-酮（QR）之另一製法：

令前一反應中所得之化合物 QV 溶於乙醇（150 毫升）中。再將氫氧化鈉（30 克，750 毫莫耳）之水（150 毫升）液加至此溶液中，而後將混合物加熱至 70℃ 8 小時。將反應混合物於真空中濃縮，以鹽水（150 毫升）稀釋及以乙醚萃取三次（每次 150 毫升）。將結合之有機萃取液於真空中濃縮至乾，即得二環[3.3.1]-3-酮 QR（產率：18 克，由 1,3-苯基-二乙酸中得 51 %）。

式 QR 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QR：^{1}H NMR: $\delta_H(CDCl_3)$：2.52-1.31(m, 6H), 1.82(m, 2H), 1.70-1.56(m, 5H), 1.54-1.32(m, 2H)。

於氮氣氛下，將乙酸鈉（1.157 毫克，14.11 毫莫耳）及氫氯酸羥胺（980 毫克，14.11 毫莫耳）加至於約 25℃

溫度下之 QR（975 毫克，7.05 毫莫耳）之乙醇（40 毫升）溶液中。再將混合物於約 25℃溫度下攪拌 2 小時。而後將反應混合物以飽和碳酸氫鈉稀釋，繼而以乙酸乙酯萃取三次（每次 30 毫升）。將有機層結合並以飽和氯化鈉清洗。再將結合之有機層於硫酸鎂上乾燥及於真空中蒸發，即得黃色固狀之 QS（800 毫克，76 %）。此肟乃用於下一反應中而不必純化。

式 QS 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QS：^{1}H NMR: $\delta_H(CDCl_3)$：1.40(m, 1H), 1.50-1.80(m, 8H), 1.99-2.17(m, 3H), 2.40(d, J=8.0Hz, 2H), 3.20(d, J=16.0Hz, 1H)。

另一種製備二環[3.3.1]壬-3-基胺(QA)之方法(Ref.: *J. Med. Chem.* 49: 1781-1791(2006))：

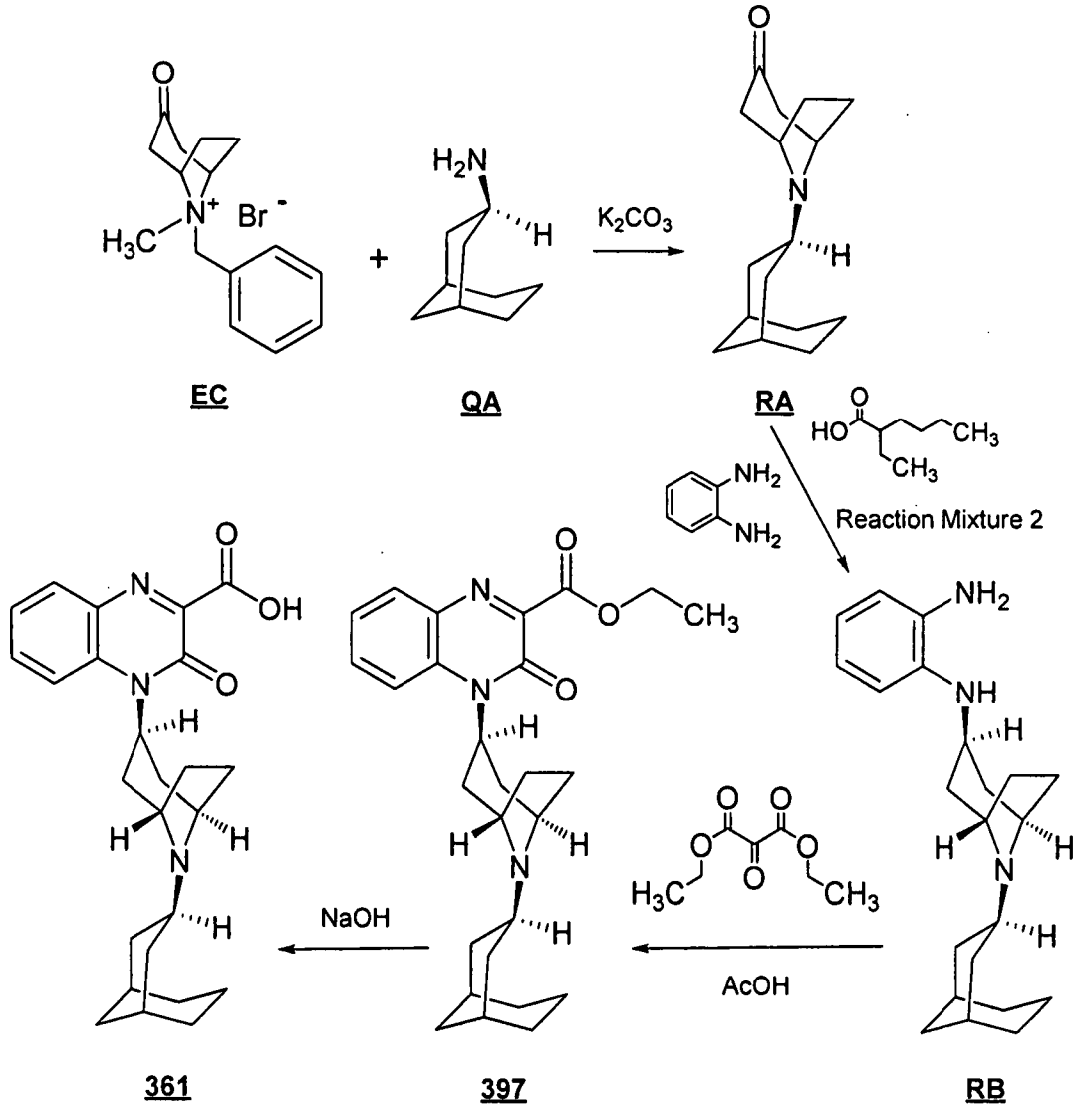
於氮氣氛下，將二環[3.3.1]壬-3-酮肟（QS，1.60 克，10.44 毫莫耳）之 2-丙醇（8 毫升）液於 30 分鐘期間逐滴加至正迴流之鈉（2.401 克，104 毫莫耳）之甲苯（20 毫升）懸浮液中。再將混合物於迴流下攪拌 2 小時。將肟溶液完全加入後，將 2-丙醇（3 毫升）逐滴加入。再將反應混合物加熱至迴流直至所有鈉均耗盡爲止，其後冷卻至約 25℃之溫度。繼而藉加入水（20 毫升）以令反應混合物之反應中止。將有機層分離出，以 1N 氫氯酸清洗兩次（每次 30 毫升）。再藉加入 2N 氫氧化鈉（50 毫升）使酸性溶液成爲鹼性，再以乙醚萃取三次（每次 50 毫升）。將有機層結合及以飽和氯化鈉清洗（50 毫

升）。再將有機層於硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮，即得二環[3.3.1]壬-3-基胺 QA。此化合物乃以於 2-丙醇溶液中之形式用於下一步驟中而不必純化。

式 QA 化合物之本體係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 QA：^{1}H NMR: $\delta_H(CDCl_3)$：1.20-1.70(m, 10H), 1.90(m, 4H), 3.38(m, 1H)。

5.43 實例 43



將式 EC 化合物（5058 毫克，16.30 毫莫耳），乙醇（20 毫升）及水（27 毫升）加至於約 25℃溫度下之式 QA 化合物（2270 毫克，16.30 毫莫耳），碳酸鉀（225.3 毫克，1.63 毫莫耳），乙醇（20 毫升）及水（5 毫升）之混合液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 90℃之溫度並攪拌 4 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，以飽和水性碳酸氫鈉稀釋，而後以乙酸乙酯/水萃取兩次（每次萃取使用 100 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得油狀物。將油狀物以經過 20 %：80 %乙酸乙酯：正己烷至 80 %：20 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 2030 毫克無色固狀之式 RA 化合物（產率 50 %）。

式 RA 化合物之本體，8-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 RA：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：1.79(m, 12H), 2.26(m, 8H), 2.87(d, J=13.64Hz, 2H), 3.52(td, J=11.12, 5.56Hz, 1H), 3.99(s, 2H); LC/MS: *m/z*=248.5 $[M+H]^+$(計算值：247)。

於氮氣氛下，將 1,2-苯二胺（2661 毫克，24.61 毫莫耳）及 2-乙基己酸（1.971 毫升，12.30 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 RA 化合物（2029 毫克，8.20 毫莫耳）之二氯甲烷（25 毫升）溶液中。再將混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘以得反應混合物 1。

於氮氣氛下，將 2-乙基己酸（18.40 毫升，115 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之四氫硼酸鈉（1241 毫克，32.8 毫莫耳）之二氯甲烷（17 毫升）溶液中。再將混合物於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘以得反應混合物 2。

於氮氣氛下，將反應混合物 2 於 15 分鐘期間逐滴加至於 0℃下之反應混合物 1 中。加入後，將所得反應混合物加溫至約 25℃之溫度並攪拌 30 分鐘。其後將反應混合物加溫至 60℃之溫度並攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度後，將飽和水性碳酸氫鈉（20 毫升）加入，再將混合物攪拌 10 分鐘，而後以 1M 水性碳酸鉀/乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使用 150 毫升）。將有機部分結合，乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得黃色油狀物。將油狀物以經過 97 %：3 %氯仿：（10 %氨之甲醇液）至 80 %：20 %氯仿：（10 %氨之甲醇液）梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得淺黃色無定形固狀之式 RB 化合物（產率 31 %）。

式 RB 化合物之本體，N^1-（（內向）-8-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 RB：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：0.91(m, 3H), 1.26-2.10(m, 20H), 2.35(m, 2H), 3.28-3.33(m, 1H), 3.69(m, 3H), 6.57(d, J=7.58Hz, 1H), 6.75(m, 3H); LC/MS: m/z=340.6$[M+H]^+$(計算值：339)。

於氮氣氛下，將 2-合氧基丙二酸二乙酯（0.494 毫

升，3.07 毫莫耳）及乙酸（0.176 毫升，3.07 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 RB 化合物（870 毫克，2.56 毫莫耳）之二甲苯（15 毫升）溶液中。加入後，將所得反應混合物加溫至 130℃之溫度並攪拌 1 小時。其後將反應混合物冷卻至約 25℃之溫度，以飽和水性碳酸氫鈉稀釋，以乙酸乙酯萃取兩次（每次萃取使月 100 毫升），乾燥（硫酸鈉）及於減壓下濃縮以得橙色油狀物。將油狀物以經過 5 %：95 %乙酸乙酯：正己烷至 30 %：70 %乙酸乙酯：正己烷梯度洗提之胺基－矽膠柱（Yamazen Corp. W091-01）進行層析，以得淺黃色固狀物。將固狀物以 1：4 乙醚：正己烷碾磨，再於減壓下、於 70℃下乾燥，即得 343 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 397（產率 30 %）。

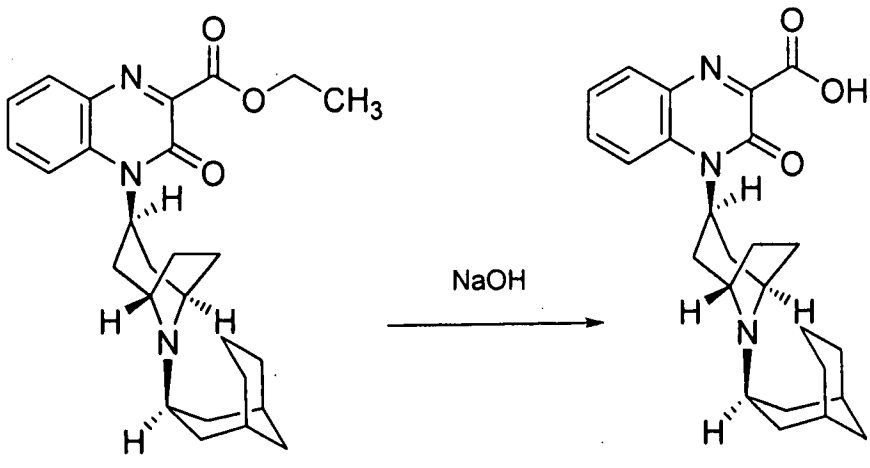
經取代之喹喔啉型哌啶化合物 397 之本體，4-（（內向）-8-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 397：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.83-0.88(m, 1H), 1.26(dd, J=33.09, 17.94Hz, 3H), 1.51(m, 11H), 1.91(m, 8H), 2.20(s, 3H), 2.79(dt, J=11.62, 3.66Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 4.50(q, J=7.07Hz, 2H), 5.20(br, 1H), 7.34(t, J=7.07Hz, 1H), 7.61(q, J=7.92Hz, 2H), 7.91(d, J=7.58Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=450.1 $[M+H]^+$(計算值：449)。

將 2N 水性氫氧化鈉（1.144 毫升，2.289 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 397（343 毫克，0.763 毫莫耳）之乙醇（10 毫升）溶液中。再將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 1 小時。其後將反應混合物於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以水（2 毫升）稀釋以形成淺黃色溶液，以 2N 水性氫氯酸（1.144 毫升）中和，再予超音波處理以得白色沉澱物。將沉澱物藉過濾法收集，以水清洗，及於減壓下、於 75℃下乾燥 8 小時，即得 312 毫克無色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 361（產率 97 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 361 之本體，4-（（內向）-8-（（外向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 361：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.86(m, 2H), 1.64(m, 6H), 1.89(m, 1H), 2.03(dq, J=9.09, 2.44Hz, 2H), 2.42(m, 9H), 3.01(m, 2H), 3.49(s, 1H), 4.26(d, J=1.01Hz, 2H), 6.55(s, 1), 7.55(t, J=7.33Hz, 1H), 7.92(dd, J=9.85, 5.81Hz, 1H), 8.18(d, J=7.58Hz, 1H), 8.40(d, J=8.59Hz, 1H), 11.41(s, 1H); LC/MS (100%, t_r=1.38): *m/z*=422.5$[M+H]^+$(計算值：421.5)。



398 360

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 398（三步驟得產率 4 %）及 360（產率 87 %）係依類似於上述之方法，藉使用式 QI 化合物取代式 QA 化合物，而由式 EC 化合物中製得。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 398 之本體，4-（（內向）-8-（（內向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

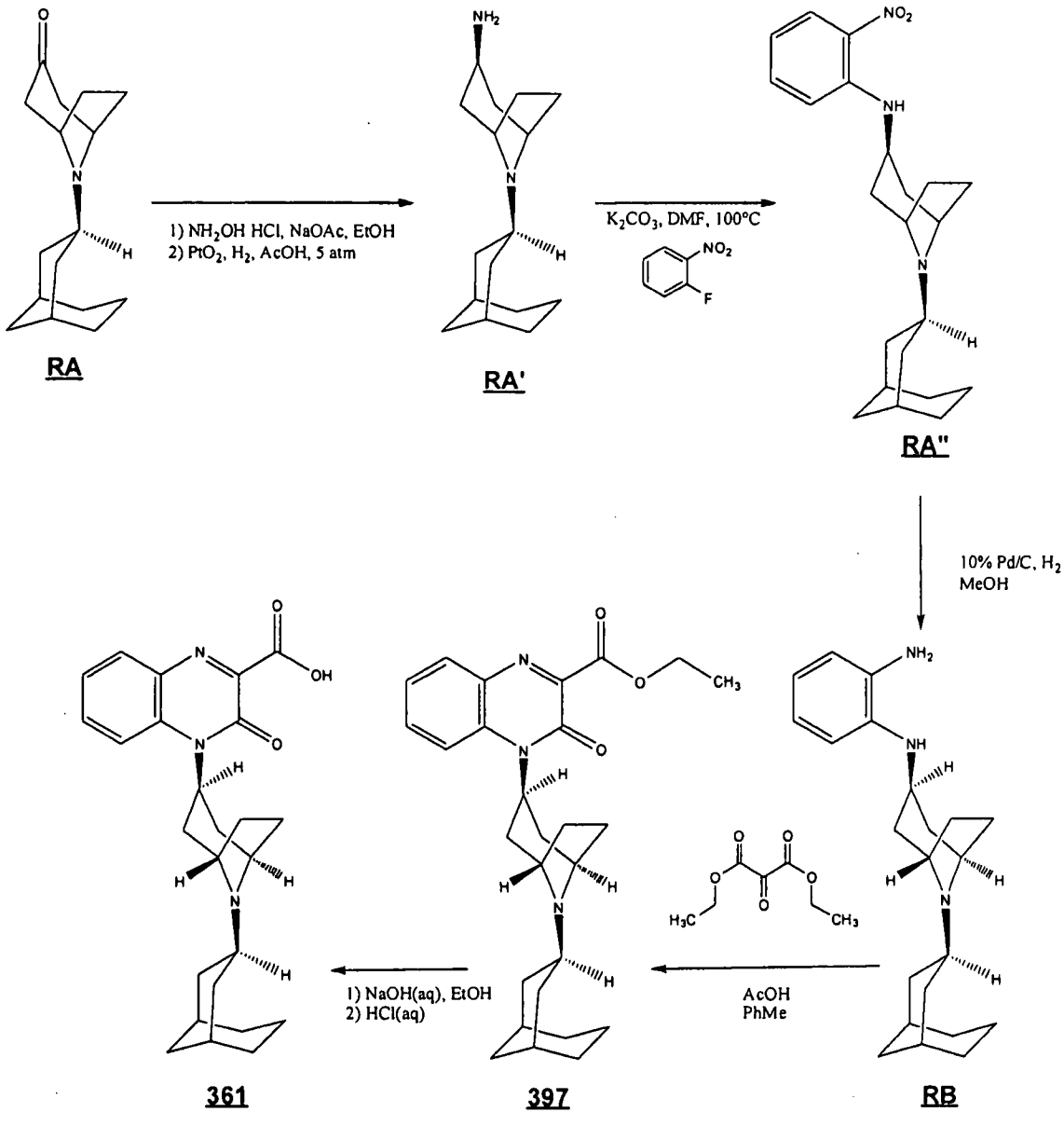
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 398：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.86(dq, J=10.11, 2.69Hz, 1H), 1.07(m, 3H), 1.21-1.45(m, 10H), 1.65-2.37(m, 15H), 3.67(t, J=2.53H, z2H), 4.50(q, J=7.07Hz, 2H), 5.18(br, 1H), 7.35(t, J=7.33Hz, 1H), 7.60(t, J=9.60Hz, 2H), 7.91(d, J=8.08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=450.2$[M+H]^+$(計算值：449)。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 360 之本體，4-（（內向）-8-（（內向）-二環[3.3.1]壬-3-基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使

用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 360：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：0.84-0.88(m, 4H), 1.38-1.46(m, 1H), 1.54-1.65(m, 3H), 2.27(m, 6H), 2.46(dt, J=12.80, 4.93Hz, 3H), 2.95(br, 3H), 4.25(s, 2H), 6.61(s, 1H), 7.51(d, J=8.08Hz, 1H), 7.88(dd, J=9.60, 5.05Hz, 1H), 8.14(d, J=8.59Hz, 1H), 8.44(d, J=4.04Hz, 1H), 1.155(s, 1H); LC/MS (100%, t_r=1.48 分): *m/z*=422.2$[M+H]^+$(計算值：421.5)。

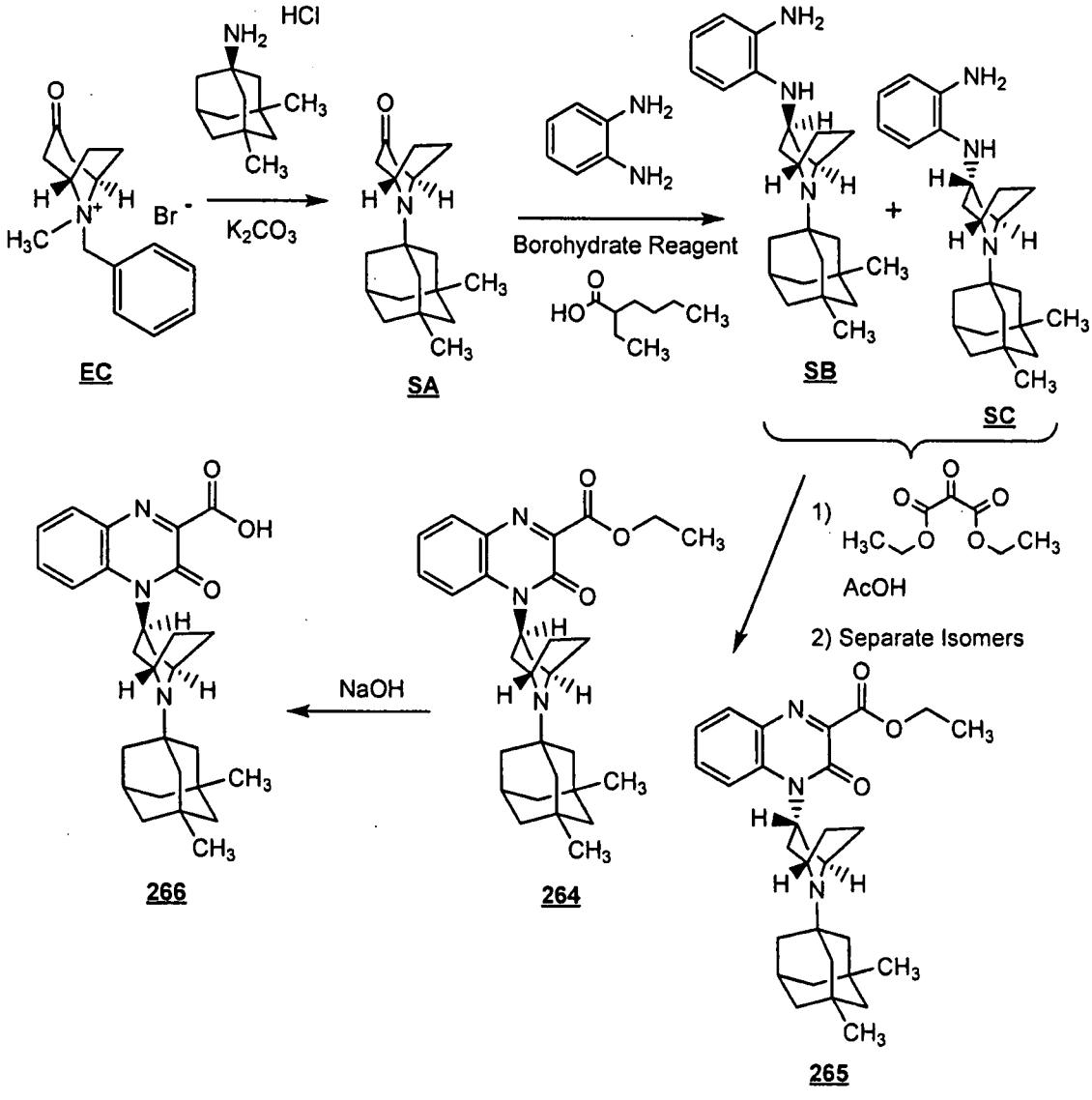
此外，式 RB 化合物及化合物 361 可經由其它路徑合成，其展示如下：



另一步驟中，可使用氫氯酸羥胺及乙酸鈉之乙醇液將中間體（RA）轉換成肟，再藉使用氧化鉑之乙酸液於 5 氫氣壓下進行氫化作用以將肟還原成 8-外向-二環[3.3.1]壬-3-基-8-內向-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基胺（RA'）。中間體（RA'）可與 2-氟基硝基苯及碳酸鉀於 *N,N*-二甲基甲醯胺中起反應以得 8-外向-二環[3.3.1]壬-3-基-8-內向-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-（2-硝基-苯基）-胺（RA''）。最後使用 10 %鈀/炭將硝基團還原可得 N-（外向-8-二環[3.3.1]

壬-3-基-8-內向-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）苯-1,2-二胺（RB）。

5.44 實例 44



式 SA 化合物係以類似於實例 13 中製備式 DC 化合物之方法，惟使用式 EC 化合物取代式 DB 化合物及使用氫氯酸美金剛（1-胺-3,5-二甲基-1-金剛烷之氫氯酸鹽，

Sigma-Aldrich）取代 1-金剛烷胺而製得（產率 5 %）。

式 SA 化合物之本體，8-（3,5-二甲基-金剛烷-1-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-酮，係使用 ^{1}H NMR 證實。

式 SA 化合物：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：3.95 (2H, m), 2.52(2H, dd, J=16.7, 6.7Hz), 2.28(2H, dd, J=16.7, 3.3Hz), 2.12(1H, m), 1.80(2H, m), 1.67-1.51(9H, m), 1.37-1.23(8H, m), 1.10(2H, m), 0.86(6H, s)。

式 SB 及 SC 化合物係以類似於實例 13 中製備式 DD 及 DE 化合物之方法，惟使用式 SA 化合物取代式 DC 化合物而製得（1：1 SB：SC 之產率 85 %）。

式 SB：SC 化合物之內向：外向異構體混合物之本體，N-[8-（3,5-二甲基-金剛烷-1-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基]-苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 證實。

化合物 SB：SC：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, $CDCl_3$)：6.84 -6.55(4H, m), 3.90(1H, m, 異構體 1(SB)), 3.80(1H, m, 異構體 2(SC)), 3.69(1H, m), 3.0(3H, bs), 2.41(1H, m), 2.20-2.04(3H, m), 1.95-1.76(5H, m), 1.62(2H, m), 1.50-1.05(12H, m), 1.36(3H, s, 異構體 1(SB)), 1.33(3H, s, 異構體 2(SC))。

將乙酸（0.2 毫升，3.41 毫莫耳）其後 2-合氧基丙二酸二乙酯（0.72 毫升，4.66 毫莫耳）加至上述 SB：SC 混合物（1.18 克，3.1 毫莫耳）及甲苯（20 毫升）中。再將反應混合物迴流 4 小時，冷卻，以乙酸乙酯（100 毫升）稀釋，以 1M 水性碳酸鉀溶液（100 毫升）清洗，乾燥

（硫酸鎂）及於減壓下蒸發至乾以得黃色膠狀物。將膠狀物以正經 400：100：10：1 己烷：乙酸乙酯：甲醇：氨洗提之矽膠柱進行急驟層析，即得 420 毫克經取代之喹喔啉型哌啶化合物 264（產率 28 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 264 之本體，內向-*N*-[8-（3,5-二甲基-金剛烷-1-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基]-苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 TLC 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 264：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：7.92(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.62(1H, t, J=8Hz), 7.53(1H, J=8Hz), 7.34(1H, dt, J=8, 1Hz), 4.50(2H, q, J=8.9Hz), 3.86(1H, m), 2.23(4H, m), 2.12(1H, m), 1.83(4H, m), 1.46(2H, m), 1.43(3H, t, J=8.9Hz), 1.26(9H, m), 1.10(2H, m), 0.86(6H, s); TLC(SiO_2) 400:100:10:1 己烷：乙酸乙酯：甲醇：氨：Rf=0.26，UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

進一步以 300：100：10：1 己烷：乙酸乙酯：甲醇：氨洗提後，即得經取代之喹喔啉型哌啶化合物 265（產率 20 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 265 之本體，外向-*N*-[8-（3,5-二甲基-金剛烷-1-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基]-苯-1,2-二胺，係使用 ^{1}H NMR 及 TLC 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 265：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：8.34(1H, bs), 7.91(1H, dd, J=9.2Hz, 1.2Hz), 7.60(1H, dt, J=9.2, 1.2Hz), 7.33(1H, dt, J=9.2,

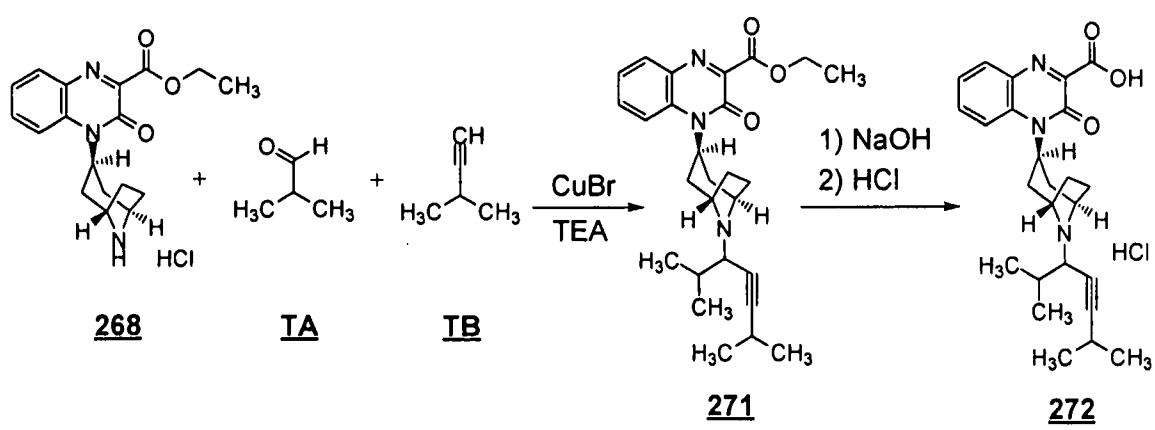
1.2Hz), 4.50(2H, q, J=8Hz), 3.91(2H, m), 2.63(2H, t, J=16Hz), 2.15(1H, m), 1.88-1.72(96H, m), 1.56(4H, m), 1.52(2H, m), 1.43(3H, t, J=8Hz), 1.37-1.24(8H, m), 1.13(2H, m); TLC(SiO_2) 300:100:10:1 己烷：乙酸乙酯：甲醇：氨：Rf=0.19，UV 檢測，Dragendorff's 試劑。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 266 係以類似於實例 5 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 111 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 264 中製得（產率 83 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 266 之本體，內向-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫-喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 266：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：7.92(1H, m), 7.80(1H, m), 7.68(1H, bs), 7.47(1H, m), 4.85(1H, bs), 3.56(2H, m), 2.49-2.12(6H, m), 2.12-1.52(15H, m), 1.35(2H, m)。

5.45 實例 45



268 TA TB 271 272

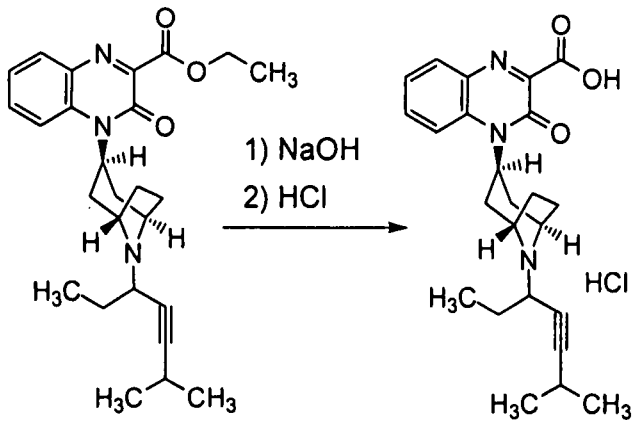
於乾燥且以氬沖洗之 10 毫升管瓶內，令溴化亞銅（CuBr，0.05 當量，Sigma-Aldrich）懸浮於無水甲苯（2.5 毫升）中，再於約 25℃溫度下攪拌 30 分鐘。其後將 MS 4Å 分子篩（200 毫克），繼而 3-甲基丁-1-炔（TB，2.0 當量，Sigma-Aldrich），異丁醛（TA，1.5 當量，Sigma-Aldrich），經取代之喹喔啉型哌啶化合物 268 之氫氯酸鹽（200 毫克，1.0 當量）及三乙胺（1.2 當量）加入。再將所得反應混合物加溫至 60℃，而後搖動 2 小時。將分子篩濾出後，將混合物以乙醚清洗，再將濾液於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以經過 2：1 乙醚：己烷洗提之矽膠柱進行層析，即得經取代之喹喔啉型哌啶化合物 271，4-（（內向）-8-（2,6-二甲基庚-4-炔-3-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯。

將 2N 水性氫氧化鈉（0.3 毫升）加至於 0℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 271 及乙醇（2 毫升）之混合物中。當其溫度由 0℃加溫至約 25℃時，將所得反應混合物攪拌 1 小時。其後將反應混合物以氯仿（20 毫升）稀釋，以 1N 水性氫氯酸中和。將有機部分分離出，於減壓下濃縮，再予乾燥，即得 50 毫克白色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 272 之氫氯酸鹽（二步驟得產率 20%）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 272 之本體，4-（（內向）-8-（2,6-二甲基庚-4-炔-3-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]

辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 272：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：11.4(br, 1H, HCl), 8.38(d, 1H, J=8.9Hz), 8.14(d, 1H, J=8.2Hz), 7.83(dd, 1H, J=7.2Hz, 8.8Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.1Hz, 8.3Hz), 6.72-6.78(m, 1H), 4.35-4.38(m, 1H), 3.95-3.98(m, 1H), 3.52-3.53(m, 1H), 3.0-3.08(m, 2H), 2.18-2.6(m, 8H), 1.25(d, 3H, J=6.8Hz), 1.13-1.16(m, 6H), 1.06(d, 3H, J=6.6Hz); LC/MS(100%, t_r=5.897): m/z=423.6$[M+H]^+$。



273 **274**

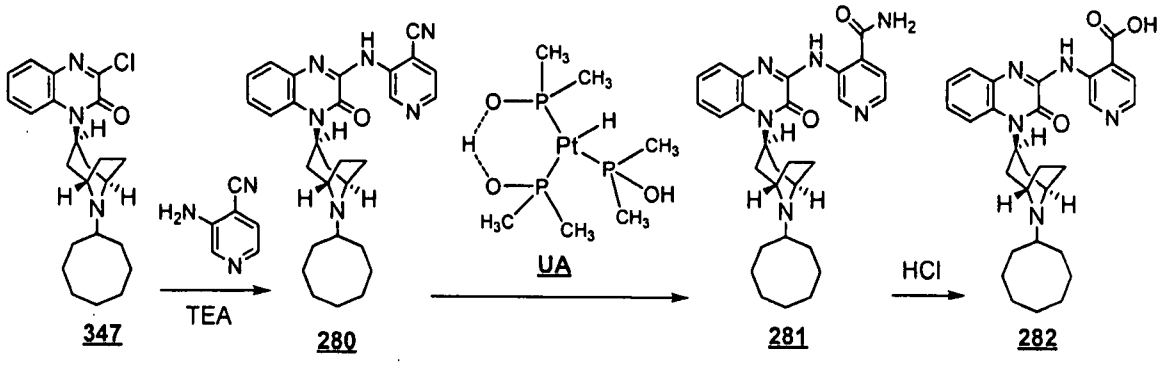
經取代之喹噁啉型哌啶化合物 273，4-（（內向）-8-（6-甲基庚-4-炔-3-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯，係藉使用丙醛（Sigma-Aldrich）取代異丁醛，而由經取代之喹噁啉型哌啶化合物 268 中製得。其後，經取代之喹噁啉型哌啶化合物 274 之氫氯酸鹽係以類似於製備經取代之喹噁啉型哌

啶化合物 272 之方法，由經取代之喹喔啉型哌啶化合物 273 中製得（二步驟得產率 30 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 274 之本體，4-（（內向）-8-（6-甲基庚-4-炔-3-基）-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 274：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：12.02(br, 1H, HCl), 8.44(d, 1H, J= 8.3Hz), 8.24(dd, 1H, J=1.5Hz, 8.2Hz), 7.93-7.97(m, 1H), 7.57-7.61(m, 1H), 6.66-6.71(m, 1H), 4.55-4.58(m, 1H), 4.09-4.13(m, 1H), 3.54-3.59(m, 1H), 3.02-3.14(m, 2H), 2.36-2.72(m, 8H), 1.21-1.26(m, 6H), 1.16(t, 3H, J=7.5Hz); LC/MS(100%, t_r=5.506): m/z=408.6$[M+H]^+$。

5.46 實例 46



經取代之喹喔啉型哌啶化合物 280 係依類似於實例 15 之方法，藉使用 3-胺基異菸鹼腈（Sigma-Aldrich）取代絲胺酸醯胺氫氯酸鹽，而由經取代之喹喔啉型哌啶化合

物 347 中製得（產率 94 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 280 之本體，3-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）異菸鹼腈，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 280：^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$)：10.38(1H, s), 9.00(1H, s), 8.44(1H, t, J=2.50Hz), 7.72(1H, d, J=8.00Hz), 7.53(1H, d, J=8.60Hz), 7.48(1H, d, J=5.00Hz), 7.40(1H, t, J=8.00Hz), 7.32(1H, t, J=8.00Hz), 5.20(1H,m), 3.69(2H, s), 2.31(5H, m), 2.05(2H, m), 1.85-1.50(16H, m); LC/MS: *m/z*=483[M+H]$^+$(計算值：482.6)。

將鉑催化劑錯合物 UA（14.5 毫克，0.034 毫莫耳）（根據 T. Ghaffar and A. W. Parkins, *Tetrahedron Let.*, 36(47):8657-8660（1995）製備）加至於約 25℃溫度下之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 280（327 毫克，0.678 毫莫耳），乙醇（4 毫升）及水（2.0 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物加溫至 80℃並攪拌 8 小時，而後於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物物以經過 97 %：3 %氯仿：甲醇至 90 %：10 %氯仿：甲醇梯度洗提之矽膠柱進行層析，即得 298 毫克白色固狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物 281（產率 88 %）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物 281 之本體，3-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-基胺基）異菸鹼醯胺，係使用 ^{1}H

NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 281：^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6)：11.76(1H, s), 10.36(1H, s), 8.49(1H, s), 8.38 (1H, t, J=2.40Hz), 7.97(1H, s), 7.68(2H, m), 7.44(2H, m), 7.31(1H, t, J=7.20Hz), 5.20(1H, br), 3.65(2H, s), 2.50-1.90 (7H, m), 1.90-1.30(16H, m); LC/MS: *m/z*=501[M+H]$^+$(計算值：500.6)。

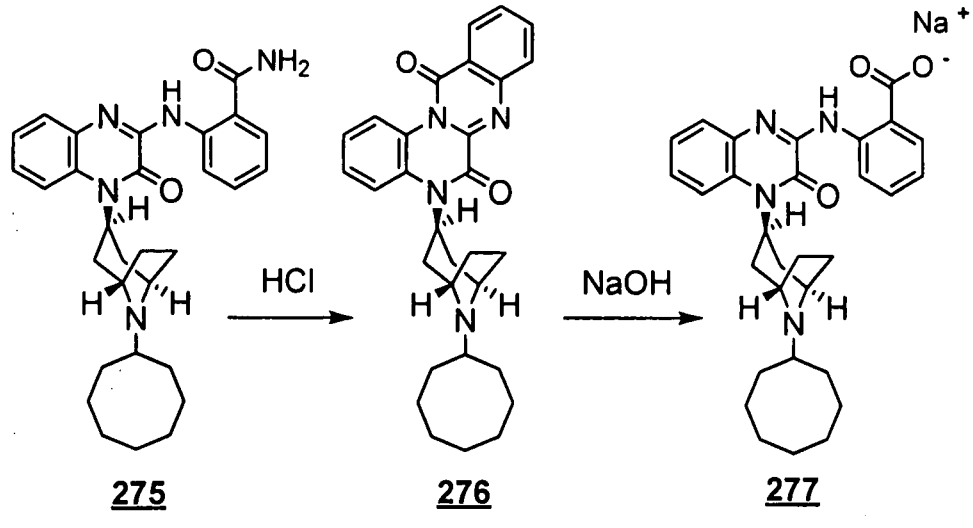
將濃水性氫氯酸（2 毫升，65.8 毫莫耳）加至於 0℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 281（150 毫克，0.300 毫莫耳）及水（1.0 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物加溫至 80℃並攪拌 3 小時。其後將反應混合物以冷（0℃）2N 水性氫氧化鈉中和以形成白色沉澱物。將沉澱物過濾，以水清洗，以甲醇清洗，及於減壓下乾燥，即得 80 毫克白色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 282（產率 53 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 282 之本體，3-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）異菸鹼酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 282：^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6)：11.66(1H, s), 10.54(1H, s), 10.45(0.9H, s), 9.60(0.1H, m), 8.44(1H, d, J=5.00Hz), 7.97(2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.00Hz), 7.44(1H, t, J=8.00Hz), 7.36(1H, t, J= 8.00Hz), 5.96(1H, m), 4.22(2H, m), 2.95(1H, m), 2.70(2H,

m), 2.50-1.40(20H, m); LC/MS(97%, t_r=1.35 分): *m/z*= 502[M+H]$^+$(計算值: 501.6)。

5.47 實例 47



275 **276** **277**

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 275，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）苯甲醯胺，係依類似於實例 46 中製備經取代之喹喔啉型哌啶化合物 281 之方法，惟使用 2-胺基苄腈取代 3-胺基異菸鹼腈而製得。

將濃水性氫氯酸（4 毫升，47.4 毫莫耳）加至於 0℃下之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 275（165 毫克，0.330 毫莫耳）及水（4 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物加溫至約 25℃並攪拌 1 小時。其後將反應混合物以冷（0℃）2N 水性氫氧化鈉中和以形成白色沉澱物。將沉澱物過濾，以水清洗，及於減壓下乾燥，即得 138 毫克白色固狀之式 276 化合物（產率 81 %）。

式 276 化合物之本體，5-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-5*H*-喹喔啉並[2,1-*b*]喹唑啉-6,12-二酮，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

化合物 276：^{1}H NMR: δ_H(400MHz, DMSO)：10.05 (0.8H, s), 9.34(0.2H, s), 8.77(1H, d, J=8.0Hz), 8.32(1H, d, J=8.0Hz), 7.98(1H, t, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, t,J=8.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.0Hz), 7.50(1H, t, J=8.0Hz), 7.30(1H, t, J=8.0Hz), 5.48(0.8H, m), 4.93(0.2H, m), 4.26(2H, m), 2.96(1H, m), 2.76(2H, m), 2.50-1.40(20H, m); LC/MS(93%, t_r=1.73 分): *m/z*=483[M+H]$^+$(計算值：482.3)。

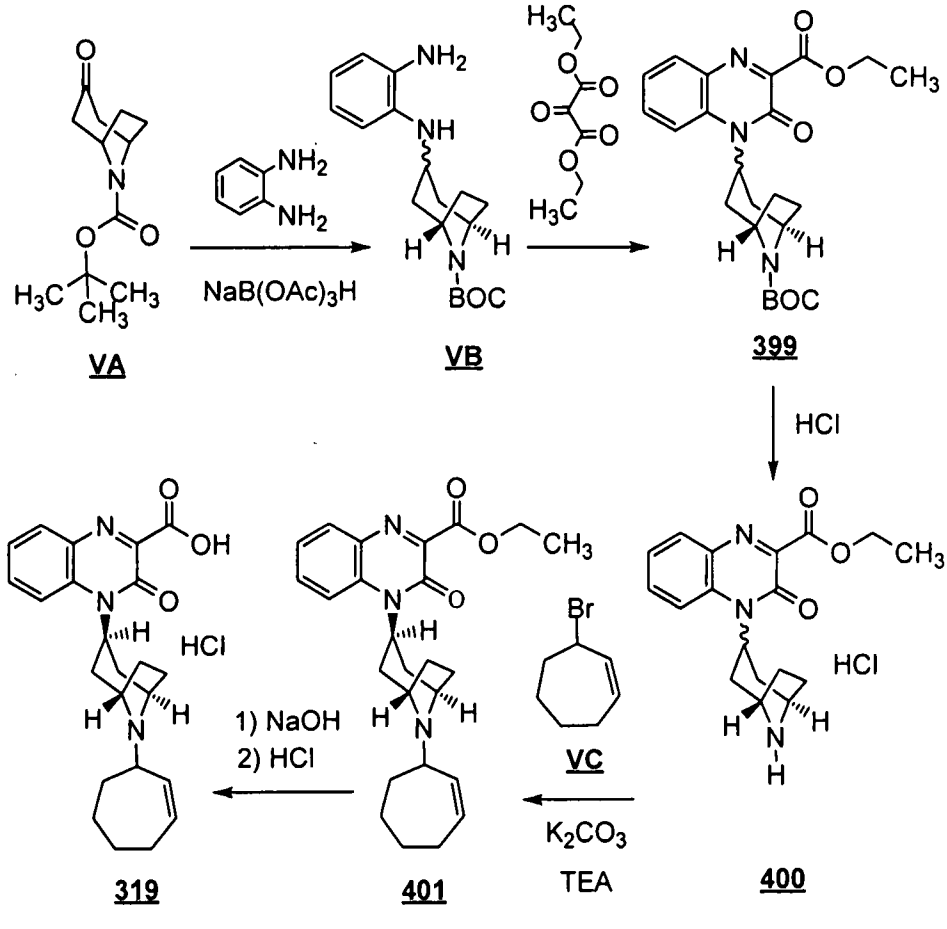
將 2N 水性氫氧化鈉（1.86 毫升，3.73 毫莫耳）加至於約 25℃溫度下之式 276 化合物（90 毫克，0.186 毫莫耳）及甲醇（4 毫升）之混合物中。再將所得反應混合物加溫至約 80℃之溫度，攪拌 66 小時，於減壓下濃縮及以水（5 毫升）稀釋以將白色固狀物沉澱出。將沉澱物過濾及以水潤洗，即得 86 毫克經取代之喹喔啉型哌啶化合物 277 之鈉鹽（產率 88 %）。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 277 之本體，2-（4-（（內向）-8-環辛基-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-基胺基）苯甲酸，係使用 ^{1}H NMR 及 LC/MS 證實。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 277：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6)：14.48(1H, s), 9.15(1H, d, J=8.0Hz),

8.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.40(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(2H, m), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, t, J=8.0Hz), 5.10(1H, br), 3.65(2H, m), 3.00(1H, m), 2.5-1.40(22H, m); LC/MS(100%, t_r=2.24 分): *m/z*=501[M+H]$^+$(計算值: 500.3)。

5.48 實例 48



於氬氣氛下，將 3-合氧基-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯（VA, 9 克, 3B Scientific Corp., Libertyville, IL），1,2-苯二胺（9 克），及三乙醯氧基氫硼化鈉（20 克）之混合物於約 25℃下攪拌。再將乙酸（4

毫升）加至此混合物中，而後將所得反應混合物於約 25℃溫度下攪拌 5 小時。繼而以水（20 毫升）及甲醇（1 毫升）令反應混合物之反應中止，以得式 VB 化合物，內向及外向型異構體之混合物，此混合物乃使用如下。將有機部分分離出，於減壓下濃縮，再溶於甲苯（100 毫升）及乙酸（6 毫升）中。將 2-合氧基丙二酸二乙酯（16 毫升）於 0℃溫度下加入，而後將反應混合物加溫至 100℃並攪拌 3 小時。冷卻至約 25℃後，將混合物於海砂上過濾，以乙醚（50 毫升）清洗，及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以正經 1：1 己烷：乙醚洗提之矽膠柱進行層析，即得 13.0 克棕色油狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 399，4-（8-第三丁氧羰基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯之內向及外向異構體混合物。令此油狀物溶於 1,4-二噁烷（150 毫升）中，以 4N 氫氯酸之 1,4-二噁烷液（15 毫升）處理並保持於 40℃下 24 小時。將反應混合物於減壓下濃縮及以乙醚碾磨，即得 7.0 克白色固狀之經取代之喹喔啉型哌啶化合物 400，4-（8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹喔啉-2-羧酸乙酯之內向及外向型異構體之混合物，之氫氯酸鹽（三步驟得產率 48 %）。

將經取代之喹喔啉型哌啶化合物 400（200 毫克），3-溴基環庚-1-烯（VC，2 當量），碳酸鉀（1.0 克），三乙胺（1 毫升）及乙腈（4 毫升）之反應混合物於 60℃下搖動 12 小時。再將反應混合物以乙酸乙酯（10 毫升）稀

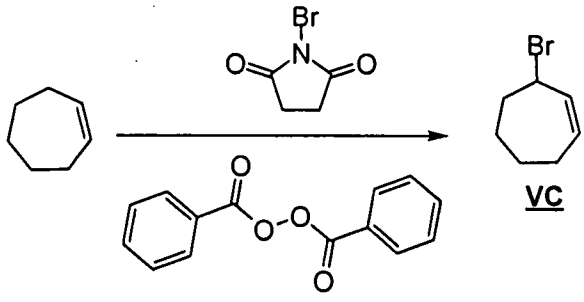
釋，過濾，及於減壓下濃縮以得餘留物。將餘留物以正經1：1己烷：乙醚而後1：2己烷：乙醚洗提之矽膠柱進行層析，即得150毫克油狀之經取代之喹噁啉型哌啶化合物401，4-（（內向）-8-（環庚-2-烯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸乙酯（產率65%）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物319之氫氯酸鹽係以類似於實例7中製備經取代之喹噁啉型哌啶化合物174之方法，由經取代之喹噁啉型哌啶化合物401中製得（產率64%）。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物319之本體，4-（（內向）-8-（環庚-2-烯基）-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基）-3-合氧基-3,4-二氫喹噁啉-2-羧酸，係使用^{1}H NMR及LC/MS證實。

經取代之喹噁啉型哌啶化合物319：^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$)：13.8(br, 1H), COOH), 12.18(br, 1H, HCl), 8.43(d, 1H, 8.8Hz), 8.24(dd, 1H, 1.5Hz, 8.2Hz), 7.96(ddd, 1H, 1.5, 7.2Hz, 8.8Hz), 7.61(ddd, 1H, 0.8, 8.1Hz, 8.3Hz), 6.6-6.68(m, 1H), 6.12-6.24(m, 2H), 4.22-4.28(m, 2H), 3.54-3.58(m, 1H), 3.02-3.12(m, 2H), 2.42-2.55(m, 4H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.18-2.24(m, 2H), 2.06-2.12(m, 2H), 1.4-1.72(m, 4H); LC/MS(100%, t_r=4.881分): *m/z*= 394.5$[M+H]^+$。

式VC化合物乃製備如下：



將環庚烯（12 克，Sigma-Aldrich），*N*-溴基琥珀醯亞胺（23 克，Sigma-Aldrich），及過氧化苯甲醯（0.5 克，Sigma-Aldrich）之 100 毫升四氯化碳反應混合液於 80℃下加熱 2 小時。冷卻至約 25℃後，將混合物過濾，以碳酸氫鈉清洗兩次（每次清洗使用 40 毫升），於減壓下濃縮，再於 40℃下、於 2 毫米汞柱壓力下蒸餾，即得 15 克無色油狀之式 VC 化合物。

5.49 實例 49：於試管內之 ORL-1 受體結合分析法

ORL-1 受體結合分析法之步驟：來自可表現鴉片受體－樣（ORL-1）（Receptor Biology）受體之重組 HEK-293 細胞中之膜係藉將細胞於冰-冷低張緩衝液（2.5mM 氯化鎂，50mM HEPES，pH 7.4）（10 毫升/10 公分皿）中溶解，其後以組織碾磨器/鐵氟龍碾磨棒均質化而製得。以 30,000×g 之速，於 4℃下離心 15 分鐘以收集膜，再將丸團再懸浮於低張緩衝液中使最終濃度爲 1-3 毫克/毫升。蛋白質濃度係使用 BioRad 蛋白分析試劑並以牛血清白蛋白作爲標準劑而測知。並將整除份之 ORL-1 受體膜貯存

於-80℃下。

放射配位體結合分析法（篩檢及劑量置換）係使用[^{3}H]-孤啡肽（NEN；87.7Ci/毫莫耳）與 10-20 微克膜蛋白於最終量爲 500 微升之結合緩衝液（10mM 氯化鎂，1mM 乙底酸，5 %二甲亞碸，50mM HEPES，pH 7.4）中。非專一性結合作用則於 10nM 未標記之孤啡肽（American Peptide Company）之存在下測定。所有反應均於 96-深孔式 Unifilter GF/C 濾盤中，於約 25℃下進行 1 小時。結合反應乃藉快速過濾至已預浸於 0.5 %聚乙烯亞胺（Sigma）中之 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤上而終止。採收係使用 96-孔式組織採收器（Packard）進行，其後以 500 微升冰-冷結合緩衝液進行三次洗濾。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 2-3 小時。而後將五十微升/孔之閃爍計數液（BetaScint；Wallac）加入，再將盤於 Packard Top-Count 中計數 1 分鐘/孔。篩檢及劑量置換實驗之資料係分別使用 Microsoft Excel 以及 GraphPad PRISM™，v3.0 中之曲線擬合功能分析，或使用供單－位競爭曲線擬合用之自行製作之功能分析。

ORL-1 受體結合資料：經取代之喹喔啉型哌啶化合物對人類 ORL-1 受體之結合力（K_i）於一實施例中約 1000 nM 或更低，或者另一實施例中約 500 nM 或更低。典型上，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之結合至 ORL-1 受體上之 K_i（nM）約 300 或更低。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 100 或更

低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 35 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 20 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 15 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 10 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 4 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 1 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 0.4 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 K_i（nM）約 0.1 或更低。

5.50 實例 50：於試管內之 ORL-1 受體功能分析法

ORL-1 受體[^{35}S]GTPγS 結合分析法之步驟：來自可表現鴉片受體－樣（ORL-1）（Receptor Biology）受體之重組 HEK-293 細胞中之膜係藉將細胞於冰-冷低張緩衝液（2.5mM 氯化鎂，50mM HEPES，pH 7.4）（10 毫升/10 公分皿）中溶解，其後以組織碾磨器/鐵氟龍碾磨棒均質化而製得。以 30,000×g 之速，於 4℃下離心 15 分鐘以收集膜，再將丸團再懸浮於低張緩衝液中使最終濃度爲 1-3 毫克/毫升。蛋白質濃度係使用 BioRad 蛋白分析試劑並以牛血清白蛋白作爲標準劑而測知。並將整除份之 ORL-1

受體膜貯存於-80℃下。

功能結合分析法乃進行如下。ORL-1 膜溶液係藉將最終濃度爲 0.066 微克/微升之 ORL-1 膜蛋白，10 微克/毫升皂苷，3μM GDP 及 0.20nM[^{35}S] GTPγS 接續加至於冰上之結合緩衝液（100mM 氯化鈉，10mM 氯化鎂，20mM HEPES，pH 7.4）中而製得。將所製備之膜溶液（190 微升/孔）轉移至 96-淺孔式聚丙烯盤（內含 10 微升於二甲亞碸中製備之激動劑/孤啡肽之 20x 濃縮儲液）中。將盤於約 25℃下邊搖動邊培育 30 分鐘。反應乃藉使用 96-孔式組織採收器（Packard）快速過濾至 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤上且其後以 200 微升冰－冷結合緩衝液（10mM 磷酸二氫鈉，10mM 磷酸氫二鈉，pH 7.4）進行三次洗濾而終止。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 2-3 小時。而後將五十微升/孔之閃爍計數液（BetaScint；Wallac）加入，再將盤於 Packard Top-Count 中計數 1 分鐘/孔。資料係使用 GraphPad PRISM™ v3.0 中之 S 狀劑量-反應曲線擬合功能，或使用供非線性，S 狀劑量-反應曲線擬合用之自行製作之功能來分析。

ORL-1 受體功能資料：ORL-1 GTP EC_{50} 爲化合物於 ORL-1 受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 5000 或更低之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）以刺激 ORL-1 受體功能。一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取

代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 80 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 50 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 35 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 15 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 10 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 4 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 1 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 0.4 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 ORL-1 GTP EC_{50}（nM）約 0.1 或更低。

ORL-1 GTP Emax（%）爲相對於孤啡肽（標準 ORL-1 激動劑）所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）大於約 50 %。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）大於約 75 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）大於約 85 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之

ORL-1 GTP Emax（%）大於約 95 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）約 100 %或更多。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）約 110 %或更多。典型上，充作部分激動劑之經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）小於約 10 %。一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）小於約 20 %。另一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）小於約 30 %。另一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）小於約 40 %。另一實施例中，部分激動劑經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 ORL-1 GTP Emax（%）小於約 50 %。

5.51 實例 51：於試管內之 Mu-鴉片受體結合分析法

μ-鴉片受體結合分析法之步驟：對 μ-鴉片受體之放射配位體劑量-置換結合分析法係使用 0.2nM[^{3}H]-二丙諾啡（NEN，Boston，Mass）與 5-20 毫克膜蛋白/孔於最終量爲 500 微升之結合緩衝液（10mM 氯化鎂，1mM 乙底酸，5 %二甲亞碸，50mM HEPES，pH 7.4）中。反應係於漸增濃度之未標記之納絡酮（naloxone）之缺乏或存在下進行。所有反應均於 96-深孔式聚丙烯盤中，於約 25℃下進行 1-2 小時。結合反應乃藉使用 96 孔式組織採收器

（Brandel，Gaithersburg，Md.）快速過濾至已預浸於 0.5 %聚乙烯亞胺中之 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤（Packard，Meriden，Conn.）上，其後以 500 微升冰-冷結合緩衝液進行三次洗濾而終止。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 2-3 小時。而後將 BetaScint 閃爍計數液（Wallac，Turku，Finland）加入（50 微升/孔），再將盤使用 Packard Top-Count 計數 1 分鐘/孔。資料係使用 GraphPad PRISM™ v3.0（San Diego，Calif.）中之單－位競爭曲線擬合功能分析，或使用供單－位競爭曲線擬合用之自行製作之功能分析。

μ-鴉片受體結合資料：典型上，經取代之喹喔啉型哌啶化合物結合至 μ-鴉片受體上之 K_i 值（nM）約 3000 或更低。一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 650 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 525 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 250 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 0.1 或更低。

5.52 實例 52：於試管內之 Mu-鴉片受體功能分析法

μ-鴉片受體功能分析法之步驟：[^{35}S] GTPγS 功能分析法係使用新鮮解凍之 μ-受體膜進行。分析反應係藉將下列試劑接續加至於冰上之結合緩衝液（100mM 氯化鈉，10mM 氯化鎂，20mM HEPES，pH 7.4）中而製得（最終指定濃度）：膜蛋白（0.026 毫克/毫升），皂苷（10 微克/毫升），GDP（3mM）及 [^{35}S] GTPγS（0.20nM，NEN）。將所製備之膜溶液（190 微升/孔）轉移至 96-淺孔式聚丙烯盤（內含 10 微升於二甲亞碸中製備之激動劑 DAMGO（[D-Ala2, N-甲基-Phe4 Gly-o15]-腦啡肽）之 20x 濃縮儲液）中。將盤於約 25℃下邊搖動邊培育 30 分鐘。反應乃藉使用 96-孔式組織採收器（Packard，Gaithersburg，Md.））快速過濾至 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤（Packard，Meriden，Conn.）上且其後以 200 微升冰-冷清洗緩衝液（10mM 磷酸二氫鈉，10mM 磷酸氫二鈉，pH 7.4）進行三次洗濾而終止。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 2-3 小時。而後將 BetaScint 閃爍計數液（Wallac，Turku，Finland）加入（50 微升/孔），再將盤使用 Packard Top-Count 計數 1 分鐘/孔。資料係使用 GraphPad PRISM^{TM} v3.0 中之 S 狀劑量-反應曲線擬合功能，或使用供非線性，S 狀劑量-反應曲線擬合用之自行製作之功能來分析。

μ-鴉片受體功能資料：μ GTP EC_{50} 爲化合物於 μ-鴉片

受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹噁啉型哌啶化合物典型具有約 5000 或更低之 μ GTP EC_{50}（nM）以刺激 μ-鴉片受體功能。一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 4100 或更低。一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 3100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 2000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 10 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 1 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 0.4 或更低。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物之 μ GTP EC_{50}（nM）約 0.1 或更低。

μ GTP Emax（%）爲相對於 DAMGO（標準 μ 激動劑）所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）大於約 10 %。一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）大於約 20 %。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）大於約 50 %。另一實施例中，經取代之

喹喔啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）大於約 65 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）大於約 75 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）大於約 88 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 μ GTP Emax（%）約 100 %或更多。

5.53 實例 53：於試管內之 Kappa-鴉片受體結合分析法

κ-鴉片受體結合分析法之步驟：來自可表現人類 κ 鴉片受體（Kappa）之重組 HEK-293 細胞（於自家中選殖）中之膜係藉將細胞於冰-冷低張緩衝液（2.5mM 氯化鎂，50mM HEPES，pH 7.4）（10 毫升/10 公分皿）中溶解，其後以組織碾磨器/鐵氟龍碾磨棒均質化而製得。以 30,000×g 之速，於 4℃下離心 15 分鐘以收集膜，再將丸團再懸浮於低張緩衝液中使最終濃度爲 1-3 毫克/毫升。蛋白質濃度係使用 BioRad 蛋白分析試劑並以牛血清白蛋白作爲標準劑而測知。並將整除份之 κ 受體膜貯存於-80℃下。

放射配位體劑量置換分析法係使用 0.4-0.8nM[^{3}H]-U69,593（NEN，40Ci/毫莫耳）與 10-20 微克膜蛋白（於 HEK-293 細胞中表現之重組 Kappa 鴉片受體；自行製作之製劑）於最終量爲 200 微升之結合緩衝液（5 %二甲亞碸，50mM Trizma 鹼，pH 7.4）中。非專一性結合作用係於 10μM 未標記之納絡酮（naloxone）或 U69,593 之存在

下進行。所有反應均於 96-孔式聚丙烯盤中，於約 25℃下進行 1 小時。結合反應乃藉快速過濾至已預浸於 0.5 %聚乙烯亞胺（Sigma）中之 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤（Packard）上而測知。採收係使用 96-孔式組織採收器（Packard）進行，其後以 200 微升冰-冷結合緩衝液進行五次洗濾。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 1-2 小時。而後將五十微升/孔之閃爍計數液（MicroScint 20；Packard）加入，再將盤於 Packard Top-Count 中計數 1 分鐘/孔。

κ-鴉片受體結合資料：一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物於 κ-受體處具有實質活性。典型上，經取代之喹喔啉型哌啶化合物對 κ 受體之 K_i 值（nM）約 20,000 或更低。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 5000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 300 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 50 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 20 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 15 或更低。另一實施

例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10 或更低。

5.54 實例 54：於試管內之 Kappa-鴉片受體功能分析法

κ-鴉片受體功能分析法之步驟：功能[^{35}S] GTPγS 結合分析法乃進行如下。κ 鴉片受體膜溶液係藉將最終濃度爲 0.026 微克/微升之 κ 膜蛋白（自行製作），10 微克/毫升皂苷，3μM GDP 及 0.20nM[^{35}S] GTPγS 接續加至於冰上之結合緩衝液（100mM 氯化鈉，10mM 氯化鎂，20mM HEPES，pH 7.4）中而製得。將所製備之膜溶液（190 微升/孔）轉移至 96-淺孔式聚丙烯盤（內含 10 微升於二甲亞碸中製備之激動劑之 20x 濃縮儲液）中。將盤於約 25℃下邊搖動邊培育 30 分鐘。反應乃藉使用 96-孔式組織採收器（Packard）快速過濾至 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤（Packard）上且其後以 200 微升冰-冷結合緩衝液（10mM 磷酸二氫鈉，10mM 磷酸氫二鈉，pH 7.4）進行三次洗濾而終止。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 2-3 小時。而後將五十微升/孔之閃爍計數液（MicroScint 20；Packard）加入，再將盤於 Packard Top-Count 中計數 1 分鐘/孔。

κ-鴉片受體功能資料：κ GTP EC_{50} 爲化合物於 κ 受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 20,000 或更低之 κ GTP EC_{50}（nM）以刺激 κ-鴉片受體功能。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 10,000 或更

低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 5000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 2000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 1500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 800 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 300 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 50 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 25 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 κ GTP EC_{50}（nM）約 10 或更低。

κ GTP Emax（%）爲相對於 U69,593 所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）大於約 10 %。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）大於約 15 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）大於約 30 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）大於約 40 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax

（%）大於約 45 %。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）大於約 75 %。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）大於約 90 %。另一實施例中，經取代之喹噁啉型哌啶化合物所具有之 κ GTP Emax（%）約 100 %或更多。

5.55 實例 55：於試管內之 Delta-鴉片受體結合分析法

δ-鴉片受體結合分析法之步驟：放射配位體劑量置換分析法係使用 0.2nM[^{3}H]-那曲吲哚（NEN，33.0Ci/毫莫耳）與 10-20 微克膜蛋白（於 CHO-K1 細胞中表現之重組 δ 鴉片受體；Perkin Elmer）於最終量爲 500 微升之結合緩衝液（5mM 氯化鎂，5 %二甲亞碸，50mM Trizma 鹼，pH 7.4）中。非專一性結合作用係於 25μM 未標記之納絡酮（naloxone）之存在下測定。所有反應均於 96-深孔式聚丙烯盤中，於約 25℃下進行 1 小時。結合反應乃藉快速過濾至已預浸於 0.5 %聚乙烯亞胺（Sigma）中之 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤（Packard）上而測知。採收係使用 96-孔式組織採收器（Packard）進行，其後以 500 微升冰-冷結合緩衝液進行五次洗濾。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 1-2 小時。而後將五十微升/孔之閃爍計數液（MicroScint 20；Packard）加入，再將盤於 Packard Top-Count 中計數 1 分鐘/孔。

δ-鴉片受體結合資料：一實施例中，經取代之喹噁啉

型哌啶化合物於 δ 受體處實質無活性。典型上，經取代之喹喔啉型哌啶化合物對 δ 受體之 K_i 值（nM）約 20,000 或更低。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 7500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 6500 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 5000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 3000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 2500 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 500 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 350 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 250 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 100 或更低。另一實施例中，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 K_i 值（nM）約 10 或更低。

5.56 實例 56：於試管內之 Delta-鴉片受體功能分析法

δ-鴉片受體功能分析法之步驟：功能[^{35}S] GTPγS 結合分析法乃進行如下。δ 鴉片受體膜溶液係藉將最終濃度

爲 0.026 微克/微升之 δ 膜蛋白（Perkin Elmer），10 微克/毫升皂苷，3μM GDP 及 0.20nM[^{35}S] GTPγS 接續加至於冰上之結合緩衝液（100mM 氯化鈉，10mM 氯化鎂，20mM HEPES，pH 7.4）中而製得。將所製備之膜溶液（190 微升/孔）轉移至 96-淺孔式聚丙烯盤（內含 10 微升於二甲亞碸中製備之激動劑之 20x 濃縮儲液）中。將盤於約 25℃下邊搖動邊培育 30 分鐘。反應乃藉使用 96-孔式組織採收器（Packard）快速過濾至 96-孔式 Unifilter GF/C 濾盤（Packard）上且其後以 200 微升冰-冷結合緩衝液（10mM 磷酸二氫鈉，10mM 磷酸氫二鈉，pH 7.4）進行三次洗濾而終止。繼而將濾盤於 50℃下乾燥 1-2 小時。而後將五十微升/孔之閃爍計數液（MicroScint 20；Packard）加入，再將盤於 Packard Top-Count 中計數 1 分鐘/孔。

δ-鴉片受體功能資料：δ GTP EC_{50} 爲化合物於 δ 受體處提供 50 %最大反應所需之化合物濃度。經取代之喹喔啉型哌啶化合物典型具有約 20,000 或更低之 δ GTP EC_{50}（nM）以刺激 δ 鴉片受體功能。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 10,000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 100 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 1000 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 90 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 50 或更低。

另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 25 或更低。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物之 δ GTP EC_{50}（nM）約 10 或更低。

δ GTP Emax（%）爲相對於蛋內啡肽所引發之效應而言，化合物所引發之最大效應。典型上，本發明經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）大於約 10 %。一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）大於約 30 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）大於約 50 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）大於約 75 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）大於約 90 %。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 100 %或更多。另一實施例中，經取代之喹喔啉型哌啶化合物所具有之 δ GTP Emax（%）約 110 %或更多。

5.57 實例 57：受體結合效力及活性反應

下表提供一些經取代之喹喔啉型哌啶化合物對 ORL-1 受體，及一些經取代之喹喔啉型哌啶化合物對 μ-鴉片受體，κ-鴉片受體，及/或 δ-鴉片受體之結合效力及活性反應之結果。

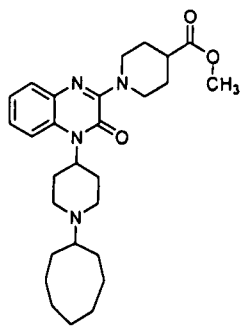
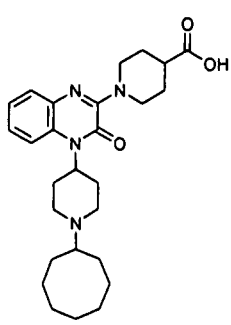
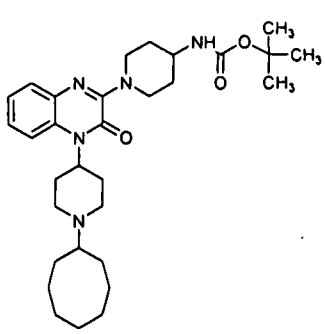
表 1 中，對 ORL-1 受體之結合效力係藉實例 49 中之步驟測定。對 μ-鴉片受體之結合效力係藉實例 51 中之步

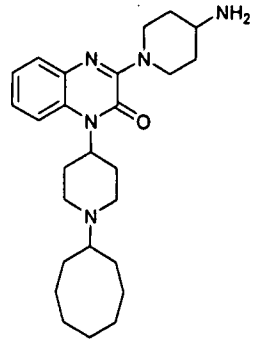
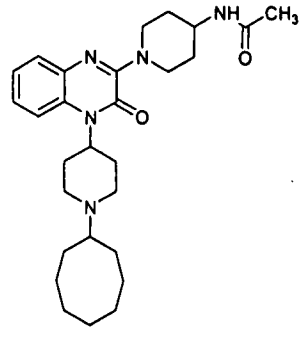
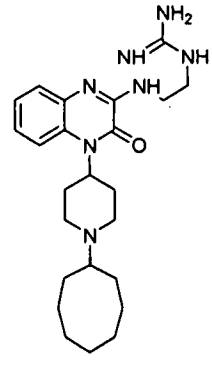
驟測定。對 κ-鴉片受體之結合效力係藉實例 53 中之步驟測定。對 δ-鴉片受體之結合效力係藉實例 55 中之步驟測定。

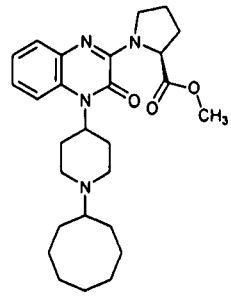
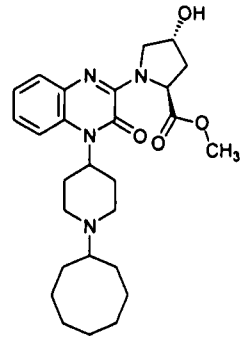
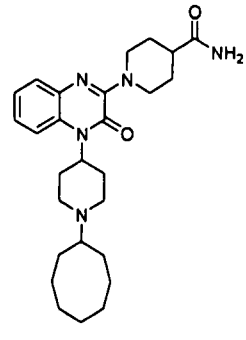
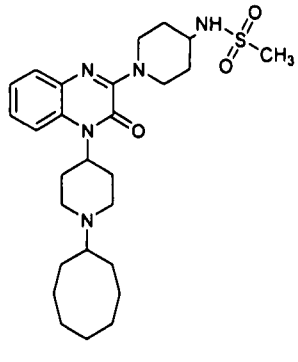
表 2 中，對 ORL-1 受體之活性反應係藉實例 50 中之步驟測定。對 μ-鴉片受體之活性反應係藉實例 52 中之步驟測定。對 κ-鴉片受體之活性反應係藉實例 54 中之步驟測定。對 δ-鴉片受體之活性反應係藉實例 56 中之步驟測定。

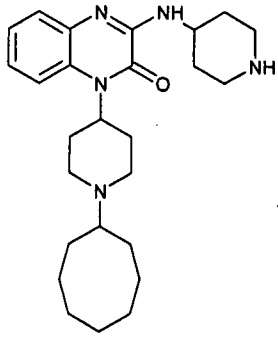
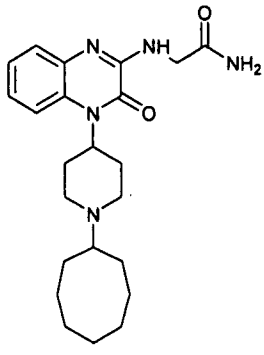
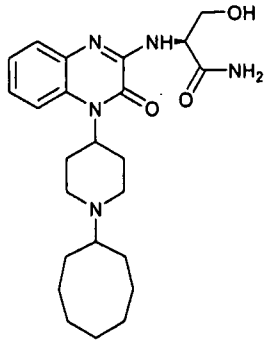
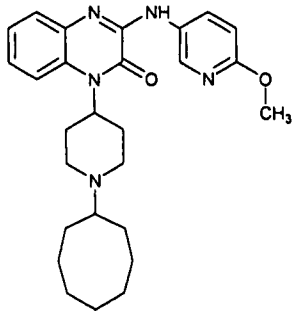
表 1：經取代之喹喔啉型哌啶化合物之受體結合效力

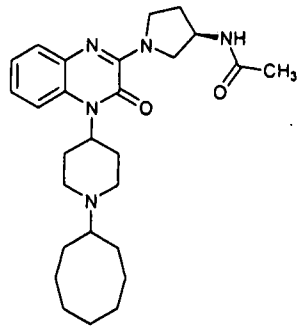
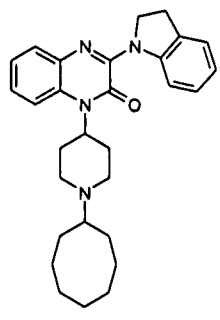
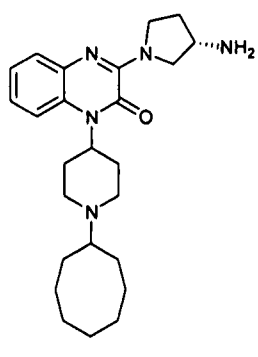
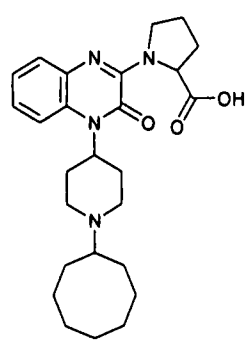
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
1		326.1 ±34.6	13470 ±1595		76337
2		67.2 ±12.0	2053 ±343	257.0 ±22.0	28064
3		153.7 ±7.0	17060 ±2280	888 ±173	$> 10^5$
4		117.5 ±12.1	3869 ±724	135.8 ±15.0	8918 ±2238
5		19.4 ±2.5	4340 ±1155	22.5 ±5.8	23220
6		152 ±25	1145 ±104	165.2 ±23.1	11122
7		156 ±24	1074 ±182	296 ±45	19610
8		322 ±79	1634 ±115		7556 ±363
9		14.2 ±3.3	1397 ±108	167.6 ±15.2	47271
10		72.1 ±9.1	1480 ±20	73.5 ±18.2	27675
11		114.9 ±24.2	1530 ±85	905 ±177	44071
12		20.9 ±3.9	2391 ±261	15.1 ±2.2	519741
13		96.5 ±18.8	3278 ±270	283 ±55	43483
14		301 ±29	3157 ±197		15188
15		15.4 ±1.8	1199 ±173	92.9 ±16.4	24560

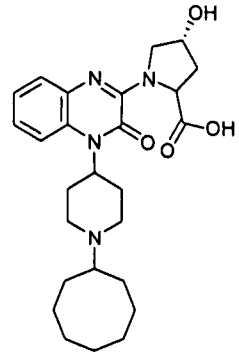
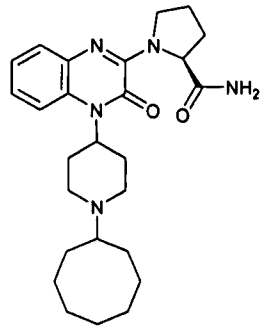
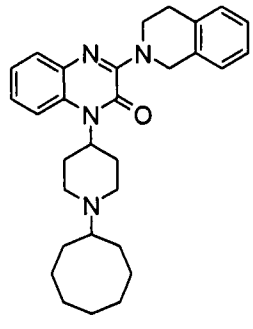
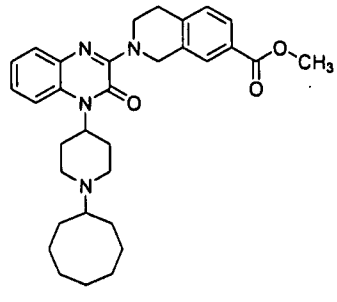
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
16		97.8 ±5.0	2313 ±247	328 ±11.3	34024
17		181.8 ±1.6	5254 ±208	622 ±102	37800
18		182 ±29	2078 ±57	303 ±9	55229
19		16.8 ±0.8	26627	11500 ±1090	545749
20		547 ±90.0			
21		74.8 ±3.5	3396 ±362	151 ±20	22592

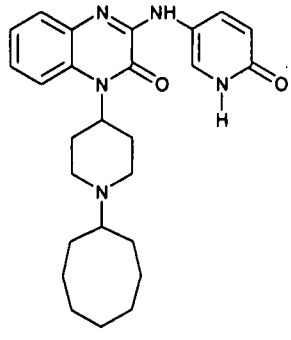
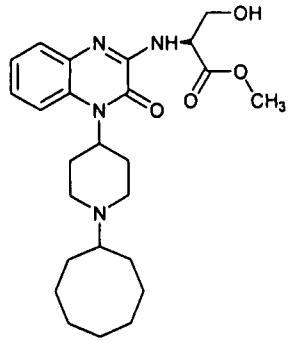
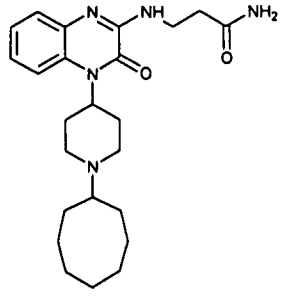
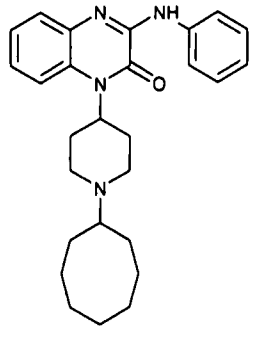
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
22		35.2 ±2.3	3037 ±579	30.4 ±2.2	19407
23		60.8 ±5.1	3942 ±1253	514 ±70	52099
24		27.0 ±5.2	5281 ±1532	852 ±61	60848
25		65.7 ±10.0	5979 ±937	1300 ±360	82251
26		7.1 ±0.3	629 ±24	191.4 ±30.4	35858

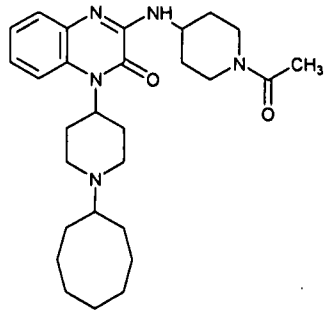
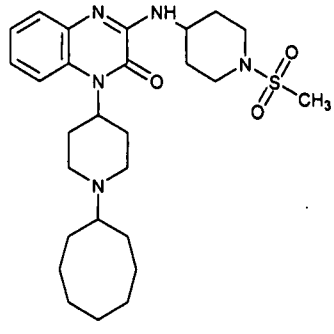
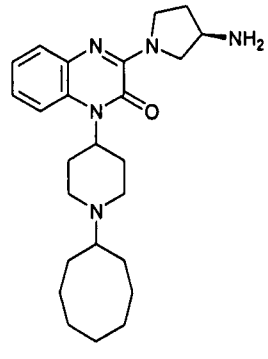
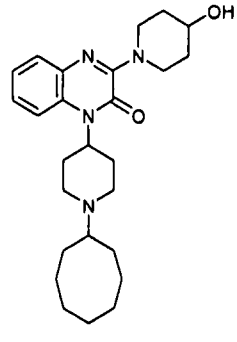
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
27		48.5 ±7.0	2438 ±493	583 ± 155.2	27790
28		156.3 ±9.4	5244 ±939	1038 ± 252	66315
29		39.8 ±2.6	3780 ±1098	481 ±87	inactive
30		57.9 ±1.3	1895 ±309	378 ± 62.4	61698

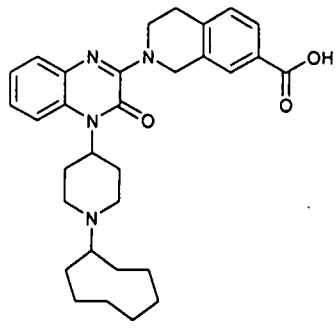
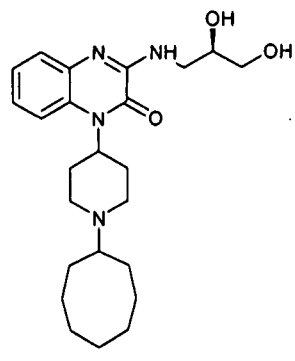
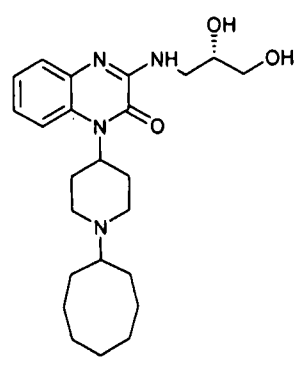
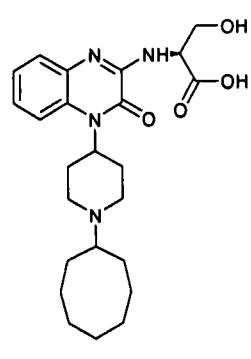
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
31		36.9 ±3.0	1488 ±321	67.5 ± 7.6	34671
32		37.4 ±7.5	6403 ±1943	354 ± 28.2	548766
33		22.9 ±4.9	3341 ±1068	1282.6 ± 212.1	96003
34		153 ±36	627 ±137	46.34 ± 5.96	26105

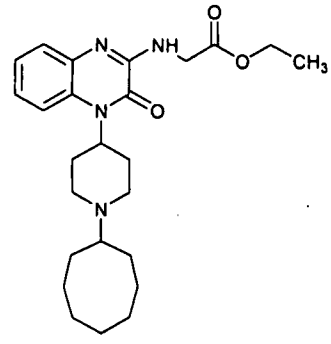
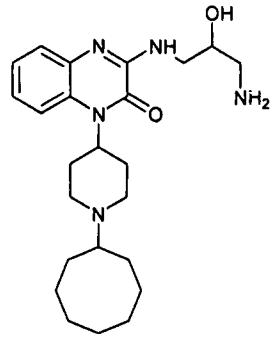
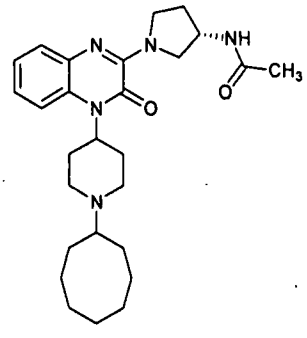
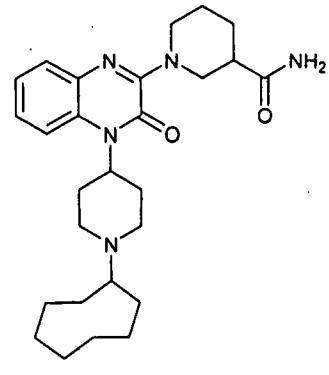
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
37		18.6 ±3.7	2064 ±346	222.01 ± 34.1	56989
38		5.7 ±1.3	1451 ±313	375 ± 79.5	6673
39		8.6 ±1.9	624 ±22	57.3 ± 7.43	52574
40		309 ±33			

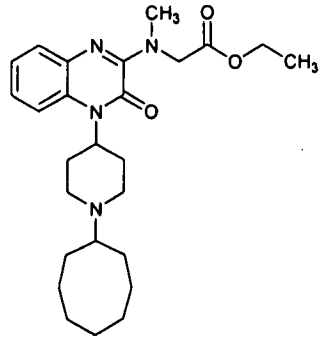
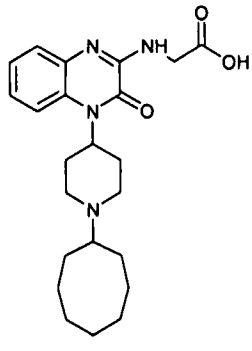
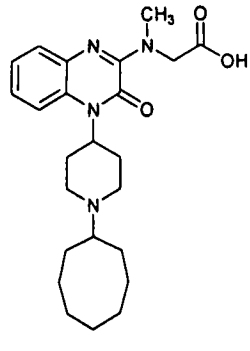
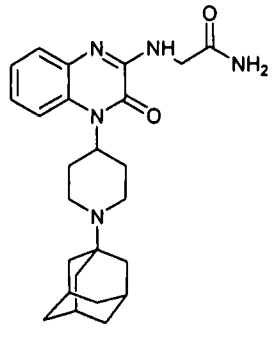
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
41		426 ±85			
42		36.9 ±4.5	1866 ±27	611.9 ± 37.1	81321
43		42.3 ±6.1	809 ±57	544.2 ± 57	38851
44		111 ±24	513 ±27	301 ± 68.4	45038

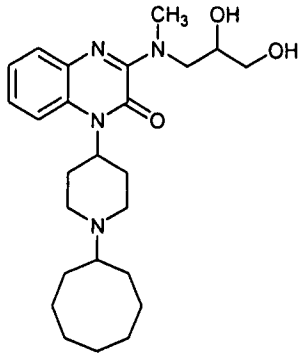
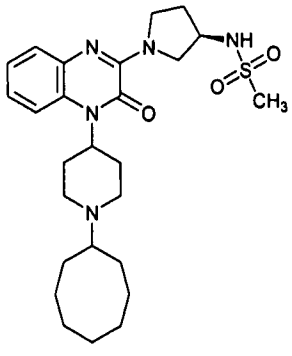
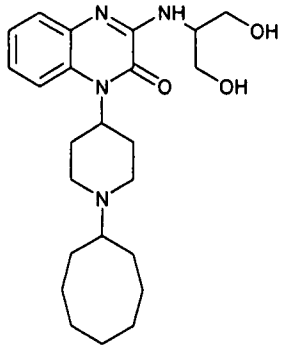
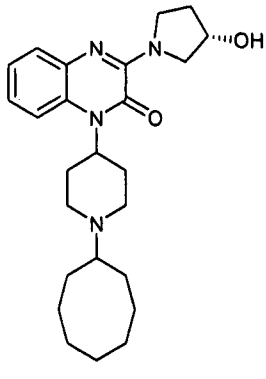
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
45		46.3 ±3.0	3986 ±1172	805 ± 97.4	46719
46		32.1 ±3.7	1414 ±337	191 ± 34.5	518930
47		42.4 ±2.7	2368 ±245	731 ± 55.1	$> 10^5$
48		355 ±31			

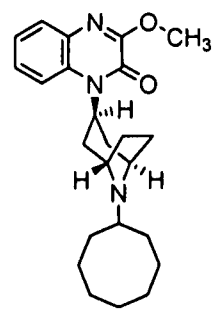
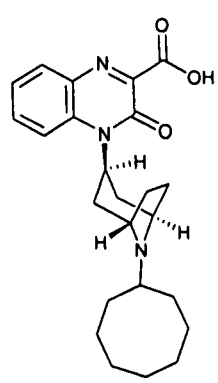
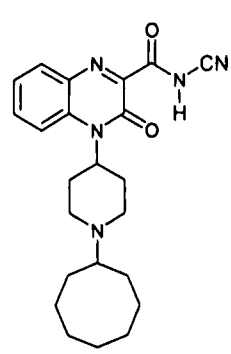
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
49		70.9 ±7.2	1345 ±153	971 ± 50.6	531427
50		35.2 ±2.1	634 ±28		59230
51		4.0 ±0.6	512 ±79	22 ± 2.1	28106
52		92 ±16	3557 ±1293	712 ± 177	43207

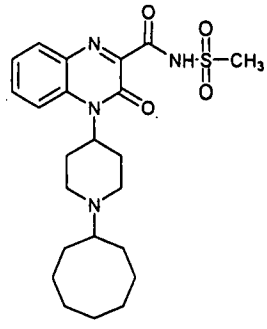
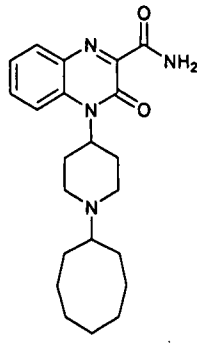
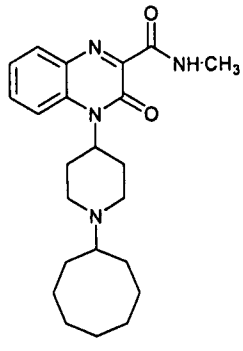
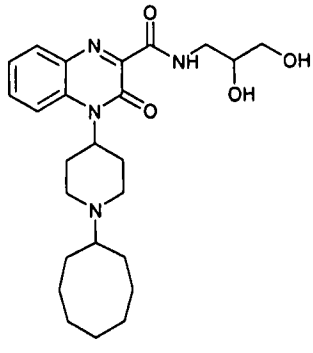
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
53		332 ±77			
54		31.9 ±4.8	5414 ±591	1195 ± 151	528011
55		24.1 ±7.0	2109 ±765	929 ± 152	530892
56		36.5 ±6.9	5056 ±1453	544 ± 30.7	19145

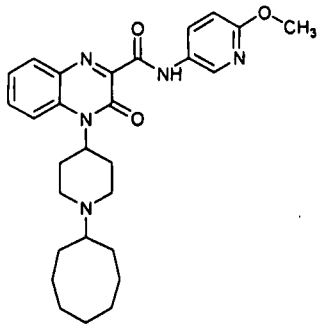
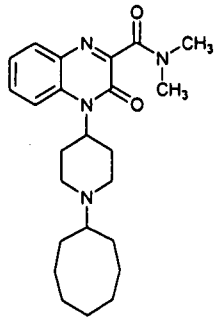
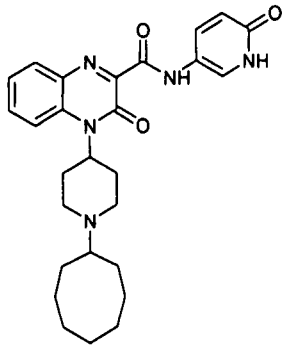
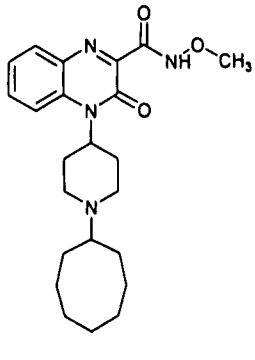
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
57		45 ±13	1360 ±468	379 ± 48.3	532394
58		14.8 ±2.0	524 ±107	175 ± 11.6	45883
59		29.9 ±1.4	3183 ±1005	457 ± 72	53164
60		130 ±29	6657 ±2010	510 ± 125	38477

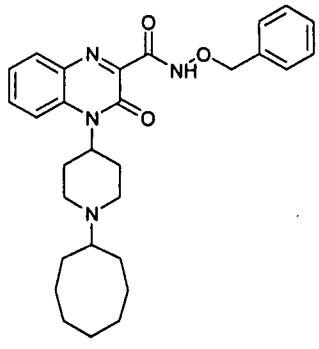
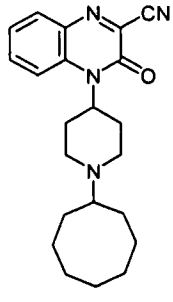
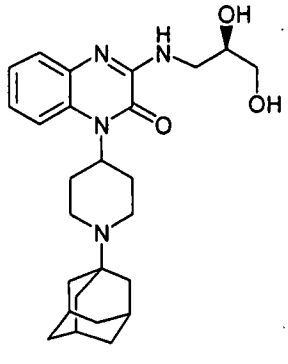
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
61		130 ±10	4412 ± 953	810 ± 170	28131
62		368 ±39			
63		438 ±36			
64		54.8 ±1.3	9284 ± 2250	4359 ± 796	inactive

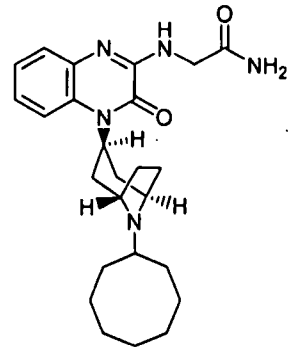
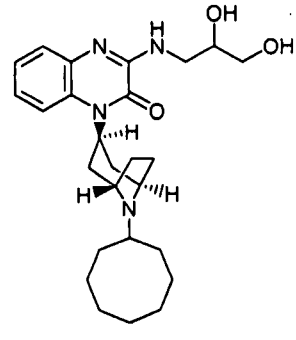
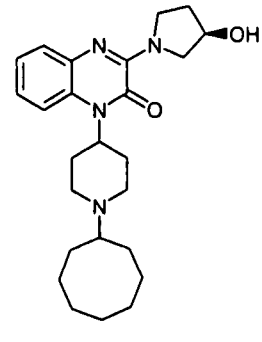
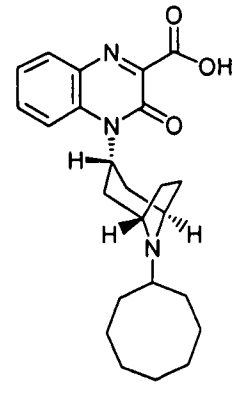
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
65		85.3 ±4.5	3642 ± 704	1149 ± 121	85587
66		15.5 ±1.3	1523 ± 106	587 ± 131	28211
67		19.1 ±0.8	3296 ± 722	666 ± 74	86219
68		49.8 ±3.7	6155 ± 354	1486 ± 180	54999

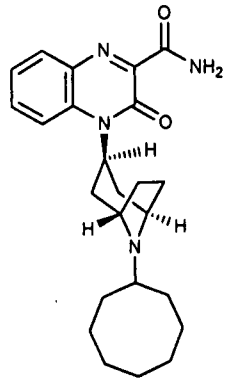
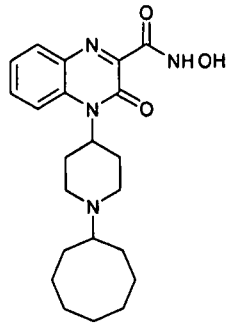
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
69		4.2 ±0.9	248 ±33	161 ± 47	13091
70		109 ±7	2511 ±193	141 ±10	13080
71		111 ±6.7	7426 ±254	1034 ±232	31727
72		220 ±17	887 ±84	23.4 ±1.1	
73		52.8 ±7.5			
74		12.6 ±0.8	678 ±9	630 ±218	47391
75		273 ±13			

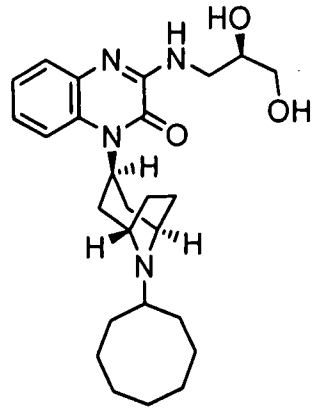
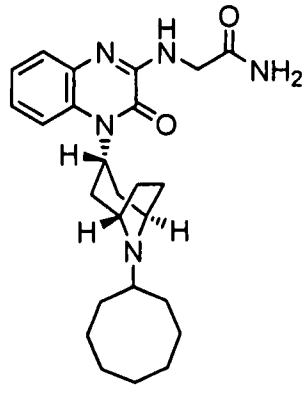
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
76		375 ±115			
77		10.9 ±1.8	1239 ±162	418 ± 42	21144
78		40.7 ±4.1	1723 ±313	618 ± 107	16831
79		51 ±12	2727 ±260	994 ± 92	20971

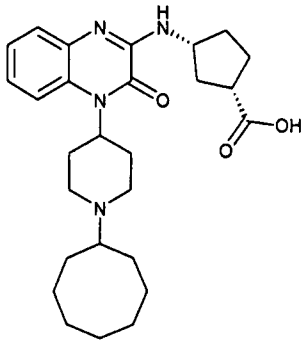
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
80		13.7 ±4.1	871 ±196	132 ± 18	23741
81		44 ±12	2787 ±843	669 ± 88	20507
82		16.2 ±4.4	2144 ±549	391 ± 71	15770
83		44 ±20	1918 ±621	586 ± 97	10177

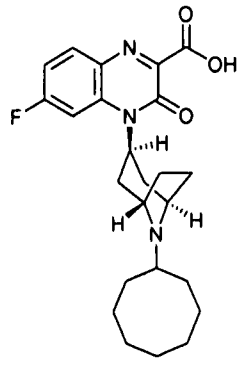
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
84		12.7 ±0.5	1914 ±277	245 ± 46	2712 ± 258
85		92.2 ±10.6	4089 ±1450	182 ±26	17850 ±3075
86		179.4 ±37.3	6758 ±810	83.5 ±12.8	9670 ±2065
87		338 ±6			
88		20.8 ±4.3	1663 ±590	536 ±56	15584
89		75.2 ±6.1	10180 ±2530	4490 ±1110	535200

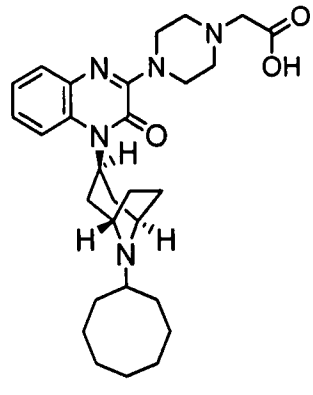
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
90		6.42 ±0.71	459.3 ±8.9	253 ±39	38310
91		5.54 ±0.23	394.3 ±4.2	224 ±14	21860
92		41.2 ±0.5	4650 ±657	688 ±189	34954
93		299 ±19			

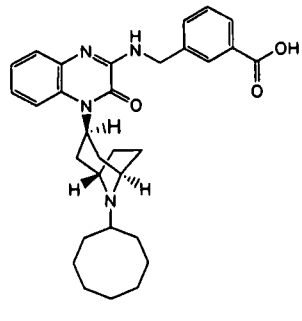
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
94		4.42 ±0.43	819 ±29	154 ±19	25250
95		10.71 ±0.64	5570 ±981	2728 ±785	53540
98		8.6 ±0.2	196 ±21	130 ±15	29200
99		109 ±10	1670 ±36	657 ±26	4470 ±170
100		8.2 ±1.2			
101		1.6 ±0.2	590 ±47	14.9 ±2.0	13970 ±180

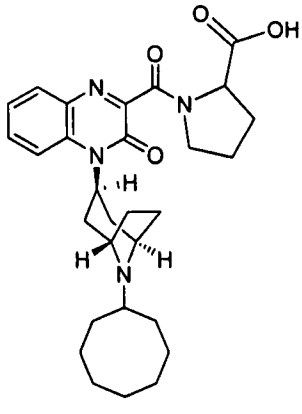
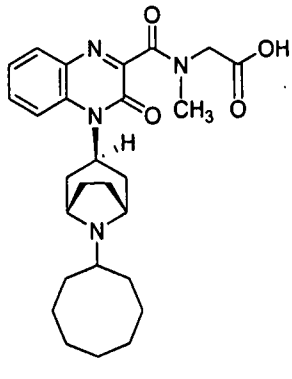
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
102		6.5 ±0.5	576 ±46	156 ±20	49120
103		233.7 ±7.8	6700 ±700	4330 ±700	26460
104		120.1 ±9.2	12100 ±1315	5350 ±1000	29775
105		288 ±39			
106		61.4 ±7.3	1172 ±35	2840 ±340	12882
107		285 ±33			

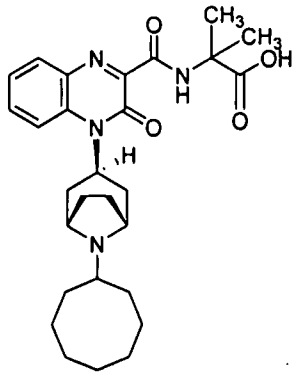
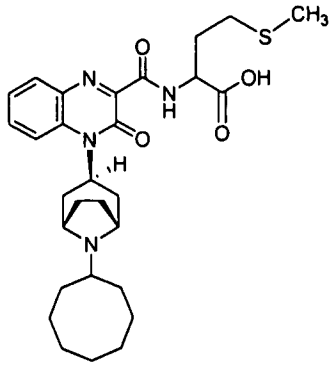
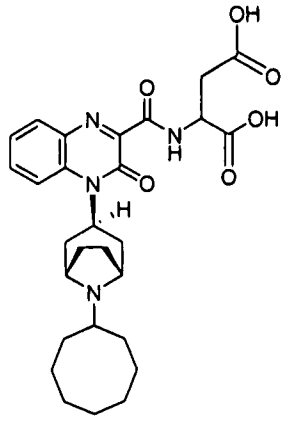
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
108		607.4 ±9.9			
109		493 ±34			
110		1716 ±177			
111		189 ±16	12825 ±600	19250	35615
112		500 ±10			
113		785 ±72			
114		52.1 ±1.0	2510 ±65	1203 ±200	24072
115		23.8 ±0.9	770 ±55	998 ±92	57741
116		836 ±34			
117		1342 ±71			
118		561 ±75			
119		73.2 ±7.1	3330 ±350	381 ±50	$> 10^5$
120		3.1 ±0.3	210 ±16	55.8 ±6.3	1710 ±340

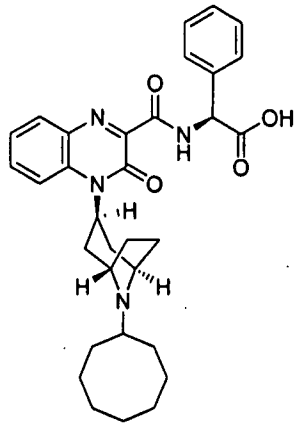
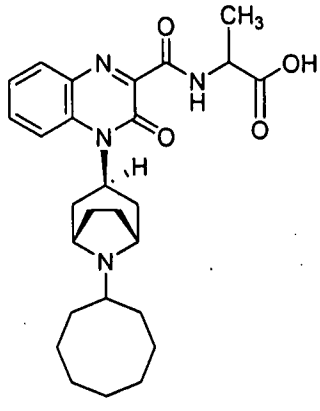
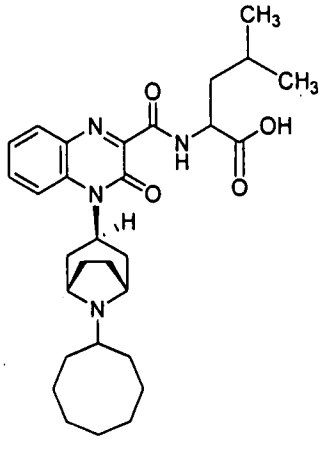
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
121		18.9 ±1.3	743 ±22	460 ±71	13563
122		7.5 ±0.4	373.7 ±1.6	161 ±29	17516
123		127.7 ±8.0	2700 ±250	743 ±148	13745
124		103 ±10	9840 ±422	2600 ±165	$> 10^5$
125		12.0 ±0.3	391.0 ±4.4	380 ±51	42000
126		43.7 ±5.2	422 ±25	422 ±21	25970
127		2.7 ±0.4	188 ±19	480 ±80	$> 10^5$
128		15.7 ±2.4	488 ±60	250 ±15	17638 ±320
129		13.5 ±1.1	462 ±30	180 ±13	26095
130		11.9 ±1.1	1320 ±270	2430 ±578	28211
131		275 ±10			
133		135.9 ±13.6	1217 ±115	501 ±80	25020
168		$> 10^5$			

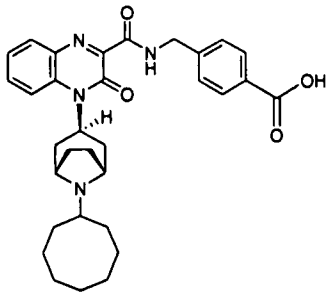
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
171		44.6 ±2.3			
226		20.4 ±4.0	3200 ±125	707 ±51	$> 10^5$
228		4.4 ±1.4	1083 ±61	3320 ±600	> 20,000
205		437 ±36			
207		39.6 ±5.7	1300 ±57	346 ±62	> 20,000
209		78.8 ±2.6	377 ±36	534 ±62	1870
188		16.3 ±2.0	723 ±126	871 ±90	16400
189		10.9 ±1.6	644.2 ±11.9	67.0 ±9.5	11430
337		26.5 ±1.6	706 ±121	220.0 ±7.7	8840
211		34.7 ±2.9	713 ±48	568 ±29	> 20,000
191		60.4 ±3.4	1990 ±289	1493 ±154	37410
193		11.1 ±0.3	6100 ±56	224 ±21	> 20,000

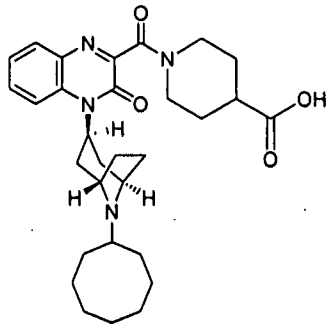
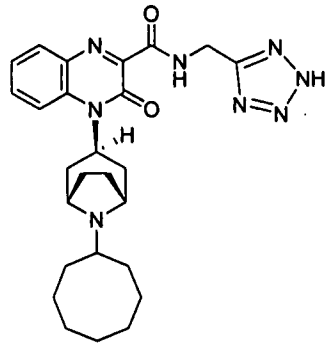
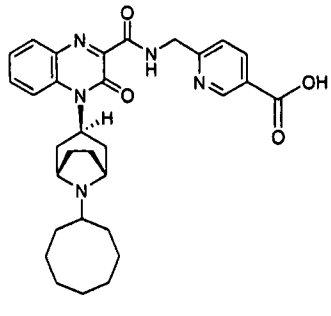
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
212		14.6 ±0.4	1140 ±60	25.9 ±1.8	> 20,000
218		10.6 ±0.5	2530 ±270	863 ±45	> 20,000
194		158.0 ±9.7	3920 ±915	256 ±38	> 20,000
196		46.1 ±1.4	5200 ±370	1650 ±203	8880 ±970
221		16.8 ±0.4	10900 ±1150	740 ±145	> 20,000
197		74.5 ±5.7	8900 ±410	890 ±230	> 20,000
199		237.3 ±8.4	> 20,000	920 ±360	> 20,000
201		44.8 ±1.8	1600 ±260	1360 ±170	2740 ±850
216		15.8 ±1.1	2250 ±530	134 ±22	> 20,000
203		140 ±20	1470 ±210	750 ±58	> 20,000
180		456 ±74			
305		149 ±23	4420 ±250	780 ±53	> 20,000
174		71.4 ±2.5	2918 ±37	488 ±21	> 20,000

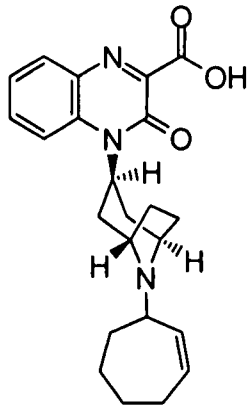
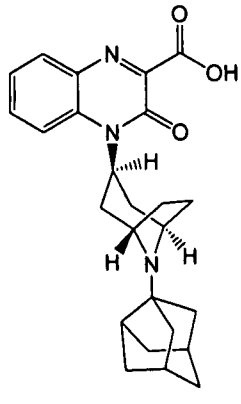
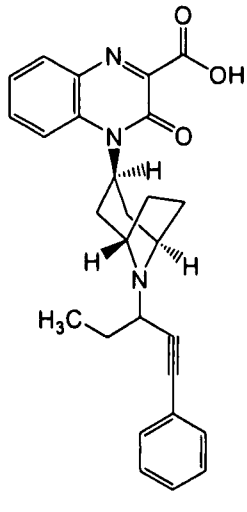
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
176		101.9 ±4.5	4700 ±238	1153 ±165	1305 ±39
178		10.60 ±0.02	2807 ±307	429 ±75	> 20,000
277		538 ±40			
231		61.7 ±0.7	11942 ± 294	2032 ± 286	547704
306		114.9 ±16.8	1458 ±173	350 ±13	22330
307		170 ±24	1375 ±182	478 ±45	23090

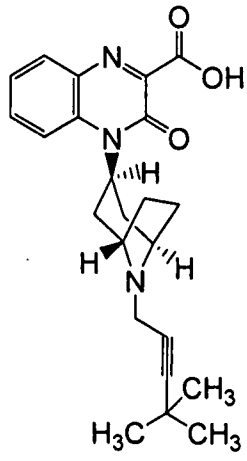
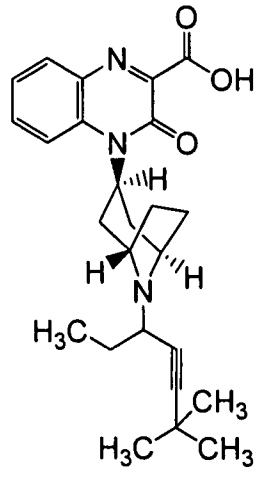
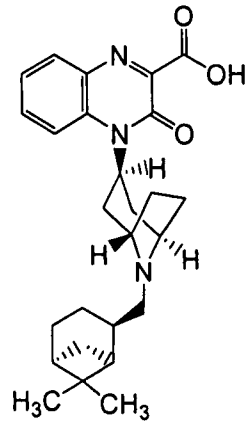
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
308		77.5 ±17.1	60.2 ±5.8	144 ±16	12160
309		62.9 ±9.8	784 ±43	210 ±11	2045
310		127.6 ±9.3	770 ±37	229 ±23	8680

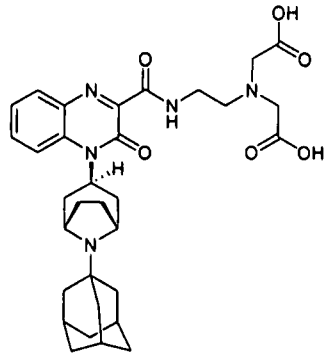
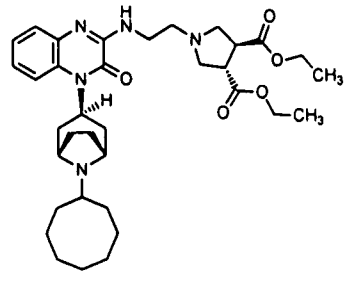
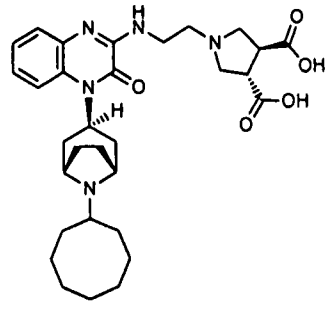
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
311		24.6 ±3.0	400 ±48	49.3 ±2.4	2570
240		40.3 ±3.3	480 ±40	46.3 ±3.8	41190
312		35.9 ±6.6	263 ±11	172 ±41	14500
313		35.8 ±9.1	452 ±49	35.3 ±1.3	2220
241		17.7 ±3.6	679 ±69	440 ±79	10900

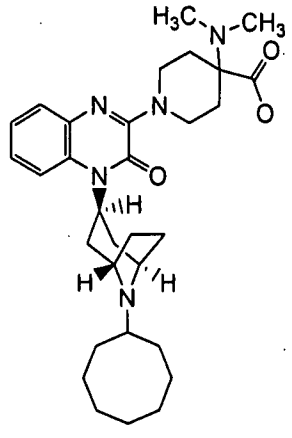
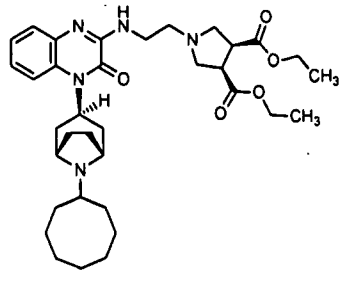
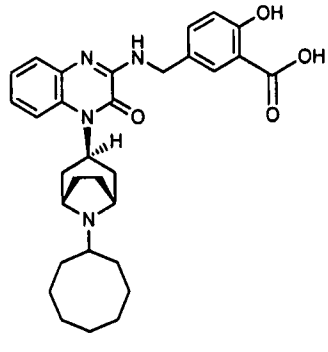
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
253		131.4 ±9.2	5300 ±900	2055 ±427	68750
257		1187 ±103			
248		911 ±139			
249		260 ±14	46010	6000 ±2040	533100
259		962 ±62			
255		400 ±22			
251		3294 ±219			
314		59.7 ±4.1	1792 ±112	909 ±49	4925
153		22.2 ±1.8	459 ±18	66.0 ±15.6	530900
261		596 ±16			
245		912 ±72			
243		1345 ±67			
247		89.9 ±8.1	10970	3500 ±623	533800

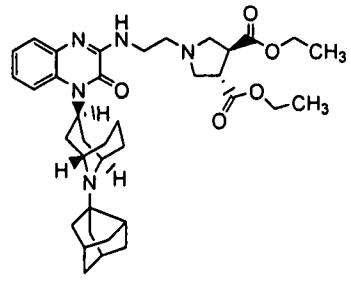
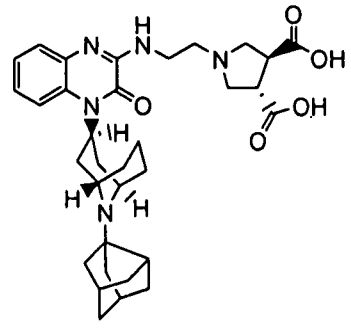
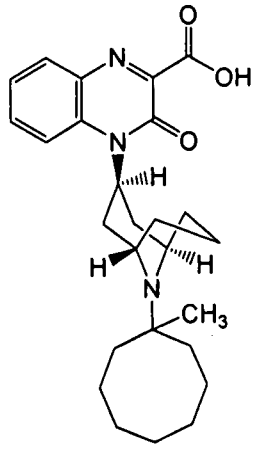
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
316		632 ±114			
317		157 ±29	1160 ±19	1720 ±210	> 20,000
272		740 ±105			
274		383 ±45			
270		52.1 ±7.4	2660 ±256	1600 ±307	> 20,000
235		18.1 ±0.8	14300 ±2650	1116 ±18	> 20,000
318		60.8 ±7.9	1930 ±335	835 ±83	7730 ±255

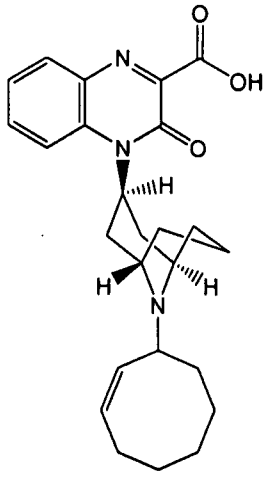
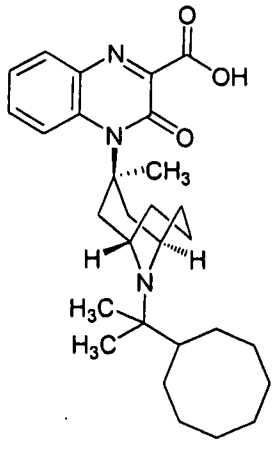
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
319		611 ±78			
320		15.4 ±4.0	1865 ±240	3090 ±1300	15010 ±380
321		> 20,000			

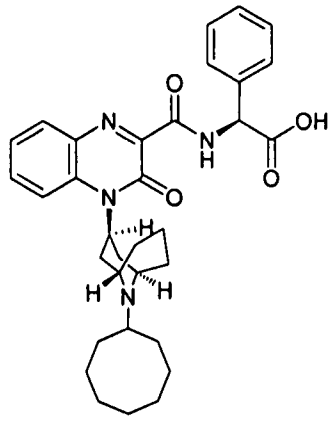
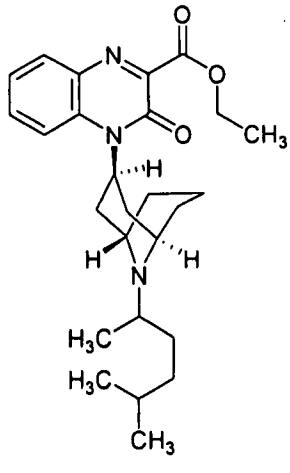
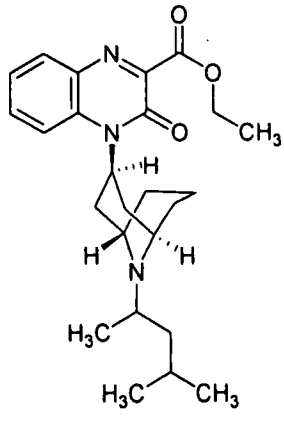
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
322		2841 ±961			
323		205 ±35	2800 ±450	> 20,000	> 20,000
324		398 ±59			
233		144 ±37			

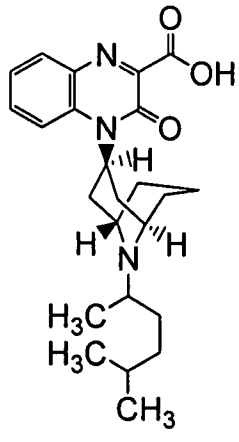
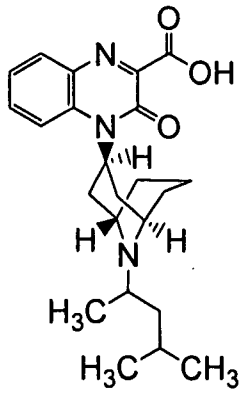
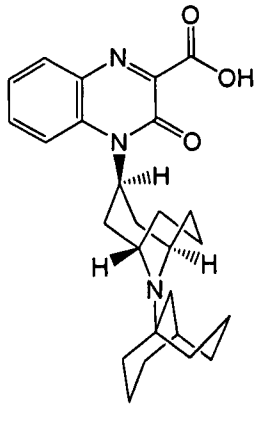
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
325		82 ±24			
266		4.1 ±0.6	679 ±54	1430 ±86	> 20,000
263		47.5 ±6.1	39554	5625 ±1424	525570
237		30.2 ±0.4	16252 ± 3179	2473 ± 85	524333
239		45.5 ±4.4	57791	3272 ± 398	537763
326		24.6 ±1.2	10098	16.2 ±2.2	> 20,000
279		29.9 ±0.7	16913	447 ±79	> 20,000
327		104.2 ±5.8	37211	672.5 ±182.5	> 20,000

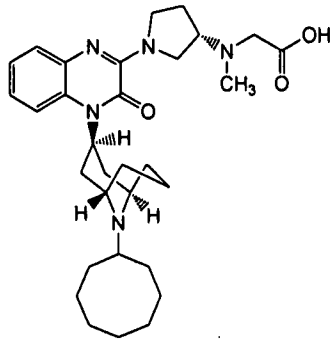
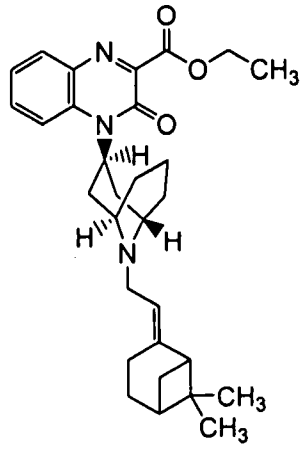
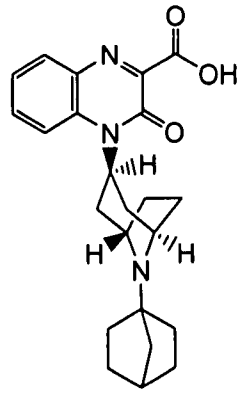
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
282		502 ±82	1445 ± 106	64.2 ± 8.5	32209
284		21.5 ±1.5	8927 ±524	223.4 ±12.1	72511
328		7.7 ±0.1	3877 ±261	102.0 ±6.9	18818 ±507
329		62.2 ±7.5	7122 ±605	31.2 ±8.4	67102
330		66.1 ±5.4			

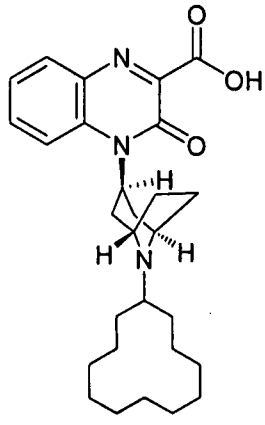
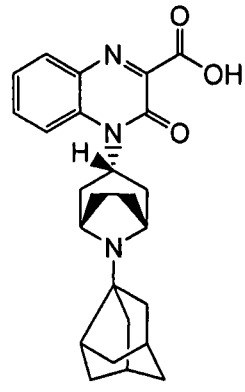
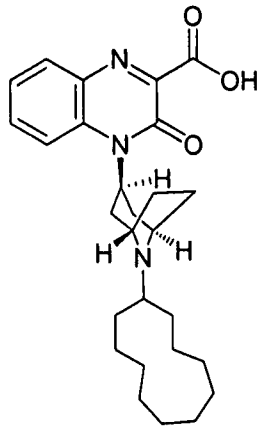
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
331		493.3 ±60.2			
332		587.2 ±38.3			
333		29.1 ±2.1	17180 ±6501	5035 ±984	39396
334		38.1 ±7.2	4750 ±262	6866 ±1903	16831 ±820
335		8.6 ±0.7	> 20,000	5154 ±809	> 20,000
286		2.8 ±0.8	> 20,000	16760 ±1446	> 20,000

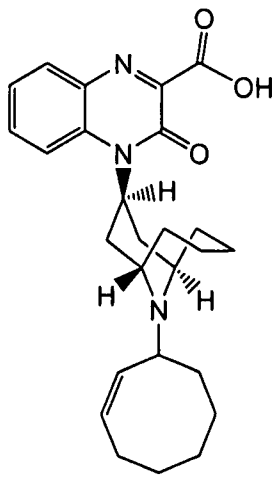
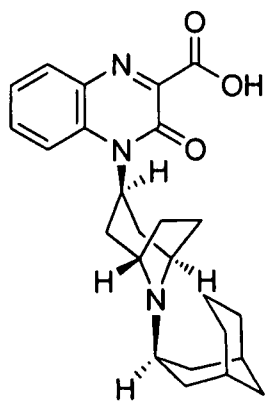
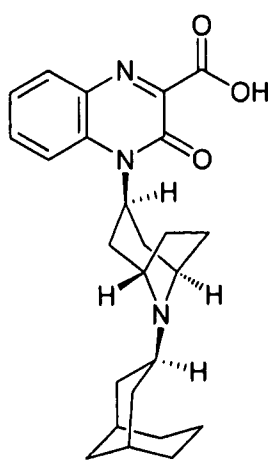
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
288		1.8 ±0.3	2060 ±199	565 ±62	> 20,000
336		3.6 ±0.6	3291 ±186	365 ±98	5437 ±796
290		1.4 ±0.1	699 ±100	375 ±157	3155 ±1282
292		8.5 ±0.9	3429 ±865	4470 ±160	2141 ±507
294		2.5 ±0.1	709 ±94	425 ±112	1606 ±155
299		289 ±15			

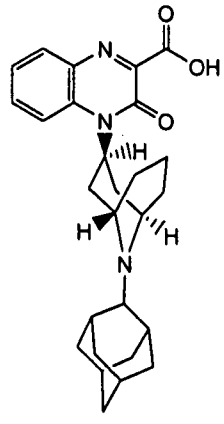
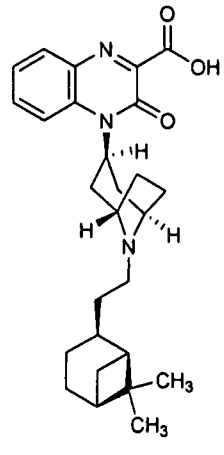
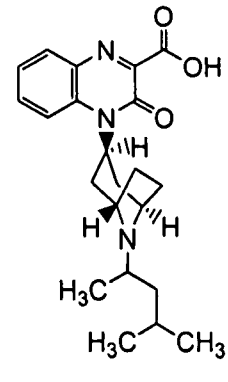
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
300		9.0 ±1.5	443	63.4 ±8.8	106 ±30
296		4.8 ±0.9	1029 ± 108	1547 ± 604	1970 ± 259
298		2.0 ±0.1	396 ± 5.5	469 ± 157	1523 ± 523
301		29.8 ±4.0	487 ± 61	162 ± 35	1396 ± 241
302		9.9 ±0.8	160 ± 18	85.4 ± 18.8	2863 ± 334

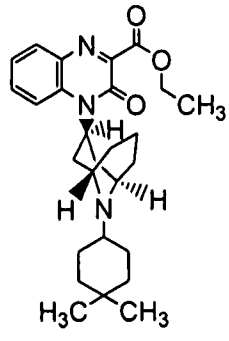
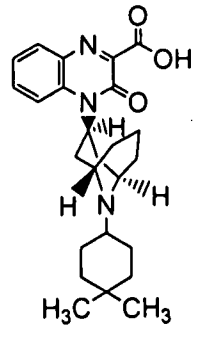
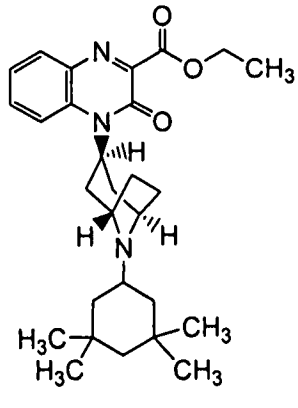
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
303		35.4 ±0.6	664 ± 79	1582 ± 393	1102 ± 456
304		13.8 ±2.1	397 ± 71	523 ± 75	667 ± 232
222		30.2 ±2.8	1862 ± 433	2889 ± 593	2027 ± 582
350		382 ±74			
351		33.5 ±3.3	368 ±97	129.5 ±14.4	11275

參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
352		11.5 ±1.3	307.1 ±4.0	49.7 ±3.8	1743 ±57
353		22.9 ±1.6	689 ±64	589 ±211	1159 ±260
354		10.5 ±2.2	292 ±81	20.6 ±1.1	386 ±73
355		128.0 ±7.9	5490 ±85	3891 ±920	> 20,000

參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
356		43.1 ±3.4	1436 ±215	76 ±21	18180
357		364 ±18			
358		9.0 ±1.1	1600 ±55	640 ±126	8900 ±2390

參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
359		11.6 ±1.5	407 ±33	1756 ±308	1011 ±239
360		202.8 ±7.1	3825 ±576	2691 ±189	> 20,000
361		5.7 ±0.4	4450 ±1224	6143 ±1617	> 20,000
362		2.4 ±0.2	1631 ±77	2280 ±213	4763 ±509

參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
363		250 ± 22	14374	10240 ± 2400	7100 ± 1560
364		1.4 ± 0.1	670 ± 220	63 ± 15	758 ± 95
365		1828 ± 123			
366		50.0 ± 4.7	1759 ± 276	480.5 ± 26.5	2856 ± 763

參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
367		374 ± 73			
368		828 ± 126			
369		178 ± 17	4032 ± 1010	5345 ± 1725	> 20,000
370		1300 ± 50			

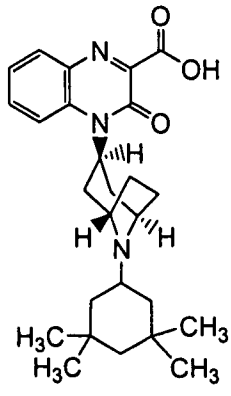
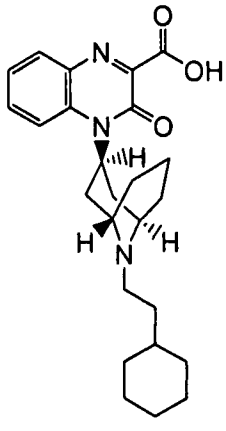
參考號	化合物	K_i [平均值±標準偏差] (nM)			
		ORL-1	鴉片受體		
			Mu	Kappa	Delta
371		496 ± 68			
372		188 ± 17			

表 2：經取代之喹喔啉型哌啶化合物之活性反應

參考號	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [平均值±SEM]					
	ORL-1		鴉片受體			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
1	1850±190	43±1.7				
2	580±92	47.3±2.0			2110 ± 424	14.7 ± 1.5
3	602±95	51.7±3.7				
4	1001±105	83±1.5			846±80	30.5±2.9
5	293±47	73±3.5			801±208	13±0.6
6	76±74	85.3±4.4			1643±150	34.7±1.7
7	979±40	67.3±1.9			9777 ± 2022	14.7 ± 1.5
8	4560±1120	55.7±4.2				
9	79.1±6.9	39±1.5			1523±153	12±0.6
10	553±59	34±1.5			2227±565	39.8±4.8
11	900±48	45.7±1.8				
12	452±66	47.7±3.5			1404±86	28±2.1
13	1690±166	68. 7±2.4				
14	4650±238	54.7±2.6				
15	179±24	93.7±5.4			794±14	28.3±3.2
16	3745±93	61±2			10810 ± 3960	16 ± 3.1
17	7871±2230	100±9			6663 ± 286	7 ± 1.2
18	1284±84	69.0±2.7			5125 ± 716	28.3 ± 3.4
19	286±30	115.3±6.7				
21	1466±50	71.7±1.2			460±130	13±1.2
22	440±39	64±3.6			690±86	31±1.2
23	950±94	73.7±2.3			1896 ± 380	6.83 ± 0.6
24	611±71	78±2.3			7122 ± 1182	15.7 ± 2.6
25	781±26	79±2.5				
26	108.6±5.9	85.3±2.7	2883 ± 1286		2076±302	17.3±0.9
27	969±89	92.3±0.9				
28	1880±285	80.3±1.2				
29	468±81	85±0.6			3812 ± 747	8.25 ± 0.48
30	699±19	92.7±3.5			3967 ± 1203	9.67 ± 1.5
31	335±32	76.3±3.9			1400±49	39.3±2.0
32	406±42	76±0.6			7031 ± 662	29 ± 3.5
33	211±21	71.3±3.7				
34	1077±140	43±2.1			187 ± 41.6	26 ± 7
37	265±31	97.7±4.8			1499 ± 281	29 ± 5.1
38	71.2±8.1	119.7±2.7			8763 ± 1214	7 ± 1.2
39	88±30	78±10			285 ± 54	12.7 ± 4.1
42	543±27	86.3±2.4			4367 ± 1002	8.67 ± 0.33
43	474±67	88.3±2.7	6439 ± 1518	1.77 ± 0.4	311.2 ± 39.6	12.67 ± 1.5
44	392.2±6.6	38±3.8	8696 ± 3404	4 ± 1	980 ± 155	20.33 ± 1.9
45	169±58	98.7±9.5			5331 ± 608	10 ± 0.6
46	399±56	112.7±2.3			4105 ± 223	30 ± 1.5
47	418.7±12.7	98.7±4.4			3515 ± 466	10.67 ± 1.2
49	808±110	76.3±5.4			5398 ± 125	9.33 ± 0.7
50	367±11	68±2.5	689761	6 ± 4		

參考號	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [平均值±SEM]					
	ORL-1		鴉片受體			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
51	49.1±8.2	107±3.1	6125 ± 419	2.33 ± 0.7	276 ± 42	11 ± 2.5
52	957±35	99±4.6			2816 ± 93	9 ± 0.6
54	464±28	100.3±3.3				
55	421±50	106.7±3.7			4862 ± 1205	9.33 ± 0.9
56	113±11	48.7±1.9			2545 ± 960	14 ± 1
57	486±34	85.3±5.0			5238 ± 1981	12 ± 1
58	151.4±7.9	96±2.9	13779 ± 5344	4.67 ± 0.3	5930 ± 1751	13 ± 1.5
59	383±63	106.5±3.8			5040 ± 774	12 ± 0.6
60	2137±661	88.7±6.3			6901 ± 1020	16.67 ± 0.7
61	1234±238	73.3±2.3			7826 ± 1712	7.67 ± 1.8
64	457±90	87.7±2.3				
65	348±22	107.7±3.3				
66	107.6±15.1	109.3±5.4			3543 ± 1799	13.7 ± 1.2
67	84.9±4.3	78.3±3.8			6571 ± 1028	16.7 ± 0.3
68	478±6.4	101±5.9				
70	788±44	54.7±1.3			2103±403	12.7±0.9
71	964±116	65.3±2.6				
72	1479±116	42.0±2.9			297±195	47.0±1.2
73	377±115	15.7±1.7				
74	184±21	113.3±3.3	4066±137	10.0±0.6	1222±349	11.3±1.5
77	97.8±9.7	128±4.7				
78	363±20	102.3±5.7			3463 ± 1057	11.3 ± 1.3
79	703±39	88.3±2.4			3885 ± 1542	11.3 ± 1.2
81	469±8	79.3±3.2			1709 ± 376	4.7 ± 0.7
82	181.4±9.8	102±3.2			3019 ± 559	8
83	558±77	79±2.5			1981 ± 152	11.3 ± 1.5
84	182±22	105.3±1.7			4013 ± 406	33.3 ± 0.9
85	197±35	67.0±3.2	3118±525	22±2	1936±141	27.0±1.7
86	422±40	116.7±7.4	529310		362±54	11.8±0.6
88	201±27	110.7±2.9			2278 ± 266	16 ± 0.6
89	806±85	74.3±3.4				
90	72.7±13.7	104.7±3.8	3569 ± 1391	9.7 ± 0.3	6001 ± 444	9.3 ± 1.4
91	51.7±14.3	113.7±2.0	6198 ± 677	16.3 ± 1.2	4145±457	10.3±0.9
92	510±100	74.3±6.0			2267 ± 101	3.3 ± 0.7
94	61.3±5.6	113±8	7001 ± 3621	13 ± 2.1	1125 ± 434	17 ± 2.7
95	92±14	103.3±5.2				
98	93.1±8.3	83.3±8.0	2150±390	14	3150±860	12.7±2.7
99	1230±158	74.7±4.5			$> 10^5$	0.7±0.9
100	19.1±3.6	29±2				
101	17.0±4.2	105.7±5.0	4900±2050	9.7±0.7	32770	15.3±4.1
102	103±18	112.3±6.3	4500±1500	8.7±3.4	960±167	5.7±0.3
103	3240±400	73.7±4.4				
104	2428±219	86.3±5.2				
106	400±44	55.3±5.8				
111	3024±477	84±10				
114	924±42	73±2				
115	43.6±0.9	35.3±2.3	1061±52	93	3512±647	18±2

參考號	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [平均值±SEM]					
	ORL-1		鴉片受體			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
119	3663±171	62.0±1.5			5997±517	59.3±2.3
120	41.3±4.2	94.0±3.6	79340		831±86	8.7±0.3
121	265±27	89.7±5.4	3485±445	9.7±1.2	2930±132	10.7±1.2
122	67.6±3.0	87.3±3.9	5111±1661	8.7±0.3	1365±285	8.3±0.9
123	2351±369	110.5±6.5			3779±1268	9.0±1.2
124	1358±89	115±5				
125	66.9±7.1	107.3±2.4	3600±825	10.8±2.1	2560±470	10.3±1.8
126	594±83	105.0±0.6	3580±140	10.6±1.2	4680±975	8.3±0.9
127	31.3±3.8	127.0±5.3	1365±250	12.5±1.4	2450±490	17
128	209±31	102.7±2.7	1350±125	12.0±0.8	4340±610	12.7±1.5
129	182.6±7.5	107.7±3.7	1750±40	9.7±0.6	3855±572	8.3±0.3
130	40.6±2.4	59.7±0.3	336±47	23±1		
133	473±27	81.3±3.0	1138±281	9±1	1138 ± 281	9 ± 1
226	357±84	83			4567±1257	7.7 ± 0.3
228	53.6±8.4	101.3				
207	946±85	60			1943±548	6.0 ± 1.5
209	1211±54	69	1750±76	10.5	9700±3550	3.7
188	103.7±14.3	36.5	4940±525	11.5	3340±1590	3.3
189	175±13	90	>20,000	21	>20,000	0.25
337	438±15	78	7120±380	9.1	>20,000	10.7
211	337±20	38	1080±235	4.2	2260±480	9
191	956±67	67 ± 1.5				
193	94.4±19.0	34.5 ± 1.6			4727±1215	13 ± 2.1
212	195±13	78.7 ± 3			382±97	6.7 ± 1.8
218	85±17	53.7 ± 2.3			4839±2411	9.7 ± 1.8
194	1760±119	46.7 ± 1.9			>20,000	0
196	293±23	40.3 ± 2.3				
221	277.1±5.6	80.3 ± 3.8			4458±865	9.3 ± 1.3
197	517±48	31.3 ± 1.8			5960±561	7.7 ± 1.2
199	1774±296	39 ± 1			>20,000	0
201	1299±240	84 ± 1.2				
216	397±26	81 ± 3			>20,000	0.3
203	3856±15	73.3 ± 1.7			4587±1293	6.3
305	394±53	42.3 ± 2.9			>20,000	1.0
174	1619±224	69.7 ± 5.2			>20,000	0.3
176	1519±105	50.3 ± 4.4				
178	125.0±8.4	83.3 ± 5.4			3206 ± 379	6.3 ± 0.9
306	548±57	82.3±3.7			2194±744	5.7±0.3
307	400±72	54.0±2.3			4787±336	11.3±1.2
308	379±58	97.7±2.9	63410	10.3±0.3	28900	24.7±8.7
309	659±155	92.7±2.3	7780±689	33.2±4.3	24960	32.3±9.2
310	419±62	81.3±3.2	7406±723	16.0±1.7	8526±2196	14.0±6.7
311	78.6±12.5	74.7±1.8	20640	14.0	28150	31.3±3.8
240	103±23	58.3±1.9	9871±1430	7.7±0.6	6241±2805	10.3±5.3
312	138.2±8.1	56.5±2.3	10896±666	17.7±0.7	11751±4518	20.3±2.6
313	269±53	67±53	21190	12.3±0.3	3946±2100	12.0±4.0
241	114±16	87.3±5.0	3922±139	11.0±0.6	450±180	3.7±0.3
253	3573±302	67.8±1.9				

參考號	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [平均值±SEM]					
	ORL-1		鴉片受體			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
249	4252±181	95.8±3.6				
314	453±66	61.0±0.6			4425±1516	10.3±0.9
153	210±21	58.3±1.6	643±13	3.0±0.4	667025	1.0±2.0
247	271±16	33.3±2.2				
317	647±27	58.3±3.9				
270	1016±203	99.3±1.3				
235	207±10	88±5				
318	236±13	44 ± 1.7			2177±656	6.7 ± 1.9
320	103.6±7.8	80 ± 4.8				
233	503±105	29 ± 3				
325	109±14	15 ± 1.2				
266	33.8±1.0	80 ± 2.2	395.4 ± 43.3	6.6 ± 0.7		
263	298±26	69 ± 2.9				
326	214±31	68±3			429±62	11.7 ± 0.3
279	471±54	59±2			>20,000	4.3 ± 1.3
282	211.7±0.9	58±1.2			13444±962	10.0 ± 1.2
284	618±47	73.3±3.7			>20,000	8.0 ± 1
328	101.6±5.2	75.3±1.9			4397±1592	15.0 ± 2.5
329	321±28	66.3±2.4			552±77	13.0 ± 1.7
330	75.4±9.1	19±1.5				
333	1831±159	60.0±1.7				
334	293±15	68.7±3.4				
335	174±10	117±5				
286	17±2.7	105.3±5.7				
288	11.6±0.6	104±4.6			>20,000	3.3 ± 1.9
336	32.0±5.0	80.3±2.2			>20,000	6.0 ± 1.5
290	11.1±1.0	96.5 ± 1.9	3389 ± 838	17.3 ± 2.9	1770±421	12.7
292	106.0±3.8	97.5 ± 1.3				
294	28.1±2.1	106.3 ± 0.9	5705 ± 574	14.7 ± 1.5	1258±258	20.0
300	53.1±8.5	57.7 ± 2	5265 ± 1497	12 ± 1.8	208 ± 70	8.7 ± 1.3
301	208±16	82.0 ± 2	6181 ± 1252	40.7 ± 3.2	1506 ± 494	10 ± 0.6
302	85±4	98.3 ± 1.7	1365 ± 251	56 ± 6.5	1484 ± 367	7 ± 0.6
303	298±23	90.0 ± 2	5468 ± 552	45.7 ± 7.8		
304	150±6	102.7 ± 2.7	1727 ± 402	50.7 ± 2.9	3269 ± 939	6.7 ± 1.2
351	361±58	53.3±0.6	36425	20.0±0.6	46490	63±11
352	199±40	80.0±1.7	1727±321	8.9±0.5	3734±971	13.0±2.3
353	219±20	57.0	6980±1255	31.7	7660±1140	20.0
354	37.55±1.31	87.0	1409±248	21.7	>20,000	5.3
355	1855±414	74.7 ± 3.8				
356	686±41	93.3 ± 8			>20,000	3.3 ± 1.2
358	62.6±14.1	101.3 ± 5.7			1960±806	11.7 ± 2.3
359	133.7±2.7	89.7± 5.2	3615±730	28.7± 1.2		
360	1667.1±18.4	57.3± 4.1				
361	57.2±3.1	58.7 ± 2.4				
362	4.0 ± 0.9	47.8				
363	4088±1164	67.0 ± 5.8				
364	9.22±0.44	61.8	571.8	9.5	>20,000	9.8

參考號	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [平均值±SEM]					
	ORL-1		鴉片受體			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
366	925±101	86.5± 2.6			1169±368	30.3
369	545±85	37.7± 0.7				
372	214±57	20.7 ± 3.8				

5.58 實例 58：活體內之供預防或治療疼痛之分析法

測試動物：每一實驗係使用實驗開始時重量介於 200-260 克間之鼠。令鼠群居，並隨時給予食物及水，惟在口服經取代之喹喔啉型哌啶化合物之前移除食物 16 小時除外。對照群之作用係與經經取代之喹喔啉型哌啶化合物處理之鼠相比較。對照群係投服供經取代之喹喔啉型哌啶化合物用之載體。投服予對照群之載體量與投服予測試群之載體及經取代之喹喔啉型哌啶化合物之量相同。

急性疼痛：欲評估經取代之喹喔啉型哌啶化合物治療或預防急性疼痛之作用，可使用鼠之甩尾試驗。和緩地以手將鼠隻限制住，再使用甩尾單位（Model 7360，購自 Ugo Basile, Italy）將鼠尾於距離尾端 5 公分之點處暴露至輻射聚焦光束上。甩尾潛伏期定義爲熱刺激開始與甩尾之間之間隔時間。將 20 秒內無反應之動物由甩尾單位中移出，再歸類爲 20 秒之退縮潛伏期。甩尾潛伏期係於投服經取代之喹喔啉型哌啶化合物之前（處理前）及之後 1，3 及 5 小時立即測量。資料則以甩尾潛伏期表示，而最大

可能效應，亦即 20 秒，之百分比（%MPE）乃計算如下：

$$\%MPE=\frac{[(\text{投服後之潛伏期})-(\text{投服前之水潛伏期})}{(\text{20秒之投服前潛伏期})}\times 100$$

鼠之甩尾試驗乃述於 F.E. D'Amour et al., "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 72: 74-79(1941)中。

炎性疼痛：欲評估經取代之喹喔啉型哌啶化合物治療或預防炎性疼痛之作用，乃使用炎性疼痛之弗氏（Freund's）完全佐劑（"FCA"）模型。鼠後爪之 FCA-誘導性炎症乃與持續性炎性機械痛覺過敏之發展有關，且提供臨床有用止痛藥之抗痛覺過敏作用之可信賴預側。(L. Bartho et al., "Involvement of capsaicin-sensitive neurons in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342: 666-670(1990))。將 50 微升 50 %FCA 由蹠內注射至每隻動物之左後爪。注射之 24 小時後，如下所述地藉測定縮爪閾值（"PWT"）以評估動物對傷害性機械刺激之反應。而後將 1、3、10 或 30 毫克/公斤經取代之喹喔啉型哌啶化合物；30 毫克/公斤擇自塞來考昔（Celebrex）、吲哚美辛（indomethacin）或萘普生（naproxen）之對照組；或載體單一注射予鼠隻。繼而於投服後之 1、3、5 及 24 小時測定對傷害性機械刺激之反應。每一隻動物對痛覺過敏之逆轉百分比乃定義爲：

$$逆轉\,\% = \frac{[(投服後之PWT)-(投服前之PWT)}{[(基線PWT)-(投服前之PWT)} \times 100$$

經取代之喹噁啉型哌啶化合物之作用經過測試評估後顯示爲有效，例如，經取代之喹噁啉型哌啶化合物可顯著地降低 FCA-誘導性熱痛覺過敏，其 ED_{50} 值由約 0.1 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤且最大逆轉 %值由約 20 %至約 100 %。例如，經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241 方面，投服經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241 後 1 小時供將熱痛覺過敏逆轉之 ED_{50} 值爲 2.7 毫克/公斤，投服後 3 小時爲 3.8 毫克/公斤，且投服後 5 小時爲 2.3 毫克/公斤。此外，投服經取代之喹噁啉型哌啶化合物 241 後 3 小時之熱痛覺過敏之最大逆轉 %約爲 80 %。又，經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74 方面，投服經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74 後 1 小時供將熱痛覺過敏逆轉之 ED_{50} 值爲 8.5 毫克/公斤，投服後 3 小時爲 4.0 毫克/公斤，且投服後 5 小時爲 7.8 毫克/公斤。此外，投服經取代之喹噁啉型哌啶化合物 74 後 3 小時之熱痛覺過敏之最大逆轉 %約爲 80 %。

而且，經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362 方面，投服經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362 後 1 小時供將熱痛覺過敏逆轉之 ED_{50} 值爲 0.8 毫克/公斤，投服後 3 小時爲 1.5 毫克/公斤，且投服後 5 小時爲 3.0 毫克/公斤。此外，以 3 毫克/公斤劑量投服經取代之喹噁啉型哌啶化合物 362 後 1 小時之熱痛覺過敏之逆轉 %爲 86 %，投服後 3 小時爲

51 %，且投服後 5 小時爲 27 %。又，經取代之喹喔啉型哌啶化合物 361 方面，以 5 毫克/公斤劑量投服經取代之喹喔啉型哌啶化合物 361 後 1 小時之熱痛覺過敏之逆轉%爲 36 %，投服後 3 小時爲 90 %，且投服後 5 小時爲 70 %。又，經取代之喹喔啉型哌啶化合物 358 方面，以 5 毫克/公斤劑量投服經取代之喹喔啉型哌啶化合物 358 後 1 小時之熱痛覺過敏之逆轉 %爲 34 %，投服後 3 小時爲 46 %，且投服後 5 小時爲 79 %。

經取代之喹喔啉型哌啶化合物 358，361 及 362 亦具有驚人且期望之減少之行爲副作用，諸如鎮靜減少，過動或活動減退。此外且驚人地，經取代之喹喔啉型哌啶化合物 362 具有減少之心血管副作用。這些副作用乃使用已知之方法測知：揭示於 Z. Zhou et al., "Properties of HERG Channels Stably Expressed in HEK 293 Cells Studied at Physiological Temperature," *Biophysical J.* 74: 230-241(1998)中之試管內 hERG（人類 ether a-go-go 基因）分析法及揭示於 J.A. Hey, "The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines," *Arzneimittelforschung* 46(8): 834-837(1996)中之天竺鼠柏金氏纖維之 APD（動作電位時程）。

神經性疼痛：欲評估經取代之喹喔啉型哌啶化合物治療或預防神經性疼痛之作用，可使用塞爾澤（Seltzer）模型或鍾（Chung）模型。

塞爾澤（Seltzer）模型中，乃使用神經性疼痛之坐骨神經部分結紮模型以使鼠隻產生神經性痛覺過敏。(Z. Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43: 205-218 (1990))。左坐骨神經之部分結紮係於異氟烷/氧吸入性麻醉之條件下進行。誘導麻醉後，將鼠之左大腿刮毛，再經由小切口將坐骨神經於上大腿處暴露出，並小心清理靠近轉子恰在共同坐骨神經之後二頭肌半腱神經支點末稍處之周邊結締組織。使用 3/8 彎曲、倒鉤迷你針將 7-0 絲線插至神經內，再牢固結紮以使背部 1/3 至 1/2 之神經厚度保持在結紮帶內。將傷口以單一肌肉縫線（4-0 尼龍（Vicryl））及 vetbond 組織黏合劑閉合。手術後，將傷口區以抗生素粉末予以除塵。假性處理之鼠亦接受相同之手術步驟，惟坐骨神經未予處理。手術後，將動物稱重，再置於溫墊中直至彼等由麻醉中恢復爲止。而後將動物返送回其家籠中直至行爲測試開始爲止。在手術前（基線），而後於投藥前立即地及於投藥後 1，3 及 5 小時藉測定動物後爪之 PWT（如下所述）以評估動物對傷害性機械刺激之反應。

神經性痛覺過敏之逆轉百分比乃定義爲：

$$\text{逆轉 \%} = \frac{[(\text{投藥後之PWT}) - (\text{投藥前之PWT})}{[(\text{基線PWT}) - (\text{投藥前之PWT})} \times 100$$

鍾（Chung）模型中，乃使用神經性疼痛之脊神經結

紮模型以產生鼠之機械性痛覺過敏，熱痛覺過敏及觸誘發痛。手術係於異氟烷/氧吸入性麻醉之條件下進行。誘導麻醉後，做一個 3 公分的切口，並將左椎旁肌由 L_4-S_2 程度之棘突中分離出。使用一對小咬骨鉗將 L_6 橫突小心地移出以目測確認 L_4-L_6 脊神經。將左 L_5（或 L_5 及 L_6）脊神經分離析並以絲線緊密結紮。確認完全止血後，使用不可吸收之縫線諸如尼龍線或不鏽鋼釘來縫合。假性處理之鼠亦接受相同之手術步驟，惟脊神經未予處理。手術後，將動物稱重，由皮下注射投服鹽水或林格氏乳酸鹽。將傷口區以抗生素粉末予以除塵，而後持於溫墊上直至彼等由麻醉中恢復爲止。將動物返送回其家籠中直至行爲測試開始爲止。在手術前（基線），而後於投藥前立即地及於投服經取代之喹喔啉型哌啶化合物後 1，3 及 5 小時藉測定動物左後爪之 PWT（如下所述）以評估動物對傷害性機械刺激之反應。動物亦可依下述之法評估對傷害性熱痛覺過敏及觸誘發痛之反應。供神經性疼痛用之鍾（Chung）模型乃述於 S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3): 355-363(1992)。

以對機械刺激之反應作爲機械性痛覺過敏之評估：爪壓力分析法可用以評估機械性痛覺過敏。此分析法係使用述於 C.Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations, in Behavior and Nociceptive Thresholds,"

Pharmacol. Biochem. and Behavior 31: 451-455(1988)中之analgesymeter（Model 7200，購自 Ugo Basile, Italy）來測定對傷害性機械刺激之縮後爪閾值（PWT）。可施予後爪之最大重量設定爲 250 克且將爪之完全縮回採定爲終點。PWT 乃每隻鼠每個時點測定一次且僅測試受影響（同側）之爪，或者同側及對側（未受傷）之爪均測試。

以對熱刺激之反應作爲熱痛覺過敏之評估：蹠試驗可用以評估熱痛覺過敏。此試驗係遵循 K. Hargreaves *et al.*, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1): 77-88(1988)所述之技術，使用蹠試驗儀器（購自 Ugo Basile, Italy）來測定後爪對傷害性熱刺激之縮爪潛伏期。最大暴露時間設定於 32 秒以避免組織破壞且任何因爲熱源所引導之縮爪均採定爲終點。每一時點測定三次潛伏期再予平均。僅測試受影響（同側）之爪，或者同側及對側（未受傷）之爪均測試。

觸誘發痛之評估：欲評估觸誘發痛，乃將鼠置於具有絲網層之明亮、Plexiglas（樹脂玻璃）個別室中，再令其習慣至少 15 分鐘。習慣後，將一系列 von Frey 單纖維刺激施予每隻鼠左（手術）腳之蹠表面。一系列之 von Frey 單纖維刺激包含六種漸增直徑之單纖維刺激，且以最小直徑之纖維開始施予。每一纖維進行五次試驗，每一試驗分隔約 2 分鐘。每一次施予持續 4-8 秒或者直至觀察到傷害性縮回行爲爲止。畏縮、縮爪或舔爪視爲是傷害性行爲反

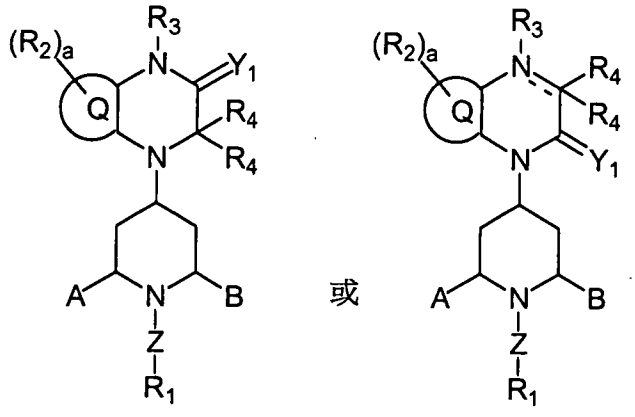
應。

本發明之範圍不限制在實例所揭示之特定實施例內，這些實例僅供說明本發明之一些觀點，而任何功能相等之實施例均在本發明之範圍內。事實上，除了本文所示及所述者外，本發明之各種不同改良乃爲熟知技藝者所明瞭且欲落在附加申請專利範圍之範圍內。

有一些參考資料業已引用，其整體揭露文乃併入本文中以供所有目的之參考用。

申請專利範圍

1. 一種根據式(I)或(II)之化合物：



(I)　　或　　(II)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a) -鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(=O)T_3$，$-C(=O)OT_3$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)_3H$，$-S(=O)T_3$，$-S(=O)_2T_3$，$-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(=O)T_3$，$-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(=O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇

定之 R_8 基團取代；或

(c) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

a 爲擇自 0，1 或 2 之整數；

稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 擇自：

(a) -H；或

(b) -(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(=O)OR_9$，或-$C(=O)N(R_6)_2$ 之基團所取代；或

(c) -(C_3-C_7)環烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(=O)OR_9$，或-$C(=O)N(R_6)_2$ 之基團所取代；

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或-NO_2；或

(c) -X，-(C_1-C_6)烷基-X，-(5-或 6-節)雜環-X，或-(5-或 6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-X；或

(d) -C(=Y)CN，-C(=Y)X，-$C(=Y)T_3$，-C(=Y)YX，-$C(=Y)YT_3$，-$C(=Y)N(T_1)(T_2)$，-$C(=Y)N(R_9)CN$，-$C(=Y)N(R_9)X$，-$C(=Y)N(R_9)YH$，-$C(Y)N(R_9)YX$，

$-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$，$-C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$，或
$-C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$；或

(e) $-N(R_9)X$，$-N(R_9)-CH_2X$，$-N(R_9)-CH_2CH_2X$，
$-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，
$-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(T_1)(T_2)$，
$-N(T_3)C(=Y)T_3$，$-N(T_3)C(=Y)YT_3$，
$-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(=O)_2T_3$，或
$-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(f) $-YH$，$-CH_2YH$，$-CH_2CH_2YH$，$-YX$，或$-YT_3$；或

(g) $-S(=O)T_3$，$-S(=O)_2T_3$，$-S(=O)N(T_1)(T_2)$，
$-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)X$，或$-S(=O)_2X$；

X 爲：

(a) -H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(b) -苯基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 Y 獨立地擇自 O 或 S；

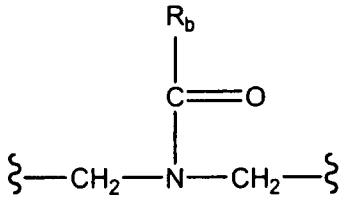
A 及 B 獨立地擇自：

(a) -H，-CN，$-C(=O)OT_3$，或$-C(=O)N(T_1)(T_2)$；或

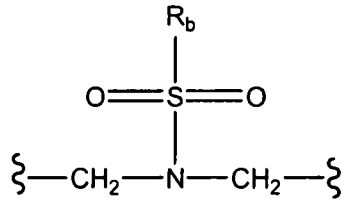
(b) -(C_3-C_{12})環烷基，-(C_3-C_{12})環烷氧基，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基或-(C_1-C_6)烷氧基，每一者乃未經取代或經 1 或 2 個獨立擇自-OH，-$S(=O)_2NH_2$，-$N(R_6)_2$，=NR_6，-$C(=O)OT_3$，-$CON(R_6)_2$，-$N(R_6)C(=O)R_9$及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；或

(c) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或經 1，2，3，4，5，6，7 或 8 個獨立地擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-鹵基，及-C(鹵基)$_3$ 中之取代基取代，且此橋在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-HC=CH-或-O-；其中稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；或

(d) A-B 可共同形成-CH_2-$N(R_a)$-CH_2-橋，



橋，或



橋；

其中稠合至 Q 基團上之 6-節，含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

R_a 擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，

-CH_2-$C(=O)$-R_c，-(CH_2)-$C(=O)$-OR_c，

-(CH_2)-$C(=O)$-$N(R_c)_2$，-$(CH_2)_2$-O-R_c，

-$(CH_2)_2$-$S(=O)_2$-$N(R_c)_2$，R_c，或-$(CH_2)_2$-$N(R_c)S(=O)_2$-R_c；

R_b 擇自：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(3-至 7 節)雜環，-N(R_c)$_2$，-N(R_c)-(C_3-C_7)環烷基，或-N(R_c)-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；或

(c) -N(R_c)-苯基，-N(R_c)-萘基，-N(R_c)-(C_{14})芳基，或-N(R_c)-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

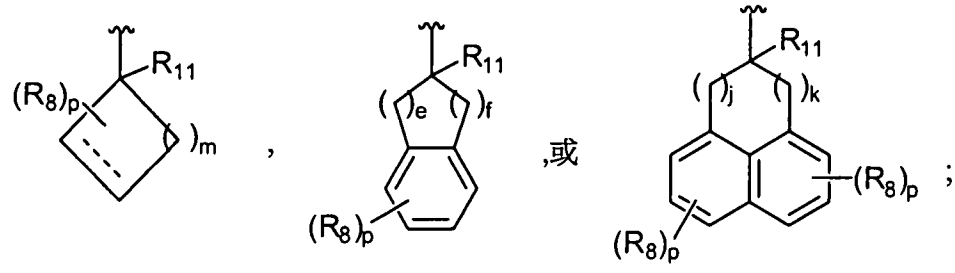
Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-，其中 h 爲 0 或 1；或-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-；

每一個 R_1 獨立地擇自：

(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH，-NO_2，-N(R_6)$_2$，-S(=O)NH_2，-S(=O)$_2NH_2$，-C(=O)OV_1，或-C(=O)CN；或

(b) -(C_1-C_{10})烷基，-(C_2-C_{10})烯基，-(C_2-C_{10})炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷氧基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)



(i) (ii) (iii)

;或

(d) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(=O)N(R_6)$_2$，-C(=O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(=O)R_{12}，-N(R_9)S(=O)$_2$$R_{12}$，-N($R_9$)C(=O)$R_{12}$，-N($R_9$)C(=O)N($T_1$)($T_2$)，-N($R_9$)C(=O)O$R_{12}$，-C(=O)$R_9$，-C(=O)N($T_1$)($T_2$)，-C(=O)O$R_9$，-OC(=O)$R_9$，-OC(=O)N($T_1$)($T_2$)，-OC(=O)O$R_9$，-S(=O)$R_9$，或-S(=O)$_2$$R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(5-或 6-節)雜芳基，-(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(=O)R_{12}，-N(R_9)S(=O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(=O)R_{12}，-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)，-N(R_9)C(=O)OR_{12}，-C(=O)R_9，-C(=O)N(T_1)(T_2)，-C(=O)OR_9，-OC(=O)R_9，-OC(=O)N(T_1)(T_2)，-OC(=O)OR_9，-S(=O)R_9，或-S(=O)$_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_3-C_8)環烷基，-(C_5-C_8)環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或-CH_2(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-OH，-鹵基，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

此外，如果 Z 爲-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可

爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)$N(R_6)_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或 11 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

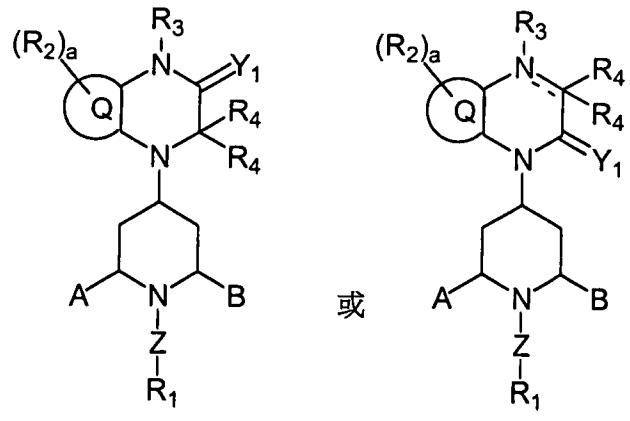
每一個 p 爲獨立地擇自 0 或 1 之整數；

每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之-(C_1-C_{10})烷基，且其中任何-(C_1-C_{10})烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

2. 一種根據式(I)或(II)之化合物：



(I) (II)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

Y_1 爲 O 或 S；

Q 擇自稠合苯並或(5-或 6-節)雜芳基；

每一個 R_2 獨立地擇自：

(a) -鹵基，-CN，$-NO_2$，$-OT_3$，$-C(=O)T_3$，$-C(=O)OT_3$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)_3H$，$-S(=O)T_3$，$-S(=O)_2T_3$，$-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(=O)T_3$，$-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(=O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(b) $-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或 6-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c) -苯基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基

團取代；

a 爲擇自 0，1 或 2 之整數；

稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環中之虛線代表鍵之存在與否，而當虛線代表鍵之存在時，則 R_3 及一個 R_4 不存在；

R_3 擇自：

(a) -H；或

(b) -(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(=O)OR_9$，或-$C(=O)N(R_6)_2$之基團所取代；或

(c) -(C_3-C_7)環烷基，其乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-$C(=O)OR_9$，或-$C(=O)N(R_6)_2$之基團所取代；

每一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -H；或

(b) -鹵基，-CN，或-NO_2；或

(c) -X，-(C_1-C_6)烷基-X，-(5-或 6-節)雜環-X，或-(5-或 6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-X；或

(d) -$C(=Y)CN$，-$C(=Y)X$，-$C(=Y)T_3$，-$C(=Y)YX$，-$C(=Y)YT_3$，-$C(=Y)N(T_1)(T_2)$，-$C(=Y)N(R_9)CN$，-$C(=Y)N(R_9)X$，-$C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$，-$C(=Y)N(R_9)YH$，-$C(Y)N(R_9)YX$，-$C(=Y)N(R_9)YCH_2X$，-$C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$，或-$C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$；或

(e) -$N(R_9)X$，-$N(R_9)$-CH_2X，-$N(R_9)$-CH_2CH_2X，

$-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)X$，$-N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$，$-N(R_9)CH_2C(=Y)X$，$-N((C_1-C_6)$烷基$-C(=O)OR_9)_2$，$-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$，$-N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)C(=Y)T_3$，$-N(T_3)C(=Y)YT_3$，$-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$，$-N(T_3)S(=O)_2T_3$，或$-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$；或

(f) $-YH$，$-CH_2YH$，$-CH_2CH_2YH$，$-YX$，或$-YT_3$；或

(g) $-S(=O)T_3$，$-S(=O)_2T_3$，$-S(=O)N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$，$-S(=O)X$，或$-S(=O)_2X$；

X為：

(a) -H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_1-C_6)$烷氧基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(5-或6-節)雜環，或-(7-至10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經1，2或3個獨立擇定之R_8基團取代；或

(b) -苯基，-苄基，-萘基，$-(C_{14})$芳基，$-(C_1-C_6)$烷基-(5-或6-節)雜芳基或-(5-或6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經1，2或3個獨立擇定之R_7基團取代；

每一個Y獨立地擇自O或S；

A及B獨立地擇自：

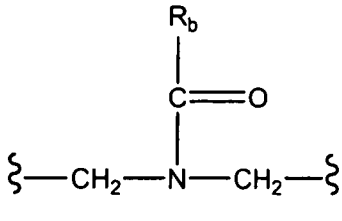
(a) -H，-CN，$-C(=O)OT_3$，或$-C(=O)N(T_1)(T_2)$；或

(b) $-(C_3-C_{12})$環烷基，$-(C_3-C_{12})$環烷氧基，$-(C_1-C_6)$烷

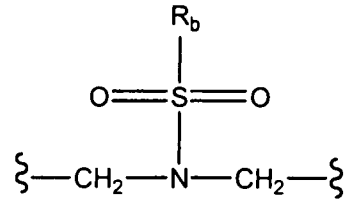
基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基或-(C_1-C_6)烷氧基，每一者乃未經取代或經 1 或 2 個獨立擇自-OH，-$S(=O)_2NH_2$，-$N(R_6)_2$，$=NR_6$，-$C(=O)OT_3$，-$CON(R_6)_2$，-$N(R_6)C(=O)R_9$及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；或

(c) A-B 可共同形成(C_2-C_6)橋，其乃未經取代或經 1，2，3，4，5，6，7 或 8 個獨立地擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-鹵基，及-C(鹵基)$_3$ 中之取代基取代，且此橋在(C_2-C_6)橋內隨意地含有-HC=CH-或-O-；其中稠合至 Q 基團上之 6-節含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；或

(d) A-B 可共同形成-CH_2-$N(R_a)$-CH_2-橋，



橋，或



橋；

其中稠合至 Q 基團上之 6-節，含-氮環可具有相對於 A-B 橋之內向-或外向-構型；

R_a 擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，

-CH_2-$C(=O)$-R_c，-(CH_2)-$C(=O)$-OR_c，

-(CH_2)-$C(=O)$-$N(R_c)_2$，-$(CH_2)_2$-O-R_c，

-$(CH_2)_2$-$S(=O)_2$-$N(R_c)_2$，R_c，或-$(CH_2)_2$-$N(R_c)S(=O)_2$-R_c；

R_b 擇自：

(a) -H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-(3-至 7 節)雜環，-$N(R_c)_2$，-$N(R_c)$-(C_3-C_7)環烷基，或-$N(R_c)$-(3-至 7 節)雜環；或

(b) -苯基，-萘基，或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；或

(c) -$N(R_c)$-苯基，-$N(R_c)$-萘基，-$N(R_c)$-(C_{14})芳基，或-$N(R_c)$-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_7 基團取代；

每一個 R_c 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

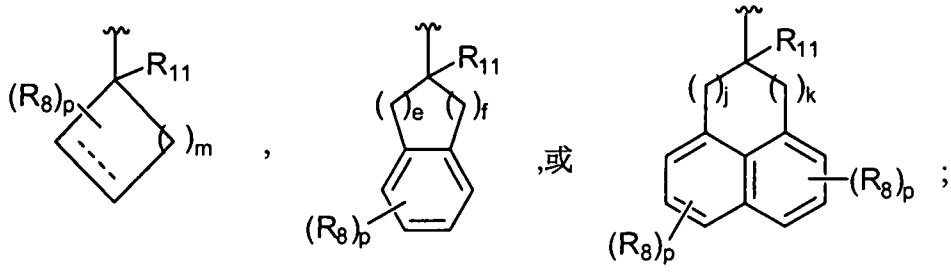
Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-，其中 h 爲 0 或 1；-[隨意地經 R_1 取代之(C_2-C_{10})烯基]-或-(C_1-C_{10})烷基-$NR_6C(=Y)$-；

每一個 R_1 獨立地擇自：

(a) -H，-鹵基，-CN，-OH，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH，-NO_2，-$N(R_6)_2$，-$S(=O)NH_2$，-$S(=O)_2NH_2$，-$C(=O)OV_1$，或-$C(=O)CN$；或

(b) -(C_1-C_{10})烷基，-(C_2-C_{10})烯基，-(C_2-C_{10})炔基，-O(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷氧基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_8-C_{20})三環烷基，-(C_5-C_{10})環烯基，-(C_7-C_{14})二環烯基，-(C_8-C_{20})三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(c)



(i) (ii) (iii)

;或

(d) -苯基，-萘基，-(C_{14})芳基，或-(5-至 10-節)雜芳基，每一者乃未經取代或經 R_7 基團取代；

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經-CN，-C(=O)N(R_6)$_2$，-C(=O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(=O)R_{12}，-N(R_9)S(=O)$_2$$R_{12}$，-N($R_9$)C(=O)$R_{12}$，-N($R_9$)C(=O)N($T_1$)($T_2$)，-N($R_9$)C(=O)O$R_{12}$，-C(=O)$R_9$，-C(=O)N($T_1$)($T_2$)，-C(=O)O$R_9$，-OC(=O)$R_9$，-OC(=O)N($T_1$)($T_2$)，-OC(=O)O$R_9$，-S(=O)$R_9$，或-S(=O)$_2$$R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(5-或 6-節)雜芳基，-苯基，-(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，$-OR_9$，$-SR_9$，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，$-N_3$，$-NO_2$，-CH=N(R_9)，-N(R_9)(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(=O)R_{12}，-N(R_9)S(=O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(=O)R_{12}，-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)，-N(R_9)C(=O)OR_{12}，-C(=O)R_9，-C(=O)-C(=O)OR_9，-C(=O)N(T_1)(T_2)，-C(=O)OR_9，-OC(=O)R_9，-OC(=O)N(T_1)(T_2)，-OC(=O)OR_9，-S(=O)R_9，或-S(=O)$_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(C_3-C_8)環烷基，-(C_5-C_8)環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，或-CH_2(鹵基)；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-OH，-鹵基，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-N(R_6)$_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$取代；

此外，如果 Z 爲-(C_1-C_{10})烷基-NR_6C(=Y)-，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-C(=O)OR_9，或-C(=O)N(R_6)$_2$，或者 R_{11} 可

爲-(C_1-C_4)烷基，其乃未經取代或經-OH，-(C_1-C_4)烷氧基，-$N(R_6)_2$，-C(=O)OR_9，或-C(=O)$N(R_6)_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_4)烷基；

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或 11 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

每一個 p 爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數；

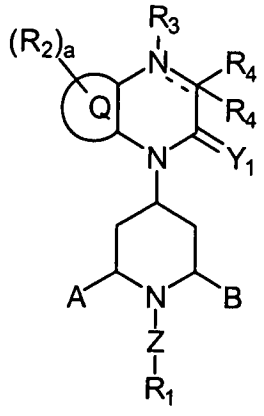
每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之-(C_1-C_{10})烷基，且其中任何-(C_1-C_{10})烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 $N(R_6)$所替代；

每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

惟如果 Z 爲-[隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基]$_h$-且 h 爲 0 時，則 R_4 不爲 COOH。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中化合物爲式(II)化合物：



(II)

或其藥學上可接受之衍生物。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 Y_1 爲 O。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中虛線存在，一個 R_4 存在，且較佳 R_3 不存在。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 Q 擇自苯並，吡啶並，嘧啶並，吡嗪並，及噠嗪並，且 Q 較佳擇自苯並及吡啶並，其中吡啶並之 2-及 3-位置較佳稠合至 6-節，含氮環上。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 Q 爲苯並。

8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 a 爲 0。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中每

一個 R_4 獨立地擇自：

(a) -C(=Y)YX，其中較佳每一個 Y 爲 O 且較佳 X 爲 -H 或-(C_1-C_6)烷基；或

(b) -N(R_9)X，其中 X 較佳爲經一個 R_8 基團取代之 -(C_1-C_6)烷基，經一個 R_8 基團取代之-(5-或 6-節)雜環，經一個 R_7 基團取代之-苯基，或經一個 R_7 基團取代之-(5-或 6-節)雜芳基。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中每一個 R_7 或 R_8 爲-C(=O)OR_9，其中較佳每一個 R_9 均爲-H。

11. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_4 爲 -C(=O)OX，且較佳 R_4 爲-C(=O)OH。

12. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_4 爲 -N(H)X，其中 X 爲經一個 R_8 基團取代之-(5-或 6-節)雜環，其中 R_8 爲-C(=O)OR_9 且較佳 R_8 爲-C(=O)OH，且較佳 R_8 乃在與-N(H)X 中之 X 接觸至 N 之接觸點呈現鄰位或間位之環位置處接觸至 X 上。

13. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_4 爲 -N(H)X，其中 X 爲經一個 R_8 基團取代之-(C_1-C_6)烷基，其中 R_8 爲-C(=O)OR_9 且較佳 R_8 爲-C(=O)OH。

14. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中至少一個 R_4 爲-(5-或 6-節)雜環-X，其中 X 爲苯基或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃經一個 R_7 基團取代，且較佳 R_7 爲-C(=O)OR_9，其中較佳 R_9 爲-H。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R_7

爲-C(=O)OR_9且較佳 R_7乃在與-(5-或 6-節)雜環-X 中之 X 接觸至-(5-或 6-節)雜環之接觸點呈現鄰位或間位之環位置處接觸至 X 上。

16. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中至少一個 R_4 爲-(5-或 6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-X，其中 X 爲苯基或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃經一個 R_7 基團取代，其中較佳 R_7爲-C(=O)OR_9，其中較佳 R_9爲-H。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中-C(=O)OR_9 基團乃在與-(5-或 6-節)雜環-(C_1-C_6)烷基-X 中之苯基或-(5-或 6-節)雜芳基接觸至-(C_1-C_6)烷基之接觸點呈現鄰位或間位之環位置處接觸至苯基或-(5-或 6-節)雜芳基上。

18. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中每一個 R_4 獨立地擇自 X，其中至少一個 X 爲-(5-或 6-節)雜環或-(5-或 6-節)雜芳基，每一者乃隨意地經-C(=O)OR_9 取代，其中較佳 R_9爲-H。

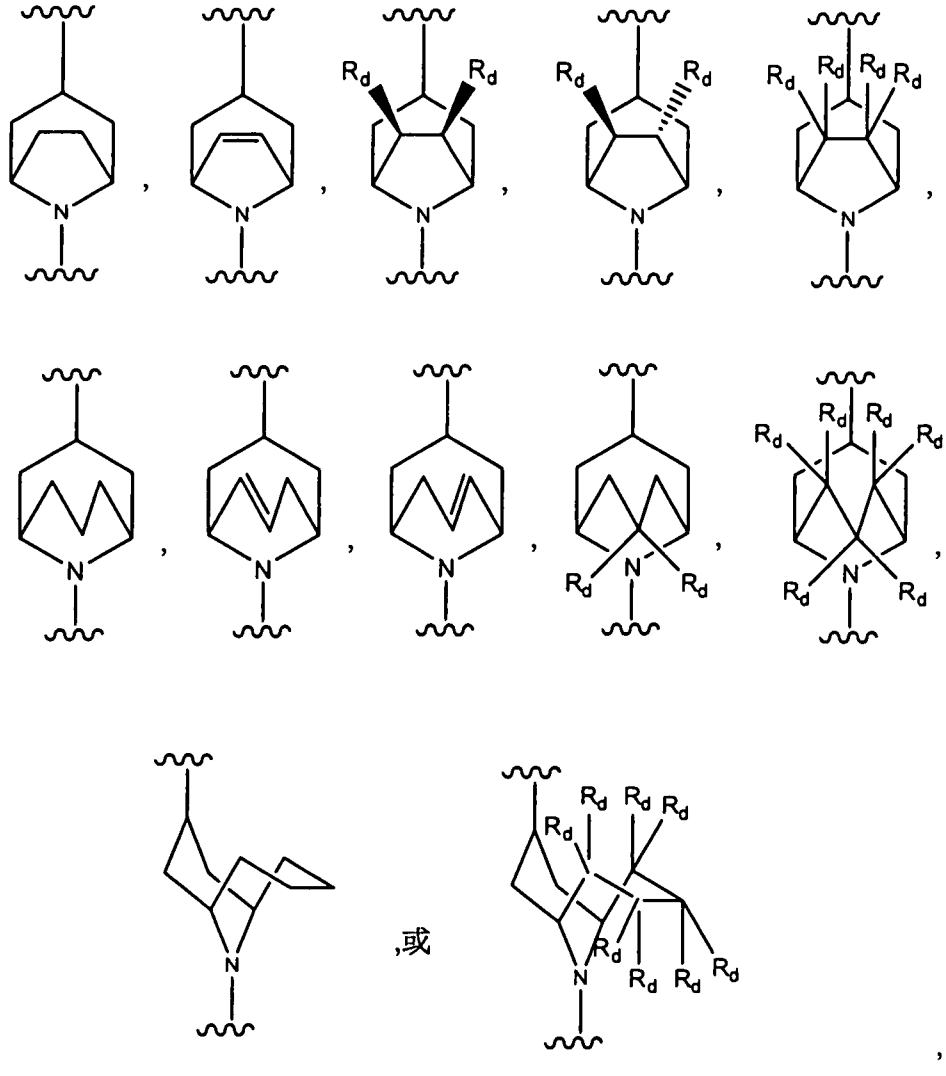
19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中-C(=O)OR_9 基團乃在與-(5-或 6-節)雜環或-(5-或 6-節)雜芳基接觸至 6-節，含氮環(稠合至 Q 基團上)之接觸點呈現鄰位或間位之環位置處接觸至-(5-或 6-節)雜環或-(5-或 6-節)雜芳基上。

20. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中至少一個 X 爲-四唑基。

21. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 A

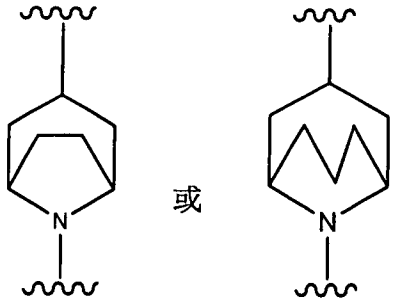
及 B 獨立地擇自-H 或-(C_1-C_6)烷基且較佳 A 及 B 各自爲-H。

22. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 A 及 B 共同形成橋而使橋連-哌啶擇自下列者：



其中每一個 R_d 獨立地擇自-H，-(C_1-C_4)烷基，-鹵基，或 C(鹵基)$_3$。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 A 及 B 共同形成橋而使橋連-哌啶擇自下列者：

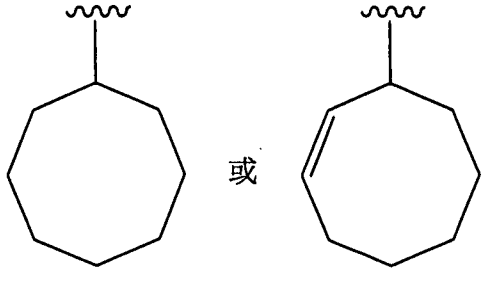


。

24. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中稠合至 Q 基團上之 6-節，含-氮環可具有相對於橋連-哌啶中 A-B 橋之內向-構型。

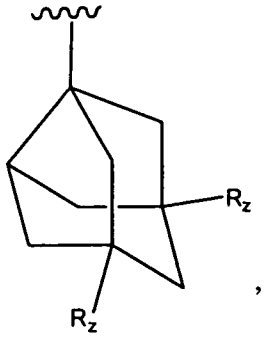
25. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 爲-(C_1-C_{10})烷基，-(C_2-C_{10})烯基，-(C_2-C_{10})炔基，-(C_3-C_{14})環烷基，-(C_3-C_{14})環烯基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_7-C_{14})二環烯基，或-(C_8-C_{20})三環烷基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代且較佳 R_1 爲-(C_3-C_{14})環烷基，-(C_3-C_{14})環烯基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_7-C_{14})二環烯基，或-(C_8-C_{20})三環烷基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 擇自：

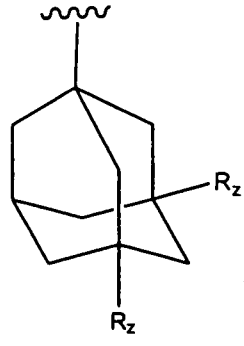


。

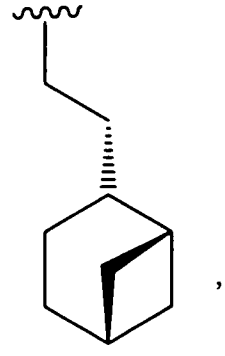
27. 根據申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 擇自：

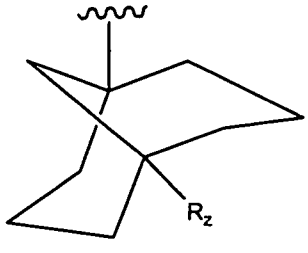


，

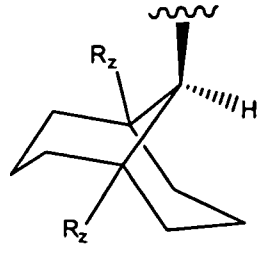


，

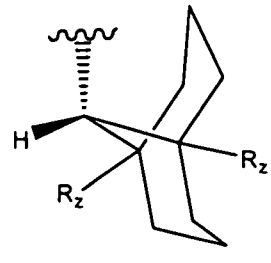

，



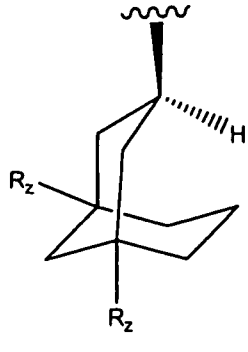
，



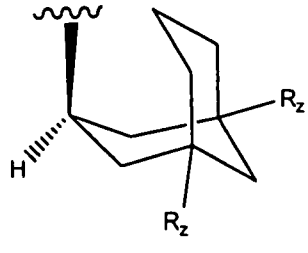
，



，



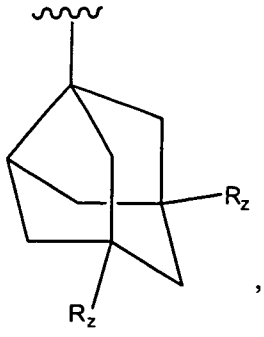
，或



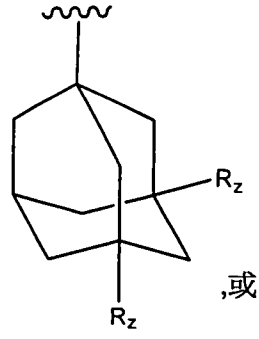
，

其中每一個 R_z 獨立地擇自-H，-(C_1-C_4)烷基，-OH，及-CN 且較佳每一個 R_z 獨立地擇自-H 及-CH_3。

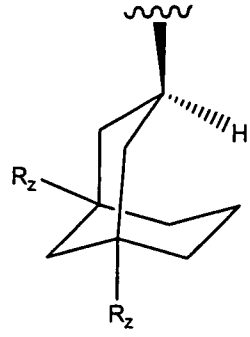
28. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 擇自：



，



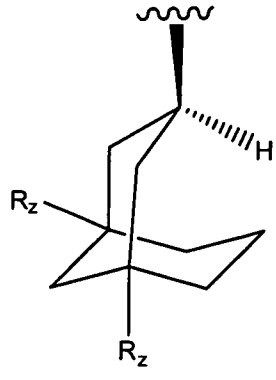
，或



，

其中每一個 R_z 獨立地擇自-H，-(C_1-C_4)烷基，-OH，及-CN 且較佳每一個 R_z 獨立地擇自-H 及-CH_3。

29. 根據申請專利範圍第 28 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 爲：



，

其中每一個 R_z 爲-H。

30. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 a 爲 1 且 R_2 爲-鹵基，較佳 R_2 爲-F。

31. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R_1 基團具有相對於橋連-哌啶中 A-B 橋之外向-構型。

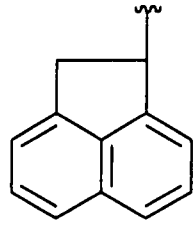
32. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 -Z-R_1 擇自：

(a) (C_6-C_{12})環烷基，其中較佳-Z-R_1 爲環辛基，環壬

基，環癸基，環十一基，或環十二基；或

(b) (C_5-C_{12})環烯基，其中較佳-Z-R_1 爲環己烯基，環庚烯基，或環辛烯基；或

(c)



;或

(d) 隨意經一個-(C_1-C_4)烷基取代之-(C_6-C_{12})環烷基。

33. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中藥學上可接受之衍生物爲藥學上可接受之鹽。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物，其中藥學上可接受之衍生物爲氫氯酸鹽。

35. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物，其中藥學上可接受之衍生物爲鈉鹽。

36. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物，其中藥學上可接受之衍生物爲鉀鹽。

37. 一種組成物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物，及藥學上可接受之載體或賦形劑。

38. 一種供調節細胞中 ORL-1 受體功能之方法，其包含將可表現 ORL-1 受體之細胞與有效量之如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物或化合物之藥學上可接

受之衍生物接觸。

39. 根據申請專利範圍第 38 項之方法，其中化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物係充作 ORL-1 受體處之激動劑。

40. 根據申請專利範圍第 38 項之方法，其中化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物係充作 ORL-1 受體處之部分激動劑。

41. 根據申請專利範圍第 38 項之方法，其中化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物係充作 ORL-1 受體處之拮抗劑。

42. 一種供治療動物疼痛之藥學組成物，其包含將有效量之如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物以及藥學上可接受之載體或賦形劑投服予有此需求之動物。

43. 一種供治療動物之記憶病症，肥胖症，便秘，憂鬱症，痴呆症，帕金森氏症，焦慮症，咳嗽，腹瀉，高血壓，癲癇，厭食症/惡病質，尿失禁，或藥物濫用之藥學組成物，其包含將有效量之如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物以及藥學上可接受之載體或賦形劑投服予有此需求之動物。

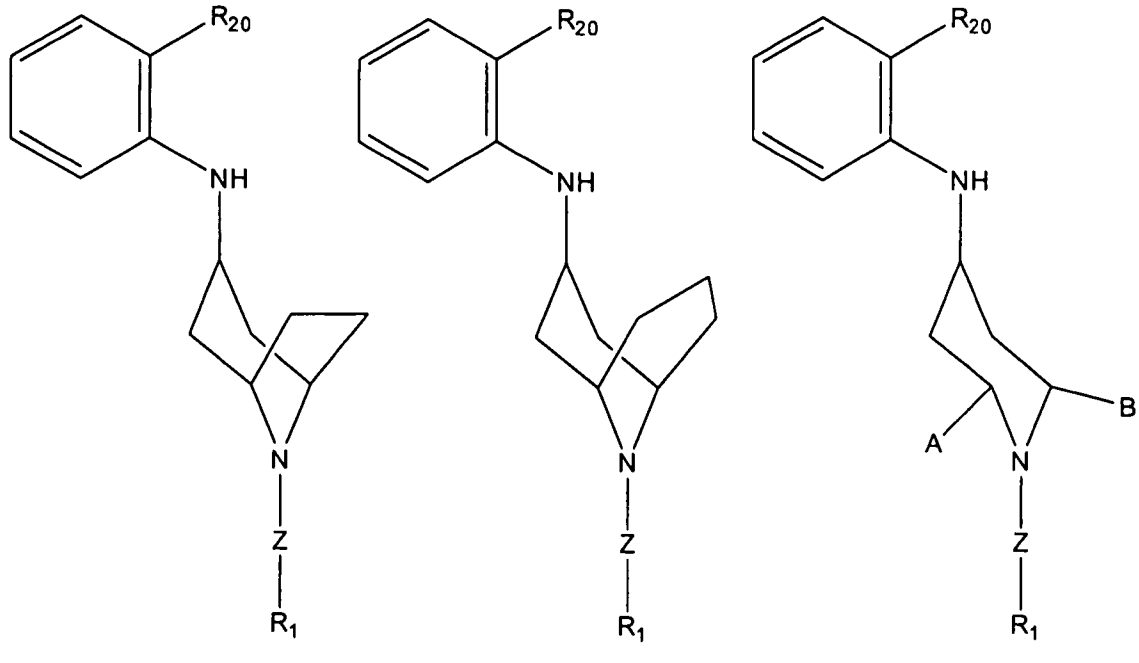
44. 一種套組，其包含容器，且容器內含有有效量之如申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物。

45. 一種組成物之製法，其包含將申請專利範圍第 1

至 36 項中任一項之化合物或化合物之藥學上可接受之衍生物與藥學上可接受之載體或賦形劑混合之步驟。

46. 一種將申請專利範圍第 1 至 36 項中任一項之化合物用於製造供治療疼痛，記憶病症，肥胖症，便秘，憂鬱症，痴呆症，帕金森氏症，焦慮症，咳嗽，腹瀉，高血壓，癲癇，厭食症/惡病質，尿失禁，或藥物濫用之藥劑上之用途。

47. 一種根據式(III)，(IV)，或(V)之化合物：



(III) (IV) (V)

或其藥學上可接受之衍生物，其中：

式(III)及(IV)化合物中之橋連哌啶環中之 C_2 或 C_3-橋可未經取代或經 1、2、3、4、5、或 6 個獨立擇自-OH，-(C_1-C_4)烷基，-鹵基，或-C(鹵基)$_3$中之取代基所取代，

式(V)中之 A 及 B 獨立地擇自：

(a) -H，-CN，$-C(=O)OT_3$，或$-C(=O)N(T_1)(T_2)$；或

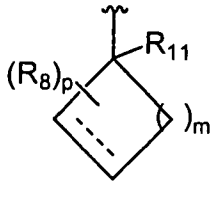
(b) $-(C_3-C_{12})$環烷基，$-(C_3-C_{12})$環烷氧基，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基或$-(C_1-C_6)$烷氧基，每一者乃未經取代或經 1 或 2 個獨立擇自-OH，$-S(=O)_2NH_2$，$-N(R_6)_2$，$=NR_6$，$-C(=O)OT_3$，$-CON(R_6)_2$，$-N(R_6)C(=O)R_9$及-(5-或 6-節)雜環中之取代基或經 1，2 或 3 個獨立擇定之-鹵基所取代；

Z 爲$-[$隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烷基$]_h-$，其中 h 爲 0 或 1；$-[$隨意地經 R_1 取代之(C_1-C_{10})烯基$]-$或$-(C_1-C_{10})$烷基$-NR_6C(=Y)-$；

R_1 擇自：

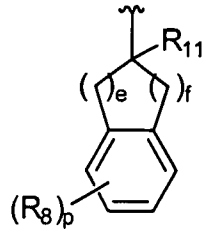
(a) $-(C_1-C_{10})$烷基，$-(C_2-C_{10})$烯基，$-(C_2-C_{10})$炔基，$-O(C_1-C_6)$烷基，$-(C_3-C_7)$環烷基，$-(C_6-C_{14})$二環烷基，$-(C_8-C_{20})$三環烷基，$-(C_5-C_{10})$環烯基，$-(C_7-C_{14})$二環烯基，$-(C_8-C_{20})$三環烯基，-(3-至 7-節)雜環，或-(7-至 10-節)二環雜環，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代；或

(b)



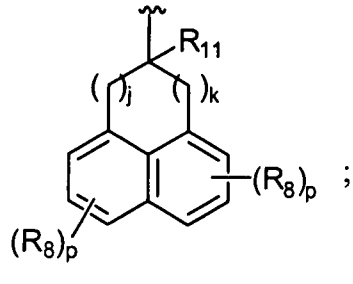
(i)

，



(ii)

，或



(iii)

；

；或

-Z-R_1 爲 3,3-二苯基丙基-，其在丙基之 3 碳上隨意地經 -CN，-C(=O)$N(R_6)_2$，-C(=O)OV_1，或-四唑基取代；或者

-Z-R_1 爲經四唑基取代之-(C_1-C_4)烷基；

每一個 R_6 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，或-(C_3-C_7)環烷基，或者接觸至同一氮原子上之兩個 R_6 基團可共同形成 5-至 8-節環，其中環中之原子數包括氮原子，且其中之一個 5-8 節環碳原子乃隨意地經 O、S 或 N(T_3)替代；

每一個 R_7 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(=O)R_{12}，-N(R_9)S(=O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(=O)R_{12}，-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)，-N(R_9)C(=O)OR_{12}，-C(=O)R_9，-C(=O)N(T_1)(T_2)，-C(=O)OR_9，-OC(=O)R_9，-OC(=O)N(T_1)(T_2)，-OC(=O)OR_9，-S(=O)R_9，或-S(=O)$_2R_9$；

每一個 R_8 獨立地擇自-(C_1-C_4)烷基，-(C_2-C_6)烯基，-(C_2-C_6)炔基，-(5-或 6-節)雜芳基，-苯基，-(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，-OR_9，-SR_9，-C(鹵基)$_3$，-CH(鹵基)$_2$，-CH_2(鹵基)，-CN，=O，=S，-鹵基，-N_3，-NO_2，-CH=N(R_9)，-N(R_9)(C_1-C_6)烷基 $COOR_9$，-C(=O)-C(=O)OR_9，-N(R_9)$_2$，-N(R_9)OH，-N(R_9)S(=O)R_{12}，-N(R_9)S(=O)$_2R_{12}$，-N(R_9)C(=O)R_{12}，-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)，

$-N(R_9)C(=O)OR_{12}$，$-N((C_1-C_6)$烷基$-C(=O)OR_9)_2$，$-C(=O)R_9$，$-C(=O)-C(=O)OR_9$，$-C(=O)N(T_1)(T_2)$，$-C(=O)OR_9$，$-OC(=O)R_9$，$-OC(=O)N(T_1)(T_2)$，$-OC(=O)OR_9$，$-S(=O)R_9$，或$-S(=O)_2R_9$；

每一個 R_9 獨立地擇自-H，$-(C_1-C_6)$烷基，$-(C_2-C_6)$烯基，$-(C_2-C_6)$炔基，$-(C_3-C_8)$環烷基，$-(C_5-C_8)$環烯基，-苯基，-苄基，-(3-至 6-節)雜環，$-C($鹵基$)_3$，$-CH($鹵基$)_2$，或$-CH_2($鹵基$)$；

如果 h 爲 0，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲$-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$取代；

如果 h 爲 1，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，-OH，-鹵基，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲$-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$取代；

此外，如果 Z 爲$-(C_1-C_{10})$烷基$-NR_6C(=Y)-$，則 R_{11} 可擇自-H，-CN，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$，或者 R_{11} 可爲$-(C_1-C_4)$烷基，其乃未經取代或經-OH，$-(C_1-C_4)$烷氧基，$-N(R_6)_2$，$-C(=O)OR_9$，或$-C(=O)N(R_6)_2$取代；

每一個 R_{12} 獨立地擇自-H 或$-(C_1-C_4)$烷基；

R_{20} 擇自 NO_2 或 NH_2，

m 爲擇自 0，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 或 11 之整數；

e 及 f 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3，4 或 5 之整數，惟 $2 \leqq (e+f) \leqq 5$；

j 及 k 各自爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數，惟 $1 \leqq (j+k) \leqq 4$；

每一個 p 爲獨立地擇自 0，1，2，3 或 4 之整數；

每一個 T_1，T_2，及 T_3 獨立地爲-H 或爲未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代之-(C_1-C_{10})烷基，且其中任何-(C_1-C_{10})烷基碳原子(惟直接鍵結至 T_1，T_2，或 T_3 所接觸之原子上之碳原子除外)乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代，或者 T_1 及 T_2 可共同形成 5-至 8-節環，其環內之原子數包括 T_1 及 T_2 所鍵結之氮原子，該 5-至 8-節環乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且該 5-至 8-節環中之任何碳原子乃隨意地獨立地經 O，S，或 N(R_6)所替代；

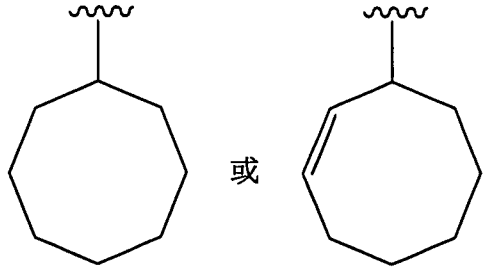
每一個 V_1 獨立地擇自-H，-(C_1-C_6)烷基，-(C_3-C_7)環烷基，-苯基，或苄基；且

每一個鹵基獨立地擇自-F，-Cl，-Br，或-I。

48. 根據申請專利範圍第 47 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 爲-(C_1-C_{10})烷基，-(C_2-C_{10})烯基，-(C_2-C_{10})炔基，-(C_3-C_{14})環烷基，-(C_3-C_{14})環烯基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_7-C_{14})二環烯基，或-(C_8-C_{20})三環烷基，每一者乃未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代，且較佳 R_1 爲-(C_3-C_{14})環烷基，-(C_3-C_{14})環烯基，-(C_6-C_{14})二環烷基，-(C_7-C_{14})二環烯基，或-(C_8-C_{20})三環烷基，每一者乃

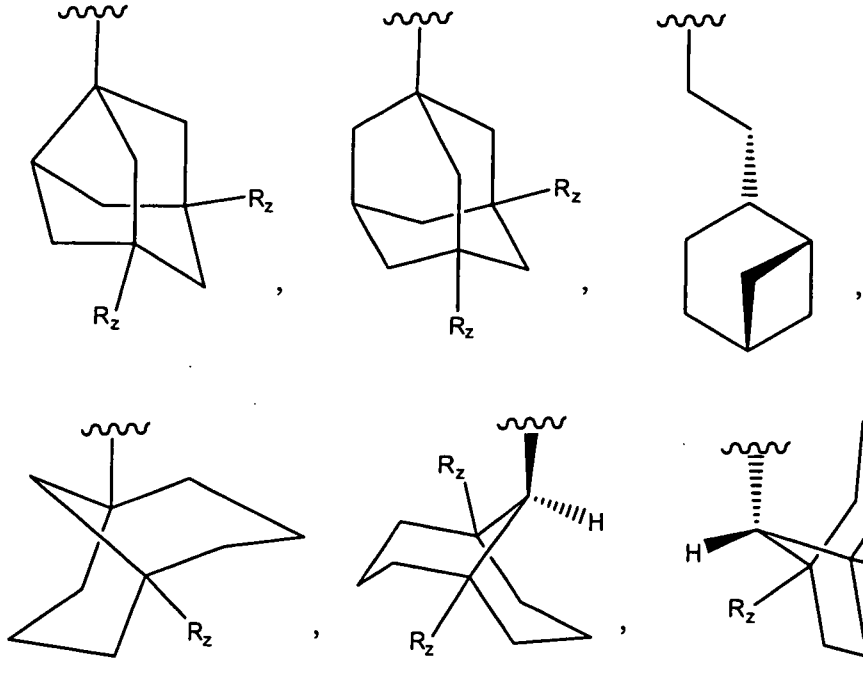
未經取代或經 1，2 或 3 個獨立擇定之 R_8 基團取代。

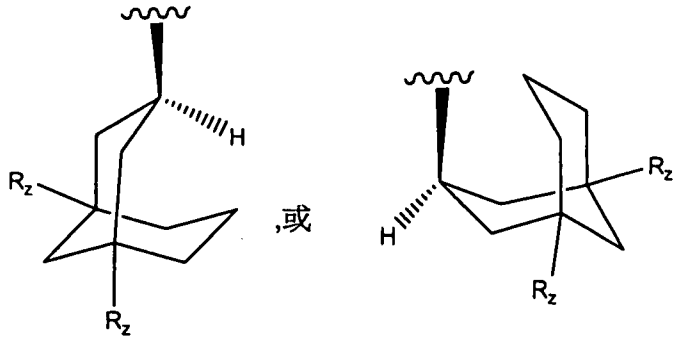
49. 根據申請專利範圍第 47 或 48 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 擇自下列者：



。

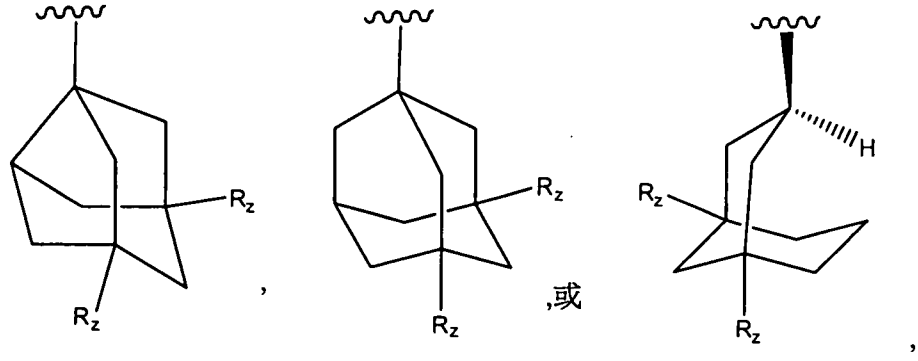
50. 根據申請專利範圍第 47 或 48 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 擇自下列者：





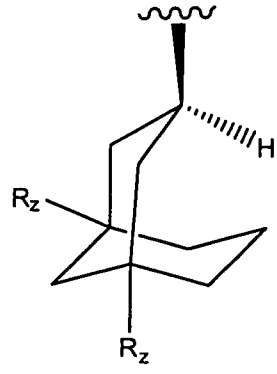
其中每一個 R_z 獨立地擇自-H，-(C_1-C_4)烷基，-OH，及-CN 且較佳每一個 R_z 獨立地擇自-H 及-CH_3。

51. 根據申請專利範圍第 50 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 擇自下列者：



其中每一個 R_z 獨立地擇自-H，-(C_1-C_4)烷基，-OH，及-CN 且較佳每一個 R_z 獨立地擇自-H 及-CH_3。

52. 根據申請專利範圍第 51 項之化合物，其中 h 爲 0 且 R_1 爲：



，

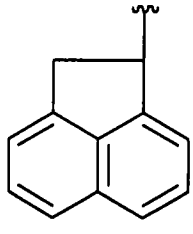
其中每一個 R_z 爲-H。

53. 根據申請專利範圍第 47 或 48 項之化合物，其中-Z-R_1 擇自：

(a) (C_6-C_{12})環烷基，其中較佳-Z-R_1 爲環辛基，環壬基，環癸基，環十一基，或環十二基；或

(b) (C_5-C_{12})環烯基，其中較佳-Z-R_1 爲環己烯基，環庚烯基，或環辛烯基；或

(c)



;或

(d) 隨意經一個-(C_1-C_4)烷基取代之-(C_6-C_{12})環烷基。

54. 根據申請專利範圍第 47 或 48 項之化合物，其中-Z-R_1 爲環十一基。