



(21) 申請案號：112119147

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 23 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/34 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

(30) 優先權：2022/05/25

美國

63/345,501

(71) 申請人：天主教魯汶大學 (比利時) KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (BE)

比利時

美商拜奧海芬治療學有限公司 (法國) BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD. (FR)

美國

(72) 發明人：馬尚 阿爾諾 MARCHAND, ARNAUD (FR)；范赫克 吉恩 克里斯托夫

VANHERCK, JEAN-CHRISTOPHE (BE)；賴希 梅蘭妮 REICH, MELANIE

(DE)；克魯格 賽巴斯蒂安 KRUGER, SEBASTIAN (DE)；福茨 托馬斯 VOETS,

THOMAS (BE)；弗里恩斯 喬里斯 VRIENS, JORIS (BE)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 192 頁

(54) 名稱

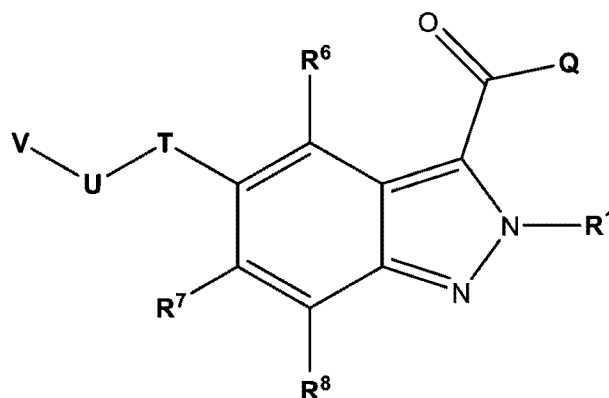
用於治療 TRPM3 介導之病症的吡啶衍生物

(57) 摘要

本發明係關於適用於預防或治療 TRPM3 介導之病症，更特定而言選自疼痛及發炎性過敏之病症的化合物。本發明亦係關於一種用於預防或治療該等 TRPM3 介導之病症的方法。

The invention relates to compounds that are useful for the prevention or treatment of TRPM3 mediated disorders, more in particular disorders selected from pain and inflammatory hypersensitivity. The invention also relates to a method for the prevention or treatment of said TRPM3 mediated disorders.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療TRPM3介導之病症的吡啶衍生物

【英文發明名稱】 INDOLIZINE DERIVATIVES FOR TREATING TRPM3-MEDIATED DISORDERS

【中文】

本發明係關於適用於預防或治療TRPM3介導之病症，更特定而言選自疼痛及發炎性過敏之病症的化合物。本發明亦係關於一種用於預防或治療該等TRPM3介導之病症的方法。

【英文】

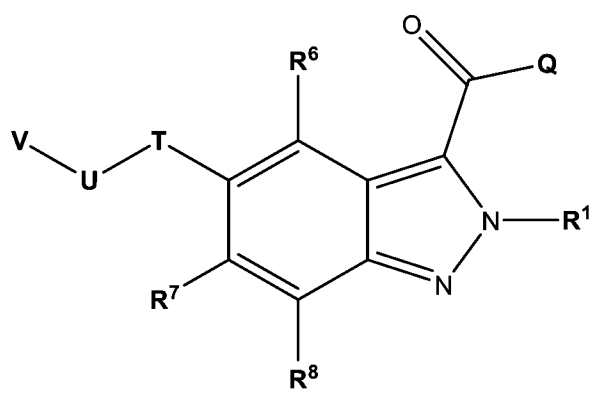
The invention relates to compounds that are useful for the prevention or treatment of TRPM3 mediated disorders, more in particular disorders selected from pain and inflammatory hypersensitivity. The invention also relates to a method for the prevention or treatment of said TRPM3 mediated disorders.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療TRPM3介導之病症的吡啶衍生物

【英文發明名稱】 INDOLIZINE DERIVATIVES FOR TREATING TRPM3-MEDIATED DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於預防或治療TRPM3介導之病症，更特定而言選自疼痛、發炎性過敏及癲癇症之病症的化合物。本發明亦係關於一種用於預防或治療該等TRPM3介導之病症的方法。

【先前技術】

【0002】 TRP超家族由具有組裝成均或雜四聚體以形成陽離子可滲透離子通道之六個跨膜域(6TM)的蛋白質組成。名稱TRP來源於果蠅trp (瞬時受體電位)突變，其特徵在於蠅類光受器在對持續光之反應中的瞬時受體電位。在過去15年，已在酵母、蠕蟲、昆蟲、魚及哺乳動物中鑑別出trp相關通道，包括人類中之27種TRP。基於序列同源性，TRP通道可分成七個子族：TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML及TRPN。

【0003】 TRP超家族之成員可能表現於所有哺乳動物器官及細胞類型中，且近年來已在理解其生理學作用方面取得較大進展。某些TRP通道之經調適選擇性使得其能夠在Ca²⁺、Mg²⁺及痕量金屬離子之細胞吸收及/或經上皮轉運中起到關鍵作用。此外，TRP通道對寬泛化學及物理刺激陣列之敏感性允許其充當在視覺至味覺及觸覺範圍之過程中涉及之專用生物感測器。詳言之，TRP超家族之若干成員展現極高溫度敏感性。此等所謂的熱TRP (thermoTRP)高度表現於感官神經元及/或皮膚角質細胞中，其中其充當偵測無害及有害(疼痛)溫度之主要熱感

測器。

【0004】 越來越清晰的是，TRP通道功能異常直接涉及各種遺傳及後天疾病之病因。實際上，已將TRP通道基因之功能損失型及功能獲得型突變兩者鑑別為遺傳性疾病(包括短脊柱畸形(brachyolmia)、低鎂血症伴隨繼發性低鈣血症、多囊性腎病、IV型黏脂貯積症及家族性局灶節段性腎小球硬化症)之直接病因。此外，TRP通道功能/功能異常已與廣泛範圍之病理病況，包括慢性疼痛、高血壓、癌症及神經退化病症直接相關。

【0005】 TRPM3 (瞬時受體電位黑素抑素3；Transient receptor potential melastatin 3)代表有前景之藥理學目標。TRPM3表現於背根及三叉神經節之小直徑感覺神經元之較小子集中，且涉及熱感測。神經類固醇硫酸孕烯醇酮為已知TRPM3強效活化劑(Wagner等人, 2008)。神經類固醇硫酸孕烯醇酮在野生型小鼠中但不在基因剔除TRPM3小鼠中引發疼痛。最近亦顯示，消除了TRPM3基因剔除小鼠中的CFA誘發之發炎及發炎性疼痛。因此，TRPM3拮抗劑可用作鎮痛藥以抵消疼痛，諸如發炎性疼痛(Vriens J.等人Neuron, May 2011)。亦已確立TRPM3與癲癇症之間的關係(參見例如Eur J Hum Genet. 2019年10月; 27(10): 1611-1618; Elife 2020年5月19日 ;9:e57190. doi: 10.7554/eLife.57190. DOI: 10.7554/eLife.57190; Channels (Austin). 2021; 15(1): 386-397。因此，TRPM3亦為治療癲癇症之潛在目標。

【0006】 已知一些TRPM3拮抗劑，但其均未指向本發明之化合物(Straub I等人Mol Pharmacol, 2013年11月)。舉例而言，已描述一種假定TRPM3阻斷劑-甘草黃素減少大鼠疼痛模型中之機械刺激及冷刺激痛覺過敏(Chen L等人Scientific reports, 2014年7月)。仍對用於預防或治療TRPM3介導之病症，更特定而言治療諸如發炎性疼痛及癲癇症之疼痛的新穎、替代性及/或較佳治療劑存在較大醫學需求。極度需要對某類疼痛具有良好效能、低水準或無副作用(諸如不可能如使

用鴉片類一樣成癮、無毒性)及/或具有良好或較佳藥物動力學或動態特性的治療劑。

【0007】 本發明提供一類新穎化合物，其為TRPM3拮抗劑且可用作TRPM3介導之病症之調節劑。

【發明內容】

【0008】 本發明提供吶吶衍生物及包含此類吶吶衍生物之醫藥組合物。本發明亦提供吶吶衍生物，其用作藥物，更特定而言用於預防及/或治療TRPM3介導之病症，尤其用於預防及/或治療疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症；及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症。

【0009】 本發明亦提供吶吶衍生物之用途，其用於製造供預防及/或治療TRPM3介導之病症，尤其用於預防及/或治療疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症；及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症的醫藥組合物或藥物。

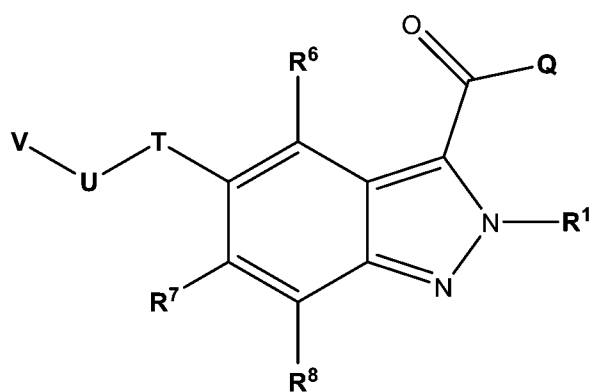
【0010】 本發明亦提供一種藉由向有需要之個體投與根據本發明之吶吶衍生物來預防或治療TRPM3介導之病症之方法。更特定言之，本發明係關於此類用於預防及/或治療疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症；及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症的方法。

【0011】 本發明進一步提供一種用於製備本發明之吶吶衍生物的方法。

【實施方式】

【0012】 將關於特定實施例進一步在一些情況下描述本發明，但本發明不限於此。

【0013】 本發明之第一範疇提供一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(I)

視情況用於治療疼痛或癲癇症或治療疼痛或癲癇症之方法；

其中

R¹表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-S(=O)₂R^W、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X；

Q表示-OR²或-NR³R⁴；

R²表示-R^Y；

R³表示-OH或-R^Y；

R⁴表示-R^Y或-S(=O)₂R^Y；

或**R³**及**R⁴**一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且**U**表示-CR⁵R^{5'}-；或**T**表示-CR⁵R^{5'}-且**U**表示-O-；

R⁵及**R^{5'}**彼此獨立地表示-R^Y；

R⁶、**R⁷**及**R⁸**彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-SF₅、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-S(=O)₂R^W、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆雜烷基；或5員至14員雜芳基；在各情況下

未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、
-CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、
-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y
或-C(=O)NR^YR^Z；

其中

R^W及**R^X**彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該
3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或
多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中
該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取
代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

R^Y及**R^Z**彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該
3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或
多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中
該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取

代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

或R^Y及R^Z一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個，例如1、2、3、4或更多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁₋₆烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-O-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆伸烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-C₁₋₆伸烷基、-C(=O)OH、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OC₁₋₆伸烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₆伸烷基)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(C₁₋₆伸烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₆伸烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-N(C₁₋₆伸烷基)₂、-C(=O)-NH(OH)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C₁₋₆伸烷基-OH、=O、-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、-OCF₂Cl、-OCFCl₂、-O-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆伸烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆伸烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-O-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆伸烷基)₂、-O-C(=O)-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-C₁₋₆伸烷基、-O-C(=O)-O-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-O-C₁₋₆伸烷基、-O-C(=O)-NH(C₁₋₆伸烷基)、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-NH(C₁₋₆伸烷基)、-O-C(=O)-N(C₁₋₆伸烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-

$N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-O-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-O-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-O-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-O-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-O-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-O-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-N(3\text{員至}14\text{員環烷基})(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-C_{1-6}\text{伸烷基}-OH$ 、 $-N(H)-C_{1-6}\text{伸烷基}-OH$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-NH-C(=O)-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-C(=O)-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-C(=O)-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-NH-C(=O)-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-C(=O)-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-C(=O)-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-NH-S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-S(=O)_2OH$ 、 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-S(=O)_2-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-NH-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-NH-S(=O)_2N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-NH-S(=O)_2N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-OH$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-OH$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-S-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)-$

C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-OH、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-OH、-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、3員至14員環烷基、-C₁₋₆伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、-C₁₋₆伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、-C₁₋₆伸烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、-C(=O)-(3至14員環烷基)、-C(=O)-(3至14員雜環烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14員雜芳基)、-S(=O)₂-(3至14員環烷基)、-S(=O)₂-(3至14員雜環烷基)、-S(=O)₂-苯基、-S(=O)₂-(5至14員雜芳基)。

【0014】 在根據本發明之吡啶衍生物的一些實施例中

(a-1) Q表示-NR³R⁴；R¹表示R^W；且R^W表示-C₁₋₆烷基-，及/或

(a-2) Q表示-NR³R⁴；及R⁵及R^{5'}中的至少一個表示-H；及/或

(a-3) Q表示-NR³R⁴；且R⁶表示-H；及/或

(a-4) Q表示-NR³R⁴；且R⁸表示-H；

或

(b-1)

(b-1) Q表示-NR³R⁴；且R¹表示-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-環丙基；及/或

(b-2) Q表示-NR³R⁴；及R⁵及R^{5'}中的至少一個不表示-H；及/或

(b-3) Q表示-NR³R⁴；且R³表示-H。

【0015】 在根據本發明之吡啶衍生物的實施例中，T表示-O-且U表示-CR⁵R^{5'}-。根據此實施例，根據本發明之吡啶衍生物為式(II)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物

并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

【0022】 較佳地，V定義內之5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、三唑、吡啶、異喹啉、苯并噻唑、噁吡啶、嘧啶、咪唑并吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

【0023】 較佳地，V定義內之5員至14員雜芳基係選自由以下組成之群：呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、苯硫-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、異噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-噻唑-3-基、1,2,3-噻唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異喹啉-1-基、異喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、噁吡啶-3-基、嘧啶-5-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

【0024】 在一些實施例中，V定義內之5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：吡唑-3-基、吡唑-4-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-

$S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0025】 在一實施例中，在V定義內之飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0026】 在一實施例中，在V定義內之5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0027】 在根據本發明之吶吶衍生物的其他實施例中，V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0028】 在一些實施例中，V定義內之該3員至14員雜環烷基係選自氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吶坦(azetidene)、吶口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吶、二吶烷、二氧雜環戊烷、二噻吶(dithiane)、二噻吶(dithiolane)、咪唑啉、異噻唑啉、異吶唑啉、咪啉、吶唑啉、吶烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吶唑啉、吶咯啉、吶啉、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吶啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吶(dioxothia)-環

己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0029】 在一些實施例中，**V**定義內之該3員至14員雜環烷基係嗎啉(oxane)、嗎啉(oxane)-4-基、氧雜環丁烷或氧雜環丁-3-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0030】 在本發明之吡啶衍生物的另一較佳實施例中，**V**表示飽和或不飽和 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 雜烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

【0031】 在本發明之吡啶衍生物的一些實施例中，**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-SF_5$ ；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_{1-6}$ 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-NHC_{1-6}$ 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)₂-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆-伸雜烷基-連接。

【0032】 在一些實施例中，**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂或-N(CH₃)₂；

飽和或不飽和-C₁-C₆烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C₁₋₆-雜烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

飽和或不飽和-OC₁₋₆烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-
 $O(C=O)C_{1-6}$ 烷基：-F、-Cl、-Br、-I、- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} -烯基、- C_{2-6} -炔基、-OH、=O、
 -SH、=S、-CN、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- OCF_3 、- $OCHF_2$ 、- OCH_2F 、 SF_5 、- NO_2 、
 - $C(=O)OH$ 、- NH_2 、 $C(=O)CHF_2$ 及- $C(=O)NH_2$ ；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-
 $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基：-F、-Cl、-Br、-I、- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} -烯基、- C_{2-6} -炔基、-OH、=O、
 -SH、=S、-CN、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- OCF_3 、- $OCHF_2$ 、- OCH_2F 、 SF_5 、- NO_2 、
 - $C(=O)OH$ 、- NH_2 、 $C(=O)CHF_2$ 及- $C(=O)NH_2$ ；

選自由以下組成之群的3員至14員環烷基：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} -烯基、- C_{2-6} -炔基、-OH、=O、
 -SH、=S、-CN、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- OCF_3 、- $OCHF_2$ 、- OCH_2F 、 SF_5 、- NO_2 、
 - $C(=O)OH$ 、- NH_2 、 $C(=O)CHF_2$ 及- $C(=O)NH_2$ ；

該3員至14員雜環烷基選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吡坦(azetidene)、吡口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻唑啉、異噁唑啉、咪啉、噁唑啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吡啶、吡咯啉、吡啉、四氫吡喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吡啉、二氫苯并吡喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} -烯基、- C_{2-6} -炔基、-OH、=O、-SH、=S、

-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂。

【0033】 在一些實施例中，**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：經-C₁₋₆烷基取代的-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、甲基、乙基、-CHF₂、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-氮雜環丁烷、-C₁₋₆伸烷基-O-四氫吡喃或-吡啶。

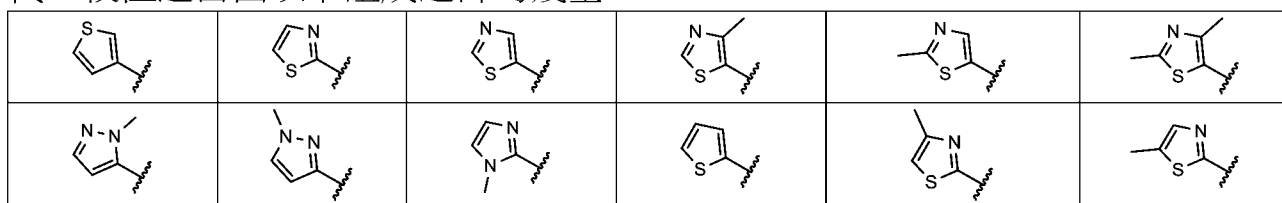
【0034】 在根據本發明之吡啶衍生物的一些實施例中，**V**為

- (i)未經取代的；
- (ii)經單取代的；
- (iii)經二取代的；
- (iv)經三取代的；或
- (v)經四取代的。


【0035】 在根據本發明之吡啶衍生物的一些實施例中，**V**為

- (i)未經取代的；
- (ii)經單取代的；或
- (iii)經二取代。

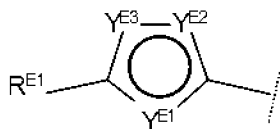
【0036】 在一些實施例中，**V**表示飽和或不飽和3員至14員雜環烷基(較佳3-5員雜環烷基)；5員至14員雜芳基(較佳5-6員雜芳基)；飽和或不飽和3員至14員環烷基；5員至14員芳基；或C₁-C₆烷基；在各情況下未經取代、經單取代或多取代；較佳選自由以下組成之群的殘基：



第15頁，共 175 頁(發明說明書)

【0037】 在一實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之-氧雜環丁烷基；較佳地 。

【0038】 在一些實施例中，**V**表示根據通式(E)之殘基



(E)

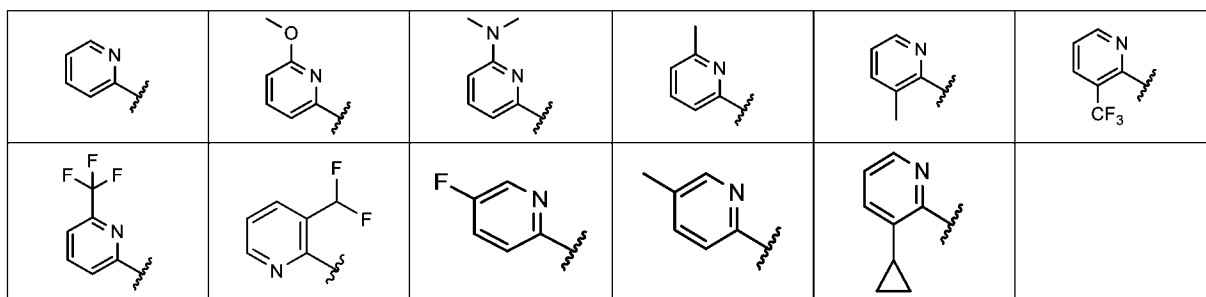
其中

$\mathbf{Y}^{\mathbf{E}1}$ 表示-N=、-NR^{E2}-、S、O或-CR^{E3}=； $\mathbf{Y}^{\mathbf{E}2}$ 表示-N=、-NR^{E3}-、S、O或-CR^{E4}=；且 $\mathbf{Y}^{\mathbf{E}3}$ 表示-N=、-NR^{E4}-、S、O或-CR^{E5}=；其限制條件為 $\mathbf{Y}^{\mathbf{E}1}$ 、 $\mathbf{Y}^{\mathbf{E}2}$ 及 $\mathbf{Y}^{\mathbf{E}3}$ 中之至少一者分別不為-CR^{E3}=、-CR^{E4}=及-CR^{E5}=。在另一較佳實施例中，V表示根據通式(E)之殘基

其中YE1表示-N=、-NRE2-、S或-CRE3=；YE2表示-N=、-NRE3-、S或-CRE4=；且YE3表示-N=、-NRE4-、S或-CRE5=；其限制條件為YE1、YE2及YE3中之至少一者分別不為-CRE3=、-CRE4=及-CRE5=。

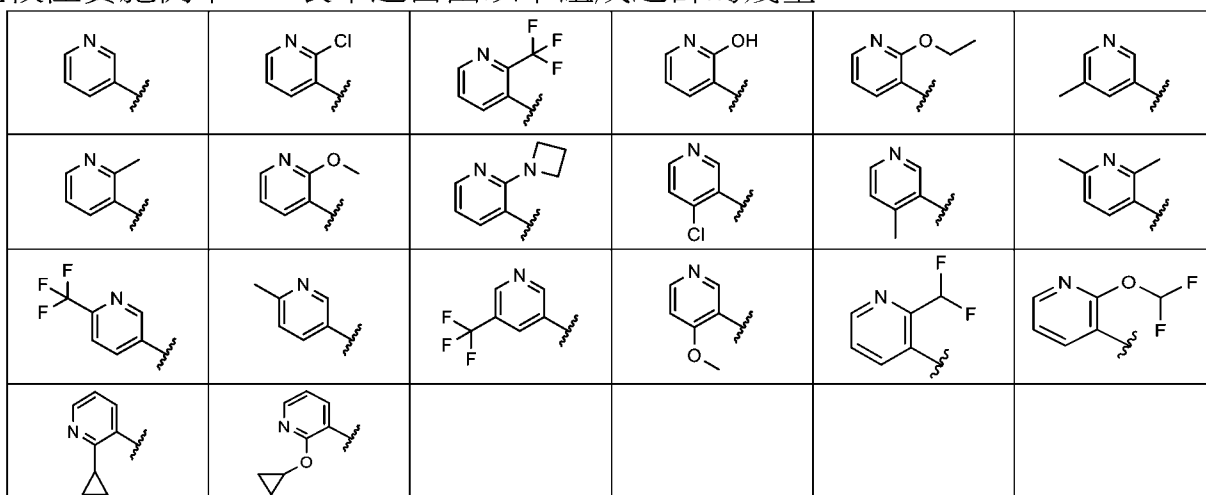
$\mathbf{R}^{\mathbf{E}1}$ 、 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}2}$ 、 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}3}$ 及 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}4}$ 彼此獨立地表示-H、-CH₃、-CH₂-環丙基、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂或-CF₃；更特定言之， $\mathbf{R}^{\mathbf{E}1}$ 、 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}2}$ 、 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}3}$ 及 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}4}$ 彼此獨立地表示-H、-CH₃或-CF₃；較佳其限制條件為 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}1}$ 、 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}2}$ 、 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}3}$ 及 $\mathbf{R}^{\mathbf{E}4}$ 中之僅一者表示不為-H之殘基。

【0039】 在一些實施例中，V表示未經取代、經單取代或多取代之2-吡啶。在一些實施例中，V表示選自由以下組成之群的殘基：



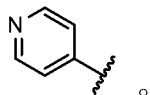
【0040】 在一些實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之3-吡啶。

在較佳實施例中，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：



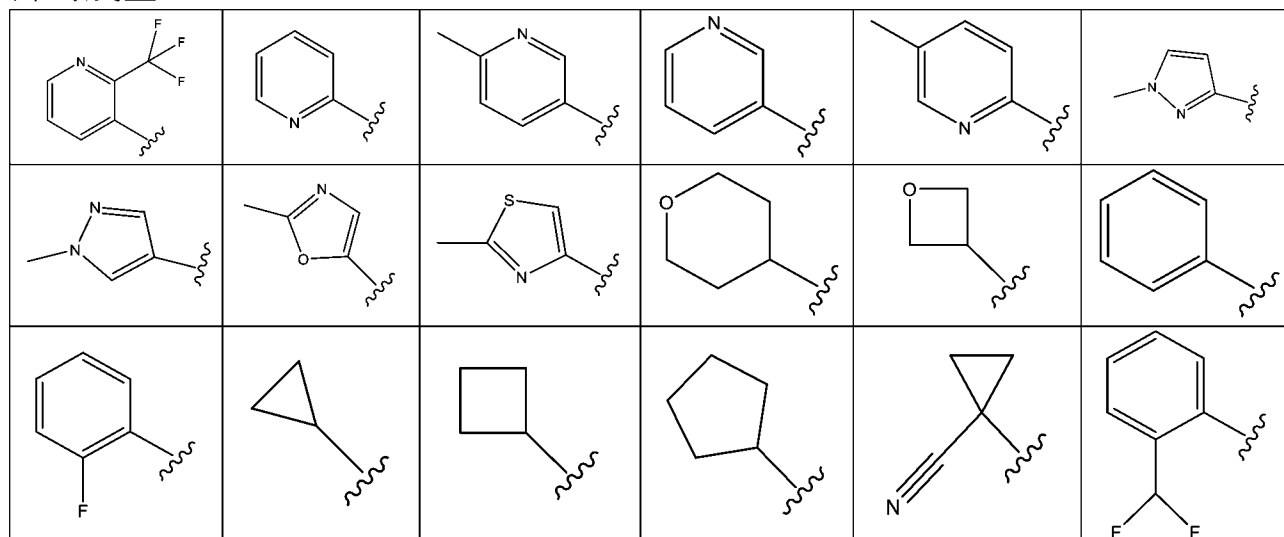
【0041】 在一些實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之4-吡啶。

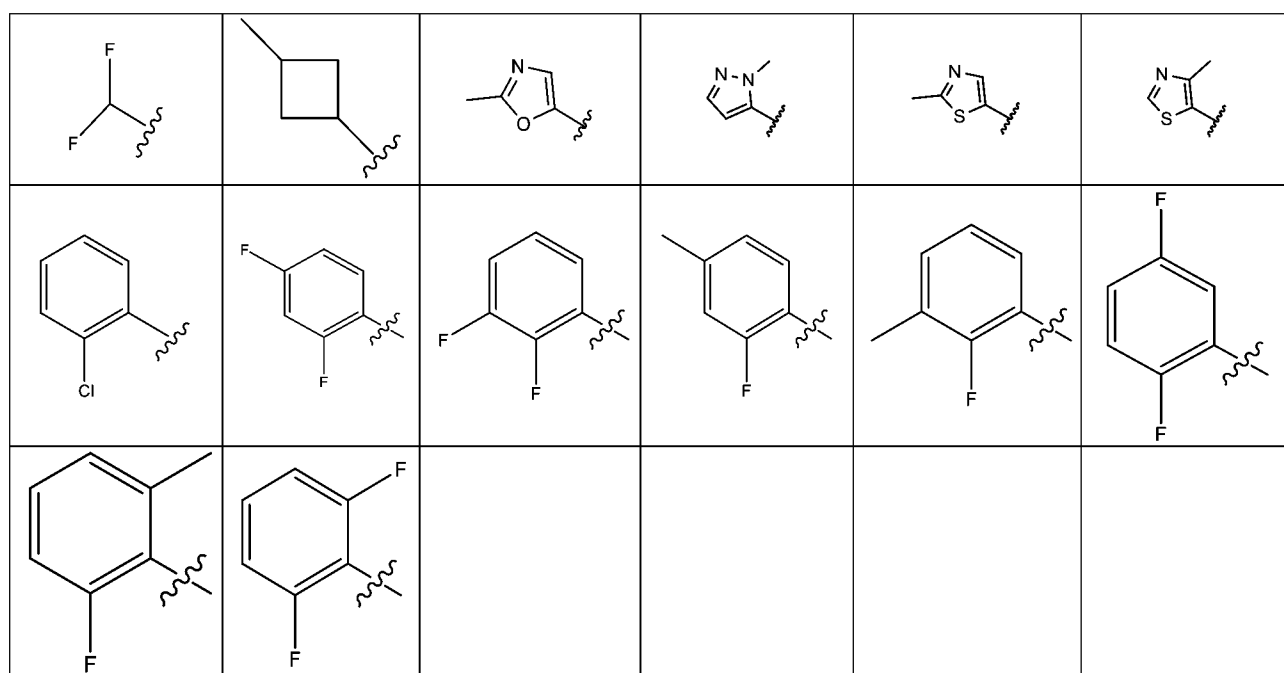
在較佳實施例中，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：



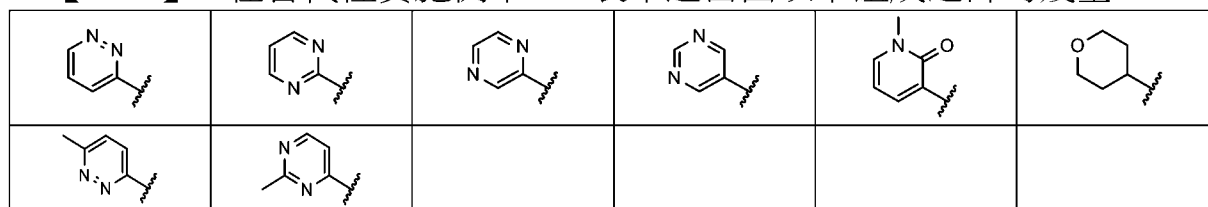
【0042】 在一些實施例中，視情況其中U - CH₂，**V**表示選自由以下組成之

群的殘基：

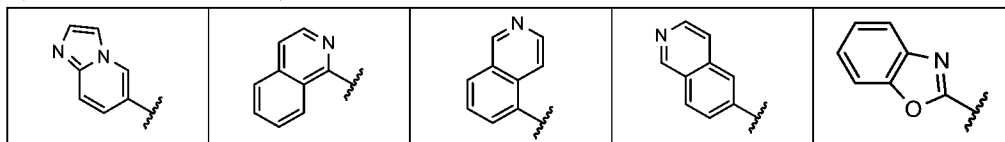




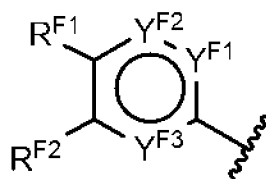
【0043】 在替代性實施例中，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：



【0044】 在一些實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之雙環雜芳基，較佳選自由以下組成之群：



【0045】 在一些實施例中，**V**表示根據通式(F')之殘基



(F')

其中

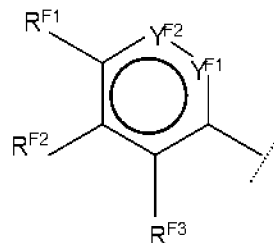
Y^{F1} 表示-N=或- CR^{F4} =；且 Y^{F2} 表示-N=或- CR^{F5} =；且 Y^{F3} 表示-N=或- CR^{F3} =；其限制條件為 Y^{F1} 及 Y^{F2} 中之至少一者分別不為- CR^{F4} =及- CR^{F5} =；

R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} 、 R^{F4} 及 R^{F5} 彼此獨立地表示-H、- CH_3 、- CF_3 、-OH、- OCH_3 、

第19頁，共 175 頁(發明說明書)

-OCH₂CH₃、-Cl或-氮雜環丁烷基；較佳其限制條件為R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}中之僅一者表示不為-H之殘基。

在另一較佳實施例中，V表示根據通式(F)之殘基



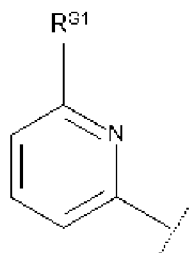
(F)

其中

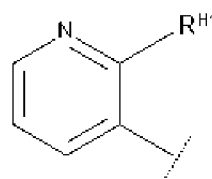
Y^{F1}表示-N=或-CR^{F4}=；且Y^{F2}表示-N=或-CR^{F5}=；其限制條件為Y^{F1}及Y^{F2}中之至少一者分別不為-CR^{F4}=及-CR^{F5}=；

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}彼此獨立地表示-H、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-Cl或-氮雜環丁烷基；較佳其限制條件為R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}中之僅一者表示不為-H之殘基。

【0046】 在一些實施例中，V表示根據通式(G)或(H)之殘基



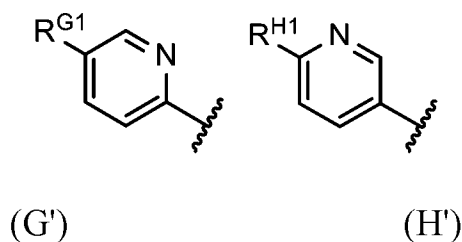
(G)



(H)

其中R^{G1}及R^{H1}係選自由以下組成之群：-H、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-Cl、氮雜環丁基、-環丙基、-O-環丙基及-CHF₂；或其中R^{G1}及R^{H1}係選自由以下組成之群：-H、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-Cl及氮雜環丁基。

在其他較佳實施例中，V表示根據通式(G')或(H')之殘基



其中 R^{G1} 及 R^{H1} 係選自由以下組成之群：-H、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-Cl、氮雜環丁基、-環丙基、-O-環丙基及-CHF₂；或其中 R^{G1} 及 R^{H1} 係選自由以下組成之群：-H、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-Cl及氮雜環丁基；

【0047】 在根據本發明之吡啉衍生物的實施例中， R^1 表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)NHC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)₂-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆伸雜烷基-連接。

【0048】 在一些實施例中， R^1 表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-

CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、未經取代之環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

【0049】 在一些實施例中，**R¹**表示-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-環戊基(未經取代)或環丙基。較佳地，**R¹**表示-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-環戊基或未經取代。在一些實施例中，**R¹**表示-CH₃。

【0050】 在一些實施例中，**R¹**表示-CH₂F、-CHF₂、-CH₃或環丙基。較佳地，**R¹**表示-CH₂F、-CHF₂或-CH₃。在一些實施例中，**R¹**表示-C(=O)NH₂或-CHF₂。

【0051】 在一些實施例中，**R¹**表示-H、-C₁₋₃-烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₃-伸烷基-CF₃、-C₁₋₃-伸烷基-CF₂H、-C₁₋₃-伸烷基-CFH₂或環丙基；較佳地，**R¹**表示-H、-C₁₋₃-烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₃-伸烷基-CF₃、-C₁₋₃-伸烷基-CF₂H或-C₁₋₃-伸烷基-CFH₂；例如-CH₃。

【0052】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R²**表示-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆-伸雜烷基-連接。

【0053】 在一些實施例中， R^2 表示-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃。

【0054】 在一些實施例中， R^2 表示-H或-C₁₋₆烷基。

【0055】 在根據本發明之吡啶衍生物的實施例中， R^3 表示

-H；

-OH；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基。

【0056】 在一些實施例中， R^3 表示-H、-OH、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃。

【0057】 在一些實施例中， R^3 表示-H、-OH或飽和、未經取代或經-OH單取代之-C₁₋₆烷基。較佳地， R^3 表示-H。

【0058】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示除-H外之殘基。

【0059】 在根據本發明之吡啶衍生物的實施例中， R^4 表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)₂-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接。

【0060】 在一些實施例中，**R⁴**表示

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-S(=O)₂C₁₋₆烷基：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和-S(=O)₂(3員至14員環烷基)，其中該3員至14員環烷基選自由環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基組成之群，在各情況下未經取代、經彼

此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C₁₋₆烷基：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆伸烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆伸烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆伸烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆伸烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，在各情況下為飽和或不飽和的，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆伸烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆伸烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆伸烷基、-N(C₁₋₆伸烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆伸烷基、

-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員雜環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吡坦(azetidene)、吡口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻唑啉、異噁唑啉、咪啉、噁唑啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吡啶、吡咯啉、吡啉、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吡啶啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-

苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-
 苯基：-F、-Cl、-CN、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-
 NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆
 烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆
 伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-
 C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、
 -S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14
 員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

5員至14員雜芳基或-C₁₋₆伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經
 取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之
 群：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并
 噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、呋唑、吡啶、二苯并呋喃、呋喃、呋咕、咪唑、
 咪唑并吡啶、吲哚、吲哚啉、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異
 噁唑、噻啶、噁二唑、噁唑、羧吲哚、吡啶、嘧啶、吡啶、噻吩、吡啶、
 噻啶、吡咯、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三吡啶、三唑
 及[1,2,4]三唑并[4,3-a]噻啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組
 成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、
 -OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆
 烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-

C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)O-C₁₋₆ 伸烷基、-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基。

【0061】 在一些實施例中，**R⁴**表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-S(=O)₂C₁₋₆烷基；

飽和、未經取代之-S(=O)₂(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代之-C₁₋₆烷基：-OH、=O、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₃烷基、-C(=O)-N(C₁₋₃烷基)₂、未經取代之-苯基；

3員至14員環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基為飽和的、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代：-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-OH、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基；

3員至14員雜環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、1,4-氧氮雜環庚烷、吡咯啉、哌啉、氮雜環庚烷、二氮吡、四氫呋喃、四氫哌喃、氧雜環丁烷、咪啉、哌啶、六氫環戊[c]吡咯、八氫環戊[c]吡咯、八氫吡咯并[1,2-a]吡啶、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、吡啶、六氫-1H-吡啶、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、1,1-二氧硫吡(dioxothia)環己烷，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由

以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、氧雜環丁烷基、嘓啶基、-C₁₋₆伸烷基-苯基；

未經取代之-苯基；

5員至14員雜芳基或-C₁₋₆伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之群：吡啶、嗒咩、吡咩、吡啞、異嘓啞、三啞及[1,2,4]三啞并[4,3-a]嘓啞，其在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由-C₁₋₆烷基、-OH組成之群的取代基單取代或二取代。

【0062】 在根據本發明之吡啶衍生物的實施例中，**R³**及**R⁴**一起形成飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代之含有1或2個選自N、O及S之雜原子的5員或6員雜環。

【0063】 在一些實施例中，**R³**及**R⁴**一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啶、哌啶、咪啶及哌咩，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、未經取代之-吡啶基及未經取代或經-C₁₋₆烷基單取代之1,2,4-嘓二啞。在一實施例中，**R³**及**R⁴**不一起形成未經取代、經單取代或多取代之咪啶。

【0064】 在一些實施例中，**R³**及**R⁴**一起形成

未經取代或經-N(CH₃)₂單取代之吡咯啶環；

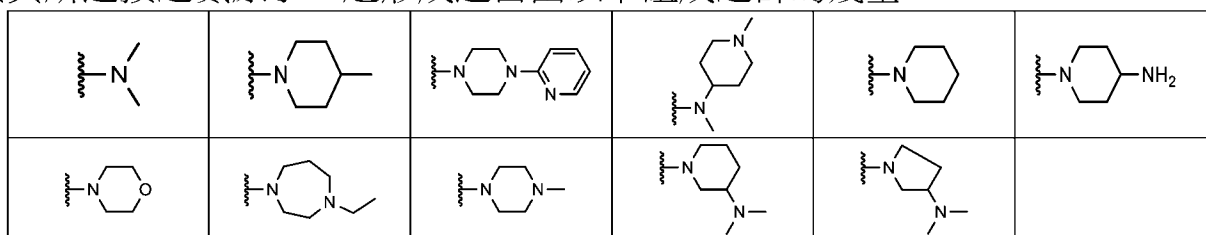
未經取代或經選自由以下組成之群的取代基單取代之哌啶環：-C₁₋₆烷基、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基及

未經取代或經-C₁₋₆烷基單取代之1,2,4-噁二唑；

未經取代之咪啉環；或

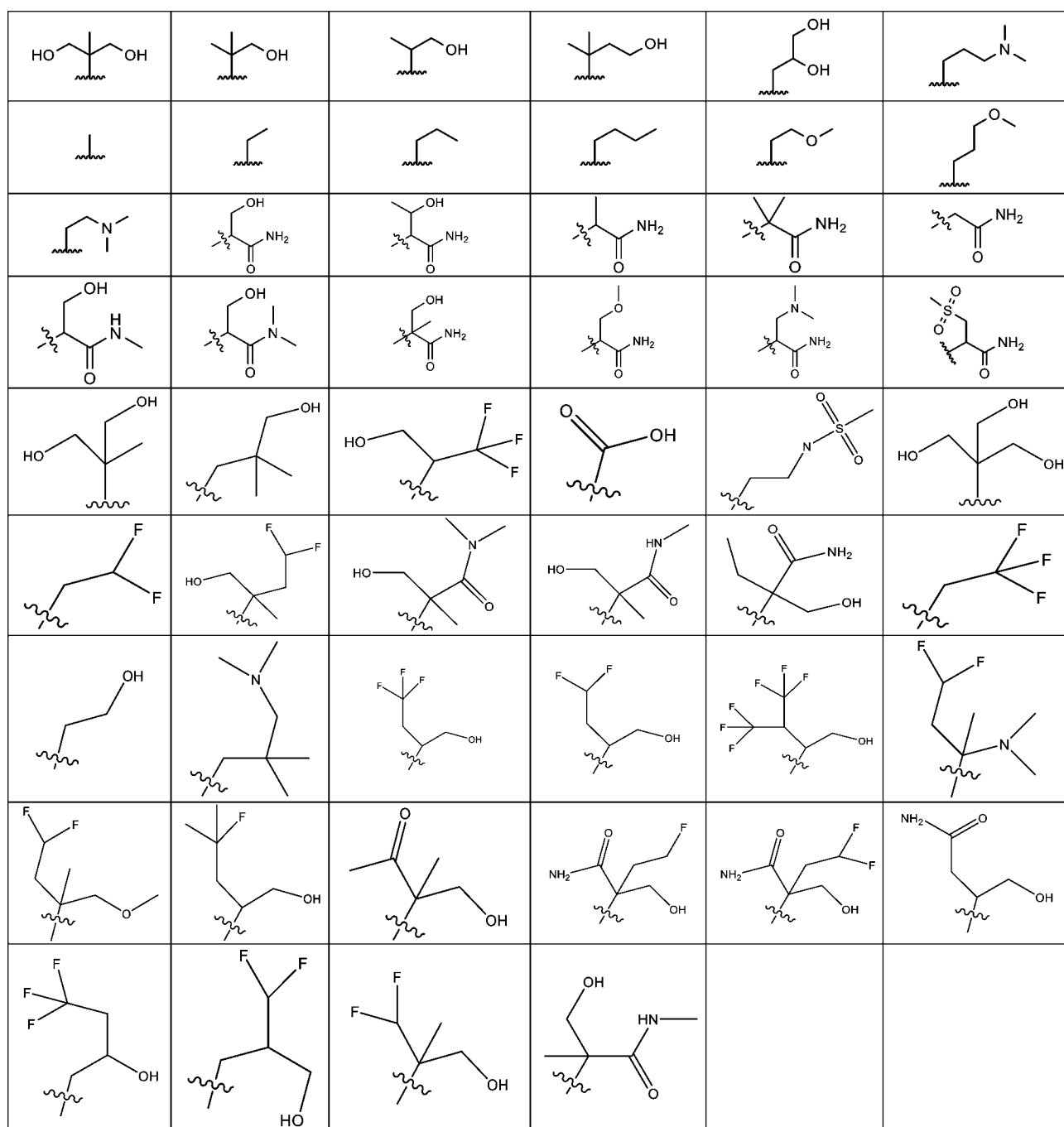
未經取代或經選自由-C₁₋₆烷基及未經取代之-吡啶基組成之群的取代基N取代之哌啶環。

【0065】 在一些實施例中，**R³**及**R⁴**皆不表示-H。在一些實施例中，**R³**及**R⁴**與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的殘基：



【0066】 在其他實施例中，**R³**表示-H且**R⁴**不表示-H。

【0067】 在一些實施例中，**R³**表示-H且**R⁴**表示-C₁₋₆烷基，其為飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代的。在一些實施例中，**R³**表示-H且**R⁴**表示選自由以下組成之群的殘基：

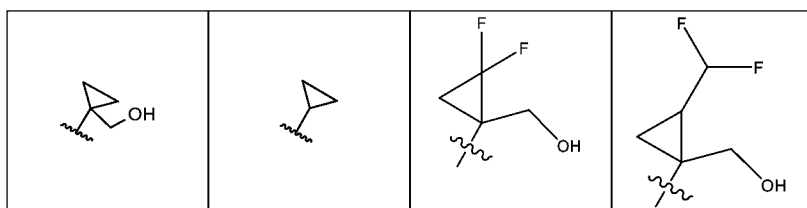


【0068】 在其他實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示殘基- $CR'R''-(CH_2)_m-OH$ ，其中 m 為1至6，較佳1至3之整數；且其中 R' 及 R'' 彼此獨立地表示-H、 $-C_{1-3}$ -烷基、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C_{1-3}$ -伸烷基- CF_3 、 $-C_{1-3}$ -伸烷基- CF_2H 、 $-C_{1-3}$ -伸烷基- CFH_2 、 $-C_{1-3}$ -伸烷基- $O-C_{1-3}$ -烷基、 $-C_{1-3}$ -伸烷基-OH、 $-C(=O)-NH_2$ 或 $C(=O)-NH-C_{1-3}$ -烷基；較佳-H、 $-CH_3$ 、 $-C_{1-3}$ -伸烷基-OH、 $-C(=O)-NH_2$ 或 $C(=O)-NH-C_{1-3}$ -烷基。在一實施例中，至少 R' 或 R'' 不表示-H。在替代性實施例中， R' 與 R'' 均不表示-H。

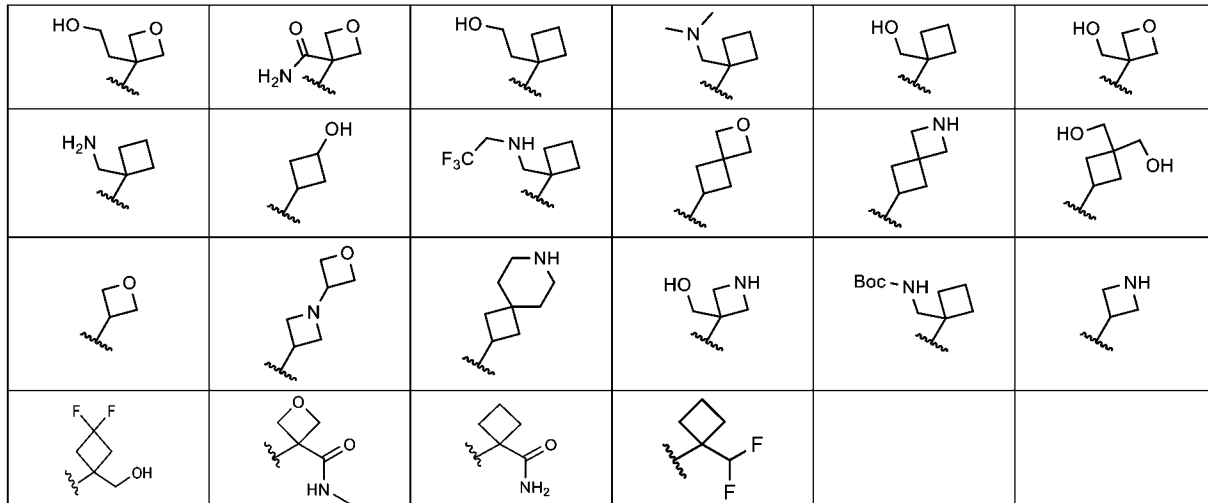
【0069】 在其他實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示飽和或不飽和、未經取代、

經單取代或多取代之3員至14員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基。

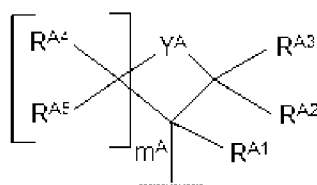
【0070】 在其他實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員雜環烷基。在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示選自由以下組成之群的殘基：



【0071】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之4員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4員雜環烷基)。在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示選自由以下組成之群的殘基：



【0072】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據通式(A)之殘基，



(A)

其中

m^A 為0或1；

Y^A 係選自-O-、- NR^{A6} -及- $CR^{A7}R^{A8}$ -；且

R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A6} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 彼此獨立地表示-H、F、- C_{1-3} -烷基、- C_{1-3} -伸烷基-OH、- C_{1-3} -伸烷基-NH₂、- C_{1-3} -伸烷基-NH(C_{1-3} -烷基)、- C_{1-3} -伸烷基-N(C_{1-3} -烷基)₂、- C_{1-3} -伸烷基-NH(C_{1-3} -伸烷基-CF₃)、- C_{1-3} -伸烷基-C(=O)NH₂、- C_{1-3} -伸烷基-NH-C(=O)OC₁₋₄-烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)-NH- C_{1-3} -烷基、-C(=O)-N(C_{1-3} -烷基)₂、-3-氧雜環丁烷基或-CHF₂；較佳 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A6} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 彼此獨立地表示-H、F、- C_{1-3} -烷基、- C_{1-3} -伸烷基-OH、- C_{1-3} -伸烷基-NH₂、- C_{1-3} -伸烷基-NH(C_{1-3} -烷基)、- C_{1-3} -伸烷基-N(C_{1-3} -烷基)₂、- C_{1-3} -伸烷基-NH(C_{1-3} -伸烷基-CF₃)、- C_{1-3} -伸烷基-C(=O)NH₂、- C_{1-3} -伸烷基-NH-C(=O)OC₁₋₄-烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)-NH- C_{1-3} -烷基、-C(=O)-N(C_{1-3} -烷基)₂或-3-氧雜環丁烷基；或 R^{A7} 及 R^{A8} 與其所連接之碳原子一起形成環且表示-CH₂OCH₂-、-CH₂OCH₂CH₂-或-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂NHCH₂CH₂-或-CH₂CH₂NHCH₂CH₂-。

【0073】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據如上文所定義之通式(A)的殘基，其中

m^A 為0或1；

Y^A 係選自-O-及- $CR^{A7}R^{A8}$ -；且

R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 彼此獨立地表示-H、- C_{1-3} -伸烷基-OH、- C_{1-3} -伸烷基-N(C_{1-3} -烷基)₂、-C(=O)NH₂或-CHF₂；較佳 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 彼此獨立地表示-H、- C_{1-3} -伸烷基-OH、- C_{1-3} -伸烷基-N(C_{1-3} -烷基)₂或-C(=O)NH₂；較佳其限制條件為 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 中之僅一者表示不為-H之殘基。

【0074】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據如上文所定義之通式

(A)的殘基，其中

m^A 為0或1；

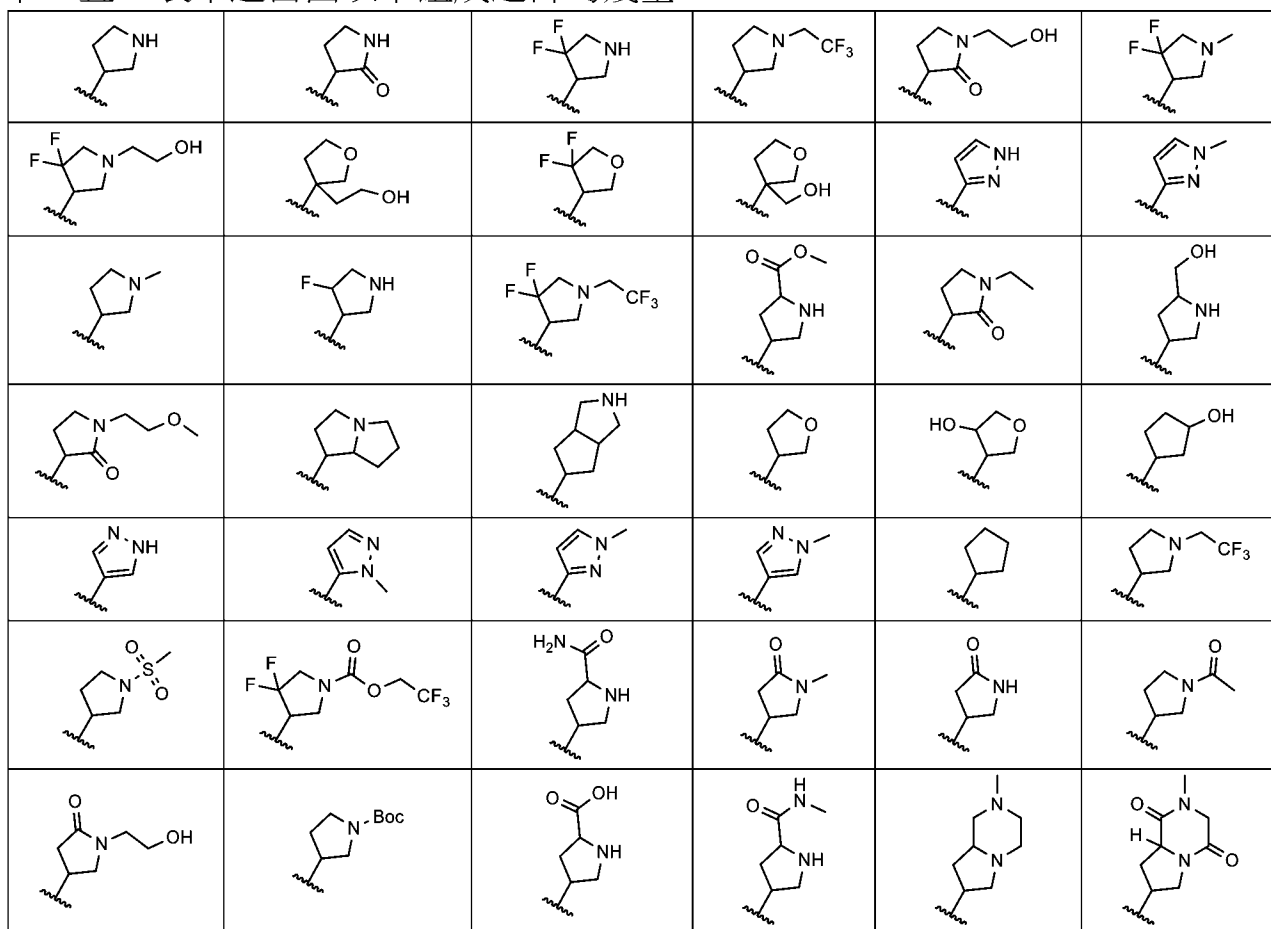
Y^A 係選自-O-及- $CR^{A7}R^{A8}$ -；且

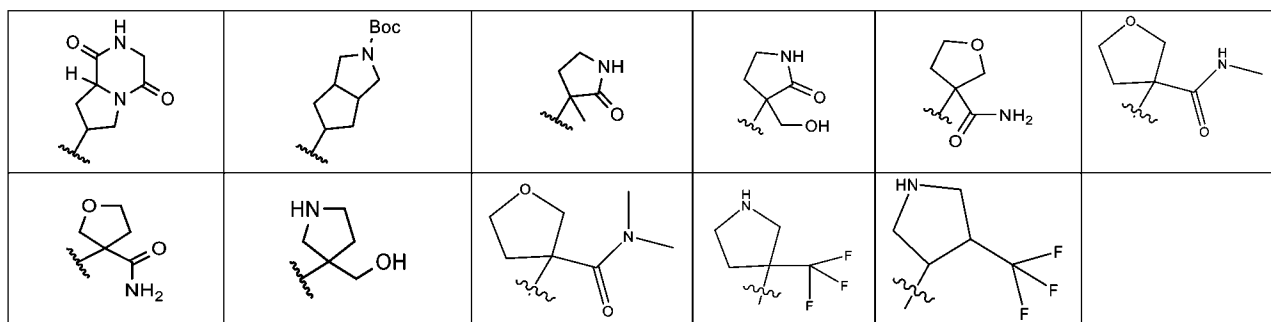
R^{A1} 表示- C_{1-3} -伸烷基-OH、- C_{1-3} -伸烷基- $N(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、-C(=O)NH $_2$ 或-CHF $_2$ ；

較佳 R^{A1} 表示- C_{1-3} -伸烷基-OH、- C_{1-3} -伸烷基- $N(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ 或-C(=O)NH $_2$ ；及

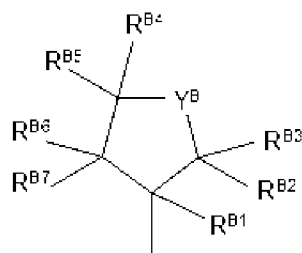
R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 表示-H。

【0075】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳5員環烷基)；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳5員雜環烷基)；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5員雜芳基)。在較佳實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示選自由以下組成之群的殘基：





【0076】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據通式(B)之殘基，



(B)

其中

Y^B 係選自-O-、-NR^{B8}-及-CR^{B9}R^{B10}-；且

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} 、 R^{B8} 、 R^{B9} 及 R^{B10} 彼此獨立地表示-H、-F、-OH、-C₁₋₃-烷基、-C₁₋₃-伸烷基-OH、-C₁₋₃-伸烷基-O-C₁₋₃-烷基、-C₁₋₃-伸烷基-CF₃、-C₁₋₃-伸烷基-CO₂H、-C₁₋₃-伸烷基-C(=O)O-C₁₋₃-烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-C₁₋₃-烷基或-C(=O)N(C₁₋₃-烷基)₂；或 R^{B2} 及 R^{B3} 一起表示=O；或 R^{B4} 及 R^{B5} 一起表示=O。

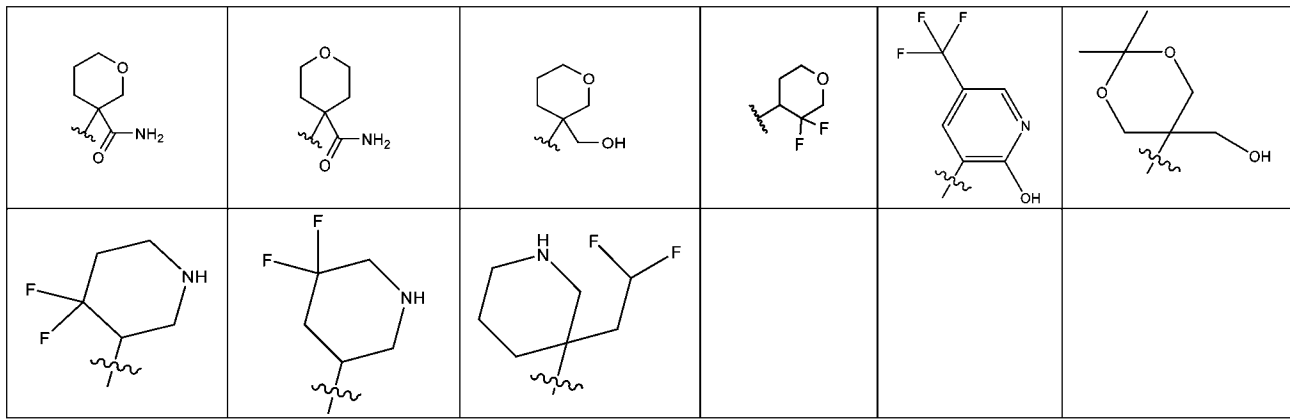
【0077】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據如上文所定義之通式(B)的殘基，其中

Y^B 係選自-O-及-NR^{B8}-；且

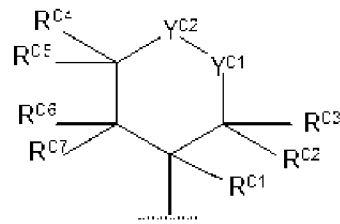
R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} 、 R^{B8} 彼此獨立地表示-H、-F、-C₁₋₃-烷基、-C₁₋₃-伸烷基-OH、-C₁₋₃-伸烷基-CF₃或-C(=O)NH₂；或 R^{B2} 及 R^{B3} 一起表示=O；或 R^{B4} 及 R^{B5} 一起表示=O；較佳其限制條件為 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 中之僅1、2或3者表示不為-H之殘基；較佳其限制條件為 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、

R^{A5} 、 R^{A7} 及 R^{A8} 中之至少一個表示不為-H之殘基。

【0078】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳6員環烷基)；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳6員雜環烷基)；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳6員雜芳基)。在較佳實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示選自由以下組成之群的殘基：



【0079】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據通式(C)之殘基，



(C)

其中

Y^{C1} 選自-O-、-S(=O)₂-、-NR^{C8}-及-CR^{C9}R^{C10}-及 Y^{C2} 表示-CR^{C11}R^{C12}-；或 Y^{C1} 表示-CR^{C9}R^{C10}-及 Y^{C2} 選自-O-、-S(=O)₂-及-NR^{C8}-；

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、 R^{C9} 、 R^{C10} 、 R^{C11} 及 R^{C12} 彼此獨立地表示

-H、-F、-OH、-C(=O)OC₁₋₃-烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃-烷基)、-N(C₁₋₃-烷基)₂、-C₁₋₃-烷基、-C₁₋₃-伸烷基-OH、-C₁₋₃-伸烷基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-C₁₋₃-烷基或-C(=O)N(C₁₋₃-烷基)₂或 R^{C2} 及 R^{C3} 一起表示=O；或 R^{C4} 及 R^{C5} 一起表示=O；或 R^{C9} 及 R^{C10} 一起表示=O；或 R^{C11} 及 R^{C12} 一起表示=O。

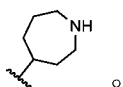
【0080】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示根據如上文所定義之通式(C)的殘基，其中

Y^{C1} 選自-O-或-NR^{C8}-及 Y^{C2} 表示-CR^{C11}R^{C12}-；或 Y^{C1} 表示-CR^{C9}R^{C10}-及 Y^{C2} 選自-O-及-NR^{C8}-；

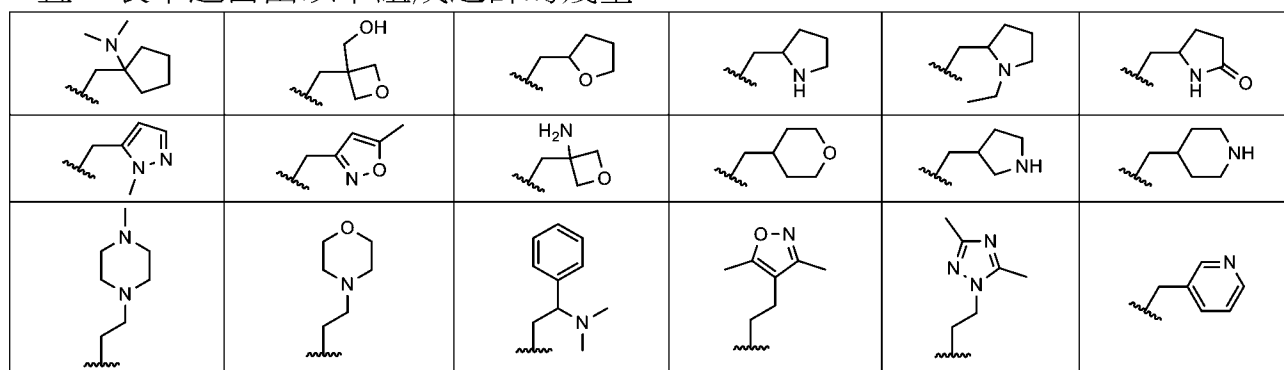
R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} 、 R^{C7} 、 R^{C8} 、 R^{C9} 、 R^{C10} 、 R^{C11} 及 R^{C12} 彼此獨立地表示

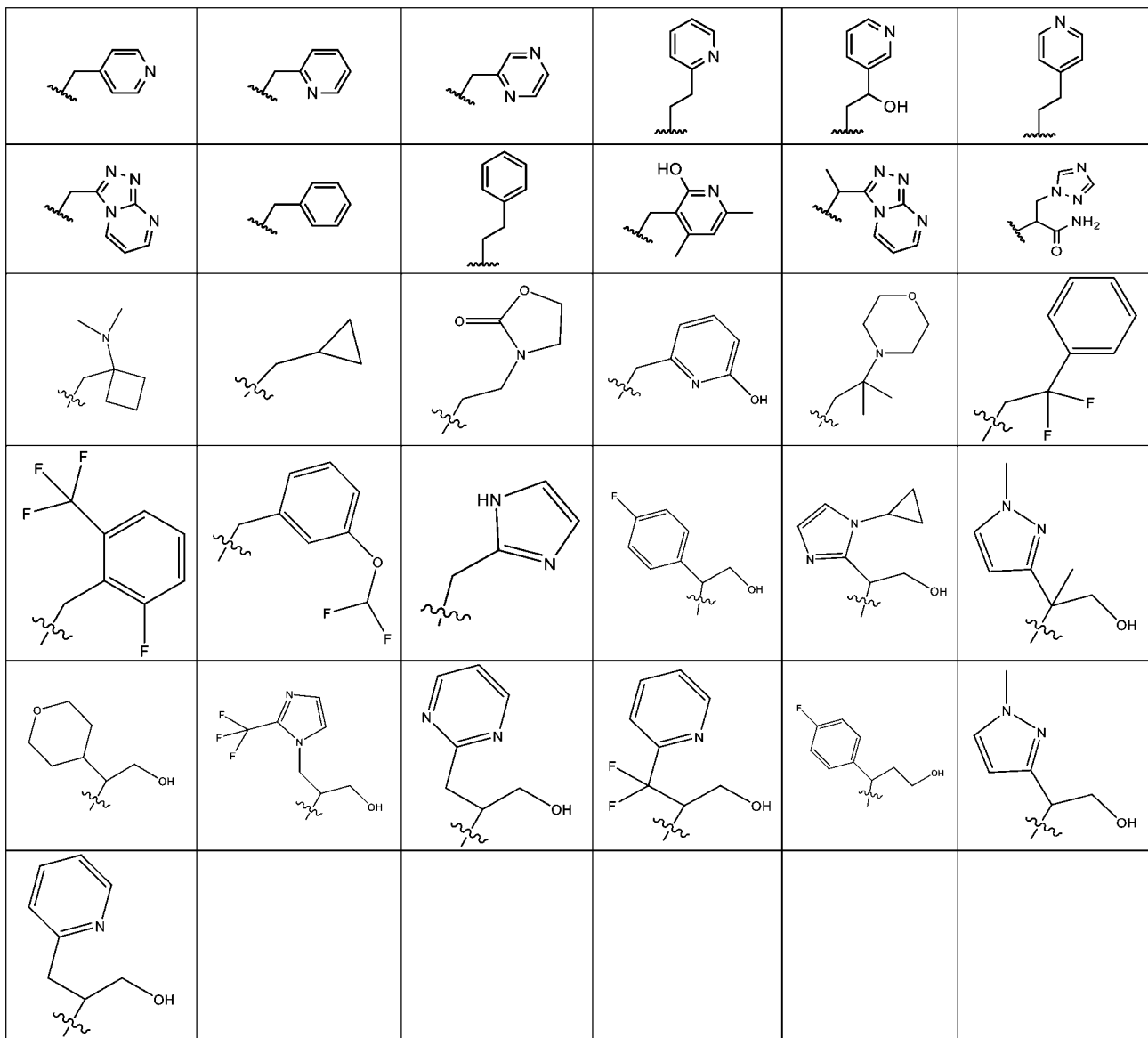
立地表示-H、-F、-C₁₋₃-烷基、-C₁₋₃-伸烷基-OH或-C(=O)NH₂；較佳其限制條件為R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}及R^{C12}中之僅1、2或3者表示不為-H之殘基；較佳其限制條件為R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}及R^{C12}中之至少一個表示不為-H之殘基。

【0081】 在一些實施例中，R³表示-H且R⁴表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之7員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之7員雜環烷基。在一些實施例中，R³表示-H且R⁴表示殘基：



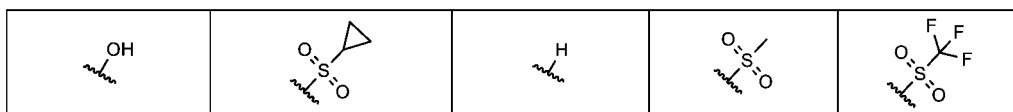
【0082】 在一些實施例中，R³表示-H且R⁴表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳3、4、5或6員環烷基)；其中該3員至14員環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4、5或6員雜環烷基)；其中該3員至14員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；其中該6員至14員芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5或6員雜芳基)；其中該5員至14員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接。在較佳實施例中，R³表示-H且R⁴表示選自由以下組成之群的殘基：





【0083】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之5員雜環烷基；其中該5員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員雜芳基；其中該5員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接。

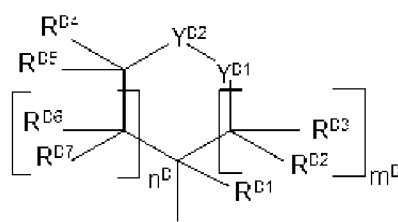
【0084】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示選自由以下組成之群的殘基：



【0085】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示：

(i)殘基- $\text{CR}'\text{R}''-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ ，其中 m 為1至6，較佳1至3之整數；且其中 R' 及 R'' 彼此獨立地表示-H、- C_{1-3} -烷基、- CF_3 、- CF_2H 、- CFH_2 、- C_{1-3} -伸烷基- CF_3 、- C_{1-3} -伸烷基- CF_2H 、- C_{1-3} -伸烷基- CFH_2 、- C_{1-3} -伸烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基或- C_{1-3} -伸烷基-OH；較佳-H、- CH_3 或- C_{1-3} -伸烷基-OH。在一實施例中，至少 R' 或 R'' 不表示-H。在一實施例中， R' 與 R'' 均不表示-H；或

(ii)根據通式(D)之殘基，



(D)

其中

m^D 及 n^D 彼此獨立地為0、1、2或3；較佳地，其限制條件為 $m^D + n^D \leq 3$ ；

$\text{Y}^{\text{D}1}$ 選自-O-、- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、- $\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})$ -、- $\text{NR}^{\text{D}8}$ -及- $\text{CR}^{\text{D}9}\text{R}^{\text{D}10}$ -且 $\text{Y}^{\text{D}2}$ 表示- $\text{CR}^{\text{D}11}\text{R}^{\text{D}12}$ -；或 $\text{Y}^{\text{D}1}$ 選自-O-、- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、- $\text{NR}^{\text{D}8}$ -及- $\text{CR}^{\text{D}9}\text{R}^{\text{D}10}$ -且 $\text{Y}^{\text{D}2}$ 表示- $\text{CR}^{\text{D}11}\text{R}^{\text{D}12}$ -；或 $\text{Y}^{\text{D}1}$ 表示- $\text{CR}^{\text{D}9}\text{R}^{\text{D}10}$ -且 $\text{Y}^{\text{D}2}$ 選自-O-、- $\text{S}(=\text{O})_2$ -及- $\text{NR}^{\text{D}8}$ -；

$\text{R}^{\text{D}1}$ 、 $\text{R}^{\text{D}2}$ 、 $\text{R}^{\text{D}3}$ 、 $\text{R}^{\text{D}4}$ 、 $\text{R}^{\text{D}5}$ 、 $\text{R}^{\text{D}6}$ 、 $\text{R}^{\text{D}7}$ 、 $\text{R}^{\text{D}8}$ 、 $\text{R}^{\text{D}9}$ 、 $\text{R}^{\text{D}10}$ 、 $\text{R}^{\text{D}11}$ 及 $\text{R}^{\text{D}12}$ 彼此獨立地表示-H、-F、-OH、- C_{1-3} -伸烷基-OH、- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、- C_{1-3} -伸烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基、- NH_2 、- C_{1-3} -伸烷基- NH_2 、- $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ -烷基)、- $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -烷基) $_2$ 、- $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ -伸烷基- CF_3)、- C_{1-3} -伸烷基- OCH_3 、- C_{1-3} -烷基、- C_{1-3} -伸烷基- CF_3 或 $\text{R}^{\text{D}2}$ 及 $\text{R}^{\text{D}3}$ 一起表示=O；或 $\text{R}^{\text{D}4}$ 及 $\text{R}^{\text{D}5}$ 一起表示=O；或 $\text{R}^{\text{D}9}$ 及 $\text{R}^{\text{D}10}$ 一起表示=O；或 $\text{R}^{\text{D}11}$ 及 $\text{R}^{\text{D}12}$ 一起表示=O；

較佳其中

m^D 及 n^D 彼此獨立地為0、1、2或3；較佳地，其限制條件為 $m^D + n^D \leq 3$ ；

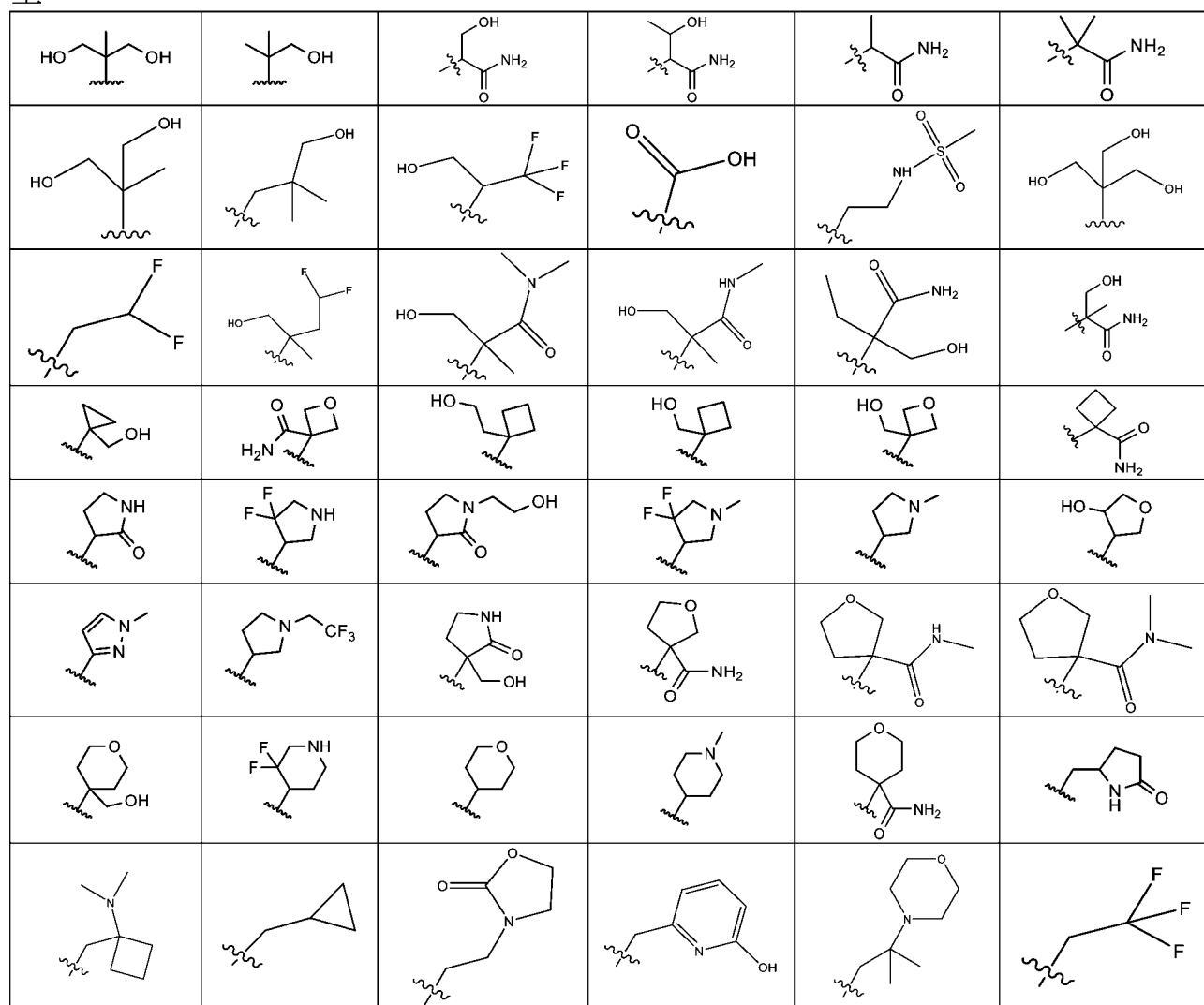
$\text{Y}^{\text{D}1}$ 選自-O-、- $\text{NR}^{\text{D}8}$ -及- $\text{CR}^{\text{D}9}\text{R}^{\text{D}10}$ -及 $\text{Y}^{\text{D}2}$ 表示- $\text{CR}^{\text{D}11}\text{R}^{\text{D}12}$ -；或 $\text{Y}^{\text{D}1}$ 表示-

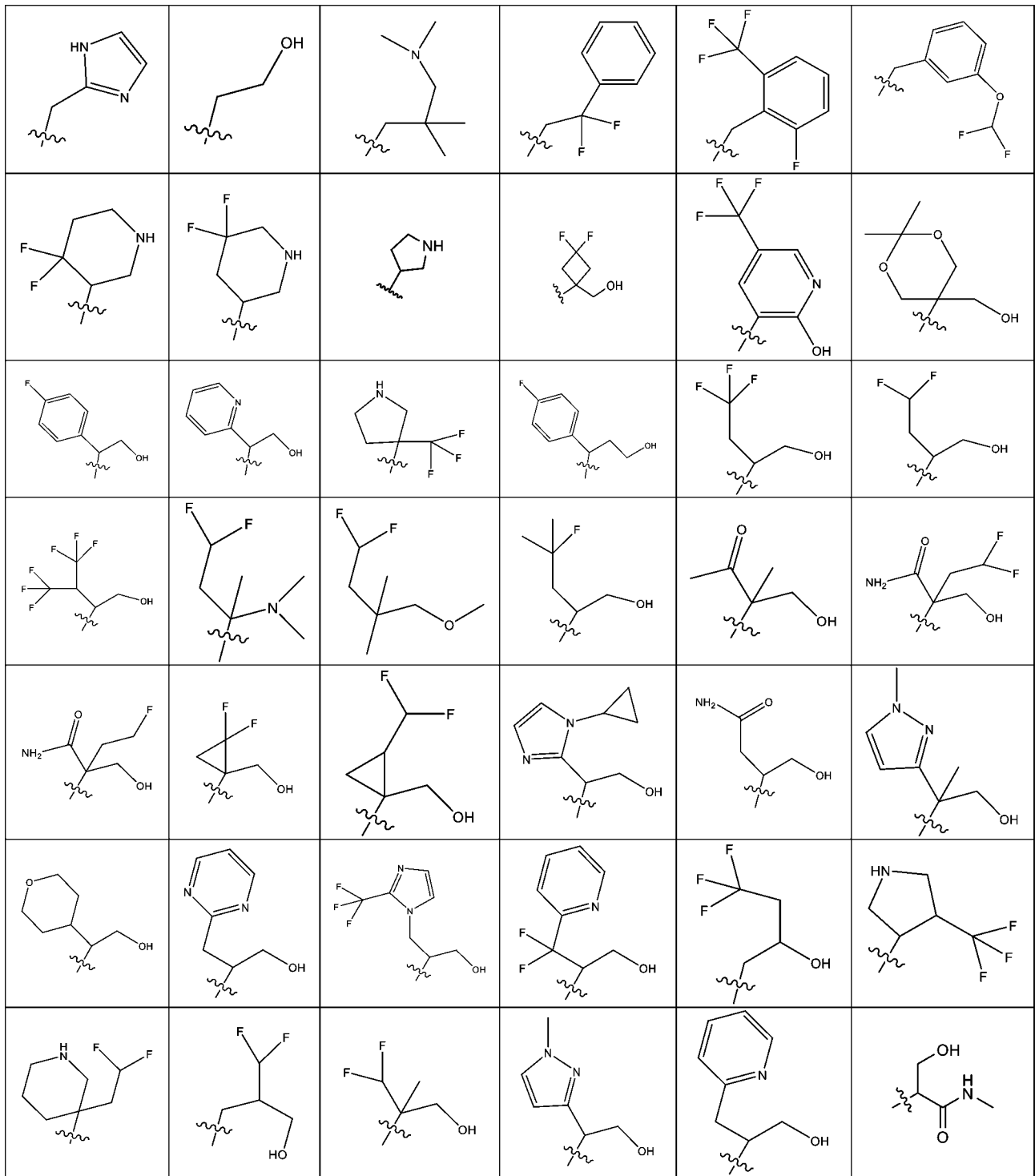
$CR^{D9}R^{D10}$ -及 Y^{D2} 選自-O-及 $-NR^{D8}$ -;

R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} 、 R^{D11} 及 R^{D12} 彼此獨立地表示-H、-F、-OH、-C₁₋₃-伸烷基-OH、-C(=O)NH₂、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CF₃、-CH₃或-CH₂CF₃或 R^{D2} 及 R^{D3} 一起表示=O；或 R^{D4} 及 R^{D5} 一起表示=O；或 R^{D9} 及 R^{D10} 一起表示=O；或 R^{D11} 及 R^{D12} 一起表示=O；較佳其限制條件為 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} 、 R^{D11} 及 R^{D12} 中之僅1、2或3者表示不為-H之殘基；較佳其限制條件為 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} 、 R^{D11} 及 R^{D12} 中之至少一個表示不為-H之殘基。

【0086】 在一些實施例中， R^3 表示-H且 R^4 表示選自由以下組成之群的殘

基：





【0087】 在根據本發明之吡啶衍生物的一些實施例中， R^5 及 $R^{5'}$ 彼此獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 雜烷基；

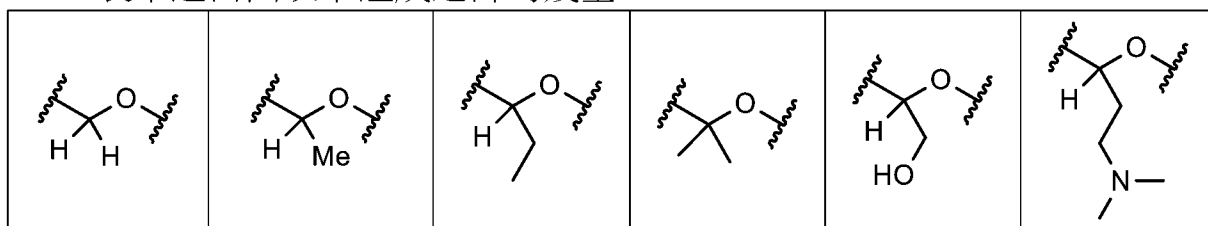
飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆-伸雜烷基-連接。

【0088】 在一些實施例中，**R⁵**及**R^{5'}**彼此獨立地表示-H、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆伸烷基-N(C₁-C₆烷基)₂。

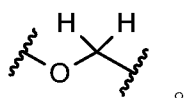
【0089】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁵**及**R^{5'}**中之至少一個不為-H。

【0090】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁵**及**R^{5'}**均為-H。

【0091】 在一些實施例中，**T**表示-O-且**U**表示-**CR⁵R^{5'}**-，且所得部分-O-**CR⁵R^{5'}**-表示選自由以下組成之群的殘基：



【0092】 在一些實施例中，**T**表示-**CR⁵R^{5'}**-且**U**表示-O-，且所得部分-**CR⁵R^{5'}**-O-表示殘基：



【0093】 在一些實施例中，**R⁵**表示-H且**R^{5'}**表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-C₁₋₃-烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-C₁₋₃-伸烷基-CF₃、-C₁₋₃-伸烷基-CF₂H、-C₁₋₃-伸烷基-CFH₂及-C₁₋₃-伸烷基-OH；較佳-H或C₁₋₃-烷基。

【0094】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁶**、**R⁷**及**R⁸**彼此獨立地表示

-H；

-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C₁₋₆烷基；
 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NHC₁₋₆烷基；
 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N(C₁₋₆烷基)₂；
 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC₁₋₆烷基；
 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-OC(=O)C₁₋₆烷基；
 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆-雜烷基。

【0095】 在一些實施例中，R⁶、R⁷及R⁸彼此獨立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、
 -C₁₋₆烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、

-O-C₁₋₆烷基、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-NHC₁₋₆烷基：
 -OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
 -OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-N(C₁₋₆烷基)₂：
 -OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
 -OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C(=O)OC₁₋₆烷基：
 -OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
 -OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-OC(=O)C₁₋₆烷基：
 -OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
 -OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；或

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C₁₋₆-雜烷基：
 -OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、

-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂。

【0096】 在一些實施例中，**R⁶**、**R⁷**及**R⁸**彼此獨立地表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、C₁₋₃烷基、-CF₃、-CF₂H及-CFH₂；較佳-H或-F。

【0097】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁶**表示-H、-F、-Cl、-CN或-C₁-C₆烷基。

【0098】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁶**不表示-H。

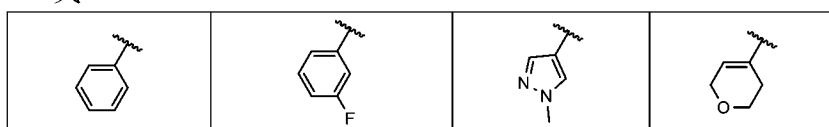
【0099】 在一些實施例中，**R⁶**表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-CN或-CH₃；較佳-H、-F、-CN或-CH₃。

【0100】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁷**表示-H、-F、-Cl、-CN或-C₁-C₆烷基。

【0101】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁷**不表示-H。

【0102】 在一些實施例中，尤其當Q表示-NR³R⁴時，**R⁷**表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-CN或CH₃。

【0103】 在一些實施例中，尤其當Q表示-OR²時，**R⁷**表示選自由以下組成之群的殘基：-H或



【0104】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁸**表示-H、-F、-Cl、-CN或-C₁-C₆烷基。

【0105】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，**R⁸**不表示-H。

【0106】 在一些實施例中，**R⁸**表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-CN或CH₃；較佳-F。

【0107】 在根據本發明之吡啉衍生物的一些實施例中，

(i) **R⁶**、**R⁷**及**R⁸**各自表示-H；或

(ii) R^6 、 R^7 及 R^8 中之兩者表示-H且 R^6 、 R^7 及 R^8 中之另一者表示-F、-Cl、-CN或- CH_3 ；或

(iii) R^6 、 R^7 及 R^8 中之一者表示-H且 R^6 、 R^7 及 R^8 中之另一者彼此獨立地表示-F、-Cl、-CN或- CH_3 。

【0108】 在一些實施例中，化合物係根據通式(I)，其中

- R^1 表示- CH_3 ；及/或

- R^6 、 R^7 及 R^8 各自表示-H；及/或

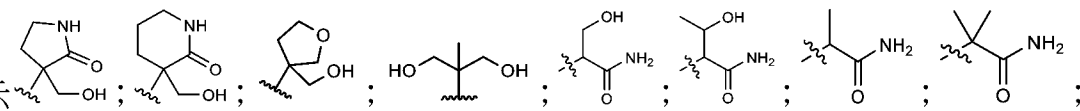
- T表示-O-；及/或

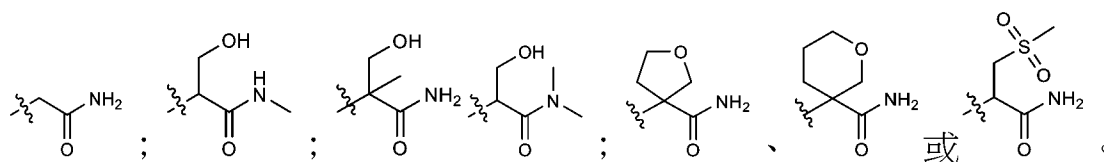
- U表示- CH_2 -；及/或

- V表示噻唑基、吡啶基或吡唑基；其中該噻唑基、吡啶基及吡唑基各自彼此獨立地可未經取代、經選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代：- CH_3 、-F、- CH_2CHF_2 及- CF_3 ；及/或

- Q表示 NR^3R^4 ；及/或

- R^3 表示H；及/或

- R^4 表示  ;

 或。

【0109】 在本發明之例示性實施例中，吡啶衍生物選自由以下組成之群：

Cpd 001 -N-[4-(羥基甲基)吡啶(oxane)-4-基]-2-甲基-6-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 002 - (2S)-2-({6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺；

Cpd 003 - (2S)-2-({6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基丙醯胺；

Cpd 004 - 2(2R)-2-({6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基丙

第46頁，共 175 頁(發明說明書)

醯胺；

Cpd 005 - 2-({6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙

醯胺，

Cpd 006 - N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡啶-

3-羧醯胺，

Cpd 007 - 6-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-2-甲

基吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 008 - N-(4,4-二氟吡啶-3-基)-6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡啶-3-羧醯

胺，

Cpd 014 - 3-羥基-2-甲基-2-({2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-基}甲醯胺

基)丙醯胺，

Cpd 015 - N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-

3-羧醯胺，

Cpd 016 - N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧

基]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 017 - N-(4,4-二氟吡啶-3-基)-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯

胺，

Cpd 018 - 2-({2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺，

Cpd 019 - 2-{{6-(環丙基甲氧基)-2-吡啶-3-基}甲醯胺基}-3-羥基-2-甲基丙醯

胺，

Cpd 020 - 6-(環丙基甲氧基)-N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-羧

醯胺，

Cpd 021 - 6-(環丙基甲氧基)-N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-2-甲基

吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 023 - 2-{{6-(環丙基甲氧基)-2-吡啶-3-基}甲醯胺基}丙醯胺，

Cpd 025 - 6-(2,2-二氟乙氧基)-N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 027 - 6-(2,2-二氟乙氧基)-N-(4,4-二氟吡啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 028 - 2-{{6-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶-3-基}甲醯胺基}丙醯胺，

Cpd 029 - 3-羥基-2-甲基-2-({2-甲基-6-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺，

Cpd 030 - N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-6-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 031 - 2-({2-甲基-6-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺，

Cpd 032 - N-(1-羥基-3-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 033 - 3-羥基-2-({2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺，

Cpd 034 - 2-{{6-(苯甲氧基)-2-吡啶-3-基}甲醯胺基}-3-羥基丙醯胺，

Cpd 035 - 6-(苯甲氧基)-N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 036 - N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 037 - N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-2-甲基-6-[(吡啶-3-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 038 - N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-6-[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 039 - N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-2-甲基-6-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}吲哚-3-羧醯胺，

Cpd 040 - 6-[(4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲氧基]-N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-2-甲基吲哚-3-羧醯胺，

Cpd 041 - 2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)吲哚-3-羧醯胺，

Cpd 042 - 2-甲基-6-[(吡啶-3-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)吲哚-3-羧醯胺，

Cpd 043 - 6-[(2-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)吲哚-3-羧醯胺，

Cpd 044 - 2-甲基-N-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-6-{[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}吲哚-3-羧醯胺，

Cpd 045 - 6-[(4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲氧基]-2-甲基-N-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)吲哚-3-羧醯胺，

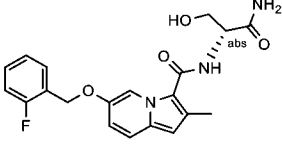
Cpd 046 - N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吲哚-3-羧醯胺，

【0110】 根據本發明之吲哚衍生物係用於治療疼痛，較佳地選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛。更佳地，疼痛為手術後疼痛。根據本發明之吲哚衍生物亦用於治療癲癇症。

【0111】 在一些實施例中，吲哚衍生物選自由以下表1中所示之化合物001 - 046組成之群，包括其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽：

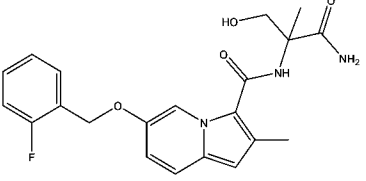
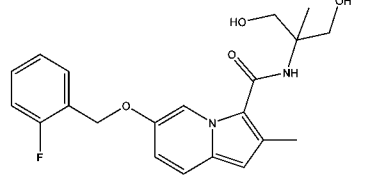
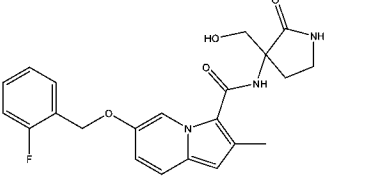
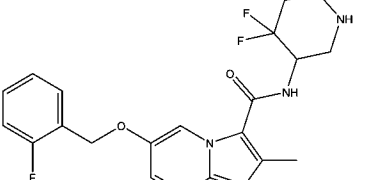
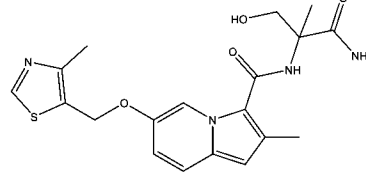
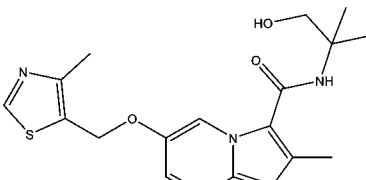
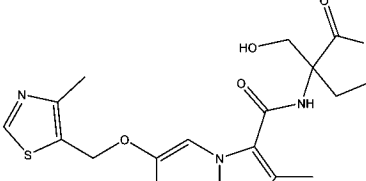
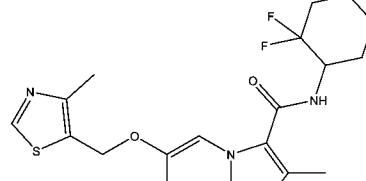
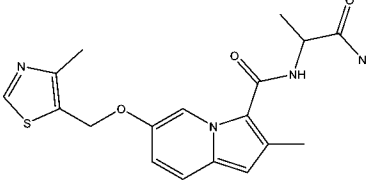
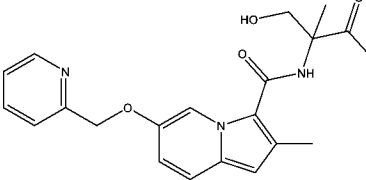
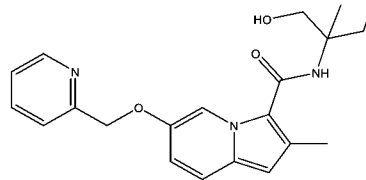
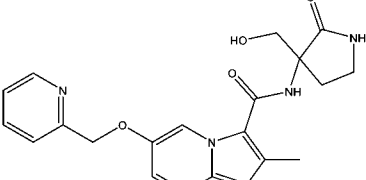
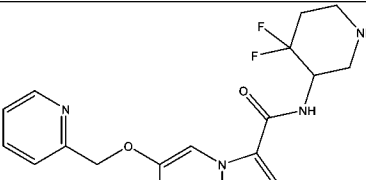
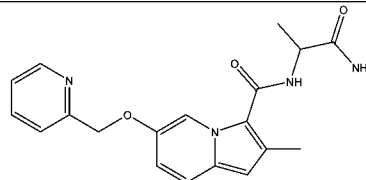
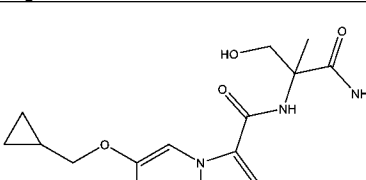
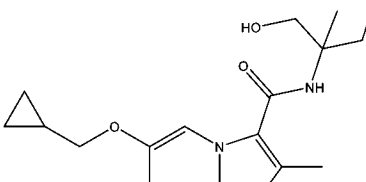
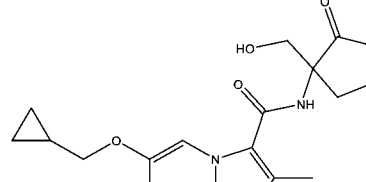
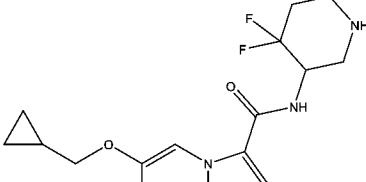
表1：例示性吲哚衍生物

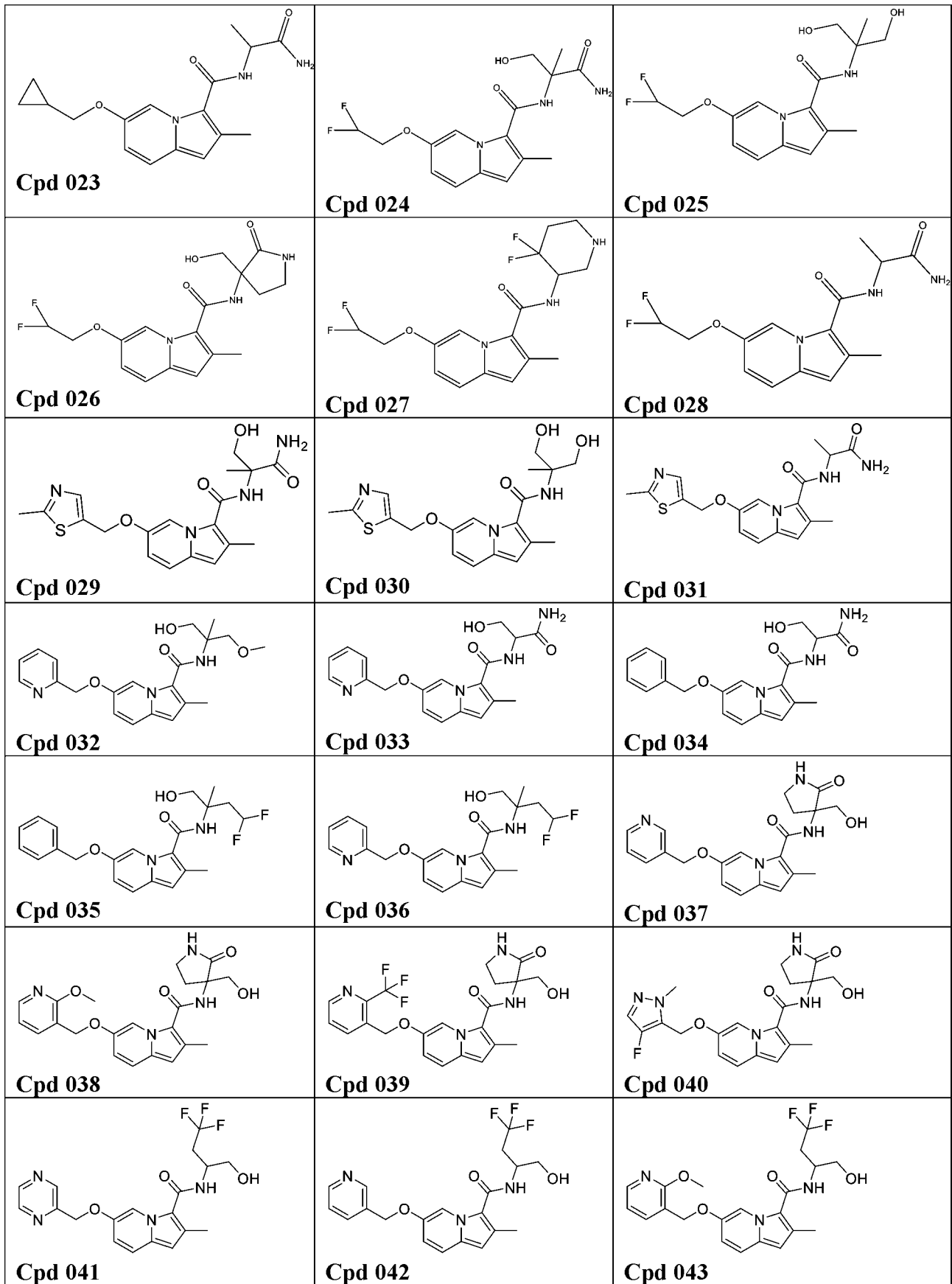
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼

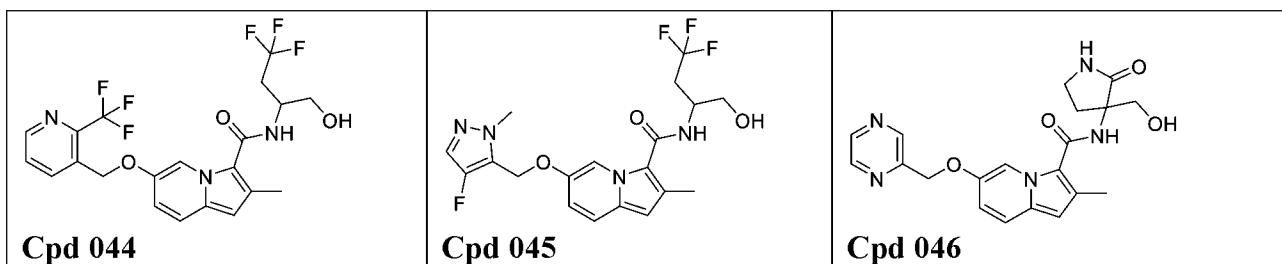
Cpd 001	Cpd 002	Cpd 003
 <p data-bbox="188 347 300 376">Cpd 004</p>		

【0112】 在一些實施例中，吡啶衍生物選自由以下表2中所示之化合物-005 - 046組成之群，包括其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽：

表2：例示性吲哚衍生物

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 <p>Cpd 005</p>	 <p>Cpd 006</p>	 <p>Cpd 007</p>
 <p>Cpd 008</p>	 <p>Cpd 009</p>	 <p>Cpd 010</p>
 <p>Cpd 011</p>	 <p>Cpd 012</p>	 <p>Cpd 013</p>
 <p>Cpd 014</p>	 <p>Cpd 015</p>	 <p>Cpd 016</p>
 <p>Cpd 017</p>	 <p>Cpd 018</p>	 <p>Cpd 019</p>
 <p>Cpd 020</p>	 <p>Cpd 021</p>	 <p>Cpd 022</p>





【0113】 包括所揭示取代基之Q、T、U、V、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5'}、R⁶、R⁷及R⁸之所有定義、實施例及含義亦類似地應用根據本發明之吡啶衍生物，包括(但不限於)(a-1)、(a-2)、(a-3)、(b-1)、(b-2)及(b-3)，其不一定限制用於治療疼痛。因此，本發明之此範疇係關於此類吡啶衍生物、包含該等吡啶衍生物之組合物、包含該等吡啶衍生物之藥劑及用於預防及/或治療TRPM3介導之病症(諸如疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症)及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症之吡啶衍生物。較佳地，疼痛係選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛。更佳地，疼痛為手術後疼痛。

【0114】 在本發明之一些實施例中，吡啶衍生物係選自由如上文所提及之cpd 001至cpd 004及其生理學上可接受之鹽組成之群。

【0115】 在本發明之一些實施例中，吡啶衍生物係選自由如上文所提及之cpd 005至cpd 046及其生理學上可接受之鹽組成之群。

【0116】 本發明之另一範疇係關於一種醫藥組合物或藥物，其包含如上文所描述之根據本發明之化合物。

【0117】 貫穿本說明書，提及「一個實施例」或「實施例」意謂結合實施例所描述之特定特徵、結構或特性包括於本發明之至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇之不同位置中出現的片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必但可均指代同一實施例。此外，在一個或多個實施例中，可以任何適合方式組合特定特徵、結構或特性，正如於本領域具有通常知識者將自本揭露顯而易見一般。此外，針對本發明之一範疇所描述之實施例可用於本發明之另一範疇且可進行組合。當提及單數名詞時，在使用不定冠詞或定冠詞，例如「一」或「該」

的情況下，除非特定陳述其他某物，否則包括複數個彼名詞。

【0118】 類似地，應瞭解，在本發明之例示性實施例之描述中，出於精簡本發明且輔助理解各種本發明範疇中之一者或多者之目的，有時在單一實施例、圖式或其描述中將本發明之各種特徵集合在一起。

【0119】 在以下定義中之每一者中，碳原子數表示一般最佳存在於取代基或連接子中之最大碳原子數；應理解，在本申請案另有指示之情況下，碳原子數表示彼特定取代基或連接子之最佳最大碳原子數。

【0120】 如本文所使用之術語「脫離基」或「LG」意謂容易經親核試劑置換或在鹼性或酸性條件下裂解或水解之化學基團。在一特定實施例中，脫離基係選自鹵素原子(例如Cl、Br、I)或磺酸根(例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根)。

【0121】 術語「保護基」係指化合物中可遮掩或改變官能基之特性或整個化合物之特性的部分。保護基之化學子結構廣泛變化。保護基之一種功能為充當母體原料藥之合成中的中間體。用於保護/脫除保護之化學保護基及策略為此項技術中所熟知。參見：「Protective Groups in Organic Chemistry」, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons公司, New York, 1991)。保護基通常用以遮掩某些官能基之反應性，以輔助所需化學反應之功效，例如從而以有序及計劃方式形成及破壞化學鍵。除受保護之官能基之反應性以外，化合物之官能基之保護可改變其他物理特性，諸如極性、親脂性(疏水性)及其他可藉由常用分析工具量測之特性。化學保護之中間體本身可為生物活性或非活性的。

【0122】 受保護之化合物亦可展現經改變且在一些情況下最佳化之活體外及活體內特性，諸如穿過細胞膜及對酶降解或螯合作用之抗性。在此作用中，具有所欲治療作用之受保護之化合物可稱為前藥。保護基之另一功能為將母體藥物轉化成前藥，藉此在活體內轉化前藥時釋放母體藥物。因為活性前藥與母體

藥物相比可更有效地吸收，因此前藥與母體藥物相比可具有更大的活體內效能。活體外(在化學中間體之實例中)或活體內(在前藥之情況下)移除保護基。伴隨化學中間物，脫除保護之後的所得產物(例如醇)是否為生理學上可接受並不特別重要，但通常產物更宜為藥理學無害的。

【0123】 如本文所用，術語「雜原子」意謂選自氮之原子，其可四級胺化或以氧化物；氧；及硫形式存在，包括氧化硫，包括硫氧化及磺，且在一些情況下為磺酸酯。在某些情況下，化合物及/或合成中間物可包括雜原子，諸如硼、磷及矽。

【0124】 如本文所用之術語「飽和或不飽和烷基」涵蓋飽和烷基以及不飽和烷基，諸如烯基、炔基及類似基團。如本文所用，術語「烷基」意謂無不飽和位點之正、二級或三級直鏈或分支鏈烴。實例為甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(iPr)、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-二甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基及3,3-二甲基-2-丁基。如本文所用之術語「烯基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即，碳-碳 sp^2 雙鍵)之正、二級或三級直鏈或分支鏈烴。實例包括但不限於：伸乙基或乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)及5-己烯基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)。雙鍵可為順式或反式組態。如本文所用之術語「炔基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳 sp 參鍵)之正、二級、三級直鏈或分支鏈烴。實例包括但不限於：乙炔基(-C≡CH)及1-丙炔基(炔丙基、-CH₂C≡CH)。

【0125】 如本文所用之術語「飽和或不飽和伸烷基」涵蓋飽和伸烷基以及不飽和伸烷基，諸如伸烯基、伸炔基、伸烯炔基及類似基團。如本文所用之術語

「伸烷基」意謂具有藉由自母體烷烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到之兩個單價基團中心的飽和直鏈或分支鏈烴基。典型伸烷基包括但不限於：亞甲基(-CH₂-)、1,2-乙基(-CH₂CH₂-)、1,3-丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)及其類似基團。如本文所用之術語「伸烯基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp²雙鍵)且具有藉由自母體烯烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到之兩個單價基團中心的直鏈或分支鏈烴基。如本文所用之術語「伸炔基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)且具有藉由自母體炔烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到之兩個單價基團中心的直鏈或分支鏈烴基。

【0126】 如本文所用之術語「飽和或不飽和雜烷基」涵蓋飽和雜烷基以及不飽和雜烷基，諸如雜烯基、雜炔基、雜烯炔基(heteroalkenynyl)及類似者。如本文所用之術語「雜烷基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經雜原子(亦即氧、氮或硫原子)置換之直鏈或分支鏈烷基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。此意謂該烷基之一個或多個-CH₃可經-NH₂置換及/或該烷基之一個或多個-CH₂-可經-NH-、-O-或-S-置換。該鏈中之S原子可視情況經一或兩個氧原子氧化，分別得到亞磺及磺。此外，本發明之吡喃^卍衍生物中之雜烷基可在任何碳或雜原子處含有側氧基或硫基，其將產生穩定化合物。例示性雜烷基包括但不限於醇、烷基醚(諸如例如-甲氧基、-乙氧基、-丁氧基...)、一級、二級及三級烷基胺、醯胺、酮、酯、烷基硫化物及烷基磺。術語「雜烯基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈烯基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。因此，術語雜烯基包含亞胺、-O-烯基、-NH-烯基、-N(烯基)₂、-N(烷基)(烯基)及-S-烯基。如本文所用，術語「雜炔基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈炔基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰

O原子或兩個相鄰S原子。因此，術語雜炔基包含-氰基、-O-炔基、-NH-炔基、-N(炔基)₂、-N(烷基)(炔基)、-N(烯基)(炔基)及-S-炔基。

【0127】 如本文所用之術語「飽和或不飽和伸雜烷基」涵蓋飽和伸雜烷基以及不飽和伸雜烷基，諸如伸雜烯基、伸雜炔基、伸雜烯炔基(heteroalkenynylene)及類似者。如本文所用之術語「伸雜烷基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經雜原子(亦即氧、氮或硫原子)置換之直鏈或分支鏈伸烷基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。如本文所用，術語「伸雜烯基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈伸烯基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。如本文所用，術語「伸雜炔基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈伸炔基，其限制條件為該鏈可能不會含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。

【0128】 如本文所用之術語「飽和或不飽和環烷基」涵蓋飽和環烷基以及不飽和環烷基，諸如環烯基、環炔基及類似者。除非另有說明，否則如本文所用之術語「環烷基」意謂飽和環烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降艸伯基、葑基、十氫萘基、金剛烷基及其類似者。如本文所用之術語「環烯基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp²雙鍵)之非芳族環烴基。實例包括但不限於環戊烯基及環己烯基。雙鍵可為順式或反式組態。如本文所用之術語「環炔基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp³三鍵)之非芳族環烴基。實例為環庚-1-炔。無關於結合於核心結構之環，環烷基環與雜環烷基環之稠合系統被視為雜環烷基。不論結合至核心結構之環如何，環烷基環與芳環之稠合系統被視為芳基。不論結合至核心結構之環如何，環烷基環與雜芳環之稠合系統被視為雜芳基。

【0129】 如本文所用之術語「飽和或不飽和雜環烷基」涵蓋飽和雜環烷基

以及不飽和非芳族雜環烷基，其包括至少一個雜原子(亦即N、O或S)作為環成員。如本文所用且除非另外說明，否則術語「雜環烷基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之「環烷基」，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。除非另外說明，否則如本文所用之術語「雜環烯基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之環烯基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。除非另外說明，否則如本文所用之術語「雜環炔基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之「環炔基」，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。飽和及不飽和雜環烷基之實例包括但不受限制：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吡坦(azetidene)、吡口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻唑啉、異噁唑啉、咪啉、噁唑啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吡啶、吡咯啉、吡啉、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吡啶啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶。本發明之含義中之其他雜環烷基描述於Paquette, Leo A. 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」 (W.A. Benjamin, New York, 1968),尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章;「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」 (John Wiley & Sons, New York, 1950提出), 尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷; Katritzky, Alan R., Rees, C.W.及Scriven, E. 「Comprehensive Heterocyclic Chemistry」 (Pergamon Press, 1996); 及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。當雜環烷基不含有氮作為環

成員時，其通常經由碳鍵結。當雜環烷基含有氮作為環成員時，其可經由氮或碳鍵結。雜環烷基環與環烷基環之稠合系統被視為雜環烷基而無關於結合於核心結構之環。雜環烷基環與芳環之稠合系統被視為雜環烷基而無關於結合於核心結構之環。雜環烷基環與雜芳環之稠合系統被視為雜芳基而無關於結合於核心結構之環。

【0130】 如本文所用之術語「芳基」意謂芳族烴。典型芳基包括但不限於1個環或稠合在一起之2個或3個環，來源於苯、萘、蒽、聯苯基之基團，及其類似者。芳環與環烷基環之稠合系統被視為芳基而無關於結合於核心結構之環。芳環與雜環烷基環之稠合系統被視為雜環烷基而無關於結合於核心結構之環。因此，吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并噻吩及其類似者被視為根據本發明之雜環烷基。芳環與雜芳環之稠合系統被視為雜芳基而無關於結合於核心結構之環。

【0131】 如本文所用之術語「雜芳基」意謂芳環系統，其包括至少一個雜原子(亦即N、O或S)作為該芳環系統之環成員。雜芳基之實例包括(但不限於)：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咪唑、吡啶、二苯并呋喃、呋喃、呋喃、咪唑、咪唑并吡啶、吲哚、吲哚、異苯并呋喃、異吲哚、異噻啉、異噻唑、異噁唑、噻啉、噁二唑、噁唑、羧吲哚、吡啶、噻吩、吡啶、吡啶、噻啉、噻啉、噻啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三吡啶、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]噻啉。

【0132】 作為實例，碳鍵結之雜環在吡啶之位置2、3、4、5或6處、噻啉之位置3、4、5或6處、噻啉之位置2、4、5或6處、吡啶之位置2、3、5或6處、呋喃、四氫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位置2、3、4或5處、噁唑、咪唑或噻唑之位置2、4或5處、異噁唑、吡啶或異噻啉之位置3、4或5處、氮雜環丙烷之位置2或3處、氮雜環丁烷之位置2、3或4處、噻啉之位置2、3、4、5、6、7或8處或異

喹啉之位置1、3、4、5、6、7或8處鍵結。

【0133】 碳鍵結之雜環包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒吡基、4-嗒吡基、5-嗒吡基、6-嗒吡基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。舉例而言，氮鍵結之雜環在氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌啶、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶之位置1處、異吡啶或異吡啶啉之位置2處、咪啉之位置4處及咪啉或β-咪啉之位置9處鍵結。氮鍵結之雜環包括1-氮雜環丙烷基、1-氮雜環丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及1-哌啶基。本發明之含義中之其他雜芳基描述於Paquette, Leo A. 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」 (W.A. Benjamin, New York, 1968), 尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」 (John Wiley & Sons, New York, 1950提出), 尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；Katritzky, Alan R., Rees, C.W.及Scriven, E. 「Comprehensive Heterocyclic Chemistry」 (Pergamon Press, 1996); 及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。

【0134】 如本文所用，關於取代基團，且除非另有說明，否則術語「經單取代」、「經二取代」、「經三取代」、「經多取代」及類似術語意謂在本文中定義之化學結構，其中各別部分經一個或多個取代基取代，意謂該部分之一個或多個氫原子各獨立地經取代基置換。舉例而言，可經-F多取代之-C₁₋₆烷基包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、CF₂CF₃及其類似者。同樣，可經彼此獨立地選自-F及-Cl之取代基多取代之-C₁₋₆烷基包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、CF₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CCl₃、CCl₂CCl₃、-CHClF、-CClF₂、-CCl₂CF₃、-CF₂CCl₃、-CClFCCl₂F及其類似者。在本發明化合物中之多於一個位點處存在的任何取代

基名稱應經獨立選擇。

【0135】 如本文所用且除非另有說明，否則術語「溶劑合物」包括可藉由本發明之衍生物與適合之無機溶劑(例如水合物)或有機溶劑(諸如但不限於醇、酮、酯、醚、腈及類似者)形成的任何組合。

【0136】 如本文所用之術語「個體」係指已成為治療、觀測或實驗對象之動物，包括人類，較佳哺乳動物，最佳人類。

【0137】 如本文所用之術語「治療有效量」意謂在組織系統、動物或人類中引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應(其包括減輕或部分減輕所治療之疾病或病症之症狀)的活性化合物或藥劑之量。

【0138】 如本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含治療有效量之指定成分的產物以及任何直接地或間接地由指定量之指定成分之組合產生的產物。

【0139】 如本文所用之術語「拮抗劑」或「抑制劑」係指能夠視情況而產生TRPM3離子通道之功能拮抗作用之化合物，包括競爭性拮抗劑、非競爭性拮抗劑、去敏促效劑及部分促效劑。一般而言，「拮抗劑」及「抑制劑」可理解為調節TRPM3。

【0140】 出於本發明之目的，術語「TRPM3調節」用以指代受TRPM3離子通道調節影響的狀況，包括由TRPM3離子通道介導之狀態。

【0141】 如本文所用之術語「TRPM3介導之病症」係指將使用TRPM3拮抗劑預防、治療、(部分)減輕或改善症狀且由疼痛及發炎性過敏病況及癲癇症組成的病症或疾病。根據國際疼痛研究學會且出於本發明之目的，疼痛為與實際或潛在組織損傷相關或在此類損傷方面所描述之不適感覺及情感經歷。較佳地，TRPM3介導之病症為較佳地選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛的疼痛。更佳地，疼痛為手術後疼痛。出於本發明之目的，術語「發炎性過敏」用以指代以一個或多個發炎標誌(包括水腫、紅斑、體溫過高及疼痛)及/或對一個

或超過一個刺激類型(包括熱、機械及/或化學刺激)之生理或病理生理反應放大為特徵的病況。

【0142】 已顯示本發明之吶吶衍生物為TRPM3拮抗劑，且本發明因此提供此類化合物、用作醫藥之化合物，更特定言之用作用治療有效量之本發明吶吶衍生物預防或治療個體之TRPM3介導之病症的醫藥之化合物。

【0143】 在本發明之實施例中，本發明之吶吶衍生物為投與以用於療法之唯一藥理學活性化合物。在本發明之另一實施例中，本發明之吶吶衍生物可與其他治療劑組合用於治療或預防TRPM3介導之病症。因此，本發明亦係關於一種組合物之用途，該組合物包含：

-一種或多種本文中之式及實施例的化合物，

一種或多種其他治療性或預防性藥劑，其作為呈同時、分開或依序使用之組合製劑形式之生物活性劑而用於預防或治療TRPM3介導之病症。

【0144】 根據本發明之醫藥組合物或組合製劑可視考慮之用途及預期製劑作用而含有廣含量範圍的本發明之吶吶衍生物。一般而言，組合製劑之本發明之吶吶衍生物的含量在0.1至99.9重量%、較佳1至99重量%、更佳5至95重量%範圍內。

【0145】 考慮到當若干活性成分組合使用時，其未必同時在待治療之哺乳動物中直接產生其共同治療作用之事實，對應的組合物亦可呈在獨立但相鄰的儲存庫或隔間中含有兩種成分之醫藥套組或封裝之形式。在後一情形下，各活性成分因此可以適合於不同於其他成分之投與途徑之方式調配，例如其中之一者可呈經口或非經腸調配物之形式而另一者呈靜脈內注射之安瓿或氣溶膠的形式。

【0146】 熟習此項技術者亦將認識到，本發明之吶吶衍生物可尤其視其環境pH而以許多不同質子化狀態存在。雖然本文所提供之結構式描繪了幾種可

能質子化狀態中之僅一者的化合物，但應理解，此等結構僅為說明性的，且本發明不限於任何特定質子化狀態—化合物之任何及所有質子化形式意欲屬於本發明之範疇。

【0147】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」意謂本文式之化合物能夠形成的具有治療活性的無毒性鹽形式。因此，本發明之化合物視情況包含本文中之化合物之鹽，尤其含有例如 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 之醫藥學上可接受之無毒鹽。此類鹽可包括藉由適當陽離子(諸如鹼及鹼土金屬離子或銨及四級胺離子)與酸性陰離子部分(通常為羧酸)之組合而衍生的鹽。本發明之吡啶衍生物可攜帶多個正或負電荷。本發明之吡啶衍生物之淨電荷可為正或負。任何相關相對離子通常係由獲得化合物之合成及/或分離方法指示。典型相對離子包括(但不限於)銨離子、鈉離子、鉀離子、鋰離子、鹵化物離子、乙酸根、三氟乙酸根等及其混合物。應理解，任何相關相對離子之屬性不為本發明之關鍵特徵，且本發明涵蓋與任何類型之相對離子相關的化合物。此外，由於化合物可以多種不同形式存在，因此本發明意欲不僅涵蓋與相對離子締合之化合物之形式(例如無水鹽)，且亦涵蓋未與相對離子締合之形式(例如水溶液或有機溶液)。金屬鹽通常藉由使金屬氫氧化物與本發明之化合物反應來製備。以此方式製備之金屬鹽的實例為含有 Li^+ 、 Na^+ 及 K^+ 之鹽。可溶性較低之金屬鹽可藉由添加適合之金屬化合物自可溶性較高之鹽溶液中沈澱。另外，鹽可由將某些有機及無機酸進行酸添加至鹼性中心(通常為胺)或至酸性基團而形成。此類適當酸之實例包括例如無機酸，諸如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者；或有機酸，諸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、2-羥丙酸、2-側氧基丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(亦即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸(亦即2-羥基苯甲酸)、對胺基水楊酸及類似者。

此外，此術語亦包括本文中之式之化合物以及其鹽能夠形成的溶劑合物，諸如水合物、醇化物及其類似者。最後，應理解，本文中之組合物包含非離子化以及兩性離子形式之本發明吡啉衍生物，及與化學計量之水的組合，如水合物。

【0148】 本發明之範疇亦包括親本化合物與一種或多種胺基酸，尤其以蛋白質組分形式發現之天然存在之胺基酸的鹽。胺基酸通常為攜帶具有鹼性或酸性基團(例如離胺酸、精胺酸或麩胺酸)或中性基團(諸如甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸或白胺酸)的側鏈的胺基酸。

【0149】 本發明之吡啉衍生物亦包括其生理學上可接受之鹽。本發明之吡啉衍生物之生理學上可接受之鹽的實例包括衍生自適當鹼之鹽，諸如鹼金屬(例如，鈉)、鹼土(例如，鎂)、銨及 NX_4^+ (其中X為 $-C_{1-6}$ 烷基)。氫原子或胺基之生理學上可接受之鹽包括以下之鹽：有機羧酸，諸如乙酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、羥乙磺酸、乳糖酸及琥珀酸；有機磺酸，諸如甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸；以及無機酸，諸如鹽酸、硫酸、磷酸及胺磺酸。含有羥基之化合物的生理學上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與適合之陽離子(諸如 Na^+ 及 NX_4^+ ，其中X通常係獨立地選自 $-H$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基)的組合。然而，亦可使用並非生理學上可接受之酸或鹼之鹽，例如用於生理學上可接受之化合物之製備或純化。所有鹽(無論是否衍生自生理學上可接受之酸或鹼)皆屬於本發明之範疇內。

【0150】 如本文所用且除非另有說明，否則術語「鏡像異構物」意謂本發明之吡啉衍生物之各個別光學活性形式，其具有至少80%(亦即，至少90%之一種鏡像異構物及最多10%之另一種鏡像異構物)、較佳至少90%且更佳至少98%的光學純度或鏡像異構過量(如藉由此項技術中之標準方法所測定)。

【0151】 如本文所用之術語「異構物」意謂所有可能之異構形式，包括本文中之式之化合物可具有的互變異構及立體化學形式，但不包括位置異構物。通

常，本文中所示之結構僅例示化合物之一種互變異構或共振形成，但同樣考慮對應替代組態。除非另有說明，否則化合物之化學命名表示所有可能立體化學異構形式之混合物，該混合物含有基本分子結構之所有非鏡像異構物及鏡像異構物(因為本文中之式之化合物可具有至少一個對掌性中心)，以及立體化學純或增濃化合物。更特定言之，立體源中心可具有R-組態或S-組態，且多重鍵可具有順式或反式組態。

【0152】 該等化合物之純異構形式定義為實質上不含相同基本分子結構之其他鏡像異構或非鏡像異構形式的異構物。詳言之，術語「立體異構純」或「對掌性純」係指具有至少約80% (亦即，至少90%之一種異構物及最多10%之另一種可能異構物)、較佳至少90%、更佳至少94%且最佳至少97%之立體異構過量的化合物。關於所討論之混合物之鏡像異構過量(對應地，非鏡像異構過量)，術語「鏡像異構純」及「非鏡像異構純」應以類似方式理解。

【0153】 立體異構物之分離係藉由此項技術者已知之標準方法實現。本發明之吡啉衍生物之一種鏡像異構物可藉由諸如使用光學活性解析劑形成非鏡像異構物來分離成實質上不含其相對鏡像異構物(「Stereochemistry of Carbon Compounds」, (1962), E. L. Eliel, McGraw Hill ; Lochmuller、C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302)。混合物中之異構物之分離可藉由任何適合方法實現，包括：(1)與對掌性化合物形成離子型非鏡像異構鹽及藉由分步結晶或其他方法分離，(2)與對掌性衍生試劑形成非鏡像異構化合物、分離非鏡像異構物及轉化成純鏡像異構物，或(3)可在對掌性條件下直接分離鏡像異構物。在方法(1)中，非鏡像異構鹽可藉由鏡像異構性純對掌性鹼(諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃素、番木鱉鹼、*a*-甲基-*b*-苯乙胺(安非他命(amphetamine))及其類似物)與攜帶酸性官能基之不對稱化合物(諸如羧酸及磺酸)反應形成。可藉由分步結晶或離子層析誘導非鏡像異構鹽分離。為分離胺基化合物之光學異構體，添加對掌性羧酸或磺酸

(諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可使得形成非鏡像異構鹽。或者，藉由方法(2)，待解析之受質與對掌性化合物之一種鏡像異構物反應形成非鏡像異構對(Eliel, E.及 Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., 第322頁)。可藉由使不對稱化合物與鏡像異構性純對掌性衍生試劑(諸如蓋基衍生物)反應，繼而分離非鏡像異構物且水解，得到游離鏡像異構性增濃化合物來形成非鏡像異構化合物。測定光學純度之方法涉及製備外消旋混合物之對掌性酯，諸如在蓋基酯或莫舍氏酯(Mosher ester)乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯酯(Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165)，且針對兩種滯轉異構非鏡像異構物之存在分析NMR光譜。穩定非鏡像異構物可藉由正相及逆相層析遵循滯轉異構萘基異喹啉之分離方法來分離(Hoye, T., WO 96/15111)。在方法(3)中，兩種不對稱鏡像異構物之外消旋混合物係藉由層析使用對掌性固定相分離。適合之對掌性固定相為例如多醣，特定而言纖維素或直鏈澱粉衍生物。可商購多醣類對掌性固定相為ChiralCel[®] CA、OA、OB5、OC5、OD、OF、OG、OJ及OK，以及Chiralpak[®] AD、AS、OP(+)及OT(+)。與該多醣對掌性固定相組合使用之適當溶離劑或移動相為己烷及類似者，經諸如乙醇、異丙醇及類似者之醇修飾。(「Chiral Liquid Chromatography」(1989) W. J. Lough、Ed. Chapman及Hall, New York；Okamoto, (1990) 「Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase」, *J. of Chromatogr.* 513:375-378)。

【0154】 術語順式及反式在本文中係根據化學文摘命名法使用，且包括提及取代基在環部分上之位置。本文所描述之式之化合物的絕對立體化學組態可由熟習此項技術者使用熟知方法(諸如X射線繞射)容易地測定。

【0155】 當化合物自溶液或漿液結晶時，其可在不同空間配置晶格中結晶(此特性稱為「多晶型現象」)，以形成具有不同結晶形式之晶體，其各自稱為「多

晶型物」。因此，如本文所用，術語「多晶型物」係指式(I)化合物之晶體形式，其中分子位於三維晶格位點中。式(I)化合物之不同多晶型物可具有彼此不同之一個或多個物理特性，諸如溶解性及溶解速率、真比重、晶體形式、積聚模式、流動性及/或固態穩定性等。

【0156】 本發明之吡啶衍生物及其生理學上可接受之鹽(此後統稱為活性成分)可藉由任何適於待治療病況之途徑投與，適合之途徑包括經口、經直腸、經鼻、局部(包括眼部、經頰及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、鼻內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外)。較佳投與途徑可隨例如接受者之病況而變化。

【0157】 尤其用於治療人類及其他哺乳動物或動物之TRPM3介導之病症的化合物之製劑之治療有效量較佳地為如本文所定義之化合物之TRPM3離子通道抑制量，且對應於確保1 µg/ml至100 mg/ml之血漿水準的量。

【0158】 應使用適合劑量之本發明之化合物或組合物來治療或預防個體之TRPM3介導之病症。視待治療之病理性病況及患者之病況而定，該有效量可分成每天若干個亞單位或可以超過一天之時間間隔投與。

【0159】 本發明進一步提供(醫藥)組合物，其包含一種或多種本發明之吡啶衍生物，更特定言之所有式(I)及本文所描述之其他式及實施例以及其更特定範疇或實施例。此外，本發明提供用作醫藥、更特定而言用於治療疼痛的本發明(本文所描述之所有式(I)及其他式及實施例，以及更特定而言，其範疇或實施例)之化合物或(醫藥)組合物。TRPM3介導之病症係選自疼痛及發炎性過敏病況及癲癇症。

【0160】 本發明之吡啶衍生物可與習知載劑及賦形劑一起調配，該等載劑及賦形劑將根據普通實踐選擇。錠劑將含有賦形劑、助滑劑、填充劑、黏合劑及其類似者。水性調配物以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投與以外的方式

遞送時通常為等滲的。調配物視情況含有賦形劑，諸如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986)中所闡述之賦形劑。

【0161】 隨後，如本文所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂與活性成分調配以便有助於將其應用或散佈至待治療之部位，例如溶解、分散或擴散該組合物，及/或便於其儲存、運輸或處理而不減小其效力的任何材料或物質。醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體或氣體，氣體已壓縮以形成液體，亦即本發明之組合物可適合用作濃縮物、乳液、溶液、顆粒、粉塵、噴霧劑、氣溶膠、懸浮液、軟膏、乳膏、錠劑、丸粒或散劑。

【0162】 用於該醫藥組合物及其調配物之適合醫藥學載劑為熟習此項技術者所熟知，且本發明對其選擇不存在特別限制。其亦可包括添加劑，諸如潤濕劑、分散劑、黏著劑、黏著劑、乳化劑、界面活性劑、溶劑、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及類似者，其限制條件為其符合醫藥學實踐，亦即載劑及添加劑不造成對哺乳動物之永久損害。本發明之醫藥組合物可以任何已知方式製備，例如藉由將活性成分在一步或多步程序中與所選擇之載劑材料及適當時諸如界面活性劑之其他添加劑均勻混合、用其塗佈及/或研磨。亦可藉由微粉化來製備，例如鑒於獲得通常直徑為約1至10 gm之微球體形式之其等，亦即用於製造供活性成分之控制或持續釋放之微膠囊。

【0163】 儘管吶吶衍生物可單獨投與，但其較佳可呈醫藥調配物形式。本發明之用於獸醫學及用於人類使用之調配物包含如上文所描述之至少一種活性成分，以及一種或多種醫藥學上可接受之載劑，及因此且視情況存在之其他治療性成分。載劑最佳為在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害的意義上「可接受的」。調配物包括適合於經口、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)投與之彼等調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可利用藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。

該等方法包括使活性成分與構成一種或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後視需要使產物成形來製備調配物。

【0164】 適於經口投予之本發明之調配物可以離散單位形式，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，各含有預定量之活性成分；以粉末或顆粒形式；以水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或以水包油液體乳液或油包水液體乳液形式存在。活性成份亦可呈現為大丸劑、舐劑或糊劑形式。

【0165】 錠劑可藉由視情況與一種或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。壓縮錠劑可藉由在適合機器中壓縮自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、界面活性劑或分散劑混合的活性成分來製備。可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造模製錠劑。錠劑視情況可包覆包衣或刻痕，且可經調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。對於眼部或其他外部組織(例如口腔及皮膚)感染，調配物視情況呈局部軟膏或乳膏形式投與，該局部軟膏或乳膏含有例如0.075至20% w/w (包括以0.1% w/w遞增之0.1%與20%之間的範圍內(諸如0.6% w/w、0.7% w/w等)的活性成分)，較佳0.2至15% w/w且最佳0.5至10% w/w之量的活性成分。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可與水包油乳膏基質一起調配成乳膏。必要時，乳膏基劑之水相可包括例如至少30% w/w之多元醇，亦即具有兩個或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、丙三醇及聚乙二醇(包括PEG400)及其混合物。表面調配物宜包括提高活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。此類真皮滲透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。

【0166】 本發明之乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑(或稱為利泄劑)，但其宜包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪

及油之混合物。視情況，親水性乳化劑與充當穩定劑之親脂性乳化劑一起包括在內。較佳亦包括油與脂肪。乳化劑與穩定劑一起或不與穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油性分散相。

【0167】 用於調配物之適合油或脂肪之選項係基於實現所需美化特性，因為活性化合物在醫藥乳液調配物中很可能使用的大部分油中之溶解性極低。因此，乳膏應視情況為非油脂、非染色及可洗產物，具有適合之稠度以避免自試管或其他容器洩漏。可使用直鏈或分支鏈、單元或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或分支鏈酯之摻合物(稱為Crodamol CAP)，最後三者為較佳的酯。視所需特性而定，此等酯可單獨或組合使用。或者，可使用高熔點脂質，諸如白色軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

【0168】 適用於向眼睛表面投與之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑中，尤其用於活性成分之水性溶劑中。活性成分視情況以0.5至20%、有利地0.5至10%、尤其約1.5%w/w之濃度存在於此類調配物中。適於在口中局部投與之調配物包括在調味基劑(一般蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中包含活性成分的口含錠；在惰性基劑(諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之錠劑；以及在適合液體載劑中包含活性成分的漱口劑。

【0169】 用於經直腸投與之調配物可以具有適合基質(包含例如可可脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。其中載劑為固體的適合於經鼻投與之調配物包括粒徑例如在20至500微米範圍內(包括粒徑在20與500微米之間的範圍內以5微米遞增，諸如30微米、35微米等)之粗糙粉末，其以鼻吸方式，亦即藉由自靠近鼻部之粉末容器經鼻孔快速吸入來投與。其中載劑為液體的適合於呈例如鼻噴霧劑或鼻滴劑形式投與之調配物包括活性成分之水性溶液或油性溶液。適合於氣霧

劑投與之調配物可根據習知方法製備，且可與其他治療劑一起遞送。

【0170】 適用於經陰道投與之調配物可呈現為子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊狀物、發泡體或噴霧劑調配物形式，該等調配物除了含有活性成分以外，亦含有諸如此項技術中已知為合適之載劑。

【0171】 適用於非經腸投與之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑的水性及非水性無菌懸浮液。調配物可存在於例如密封安瓿及小瓶之單位劑量或多劑量容器中，且可儲存在冷凍乾燥(凍乾)之條件下，僅需要在即將使用前添加例如注射用水之無菌液體載劑。即用型注射溶液及懸浮液可由先前已描述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備。

【0172】 較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之每日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分的調配物。

【0173】 應理解，除上文特定提及之成分之外，本發明之調配物亦可包括關於所述調配物類型的技術中習知的其他試劑，例如適於經口投與之彼等試劑可包括調味劑。

【0174】 本發明之吡啶衍生物可用於提供控制釋放醫藥調配物，其含有作為活性成分之本發明的一種或多種吡啶衍生物(「控制釋放調配物」)，其中活性成分之釋放可經控制及調節以允許較少頻率給藥或以改進給定本發明化合物之藥物動力學或毒性概況。適於經口投與之控制釋放調配物，其中包含一種或多種本發明之吡啶衍生物的離散單元可根據習知方法製備。

【0175】 本發明之另一實施例係關於本發明之吡啶衍生物之各種前驅體或「前藥」形式。可能需要以自身不為顯著生物學活性的，但在向動物、哺乳動物或人類遞送時將進行由身體正常功能(尤其胃或血清中存在之酶)催化的化學反應的化學物質之形式調配本發明之吡啶衍生物，該化學反應具有釋放如本文

所定義之化合物的作用。因此，術語「前藥」係關於活體內轉化為活性醫藥成分的此等物質。

【0176】 本發明之吡啉衍生物之前藥可具有適合於調配者之任何形式，舉例而言，酯為非限制性常見前藥形式。然而，在本發明之情況下，前藥可能必需以其中之共價鍵藉由目標部位存在之酶作用而裂解的形式存在。舉例而言，C-C共價鍵可選擇性地由該目標部位之一種或多種酶裂解，且因此，可使用呈除可容易水解前驅體外之形式的前藥，尤其酯、醯胺及其類似者。前藥中之活性醫藥成分之對應物可具有不同結構，諸如胺基酸或肽結構、烷基鏈、糖部分及此項技術中已知之其他結構。

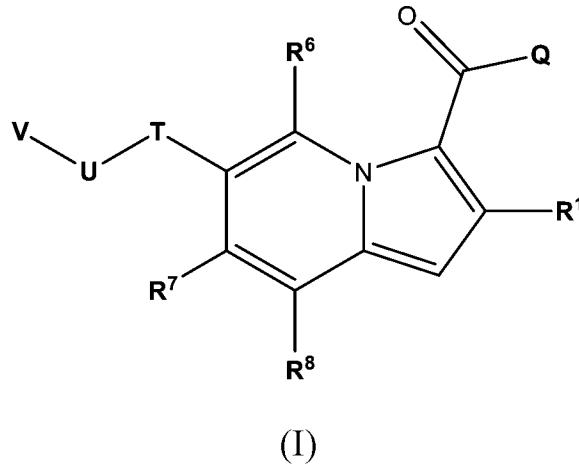
【0177】 出於本發明之目的，術語「治療上適合之前藥」在本文中定義為「以如下方式改質的化合物：當與已投與前藥之動物、哺乳動物或人類之組織接觸時，活體內轉化為治療活性形式，無論藉助於單個抑或多個生物學轉化，且無異常毒性、刺激或過敏反應，且達成所欲治療結果」。

【0178】 更特定言之，如本文所使用，術語「前藥」係指諸如由本文所描述之結構式表示的化合物之無活性或活性顯著較小之衍生物，其在體內進行自發性或酶轉化以便釋放化合物之藥理學活性形式。全面綜述參考Rautio J.等人（「Prodrugs: design and clinical applications」 Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 數位物件識別碼：10.1038/nrd2468）。

【0179】 本發明之代表性吡啉衍生物可根據下文所描述且以下流程中所說明之通用合成方法合成。由於流程為說明，本發明不應被視為受流程及實例中所描述之特定化學反應及特定條件限制。用於流程中之各種起始物質可商購或可藉由此項技術中技術人員熟知之方法製備。變數如本文所定義且屬於熟習此項技術者之技能內。

【0180】 本發明之例示性實施例概述為下文條項1至51：

1. 一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



較佳地，該式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物視情況用於治療疼痛或癲癇症，或用於治療疼痛或癲癇症之方法中；

其中

R^1 表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 $-R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-OC(=O)R^W$ 、 $-NR^WR^X$ 、 $-NR^WC(=O)R^X$ 、 $-SR^W$ 、 $-S(=O)R^W$ 、 $-S(=O)_2R^W$ 、 $-C(=O)R^W$ 、 $-C(=O)OR^W$ 或 $-C(=O)NR^WR^X$ ；

Q 表示 $-OR^2$ 或 $-NR^3R^4$ ；

R^2 表示 $-R^Y$ ；

R^3 表示-OH或 $-R^Y$ ；

R^4 表示 $-R^Y$ 或 $-S(=O)_2R^Y$ ；

或 R^3 及 R^4 一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T 表示-O-且 U 表示 $-CR^5R^{5'}$ -；或 T 表示 $-CR^5R^{5'}$ -且 U 表示-O-；

R^5 及 $R^{5'}$ 彼此獨立地表示 $-R^Y$ ；

R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^W$ 、 $-OR^W$ 、

$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{R}^{\text{X}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{W}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{W}}\text{R}^{\text{X}}$ ；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；飽和或不飽和3員至14員環烷基；5員至14員芳基、 C_1 - C_6 烷基；或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Y}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ ；

其中

R^{W} 及 R^{X} 彼此獨立地在各情況下獨立地表示

$-\text{H}$ ；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 伸烷基-或 $-\text{C}_1$ - C_6 伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 伸烷基-或 $-\text{C}_1$ - C_6 伸雜烷基-連接；

R^{Y} 及 R^{Z} 彼此獨立地在各情況下獨立地表示

$-\text{H}$ ；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-\text{C}_1$ - C_6 雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該

3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

或R^Y及R^Z一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁₋₆烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-O-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OC₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)-NH(OH)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C₁₋₆伸烷基-OH、=O、-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、-OCF₂Cl、-OCFCl₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-

C_{1-6} 伸烷基-NH₂、-O- C_{1-6} 伸烷基-NH- C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)₂、-O-C(=O)- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-O-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-O-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-O-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6} 烷基)、- C_{1-6} 伸烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6} 烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 伸烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、-O-S(=O)₂-NH₂、- C_{1-6} 伸烷基-O-S(=O)₂-NH₂、-O-S(=O)₂-NH(C_{1-6} 烷基)、- C_{1-6} 伸烷基-O-S(=O)₂-NH(C_{1-6} 烷基)、-O-S(=O)₂-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 伸烷基-O-S(=O)₂-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NH₂、-NO、-NO₂、- C_{1-6} 伸烷基-NH₂、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 伸烷基-OH、-N(H)- C_{1-6} 伸烷基-OH、- C_{1-6} 伸烷基-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NH-C(=O)- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-NH-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-NH-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-NH-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-NH-C(=O)-NH₂、- C_{1-6} 伸烷基-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6} 烷基)、- C_{1-6} 伸烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6} 烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 伸烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-NH₂、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-NH₂、-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6} 烷基)、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-C(=O)-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NH-S(=O)₂OH、- C_{1-6} 伸烷基-NH-S(=O)₂OH、-NH-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-NH-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-NH-S(=O)₂-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-NH-S(=O)₂-O- C_{1-6} 烷基、-NH-S(=O)₂-NH₂、- C_{1-6} 伸烷基-NH-S(=O)₂-NH₂、-NH-S(=O)₂-NH(C_{1-6} 烷基)、- C_{1-6} 伸烷基-NH-S(=O)₂-NH(C_{1-6} 烷基)、-NH-S(=O)₂N(C_{1-6} 烷基)₂、- C_{1-6} 伸烷基-NH-S(=O)₂N(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)-S(=O)₂-OH、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-S(=O)₂-OH、-N(C_{1-6} 烷基)-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)-S(=O)₂-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 伸烷基-N(C_{1-6} 烷基)-S(=O)₂-O- C_{1-6} 烷基、-

$N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-N(C_{1-6}\text{烷基})-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-S-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)_2-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)_2-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)_2-NH(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-S(=O)_2-N(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 、3員至14員環烷基、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-(3\text{至}14\text{員環烷基})$ 、3至14員雜環烷基、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-(3\text{至}14\text{員雜環烷基})$ 、-苯基、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-\text{苯基}$ 、5至14員雜芳基、 $-C_{1-6}\text{伸烷基}-(5\text{至}14\text{員雜芳基})$ 、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、 $-C(=O)-(3\text{至}14\text{員環烷基})$ 、 $-C(=O)-(3\text{至}14\text{員雜環烷基})$ 、 $-C(=O)-\text{苯基}$ 、 $-C(=O)-(5\text{至}14\text{員雜芳基})$ 、 $-S(=O)_2-(3\text{至}14\text{員環烷基})$ 、 $-S(=O)_2-(3\text{至}14\text{員雜環烷基})$ 、 $-S(=O)_2-\text{苯基}$ 、 $-S(=O)_2-(5\text{至}14\text{員雜芳基})$ 。

2.如條項1本身或供使用之化合物，其中T表示-O-且U表示 $-CR^5R^{5'}$ -。

3.如條項1本身或供使用之化合物，其中T表示 $-CR^5R^{5'}$ -且U表示-O-。

4.如條項1至3中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中Q表示 $-NR^3R^4$ 。

5.如條項1至3中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中Q表示 $-OR^2$ 。

6.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基； C_1-C_6 烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^YC(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、

$-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

7.如條項6本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基經單取代或多取代。

8.如條項6或7本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基選自苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、呋唑、啉、二苯并呋喃、呋喃、呋喃、咪唑、咪唑并吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、異苯并呋喃、異吡啶、異噻啶、異噻唑、異噁唑、噻啶、噻二唑、噻唑、羧吡啶、吡啶、噻吩、吡啶、吡啶、噻吩、三吡啶、三噻唑及[1,2,4]三噻唑并[4,3-a]噻啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^Y C(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

9.如條項6至8中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：呋喃、噻吩、咪唑、吡啶、噁唑、異噁唑、噻啶、三噻唑、吡啶、異噻啶、苯并噻啶、噻吩、噻啶、咪唑并吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CF_3 、 $-CF_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^Y$ 、 $-OR^Y$ 、 $-OC(=O)R^Y$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^Y C(=O)R^Z$ 、 $-SR^Y$ 、 $-S(=O)R^Y$ 、 $-S(=O)_2R^Y$ 、 $-C(=O)R^Y$ 、 $-C(=O)OR^Y$ 或 $-C(=O)NR^YR^Z$ 。

10.如條項6至9中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、苯硫-3-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、噁唑-5-基、異噁唑-4-基、噻啶-2-基、噻啶-4-基、噻啶-5-基、1,2,4-噻啶-3-基、1,2,3-噻啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、

異喹啉-1-基、異喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、嗒吡-3-基、嘧啶-5-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

11.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中V表示飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之3員至14員雜環烷基：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

12.如條項11本身或供使用之化合物，其中該3員至14員雜環烷基選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮唑(azetane)、吡唑(azetidene)、吡啶元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻啉、異噁啉、咪啉、噁啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吡啶、吡咯啉、吡啉、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吡啶啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

13.如條項11或12本身或供使用之化合物，其中該3員至14員雜環烷基為噁烷

(oxane)或氧雜環丁烷；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

14.如條項11至13中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該3員至14員雜環烷基為噁烷(oxane)-4-基或氧雜環丁-3-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

15.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

16.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

17.如條項1至6中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中表示V之該C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基為飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、

-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

18.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中V未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、-CN、-C(=O)OH、-NH₂、-NO₂、-OH、=O、-SF₅；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)O-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NHC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N(C₁₋₆烷基)₂；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)₂-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆-伸雜烷基-連接。

19.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中V未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-環丙基、或-O-環丙基；較佳選自-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂或-N(CH₃)₂；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C₁₋₆烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂、-C(=O)NH₂及-環丙基；較佳選自由以下組成之群-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C₁₋₆-雜烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-OC₁₋₆烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-O(C=O)C₁₋₆烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C(=O)OC₁₋₆烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

選自由以下組成之群的3員至14員環烷基：環丙基、環丁基、環戊基、環己

基及環庚基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂；

該3員至14員雜環烷基選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮唑(azetane)、吡唑(azetidene)、吡口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮唑、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻唑啉、異噁唑啉、咪啉、噁唑啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吡啶、吡咯啉、吡啉、四氫吡喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吡啶啉、二氫苯并吡喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、C(=O)CHF₂及-C(=O)NH₂。

20.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中V未經取代、經彼此獨立地選自由以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-CHF₂、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-氮雜環丁烷、-C₁₋₆伸烷基-O-四氫哌喃或經-C₁₋₆烷基取代之-哌啶；或表示未經取代、經單取代或多取代之氧雜環丁烷基。

21.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**

- (i)未經取代；
- (ii)經單取代的；
- (iii)經二取代的；
- (iv)經三取代的；或
- (v)經四取代的。

22.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R¹**表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)NHC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)₂-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆伸雜烷基-連接。

23.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，**R¹**表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、

-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、未經取代之-環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

24.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，**R¹**表示-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、未經取代之-環戊基或未經取代之-環丙基；較佳其中**R¹**表示-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃或未經取代之-環戊基。

25.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，**R¹**表示-CH₂F、-CHF₂、-CH₃或未經取代之-環丙基；較佳其中**R¹**表示-CH₂F、-CHF₂、-CH₃或-CH₂CH₃。

26.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R²**表示
-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆-伸雜烷基-連接。

27.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R²**表示-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-

CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆伸烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃。

28.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R²表示-H或-C₁₋₆烷基。

29.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R³表示

-H；

-OH；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基。

30.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R³表示-H、-OH、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆伸烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆伸烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆伸烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃。

31.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R³表示-H、-OH或飽和、未經取代或經-OH單取代之-C₁₋₆烷基。

32.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R⁴表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)₂-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或

多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接。

33.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R⁴表示

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-S(=O)₂C₁₋₆烷基：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和-S(=O)₂(3員至14員環烷基)，其中該3員至14員環烷基選自由環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基組成之群，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷

基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- NH_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、-苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- NH_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、-苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員環烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-未經取代或經 $-\text{OH}$ 單取代，其中該3員至14員環烷基選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，在各情況下為飽和或不飽和的，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- NH_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸

烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基
 -CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、
 -苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未
 經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員雜環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-
 未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組
 成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吡坦(azetidene)、吡口
 元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二吡烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、
 二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻唑啉、異吡啉、咪啉、吡啉、吡烷(oxane)、
 氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啶、哌啉、吡啉、吡咯啉、吡啉、四
 氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊
 烷、硫代咪啉、吡啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-
 環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環
 [3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環
 戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自
 由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、
 -OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆
 烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-
 C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-
 C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-
 苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員
 雜芳基；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-
 苯基：-F、-Cl、-CN、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-
 NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆
 烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆
 伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-
 C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、
 -S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14
 員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

5員至14員雜芳基或-C₁₋₆伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經
 取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之
 群：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并
 噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、呋唑、噁啉、二苯并呋喃、呋喃、呋咕、咪唑、
 咪唑并吡啶、吡唑、吡啶、吡啶啉、異苯并呋喃、異吡啶、異噻啉、異噻唑、異
 噁唑、噻啶、噁二唑、噁唑、羧吡啶、吡啶、噁啉、吡啶、吡啶、噻啶、吡啶、
 噻啶、吡咯、噻啶、噻啶、噻啶、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三吡啶、三唑
 及[1,2,4]三唑并[4,3-a]噻啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組
 成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、
 -OH、=O、-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆
 烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-
 C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)NH₂、-
 C(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂C₁₋₆烷基、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-

苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基。

34.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^4 表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-S(=O)₂C₁₋₆烷基；

飽和、未經取代之-S(=O)₂(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代之-C₁₋₆烷基：-OH、-OC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、未經取代之-苯基；

3員至14員環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基為飽和的、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代：-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-OH、-OC₁₋₆烷基、-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基；

3員至14員雜環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C₁₋₆伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、1,4-氧氮雜環庚烷、吡咯啉、哌啉、氮雜環庚烷、二氮吡、四氫呋喃、四氫哌喃、氧雜環丁烷、咪啉、哌啶、六氫環戊[c]吡咯、八氫環戊[c]吡咯、八氫吡咯并[1,2-a]吡啶、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、吡啶、六氫-1H-吡啶、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、1,1-二氧硫吡(dioxothia)環己烷，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C₁₋₆烷

基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基- CF_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、氧雜環丁烷基、嘧啶基、 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-苯基；

未經取代之-苯基；

5員至14員雜芳基或 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中 $-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-未經取代或經 $-\text{OH}$ 單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之群：吡啶、嗒咩、吡咩、吡啞、異嘔啞、三啞及[1,2,4]三啞并[4,3-a]嘧啶，其在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 組成之群的取代基單取代或二取代。

35.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成含有1或2個選自N、O及S之雜原子的飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的5員或6員雜環。

36.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啶、哌啶、咪啉及哌咩，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未經取代之-吡啶基及未經取代或經 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基單取代之1,2,4-嘔二啞。

37.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成

未經取代或經 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 單取代之吡咯啶環；

未經取代或經選自由以下組成之群的取代基單取代之哌啶環： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基及未經取代或經 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基單取代之1,2,4-嘔二啞；

未經取代之咪啉環；或

未經取代或經選自由-C₁₋₆烷基及未經取代之-吡啶基組成之群的取代基N取代之哌啶環。

38.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R⁵及R^{5'}彼此獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆-伸雜烷基-連接。

39.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，R⁵及R^{5'}彼此獨立地表示-H、-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂。

40.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，R⁵及R^{5'}中之至少一者不表示-H。

41.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中R⁶、R⁷及R⁸彼此獨立地表示

-H；

-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NHC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N(C₁₋₆烷基)₂；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-OC(=O)C₁₋₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_{1-6}$ -雜烷基。

42.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示

$-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-C_{1-6}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、

$-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-NHC_{1-6}$ 烷基： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ ；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ ： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ ；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ ；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ ；或

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-C_{1-6}$ -雜烷基： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ 。

43.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^6 表示 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基。

44.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^6 不表示 $-H$ 。

45.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^7 表示-H、-F、-Cl、-CN或-C₁-C₆烷基。

46.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^7 不表示-H。

47.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^8 表示-H、-F、-Cl、-CN或-C₁-C₆烷基。

48.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中 R^8 不表示-H。

49.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中

(i) R^6 、 R^7 及 R^8 各自表示-H；或

(ii) R^6 、 R^7 及 R^8 中之兩者表示-H且 R^6 、 R^7 及 R^8 中之另一者表示-F、-Cl、-CN或-CH₃；或

(iii) R^6 、 R^7 及 R^8 中之一者表示-H且 R^6 、 R^7 及 R^8 中之另一者彼此獨立地表示-F、-Cl、-CN或-CH₃。

50.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其係選自由如上文所提及之cpd 001至cpd 004或cpd 005至046以及其生理學上可接受之鹽組成的群。

51.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該疼痛係選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛。

52.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該疼痛為手術後疼痛。

53.如前述條項中任一項所定義的式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物，其中

(a-1) Q表示-NR³R⁴；R¹表示R^w；及R^w表示-C₁-C₆烷基-，及/或

(a-2) Q表示-NR³R⁴；及R⁵及R^{5'}中的至少一個表示-H；及/或

(a-3) Q表示-NR³R⁴；及R⁶表示-H；及/或

(a-4) Q表示-NR³R⁴；及R⁸表示-H；

或

(b-1)

(b-1) Q表示-NR³R⁴；且R¹表示-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-環丙基；及/或

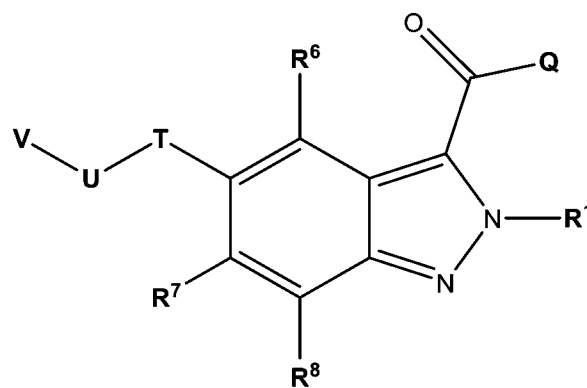
(b-2) Q表示-NR³R⁴；及R⁵及R^{5'}中的至少一個不表示-H；及/或

(b-3) Q表示-NR³R⁴；且R³表示-H。

54.一種醫藥組合物或藥物，其包含如前述條項中任一項之化合物。

本發明之其他例示性實施例概述為下文條項1至68：

1.一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(I)

其中

R¹表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^W、-OR^W、-OC(=O)R^W、-NR^WR^X、-NR^WC(=O)R^X、-SR^W、-S(=O)R^W、-S(=O)₂R^W、-C(=O)R^W、-C(=O)OR^W或-C(=O)NR^WR^X；

Q表示-OR²或-NR³R⁴；

R²表示-R^Y；

R³表示-OH或-R^Y；

R^4 表示- R^Y 或- $S(=O)_2R^Y$ ；

或 R^3 及 R^4 一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且U表示- $CR^5R^{5'}$ -；或T表示- $CR^5R^{5'}$ -且U表示-O-；

R^5 及 $R^{5'}$ 彼此獨立地表示- R^Y ；

R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-SF₅、- R^W 、- OR^W 、-OC(=O) R^W 、- NR^WR^X 、- $NR^WC(=O)R^X$ 、- SR^W 、- $S(=O)R^W$ 、- $S(=O)_2R^W$ 、-C(=O) R^W 、-C(=O) OR^W 或-C(=O) NR^WR^X ；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；C₁-C₆烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、- R^Y 、- OR^Y 、-OC(=O) R^Y 、- NR^YR^Z 、- $NR^YC(=O)R^Z$ 、- SR^Y 、- $S(=O)R^Y$ 、- $S(=O)_2R^Y$ 、-C(=O) R^Y 、-C(=O) OR^Y 或-C(=O) NR^YR^Z ；

其中

R^W 及 R^X 彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取

代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

R^Y及**R^Z**彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

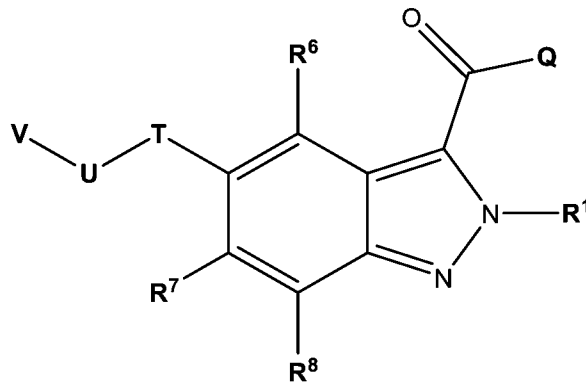
或**R^Y**及**R^Z**一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁₋₆烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-O-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆

伸烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC₁₋₆烷基、
 -C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OC₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷
 基-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)-
 N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)-NH(OH)、-C₁₋₆伸烷基-
 C(=O)-NH(OH)、-OH、-C₁₋₆伸烷基-OH、=O、-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、-OCF₂Cl、
 -OCFCl₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-
 C₁₋₆伸烷基-NH₂、-O-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-O-
 C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-C₁₋₆烷基、-O-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷
 基-O-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-O-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-NH(C₁₋₆
 烷基)、-O-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-O-S(=O)₂-
 NH₂、-C₁₋₆伸烷基-O-S(=O)₂-NH₂、-O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-O-S(=O)₂-
 NH(C₁₋₆烷基)、-O-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-O-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH₂、
 -NO、-NO₂、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C₁₋₆烷基)、
 -N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-OH、-N(H)-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、
 -N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-
 C(=O)-C₁₋₆烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-NH-
 C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基
 -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-NH-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C(=O)-N(C₁₋₆
 烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-C₁₋₆烷基、
 -N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-
 N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)-
 C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)-
 C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-
 S(=O)₂OH、-C₁₋₆伸烷基-NH-S(=O)₂OH、-NH-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-

$S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NH-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NH-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NH-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH-S(=O)_2N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $NH-S(=O)_2N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-OH$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $N(C_{1-6}$ 烷基)- $S(=O)_2-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)_2-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)_2-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(=O)_2-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- $S(=O)_2-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、3員至14員環烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、 $-C(=O)-(3至14員環烷基)$ 、 $-C(=O)-(3至14員雜環烷基)$ 、 $-C(=O)-$ 苯基、 $-C(=O)-(5至14員雜芳基)$ 、 $-S(=O)_2-(3至14員環烷基)$ 、 $-S(=O)_2-(3至14員雜環烷基)$ 、 $-S(=O)_2-$ 苯基、 $-S(=O)_2-(5至14員雜芳基)$ 。

2.式(I)化合物、立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物，較佳如項目1之化合物，



其中

Q表示-OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CR⁵R^{5'}-；

V表示H或R⁴

R¹表示-H、R⁹、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、未經取代之環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基；

R²表示氫或R⁹；

R³表示-H、R⁹、-OH、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃；

R⁴表示R^{4'}或-SO₂-R^{4'}，其中

R^{4'}表示-R⁹、-R^{cycl}或-R¹⁰-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；或

R^1 及 R^3 一起可形成基團- R^{10} -；或

R^3 及 R^4 一起可形成基團- R^{10} -；及

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫或 R^9 ；及

R^{cycl} 可經 R^9 及環烷基環取代，且 R^{cycl} 之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9 表示- C_{1-6} 烷基或- C_{1-6} -雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10} 表示- C_{1-6} 伸烷基-或- C_{1-6} -伸雜烷基-，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且其中

R^9 及 R^{10} 可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9 、 R^{10} 及 R^{cycl} 可經 R^{11} 取代；且

R^{11} 選自由以下組成之清單：-OR、- NR_2 、鹵素、-CN、-COOR、-CO- NR_2 、-CONR(OR)、-O-CO-O- C_{1-6} 烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)₂、-O-S(=O)₂- NR_2 、-N(R)-S(=O)₂OR、-N(R)-S(=O)₂NR₂、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)₂-OR、-S(=O)₂- NR_2 、-NO、-NO₂、- C_{1-6} 伸烷基-OR、- C_{1-6} 伸烷基-NR₂，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或- C_{1-6} 烷基。

3.如項目1之化合物，其中 R^1 表示具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其可經鹵素、-OR、-CONR₂或-NR₂取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或 C_{1-6} 烷基。

4.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^3 表示氫或 R^9 。

5.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CR⁵R^{5'}-；

V表示H或R⁴

R¹表示具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其可經鹵素、-OR、-CONR₂或-NR₂取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或C₁₋₆烷基；

R²及R³表示氫或R⁹；

R⁴表示R^{4'}或-SO₂-R^{4'}，其中

R^{4'}表示-R⁹、-R^{cycl}或-R¹⁰-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；或

R¹及R³一起可形成基團-R¹⁰-；

R⁵、R^{5'}、R⁶、R⁷及R⁸彼此獨立地表示氫或R⁹；及

R^{cycl}可經R⁹及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R⁹表示-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R¹⁰表示-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆-伸雜烷基-，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

其中R⁹及R¹⁰可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R⁹、R¹⁰及R^{cycl}可經R¹¹取代；且

R¹¹選自由以下組成之清單：-OR、-NR₂、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR₂、-CONR(OR)、-O-CO-O-C₁₋₆烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)₂、-O-S(=O)₂-NR₂、-N(R)-S(=O)₂OR、-N(R)-S(=O)₂NR₂、-SR、-S(=O)-R、-

$S(=O)_2-OR$ 、 $-S(=O)_2-NR_2$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- OR 、 $-C_{1-6}$ 伸烷基- NR_2 ，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或 $-C_{1-6}$ 烷基。

6.如前述項目中任一項之化合物，其中V表示H、 $-R^9$ 或 $-R^{cycl}$ 。

7.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫或 C_{1-3} -烷基。

8.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫或甲基。

9.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示 OR^2 或 $-NR^3R^4$ ；

T表示 $-O-$ ；

U表示 $-CR^5R^{5'}$ -；

V表示H、 $-R^9$ 或 $-R^{cycl}$ ；

R^1 表示 $-C_{1-6}$ 烷基，其可經鹵素、 $-OH$ 、 OR 、 $-CONR_2$ 或 $-NR_2$ 取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或 $-C_{1-6}$ 烷基，其可經一個或多個鹵素原子取代；

R^2 及 R^3 表示氫或甲基；

R^4 表示 $R^{4'}$ 或 $-SO_2-R^{4'}$ ，其中

$R^{4'}$ 表示 $-R^9$ 、 $-R^{cycl}$ 或 $-R^{10}-R^{cycl}$ ；及

R^{cycl} 表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；或

R^1 及 R^3 一起可形成基團 $-R^{10}-$ ；或

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫或甲基；及

R^{cycl} 可經 R^9 及環烷基環取代，且 R^{cycl} 之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9 表示-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10} 表示-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆-伸雜烷基-，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

其中 R^9 及 R^{10} 可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9 、 R^{10} 及 R^{cycl} 可經 R^{11} 取代；且

R^{11} 選自由以下組成之清單：-OR、-NR₂、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR₂、-CONR(OR)、-O-CO-O-C₁₋₆烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)₂、-O-S(=O)₂-NR₂、-N(R)-S(=O)₂OR、-N(R)-S(=O)₂NR₂、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)₂-OR、-S(=O)₂-NR₂、-NO、-NO₂、-C₁₋₆伸烷基-OR、-C₁₋₆伸烷基-NR₂，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或-C₁₋₆烷基。

10.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^5 及 $R^{5'}$ 表示氫。

11.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^1 及 R^3 一起可形成基團-R¹⁰。

12.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^1 及 R^3 一起形成具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷二基或烯二基，其可未經取代或可經鹵素、C₁₋₆烷基或CONR₂取代，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或C₁₋₆烷基。

13.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^1 及 R^3 一起形成具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烷二基或烯二基，其可未經取代或可經鹵素、C₁₋₆烷基或CONR₂取代，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或C₁₋₆烷基。

14.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^1 及 R^4 未連接以形成雜環。

15.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^4 表示 $R^{4'}$ 或-SO₂-C₁₋₆烷基。

16.如前述項目中任一項之化合物，其中V表示H、C₁₋₆烷基或-R^{cycl}；其中基

團V中之 $-R^{cycl}$ 可經至少一個選自由以下組成之清單的基團取代： $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO-NR_2$ 、 $-CN$ 、鹵素或 C_{1-6} 烷基，其中R彼此獨立地表示H或 $-C_{1-6}$ 烷基，且基團V中之烷基可經一個或多個鹵素原子取代。

17.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示 OR^2 或 $-NR^3R^4$ ；

T表示 $-O-$ ；

U表示 $-CH_2-$ ；

V表示H、 C_{1-6} 烷基或 $-R^{cycl}$ ；且其中基團V中之 $-R^{cycl}$ 可經至少一個選自由以下組成之清單的基團取代： $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO-NR_2$ 或 $-CN$ 、鹵素或 C_{1-6} 烷基，其中R彼此獨立地表示H或 $-C_{1-6}$ 烷基，且基團V中之烷基可彼此獨立地經一個或多個鹵素原子取代；

R^1 表示 $-C_{1-6}$ 烷基，其可經鹵素、 $-OH$ 、 $-CONR_2$ 或 $-NR_2$ 取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或 $-C_{1-6}$ 烷基，其可經一個或多個鹵素原子取代；

R^2 及 R^3 表示氫或甲基；

R^4 表示 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-R^9$ 、 $-R^{cycl}$ 或 $-R^{10}-R^{cycl}$ ；及

R^{cycl} 表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；及 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫或甲基；及

R^{cycl} 可經 R^9 及環烷基環取代，且 R^{cycl} 之雜環烷基環彼此獨立地可經 $=O$ 或 $=S$ 取代；及

R^9 表示-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且
 R^{10} 表示-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆-伸雜烷基-，在鏈中具有一個或多個N、O或S；且
 其中 R^9 及 R^{10} 可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9 、 R^{10} 及 R^4 之 R^{cycl} 可經 R^{11} 取代；且

R^{11} 選自由以下組成之清單：-OR、-NR₂、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR₂、
 -CONR(OR)、-O-CO-O-C₁₋₆烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-
 N(R)₂、-O-S(=O)₂-NR₂、-N(R)-S(=O)₂OR、-N(R)-S(=O)₂NR₂、-SR、-S(=O)-R、-
 S(=O)₂-OR、-S(=O)₂-NR₂、-NO、-NO₂、-C₁₋₆伸烷基-OR、-C₁₋₆伸烷基-NR₂，其中
 該等殘基R可彼此獨立地為H或-C₁₋₆烷基。

18.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫。

19.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^2 表示氫。

20.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^3 表示氫。

21.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^2 及 R^3 表示氫。

22.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此
 獨立地表示氫。

23.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^1 表示-C₁₋₆烷基。

24.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示H、C₁₋₆烷基或-R^{cycl}；且其中基團V中之 R^{cycl} 可經至少一個選自由以下
 組成之清單的基團取代：-COO-C₁₋₆烷基、-CO-NR₂、OR、-CN、鹵素或C₁₋₆烷基，
 其中R彼此獨立地表示H或-C₁₋₆烷基，且基團V中之烷基可彼此獨立地經一個或
 多個鹵素原子取代；

R^1 表示-C₁₋₆烷基；

R^2 表示氫；

R^3 表示氫；

R^4 表示-SO₂-C₁₋₆烷基、-R⁹、-R^{cycl}或-R¹⁰-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至6員環烷基

飽和或不飽和4-7員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或

S原子

6員芳基，或

5-6員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；及

R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示氫或甲基；及

R^{cycl}可經R⁹及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9 表示-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10} 表示-C₁₋₆伸烷基-或-C₁₋₆-伸雜烷基-，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

其中 R^9 及 R^{10} 可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9 、 R^{10} 及 R^4 之R^{cycl}可經R¹¹取代；且

R¹¹選自由以下組成之清單：-OR、-NR₂、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR₂、-CONR(OR)、-O-CO-O-C₁₋₆烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-N(R)₂、-O-S(=O)₂-NR₂、-N(R)-S(=O)₂OR、-N(R)-S(=O)₂NR₂、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)₂-OR、-S(=O)₂-NR₂、-NO、-NO₂、-C₁₋₆伸烷基-OR、-C₁₋₆伸烷基-NR₂，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或-C₁₋₆烷基。

25.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^9 表示直鏈或分支鏈-C₁₋₆烷基。

26.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^{10} 表示具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷二基。

27.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^9 表示直鏈或分支鏈- C_{1-6} 烷基且 R^{10} 表示直鏈或分支鏈- C_{1-6} 伸烷基。

28.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^9 表示具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。

29.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^{10} 表示具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烷二基。

30.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示 OR^2 或 $-NR^3R^4$ ；

T表示-O-；

U表示 $-CH_2-$ ；

V表示H、 C_{1-6} 烷基或 $-R^{cycl}$ ；其中基團V之 R^{cycl} 可經至少一個選自由-CN、鹵素O- C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基組成之清單的基團取代，且基團V中之所有烷基可彼此獨立地經一個或多個鹵素原子取代；

R^1 表示 $-C_{1-3}$ -烷基；

R^2 表示氫；

R^3 表示氫；

R^4 表示 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-R^9$ 、 $-R^{cycl}$ 或 $-R^{10}-R^{cycl}$ ；及

R^{cycl} 表示

飽和或不飽和3員至6員環烷基

飽和或不飽和4-7員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子

6員芳基，或

5-6員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；及

R⁶、R⁷及R⁸表示氫；及

R^{cycl}可經R⁹及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R⁹表示C₁₋₆烷基；及

R¹⁰表示-C₁₋₃-伸烷基-；及

其中R⁹及R¹⁰可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R⁹、R¹⁰及R⁴之R^{cycl}可經R¹¹取代；且

R¹¹選自由以下組成之清單：OR、鹵素、C₁₋₃-烷基或-CONR₂基團，其中R可彼此獨立地為H或C₁₋₃-烷基。

31.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{cycl}包含1、2或3個雜原子。

32.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{cycl}包含1或2個雜原子。

33.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{cycl}包含1個雜原子。

34.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示

可經至少一個鹵素取代之6員芳基；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C₁₋₃-烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經OH、F或-CONR₂取代之C₁₋₆烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或C₁₋₃烷基；或

可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代之3員至6員環烷基；或

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代；

及R⁶、R⁷及R⁸表示氫。

35.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示

可經至少一個鹵素取代之6員芳基；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C₁₋₃-烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經OH、F或-CONR₂取代之C₁₋₆烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或C₁₋₃烷基；或

可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代之3員至6員環烷基；或

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代；

及 R^6 、 R^7 及 R^8 表示氫。

36.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示 OR^2 或 $-NR^3R^4$ ；

T表示-O-；

U表示 $-CH_2-$ ；

V表示

可經至少一個鹵素取代之6員芳基；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經 C_{1-3} -烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R^1 表示 $-C_{1-3}$ -烷基；

R^2 表示氫；

R^3 表示氫；

R^4 表示

可經OH、F或 $-CONR_2$ 取代之 C_{1-6} 烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基；或

可經鹵素或 C_{1-3} -伸烷基-OH取代之3員至6員環烷基；或

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經鹵素或 C_{1-3} -伸烷基-OH取代；

及 R^6 、 R^7 及 R^8 表示氫。

37.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示 OR^2 或 $-NR^3R^4$ ；

T表示-O-；

U表示 $-CH_2-$ ；

V表示

可經至少一個鹵素取代之6員芳基；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C₁₋₃-烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經OH、F或-CONR₂取代之C₁₋₆烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或C₁₋₃烷基；或

可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代之3員至6員環烷基；或

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代；

及R⁶、R⁷及R⁸表示氫。

38.如項目1至33中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示

可經至少一個鹵素取代之6員芳基；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C₁₋₃-烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經OH、F或-CONR₂取代之C₁₋₆烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或C₁₋₃烷基；或

可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代之3員至6員環烷基；或

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經鹵素或C₁₋₃-伸烷基-OH取代；

及R⁶、R⁷及R⁸表示氫。

39.如項目1至33中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示

可經至少一個氟原子取代之6員芳基；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子之5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C₁₋₃-烷基取代；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經OH或-CONR₂取代之C₁₋₆烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或甲基；或在雜環烷基環中具有一個或多個O原子之4-7員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經C₁₋₃-伸烷基-OH取代；

及R⁶、R⁷及R⁸表示氫。

40.如項目1至33中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示

可經至少一個氟原子取代之苯基；或

可經甲基取代之1,3-噻唑；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經OH或-CONH₂取代之C₁₋₃烷基；或

在雜環烷基環中具有一個O原子之4-6員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經C₁₋₃-伸烷基-OH取代；

及R⁶、R⁷及R⁸表示氫。

41.如項目1至33中任一項之化合物，其中

Q表示OR²或-NR³R⁴；

T表示-O-；

U表示-CH₂-；

V表示

可經一個氟原子取代之苯基；或

經甲基取代之1,3-噻唑；

R¹表示-C₁₋₃-烷基；

R²表示氫；

R³表示氫；

R⁴表示

可經至少一個選自由-OH及-CONH₂組成之群之基團取代的C₁₋₃烷基；或經-CH₂OH基團取代之氧雜環庚環；

及R⁶、R⁷及R⁸表示氫。

42. 如項目1之化合物，其中R³表示-H。

43. 如項目2之化合物，其中R⁴表示除-H外的殘基。

44. 如項目1或42至43中任一項之化合物，其中R¹表示-甲基或乙基。

45. 如項目1或42至44中任一項之化合物，其中T表示-O-且U表示-CR⁵R^{5'}-。

46. 如前述項目中任一項之化合物，其中V表示(i) 5員至14員雜芳基選自苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、呋唑、吡啶、二苯并呋喃、呋喃、呋喃、咪唑、咪唑并吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、異苯并呋喃、異吡啶、異噻啶、異噻唑、異噁唑、噻啶、噁二唑、噁唑、脛吡啶、吡啶、嘧啶、吡啶、吡啶、吡啶、嘧啶、嘧啶、嘧啶、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三吡啶、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-CHF₂、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-CHF₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-環丙基、-環丙基、-O-環丙基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-氮雜環丁烷、-C₁₋₆伸烷基-O-四氫吡喃或經-C₁₋₆烷基取代的-吡啶；特定言之在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-CHF₂、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、

-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-氮雜環丁烷、-C₁₋₆伸烷基-O-四氫吡喃或經-C₁₋₆烷基取代的-吡啶；或表示(ii)未經取代、經單取代或多取代之-氧雜環丁烷基。

47.如項目1至45中任一項之化合物，其中在V定義內之飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁₋₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

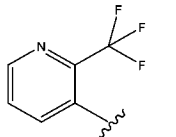
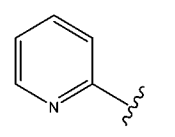
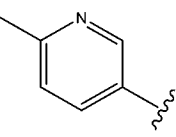
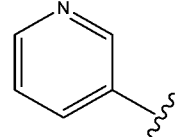
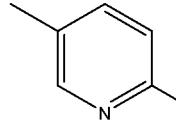
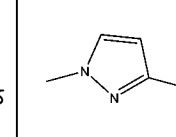
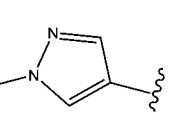
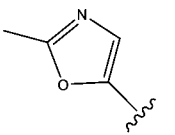
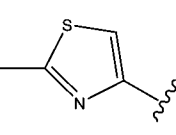
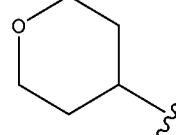
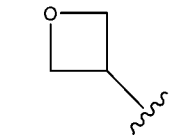
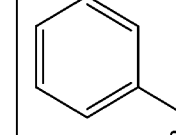
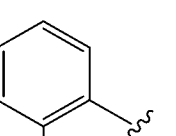

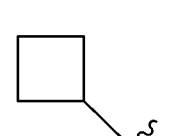
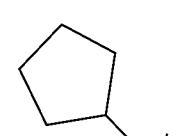

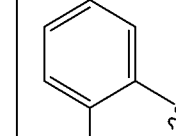
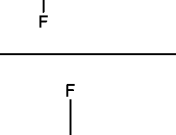
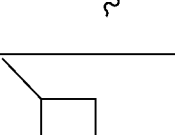
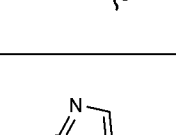
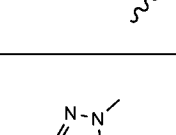
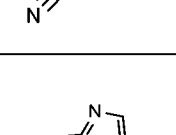
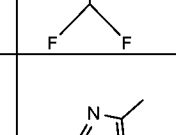
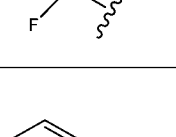
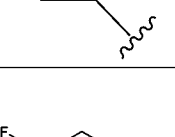
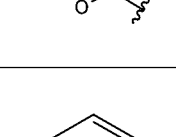
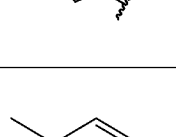

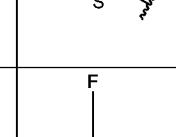
48. 如項目1至45中任一項之化合物，其中在V定義內之5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁₋₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

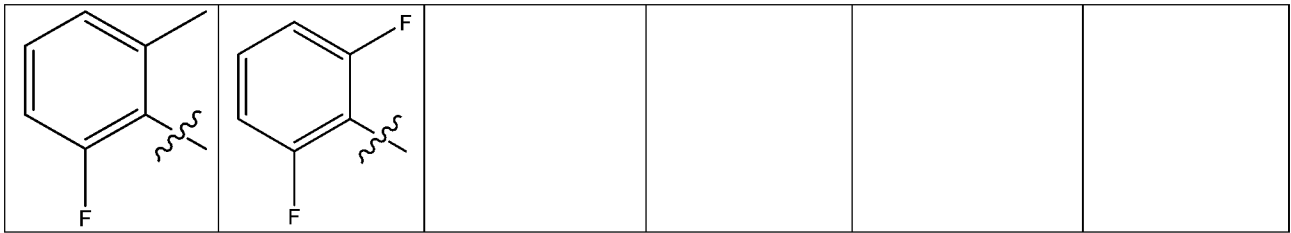
49.如項目1至45中任一項之化合物，其中V定義內之該3員至14員雜環烷基係選自氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吡坦(azetidene)、吡口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啉(dithiolane)、咪唑啉、異噻啉、異噁啉、咪啉、噁啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、吡啶、吡啶、吡啶、吡咯啉、吡啶、四氫吡喃、四氫吡喃、四氫硫吡喃、噻啉、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啉、吡啶、二氫苯并吡喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啶、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環

戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

50.如項目1至45中任一項之化合物，其中V表示飽和或不飽和C₁-C₆烷基或C₁-C₆雜烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

51.如項目1至45中任一項之化合物，其中V為選自由以下組成之群的殘基：



52.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^1 表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、未經取代之環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

53.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^3 表示-H、-OH、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃。

54.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^4 表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-S(=O)₂C₁₋₆烷基；

飽和、未經取代之-S(=O)₂(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

各自未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員環烷基)；

未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14

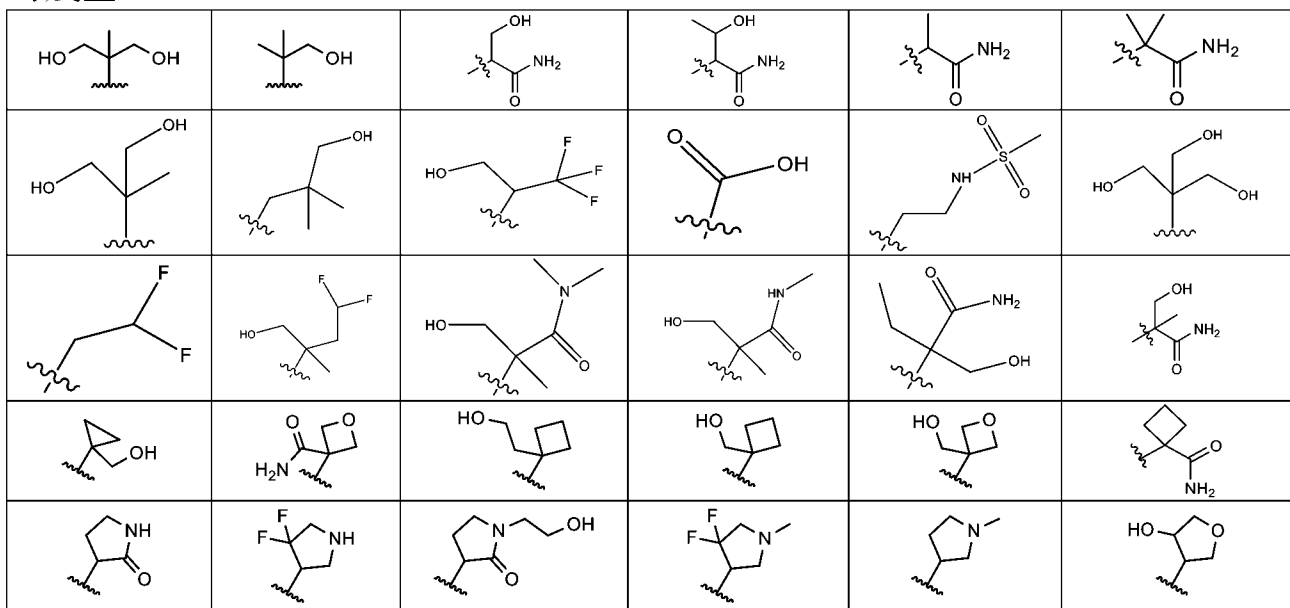
員雜環烷基)；

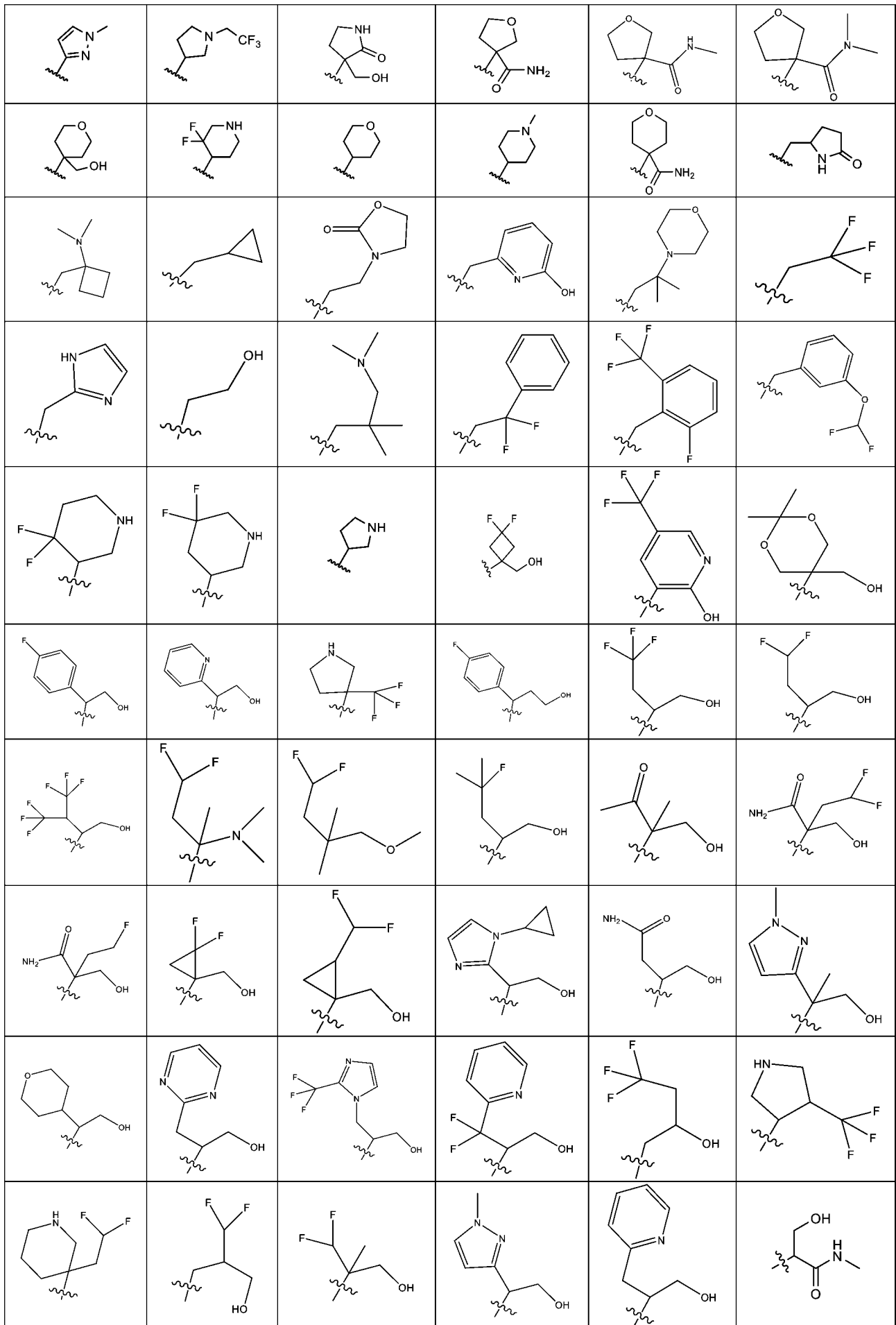
各自未經取代、經單取代或多取代之-苯基或-C₁₋₆伸烷基-苯基；或

各自未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基或-C₁₋₆伸烷基-(5員至14員雜芳基)。

55.如前述項目中任一項之化合物，其中其中R⁴表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳3、4、5或6員環烷基)；其中該3員至14員環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4、5或6員雜環烷基)；其中該3員至14員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；其中該6員至14員芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5或6員雜芳基)；其中該5員至14員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接。

56.如前述項目中任一項之化合物，其中R³為H且R⁴為選自由以下組成之群的殘基：





57.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啉、哌啉、咪啉及哌啞，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、未經取代之-吡啉基及未經取代或經 $-C_{1-6}$ 烷基單取代之1,2,4-嘔二唑。

58.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^5 及 $R^{5'}$ 彼此獨立地表示

$-H$ ；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 伸烷基-或 $-C_1-C_6$ -伸雜烷基-連接。

59.如前述項目中任一項之化合物，其中 R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示

$-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-C_{1-6}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、

$-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-NHC_{1-6}$ 烷基： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ ；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ ： $-OH$ 、 $=O$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NH_2$ 及 $-C(=O)NH_2$ ；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的 $-C(=O)OC_{1-6}$

烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

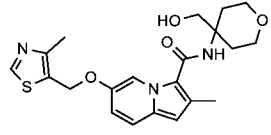
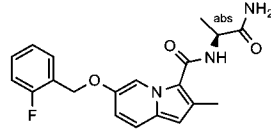
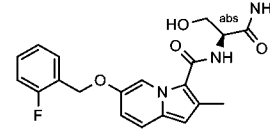
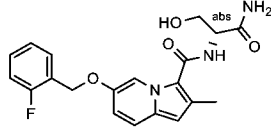
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-OC(=O)C₁₋₆

烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；或

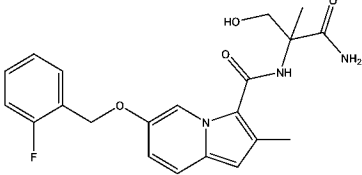
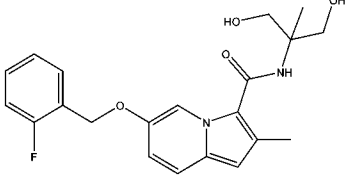
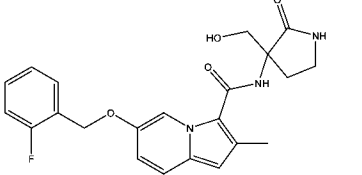
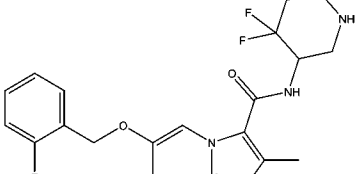
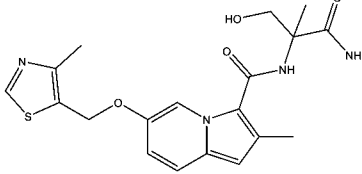
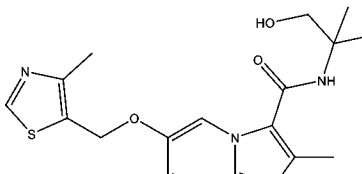
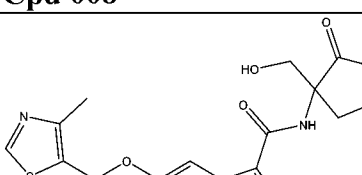
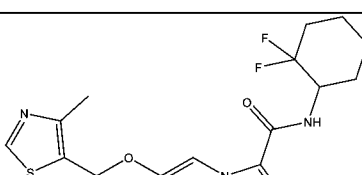
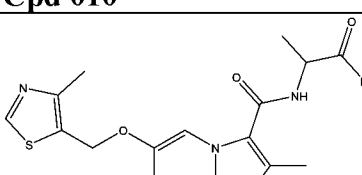
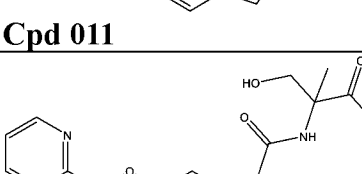
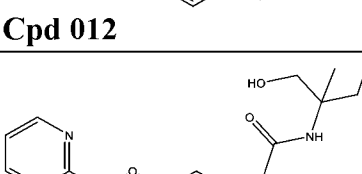
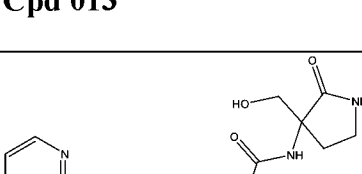
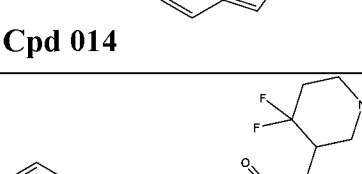
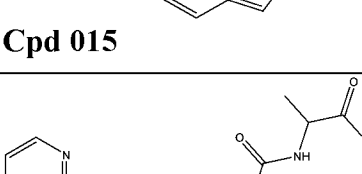
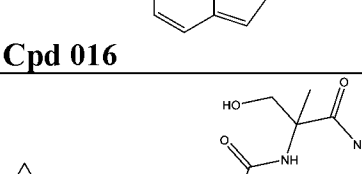
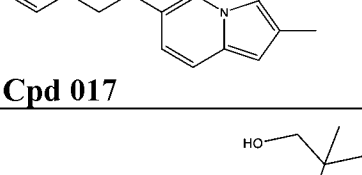
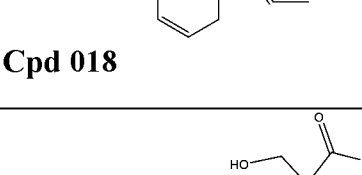
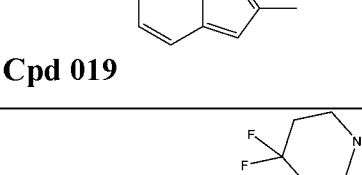
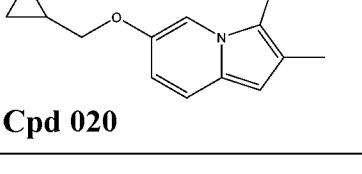
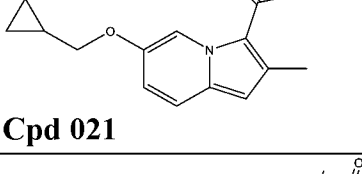
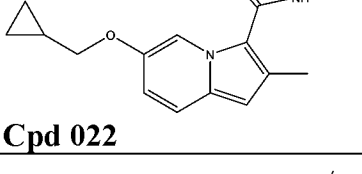
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C₁₋₆-雜烷

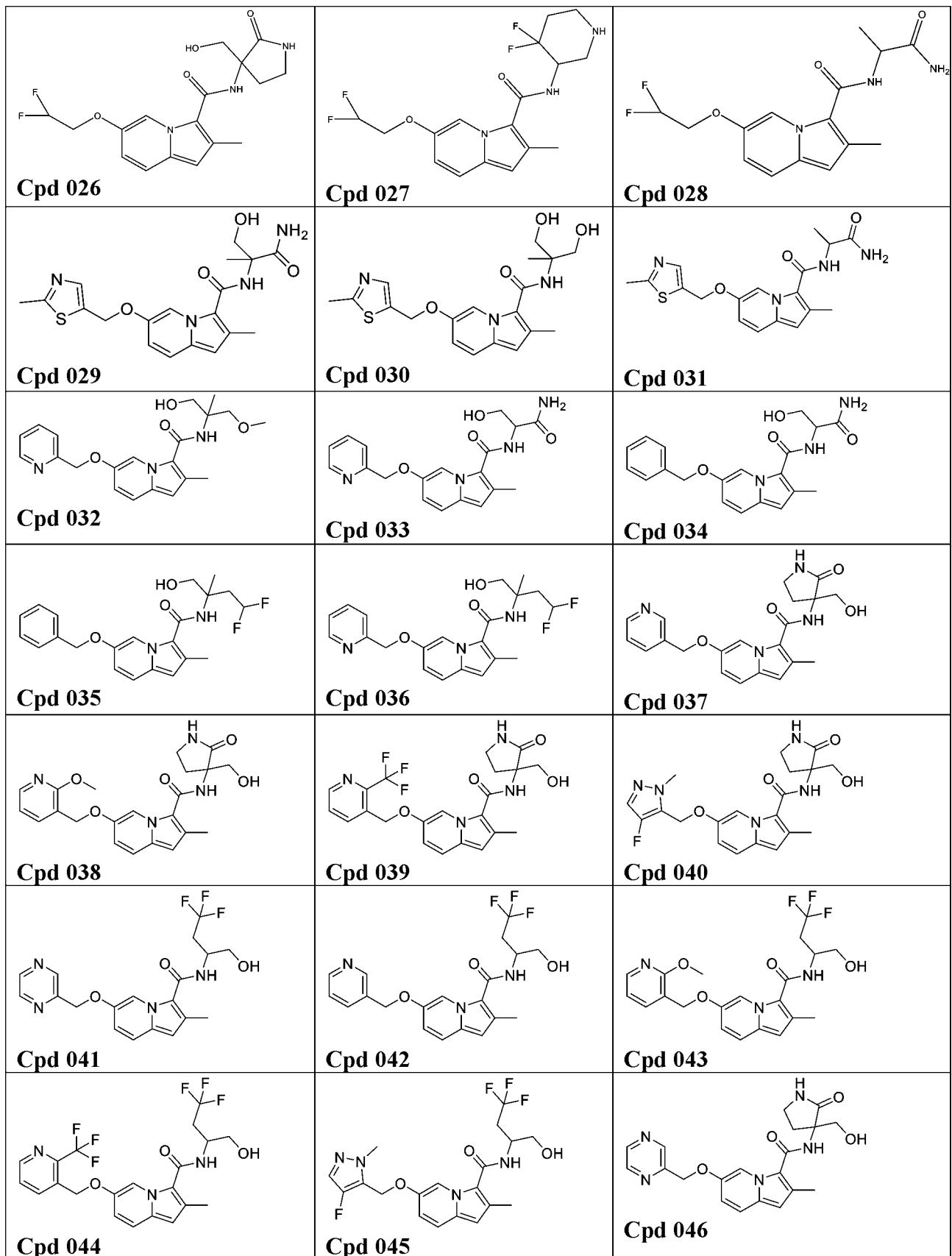
基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、
-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂。

60.如前述項目中任一項之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物001至
004組成之群：

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 <p>Cpd 001</p>	 <p>Cpd 002</p>	 <p>Cpd 003</p>
 <p>Cpd 004</p>		

61.如前述項目中任一項之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物-005 -
028組成之群：

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 Cpd 005	 Cpd 006	 Cpd 007
 Cpd 008	 Cpd 009	 Cpd 010
 Cpd 011	 Cpd 012	 Cpd 013
 Cpd 014	 Cpd 015	 Cpd 016
 Cpd 017	 Cpd 018	 Cpd 019
 Cpd 020	 Cpd 021	 Cpd 022
 Cpd 023	 Cpd 024	 Cpd 025



62. 一種醫藥組合物，其包含如前述項目中任一項之化合物。

63. 如前述項目中任一項之化合物或如項目62之醫藥組合物，其用於治療疼

痛。

64.如項目63之化合物或醫藥組合物，其用於治療疼痛，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

65.一種治療疼痛之方法，其包含向有需要之個體投與如項目1至61或63至64中任一項之化合物或如項目63至64中任一項之醫藥組合物。

66.如項目65之方法，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

70.如項目1至61中任一項之化合物或如項目62之醫藥組合物，其用於治療癲癇症。

71.一種治療癲癇症之方法，其包含向有需要之個體投與如項目1至61中任一項之化合物或如項目62或67中任一項之醫藥組合物。

實例

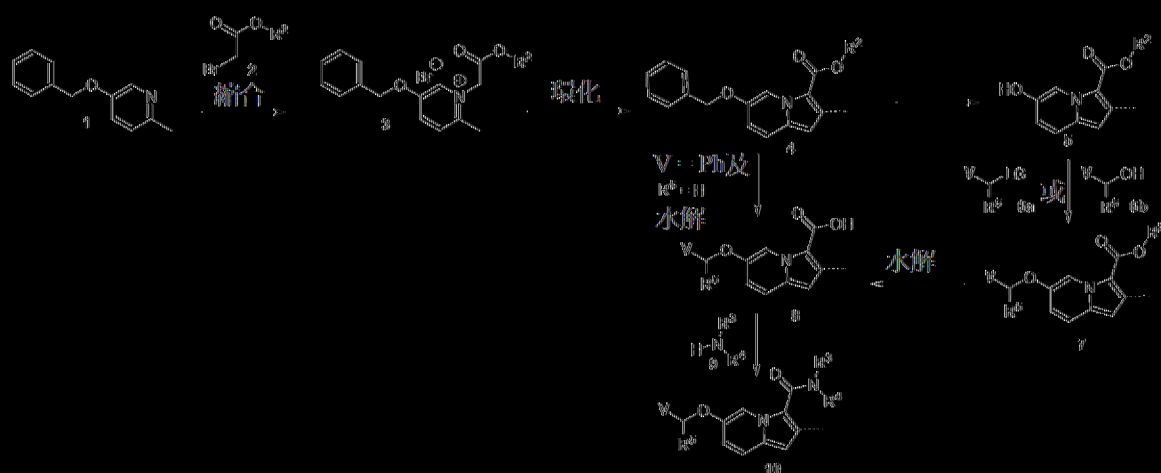
【0181】 出於說明本發明之目的提供以下實例且決不應將該等實例解釋為限制本發明之範疇。

【0182】 本發明之代表性化合物可根據下文所描述且以下流程中所說明之通用合成方法合成。由於流程為說明，本發明不應被視為受流程及實例中所描述之特定化學反應及特定條件限制。用於流程中之各種起始物質可商購或可藉由熟習此項技術者技能內之方法製備。變數如本文所定義且屬於熟習此項技術者之技能內。

【0183】 本說明書中，特定言之流程及實例中所使用之縮寫如下：ABC - 碳酸氫銨水溶液，ACN - 乙腈，AcOH - 乙酸，ADDP - 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶，aq. - 水溶液，AIBN - 偶氮二異丁腈，CAN - 硝酸銻銨，COMU - (1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-咪啉基)-碳鎊，DABCO - 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷，DAST - 三氟化二乙基胺基硫，DBU - 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-

7-烯，DCC - N,N'-二環己基碳二亞胺，DCM - 二氯甲烷，DEAD - 偶氮二甲酸二乙酯，DIA - 非鏡像異構物，DIAD - 偶氮二甲酸二異丙酯，DEA - 二乙胺，DIPEA - 二異丙基-乙基胺，DME - 1,2-二甲氧基乙烷，DMF - N,N-二甲基甲醯胺，DMSO - 二甲亞砜，2,4-DNPH - 2,4-二硝基苯肼、DPPA - 疊氮磷酸二苯酯、DTBAD - 偶氮二甲酸三級丁酯，EDCI或EDC - 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺，En - 鏡像異構物，Et₂O - 二乙醚，EtOH - 乙醇，EtOAc - 乙酸乙酯，Eq. - 當量，FA - 甲酸，FCC - 急驟管柱層析，h - 小時，HATU - O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基金尿六氟磷酸鹽，HPLC - 高效液相層析，IPA - 異丙醇，KOTMS - 鉀三甲基矽醇化物，LAH - 氫化鋁鋰，LG - 離去基，MeOH - 甲醇，MgSO₄ - 硫酸鎂，min. - 分鐘，Na₂SO₄ - 硫酸鈉，NBS - N-溴代丁二醯亞胺，NMP - 1-甲基-2-吡咯啉酮，Pd(PPh₃)₄ - 肆-(三苯基膦)-鈀(0)，Pd₂(dba)₃ - 參(二苯亞甲基丙酮)二鈀，石油醚 (Pet ether/Petroleum ether)，PPh₃ - 三苯基膦，PS-DIEA - 聚苯乙烯支撐之二異丙基乙胺，PS-PPh₃ - 聚苯乙烯支撐之三苯基膦，PyBop - 苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啉基鎘六氟磷酸鹽，PTSA - 對甲苯磺酸，RF：前述者之比率，RM - 反應混合物，RP - 逆相，RT - 室溫，sat. - 飽和，SEM - [2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基縮醛，SFC - 超臨界流體層析，SOR - 特定旋光度，SPE - 固相萃取，TBDMS - 三級丁基二甲基矽烷基，TBAF - 氟化四丁銻，TBAI - 碘化四丁基銻，TEA - 三乙胺，THF - 四氫呋喃，TFA - 三氟乙酸，TLC - 薄層層析，TPP - 三苯基膦，IPA - 異丙醇，TMS - 三甲基矽烷基，T3P - 丙基膦酸酐。

【0184】 具有根據通式(A)及所有其他本文所描述之式之結構的所關注化合物及其實施例可如通用化學流程1中所概述地製備。

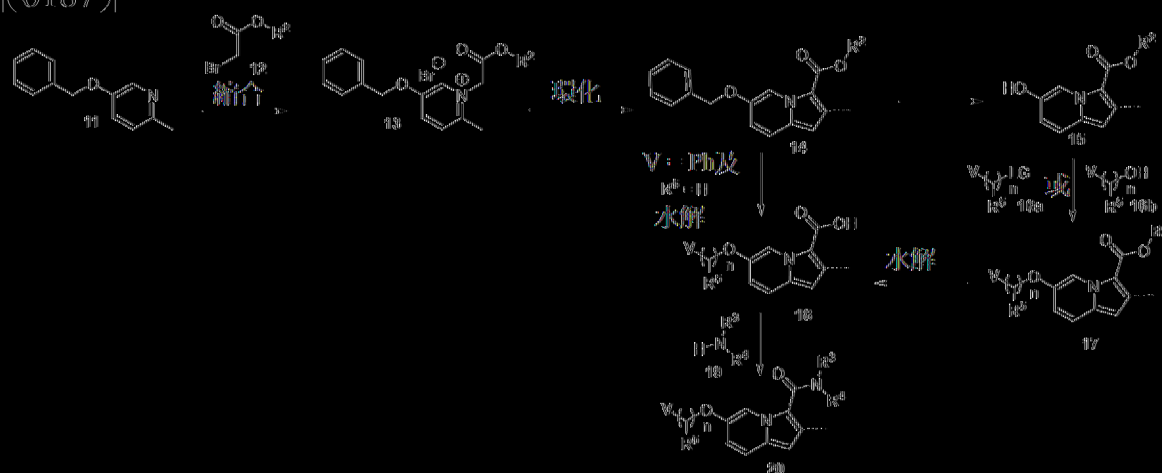


(0185) 流程1：所有V、R²、R³、R⁴及R⁵如關於本發明之化合物所描述。在R⁵在每次出現時，涵蓋至多兩個獨立取代基(亦即，R⁵及R⁵)。

(0186) 可使式1之5 (苯甲氧基)-2-甲基吡啶與2-溴乙酸酯衍生物2 (可商購的或藉由熟習此項技術者已知之程序合成)在適合之溶劑中(例如，醚、THF及其類似物)耦合，其中R²為酯保護基(例如甲基、乙基、t-Bu及其類似物)，得到式3之吡啶鎂鹽。式3之中間物可在乙酸酐中在鹼(例如，乙酸鉀及其類似物)存在下在0至100°C範圍內之溫度下環化，得到式4之吡啶。酯衍生物4可隨後經由與還原劑(例如，氫氣、甲酸銨、環己二烯及其類似物)之氫化反應使用催化劑(更佳Pd或Pt)在溶劑(例如，THF、EtOH及其類似物)中轉換為式5之中間化合物。式5之中間物可隨後經由親核取代使用式6a之中間物(可商購的或合成的)，其中LG為離去基，在鹼基(例如，DIPEA、DBU、三乙胺、Cs₂CO₃及其類似物)存在下，在極性溶劑(例如，MeCN、DMF、NMP及其類似物)中，使用或不使用螯合劑(例如，18 冠 6、順-抗-順-三環己烷并-18 冠 6及其類似物)，在0至100°C之範圍內的溫度下轉換為所需式7化合物。或者，可替代地使式5之中間物與式6b之中間物(可商購或合成)在偶氮(二)甲酸酯溶劑(例如DEAD、DIAD、ADDP及其類似物)及膦(例如三丁基膦、三苯基膦及其類似物)存在下，於溶劑(例如THF、甲苯及其類似者)中，在0至100°C之範圍內的溫度下反應，得到所需式7化合物。隨後可經由標準皂化反應將酯衍生物7轉化成所需式8化合物。

或者，苯甲基衍生物4可隨後經由標準皂化反應轉換為所需式8化合物。可藉由與式9之胺衍生物(可商購或藉由此項技術中已知或如以下實例中所闡述之程序合成)在標準肽偶合條件(例如DCC、EDCI、HATU、PyBop及其類似物)下於極性非質子溶劑(例如DCM、DMF及其類似物)中反應，自式8之酸衍生物獲得所需式10化合物。或者，可藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序將式8之羧酸衍生物轉化成酸氯衍生物，且隨後藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序與式9之胺反應，獲得所需式10之吡啶。

(0187)



(0188) 流程2：所有V、n、R²、R³、R⁴及R⁵如關於本發明之化合物所描述。在R⁵在每次出現時，涵蓋至多兩個獨立取代基(亦即，R⁵及R⁵)。在一些實施例中，整數n可在1至10範圍內。

(0189) 可使式11之5-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶與2-溴乙酸酯衍生物12(可商購的或藉由熟習此項技術者已知之程序合成)在適合之溶劑中(例如，醚、THF及其類似物)稠合，其中R²為酯保護基(例如甲基、乙基、t-Bu及其類似物)，得到式13之吡啶鎂鹽。式13之中間物可在乙酸酐中在鹼(例如，乙酸鈉及其類似物)存在下在0至100°C範圍內之溫度下環化，得到式14之吡啶。酯衍生物14可隨後經由與還原劑(例如，氫氣、甲酸銨、環己二烯及其類似物)之氫化反應使用催化劑(更佳Pd或Pt)在溶劑(例如，THF、EtOH及其類似物)中轉換為

式**15**之中間化合物。式**15**之中間物可隨後經由親核取代使用式**16a**之中間物(可商購的或合成的)，其中LG為離去基，在鹼基(例如，DIPEA、DBU、三乙胺、 Cs_2CO_3 及其類似物)存在下，在極性溶劑(例如，MeCN、DMF、NMP及其類似物)中，使用或不使用螯合劑(例如，18-冠-6、順-抗-順-二環己烷并-18-冠-6及其類似物)，在0至100°C之範圍內的溫度下轉換為所需式**17**化合物。或者，可替代地使式**15**之中間物與式**16b**之中間物(可商購或合成)在偶氮二甲酸酯試劑(例如DEAD、DIAD、ADDP及其類似物)及膦(例如三丁基膦、三苯基膦及其類似物)存在下，於溶劑(例如THF、甲苯及其類似物)中，在0至100°C之範圍內的溫度下反應，得到所需式**17**化合物。隨後可經由標準皂化反應將酯衍生物**17**轉化成所需式**18**化合物。或者，苯甲基衍生物**14**可隨後經由標準皂化反應轉換為所需式**18**化合物。可藉由與式**19**之胺衍生物(可商購或藉由此項技術中已知或如以下實例中所闡述之程序合成)在標準肽偶合條件(例如DCC、EDCI、HATU、PyBop及其類似物)下於極性非質子溶劑(例如DCM、DMF及其類似物)中反應，自式**18**之酸衍生物獲得所需式**20**化合物。或者，可藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序將式**18**之羧酸衍生物轉化成酸氯衍生物，且隨後藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序與式**19**之胺反應，獲得所需式**20**之吡啶。

表3：例示性化合物

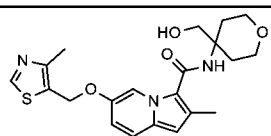
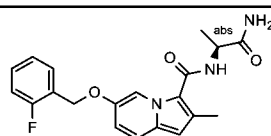
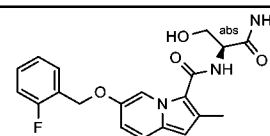
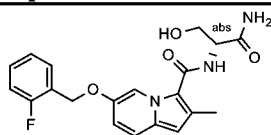
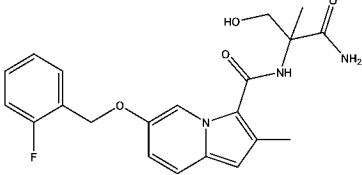
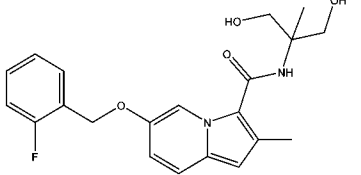
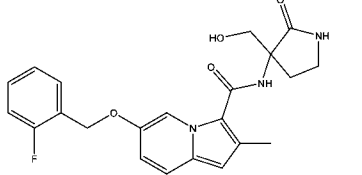
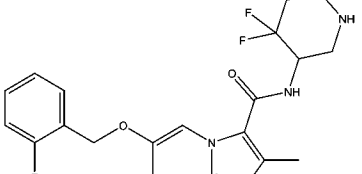
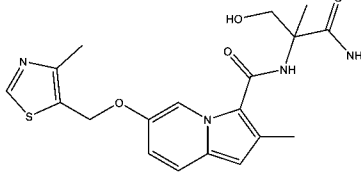
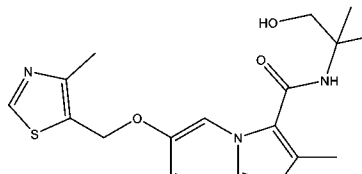
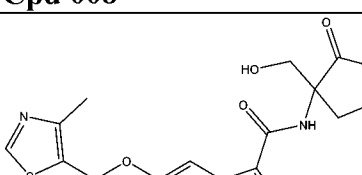
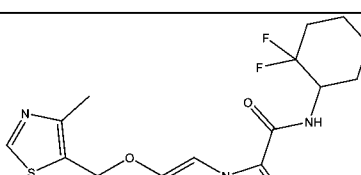
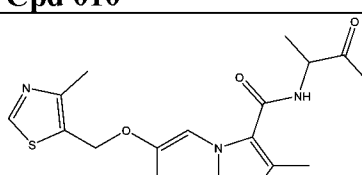
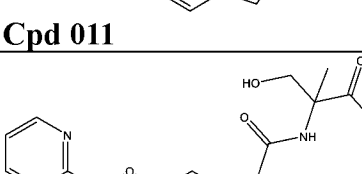
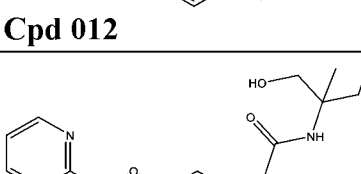
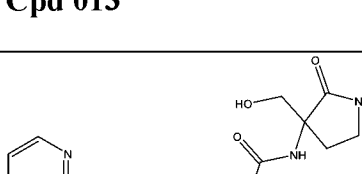
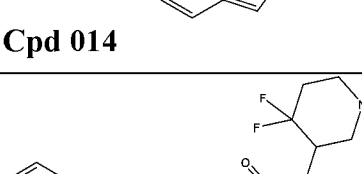
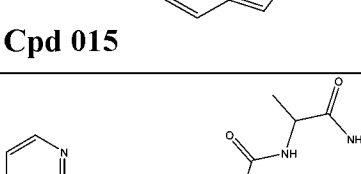
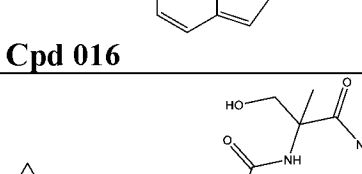
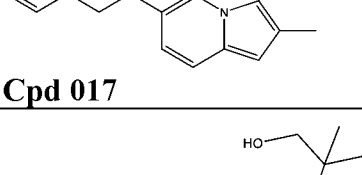
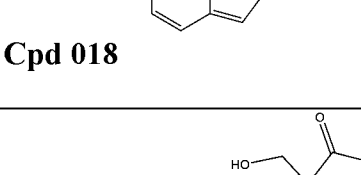
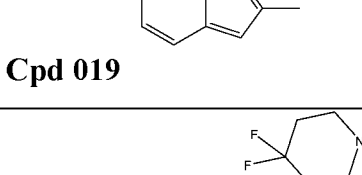
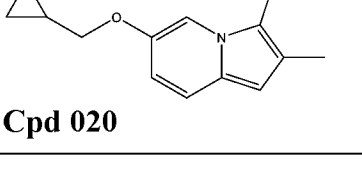
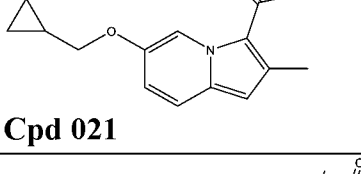
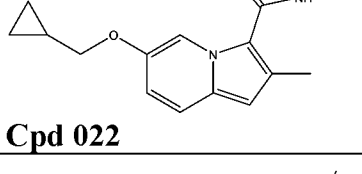
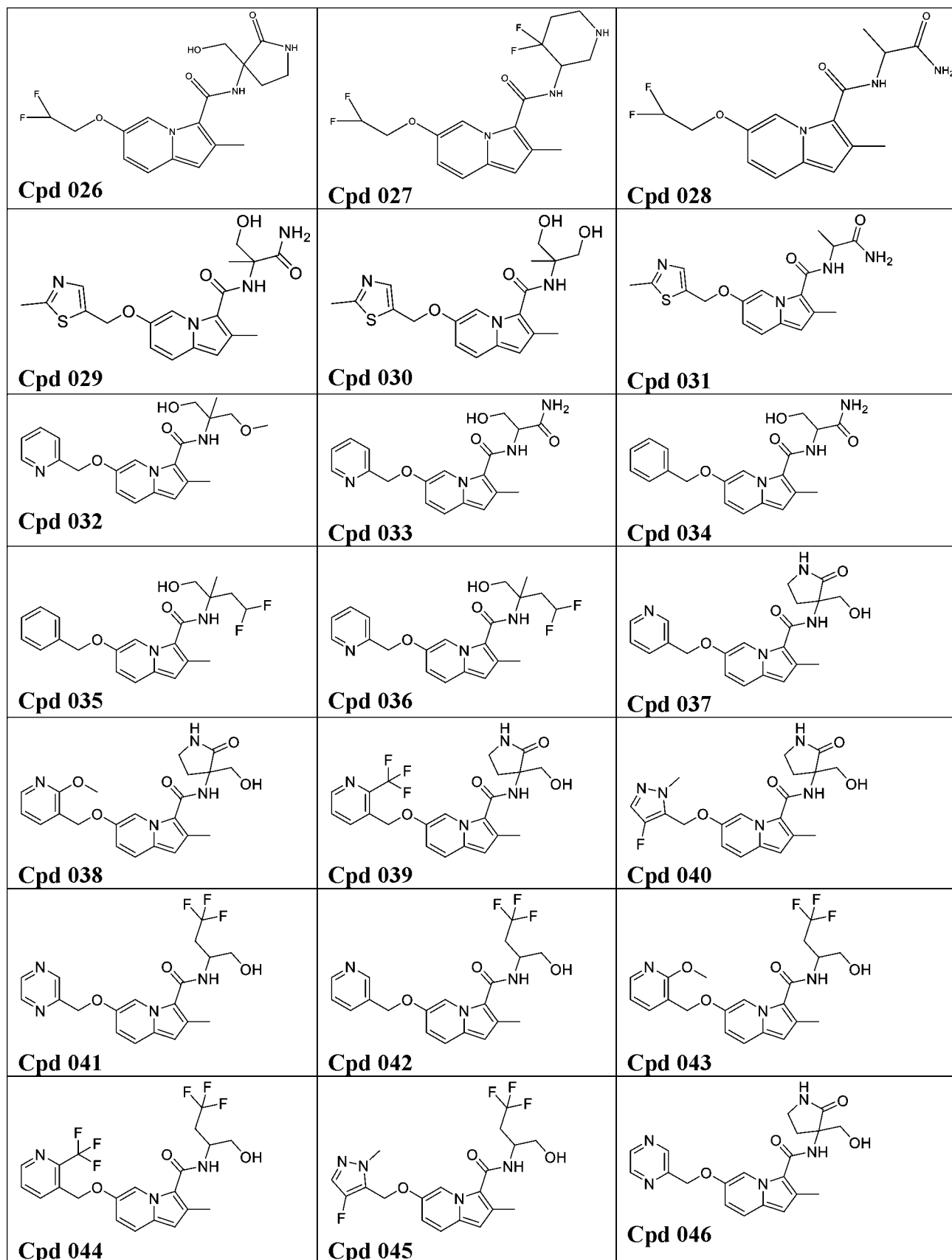
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 <p>Cpd 001</p>	 <p>Cpd 002</p>	 <p>Cpd 003</p>
 <p>Cpd 004</p>		

表4：例示性化合物

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 Cpd 005	 Cpd 006	 Cpd 007
 Cpd 008	 Cpd 009	 Cpd 010
 Cpd 011	 Cpd 012	 Cpd 013
 Cpd 014	 Cpd 015	 Cpd 016
 Cpd 017	 Cpd 018	 Cpd 019
 Cpd 020	 Cpd 021	 Cpd 022
 Cpd 023	 Cpd 024	 Cpd 025



【0190】 出於說明本發明之目的提供以下實例且決不應解釋為限制本發明之範疇。

【0191】 部分A表示化合物之製備，而部分B表示藥理學實例。

【0192】 部分A

【0193】 未明確描述之所有起始物質可商購(諸如ABCR、Apollo Scientific Combi-Blocks、Enamine、FluoroChem、MatrixScientific、Maybridge、Merck、TCI等之供應商的細節可見於例如SciFinder®資料庫)，或其合成已清晰描述於專業文獻中(實驗指南可分別見於例如Reaxys®資料庫或SciFinder®資料庫)或可使用熟習此項技術者已知之習知方法製備。

【0194】 必要時，反應在惰性氛圍(主要為氬氣及N₂)下進行。在藉由類似方法進行之不同反應之間，所採用的試劑當量數及溶劑量以及反應溫度及時間可略微變化。處理及純化方法係根據各化合物之特徵特性調適且可對於類似方法略微變化。製備之化合物的產率未經最佳化。

【0195】 表示「當量」(「eq.」或「eq」或「equiv.」)意謂莫耳當量，「RT」或「rt」意謂室溫T (23 ± 7°C)，「M」為以mol/l計之濃度之表示，「sol.」意謂溶液，「conc.」意謂濃縮。溶劑之混合比率通常以體積/體積比陳述。

【0196】 藉助於¹H-NMR光譜及/或質譜法(MS、m/z為[M+H]⁺及/或[M-H]⁻)對所有例示性化合物及所選中間產物進行關鍵分析性表徵。在可在反應期間形成例如區位異構物及/或非鏡像異構物之某些情況下，會在一些情況下進行額外分析，諸如¹³C NMR及NOE (核奧佛豪瑟效應；nuclear overhauser effect) NMR實驗。

【0197】 所採用之分析儀器為例如用於NMR分析之BRUKER 400MHz或BRUKER 500MHz機器(軟體Topspin)，或者採用BRUKER AVANCE 300MHz及400Mhz。對於LC/MS分析，採用例如Agilent 1290 infinity,Mass:6150 SQD(ESI/APCI) 或 Agilent 1200 SERIES,Mass:6130 SQD(ESI/APCI) (軟體Chemistation)。例如在Waters (軟體Empower)、Agilent-1200-ELSD (軟體

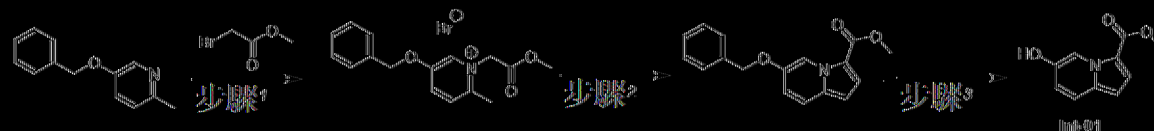
Chemistation)或Agilent 1260 (軟體OpenLAB)量測分析型HPLC。例如在PIC溶液 (軟體: SFC PICLAB ONLINE)、WATERS X5 (軟體MASSLYNX)或WATERS UPC2 (Empower)上進行分析型SFC。

(0198) 例如在Waters 2998 (軟體Empower)或YMC (軟體K-Prep)上進行製備型HPLC。例如在Waters,SFC 200 (軟體Chromscope或Super chrome)、Waters,SFC 80 (Super chrome)或PIC,PIC 175 (軟體S10 100)上進行了製備型SFC。

(0199) 若已知,則繪製含有立體中心之實例化合物的結構且以絕對立體化學命名。在絕對立體化學未知之情況下,化合物可外消旋物、非鏡像異構物混合物、立體化學未知之純非鏡像異構物或立體化學未知之純鏡像異構物。Dia 1及Dia 2意謂經分離到立體化學未知的非鏡像異構物。En 1及En 2意謂兩種鏡像異構物經分離但絕對組態未知。化合物編碼後未給出字尾意謂含有立體中心之化合物分別以外消旋混合物或非鏡像異構物混合物之形式獲得,除非化合物之化學名稱指定確切立體化學。

(0200) 對以下進行實驗部分中所提及之LC/MS分析:在ESI模式下連接至質譜儀Waters 3100質量偵測器之Alliance Waters HPLC (配備有PDA偵測器);或在ESI模式下連接至質譜儀質量SQD2偵測器之Acquity UPLC Waters (配備有PDA偵測器);或在ESI模式下連接至質譜儀質量Xevo TQS偵測器之Acquity UPLC Waters (配備有PDA偵測器)。

(0201) 合成6-羥基-2-甲基吡啶-3-甲醯甲醯(En 01)



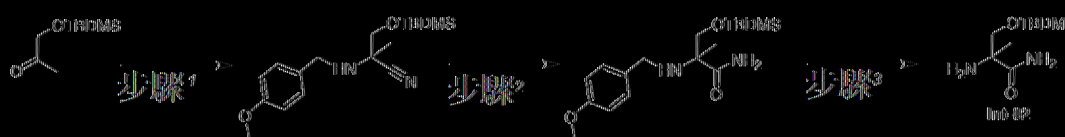
(0202) 步驟1:在室溫下向5-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶(125 g, 627 mmol)於乙醇(1000 mL)中之溶液中添加2-溴乙酸甲醯(65 mL, 690 mmol)。將RM在80°C下攪拌16 h。反應完成後,在減壓下移除揮發物。殘餘物用石油醚(500 mL)濕磨

且乾燥，得到苯甲氧基-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基吡啶鎓溴化物(2.10 g, 85%)。

(02.03) 步驟2：在室溫下向2-(5-(苯甲氧基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(105 g, 300 mmol)於乙酸酐(500 mL)中之溶液中添加乙酸鈉(73.8 g, 900 mmol)。將RM在150°C下攪拌24 h。使RM冷卻至RT，用EtOAc (1000 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃ (3 x 500 mL)、鹽水溶液(400 mL)洗滌，經Na₂SO₄常乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用20% EtOAc/己烷作為溶離劑純化，得到呈淡黃色固體之6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(19 g, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.47 (d, 2 H), 7.42 - 7.40 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)。

(02.04) 步驟3：在室溫下向6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(5.3 g, 17.94 mmol)於甲醇(500 mL)中之溶液中添加甲酸銨(11.31 g, 179.45 mmol)及10% 鈣碳(2.5 g)。將RM在室溫下攪拌2 h。RM經由矽藻土墊過濾，用MeOH (100 mL)洗滌且濾液在減壓下濃縮。殘餘物用水(250 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 250 mL)萃取，經Na₂SO₄常乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用正戊烷(100 mL)淋磨且乾燥，得到呈淡黃色固體之6-氧基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯6-氧基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(Ent-01) (2.2 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.49 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.42 (d, 1H), 6.83 - 6.85 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)。

(02.05) 合成2-胺基-3-((2-級丁基-2-甲基丙烷基)氧基)-2-甲基內醯胺(Ent-02)。



(02.06) 步驟1：在室溫下向1-(2-級丁基-2-甲基丙烷基)丙-2-酮(25

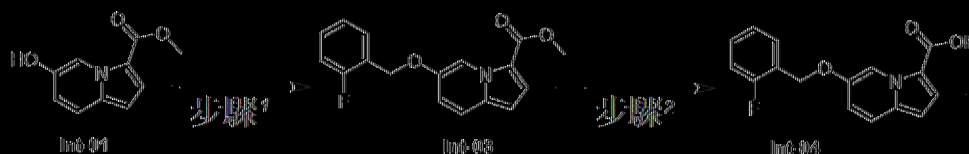
g, 132.7 mmol)於EtOH (250ml)中之經攪拌溶液中添加4-甲氧基苯甲胺(19.08 mL, 146 mmol)。在RT下將三甲基矽烷(19.93 mL, 159.286 mmol), 接著氯化銨(2.13 g, 39.8 mmol)添加至RM中。將RM在80°C下攪拌16 h。將RM在減壓下濃縮。殘餘物分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間。有機層用鹽水溶液洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物在上使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑純化, 得到呈黃色液體之3-(三級丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-2-甲基-丙腈(25 g, 57%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.25-7.23 (d, 2H), 6.68-6.86 (d, 2H), 3.72-3.68 (m, 6H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

【0207】 步驟2: 在室溫下向3-(三級丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-2-甲基-丙腈(10 g, 29.9 mmol)於DMSO (100 ml)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(28.92 g, 209.243 mmol)。在0°C下逐滴添加過氧化氫(14.03 mL, 298.92 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。RM用冰冷水淬滅且用MTBE萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物在矽膠FCC上使用50% EtOAc/己烷作為溶離劑純化, 得到呈油狀液體之3-(三級丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-2-甲基-丙醯胺(3.4 g, 33%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.26-7.24 (d, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.87-6.85 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.51-3.50 (d, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

【0208】 步驟3: 在室溫下向-(三級丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苯甲基胺基)-2-甲基-丙醯胺(3 g, 8.509 mmol)於MeOH (60 ml)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈣(1.5 g)。將RM在RT下在H₂氣氣球壓力下攪拌4 h。RM經由矽藻土床過濾, 用10% MeOH-DCM洗滌。濃縮經合併濾液, 得到呈灰白色固體之2-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙醯胺(**Int-02**) (1.5 g, 76%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7.25 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.77-3.74 (d, 1H),

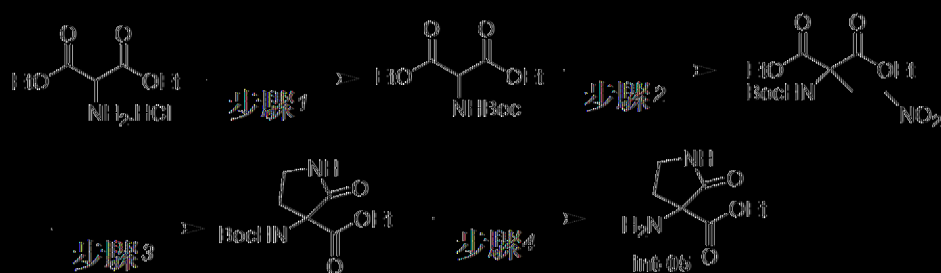
3.70-3.68 (m, 1H), 3.27-3.24 (d, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

(02.09) 合成6 ((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(Ent-03)及對6-((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸酯(Ent-04)



(02.10) 步驟1：在0°C下向6-羥基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(2 g, 9.75 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加ADDP (4.918g, 19.492 mmol)、P(*n*Bu)₃ (4.81 mL, 19.5 mmol)及(2-氟苯基)甲醇(1.477 g, 11.7 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。RM用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。經合併有機層用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色固體之6-((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(Ent-03) (2.0 g, 68.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.18 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。Step 2：在室溫下向6-((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(Ent-03) (300 mg, 0.957 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加KOTMS (614 mg, 4.78 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。殘餘物用戊烷濕磨，得到呈鉀鹽之呈棕色固體之6-((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸酯(Ent-04) (310 mg)。

(02.11) 合成3-巰基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯鉀鹽(Ent-05)。



(02.12) 步驟1：在0°C下將Boc酸酐(35.8 mL, 155.9 mmol)添加至2-胺基丙二酸二乙酯(30 g, 141.7 mmol)及TEA (60.18 mL, 425.25 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中。將RM在室溫下攪拌16 h。RM用冰水(500 mL)稀釋且分離有機層，有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色之2-((3-級丁氧基羰基)胺基)丙二酸二乙酯(35.8 g)。

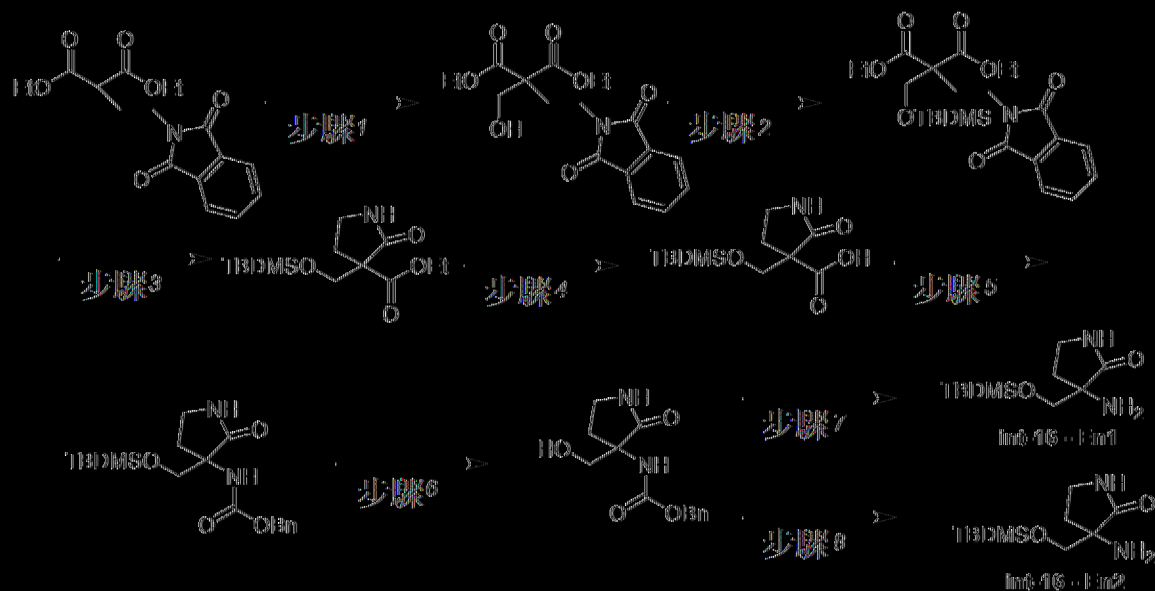
(02.13) 步驟2：在0°C下向2-((3-級丁氧基羰基)胺基)丙二酸二乙酯(10 g, 36.36 mmol)及乙醇鈉(1.91 g, 29.08 mmol)於乙醇(300 mL)中之溶液中添加溶解於二乙醚(15 mL)中之硝基乙烯(6.64 g, 90.90 mmol)溶液。使RM緩慢達至室溫。隨後，將RM攪拌2 h。RM用冰水(500 mL)稀釋且分離有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由RP急驟層析使用0.1% FA於水及ACN中作為溶離劑純化，得到2-((3-級丁氧基羰基)胺基)-2-(2-硝基乙基)丙二酸二乙酯(4.1 g)。

(02.14) 步驟3：於Parr氣化容器中在惰性氛圍下將Raney Ni (5.3 g)添加至2-((3-級丁氧基羰基)胺基)-2-(2-硝基乙基)丙二酸二乙酯(4.0 g, 11.49 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中。將RM在室溫下在H₂氛圍(70 psi)下攪拌16小時。RM經由砂藻土墊過濾且砂藻土墊用乙醇洗滌。在減壓下濃縮經合併濾液，得到呈無色油狀物之3-((3-級丁氧基羰基)胺基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸乙酯(1.6 g)。

(02.15) 步驟4：在0°C下將HCl (4M/二噁烷, 3.6 mL)添加至3-((3-級丁氧基羰基)胺基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸乙酯(1.6 g, 5.9 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中。將RM在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物。殘餘物用二乙醚(10 mL)濕磨，過濾且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之3-胺基-2-側氧基吡咯啉-3-

甲酸乙酯鹽酸鹽(Int 05) (1.03 g)。

(02.16) 合成3-胺基-3-(經基甲基)吡咯啉-2-酮(Int 06 - Int1)及(Int 06 - Int2)。



(02.17) 步驟1: 在0°C下向2-(2-(1,3-二(4-氨基異吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯)(60 g, 179.99 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之經攪拌溶液中添加TEBA (49.90 mL, 359.99 mmol)。在15分鐘之後, 在0°C下添加甲醛(29.18 g, 359.99 mmol)。使RM升溫至室溫且在80°C下攪拌16 h。RM用冰冷水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(150 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0至40% EtOAc/4-油醚純化, 得到呈淡黃色膠狀物之2-(2-(1,3-二(4-氨基異吲哚啉-2-基)乙基)-2-(經基甲基)丙二酸二乙酯)(59 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.86 / 7.82 (m, 2 H), 7.74 / 7.69 (m, 2 H), 4.25 / 4.18 (m, 4 H), 4.07 (d, 2 H), 3.83 / 3.79 (m, 2 H), 2.79 (t, 1 H), 2.33 / 2.30 (m, 2 H), 1.28 (t, 6 H)。

(02.18) 步驟2: 在0°C下向2-(2-(1,3-二(4-氨基異吲哚啉-2-基)乙基)-2-(經基甲基)丙二酸二乙酯)(68 g, 187.13 mmol)於DCM (700 mL)中之溶液中添加咪唑 (25.48 g, 374.27 mmol)。在15 min之後在0°C下添加TBDMSCl (33.84 g, 224.56

mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。RM用冰冷水(300 mL)稀釋且用DCM (2 × 500 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為10% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體之2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.84-7.82 (m, 2 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 4.18-4.11 (m, 6 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 1.26 (t, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)。

【0219】 步驟3：在0°C下向2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68 g, 142.37 mmol)於乙醇(700 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(10.69 g, 213.55 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。RM用冰冷水(300 mL)稀釋且用EtOAc (2 x 500 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0-30% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸乙酯(30.7 g, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.76 (s, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2 H), 4.06 (d, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 2.59-2.55 (m, 1 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.87 (d, 9 H), 0.06 (d, 6 H)。

【0220】 步驟4：向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸乙酯(29 g, 96.19 mmol)於EtOH (120 mL)中之溶液中添加THF (60 mL)及H₂O (30 mL)。在0°C下逐份添加LiOH.H₂O (20.18 g, 480.99 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用冷水(20 mL)稀釋且隨後用檸檬酸飽和水溶液(pH~4)酸化。過濾固體，用水(10 mL)，接著水(10 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到呈白色固體之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸(16.7 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.82 (s, 1 H),

3.88 (d, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.27-3.21 (m, 1 H), 3.17-3.12 (m, 1 H), 2.34-2.32 (m, 1 H), 2.24-2.22 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (d, 6 H)。

【0221】 步驟5：在室溫下向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸(9.5 g, 34.74 mmol)於THF (40 mL)及苯(120 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (14.65 mL, 104.24 mmol)，接著DPPA (19.12 g, 69.49 mmol)。將RM在室溫下攪拌2 h。RM用冰冷水(100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 50 mL)、鹽水溶液(50 mL)洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF (40 mL)及苯(120 mL)中。隨後，在RT下添加苯甲醇(7.51 g, 69.49 mmol)。將RM在55°C下攪拌16 h。RM用冰冷水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0-40% EtOAc/石油醚純化，得到(3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(9 g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.37-7.29 (m, 5 H), 5.84 (brs, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.85 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 2.63-2.62 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (d, 6 H)。

【0222】 步驟6：在0°C下經2小時向(3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(11 g, 29.05 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中添加PTSA單水合物(2.21 g, 11.62 mmol)於MeOH (50 mL)。將RM在RT下攪拌16 h。將RM在減壓下濃縮。將冰冷水(50 mL)添加至殘餘物。水層用10% MeOH/DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用正戊烷(3 × 15 mL)，接著二乙醚(15 mL)濕磨，過濾且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(7 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.66 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H),

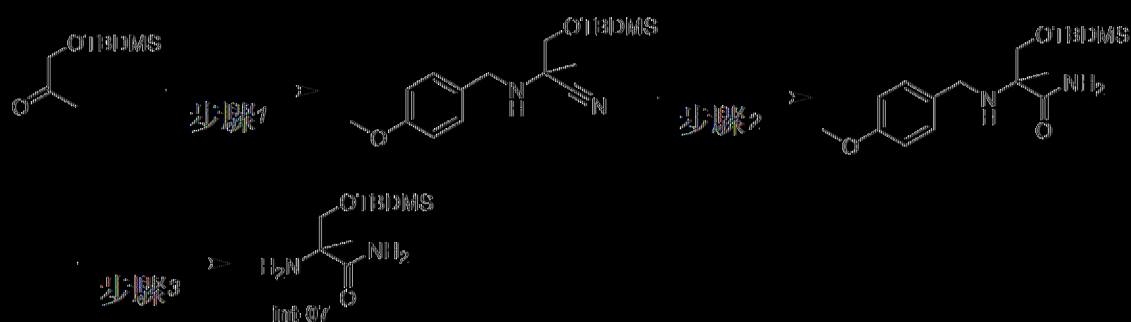
7.08 (s, 1 H), 4.98-4.95 (m, 3 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.18-3.15 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.28-2.25 (m, 2 H)。3.5 g之(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯之對掌性分離係藉由以下進行：對掌性SFC prep.[製備型SFC條件：管柱：Chiral peak IF (250 × 30 × 5 μ m)，%CO₂：65%，%共溶劑：35% (100%甲醇)，總流量：90 g/min，背壓：100.0 bar，溫度：30 °C，波長：215 nm，堆疊時間：7.2 min，溶解性：100 ml之MeOH.]在減壓下濃縮所收集之純溶離份，得到兩種異構體**En1** (第一溶離)及**En2** (第二溶離)。

【0223】 步驟7：在室溫下向(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯**En1** (1.4 g, 5.297 mmol)於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (450 mg)。將RM在室溫下在H₂氛圍(70 psi)下攪拌16小時。RM經由矽藻土墊過濾且用MeOH (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用二乙醚(2 × 5 mL)濕磨且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體之3-胺基-3-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮(**Int-06 - En1**) (610 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.54 (s, 1 H), 4.73 (t, 1 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.72 (m, 1 H), 1.56 (s, 2 H)。

【0224】 步驟8：在室溫下向(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯**En2** (1.2 g, 4.54 mmol)於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (350 mg)。將RM在室溫下在H₂氛圍(70 psi)下攪拌16小時。RM經由矽藻土墊過濾且用MeOH (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用二乙醚(2 × 5 mL)濕磨且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體之3-胺基-3-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮(**Int-06 - En2**) (550 mg, 93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.54 (s, 1 H), 4.73 (brs, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.57 (s, 2 H)。

【0225】 合成2-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙醯胺(**Int-**

07)。



(0226) 步驟1：在室溫下向1-((3-叔丁基-2-甲基丙基)氧基)丙-2-酮(20 g, 106.19 mmol)於EtOH(100 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苯基)胺(15.261 mL, 116.81 mmol)、TMSCN(15.94 mL, 127.42 mmol)及 NH_4Cl (1.704 g, 31.857 mmol)。將RM在80°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用EtOAc(200 mL)稀釋，用飽和 NaHCO_3 (100 mL)、鹽水溶液(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠FCC使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑來純化，得到3-((3-叔丁基-2-甲基丙基)氧基)-2-((4-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基丙腈(20 g, 56.30%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ H ppm: 7.25 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 2.74 - 2.77 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.77 (m, 6 H)。

(0227) 步驟2：在0°C下向3-((3-叔丁基-2-甲基丙基)氧基)-2-((4-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基丙腈(10 g, 29.9 mmol)於DMSO(70 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (28.97 g, 209.6 mmol)及 H_2O_2 (14.041 mL, 598.802 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。使RM冷卻至RT，用冰冷水(100 mL)淬滅。水層用二乙醚(3 x 100 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠FCC使用40至50% EtOAc/己烷作為溶離劑純化，得到呈淡黃色液體之3-((3-叔丁基-2-甲基丙基)氧基)-2-((4-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基丙醯胺(3.8 g, 36%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ H ppm: 7.25 (d, 2 H), 7.24 (brs, 1 H), 7.07 (brs, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.68 - 3.71 (m, 1 H), 3.56 - 3.59 (m,

第143頁，共 175 頁(發明說明書)

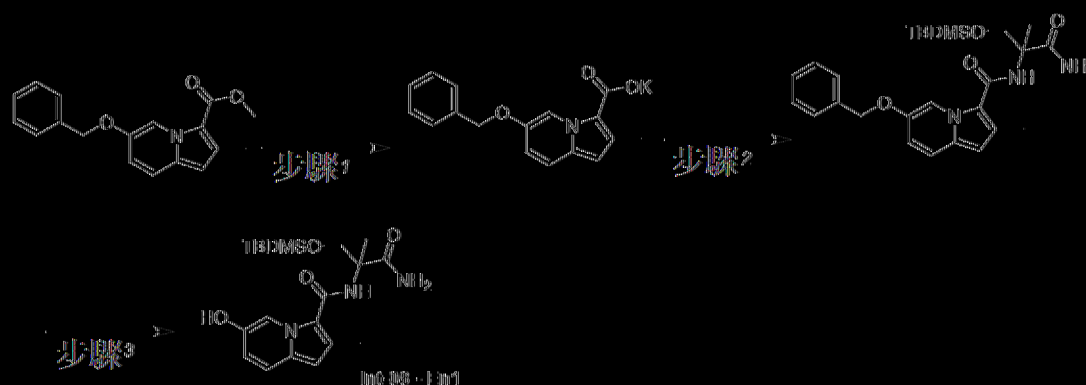
IPC 069591

1 H), 3.51 (d, 2 H), 2.05 (brs, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H)。

(0228) 步驟3：在室溫下向3 ((三級丁基(2-甲基苄基)氧基)-2-((4-甲氧基苯基)胺基)-2-甲基丙醯胺(10 g, 28.365 mmol)於MeOH (200 mL)中之溶液中添加10%氫氧化鈣(5.178 g, 36.874 mmol)。將RM在11.6壓力(70 psi)下在室溫下攪拌48 h。RM經由砂藻土墊過濾，用10% MeOH/DCM (200 mL)洗滌，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由砂膠FCC使用80% EtOAc/4 油醚作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-胺基-3-((三級丁基(2-甲基苄基)氧基)-2-甲基丙醯胺(Ent 07) (5.5 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.25 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.76 (d, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 1.77 (s, 2 H), 1.04 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H)。

(0229) 對Ent 07之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Ent 07、Ent 1及Ent 07 + Ent 2。

(0230) 合成N-(1-胺基-3-((三級丁基(2-甲基苄基)oxy)-2-甲基-1-側氧基丙內2基)-6-羧基-2-甲基吡啶-3-羧醯胺(Ent 08 + Ent 1)



(0231) 步驟1：在室溫下向6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(1 g, 3.39 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加KO^tMS (1.08 g, 8.46 mmol)。將RM在70°C下攪拌5 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用正戊烷(20 mL)濕磨且乾燥，得到呈灰白色固體之鈣6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸酯(1.01 g, 93%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 7.49 / 7.47 (m, 2H), 7.41 / 7.37 (m, 2H), 7.35 / 7.31 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.45 (s,

3H)。

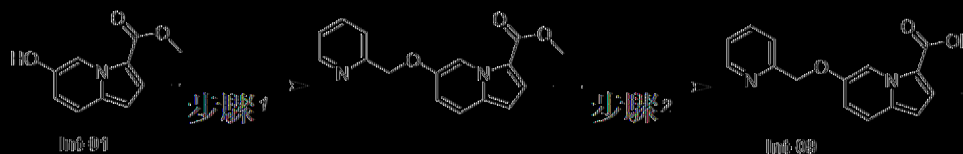
【0232】 步驟2：在0°C下向2-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙醯胺(**Int-07 - En-1**) (0.9 g, 3.914 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.7 mL, 15.6 mmol)、鉀6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸酯(1.0 g, 3.13 mmol)及HATU (1.8 g, 4.7 mmol)。將RM在65°C下攪拌16 h。將RM倒入冰水(100 mL)且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併有機層用水洗滌(50 mL)及鹽水溶液(50 mL)，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0至50% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體之N-(1-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-羧醯胺(0.7 g, 45%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.41 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.35-7.33 (d, 1 H), 7.26-7.37 (m, 1 H), 6.99 (brs, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.32 (d, 1 H), 3.77 (d, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.13 (s, 6 H)。

【0233】 步驟3：在室溫下向N-(1-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)oxy)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6-(苯甲氧基)-2-甲基吡啶-3-羧醯胺(600 mg, 1.210 mmol)於乙醇(20 mL)及EtOAc (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%) (240 mg)。將RM在室溫下在H₂氣球下攪拌5 h。RM經由矽藻土墊過濾且用乙醇(2 x 20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到呈淡棕色固體之N-(1-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6-羥基-2-甲基吡啶-3-羧醯胺(**Int-08 - En1**) (490 mg, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.18 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.13 (d, 1 H), 3.97 (d, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.007 (s, 6 H)。

【0234】 **Int-08 - En2**以如對於**Int-08 - En1**所描述類似之方式製備(使用適當試劑(對掌性或外消旋))及熟習此項技術者已知之純化方法(包括對掌性HPLC

或對映性SFC)。

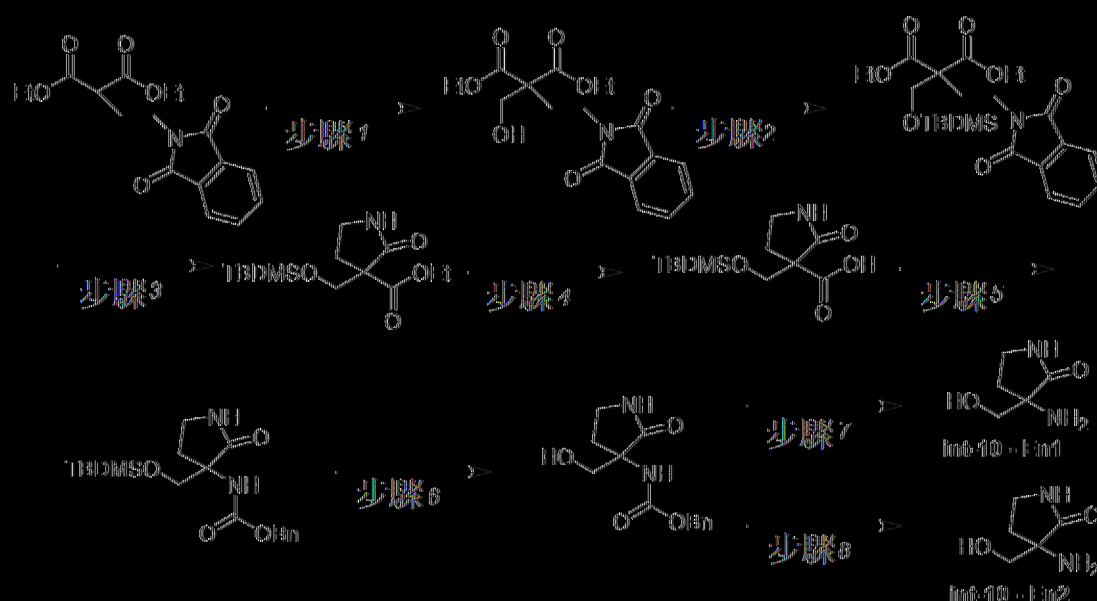
(0235) 合成鈣2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲酸鹽(Int-09)



(0236) 步驟1：在0°C下向6-羥基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(2 g, 9.756 mmol)於乾燥THF (20 mL)中之溶液中添加ADDP (4.9 g, 19.512 mmol)及 $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (4.8 mL, 19.512 mmol)。在10 min之後，添加吡啶-2-基甲醇(1.2 g, 11.707 mmol)。將RM在室溫下攪拌2 h。RM用冷水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 70 mL)萃取。經合併有機層用飽和水溶液 NaHCO_3 (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用20%EtOAc於己烷中作為溶離劑純化，得到呈淡黃色膠狀物形式之2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(1.8 g, 62.26%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.37 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 7.76 - 7.72 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 6.94 - 6.91 (dd, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.50 (t, 3 H)。

(0237) 步驟2：向2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(400 mg, 1.350 mmol)於THF (7.0 mL)中之溶液中添加KOTMS (865 mg, 6.749 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用二乙醚(20 mL)濕磨且乾燥，得到呈淡黃色固體之鈣2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲酸鹽(Int-09) (350 mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 9.83 (d, 1 H), 8.58 - 8.57 (m, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.62 - 6.59 (cd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.06 (d, 2 H), 2.44 (s, 3 H)。

(0238) 合成3-胺基-3-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(Int-10 - Int1)及(Int-10 - Int2)。



(0239) 步驟1: 在0°C下向2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(60 g, 179.99 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之經攪拌溶液中添加TBA(49.90 mL, 359.99 mmol)。在15分鐘之後, 在0°C下添加甲醛(29.18 g, 359.99 mmol)。使RM升溫至室溫且在80°C下攪拌16 h。RM用冰冷水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(150 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0至40% EtOAc/己烷純化, 得到呈淡黃色膠狀物之2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-2-(經基甲基)丙二酸二乙酯(59 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.86-7.82 (m, 2 H), 7.74-7.69 (m, 2 H), 4.25-4.18 (m, 4 H), 4.07 (d, 2 H), 3.83-3.79 (m, 2 H), 2.79 (t, 1 H), 2.33-2.30 (m, 2 H), 1.28 (t, 6 H)。

(0240) 步驟2: 在0°C下向2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-2-(經基甲基)丙二酸二乙酯(68 g, 187.13 mmol)於DCM (700 mL)中之經攪拌溶液中添加咪唑(25.48 g, 374.27 mmol)。在15 min之後在0°C下添加三級丁基二甲基胺(33.84 g, 224.56 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。RM用冰冷水(300 mL)稀釋且用DCM (2 × 500 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(200 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為10% EtOAc/己烷純化, 得

到呈灰白色固體之2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.84-7.82 (m, 2 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 4.18-4.11 (m, 6 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 1.26 (t, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)。

【0241】 步驟3：在0°C下向2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68 g, 142.37 mmol)於乙醇(700 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(10.69 g, 213.55 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。RM用冰冷水(300 mL)稀釋且用EtOAc (2 x 500 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0-30% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸乙酯(30.7 g, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.76 (s, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2 H), 4.06 (d, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 2.59-2.55 (m, 1 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.87 (d, 9 H), 0.06 (d, 6 H)。

【0242】 步驟4：在0°C下向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸乙酯(29 g, 96.19 mmol)於EtOH (120 mL)中之溶液中添加THF (60 mL)及H₂O (30 mL)添加LiOH.H₂O (20.18 g, 480.99 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用冷水(20 mL)稀釋且隨後用檸檬酸飽和水溶液(pH~4)酸化。過濾固體，用水洗滌(10 mL)，接著水(10 mL)，在真空下乾燥，得到呈白色固體之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲酸(16.7 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.82 (s, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.27-3.21 (m, 1 H), 3.17-3.12 (m, 1 H), 2.34-2.32 (m, 1 H), 2.24-2.22 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (d, 6 H)。

【0243】 步驟5：在室溫下向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側

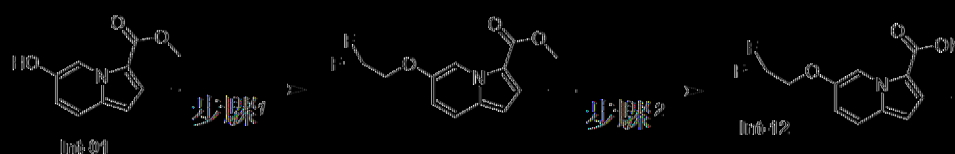
氧基吡咯啉-3-甲酸(9.5 g, 34.74 mmol)於THF (40 mL)及苯(120 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (14.65 mL, 104.24 mmol), 接著DPPA (19.12 g, 69.49 mmol)。將RM在室溫下攪拌2 h。RM用冰冷水(100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 50 mL)、鹽水溶液(50 mL)洗滌, 隨後經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF (40 mL)及苯(120 mL)中。隨後, 在RT下添加苯甲醇(7.51 g, 69.49 mmol)。將RM在55°C下攪拌16 h。RM用冰冷水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0-40% EtOAc/石油醚純化, 得到(3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(9 g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.37-7.29 (m, 5 H), 5.84 (brs, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.85 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 2.63-2.62 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (d, 6 H)。

【0244】 步驟6: 在0°C下經2小時向(3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(11 g, 29.05 mmol)於MeOH (150 mL)中之經攪拌溶液中添加PTSA單水合物(2.21 g, 11.62 mmol)於MeOH (50 mL)。將RM在RT下攪拌16 h。將RM在減壓下濃縮。殘餘物用冰冷水(50 mL)淬滅且用10% MeOH/DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用正戊烷(3 × 15 mL)濕磨, 接著二乙醚(15 mL), 過濾且在真空下乾燥, 得到呈灰白色固體之(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(7 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.66 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H), 7.08 (s, 1 H), 4.98-4.95 (m, 3 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.18-3.15 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.28-2.25 (m, 2 H)。3.5 g之(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯藉由對掌性SFC prep.[製備型SFC條件: 管柱: Chiral peak IF (250 × 30 × 5 μm),

14.61 mmol)及(溴甲基)環丙烷(2.96 g, 21.928 mmol)於ACN (50 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(14.28 g, 43.857 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。RM用EtOAc (50 mL)稀釋，用水(2 × 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠FCC使用20% EtOAc/己烷作為溶離劑純化，得到呈橘色固體之6 (環丙基甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(3.5 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.06 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 - 3.85 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.21 - 1.27 (m, 1 H), 0.56 - 0.61 (m, 2 H), 0.37 - 0.39 (m, 2 H)。

(0249) 步驟2：在室溫下向6 (環丙基甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(1 g, 3.85 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加KOTMS (2.47 g, 19.28 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用正戊烷(30 mL)濕磨，且在真空中乾燥，得到呈棕色固體之鈉6 (環丙基甲氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸酯 (Int-11) (1.6 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.68 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.48 (dd, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 3.70 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.20 - 1.25 (m, 1 H), 0.54 - 0.59 (m, 2 H), 0.32 - 0.36 (m, 2 H)。

(0250) 合成鈉6 (2,2-二氟乙氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸酯 (Int-12)



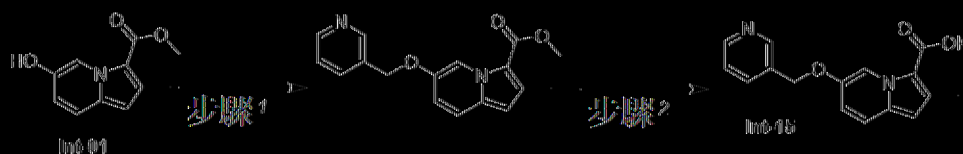
(0251) 步驟1：在室溫下向6-羥基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(3.0 g, 0.015 mmol)於ACN (30 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (11.908 g, 0.037 mmol)及1,1-二氟-2-碘乙烷(3.366 g, 0.018 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在冷卻至室溫之後，RM用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2 × 30 mL)萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為10% EtOAc/己烷純化，得到呈黃色固體之6 (2,2-二氟乙氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(2.3 g, 58.43%)。¹H

中之溶液中添加N-(二苯亞甲基)甘胺酸乙酯(20 g, 331.36 mmol)。在30 min之後，在0°C下經10 min添加碘甲烷(42.83 g, 141.93 mmol)。將RM在0°C下攪拌1 h。在完成反應之後，RM用5% NH₄Cl水溶液(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用10% EtOAc/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色液體之2-((二苯亞甲基)胺基)-4,4-二氟-2-甲基丁酸乙酯(16 g, 76.75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 4 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 - 7.15 (m, 2 H), 6.16 - 6.49 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 2 H), 2.31 - 2.57 (m, 2 H), 1.44 (s, 3 H), 1.11 (t, 3 H)。

【0260】 步驟3：在室溫下向2-((二苯亞甲基)胺基)-4,4-二氟-2-甲基丁酸乙酯(16 g, 46.32 mmol)於石油醚(75 mL)中之溶液中添加1N HCl (150 mL)。將RM在室溫下攪拌16 h。RM用EtOAc (2 x 50 mL)洗滌。水層用NaHCO₃ (pH ~8)鹼化，用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色液體之2-胺基-4,4-二氟-2-甲基丁酸乙酯(5.910 g, 70.42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.87 - 6.15 (m, 1 H), 4.17 - 4.12 (m, 2 H), 2.04 - 2.33 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H)。

【0261】 步驟4：在0°C下向2-胺基-4,4-二氟-2-甲基丁酸乙酯(5.6 g, 30.90 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(3.508 mg, 92.72 mmol)。將RM在室溫下攪拌7 h。RM用水(10 mL)淬滅，用EtOAc (3 x 30 mL)萃取。經合併有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到呈無色膠狀物之2-胺基-4,4-二氟-2-甲基丁-1-醇(2.3 g, 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 6.02 -6.33 (m, 1 H), 4.76 (t, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.48 (br, s, 2 H), 0.95 (s, 3 H)。

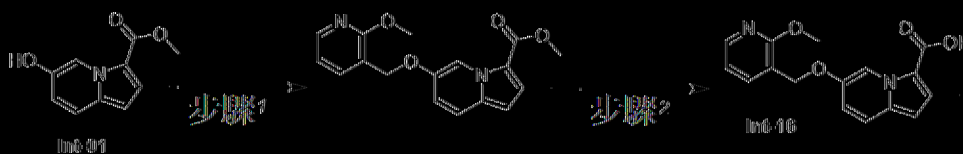
【0262】 合成鉀2-甲基-6-(吡啶-3-基甲氧基)吲哚-3-甲酸酯(Int-15)



(0263) 步驟1：在0°C下向6-羥基-2-甲基吲哚-3-甲酸甲酯(400 mg, 1.949 mmol)於乾燥THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加ADDP (0.984 g, 3.898 mmol)、參-*n*-丁基膦(0.962 mL, 3.898 mmol)及吡啶-3-基甲醇(0.2 mL, 2.144 mmol)。將RM在RT下攪拌2 h。RM用冰冷水(30 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併有機層用飽和NaHCO₃溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用30% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈淡黃色固體之2-甲基-6-(吡啶-3-基甲氧基)吲哚-3-甲酸甲酯(500 mg, 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.33 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.61-8.59 (m, 1 H), 7.82-7.79 (m, 1 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)。

(0264) 步驟2：在室溫下向2-甲基-6-(吡啶-3-基甲氧基)吲哚-3-甲酸甲酯(450 mg, 1.519 mmol)於THF (7 mL)中之溶液中添加KOTMS (487 mg, 3.796 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用正己烷(30 mL)濕磨，在減壓下乾燥，得到呈淡黃色固體之鉀2-甲基-6-(吡啶-3-基甲氧基)吲哚-3-甲酸酯(Int-15) (500 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.88 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.52-8.54 (m, 1 H), 7.92-7.89 (m, 1 H), 7.44-7.41 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H)。

(0265) 合成鉀6-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲基吲哚-3-甲酸酯(Int-16)

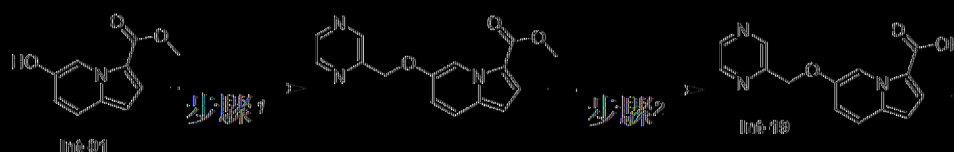


(0266) 步驟1：在0°C下向6-羥基-2-甲基吲哚-3-甲酸甲酯(400 mg,

基) 2-甲基咪唑 3-甲酸甲酯(500 mg, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.34 (d, 1 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.92 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)。

(02/13) 步驟2: 在室溫下向6-((4-氟-1-甲基-1H-吡嗪-5-基)甲氧基)-2-甲基咪唑 3-甲酸甲酯(450 mg, 1.42 mmol)於THF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加KOTfMS (455 mg, 3.55 mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用正戊烷(20 mL)濕磨,且在真空下乾燥,得到呈淡黃色固體之鉀6-((4-氟-1-甲基-1H-吡嗪-5-基)甲氧基)-2-甲基咪唑 3-甲酸酯(Int-18) (500 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.88 (d, 1 H), 7.46-7.45 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H)。

(02/14) 合成鉀2-甲基-6-(吡嗪-2-基甲氧基)咪唑 3-甲酸酯(Int-19)

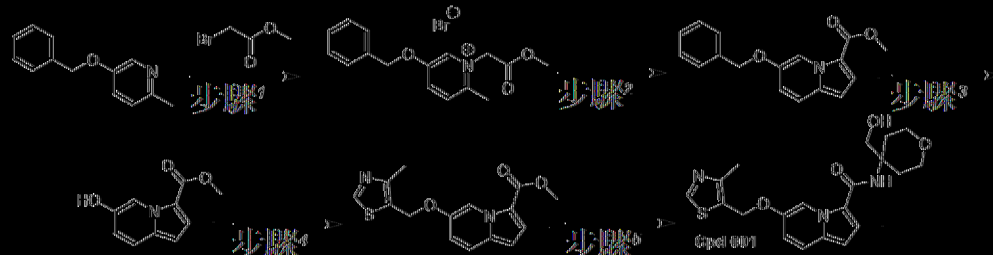


(02/15) 步驟1: 在0°C下向6-羥基-2-甲基咪唑 3-甲酸甲酯(0.8 g, 3.9 mmol)於ACN (20 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(3.81 g, 11.7 mmol)。在5分鐘之後,在0°C下添加2-(4-氟基)吡啶(0.752 g, 5.848 mmol)。將RM在80°C下攪拌2h。RM用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌,經Na₂SO₄乾燥,過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用50% EtOAc/己烷作為溶離劑純化,得到呈棕色固體之2-甲基-6-(吡嗪-2-基甲氧基)咪唑 3-甲酸甲酯(700 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.34 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.61-8.56 (m, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)。

(02/16) 步驟2: 在室溫下向2-甲基-6-(吡嗪-2-基甲氧基)咪唑 3-甲酸甲酯(200 mg, 0.673 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加KOTfMS (258.9 mg, 2.0

mmol)。將RM在70°C下攪拌16 h。在減壓下移除揮發物。殘餘物用正戊烷(5 mL)濕磨及過濾，得到呈棕色固體之釐2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(Cpd 19) (350 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.43 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.63-8.62 (m, 1 H), 8.56 (t, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)。

(0277) 合成N-[4-(苄基氧基)吡啶-2-基]-2-甲基-6-[(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-羧酸甲酯(Cpd 001)。



(0278) 步驟1：在RT下向5-(苄基氧基)-2-甲基吡啶(19.5 g, 97.99 mmol)於二乙醚(200 mL)中之經攪拌溶液中添加2-溴乙酸甲酯(10.2 mL, 107.79 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌18 h。在減壓下蒸發溶劑且傾析於石油醚(50 mL)及乾燥，得到呈棕色黏性油狀物之粗物質5-(苄基氧基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基吡啶鎧溴化物(33 g)。

(0279) 步驟2：在室溫下向5-(苄基氧基)-1-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基吡啶鎧溴化物(33 g, 94.02 mmol)於乙酸酐(100 mL)中之經攪拌溶液中添加乙酸鈉(23.13 g, 282.05 mmol)。使RM加熱至150°C且攪拌24 h。藉由LCMS監測反應進展。在完成反應之後，使RM冷卻至RT且用乙酸乙酯(2 L)稀釋及有機層用飽和NaHCO₃水溶液(3 x 400 mL)、水(400 mL)及鹽水溶液(400 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在減壓下蒸發濾液。粗化合物藉由矽膠(100-200 μ)管柱層析使用呈溶離劑之5%乙酸乙酯/石油醚純化，得到呈灰白色固體之6-(苄基氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(6.5 g, 17%歷經2個步驟)。

(0280) 步驟3：在RT下向6-(苄基氧基)-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(3 g, 10.17

mmol)於甲磺酸(15 mL)中之經攪拌溶液中添加DL-乙硫胺酸(3.3 g, 20.34 mmol)。將RM在80°C下在經預加熱油槽中攪拌30 min。藉由TLC監測反應進程。在完成反應之後，使RM冷卻至RT中，倒入冰水(150 mL)且用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。經合併有機層用水(200 mL)、鹽水溶液(200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由格雷斯急驟管柱層析使用呈溶離劑之30%乙酸乙酯/石油醚純化，得到呈淺灰色固體之6-羥基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g, 75%)。

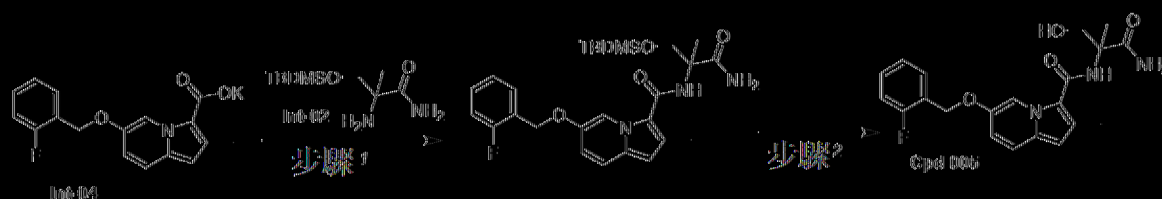
【0281】 步驟4：在0°C下向6-羥基-2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g, 7.32 mmol, 1.0當量)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (4.77 g, 14.63 mmol, 2當量)及添加(4-甲基噻唑-5-基)甲基甲磺酸酯(1970-7) (1.97 g, 9.51 mmol, 1.3當量)，隨後將反應混合物在RT下攪拌18 h。藉由TLC監測反應進程。反應混合物用EtOAc (600 mL)稀釋，有機層用冰水(6 x 100 mL)、鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由格雷斯急驟管柱層析使用溶離劑20%乙酸乙酯/石油醚純化，得到呈灰白色固體之2-甲基-6-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(1970-8) (1.2 g, 37%)。

【0282】 步驟5：在RT下向2-甲基-6-((4-甲基噻唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(250 mg, 0.79 mmol, 1.0當量)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加Et₃N (0.22 mL, 1.58 mmol, 2當量)、2,3,4,6,7,8-六氫-1H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶(220 mg, 1.58 mmol, 2當量)及(4-胺基四氫-2H-嘧啶-4-基)甲醇(207 mg, 1.58 mmol, 2當量)。使反應混合物加熱至80 °C且在此溫度下攪拌48 h。使反應混合物冷卻至RT且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。乙酸乙酯層用水(2 x 50 mL)、鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗物質藉由管柱層析經矽膠(100-200目)使用作為溶離劑之5%甲醇/二氯甲烷純化，得到粗產物，將其於逆相製備型HPLC純化中進一步純化。直接凍乾自製備型HPLC獲得之溶離份，得到呈灰白色固體之N-[4-(羥基甲基)吡啶(oxane)-4-基]-2-甲基-6-[(4-甲基-1,3-噻唑

5-基)甲氧基吡啶-3-羧醯胺(C-pcl 001) (18 mg, 5%)。

(0283) 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟知此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：C-pcl 001、C-pcl 002、C-pcl 003及C-pcl 004。

(0284) 合成2-((6-((2-氟苯基)甲氧基)-2-吡啶-3-基)甲醯胺基)-3-羧基-2-甲氧基丙醯胺(C-pcl 005)。



(0285) 步驟1：在室溫下向鉗6-((2-氟苯基)氧基)-2-吡啶-3-羧醯胺(Int 01) (0.5 g, 1.671 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (0.953 g, 2.506 mmol)、DIPEA (0.874 mL, 5.012 mmol)及2-胺基-3-((三級丁基)甲氧基)丙醯胺(Int 02) (0.581 g, 2.506 mmol)。將RM在50°C下攪拌16 h。RM用水(5 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。經合併有機層用飽和NaHCO₃溶液(pH~0.8)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之N-(1-胺基-3-((三級丁基)甲氧基)丙基)-2-((6-((2-氟苯基)氧基)-2-吡啶-3-羧醯胺)-1-側氧基丙-2-基)-6-((2-氟苯基)氧基)-2-吡啶-3-羧醯胺(0.550 g, 64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.22 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.44 - 7.40 (m, 3 H), 7.28 - 7.22 (m, 4 H), 6.88 - 6.85 (m, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.19 (d, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 0.04 (m, 6 H)。

(0286) 步驟2：在室溫下向N-(1-胺基-3-((三級丁基)甲氧基)丙基)-2-((6-((2-氟苯基)氧基)-2-吡啶-3-羧醯胺)-1-側氧基丙-2-基)-6-((2-氟苯基)氧基)-2-吡啶-3-羧醯胺(500 mg, 0.973 mmol)於THF (20.0 mL)中之溶液中添加TBAF (2.920 mL, 2.920 mmol)持續3 h。RM用冷水(50 mL)稀釋，用EtOAc (3 x 500 mL)萃取。經合併有機相用鹽水

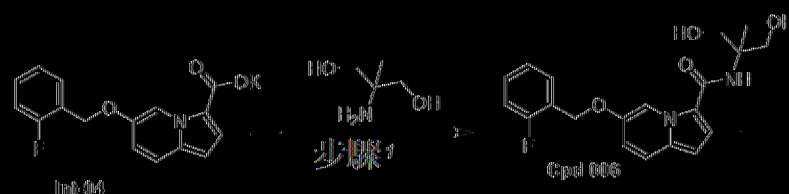
第161頁，共 175 頁(發明說明書)

溶液(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。化合物藉由以下製備：製備型HPLC。[製備型HPLC條件：移動相A：10mMABC於水中，移動相B：ACN，管柱：YMC TRIART C18 (25 x 150mm) 5 μm ，流速：2.1 mL/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/20,2/20,8/50,12/50,12.1/98,14/98,14.1/20,17/20，溶解性：ACN+水+EtOH，溫度：RT。蒸發所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體之2-((6-((2-氟苯基)甲氧基)-2-吡啶基)甲醯胺基)-3-巰基-2-甲基丙醯胺(Cpdl 005) (200 mg, 51%)。

(0287) 對Cpdl 005之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpdl 005 ·En1及Cpdl 005 ·En2。

(0288) 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpdl 005 ·En1及Cpdl 005 ·En2；Cpdl 014 ·En1、Cpdl 014 ·En2、Cpdl 019 ·En1、Cpdl 019 ·En2。

(0289) 合成N-(1,3-巰基-2-甲基丙-2-基)-6-((2-氟苯基)甲氧基)-2-吡啶基-3-巰醯胺(Cpdl 006)。



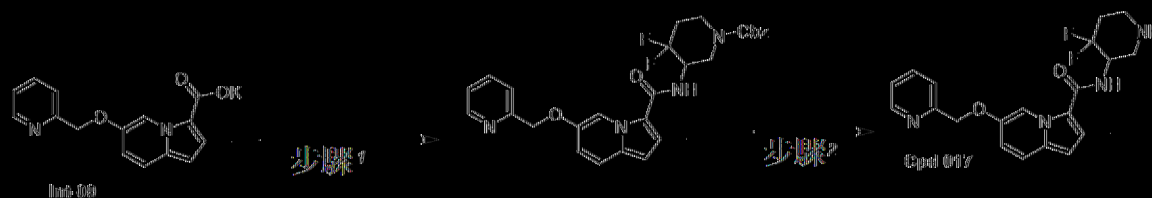
(0290) 步驟1：在0°C下向到6-((2-氟苯基)氧基)-2-吡啶基-3-甲醯胺(Imt 04) (300 mg, 1.0 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (571 mg, 1.504 mmol)、DIPEA (0.526 mL, 3.0 mmol)及2-胺基-2-甲基丙烷-1,3-二醇(158 mg, 1.504 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。RM用冰冷水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。經合併有機層用飽和 NaHCO_3 (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用30% EtOAc/己烷作為溶離劑來純化。化合物藉由Prep. HPLC。[製備型HPLC條件：第162頁，共 175 頁(發明說明書)]

PCP-069591

移動相：10mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：YMC TRIART C18 (25 x 150mm) 5 μ m，流速：21 ml/min，方法：(T以分鐘計 / B之%)：0/20,2/20,8/50,12/50,12.1/98,14/98,14.1/20,17/20，溶解性：ACN+水+TEUF，溫度：RT，再純化。蒸發所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體之N-(1,3-二噁基-2-甲基丙-2-基)-6-[(2-噁基)甲氧基]-2-甲基吡啶-3-羧酰胺(Cpdl 006) (45 mg, 11.62%)。

(0291) 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpdl 006：Cpdl 007-En1、Cpdl 007-En2、Cpdl 015、Cpdl 016-En1、Cpdl 016-En2、Cpdl 018-En1、Cpdl 018-En2、Cpdl 020、Cpdl 021-En1、Cpdl 021-En2、Cpdl 023-En1、Cpdl 023-En2、Cpdl 025、Cpdl 028-En1、Cpdl 028-En2、Cpdl 031、Cpdl 032-En1、Cpdl 032-En2、Cpdl 033-En1、Cpdl 033-En2、Cpdl 034-En1、Cpdl 034-En2、Cpdl 035-En1、Cpdl 035-En2、Cpdl 036-En1、Cpdl 036-En2、Cpdl 037-En1、Cpdl 037-En2、Cpdl 038-En1、Cpdl 038-En2、Cpdl 039-En1、Cpdl 039-En2、Cpdl 040-En1、Cpdl 040-En2、Cpdl 041-En1、Cpdl 041-En2、Cpdl 042-En1、Cpdl 042-En2、Cpdl 043-En1、Cpdl 043-En2、Cpdl 044-En1、Cpdl 044-En2、Cpdl 045-En1、Cpdl 045-En2。

(0292) 合成N-(1,4-二噁嘧啶-3-基)-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-羧酰胺(Cpdl 017)。



(0293) 步驟1：在室溫下向釐2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲酰胺(400 mg, 1.417 mmol)於DMF (8 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.695 mL, 4.251 mmol)、HAATU (808 mg, 2.125 mmol)及3-胺基-4,4-二噁嘧啶-1-甲酰胺第163頁，共 175 頁(發明說明書)

IPC: 069591

苯甲酯(421 mg, 1.559 mmol)。將RM在80°C下攪拌16 h。RM用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併有機層用飽和NaHCO₃ (50 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用20-30% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈淺黃色油狀物之4,4-二氟-3-(2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲醯胺基)吡啶-1-甲酸苯甲酯(250 mg, 33%)。

【0294】 步驟2：使4,4-二氟-3-(2-甲基-6-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶-3-甲醯胺基)吡啶-1-甲酸苯甲酯(280 mg, 0.524 mmol)於TFA (3 mL)加熱至70 °C持續3 h。將RM在減壓下濃縮。殘餘物用飽和NaHCO₃ (pH ~10)鹼化及隨後用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。經合併有機層用飽和NaHCO₃ (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由Prep. HPLC. [製備型HPLC條件：移動相：10mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：X-SELECT CSH C18(25 x 150mm) 10µm，流速：20 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/25, 2/25, 10/55, 12/55, 12.1/100, 16/100, 16.1/25, 20/25，溶解性：ACN+水+THF，溫度：RT.]再純化。蒸發所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體之N-(4,4-二氟吡啶-3-基)-2-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 017) (70 mg, 33%)。

【0295】 對Cpd 017之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpd 017 - En1及Cpd 017 - En2。

【0296】 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 017 - En1及Cpd 017 - En2: Cpd 008、Cpd 027 - En1、Cpd 027 - En2，

【0297】 合成3-羥基-2-甲基-2-((2-甲基-6-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基)甲醯胺基)丙醯胺(Cpd 029 - En1)。



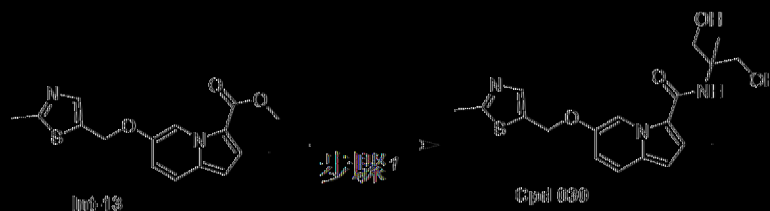
(0998) 步驟1：在0°C下向N-(1-(叔丁基(2-甲基苄基)氨基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-6-脛基-2-甲基咪唑-3-羧醯胺(Int 08, Int1) (350 mg, 0.863 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加碳酸銨(102.9 mg, 2.157 mmol)及5-(羥甲基)-2-甲基咪唑(140 mg, 0.949 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。RM用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0至50% EtOAc/己烷純化，得到呈棕色固體之N-(1-(叔丁基(2-甲基苄基)氨基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-2-甲基-6-((2-甲基咪唑-5-基)甲基)吡啶-3-羧醯胺(90 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

(0999) 步驟2：在0°C下向吡啶(0.375 mL, 4.645 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加含THF之吡啶(0.418 mL, 4.645 mmol)且攪拌10 min。隨後，在0°C下添加N-(1-(叔丁基(2-甲基苄基)氨基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-2-甲基-6-((2-甲基咪唑-5-基)甲基)吡啶-3-羧醯胺(160 mg, 0.310 mmol)於THF (4 mL)中之溶液。將RM在RT下攪拌16 h。RM用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC。[製備型HPLC條件：移動相：10 mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：UNITYBRID C18 (25 × 150 mm) 5 μm，流速：20 mL/min，方法：(T以分鐘計/B之%)：1/20, 2/20, 10/50, 12/50, 12.1/100, 15/100,

15.1/20, 19/20, 溶解性: ACN+水+THF, 溫度: RT. 蒸發所需溶離份且凍乾, 得到呈灰白色固體之3-羥基-2-甲基-2-((2-甲基-6-((2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基)吡嗪-3-基)甲醯胺基)丙醯胺(Cpdl 029 · En1) (25.6 mg, 20%)。

(0300) 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物: Cpdl 029 · En1: Cpdl 029 · En2。

(0301) 合成N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-6-((2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基)吡嗪-3-羧醯胺(Cpdl 030)



(0302) 步驟1: 在室溫下向2-甲基-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)吡嗪-3-甲酸甲酯(Int 13) (300 mg, 0.948 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加二(雜雙環癸烯) (263.99 mg, 1.896 mmol)、TEA (0.267 mL, 1.896 mmol)。在10 min之後, 添加2-胺基-2-甲基丙烷-1,3-二醇(149.54 mg, 1.422 mmol)且在80°C下攪拌72 h。RMJ用冷水(20 mL)稀釋, 用EtOAc (2 x 15 mL)萃取。經合併有機層用飽和NaHCO₃溶液(pH~0.8)、鹽水(20 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為5% MeOH/DCM純化, 得到呈淡棕色固體之N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-6-((2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲氧基)吡嗪-3-羧醯胺(Cpdl 030) (90 mg, 24.31%)。

(0303) 分析資料

化合物 編碼	[M.FCC]† (m/z):	¹ H NMR (δ, ppm)
Cpdl 001	416.1	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.55 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 0.72 (t, 3H)。

Cpd 002	369.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.515 (dd, 1H), 7.638 - 7.579 (m, 1H), 7.500 - 7.422 (m, 2H), 7.313 - 7.232 (m, 2H), 6.696 (ddd, 1H), 6.657 (s, 1H), 5.220 (s, 2H), 5.055 (td, 2H), 3.632 (dd, 2H), 3.515 (dd, 2H), 1.314 (d, 3H) °
Cpd 003	385.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.536 (d, 1H), 7.614 (td, 1H), 7.544 (d, 1H), 7.496 - 7.421 (m, 2H), 7.311 - 7.232 (m, 2H), 7.155 - 7.085 (m, 2H), 6.719 (dd, 1H), 5.236 (s, 2H), 5.027 - 4.969 (m, 1H), 4.447 (dt, 1H), 3.776 (ddd, 1H), 3.719 (dt, 1H), 2.555 (s, 3H) °
Cpd 004	385.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.522 (d, 1H), 7.609 (td, 1H), 7.494 (d, 1H), 7.489 - 7.433 (m, 1H), 7.328 (s, 1H), 7.315 (s, 1H), 7.304 - 7.233 (m, 2H), 7.063 (s, 1H), 6.707 (dd, 1H), 5.246 (s, 2H), 2.551 (s, 3H), 1.558 (s, 6H) °
Cpd 005 - En1	400.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.22 (s, 1 H), 7.58 (dt, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 3 H), 7.28 - 7.22 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.13 - 5.08 (m, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H) °
Cpd 005 - En2	400.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.22 (s, 1 H), 7.60 (dt, 1 H), 7.46-7.39 (m, 3 H), 7.26 - 7.22 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 6.87 - 6.84 (m, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.13 - 5.08 (m, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H) °
Cpd 006	387.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δH ppm: 9.03 (d, 1 H), 7.59 (dt, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.97 (t, 2 H), 3.64 (dd, 2 H), 3.54 (dd, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)
Cpd 007 - En1	412.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 6.90 - 6.84 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24 - 3.18 (m, 1 H) 2.46 - 2.39 (m, 5 H)
Cpd 007 - En2	412.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 6.90 - 6.84 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.63 - 3.58 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24 - 3.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.41 (m, 5 H) °
Cpd 008	418.4	(400 MHz, DMSO-D ₆ , VT at 90 °C) δ ppm: 8.92 (d, 1 H), 7.55-7.52 (m, 1 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 7.24-7.17 (m, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.42-4.35 (m, 1 H), 3.04-2.99 (m, 1 H), 2.92-2.88 (m, 1 H), 2.74-2.66 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.14-1.88 (m, 2 H), 1.33-1.21 (m, 1 H)
Cpd 014 - En1	383.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.19 (s, 1 H), 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.11 (s, 3 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.76 (dd, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H) °
Cpd 014 - En2	383.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.19 (s, 1 H), 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.11 (s, 3 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H) °
Cpd 015	370.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.00 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.97 (t, 2 H), 3.65 - 3.61 (m, 2 H), 3.55 - 3.31 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H) °
Cpd 016	395.1	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.04 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.86 (t, 1

- En1		H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 6.92 - 6.89 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.60 - 3.59 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.22 - 3.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.41 (m, 5 H) °
Cpd 016 - En2	395.1	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.05 (s, 1 H), 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.63 - 3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24 - 3.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.41 (m, 5 H) °
Cpd 017 - En1	401.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.80 (s, 1 H), 8.59-8.57 (m, 1 H), 7.86-7.82 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37-7.31 (m, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.40-4.33 (m, 1 H), 2.97-2.87 (m, 2 H), 2.67-2.66 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.09-2.06 (m, 1 H), 1.98-1.81 (m, 1 H) °
Cpd 017 - En2	401.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.80 (s, 1 H), 8.59-8.57 (m, 1 H), 7.86-7.82 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37-7.31 (m, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.40-4.33 (m, 1 H), 2.97-2.87 (m, 2 H), 2.67-2.66 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.09-2.06 (m, 1 H), 1.98-1.81 (m, 1 H) °
Cpd 018 - En1	353.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H) 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.49 (bs, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.11 (bs, 1 H), 6.90 - 6.87 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.50 - 4.43 (m, 1 H), 2.50 - 2.49 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H),
Cpd 018 - En2	353.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H) 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.49 (bs, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.10 (bs, 1 H), 6.90 - 6.87 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.48 - 4.44 (m, 1 H), 2.50 - 2.49 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H)
Cpd 019 - En1	346.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.05 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.37 (brs, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H) °
Cpd 019 - En2	346.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.05 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.37 (brs, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.76 - 3.73 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H) °
Cpd 020	333.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 3.76 (d, 2 H), 3.63 (d, 2 H), 3.52 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.59 - 0.57 (m, 2 H), 0.35 - 0.31 (m, 2 H) °
Cpd 021 - En1	358.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.91 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 3.76 (dd, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.27 (s, 1 H), 3.23 - 3.19 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.42 - 2.40 (m, 2 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.58 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.34 (m, 2 H) °
Cpd 021 - En2	358.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.91 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.81 - 6.78 (m, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.27 (brs, 1 H), 3.76 - 3.74 (m, 2 H), 3.62 - 3.56 (m, 2 H), 3.30 - 3.17 (m, 2 H), 2.46 - 2.37 (m, 5 H), 1.24-1.2 (m, 1 H), 0.59 - 0.56 (m, 2 H), 0.39 - 0.31 (m, 2 H) °

Cpd 023 - En1	316.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.94 (s, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.10 (br s, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 4.48 - 4.41 (m, 1 H), 3.76 (d, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.36 (d, 3 H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H)
Cpd 023 - En2	316.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.94 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.78 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 9.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H)
Cpd 025	343.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.97 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.82 - 6.85 (dd, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.24 - 6.53 (tt, 2 H), 4.97 (t, 2 H), 4.23 - 4.31 (dt, 2 H), 3.62 - 3.66 (m, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H) °
Cpd 027 - En1	374.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.76 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.52-6.24 (m, 2 H), 4.41-4.22 (m, 3 H), 2.98-2.87 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.12-2.03 (m, 1 H), 1.94-1.86 (m, 1 H) °
Cpd 027 - En2	374.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.76 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.53-6.24 (m, 2 H), 4.41-4.22 (m, 3 H), 2.98-2.87 (m, 2 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.12-2.03 (m, 1 H), 1.94-1.86 (m, 1 H) °
Cpd 028 - En1	326.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.03 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.84 - 6.87 (dd, 1 H), 6.24 - 6.53 (tt, 2 H), 4.43 - 4.50 (m, 1 H), 4.23 - 4.31 (dt, 2 H), 2.50 (t, 3 H), 1.34 (d, 3 H) °
Cpd 028 - En2	326.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.03 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.84-6.87 (dd, 1 H), 6.24-6.53 (tt, 2 H), 4.43-4.50 (m, 1 H), 4.23-4.31 (dt, 2 H), 2.50 (t, 3 H), 1.34 (d, 3 H) °
Cpd 029 - En1	403.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.20 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.38 (brs, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.16 (brs, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 3.75 (d, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H) °
Cpd 029 - En2	403.2	400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 (brs, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) °
Cpd 030	390.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.01 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.79 - 6.82 (dd, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.98 (t, 3 H), 3.62 - 3.66 (m, 2 H), 3.51 - 3.55 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.32 (S, 3 H) °
Cpd 031	373.1	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.09 (d, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.45 - 4.50 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H) °
Cpd 032 - En1	384.1	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.94 (s, 1 H), 8.58 - 8.57 (d, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (d, 1 H), 7.43 - 7.41 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 5.03 (d, 1 H), 3.65 - 3.60 (m, 2 H), 3.56 - 3.51 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) °

Cpd 032 - En2	384.1	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.94 (s, 1 H), 8.58 - 8.57(d, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (d, 1 H), 7.43 - 7.41 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1H), 5.11 (s, 2 H), 5.03 (d, 1 H), 3.65 - 3.60 (m, 2 H), 3.56 - 3.51 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) °
Cpd 033 - En1	369.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.17 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H) 7.86 - 7.84 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.92 - 6.89 (dd, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 4.47 - 4.43 (m, 1 H), 3.79 - 3.70 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H) °
Cpd 033 - En2	369.1	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.17 (d, 1 H), 8.59 - 8.57 (dd, 1 H) 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.56- (d, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.37 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 (bs, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.92 - 6.89 (dd, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 4.47 - 4.43 (m, 1 H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 2.52 (s, 3H)
Cpd 034 - En1	368.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.19 (s, 1H), 7.48 (d, 3 H), 7.32-7.47 (m, 4 H), 7.17 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.85 - 6.88 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.04 (s, 3 H), 4.43 - 4.48 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 2.49 - 2.52 (s, 3 H) °
Cpd 034 - En2	368.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.19 (s, 1H), 7.48 (d, 3 H), 7.32-7.47 (m, 4 H), 7.17 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.85 - 6.88 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.04 (s, 3 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 2 H), 2.49-2.52 (s, 3 H) °
Cpd 035 - En1	403.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.90 (d, 1 H), 7.49-7.41 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 4 H), 6.84-6.81 (m, 2 H), 6.37-6.07 (m, 2 H), 5.21 (t, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.64-3.54 (m, 2 H), 2.68-2.56 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.40-2.29 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H) °
Cpd 035 - En2	403.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.90 (d, 1 H), 7.49-7.41 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 4 H), 6.84-6.81 (m, 2 H), 6.37-6.07 (m, 2 H), 5.21 (brs, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.63-3.54 (m, 2 H), 2.68-2.56 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.40-2.29 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H)
Cpd 036 - En1	404.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.86 (d, 1 H), 8.58-8.56 (m, 1 H), 7.84 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.83 (s, 1H), 6.36-6.07 (m, 2 H), 5.20 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.63-6.54 (m, 2 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38-2.32 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H) °
Cpd 036 - En2	404.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.86 (d, 1 H), 8.58-8.56 (m, 1 H), 7.84 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.83 (s, 1H), 6.36-6.07 (m, 2 H), 5.20 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.63-6.54 (m, 2 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38-2.32 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H) °
Cpd 037 - En1	395.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.10 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 7.93-7.90 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 5.09 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.44-2.41 (m, 2 H)
Cpd 037 - En2	395.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.09 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.56-8.55 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.28 (t, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.26-3.18 (m, 2 H), 2.49-2.42(m, 5 H) °
Cpd 038	425.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.06 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.85 (dd,

- En1		1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.88 - 6.85 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.26 (t, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.62-3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 2.47-2.42 (m, 2H)
Cpd 038 - En2	425.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.06 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.87-6.85 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.26 (t, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.62-3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.43-2.39 (s, 2 H) °
Cpd 039 - En1	463.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.80-7.70 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1H), 6.35 (s, 1 H), 5.26-5.23 (m, 3 H), 3.60 (t, 2 H), 3.31-3.28 (m, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H), 2.47-2.41 (m, 2 H) °
Cpd 039 - En2	463.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.80-7.70 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1H), 6.35 (s, 1 H), 5.25-5.23 (m, 3 H), 3.60-3.57(m, 2 H), 3.31-3.28 (m, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H), 2.47-2.41 (m, 2 H) °
Cpd 040 - En1	416.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.06 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 6.9 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63-3.57 (m, 2 H), 3.31 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.47-2.41 (m, 2 H) °
Cpd 040 - En2	416.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.06 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 6.9 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63-3.56 (m, 2 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.26-3.20 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.47-2.41 (m, 2 H) °
Cpd 041 - En1	409.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.84 (dd, 2 H), 8.68 - 8.64 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.09 (t, 1 H), 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 3.58 - 3.53 (m, 1 H), 3.44 - 3.38 (m, 1 H), 2.67 - 2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H) °
Cpd 041 - En2	409.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.84 (dd, 2 H), 8.68 - 8.64 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.10 (t, 1 H), 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 3.57 - 3.53 (m, 1 H), 3.44 - 3.38 (m, 1 H), 2.67 - 2.59(m, 2 H), 2.43 (s, 3 H) °
Cpd 042 - En1	408.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.56-8.54 (m, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.09 (s, 3 H), 4.37-4.35 (m, 1 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.44-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.58 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H) °
Cpd 042 - En2	408.3	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.56-8.54 (m, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.09 (s, 3 H), 4.37-4.35 (m, 1 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.44-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.58 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H) °
Cpd 043 - En1	438.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.84 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.09 (bs, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.38-4.34 (bs, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.43-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.59 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H) °
Cpd 043 - En2	438.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.84 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.10 (bs, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.36 (bs, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.43-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.59 (m, 2 H),

		2.50(s, 3 H) °
Cpd 044 - En1	476.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.83 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.80-7.73 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.09 (brs, 1 H), 4.37-4.33 (m, 1 H), 3.57-3.54 (m, 1 H), 3.41-3.38 (m, 1 H), 2.67-2.56 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H) °
Cpd 044 - En2	476.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.83 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.80-7.7 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.09 (brs, 1 H), 4.37-4.35 (m, 1 H), 3.56-3.54 (m, 1 H), 3.42-3.38 (m, 1 H), 2.67-2.57 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H) °
Cpd 045 - En1	429.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.85 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14-5.11 (m, 3 H), 4.37-4.33 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.59-3.53 (m, 1 H), 3.44-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H)
Cpd 045 - En2	429.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 8.85 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14-5.11 (m, 3 H), 4.37-4.33 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.59-3.53 (m, 1 H), 3.44-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H) °
Cpd 046 - En1	396.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.08 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.69-8.68 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.93-6.90 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.61-3.59 (m, 2 H), 3.31-3.20 (m, 2 H), 2.46-2.42 (m, 5 H) °
Cpd 046 - En2	396.2	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.69-8.64 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.93-6.90 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.64-3.56 (m, 2 H), 3.24 - 3.18 (m, 2 H), 2.49-2.41 (m, 5 H) °

【0304】 對掌性分析資料

對掌性 SFC						
化合物編碼	管柱名稱	共溶劑	共溶劑 %	流速 [g/min]	RT [min]	純度 [%]
Cpd 005 - En1	C5	MeOH	30	3	9.05	99.9
Cpd 005 - En2	C5	MeOH	30	3	12.17	98
Cpd 007 - En1	C9	0.5%DEA/MeOH	25	3	4.46	99.8
Cpd 007 - En2	C9	0.5%DEA/MeOH	25	3	5.41	99.9
Cpd 014 - En1	C3	0.5%DEA/MeOH	40	3	5.52	98.6
Cpd 014 - En2	C3	0.5%DEA/MeOH	40	3	6.32	98.3
Cpd 016 - En1	C2	0.5%DEA/MeOH	40	3	7	99.9
Cpd 016 - En2	C2	0.5%DEA/MeOH	40	3	5.77	99.9
Cpd 017 - En1	C1	0.5%IPAmine/IPA	35	3	4.14	92.5
Cpd 017 - En2	C1	0.5%IPAmine/IPA	35	3	6.4	98.8
Cpd 018 - En1	C2	MeOH	40	3	4.83	99.9
Cpd 018 - En2	C2	MeOH	40	3	5.71	99.7
Cpd 019 - En1	C1	0.5%DEA/MeOH	30	3	4.01	98.4
Cpd 019 - En2	C1	0.5%DEA/MeOH	30	3	3.12	99.9
Cpd 021 - En1	C9	0.5%DEA/MeOH	30	3	2.62	99.7
Cpd 021 - En2	C9	0.5%DEA/MeOH	30	3	3.07	99.9
Cpd 023 - En1	C2	MeOH	30	3	4.99	99.9
Cpd 023 - En2	C2	MeOH	30	3	6.27	99.8
Cpd 027 - En1	C12	IPA	25	3	3.7	99.5

Cpd 027 - En2	C12	IPA	25	3	5.25	98.1
Cpd 028 - En1	C8	0.5%DEA/EtOH	10	3	3.25	99.7
Cpd 028 - En2	C8	0.5%DEA/EtOH	10	3	5.04	99.9
Cpd 029 - En1	C6	0.5%DEA/MeOH	40	3	13.19	99.5
Cpd 029 - En2	C9	0.5%DEA/MeOH	40	3	5.42	99.1
Cpd 032 - En1	C1	MeOH	30	3	3.3	99.9
Cpd 032 - En2	C1	MeOH	30	3	6.42	99.6
Cpd 033 - En1	C4	MeOH	25	3	6.59	99.9
Cpd 033 - En2	C4	MeOH	25	3	5.12	96.6
Cpd 034 - En1	C2	0.5%DEA/MeOH	35	3	2.98	99.7
Cpd 034 - En2	C2	0.5%DEA/MeOH	35	3	3.45	95.8
Cpd 035 - En1	C6	MeOH	30	3	3.34	99.9
Cpd 035 - En2	C6	MeOH	30	3	6.4	99.9
Cpd 036 - En1	C12	MeOH	30	3	7.44	99.6
Cpd 036 - En2	C12	MeOH	30	3	11.97	99.7
Cpd 037 - En1	C9	0.5%DEA/MeOH	40	3	4.15	99.9
Cpd 037 - En2	C9	0.5%DEA/MeOH	40	3	3.17	99.4
Cpd 038 - En1	C13	0.5%DEA/MeOH	40	3	4.25	9.9
Cpd 038 - En2	C13	0.5%DEA/MeOH	40	3	7.27	99.9
Cpd 039 - En1	C1	0.5%DEA/MeOH	40	3	3.38	99.8
Cpd 039 - En2	C1	0.5%DEA/MeOH	40	3	5.41	99.9
Cpd 040 - En1	C3	0.5%DEA/MeOH	30	3	8.21	99.9
Cpd 040 - En2	C3	0.5%DEA/MeOH	30	3	11.05	99.9
Cpd 041 - En1	C11	0.5%IPAmine/IPA	10	3	3.49	99.7
Cpd 041 - En2	C11	0.5%IPAmine/IPA	10	3	4.33	98.3
Cpd 042 - En1	C6	MeOH	40	3	2.54	99.9
Cpd 042 - En2	C6	MeOH	40	3	3.66	99.7
Cpd 043 - En1	C12	MeOH	30	3	1.75	99.9
Cpd 043 - En2	C12	MeOH	30	3	2.77	99.9
Cpd 044 - En1	C10	0.5%IPAmine/IPA	15	3	2.26	99.9
Cpd 044 - En2	C10	0.5%IPAmine/IPA	15	3	5.5	99.5
Cpd 045 - En1	C12	MeOH	30	3	2.35	99.9
Cpd 045 - En2	C12	MeOH	30	3	3.06	99.8
Cpd 046 - En1	C8	0.5%DEA/MeOH	20	3	1.59	99.8
Cpd 046 - En2	C7	0.5%DEA/MeOH	30	3	3.07	99.1

【0305】 *Chiralpak AD-H(4.6*250 mm)5 μm = C1 ; Chir IC (4.6*250mm)5μm = C2 ; Chir IE-3(4.6*150mm)3μm = C3 、Chiralpak IF-3(4.6*150mm)3μm = C4 ; Chir IF (4.6*250mm)5μm = C5 ; Chir IG-3(4.6*150 mm)3μm = C6 ; ChiralCel OD-3(4.6*150mm)3μm = C7 ; ChiralCel OJ-H(4.6*250mm)5μm = C8 ; (R,R) WHELK-01 (4.6*150mm)3.5μm = C9 ; Chir IK (4.6*250mm)5μm = C10 、Chiralpak AS-3 (4.6*150mm)3μm = C11 ; Chir IG (4.6*250mm)5μm = C12 ; LUX AMYLOSE-2 (4.6*250mm)5μm = C13*

【0306】 部分B

【0307】 監測TRPM3離子通道驅動之Ca²⁺吸收。

【0308】 為了監測本發明之化合物對小鼠TRPM3 α 2 (mTRPM3)離子通道之抑制，使用利用mTRPM3 α 2或hTRPM3過度表現細胞株(flip-in HEK293)的細胞系統。用引起Ca²⁺流入之硫酸孕烯醇酮(PS)(50 μ M)刺激/打開TRPM3通道。

【0309】 對於mTRPM3，用鈣反應性染料Fluor-4 AM酯(Invitrogen)量測細胞內Ca²⁺。培養細胞直至80-90%融合為止，用Versene (Invitrogen)洗滌且藉由與0.05%胰蛋白酶(Trypsin)(英傑公司)一起短暫培育而自表面剝落。藉由添加完全細胞培養基(DMEM、glutamax、10% FCS、NEAA、Pen-Strep)使胰蛋白酶化過程停止。在RT下收集細胞且再懸浮於不含鈣之Krebs緩衝液中。

【0310】 在細胞接種(\pm 2000個細胞/孔至黑色384孔盤(Greiner)中)之前，與溶解於含鈣之Krebs緩衝液中的PS一起將經稀釋之化合物添加於分析盤中。由此產生2.4 mM Ca²⁺分析溶液。在細胞添加之後，立即藉由485 nM之激發及535 nM之發射，在Envision螢光讀取器(Perkin Elmer)上讀取盤。

【0311】 相比無PS刺激對照對比用PS (50 μ M)與媒劑刺激之情況計算通道抑制。本發明之化合物抑制此活性之能力經測定為：抑制百分比 = [1 - ((針對存在測試化合物之樣本測定之RFU - 針對使用陽性對照抑制劑之樣本測定之RFU) / (在媒劑存在下測定之RFU - 針對使用陽性對照抑制劑之樣本測定之RFU))] \times 100。

【0312】 以下表格中描繪了所測試之實例化合物cpd 001-004之活性。活性範圍A、B及C係指Fluo-4 AM分析中之IC₅₀值如下：「A」：IC₅₀ < 1 μ M；「B」：1 μ M \leq IC₅₀ \leq 20 μ M，且「C」：IC₅₀ > 20 μ M。

化合物編碼	IC50
Cpd 001	B
Cpd 002	A
Cpd 003	A
Cpd 004	A

第174頁，共 175 頁(發明說明書)

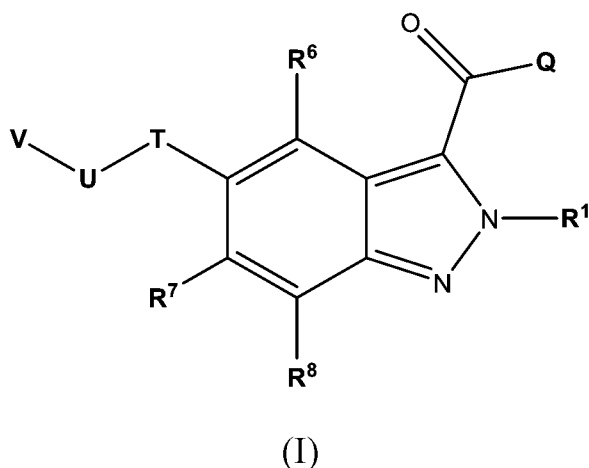
化合物編碼	IC50
Cpd 005 - En1	A
Cpd 005 - En2	A
Cpd 006	A
Cpd 007 - En1	A
Cpd 007 - En2	B
Cpd 008	B
Cpd 014 - En1	A
Cpd 014 - En2	B
Cpd 015	A
Cpd 016 - En1	A
Cpd 016 - En2	B
Cpd 017 - En1	B
Cpd 017 - En2	C
Cpd 018 - En1	B
Cpd 018 - En2	B
Cpd 019 - En1	A
Cpd 019 - En2	B
Cpd 020	A
Cpd 021 - En1	A
Cpd 021 - En2	B
Cpd 023 - En1	B

化合物編碼	IC50
Cpd 023 - En2	B
Cpd 025	B
Cpd 027 - En1	B
Cpd 027 - En2	C
Cpd 028 - En1	C
Cpd 028 - En2	C
Cpd 029 - En1	A
Cpd 029 - En2	B
Cpd 030	A
Cpd 031	B
Cpd 032 - En1	B
Cpd 032 - En2	A
Cpd 033 - En1	B
Cpd 033 - En2	A
Cpd 034 - En1	A
Cpd 034 - En2	A
Cpd 035 - En1	A
Cpd 035 - En2	B
Cpd 036 - En1	A
Cpd 036 - En2	B
Cpd 037 - En1	A

化合物編碼	IC50
Cpd 037 - En2	B
Cpd 038 - En1	A
Cpd 038 - En2	B
Cpd 039 - En1	A
Cpd 039 - En2	B
Cpd 040 - En1	A
Cpd 040 - En2	B
Cpd 041 - En1	B
Cpd 041 - En2	C
Cpd 042 - En1	A
Cpd 042 - En2	B
Cpd 043 - En1	A
Cpd 043 - En2	C
Cpd 044 - En1	C
Cpd 044 - En2	A
Cpd 045 - En1	B
Cpd 045 - En2	C
Cpd 046 - En1	A
Cpd 046 - En2	C

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



其中

R^1 表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 $-R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-OC(=O)R^W$ 、 $-NR^WR^X$ 、 $-NR^WC(=O)R^X$ 、 $-SR^W$ 、 $-S(=O)R^W$ 、 $-S(=O)_2R^W$ 、 $-C(=O)R^W$ 、 $-C(=O)OR^W$ 或 $-C(=O)NR^WR^X$ ；

Q 表示 $-OR^2$ 或 $-NR^3R^4$ ；

R^2 表示 $-R^Y$ ；

R^3 表示-OH或 $-R^Y$ ；

R^4 表示 $-R^Y$ 或 $-S(=O)_2R^Y$ ；

或 R^3 及 R^4 一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且U表示 $-CR^5R^{5'}$ -；或T表示 $-CR^5R^{5'}$ -且U表示-O-；

R^5 及 $R^{5'}$ 彼此獨立地表示 $-R^Y$ ；

R^6 、 R^7 及 R^8 彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-OC(=O)R^W$ 、 $-NR^WR^X$ 、 $-NR^WC(=O)R^X$ 、 $-SR^W$ 、 $-S(=O)R^W$ 、 $-S(=O)_2R^W$ 、 $-C(=O)R^W$ 、 $-C(=O)OR^W$ 或 $-C(=O)NR^WR^X$ ；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；C₁-C₆烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z；

其中

R^W及R^X彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

R^Y及R^Z彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆伸雜烷基-連接；

或R^Y及R^Z一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C₁₋₆烷基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-O-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-O-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)OH、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-OC₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)-NH(OH)、-C₁₋₆伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C₁₋₆伸烷基-OH、=O、-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、-OCF₂Cl、-OCFCl₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-O-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-O-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-C₁₋₆烷基、-O-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷

基-O-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-O-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-NH(C₁₋₆
 烷基)、-O-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-O-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-O-S(=O)₂-
 NH₂、-C₁₋₆伸烷基-O-S(=O)₂-NH₂、-O-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-O-S(=O)₂-
 NH(C₁₋₆烷基)、-O-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-O-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH₂、
 -NO、-NO₂、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C₁₋₆烷基)、
 -N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-OH、-N(H)-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、
 -N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-
 C(=O)-C₁₋₆烷基、-NH-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-NH-
 C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基
 -NH-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-NH-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C(=O)-N(C₁₋₆
 烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-C₁₋₆烷基、
 -N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-
 N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)-
 C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)-
 C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-NH-
 S(=O)₂OH、-C₁₋₆伸烷基-NH-S(=O)₂OH、-NH-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-
 S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-
 NH-S(=O)₂-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-S(=O)₂-NH₂、-NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆
 伸烷基-NH-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-NH-S(=O)₂N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-
 S(=O)₂N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-OH、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-
 OH、-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-
 N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-
 N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-NH₂、-N(C₁₋₆烷基)-
 S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷

基)-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-SH、=S、
 -SF₅、-SCF₃、-SCF₂H、-SCFH₂、-S-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-S-C₁₋₆烷基、-S(=O)-C₁₋₆
 烷基、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷
 基、-S(=O)₂-OH、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-OH、-S(=O)₂-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-
 O-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆
 伸烷基-S(=O)₂-NH(C₁₋₆烷基)、-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₆伸烷基-S(=O)₂-N(C₁₋₆烷
 基)₂、3員至14員環烷基、-C₁₋₆伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、-C₁₋₆
 伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、-C₁₋₆伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、-C₁₋₆伸
 烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、
 -O-(5至14員雜芳基)、-C(=O)-(3至14員環烷基)、-C(=O)-(3至14員雜環烷基)、-
 C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14員雜芳基)、-S(=O)₂-(3至14員環烷基)、-S(=O)₂-(3至
 14員雜環烷基)、-S(=O)₂-苯基、-S(=O)₂-(5至14員雜芳基)。

【請求項2】如請求項1之化合物，其中R³表示-H。

【請求項3】如請求項2之化合物，其中R⁴表示除-H外的殘基。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之化合物，其中R¹表示-甲基或乙基。

【請求項5】如請求項1至3中任一項之化合物，其中T表示-O-且U表示-
 CR⁵R^{5'}-。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之化合物，其中表示R⁵及R^{5'}中之各者的
 該R^Y為H。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之化合物，其中V表示(i)選自以下之5員
 至14員雜芳基：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并
 呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、呋唑、吡啶、二苯并呋喃、呋喃、呋
 咕、咪唑、咪唑并吡啶、吡唑、吡啶、吡啶并呋喃、異吡啶、異噻啶、
 異噻唑、異噁唑、噻啶、噁二唑、噁唑、羧吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、噻

吡啶、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三吡、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-CHF₂、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-CHF₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-環丙基、-環丙基、-O-環丙基、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-氮雜環丁烷、-C₁₋₆伸烷基-O-四氫吡喃或經-C₁₋₆烷基取代的-吡啶；特定言之在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C₁₋₆烷基、-CHF₂、-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-NHC(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-OC₁₋₆烷基、-OCF₃、-O-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-氮雜環丁烷、-C₁₋₆伸烷基-O-四氫吡喃或經-C₁₋₆烷基取代的-吡啶；或表示(ii)未經取代、經單取代或多取代之-氧雜環丁烷基。

【請求項8】 如請求項1至6中任一項之化合物，其中在V定義內之飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、-NO₂、=O、=S、-SF₅、-R^Y、-OR^Y、-OC(=O)R^Y、-NR^YR^Z、-NR^YC(=O)R^Z、-SR^Y、-S(=O)R^Y、-S(=O)₂R^Y、-C(=O)R^Y、-C(=O)OR^Y或-C(=O)NR^YR^Z。

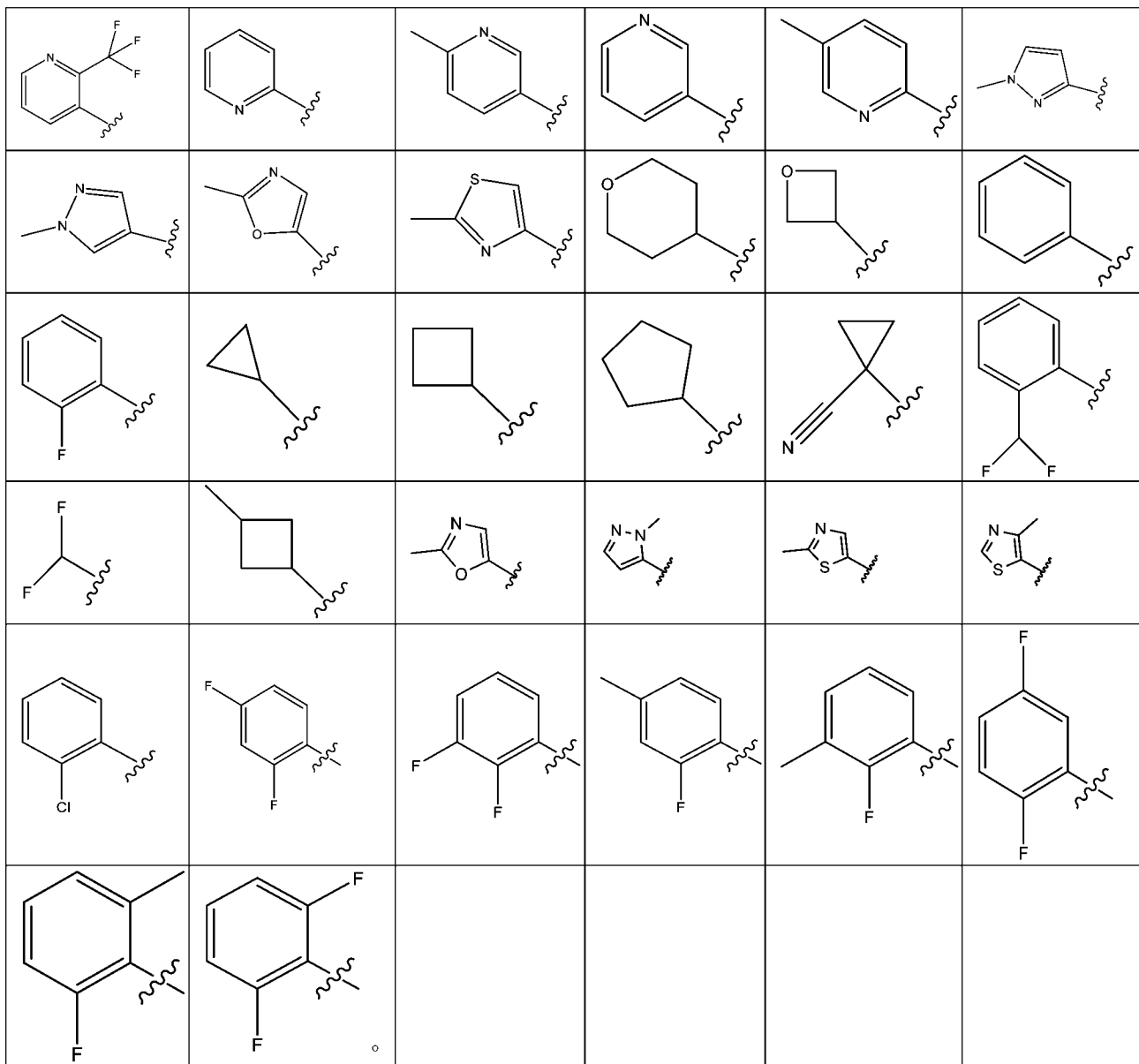
【請求項9】 如請求項1至6中任一項之化合物，其中在V定義內之該5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF₃、-CF₂H、C₁-C₆烷基、-CN、-NO、

$-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Y}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 。

【請求項10】如請求項1至6中任一項之化合物，其中V定義內之該3員至14員雜環烷基係選自氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮坦(azetane)、吡坦(azetidene)、吡口元(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吡(dithiane)、二噻啞(dithiolane)、咪唑啉、異噻啞啉、異噁啞啉、咪啞、噁啞啉、噁烷(oxane)、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啞、哞啞、吡啞啞、吡咯啞、吡啞、四氫吡啞、四氫哞啞、四氫硫哞啞、噻啞啞、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代咪啞、吡啞啞、二氫苯并吡啞、二氫苯并-噻啞、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡啞、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啞；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CF_3 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Y}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 。

【請求項11】如請求項1至6中任一項之化合物，其中V表示飽和或不飽和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CF_3 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Z}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Y}}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}}\text{R}^{\text{Z}}$ 。

【請求項12】如請求項1至6中任一項之化合物，其中V為選自由以下組成之群的殘基：



【請求項13】如請求項1之化合物，其中 R^1 表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃、-C(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-S(=O)-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、未經取代之環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

【請求項14】如請求項1之化合物，其中 R^3 表示-H、-OH、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸

烷基-OH、-C₁₋₆伸烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆伸烷基-NH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH(C₁₋₆烷基)、
-C₁₋₆伸烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CF₂Cl、-CFCl₂、-C₁₋₆伸烷基-
CF₃、-C₁₋₆伸烷基-CF₂H、-C₁₋₆伸烷基-CFH₂、-C₁₋₆伸烷基-NH-C₁₋₆伸烷基-CF₃或-C₁₋₆
伸烷基-N(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆伸烷基-CF₃。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之化合物，其中R⁴表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-S(=O)₂C₁₋₆烷基；

飽和、未經取代之-S(=O)₂(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆烷基；

各自未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員環烷基)；

未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基或-C₁₋₆伸烷基-(3員至14員雜環烷基)；

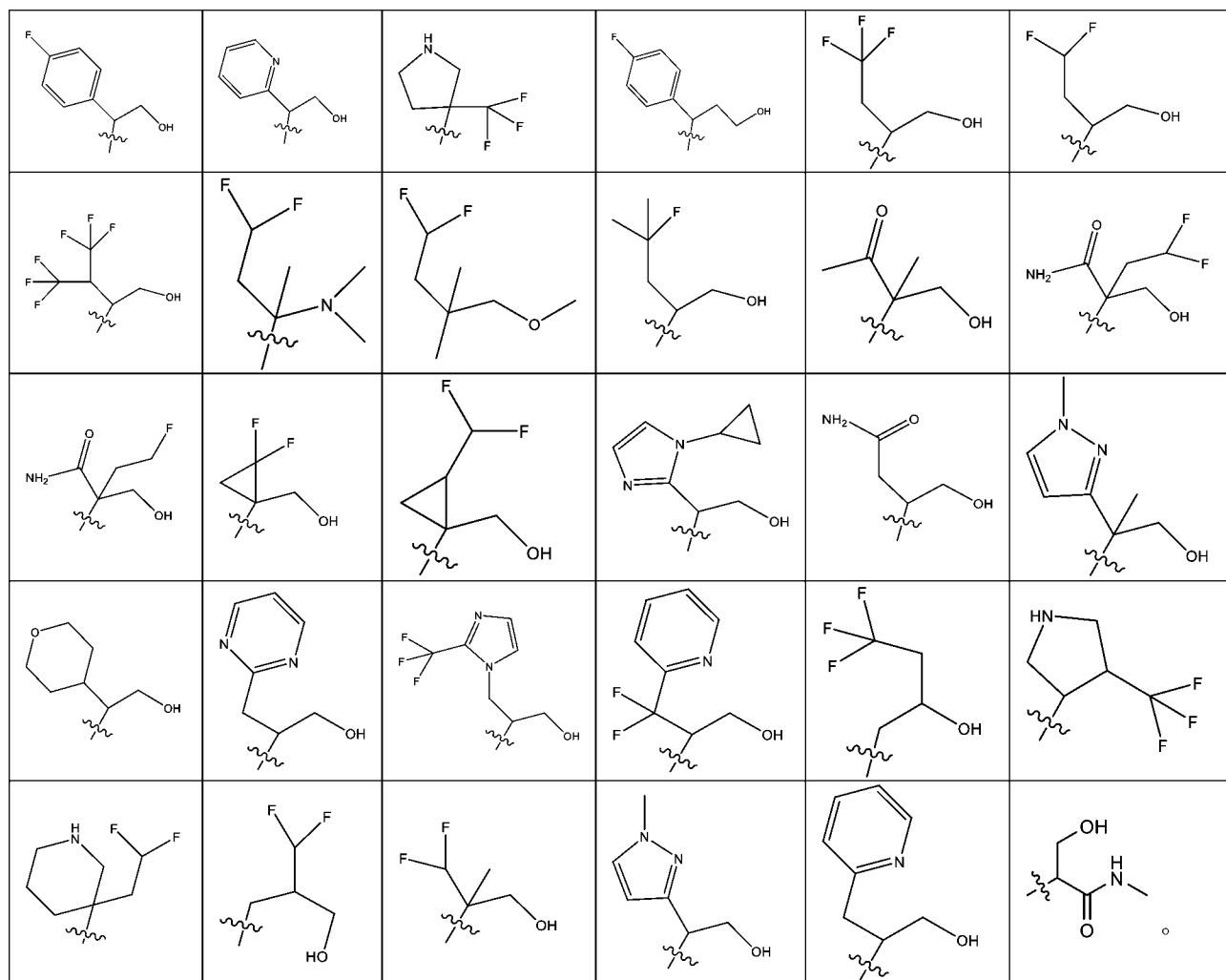
各自未經取代、經單取代或多取代之-苯基或-C₁₋₆伸烷基-苯基；或

各自未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基或-C₁₋₆伸烷基-(5員至14員雜芳基)。

【請求項16】如請求項1至14中任一項之化合物，其中R⁴表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳3、4、5或6員環烷基)；其中該3員至14員環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4、5或6員雜環烷基)；其中該3員至14員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；其中該6員至14員芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁₋₆伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多

取代之5員至14員雜芳基(較佳5或6員雜芳基);其中該5員至14員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-連接。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之化合物，其中R³為H且R⁴為選自由以下組成之群的殘基：



【請求項18】如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啉、哌啉、咪啉及哌啶，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代： $-F$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)O-C_{1-6}$ 烷基、未經取代之吡啶基及未經取代或經 $-C_{1-6}$ 烷基單取代之1,2,4-嘔二唑。

【請求項19】如請求項1之化合物，其中 R^5 及 $R^{5'}$ 彼此獨立地表示

- H；
- 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 烷基；
- 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之 $-C_1-C_6$ 雜烷基；
- 飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該

3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C₁-C₆伸烷基-或-C₁-C₆-伸雜烷基-連接。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之化合物，其中R⁶、R⁷及R⁸彼此獨立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF₅、-CN、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂、

-C₁₋₆烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、

-O-C₁₋₆烷基、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-NHC₁₋₆烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

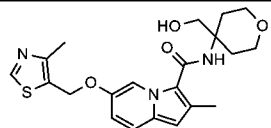
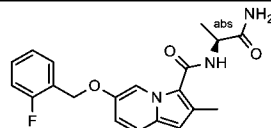
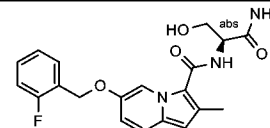
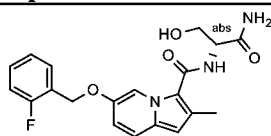
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-N(C₁₋₆烷基)₂：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C(=O)OC₁₋₆烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-OC(=O)C₁₋₆烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂；或

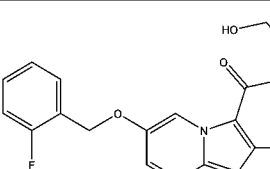
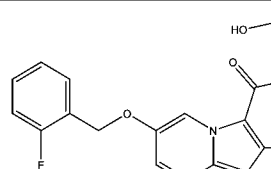
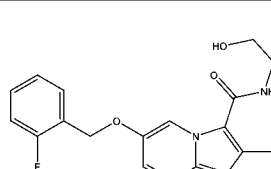
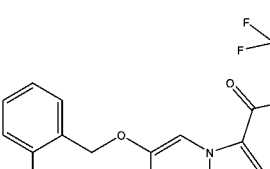
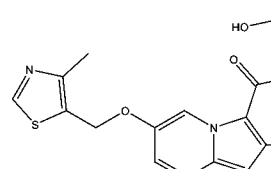
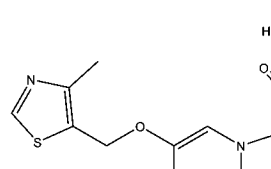
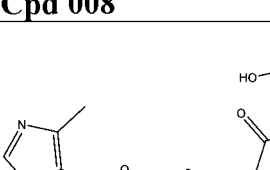
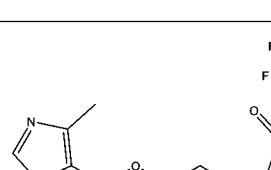
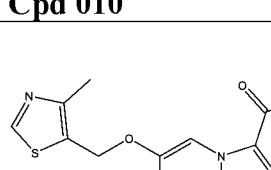
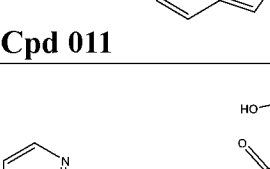
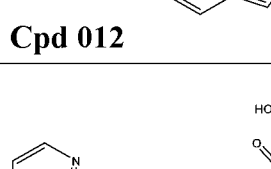
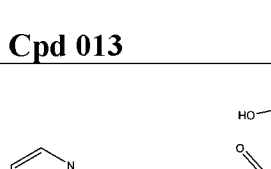
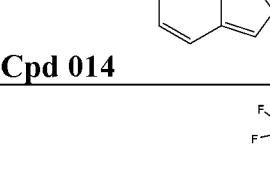
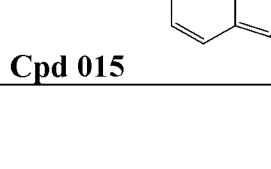
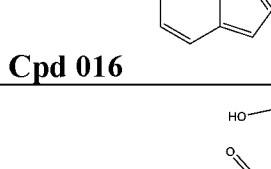
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C₁₋₆-雜烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、SF₅、-NO₂、-C(=O)OH、-NH₂及-C(=O)NH₂。

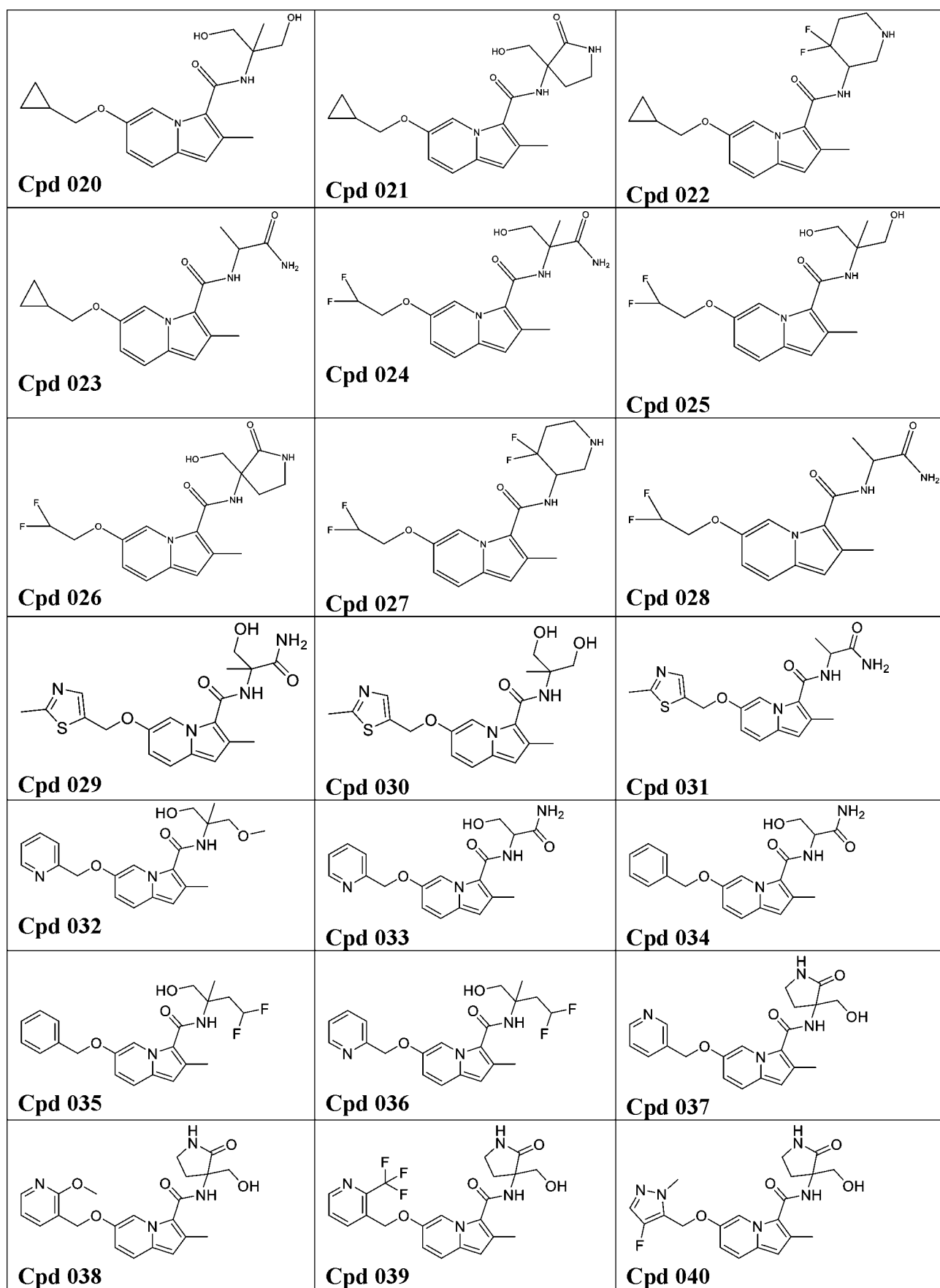
【請求項21】如請求項1之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物001至004組成之群：

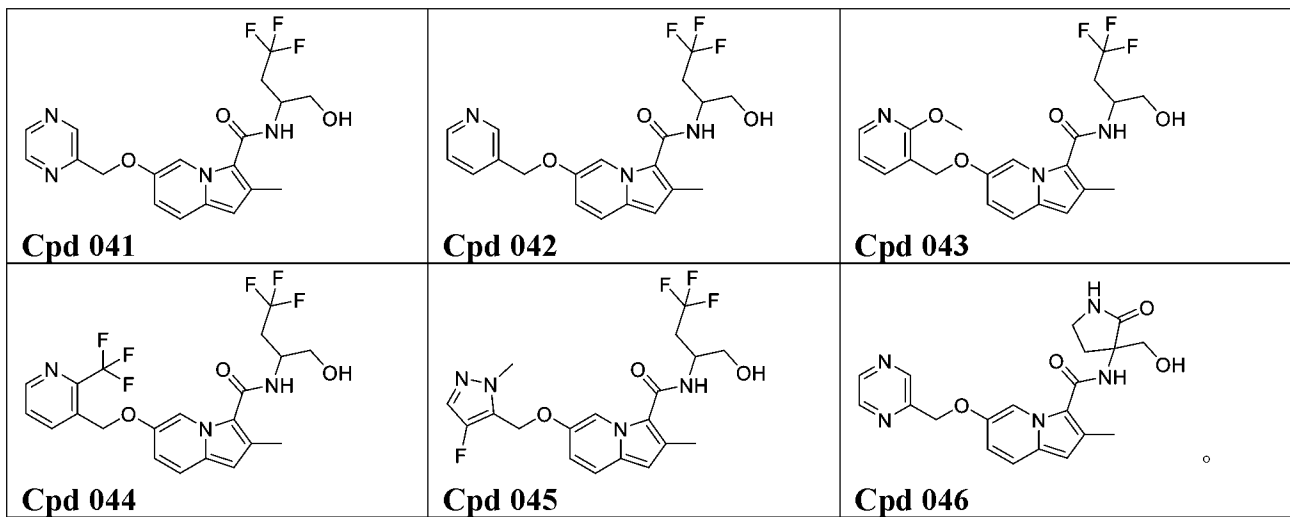
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 <p>Cpd 001</p>	 <p>Cpd 002</p>	 <p>Cpd 003</p>
 <p>Cpd 004</p>		

【請求項22】如請求項1之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物-005

- 046組成之群：

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 <p>Cpd 005</p>	 <p>Cpd 006</p>	 <p>Cpd 007</p>
 <p>Cpd 008</p>	 <p>Cpd 009</p>	 <p>Cpd 010</p>
 <p>Cpd 011</p>	 <p>Cpd 012</p>	 <p>Cpd 013</p>
 <p>Cpd 014</p>	 <p>Cpd 015</p>	 <p>Cpd 016</p>
 <p>Cpd 017</p>	 <p>Cpd 018</p>	 <p>Cpd 019</p>





【請求項23】一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物。

【請求項24】一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項23之醫藥組合物，其用於治療疼痛。

【請求項25】如請求項24之用於治療疼痛之化合物或醫藥組合物，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

【請求項26】一種治療疼痛之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之醫藥組合物。

【請求項27】如請求項26之方法，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

【請求項28】一種如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之醫藥組合物，其用於治療癲癇症。

【請求項29】一種治療癲癇症之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23或28之醫藥組合物。