



(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 201031665 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：099101012

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 15 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30) 優先權：2009/02/04 歐洲專利局 09001488.7

(71) 申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72) 發明人：修克 史蒂凡 SCHUNK, STEFAN (DE)；萊希 玫菈妮 REICH, MELANIE (DE)；
安格斯 米歇爾 法蘭茲 馬汀 ENGELS, MICHAEL FRANZ-MARTIN (DE)；傑
爾曼 提諾 GERMANN, TIENO (DE)；喬斯托克 路斯 JOSTOCK, RUTH (DE)；
赫斯 紗比娜 HEES, SABINE (DE)

(74) 代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 249 頁

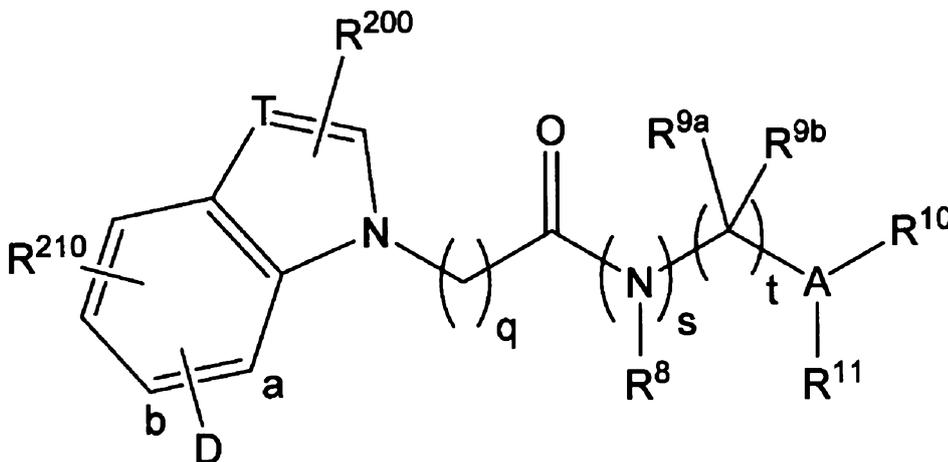
(54) 名稱

被取代之吡啶-化合物

SUBSTITUIERTE INDOL-VERBINDUNGEN

(57) 摘要

本發明係關於被取代之吡啶-化合物，其等製備之方法，含有該等化合物之藥品及使用被取代之吡啶-化合物作為藥品製備之用。



(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 201031665 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：099101012

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 15 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30) 優先權：2009/02/04 歐洲專利局 09001488.7

(71) 申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72) 發明人：修克 史蒂凡 SCHUNK, STEFAN (DE)；萊希 玫菈妮 REICH, MELANIE (DE)；
安格斯 米歇爾 法蘭茲 馬汀 ENGELS, MICHAEL FRANZ-MARTIN (DE)；傑
爾曼 提諾 GERMANN, TIENO (DE)；喬斯托克 路斯 JOSTOCK, RUTH (DE)；
赫斯 紗比娜 HEES, SABINE (DE)

(74) 代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 249 頁

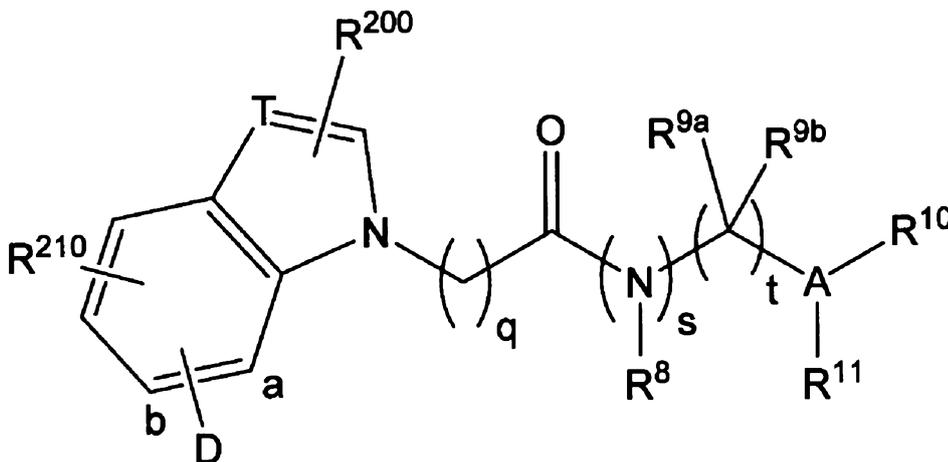
(54) 名稱

被取代之吡啶-化合物

SUBSTITUIERTE INDOL-VERBINDUNGEN

(57) 摘要

本發明係關於被取代之吡啶-化合物，其等製備之方法，含有該等化合物之藥品及使用被取代之吡啶-化合物作為藥品製備之用。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於被取代之吲哚化合物 (Indol-Verbindungen)，其等製備之方法、含該等化合物之藥品及使用被取代吲哚化合物作為藥品製備之用。

【先前技術】

不同於緩激肽 2 受體(B2R)為基本構成上之表現，於大多數之組織中緩激肽 1 受體(B1R)係為無表現或僅僅很微弱地表現。然而，緩激肽 1 受體(B1R)之表現可於各種細胞上被誘發。例如，於發炎反應之過程中於神經細胞上，但也會於各種周圍細胞上，諸如纖維母細胞、內皮細胞、顆粒白血細胞、巨噬細胞及淋巴球細胞等發生迅速且明顯誘發緩激肽 1 受體(B1R)之現象。於發炎反應之過程中，於相關之細胞上發生由緩激肽 2 受體(B2R)轉切至以緩激肽 1 受體(B1R)為主導。白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)及組織壞死因子-(TNF-)等細胞因子於此緩激肽 1 受體(B1R)之往上游調節中涉入相當深之程度 (Passos et al., J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847)。經過特殊之配體活化後，表現緩激肽 1 受體(B1R)之細胞本身然後可分泌促進發炎細胞因子，例如白介素-6 (IL-6)及白介素-8 (IL-8) (Hayashi et al. Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458)。而此造成其他發炎細胞，例如嗜中性顆粒白血細胞向內轉移(Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145)。緩激肽 1 受體(B1R)系統可經由該等機制對疾病之延緩產生貢獻。而此已被大量之動物實驗所證實(綜述於 Leeb-Lundberg et al., Pharmacol. Rev. 2005, 57, 27-77 及 Pesquero et al., Biol. Chem. 2006. 387, 119-126)。於人體上亦如此，於罹患發炎性腸病病患之患部組織中例如於腸上皮細胞及巨噬細

胞上(Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2005, 289, G361-366)或於罹患多發性硬化症患者之 T 淋巴細胞上(Pratet al., Neurology. 1999; 53, 2087-2092)發現緩激肽 1 受體(B1R)之表現增加之現象，或發現於感染金黃色葡萄球菌時緩激肽 B2R-B1R 系統被活化之現象(Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063)。感染金黃色葡萄球菌係為症候群例如皮膚表面感染至敗血病休克之原因。

以該所述之病生理關係為基礎，將緩激肽 1 受體(B1R)拮抗劑使用於急性，尤其係慢性之發炎疾病上存在著龐大之治療潛力。該等疾病包括呼吸道之病症(支氣管性氣喘、過敏、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊狀纖維化症等)、發炎性腸道症(潰瘍性結腸炎、克隆氏症(CD)等)、神經性病症(多發性硬化症、神經退化症等)、皮膚發炎(異位性皮膚炎、牛皮癬、細菌性感染等)及黏膜發炎(貝西氏症、盆腔炎、前列腺炎等)、風濕病(風濕性關節炎、骨關節炎等)、敗血性休克及再灌注徵候群(心肌梗塞之後、中風)。

緩激肽(受體)系統此外亦涉及調節血管之新生(有潛力作為癌症病例及眼睛黃斑點退化症之血管新生抑制劑)，且剔除緩激肽 1 受體(B1R)基因之小鼠係受保護不受特別富含脂肪之飲食誘發肥胖(Pesquero et al., Biol. Chem. 2006. 387, 119-126)。因此，緩激肽 1 受體(B1R)拮抗劑亦適用於治療肥胖。

緩激肽 1 受體(B1R)拮抗劑尤其適用於治療疼痛，尤其係發炎性疼痛及神經病變引起之疼痛(Calixto et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 1-16)，於本文中尤其係治療糖尿病引起之神經病變(Gabra et al., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143)。此外，緩激肽 1 受體(B1R)拮抗劑還適用於治療偏頭痛。

然而於發展緩激肽 1 受體(B1R)調節劑時，存在如此之問

題，即人類和大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)差異如此之懸殊以致造成許多化合物對人類之受體係良好之緩激肽 1 受體(B1R)調節劑，但是對大鼠之受體之親和性卻很差或完全無親和性。此現象使得藥理學上動物之研究相當地困難，因為許多研究通常係在大鼠身上進行。但是，若在大鼠身上無活性存在時，則在大鼠身上遂無法研究藥理作用或副作用。此種情形已經導致轉植人類緩激肽 1 受體(B1R)基因之動物產生，其被生產作為藥理學上動物研究之用(Hess et al., Biol. Chem. 2006; 387(2):195-201)。用基因轉移動物做研究然要而比用未改變基因之動物作研究更昂貴。

於 WO 2008/040492 及 WO 2008/046573 二件世界專利申請案中敘述數種化合物，其等於體外試驗中呈現對於人體緩激肽 1 受體(B1R)以及對於大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)同樣具有拮抗作用。

於 WO 2007/140383 及 WO 2007/101007 二件世界專利申請案中敘述數種化合物，其等體外試驗中呈現對於獼猴緩激肽 1 受體(B1R)具有拮抗作用。然而其中未揭露人體緩激肽 1 受體(B1R)以及大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)之活性實驗數據。

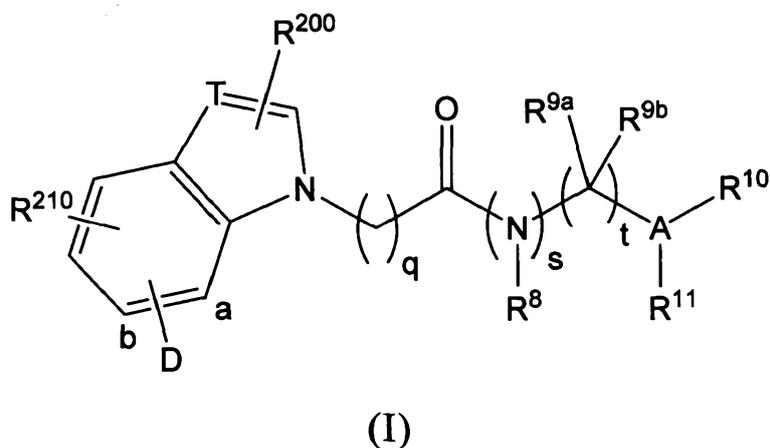
再者，還存在著對於全新緩激肽 1 受體(B1R)調節劑之需要，其中與大鼠受體及人類受體二者結合之緩激肽 1 受體(B1R)調節劑能提供特別之優點。

【發明內容】

本發明其中一目的因此在於提供全新之化合物，其等特別適合作為藥品中藥理之主成分化合物，較偏好藥品，其用於治療至少部分係因為緩激肽 1 受體(B1R)所造成之疾病或病症。

此項目的係由根據本發明之被取代之吡啶化合物達成。

本發明之其中一標的因此為具有通式(I)之吡啶化合物



其中

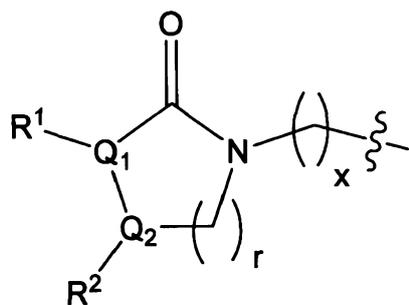
T 代表 CH 或氮原子；

q 代表 1、2 或 3；

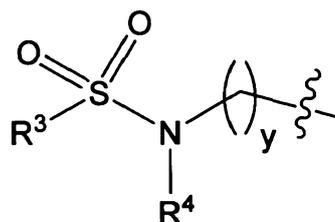
s 代表 0 或 1；

t 代表 0、1、2 或 3；

於位置 a 或 b 上之 D 與吡啶環結構相鍵結，且代表下圖所示之殘基 D1 或 D2 其中之一



D 1



D 2 ;

x 與 y 彼此無關，各自代表 0 或 1；

r 代表 1、2 或 3；

Q¹ 與 Q² 彼此無關，各自代表碳原子、CH 或氮原子；

R¹ 及 R² 與其等鍵結之官能基-Q¹-Q²-共同形成一環結構，該環於其諸碳原子環元之其中之一或數個碳原子上被一或數個，例如 2 或 3 個，彼此無關由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、芳香基及雜芳香基等構成之組群所選出之殘

基所取代，及/或該環可與至少一芳香基或雜芳香基熔合成一多環體，其中該環結構係為飽和、含有一或數個，例如 2 個，不飽和鍵，或為芳香烴，含有 4、5、6 或 7 個環元，且於必要時可含有一或數個，例如 2 或 3 個，彼此無關由氮原子、 NR^{50} 、氧原子、硫原子、氧硫基及磺醯基等構成之組群所選出之雜原子或雜原子團基；其中殘基 R^{50} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、 R^{51} -羰基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，且 R^{51} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^3 代表芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基或雜芳香基，其中芳香基與雜芳香基可各自與一含有 4、5、6 或 7 元之環結構熔合成一多環體，其中該環結構係各自為飽和或含有一或數個，例如 2 個，不飽和鍵，但不為芳香烴，且其等各自於其諸碳原子環元之其中之一或數個碳原子上被一或數個彼此無關由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基及含 1 至 6 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出之殘基所取代，且於必要時可含有一或數個，例如 2 或 3 個，彼此無關由氮原子、 NR^{50a} 、氧原子、硫原子、氧硫基及磺醯基等構成之組群所選出之雜原子或雜原子團基；其中 R^{50a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、 R^{51a} -羰基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，且 R^{51a} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個

碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^4 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{200} 代表 0 至 2 個取代基，其等彼此無關地各自由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基及雜芳香基等構成之組群所選出，及/或二相鄰之取代基 R^{200} 形成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

R^{210} 代表 0 至 3 個取代基，其等彼此無關地由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基及雜芳香基等構成之組群所選出；

R^8 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯等原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

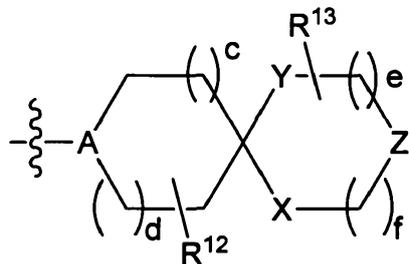
A 代表氮原子或 CH，

A 代表 CH，其前提為當 s 代表 1 且 t 代表 0 時；及

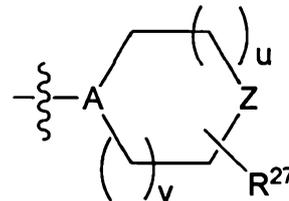
A 代表氮原子，其前提為當 s 與 t 分別代表 0 時；

殘基 R^{10} 及 R^{11} 連同 A 在內共同形成一依據下圖所示通式(II)或(III)

其中之一之螺旋環狀或環狀官能基，



(II)



(III)

其中

c、d、e、f、u 及 v 彼此各自無關地代表 0、1 或 2；

R^{12} 及 R^{13} 及 R^{27} 彼此無關地各自代表 0 至 4 個取代基，其等彼此無關地各自由氟、氯、羥基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基及經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等構成之組群所選出；及/或 0 至 4 個取代基 R^{27} 中二取代基共同形成一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基橋，所以於通式(III)中所示之環結構具有雙環銜接之形式；

及/或 0 至 4 個取代基 R^{13} 中二相鄰之取代基形成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

及/或 0 至 4 個取代基 R^{27} 中二相鄰之取代基形成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

X 代表 $CR^{14a}R^{14b}$ 、 NR^{15} 或氧原子；

Y 代表 $CR^{16a}R^{16b}$ 、 NR^{17} 或氧原子；

Y 代表 NR^{17} ，其前提為當 X 不代表 NR^{15} 時；及

其前提為當 X 及 Y 不同時代表氧原子時；

其中

R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{16a} 及 R^{16b} 各自彼此無關地代表氫、氟、氯等原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

及/或每一 R^{14a} 及 R^{14b} 可共同代表橋氧基，及/或每一 R^{16a} 及 R^{16b} 可共同代表橋氧基；

R^{15} 及 R^{17} 彼此各自無關地代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

Z 於通式(II)中代表 $CR^{18a}R^{18b}$ 、 NR^{19} 或氧原子；

或

Z 於通式(II)中，當 X 代表氧原子且 f 代表 0 時，代表 $(C(R^{124})-C(R^{125}))$ ，其中

R^{124} 及 R^{125} 與其等所鍵結之碳原子等共同形成一經縮合之芳香基或雜芳香基；或

Z 於通式(II)中，當 X 代表氧原子且 f 代表 0 時，代表 $=N-(CR^{126})-$ ，其中該氮原子以單鍵方式與氧原子鍵結，且

R^{126} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

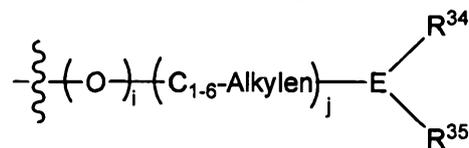
Z 於通式(III)中代表 $CR^{18a}R^{18b}$ 、 NR^{19} 、氧原子、硫原子、氧硫基

及磺醯基等；

其中

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

或 R^{18a} 代表一依據下圖所示通式(IV)之官能基；



(IV)

其中

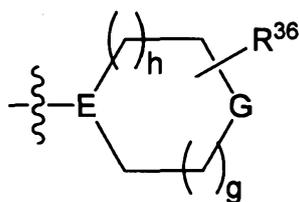
i 與 j 彼此各自無關地代表 0 或 1；

E 代表氮原子或 CH ，當 i 代表 1 且 j 代表 0 時， E 代表 CH ；

R^{34} 及 R^{35} 彼此各自無關地代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

或連同 E 在內之 R^{34} 及 R^{35} 形成一含 5 或 6 個環元之芳香基或雜芳香基；

或連同 E 在內之 R^{34} 及 R^{35} 形成一依據下圖所示通式(V)之飽和雜環，



其中

h 及 g 彼此無關地代表 0、1 或 2；

G 代表 $\text{CR}^{37a}\text{R}^{37b}$ 、 NR^{38} 、氧原子、硫原子、氧硫基或磺基；若 E 代表 CH，則 G 不代表 $\text{CR}^{37a}\text{R}^{37b}$ ；

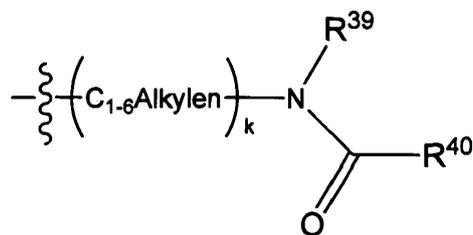
R^{36} 代表 0 至 4 個取代基，其等彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、羥基、巰基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基及經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等構成之組群所選出；

及/或二相鄰之取代基 R^{36} 共同構成一經融合之芳香基或雜芳香基； R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、羥基、巰基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{38} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷氧基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、芳香基、雜芳香基、芳香氧基或雜芳香氧基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、芳香氧基、雜芳香基或雜芳香氧基；

或 R^{18b} 代表一依據下圖所示通式(VI)之官能基，



(VI)

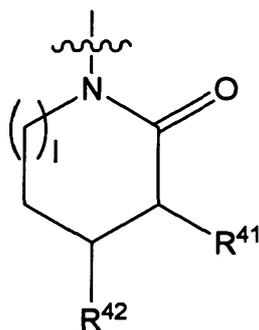
其中

k 代表 0 或 1；

R^{39} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{40} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或

R^{39} 及 R^{40} 與其等所鍵結之官能基 $N-C(=O)-$ 共同形成一依據下圖所示通式(VII)之環結構，



(VII)

其中

I 代表 0、1 或 2；

且 R^{41} 及 R^{42} 與其等所鍵結之碳原子共同形成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

R^{19} 代表氫原子或 $(P)_Z-R^{22}$ ，

其中

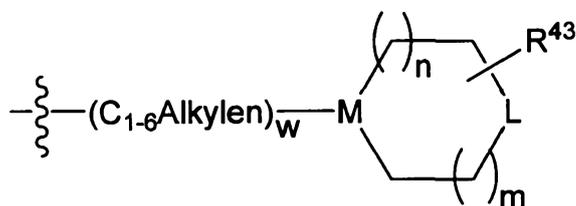
z 代表 0 或 1；

P 代表羰基、磺醯基或 NR^{24} -羰基，其中官能基 NR^{24} -羰基之氮原子與 R^{22} 相連接，其中

R^{24} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

R^{22} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基或雜芳香基；或

R^{22} 代表一依據下圖所示通式(VIII)之官能基，其中



(VIII)

n 代表 0、1 或 2；

m 代表 0、1 或 2；

w 代表 0 或 1；

M 代表 CH 或氮原子；

當 P 代表 NR^{24} -羰基且 w 代表 0 時， M 代表 CH ；且當 z 及 w 同時代表 0 時， M 代表 CH ；

L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 、 NR^{45} 、氧原子、硫原子、硫氧基或磺醯基；

R^{43} 代表 0 至 4 個取代基，其等彼此各自無關地由氟、氯、羥基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基及經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基

或雜芳香基等構成之組群所選出；

及/或 0 至 4 個殘基 R^{43} 中二相鄰之殘基共同構成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

R^{44a} 及 R^{44b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基或一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

或 R^{44a} 及 R^{44b} 可共同代表橋氧基；

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

其中上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等殘基可各自為未經取代或被相同或相異之殘基取代一次或數次及上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基等殘基各自可為分叉或未分叉；

其形式為一種鏡像異構物，或一種單獨之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於各自之情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

於上文所使用之通式(IV)中，介於 E 與殘基 R^{34} 及 R^{35} 間所示之鍵結不僅應被理解為單鍵，且亦可為一芳香烴系統之部份。

於本發明中，「鹵素」該名詞較偏好表示殘基氟、氯、溴及碘，尤其較偏好殘基氟及氯。

於本發明中，「含 1 至 6 個碳原子之烷基」該名詞包括含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀飽和碳氫化合物殘基，其可為分叉型或直鏈型(未分叉)，且可為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。該等烷基較偏好由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基及己基等構成之組群所選出。尤其受偏好之烷基可由甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基及三級-丁基等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 3 至 8 個碳原子之環烷基」該名詞表示含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環狀飽和碳氫化合物殘基，其可為未被取代或被例如 2、3、4 或 5 個相同或不同之殘基於一或數個環原子上取代一次或數次。含 3 至 8 個碳原子之環烷基可較偏好由環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基等構成之組群所選出。

於本發明中，「芳香基」該名詞表示芳香烴之碳氫化合物，尤其係苯基與萘基。芳香基亦可與其他飽和、(部分)不飽和或芳香環系統產生縮合。每一芳香基皆可未被取代，或被取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次之形式存在，其中該芳香基上之取代基可相同或不同，且可於該芳香基上任意或可能之位置上。較有利者為該芳香基係由苯基、1-萘基及 2-萘基等構成之組群所選出，其等可各自為未被取代，或被例如 2、3、4 或 5 個殘基取代一次或數次。

於本發明中，「雜芳香基」該名詞表示一含有 5-、6-或 7 元之環狀芳香基，其含有至少 1 個，若適當時 2、3、4 或 5 個雜原子，其中該等雜原子可相同或不同，且該雜芳香基可為未被取代，或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。

取代基可被鍵結於該雜芳香基上任意想要及可能之位置上。該雜環可為一雙環或多環之部分，尤其係一單環、雙環或三環系統，其總共可超過 7-元環，較偏好達到 14-元環。較受偏好之雜環原子係由氮、氧及硫等構成之組群所選出。而雜芳香基較偏好由吡咯基、吡啶基、呋喃基、苯並呋喃基、噻吩基、苯並噻吩基、苯並噻二唑基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並二氧環戊基、苯並二氧環己基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、咪唑並噻唑基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基、二氮雜萘基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、吡啶基、嘌呤基、氮節基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基及噁二唑基等構成之組群所選出，尤其由噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、三唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、喹啉基、喹啉基及異喹啉基等構成之組群所選出，其中與通式結構 I 之鍵結可經由該雜芳香基上任意想要及可能之環原子產生。該雜芳香基可特別偏好由噻吩基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基及嘧啶基等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 1 至 3 個碳原子之亞烷基」或「含 1 至 6 個碳原子之亞烷基」該名詞包括具有 1、2 或 3 或具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之非環狀飽和碳氫化合物殘基，其可為分叉型或直鏈型(未分叉)，且可為未被取代或被相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，且其將一相應之殘基連結至一主要通式結構上。亞烷基可較偏好由亞甲基、亞乙基、甲基亞甲基、亞丙基、甲基亞乙基、乙基亞甲基、亞丁基、1-甲基亞丙基、2-甲基亞丙基、1, 2-二甲基亞乙基、乙基亞乙基、亞異丁基、丙基亞甲基、1-甲基-1-乙基亞甲基、亞戊基、1-甲基亞丁基、2-甲基亞

丁基、1, 3-二甲基亞丙基、1, 2-二甲基亞丙基、亞異戊基、2, 2-二甲基亞丙基、1-乙基亞丙基、2-乙基亞丙基、甲基亞異丁基、1-乙基-2-甲基亞乙基、1-甲基-1-乙基亞乙基、丙基亞乙基、丙基亞乙基、丁基亞甲基、甲基丙基亞甲基、二乙基亞甲基及亞己基等構成之組群所選出。該等亞烷基可較偏好由亞甲基、亞乙基及亞丙基等構成之組群所選出。

於本發明中，「含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基」該名詞除上述含 1 至 6 個碳原子之亞烷基外，還包括如此之官能基，其中該等官能基經由一氧原子與主要之結構相連接。

於本發明中，「經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基或雜芳香基」該名詞意指該含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，含 1 至 6 個碳原子之亞烷基及芳香基或雜芳香基具有如上定義之義涵，且該芳香基或雜芳香基係經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基或含 1 至 6 個碳原子之亞烷基被鍵結至主要之通式結構上。該等官能基之範例有苯甲基、苯乙基及苯丙基。

於本發明中，「經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基」該名詞意指該含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，含 1 至 6 個碳原子之亞烷基及含 3 至 8 個碳原子之環烷基具有如上定義之義涵，且該含 3 至 8 個碳原子之環烷基係經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基或含 1 至 6 個碳原子之亞烷基被鍵結至主要之通式結構上。

關於「烷基」、「亞烷基」及「環烷基」，於本發明中，「被取代」該名詞被理解為一氫原子被氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之

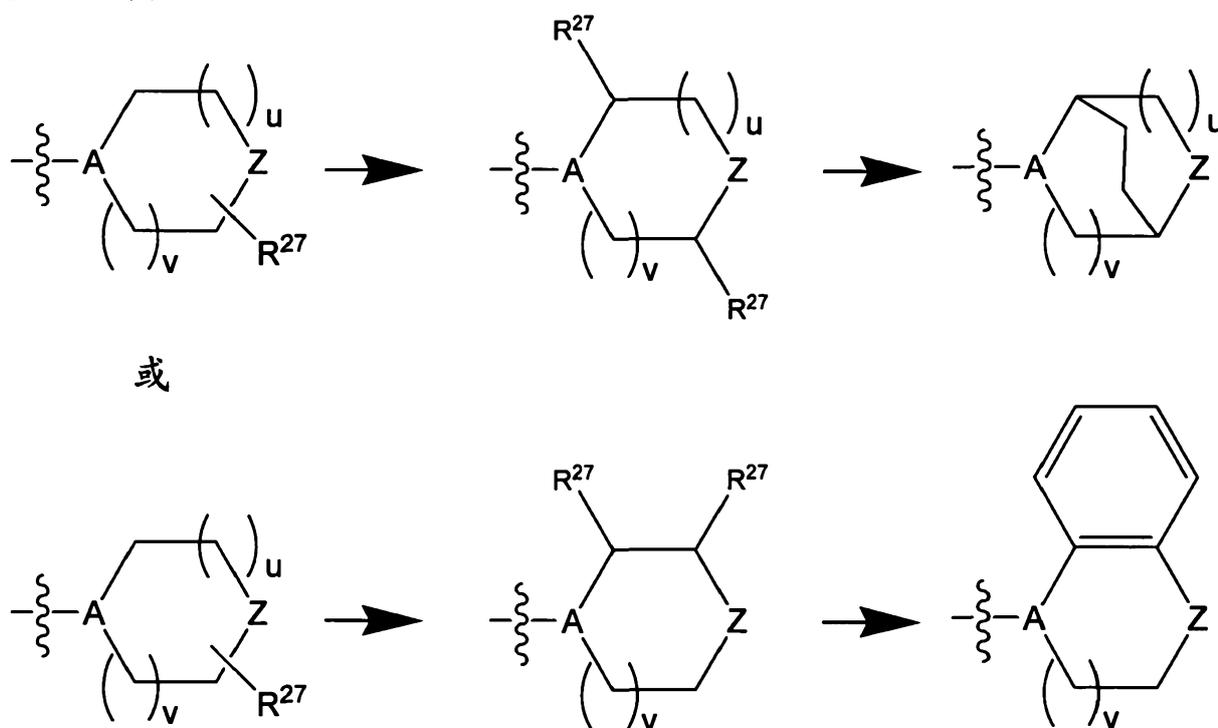
胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基、硝基、巰基、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯甲硫基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、羥基、被羥基取代之含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基、橋氧基、苯甲氧基、被含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之羰基、羧基、被含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之羧基、苯基、苯氧基、苯甲基、萘基、咪喃基、噻吩基及吡啶基等所取代，其中被取代數次之殘基被理解為該等殘基於不同或相同之原子上被取代數次，例如二次或三次，例如於相同之碳原子上被取代三次，如範例三氟甲基或 2, 2, 2-三氟乙基，或於不同之位置上被取代，例如 1-氯-4-二氯丁-2-烯基。而相同或不同之取代基可取代數次，例如 1-羥基-4-二氯丁-2-烯基。尤其，此處一或數個氫原子殘基應被理解為被氟、氯、胺基、羥基、苯基、三氟甲氧基或含 1 至 6 個碳原子之烷氧基，尤其係甲氧基所取代。

關於「芳香基」及「雜芳香基」，於本發明中，「被取代」該名詞被理解為於相應之環系統之一或數個不同原子上之一或數個氫原子被氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之亞烷醇基取代之胺基、被一芳香基 1 取代之胺基、被二芳香基 1 取代之胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基及一芳香基 1 取代之胺基、吡咯啉基、哌嗪基、嗎啉基、氮雜環丁基、哌啶基、噻唑啉基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、氮雜環丁基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、吡咯啉基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、哌啶基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、嗎啉基-含 1 至 3 個碳原子之

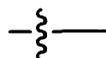
亞烷基、哌嗪基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、噻唑啉基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、氮雜環庚基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、二氮雜環庚基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、硝基、醯基、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、被羥基取代含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子烷基之羰基、含 1 至 6 個碳原子之烷基磺醯胺基、含 1 至 6 個碳原子烷基之醯胺基、羧基、苯磺醯基甲基、含 1 至 6 個碳原子烷基之羧酸酯基、三氟甲氧基、三氟甲基、亞甲二氧基、亞乙二氧基、亞異丁氧基、未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基、吡咯烷基、咪唑基、苯甲氧基、苯氧基、苯基、萘基、吡啶基、被芳香基 1 取代含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、苯甲基、噻吩基、呋喃基，其中芳香基 1 代表苯基、噻唑基、噻吩基或吡啶基，取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次，其中上述之取代基—除非另有說明—可選擇性地被上述取代基輪流取代。而芳香基及雜芳香基之數次取代可為相同或不同之取代基所完成。芳香基及雜芳香基較受偏好之取代基可由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、未被取代含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、醯基、氮雜環丁基-亞甲基、吡咯啉基-亞甲基、哌啶基-亞甲基、哌嗪基-亞甲基、嗎啉基-亞甲基、苯基、萘基、噻唑基、噻吩基或吡啶基等，尤其由氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基及氮雜環丁基-亞甲基等構成之組群所選出。

於被使用於描述根據本發明化合物之化學結構式中，符號「 R^a 」亦被使用於描述一或數種取代之模式，其中該官能基之不同在於其表示與某一特定原子之鍵結，並非與該化學結構式內某一特定原子鍵結(R^a 於本文中代表一取代基 R，其具有一由變數「a」所示之編號)。

此係例如依據上文所示通式(III)之官能基「 R^{27} 」所做之說明： R^{27} 之定義陳述 R^{27} 可代表 0 至 4 個取代基。因此， R^{27} 可不存在或於殘基 R^{27} 定義中所指定之取代基可取代通式(III)所示之部份結構之內其中 1、2、3 或 4 個與碳原子鍵結之氫原子，其中每一取代基可被彼此無關地選出，因此亦可具有不同之義涵，且可取代一或數個碳原子上與碳原子鍵結之氫原子。如同在 R^{27} 之定義中所做之說明，每二個 R^{27} 取代基亦可共同形成一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基橋或一經熔合之芳香基或雜芳香基(又稱為經縮合之芳香基或雜芳香基或經熔合/經縮合之芳香基或雜芳香基)，因此通式(III)中之 R^{27} 亦具有下文範例中所示之義涵，其中 R^{27} 代表每一不同碳原子上之二取代基，其於此僅作為範例之實例中共同形成一含二碳原子之亞烷基橋或一經熔合之苯並基，且於第二範例中變數 u 代表 1：



於本發明中，使用於通式中之符號

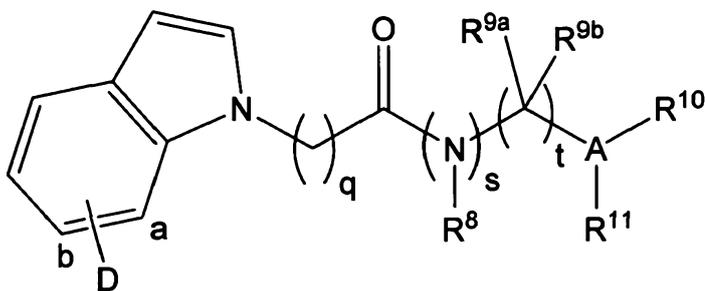


係表示一相應之殘基被連結至個別主要之通式上。

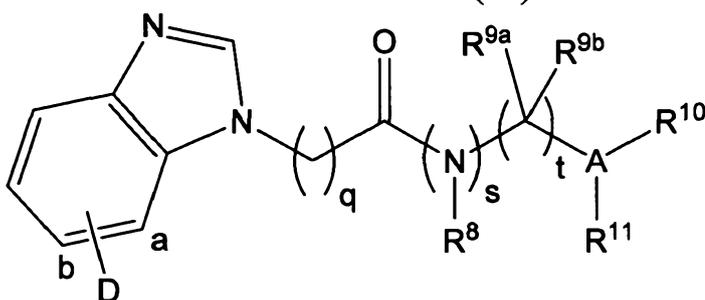
習知技藝人士理解被用於定義不同取代基之相同殘基皆彼此各自無關。

於本發明中，「生理學上可被接受之鹽類」該名詞較偏好被理解為根據本發明之化合物與生理學上，尤其係被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之無機酸或有機酸所形成之鹽類。適用之酸類其範例有氫氯酸(鹽酸)、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、甲酸、醋酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩氨酸、1,1-二氧-1,2-二氫 1λ6-苯並[d]異噻唑-3-酮(葡萄糖二酸)、單甲基癸二酸、5-氧-脯氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-, 3-或 4-胺基苯甲酸、2, 4, 6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘氨酸、馬尿酸、磷酸及/或天冬氨酸。其中又以氫氯酸之鹽類(氫氯酸鹽)及檸檬酸之鹽類(檸檬酸鹽)特別受偏好。

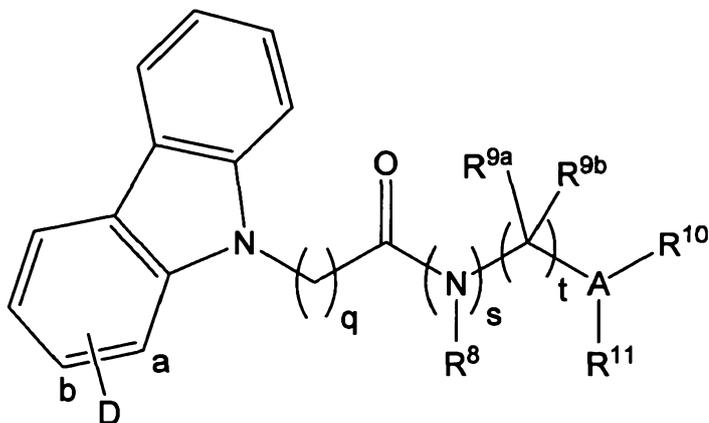
於根據本發明依據通式(I)化合物較受偏好之諸實施例中， T 、 R^{200} 及 R^{210} 係如此選擇，使得通式 I 具有下圖所示三個通式(Ia)、(Ib)或(Ic)其中之一



(Ia)



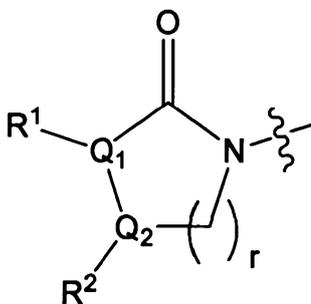
(Ib)



(Ic)

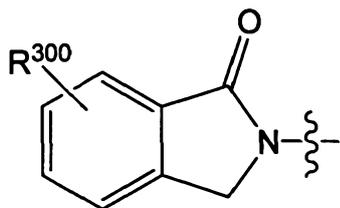
其中所有於本文中與根據本發明諸化合物及其等受偏好之諸實施例有關之殘基、變數及指數皆具有上述之義涵。通式(I)尤其可採納通式(Ia)。

於根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例中，x 代表 0，故殘基 D1 採納下圖所示之 D1' 型：

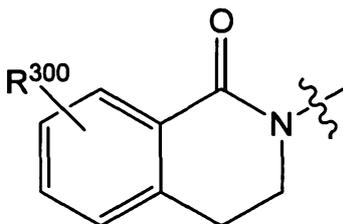


D1'

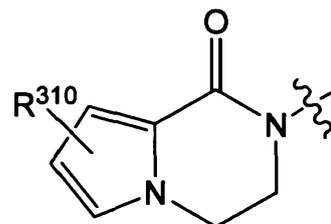
於根據本發明化合物更加受偏好之諸實施例中，D 代表一由下列殘基構成之組群所選出之殘基



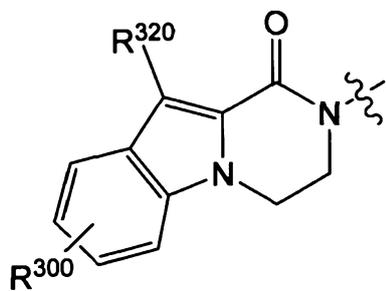
D1a



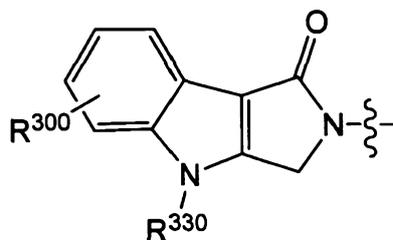
D1b



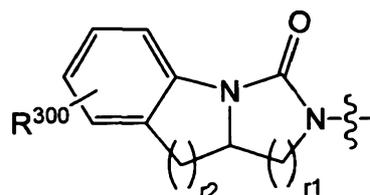
D1c



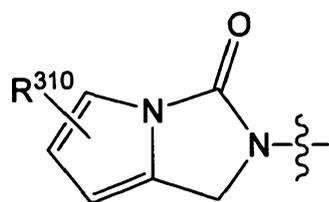
D1d



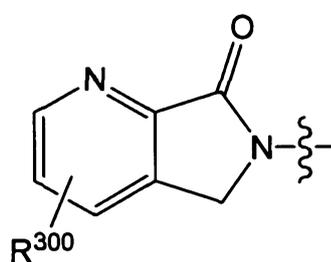
D1e



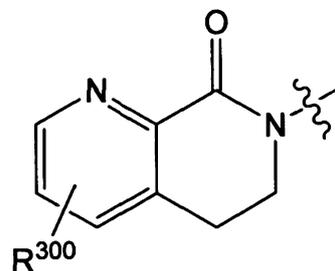
D1f



D1g

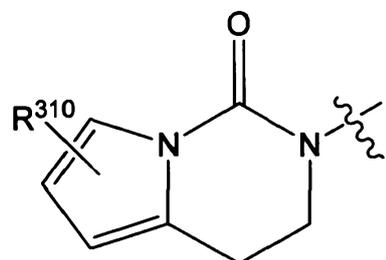


D1h



D1i

及



D1j

其中

R^{300} 代表 0、1、2、3 或 4 個取代基，其等彼此無關地由氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{310} 代表 0、1、2 或 3 個取代基，其等彼此無關地由氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

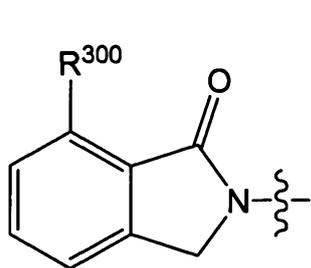
R^{320} 代表一由氫、氟、氯、溴、碘等原子、三氟甲基、三氟甲氧基及含 1 至 4 個碳原子之烷基等構成之組群所選出之取代基；

R^{330} 代表一由氫、含 1 至 4 個碳原子之烷基、芳香基、芳香基亞甲基(-CH₂-Aryl)及雜芳香基等構成之組群所選出之取代基；

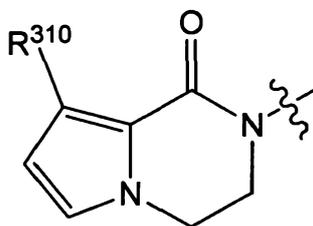
r1 代表 1 或 2 及

r2 代表 1 或 2。

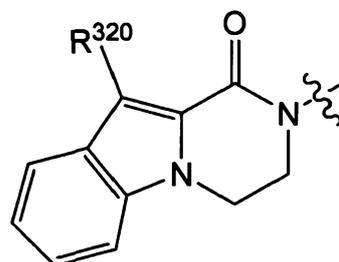
於根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例中，D 代表一由下列殘基構成之組群所選出之殘基



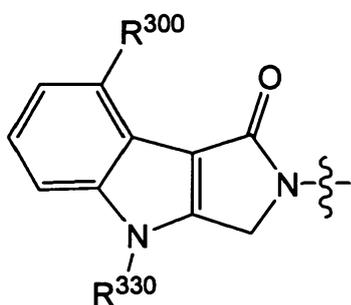
D1a1



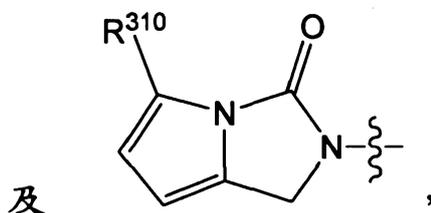
D1c1



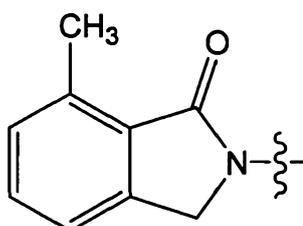
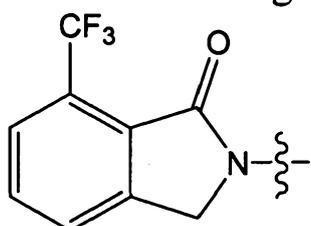
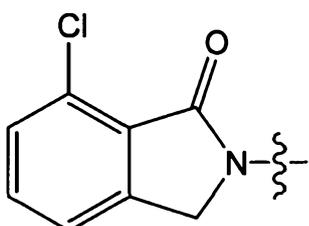
D1d1



D1e1



D1g1



其中

R^{300} 代表一由氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出之取代基；

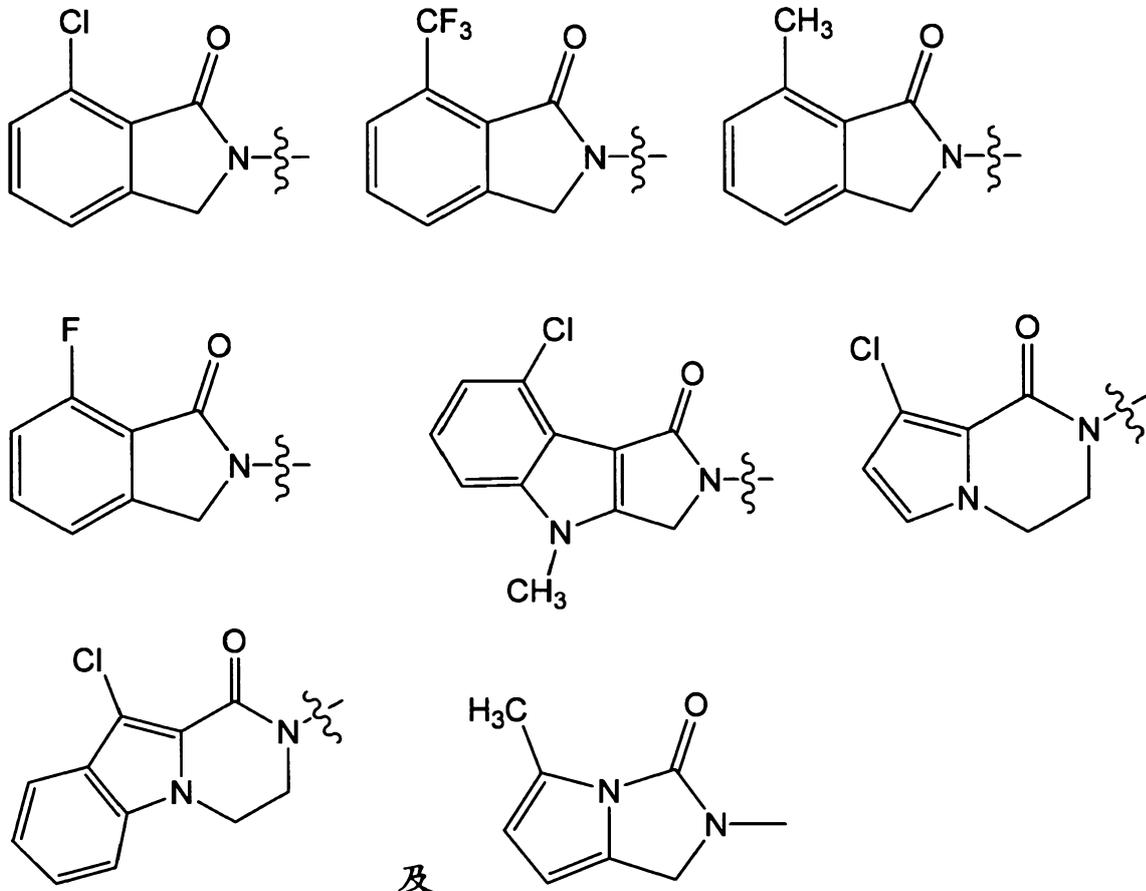
R^{310} 代表一由氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出之取代基；

R^{320} 代表一由氫、氟、氯、溴、碘等原子、三氟甲基、三氟甲氧基

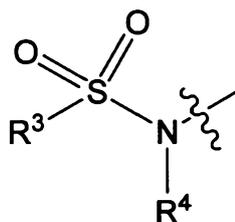
及含 1 至 4 個碳原子之烷基等構成之組群所選出之取代基；

R^{30} 代表一由氫、含 1 至 4 個碳原子之烷基、芳香基、芳香基亞甲基(-CH₂-Aryl)及雜芳香基等構成之組群所選出之取代基；

於根據本發明化合物更加受偏好之諸實施例中，D 代表一由下列殘基構成之組群所選出之殘基



於根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例中，y 代表 0，故殘基 D2 採納下圖所示之 D2' 型：



D2'

R^3 於根據本發明之諸化合物中較偏好代表苯基、萘基、苯並二氫吡喃基、吲哚基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並

噁二唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑並噻唑基、呋唑基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基或萘基，尤其偏好代表苯基、萘基、苯並二氫吡喃基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑並噻唑基、二苯並呋喃基，或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基，十分特別偏好代表苯基、萘基、苯並二氫吡喃基、苯並噻吩基或代表一經由一含 1 或 2 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基，其中前文之芳香基或雜芳香基係各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關主要由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、苯氧基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出，且其中前文之諸亞烷基係各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關主要由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、苯氧基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出。

殘基 R^3 尤其可代表苯基或萘基，其中該苯基或萘基為未被取代或被由甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟及氯等所選出相同或不同之殘基取代一次或數次，例如 2、3、4 或 5 次。

於根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例中，殘基 R^3 代表由 4-甲氧基-2,3,6-三甲苯基、4-甲氧基-2,6-二甲苯基、4-甲氧基-2,3,5-三甲苯基、2,4,6-三甲苯基、2-氯-6-甲苯基、2,4,6-三氯苯基、1,3-二氯-5-三氟甲苯基、2-氯-6-(三氟甲基)苯基、2,6-二氯-4-甲氧基苯基、2,6-二氯-4-三氟甲基、2-甲基萘基、2-氯萘基、2-氟萘基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、4-氯-2,5-二甲苯基、2-氯-6-甲苯基、2,3-

二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4,5-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、1-萘基及2-萘基等構成之組群所選出。

殘基 R^3 尤其代表 4-甲氧基-2,6-二甲苯基、4-氯-2,5-二甲苯基、1-萘基或 2-(三氟甲基)苯基。

殘基 R^4 可於根據本發明之諸化合物中較偏好代表一由氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基及環丙基等構成之組群所選出之取代基。尤其偏好者為殘基 R^4 代表氫原子。

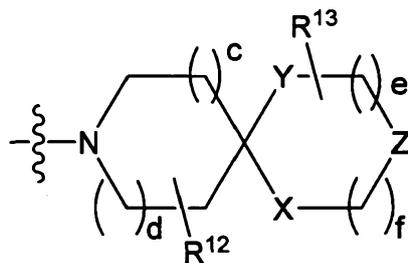
於根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例中， q 代表 1 或 2。

根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例係為如此之實施例，其中 R^8 代表氫原子，含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基，二級-丁基或三級-丁基，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，2, 2, 2-三氟乙基，苯基，苯甲基，苯乙基，苯丙基或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之環丙基，環丁基，環戊基，環己基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次。 R^8 尤其可代表氫原子、甲基、乙基、異丙基或環丙基。

根據本發明化合物同樣受偏好之實施例係為如此之實施例，其中 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟等原子、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丙基、苯基、苯甲基、苯乙基、環丙基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、環丁基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、環戊基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、環己基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、三氟甲基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；較

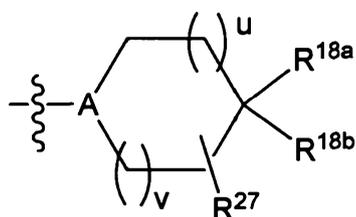
偏好者為 R^{9a} 及 R^{9b} 二者同時代表氫原子。

根據本發明化合物同樣受偏好之實施例係為如此之實施例，其中前文之通式(II)採取下圖所示之部分結構(IIa)：

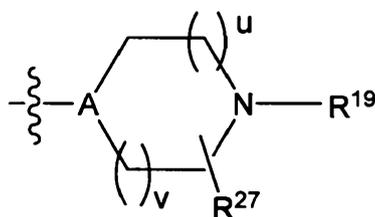


(IIa)

根據本發明化合物同樣受偏好之實施例係為如此之實施例，其中前文之通式(III)採取下圖所示之二部分結構(IIIa)或(IIIb)其中之一：

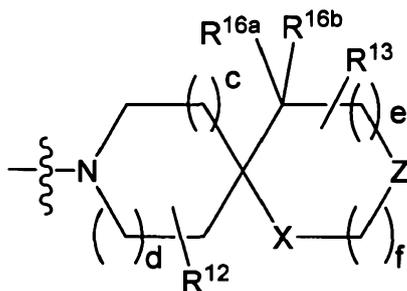


(IIIa)



(IIIb)

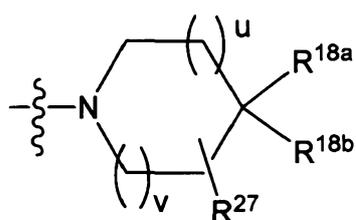
根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例係為如此之實施例，其中依據前文所示之通式(IIa)之部分結構採取下圖所示之部分結構(IIb)：



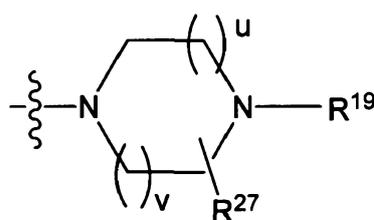
(IIb) ,

其中於該等根據本發明化合物之某些實施例中， R^8 可代表氫原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；且 R^{9a} 及 R^{9b} 各自分別代表氫原子。

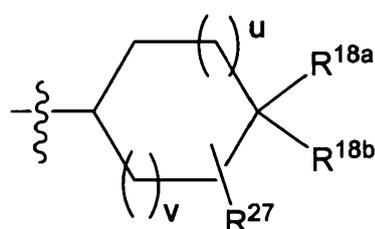
根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例係為如此之實施例，其中依據前文所示之通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構係採取下圖所示之四個部分結構(IIIc)、(IIId)、(IIIe)或(IIIf)其中之一：



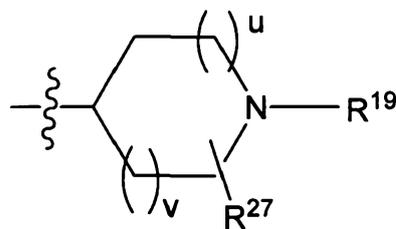
(IIIc)



(IIId)



(IIIe)



(IIIf)

於該等根據本發明化合物之某些實施例中， s 及 t 分別代表 0。

根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例係為如此之實施例，其中

(a1) 通式(IIa)之部分結構採取部分結構(IIb)，且 s 及 t 分別代表 0；

或

(a2) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構採取部分結構(IIIc)或(IIId)其中之一，且 s 及 t 分別代表 0；

或

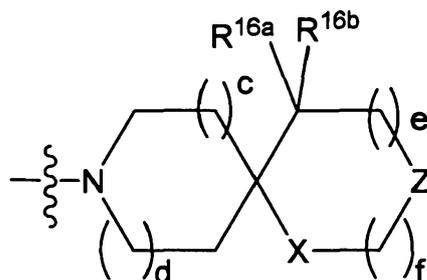
(a3) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構採取部分結構(IIIc)或(IIIId)其中之一，且其中二取代基 R^{27} 共同形成一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基橋，故於部分結構(IIIc)或(IIIId)中所示之環結構採取一由雙環銜接之形式，且 s 及 t 分別代表 0；

或

(a4) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構採取部分結構(IIIc)、(IIIId)、(IIIe)或(IIIIf)其中之一；且 s 代表 1 及 t 代表 0、1、2 或 3；且 R^8 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此無關地各自代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基。

根據本發明化合物同樣受偏好之諸實施例係為如此之實施例，其中

s 及 t 分別代表 0，且通式(II)採取下圖所示之部分結構(IIc)



(IIc)，

其中

c 、 d 、 e 及 f 彼此無關地各自代表 0、1 或 2；

X 代表 $CR^{14a}R^{14b}$ 、 NR^{15} 或氧原子；

Z 代表 $CR^{18a}R^{18b}$ 或 NR^{19} ；

或

Z 代表 $=(N(CR^{126}))-$ ，條件為當 X 代表氧原子，且 f 代表 0 時，其

中氮原子與氧原子以單鍵鍵結，

R^{126} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基，或代表一於必要時經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出。

R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{16a} 及 R^{16b} 彼此各自無關地代表氫原子，或代表一於必要時經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，及/或 R^{16a} 及 R^{16b} 共同代表橋氧基；

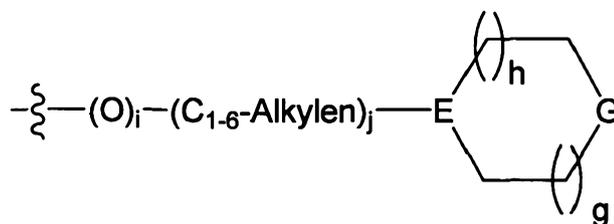
R^{15} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基或代表一於必要時經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑

基或噻吩基，其等各自為未被取代或被取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa)

其中

i 代表 0 或 1；

j 代表 0 或 1；

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1；

E 代表氮原子或 CH ；當 i 代表 1 及 j 代表 0 時，則 E 代表 CH ；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ；

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

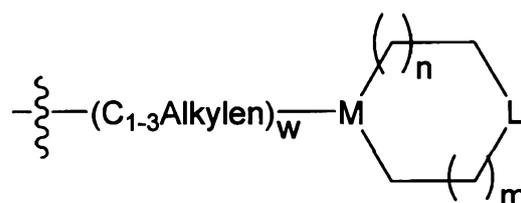
R^{38} 代表氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同

之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、嘧啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa),

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

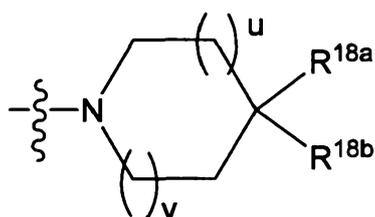
L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 或 NR^{45} ；

其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

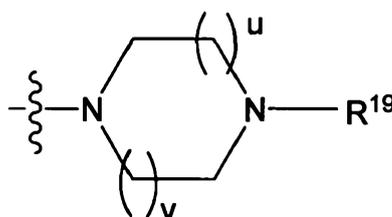
R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基。

根據本發明化合物更加受偏好之實施例係為如此之實施例，其中

s 及 t 分別代表 0，且通式(III)採取下圖所示之二部分結構(IIIc')或(III d')其中之一，



(IIIc')



(III d')

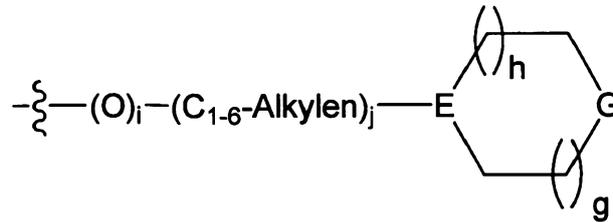
其中 u 及 v 彼此各自無關地代表 0、1 或 2，

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個

碳原子之烷基、三氟甲氧基羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa) ,

其中

i 代表 0 或 1 ;

j 代表 0 或 1 ;

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1 ;

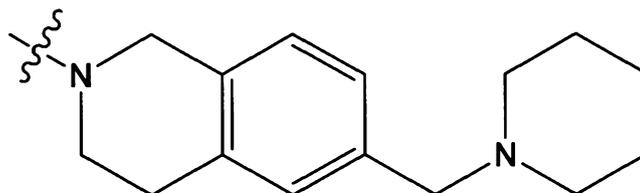
E 代表氮原子或 CH; 當 i 代表 1 及 j 代表 0 時, 則 E 代表 CH;

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ;

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子; 氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基, 其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次;

R^{38} 代表氫原子; 含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基; 或

R^{18a} 代表下圖所示之殘基

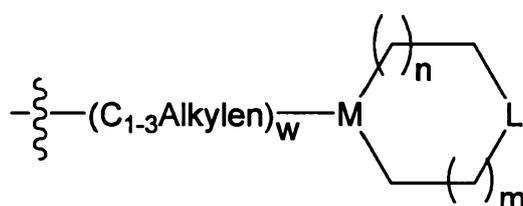


R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基, 其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次; 或代表一經由一含 1

至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啉基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、噻啉基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噻啉基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa),

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

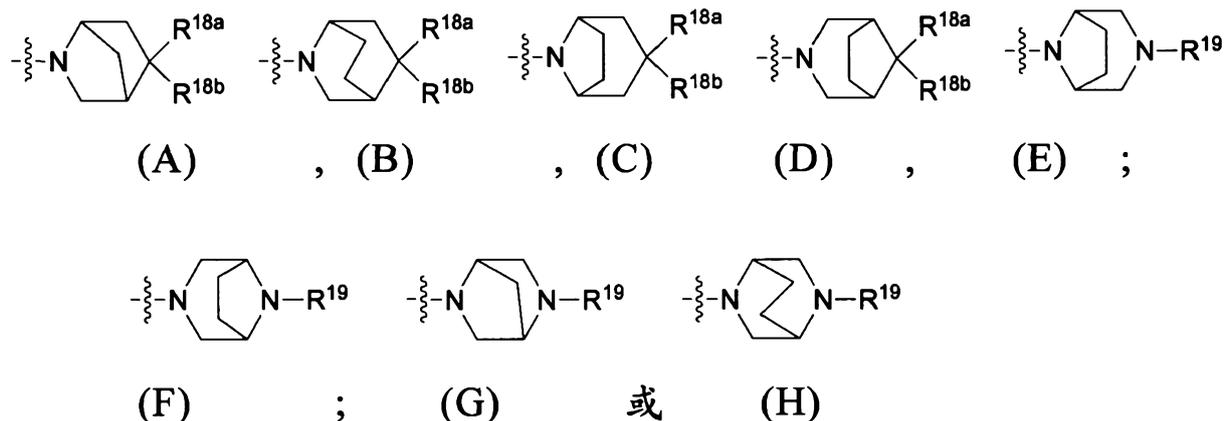
M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 或 NR^{45} ；

其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基。

根據本發明化合物受偏好之諸實施例亦為如此之實施例，其中 s 及 t 分別代表 0，且通式(III)採取下圖所示之部分結構(A)至(H)其中之一，



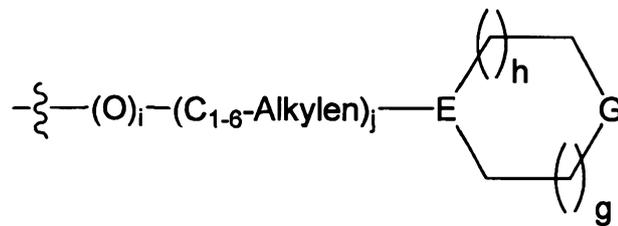
且其中

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之

亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa) ,

其中

i 代表 0 或 1 ;

j 代表 0 或 1 ;

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1 ;

E 代表氮原子或 CH; 當 i 代表 1 及 j 代表 0 時, 則 E 代表 CH;

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38}

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子; 氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基, 其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次;

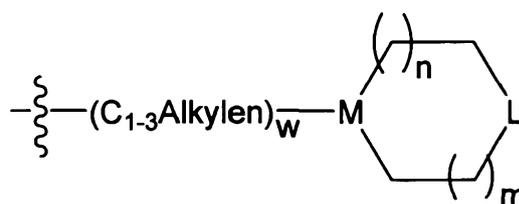
R^{38} 代表氫原子; 含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基;

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基, 其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次; 或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、

嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、嘧啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa) ,

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 或 NR^{45} ；

其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基。

根據本發明化合物受偏好之諸實施例此外又為如此之實施例，其中

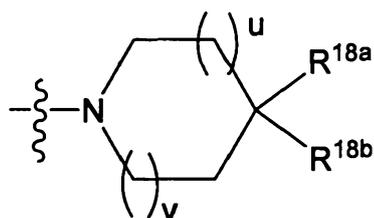
s 代表 1，

t 代表 0、1、2 或 3，

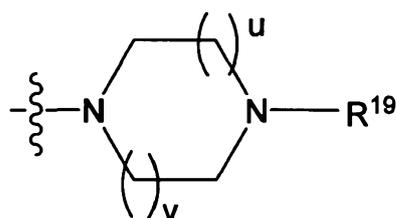
R^8 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基，

R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其二者各自分別代表氫原子；

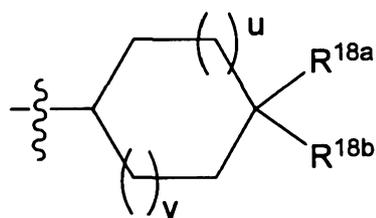
通式(III)採取下圖所示之四個部分結構(IIIc')、(III d')、(III e')及(III f')其中之一，



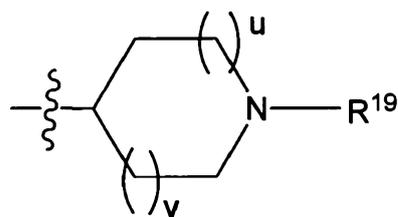
(IIIc')



(III d')



(IIIe')



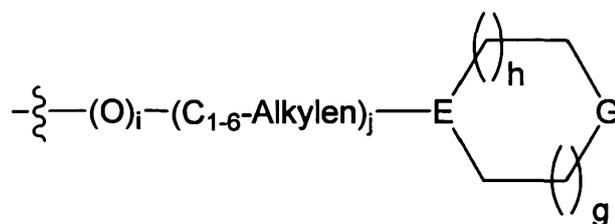
(III f)

其中 u 及 v 彼此各自無關地代表 0、1 或 2，

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa)

其中

i 代表 0 或 1；

j 代表 0 或 1；

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1；

E 代表氮原子或 CH；當 i 代表 1 及 j 代表 0 時，則 E 代表 CH；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ；

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

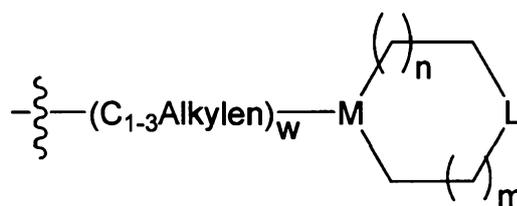
R^{38} 代表氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、噻啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代

表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa)

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

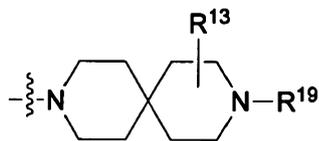
M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 或 NR^{45} ；

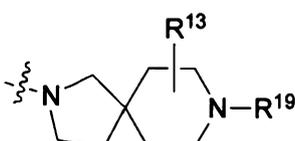
其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基。

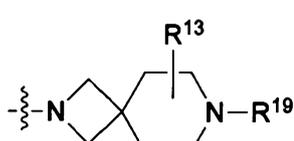
根據本發明化合物更加受偏好之諸實施例為如此之實施例，其中前文所示依據通式(II)之部分結構採取下圖所示諸 SP 部份結構其中之一：



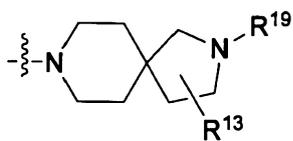
SP 1



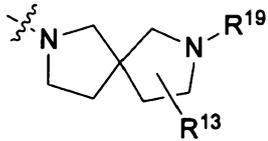
SP 2



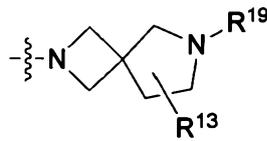
SP 3



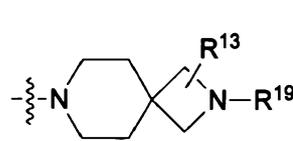
SP 4



SP 5



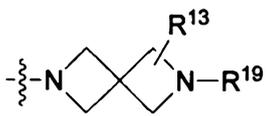
SP 6



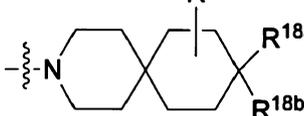
SP 7



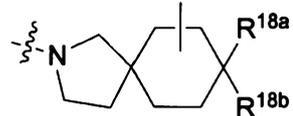
SP 8



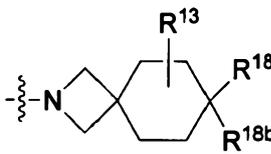
SP 9



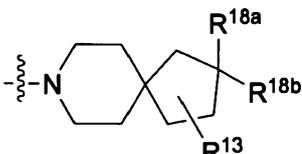
SP 10



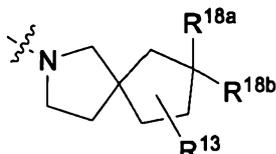
SP 11



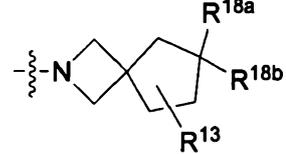
SP 12



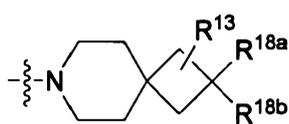
SP 13



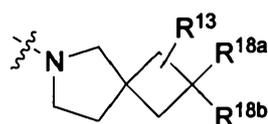
SP 14



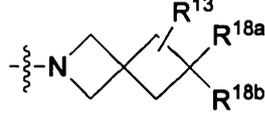
SP 16



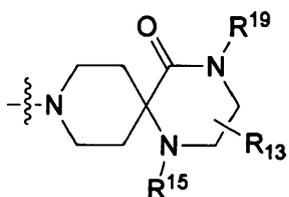
SP 17



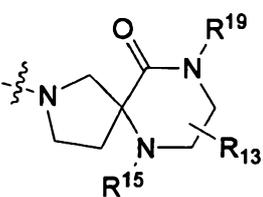
SP 18



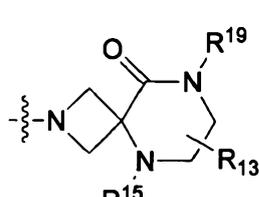
SP 19



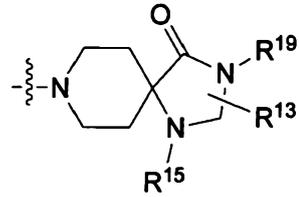
SP 20



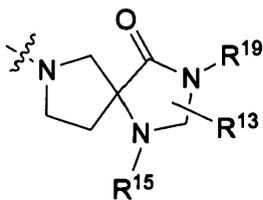
SP 21



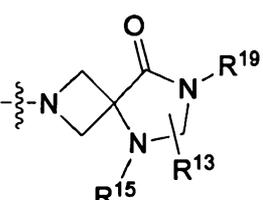
SP 22



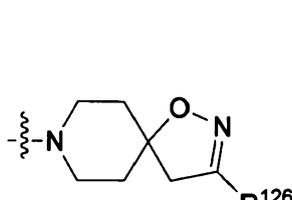
SP 23



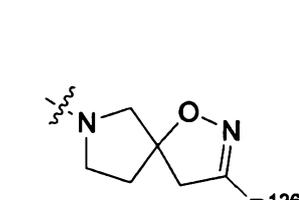
SP 24



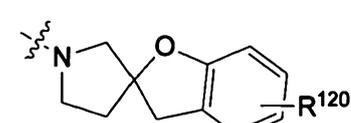
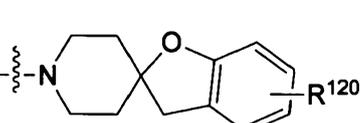
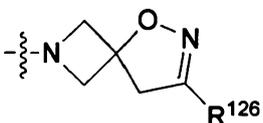
SP 25

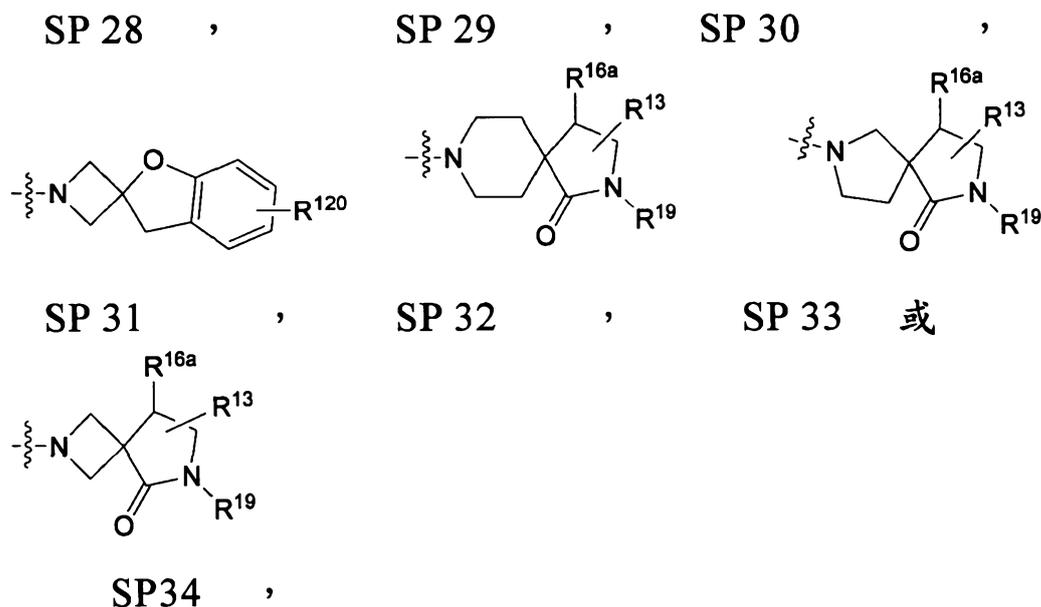


SP 26



SP 27





其中

R^{13} 代表 1 或 2 個殘基，其係由氫原子及未經取代或經相同或不同之取代基所取代之苯基所選出，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

及/或其中二取代基 R^{13} 共同形成橋氧基；

及/或二相鄰之取代基 R^{13} 共同形成一經熔合之芳香基或雜芳香基，尤其形成一苯並基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{15} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基或代表未經取代或經相同或不同之取代基取代一次或數次之苯基或吡啶基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{16a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或代表苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基、苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基、苯基、咪唑基、三唑基、或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、橋氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，且其中苯基、咪唑基、三唑基、或吡啶基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基或吡啶

基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中苯基及吡啶基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、噻唑基或三唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或羰基所鍵結之苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、噻唑基及三唑基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

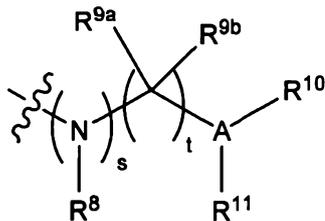
R^{120} 代表氫、氟、氯等原子、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、三氟甲基、未經取代或經一次或數次取代之苯基，其中苯基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{126} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、苯基或吡啶基；或代表經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 6 個碳原子之環烷基、苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中苯基及吡啶基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出。

於 SP 之諸部份結構中，SP1、SP2、SP5、SP10、SP23、SP32 及

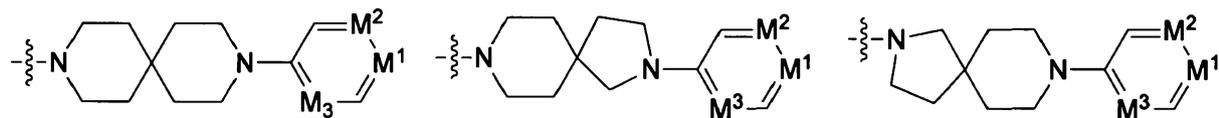
SP26 等部份結構較偏好出現於根據本發明之諸化合物中。

根據本發明化合物更加受偏好之諸實施例為如此之實施例，其中於前文所示之通式 I 中，下圖所示之部份結構(B)



(B)

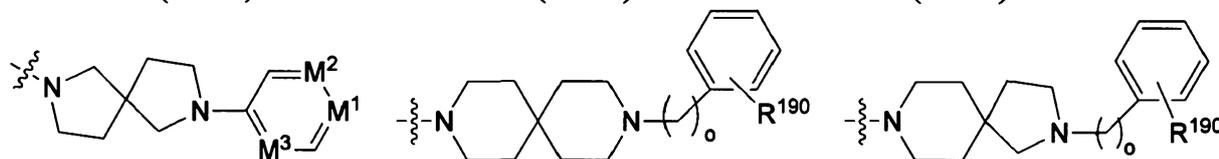
係由下列所示之 B.1. 至 B.57. 等部分結構其中之一所選出：



(B.1.)

(B.2.)

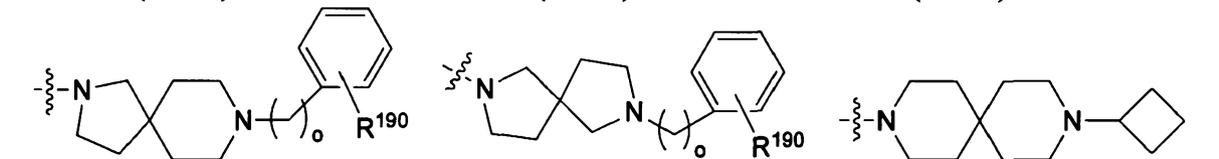
(B.3.)



(B.4.)

(B.5.)

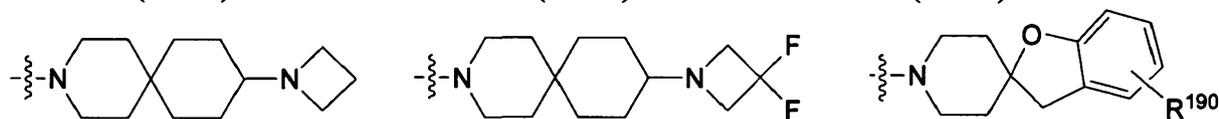
(B.6.)



(B.7.)

(B.8.)

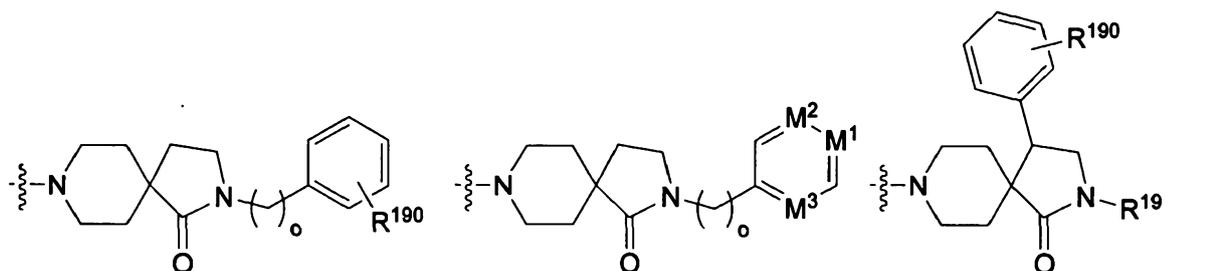
(B.9.)



(B.10.)

(B.11.)

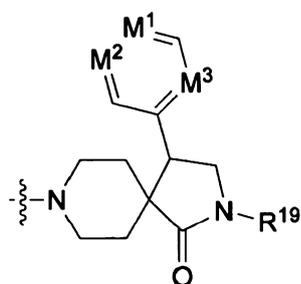
(B.12.)



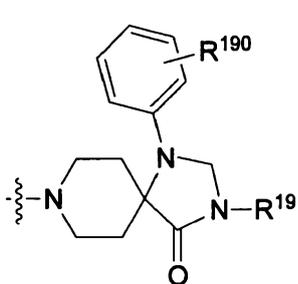
(B.13.)

(B.14.)

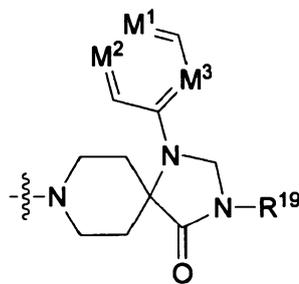
(B.15.)



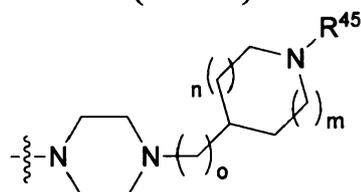
(B.16.)



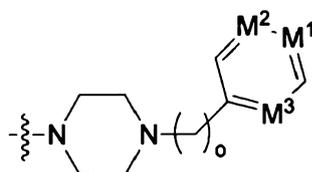
(B.17.)



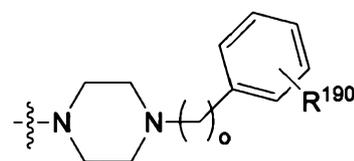
(B.18.)



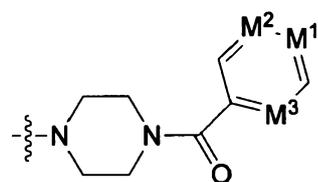
(B.19.)



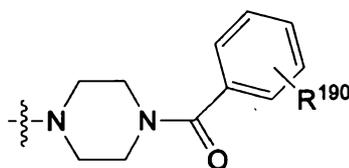
(B.20.)



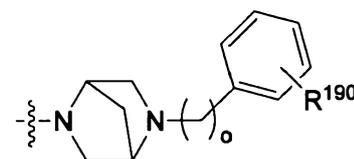
(B.21.)



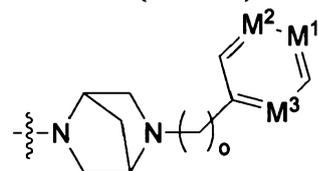
(B.22.)



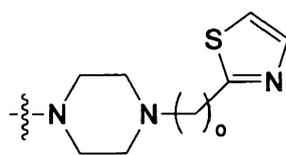
(B.23.)



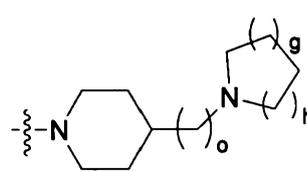
(B.24.)



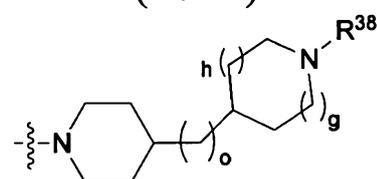
(B.25.)



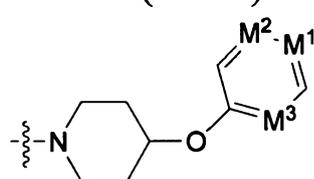
(B.26.)



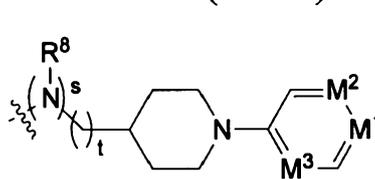
(B.27.)



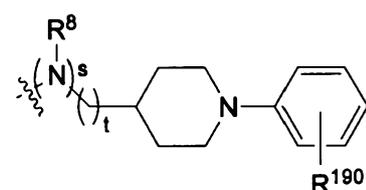
(B.28.)



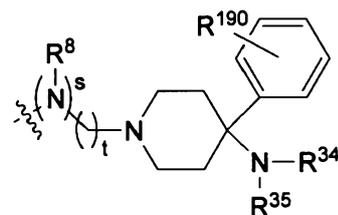
(B.29.)



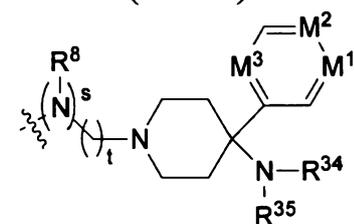
(B.30.)



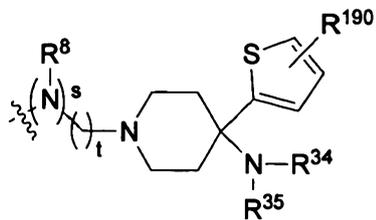
(B.31.)



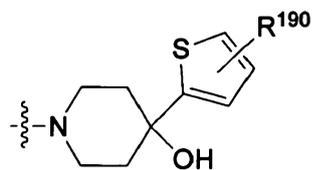
(B.32.)



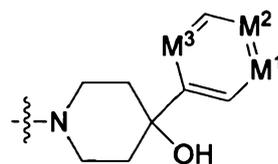
(B.33.)



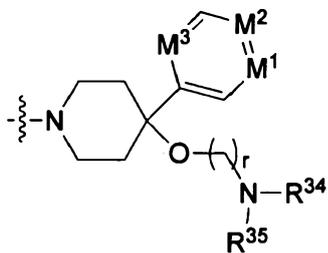
(B.34.)



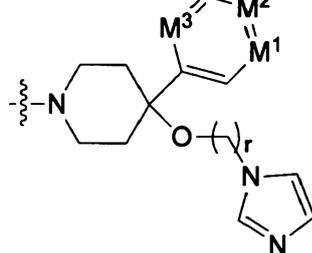
(B.35.)



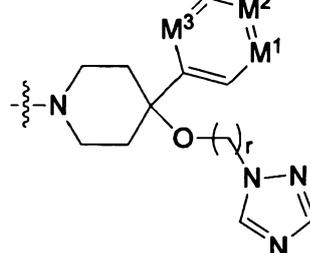
(B.36.)



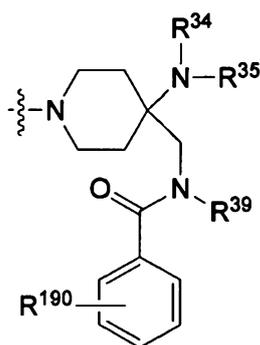
(B.37.)



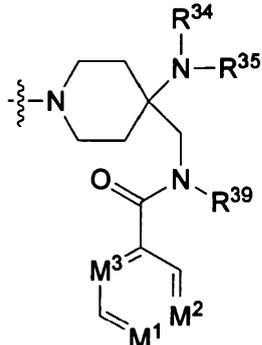
(B.38.)



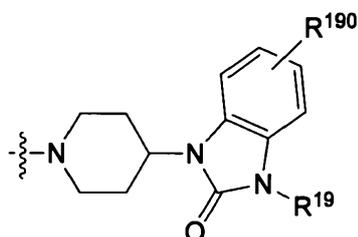
(B.39.)



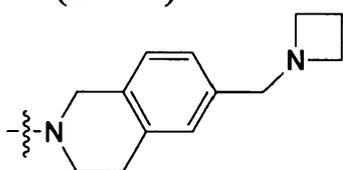
(B.40.)



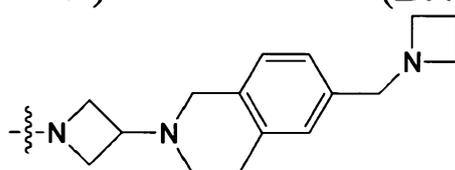
(B.40.)



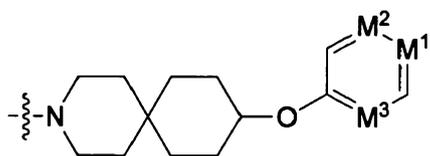
(B.41.)



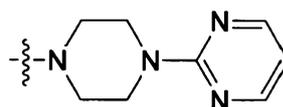
(B.42.) 或



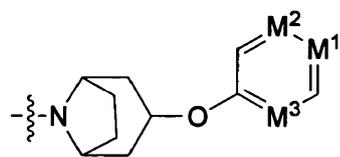
(B.43.)



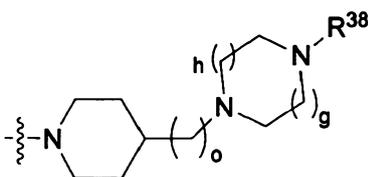
(B.44.)



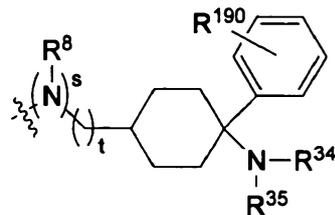
(B.45.)



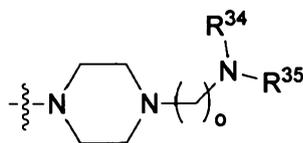
(B.46.)



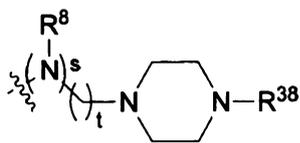
(B.47.)



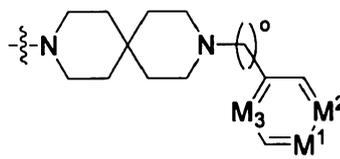
(B.48.)



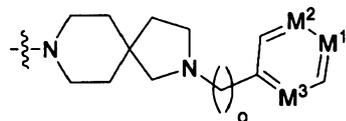
(B.49.)



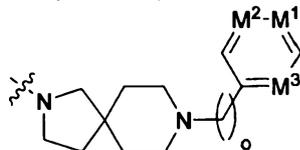
(B.50.)



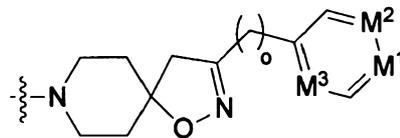
(B.51.)



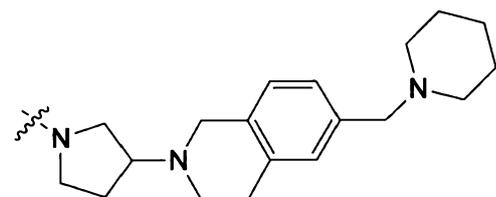
(B.52.)



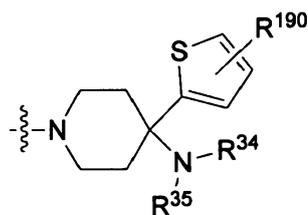
(B.53.)



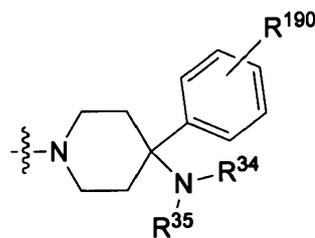
(B.54.)



(B.55.)



(B.56.)



(B.57.)

其中

h 代表 0 或 1；

g 代表 0 或 1；

m 代表 0 或 1；

n 代表 0 或 1；

o 代表 0、1、2 或 3；

r 代表 1、2 或 3，尤其係 1 或 2；

s 代表 0 或 1；

t 代表 0、1、2 或 3，尤其係 0、1 或 2，其前提為 s 代表 0，且 t 亦代表 0；

M¹、M² 及 M³ 可彼此無關地代表氮原子或 CH，其中 M¹、M² 及 M³ 三者中其中一變數代表氮原子，其他二變數則代表 CH；

R⁸ 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基或三級-丁基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其係環丙基，其等各自為未被取代或

被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{19} 代表氮原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基或三級-丁基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其係環丙基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{34} 及 R^{35} 較好偏彼此各自無關地代表甲基或乙基或與 R^{34} 及 R^{35} 鍵結之氮原子共同形成一氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{38} 代表氮原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

R^{39} 代表氮原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基或三級-丁基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其係環丙基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{45} 代表氮原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；及

R^{190} 代表 0 至 4 個取代基，其係彼此無關地由氟、氯、三氟甲氧基、三氟甲基或氰基。

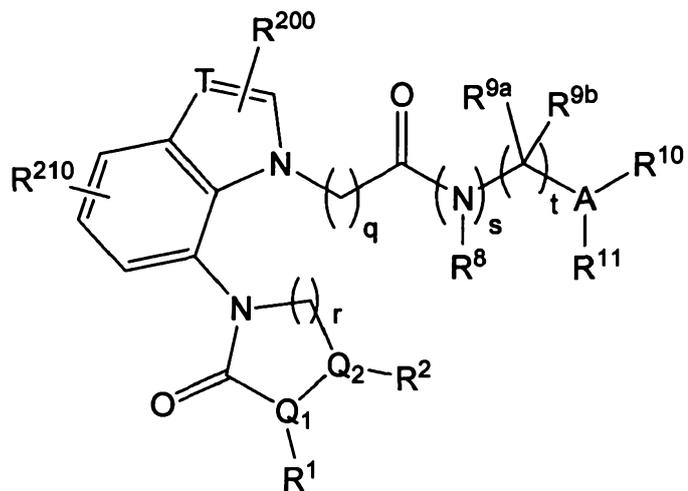
於 B 之諸部份結構中，B.1.、B.3.、B.4.、B.10.、B.11.、B.44.、B.8.、B.17.、B.15.、B.54.、B.13.、B.19.、B.20.、B.45.、B.21.、B.49.、B.24.、B.25.、B.27.、B.29.、B.47.、B.55.、B.37.、B.36.、B.57.、B.30.、B.32.、B.34.、B.48.、及 B.50.等部份結構較偏好出現於根據本發明之諸化合物中。

於 B.1.、B.3.、B.4.、B.29.、B.44.、B.54.等諸部份結構中， M^1 可較偏好代表氮原子，且 M^2 及 M^3 分別代表 CH。於部份結構

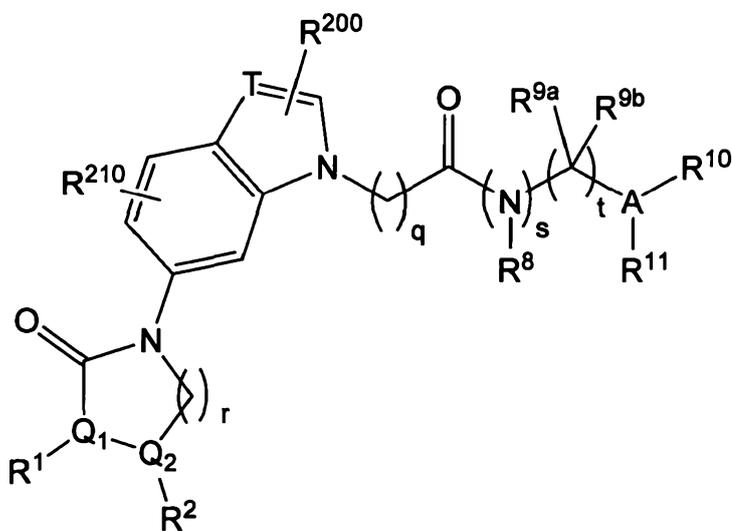
B.8.中，o 可較偏好代表 1，且 R^{190} 代表氮原子。於部份結構 B.17. 中， R^{19} 可較偏好代表氮原子。於部份結構 B.15.中， R^{19} 可較偏好代表甲基，且 R^{190} 可較偏好代表第 4 位置上之氟原子。於部份結構 B.13.中，o 可較偏好代表 0 或 1，且 R^{190} 可較偏好代表第 4 位置上之氮原子或氟原子。於部份結構 B.30.中， R^8 可較偏好代表氮原子，s 代表 1，t 代表 1 或 2， M^1 代表氮原子，且 M^2 及 M^3 分別代表 CH。於部份結構 B.32.中， R^8 可較偏好代表甲基，s 代表 1，t 代表 3， R^{34} 及 R^{35} 分別代表甲基，且 R^{190} 代表氮原子。於部份結構 B.34.中， R^8 可較偏好代表氮原子或甲基，s 代表 1，t 代表 2 或 3， R^{34} 及 R^{35} 分別代表甲基，且 R^{190} 代表氮原子。於部份結構 B.48. 中， R^8 可較偏好代表氮原子，s 代表 1，t 代表 0， R^{34} 及 R^{35} 與其等鍵結之氮原子共同代表氮雜環丁基，及 R^{190} 代表氮原子。於部份結構 B.50.中， R^8 可較偏好代表氮原子，s 代表 1，t 代表 3，及 R^{38} 代表乙基。於部份結構 B.27.中，o 可較偏好代表 2，且 g 及 h 分別代表 1。於部份結構 B.47.中，o 可較偏好代表 0，且 g 及 h 分別代表 1，及 R^{38} 代表甲基。於部份結構 B.37.中， M^1 可較偏好代表氮原子，且 M^2 及 M^3 分別代表 CH，r 代表 2， R^{34} 及 R^{35} 與其等鍵結之氮原子共同代表吡咯烷基。於部份結構 B.56.及 B.57.中， R^{190} 可較偏好代表氮原子，且 R^{34} 及 R^{35} 可分別代表甲基。於部份結構 B.19.中，o 可較偏好代表 0 或 1，且 n 及 m 分別代表 1，且 R^{45} 代表甲基。於部份結構 B.21.中，o 可較偏好代表 0，且 R^{190} 可較偏好代表第 4 位置上之氟原子。於部份結構 B.49.中，o 可較偏好代表 3，且 R^{34} 及 R^{35} 可分別代表甲基。於部份結構 B.20.中，o 可較偏好代表 0，且 M^1 可較偏好代表氮原子，且 M^2 及 M^3 分別代表 CH。於部份結構 B.24.中，o 可較偏好代表 1，且 R^{190} 可較偏好代表第 4 位置上之氟原子。於部份結構 B.25.中，o 可較偏好代表

1，且 M^1 可較偏好代表氮原子，且 M^2 及 M^3 分別代表 CH。

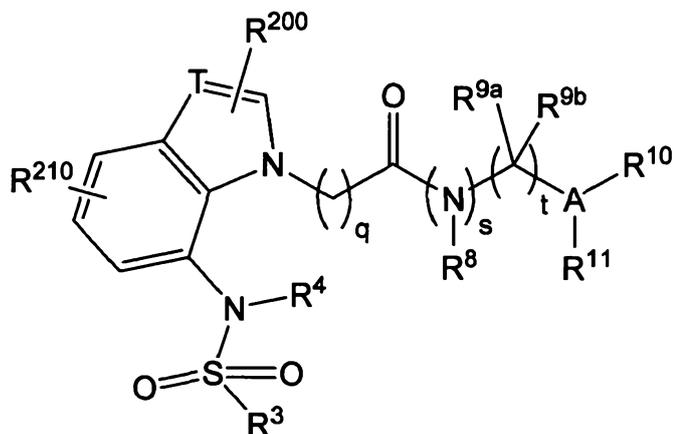
根據本發明化合物更加受偏好之諸實施例為如此之實施例，其由下圖所示之通式 C1 至 C14 所表示：



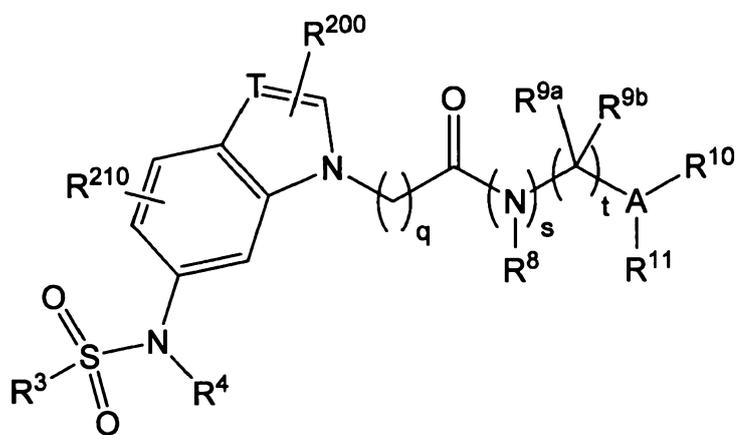
C1



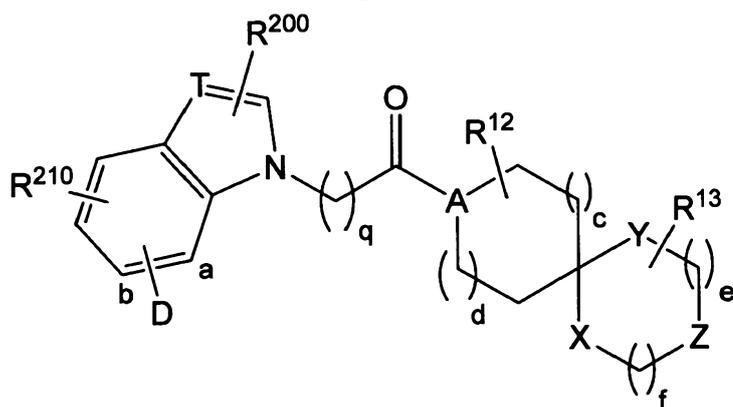
C2



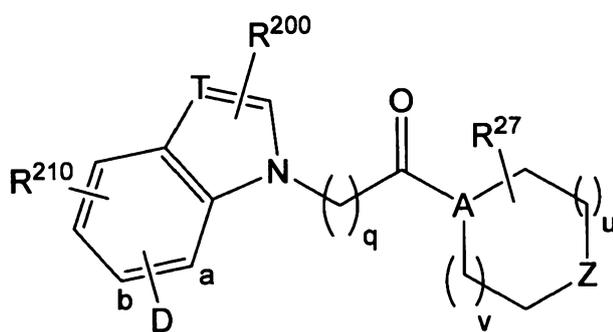
C3



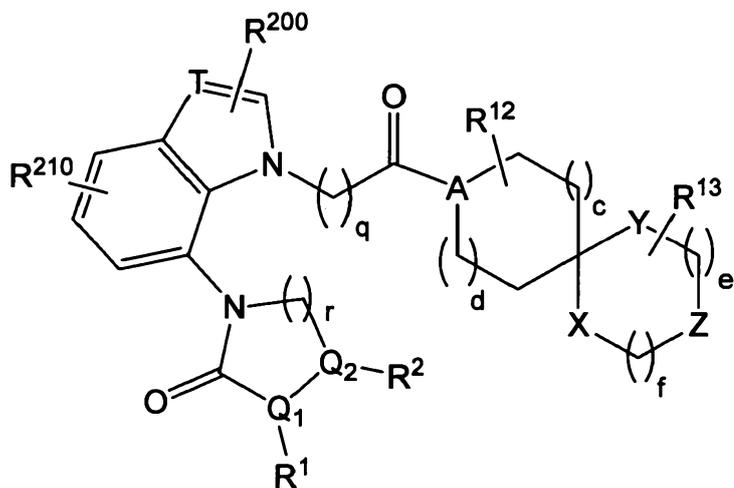
C4



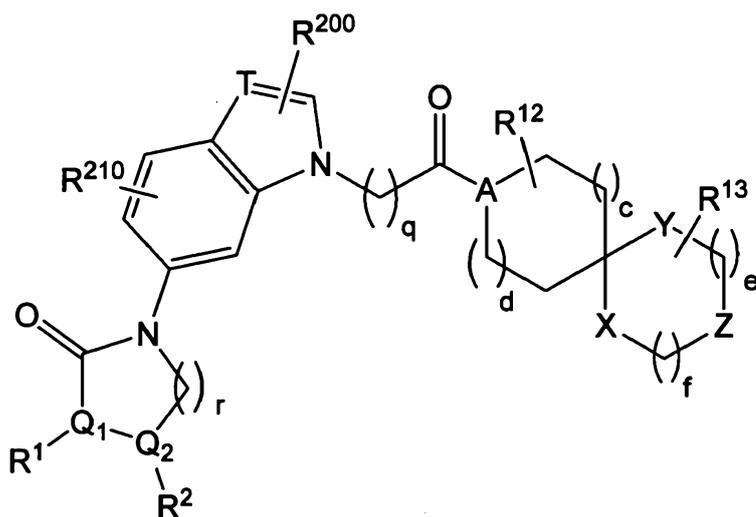
C5



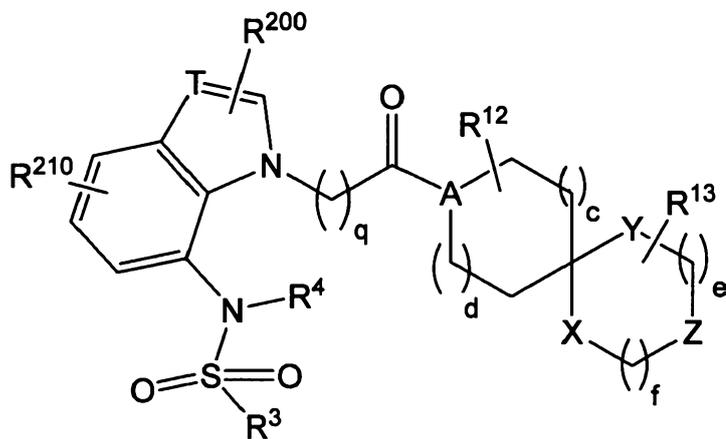
C6



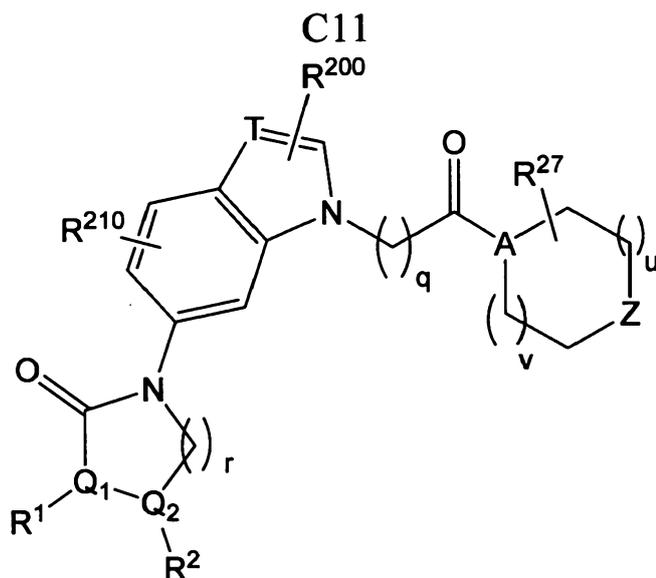
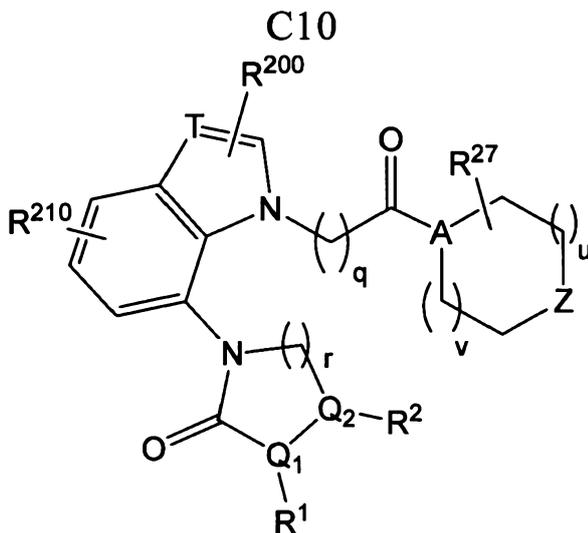
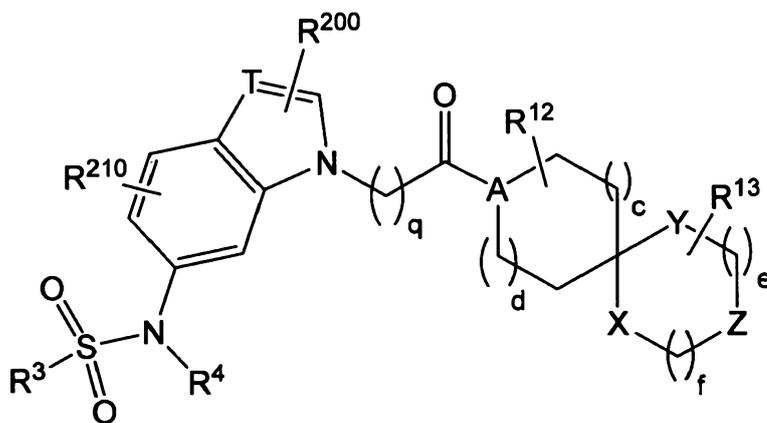
C7



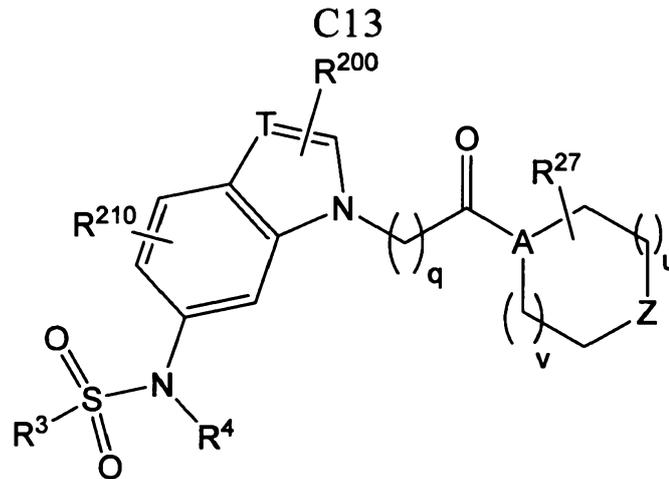
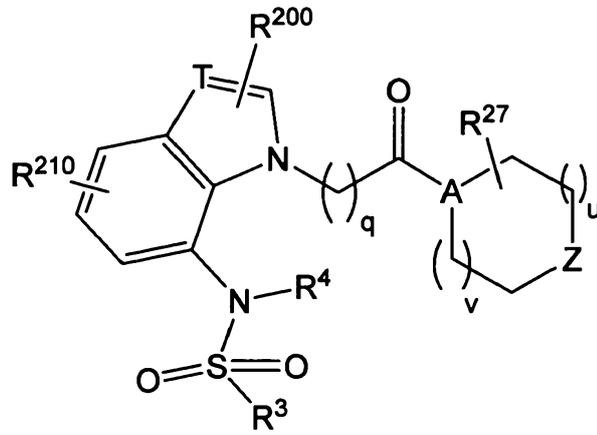
C8



C9



C12



C14

其中所有於本文中與根據本發明化合物及其等受偏好實施例有關之殘基、變數及指數皆具有上述之義涵。

於本發明另一受偏好之實施例中，根據本發明被取代之化合物可由下列化合物構成之組群中選出：

化合物	名稱
G-01	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G-02	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-03	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-吡啶-4-基氧基-哌啶-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺

G-04	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(1-氧基-4-苯基-2,4,8-三氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-05	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-06	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-吡啶-3-基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-07	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G-08	7-氯-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G-10	7-氯-2-(1-(3-氧基-3-(9-吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-丙基)-1H-吡啶-7-基]異二氫吡啶-1-酮
G-11	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(9-吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基)-1H-吡啶-7-基]異二氫吡啶-1-酮
G-12	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-基)-乙基)-1H-吡啶-6-基]異二氫吡啶-1-酮
G-13	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(3-吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯-8-基)乙基)-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺

G-14	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺
G-15	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯-8-基)乙基)-1H-吡啶-6-基]異二氮吡啶-1-酮
G-16	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(3-(6-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氮異喹啉-2(1H)-基)吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺
G-17	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(7-(吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-2-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺
G-18	N-(1-(2-(9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-氧乙基)-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺
G-19	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-6-基]異二氮吡啶-1-酮
G-20	7-氯-2-(1-(2-(9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-2-氧乙基)-1H-吡啶-6-基)異二氮吡啶-1-酮
G-21	2-(1-(2-(9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-2-氧乙基)-1H-吡啶-6-基)-7-氯異二氮吡啶-1-酮
G-22	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺

G-23	8-氯-4-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吲哚-6-基]-3,4-二氮-2H-吡咯並[3,4-b]吲哚-1-酮
G-24	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吲哚-7-基]甲基]苯磺醯胺
G-26	7-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基]-2,3-二氮-異吲哚-1-酮
G-27	5-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基]-1,2-二氮-吡咯並[2,1-e]咪唑-3-酮
G-31	10-氯-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吲哚-6-基]-3,4-二氮-2H-吡嗪並[1,2-a]吲哚-1-酮
G-33	8-氯-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吲哚-6-基]-3,4-二氮-2H-吡咯並[1,2-a]吡嗪-1-酮
G_CC-1	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吲哚-6-基]苯磺醯胺
G_CC-2	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吲哚-6-基]苯磺醯胺
G_CC-3	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基]苯磺醯胺

G_CC-4	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G_CC-5	N-[1-[2-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-6	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G_CC-7	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-8	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[2-[4[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-9	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲基]-乙醯胺
G_CC-10	N-[1-[2-(3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-7-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-11	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-12	N-[1-[2-[3-(4-氟苯基)-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺

G_CC-13	N-[1-[2-(3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-7-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-14	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-15	2-[6-[[4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-16	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-2-[7-[(萘-1-基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-17	N-[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-18	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-19	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-20	N-[1-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-21	2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙醯胺

G_CC-22	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺
G_CC-23	3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-24	2-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙醯胺
G_CC-25	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-2-[7-[[[(萘-1-基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-26	2-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-27	2-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-乙醯胺
G_CC-28	2-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙醯胺
G_CC-29	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-30	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺

G_CC-31	N-[1-[2-[1-(4-氟苯基)-3-甲基-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-32	N-[1-[2-(3-苯甲基-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-33	N-[1-[2-[2-(4-氟苯基)-甲基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-34	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[2-(吡啶-4-基-甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-35	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-36	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-37	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2-(三氟甲基)-苯磺醯胺
G_CC-38	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]萘-1-磺醯胺
G_CC-39	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺

G_CC-40	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-41	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-42	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-43	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-44	N-[1-[3-[4-(3-二甲胺基-丙基)-哌嗪-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-45	N-[1-[3-(4-羥基-4-吡啶-2-基-哌啶-1-基)-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-46	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-3-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺
G_CC-47	3-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-48	N-[1-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-49	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-3-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺

G_CC-50	N-[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基]-3-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺
G_CC-51	N-[2-(4-二甲胺基-4-噁吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-3-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺
G_CC-52	N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-2-(三氟甲基)-苯磺醯胺
G_CC-53	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-2-(三氟甲基)-苯磺醯胺
G_CC-54	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-56	N-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-丙基]-3-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺
G_CC-57	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-吡啶-3-基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-1-基]乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-59	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-60	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-61	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺

G_CC-62	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-63	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G_CC-64	7-氯-2-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G_CC-65	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-66	8-[3-[6-(4-氯-3-氧-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-丙醯基]-3-[(4-氟苯基)-甲基]-3,8-二氫雜螺旋[4.5]癸-4-酮
G_CC-67	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G_CC-68	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(4-吡啶-4-基氧基-哌啶-1-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G_CC-69	7-氯-2-[1-[3-(4-羥基-4-吡啶-3-基-哌啶-1-基)-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮
G_CC-70	3-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基氧基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-71	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺

G_CC-72	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢-異吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]-N-[2(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-73	3-[7-[[4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吲哚-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-74	3-[6-[[4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吲哚-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-76	2-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吲哚-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺(G_CC-76)
G_CC-77	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吲哚-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-77)
G_CC-81	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-3-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吲哚-1-基]-N-甲基-丙醯胺(G_CC-81)
G_CC-84	N-[1-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吲哚-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺 (G_CC-84)
G_CC-88	2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吲哚-1-基]-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺(G_CC-88)
G_CC-91	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吲哚-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-91)
G_CC-92	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-吡啶-4-基-氧基-哌啶-1-基)-乙基]-1H-吲哚-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-92)

G_CC-95	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-2-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-95)
G_CC-99	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-2-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-99)
G_CC-102	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-102)
G_CC-103	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙醯胺(G_CC-103)
G_CC-106	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氫雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮(G_CC-106)
G_CC-108	N-[[1-[2-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-4-基]-甲基]-吡啶-4-羧酸醯胺(G_CC-108)
G_CC-111	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲基]-乙醯胺(G_CC-111)
G_CC-113	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-113)

G_CC-116	3-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-丙醯胺(G_CC-116)
G_CC-117	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-3-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺(G_CC-117)
G_CC-119	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-丙醯胺(G_CC-119)
G_CC-120	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺(G_CC-120)
G_CC-123	3-[7-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲基]-丙醯胺(G_CC-123)
G_CC-127	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-N-甲基-丙醯胺(G_CC-127)
G_CC-128	7-氯-2-[1-[2-[4-[(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮(G_CC-128)
G_CC-138	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺(G_CC-138)
G_CC-139	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(吡啶-3-羰基)-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-139)

於必要時，其形式可為一種單獨之鏡像異構物或一種單獨之非鏡

像異構物，或該消旋異構物，或鏡像異構物對或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每種情形中可其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類，尤其係氫氯酸鹽為其形式。

上述所使用根據本發明化合物個別實施例之編號於下列本發明之說明，尤其於範例之說明中被保留維持不變。

依據本發明其中之一方面，根據本發明之諸化合物較偏好對人類之緩激肽 1 受體(B1R)或大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)具有拮抗作用。於本發明一較偏好之實施例中，根據本發明之諸化合物對人類之緩激肽 1 受體(hB1R)及大鼠之緩激肽 1 受體 (rB1R)二者皆具有拮抗作用。

於本發明一較受偏好之實施例中，根據本發明之化合物於螢光成像讀板儀(FLIPR)之研究中當濃度於 10 μ M 下顯示出對人類之緩激肽 1 受體(B1R)及/或大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)具有至少 15%、25%、50%、70%、80%或 90%之抑制作用。十分特別受偏好者為化合物，其等當濃度於 10 μ M 下顯示出對人類之緩激肽 1 受體(B1R)及對大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)具有至少 70%，尤其至少為 80%，特別偏好至少為 90%之抑制作用。

物質之促效或拮抗作用可於人類及大鼠之緩激肽 1 受體(B1R)上藉由異位表現細胞株(CHO K1 細胞)及藉助於對鈣離子敏感之染劑(Fluo-4)於螢光成像讀板儀(FLIPR)中被定量。活化百分比(%)之數據係依據加入 Lys-Des-Arg⁹-緩激肽(0.5 nM)或 Des-Arg⁹-緩激肽(100 nM)後所產生之鈣離子訊號。拮抗劑造成鈣離子於加入促效劑後流入細胞之量受抑制。以抑制百分比(%)表示，其係與所能達到最大之抑制相比較。

根據本發明之物質例如主要作用為與各種疾病有關之緩激

肽 1 受體(B1R)上，因此其等適合作為製藥上之主成分。

故本發明之另一標的即為一種含有至少一種根據本發明之化合物，及可選擇性地含有適用之添加劑及/或輔助劑及/或可選擇性地含有其他主成分之藥品。

根據本發明之藥品，除含有至少一種根據本發明之化合物外，尚可選擇性地含有適用之添加劑或輔助性物質，亦即為載體物質、填充劑、溶劑、稀釋劑、色素、及/或黏合劑，且可液體藥品劑型給藥，其等之形式有注射液、滴劑或汁液或以半固體藥品劑型給藥，其等之形式有顆粒、錠劑、藥丸、貼布、膠囊、藥膠布/噴塗藥膠布或氣膠。輔助性物質之選擇及其等被使用之用量須視該藥品給藥之方式是否為口服、經口、非經腸道、靜脈內、腹腔內、皮內、肌肉內、鼻腔用、口腔用、直腸用或外用，例如用於皮膚、黏膜或眼睛而定。錠劑、糖衣錠、膠囊、顆粒、滴劑、汁液及糖漿等劑型之處方皆適用於口服給藥，且溶液、懸浮液、可容易再調製之乾燥處方及噴劑則皆適用於非經腸道、外用及吸入等方式之給藥。於貯積劑型、溶解劑型或可選擇性加入促進穿透皮膚藥劑之藥膠布劑型中之根據本發明被取代之吡啶-化合物皆為經皮給藥適用之處方。可用於口服或經皮方式之處方劑型可延緩之方式釋出根據本發明被取代之吡啶-化合物。根據本發明被取代之吡啶-化合物亦可被使用於非經腸道長期之貯積劑型，例如植體或植入之幫浦。原則上尚有其他為習知技藝人士所知之主成分亦可被添加入根據本發明之藥品中。

施給病人之主成分用量係隨著病人之體重、給藥之方式、適應症及病症之嚴重度而有所不同。傳統上之給藥係以 0.00005 至 50 毫克/公斤，較偏好為 0.01 至 5 毫克/公斤之至少一種根據本發明之化合物。

於本藥品之一劑型中，一內含之根據本發明被取代之吡啶-化合物係以純質之非鏡像異構物及/或鏡像異構物，以消旋異構物或以該等非鏡像異構物及/或鏡像異構物不等莫耳數或等莫耳數之混合物存在。

緩激肽 1 受體(B1R)尤其與疼痛相關。根據本發明被取代之吡啶-化合物因此可被用於製備一種藥品用於治療疼痛，尤其係急性疼痛、由內臟引起之疼痛、由神經病變引起之疼痛或慢性疼痛或由發炎引起之疼痛。

因此，本發明之另一標的係使用至少一種根據本發明被取代之吡啶-化合物用於製備一種藥品用於治療疼痛，尤其係急性疼痛、由內臟引起之疼痛、由神經病變引起之疼痛或慢性疼痛。本發明某一特定之實施例即係使用至少一種根據本發明被取代之吡啶-化合物用於製備一種藥品用於治療由發炎引起之疼痛。

本發明之標的亦即使用至少一種根據本發明被取代之吡啶-化合物用於治療疼痛，尤其係急性疼痛、由內臟引起之疼痛、由神經病變引起之疼痛或慢性疼痛或由發炎引起之疼痛。

本發明之另一標的係使用一種根據本發明被取代之吡啶-化合物於製備一種藥品用於治療糖尿病、呼吸道疾病，例如支氣管性氣喘、過敏症、慢性阻塞性肺病(COPD)或囊狀纖維化症；發炎性腸道病症，例如潰瘍性結腸炎或科恩氏症(CD)；神經性病變，例如多發性硬化症或神經退化症等；皮膚發炎，例如異位性皮膚炎、牛皮癬或細菌性感染；風濕病，例如風濕性關節炎或骨關節炎；敗血性休克；再灌注徵候群，例如於心肌梗塞或中風後；肥胖；及作為一種血管新生之抑制劑。

本發明之標的亦即使用至少一種根據本發明被取代之吡啶-化合物用於治療任意一種前述之適應症。

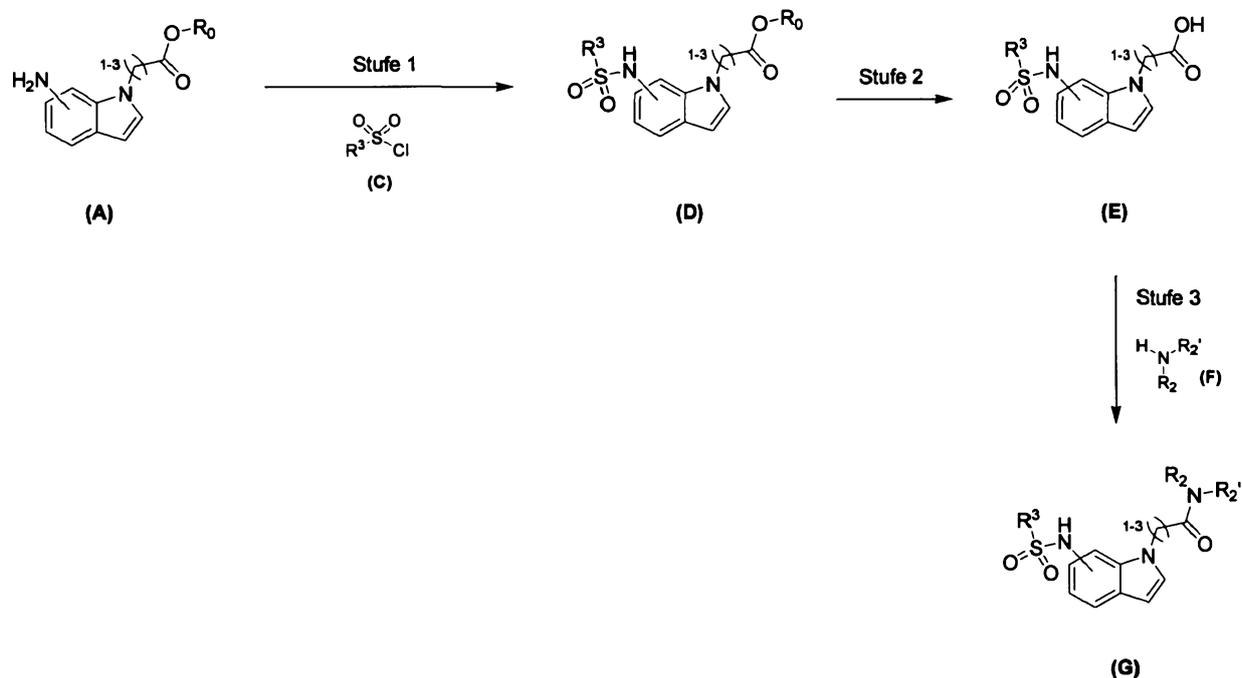
於此背景下，上述其中一種之使用可受偏好，若一種所使用被取代之吲哚-化合物係以純質之非鏡像異構物及/或鏡像異構物，以消旋異構物或以該等非鏡像異構物及/或鏡像異構物不等莫耳數或等莫耳數之混合物存在。

本發明之另一標的為一種方法，其係經由給予一具有療效劑量之根據本發明被取代之吲哚-化合物或一種根據本發明之藥品用於治療，尤其係上述其中一種需要被治療之非人類之哺乳動物或人類之適應症。

本發明之另一標的為一種方法，其係經由給予一具有療效劑量之根據本發明被取代之吲哚-化合物，或一種根據本發明之藥品用於治療，尤其係任意一種前述之疼痛形式，一種非人類之哺乳動物或人類之疼痛形式，該非人類之哺乳動物或該人類需要治療尤其係疼痛，尤其係治療急性疼痛、由內臟引起之疼痛、由神經病變引起之疼痛或慢性疼痛或由發炎引起之疼痛。

本發明之另一標的係為用於合成根據本發明被取代之吲哚-化合物之方法，其如下文中之說明及範例所詳述。

合成吲哚醯胺衍生物 G 之通則性方法



其中 $N(H)(R^2)(R^{2'})$ 代表 $N(H)(R^8)-[CR^{9a}R^{9b}]_t-A(R^{10})(R^{11})$

合成圖 1：吡啶醯胺衍生物 G 之合成

於第 1 階段中，將具有通式(C)之磺醯氯，其中 R^3 具有前文之義涵，於至少一主要由二氯甲烷、乙腈、二甲基甲醯胺、乙醚、二氧環己烷、四氫呋喃、甲醇、乙醇及異丙醇等構成之組群所選出之溶劑中與胺基酸酯 (A)，於至少一主要由碳酸鉀及碳酸鈉等構成之組群所選出之無機鹼之存在下，或於一主要由三乙基胺、二異丙基乙胺及吡啶等構成之組群所選出之有機鹼之存在下，並於必要時加入 4-(二甲基胺基)吡啶或 1-羥基苯並三唑，及於溫度主要由 -15°C 至 50°C 之範圍下，反應成具有通式(D)之化合物。

於第 2 階段中，將具有通式(D)之化合物於至少一主要由水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、乙腈、二甲基甲醯胺、二氧環己烷及二甲基亞砷等構成之組群所選出之溶劑中與一主要由氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三級-丁酸鉀、硫代丙酸鋰及苯基硒化鈉等構成之組群所選出之無機鹼，並於必要時可加入六甲基磷醯胺或氯化鋰，或與一主要由三甲基氯矽烷、三溴化硼及氯化鋁等構成之組群所選出之路易斯酸，並於必要時可加入硫醇、碘化鈉或氯化鋰，及於溫度主要由 0°C 至 100°C 之範圍下，反應成具有通式(E)之化合物。

於第 3 階段中，將具有通式(E)之化合物於至少一主要由二氯甲烷、乙腈、二甲基甲醯胺、乙醚、二氧環己烷及四氫呋喃等構成之組群所選出之溶劑中與胺(F)，並於加入至少一主要由羰基二咪唑、2-氯-1-甲基碘代吡啶 (Makaiya ma 試劑)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、N,N'-二環己基碳二亞胺及 1-苯並三唑基氧基)-三-(二甲胺基)磷六氟磷酸酯等構成之組群所選出之接合劑之下，及於必要

時於至少一主要由碳酸鉀及碳酸鈉等構成之組群所選出之無機鹼之存在下，或於一主要由三乙基胺、二異丙基乙胺及吡啶等構成之組群所選出之有機鹼之存在下，及於必要時加入 4-(二甲基胺基)吡啶或 1-羥基苯並三唑，反應成具有通式(G)之化合物。

藥理學研究方法

1 緩激肽受體 1 (B1R) 之功能研究

物質之促效或拮抗作用可於人類或大鼠之緩激肽-1-受體 (B1R) 上藉由下列之試驗方法測定之。根據此方法，流入通道內之鈣離子可藉助於一種對於鈣離子敏感之染劑(Fluo-4 型，Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)，於一於螢光成像讀板儀中 (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, 美國) 加以定量。

2 方法：

於此使用之中國倉鼠卵細胞(CHO K-1 細胞)，其穩定地被轉染人類 B1R 基因(hB1R 細胞)或大鼠之 B1R 基因(rB1R 細胞)。於進行功能研究時，將該等細胞種入底部透明之黑色 96 孔板中(BD Bioscience, Heidelberg, 德國 or Greiner, Frickenhausen, 德國)，其中濃度為每孔 20,000 至 35,000 個細胞。將該等細胞於 37°C 及 5% CO₂ 下隔夜培養於含 10 體積%小牛血清(FBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國或 PAN Biotech GmbH, Aidenbach, 德國)之培養基中(hB1R 細胞: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國或 DMEM, Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國; rB1R 細胞: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)。

隔日，於該等細胞中加入 2.13 μM Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭) 溶於 HBSS 緩衝溶液(Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)中，於該

溶液中含有 2.5 mM 丙磺舒 (Probenecid)(Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國)及 10 mM HEPES (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國), 並於 37°C 下維持 60 分鐘。接著將此細胞培養盤用 HBSS 緩衝溶液洗滌過二次, 然後加入 HBSS 緩衝溶液, 其另外尚含有 0.1% BSA (牛血清白蛋白; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國)、5.6 mM 葡萄糖及 0.05% 明膠(Merck KGaA, Darmstadt, 德國)。當於室溫下繼續培養 20 分鐘後, 將細胞培養盤置入螢光成像讀板儀(FLIPR)中進行鈣離子(Ca^{2+})之測定。

另一作法係將細胞用緩衝溶液 A (15mM HEPES、80mM 氯化鈉(NaCl)、5mM 氯化鉀(KCl)、1.2mM 氯化鈣(CaCl_2)、0.7mM 硫酸鎂(MgSO_4)、2 公克/公升 葡萄糖、2.5mM Probenecid)洗滌, 並將添加 2.5 μM Fluo-4 及 0.025% Pluronic F127 (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, 德國)之緩衝溶液 A 加至細胞培養盤中。然後用緩衝溶液 A 洗滌細胞二次, 並讓細胞在另含 0.05% BSA 及 0.05% 明膠之緩衝溶液 A 中培養 30 分鐘, 接著將細胞培養盤置入螢光成像讀板儀(FLIPR)中進行鈣離子之測定。

此處於加入物質之前及後, 測量與鈣離子相關連之螢光 ($\lambda_{\text{ex}}=488\text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}}=540\text{ nm}$)。定量係藉由測量與時間對應之最大螢光強度(FC, 螢光總數)。

3. FLIPR 試驗

螢光成像讀板儀(FLIPR)之操作包含添加二種物質。首先用微量吸管吸取測試物質(10 μM)加至細胞中。並將流入細胞內之鈣離子量與對照組相互比較(hB1R: Lys-Des-Arg⁹-緩激肽 $\geq 50\text{ nM}$; rB1R: Des-Arg⁹-緩激肽 10 μM)。此產生之數字係以活化百分比(%)表示, 其係以加入 Lys-Des-Arg⁹-緩激肽($\geq 50\text{ nM}$)或 Des-Arg⁹-緩激肽(10 μM)後所產生之鈣離子訊號為依據。

經過培養 10 至 20 分鐘後，施予濃度為 EC80 之 Lys-Des-Arg⁹-緩激肽(hB1R)或 Des-Arg⁹-緩激肽(rB1R)，並同樣測定流入細胞內之鈣離子量。

拮抗劑造成鈣離子流入細胞之流量被抑制。抑制百分比(%)係由比較可達到抑制之最大值計算而得。

於測量 IC50 之數值時，被加入不同濃度之物質。每一測量值皆以二重複或三重複(n = 2 或 n =3)進行，且於至少另一次獨立之實驗中重複這些二重複或三重複測量(N>=2)。

較偏好者為，該等化合物對於人類及/或大鼠之緩激肽-1-受體(B1R)具有拮抗作用。

本發明將於下文中藉由範例進行說明，而不會限縮整體於發明上之概念。

【實施方式】

範例：

縮寫一覽表：

DIPEA	二異丙基乙胺(Diisopropylethylamin)
EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳二亞胺 氫氯酸鹽(N-Ethyl-N'- (3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid)
h	小時(Stunde(n))
HOBt	1-羥基-1 氫-苯並三唑(1-Hydroxy-1H-benzotriazol)
konz	濃(konzentrierte)
min	分鐘(Minute(n))
N	當量濃度(Normal)
RT	室溫(Raumtemperatur)

THF	四氫呋喃(Tetrahydrofuran)
TFA	三氟乙酸(Trifluoressigsäure)
abs.	絕對(absolut)
Äq.	克當量(Äquivalent(e))
Äquiv.	克當量(Äquivalent(e))
Boc	氨基甲酸三級-丁酯(tert-Butylcarbamat)
DCM	二氯甲烷(Dichlormethan)
M	莫耳濃度(molare)
EtOAc	乙酸乙酯(Ethylacetat)
Et ₃ N	三乙基胺(Triethylamin)
Cbz	氨基甲酸苄甲酯(Benzylcarbamat)
DMF	二甲基甲醯胺(Dimethylformamid)
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en)

1) 胺基吡啶酯 A 之合成：

建構單元 A-01：2-(7-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

第 1 階段：2-(7-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

於一被冷卻至 0°C，由氫化鈉(85 毫莫耳，1.1 克當量)溶於二甲基甲醯胺 (75 毫升)所組成之溶液中緩緩添加入溶解於二甲基甲醯胺(25 毫升)中之 7-硝基吡啶(77 毫莫耳，1 克當量)，將所得到之反應混合物攪拌 30 分鐘，接著於混合物中添加入溴乙酸三級-丁酯(85 毫莫耳，1.1 克當量)，並於室溫下攪拌 12 小時。

於進行純化時，將甲醇加入反應混合物中，並以乙醚稀釋該混合物，然後以水洗滌混合物三次。有機相部份接著以硫酸鎂

乾燥去除水份，並於減壓下被加以濃縮。將濃縮時形成沉澱之固體物質過濾收集，並以少量之乙醚洗滌之。結果得到所要之產物，其產率為 89% (75 毫莫耳)。

第 2 階段：2-(7-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

於一由 2-(7-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (68 毫莫耳, 1 克當量) 溶於乙酸乙酯/甲醇(1:1) 所組成之溶液中添加入 10% 鈰活性碳(500 毫克)，並將所得到之反應混合物於 2.5 巴之氫氣氣壓下進行氫化反應 12 小時。於進行純化時，將反應混合物經由矽藻土(Celite)過濾，接著以乙酸乙酯進行洗滌。所得到之濾液將其於減壓下濃縮，並將產生之殘留物以異丙酯再結晶。結果得到所要之產物，其產率為 80% (54.4 毫莫耳)。

建構單元 A-02：2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

第 1 階段：2-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

於一被冷卻至 0°C，由氫化鈉 (85 毫莫耳, 1.1 克當量) 溶於二甲基甲醯胺(70 毫升) 所組成之溶液中緩緩添加入溶解於二甲基甲醯胺(25 毫升) 中之 6-硝基吡啶 (77 毫莫耳, 1 克當量)，將所得到之反應混合物攪拌 30 分鐘，接著於混合物中添加入溴乙酸三級-丁酯 (85 毫莫耳, 1.1 克當量)，並於室溫下攪拌 12 小時。

於進行純化時，將甲醇加入反應混合物中，並以乙醚稀釋該混合物，然後以水洗滌混合物三次。有機相部份接著以硫酸鎂乾燥去除水份，並於減壓下被加以濃縮。將產生之殘留物以乙醚再結晶。結果得到所要之產物，其產率為 69% (53 毫莫耳)。

第 2 階段：2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-

丁 酯 (A-02)

於一由 2-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (54 毫莫耳，1 克當量)溶於乙酸乙酯(Ethylacetat) / 甲醇(3：1)所組成之溶液中添加入 10%鈰活性碳(500 毫克)，並將所得到之反應混合物於 2.5 巴之氫氣氣壓下進行氫化反應 12 小時。於進行純化時，將反應混合物經由矽藻土過濾，接著以乙酸乙酯進行洗滌。所得到之濾液將其於減壓下濃縮，並將產生之殘留物以異丙酯再結晶。結果得到經過定量之所要產物。

建構單元 A-03：3-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯**第 1 階段：3-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯**

於一被冷卻至 0°C，由 6-硝基吡啶(46 毫莫耳，1 克當量)及丙烯酸甲酯 (69 毫莫耳，1.5 克當量)溶於乙腈(25 毫升)所組成之溶液中添加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (23 毫莫耳，0.5 克當量)，並於室溫下攪拌 12 小時。接著將反應混合物於減壓下濃縮，並將所得到之殘留物利用管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/己烷)加以純化。結果得到所要之產物，其產率為 80% (36.8 毫莫耳)。

第 2 階段：3-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯 (A-03)

於一由 3-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯 (60 毫莫耳，1 克當量)溶於乙酸乙酯/甲醇(3：1)所組成之溶液中添加入 10%鈰活性碳(500 毫克)，並將所得到之反應混合物於 2.5 巴之氫氣氣壓下進行氫化反應 12 小時。於進行純化時，將反應混合物經由矽藻土過濾，接著以乙酸乙酯進行洗滌。所得到之濾液將其於減壓下濃縮。結果得到經過定量之所要產物。

建構單元 A-04: 3-(7-胺基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯

第 1 階段: 3-(7-硝基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯

於一被冷卻至 0°C，由 7-硝基吡啶 (62 毫莫耳，1 克當量) 及丙烯酸甲酯 (93 毫莫耳，1.5 克當量) 溶於乙腈 (30 毫升) 所組成之溶液中添加入 1, 8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (31 毫莫耳，0.5 克當量)，並於室溫下攪拌 12 小時。接著將反應混合物於減壓下濃縮，並將所得到之殘留物利用管柱色層分析法 (矽膠，乙酸乙酯/己烷) 加以純化。結果得到所要之產物，其產率為 38% (23 毫莫耳)。

第 2 階段: 3-(7-胺基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯 (A-04)

於一由 3-(7-硝基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯 (43 毫莫耳，1 克當量) 溶於乙酸乙酯/甲醇 (3:1) 所組成之溶液中添加入 10% 鈹活性碳 (500 毫克)，並將所得到之反應混合物於 2.5 巴之氫氣氣壓下進行氫化反應 12 小時。於進行純化時，將反應混合物經由矽藻土過濾，接著以乙酸乙酯進行洗滌。所得到之濾液將其於減壓下濃縮。結果得到經過定量之所要產物。

2) 磺醯氯 C 之合成:

磺醯氯 C-01: 2-(三氟甲基)苯基-1-磺醯氯 (CAS No: 776-04-5) 係向例如 ABCR 購買所得。

磺醯氯 C-02: 4-氯-2,5-二甲苯基-1-磺醯氯 (CAS No: 88-49-3) 係向例如 ABCR 購買所得。

磺醯氯 C-03: 4-甲氧基-2,6-二甲苯基-1-磺醯氯

於 0°C 下，將溶於二氯甲烷 (10 毫升) 之氯磺酸 (1.83 毫升，2.3 克當量) 於 20 分鐘之時間以滴流之方式添加至一由 3,5-二甲基

苯甲醚(1.632 公克, 11.982 毫莫耳)溶於二氯甲烷(15 毫升)所組成之溶液中。接著將反應混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。將反應混合物倒入冰水(3 毫升, 5 克當量, 以氯磺酸為依據), 然後以二氯甲烷(3 x 100 毫升)萃取水相部份。以硫酸鈉將有機相乾燥去除水分, 接著於真空下將其濃縮。

產率: 2.6 公克(92%)。

磺醯氯 C-04: 萘-1-磺醯氯 (CAS No: 85-46-1) 係向例如 ABCR 購買所得。

3) 經磺醯化之吡啶酯 D 之合成:

合成經磺醯化之吡啶酯 D 之通則性方法

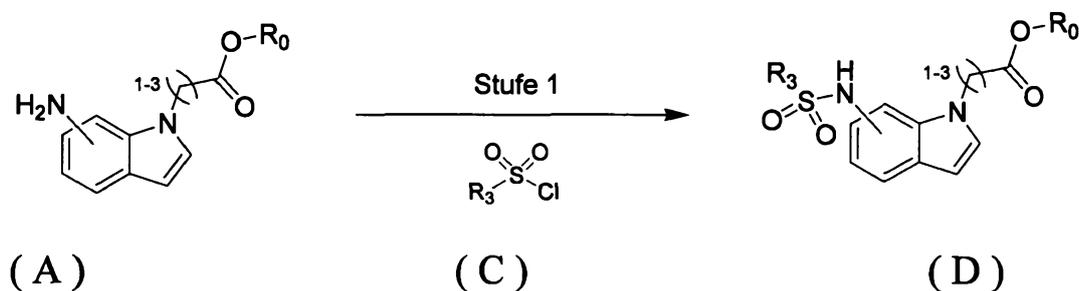
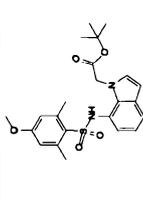
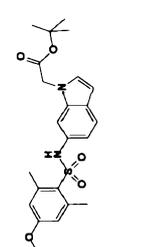
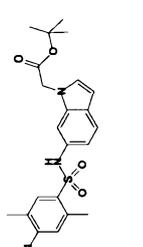
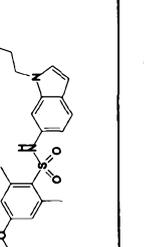
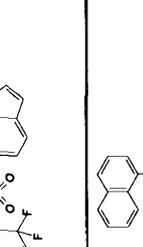
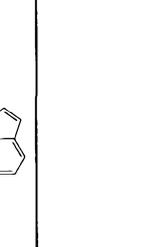
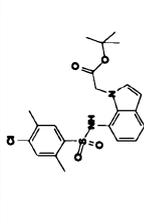
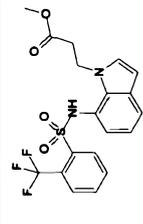
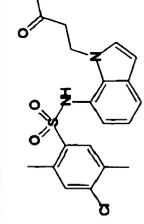
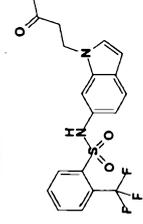
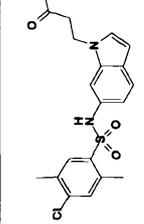
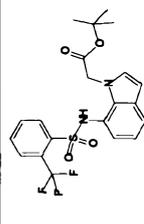
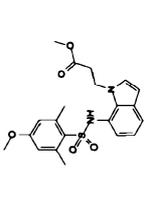


圖 2: 經磺醯化之吡啶酯 D 之合成

通則性之標準操作準則 AAV I-磺醯化反應: 於室溫下, 將一由磺醯氯 C (1.1 克當量) 溶於二氯甲烷所組成之溶液添加至一經冷卻至 0°C, 由相應之胺基吡啶酯 A (1 克當量) 及二異丙基乙胺 (1.25 克當量) 溶於二氯甲烷所組成之溶液中。於室溫下攪拌反應混合物 12 小時, 接著以一飽和之碳酸氫鈉水溶液洗滌混合物三次。以硫酸鈉將混合物之水份乾燥去除, 然後於減壓下將其濃縮。經過管柱色層分析法(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化後, 得到所要之產物。

酯類編號	結構	名稱	胺基酸酯(A)	羧酸醯氯(B)或磺醯氯(C)	合成方法	產率	備註
D-02		2-(7-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-02)	2-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-01)	4-甲氧基-2,6-二甲苯基-1-磺醯氯 (C-03)	AAVI	62% (12.0 毫莫耳)	
D-03		2-(6-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-03)	2-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-02)	4-甲氧基-2,6-二甲苯基-1-磺醯氯 (C-03)	AAVI	53% (10.3 毫莫耳)	
D-04		2-(6-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-04)	2-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-02)	4-氯-2,5-二甲苯基-1-磺醯氯 (C-02)	AAVI	62% (17.7 毫莫耳)	
D-05		3-(6-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-05)	3-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (A-03)	4-甲氧基-2,6-二甲苯基-1-磺醯氯 (C-03)	AAVI	69% (17.4 毫莫耳)	
D-06		2-(6-(2-(三氟甲基)苯磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-06)	2-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-02)	2-(三氟甲基)苯基-1-磺醯氯 (C-01)	AAVI	92% (16.9 毫莫耳)	
D-07		2-(7-(萘-1-磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-07)	2-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-01)	萘-1-磺醯氯 (C-04)	AAVI	43% (7.8 毫莫耳)	(al)

D-08		2-(7-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-1-基)乙酯三級-丁酯 (D-08)	2-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-01)	4-氯-2,5-二甲苯基-1-磺醯氯(C-02)	AAVI	52% (14.7 毫克耳)	
D-09		3-(7-(2-(三氟甲基)苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-09)	3-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (A-04)	2-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯 (C-01)	AAVI	48% (10.1 毫克耳)	
D-10		3-(7-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-10)	3-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (A-04)	4-氯-2,5-二甲苯基-1-磺醯氯(C-02)	AAVI	49% (9.5 毫克耳)	
D-11		3-(6-(2-(三氟甲基)苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-11)	3-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (A-03)	2-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯 (C-01)	AAVI	60% (13.7 毫克耳)	
D-12		3-(6-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-12)	3-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (A-03)	4-氯-2,5-二甲苯基-1-磺醯氯(C-02)	AAVI	84% (21.3 毫克耳)	
D-13		2-(7-(2-(三氟甲基)苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-13)	2-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯(A-01)	2-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯 (C-01)	AAVI	42% (8.5 毫克耳)	
D-14		3-(7-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-14)	3-(7-胺基-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (A-04)	4-甲氧基-2,6-二甲苯基-1-磺醯氯 (C-03)	AAVI	17% (4.3 毫克耳)	

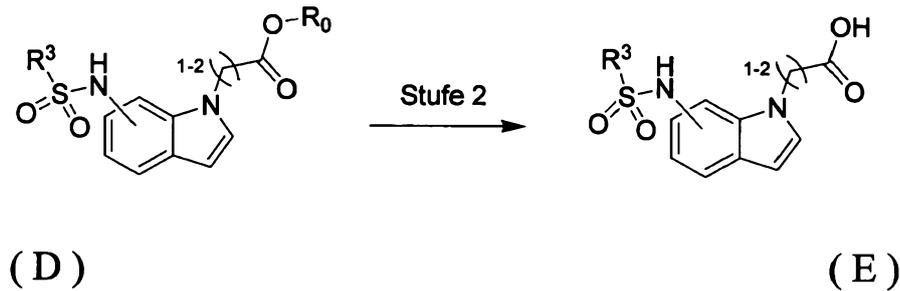
D-15		3-(6-(7-氯-1-氧基異二氫吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-15)					請參閱 E-15
D-16		2-(6-(7-氯-1-氧基異二氫吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級丁酯 (D-16)					請參閱 E-16
D-17		3-(7-(7-氯-1-氧基異二氫吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-17)					請參閱 E-17
D-18		2-(6-(<i>tert</i> -丁-1-磺醯胺基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級丁酯 (D-18)	2-(6-胺基-1H-吲哚-1-基)乙酸三級丁酯 (A-02)	茶-1-磺醯氣 (C-04)	AAV I	71% (13.0 毫克耳)	
D-19		2-(7-(7-氯-1-氧基異二氫吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸甲酯 (D-19)					請參閱 E-19

表 1：經磺醯化之吲哚酯 D 之合成

(a1) 將粗產物置入 70 毫升之二氯甲烷中。結果產生固體物質之沉澱，將此物質吸出收集，並以少量之二氯甲烷洗滌之。將母液加以濃縮，然後利用管柱層分析法將其加以純化。

4) 經磺醯化之吡啶酸 E 之合成：

合成經磺醯化之吡啶酸 E 之通則性方法

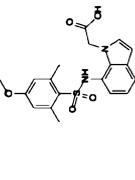
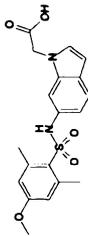
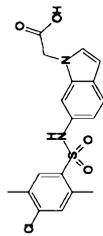
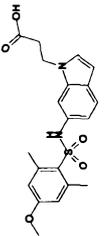
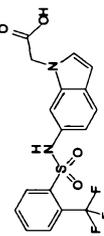
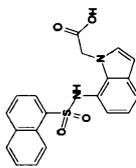


(D)

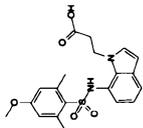
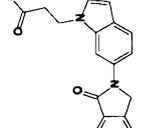
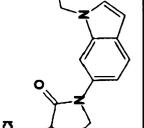
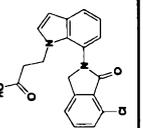
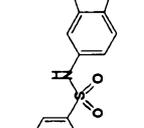
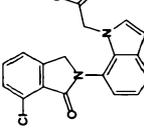
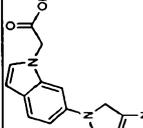
(E)

圖 3：經磺醯化之吡啶酸 E 之合成

通則性之標準操作準則 AAV III：於冰浴之冷卻下，將氫氧化鉀 (5 至 9 克當量) 及水添加至一由酯化合物 D (1 克當量) 溶於甲醇/四氫呋喃所組成之溶液中。接著於室溫下攪拌該混合物 5 小時，並以水將其稀釋，以乙醚將其洗滌三次，然後以 6N 之氫氯酸 (鹽酸) 將其 pH 值調整至約 4 左右。過濾收集形成沉澱之固體物質，並以少量之水將其洗滌，然後加以乾燥。

胺基酸編號	結構	名稱	胺基酸酯(D)	合成方法	產率	備註
E-02		2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-02)]	2-(7-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-02)	AAV III	95% (11.3 毫莫耳)	
E-03		2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-03)]	2-(6-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-03)	AAV III	96% (9.9 毫莫耳)	
E-04		2-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-04)]	2-(6-(4-氯-2,5-二甲苯磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-04)	AAV III	98% (17.4 毫莫耳)	
E-05		3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸(E-05)]	3-(6-(4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯 (D-05)	AAV III	96% (16.3 毫莫耳)	
E-06		2-[6-[[[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-06)]	2-(6-(2-(三氟甲基)苯磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-06)	AAV III	107% (18.0 毫莫耳)	(a2)
E-07		2-[7-[(茶-1-磺醯基)胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-07)]	2-(7-(茶-1-磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-07)	AAV III	110% (8.3 毫莫耳)	(a2)

E-08		2-[7-[[[4-(2,5-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]乙基]乙酸 (E-08)	2-(7-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-08)	AAV III	104% (15.3 毫莫耳)	
E-09		3-[7-[[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-09)	3-(7-(2-(三氟甲基)苯磺酰基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-09)	AAV III	97% (9.3 毫莫耳)	
E-10		3-[7-[[[4-(2,5-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-10)	3-(7-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-10)	AAV III	101% (9.0 毫莫耳)	
E-11		3-[6-[[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-11)	3-(6-(2-(三氟甲基)苯磺酰基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-11)	AAV III	105% (14.3 毫莫耳)	(a2)
E-12		3-[6-[[[4-(2,5-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-12)	3-(6-(4-氯-2,5-二甲苯磺酰基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (D-12)	AAV III	96% (20.4 毫莫耳)	(a2)
E-13		2-[7-[[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]乙基]乙酸 (E-13)	2-(7-(2-(三氟甲基)苯磺酰基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-13)	AAV III	96% (8.1 毫莫耳)	(a2)

E-14		3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)碳酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-14)	3-(7-(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)丙酸甲酯)吲哚-1-基 (D-14)	AAV III	88% (5.0 毫克耳)	
E-15		3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-15)				請參閱 E-15
E-16		2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]乙酸 (E-16)				請參閱 E-16
E-17		3-[7-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]丙酸 (E-17)				請參閱 E-17
E-18		2-[6-[(3-苯基-1-基吲哚基)胺基]-1H-吲哚-1-基]乙酸 (E-18)	2-(6-(3-苯基-1-基吲哚基)-1H-吲哚-1-基)乙酸三級-丁酯 (D-18)	AAV III	92% (11.8 毫克耳)	
E-19		2-[7-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]乙酸 (E-19)				請參閱 E-19
E-20		2-(6-(8-氯-4-甲基-1-氧基吡咯並[3,4-b]吲哚-2(1H,3H,4H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸 (E-20)				請參閱 E-20

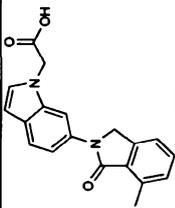
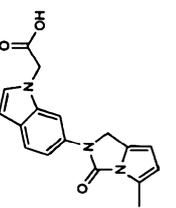
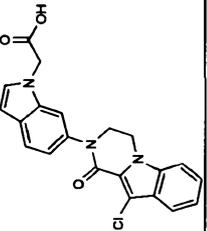
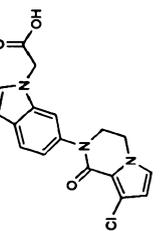
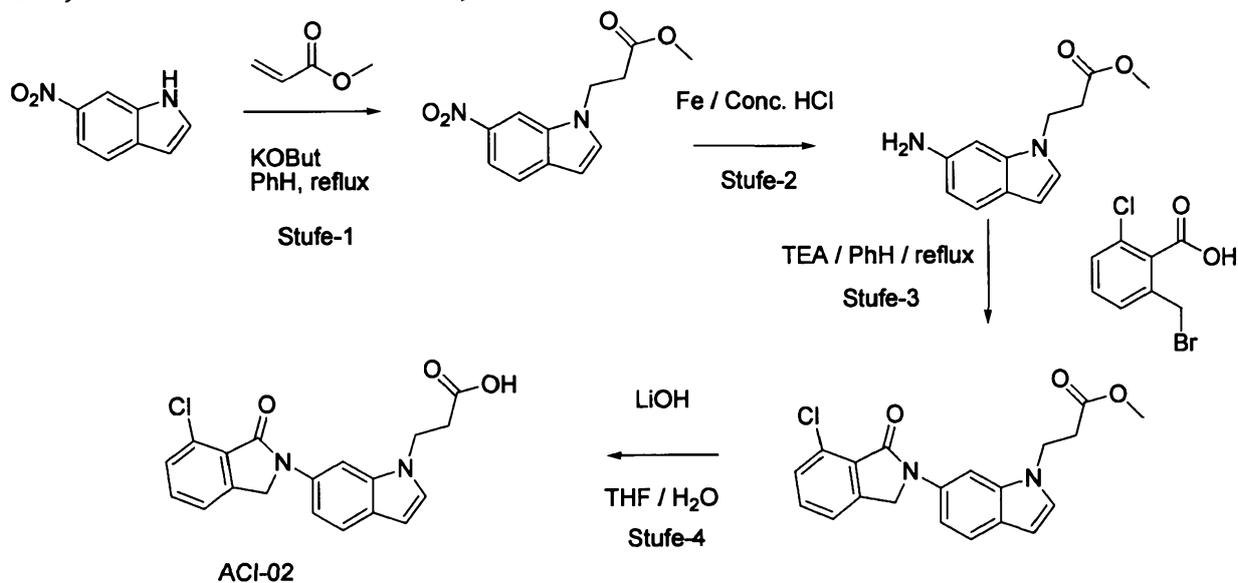
E-21		2-(6-(7-甲基-1-氧基異二氫吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸 (E-21)				請參閱 E-21
E-22		2-(6-(5-甲基-3-氧基-1H-吡咯並[1,2-c]咪唑-2(3H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸 (E-22)				請參閱 E-22
E-23		2-(6-(10-氯-1-氧基-3,4-二氫吡嗪並[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸 (E-23)				請參閱 E-23
E-24		2-(6-(8-氯-1-氧基-3,4-二氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸 (E-24)				請參閱 E-24

表 2：經磺醯化之吲哚酸 E 之合成

(a2) 於調整 pH 值至 4 後，析出褐色之油性物質沉澱，將其以乙酸乙酯萃取三次。合併所有之有機相，並以硫酸鎂將其水份乾燥去除，然後於減壓下被加以濃縮。

建構單元 E-15: 3-(6-(7-氯-1-氧基異二氮吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸



第 1 階段：於冰浴中及氮氣之氣壓下，將一由 6-硝基吡啶 (3 毫莫耳) 溶於無水苯 (15 毫升) 所組成之溶液緩緩添加至一由三級-丁酸鉀 (1 克當量) 溶於無水苯 (5 毫升) 所組成之溶液中。接著於混合物中添加入丙烯酸甲酯 (2 克當量)，並於回流下加熱該反應混合物 16 小時。當冷卻至室溫後，將反應混合物以水稀釋，並以濃氫氯酸將其 pH 值調整至 4。接著以二氯甲烷萃取該混合物。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法 (二氯甲烷/甲醇) 加以純化，結果得到第 1 階段所要之產物，其產率為 53%。

第 2 階段：將一由第 1 階段之產物 (0.9 毫莫耳)、鐵粉 (3.3 毫莫耳) 及濃氫氯酸 (0.1 毫升) 等所組成之混合物中置入乙醇 (5 毫升) 中，並於回流下加

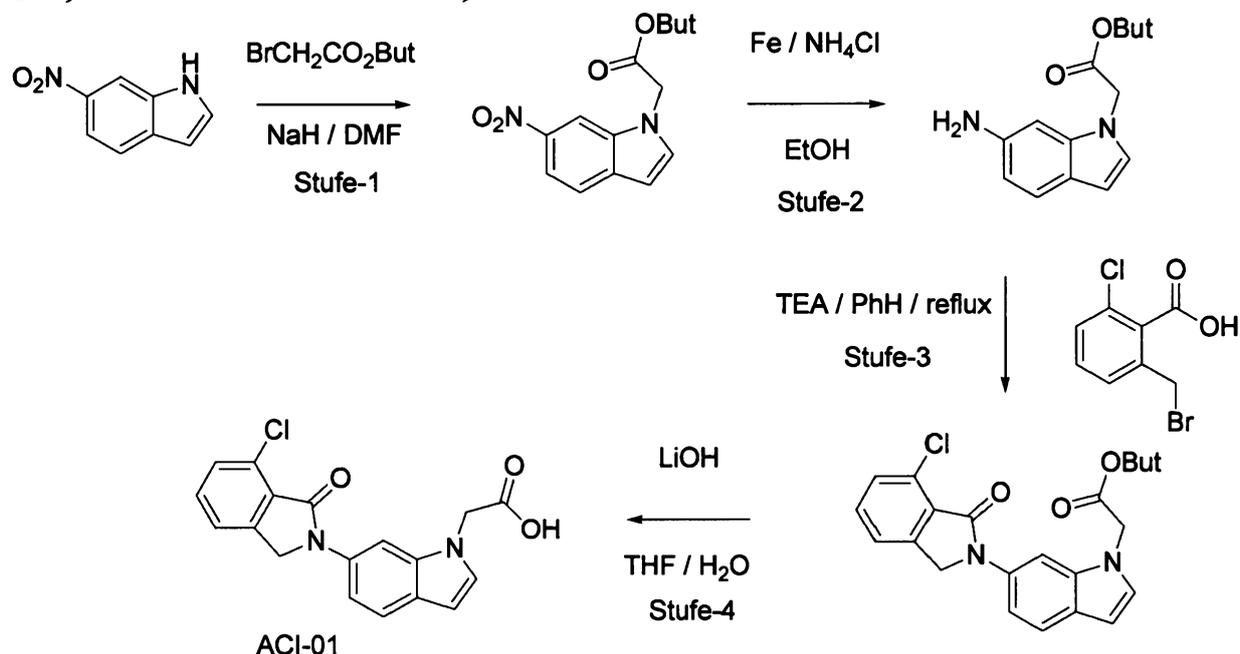
熱 4 小時。經過冷卻至室溫後，將反應混合物經由矽藻土過濾。將濾液濃縮，並將濃縮後得到之物質溶解於水中，並以濃氫氯酸將其 pH 值調整至 4。接著以二氯甲烷萃取該混合物。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則直接被利用於下一階段中。產率：90%。

第 3 階段：於氮氣氣壓之下，將一由第 2 階段之產物 (0.45 毫莫耳)、6-氯-苯甲酸 2-溴甲酯 (1 克當量) 及三乙基胺 (1.2 克當量) 等所組成之混合物中置入苯 (10 毫升) 中，並於回流下加熱 16 小時。接著將反應混合物濃縮，並將濃縮後得到之物質溶解於二氯甲烷中。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法 (二氯甲烷 / 甲醇) 加以純化，結果得到第 3 階段所要之產物。產率：48.5%。

第 4 階段：於一由第 3 階段之產物 (0.5 毫莫耳) 溶於甲醇 (40 毫升)、四氫呋喃 (40 毫升) 及水 (30 毫升) 所組成之懸浮溶液中添加入氫氧化鋰水合物 (5 克當量)，並將該反應混合物於 25°C 下隔夜攪拌。接著將甲醇及四氫呋喃完全移除。水相部份則以 1N 之氫氯酸加以酸化，然後將其過濾。所得到之白色固體物質被置入一由 350 毫升丙

酮及 50 毫升甲醇所組成之混合液中，並攪拌 1 小時。經過過濾後，將白色固體物質置於減壓下乾燥。結果得到所要之純化產物 E-15。產率：61%。

建構單元 E-16: 2-(6-(7-氯-1-氧基異二氮吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸



第 1 階段：於 0°C 下，於一由氫化鈉 (1.5 克當量) 溶於二甲基甲醯胺 (5 毫升) 所組成之懸浮溶液中緩緩添加入溶解於二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中之 6-硝基吡啶 (3 毫莫耳)，將所得到之反應混合物攪拌 30 分鐘。接著於混合物中添加入溴乙酸三級-丁酯 (1.2 克當量)，並於室溫下攪拌該混合物 15 小時。接著於反應混合物中添加入飽和之氯化銨水溶液以終止反應之進行，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水

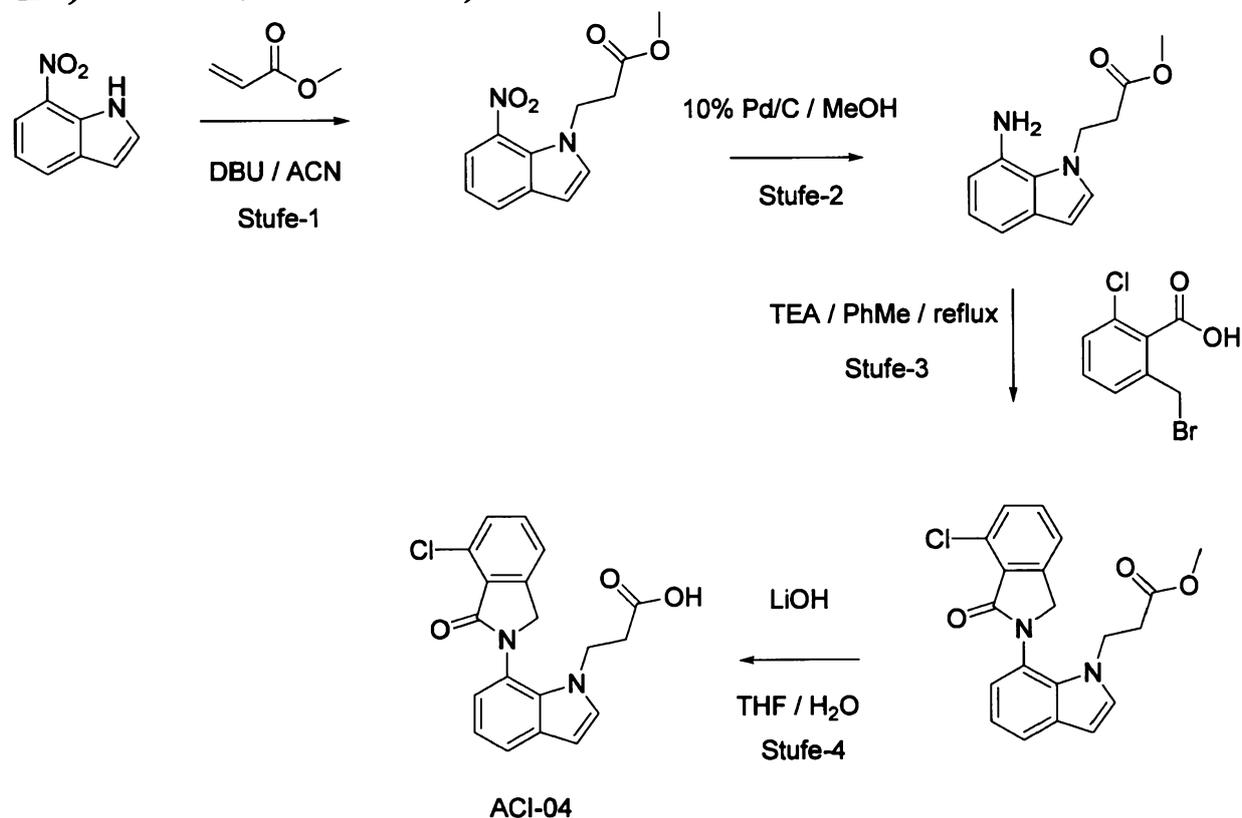
分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷)加以純化，結果得到第 1 階段所要之產物。產率：47%。

第 2 階段：將一由第 1 階段之產物(1.44 毫莫耳)、鐵粉(4 克當量)及氯化銨(0.4 克當量)等所組成之混合物置入乙醇(10 毫升)中，並於回流下加熱 4 小時。經過冷卻至室溫後，將反應混合物經由矽藻土加以過濾。將濾液濃縮，並將濃縮後得到之物質溶解於水中，並以二氯甲烷萃取該混合物。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物接著利用以乙酸乙酯/己烷之再結晶被加以純化。產率：61%。

第 3 階段：於氮氣氣壓之下，將一由第 2 階段之產物(25 毫莫耳)、6-氯-苯甲酸 2-溴甲酯(1.2 克當量)及三乙基胺(1.2 克當量)等所組成之混合物中置入苯(150 毫升)中，並於回流下加熱 16 小時。接著將反應混合物濃縮，並將濃縮後得到之物質溶解於二氯甲烷中。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法(二氯甲烷/甲醇)加以純化，結果得到第 3 階段所要之產物。產率：42%。

第 4 階段：於一由第 3 階段之產物 (15 毫莫耳) 溶於甲醇 (25 毫升)、四氫呋喃 (25 毫升) 及水 (50 毫升) 所組成之懸浮溶液中添加入氫氧化鋰水合物 (5 克當量)，並將該反應混合物於 25°C 下隔夜攪拌。接著將甲醇及四氫呋喃完全移除。水相部份則以 1N 之氫氯酸加以酸化，然後將其過濾。將所得到之白色固體物質置於減壓下乾燥。結果得到所要之純化產物 E-16。產率：98%。

建構單元 E-17: 3-(7-(7-氯-1-氧基異二氮吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸



第 1 階段：於 0°C 下，於一由 7-硝基吡啶 (6 毫莫耳) 溶於乙腈 (10 毫升) 所組成之溶液中緩緩添加入 1, 8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (3 毫莫耳)。將所得到之溶液於室溫下攪拌 12 小時。接著將反應混合物濃縮，並以乙酸乙酯稀釋粗產

物。將乙酸乙酯之有機相以飽和之氯化銨水溶液、水及以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷)加以純化，結果得到第1階段所要之產物。產率：35%。

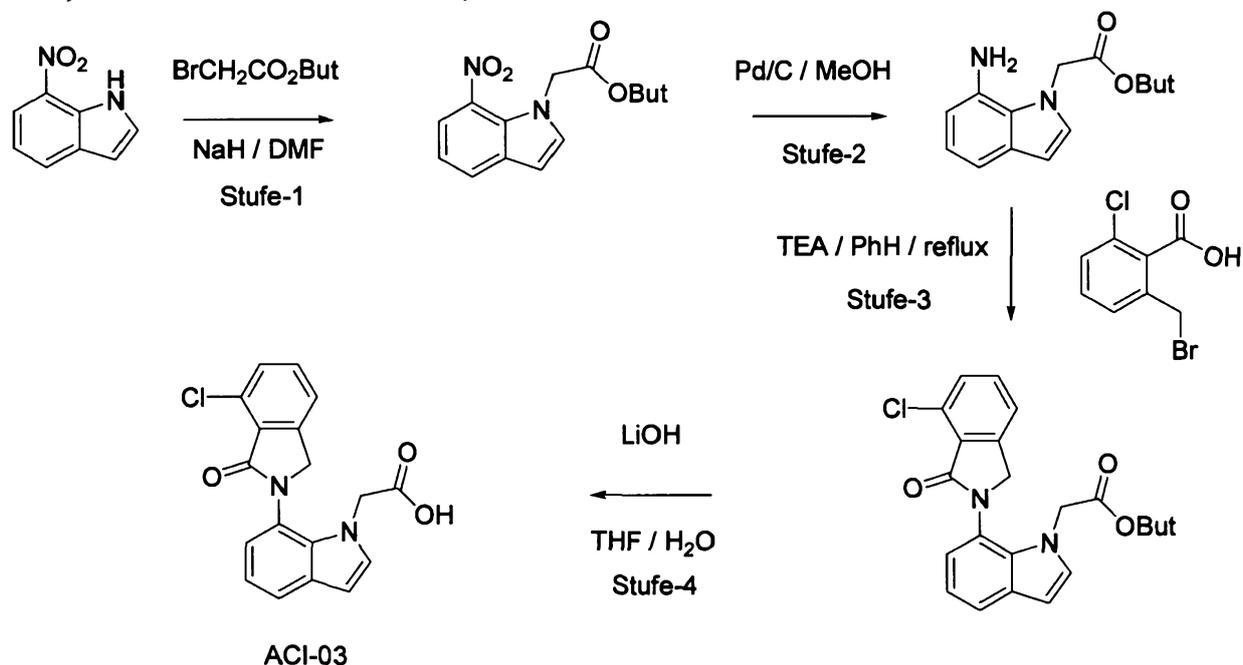
第2階段：於氮氣氣壓之下，於一由第1階段之產物(1.2毫莫耳)溶於甲醇(10毫升)所組成之溶液中添加入10%鈰活性碳(500毫克)，並將所得到之反應混合物於2巴之氣壓下進行氫化反應16小時。接著將反應混合物過濾，並將濾液加以濃縮。結果得到第2階段所要之產物，其於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。產率：63.5%。

第3階段：於氮氣氣壓之下，將一由第2階段之產物(0.45毫莫耳)、6-氯-苯甲酸2-溴甲酯(1克當量)及三乙基胺(1.2克當量)等所組成之混合物中置入苯(10毫升)中，並於回流下加熱16小時。接著將反應混合物濃縮，並將濃縮後得到之物質溶解於二氯甲烷中。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法(二氯甲烷/甲醇)加以純化，結果得到第3階段所要之產物。產率：40%。

第4階段：於一由第3階段之產物(0.5毫莫耳)

溶於甲醇(40 毫升)、四氫呋喃(40 毫升)及水(30 毫升)所組成之懸浮溶液中添加入氫氧化鋰水合物(5 克當量)，並將該反應混合物於 25°C 下隔夜攪拌。接著將甲醇及四氫呋喃完全移除。水相部份則以 1N 之氫氯酸加以酸化，然後將其過濾。所得到之白色固體物質被置入一由 350 毫升丙酮及 50 毫升甲醇所組成之混合液中，並攪拌 1 小時。經過過濾後，將白色固體物質置於減壓下乾燥。結果得到所要之純化產物 E-17。產率：55%。

建構單元 E-19: 2-(7-(7-氯-1-氧基異二氫吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸



第 1 階段：於 0°C 下，於一由氫化鈉(1.5 克當量)溶於二甲基甲醯胺(5 毫升)所組成之懸浮溶液中緩緩添加入溶解於二甲基甲醯胺(100 毫升)中之 6-硝基吲哚(30 毫莫耳)，將所得到之反應混合物攪拌 30 分鐘。接著於混合物中添加入溴乙酸三

級-丁酯 (1.2 克當量)，並於室溫下攪拌該混合物 15 小時。接著於反應混合物中添加入飽和之氯化銨水溶液以終止反應之進行，並以乙酸乙酯萃取該混合物。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法 (乙酸乙酯 / 己烷) 加以純化，結果得到第 1 階段所要之產物。產率：82%。

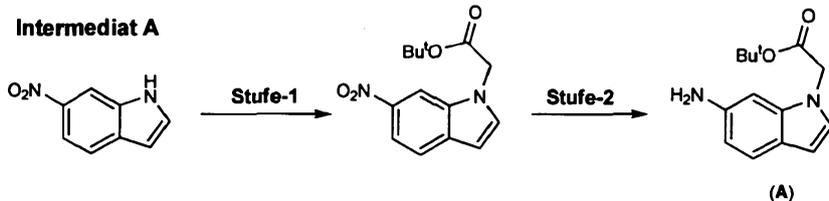
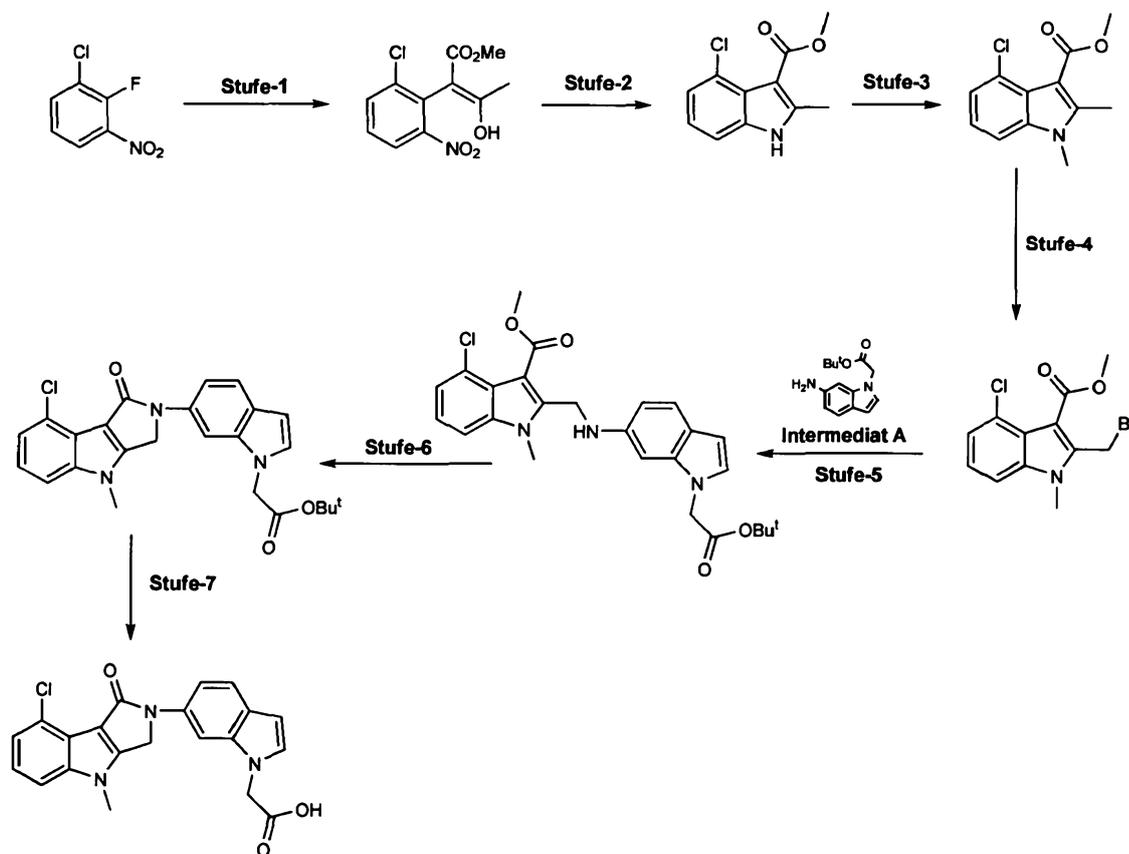
第 2 階段：於氮氣氣壓之下，於一由第 1 階段之產物 (1.44 毫莫耳) 溶於甲醇 (10 毫升) 所組成之溶液中添加入 10% 鈦 / 碳，並將所得到之反應混合物於 2 巴之氣壓下進行氫化反應 16 小時。接著將反應混合物過濾，並將濾液加以濃縮。結果得到第 2 階段所要之產物，其於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。產率：89%。

第 3 階段：於氮氣氣壓之下，將一由第 2 階段之產物 (25 毫莫耳)、6-氯-苯甲酸 2-溴甲酯 (1.2 克當量) 及三乙基胺 (1.2 克當量) 等所組成之混合物中置入苯 (150 毫升) 中，並於回流下加熱 16 小時。接著將反應混合物濃縮，並將濃縮後得到之物質溶解於二氯甲烷中。有機相部份則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用矽膠管柱色層分析法 (二氯甲烷 / 甲醇) 加以純化，結果得到第 3 階段所要之

產物。產率：48.5%。

第 4 階段：於一由第 3 階段之產物 (15 毫莫耳) 溶於甲醇 (25 毫升)、四氫呋喃 (25 毫升) 及水 (50 毫升) 所組成之懸浮溶液中添加入氫氧化鋰水合物 (5 克當量)，並將該反應混合物於 25°C 下隔夜攪拌。接著將甲醇及四氫呋喃完全移除。水相部份則以 1N 之氫氯酸加以酸化，然後將其過濾。所得到之白色固體物質被置入一由 350 毫升丙酮及 50 毫升甲醇所組成之混合液中，並攪拌 1 小時。經過過濾後，將白色固體物質置於減壓下乾燥。結果得到所要之純化產物 E-18。產率：80%。

建構單元 E-20：2-(6-(8-氯-4-甲基-1-氧基吡咯並 [3,4-b] 吡啶-2(1H,3H,4H)-基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸



第 1 階段：(E)-2-(2-氯-6-硝基苯基)-3-羥基丁-2-烯酸甲

於 0°C 下，將乙醯基乙酸甲酯(59.82 毫莫耳，2.1 克當量)以滴流之方式添加至一由氫化鈉(65.52 毫莫耳，2.3 克當量)溶於二甲基甲醯胺(40 毫升)所組成之懸浮溶液中。攪拌混合物 10 分鐘，接著將其加熱至 25°C。將 2-氯-3-氯硝基苯(28.49 毫莫耳，1.0 克當量)置入一反應圓底瓶中，並以冰浴冷卻之，接著將含氫化鈉之懸浮溶液加至其中。然後於 25°C 下攪拌該混合物 16 小時。於混合物中添加入 2M 之氫氯酸(5 毫升)及水(10 毫升)，接著以乙醚(3 x 20 毫升)萃取該混合物。合併後之有機相部份則先以水(10 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(20 毫升)洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，

繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之殘留物則利用管柱色層分析法(5%乙酸乙酯之己烷溶液)加以純化。

產率：51%。

第 2 階段：4-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯

將(E)-2-(2-氯-6-硝基苯基)-3-羧基丁-2-烯酸甲酯(14.76 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於乙酸 (96 毫升)中，並於攪拌下將一含有三氯化鈦之溶液(20% (w/w)之 2N 氫氟酸溶液，71.6 毫升)添加至前述之混合物中。將混合物於 90°C 下攪拌 5 至 10 分鐘。接著將反應混合物以冰浴冷卻，然後以水及二氯甲烷/甲醇之混合液(9:1, 100 毫升)稀釋之。將二相分離，有機相部份以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。繼而以硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，並於減壓下將其加以濃縮。最後以己烷析出產物結晶。

產率：91%。

第 3 階段：4-氯-1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯

將 4-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (13.45 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於二甲基甲醯胺(7 毫升)中，並於 0°C 下將其添加至一由氯化鈉(26.90 毫莫耳，2.0 克當量)溶於二甲基甲醯胺(13 毫升)所組成之溶液中。攪拌混合物 30 分鐘。接著於 0°C 下將碘甲烷(20.17 毫莫耳，1.5 克當量)以滴流之方式添加至混合物中，並於 25°C 下攪拌 2 小時。以氯化銨水溶液(20 毫升)稀釋該反應混合物，然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)將其加以萃取。合併後之有機相部份則先以水及飽和之氯化鈉水溶液(各 50 毫升)洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。

產率：72%。

第 4 階段：2-(溴甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-

羧酸甲酯

將 4-氯-1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(9.70 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於四氯化碳(97 毫升)中，接著於溶液中添加入 N-溴代丁二醯亞胺 (9.70 毫莫耳，1.0 克當量)及過氧化苯甲醯(0.19 毫莫耳，0.02 克當量)。將混合物於 85°C 下加熱 1 小時。然後過濾所生成之二醯亞胺化合物，並將濾液加以濃縮。所得到之殘留物最後經由管柱色層分析法(20%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：48%。

第 5 階段：2-((1-(2-三級-丁氧基-2-氧基乙基)-1H-吡啶-6-基胺基)甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯

將 2-(溴甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(1.10 毫莫耳，1.0 克當量)及 2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (中間產物 A)(1.10 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於苯 (5 毫升)及三乙基胺(1.3 毫莫耳，1.2 克當量)中，並於回流下加熱 16 小時。接著將反應混合物冷卻至 25°C，並以乙酸乙酯將其稀釋，然後以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌之。然後以硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(40%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：55%。

第 6 階段：2-(6-(8-氯-4-甲基-1-氧基吡咯並[3,4-b]吡啶-2(1H,3H,4H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

將 2-((1-(2-三級-丁氧基-2-氧基乙基)-1H-吡啶-6-基胺基)甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(2.416 毫莫耳，1 克當量)溶解於二氯甲烷(36 毫升)中，然後於 0°C 下在氮氣之吹送下將三甲基鋁

(2M 之甲苯溶液，4.83 毫莫耳)添加至混合物中。經過 10 分鐘後，將反應混合物加熱至 25°C，然後攪拌 2 小時。接著以二氯甲烷稀釋反應混合物，並以 2M 之氫氯酸將其水解。將二相分離，有機相部份以水及飽和之氯化鈉水溶液(各 10 毫升)洗滌。繼而以硫酸鈉乾燥去除有機相之水分，並於減壓下將其加以濃縮。最後以乙酸乙酯析出產物結晶。

產率：89%。

第 6 階段：2-(6-(8-氯-4-甲基-1-氧基吡咯並[3,4-b]吡啶-2(1H,3H,4H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸

將 2-(6-(8-氯-4-甲基-1-氧基吡咯並[3,4-b]吡啶-2(1H,3H,4H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (1.6 毫莫耳，1 克當量)溶解於二氯甲烷(40 毫升)中，接著於混合物中添加三氟乙酸(16 毫升)，並於 25°C 下攪拌 2 小時。將溶劑於減壓下濃縮，並於殘留物中添加二氯甲烷二次，每次皆將其濃縮至乾燥。所得到之殘留物於無進一步之純化下被使用於下一步驟中。

中間產物 A：

第 1 階段：2-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

將氫化鈉(4.5 毫莫耳，1.5 克當量)溶解於二甲基甲醯胺(5 毫升)中，然後於 0°C 下將溶解於二甲基甲醯胺(5 毫升)中之 6-硝基-吡啶(3 毫莫耳，1 克當量)。將混合物攪拌 30 分鐘。接著於混合物中添加溴乙酸三級-丁酯 (3.6 毫莫耳，1.2 克當量)，並於 25°C 下攪拌該混合物 15 小時。接著於反應混合物中添加氯化銨以進行水解反應，並以乙酸乙酯(3 x 20 毫升)萃取該混合物。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液(各 20 毫升)洗滌，然後以硫酸

鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物則利用管柱色層分析法加以純化。

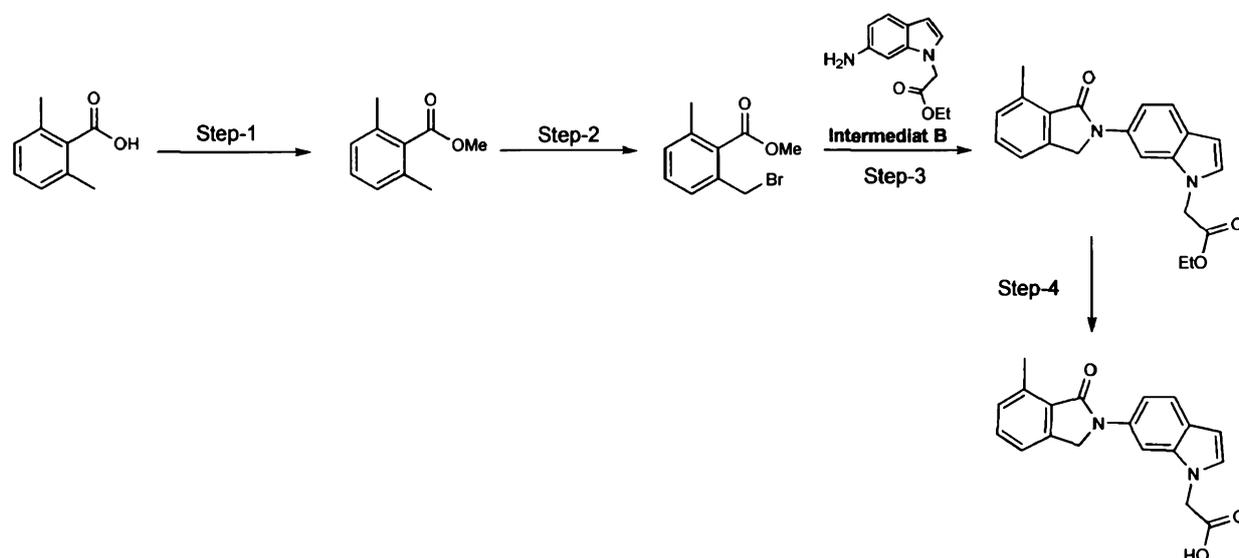
產率：47%。

第 2 階段：2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

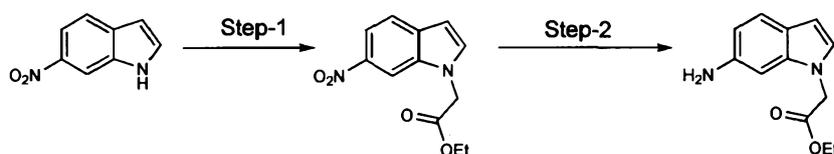
將一由 2-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯(1.44 毫莫耳，1 克當量)、鐵粉(5.76 毫莫耳，4 克當量)、氯化銨(4 克當量)及乙醇(10 毫升)等所組成之混合物於沸點之溫度下攪拌 4 小時。接著將反應混合物冷卻至 25°C，然後將混合物經由矽藻土加以過濾。將濾液濃縮，並將濃縮後得到之物質以水(50 毫升)稀釋之，然後以二氯甲烷(3 x 20 毫升)萃取該混合物。合併後之有機相則先以水及飽和之氯化鈉水溶液(各 10 毫升)洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。產物接著利用以乙酸乙酯/己烷之再結晶方式被加以純化。

產率：61%。

建構單元 E-21：2-(6-(7-甲基-1-氧基異二氮吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸



Intermediat B



第 1 階段：2,6-二甲基苯甲酸甲酯

於 25°C 下，將碳酸鉀(K_2CO_3)(10.1 毫莫耳，1.5 克當量)及硫酸二甲酯 (7.4 毫莫耳，1.1 克當量)添加至一含有 2,6-二甲基苯甲酸 (6.7 毫莫耳，1 克當量)之溶液中，並攪拌該溶液 1 小時。接著將溶劑於減壓下濃縮，並殘留物溶解於乙酸乙酯(100 毫升)中，然後於殘留物中添加入水(20 毫升)。將二相分離；水相部份以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。合併後之有機相則先以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。所得到之產物於無進一步之純化下被使用於下一階段中。
產率：定量。

第 2 階段：2-(溴甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯

於一由 2,6-二甲基苯甲酸甲酯(40 毫莫耳，1 克當量)溶於四氯化碳 (75 毫升)所組成之溶液中添加入 N-溴代丁二醯亞胺(40.85 毫莫耳，1 克當量)及過氧化苯甲醯(10.21 毫莫耳，0.25 克當量)，並將混合物於沸騰之溫度下加熱 20 分鐘。接著將混合物經由矽藻

土加以過濾，然後將濾液於減壓下加以濃縮。所得到之殘留物最後經由管柱色層分析法(1.5%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。

產率：32%。

第 3 階段：2-(6-(7-甲基-1-氧基異二氫吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯

將 2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(中間產物 B)(7.66 毫莫耳, 1 克當量)溶解於苯 (30 毫升)中, 然後於 25°C 下將 2-(溴甲基)-6-甲基苯甲酸甲酯(8.42 毫莫耳, 1.1 克當量)及三乙基胺 (9.19 毫莫耳, 1.2 克當量)添加至混合物中, 並於回流下加熱 12 小時。接著將反應混合物於減壓下加以濃縮, 並將殘留物溶解於二氯甲烷(30 毫升)中, 然後以水及飽和之氯化鈉水溶液(5 毫升)洗滌之。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分, 並於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(10%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：64%。

第 4 階段：2-(6-(7-甲基-1-氧基異二氫吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸

於一由 2-(6-(7-甲基-1-氧基異二氫吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(1.44 毫莫耳, 1 克當量)溶於四氫呋喃/甲醇混合液(1:1, 5 毫升)所組成之溶液中添加入溶解於水(6 毫升)之氫氧化鈉(1.86 毫莫耳, 1.3 克當量), 並於 25°C 下攪拌該混合物 2 小時。接著將反應溶液於減壓下加以濃縮, 並將含水之殘留物以 1M 之氫氯酸水溶液將其 pH 值調整至 3, 然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相則繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分, 並於減壓下將其加以濃縮。

產率：定量。

中間產物 B：**第 1 階段：2-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯**

將氫化鈉(37 毫莫耳，2 克當量)溶解於二甲基甲醯胺(25 毫升)中，然後將之冷卻至 0°C。接著將 6-硝基-1H-吡啶(18.5 毫莫耳，1 克當量)分成數個部份添加至前述之混合物中，然後於 25°C 下攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物再度冷卻至 0°C，然後將溴乙酸乙酯(22.22 毫莫耳，1.2 克當量)以滴流之方式添加至前述之混合物中，然後於 25°C 下攪拌該混合物 2 小時。接著將反應混合物倒入冰水中，然後以乙酸乙酯(2 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相則先以飽和之氯化鈉水溶液(30 毫升)洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。產物最後於己烷中被結晶析出，並於無進一步之純化下被使用於下一步驟中。

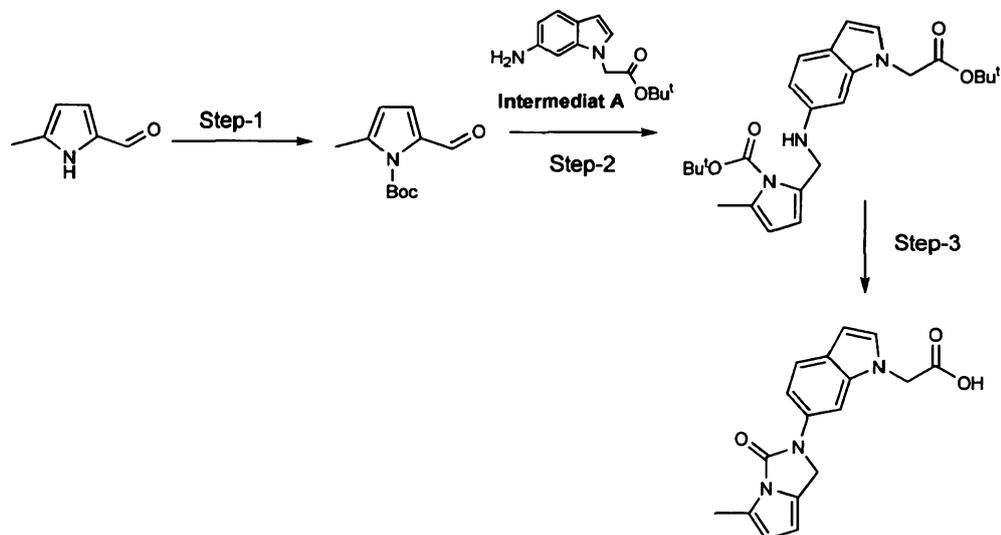
產率：57%。

第 2 階段：2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯

將一由 2-(6-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯 (20.96 毫莫耳，1 克當量)、鐵粉(83.3 毫莫耳，4 克當量)、氯化銨 (83.87 毫莫耳，1 克當量)及乙醇/水混合液(2.5：1，56 毫升)等所組成之混合物於沸點之溫度下攪拌 2 小時。接著將反應混合物冷卻至 25°C，然後將混合物經由矽藻土加以過濾。將濾液以乙酸乙酯及水加以稀釋。然後將二相分離，有機相部份先以碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(15%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：55%。

建構單元 E-22：2-(6-(5-甲基-3-氧基-1H-吡咯並[1,2-c]咪唑-2(3H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸



第 1 階段：2-甲醯基-5-甲基-1H-吡咯基-1-羧酸三級-丁酯

於 0°C 下，將二碳酸二三級-丁酯(5.498 毫莫耳，1.2 克當量)添加至一由 5-甲基-1H-吡咯基-2-甲醯(4.58 毫莫耳，1.0 克當量)及 4-二甲基氨基吡啶(0.3665 毫莫耳，0.08 克當量)溶於乙腈(10 毫升)所組成之溶液中，然後於 25°C 下攪拌該混合物 2 小時。接著將溶劑於減壓下加以濃縮，然後將殘留物利用管柱色層分析法(4%乙酸乙酯之己烷溶液)加以純化。

產率：94%。

第 2 階段：2-((1-(2-三級-丁氧基-2-氧基乙基)-1H-吡啶-6-基氨基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯基-1-羧酸三級-丁酯

於 0°C 下，將一由 2-(6-氨基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯(中間產物 A—合成方法請參閱上文)(1.7368 毫莫耳，1.1 克當量)溶於二氯甲烷(3 毫升)所組成之溶液添加至一由 2-甲醯基-5-甲基-1H-吡咯基-1-羧酸三級-丁酯(1.5789 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於二氯甲烷(12 毫升)所組成之溶液中，然後於 25°C 下攪拌該混合物 30 分鐘。接著於 0°C 下將三乙醯氧基硼氫化鈉(4.7368 毫莫耳，3.0 克當量)分成數個部份添加至前述之混合物中，然後於 25°C 下攪拌該

混合物 12 小時。然後以二氯甲烷(100 毫升)稀釋反應混合物，再以水及飽和之氯化鈉水溶液(各 2 x 50 毫升)洗滌之。有機相則以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(5%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

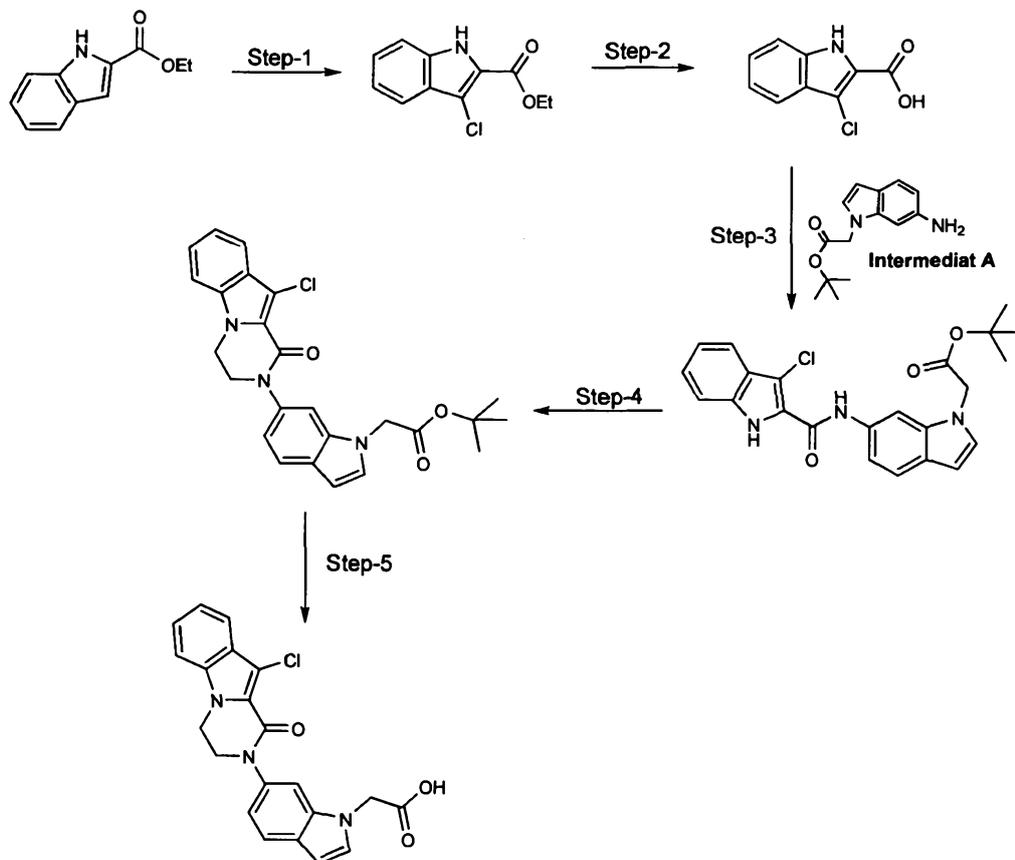
產率：58%。

第 3 階段：2-(6-(5-甲基-3-氧基-1H-吡咯並[1,2-c]咪唑-2(3H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸

於 0°C 下，將氫化鈉(2.0 克當量，60%之礦物油溶液)置入四氫呋喃(6 毫升)中使之形成懸浮溶液。接著於該溶液中添加入一由 2-((1-(2-三級-丁氧基-2-氧基乙基)-1H-吲哚-6-基胺基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯基-1-羧酸三級-丁酯 (0.797 毫莫耳，1.0 克當量)溶於四氫呋喃(2 毫升)所組成之溶液，然後於 25°C 下攪拌該混合物 14 小時。將水(50 毫升)加入反應混合物中進行水解反應，然後以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋該混合物。水相部份接著以乙酸(醋酸)將其 pH 值調整成酸性，並以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)將其加以萃取。合併後之有機相則以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於減壓下將其加以濃縮。最後由殘留物中以己烷結晶析出所要之產物。

產率：81%。

建構單元 E-23：2-(6-(10-氯-1-氧基-3,4-二氫吡嗪並[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸



第 1 階段：3-氯-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

將 1H-吲哚-2-羧酸乙酯(26.45 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於四氯化碳 (26 毫升)中，接著於混合物中添加加入 N-氯代丁二醯亞胺 (29.10 毫莫耳，1.1 克當量)，然後於沸騰之溫度下加熱該混合物 16 小時。過濾移除所生成之固體物質，然後以水(2 x 50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)將濾液加以洗滌。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(10%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：73%。

第 2 階段：3-氯-1H-吲哚-2-羧酸

將 3-氯-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(19.28 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於四氫呋喃-甲醇-水之混合液(2：1：1；85 毫升)中，然後於 0°C 下將氫氧化鋰水合物 (57.84 毫莫耳，3.0 克當量)添加至混合物

中，然後於 25°C 下攪拌該混合物 12 小時。接著將溶劑於減壓下加以濃縮，然後以水(50 毫升)溶解殘留物，繼而以 1M 之氫氯酸水溶液將其 pH 值調整至 3，再以乙酸乙酯(2 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相則繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其加以濃縮。最後以己烷將產物之結晶析出。

產率：82%。

第 3 階段：2-(6-(3-氯-1H-吡啶-2-甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

於 0°C 下，將二異丙基乙胺(2.5 克當量)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(2.73 毫莫耳，1.2 克當量)及 1-羥基-1 氫-苯並三唑(2.73 毫莫耳，1.2 克當量)等添加至一由 3-氯-1H-吡啶-2-羧酸(2.27 毫莫耳，1.0 克當量)溶於二甲基甲醯胺(6 毫升)所組成之溶液中，然後攪拌該混合物 15 分鐘。接著將 2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (中間產物 A—合成方法請參閱上文)(2.27 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於二甲基甲醯胺(1 毫升)中，然後於攪拌下被添加至前述之混合物中，並於 25°C 下攪拌該反應混合物 12 小時。接著以二氯甲烷(50 毫升)加以稀釋混合物，然後以飽和之氯化銨水溶液(20 毫升)、水(20 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(20 毫升)洗滌之。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(10 至 15% 乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：55%。

第 4 階段：2-(6-(10-氯-1-氧基-3,4-二氫吡嗪並[1,2-a] 吡啶-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

將 2-(6-(3-氯-1H-吡啶-2-甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級

-丁酯(1.41 毫莫耳，1.0 克當量)及四丁基溴化銨(1.41 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於 1N 之氫氧化鈉水溶液(12 毫升)中，然後於混合物中添加入 1,2-二溴甲烷 (14.18 毫莫耳，10.0 克當量)，並將混合物於 25°C 下攪拌 12 小時。以水(50 毫升)稀釋該反應混合物，然後以乙酸乙酯(100 毫升)萃取之。有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其加以濃縮。最後經由管柱色層分析法之純化後得到所要之產物。

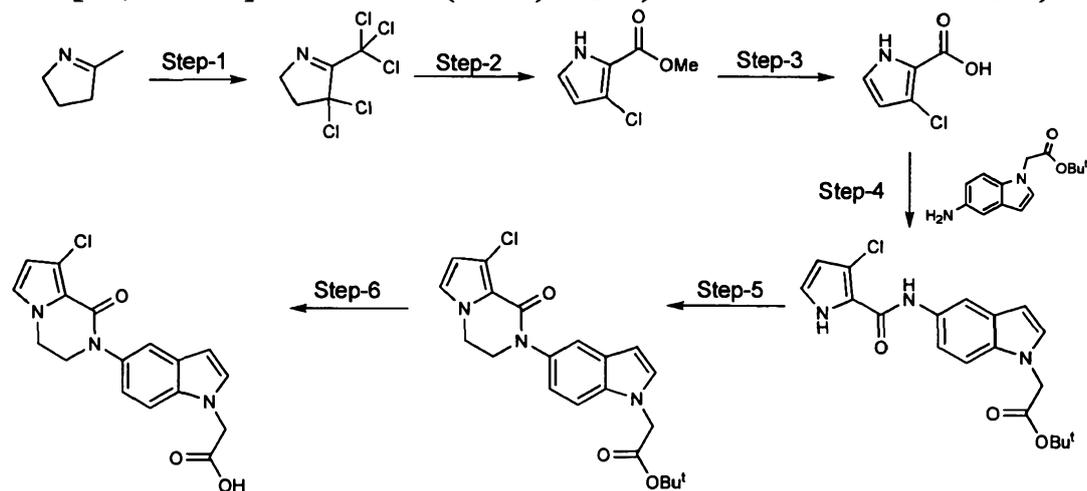
產率：78%。

第 5 階段：2-(6-(10-氯-1-氧基-3,4-二氫吡嗪並[1,2-a] 吡啶-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸

將 2-(6-(10-氯-1-氧基-3,4-二氫吡嗪並[1,2-a] 吡啶-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯(2.22 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於二氯甲烷(15 毫升)中，接著於混合物中添加入三氟乙酸(TFA)(3 毫升)，並將混合物於 25°C 下攪拌 2 小時。接著將溶劑於減壓下加以濃縮，然後以二氯甲烷(60 毫升)溶解殘留物，並以水(25 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(25 毫升)洗滌之。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其濃縮至乾燥。

產率：91%。

建構單元 E-24：2-(6-(8-氯-1-氧基-3,4-二氫吡咯並[1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸



第 1 階段：4,4-二氯-5-(三氯甲基)-3,4-二氫-2H-吡咯

將 5-甲基-3,4-二氫-2H-吡咯(60.2 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於四氯化碳 (100 毫升)中，接著於 0°C 下 N-氯代丁二醯亞胺(8.0 克當量)分成數個部份添加至前述之混合物中，然後於沸騰之溫度下加熱該混合物 72 小時。接著將反應混合物冷卻至 0°C，然後過濾移除所生成之固體物質，並以被冷卻至 0°C 之四氯化碳(2 x 50 毫升)洗滌該固體物質。最後將濾液於減壓下濃縮至乾燥。

產率：90%。

第 2 階段：3-氯-1H-吡咯-2-羧酸甲酯

將 4,4-二氯-5-(三氯甲基)-3,4-二氫-2H-吡咯(47.4 毫莫耳，1.0 克當量)添加至一由甲醇鈉(284.5 毫莫耳，6.0 克當量)溶於甲醇(126 毫升)所組成之溶液中，然後於沸騰之溫度下加熱該混合物 1.5 小時。冷卻反應混合物至 25°C，然後於減壓下將溶劑加以濃縮，接著以乙醚(470 毫升)溶解殘留物，並將其攪拌 30 分鐘。過濾移除所生成之固體物質(氯化鈉)，然後將濾液利用碳酸鉀加以乾燥，並將其於減壓下加以濃縮。將所得到之殘留物溶解於二氯甲烷(600 毫升)中，然後以 2N 之氫氯酸(2 x 150 毫升)萃取之。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其濃縮至乾燥。所得到之粗產物於無進一步之純化下被使用於下一步驟中。

產率：83%。

第 3 階段：3-氯-1H-吡咯-2-羧酸酯

將 3-氯-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(18.86 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於甲醇-水之混合液(2:1, 120 毫升)中，然後於 0°C 下將氫氧化鋰水合物 (75.4 毫莫耳，4 克當量)添加至混合物中，並於 25°C 下攪拌該混合物 16 小時。接著將甲醇於減壓下加以濃縮，然後以水(60

毫升)稀釋含水之殘留物，繼而以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取之。最後以 1M 之氫氯酸水溶液將水相之 pH 值調整至 3 至 4 之間，然後將生成之固體物質過濾收集。

產率：90%。

第 4 階段：2-(5-(3-氯-1H-吡咯-2-甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

於 0°C 下，將二異丙基乙胺 (4.0 克當量)、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺(1.5 克當量)及 1-羥基-1 氫-苯並三唑 (1.0 克當量)等添加至一由 3-氯-1H-吡啶-2-羧酸(5.24 毫莫耳，1.0 克當量)溶於二氯甲烷(25 毫升)所組成之溶液中。於 25°C 下攪拌該混合物 15 分鐘，接著再度將混合物冷卻至 0°C。然後於混合物中添加一由 2-(6-胺基-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯 (中間產物 A—合成方法請參閱上文)(5.24 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液，並於 25°C 下攪拌該反應混合物 16 小時。接著以二氯甲烷(200 毫升)稀釋混合物，然後以飽和之氯化銨水溶液 (2 x 50 毫升)、飽和之碳酸氫鈉水溶液(2 x 50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(2 x 50 毫升)洗滌之。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(6%甲醇之二氯甲烷溶液)被加以純化。

產率：56%。

第 5 階段：2-(5-(8-氯-1-氧基-3,4-二氫吡咯並[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯

將 1,2-二溴甲烷(22.7 毫莫耳，10.0 克當量)添加至一由 2-(5-(8-氯-1-氧基-3,4-二氫吡咯並[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯(2.27 毫莫耳，1.0 克當量)及四丁基溴化銨

(2.27 毫莫耳，1.0 克當量)溶解於 1N 之氫氧化鈉水溶液(14 毫升)所組成之溶液中，並將混合物於 25°C 下攪拌 12 小時。以水(50 毫升)稀釋該反應混合物，然後以乙酸乙酯(150 毫升)萃取之。有機相繼而以水(2 x 50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(2 x 50 毫升)洗滌，以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(10 至 12%乙酸乙酯之己烷溶液)被加以純化。

產率：93%。

第 6 階段：2-(5-(8-氯-1-氧基-3,4-二氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸

於 0°C 下，將一由氫氧化鋰水合物 (4.0 克當量)溶於水(5 毫升)所組成之溶液添加至一由 2-(5-(8-氯-1-氧基-3,4-二氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸三級-丁酯(1.5 毫莫耳，1.0 克當量)溶於甲醇(20 毫升)所組成之溶液中，然後將混合物於 50°C 下加熱 16 小時。將甲醇於減壓下加以濃縮，然後以水(20 毫升)稀釋該含水之殘留物，並以乙酸乙酯(2 x 15 毫升)萃取之。繼而以 1M 之氫氯酸水溶液將水相之 pH 值調整至 4，此時所要之產物以白色之物質沉澱析出。將該固體物質過濾收集，並將其加以乾燥。

產率：78%。

5) 胺建構單元 F 之合成：

胺化合物 F-01：二甲基-(3-哌嗪-1-基-丙基)胺 [877-96-3] 係向例如 Acros 購買所得。**胺化合物 F-02：**1-(1-甲基-哌啶-4-基)哌嗪 [12345-34-56] 係向例如 Aldrich 購買所得。**胺化合物 F-03：**3-(4-乙基-哌嗪-1-基)丙胺 [4524-96-3] 係向例如 Fluorochem 購買所得。**胺化合物 F-05：**4-(2-吡

咯烷-1-基-乙基)哌啶 [14759-08-1]係向例如 ABCR 購買所得。

**胺化合物 F-07：二甲基-(4-苯基-哌啶-4-基)胺
二氫酸鹽**

第 1 階段：1-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-4-腓

於一由 150 公克(1 克當量)之 1-苯甲基哌啶-4-酮溶於 300 毫升甲醇所組成之溶液中添加入 208 公克(3 克當量)之 *N,N*-二甲基胺氫酸鹽、154 公克(3 克當量)之氫化鉀溶於 154 毫升水所組成之溶液及 1050 毫升(7 克當量)之 40%二甲基胺溶液，並將混合物冷卻至 0°C。接著於 0°C 下將 75 毫升(0.5 克當量)之濃氫氯酸(鹽酸)添加至混合物中，然後將該反應混合物於室溫下攪拌 24 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%乙酸乙酯/己烷)加以監控。當反應完全進行後，將所生成之固體物質過濾收集，然後以冰水(4 公升)加以洗滌。所得到之固體物質接著被溶解於乙酸乙酯中，並以硫酸鈉將其所含水分乾燥去除。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 165 公克(85%)形式呈固體物質之粗產物。

**第 2 階段：1-苯甲基-*N,N*-二甲基-4-
苯基哌啶-4-胺**

於一由 34.5 公克(3.5 克當量)之鎂與 100 毫升無水乙醚所組成之混合物中，先添加入一些碘，然後於 10 分鐘之時間再添加入 10 公克(0.15 克當量)之溴苯，並繼續攪拌 10 分鐘。於反應開始進行後，將一由 183 公克(2.85 克當量)之溴苯溶於 500 毫升乙醚所組成之溶液於 2 小時之時間以滴流之方式添加至前述之混合物中，然後繼續攪拌 15 分鐘。將剛才所配製之 Grignard 試劑於 2 小時之時間添加至一由 100 公克(1 克當量)之 1-苯甲基-4-(二甲胺基)哌啶-4-腓溶於 900 毫升乙醚所組成之溶液中，然後於 80°C 下加熱 12

小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%甲醇/氯仿)加以監控。當反應完全進行後，將反應溶液冷卻至 0°C，然後於溶液中添加入飽和之氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯(3 x 300 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(矽膠；1%甲醇/氯仿)被加以純化。結果得到 30 公克(35%)形式呈黃色固體物質之產物。

第 3 階段：苯甲氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶

將 500 毫升(10 克當量)之氯甲酸苯甲基酯於 1 小時之時間以滴流之方式添加至 50 公克(1 克當量)之 1-苯甲基-*N,N*-二甲基-4-苯基哌啶-4-胺中，然後將所得到之反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%甲醇/氯仿)加以監控。當反應完全進行後，將反應溶液冷卻至 0°C，然後於溶液中添加入飽和之碳酸氫鈉水溶液將其調整為鹼性，並以 300 毫升之乙酸乙酯萃取該反應混合物 3 次。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(矽膠；50%乙酸乙酯/庚烷)被加以純化。結果得到 12 公克(21%)形式呈油性物質之產物。

第 4 階段：三級-丁基氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶

於一由 12 公克(1 克當量)之苯甲氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶溶於 120 毫升乙醇所組成之溶液中添加入 12.2 公克之氫氧化鉀，然後將此反應混合物於回流下加熱 48 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%甲醇/氯仿)加以監控。當反應完全進行後，將溶劑完全蒸發移除，然後將殘留物置入乙酸乙酯中使之成為懸浮溶液，接著將其過濾，並將有機相以硫酸鈉乾燥去除水分。

經過於減壓下移除溶劑後，將粗產物溶解於二氧環己烷中，接著於該溶液中添加入飽和之碳酸氫鈉水溶液及 11.9 公克(1.5 克當量)之 Boc-酸酐，然後於室溫下攪拌 30 分鐘。當反應完全進行後，將反應混合物以乙酸乙酯(3 x 200 毫升)進行萃取，並將合併後之有機以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 8.5 公克(77%)形式呈無色固體物質之產物。

第 5 階段：N,N-二甲基-4-苯基哌啶-4-胺 二氫氯酸鹽

於 0°C 下，將 10 克當量之乙醯氯添加至一由三級-苯甲氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶溶於甲醇所組成之溶液中。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%甲醇/氯仿)加以監控。當反應完全進行後，將溶劑於減壓下蒸發移除，結果得到形式呈固體物質之產物。

胺化合物 F-08：[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]二甲基胺三氫氯酸鹽

第 1 階段：三級-丁基氧基羰基-4-氧基-4-(二甲胺基)哌啶

於一由 50 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-氧基哌啶溶於 100 毫升甲醇所組成之溶液中添加入 500 毫升(10 克當量)之二甲基胺溶液及 109.9 公克(5 克當量)之二甲基胺氫氯酸鹽，然後將該混合物冷卻至 5°C。接著將 5 毫升(0.1 克當量)之氫氯酸於 10 分鐘之時間以滴流之方式添加至該反應混合物中，然後於室溫下攪拌 60 分鐘。接著將 48.9 公克(3 克當量)之氟化鉀分成數個部份添加至該反應混合物中，並於室溫下攪拌 24 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(50%乙酸乙酯/己烷)加以監控。當反應完全進行後，將 150 毫升之水添加至反應混合物中，然後以乙酸乙酯(3 x

100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，得到粗產物，其經由己烷之再結晶被進一步純化。結果得到 57 公克(90%)形式呈無色固體物質之產物。

第 2 階段：三級-丁基氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶

於一由 5.6 公克(3 克當量)之鎂與 20 毫升無水乙醚所組成之混合物中，先添加入一些碘，然後於 10 分鐘之時間再添加入 5 公克之 2-溴噻吩，並繼續攪拌 10 分鐘。於反應開始進行後，將一由 33.5 公克(2.6 克當量)之 2-溴噻吩溶於 80 毫升乙醚所組成之溶液以滴流之方式添加至前述之混合物中，然後於 2 小時之時間繼續攪拌該混合物。將剛才所配製之 Grignard 試劑以滴流之方式添加至一由 20 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-氰基-4-(二甲胺基)哌啶溶於 200 毫升四氫呋喃所組成之溶液中，然後於室溫下隔夜攪拌。該反應之過程係藉由薄層色層分析(50%乙酸乙酯/己烷)加以監控。當反應完全進行後，將反應溶液冷卻至 0°C，然後於溶液中添加入飽和之氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(中性氧化鋁；30%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。結果得到 6.1 公克(25%)形式呈白色固體物質之產物。

第 3 階段：N,N-二甲基-4-(噻吩-2-基)哌啶-4-胺

將氯化氫氣體通入一被冷卻至 0°C，由 10 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶溶於氯仿所組成之溶液中約 1 小時左右。當反應完全進行後，將 200 毫升之水添加至反應混合物中，並以碳酸鈉將其 pH 值調整至約 8 左右，接著以

15%異丙醇/氯仿之混合液萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到6公克(89%)形式呈白色固體物質之產物。

第 4 階段：2-(4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶-1-基)乙基胺基甲酸三級-丁酯

於一由7公克(1克當量)之 *N,N*-二甲基-4-(噻吩-2-基)哌啶-4-胺溶於40毫升四氫呋喃所組成之溶液中添加入一由11.1公克(1.5克當量)之2-溴乙基胺基甲酸三級-丁基溶於65毫升四氫呋喃所組成之溶液及9.19公克(2克當量)之碳酸鉀。將該反應混合物於70°C下加熱6小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%甲醇/氯仿)加以監控。當反應完全進行後，將溶劑完全蒸發移除，然後將200毫升之水添加至殘留物中，接著以20%異丙醇(IPA)/氯仿之混合液萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(矽膠；10%甲醇/氯仿)被加以純化。結果得到9公克(76%)形式呈油性物質之產物。

第 5 階段：1-(2-胺基乙基)-*N,N*-二甲基-4-(噻吩-2-基)-哌啶-4-胺 三氫氯酸鹽

將氯化氫氣體通入一被冷卻至0°C，由9公克(1克當量)之2-(4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶-1-基)乙基胺基甲酸三級-丁酯溶於氯仿所組成之溶液中約30分鐘左右。接著將該反應混合物於室溫下攪拌1小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%甲醇/氯仿)加以監控。當反應完全進行後，將溶劑於減壓下蒸發移除，結果得到9公克(97%)形式呈白色固體物質之產物。

胺化合物 F-09：二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]胺

第 1 階段：3-羥基丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯

將 84.2 公克(1.2 克當量)之碳酸鈉分成數個部份添加入一被冷卻至 0°C，由 50 公克(1 克當量)之 3-胺基丙-1-醇溶於 500 毫升四氫呋喃所組成之溶液中，緊接著再將 100 毫升之水加入其中。然後將 156.5 毫升(1.02 克當量)之二羧酸二三級-丁酯於 30 分鐘之時間以滴流之方式添加至該被冷卻至 0°C 之溶液中。當添加之步驟完成後，將此反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%甲醇/氯仿)加以監控。

當反應完全進行後，將反應混合物經由矽藻土進行過濾，然後將濾液於減壓下加以濃縮。將 300 毫升之水加入殘留物中，然後以 2 x 250 毫升之乙酸乙酯萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 116 公克(100%)形式呈油性物質之產物。

第 2 階段：3-(三級-丁基二甲基矽甲烷基氧基)丙基胺基甲酸三級-丁酯

於一由 23 公克(1 克當量)之 3-羥基丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯溶於 230 毫升二氯甲烷所組成之溶液中添加入 11.6 公克(1.3 克當量)之咪唑。將該反應溶液於室溫下攪拌 10 分鐘，接著將其冷卻至 0°C。然後於此被冷卻至 0°C 之溶液中添加入 21.79 公克(1.1 克當量)之三級-丁基二甲基氯矽甲烷。當添加之步驟完成後，將此反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(30%乙酸乙酯/己烷)加以監控。當反應完全進行後，將反應混合物經由矽藻土進行過濾，然後將 200 毫升之水加入濾液中，並以二氯甲烷萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 32 公克(84%)形式呈油性物質之產物。

第 3 階段：3-(三級-丁基二甲基矽甲烷基氧基)丙基(甲基)胺

基甲酸三級-丁酯

將一由 50 公克(1 克當量)之 3-(三級-丁基二甲基矽甲烷基氧基)丙基胺基甲酸三級-丁酯溶於 200 毫升四氫呋喃所組成之溶液以滴流之方式添加至一被冷卻至 0°C，由 20.7 公克(5 克當量)之氯化鈉及 300 毫升四氫呋喃等所組成之混合物中。當反應混合物被加熱至 10°C 後，將 32.3 毫升(3 克當量)之碘甲烷以滴流之方式添加至混合物中。當添加之步驟完成後，將此反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(30%乙酸乙酯/己烷)加以監控。

當反應完全進行後，於反應混合物中加入飽和之氯化銨水溶液以終止反應進行，接著以乙酸乙酯萃取該混合物。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 48 公克(92%)形式呈油性物質之產物。

第 4 階段：3-羥基丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯

將一由 482.5 毫升(5 克當量)之乙酸溶於 386 毫升水中所組成之溶液於 45 分鐘之時間以滴流之方式添加至一被冷卻至 0°C，由 95.6 公克(1 克當量)之 3-(三級-丁基二甲基矽甲烷基氧基)丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯溶於 386 毫升四氫呋喃所組成之混合物中，然後將該反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。由於反應物尚未完全反應，因此將反應混合物冷卻至 0°C，接著將 50 毫升之乙酸於 20 分鐘之時間添加至混合物中，然後將其於 0°C 下繼續攪拌 1 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%乙酸乙酯/己烷)加以監控。

當反應完全進行後，將反應混合物於減壓下加以濃縮，接著將其以飽和之碳酸鈉水溶液調整 pH 值至約 9 左右，然後以 10% 之異丙醇/氯仿之混合液萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾

燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(矽膠；10%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。結果得到 40 公克(66%)形式呈無色油性物質之產物。

第 5 階段：甲基(3-氧基丙基)胺基甲酸三級-丁酯

於一被冷卻至 0°C，由 20 公克(1 克當量)之 3-羥基丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯溶於 200 毫升二氯甲烷所組成之溶液及 17.7 公克(2 克當量)之碳酸氫鈉溶於 100 毫升水所組成之溶液等所組成之混合物中添加入一催化量之四甲基哌啶氧。接著將 140 毫升(7 克當量)之次氯酸鈉於 30 分鐘之時間以滴流之方式添加至該被冷卻至 0°C 之溶液中，然後將所得到之反應混合物於 0°C 下繼續攪拌 15 分鐘。該反應之過程係藉由薄層色層分析(40%乙酸乙酯/己烷)加以監控。

當反應完全進行後，將 150 毫升之水加入反應混合物中，並將二相分離。有機相部份以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 16 公克(85%)形式呈黃色油性物質之產物。

第 6 階段：N,N-二甲基-4-(噻吩-2-基)哌啶-4-胺 二氫氯酸鹽

將氯化氫氣體通入一被冷卻至 0°C，由 6 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶溶於 120 毫升氯仿所組成之溶液中 1 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(10%乙酸乙酯/己烷)加以監控。

當反應完全進行後，將溶劑於減壓下蒸發移除，結果得到 5.3 公克(98%)形式呈白色固體物質之產物。

第 7 階段：3-(4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶-1-基)丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯

於 0°C 下，將 6.4 公克(1.3 克當量)之甲基(3-氧基丙基)胺基

甲酸三級-丁酯添加至一由 7.5 公克(1 克當量)之 *N,N*-二甲基-4-(噻吩-2-基)哌啶-4-胺 二氫氯酸鹽溶於 75 毫升甲醇所組成之溶液中，然後將此反應混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘。接著將 4.9 公克(3 克當量)之氰基硼氫化鈉分成數個部份添加至前述之混合物中，然後將反應混合物於室溫下攪拌 90 分鐘。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%甲醇/氯仿)加以監控。由於反應尚未完全進行，所以接著以乙酸將反應混合物之 pH 值調整至 5 至 6，然後於室溫下攪拌 12 小時。

當反應完全進行後，將甲醇蒸發移除，然後將水加入殘留物中，並以異丙醇/氯仿之混合液(2 x 100 毫升)萃取所得到之混合物，接著將合併後之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(矽膠；5%甲醇/氯仿)被加以純化。結果得到 8.5 公克(84%)之產物。

第 8 階段：*N,N*-二甲基-1-(3-(甲胺基)丙基)-4-(噻吩-2-基)哌啶-4-胺 三氫氯酸鹽

將氯化氫(HCl)氣體通入一被冷卻至 0°C，由 1.5 公克(1 克當量)之 3-(4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶-1-基)丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯溶於 30 毫升氯仿所組成之溶液中約 30 分鐘左右。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%甲醇/氯仿)加以監控。

當反應完全進行後，將溶劑於減壓下蒸發移除。經過乙醚析出結晶後，結果得到 1.5 公克(98%)形式呈白色固體物質之產物。於使用氫氧化鉀之時，其相應之游離鹼即被釋出。

胺化合物 F-10：二甲基-(4-噻吩-2-基-哌啶-4-基)胺 二氫氯酸鹽

第 1 階段：三級-丁基氧基羰基-4-氧基-4-(二甲胺基)哌啶

於一由 50 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-氧基哌啶

溶於 100 毫升甲醇所組成之溶液中添加入 500 毫升(10 克當量)之二甲基胺溶液及 109.9 公克(5 克當量)之二甲基胺氫氯酸鹽，然後將該混合物冷卻至 5°C。接著將 5 毫升(0.1 克當量)之氫氯酸於 10 分鐘之時間以滴流之方式添加至該反應混合物中，然後於室溫下攪拌 60 分鐘。接著將 48.9 公克(3 克當量)之氰化鉀分成數個部份添加至該反應混合物中，並於室溫下攪拌 24 小時。當反應完全進行後，將 150 毫升之水添加至反應混合物中，然後以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，得到粗產物，其經由己烷之再結晶被進一步純化。結果得到 57 公克(90%)形式呈無色固體物質之產物。

第 2 階段：三級-丁基氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶

於一由 5.6 公克(3 克當量)之鎂與 20 毫升無水乙醚所組成之混合物中，先添加入一些碘，然後於 10 分鐘之時間再添加入 5 公克之 2-溴噻吩，並繼續攪拌 10 分鐘。於反應開始進行後，將一由 33.5 公克(2.6 克當量)之 2-溴噻吩溶於 80 毫升乙醚所組成之溶液以滴流之方式添加至前述之混合物中，然後於 2 小時之時間繼續攪拌該混合物。將剛才所配製之格任亞試劑以滴流之方式添加至一由 20 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-氰基-4-(二甲胺基)哌啶溶於 200 毫升四氫呋喃所組成之溶液中，然後於室溫下隔夜攪拌。當反應完全進行後，將反應溶液冷卻至 0°C，然後於溶液中添加入飽和之氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(中性氧化鋁；30%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。結果得到 6.1 公克(25%)形式呈白色固體物質之產物。

第 3 階段：N,N-二甲基-4-(噻吩-2-基)哌啶-4-胺 二氫氯酸鹽

將氯化氫氣體通入一被冷卻至 0°C，由 10 公克(1 克當量)之三級-丁基氧基羰基-4-(二甲胺基)-4-(噻吩-2-基)哌啶溶於氯仿所組成之溶液中約 1 小時左右。當反應完全進行後，將 200 毫升之水添加至反應混合物中，並以碳酸鈉(Na₂CO₃)將其 pH 值調整至約 8 左右，接著以 15%異丙醇(IPA)/氯仿之混合液萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過於減壓下移除溶劑後，結果得到 6 公克(89%)形式呈白色固體物質之產物。

胺化合物 F-11：二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基-哌啶-4-基]胺三氫氯酸鹽**第 1 階段：3-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯**

於 0°C 下，將 11.1 公克(1.3 克當量)之甲基(3-氧基丙基)胺基甲酸三級-丁酯添加至一由 11 公克(1 克當量)之 N,N-二甲基-4-苯基哌啶-4-胺 二氫氯酸鹽溶於 110 毫升甲醇所組成之溶液中，然後將此反應混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘。接著將 6.2 公克(3 克當量)之氰基硼氫化鈉分成數個部份添加至前述之混合物中，然後將反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。所得到之反應混合物接著以乙酸調整 pH 值至 5 至 6 之間，然後於室溫下攪拌 12 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%甲醇/氯仿)加以監控。由於反應尚未完全進行，所以將 2.4 公克之氰基硼氫化鈉加入混合物中，然後以乙酸將所得到之反應混合物之 pH 值調整至 5 至 6 之間，並接著於室溫下攪拌 60 分鐘。

當反應完全進行後，將甲醇蒸發移除，然後以飽和之碳酸氫鈉水溶液將混合物之 pH 值調整成鹼性，並以氯仿(3 x 100 毫升)萃取所得到之混合物，接著將合併後之有機相以硫酸鈉乾燥去除

其水分。經過於減壓下移除溶劑後，粗產物經由管柱色層分析法(矽膠；5%甲醇/氯仿)被加以純化。結果得到 9 公克(60%)之產物。

第 2 階段：*N,N*-二甲基-1-(3-(甲胺基)丙基)-4-苯基哌啶-4-胺 氫氯酸鹽

將氯化氫(HCl)氣體通入一被冷卻至 0°C，由 9 公克(1 克當量)之 3-(4-(二甲胺基)-4-苯基哌啶-1-基)丙基(甲基)胺基甲酸三級-丁酯溶於 100 毫升氯仿所組成之溶液中 1 小時。該反應之過程係藉由薄層色層分析(20%甲醇/氯仿)加以監控。

當反應完全進行後，將溶劑於減壓下蒸發移除。經過乙醚析出結晶後，結果得到 10 公克(100%)形式呈白色固體物質之產物。

胺化合物 F-12：[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基]胺氫氯酸鹽

第 1 階段：4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基環己酮肟

將一由 4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基環己酮 (8.4 公克)溶於甲醇(84 毫升)之溶液、水(84 毫升)及碳酸氫鈉(10.08 公克)等所組成之溶液於室溫下攪拌 15 分鐘，接著將羥基胺氫氯酸鹽(6.9 公克)分成數個部份添加至前述之混合物中，然後於室溫下攪拌 8 小時。於反應混合物中接著再添加入 0.4 克當量之碳酸氫鈉及羥基胺氫氯酸鹽，然後於室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，並將有機相分離。水相部份以二氯甲烷萃取。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於減壓下將其濃縮，結果得到所要之產物。產率：6 公克(67%，未經純化)。

第 2 階段：[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基]-胺

於一由剛才得到之肟化合物(6 公克)溶於甲醇(60 毫升)所組成之溶液中添加入雷尼鎳(Raney Nickel)(2 公克)，接著再添加入氨水 (30 毫升)，然後將該反應混合物於室溫下及氫氣氣壓之下攪拌 24 小時。接著將反應混合物經由矽藻土進行過濾，接著以甲醇洗

滌該混合物。將甲醇蒸發移除。留下之固體殘留物以乙酸乙酯/己烷之混合液洗滌，並加以乾燥及純化，結果得到所要之產物。產率：5 公克(88%)。

胺化合物 F-13：2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺 二氫氯酸鹽

(i)：將 2-(哌啶-4-基)乙基胺基甲酸三級-丁酯(0.2 公克，0.876 毫莫耳)、4-氯吡啶氫氯酸鹽(0.197 公克，1.314 毫莫耳)及 N-乙基-二異丙胺 (0.37 毫升，2.19 毫莫耳)置入 2-丙醇(10 毫升)中，並於回流下加熱 15 小時。接著於混合物中添加入飽和之碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)及乙酸乙酯(50 毫升)。將二相分離；水相部份以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。合併後之有機相則以硫酸鎂乾燥去除其水分，並於真空下被加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇/氨水(25%水溶液) 400/100/50/1)被加以純化。產率：80 毫克，30%。

(ii)：於室溫下，將氫氯酸(1.25M 之甲醇溶液，1.25 毫升)添加至一由 2-(1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基胺基甲酸三級-丁酯(0.12 公克，0.393 毫莫耳)溶於甲醇(3 毫升)所組成之溶液中，然後將該反應混合物於回流下加熱 1 小時。接著將溶劑於真空下蒸發移除，並將殘留物加以乾燥。

產率：定量。

胺化合物 F-14：3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氯酸鹽

(i)：將 3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一碳-3-羧酸三級-丁酯(1 公克，3.931 毫莫耳)、4-氯吡啶氫氯酸鹽(1.765 公克，11.794 毫莫耳)及三乙基胺(2.2 毫升，15.725 毫莫耳)置入 1-丁醇(50 毫升)中，並於回流下加熱 15 小時。接著於混合物中添加入飽和之碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)及乙酸乙酯(80 毫升)。將二相分離；水相部份以乙酸乙酯(2 x

80 毫升)萃取。合併後之有機相則以硫酸鎂乾燥去除其水分，並於真空下被加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/己烷/甲醇/氨水(25%水溶液) 400/40/40/1)被加以純化。

產率：0.52 公克，39%。

(ii)：將氫氯酸之甲醇溶液(1.25 莫耳/公升，6.3 毫升)添加至 9-(吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一碳-3-羧酸三級-丁酯(0.52 公克，1.569 毫莫耳)中，然後將其於回流下加熱 1 小時。將溶劑於真空下蒸發移除，接著將殘留物溶解於乙醇(3 毫升)中，然後加以冷卻。於該混合物中添加入丙酮(80 毫升)，然後於冰浴冷卻下攪拌 30 分鐘。將沉澱物吸出收集，並將其以乙醚洗滌，然後於真空下加以乾燥。

產率：0.4 公克，83%。

或者 Boc 之移除亦可於使用三氟乙酸之二氯甲烷溶液下進行。

胺化合物 F-15：(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲胺 二氫氯酸鹽

(i)：於惰性氣體之氣壓下，將碳酸鉀(3 克當量)、L-脯胺酸 (0.4 克當量)、碘化銅(0.2 克當量)及 4-溴吡啶 (1 克當量)添加至一由吡啶-4-基甲基胺基甲酸三級-丁酯 (3 公克，15 毫莫耳)溶於二甲基亞碲所組成之溶液中。將反應混合物於 100°C 下加熱 20 小時，然後於冷卻至室溫後以乙酸乙酯及飽和之氯化鈉水溶液將其稀釋，繼而將之通過矽藻土過濾，並將殘留物以乙酸乙酯進行洗滌。將二相分離，並將之乾燥，然後於減壓下被加以濃縮。粗產物接著經由管柱色層分析法所純化。產率：30%。

第(ii)階段：將(1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲基氨基甲酸三級-丁酯(7 公克，24.4 毫莫耳)溶解於甲醇中，並將其以冰浴冷卻，然後於混

合物中添加入乙醯氯(8.6 毫升, 121.8 毫莫耳), 並將其於室溫下攪拌 3 小時。接著將溶劑於減壓下蒸發移除, 然後將殘留物溶解於水/二氯甲烷之混合液中。將二相分離, 水相部份以二氯甲烷洗滌二次, 然後以冷凍乾燥將其乾燥之。

產率: 定量。

胺化合物 F-16: 1-(4-氟苯基)哌嗪[16141-90-5]係向例如 Aldrich 購買所得。**胺化合物 F-17: 2-哌嗪-1-基-嘓啶**[20980-22-7]係向例如 Aldrich 購買所得。

胺化合物 F-18: 1-吡啶-4-基-哌嗪[1008-91-9]係向例如 ABCR 購買所得。

胺化合物 F-19: 4-吡啶-3-基-哌啶-4-醇

(i): (裝置: 1 公升之三頸圓底瓶, 裝設有氮氣氣球)將鎂(5.7 公克)置入無水乙醚(125 毫升)中, 然後將 1, 1-二溴乙烷 (0.5 公克)及異丙醯氯 (17.3 毫升)以滴流之方式添加至該混合物中, 並攪拌此混合物 15 分中以啟動鎂之反應活性。接著於 40°C 下將一由 3-溴吡啶 (25 公克)溶於無水四氫呋喃(400 毫升)所組成之溶液添加至該反應混合物中, 時間為時 20 分鐘, 然後於回流下加熱 2 小時。接著於 40°C 下將一由 1-苯甲基哌啶-4-酮(30 公克)溶於無水四氫呋喃(100 毫升)所組成之溶液添加至該反應混合物中, 時間為時 20 分鐘, 並於室溫下隔夜攪拌。薄層色層分析法之監控: 10%甲醇之氯仿溶液。於 0°C 下, 將水(50 毫升)加入反應混合物中進行水解反應, 然後以矽藻土過濾混合物。所得到之濾液以二氯甲烷(2 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相則先以水(50 毫升)洗滌, 繼而以硫酸鈉乾燥去除水分, 然後於真空下被濃縮乾燥。利用管柱色層分析法(中性氧化鋁; 5%甲醇之氯仿溶液), 所得到之粗產物被加以純化。

產率: 8.2 公克(19.3%)。

(ii)：(裝置：1 公升之三頸圓底瓶，裝設有冷卻器)依序將鈀碳(10%，催化劑量)及甲酸銨溶液(22.7 公克溶於 50 毫升水中)加至一由 1-苯甲基-4-(吡啶-3-基)哌啶-4-醇(32 公克)溶於甲醇(220 毫升)所組成之溶液中。將此反應混合物於 68°C 下進行隔夜回流加熱。薄層色層分析法之監控：20% 甲醇之氯仿溶液。以矽藻土過濾反應混合物，並將濾液於真空下濃縮乾燥。所得到之殘留物以丙酮(100 毫升)洗滌以得到所要之純淨產物。

產率：17.3 公克(81.3%)。

胺化合物 F-20：4-吡啶-2-基-哌啶-4-醇[50461-56-8]係向例如 Tyger Scientific 購買所得。

胺化合物 F-21：1-甲基-4-哌啶-4-基-哌嗪(1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin)[4360 09-90-0]係向例如 ABCR 購買所得。**胺化合物 F-22**：1-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪(1-[(1-Methyl-piperidin-4-yl)-methyl]-piperazin)[735262-46-1]係向例如 Otava 購買所得。**胺化合物 F-23**：3-(4-氟苯基)-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮氫氨酸鹽 [MDL No.：MFCD05861564]係向例如 ASW MedChem 購買所得。

胺化合物 F-24：4-哌啶-4-基氧基-吡啶 氫氨酸鹽

第(i)階段：於室溫下，將 4-羥基哌啶-1-羧酸三級-丁酯(6.348 公克，31.546 毫莫耳)及三苯基磷(10.256 公克，39.432 毫莫耳)添加至一由 4-羥基吡啶(3 公克，31.546 毫莫耳)溶於四氫呋喃(50 毫升)所組成之溶液中。接著再將偶氮二甲酸二異丙酯(7.66 毫升，39.432 毫莫耳)以滴流之方式加至混合物中，然後將混合物於 55°C 下攪拌 15 小時。將飽和之碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)加至反應混合物中，並以乙酸乙酯(4 x 80 毫升)萃取之。合併後之有機相先以飽和之氯化鈉水溶液(20 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水份，然後於真

空下被加以濃縮。所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/己烷 4：1)被加以純化。

產率：4.11 公克(46%)。

(ii)：於室溫下，將氫氯酸(47 毫升，59 毫莫耳，1.25M 之甲醇溶液)添加至一由 4-(吡啶-3-基氧基)哌啶-1-羧酸三級-丁酯(4.1 公克，14.727 毫莫耳)溶於甲醇(10 毫升)所組成之溶液中，然後將此反應混合物於回流下加熱 30 分鐘。接著將溶劑於真空下蒸發移除，並將殘留物置入少量乙醇中，然後加入乙醚。將混合物置於冰浴中冷卻 30 分鐘，然後將所生成之固體物質過濾收集並乾燥之。

產率：3.46 公克(93%)。

胺化合物 F-25：1-(4-氟苯基)-3-甲基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸鹽[MDL No.：MFCD08460813]係向例如 ASW MedChem 購買所得。

胺化合物 F-26：3-[(4-氟苯基)-甲基]-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸鹽[MDL No.：MFCD08461093]係向例如 ASW MedChem 購買所得。

胺化合物 F-27：3-苯甲基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸鹽[MDL No.：MFCD02179153]係向例如 ASW MedChem 購買所得。

胺化合物 F-28：3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬烷[MDL No.：MFCD04115133]係向例如 Tyger 購買所得。

胺化合物 F-29：3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-4-基]-吡啶 二氫氯酸鹽

(i)：於-70°C 下，將正丁基鋰 (2 克當量)添加入一由 3-溴吡啶 (7.94 公克，1 克當量)溶於無水四氫呋喃(1600 毫升)所組成之溶液中，並於此溫度下攪拌 1 小時。接著於-70°C 下將一由 N-Boc-哌啶酮(10 公克，1 克當量)溶於四氫呋喃(400 毫升)所組成之溶液添加至混合

物中，然後於此溫度下攪拌 2 小時(薄層色層分析法監控)。當反應結束後，將飽和氯化銨水溶液加至混合物中進行水解反應，接著緩緩將混合物之溫度加熱至室溫。用乙酸乙酯稀釋混合物。有機相部份先以氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水份。接著將溶劑於減壓濃縮機中蒸發移除，所得到之粗產物然後利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)被加以純化。

(ii)：將醇化合物(2 公克)溶解於苯 (20 毫升)中，並於 25°C 下將氨基鈉 (10 克當量)加至混合物中，然後於此溫度下攪拌 15 分鐘。接著將 1-(2-氯乙基)吡咯烷(1.2 克當量)加至混合物中，並於回流下加熱 16 小時。當反應結束(薄層色層分析法監控)後，將反應混合物冷卻至 0°C，並加入冰以進行水解反應。水相部份以乙酸乙酯萃取。有機相部份則先以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分。然後將溶劑於減壓濃縮機中蒸發移除，所得到之粗產物則利用管柱色層分析法(矽膠，二氯甲烷/甲醇 95：5)被加以純化。

第(iii)階段：將 4-(吡啶-3-基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-羧酸三級-丁基(12.7 公克，33.82 毫莫耳)溶解於甲醇(80 毫升)中，並置於冰浴中冷卻，然後將乙醯氯 (12 毫升，169.1 毫莫耳)加至混合物中。經過 3 小時後，依據薄層色層分析之監控(二氯甲烷/甲醇 9：1)，反應已經結束。將溶劑於真空下蒸發移除，並將殘留物置入水及二氯甲烷所組成之混合液中。將二相分離；水相部份以二氯甲烷洗滌二次，並於冷凍乾燥下被加以乾燥。

產率：定量。

胺化合物 F-30：2-(吡啶-4-基-甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷 二氯乙酸鹽

(i)：將 2,5-二氮雜雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸三級-丁酯(5 公克，25.214

毫莫耳)及吡啶-4-醛(2.97 公克, 27.74 毫莫耳)置入二氯甲烷(650 毫升)中, 然後將三乙醯氧基硼氫化鈉(10.6 公克, 50.43 毫莫耳)及冰醋酸(0.14 毫升, 2.521 毫莫耳)加入混合物中。於室溫下攪拌此反應混合物 15 小時。接著於混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液以進行水解反應。將二相分離; 水相部份以乙醚萃取二次(2x)。合併後之有機相則先以飽和之氯化鈉水溶液洗滌, 再以硫酸鎂乾燥去除其水分, 並隨之於真空下將其濃縮。利用管柱色層分析法(矽膠; 二氯甲烷/甲醇), 所得到之粗產物被加以純化。

產率: 5.8 公克, 79%。

第(ii)階段: 將 5-(吡啶-4-基甲基)-2,5-二氮雜雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸三級-丁酯(5.8 公克, 20.0 毫莫耳)溶解於甲醇(50 毫升)中, 並置入冰浴中冷卻, 然後將乙醯氯 (7.1 毫升)加入混合物中。於室溫下攪拌此反應混合物 15 小時, 接著將之於減壓下加以濃縮。將殘留物溶解於水中, 水相部份以二氯甲烷洗滌二(2x)次, 接著將水相冷凍。最後以冷凍乾燥法移除水分。

產率: 5.2 公克, 99%。

下表中所列舉之胺 **F-31** 係依據胺 **F-31** 之方法由 2,5-二氮雜雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸三級-丁酯經由與相應之醛類反應及接續之保護基移除反應而製得。

胺	醛	產率(依據過二階段)
2-[(4-氟苯基)- 甲基]-2,5-二 氮雜雙環 [2,2,1]庚烷二 氮氣酸鹽 (F-31)	4-氟-苯甲醛	77%

胺化合物 F-32: (1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)胺 二氮氣酸鹽[MDL

No. : MFCD06797043]係向例如 ABCR 購買所得。胺化合物 F-33 :
4-苯基-2,4,8-三氮雜螺旋[4.5]癸-1-酮[MDL No. : MFCD00005977]
係向例如 ABCR 購買所得。

胺化合物 F-34:N-[[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-4-基]-甲基]-吡啶-4-
羧酸醯胺 二氫氟酸鹽

第 1 階段：將水(1.2 毫升)、N-甲基哌嗪(1 克當量)、乙酸(1 克當量)及氟化鉀(1.1 克當量)等添加至一含有 N-苯甲基哌啶酮 (52.9 毫莫耳)之甲醇溶液(20 毫升)中。將反應混合物於 25°C 下攪拌 1 小時，此時有固體物質析出。接著於混合物中添加 35%之氫氧化銨(300 毫升)及冰(100 公克)。將固體物質過濾收集，並以水洗滌數次，然後將其乾燥。產率：45%。

第 2 階段：於氫氣氣壓之下，將一由濃硫酸(1.5 克當量)溶於四氫呋喃 (1 毫升/毫莫耳)所組成之溶液以滴流之方式添加至一被冷卻至 0°C，由氫化鋰鋁(3 克當量)溶於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中(為高度放熱之反應)。將此懸浮溶液於 25°C 下攪拌 90 分鐘，然後將其冷卻至 0°C。以滴流之方式將一由含氟基之組成化合物(1 克當量)溶於四氫呋喃(2 毫升/毫莫耳)所組成之溶液添加至前述被冷卻之混合物中，然後於完成添加之步驟後將其於 50°C 下加熱 12 小時(以薄層色層分析法監控之)。接著小心將飽和之氯化鈉水溶液添加至反應混合物中以終止反應之進行，然後將其以矽藻土過濾之。所得到之殘留物繼而以乙酸乙酯洗滌，有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下將其濃縮。結果得到未經純化之胺化合物，其於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。產率：79%。

第 3 階段：於 0°C 下，將三乙基胺(5 克當量)及三氟乙酸酐(2 克當量)添加至一由第 2 階段之胺化合物(74.5 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5

毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。於 25°C 下攪拌此反應混合物 2 小時(以薄層色層分析法監控之)。混合物接著以二氯甲烷稀釋，然後依序以水及飽和之氯化鈉水溶液將其洗滌，最後再以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過減壓下移除溶劑後，得到粗產物，其經由管柱色層分析法(10%甲醇之二氯甲烷溶液)被加以純化。產率：64%。

第 4 階段：將一由第(3)階段被苯甲基化之產物(19 公克)溶於甲醇(285 毫升)所組成之溶液以氫氣進行除氣。接著於此溶液中添加入 10%氫氧化鈣(9.5 公克)及乙酸(7.6 毫升)，然後將此混合物於常壓下進行氫化反應 16 小時(以薄層色層分析法及液相色層分析/質量光譜分析法進行監控)。將反應混合物以矽藻土過濾，再將殘留物以甲醇洗滌，然後將合併後之有機相於減壓下濃縮至乾燥。所得到之粗產物於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。產率：14.8 公克(定量)。

第 5 階段：於 0°C 下，將二異丙基乙胺 (1.5 克當量)及 boc-酸酐(1.2 克當量)添加至一由第(4)階段之胺化合物(14.8 公克，48 毫莫耳)溶於二氯甲烷(240 毫升)所組成之溶液中。於室溫下攪拌此反應混合物 3 小時。混合物接著以二氯甲烷稀釋，然後依序以水及飽和之氯化鈉水溶液將其洗滌，最後再以硫酸鈉乾燥去除其水分。經過減壓下移除溶劑後，得到粗產物，其經由管柱色層分析法(10%甲醇之二氯甲烷溶液)被加以純化。產率：12.5 公克(63%)。

第 6 階段：於 0°C 下，將 1N 之氫氧化鈉水溶液(120 毫升)添加至一由第 5 階段之受 Boc 保護之產物溶於甲醇(80 毫升)所組成之溶液中，然後於 25°C 下攪拌此反應混合物 2 小時(以薄層色層分析法進行監控)。以乙酸乙酯稀釋該反應混合物，水相部份則以乙酸乙酯萃取數次，然後以飽和之氯化鈉水溶液洗滌合併後之有機相。經過硫酸鈉乾燥去除水分後，有機相最後於減壓下被加以濃縮。

所得到之粗產物於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。
產率：7.7 公克(83%)。

第 7 階段：將三乙基胺(2.5 克當量)及異菸鹼醯氯氫氨酸鹽(1 克當量)添加至一被冷卻至 0°C，由第 6 階段之胺組成化合物(1 克當量)溶於二氯甲烷所組成之溶液中。於 25°C 下攪拌此反應混合物 2 小時(以薄層色層分析法進行監控)。接著於混合物中加入碎冰以終止反應之進行，然後加入二氯甲烷以稀釋混合物，有機相繼而依序以水及飽和之氯化鈉水溶液進行洗滌。經過硫酸鈉乾燥去除水分後，有機相最後於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(中性氧化鋁，甲醇之二氯甲烷溶液 1：9)被加以純化。產率：70 %。

第 8 階段：於 0°C 下，將氫氨酸之二氧環己烷溶液(2M，6 毫升/毫莫耳)添加至一由第(7)階段之受 Boc 保護之產物溶於二氧環己烷所組成之溶液(2 毫升/毫莫耳)中，然後於 25°C 下攪拌此反應混合物 3 小時(以薄層色層分析法進行監控)。接著將沉澱之固體物質過濾收集，然後將其於惰性氣體之吹送下以乙醚加以洗滌(非常容易潮解!!)，最後將其於真空下加以乾燥。產率：80 %。

胺化合物 F-35：1-(吡啶-2-基-甲基)-[1,4]二氮雜環庚烷 [247118-06-5]係向例如 ChemCollect 購買所得。**胺化合物 F-36：**4-吡咯烷-3-基-吡啶[15028 1-47-3]係向例如 Interchim 購買所得。**胺化合物 F-37：**哌嗪-1-基-吡啶-3-基-甲酮[39640-08-9]係向例如 Fluorochem 購買所得。

胺化合物 F-38：8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸烷二氫氨酸鹽

該合成反應係依據胺 F-14 之合成方法進行。

於合成該化合物時，於第(i)階段中合成 2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-羧酸三級-丁酯與 4-氯吡啶氫氨酸鹽反應(產率：22%)。接著

於第 2 階段中 Boc 保護基被移除。當反應結束並於真空下移除甲醇後，將殘留物溶解於乙醇中，並將其冷卻，然後於混合物中添加加入丙酮。將所生成之懸浮溶液置於冰浴中攪拌 30 分鐘，接著將沉澱物質吸出收集，並將其以丙酮洗滌，然後於真空下使其乾燥(產率：92%)。

胺化合物 F-39： 3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯二(2,2,2-三氟乙酸鹽)

第(i)階段：4-亞甲基吡啶-1-羧酸三級-丁酯

於一經過加熱且充滿惰性氣體之裝置中，使溴化甲基三苯基磷(53.83 公克，150 毫莫耳)於乙醚(300 毫升)中形成泥漿懸浮溶液，並將其冷卻至 0°C。接著將三級-丁酸鉀(15.78 公克，140 毫莫耳)分成數個部份添加至該懸浮溶液中，並攪拌該懸浮溶液 30 分鐘。繼而將溶解於二氯甲烷(200 毫升)中之 Boc-4-吡啶酮(20 公克，100 毫莫耳)以滴流之方式緩緩添加至該懸浮溶液中，然後將其加熱至室溫，並攪拌 15 小時。冷卻該反應混合物，並於混合物中添加加入氯化銨水溶液(300 毫升，10%)。經過二相分離後，以乙醚(3 x 200 毫升)萃取水相部份。有機相部份則以硫酸鎂乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠，乙醚/己烷，1：1)所純化。

產率：18.57 公克(93%)。

第(ii)階段：3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯-8-羧酸三級-丁酯

(a)：(Z)-N-羥基異菸鹼氯化鹽亞胺：將吡啶-4-甲醛肟(1 公克，8.19 毫莫耳)溶解於二甲基甲醯胺(10 毫升)中，然後將一由 N-氯代丁二醯亞胺(1.31 公克，9.83 毫莫耳)溶解於二甲基甲醯胺(5 毫升)所組成之溶液以滴流之方式緩緩添加至前述混合物中，並於

室溫下攪拌反應混合物。當反應完全進行後(以薄層色層分析法監控之，該反應進行 6 小時)，將乙醚(50 毫升)及水(20 毫升)加入混合物中。將二相分離；水相部份以乙醚(5 x 30 毫升)萃取。合併後之有機相繼而以水(50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，並以硫酸鎂乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。所得到之粗產物於無進一步之純化及分析下被用於下一階段之反應。

產率：0.74 公克(100%)。

(b)：將 4-亞甲基哌啶-1-羧酸三級-丁酯(0.7 公克，3.55 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(10 毫升)中，並於惰性氣體吹送下冷卻至 0°C。接著依序將溶解於二氯甲烷(15 毫升)中之(Z)-N-羥基異菸鹼氯化醯亞胺(1.67 公克，10.64 毫莫耳)及溶解於二氯甲烷(10 毫升)中之三乙基胺(1.2 毫升，8.5 毫莫耳)添加至混合物中。將反應混合物緩緩加熱至室溫，並攪拌 15 小時。接著以二氯甲烷(50 毫升)稀釋混合物，並以水及 10%之檸檬酸及飽和之氯化鈉水溶液(各 30 毫升)洗滌之。有機相接著以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/己烷，10/1)所純化。

產率：0.48 公克(42%)。

第(iii)階段：3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯二(2,2,2-三氟乙酸鹽)

將 3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯-8-羧酸三級-丁酯(0.48 公克，1.5 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(10 毫升)中，並加以冷卻，然後於混合物中緩緩加入三氟乙酸(1.2 公克，15 毫莫耳)。經過二小時於回流下加熱後，將溶劑於真空下蒸發移除。所得到之殘留物與甲苯及甲醇各 30 毫升共蒸發。

產率：0.74 公克(100%)。

胺化合物 F-40：6-(哌啶-1-基甲基)-2-(吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氫氟酸鹽

第(i)階段：2,2,2-三氟-1-(6-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酮

將 2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-醛(2 公克，7.78 毫莫耳)及哌啶(660 毫克，7.78 毫莫耳)溶解於 1,2-二氯乙烷(24 毫升)中，然後於混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.29 公克，10.89 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 15 小時，接著以二氯甲烷稀釋混合物，然後將飽和之碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)添加至混合物中。經過二相分離後，水相部分以二氯甲烷(3 x 100 毫升)萃取。合併後之有機相先以飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鎂乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。所得到之粗產物繼而經由管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇，10：1：1 + 氨水溶液(25%水溶液))被加以純化。

產率：1.88 公克(74%)。

第(ii)階段：6-(哌啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉二氫氟酸鹽

將 2,2,2-三氟-1-(6-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2 (1H)-基)乙酮(1.88 公克，5.76 毫莫耳)溶解於甲醇(23 毫升)中，接著於混合物中添加碳酸鉀(1.99 公克，14.4 毫莫耳)，然後將反應混合物於室溫下攪拌 15 小時。將溶劑於真空下蒸發移除，然後將殘留物溶解於二氯甲烷中，並以水(15 毫升)洗滌該混合物。以二氯甲烷萃取水相，合併後之有機相則以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。所得到之殘留物接著被溶解於一由丙酮/乙醚所組成之混合液中，然後將其以 2M 氫氟酸之乙醚溶液(3 克當量)析出氫氟酸鹽，將該鹽吸出收集，並於真空下加以乾燥。

產率：1.62 公克(93%)。

第(i)階段：3-(6-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡咯烷-1-羧酸三級-丁酯

將 6-(哌啶-1-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 二氫氯酸鹽(0.5 公克，1.65 毫莫耳)、三乙基胺(0.57 毫升，4.12 毫莫耳)及 3-氧基吡咯烷-1-羧酸三級-丁酯(305 毫克，1.65 毫莫耳)溶解於 1,2-二氯乙烷(13 毫升)中，然後於混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(480 毫克，2.309 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 2 小時，然後將飽和之碳酸氫鈉水溶液添加至混合物中。經過二相分離後，水相部分以二氯甲烷萃取二次(2x)。合併後之有機相先以飽和之氯化鈉水溶液洗滌一次(1x)，繼而以硫酸鎂乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。所得到之粗產物繼而經由管柱色層分析法(矽膠，乙酸乙酯/甲醇/氫水溶液(25%水溶液)，200：20：1)被加以純化。

產率：0.55 公克(83%)。

第(ii)階段：6-(哌啶-1-基甲基)-2-(吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉三氫氯酸鹽

將 1.25M 氫氯酸之甲醇溶液(11 毫升)添加至 3-(6-(哌啶-1-基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡咯烷-1-羧酸三級-丁酯(0.55 公克，1.38 毫莫耳)中，並於回流下加熱 3 小時。接著將溶劑於真空下蒸發移除，然後將殘留物溶解於乙醇/丙酮之混合液(5 毫升)中。於該混合物中接著添加入乙醚(20 毫升)，然後過濾收集所生成之沉澱物，並將其乾燥於真空之下。

產率：0.41 公克(73%)。

胺化合物 F-41：2-(吡啶-4-基)-2,7-二氫雜螺旋[4.4]壬烷二氫氯酸鹽

該合成反應係依據胺 F-14 之合成方法進行。

於合成該化合物時，於第(i)階段中 2,7-二氫雜螺旋[4.4]壬-2-

羧酸三級-丁酯與 4-氯吡啶氫氯酸鹽反應(產率:50%)。接著於第(ii)階段中 Boc 保護基被移除。當反應結束並於真空下移除甲醇後，將殘留物溶解於乙醇中，並將其冷卻，然後於混合物中添加入丙酮。將所生成之懸浮溶液置於冰浴中攪拌 30 分鐘，接著將沉澱物質吸出收集，並將其以丙酮洗滌，然後於真空下使其乾燥(產率:73%)。

胺化合物 F-42: 9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氯酸鹽

第(i)階段: 9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯

將 9-氧基-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯(胺化合物-F43 之第(iv)階段)(1 公克, 3.74 毫莫耳)及氮雜環丁烷(0.25 毫升, 3.74 毫莫耳)置入 1,2-二氯乙烷(15 毫升)中, 然後於混合物中添加入三乙醯氧基硼氫化鈉(1.1 公克, 5.23 毫莫耳)。於室溫下攪拌反應混合物 3 天。然後將飽和之碳酸氫鈉水溶液添加至混合物中。經過二相分離後, 水相部分以二氯甲烷(2 x)萃取。合併後之有機相先以飽和之氯化鈉水溶液(1 x)洗滌, 繼而以硫酸鎂乾燥去除其水分, 然後於真空下被加以濃縮。粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠, 乙酸乙酯/甲醇/氫水(25%之水溶液), 100:10:1)所純化。

產率: 1 公克(89%)。

第(ii)階段: 9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷

於 9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯(1 公克, 3.24 毫莫耳)中添加入氫氯酸之甲醇溶液(1.25 莫耳/公升, 15.5 毫升)中, 然後於回流下加熱 45 分鐘。將溶劑於真空下蒸發移除, 然後將殘留物溶解於少量之乙醇中。接著加入丙酮

使產生固體物質之沉澱，最後加入乙醚，並將生成之沉澱物質吸出收集。

產率：0.87 公克(95%)。

胺化合物 F-43：9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氯酸鹽

第(i)階段：1-(苯甲基氧基羰基)吡啶-4-羧酸

於吡啶-4-羧酸(25 公克)溶於四氫呋喃 (75 毫升)所組成之溶液中，依序加入水(75 毫升)及碳酸氫鈉(30.8 公克)。將此混合物冷卻至 0°C，然後以滴流方式將氯甲酸苯甲酯(38.9 毫升)添加至此混合物中。接著將此反應混合物於室溫下攪拌 5 小時(以薄層色層分析法監控之)。當反應完全進行後，將有機溶劑蒸發移除，並將殘留物溶解於水(200 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 150 毫升)洗滌之。水相接著以稀釋之氫氯酸水溶液調整為酸性，然後以乙酸乙酯萃取之。所得到之有機相然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，繼而於真空下被加以濃縮。

產率：48.5 公克(96%)。

第(ii)階段：吡啶-1,4-二羧酸 1-苯甲基 4-甲基二酯

將 1-(苯甲基氧基羰基)吡啶-4-羧酸(48.5 公克)溶於甲醇(485 毫升)所組成之溶液冷卻至 0°C，然後以滴流之方式將亞硫醯氯(13.34 毫升)添加至此混合物中。接著將此混合物於回流下加熱 20 分鐘(以薄層色層分析法監控之)。當反應完全進行後，將甲醇蒸發移除，並將殘留物置入水(15 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 150 毫升)洗滌之。合併後之有機相接著以水及飽和之氯化鈉水溶液萃取，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。

產率：38 公克(67%)。

第(iii)階段：4-甲醯基吡啶-1-羧酸苯甲酯

於氮氣吹送之下，將一由 4-甲基哌啶-1, 4-二羧酸 1-苯甲基 4-甲基二酯(10 公克)溶於甲苯(100 毫升)所組成之溶液冷卻至 -78°C 。接著於 -78°C 下以滴流之方式將二異丁基氫化鋁(60.9 毫升)添加至該混合物中，然後於此溫度下攪拌此混合物 1 小時(以薄層色層分析法監控之)。由於反應尚未完全進行完畢，故再添加 0.2 克當量之二異丁基氫化鋁至混合物中，並繼續攪拌 30 分鐘(薄層色層分析法監控之結果：還有一些反應物及相應之醇化合物可被觀察到)。於 -78°C 下，依序將甲醇(40 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(40 毫升)緩緩加至混合物中。將混合物經由矽藻土過濾之，然後將溶劑於真空下蒸發移除。以乙酸乙酯(3 x 75 毫升)萃取所得到之殘留物，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下將其濃縮。由此方式所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(矽膠，20%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。

產率：4.3 公克(49%)。

第(iv)階段：9-氧基-3-氮雜螺旋[5.5]十一碳-7-烯-3-羧酸苯甲酯

將甲基乙烯基酮(1.64 毫升)、乙醇(5 毫升)及水(5 毫升)添加至 4-甲醯基哌啶-1-羧酸苯甲酯(5 公克)中。接著將此混合物添加至一由氫氧化鉀(0.22 公克)溶於乙醇(10 毫升)所組成之沸騰溶液中，並將生成之反應混合物於回流下加熱 1 小時(以薄層色層分析法監控之)。當反應完全進行後，將此混合物倒入水(25 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相則以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。由此方式所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(矽膠，25%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。

產率：2.8 公克(46%)。

第(v)階段：9-氧基-3-氮雜螺旋[5.5]十一碳-3-羧酸三級-丁酯

將氨基甲酸三級-丁酯酸酐(9.4 毫升)及碳酸鉀(7.56 公克)添加至一由 9-氧基-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-7-烯-3-羧酸苯甲酯(8.2 公克)溶於乙醇/水(9:1)之混合液(200 毫升)所組成之溶液中。接著將鈾/碳(1 公克)加至混合物中，並於 80 psi 下進行 4 小時之氫解反應(以薄層色層分析法監控之)。當反應完全進行後，將混合物經由矽藻土過濾之，然後以乙醇及乙酸乙酯洗滌之。所得到之濾液繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。將所得到之殘留物則溶解於乙酸乙酯及水之混合液中，水相部份則以乙酸乙酯萃取之。合併後之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。由此方式所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(矽膠，20%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。

產率：2.92 公克，40%。

第(vi)階段：9-羥基-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯

將 9-氧基-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯(1.5 公克)溶解於四氫呋喃 (7.5 毫升)中，然後將其冷卻至 -5°C 。接著將硼氫化鈉(0.212 公克)添加至此混合物中。於室溫下攪拌此混合物 1 小時(以薄層色層分析法監控之)。當反應完全進行後，將乙酸添加至混合物中，接著將甲醇蒸發移除。將所得到之殘留物溶解於水(50 毫升)中，並以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。由此方式所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(矽膠，30%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。

產率：1.2 公克(80%)。

第(vii)階段：9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯

將 4-氯吡啶氫氯酸鹽(1.3 公克)添加至一由氫化鈉 (0.89 公

克)溶於二甲基亞砷(20 毫升)所組成之溶液中，接著攪拌此混合物 10 分鐘。然後將一由 9-羥基-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯(2.0 公克)溶於二甲基亞砷(20 毫升)所組成之溶液緩緩添加至該混合物中，並隔夜攪拌此混合物(薄層色層分析法監控之結果：反應率約為 30 至 35%)。接著將一催化劑量之碘化鈉添加至此混合物中，並將此反應混合物於 80°C 下攪拌 8 小時(以薄層色層分析法監控之)。於此反應混合物中加入甲醇及碳酸氫鈉水溶液，並攪拌 20 分鐘。然後以乙酸乙酯萃取此混合物，再以碳酸氫鈉水溶液及冷水洗滌之。有機相以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下被加以濃縮。由此方式所得到之粗產物接著利用管柱色層分析法(矽膠，70%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。

產率：1.0 公克(40%)。

第(viii)階段：9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氯酸鹽

將 9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯(1 公克，2.886 毫莫耳)溶解於甲醇(2 毫升)中，然後將氫氯酸之甲醇溶液(1.25 莫耳/公升，11.5 毫升)添加至混合物中，並於回流下加熱 30 分鐘。接著將溶劑於真空下蒸發移除，並將殘留物溶解於少量乙醇中。然後將丙酮(約 25 毫升)添加至混合物中，並於 0°C 下攪拌此混合物 30 分鐘。最後將生成之固體物質吸出收集。

產率：0.96 公克(>99%)。

胺化合物 F-44：9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氯酸鹽

第(i)階段：9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-羧酸三級-丁酯

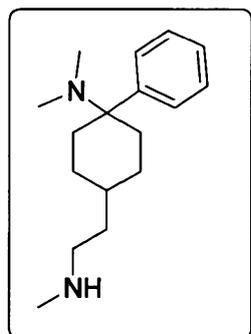
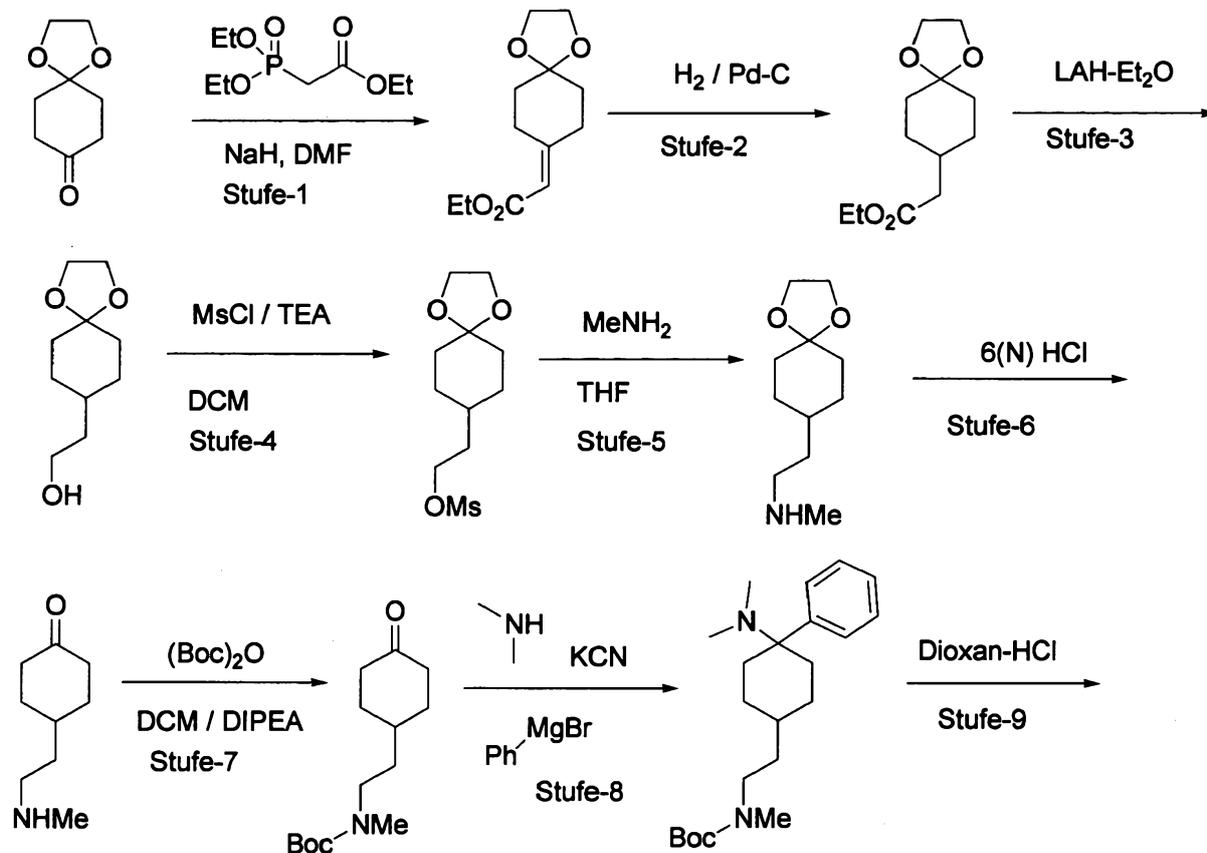
於一由 3,3-二氟氮雜環丁烷氫氯酸鹽(0.484 公克，3.74 毫莫

耳)及三乙基胺(0.52 毫升, 3.74 毫莫耳)溶於 1, 2-二氯乙烷(15 毫升)所組成之溶液中添加入 9-氧基-3-氮雜螺旋[5.5]十一碳-3-羧酸三級-丁酯[胺化合物-F43 之第(iv)階段](1 公克, 3.74 毫莫耳)。攪拌此混合物 5 分鐘, 接著於混合物中添加入三乙醯氧基硼氫化鈉(1.1 公克, 5.23 毫莫耳), 並於室溫下攪拌 3 天。然後將飽和之碳酸氫鈉水溶液添加至混合物中。經過二相分離後, 水相部分以二氯甲烷(2 x)萃取。合併後之有機相先以飽和之氯化鈉水溶液(1 x)洗滌, 繼而以硫酸鎂乾燥去除其水分, 然後於真空下被加以濃縮。產率: 1.26 公克(98%)。

第(ii)階段: 9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氟酸鹽

將 9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一碳-3-羧酸三級-丁酯(1.26 公克, 3.66 毫莫耳)溶解於氫氟酸之甲醇溶液(1.25 莫耳/公升, 29 毫升)中, 然後於回流下加熱 45 分鐘。將溶劑於真空下蒸發移除, 然後將殘留物溶解於少量之乙醇中。接著加入丙酮使產生固體物質之沉澱。於室溫下攪拌此混合物 10 分鐘, 然後將乙醚加至混合物中, 並繼續於室溫下攪拌 30 分鐘。將形成之沉澱物質吸出收集, 並以乙醚洗滌, 然後於真空下乾燥之。產率: 1.1 公克(95%)。

胺化合物 F-45: 二甲基-[4-(2-甲胺基-乙基)-1-苯基-環己基]-胺 二氫氟酸鹽



第 1 階段：

將一由磷醯基乙酸三乙酯 (1.1 克當量) 溶於四氫呋喃 (5 毫升/毫莫耳) 所組成之溶液緩緩添加至一被冷卻至 0°C ，含有 60% 氫化鈉 (1 克當量) 之四氫呋喃 (5 毫升/毫莫耳) 懸浮溶液中。於室溫下攪拌此生成之混合物 30 分鐘。再度將此反應混合物冷卻至 0°C ，然後於相同之溫度下緩緩將 1,4-二氧螺旋[4.5]癸-8-酮 (1 克當量) 溶於無水四氫呋喃 (5 毫升/毫莫耳) 所組成之溶液添加至混合物中。於 25°C 下攪拌該反應混合物 16 小時。於此反應中添加入冰及飽和之氫化鈉水溶液以終止反應之進行，然後以乙酸乙酯萃取水相。有

機相接著依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物最後利用管柱色層分析法(20%乙酸乙酯之己烷溶液)加以純化。

產率：90%。

第 2 階段：

將一由剛才於第 1 階段得到之酯化合物(1 克當量)溶於甲醇(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液以氫氣進行除氧 15 分鐘，接著於此混合物中添加入 10%之鈀碳(50%依據重量)。將此生成之反應混合物於常壓下進行氫化反應 16 小時，接著將此反應混合物經由矽藻土過濾。殘留物然後以甲醇洗滌，並將合併後之有機相完全濃縮乾燥。所得到粗產物於無進一步之純化下被使用於下一階段中。

產率：90%(粗產物)。

第 3 階段：

將一由第 2 階段得到之酯化合物(1 克當量)溶於四氫呋喃 (5 毫升/毫莫耳)所組成之溶液於 30 分鐘之內緩緩添加至一被冷卻至於 0°C，由氫化鋰鋁(1 克當量)溶於無水四氫呋喃(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。當完成添加之步驟後，將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後將其冷卻至 0°C，並於此混合物中添加入飽和之硫酸鈉水溶液以終止反應之進行，然後此反應混合物經由矽藻土過濾。經過完全濃縮移除溶劑後，所得到之粗產物於無進一步之純化下被使用於下一階段中。

產率：80%(粗產物)。

第 4 階段：

於 0°C 下及氮氣之氣壓下，將甲基磺醯氯(1.1 克當量)添加至一由第 1 階段得到之醇化合物(1 克當量)溶於二氯甲烷(5 毫升/毫莫

耳)所組成之溶液中。當完成添加之步驟後，將反應混合物於 25°C 下攪拌 2 小時，然後以二氯甲烷稀釋混合物。有機相接著依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉將其水份乾燥去除。有機相然後於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物立即被使用於下一階段中。

產率：80%(粗產物)。

第 5 階段：

於一由第 4 階段得到之化合物(5 毫莫耳)溶於四氫呋喃所組成之溶液中添加入 2M 甲胺之四氫呋喃溶液(10 毫升)。將生成之反應混合物於一密閉容器中於 100°C 下加熱 16 小時。接著將溶劑於減壓下完全移除，所得到之粗產物於無法被純化下直接被使用於下一階段中。

產率：90%(粗產物)。

第 6 階段：

於 0°C 下，將氫氯酸水溶液(6N，2 毫升/毫莫耳)添加至於第 5 階段得到之胺化合物(1 克當量)中。接著於室溫下將生成之反應混合物攪拌 20 小時。然後以乙酸乙酯洗滌水相，並以 6N 之氫氧化鈉水溶液將其 pH 值調整至 14。水相接著以二氯甲烷進行萃取，合併後之有機相則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，溶劑則於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物於無進一步之純化下直接被使用於下一階段中。

產率：80%(粗產物)。

第 7 階段：

於 0°C 下，將二異丙基乙胺(2.5 克當量)及二碳酸二三級-丁酯(1.2 克當量)添加至一由第 6 階段得到之胺化合物(1 克當量)溶於

二氯甲烷(3 毫升/毫莫耳)所組成之溶液中。當完成添加之步驟後，將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。接著以二氯甲烷稀釋混合物，有機相然後依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，最後以硫酸鈉將其水份乾燥去除。有機相然後於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物最後利用管柱色層分析法(5% 甲醇之二氯甲烷溶液)加以純化。

產率：60%。

第 8 階段：

於 0°C 下，將 40% 之二甲胺水溶液(71 毫升)及乙酸(26.5 毫升)及氰化鉀 (1.5 克當量)添加至一由第 7 階段得到之 Boc-胺化合物(84.3 毫莫耳)溶於甲醇(45 毫升)所組成之溶液中。生成之反應混合物接著於室溫下攪拌 16 小時。然後於混合物中添加入 35% 之氫氧化銨水溶液(300 毫升)及冰(300 公克)，水相部份繼而以乙酸乙酯進行萃取，合併後之有機相則依序以水、飽和之氯化鈉水溶液及以硫酸鐵水溶液洗滌之。經過硫酸鈉乾燥去除水份後，有機相被置於減壓下濃縮。將得到之粗產物溶解於四氫呋喃(50 毫升)中，並於 0°C 下將苯基溴化鎂(337 毫升; 1M 之四氫呋喃溶液)添加至該混合物中。當添加之步驟完成後，將反應混合物置於 25°C 下攪拌 16 小時。於進行純化時，於反應混合物中添加入飽和之氯化銨水溶液以終止反應之進行，接著以乙酸乙酯稀釋混合物，有機相並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。經過硫酸鈉乾燥去除水份後，有機相被置於減壓下濃縮。所得到之粗產物最後利用管柱色層分析法(5% 甲醇之二氯甲烷溶液)加以純化。

產率：40%。

第 9 階段：

於 0°C 下，將氫氯酸之二氧環己烷溶液(2M, 6 毫升/毫莫耳)

添加至一含有第 8 階段得到之 Boc-胺化合物之二氧環己烷溶液(2 毫升/毫莫耳)中。生成之反應混合物接著於 25°C 下攪拌 3 小時，接著於惰性氣體之吹送下將固體物質(非常容易潮解)過濾收集，並以乙醚將其洗滌，最後於超真空下將其乾燥。

產率：80%。

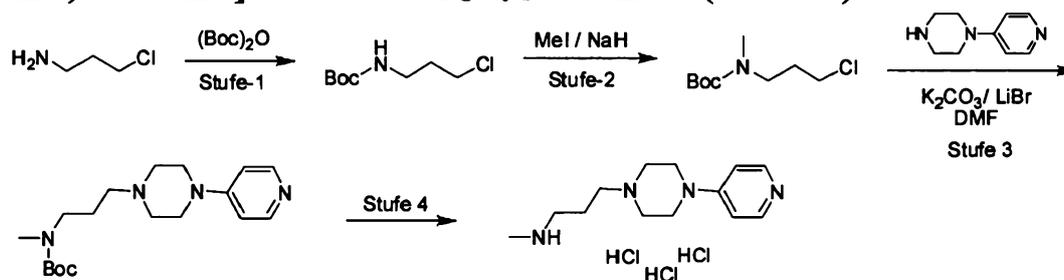
胺化合物 F-46: 1-[4-(3-氟苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-哌嗪 二氫氯酸鹽

1-[4-(3-氟苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-哌嗪 二氫氯酸鹽 (F-46) 係依據二甲基-(4-苯基-哌啶-4-基)胺 二氫氯酸鹽 (F-07) 之合成方法於使用甲基哌嗪及 3-氟苯基-溴化鎂下所合成。

胺化合物 F-47: 2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基-甲基胺 四氫氯酸鹽(F-47)

2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基-甲基胺 四氫氯酸鹽 (F-47) 係依據二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基-哌啶-4-基]胺 三氫氯酸鹽 (F-11) 之合成方法於使用甲基哌嗪及 3-氟苯基-溴化鎂下所合成。

胺化合物 F-48: 甲基-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-胺 三氫氯酸鹽 (F-48)



第 1 階段：

於 0°C 下，將碳酸氫鈉水溶液(3.5 公克溶解於 57 毫升水中)

及固體氯化鈉(7.5 公克)添加至一由 3-氯丙胺氫氯酸鹽(38 毫莫耳)溶於二氯甲烷(77 毫升)所組成之懸浮溶液中，並攪拌該混合物 30 分鐘。接著於混合物中以滴流之方式緩緩添加入一由 Boc-酸酐(1.2 克當量)溶於二氯甲烷(20 毫升)所組成之溶液中。於室溫下隔夜攪拌此反應混合物。接著以二氯甲烷萃取反應混合物，有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其濃縮。結果得到所要之產物，其於無進一步之純化下被使用於下一階段中。

產率：83.7%。

第 2 階段：

於 0°C 下，將碘甲烷 (3 克當量)添加至一由第 1 階段得到之 Boc-胺化合物(155 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(600 毫升)所組成之溶液中。接著將氫化鈉 (2 克當量)分成數個部份添加至混合物中。反應混合物接著於室溫下攪拌 15 小時。於進行純化時，將水加入反應混合物中以終止反應之進行，然後以正己烷萃取混合物。合併後之有機相接著以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其濃縮。結果得到所要之產物，其於無進一步之純化下被使用於下一階段中。

產率：定量。

第 3 階段：

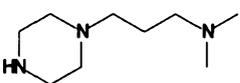
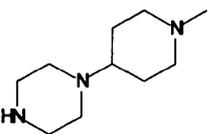
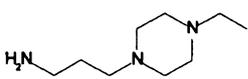
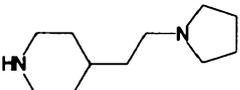
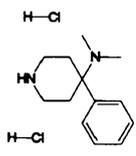
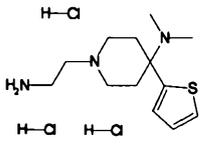
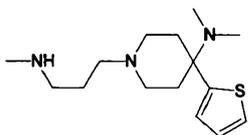
於一由 4-(4-吡啶基)哌嗪(30.64 毫莫耳)及於第 2 階段得到之 Boc-胺化合物(1.5 克當量)溶於乙醇(150 毫升)所組成之溶液中添加入二異丙基乙胺 (2 克當量)及溴化鋰(1 克當量)。反應混合物接著於回流下加熱 15 小時，然後將其濃縮，隨之以二氯甲烷及水稀釋之。有機相則依序以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其濃縮於減壓之下。所得到之殘留

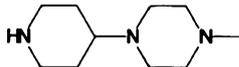
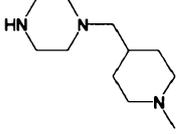
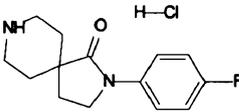
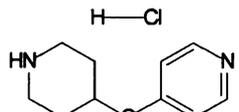
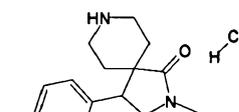
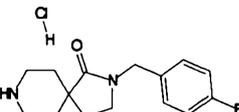
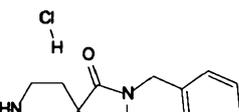
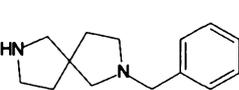
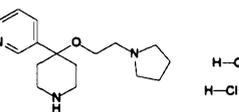
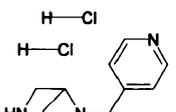
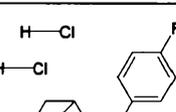
物最後利用管柱色層分析法(中性氧化鋁，展開液：二氯甲烷/甲醇)被加以純化以得到所要之純化產物。

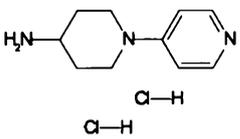
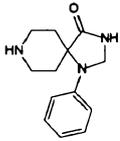
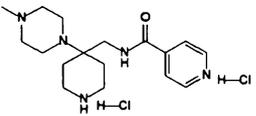
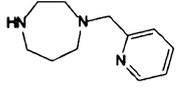
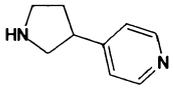
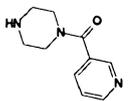
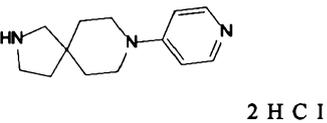
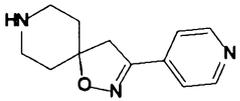
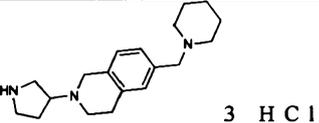
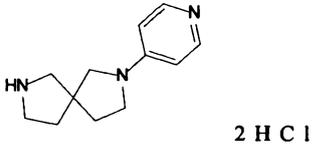
產率：60%。

第 4 階段：

於 0°C 下，將 10 克當量之乙醯氯添加至一由第 3 階段得到之 Boc-胺化合物溶於甲醇所組成之溶液中。此反應之過程係以薄層色層分析法(10% 甲醇/氯仿)監控。當反應完全進行後，將溶劑於減壓下蒸發移除，結果得到形式呈固體物質之產物。

胺化 化合物	結構	名稱
F-01		二甲基-(3-哌嗪-1-基-丙基)胺 (F-01)
F-02		1-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪 (F-02)
F-03		3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-丙胺 (F-03)
F-05		4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶 (F-05)
F-07		二甲基-(4-苯基-哌啶-4-基)胺 二氫氯酸鹽 (F-07)
F-08		[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]二甲胺 三氫氯酸鹽 (F-08)
F-09		二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]胺 (F-09)

F-21		1-甲基-4-哌啶-4-基-哌嗪 (F-21)
F-22		1-[(1-甲基-哌啶-4-基)- 甲基]哌嗪 (F-22)
F-23		3-(4-氟苯基)-3,8-二氮雜 螺旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸 鹽 (F-23)
F-24		4-哌啶-4-基氧基-吡啶 氫氯酸鹽 (F-24)
F-25		1-(4-氟苯基)-3-甲基-3,8- 二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸鹽 (F-25)
F-26		3-[(4-氟苯基)-甲基]-3,8- 二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸鹽 (F-26)
F-27		3-苯甲基-3,8-二氮雜螺 旋[4.5]癸-4-酮 氫氯酸鹽 (F-27)
F-28		3-苯甲基-3,7-二氮雜螺 旋[4.4]壬烷 (F-28)
F-29		3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙 氧基)-哌啶-4-基]-吡啶 二氫氯酸鹽 (F-29)
F-30		2-(吡啶-4-基-甲基)-2,5- 二氮雜雙環[2.2.1]庚烷 二氫氯酸鹽 (F-30)
F-31		2-[(4-氟苯基)-甲基]-2,5- 二氮雜雙環[2.2.1]庚烷 二氫氯酸鹽 (F-31)

F-32		(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基) 胺 二氫氯酸鹽 (F-32)
F-33		4-苯基-2,4,8-三氮雜螺旋 [4.5]癸-1-酮 (F-33)
F-34		N-[[4-(4-甲基-哌啶-1-基)哌啶-4-基]-甲基]-吡啶-4-羧酸醯胺 二氫氯酸鹽 (F-34)
F-35		1-(吡啶-2-基-甲基)-[1.4] 二氮雜環庚烷 (F-35)
F-36		4-吡咯烷-3-基-吡啶 (F-36)
F-37		哌嗪-1-基-吡啶-3-基-甲 酮 (F-37)
F-38		8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮 雜螺旋[4.5]癸烷 二氮雜 環庚烷 (F-38)
F-39		3-(吡啶-4-基)-1-氧基 -2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸 -2-烯 二(三氟乙酸鹽) (F-39)
F-40		6-(哌啶-1-基甲基)-2-(吡 咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氮 異喹啉 三氫氯酸鹽 (F-40)
F-41		2-(吡啶-4-基)-2,7-二氮 雜螺旋[4.4]壬烷 二氫氯 酸鹽 (F-41)

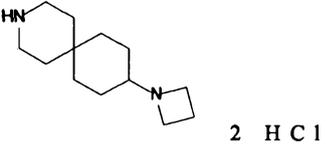
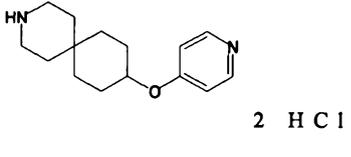
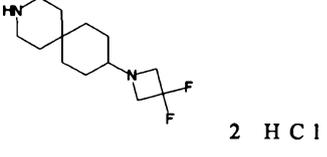
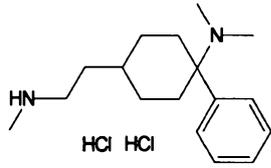
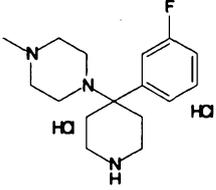
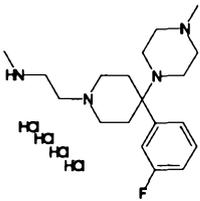
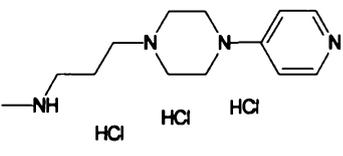
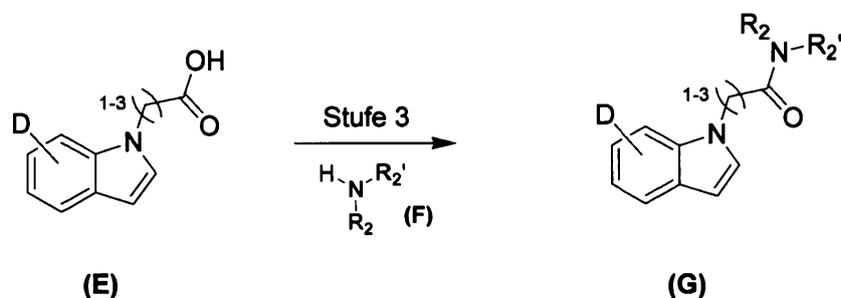
F-42		9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷二氫氯酸鹽 (F-42)
F-43		9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷二氫氯酸鹽 (F-43)
F-44		9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷二氫氯酸鹽 (F-44)
F-45		二甲基-[4-(2-甲胺基-乙基)-1-苯基-環己基]胺二氫氯酸鹽 (F-45)
F-46		1-[4-(3-氟苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-哌嗪二氫氯酸鹽 (F-46)
F-47		2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-乙基-甲基-胺二氫氯酸鹽 (F-47)
F-48		甲基-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-胺三氫氯酸鹽 (F-48)

表 3：胺化合物一覽表

個別物質之合成

6) 吡啶嗪胺 G 之合成

合成吡啶嗪胺 G 之通則性方法



其 中 $\text{N}(\text{H})(\text{R}^2)(\text{R}^{2'})$ 代 表 $\text{N}(\text{H})(\text{R}^8)-[\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}]_t-\text{A}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 。

圖 4：吡啶醯胺 G 之合成。

通則性之標準操作準則 AAV V-CDI-接合反應：將一由羧酸 E (1 克當量)及羰基二咪唑 (2 克當量)溶於二氯甲烷/二甲基甲醯胺混合液中所組成之溶液於室溫下攪拌 1 小時，接著將一由胺化合物 F (3 克當量)溶於二氯甲烷所組成之溶液中之添加至前述之混合物中，並於室溫下攪拌該反應混合物至 12 小時。該反應溶液接著以飽和之碳酸氫鈉水溶液洗滌三次(3x)，然後以硫酸鈉乾燥去除其水分，並於真空下被加以濃縮。粗產物經由管柱色層分析法(中性氧化鋁，乙酸乙酯/己烷或矽膠，二氯甲烷/甲醇，於必要時添加入三乙基胺)純化後，得到所要之產物。

通則性之標準操作準則 AAV VI-EDCI-接合反應：於一被冷卻至 0°C ，由羧酸 E (1.5 克當量)、N-羥基苯並三唑(0.3 克當量)及二異丙基乙胺(4 克當量)溶於二氯甲烷所組成之溶液中添加入 N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺氫氯酸鹽(1.5 克當量)，並攪拌 15 分鐘。接著於混合物中添加入及胺化合物 F (1 克當量)，並於室溫下攪拌 12 小時。該反應溶液接著以 0.5N 之氫氧化鉀水溶液洗滌三次(3x)，繼而以硫酸鎂乾燥去除其水份，然後於減壓下被加以濃縮。粗產物經由管柱色層分析法(中性氧化鋁，乙酸乙酯/己烷或矽膠，二氯甲烷/甲醇，於必要時添加入三乙基胺)純化後，得到所要之產物。

通則性之標準操作準則 AAV VII-CDI-接合反應：將 1, 1'-羰基二咪唑(1.05 克當量)及羧酸 E (1 克當量)溶解於二氯甲烷或一由二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲醯胺(3:2)之混合液中，並於室溫下攪拌 1 小時。接著將一由胺化合物 F (於必要時使用其相應氫氯酸鹽之形式))(1.5 克當量)溶於一含有二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲醯胺(3:2)及三乙基胺(2 至 3 克當量)等之混合液中所組成之溶液以滴流之方式添加至混合物中，並於室溫下攪拌該反應混合物一至三天(以薄層色層分析法監控之)。然後於混合物中添加入一些水，並於真空下將其濃縮。將所得到之殘留物溶解於二氯甲烷，並以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌之。水相部份繼而以二氯甲烷萃取二(2x)次，合併後之有機相則再次以飽和之氯化鈉水溶液加以洗滌。有機相接著以硫酸鈉或硫酸鎂乾燥去除其水分，並於真空下被加以濃縮。粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠)被加以純化。

通則性之標準操作準則 AAV Va-TBTU 接合反應：將羧酸 E (1 克當量)、*O*-(1*H*-苯並三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(1 克當量)及 1-羥基苯並三唑水合物(1 克當量)等於惰性氣體之吹送下置入四氫呋喃中，並於室溫下攪拌 30 分鐘。接著於該反應溶液中添加入一由胺化合物 F (於必要時使用相應氫氯酸鹽之形式))(1 克當量)及二異丙基乙胺 (3 至 5 克當量)溶於四氫呋喃所組成之溶液，並於室溫下攪拌該反應混合物 15 小時至三天。於真空下將四氫呋喃蒸發移除，然後將殘留物溶解於乙酸乙酯或二氯甲烷及飽和之碳酸氫鈉水溶液中。將二相分離，水相部份以乙酸乙酯(或二氯甲烷)萃取。合併後之有機相則再次以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水份，然後於減壓下被加以濃縮。粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠)或經由結晶法(利用乙酸乙

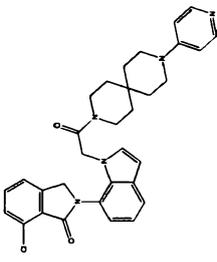
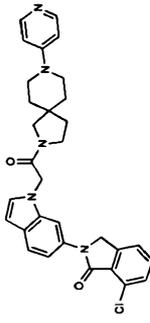
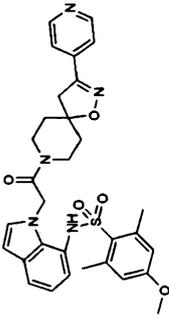
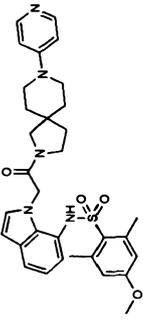
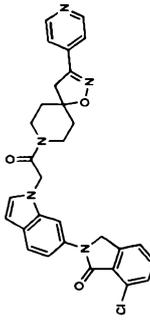
酯)被加以純化。

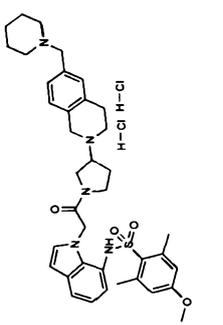
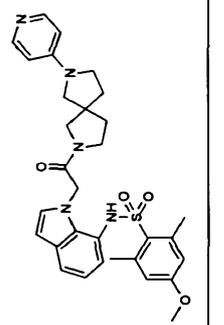
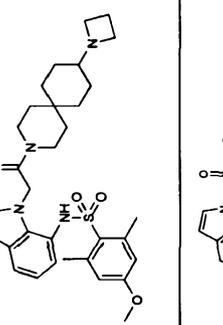
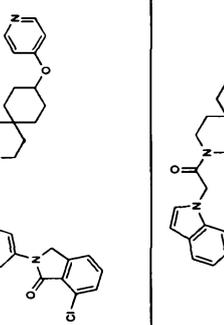
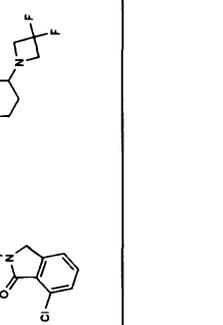
通則性之標準操作準則 AAV Vb-HATU 接合反應:於一由羧酸 E (1 克當量)溶於四氫呋喃所組成之溶液中添加入 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯(1.1 克當量)，然後將混合物冷卻至中於 0°C。接著於混合物中添加入二異丙基乙胺 (2.5 克當量)，然後將反應混合物攪拌 10 分鐘。接著於混合物中添加入一由胺化合物 F 溶於四氫呋喃所組成之溶液，然後將混合物攪拌 16 小時。於混合物中接著再添加入水，然後以乙酸乙酯萃取該混合物三(3x)次。合併後之有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液萃取，並經由硫酸鈉乾燥去除其水份，然後於減壓下將其加以濃縮。粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠)被加以純化。

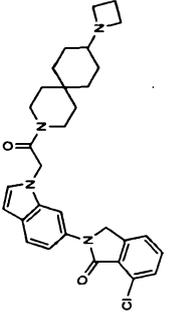
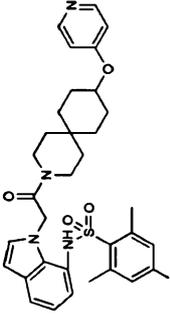
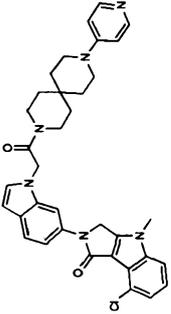
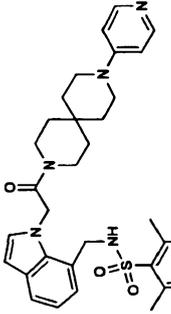
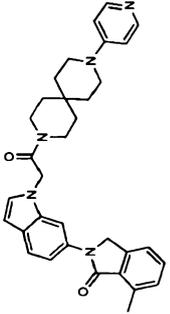
通則性之標準操作準則 AAV Vc-EDCI-接合反應:於一被冷卻至 0°C，由羧酸 E (1.0 克當量)溶於二氯甲烷(DCM)之溶液中添加入二異丙基乙胺 (2.4 至 4 克當量)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯酸鹽(1.5 克當量)及 1-羥基-1 氮-苯並三唑(1.0 至 1.2 克當量)，然後於 25°C 下攪拌生成之混合物 15 分鐘。接著再次將混合物冷卻至 0°C，然後於反應溶液中添加入一由胺化合物 F (1 克當量)溶於二氯甲烷(於必要時加入二甲基甲醯胺)所組成之溶液。將反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。接著將二氯甲烷添加至反應混合物中，然後以飽和之碳酸鈉水溶液、飽和之氯化銨水溶液、水及飽和之氯化鈉水溶液萃取混合物。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水份，然後於減壓下被加以濃縮。粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠)被加以純化。

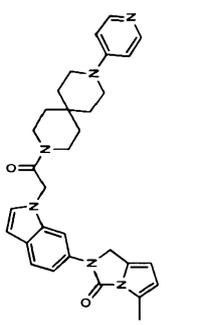
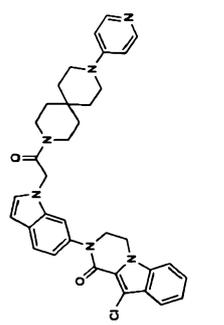
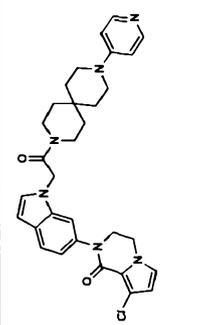
範例編號	結構	名稱	吡啶酸 (E)	胺化合物 (F)	產率	分析(LC/MS)	合成方法/備註
G-01		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺 (G-01)	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙基]吡啶-1-基 (E-03)	4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)哌啶 (F-05)	43% (0.17 毫克耳)	$R_t = 3.0$ 分鐘; 553.2 [MH] ⁺	AAV V
G-02		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺 (G-02)	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙基]吡啶-1-基 (E-02)	4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)哌啶 (F-05)	30% (0.11 毫克耳)	$R_t = 3.3$ 分鐘; 553.2 [MH] ⁺	AAV V
G-03		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺 (G-03)	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙基]吡啶-1-基 (E-02)	4-吡啶-4-基氧基吡啶吡啶 (F-24)	6% (10 毫克)		AAV VII

[1] 高效能液相層析-質量光譜分析法(HPLC-MS)之儀器及方法：高效能液相層析儀(HPLC)：Waters Alliance 2795 mit PDA Waters 2998；質量光譜儀(MS)：Micromass Quattro Micro™ API；管柱：Waters Atlantis®T3，3 m，100Å，2.1 x 30 mm；管柱溫度：40°C；沖提液 A：純水+0.1%甲酸；沖提液 B：乙腈(梯度級)+0.1%甲酸；梯度：於 8.8 分鐘內從 0%B 升至 100%B，100%B 維持 0.4 分鐘，於 0.01 分鐘內由 100%B 降至 0%B，於 0%B 維持 0.8 分鐘；流速：1.0 毫升/分鐘；離子化：ES⁺，25V；組成：100 L/分鐘 70%甲醇+0.2%甲酸；UV：200-400 nm。

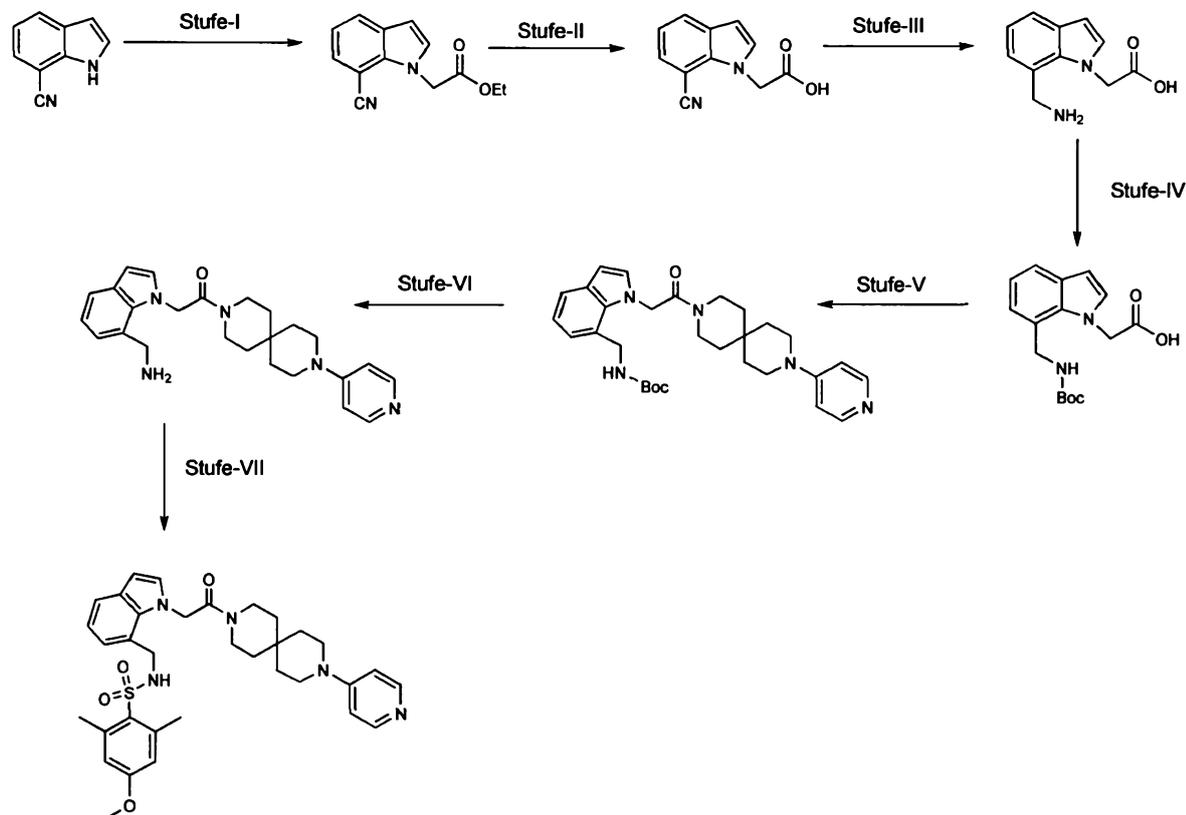
G-11		7-氧-2-[1-(2-氧基-2-(9-吡啶-4-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-咪唑-7-基]-2,3-二氢异咪唑-1-酮 (G-11)	2-[7-(4-氧-3-氧基-1,2-二氢-异咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-19)	3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-二氮杂酸鹽 (F-14)	63% (0.27 毫克耳)	$R_t = 2.9$ 分鐘; $m/z = 554.4$ [MH] ⁺	AAV VI
G-12		7-氧-2-[1-(2-氧基-2-(8-(吡啶-4-基)-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)-乙基)-1H-咪唑-6-基]-2,3-二氢异咪唑-1-酮 (G-12)	2-[6-(4-氧-3-氧基-1,2-二氢-异咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-16)	8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-二氮杂酸鹽 (F-38)	34% (0.08 公克)	$R_t = 3.1$ 分鐘; $m/z = 540.2$ [MH] ⁺	AAV Va
G-13		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-(2-氧基-2-(3-吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)乙基]-1H-咪唑-7-基]苯磺酰胺 (G-13)	2-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-02)	3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-二(三氟乙酸鹽) (F-39)	44% (0.1 公克)	$R_t = 34.2$ 分鐘; $m/z = 588.3$ [MH] ⁺	AAV Va
G-14		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-(2-氧基-2-(8-(吡啶-4-基)-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙基)-1H-咪唑-7-基]苯磺酰胺 (G-14)	2-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-02)	8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-二氮杂酸鹽 (F-38)	53% (0.12 公克)	$R_t = 3.5$ 分鐘; $m/z = 588.3$ [MH] ⁺	AAV Va
G-15		7-氧-2-[1-(2-氧基-2-(3-吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)乙基]-1H-咪唑-6-基]-2,3-二氢异咪唑-1-酮 (G-15)	2-[6-(4-氧-3-氧基-1,2-二氢-异咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-16)	3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-二(三氟乙酸鹽) (F-39)	39% (0.08 公克)	$R_t = 3.7$ 分鐘; $m/z = 540.2$ [MH] ⁺	AAV Va

G-16		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[3-[6-(吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]吡咯烷-1-基]乙基]-1H-咪唑-7-基]苯磺酰胺二氢氟酸盐(G-16)	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸(E-02)	6-吡啶-1-基-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉二氢氟酸盐(F-40)	74% (0.14 公克)	$R_t = 2.7$ 分鐘; $m/z = 670.4$ [MH] ⁺	AAV Va
G-17		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(8-吡啶-4-基-3,8-二氮杂螺[4.4]壬基)乙基]-1H-咪唑-7-基]苯磺酰胺(G-17)	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸(E-02)	2-(吡啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷二氢氟酸盐(F-41)	34% (0.1 公克)	$R_t = 3.5$ 分鐘; $m/z = 574.3$ [MH] ⁺	AAV Va
G-18		N-[1-[2-[9-(氮杂螺[1.1-基]-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-氧基-乙基]-1H-咪唑-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺酰胺(G-18)	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸(E-02)	9-(氮杂螺[1.1-基]-3-氮杂螺[5.5]十一烷二氢氟酸盐(F-42)	29% (0.08 公克)	$R_t = 3.6$ 分鐘; $m/z = 579.4$ [MH] ⁺	AAV Va
G-19		7-氧-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基氧基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-咪唑-6-基]-2,3-二氢异喹啉-1-酮(G-19)	2-[6-(4-氧-3-氧基-1,2-二氧-异喹啉-1-基)]乙酸(E-16)	9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷二氢氟酸盐(F-43)	72% (0.3 公克)	$R_t = 3.5$ 分鐘; $m/z = 569.3$ [MH] ⁺	AAV Va
G-20		7-氧-2-[1-[2-[9-(3,3-二氮杂螺[1.1-基]-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-氧基乙基]-1H-咪唑-6-基]-2,3-二氢异喹啉-1-酮(G-20)	2-[6-(4-氧-3-氧基-1,2-二氧-异喹啉-1-基)]乙酸(E-16)	9-(3,3-二氮杂螺[1.1-基]-3-氮杂螺[5.5]十一烷二氢氟酸盐(F-44)	39% (0.13 公克)	$R_t = 3.3$ 分鐘; $m/z = 567.3$ [MH] ⁺	AAV Va

G-21		2-[1-[2-[9-(氣雜環丁-1-基)-3-氣雜螺旋[5.5]十一烷-3-基]-2-氧基乙基]-1H-吡啶-6-基]-7-氣-2,3-二氣異吡啶-1-酮 (G-21)	2-[6-(4-氣-3-氧基-1,2-二氣-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-16)	9-(氣雜環丁-1-基)-3-氣雜螺旋[5.5]十一烷-二氣氧酸鹽 (F-42)	51% (0.15 公克)	$R_t = 3.2$ 分鐘 ; $m/z = 531.3$ [MH] ⁺	AAV Va
G-22		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基)-3-氣雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺 (G-22)	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	9-(吡啶-4-基)-3-氣雜螺旋[5.5]十一烷-二氣氧酸鹽 (F-43)	81% (0.32 公克)	$R_t = 3.8$ 分鐘 ; $m/z = 617.3$ [MH] ⁺	AAV Va
G-23		8-氣-4-甲氧基-2-[1-[2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氣雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吡啶-6-基]-3,4-二氣-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-1-酮 (G-23)	2-(6-(8-氣-4-甲氧基-1-氧基吡啶並[3,4-b]吡啶)-2-(1H,3H,4H)-基)-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-20)	3-吡啶-4-基-3,9-二氣雜螺旋[5.5]十一烷 (F-14)	40%	$R_t = 3.6$ 分鐘 ; $m/z = 607.3$ [MH] ⁺	AAV Vb
G-24		4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氣雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吡啶-7-基]甲氧基]苯磺醯胺 (G-24)				$R_t = 3.7$ 分鐘 ; $m/z = 616.5$ [MH] ⁺	合成方法請參閱下文
G-26		7-甲氧基-2-[1-[2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氣雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氣-異吡啶-1-酮 (G-26)	2-(6-(7-甲氧基-1-氧基-二氣吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸 (E-21)	3-吡啶-4-基-3,9-二氣雜螺旋[5.5]十一烷 (F-14)	24%	$R_t = 3.6$ 分鐘 ; $m/z = 534.4$ [MH] ⁺	AAV Vc

G-27		5-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1H-吡啶-6-基]-1,2-二氮杂螺[2,1-c]咪唑-1-基)乙炔基]咪唑-3-酮 (G-27)	2-(6-(5-甲基-3-氧基-1H-吡咯并[2,1-c]咪唑-2(3H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸 (E-22)	3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷 (F-14)	30%	$R_t = 3.7$ 分鐘 ; $m/z = 523.4$ [MH] ⁺	AAV Vc
G-31		10-氧-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1H-吡啶-6-基]-3,4-二氮杂螺[1,2-a]咪唑-2H-吡啶并[1,2-a]咪唑-1-酮 (G-31)	2-(6-(10-氧-1-氧基-3,4-二氮杂螺[1,2-a]咪唑-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸 (E-23)	3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷 二氮杂螺[5.5]十一烷 (F-14)	12%	$R_t = 3.7$ 分鐘 ; $m/z = 607.3$ [MH] ⁺	AAV Vc
G-33		8-氧-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1H-吡啶-6-基]-3,4-二氮杂螺[1,2-a]咪唑-2H-吡啶并[1,2-a]咪唑-1-酮 (G-33)	2-(6-(8-氧-1-氧基-3,4-二氮杂螺[1,2-a]咪唑-2(1H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸 (E-24)	3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷 二氮杂螺[5.5]十一烷 (F-14)	25%	$R_t = 3.0$ 分鐘 ; $m/z = 557.3$ [MH] ⁺	AAV Vc

範例化合物 G-24 : 4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吡啶-7-基]甲基]苯磺醯胺



第 I 階段 : 2-(7-氟基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯

於 0°C 下，將一由 1H-吡啶-7-腈(2.0 公克，14.08 毫莫耳，1.0 克當量)溶於無水二甲基甲醯胺(10 毫升)所組成之溶液添加至一由氫化鈉(0.845 公克，21.12 毫莫耳，1.5 克當量，濃度為 60% 氫化鈉之礦物油溶液)溶於二甲基甲醯胺(10 毫升)所組成之溶液中，然後將混合物攪拌 30 分鐘。接著於 0°C 下於將溴乙酸乙酯(1.9 毫升，16.9 毫莫耳，1.2 克當量)添加至混合物中，然後將其於室溫下攪拌 1 小時。當反應完全進行(以薄層色層分析法監控之)後，將混合物冷卻，並加入水(60 毫升)將其稀釋。以乙酸乙酯(3 x 80 毫升)萃取該混合物，合併後之有機相則以飽和之氯化鈉水溶液(2 x 100 毫升)加以洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真

空下將其濃縮。所得到之粗產物最後經由管柱色層分析法(矽膠，8至10%乙酸乙酯/己烷)被加以純化。結果分離得到所要之產物，其呈黃色之固體物質。

產率：80% (2.6 公克，11.37 毫莫耳)。

第 II 階段：2-(7-氟基-1H-吡啶-1-基)乙酸

於 0°C 下，將一由氫氧化鋰水合物 (1.4 公克，34.06 毫莫耳，3.0 克當量)溶於水(10 毫升)所組成之溶液添加至一由 2-(7-氟基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(2.6 公克，11.37 毫莫耳，1.0 克當量)溶於四氫呋喃所組成之溶液中，然後將混合物於室溫下攪拌 2 小時。當反應完全進行(以薄層色層分析法監控之)後，將混合物置於真空下濃縮，然後將殘留物溶解於水(50 毫升)中。接著以乙酸乙酯(50 毫升)萃取該混合物，水相部份則以 10%之氫氯酸水溶液將其 pH 值調整至約 3 至 4。然後以二氯甲烷(2 x 50 毫升)萃取該混合物，合併後之有機相則以飽和之氯化鈉水溶液加以洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下將其濃縮。結果分離得到所要之產物，其呈淡黃色之固體物質。

產率：92% (2.1 公克，10.5 毫莫耳)。

第 III 階段：2-(7-(胺基甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸

將雷尼鎳(Raney Ni)(7.0 公克)添加至一由 2-(7-氟基-1H-吡啶-1-基)乙酸(700 毫克，3.5 毫莫耳)溶於甲醇(15 毫升)所組成之溶液中，然後將此混合物置入一 Parr 裝置中，並於室溫及 60 psi 之氫氣壓力下進行氫化反應 6 小時。接著以矽藻土將反應混合物過濾，然後將濾液置於真空下濃縮。由此方式得到之粗產物於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。

產率：96% (692 毫克，3.36 毫莫耳)。

第 IV 階段：2-(7-((三級-丁氧基羰基胺基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸

於 0°C 下，依序將 1N 之氫氧化鈉水溶液(6 毫升)及二碳酸二三級-丁酯((Boc)₂O)(1.1 毫升，5.08 毫莫耳，1.5 克當量)添加至一由 2-(7-(胺基甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸(692 毫克，3.36 毫莫耳，1.0 克當量)溶於二氧環己烷所組成之溶液中。於室溫下攪拌生成之反應混合物 16 小時，然後將溶劑於真空下蒸發移除。將所得到之殘留物溶解於水(25 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 20 毫升)萃取該混合物。水相接著於 0°C 下以硫酸氫鉀水溶液將其 pH 值調整成酸性。然後以二氯甲烷(3 x 30 毫升)萃取該混合物，合併後之有機相則以飽和之氯化鈉水溶液(40 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後於真空下將其濃縮。由此方式得到之粗產物於無進一步之純化下被直接使用於下一階段中。

產率：36% (372 毫克，1.22 毫莫耳)。

第 V 階段：(1-(2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)甲基胺基甲酸三級-丁酯

於 0°C 下，將 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯(464 毫克，1.22 毫莫耳，1.0 克當量)及二異丙基乙胺(0.8 毫升，4.88 毫莫耳，4.0 克當量)添加至一由 2-(7-((三級-丁氧基羰基胺基)甲基)-1H-吡啶-1-基)乙酸(372 毫克，1.22 毫莫耳，1.0 克當量)溶於四氫呋喃(8 毫升)所組成之溶液中，然後將混合物攪拌 15 分鐘。接著於混合物中添加一由 3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷(F-14)(283 毫克，1.22 毫莫耳，1.0 克當量)溶於一含有四氫呋喃(4 毫升)及二甲基甲醯胺(0.5 毫升)之混合液中所組成之溶液，然後於室溫下將混合物攪拌 14 小時。接著以乙

酸乙酯(30 毫升)稀釋該反應混合物，然後將混合物以碳酸氫鈉水溶液(2 x 20 毫升)、氯化銨水溶液(2 x 20 毫升)、水(20 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(20 毫升)萃取之，並以硫酸鈉將其水份乾燥去除。接著將溶劑於真空下蒸發移除，所得到之粗產物繼續經由管柱色層分析法(中性氧化鋁；0.5%甲醇/二氯甲烷)被加以純化。結果得到所要之產物，其呈白色之固體物質。

產率：95% (600 毫克，1.16 毫莫耳)。

第 VI 階段：2-(7-(胺基甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙酮

將氫氯酸之二氧環己烷溶液添加至一由(1-(2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)甲基胺基甲酸三級-丁酯(600 毫克，1.16 毫莫耳，1.0 克當量)溶於二氧環己烷(6 毫升)所組成之溶液中，然後將混合物於室溫下攪拌 1 小時。當反應完全進行(以薄層色層分析法監控之)後，將溶劑於真空下蒸發移除，然後以三乙基胺將殘留物之 pH 值調整成鹼性，並再次將其濃縮。所得到之粗產物繼續經由管柱色層分析法(中性氧化鋁；5 至 10%甲醇/二氯甲烷)被加以純化。結果得到所要之產物，其呈白色之固體物質。

產率：45% (220 毫克，0.53 毫莫耳)。

第 VII 階段：4-甲氧基-2,6-二甲基-N-((1-(2-氧基-2-(9-吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基)-1H-吡啶-7-基)甲基]苯磺醯胺

於 0°C 下，將一由 2-(7-(胺基甲基)-1H-吡啶-1-基)-1-(9-(吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙酮(220 毫克，0.53 毫莫耳，1.0 克當量)及碳酸氫鈉(134 毫克，1.59 毫莫耳，3.0 克當量)

溶於四氫呋喃與水之混合液(1:1, 20 毫升)所組成之混合物添加至一由 2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯氯 136 毫克, 0.58 毫莫耳, 1.1 克當量)溶於四氫呋喃(5 毫升)所組成之溶液中, 然後將混合物於室溫下攪拌 16 小時。接著以水(15 毫升)稀釋反應混合物, 然後以乙酸乙酯(3 x 30 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液(40 毫升)洗滌, 並以硫酸鈉乾燥去除水分。將溶劑於真空下蒸發移除, 所得到之粗產物繼續經由管柱色層分析法(矽膠; 6 至 8% 甲醇/二氯甲烷)被加以純化。結果得到所要之產物, 其呈白色之固體物質。

產率: 38% (64 毫克, 0.104 毫莫耳)。

化合物庫之合成

合成吡啶醯胺 G_{CC} 之平行方法

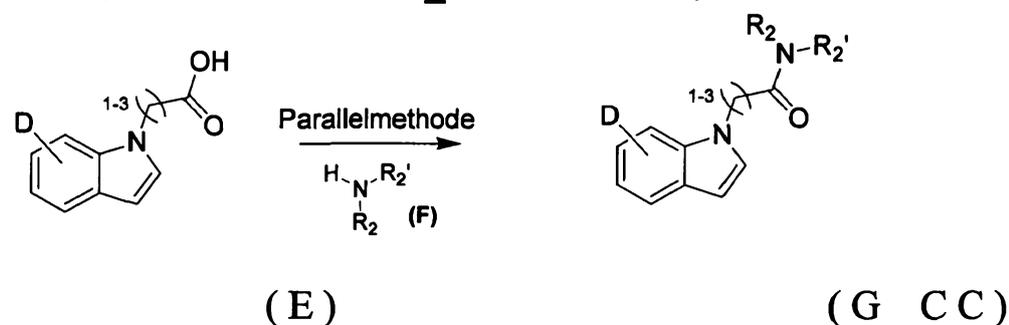


圖 5: 合成吡啶醯胺 G_{CC} 之平行方法

依據上文所示之反應圖, 酸建構單元 E 以平行合成之方式與胺化合物 F 反應生成胺化合物 G_{CC}。其中產物與反應試劑、建構單元及方法之相關性可由合成表中得悉。

平行合成之諸粗產物皆悉由高效能液相層析-質量光譜分析法(HPLC-MS)所分析^[2], 接著由逆相高效能液相層析-質量光譜分析法所純化^[2]。產物之鑑別則可利用分析型高效能液相層析-質量光譜分析測量^[3]加以證明。

[2] 高效能液相層析-質量光譜分析法(HPLC-MS)之儀器及方法:

平行合成方法：高效能液相層析儀 (HPLC)：Waters Alliance 2795 mit PDA Waters 2996；質量光譜儀：ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS Detector；管柱：Atlantis dC18 30 x 2.1 mm, 3 μ m；管柱溫度：40 $^{\circ}$ C；沖提液 A：純水 + 0.1% 甲酸；沖提液 B：甲醇 (梯度等級) + 0.1% 甲酸；梯度：於 2.3 分鐘內從 0%B 至 100%B，100%B 維持 0.4 分鐘，於 0.01 分鐘內由 100%B 至 0%B，於 0%B 維持 0.8 分鐘；流速：1.0 毫升/分鐘；離子化：ES⁺，25V；組成：100 μ L/分鐘 70% 甲醇 + 0.2% 甲酸；UV：200-400 nm。

[3] 高效能液相層析-質量光譜儀 (HPLC-MS)
純化之設備及方法：

製備型幫浦：Waters 2525；組成幫浦：Waters 515；輔助偵測器：Waters DAD 2487；質量光譜儀偵測器：Waters Micromass ZQ；注入器/部分分液收集器：Waters Sample Manager 2767；梯度：開始時：60% 水 40% 甲醇 \rightarrow 12 至 14.5 分鐘：0% 水 100% 甲醇 \rightarrow 14.5 至 15 分鐘：60% 水 40% 甲醇 12 至 14.5 分鐘；流速：35 毫升/分鐘；管柱：Macherey-Nagel, C18 Gravity, 100 x 21 mm, 5 μ 。

平行合成：製備吡啶醯胺 G_{CC} 之合成方法

將一由 1,1'-羰基二咪唑(1,1'-Carbonyldiimidazol)(200 μ M)溶於 0.5 毫升二氯甲烷所組成之溶液添加至一由羧酸 E (100 μ M)溶於含有 1.8 毫升之二氯甲烷及 0.2 毫升之二甲基甲醯胺(DMF)之混合

液所組成之溶液中，然後將混合物於室溫下震盪 1 小時。接著於混合物中添加一含有胺化合物 F 之溶液^[4](200 μ M)。然後將反應混合物置於室溫下震盪 18 小時。將 3 毫升 50%飽和之碳酸氫鈉水溶液添加入反應混合物中，並將其徹底混合。將有機相分離，並將其置入一經過秤重之容器中。接著再次以 3 毫升之二氯甲烷萃取水相。合併後之有機相接著於真空離心機(GeneVac 公司)中於減壓之下被加以濃縮。最後之純化係由高效能液相層析-質量光譜分析測量^[3]所完成。而最終之分析則由液相層析-質量光譜分析^[2]所進行。

[4] 於胺化合物之氫氯酸鹽中添加入 0.5M 過量之 Hünigs 鹼(依據氫氯酸鹽之含量)及 500 μ l 之 N,N-二甲基甲醯胺(N,N-Dimethylformamid)，然後加入二氯甲烷至總體積為 2 毫升為止，該等胺化合物之氫氯酸鹽因此被溶解或形成懸浮溶液。胺化合物之游離鹼被溶解於或懸浮於二氯甲烷及/或 N,N-二甲基甲醯胺中。

G_CC-9	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-吡啶-4-基)-甲基]-乙酰胺 (G_CC-9)]	E-03	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-03)]	F-15	(1-吡啶-4-基-吡啶-4-基)-甲胺二氢氨酸鹽 (F-15)
G_CC-10	N-[1-[2-(3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-7-基)-2-氧基-乙基]-1H-咪唑-6-基]-4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯磺酰胺 (G_CC-10)]	E-03	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-03)]	F-28	3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬烷 (F-28)
G_CC-11	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-吡啶-1-基)-丙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]-N-甲基-乙酰胺(G_CC-11)]	E-03	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-03)]	F-11	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基-吡啶-4-基]胺三氫氨酸鹽 (F-11)
G_CC-12	N-[1-[2-[3-(4-氧基-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-2-氧基-乙基]-1H-咪唑-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯磺酰胺(G_CC-12)]	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-02)]	F-23	3-(4-氧基-4-氧基)-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-4-酮氨酸鹽 (F-23)
G_CC-13	N-[1-[2-(3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-7-基)-2-氧基-乙基]-1H-咪唑-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯磺酰胺 (G_CC-13)]	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-02)]	F-28	3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬烷 (F-28)
G_CC-14	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-吡啶-1-基)-丙基]-2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]-N-甲基-乙酰胺(G_CC-14)]	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-02)]	F-11	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基-吡啶-4-基]胺三氫氨酸鹽 (F-11)
G_CC-15	2-[6-[[[(4-氧基-2,5-二甲氧基-苯基)-1H-咪唑-1-基]-N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-吡啶-1-基)-丙基]-N-甲基-乙酰胺 (G_CC-15)]	E-04	2-[6-[[[(4-氧基-2,5-二甲氧基)磺酰基]胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-04)]	F-11	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基-吡啶-4-基]胺三氫氨酸鹽 (F-11)
G_CC-16	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-吡啶-1-基)-丙基]-N-甲基-2-[7-[[[(3-1-基磺酰基)胺基]-1H-咪唑-1-基]-乙酰胺 (G_CC-16)]	E-07	2-[7-[[[(3-1-基磺酰基)胺基]-1H-咪唑-1-基]乙酸 (E-07)]	F-11	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基-吡啶-4-基]胺三氫氨酸鹽 (F-11)

G_CC-17	N-[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苄基-環己基]-2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺(G_CC-17)	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-02)	F-12	[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苄基-環己基]胺 二氫氫酸鹽(F-12)
G_CC-18	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-18)	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-02)	F-09	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]胺(F-09)
G_CC-19	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺(G_CC-19)	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-02)	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]二甲基胺 三氫氫酸鹽(F-08)
G_CC-20	N-[1-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲苯基-苯磺醯胺(G_CC-20)	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-02)	F-10	二甲基-(4-噻吩-2-基-哌啶-4-基)胺 二氫氫酸鹽(F-10)
G_CC-21	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙醯胺(G_CC-21)	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-02)	F-13	2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺 二氫氫酸鹽(F-13)
G_CC-22	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺(G_CC-22)	E-05	3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙醯胺(E-05)	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]二甲基胺 三氫氫酸鹽(F-08)
G_CC-23	3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺(G_CC-23)	E-05	3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙醯胺(E-05)	F-13	2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺 二氫氫酸鹽(F-13)
G_CC-24	2-[6-[[[(4-氧-2,5-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙醯胺(G_CC-24)	E-04	2-[6-[[[(4-氧-2,5-二甲苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-04)	F-13	2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺 二氫氫酸鹽(F-13)
G_CC-25	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-2-[7-[[[(茶-1-基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺(G_CC-25)	E-07	2-[7-[[[(茶-1-基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(E-07)	F-09	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]胺(F-09)

G_CC-26	E-08	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-吡啶-1-基)-丙基]-N-甲基-乙酰胺(G_CC-26)	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-08)	F-09	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩-2-基-吡啶-4-基]胺 (F-09)
G_CC-27	E-08	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-吡啶-1-基)-乙基]-乙酰胺 (G_CC-27)	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-08)	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-吡啶-4-基]-二甲基胺 三氫氨酸鹽 (F-08)
G_CC-28	E-08	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-吡啶-4-基)-乙基]-乙酰胺 (G_CC-28)	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-08)	F-13	2-(1-吡啶-4-基-吡啶-4-基)乙胺 二氫氨酸鹽 (F-13)
G_CC-29	E-03	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-吡啶-1-基)-丙基]-2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺 (G_CC-29)	2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-09	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩-2-基-吡啶-4-基]胺 (F-09)
G_CC-30	E-03	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-吡啶-1-基)-乙基]-2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙酰胺 (G_CC-30)	2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-吡啶-4-基]-二甲基胺 三氫氨酸鹽 (F-08)
G_CC-31	E-02	N-[1-[2-[1-(4-氧基-3-甲氧基-4-氧基-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基]-2-氧基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰胺(G_CC-31)	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	F-25	1-(4-氧基-3-甲氧基-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-4-基)-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰胺 (F-25)
G_CC-32	E-02	N-[1-[2-(3-苯甲氧基-4-氧基-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基)-2-氧基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰胺 (G_CC-32)	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	F-27	3-苯甲氧基-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰胺 (F-27)
G_CC-33	E-03	N-[1-[2-[2-(4-氧基-丙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-2-氧基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰胺(G_CC-33)	2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲氧基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-31	2-[[4-氧基-丙基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2,1]庚烷 二氫氨酸鹽 (F-31)

G_CC-34	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[2-(吡啶-4-基-甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-34)	E-02	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	F-30	2-(吡啶-4-基-甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷 二氫氟酸鹽 (F-30)
G_CC-35	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺	E-05	3-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-05)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氟酸鹽 (F-14)
G_CC-36	4-氧-2,5-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺 (G_CC-36)	E-04	2-[6-[[[4-氧-2,5-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-04)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氟酸鹽 (F-14)
G_CC-37	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2-(三氧甲基)-苯磺醯胺 (G_CC-37)	E-06	2-[6-[[[2-(三氧甲基)苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-06)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氟酸鹽 (F-14)
G_CC-38	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]茶-1-磺醯胺 (G_CC-38)	E-07	2-[7-[[[茶-1-基磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-07)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氟酸鹽 (F-14)
G_CC-39	4-氧-2,5-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺 (G_CC-39)	E-08	2-[7-[[[4-氧-2,5-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-08)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氟酸鹽 (F-14)
G_CC-40	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-(1-甲基-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺 (G_CC-40)	E-14	3-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-14)	F-02	1-(1-甲基-吡啶-4-基)哌啶 (F-02)
G_CC-41	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-[4-(2-吡啶-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺 (G_CC-41)	E-14	3-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-14)	F-05	4-(2-吡啶-1-基-乙基)哌啶 (F-05)
G_CC-42	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-(4-甲基-哌啶-1-基)-哌啶-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺 (G_CC-42)	E-14	3-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-14)	F-21	1-甲基-4-哌啶-4-基-哌啶 (F-21)

G_CC-43	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-3-[4-[(1-甲 基-哌啶-4-基)-甲基]-哌啶-1-基)]-3-氧 基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-43)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-22	1-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌啶 (F-22)
G_CC-44	N-[1-3-[4-(3-二甲胺基-丙基)-哌啶-1- 基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧 基-2,6-二甲基-苯磺酰胺 (G_CC-44)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-01	二甲基-(3-哌啶-1-基-丙基)胺 (F-01)
G_CC-45	N-[1-3-(4-噻吩-4-吡啶-2-基-哌啶-1-基)- 3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基 -2,6-二甲基-苯磺酰胺 (G_CC-45)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-20	4-吡啶-2-基-哌啶-4-醇 (F-20)
G_CC-46	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1- 基)-丙基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基- 苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲 基-丙磺胺(G_CC-46)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-09	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-噻吩 -2-基-哌啶-4-基]胺 (F-09)
G_CC-47	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰 基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶 4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙磺胺 (G_CC-47)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-13	2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺 二 氧氮鹽 (F-13)
G_CC-48	N-[1-3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)- 3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基 -2,6-二甲基-苯磺酰胺 (G_CC-48)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-07	二甲基-(4-苯基-哌啶-4-基)胺 二氮 氧氮鹽 (F-07)
G_CC-49	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙 基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙 磺胺(G_CC-49)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-11	二甲基-[1-(3-甲胺基-丙基)-4-苯基- 哌啶-4-基]胺 三氮氧氮鹽 (F-11)
G_CC-50	N-[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己 基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙磺胺 (G_CC-50)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-12	[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基] 胺 二氮氧氮鹽 (F-12)
G_CC-51	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1- 基)-乙基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基- 苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙磺 胺(G_CC-51)	E-14	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲苯基) 磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙 酸 (E-14)	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶 -4-基]二甲基胺 三氮氧氮鹽 (F-08)

G_CC-52	N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-2-(三氟甲基)-苯磺酰胺 (G_CC-52)	E-09	3-[7-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-09)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氫酸鹽 (F-14)
G_CC-53	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-2-(三氟甲基)-苯磺酰胺 (G_CC-53)	E-13	2-[7-[[2-(三氟甲基)苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-13)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氫酸鹽 (F-14)
G_CC-54	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-54)	E-14	3-[7-[[4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-14)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷 二氫氫酸鹽 (F-14)
G_CC-56	N-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-丙基]-3-[7-[[4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙磺酰胺 (G_CC-56)	E-14	3-[7-[[4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-14)	F-03	3-(4-乙基-哌嗪-1-基)丙胺 (F-03)
G_CC-57	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-吡啶-3-基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-1-基]乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺酰胺 (G_CC-57)	E-03	2-[6-[[4-(4-甲氧基-2,6-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-29	3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-4-基]-吡啶 二氫氫酸鹽 (F-29)
G_CC-59	4-氧-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-59)	E-10	3-[7-[[4-(4-氧-2,5-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-10)	F-02	1-(1-甲基-哌啶-4-基)哌嗪 (F-02)
G_CC-60	4-氧-2,5-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-60)	E-10	3-[7-[[4-(4-氧-2,5-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-10)	F-05	4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)哌啶 (F-05)
G_CC-61	4-氧-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-61)	E-10	3-[7-[[4-(4-氧-2,5-二甲苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-10)	F-21	1-甲基-4-哌啶-4-基-哌嗪 (F-21)

G_CC-71	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙酰胺 (G_CC-71)]	E-12	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基)丙酸 (E-12)]	F-13	2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺二氫氫酸鹽 (F-13)
G_CC-72	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙酰胺 (G_CC-72)]	E-15	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基)丙酸 (E-15)]	F-13	2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)乙胺二氫氫酸鹽 (F-13)
G_CC-73	3-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-丙酰胺 (G_CC-73)]	E-10	3-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基)丙酸 (E-10)]	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]二甲胺基三氫氫酸鹽 (F-08)
G_CC-74	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基)-乙基]-丙酰胺 (G_CC-74)]	E-12	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基)丙酸 (E-12)]	F-08	[1-(2-胺基-乙基)-4-噻吩-2-基-哌啶-4-基]二甲胺基三氫氫酸鹽 (F-08)
G_CC-76	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌啶-1-基)-丙基]-乙酰胺 (G_CC-76)]	E-03	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌啶-1-基)-丙基]乙酰胺 (E-03)]	F-48	甲基-[3-(4-吡啶-4-基-哌啶-1-基)-丙基]-胺三氫氫酸鹽 (F-48)
G_CC-77	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺 (G_CC-77)]	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基]乙酰胺 (E-02)]	F-45	二甲基-[4-(2-甲胺基-乙基)-1-苯基-環己基]-胺二氫氫酸鹽 (F-45)
G_CC-81	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙酰胺 (G_CC-81)]	E-05	3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基]丙酰胺 (E-05)]	F-47	2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-哌啶-1-基]-乙基-甲基-胺四氫氫酸鹽 (F-47)
G_CC-84	N-[1-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯酰胺 (G_CC-84)]	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基]乙酰胺 (E-02)]	F-46	1-[4-(3-氟苯基)-哌啶-4-基]-4-甲基-哌啶二氫氫酸鹽 (F-46)
G_CC-88	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌啶-1-基)-丙基]-乙酰胺 (G_CC-88)]	E-02	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基]乙酰胺 (E-02)]	F-48	甲基-[3-(4-吡啶-4-基-哌啶-1-基)-丙基]-胺三氫氫酸鹽 (F-48)

G_CC-91	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-91)	E-02	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺旋[5.5]十一烷二氮氧酸鹽 (F-14)
G_CC-92	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-吡啶-4-基氧基-吡啶-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-92)	E-02	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	F-24	4-吡啶-4-基氧基-吡啶二氮氧酸鹽 (F-24)
G_CC-95	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺 (G_CC-95)	E-03	2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-45	二甲基-[4-(2-甲胺基-乙基)-1-苯基-環己基]-胺二氮氧酸鹽 (F-45)
G_CC-99	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-1-基]-乙基]-2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺 (G_CC-99)	E-03	2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-47	2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-1-基]-乙基-甲基胺四氮氧酸鹽 (F-47)
G_CC-102	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-1-基]-乙基]-2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺 (G_CC-102)	E-02	2-[7-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-02)	F-47	2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-1-基]-乙基-甲基胺四氮氧酸鹽 (F-47)
G_CC-103	2-[6-(4-氧-3-氧基-1,2-二氮-果吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-吡啶-4-基)-乙基]-乙酰胺 (G_CC-103)	E-16	2-[6-(4-氧-3-氧基-1,2-二氮-果吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙酸 0	F-13	2-(1-吡啶-4-基-吡啶-4-基)乙胺二氮氧酸鹽 (F-13)
G_CC-106	7-氧-2-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-2,3-二氮-果吡啶-1-酮 (G_CC-106)	E-17	3-[7-(4-氧-3-氧基-1,2-二氮-果吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙酸 (E-17)	F-14	3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺旋[5.5]十一烷二氮氧酸鹽 (F-14)
G_CC-108	N-[1-[2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-吡啶-4-羧酸酰胺 (G_CC-108)	E-03	2-[6-[[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸 (E-03)	F-34	N-[[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-甲基]-吡啶-4-羧酸酰胺二氮氧酸鹽 (F-34)

- | | | | | | |
|----------|--|------|---|------|---|
| G_CC-138 | 2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氮-異吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-咪唑-1-基)-丙基]-乙酰胺 (G_CC-138) | E-16 | 2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氮異吲哚-2-基)-1H-吲哚-1-基]乙酸 (E-16) | F-48 | 甲基-[3-(4-吡啶-4-基-咪唑-1-基)-丙基]-胺 三氫氫鹽 (F-48) |
| G_CC-139 | 4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(吡啶-3-羧基)-咪唑-1-基]-乙基]-1H-吲哚-7-基]-苯磺酰胺 (G_CC-139) | E-02 | 2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲苯基]磺酰基]胺基]-1H-吲哚-1-基]乙酸 (E-02) | F-37 | 咪唑-1-基-吡啶-3-基-甲酮 (F-37) |

藥理研究數據

下列藥理研究之數據係依據前文之方法測量而得。例如於下表中列舉下列之數據：

化合物	B1R 拮抗作用，大鼠 [10 μ M] 抑制百分比(%)	B1R 拮抗作用，人類 [10 μ M] 抑制百分比(%)
G-01	78	98
G-02	100	95
G-03	90	
G-04	62	68
G-05	96	100
G-06	70	83
G-07	100	96
G-08	97	98
G-10	76	100
G-11	-21	46
G-12	92	98
G-13	96	73
G-14	96	99
G-15	54	81
G-16	96	100
G-17	95	100
G-18	99	99
G-19	94	97
G-20	13	43
G-21	43	99

G-22	99	100
G-23	106	100
G-24	103	98
G-26	102	98
G-27	99	96
G-31	54	80
G-33	46	93
G CC-1	62	
G CC-2	70	46
G CC-3	82	
G CC-4	99	
G CC-5	59	
G CC-6	73	
G CC-7	100	
G CC-8	100	26
G CC-9	65	
G CC-10	69	
G CC-11	87	
G CC-12	58	
G CC-13	58	
G CC-14	86	
G CC-15	65	
G CC-16	67	
G CC-17	52	
G CC-18	87	
G CC-19	68	

G CC-20	86	
G CC-21	97	
G CC-22	59	
G CC-23	63	
G CC-24	89	
G CC-25	58	
G CC-26	81	
G CC-27	56	
G CC-28	82	
G CC-29	92	
G CC-30	53	
G CC-31	91	
G CC-32	101	73
G CC-33	71	
G CC-34	58	
G CC-35	72	
G CC-36	63	
G CC-37	91	
G CC-38	96	
G CC-39	95	
G CC-40	86	
G CC-41	76	
G CC-42	66	
G CC-43	103	100
G CC-44	73	
G CC-45	59	

G CC-46	94	
G CC-47	102	100
G CC-48	59	
G CC-49	92	
G CC-50	62	
G CC-51	93	
G CC-52	100	
G CC-53	101	
G CC-54	96	99
G CC-56	54	
G CC-57	100	
G CC-59	87	
G CC-60	87	
G CC-61	79	
G CC-62	99	94
G CC-63	100	
G CC-64	89	
G CC-65	53	
G CC-66	52	
G CC-67	95	99
G CC-68	69	
G CC-69	65	
G CC-70	100	
G CC-71	54	
G CC-72	71	
G CC-73	55	

G_CC-74	51	
G_CC-76	104	92
G_CC-77	104	
G_CC-81	103	
G_CC-84	102	
G_CC-88	101	100
G_CC-91	100	100
G_CC-92	98	
G_CC-95	96	
G_CC-99	93	
G_CC-102	89	
G_CC-103	88	
G_CC-106	86	
G_CC-108	84	
G_CC-111	81	
G_CC-113	78	
G_CC-116	74	
G_CC-117	74	
G_CC-119	72	
G_CC-120	72	
G_CC-123	67	
G_CC-127	63	
G_CC-128	61	
G_CC-138	52	
G_CC-139	50	

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99101012

※ 申請日：99.1.15

※ I P C 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

被取代之吲哚-化合物

Substituierte Indol-Verbindungen

C07D 471/10 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)	A61P 25/06 (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01)	A61P 3/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61P 3/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)	
A61K 31/438 (2006.01)	
A61K 31/498 (2006.01)	
A61K 31/4427 (2006.01)	

二、中文發明摘要：

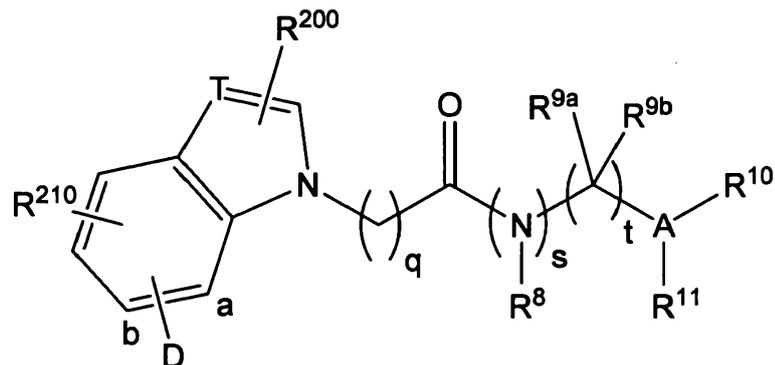
本發明係關於被取代之吲哚-化合物，其等製備之方法，含有該等化合物之藥品及使用被取代之吲哚-化合物作為藥品製備之用。

三、英文發明摘要：

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indol-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Indol-Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有通式(I)之被取代吡啶-化合物，



(I),

其中

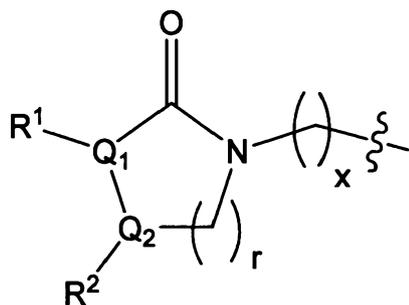
T 代表 CH 或氮原子；

q 代表 1、2 或 3；

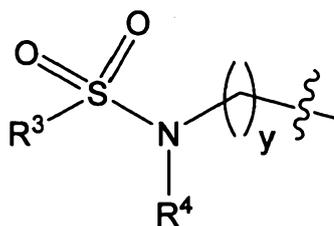
s 代表 0 或 1；

t 代表 0、1、2 或 3；

於位置 a 或 b 上之 D 與吡啶環結構相鍵結，且代表下圖所示之殘基 D1 或 D2 其中之一



D1



D2

x 與 y 彼此無關，各自代表 0 或 1；

r 代表 1、2 或 3；

Q₁ 與 Q₂ 彼此無關各自代表碳原子、CH 或氮原子；

R¹ 及 R² 與其等鍵結之官能基-Q₁-Q₂-共同形成一環結構，該環於其諸碳原子環元之其中之一或數個碳原子上被一或數個，例如 2 或 3 個，彼此無關由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、

含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、芳香基及雜芳香基等構成之組群所選出之殘基所取代，及/或該環可與至少一芳香基或雜芳香基熔合成一多環體，其中該環結構係為飽和、含有一或數個，例如 2 個，不飽和鍵，或為芳香煙，含有 4、5、6 或 7 個環元，且於必要時可含有一或數個，例如 2 或 3 個，彼此無關由氮原子、 NR^{50} 、氧原子、硫原子、氧硫基及磺醯基等構成之組群所選出之雜原子或雜原子團基；其中殘基 R^{50} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、 R^{51} -羰基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，且 R^{51} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^3 代表芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基或雜芳香基，其中芳香基與雜芳香基可各自與一含有 4、5、6 或 7 元之環結構熔合成一多環體，其中該環結構係各自為飽和或含有一或數個，例如 2 個，不飽和鍵，但不為芳香煙，且其等各自於其諸碳原子環元之其中之一或數個碳原子上被一或數個彼此無關由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基及含 1 至 6 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出之殘基所取代，且於必要時可含有一或數個，例如 2 或 3 個，彼此無關由氮原子、 NR^{50a} 、氧原子、硫原子、氧硫基及磺醯基等構成之組群所選出之雜原子或雜原子團基；其中殘基 R^{50a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原

子之烷基、 R^{51a} -羰基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，且 R^{51a} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基、雜芳香基，或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^4 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{200} 代表 0 至 2 個取代基，其等彼此無關地各自由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基及雜芳香基等構成之組群所選出，及/或二相鄰之取代基 R^{200} 形成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

R^{210} 代表 0 至 3 個取代基，其等彼此無關地由氟、氯、溴、碘等原子，三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、芳香基及雜芳香基等構成之組群所選出；

R^8 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯等原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1

至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

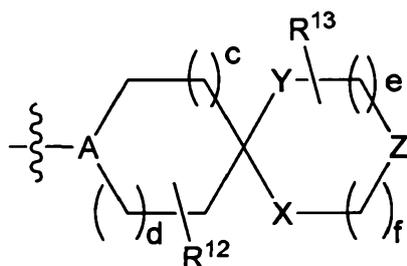
A 代表氮原子或 CH，

A 代表 CH，其前提為當 s 代表 1 且 t 代表 0 時；及

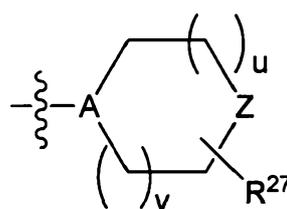
A 代表氮原子，其前提為當 s 與 t 分別代表 0 時；

殘基 R^{10} 及 R^{11} 連同 A 在內共同形成一依據下圖所示通式(II)或(III)

其中之一之螺旋環狀或環狀官能基，



(II)



(III)

其中

c、d、e、f、u 及 v 彼此各自無關地代表 0、1 或 2；

R^{12} 、 R^{13} 及 R^{27} 彼此無關地各自代表 0 至 4 個取代基，其等彼此無關地各自由氟、氯、羥基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基及經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等構成之組群所選出；

及/或 0 至 4 個取代基 R^{27} 中二取代基共同形成一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基橋，所以於通式(III)中所示之環結構具有雙環銜接之形式；

及/或 0 至 4 個取代基 R^{13} 中二相鄰之取代基形成一經融合之芳香基或雜芳香基；

及/或 0 至 4 個取代基 R^{27} 中二相鄰之取代基形成一經融合之芳

香基或雜芳香基；

X 代表 $CR^{14a}R^{14b}$ 、 NR^{15} 或氧原子；

Y 代表 $CR^{16a}R^{16b}$ 、 NR^{17} 或氧原子；

Y 代表 NR^{17} ，其前提為當 X 不代表 NR^{15} 時；及

其前提為當 X 及 Y 不同時代表氧原子時；

其中

R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{16a} 及 R^{16b} 各自彼此無關地代表氫、氟、氯等原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

及/或每一 R^{14a} 及 R^{14b} 可共同代表橋氧基，及/或每一 R^{16a} 及 R^{16b} 可共同代表橋氧基；

R^{15} 及 R^{17} 彼此各自無關地代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

Z 於通式(II)中代表 $CR^{18a}R^{18b}$ 、 NR^{19} 或氧原子；

或

Z 於通式(II)中，當 X 代表氧原子且 f 代表 0 時，代表 $-(C(R^{124})-C(R^{125}))-$ ，其中

R^{124} 及 R^{125} 與其等所鍵結之碳原子等共同形成一經縮合之芳香基或雜芳香基；或

Z 於通式(II)中，當 X 代表氧原子且 f 代表 0 時，代表 $=(N-(CR^{126})-)$ ，其中該氮原子以單鍵方式與氧原子鍵結，且

R^{126} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原

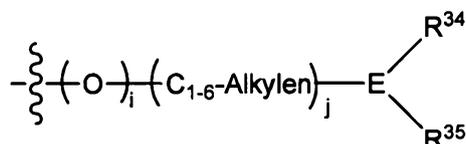
子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

Z 於通式(III)中代表 $CR^{18a}R^{18b}$ 、 NR^{19} 、氧原子、硫原子、氧硫基及磺醯基等；

其中

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

或 R^{18a} 代表一依據下圖所示通式(IV)之官能基；



(IV)

其中

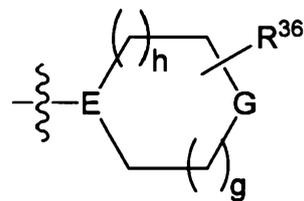
i 與 j 彼此各自無關地代表 0 或 1；

E 代表氮原子或 CH，當 i 代表 1 且 j 代表 0 時，E 代表 CH；

R^{34} 及 R^{35} 彼此各自無關地代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

或連同 E 在內之 R^{34} 及 R^{35} 形成一含 5 或 6 個環元之芳香基或雜芳香基；

或連同 E 在內之 R^{34} 及 R^{35} 形成一依據下圖所示通式(V)之飽和雜環，



其中

h 及 g 彼此無關地代表 0、1 或 2；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 、 NR^{38} 、氧原子、硫原子、氧硫基或磺醯基；若 E 代表 CH，則 G 不代表 $CR^{37a}R^{37b}$ ；

R^{36} 代表 0 至 4 個取代基，其等彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、羥基、巰基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基及經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等構成之組群所選出；及/或二相鄰之取代基 R^{36} 共同構成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

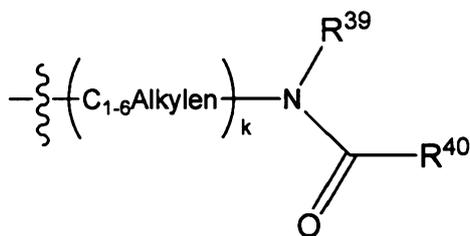
R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、羥基、巰基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R^{38} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個

碳原子之環烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷氧基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、芳香基、雜芳香基、芳香氧基或雜芳香氧基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、芳香氧基、雜芳香基或雜芳香氧基；

或 R^{18b} 代表一依據下圖所示通式(VI)之官能基，



(VI)

其中

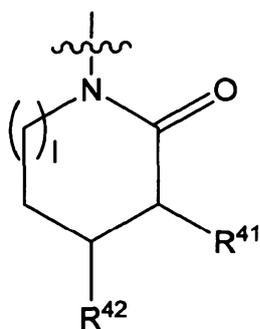
k 代表 0 或 1；

R³⁹ 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

R⁴⁰ 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

或

R³⁹ 及 R⁴⁰ 與其等所鍵結之官能基 N-C(=O)-共同形成一依據下圖所示通式(VII)之環結構，



(VII)

其中

I 代表 0、1 或 2；

且 R^{41} 及 R^{42} 與其等所鍵結之碳原子共同形成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

R^{19} 代表氫原子或 $(P)_z-R^{22}$ ，

其中

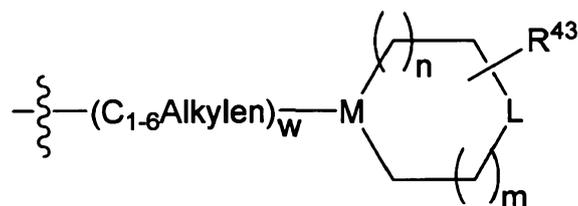
z 代表 0 或 1；

P 代表羰基、磺醯基或 NR^{24} -羰基，其中官能基 NR^{24} -羰基之氮原子與 R^{22} 相連接，其中

R^{24} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

R^{22} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基或雜芳香基；或

R^{22} 代表一依據下圖所示通式(VIII)之官能基，其中



(VIII)

n 代表 0、1 或 2；

m 代表 0、1 或 2；

w 代表 0 或 1；

M 代表 CH 或氮原子；

當 P 代表 NR²⁴-羰基且 w 代表 0 時，M 代表 CH；且當 z 及 w 同時代表 0 時，M 代表 CH；

L 代表 CR^{44a}R^{44b}、NR⁴⁵、氧原子、硫原子、氧硫基或磺醯基；

R⁴³ 代表 0 至 4 個取代基，其等彼此各自無關地由氟、氯、羥基、橋氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基及經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等構成之組群所選出；

及/或 0 至 4 個殘基 R⁴³ 中二相鄰之殘基共同構成一經熔合之芳香基或雜芳香基；

R^{44a} 及 R^{44b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基或一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基；

或 R^{44a} 及 R^{44b} 可共同代表橋氧基；

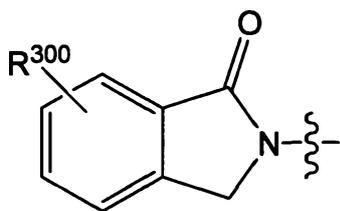
R⁴⁵ 代表氮原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原

子之環烷基、芳香基或雜芳香基或一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基或含 3 至 8 個碳原子之環烷基；

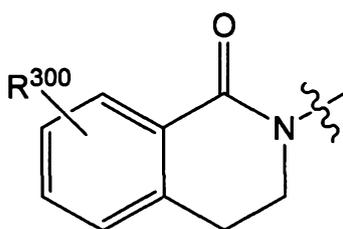
其中上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、芳香基或雜芳香基等殘基可各自為未經取代或被相同或相異之殘基取代一次或數次；及上述含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、含 1 至 6 個碳原子之亞烷基等殘基各自可為分叉或未分叉；

於必要時其形式為一種單獨之鏡像異構物，或一種單獨之非鏡像異構物，或消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每種情形中其形式為其等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類。

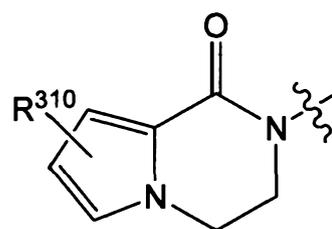
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之化合物，其中 D1 代表一由下列殘基構成之組群所選出之殘基



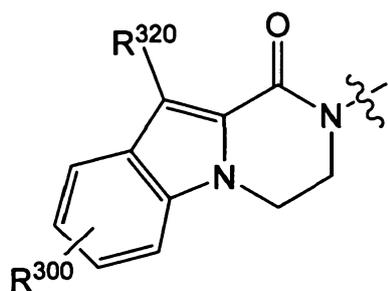
D1a



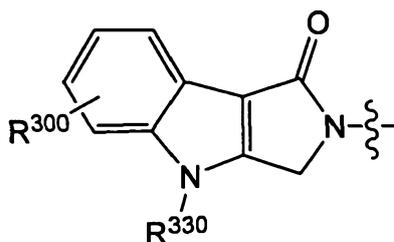
D1b



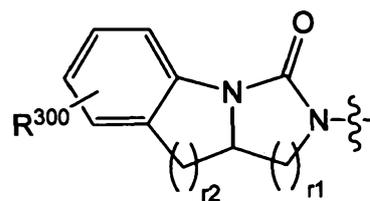
D1c



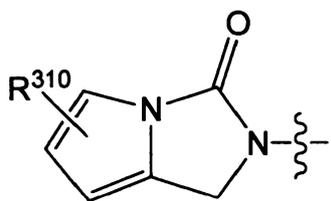
D1d



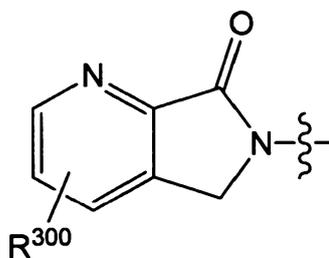
D1e



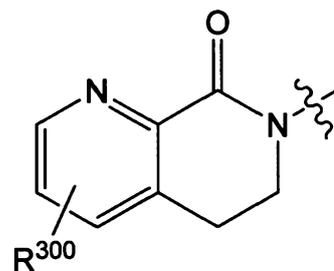
D1f



D1g

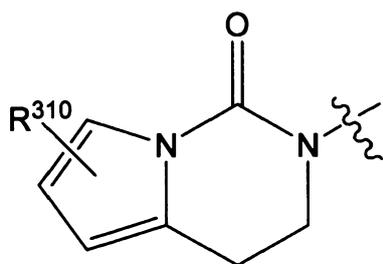


D1h



D1i

及



D1j,

其中

R^{300} 代表 0、1、2、3 或 4 個取代基，其等彼此無關地由氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{310} 代表 0、1、2 或 3 個取代基，其等彼此無關地由氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{320} 代表一由氫、氟、氯、溴、碘等原子、三氟甲基、三氟甲氧基及含 1 至 4 個碳原子之烷基等構成之組群所選出之取代基；

R^{330} 代表一由氫、含 1 至 4 個碳原子之烷基、芳香基、芳香基亞甲基及雜芳香基等構成之組群所選出之取代基；

r1 代表 1 或 2 及

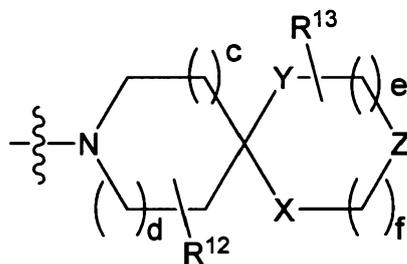
r2 代表 1 或 2。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之被取代之化合物，其中 R^3 代表苯基、萘基、苯並二氫吡喃基、吲哚基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑並噻唑基、呋唑基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基或萘基，尤其偏好代表苯基、萘基、苯並二氫吡喃基、苯並噻吩基、苯並噁二唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑並噻唑基、二苯並呋喃基，或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基，特別代表苯基、萘基、苯並二氫吡喃基、苯並噻吩基或代表一經由一含 1 或 2 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基，其中前文之芳香基或雜芳香基係各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關主要由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、苯氧基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出，且其中前文所言之諸亞烷基係各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基彼此無關主要由含 1 至 3 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基、苯基、苯氧基、萘基、呋喃基、噻吩基及吡啶基等構成之組群所選出。
4. 根據申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中 R^4 代表一由氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基及環丙基等構成之組群所選出之取代基，尤其偏好代表氫原子。
5. 根據申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中 R^8 代表氫原子，含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其

係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基，二級-丁基或三級-丁基，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，2,2,2-三氟乙基，苯基，苯甲基，苯乙基，苯丙基，或代表一經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之環丙基，環丁基，環戊基，環己基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次。

6. 根據申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟等原子、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丙基、苯基、苯甲基、苯乙基、環丙基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、環丁基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、環戊基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基、環己基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基或三氟甲基-含 1 至 3 個碳原子之亞烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；較偏好者為 R^{9a} 及 R^{9b} 二者同時代表氫原子。
7. 根據申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中

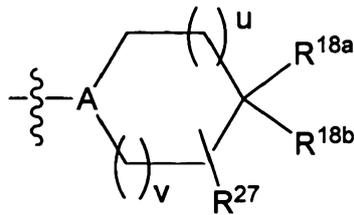
(a1) 通式(II)採取下圖所示之部分結構(IIa)：



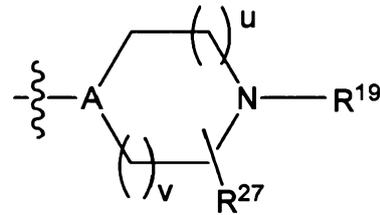
(IIa)

或

(a2) 通式(III)採取下圖所示之二部分結構(IIIa)或(IIIb)其中之一：



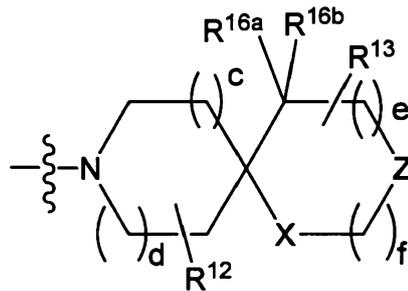
(IIIa)



(IIIb)

8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之被取代之化合物，其中

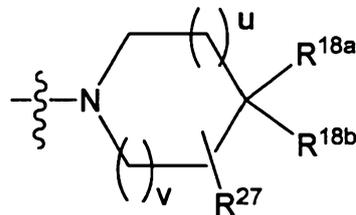
(a1) 通式(IIa)之部分結構採取下圖所示之部分結構(IIb)：



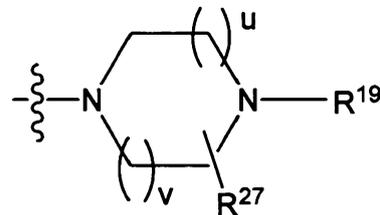
(IIb)

或

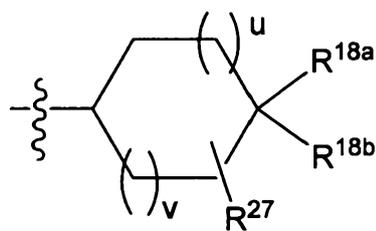
(a2) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構係採取下圖所示之四個部分結構(IIIc)、(IIId)、(IIIe)或(IIIf)其中之一：



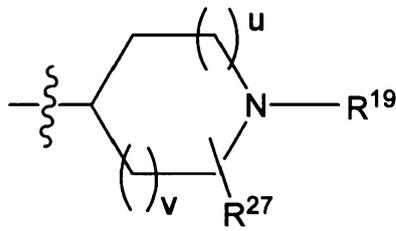
(IIIc)



(IIId)



(IIIe)



(III f)

9. 根據申請專利範圍第 8 項所述之被取代之化合物，其中

(a1) 通式(IIa)之部分結構採取部分結構(IIb)，且 s 及 t 分別代表 0；

或

(a2) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構採取部分結構(IIIc)或(IIId)其中之一，且 s 及 t 分別代表 0；

或

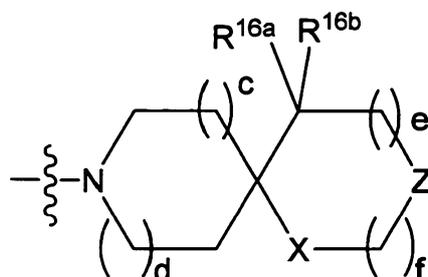
(a3) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構採取部分結構(IIIc)或(IIId)其中之一，且其中二取代基 R^{27} 共同形成一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基橋，故於部分結構(IIIc)或(IIId)中所示之環結構採取一由雙環銜接之形式，且 s 及 t 分別代表 0；

或

(a4) 通式(IIIa)及(IIIb)之部分結構採取部分結構(IIIc)、(IIId)、(IIIe)或(III f)其中之一；且 s 代表 1 及 t 代表 0、1、2 或 3；且 R^8 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此無關地各自代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中

(a1) s 及 t 分別代表 0，且通式(II)採取下圖所示之部分結構(IIc)



(IIc)

其中

c、d、e 及 f 彼此無關地各自代表 0、1 或 2；

X 代表 $CR^{14a}R^{14b}$ 、 NR^{15} 或氧原子；

Z 代表 $CR^{18a}R^{18b}$ 或 NR^{19} ；

或

Z 代表 $=N(CR^{126})-$ ，條件為當 X 代表氧原子，且 f 代表 0 時，其中氮原子與氧原子以單鍵鍵結，

R^{126} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基，或代表一於必要時經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{16a} 及 R^{16b} 彼此各自無關地代表氫原子，或代表一於必要時經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，及/或 R^{16a} 及 R^{16b} 共同代表橋氧基；

R^{15} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基或代表一於必要時經由

E 代表氮原子或 CH；當 i 代表 1 及 j 代表 0 時，則 E 代表 CH；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ；

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

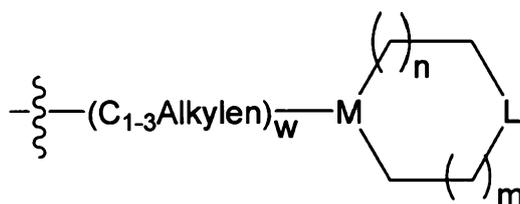
R^{38} 代表氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、噻啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代

一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa) ,

其中

w 代表代表 0 或 1 ；

n 代表代表 0 或 1 ；

m 代表代表 0 或 1 ；

M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH ；

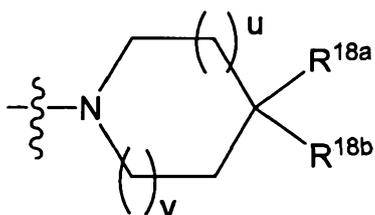
L 代表 $\text{CR}^{44a}\text{R}^{44b}$ 或 NR^{45} ；

其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

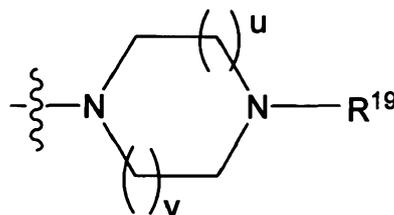
R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

或

(a2) s 及 t 分別代表 0, 且通式(III)採取下圖所示之二部分結構(IIIc')或(III d')其中之一,



(IIIc')



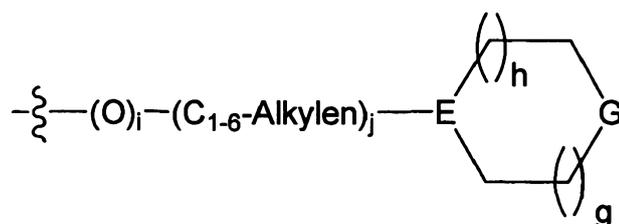
(III d')

其中 u 及 v 彼此各自無關地代表 0、1 或 2,

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基, 其等各自為未被取代或被取代一次或數次, 其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出,

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa)

其中

i 代表 0 或 1;

j 代表 0 或 1；

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1；

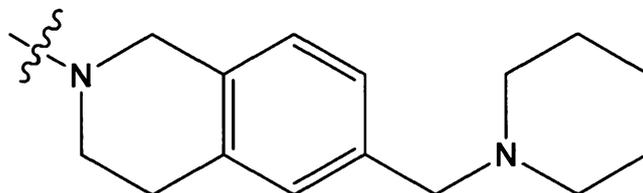
E 代表氮原子或 CH；當 i 代表 1 及 j 代表 0 時，則 E 代表 CH；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ；

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{38} 代表氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；或

R^{18a} 代表下圖所示之殘基

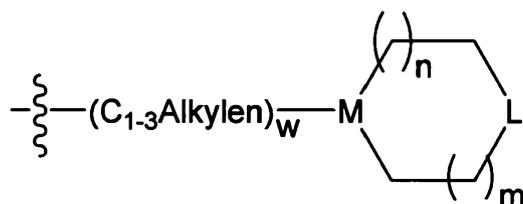


R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所

選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、嘧啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基；其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa)

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

L 代表 $\text{CR}^{44a}\text{R}^{44b}$ 或 NR^{45} ；

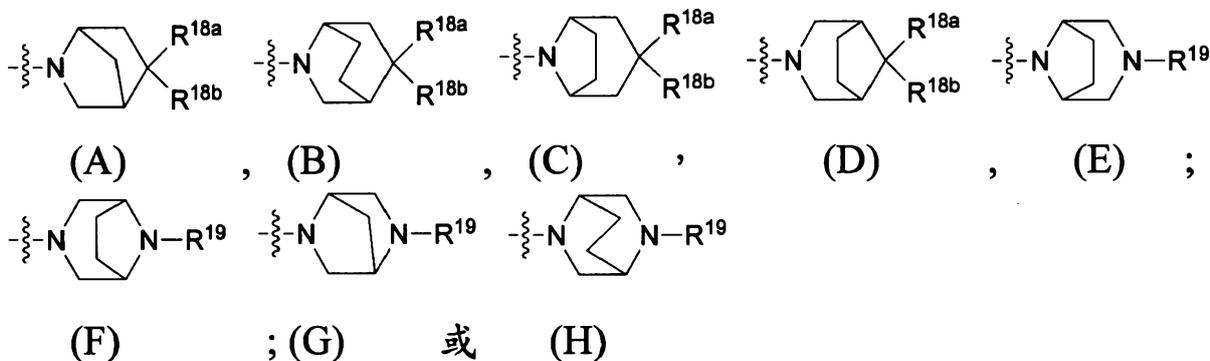
其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基

取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

或

(a3) s 及 t 分別代表 0，且通式(III)採取下圖所示之部分結構(A)至(H)其中之一，

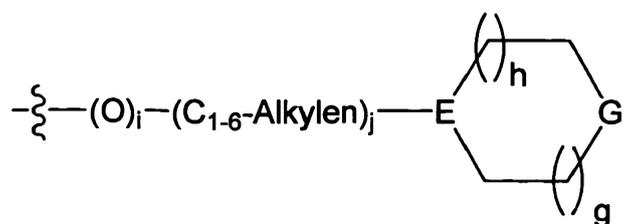


且其中

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa)

其中

i 代表 0 或 1；

j 代表 0 或 1；

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1；

E 代表氮原子或 CH ；當 i 代表 1 及 j 代表 0 時，則 E 代表 CH ；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ；

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

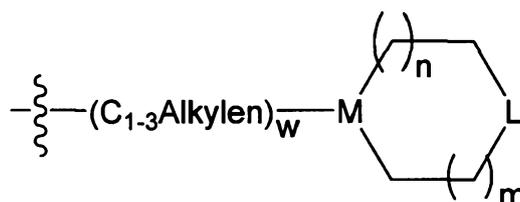
R^{38} 代表氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此

各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基，或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、嘧啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa)

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 或 NR^{45} ；

其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個

碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

或

(a4)

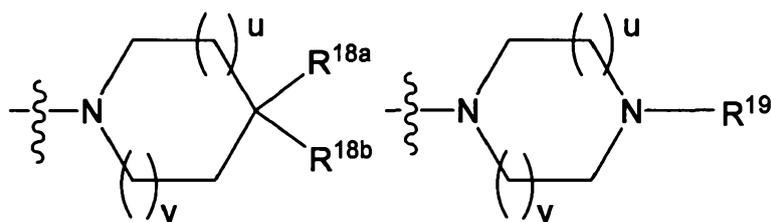
s 代表 1，

t 代表 0、1、2 或 3，

R^8 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基，

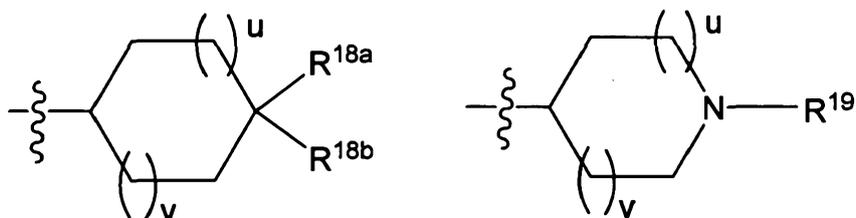
R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其二者各自分別代表氫原子；

通式(III)採取下圖所示之四個部分結構(IIIc')、(III d')、(IIIe')及(III f')其中之一，



(IIIc')

(III d')



(IIIe')

(III f')

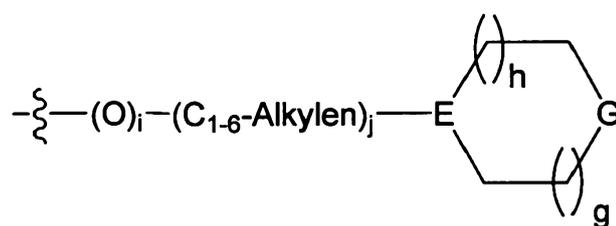
其中 u 及 v 彼此各自無關地代表 0、1 或 2，

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被二

含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、未經取代或被取代一次或數次之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或

R^{18a} 代表依據下圖所示通式(IVa)之殘基



(IVa)

其中

i 代表 0 或 1；

j 代表 0 或 1；

h 及 g 彼此無關地代表 0 或 1；

E 代表氮原子或 CH ；當 i 代表 1 及 j 代表 0 時，則 E 代表 CH ；

G 代表 $CR^{37a}R^{37b}$ 或 NR^{38} ；

其中 R^{37a} 及 R^{37b} 彼此各自無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

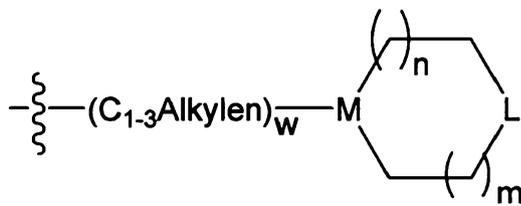
R^{38} 代表氫原子；含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原

子之環烷基或吡啶基；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻唑基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表苯氧基或吡啶氧基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由含 1 至 6 個碳原子之亞烷基-醯胺所銜接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷基-羰基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基-含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或代表苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、三唑基、嘧啶基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、三唑基或咪唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，

或代表依據下圖所示通式(VIIIa)之殘基



(VIIIa)

其中

w 代表代表 0 或 1；

n 代表代表 0 或 1；

m 代表代表 0 或 1；

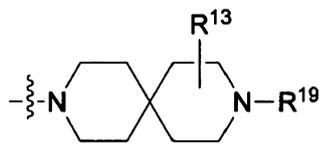
M 代表 CH 或氮原子；當 w 代表 0 時，則 M 代表 CH；

L 代表 $CR^{44a}R^{44b}$ 或 NR^{45} ；

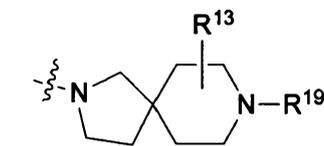
其中 R^{44a} 及 R^{44b} 彼此無關地代表氫原子；氟原子或含 1 至 6 個碳原子之烷基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基。

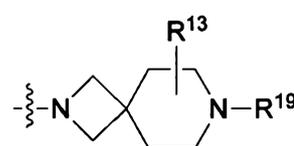
11. 根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中依據通式(II)之部分結構採取下圖所示諸部份結構其中之一：



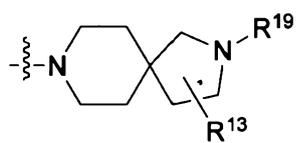
SP 1



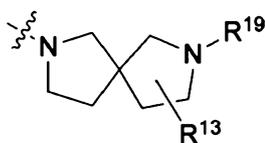
SP 2



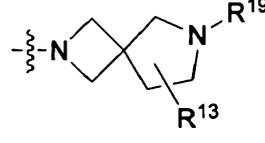
SP 3



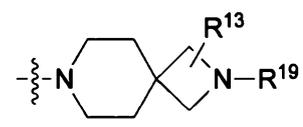
SP 4



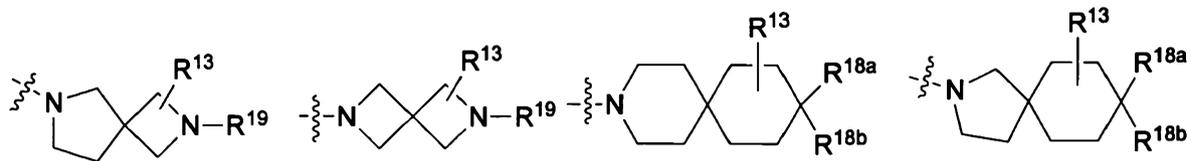
SP 5



SP 6



SP 7

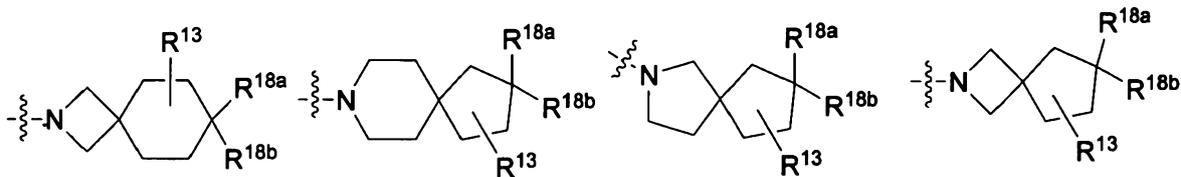


SP 8

SP 9

SP 10

SP 11

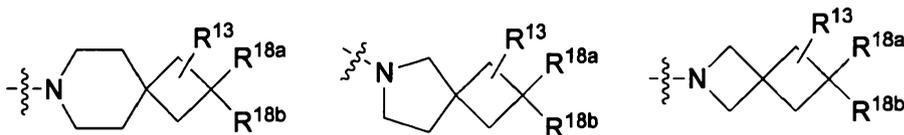


SP 12

SP 13

SP 14

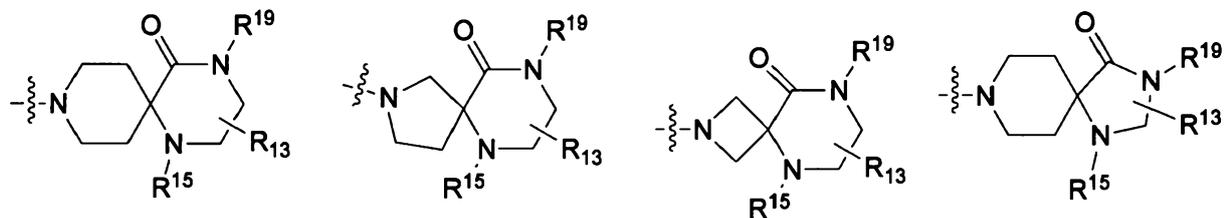
SP 16



SP 17

SP 18

SP 19

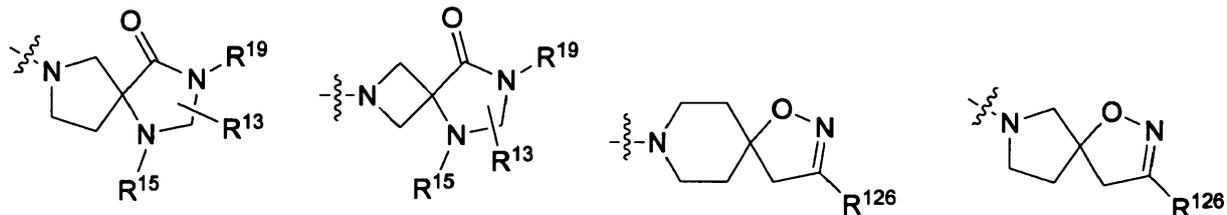


SP 20

SP 21

SP 22

SP 23

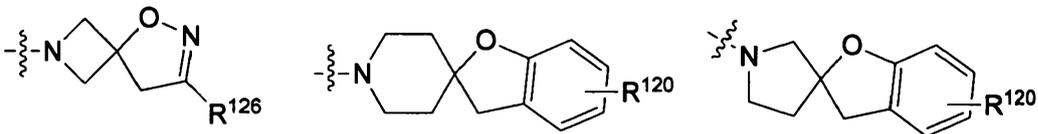


SP 24

SP 25

SP 26

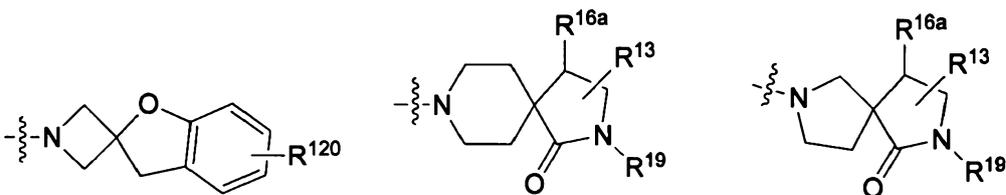
SP 27



SP 28

SP 29

SP 30

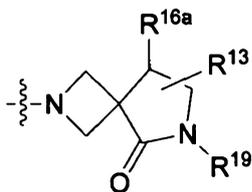


SP 31

SP 32

SP 33

或



SP 34 ,

其中

R^{13} 代表 1 或 2 個殘基，其係由氫原子及未經取代或經相同或不同之取代基所取代之苯基所選出，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

及/或其中二取代基 R^{13} 共同形成橋氧基；

及/或二相鄰之取代基 R^{13} 共同形成一經熔合之芳香基或雜芳香基，尤其形成一苯並基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{15} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基或代表未經取代或經相同或不同之取代基取代一次或數次之苯基或吡啶基或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{16a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基或代表苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或

數次，其中該等取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{18a} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基、苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或一含 1 至 6 個碳原子之亞烷氧基所鍵結之被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基、苯基、咪唑基、三唑基、或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、橋氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出，且其中苯基、咪唑基、三唑基、或吡啶基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{18b} 代表氫原子、羥基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基所鍵結之苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基

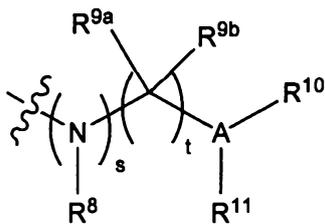
取代一次或數次，其中苯基及吡啶基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、噻唑基或三唑基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；或代表一經由一含 1 至 6 個碳原子之亞烷基或羰基所鍵結之苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、噻唑基及三唑基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

R^{120} 代表氫、氟、氯等原子、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、含 1 至 6 個碳原子之烷基、三氟甲基、未經取代或經一次或數次取代之苯基，其中苯基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出；

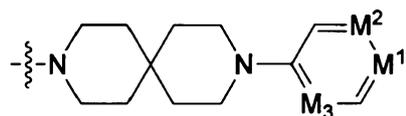
R^{126} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基、苯基或吡啶基；或代表經由一含 1 至 3 個碳原子之亞烷基所鍵結之含 3 至 6 個碳原子之環烷基、苯基或吡啶基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次，其中苯基及吡啶基等殘基之取代基主要彼此各自無關地由氟、氯、三氟甲基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲氧基、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基等構成之組群所選出。

12. 根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項或數項所述之被取代之化合物，其中於通式(I)中，下圖所示之部份結構(B)

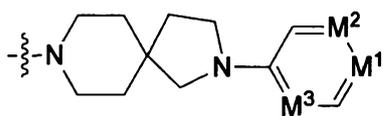


(B)

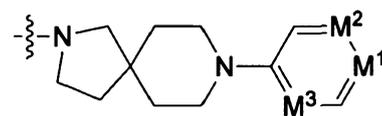
係選自於：



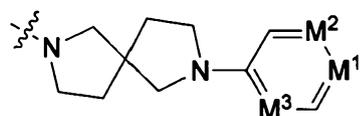
(B.1.)



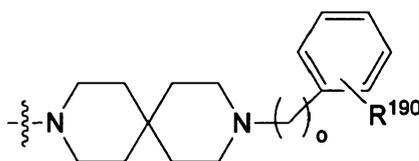
(B.2.)



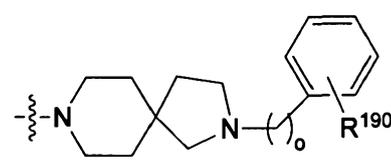
(B.3.)



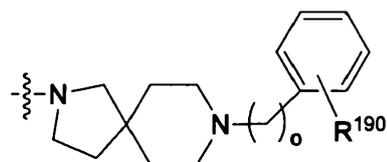
(B.4)



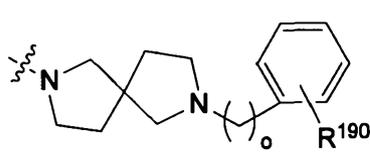
(B.5.)



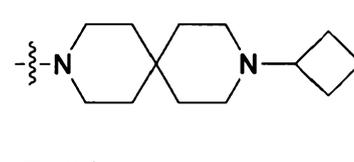
(B.6.)



(B.7.)



(B.8.)



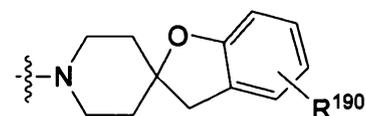
(B.9.)



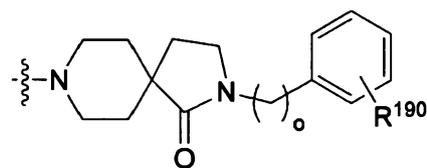
(B.10.)



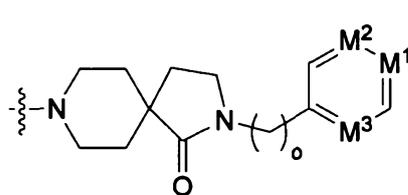
(B.11.)



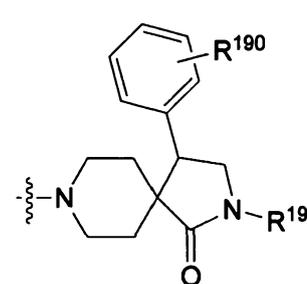
(B.12.)



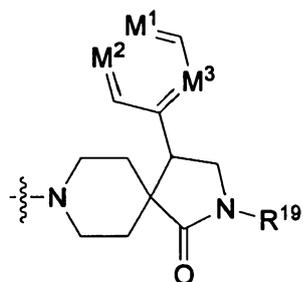
(B.13.)



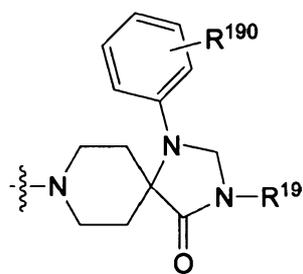
(B.14.)



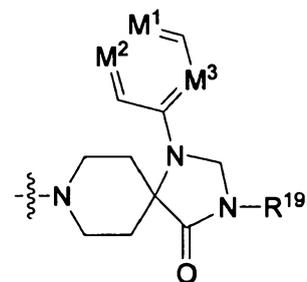
(B.15.)



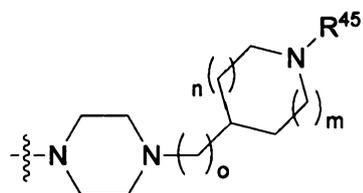
(B.16.)



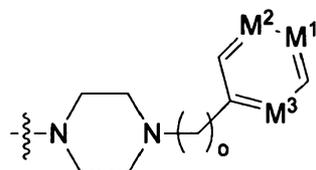
(B.17.)



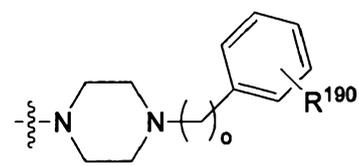
(B.18.)



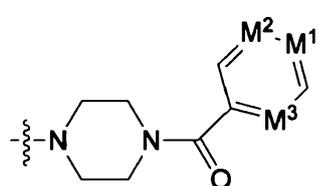
(B.19.)



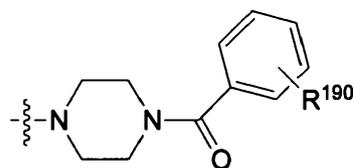
(B.20.)



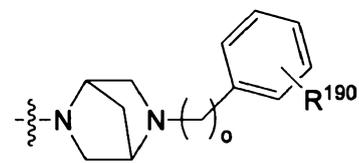
(B.21.)



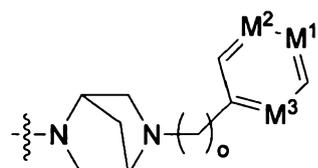
(B.22.)



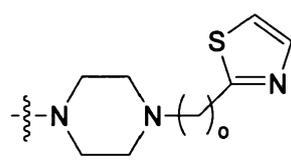
(B.23.)



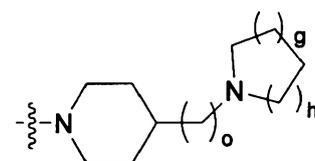
(B.24.)



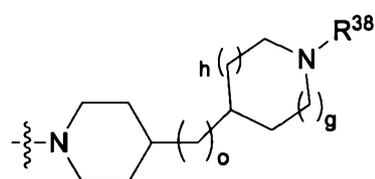
(B.25.)



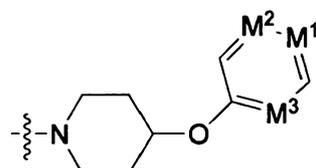
(B.26.)



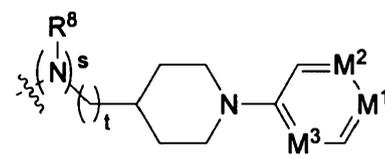
(B.27.)



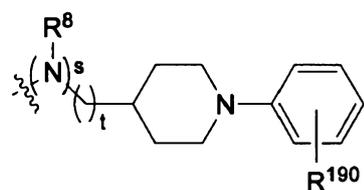
(B.28.)



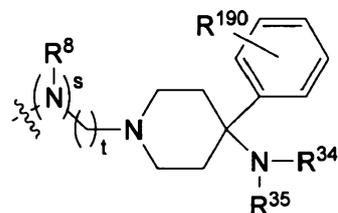
(B.29.)



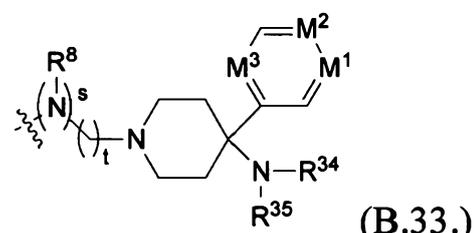
(B.30.)



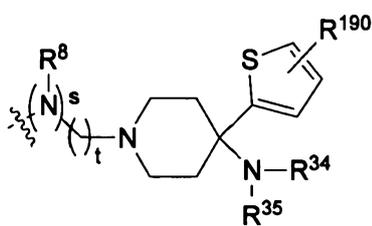
(B.31.)



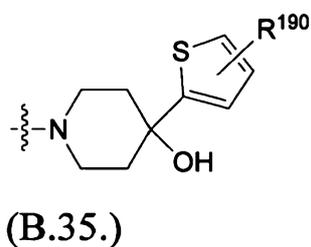
(B.32.)



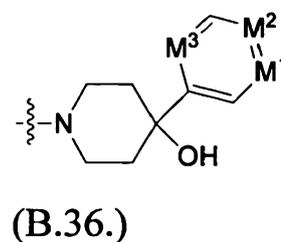
(B.33.)



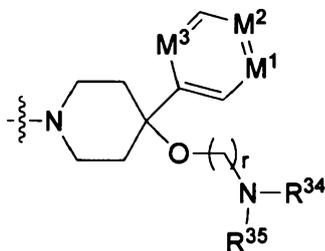
(B.34.)



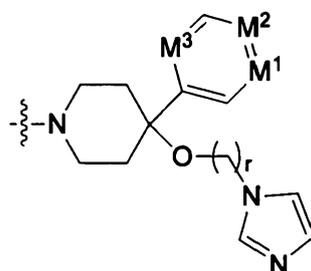
(B.35.)



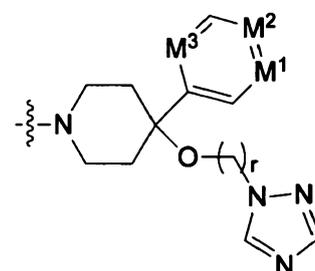
(B.36.)



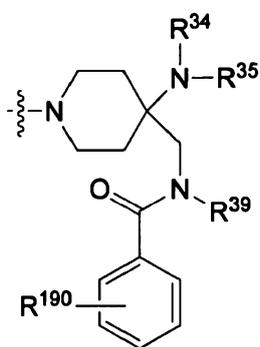
(B.37.)



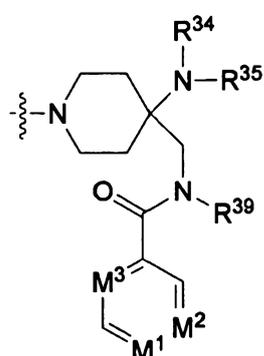
(B.38.)



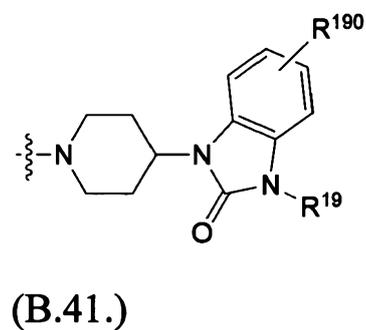
(B.39.)



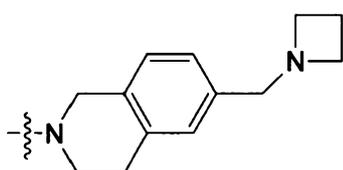
(B.40.)



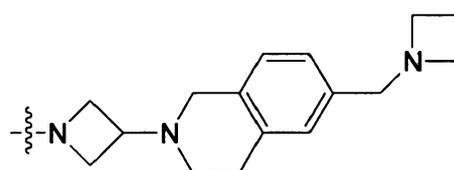
(B.40.)



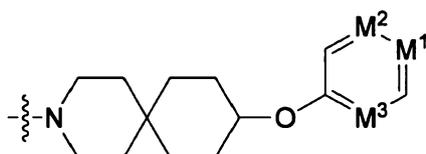
(B.41.)



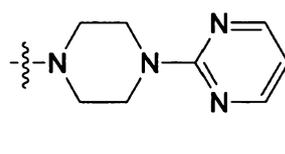
(B.42.) 或



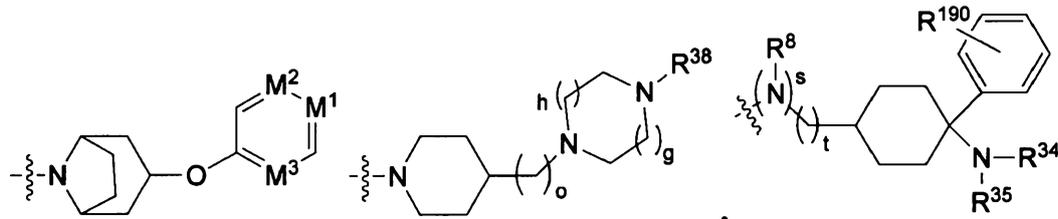
(B.43.)



(B.44.)



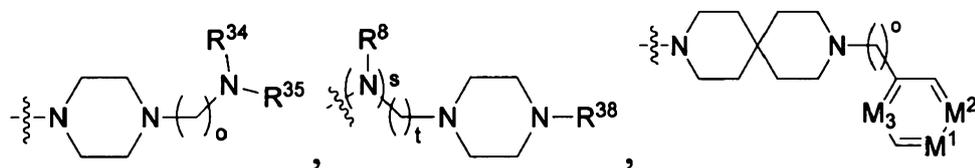
(B.45.)



(B.46.)

(B.47.)

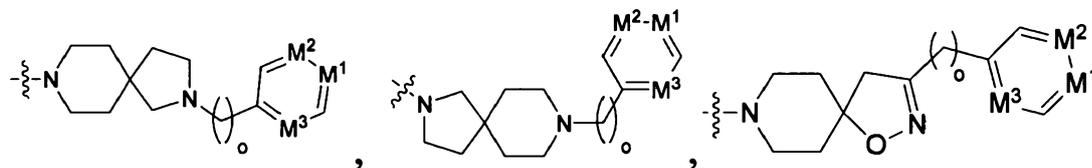
(B.48.)



(B.49.)

(B.50.)

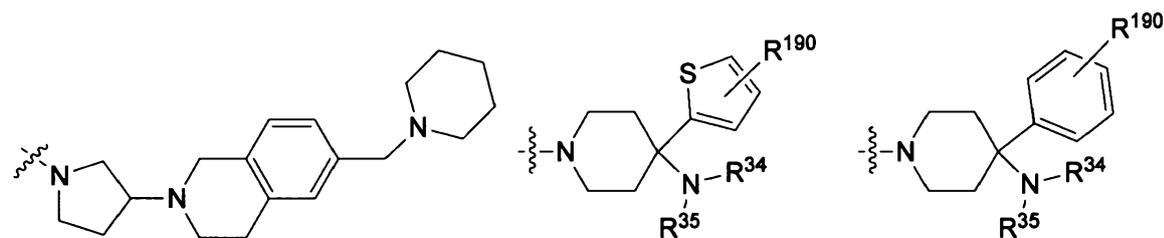
(B.51.)



(B.52.)

(B.53.)

(B.54.)



(B.55.)

(B.56)

(B.57)

其中

h 代表 0 或 1；

g 代表 0 或 1；

m 代表 0 或 1；

n 代表 0 或 1；

o 代表 0、1、2 或 3；

r 代表 1、2 或 3，尤其係 1 或 2；

s 代表 0 或 1；

t 代表 0、1、2 或 3，尤其係 0、1 或 2，其前提為 s 代表 0，且 t 亦代表 0；

M^1 、 M^2 及 M^3 可彼此無關地代表氮原子或 CH，其中 M^1 、 M^2 及 M^3 三者中其中一變數代表氮原子，其他二變數則代表 CH； R^8 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基或三級-丁基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其係環丙基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{19} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基或三級-丁基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其係環丙基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{34} 及 R^{35} 較好偏彼此各自無關地代表甲基或乙基或與 R^{34} 及 R^{35} 鍵結之氮原子共同形成一氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、4-(含 1 至 6 個碳原子之烷基)-哌嗪基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；

R^{38} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；

R^{39} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基，尤其係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、異丁基或三級-丁基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基，尤其係環丙基，其等各自為未被取代或被相同或不同之取代基取代一次或數次；及

R^{45} 代表氫原子、含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 3 至 6 個碳原子之環烷基或吡啶基；及

R^{190} 代表 0 至 4 個取代基，其係彼此無關地由氟、氯、三氟甲氧基、三氟甲基或氰基。

13. 根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項或數項所述之化合物，其中該化合物係選自於該組群，其包含有：

編號	化合物
G-01	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G-02	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-03	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-吡啶-4-基氧基-哌啶-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-04	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(1-氧基-4-苯基-2,4,8-三氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-05	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-06	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-吡啶-3-基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-07	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氮-異吡啶-1-酮
G-08	7-氯-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氮-異吡啶-1-酮
G-10	7-氯-2-(1-(3-氧基-3-(9-吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-丙基)-1H-吡啶-7-基]異二氮吡啶-1-酮

G-11	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(9-吡啶-4-基)-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基)-1H-吡啶-7-基]異二氮吡啶-1-酮
G-12	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-基)-乙基)-1H-吡啶-6-基]異二氮吡啶-1-酮
G-13	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(3-吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯-8-基)乙基)-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G-14	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(8-(吡啶-4-基)-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺
G-15	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(3-(吡啶-4-基)-1-氧基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-2-烯-8-基)乙基)-1H-吡啶-6-基]異二氮吡啶-1-酮
G-16	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(3-(6-(哌啶-1-基)甲基)-3,4-二氮異喹啉-2(1H)-基)吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺
G-17	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(7-(吡啶-4-基)-2,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-2-基)乙基)-1H-吡啶-7-基)苯磺醯胺
G-18	N-(1-(2-(9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-氧乙基)-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲苯磺醯胺
G-19	7-氯-2-(1-(2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-6-基]異二氮吡啶-1-酮

G-20	7-氯-2-(1-(2-(9-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-2-氧乙基)-1H-吲哚-6-基)異二氮吲哚-1-酮
G-21	2-(1-(2-(9-(氮雜環丁-1-基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-2-氧乙基)-1H-吲哚-6-基)-7-氯異二氮吲哚-1-酮
G-22	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-(1-(2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基氧基)-3-氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吲哚-7-基)苯磺醯胺
G-23	8-氯-4-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-(吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基)-1H-吲哚-6-基]-3,4-二氮-2H-吡咯並[3,4-b]吲哚-1-酮
G-24	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吲哚-7-基]甲基]苯磺醯胺
G-26	7-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基]-2,3-二氮-異吲哚-1-酮
G-27	5-甲基-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-乙基]-1H-吲哚-6-基]-1,2-二氮-吡咯並[2,1-e]咪唑-3-酮
G-31	10-氯-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吲哚-6-基]-3,4-二氮-2H-吡嗪並[1,2-a]吲哚-1-酮
G-33	8-氯-2-[1-[2-氧基-2-(9-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)乙基]-1H-吲哚-6-基]-3,4-二氮-2H-吡咯並[1,2-a]吡嗪-1-酮

G_CC-1	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G_CC-2	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G_CC-3	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G_CC-4	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]苯磺醯胺
G_CC-5	N-[1-[2-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-6	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]苯磺醯胺
G_CC-7	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-[4[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-8	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[2-[4[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-9	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲基]-乙醯胺
G_CC-10	N-[1-[2-(3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-7-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-11	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺

G_CC-12	N-[1-[2-[3-(4-氟苯基)-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-13	N-[1-[2-(3-苯甲基-3,7-二氮雜螺旋[4.4]壬-7-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-14	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-15	2-[6-[[4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-16	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-2-[7-[(萘-1-基磺醯基)胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-17	N-[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-18	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺
G_CC-19	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙醯胺
G_CC-20	N-[1-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺

G_CC-21	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙酰胺
G_CC-22	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙酰胺
G_CC-23	3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙酰胺
G_CC-24	2-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙酰胺
G_CC-25	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-2-[7-[[[(萘-1-基磺酰基)胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙酰胺
G_CC-26	2-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-N-甲基-乙酰胺
G_CC-27	2-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-乙酰胺
G_CC-28	2-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙酰胺
G_CC-29	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺
G_CC-30	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙酰胺

G_CC-31	N-[1-[2-[1-(4-氟苯基)-3-甲基-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-32	N-[1-[2-(3-苯甲基-4-氧基-3,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-33	N-[1-[2-[2-(4-氟苯基)-甲基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-34	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[2-(吡啶-4-基-甲基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-35	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-36	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-37	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2-(三氟甲基)-苯磺醯胺
G_CC-38	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]萘-1-磺醯胺
G_CC-39	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺

G_CC-40	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-41	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-42	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-43	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-44	N-[1-[3-[4-(3-二甲胺基-丙基)-哌嗪-1-基]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-45	N-[1-[3-(4-羰基-4-吡啶-2-基-哌啶-1-基)-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-46	N-[3-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-丙基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺
G_CC-47	3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-48	N-[1-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺
G_CC-49	N-[3-(4-二甲胺基-4-苯基-哌啶-1-基)-丙基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺
G_CC-50	N-[4-(氮雜環丁-1-基)-4-苯基-環己基]-3-[7-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺

G_CC-51	N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-3-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺
G_CC-52	N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-2-(三氟甲基)-苯磺醯胺
G_CC-53	N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-2-(三氟甲基)-苯磺醯胺
G_CC-54	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-56	N-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-丙基]-3-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基]磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-丙醯胺
G_CC-57	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-吡啶-3-基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-哌啶-1-基]乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺
G_CC-59	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-60	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-61	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-62	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基]]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺
G_CC-63	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氮-異吡啶-1-酮

G_CC-64	7-氯-2-[1-[3-[4-[(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基]-哌嗪-1-基)]-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氢-异吡啶-1-酮
G_CC-65	4-氯-2,5-二甲基-N-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺酰胺
G_CC-66	8-[3-[6-(4-氯-3-氧-1,2-二氢-异吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-丙基]-3-[(4-氟苯基)-甲基]-3,8-二氮杂螺旋[4.5]癸-4-酮
G_CC-67	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮杂螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氢-异吡啶-1-酮
G_CC-68	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(4-吡啶-4-基氧基-哌啶-1-基)-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氢-异吡啶-1-酮
G_CC-69	7-氯-2-[1-[3-(4-羧基-4-吡啶-3-基-哌啶-1-基)-3-氧基-丙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氢-异吡啶-1-酮
G_CC-70	3-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基氧基-哌啶-4-基)-乙基]-丙基]胺
G_CC-71	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙基]胺
G_CC-72	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢-异吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-丙基]胺
G_CC-73	3-[7-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-丙基]胺

G_CC-74	3-[6-[[[(4-氯-2,5-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-噻吩-2-基-哌啶-1-基)-乙基]-丙醯胺
G_CC-76	2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺(G_CC-76)
G_CC-77	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-77)
G_CC-81	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-3-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺(G_CC-81)
G_CC-84	N-[1-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-7-基]-4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯胺 (G_CC-84)
G_CC-88	2-[7-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺 (G_CC-88)
G_CC-91	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-91)
G_CC-92	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-(4-吡啶-4-基氧基-哌啶-1-基)-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-92)
G_CC-95	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-2-[6-[[[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙醯胺(G_CC-95)

G_CC-99	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-2-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺(G_CC-99)
G_CC-102	N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-2-[7-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-乙酰胺(G_CC-102)
G_CC-103	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-乙基]-乙酰胺(G_CC-103)
G_CC-106	7-氯-2-[1-[3-氧基-3-(3-吡啶-4-基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-9-基)-丙基]-1H-吡啶-7-基]-2,3-二氢-異吡啶-1-酮(G_CC-106)
G_CC-108	N-[[1-[2-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-乙酰基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-4-基]-吡啶-4-羧酸酰胺(G_CC-108)
G_CC-111	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲基]-乙酰胺(G_CC-111)
G_CC-113	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氢-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-[4-(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-乙基]-N-甲基-乙酰胺(G_CC-113)
G_CC-116	3-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺酰基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-丙酰胺(G_CC-116)

G_CC-117	N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-3-[6-[[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯基)磺醯基]胺基]-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-丙醯胺(G_CC-117)
G_CC-119	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-丙醯胺(G_CC-119)
G_CC-120	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-哌啶-1-基]-乙基]-1H-吡啶-6-基]-苯磺醯胺(G_CC-120)
G_CC-123	3-[7-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[(1-吡啶-4-基-哌啶-4-基)-甲基]-丙醯胺(G_CC-123)
G_CC-127	3-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-[2-(4-二甲胺基-4-苯基-環己基)-乙基]-N-甲基-丙醯胺(G_CC-127)
G_CC-128	7-氯-2-[1-[2-[4-[(3-氟苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-2-氧基-乙基]-1H-吡啶-6-基]-2,3-二氫-異吡啶-1-酮(G_CC-128)
G_CC-138	2-[6-(4-氯-3-氧基-1,2-二氫-異吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]-N-甲基-N-[3-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺(G_CC-138)
G_CC-139	4-甲氧基-2,6-二甲基-N-[1-[2-氧基-2-[4-(吡啶-3-羰基)-哌嗪-1-基]-乙基]-1H-吡啶-7-基]-苯磺醯胺(G_CC-139)

於必要時，其形式可為一種單獨之鏡像異構物，或一種單獨之非鏡像異構物，或該消旋異構物，或鏡像異構物對，或非鏡像異構物對，鏡像異構物對及/或非鏡像異構物對之混合物，及於每種情形中其

等之鹼類及/或生理上可被接受之鹽類，尤其以氫氯酸鹽為其形式。

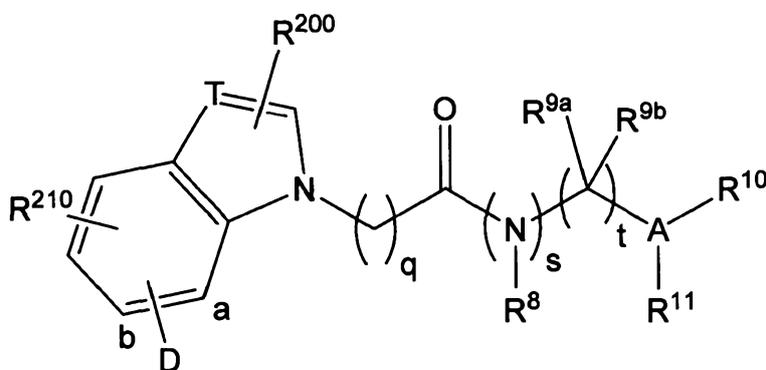
14. 一種藥品，其含有至少一根據申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項或數項所述之化合物。
15. 一種使用一根據前述申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項或數項所述之化合物於製備一藥品用於治療疼痛，尤其急性疼痛、內臟性疼痛、神經病變引起之疼痛、慢性疼痛及/或發炎性疼痛、偏頭痛、糖尿病、呼吸道疾病、發炎性腸道病症、神經性病徵、皮膚發炎、風濕病、敗血性休克、再灌注徵候群、肥胖及作為一種血管新生之抑制劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)