

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：**PT145021**

※申請日期：**PT. 12. 4**

※IPC 分類：**C07D; A61K**  
**C07D 471/10**  
**A61K 31/438**

一、發明名稱：(中文/英文)

內醯胺化合物及其使用方法

LACTAM COMPOUNDS AND METHODS OF USING THE SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商英塞特公司

INCYTE CORPORATION

代表人：(中文/英文)

派翠莎 史契瑞克

SCHRECK, PATRICIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德拉威州威明頓市 141 公路亨利克雷路 336 大樓實驗室

EXPERIMENTAL STATION, BUILDING 336, ROUTE 141 & HENRY

CLAY ROAD, WILMINGTON, DELAWARE 19880, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 卓金聰

ZHUO, JINCONG

2. 錢定權

QIAN, DING-QUAN

3. 姚文清

YAO, WENQING

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.

2. 中華人民共和國 P.R.C.

3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年12月05日；60/742,353

2. 美國；2006年05月26日；60/808,678

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於11- $\beta$  羥基類固醇脫氫酶類型1 (11 $\beta$ HSD1)之調劑劑，其組合物，及其使用方法。

### 【先前技術】

類皮質糖為類固醇激素，其具有調劑多種生物學過程之能力，包括發育、神經生物學、發炎、血壓及新陳代謝作用。在人類中，主要以內源方式產生之類皮質糖為皮質固醇。核激素受體超族群之兩種成員，類皮質糖受體(GR)與礦物類皮質激素受體(MR)，係為活體內皮質固醇功能之關鍵介體。此等受體具有經由DNA結合鋅指狀物功能部位與轉錄活化功能部位，直接調劑轉錄之能力。但是，此功能性係依已首先結合至配位體(皮質固醇)之受體而定；因此，此等受體經常被稱為"配位體依賴性轉錄因子"。

皮質固醇係於被稱為丘腦下部-垂體-腎上腺(HPA)軸之短期神經內分泌反饋回路控制下，在腎上腺皮質之束狀區中合成。皮質固醇之腎上腺製造係於親腎上腺皮質激素(ACTH)之控制下進行，該激素為一種藉由垂體前葉所產生與分泌之因子。ACTH在垂體前葉中之製造，係本身經高度調節，被由下丘腦之腦室旁核所產生之促腎上腺皮質激素釋放激素(CRH)驅動。HPA軸係發揮功能以保持循環皮質固醇濃度在限制範圍內，在晝間最大時候或在壓力時期間具有正向驅動，其係藉由負反饋回路迅速地被減弱，該回路係由於皮質固醇會壓抑垂體前葉中之ACTH製造與下丘腦

中之CRH製造之能力所形成。

HPA軸於控制類皮質糖漂移上之重要性，係從以下事實顯見，此等穩性之瓦解，無論是因過量或缺乏分泌或作用，會個別造成Cushing氏徵候簇Addison氏病(Miller與Chrousos (2001) *Endocrinology & Metabolism*, Felig與Frohman編著 (McGraw-Hill, New York), 第4版：387-524)。令人感興趣的是，Cushing氏徵候簇病患之表現型係密切地相似Reaven氏代謝徵候簇(亦稱為徵候簇X或胰島素抗藥性徵候簇)，包括內臟肥胖、葡萄糖不容許性、胰島素抗藥性、高血壓及血脂肪過多(Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44：121-131)。但是，矛盾的是，循環類皮質糖含量在代謝徵候簇病患中典型上為正常。

數十年來，類皮質糖作用之主要決定因素，咸認係受限於三種主要因素：1)類皮質糖之循環含量(主要藉由HPA軸所驅動)，2)類皮質糖於循環中之蛋白質結合(95%向上)，及3)標的組織內部之胞內受體密度。最近，類皮質糖功能之第四種決定因素已被確認：組織專一受體前新陳代謝作用。酵素11- $\beta$ 羥基類固醇脫氫酶類型1(11 $\beta$ HSD1)與11- $\beta$ 羥基類固醇脫氫酶類型2(11 $\beta$ HSD2)會催化活性皮質固醇(齧齒動物中之皮質酮)與不活性可體松(齧齒動物中之11-去氫皮質脂酮)之相互轉化。11 $\beta$ HSD1已被証實係為NADPH依賴性還原酶，催化皮質固醇自惰性可體松之活化作用(Low等人(1994) *J. Mol. Endocrin.* 13：167-174)，反之，11 $\beta$ HSD2為NAD依賴性脫氫酶，催化皮質固醇失活成可體松(Albiston等人

(1994) *Mol. Cell. Endocrin.* 105 : R11-R17)。此等酵素之活性對於類皮質糖生物學具有深遠影響，如由任一種基因中之突變會造成人類病理學疾病之事實所証實。例如， $11\beta$ HSD2係表現於醛固酮敏感性組織中，譬如末梢腎元、唾液腺及結腸黏膜，於此處其皮質固醇脫氫酶活性係用以保護固有非選擇性礦物類皮質激素受體免於被皮質固醇不法佔有(Edwards 等人(1988) *Lancet* 2 : 986-989)。在 $11\beta$ HSD2中具有突變之個體係缺乏此皮質固醇失活作用活性，且因此，以明顯礦物類皮質激素過量之徵候簇(亦被稱為"SAME")存在，其特徵為高血壓、血鉀過低及鈉保留(Wilson 等人(1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95 : 10200-10205)。同樣地， $11\beta$ HSD1，與一種共定位之產生NADPH之酵素，己醣6-磷酸鹽脫氫酶(H6PD)，於彼等中之突變，可造成可體松還原酶不足(亦稱為CRD；Draper 等人(2003) *Nat. Genet.* 34 : 434-439)。CRD病患係以可體松新陳代謝產物(四氫可體松)，伴隨著低或不存在之皮質固醇新陳代謝產物(四氫皮質固醇)，排泄實質上全部類皮質糖。當以口服可體松激發時，CRD病患會展示異常低之血漿皮質固醇濃度。此等個體係以ACTH所媒介之雄激素過量存在(多毛症、月經不規則、雄性素過多症)，一種相似多囊卵巢徵候簇(PCOS)之表現型。

在 $11\beta$ HSD1自情性循環可體松再生皮質固醇之能力下，已經對其在類皮質糖功能放大上之角色，給予相當可觀之關注。 $11\beta$ HSD1係表現在許多關鍵富含GR組織中，包括相當可觀代謝重要性之組織，譬如肝臟、脂肪及骨骼肌，且因

此已被假設會幫助胰島素功能之類皮質糖所媒介拮抗作用之組織專一增強作用。考慮到 a) 類皮質糖過量 (Cushing 氏徵候簇) 與其中具有正常循環類皮質糖之代謝徵候簇間之表現型類似性，以及 b)  $11\beta$ HSD1 以組織專一方式自不活性可體松產生活性皮質固醇之能力，已指出中樞肥胖及徵候簇 X 中有關聯之代謝併發症，係由於脂肪組織內  $11\beta$ HSD1 經增加之活性所造成，而造成 "網膜之 Cushing 氏病" (Bujalska 等人 (1997) *Lancet* 349: 1210-1213)。事實上， $11\beta$ HSD1 已被証實係在肥胖齧齒動物與人類之脂肪組織中向上調節 (Livingstone 等人 (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask 等人 (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay 等人 (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake 等人 (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988)。

關於此主張之其他支持已來自老鼠轉基因模式中之研究。在老鼠中， $11\beta$ HSD1 於  $\alpha$ P2 啟動子控制下之脂肪專一過度表現，會產生顯著聯想到人類代謝徵候簇之表現型 (Masuzaki 等人 (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki 等人 (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。重要的是，此表現型發生不需要總循環皮質酮之增加，而是藉由脂肪積貯內皮質酮之局部生產所驅動。在此等老鼠中， $11\beta$ HSD1 經增加之活性 (2-3 倍) 係極類似在人類肥胖中所發現者 (Rask 等人 (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421)。這指出惰性類皮質糖之局部  $11\beta$ HSD1 所媒介轉化成活性類皮質糖，可對全身胰島素敏感性具有深遠影響。

以此資料為基礎，預測11 $\beta$ HSD1之損失會導致胰島素敏感性與葡萄糖容許度之增加，此係由於活性類皮質糖含量之組織專一不足所致。事實上，這正是如在使用藉由同種重組所產生之11 $\beta$ HSD1不足老鼠研究中所証實之情況(Kotelevstev 等人(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton 等人(2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton 等人(2004) *Diabetes* 53: 931-938)。此等老鼠係完全缺乏11-酮基還原酶活性，確認11 $\beta$ HSD1會使能夠自惰性11-去氫皮質脂酮產生活性皮質酮之唯一活性編碼。11 $\beta$ HSD1不足老鼠係對膳食與壓力所引致之高血糖具抵抗性，展示肝糖原酵素(PEPCK, G6P)之經減弱引致，顯示脂肪內經增加之胰島素敏感性，及具有經改善之脂質作用形態(降低之甘油三酯與增加之心臟保護性HDL)。此外，此等動物對高脂肪膳食所引致之肥胖顯示抵抗性。再者，11- $\beta$ 脫氫酶酵素，11 $\beta$ HSD2，其會使胞內皮質酮失活成11-去氫皮質脂酮，該酵素之脂肪組織過度表現同樣地會減弱高脂肪膳食上之體重增加，改善葡萄糖容許度，且升高胰島素敏感性。此等轉基因老鼠研究一起採用，係確認類皮質糖之局部再活化作用在控制肝與末梢胰島素敏感性上之角色，且指出11 $\beta$ HSD1活性之抑制可証實有益於治療許多類皮質糖相關病症，包括肥胖、胰島素抗藥性、高血糖及血脂肪過多。

支持此假說之資料已被發表。最近，據報告11 $\beta$ HSD1係在人類中之中樞肥胖發病原理與代謝徵候簇出現上扮演一項角色。11 $\beta$ HSD1基因經增加之表現係與肥胖女性中之代謝異



常有關聯，且此基因經增加之表現係被懷疑會在肥胖個體之脂肪組織中，幫助可體松經增加之局部轉化成皮質固醇 (Engeli 等人, (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。

一種新穎 11 $\beta$ HSD1 抑制劑類別為芳基磺醯胺基噻唑，其經証實會在血糖過多老鼠品種中改善肝胰島素敏感性，並降低血糖含量 (Barf 等人 (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts 等人 *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762)。此外，近來報告此等 11 $\beta$ HSD1 之選擇性抑制劑可在遺傳糖尿病肥胖老鼠中改正嚴重高血糖。利用結構上不同系列化合物金鋼烷基三唑之數據 (Hermanowski-Vosatka 等人 (2005) *J. Exp. Med.* 202: 517-527)，亦顯示在胰島素抗藥性與糖尿病之齧齒動物模式中之功效，且進一步說明在動脈粥瘤硬化之老鼠模式中之功效，可能指出皮質酮在齧齒動物血管壁中之局部作用。因此，11 $\beta$ HSD1 為用於治療代謝徵候簇之有希望醫藥標的 (Masuzaki 等人, (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。

#### A. 肥胖與代謝徵候簇

如上文所述，多條証據指出 11 $\beta$ HSD1 活性之抑制可有效對抗肥胖及/或代謝徵候簇群集方面，包括葡萄糖不容許性、胰島素抗藥性、高血糖、高血壓、血脂肪過多及/或動脈粥瘤硬化/冠狀心臟疾病。類皮質糖為胰島素作用之已知拮抗劑，且藉由抑制胞內可體松成為皮質固醇之轉化，在局部類皮質糖含量上之降低，應會增加肝及/或外圍胰島素敏感性，並潛在地降低內臟肥胖病。如上文所述，11 $\beta$ HSD1 剔除

之老鼠係對高血糖具抵抗性，展示關鍵肝糖原酵素經減弱之引致，顯示脂肪內經顯著增加之胰島素敏感性，及具有經改善之脂質作用形態。此外，此等動物對高脂肪膳食所引致之肥胖顯示抵抗性(Kotelevstev 等人(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94 : 14924-14929 ; Morton 等人(2001) *J. Biol. Chem.* 276 : 41293-41300 ; Morton 等人(2004) *Diabetes* 53 : 931-938)。使用多重化學骨架之活體內藥理學研究，已確認11 $\beta$ HSD1在調節胰島素抗藥性、葡萄糖不容許性、脂血症障礙、高血壓及動脈粥瘤硬化上之關鍵角色。因此，預期11 $\beta$ HSD1之抑制會在肝臟、脂肪、骨骼肌及心臟中具有多重有利作用，特別是相對於代謝徵候簇、肥胖及/或冠狀心臟疾病成份之減輕。

#### B. 胰功能

已知類皮質糖會抑制胰島素自胰 $\beta$ -細胞經葡萄糖刺激之分泌(Billaudel與Sutter(1979) *Horm. Metab. Res.* 11 : 555-560)。在Cushing氏徵候簇與糖尿病Zucker *fa/fa*大白鼠兩者中，經葡萄糖刺激之胰島素分泌係顯著地降低(Ogawa等人(1992) *J. Clin. Invest.* 90 : 497-504)。11 $\beta$ HSD1 mRNA與活性已被報告於胰島細胞ob/ob老鼠中，且此活性以生胃酮(carbenoxolone)(一種11 $\beta$ HSD1抑制劑)之抑制，會改善經葡萄糖刺激之胰島素釋出(Davani等人(2000) *J. Biol. Chem.* 275 : 34841-34844)。因此，預期11 $\beta$ HSD1之抑制會對於胰臟具有有利作用，包括葡萄糖刺激胰島素釋出之提高，及對於減弱胰 $\beta$ -細胞代償失調之潛力。

#### C. 認知力與癡呆症

溫和認知力減弱為老化之一種共同特徵，其可最後與癡呆症之進展有關聯。在老化動物與人類兩者中，一般認知功能之個別間差異已被連結至長期曝露至類皮質糖之變異性(Lupien 等人(1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73)。再者，HPA 軸在某些腦部亞區域中造成慢性曝露至類皮質糖過量之調節功能障礙，已被提出會助長認知功能衰退(McEwen 與 Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216)。11 $\beta$ HSD1 係富含於腦部中，且係表現在多個亞區域中，包括海馬、額皮質及小腦(Sandeep 等人(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101 (17): 6734-6739)。主要海馬細胞以 11 $\beta$ HSD1 抑制劑生胃酮治療，會保護細胞免於刺激胺基酸神經毒性之類皮質糖所媒介之惡化(Rajan 等人(1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70)。此外，11 $\beta$ HSD1 不足老鼠係經保護，而免於與老化相關之類皮質糖有關聯海馬機能障礙(Yau 等人(2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721)。在兩種隨機、雙盲安慰劑控制之交叉研究中，生胃酮之投藥會改善語文流利與語文記憶(Sandeep 等人(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101 (17): 6734-6739)。因此，預期 11 $\beta$ HSD1 之抑制會降低腦部中之曝露至類皮質糖，並保護抵抗對於神經元功能之有害類皮質糖作用，包括認知力減弱、癡呆症及/或抑鬱。

#### D. 眼球內壓力

類皮質糖可在臨床眼科學中局部且系統地用於廣範圍之症狀。使用此等治療服用法之一種特定併發症為皮質類固醇引致之青光眼。此病理學疾病之特徵為眼球內壓力(IOP)之顯著增加。在其最進展且未經治療之形式中，IOP 可能會

導致部份視覺域損失，及最後失明。IOP係藉由在含水體液製造與排流間之關係所產生。含水體液製造係發生在未經色素沉著之上皮細胞(NPE)中，而其排流係經過小梁網狀組織之細胞。11 $\beta$ HSD1已被定位至NPE細胞(Stokes等人(2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz等人(2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042)，而其功能可能係關聯至此等細胞內之類皮質糖活性之放大。此主張已藉由觀察到含水體液中自由態皮質固醇濃度係大為超過可體松(14:1比例)而被確認。11 $\beta$ HSD1在眼睛中之功能重要性，已經在健康志願者中使用抑制劑生胃酮評估(Rauz等人(2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042)。於生胃酮治療七天後，IOP係降低達18%。因此，預期11 $\beta$ HSD1在眼睛中之抑制，會降低局部類皮質糖濃度與IOP，在青光眼及其他視覺病症之處理上，產生有利作用。

#### E. 高血壓

脂肪細胞衍生之高血壓物質，譬如勒帕茄鹼與血管收縮素原，已被提出係涉及肥胖相關高血壓之發病原理(Matsuzawa等人(1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg(2000) Endocr. Rev. 21: 697-738)。勒帕茄鹼係以過量分泌在aP2-11 $\beta$ HSD1轉基因老鼠中(Masuzaki等人(2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)，其可使各種交感神經系統途徑活化，包括調節血壓者(Matsuzawa等人(1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154)。此外，腎浩素-血管收縮素系統(RAS)已被証實係為血壓之主要決定子(Walker等人(1979) Hypertension 1: 287-291)。血管收縮素原

係在肝臟與脂肪組織中產生，係為腎浩素之關鍵受質，並會驅動RAS活化作用。血漿血管收縮素原含量係經顯著地提高在aP2-11 $\beta$ HSD1轉基因老鼠中，如同血管收縮素II與醛固酮(Masuzaki等人(2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。此等原力係同樣地驅動在aP2-11 $\beta$ HSD1轉基因老鼠中所發現之提高血壓。此等老鼠以低劑量血管收縮素II受體拮抗劑治療，會廢止此高血壓(Masuzaki等人(2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。此資料係說明局部類皮質糖再活化作用在脂肪組織與肝臟中之重要性，並指出高血壓可藉由11 $\beta$ HSD1活性而造成或更為惡化。因此，預期11 $\beta$ HSD1之抑制與脂肪及/或肝類皮質糖含量之降低，會對於高血壓及高血壓相關心血管病症具有有利作用。

#### F. 骨質疾病

類皮質糖可對於骨骼組織具有不利作用。持續曝露至即使是適度之類皮質糖劑量，亦可能會造成骨質疏鬆症(Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)，並增加骨折之危險。活體外實驗係確認類皮質糖對於骨質吸除細胞(亦稱為破骨細胞)與骨骼形成細胞(成骨細胞)兩者之有害作用。11 $\beta$ HSD1已被証實係存在於人類主要成骨細胞以及得自成人骨骼之細胞(多半為破骨細胞與成骨細胞之混合物)之培養物中(Cooper等人(2000) Bone 27: 375-381)，且11 $\beta$ HSD1抑制劑生胃酮已被証實會減弱類皮質糖對於骨骼根瘤形成之負面作用(Bellows等人(1998) Bone 23: 119-125)。因此，預期11 $\beta$ HSD1之抑制會在成骨細胞與破骨細胞內降低局

部類皮質糖濃度，在骨質疾病之各種形式包括骨質疏鬆症中，產生有利作用。

目前已發展 11 $\beta$ HSD1 之小分子抑制劑，以治療或預防 11 $\beta$ HSD1 相關之疾病，譬如上文所述者。例如，某些以醯胺為基礎之抑制劑係被報告在 WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 及 WO 2004/065351 中。其他醯胺為基礎之抑制劑係被報告於美國專利公報案號 2005/0282858, 2005/0288317, 2005/0288329, 2005/0288338 及 2006/0004049 中。11 $\beta$ HSD1 之拮抗劑已在人類臨床試驗中評估 (Kurukulasuriya 等人, (2003) *Curr. Med. Chem.* 10: 123-53)。

在明白指出 11 $\beta$ HSD1 於類皮質糖相關病症、代謝徵候簇、高血壓、肥胖、胰島素抗藥性、高血糖、血脂肪過多、第 2 型糖尿病、雄激素過量(多毛症、月經不規則性、雄性素過多症)及多囊卵巢徵候簇(PCOS)上之角色之實驗資料後，需要在 11 $\beta$ HSD1 層級下，經由調制類皮質糖訊息轉導而以此等代謝途徑之強化或壓抑為目的之治療劑。

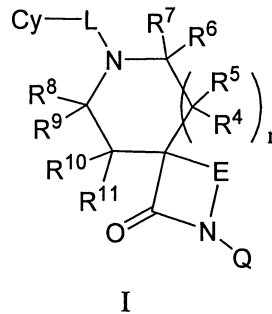
再者，由於 MR 係以相等親和力結合至醛固酮(其天然配位體)與皮質固醇，故經設計以與 11 $\beta$ HSD1(其係結合至可體松/皮質固醇)活性位置交互作用之化合物，亦可與 MR 交互作用，並充作拮抗劑。由於 MR 係牽連心臟衰竭、高血壓及相關病理學疾病，包括動脈粥瘤硬化、動脈硬化、冠狀動脈疾病、血栓形成、絞痛、末梢血管疾病、血管壁傷害及中風，故需要 MR 拮抗劑，且亦可用於治療複雜心血管、腎及炎性病理學疾病，包括脂質代謝作用病症，包括脂血症

障礙或血脂蛋白過多、糖尿病脂血症障礙、混合脂血症障礙、高膽固醇血症、血甘油三酯過多，以及與第1型糖尿病、第2型糖尿病、肥胖、代謝徵候簇與胰島素抗藥性及一般醛固酮相關標的器官傷害有關聯之病症。

如本文中所証實，一直想要能夠有以11 $\beta$ HSD1作為標的之新穎且經改良之藥物。本文中所述之化合物、組合物及方法會幫助獲得此項及其他需求。

### 【發明內容】

本發明尤其是提供式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前體藥物，其中組成構件係定義於本文中。

本發明進一步提供組合物，其包含本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。

本發明進一步提供經由使11 $\beta$ HSD1與本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽接觸而調制11 $\beta$ HSD1之方法。

本發明進一步提供經由使11 $\beta$ HSD1與本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽接觸而抑制11 $\beta$ HSD1之方法。

本發明進一步提供在細胞中抑制可體松之轉化成皮質固醇之方法，其方式是使該細胞與本發明之化合物或其藥學

上可接受之鹽接觸。

本發明進一步提供在細胞中抑制皮質固醇產生之方法，其方式是使該細胞與本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽接觸。

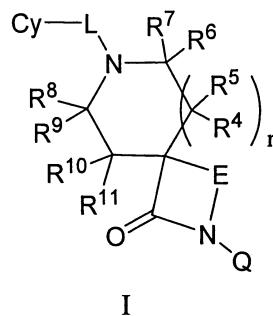
本發明進一步提供治療與  $11\beta$ HSD1 之活性或表現有關聯疾病之方法。

本發明進一步提供式 I 化合物，供使用於療法上。

本發明進一步提供式 I 化合物，其係用於製備藥劑，供使用於療法上。

### 詳細說明

本發明尤其是提供式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前體藥物，其中：

Cy 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代；

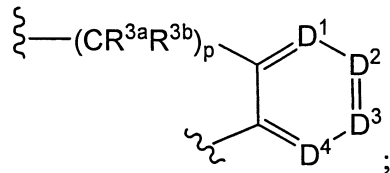
L 為不存在、 $(CR^{12}R^{13})_q$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$  或  $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ；

Q 為  $-(CR^1R^2)_m-A$ ；



A 為環烷基、雜環烷基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W'-X'-Y'-Z' 取代；

E 為  $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$  或下式基團：



$D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$  及  $D^4$  係獨立選自 N 與  $CR^{15}$ ；

$R^1$ 、 $R^2$  及  $R^{2a}$  係獨立選自 H 與  $C_{1-8}$  烷基；

$R^{3a}$  與  $R^{3b}$  係獨立選自 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{2-4}$  烯基及  $C_{2-4}$  炔基；

$R^{3c}$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基或  $CO-(C_{1-4}$  烷基)；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  係獨立選自 H、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^b$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^a$ 、 $NR^cC(O)OR^b$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $OR^b$ 、 $SR^b$ 、鹵基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^{14}$  取代；

或  $R^4$  與  $R^5$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-14 員環烷基

或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^7$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^8$ 與 $R^9$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^6$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^8$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^9$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^9$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

$R^{12}$ 與 $R^{13}$ 係獨立選自H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

$R^{14}$ 為鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜

芳基、雜環烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、C(O)R<sup>b'</sup>、C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、C(O)OR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>a'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>；

R<sup>15</sup>為H、鹵基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a''</sup>、SR<sup>a''</sup>、C(O)R<sup>b''</sup>、C(O)NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>、C(O)OR<sup>a''</sup>、OC(O)R<sup>b''</sup>、OC(O)NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>、NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>、NR<sup>c''</sup>C(O)R<sup>d''</sup>、NR<sup>c''</sup>C(O)OR<sup>a''</sup>、S(O)R<sup>b''</sup>、S(O)NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b''</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>；

W、W'及W''係獨立選自不存在、C<sub>1-6</sub>次烷基、C<sub>2-6</sub>次烯基、C<sub>2-6</sub>次炔基、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>及NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>，其中該C<sub>1-6</sub>次烷基、C<sub>2-6</sub>次烯基或C<sub>2-6</sub>次炔基各視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基及C<sub>2-8</sub>二烷胺基；

X、X'及X''係獨立選自不存在、C<sub>1-6</sub>次烷基、C<sub>2-6</sub>次烯基、C<sub>2-6</sub>次炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該C<sub>1-6</sub>次烷基、C<sub>2-6</sub>次烯基、C<sub>2-6</sub>次炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基及C<sub>2-8</sub>二烷胺基；

Y、Y'及Y''係獨立選自不存在、C<sub>1-6</sub>次烷基、C<sub>2-6</sub>次烯基、C<sub>2-6</sub>次炔基、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>及NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>，其中該C<sub>1-6</sub>次烷基、C<sub>2-6</sub>次烯基、C<sub>2-6</sub>次炔基各視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自

鹵基、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基及C<sub>2-8</sub>二烷胺基；

Z、Z'及Z''係獨立選自H、鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>2-8</sub>二烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、鹵基硫基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>及S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

其中兩個連接至相同原子之-W-X-Y-Z係視情況形成3-20員環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2或3個-W''-X''-Y''-Z''取代；

其中兩個連接至相同原子之-W'-X'-Y'-Z'係視情況形成3-20員環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2或3個-W''-X''-Y''-Z''取代；

其中-W-X-Y-Z不為H；

其中-W'-X'-Y'-Z'不為H；

其中-W''-X''-Y''-Z''不為H；

R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>及R<sup>a''</sup>係獨立選自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其

中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^b$ 、 $R^{b'}$  及  $R^{b''}$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^c$  與  $R^d$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^c$  與  $R^d$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-、5-、6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^{c'}$  與  $R^{d'}$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基

基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c'</sup>與R<sup>d'</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>c''</sup>與R<sup>d''</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c'''</sup>與R<sup>d'''</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>e</sup>與R<sup>f</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>

鹵烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^e$  與  $R^f$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^i$  為 H、CN 或  $NO_2$ ；

m 為 0, 1, 2 或 3；

$n_1$  為 1, 2, 3 或 4；

$n_2$  為 0, 1, 2, 3 或 4；

p 為 0, 1 或 2；

q 為 1, 2 或 3；

$q_1$  為 0, 1 或 2；

$q_2$  為 0, 1 或 2；及

r 為 1 或 2。

在一些具體實施例中，當 Q 不為被 1, 2, 3, 4 或 5 個 OH 取代之環烷基時，則 L 不為  $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CHOH$  或  $CH_2CO$ 。

在一些具體實施例中，當 E 為  $CONR^{3c}$  且 m 為 1 時，則 A 不為視情況經取代之雜芳基。

在一些具體實施例中，Cy 為芳基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。

在一些具體實施例中，Cy 為芳基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代，其中 W 為 O 或不存在，X 為不存在，且 Y 為不存在。

在一些具體實施例中，Cy 為苯基、萘基、吡啶基、噁啶

基、三吡基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代。

在一些具體實施例中，Cy為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3或4個鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、雜芳基氧基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該C<sub>1-6</sub>烷基、芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>或COOR<sup>a</sup>取代。

在一些具體實施例中，Cy為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代。

在一些具體實施例中，Cy為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3或4個鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、雜芳基氧基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該C<sub>1-6</sub>烷基、芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>或COOR<sup>a</sup>取代。



在一些具體實施例中，Cy為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3或4個鹵基、CN、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷基或芳基取代，其中各該 $C_{1-6}$ 烷基或芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基或CN取代。

在一些具體實施例中，Cy為環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代。

在一些具體實施例中，Cy為環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代，其中W為O或不存在，X為不存在，且Y為不存在。

在一些具體實施例中，Cy為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金鋼烷基、氮丙啶基、一氮四園基、四氫吡咯、六氫吡啶基、六氫吡啶基或嗎福啉基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代。

在一些具體實施例中，Cy為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金鋼烷基、氮丙啶基、一氮四園基、四氫吡咯、六氫吡啶基、六氫吡啶基或嗎福啉基，各視情況被1, 2, 3或4個鹵基、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷氧基、雜芳基氧基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^eS(O)_2R^b$ 、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該 $C_{1-6}$ 烷基、芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 或 $COOR^a$ 取代。

在一些具體實施例中，Cy為環己基或六氫吡啶基，各視

情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。

在一些具體實施例中，L 為不存在。

在一些具體實施例中，L 為  $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$  或  $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 。

在一些具體實施例中，L 為  $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 。

在一些具體實施例中，L 為 S、SO 或  $SO_2$ 。

在一些具體實施例中，L 為  $SO_2$ 。

在一些具體實施例中，L 為 CO。

在一些具體實施例中，Q 為 A (意即 m 為 0)。

在一些具體實施例中，Q 為  $-(CR^1R^2)_m-A$ ，且 m 為 1, 2 或 3。

在一些具體實施例中，A 為環烷基、雜環烷基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W'-X'-Y'-Z' 取代，其中 W' 為 O 或不存在，X' 為不存在，且 Y' 為不存在。

在一些具體實施例中，A 為環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W'-X'-Y'-Z' 取代。

在一些具體實施例中，A 為環烷基或雜環烷基，各視情況被 1 或 2 個 -W'-X'-Y'-Z' 取代。

在一些具體實施例中，A 為環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、CN、 $C_{1-4}$  烷基、-O-雜芳基、 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})-OH$ 、 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})-CN$ 、 $COOR^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$  或  $NR^cC(O)OR^a$  取代。

在一些具體實施例中，A 為環烷基，視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、CN、 $C_{1-4}$  烷基、-O-雜芳基、 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})-OH$ 、 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})-CN$ 、 $COOR^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$  或  $NR^cC(O)OR^a$

取代。

在一些具體實施例中，A為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或金鋼烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、-O-雜芳基、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-CN、COOR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>取代。

在一些具體實施例中，A為環戊基或環己基，各被1, 2, 3, 4或5個OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-O-雜芳基或-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH取代。

在一些具體實施例中，A為被1, 2, 3, 4或5個OH取代之環己基。

在一些具體實施例中，A為於4-位置處被至少一個-W'-X'-Y'-Z'取代之環己基。

在一些具體實施例中，A為於4-位置處被至少一個OH、CN或-O-X'-Y'-Z'取代之環己基。

在一些具體實施例中，A為於4-位置處被1或2個OH取代之環己基。

在一些具體實施例中，A為於4-位置處被1個OH取代之環己基。

在一些具體實施例中，A為環烷基或雜環烷基，各被至少兩個-W'-X'-Y'-Z'取代，其中該至少兩個-W'-X'-Y'-Z'之兩個係連接至相同原子，且和彼等所連接之原子一起形成3-20員環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2或3個-W''-X''-Y''-Z''取代。

在一些具體實施例中，A為視情況被1, 2, 3, 4或5個-W'-X'-Y'-Z'取代之雜芳基。

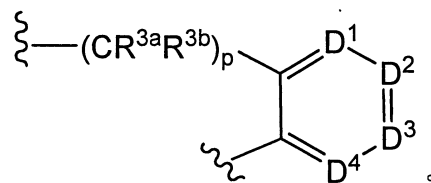
在一些具體實施例中，A為吡啶基、嘓啶基、三吡基、

咪喃基、噻唑基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啶基、異喹啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3或4個OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、雜芳基氧基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該C<sub>1-6</sub>烷基、芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>或COOR<sup>a</sup>取代。

在一些具體實施例中，E為亞甲基、次乙基或次丙基。

在一些具體實施例中，E為次乙基。

在一些具體實施例中，E為下式基團：



在一些具體實施例中，D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、D<sup>3</sup>及D<sup>4</sup>各為CR<sup>15</sup>。

在一些具體實施例中，D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、D<sup>3</sup>及D<sup>4</sup>之一或兩個為N。

在一些具體實施例中，R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>係獨立選自H、OC(O)R<sup>a'</sup>、OC(O)OR<sup>b'</sup>、C(O)OR<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>a'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>b'</sup>、S(O)R<sup>a'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a'</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、OR<sup>b'</sup>、SR<sup>b'</sup>、鹵基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、環烷基及雜環烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>2-10</sub>

烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 $R^{14}$ 取代。

在一些具體實施例中， $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各獨立為H、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^b$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)R^a$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ 、 $OR^b$ 、 $SR^b$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基。

在一些具體實施例中， $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各獨立為H、 $C_{1-10}$ 烷基或 $C_{1-10}$ 鹵烷基。

在一些具體實施例中， $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各為H。

在一些具體實施例中， $R^{3a}$ 與 $R^{3b}$ 各為H。

在一些具體實施例中， $R^{2a}$ 為H。

在一些具體實施例中， $r$ 為1。

在一些具體實施例中， $r$ 為2。

在一些具體實施例中， $q1$ 與 $q2$ 之總和為0, 1或2。

在一些具體實施例中， $q1$ 與 $q2$ 之總和為0。

在一些具體實施例中， $q1$ 與 $q2$ 之總和為1。

在一些具體實施例中， $R^{12}$ 與 $R^{13}$ 各為H。

在一些具體實施例中， $R^1$ 與 $R^2$ 之至少一個為 $C_{1-4}$ 烷基。

在一些具體實施例中， $n1$ 為2。

在一些具體實施例中，各-W-X-Y-Z係獨立為-NR<sup>e</sup>C(O)O-Z、-C(O)O-Z、-NR<sup>e</sup>C(O)-Z、-CO-Z、-SO-Z、-SO<sub>2</sub>-Z、-SONR<sup>e</sup>-Z、-NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>-Z、鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>2-8</sub>二烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1,2或3個鹵基、酮基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>取代。

在一些具體實施例中，各-W-X-Y-Z係獨立為-NHC(O)O-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHC(O)O-C<sub>1-4</sub>炔基、-C(O)O-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHC(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、-NHC(O)-C<sub>3-9</sub>環烷基、鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>2-8</sub>二烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1,2或3個鹵基、酮基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>取代。

在一些具體實施例中，各-W-X-Y-Z係獨立為鹵基、CN、

$C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NR^e C(O)O-Z$ 、 $-C(O)O-Z$ 、 $-NR^e C(O)-Z$  或芳基，其中該芳基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基或  $C_{1-4}$  鹵烷基取代。

在一些具體實施例中，各  $-W-X-Y-Z$  係獨立為鹵基、CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $-NHC(O)O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)O-(C_{1-4} \text{ 炔基})$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)-(C_{3-9} \text{ 環烷基})$  或苯基，其中該苯基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基或  $C_{1-4}$  鹵烷基取代。

在一些具體實施例中，各  $-W-X-Y-Z$  係獨立為鹵基、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、雜芳基氧基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^e S(O)_2 R^b$ 、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中各該  $C_{1-6}$  烷基、芳基或雜芳基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$  或  $COOR^a$  取代。

在一些具體實施例中，各  $-W-X-Y-Z$  係獨立為鹵基、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、吡啶-2-基氧基、吡啶-3-基氧基、吡啶-4-基氧基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^e S(O)_2 R^b$ 、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、異喹啉基、吡啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基、2-酮基-(2H)-吡啶基、2-酮基-[1,3]四氫喹啉基、2-酮基-四氫吡咯基、四氫吡咯基、2-酮基六氫吡啶基或 2-酮基-[1,3]喹啉基，其中各該  $C_{1-6}$  烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、異喹啉基、吡啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基、2-酮基-(2H)-吡啶基、

2-酮基-[1,3]四氫呋唑基、2-酮基-四氫吡咯基、四氫吡咯基、2-酮基六氫吡啶基或2-酮基-[1,3]呋吡烷基係視情況被1, 2或3個鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 或 $COOR^a$ 取代。

在一些具體實施例中，各-W-X-Y-Z係獨立為芳基或雜芳基，其中各該芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、吡啶基、 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-4}$ 鹵烷基取代。

在一些具體實施例中，各-W-X-Y-Z係獨立為苯基、吡啶基或喹啉基，其中各該苯基、吡啶基、喹啉基係視情況被1, 2或3個鹵基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、 $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-4}$ 鹵烷基取代。

在一些具體實施例中，各-W'-X'-Y'-Z'係獨立為OH、CN、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、-O-Z'、-C(O)-Z'或-C(O)O-Z'，其中該 $C_{1-6}$ 烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基各視情況被1, 2或3個鹵基、酮基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 或 $S(O)_2NR^cR^d$ 取代。

在一些具體實施例中，各-W'-X'-Y'-Z'係獨立為OH、 $C_{1-4}$ 烷氧基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、-O-雜芳基、-( $C_{1-4}$ 烷基)-CN、 $COOR^a$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 或 $NR^cC(O)OR^a$ 。



在一些具體實施例中，各-W'-X'-Y'-Z'係獨立為鹵基、C<sub>1-4</sub>烷基、CN、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>或NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>。

在一些具體實施例中，各-W'-X'-Y'-Z'係獨立為OH、CN、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-雜芳基或C(O)O-Z'。

在一些具體實施例中，各-W'-X'-Y'-Z'係獨立為OH、CN、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-雜芳基或-C(O)O-C<sub>1-4</sub>烷基。

在一些具體實施例中，各-W''-X''-Y''-Z''為鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>2-8</sub>二烷胺基、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1, 2或3個鹵基、酮基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>取代。

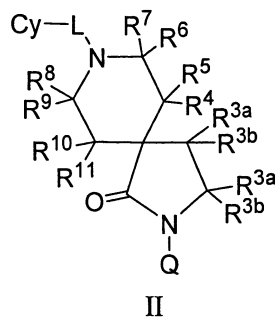
在一些具體實施例中，各-W''-X''-Y''-Z''為鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>2-8</sub>二烷胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1, 2或3個鹵基、酮基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$  取代。

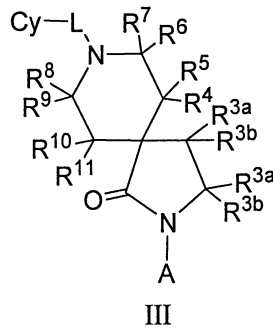
在一些具體實施例中，各  $-\text{W}''-\text{X}''-\text{Y}''-\text{Z}''$  為鹵基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$  烷胺基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基。

在一些具體實施例中， $\text{Z}$ 、 $\text{Z}'$  及  $\text{Z}''$  係獨立選自  $\text{H}$ 、鹵基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$  烷胺基、 $\text{C}_{2-8}$  二烷胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基、酮基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$  取代。

在一些具體實施例中，本發明化合物具有式 II：



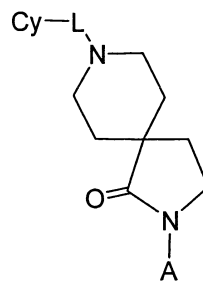
在一些具體實施例中，本發明化合物具有式 III：



在一些具體實施例中，本發明化合物具有式 III，其中 L 為不存在、SO<sub>2</sub> 或 CO<sub>2</sub>。

在一些具體實施例中，本發明化合物具有式 III，其中 L 為不存在；且 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>3a</sup> 與 R<sup>3b</sup> 各獨立為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷基。在一些進一步具體實施例中，R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>3a</sup> 與 R<sup>3b</sup> 各獨立為 H。於又進一步具體實施例中，A 為被 1 或 2 個 OH 取代之環己基。

在一些具體實施例中，本發明化合物具有式 IV：



在一些具體實施例中，本發明化合物具有式 IV，其中 L 為不存在、SO<sub>2</sub> 或 CO<sub>2</sub>。在一些進一步具體實施例中，A 為被 1 或 2 個 OH 取代之環己基。於又進一步具體實施例中，L 為不存在，且 Cy 為芳基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。

於本專利說明書中之不同位置，本發明化合物之取代基

係以組群或範圍揭示。明確意欲涵蓋的是，本發明包含此種組群與範圍之成員之每一個及各個別亞組合。例如，"C<sub>1-6</sub>烷基"一詞，係明確地意欲個別地揭示甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基及C<sub>6</sub>烷基。

進一步明瞭的是，本發明之某些特徵，為清楚起見，其係描述於個別具體實施例之內文中，其亦可與單一具體實施例合併提供。反之，本發明之各種特徵，為簡言起見，其係描述於單一具體實施例之內文中，其亦可個別地或在任何適當亞組合中提供。

於本專利說明書中之不同位置，係描述連結取代基。明確意欲涵蓋的是，各連結取代基包含連結取代基之向前與向後兩形式。例如，-NR(CR'R")<sub>n</sub>-包含NR(CRR)<sub>n</sub>與-(CR'R")<sub>n</sub>NR-兩者。其中該結構顯然需要連結基團，關於該基團所列示之Markush變數應明瞭係為連結基團。例如，若該結構需要連結基團(例如式I之X)，且關於該變數之Markush群組定義列出"烷基"，則應明瞭該"烷基"係表示連結次烷基。

"n-員"一詞，其中n為整數，典型上係描述一個部份基團中可形成環之原子數目，其中可形成環之原子數目為n。例如，六氫吡啶基為6-員雜環烷基環之實例，而1,2,3,4-四氫-萘為10-員環烷基之實例。

於本文中使用的"烷基"一詞，係意欲指稱直鏈狀或分枝狀之飽和烴基。舉例之烷基包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正-丙基與異丙基)、丁基(例如正-丁基、異丁基、第三-丁基)、戊基(例如正-戊基、異戊基、新戊基)等。烷基

可含有1至約20個、2至約20個、1至約10個、1至約8個、1至約6個、1至約4個或1至約3個碳原子。"次烷基"一詞係指二價烷基連結基團。

於本文中使用之"烯基"，係指具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。舉例之烯基包括乙烯基、丙烯基、環己烯基等。"次烯基"一詞係指二價連結烯基。

於本文中使用之"炔基"，係指具有一或多個碳-碳參鍵之烷基。舉例之炔基包括乙炔基、丙炔基等。"次炔基"一詞係指二價連結炔基。

於本文中使用之"鹵烷基"，係指具有一或多個鹵素取代基之烷基。舉例之鹵烷基包括 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CCl}_3$ 、 $\text{CHCl}_2$ 、 $\text{C}_2\text{Cl}_5$ 等。

於本文中使用之"芳基"，係指單環狀或多環狀(例如具有2,3或4個稠合環)芳族烴類，例如苯基、萘基、蔥基、菲基、氫蒽基、蒽基等。於一些具體實施例中，芳基具有6至約20個碳原子。

於本文中使用之"環烷基"，係指非芳族環狀烴類，包括環化之烷基、烯基及炔基。環烷基可包括單-或多環狀(例如具有2,3或4個稠合環)基團以及螺環。環烷基之可形成環之碳原子可視情況被酮基或硫基取代。舉例之環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、正萘基、正萘基、正呔基、金鋼烷基等。在環烷基之定義中，亦包括具有一或多個芳族環稠合(意即具有一個共用之鍵結)至環烷基環

之部份基團，例如苯并，或環戊烷、環己烷等之噻吩基衍生物。

於本文中使用的"雜芳基"，係指具有至少一個雜原子環員譬如硫、氧或氮之芳族雜環。雜芳基包括單環狀與多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)系統。舉例之雜芳基包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、咪唑基、噻啉基、異噻啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異呋唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、苯并噻吩基、噁吟基、呋唑基、苯并咪唑基、二氫吡啶基等。於一些具體實施例中，雜芳基具有1至約20個碳原子，而於進一步具體實施例中，為約3至約20個碳原子。於一些具體實施例中，雜芳基含有3至約14個，4至約14個，3至7個，或5至6個可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜芳基具有1至約4個，1至約3或1至2個雜原子。

於本文中使用的"雜環烷基"，係指非芳族雜環，包括環化之烷基、烯基及炔基，其中一或多個可形成環之碳原子係被雜原子置換，譬如O、N或S原子。雜環烷基包括單環狀與多環狀(例如具有2, 3或4個稠合環)系統以及螺環。舉例之"雜環烷基"包括嗎福啉基、硫代嗎福啉基、六氫吡嗪基、四氫咪唑基、四氫噻吩基、2,3-二氫苯并咪唑基、1,3-苯并二氧五環烯、苯并-1,4-二氧陸環、六氫吡啶基、四氫吡咯基、異四氫呋唑基、異噻唑啶基、四氫吡唑基、四氫呋

唑基、噻唑啉基、四氫咪唑基等。雜環烷基之可形成環之碳原子與雜原子可視情況被酮基或硫基取代。在雜環烷基之定義中，亦包括具有一或多個芳族環稠合(意即具有一個共用之鍵結)至非芳族雜環之部份基團，例如鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基及雜環之苯并衍生物。於一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約20個碳原子，而於進一步具體實施例中，約3至約20個碳原子。於一些具體實施例中，雜環烷基含有3至約14個，4至約14個，3至約7個，或5至6個可形成環之原子。於一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約4個，1至約3個，或1至2個雜原子。於一些具體實施例中，雜環烷基含有0至3個雙或參鍵。於一些具體實施例中，雜環烷基含有0至2個雙或參鍵。

於本文中使用的"鹵基"或"鹵素"，包括氟基、氯基、溴基及碘基。

於本文中使用的"烷氧基"，係指-O-烷基。舉例之烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正-丙氧基與異丙氧基)、第三-丁氧基等。

於本文中使用的"鹵烷氧基"，係指-O-鹵烷基。舉例之鹵烷氧基為 $\text{OCF}_3$ 。

於本文中使用的"雜芳基氧基"，係指-O-雜芳基。舉例之雜芳基氧基為吡啶-2-基氧基[意即-O-(吡啶-2-基)]。

於本文中使用的"芳烷基"，係指被芳基取代之烷基，而"環烷基烷基"係指被環烷基取代之烷基。舉例之芳烷基為苄基。

於本文中使用的"雜芳烷基"，係指被雜芳基取代之烷基，而"雜環烷基烷基"係指被雜環烷基取代之烷基。

於本文中使用的"鹵基硫基"，係指具有一或多個鹵素取代基之硫基。舉例之鹵基硫基包括五鹵基硫基，譬如SF<sub>5</sub>。

於本文中使用的"胺基"係指NH<sub>2</sub>。

於本文中使用的"烷基胺基"係指被烷基取代之胺基。

於本文中使用的"二烷基胺基"，係指被兩個烷基取代之胺基。

本文中所述之化合物可為不對稱(例如具有一或多個立體中心)。所有立體異構物，譬如對掌異構物與非對映異構物，均意欲被涵蓋，除非另有指出。含有經不對稱取代碳原子之本發明化合物，可以光學活性或外消旋形式單離。關於如何自光學活性起始物質製備光學活性形式之方法，係為此項技藝中所已知，譬如藉由外消旋混合物之解析，或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N雙鍵等之許多幾何異構物，亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此種安定異構物均意欲被涵蓋在本發明中。本發明化合物之順式與反式幾何異構物係經描述，且可以異構物之混合物或以個別異構形式單離。

化合物之外消旋混合物之解析，可藉許多此項技藝中已知之任何方法進行。實例方法包括分級再結晶作用，使用對掌性解析酸，其係為光學活性、可形成鹽之有機酸。分級再結晶方法之適當解析劑為例如光學活性酸，譬如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、苯乙醇酸、蘋



果酸、乳酸之D與L形式，或各種光學活性樟腦磺酸，譬如 $\beta$ -樟腦磺酸。適用於分級結晶方法之其他解析劑，包括 $\alpha$ -甲基苄胺(例如S與R形式或非對映異構上純形式)、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷等之立體異構物上純形式。

外消旋混合物之解析亦可在以光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)裝填之管柱上，藉由溶離進行。適當溶離溶劑組成可由熟諳此藝者測定。

本發明化合物亦包括所有互變異構形式。互變異構形式係由於單鍵與相鄰雙鍵之交換，伴隨著質子之共同潛移所造成。互變異構形式包括質子移變互變異構物，其係為異構物質子化狀態，具有相同實驗式與總電荷。舉例之質子移變互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對，及環形，其中質子可佔據雜環系統之兩個或多個位置，例如，1H-與3H-咪唑、1H-, 2H-及4H-1,2,4-三唑、1H-與2H-異吲哚及1H-與2H-吡唑。互變異構形式可呈平衡，或藉由適當取代，於立體上閉鎖成一種形式。

本發明化合物進一步包含水合物與溶劑合物，以及無水且未經溶劑化合之形式。

本發明化合物亦可包含出現在中間物或最後化合物中之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序，但不同質量數之原子。例如氫之同位素係包括氘與氚。

於本文中採用之"藥學上可接受"之措辭，係指此等化合

物、物質、組合物及/或劑型，其係在安全可靠醫療判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸，而無過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比。

本發明亦包括本文中所述化合物之藥學上可接受之鹽。於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"，係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係經由使存在之酸或鹼部份基團轉化成其鹽形式而被改質。藥學上可接受鹽之實例，包括但不限於鹼性殘基譬如胺類之礦酸或有機酸鹽；酸性殘基譬如羧酸類之鹼或有機鹽等。本發明藥學上可接受之鹽包括所形成母體化合物之習用無毒性鹽，例如自無毒性無機或有機酸類形成。本發明之藥學上可接受鹽可自含有鹼性或酸性部份基團之母體化合物，藉習用化學方法合成而得。一般而言，此種鹽可經由使此等化合物之自由態酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中，或在此兩者之混合物中反應而製成；一般而言，非水性媒質為較佳，例如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。適當鹽之清單可參閱 *Remington 氏醫藥科學*，第 17 版，Mack 出版公司，Easton, Pa., 1985，第 1418 頁，與 *醫藥科學期刊* 66, 2 (1977)，其每一件均以其全文併於本文供參考。

本發明亦包括本文中所述化合物之前體藥物。於本文中  
使用之"前體藥物"，係指任何共價結合之載劑，其在投予  
哺乳動物病患時，會釋出活性母體藥物。前體藥物可經由  
使存在於化合物中之官能基改質而製成，其方式係致使改

質物無論是在例行操作中或在活體內，被分裂成母體化合物。前體藥物包括其中羥基、胺基、氫硫基或羧基係結合至任何基團之化合物，當被投予哺乳動物病患時，其會分裂以個別形成自由態羥基、胺基、氫硫基或羧基。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物中醇與胺官能基之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物。前體藥物之製備與利用係討論於T. Higuchi與V. Stella, "作為新穎傳輸系統之前體藥物" A.C.S. 論集系列第14卷，與在藥物設計中之生物可逆載劑，Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社，1987中，此兩者均據此以其全文併於本文供參考。

#### 合成

本發明之新穎化合物可以熟諳有機合成技藝者所已知之多種方式製成。本發明化合物可使用如後文所述之方法，以及合成有機化學技藝中已知之合成方法，或如熟諳此藝者所明瞭之其變型合成。

本發明化合物可使用下文一般方法與程序，製自易於取得之起始物質。應明瞭的是，在給予典型或較佳處理條件(意即反應溫度、時間、反應物莫耳比、溶劑、壓力等)之情況下；其他處理條件亦可使用，除非另有述及。最適宜反應條件可隨著所使用之特定反應物或溶劑而改變，但此種條件可由熟諳此藝者藉例行最佳化程序測定。

本文所述之製程可根據此項技藝中已知之任何適當方法監測。例如，產物形成可藉由光譜方式監測，譬如核磁共振光譜學(例如 $^1\text{H}$ 或 $^{13}\text{C}$ )、紅外線光譜學、分光光度測定

法(例如 UV - 可見光)或質量光譜學，或藉層析，譬如高性能液相層析(HPLC)或薄層層析。

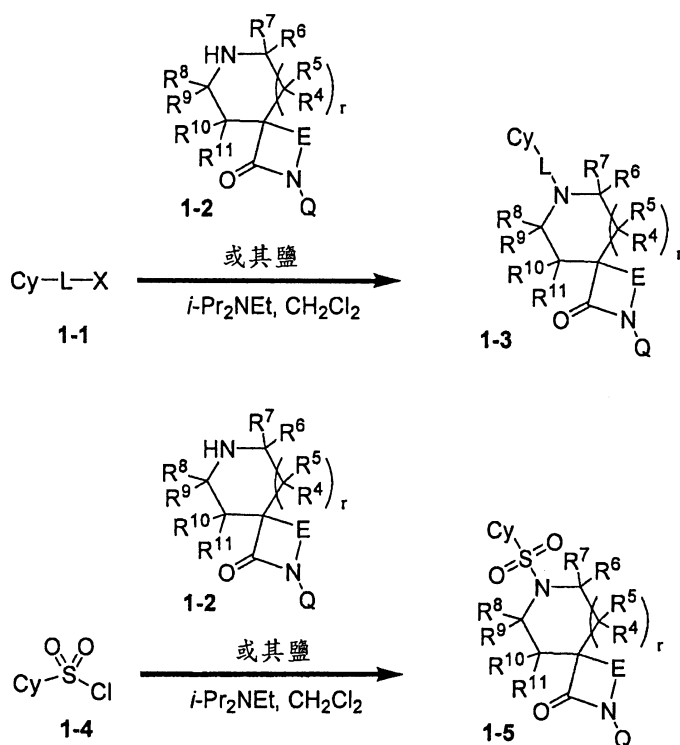
化合物之製備可涉及各種化學基團之保護與去除保護。保護與去除保護之需要，及適當保護基之選擇，可容易地由熟諳此藝者決定。保護基之化學可參閱例如 Greene 等人，有機合成之保護基，第2版，Wiley & Sons, 1991，其係以全文併於本文供參考。

本文中所述方法之反應，可在適當溶劑中進行，其可容易地由熟諳有機合成技藝者選擇。適當溶劑可在進行反應之溫度下，為實質上與起始物質(反應物)、中間物或產物無反應性，意即可涵蓋從溶劑冷凍溫度至溶劑沸騰溫度範圍之溫度。特定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑之混合物中進行。依特定反應步驟而定，供特定反應步驟用之適當溶劑可經選擇。

本發明化合物可例如使用下文所述之反應途徑與技術製成。

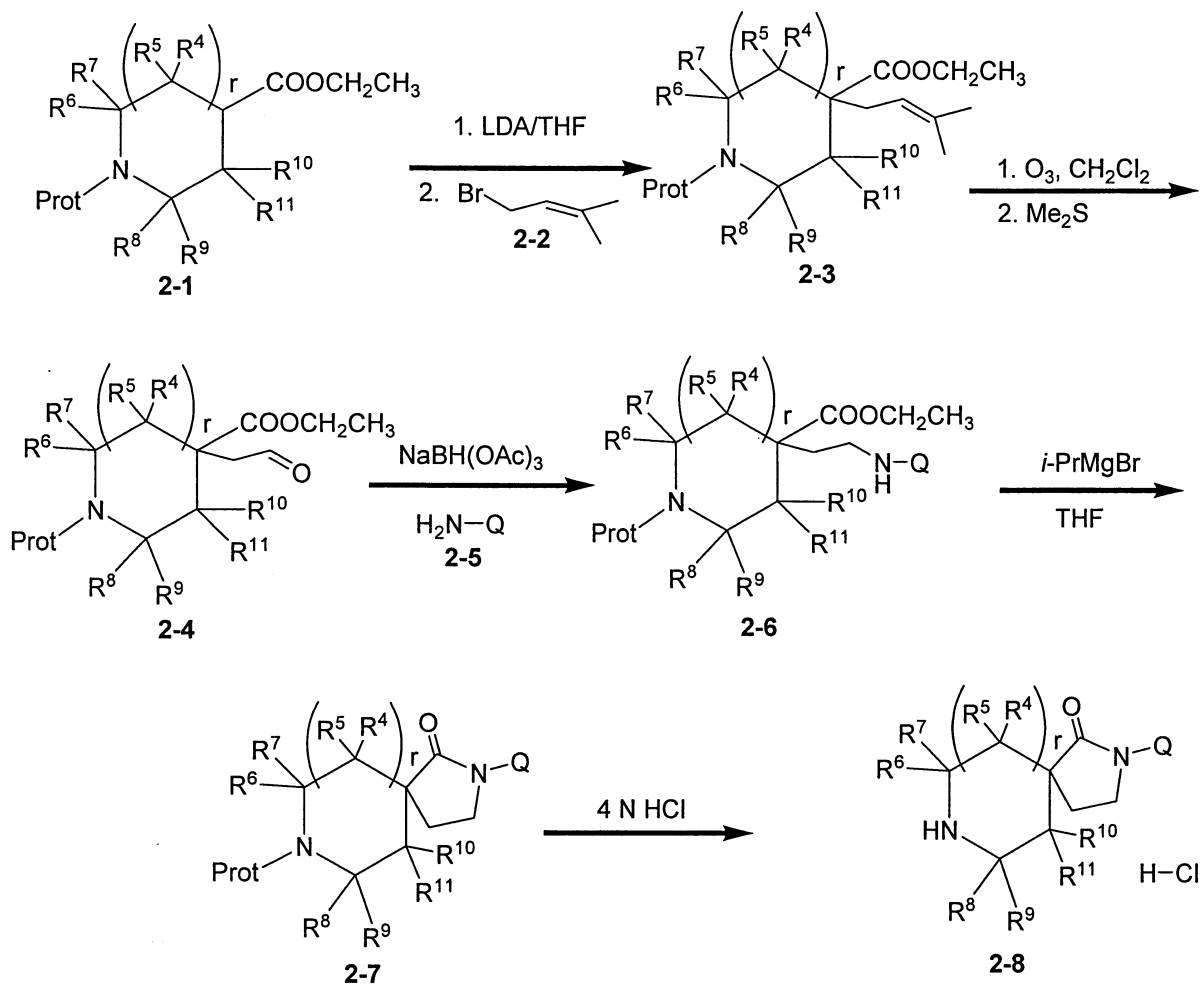
本發明化合物可一般性地藉由圖式1中所概述之方法製成。試劑 1-1 (X 為脫離基，譬如鹵基)可與胺 1-2 (或其鹽)，在適當溶劑(例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )中，且視情況於鹼譬如二異丙基乙胺存在下反應，以提供所要之產物 1-3。以下述作為實例，氯化磺醯 1-4 可與胺 1-2 反應，以提供磺醯基連結之化合物 1-5。

圖式 1



一系列式 2-8 螺環基胺類可根據圖式 2 中所概述之程序製成。N-保護之胺 2-1 (Prot 為胺基保護基，譬如第三-丁氧羰基 (Boc)) 可以鹼譬如 LDA，在低溫下，於溶劑譬如四氫呋喃 (THF) 中處理，接著添加 1-溴基-3-甲基-2-丁烯 2-2。所形成之中間物 2-3 可以臭氧處理，然後以硫化甲烷還原，提供醛 2-4。2-4 以胺 2-5 之還原胺化作用可在溶劑譬如甲醇中，且使用還原劑譬如三乙醯氧基硼氫化鈉進行。接著，胺化產物 2-6 可於鹼譬如異丙基溴化鎂存在下環化，以提供內醯胺 2-7，其在 Boc 基團之酸性分裂時，會產生所要之胺 2-8，為 HCl 鹽。

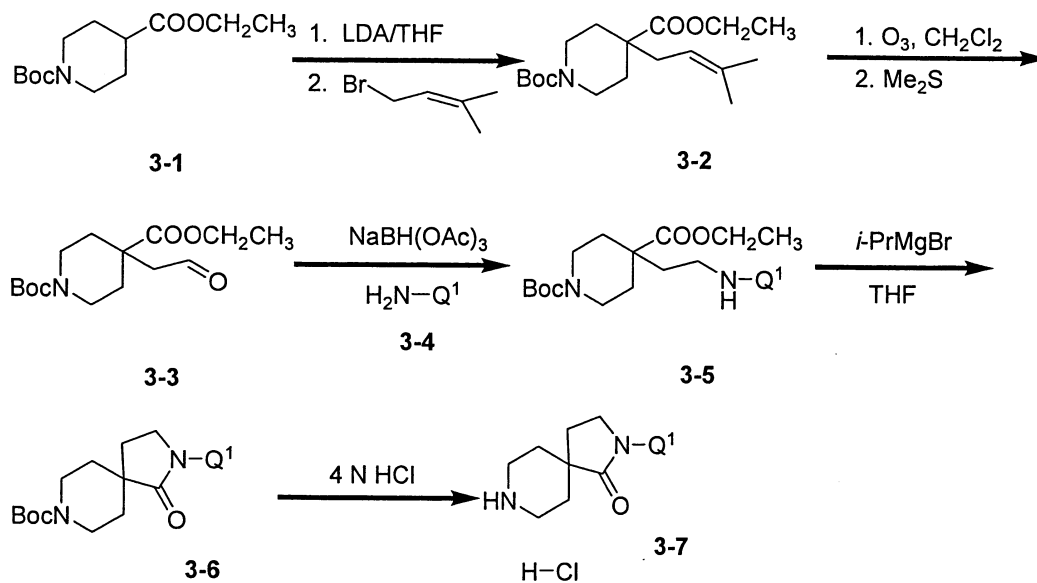
圖式 2



一系列式 3-7 胺類可根據圖式 3 中所概述之程序製成。Boc 保護之乙酯 3-1 以鹼譬如鋰二異丙基胺 (LDA)，在低溫下，於溶劑譬如四氫呋喃中之處理，接著添加 1-溴基-3-甲基-2-丁烯，可形成中間物 3-2，其可以臭氧處理，接著以硫化甲烷之還原作用，提供醛 3-3。3-3 以胺 3-4 之還原胺化作用 (其中 Q<sup>1</sup> 為例如經取代或未經取代之環烷基、雜環烷基或雜芳基) 可在溶劑譬如甲醇中，且使用還原劑譬如三乙醯氧基硼氫化鈉進行。所形成之中間物 3-5 可於鹼譬如異丙基溴化鎂存在下環化，以提供內醯胺 3-6，其在 Boc 基團之酸性分裂

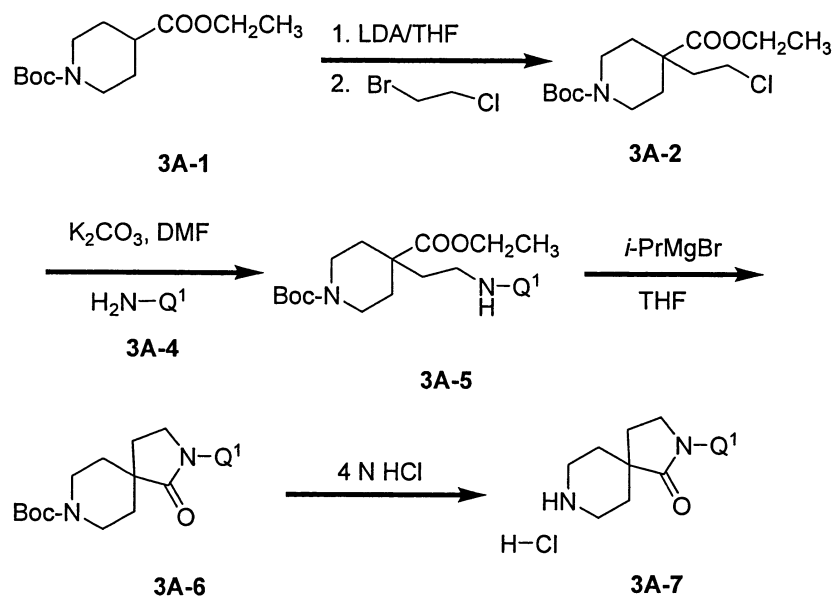
時，會產生所要之六氫吡啶 3-7，為 HCl 鹽。

圖式 3



或者，一系列式 3A-1 - 3A-7 胺類可根據圖式 3A 中所概述之程序製成。

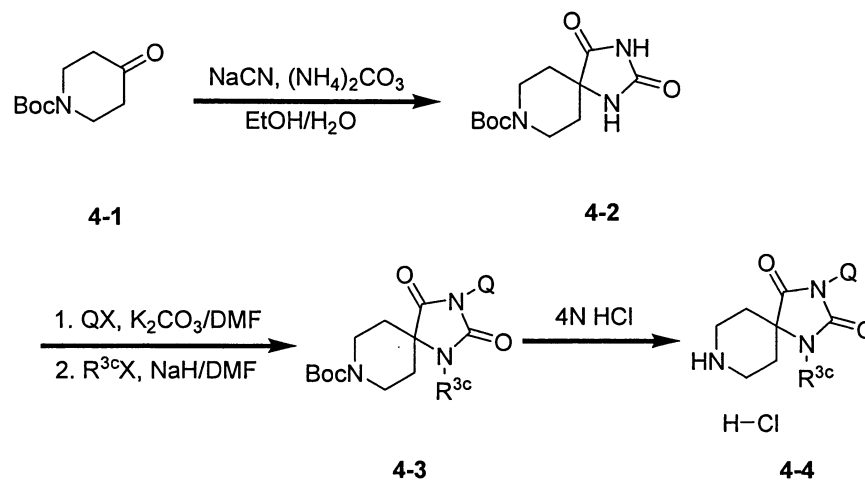
圖式 3A



一系列六氫吡啶衍生物 4-4 可藉由圖式 4 中所概述之方法製成。化合物 4-1 可容易地在 Bucherer-Bergs 條件下，使用例如碳酸銨，與無論是氰化鈉或氰化鉀，於乙醇水溶液中，轉

化成螺乙內醯脲**4-2**。化合物**4-2**以一當量烷基鹵化物QX (X為脫離基，譬如鹵基)，於碳酸鉀存在下，在N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中之烷基化作用，接著以R<sup>3c</sup>X (X為脫離基，譬如鹵基)，於氫化鈉存在下，在DMF中之第二個烷基化作用，係提供經取代之乙內醯脲**4-3**，其在Boc基團之酸性分裂時，會產生所要之六氫吡啶衍生物**4-4**。

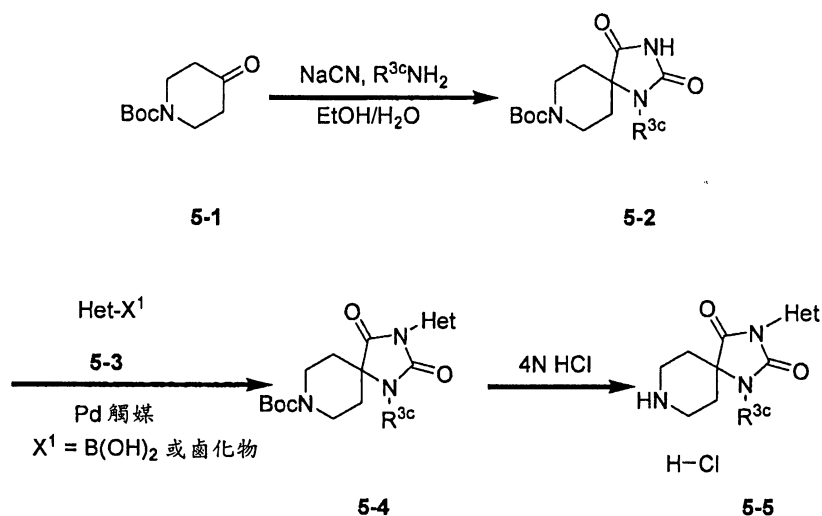
圖式 4



或者，如圖式5中所示，化合物**5-1**以烷基胺R<sup>3c</sup>NH<sub>2</sub>與氫化鈉之處理，可提供烷基化之乙內醯脲衍生物**5-2**。雜芳基取代之乙內醯脲**5-4**可經由使化合物**5-2**與芳族二羥基硼烷或芳族鹵化物**5-3** (其中Het為雜芳基，其係視情況被一或多個取代基譬如烷基取代)，於觸媒存在下偶合而獲得。Boc基團之酸性分裂係產生所要之六氫吡啶衍生物**5-4**。

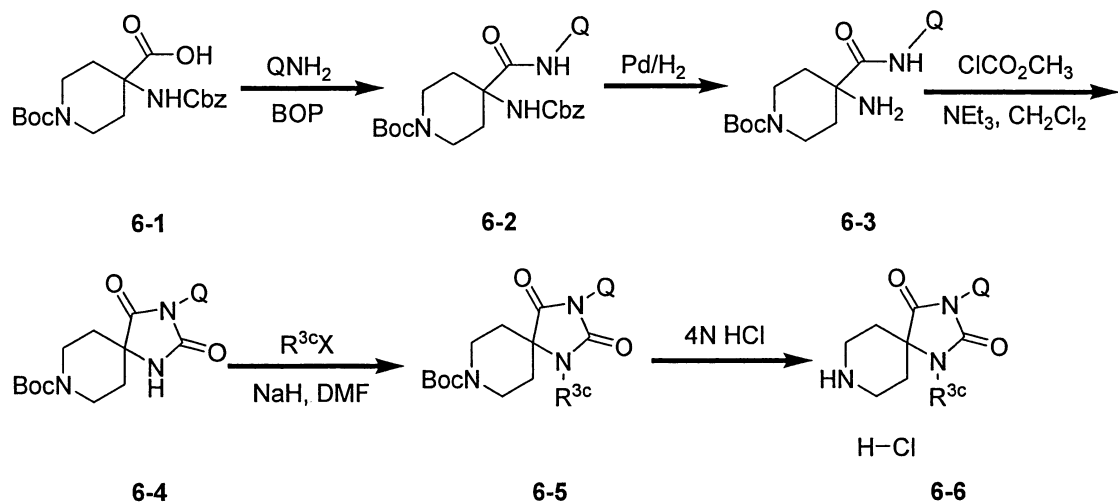


圖式 5



於進一步替代途徑中，六氫吡啶衍生物 6-6 可藉由圖式 6 中所概述之方法製成。苄氧羰基 (Cbz) 保護之胺基酸 6-1 可使用偶合劑，譬如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基) 參(二甲胺基)-磷 (BOP) 偶合至胺 Q-NH<sub>2</sub>，以提供醯胺 6-2，其接著可在 Pd 觸媒下氫化，而產生化合物 6-3。化合物 6-3 可以氯甲酸甲酯與鹼譬如三乙胺，在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中處理，以完成閉環作用，且形成乙內醯脲 6-4。乙內醯脲 6-4 以 R<sup>3c</sup>X (X 為脫離基，譬如鹵基) 之 N-烷基化作用，可產生式 6-5 化合物。Boc 基團之酸性分裂，可產生化合物 6-6。

圖式 6



## 方法

本發明化合物可調制  $11\beta$ HSD1 之活性。"調制"一詞係意指指稱增加或降低酵素活性之能力。因此，本發明化合物可用於調制  $11\beta$ HSD1 之方法中，其方式是使酵素或受體與本文中所述之任一種或多種化合物或組合物接觸。於一些具體實施例中，本發明之化合物可充作  $11\beta$ HSD1 之抑制劑。於進一步具體實施例中，本發明化合物可在需要酵素調制之個體中，經由投予調制量之本發明化合物，用以調制  $11\beta$ HSD1 之活性。

本發明進一步提供在細胞中抑制可體松轉化成皮質固醇，或在細胞中抑制皮質固醇製造之方法，其中轉化成皮質固醇或製造係至少部份藉由  $11\beta$ HSD1 活性所媒介。度量可體松成為皮質固醇及相反之轉化率之方法，以及用於度量細胞中之可體松與皮質固醇含量之方法，係為此項技藝中所例行。

本發明進一步提供增加細胞胰島素敏感性之方法，其方

式是使細胞與本發明之化合物接觸。度量胰島素敏感性之方法為此項技藝中所例行。

本發明進一步提供在個體(例如病患)中治療與11 $\beta$ HSD1之活性或表現(包括異常活性與過度表現)有關聯疾病之方法，其方式是對需要此種治療之個體投予治療上有效量或劑量之本發明化合物或其醫藥組合物。舉例之疾病可包括任何直接或間接連結至酵素或受體之表現或活性之疾病、病症或症狀。11 $\beta$ HSD1有關聯疾病亦可包括任何可經由調制酵素活性而預防、改正或治癒之疾病、病症或症狀。

11 $\beta$ HSD1有關聯疾病之實例包括肥胖、糖尿病、葡萄糖不容許性、胰島素抗藥性、高血糖、動脈粥瘤硬化、高血壓、血脂肪過多、認知力減弱、癡呆症、抑鬱(例如精神抑鬱)、青光眼、心血管病症、骨質疏鬆症及發炎。11 $\beta$ HSD1有關聯疾病之其他實例包括代謝徵候簇、冠狀心臟疾病、第2型糖尿病、皮質固醇過高症、雄激素過量(多毛症、月經不規則性、雄性素過多症)及多囊卵巢徵候簇(PCOS)。

於本文中使用的"細胞"一詞，係意欲指稱活體外、來自活體或活體內之細胞。於一些具體實施例中，來自活體細胞可為切除自生物體譬如哺乳動物之組織試樣之一部份。於一些具體實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。於一些具體實施例中，活體內細胞為存活在生物體譬如哺乳動物中之細胞。於一些具體實施例中，細胞為脂肪細胞、胰細胞、肝細胞、神經元或眼部細胞。

於本文中使用的"接觸"一詞，係指使所指示之部份物質

在活體外系統或活體內系統中合在一起。例如，使 11 $\beta$ HSD1 酵素與本發明之化合物"接觸"，係包括對具有 11 $\beta$ HSD1 之個體或病患譬如人類投予本發明化合物，以及例如將本發明之化合物引進含有包含 11 $\beta$ HSD1 酵素之細胞或經純化製劑之試樣中。

當於本文中使用时，交換地使用之"個體"或"病患"術語，係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為老鼠、大白鼠、其他齧齒動物、兔子、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，而最佳為人類。

於本文中使用时之措辭"治療上有效量"，係指活性化合物或藥劑之量，其會在組織、系統、動物、個體或人類中，引出由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床家所尋求之生物學或醫藥回應，其包括下列一或多個：

(1) 預防疾病；例如在可能易罹患疾病、症狀或病症但尚未經歷或顯示病理學疾病或徵候學疾病之個體中預防疾病、症狀或病症；

(2) 抑制疾病；例如在正經歷或表現出病理學或徵候學疾病、症狀或病症之個體中抑制疾病、症狀或病症(意即遏制病理學及/或徵候學之進一步發展)；及

(3) 改正疾病；例如在正經歷或表現出病理學或徵候學疾病、症狀或病症之個體中改正疾病、症狀或病症(意即逆轉病理學及/或徵候學)。

#### 醫藥配方與劑型

當作為醫藥採用時，本發明化合物可以醫藥組合物之形

式投藥。此等組合物可以醫藥技藝上習知之方式製成，且可藉由多種途徑投藥，依是否需要局部或系統治療，及欲被治療之區域而定。投藥可為局部(包括眼部與投予黏膜，包括鼻內、陰道及直腸傳輸)、肺(例如藉由粉末或氣溶膠之吸入或吹入法，包括藉由霧化罐；氣管內、鼻內、表皮及經皮)、眼睛、口服或非經腸。眼睛傳輸之方法可包括局部投藥(眼藥水)、結合膜下、眼睛周圍或玻璃狀體內注射或引進，藉由以手術方式置於結合膜袋中之氣脹導管或眼用插入物。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜腔內或肌內注射或灌注；或顱內，例如鞘內或室內投藥。非經腸投藥可呈單一大丸劑劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵。供局部投藥之醫藥組合物與配方，可包括經皮貼藥、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑及粉末。習用醫藥載劑，水性、粉末或油性基料，增稠劑等可能是必須或想要的。

本發明亦包括醫藥組合物，其含有一或多種上述本發明化合物作為活性成份，且併用一或多種藥學上可接受之載劑。在製造本發明組合物時，典型上係將活性成份與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋，或裝在一些載體中，呈例如膠囊、小藥囊、紙或其他容器之形式。當賦形劑充作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，其係充作活性成份之媒劑、載劑或媒質。因此，組合物可呈片劑、丸劑、粉末、錠劑、小藥囊、扁囊劑、醃劑、懸浮液、乳化液、溶液、糖漿、氣溶膠(作成固體或在液體媒質中)、含有例如

至高10重量%活性化合物之軟膏、軟與硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

在製備配方時，可在與其他成份合併之前，將活性化合物研磨，以提供適當粒子大小。若活性化合物為實質上不溶性，則其可被研磨至粒子大小低於200網目。若活性化合物為實質上水溶性，則可藉由研磨調整粒子大小，以提供實質上均勻分佈在配方中，例如約40網目。

適當賦形劑之一些實例，包括乳糖、右旋糖、蔗糖、花楸醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、西黃蓍樹膠、明膠、矽酸鈣、微晶性纖維素、聚乙烯基四氫吡咯酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。此等配方可另外包含：潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鎂及礦油；潤濕劑；乳化與懸浮劑；防腐劑，譬如羥苯甲酸甲酯與丙酯；增甜劑；及矯味劑。本發明之組合物可經由採用此項技藝中已知之程序作調配，以在對病患投藥後，提供活性成份之快速、持久或延遲釋出。

組合物可被調配在單位劑型中，各劑量含有約5至約100毫克，更通常為約10至約30毫克活性成份。"單位劑型"一詞係指適合作為單一劑量之物理上分立單位，以供人類病患與其他哺乳動物使用，各單位含有經計算以產生所要治療效果之預定量活性物質，且伴隨著適當醫藥賦形劑。

活性化合物可有效涵蓋寬廣劑量範圍，且一般係以藥學上有效量投藥。但是，應明瞭的是，實際上投予之化合物量通常係由醫師根據有關聯之情況決定，包括待治療之症

狀、所選擇之投藥途徑、所投予之實際化合物，個別病患之年齡、體重及回應，病患徵候之嚴重性等。

對於製備固體組合物，譬如片劑，係將主要活性成份與醫藥賦形劑混合，以形成含有本發明化合物之均勻混合物之固體預先調配組合物。當指稱此等預先調配組合物為均勻時，活性成份典型上係均勻地分散在整個組合物中，以致使組合物可易於被細分成同樣有效之單位劑型，譬如片劑、丸劑及膠囊。然後，將此固體預先調配物細分成上述類型之單位劑型，含有例如 0.1 至約 500 毫克本發明活性成份。

本發明之片劑或丸劑可經塗覆或以其他方式摻配，以提供會獲得長期作用優點之劑型。例如，片劑或丸劑可包含內部劑量與外部劑量成份，後者係呈覆蓋前者之包膜形式。此兩種成份可藉由腸溶性層分隔，該層係用以阻止在胃中崩解，並允許內部成份完整通過進入十二指腸中，或被延遲釋出。多種物質可使用於此種腸溶性層或塗層，此種物質包括許多聚合酸，及聚合酸與一些物質譬如蟲膠、鯨蠟醇及纖維素醋酸酯之混合物。

本發明化合物與組合物可摻入其中以供口服或藉注射投藥之液體形式，包括水溶液、經適當矯味之糖漿、水性或油性懸浮液，及矯味乳化液，其具有可食用油類，譬如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油，以及醃劑及類似醫藥媒劑。

供吸入或吹入用之組合物，包括在藥學上可接受之水性

或有機溶劑或其混合物中之溶液與懸浮液，及粉末。液體或固體組合物可含有如前文所述之適當藥學上可接受之賦形劑。於一些具體實施例中，組合物係藉由口腔或鼻呼吸道途徑投藥，以達局部或系統效果。組合物可利用惰性氣體霧化。經霧化之溶液可直接自噴霧裝置呼吸出，或噴霧裝置可連接至面罩帳篷或間歇性正壓力呼吸機。溶液、懸浮液或粉末組合物可以經口或經鼻方式，自以適當方式傳輸配方之裝置投藥。

經投予病患之化合物或組合物量將會改變，依正被投藥者，投藥目的，譬如預防或治療，病患之狀況、投藥方式等而定。在治療應用上，組合物可以足以治癒或至少部份遏制疾病徵候及其併發症之量，投予已經患有疾病之病患。有效劑量係依被治療之疾病狀態以及藉由負責臨床師之判斷而定，依一些因素而定，譬如疾病之嚴重性，病患之年齡、體重及一般狀態等。

被投予病患之組合物可呈上述醫藥組合物之形式。此等組合物可藉習用殺菌技術滅菌，或可經殺菌過濾。水溶液可經包裝以本身使用，或經凍乾，該經凍乾製劑係在投藥之前，與無菌水性載劑合併。化合物製劑之pH值典型上係在3與11之間，更佳為5至9，而最佳為7至8。應明瞭的是，某些前述賦形劑、載劑或安定劑之利用將會造成醫藥鹽之形成。

本發明化合物之治療劑量可根據例如施行治療之特定用途、化合物之投藥方式、病患之健康與狀態及指定醫師之



判斷作改變。本發明化合物在醫藥組合物中之比例或濃度，可依許多因素而改變，包括劑量、化學特性(例如疏水性)及投藥途徑。例如，本發明化合物可在含有約0.1至約10% w/v 化合物之生理緩衝溶液中提供，以供非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每天約1微克/公斤至約1克/公斤體重。於一些具體實施例中，劑量範圍為每天約0.01毫克/公斤至約100毫克/公斤體重。劑量多半係依一些變數而定，譬如疾病或病症之類型與進展程度、特定病患之整體健康狀態、經選擇化合物之相對生物學功效、賦形劑之配方及其投藥途徑。有效劑量可從衍生自活體外或動物模式試驗系統之劑量-回應曲線外推。

本發明化合物亦可與一或多種其他活性成份合併調配，其可包括任何藥劑，譬如抗病毒劑、抗體、免疫抑制劑、消炎劑等。

#### 經標識之化合物與檢測方法

本發明之另一方面係關於經標識之本發明化合物(放射性標識、螢光標識等)，其不僅可用於放射成像，亦可用於活體外與活體內兩者之檢測中，以定位與定量組織試樣包括人類中之酵素，並藉由標識化合物之抑制結合，確認配位體。因此，本發明係包括含有此種經標識化合物之酵素檢測。

本發明係進一步包含以同位素方式標識之本發明化合物。"以同位素方式"或"放射性標識"之化合物為一種本發明化合物，其中一或多個原子係被一種具有與典型上在天

然中(意即天然生成)所發現之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數之原子置換或取代。可被摻入本發明化合物中之適當放射性核素，包括但不限於 $^2\text{H}$ (亦被書寫成D，為氘)、 $^3\text{H}$ (亦被書寫成T，為氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 及 $^{131}\text{I}$ 。被摻入本發明放射性標識化合物中之放射性核素，係依放射性標識化合物之特定應用而定。例如，對於活體外受體標識與競爭檢測，摻有 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 之化合物，一般而言最有用。對於放射成像應用， $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 或 $^{77}\text{Br}$ 一般而言最有用。

應明瞭的是，"經放射性標識之化合物"，係為已摻有至少一種放射性核素之化合物。於一些具體實施例中，放射性核素係選自包括 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 及 $^{82}\text{Br}$ 。

於一些具體實施例中，經標識之本發明化合物含有螢光標識物。

關於將放射性同位素與螢光標識物摻入有機化合物中之合成方法，係為此項技藝中所習知。

經標識之本發明化合物(放射性標識、螢光標識等)可使用於篩選檢測中，以確認/評估化合物。例如，經標識之新合成或經確認之化合物(意即待測化合物)，可被評估關於其結合 $11\beta\text{HSD1}$ 之能力，其方式是當與 $11\beta\text{HSD1}$ 接觸時，經過追蹤該標識，監視其濃度變異。關於另一項實例，可評估待測化合物(經標識)關於其降低另一種化合物結合之能

力，已知該另一種化合物會結合至  $11\beta$ HSD1 (意即標準化合物)。因此，待測化合物與標準化合物競爭結合至  $11\beta$ HSD1 之能力，係直接相互關聯於其結合親和力。反之，在一些其他篩選檢測中，標準化合物係經標識，而待測化合物係為未經標識。因此，經標識標準化合物之濃度係被監測，以評估標準化合物與待測化合物間之競爭，且因此確定待測化合物之相對結合親和力。

### 套件

本發明亦包括醫藥套件，其可用於例如治療或預防  $11\beta$ HSD1 有關聯之疾病或病症、肥胖、糖尿病及本文中所指稱之其他疾病，其包含一或多個容器，其含有一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之本發明化合物。此種套件若需要可進一步包含一或多種不同習用醫藥套件成份，例如具有一或多種藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等，其將立即被熟諳此藝者所明瞭。說明書，無論是作成插入物或作成標籤，係指示欲被投予成份之量、投藥指引及/或混合諸成份之指引，亦可被包含在套件中。

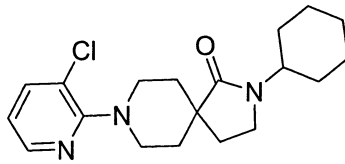
本發明將以特殊實例方式更詳細地描述。提出下述實例係為達說明目的，並不意欲以任何方式限制本發明。熟諳此藝者將容易地明瞭多種非關鍵性參數，其可經改變或修改，而產生基本上相同結果。已發現某些實例化合物係為  $11\beta$ HSD1 之抑制劑，根據一或多種本文中所提供之檢測。

### 【實施方式】

#### 實例

## 實例 1

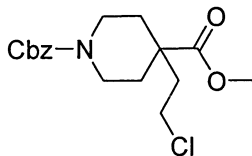
## 8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



## 1) 六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯

將氯甲酸苄酯(11.0 毫升, 0.0768 莫耳)添加至六氫吡啶-4-羧酸甲酯(10.0 克, 0.0698 莫耳)與 4-甲基嗎福啉(15.4 毫升, 0.140 莫耳)在乙腈(20.0 毫升)中之溶液內。30 分鐘後, 以  $\text{NaHCO}_3$  (7.5%) 稀釋混合物, 以醋酸乙酯 (AcOEt) (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 而得六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯(12 克), 將其直接使用於下一步驟, 無需進一步純化。

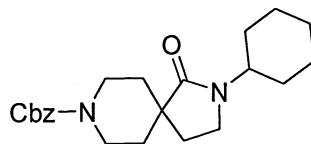
## 2) 4-(2-氯乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯



於  $-78^\circ\text{C}$  下, 將 THF 中之鋰雙(三甲基矽烷基)胺 ( $\text{LiHMDS}$ ) (1.0M, 7.2 毫升, 0.0072 莫耳)添加至六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯(1.00 克, 0.00360 莫耳)在四氫呋喃(10.0 毫升)中之溶液內。反應混合物已在  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時, 然後將 1-溴基-2-氯乙烷(0.45 毫升, 0.0054 莫耳)慢慢添加至混合物中。使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌 2 小時。以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  使反應淬滅, 以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 濃縮。使殘留物急驟式層析(在己烷中之醋酸

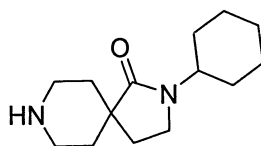
乙酯：20%)，而得4-(2-氯乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯。

3) 2-環己基-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯



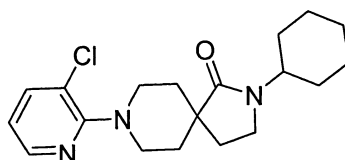
將4-(2-氯乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸1-苄基4-甲酯(0.5克，0.001莫耳)、環己胺(0.18毫升，0.0016莫耳)、碘化鈉(0.22克，0.0015莫耳)及碳酸鉀(0.61克，0.0044莫耳)在DMF(5.0毫升)中之混合物攪拌，並於120°C下加熱過夜。然後將反應混合物以鹽水稀釋，並以醋酸乙酯萃取(3X)。使合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉Combiflash(在己烷中之醋酸乙酯：40%)純化，獲得180毫克2-環己基-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯。

4) 2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



於N<sub>2</sub>下，將Pd/C(100毫克)添加至2-環己基-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(1.0克，0.0027莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內。將反應混合物於氫大氣下攪拌2小時。過濾混合物。使濾液濃縮，獲得2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮，將其直接使用於下一步驟反應，無需進一步純化。

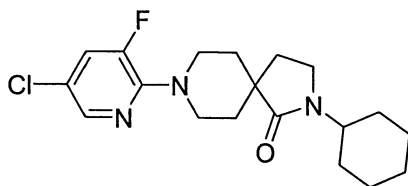
5) 8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



使 2-環己基 -2,8-二氮螺 [4.5]癸 -1-酮 (20 毫克, 0.00008 莫耳)、2,3-二氯吡啶 (15.0 毫克, 0.000102 莫耳) 及 N,N-二異丙基乙胺 (44 微升, 0.00025 莫耳) 在 N-甲基四氫吡咯 -2-酮 (1.0 毫升) 中之混合物, 於 200°C 下, 在微波下照射 15 分鐘。將混合物以三氟醋酸 (TFA) 調整酸性 (pH 至 ~2.0), 並以甲醇 (0.8 毫升) 稀釋。使所形成之溶液藉預備之 HPLC 純化, 獲得 8-(3-氯基吡啶 -2-基) -2-環己基 -2,8-二氮螺 [4.5]癸 -1-酮。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 348.20/350.20.

### 實例 2

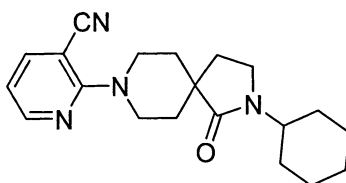
8-(5-氯基 -3-氟基吡啶 -2-基) -2-環己基 -2,8-二氮螺 [4.5]癸 -1-酮



此化合物係使用類似關於實例 1 之程序製成。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 366.20/368.20.

### 實例 3

2-(2-環己基 -1-酮基 -2,8-二氮螺 [4.5]癸 -8-基) 菸鹼腈

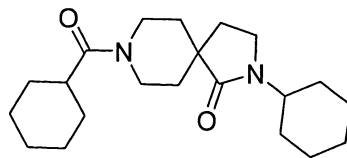


此化合物係使用類似關於實例 1 之程序製成。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 339.20.

### 實例 4

2-環己基 -8-[3-(三氟甲基)吡啶 -2-基] -2,8-二氮螺 [4.5]癸 -1-酮



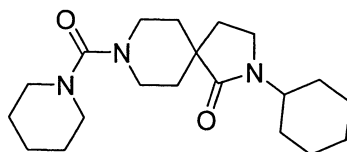


此化合物係使用類似關於實例 6 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 347.3.$$

### 實例 8

2-環己基-8-(六氫吡啶-1-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

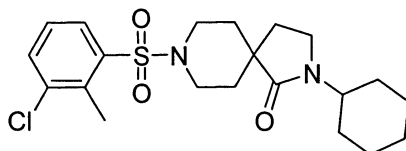


此化合物係使用類似關於實例 6 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 348.30.$$

### 實例 9

8-[(3-氯基-2-甲基苯基)磺酰基]-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

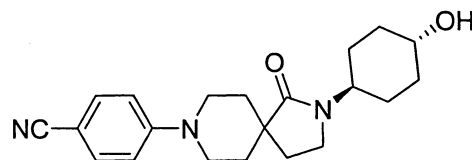


此化合物係使用類似關於實例 6 之程序製成。LCMS：

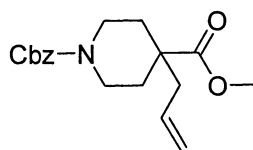
$$(M+H)^+ = 425.1/427.1.$$

### 實例 10

4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈



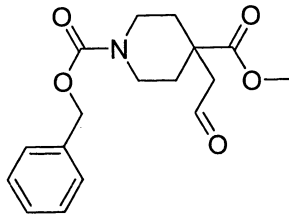
1) 4-烯丙基六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯





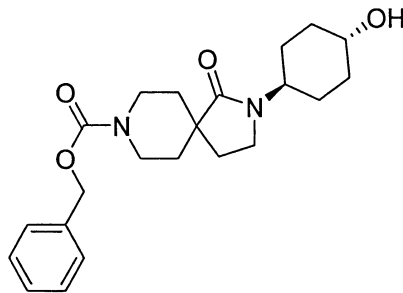
於  $-78^{\circ}\text{C}$  下，將 THF 中之鋰雙(三甲基矽烷基)胺 (LiHMDS) (1.0M, 45 毫升) 添加至六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯之溶液 (10.0 克, 0.0360 莫耳) 中。使反應混合物慢慢溫熱至  $-50^{\circ}\text{C}$ ，並在此溫度下保持 10 分鐘，然後再冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。慢慢添加 3-碘基-1-丙烯 (4.95 毫升, 0.0541 莫耳)。於添加後，使混合物慢慢溫熱至室溫，並在室溫下保持 3 小時。以 1N HCl 溶液使混合物小心地淬滅 (調整 pH 值至  $\sim 4$ )，並添加醋酸乙酯 (200 毫升)。分離有機層，並以水、 $\text{NaHCO}_3$  (7.5%)、鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及過濾。濃縮濾液。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之 20% 醋酸乙酯，獲得 4-烯丙基六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯 (10.4 克, 90.9%)。

2) 4-(2-酮基乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯



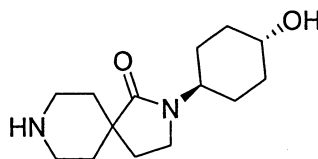
於  $-78^{\circ}\text{C}$  下，使臭氧通過 4-烯丙基六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯 (10.0 克, 0.0315 莫耳) 在二氯甲烷 (200.0 毫升) 中之溶液，直到溶液之顏色轉變成鋼青色為止。將反應混合物以氮大氣沖洗。然後於此溶液中，添加硫酸二甲酯 (6.0 毫升, 0.063 莫耳)，接著為三乙胺 (8.8 毫升, 0.063 莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜，然後濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並將所形成之溶液以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、 $\text{NaHCO}_3$  (7.5%)、鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 4-(2-酮基乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯。

3) 2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸  
苄酯



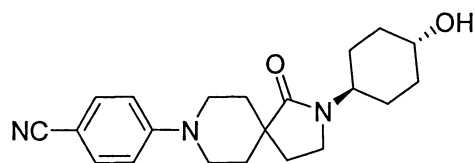
將 4-(2-酮基乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯 (4.80 克, 0.0150 莫耳)、反式-4-胺基環己醇鹽酸鹽 (2.5 克, 0.016 莫耳) 及三乙胺 (3.3 毫升, 0.024 莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (30.0 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 30 分鐘。於混合物中, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (7.9 克, 0.038 莫耳), 並攪拌。將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後於 80°C 下加熱 2 小時。於冷卻後, 將混合物以二氯甲烷稀釋, 並以 1N HCl 溶液、NaHCO<sub>3</sub> (7.5%)、水及鹽水連續洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化, 獲得 2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯 (4.20 克, 72.0%)。

4) 2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



於氫氣下, 將 200 毫克 Pd/C 添加至 2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯 (2.13 克, 0.00551 莫耳) 在甲醇 (50 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於氫大氣下攪拌 3 小時。過濾混合物, 並使濾液濃縮, 獲得 2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮 (1.29 克, 93%)。

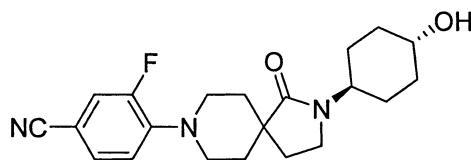
5) 4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈



使 2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮 (20 毫克, 0.00008 莫耳)、4-氟基苯甲腈 (12.3 毫克, 0.000102 莫耳) 及 N,N-二異丙基乙胺 (44 微升, 0.00025 莫耳) 在 N-甲基四氫吡咯酮 (0.5 毫升) 中之混合物, 於 200°C 下, 在微波下照射 15 分鐘。將混合物以甲醇 (1.3 毫升) 稀釋, 並藉預備之 HPLC 純化, 獲得 4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈。LCMS:  $(M+H)^+ = 354.2$ .

實例 11

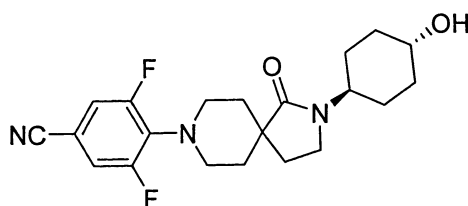
3-氟基-4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS:  $(M+H)^+ = 372.20$ .

實例 12

3,5-二氟-4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈

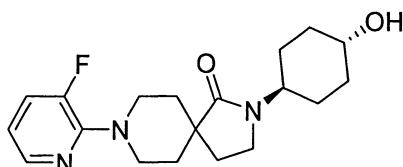


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 390.20.$$

**實例 13**

**8-(3-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮：**

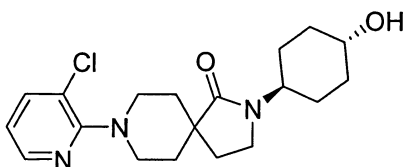


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 348.20.$$

**實例 14**

**8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮**

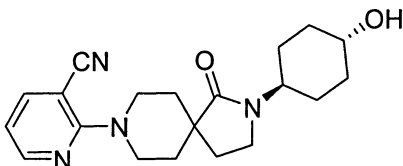


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 364.20, 366.20.$$

**實例 15**

**2-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]菸鹼腈**

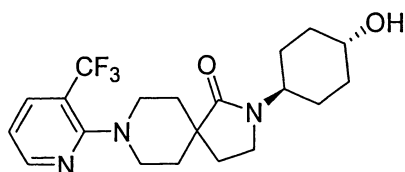


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 355.20.$$

**實例 16**

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮

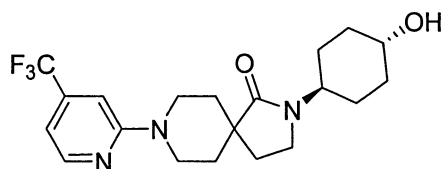


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 398.20.$$

實例 17

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮

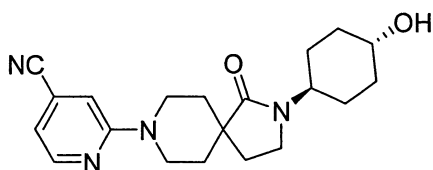


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 398.20.$$

實例 18

2-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]異菸  
鹼脞

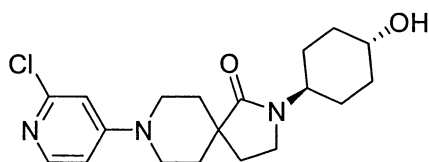


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 355.20.$$

實例 19

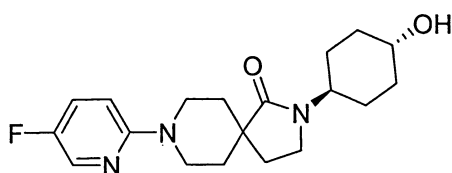
8-(2-氯基吡啶-4-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸  
-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 364.20/366.20$ .

### 實例 20

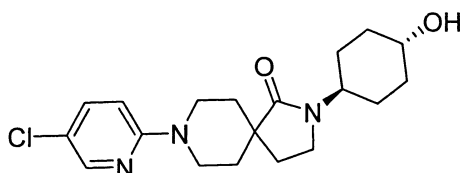
8-(5-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸  
 -1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 348.20$ .

### 實例 21

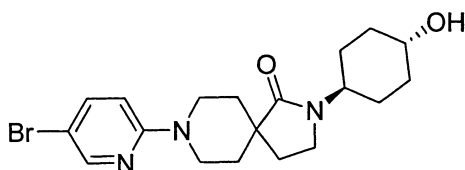
8-(5-氯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸  
 -1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 364.20/366.20$ .

### 實例 22

8-(5-溴基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸  
 -1-酮

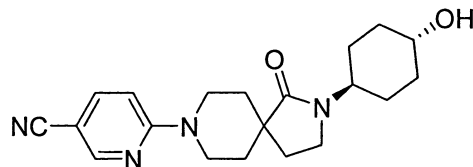


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 408.1/410.1.$$

### 實例 23

6-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]菸鹼腈

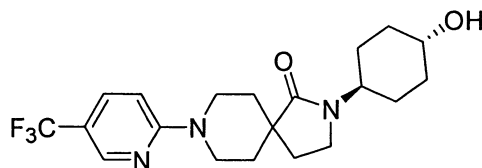


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 355.20.$$

### 實例 24

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

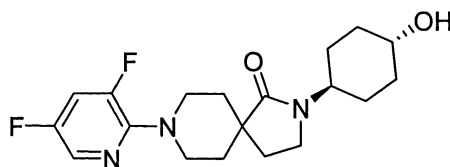


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 398.20.$$

### 實例 25

8-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

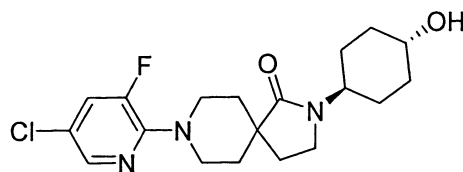


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 366.20.$$

### 實例 26

8-(5-氯基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮

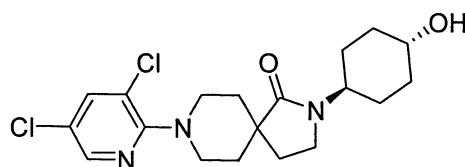


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 382.2/384.2.$$

實例 27

8-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺 [4.5]癸  
-1-酮

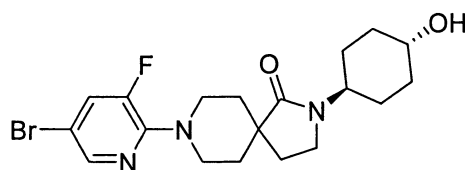


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 398.1, 400.2/402.1.$$

實例 28

8-(5-溴基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮



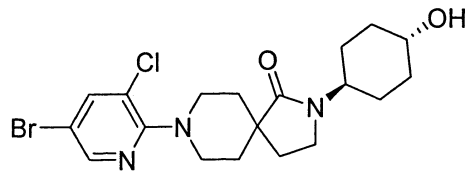
此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 426.10/428.1.$$

實例 29

8-(5-溴基-3-氯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮

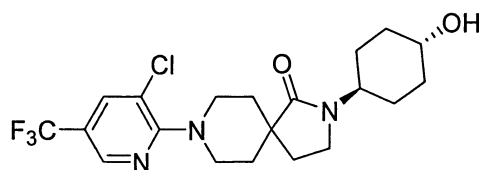




此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 442.0/444.1/446.0$ .

### 實例 30

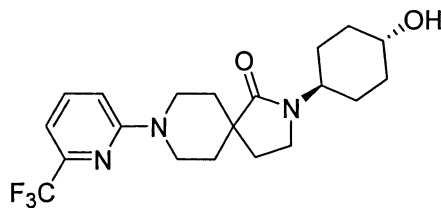
8-[3-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 432.2/434.2$ .

### 實例 31

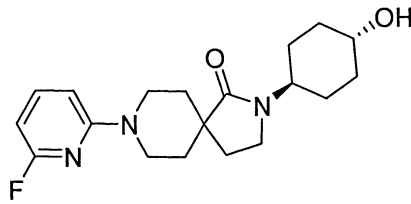
2-(反式-4-羥基環己基)-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 398.20$ .

### 實例 32

8-(6-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

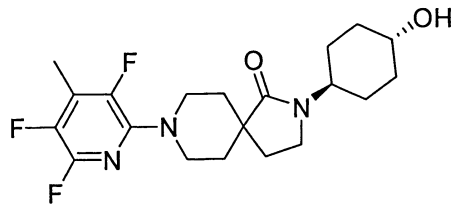


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 348.20.$$

### 實例 33

2-(反式-4-羥基環己基)-8-(3,5,6-三氟-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

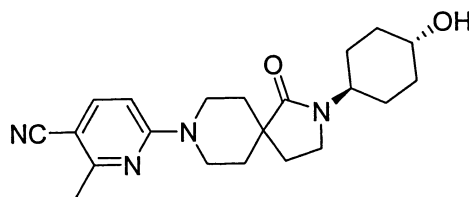


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 398.20.$$

### 實例 34

6-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-2-甲基菸鹼脛

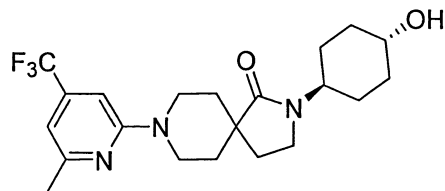


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 369.20.$$

### 實例 35

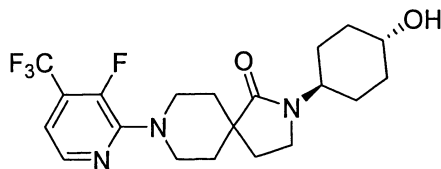
2-(反式-4-羥基環己基)-8-[6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 412.10$ .

### 實例 36

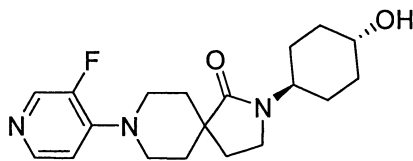
8-[3-氟基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 416.20$ .

### 實例 37

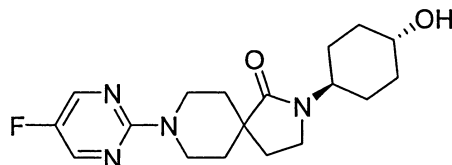
8-(3-氟基吡啶-4-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 348.20$ .

### 實例 38

8-(5-氟基嘓啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

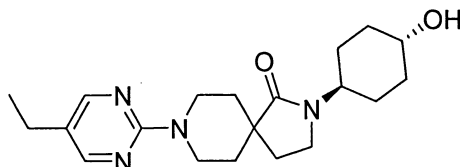


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 349.20.$$

### 實例 39

8-(5-乙基嘓啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

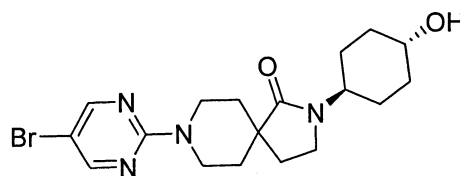


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 359.30.$$

### 實例 40

8-(5-溴基嘓啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

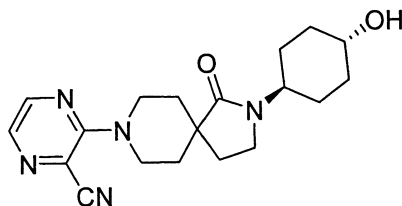


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 409.10/411.10.$$

### 實例 41

3-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-2-甲腈

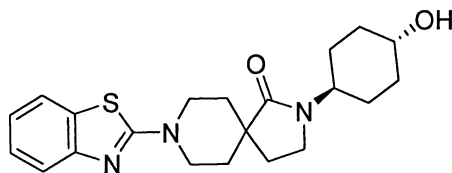


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

$(M+H)^+ = 356.20$ .

實例 42

8-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

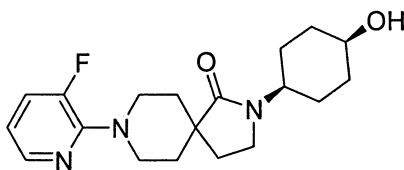


此化合物係使用類似關於實例 10 之程序製成。LCMS：

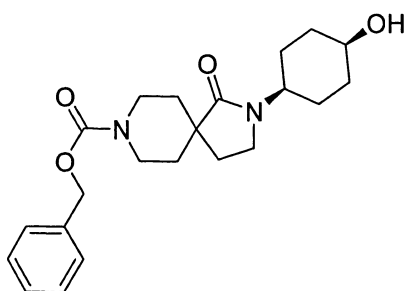
$(M+H)^+ = 386.20$ .

實例 43

8-(3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



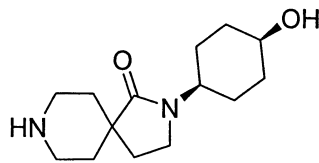
1) 2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯



將 4-(2-酮基乙基)六氫吡啶-1,4-二羧酸 1-苄基 4-甲酯 (4.80 克, 0.0150 莫耳)、順式-4-胺基環己醇鹽酸鹽 (2.5 克, 0.016 莫耳) 及三乙胺 (3.3 毫升, 0.024 莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (30.0 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 30 分鐘。於混合物中, 添加三

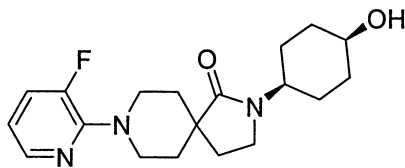
乙醯氧基硼氫化鈉(7.9克, 0.038莫耳), 並攪拌。將混合物在室溫下攪拌1小時, 然後於80°C下加熱2小時。在冷卻後, 將混合物以二氯甲烷稀釋, 並以1N HCl溶液、NaHCO<sub>3</sub>(7.5%)、水及鹽水連續洗滌、以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化, 獲得2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(4.20克, 72.0%)。

2) 2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



於氫氣下, 將200毫克Pd/C添加至2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸烷-8-羧酸苄酯(2.13克, 0.00551莫耳)在甲醇(50毫升)中之溶液內。將反應混合物於氫大氣下攪拌3小時。過濾混合物, 並使濾液濃縮, 獲得2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮(1.29克, 93%)。

3) 8-(3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

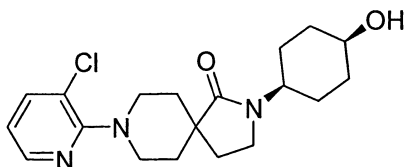


使2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮(20毫克, 0.08毫莫耳)、4-氟基苯甲腈(12.3毫克, 0.102毫莫耳)及N,N-二異丙基乙胺(44微升, 0.25毫莫耳)在N-甲基四氫吡咯酮(0.5毫升)中之混合物, 於200°C下, 在微波下照射15分鐘。將混合物以甲醇(1.3毫升)稀釋, 並藉預備之HPLC純化, 獲

得 8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮。LCMS:  $(M+H)^+ = 348.2$ .

#### 實例 44

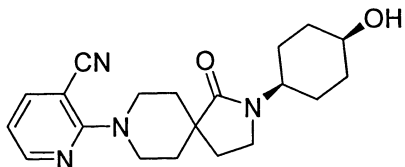
8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS:  $(M+H)^+ = 364.2/266.2$ .

#### 實例 45

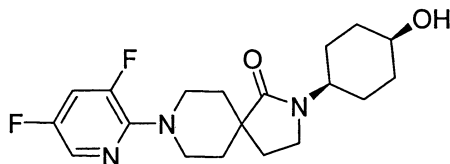
2-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]菸鹼腈



此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS:  $(M+H)^+ = 355.2$ .

#### 實例 46

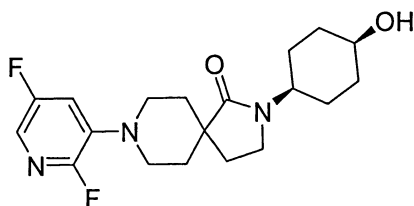
8-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS:  $(M+H)^+ = 366.2$ .

#### 實例 47

8-(2,5-二氟吡啶-3-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

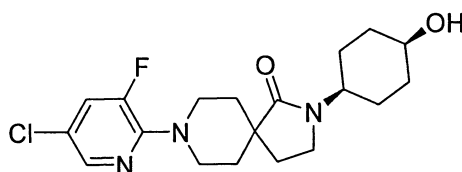


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 366.2.$$

實例 48

8-(5-氯基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

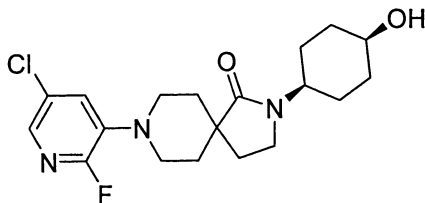


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 382.2/384.2.$$

實例 49

8-(5-氯基-2-氟基吡啶-3-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



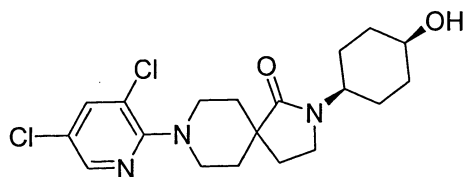
此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 382.2/384.2.$$

實例 50

8-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



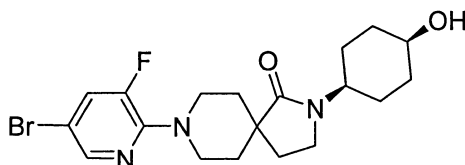
**-1-酮**

此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 398.2/400.2.$$

**實例 51**

**8-(5-溴基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮**

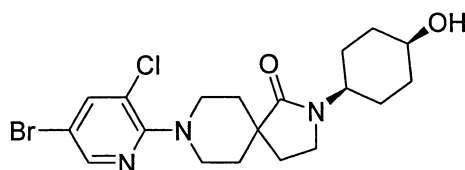


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 426.1/428.1.$$

**實例 52**

**8-(5-溴基-3-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮**

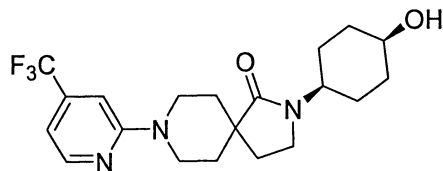


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 442.1/444.1.$$

**實例 53**

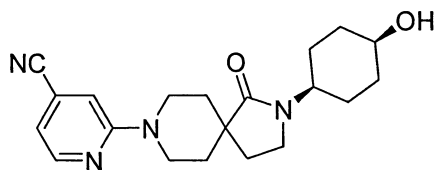
**2-(順式-4-羥基環己基)-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮**



此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 398.2$ .

#### 實例 54

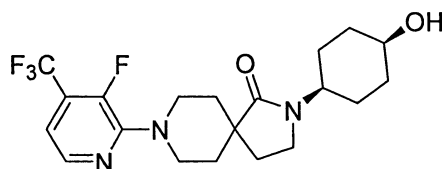
2-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]異菸  
 鹼脞



此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 355.2$ .

#### 實例 55

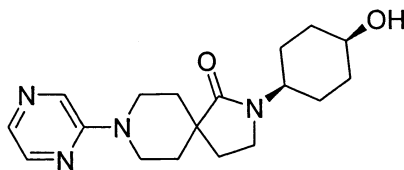
8-[3-氟基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-  
 二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 416.2$ .

#### 實例 56

2-(順式-4-羥基環己基)-8-吡啶-2-基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

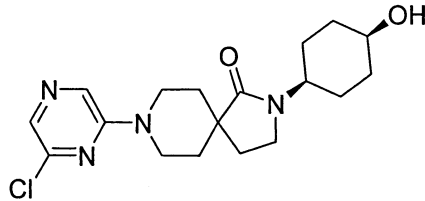


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$(M+H)^+ = 331.2$ .

實例 57

8-(6-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

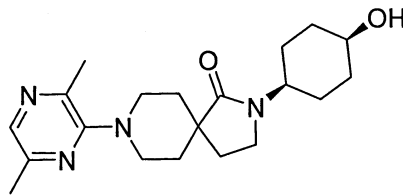


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$(M+H)^+ = 365.2/367.2$ .

實例 58

8-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

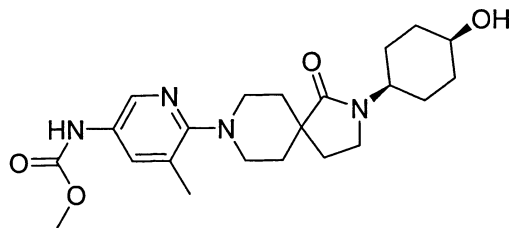


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$(M+H)^+ = 359.3$ .

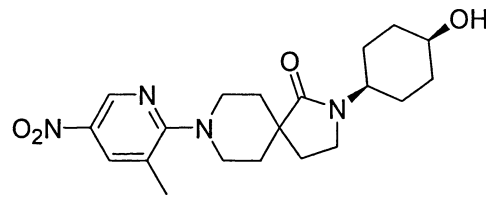
實例 59

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸甲酯



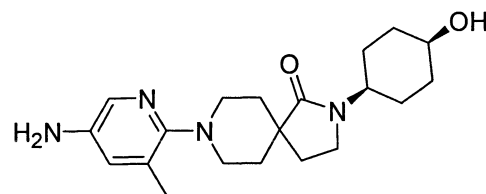
1) 2-(順式-4-羥基環己基)-8-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-2,8-二氮

螺[4.5]癸-1-酮：



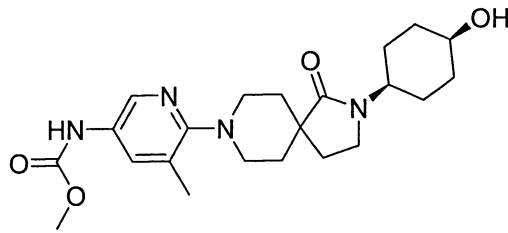
將 2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮 (0.10 克，0.40 毫莫耳)、2-氨基-3-甲基-5-硝基吡啶 (0.0718 克，0.416 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.11 克，0.79 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2.0 毫升) 中之混合物，於 90°C 下加熱過夜。在冷卻至室溫後，將混合物以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌。使有機相以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

2) 8-(5-氨基-3-甲基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮：



於氮大氣下，將 Pd/C (15 毫克) 添加至 2-(順式-4-羥基環己基)-8-(3-甲基-5-硝基吡啶-2-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮 在甲醇中之溶液 (5.0 毫升) 內。將混合物在氮大氣下攪拌 2 小時，並過濾。使濾液濃縮，獲得 8-(5-氨基-3-甲基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮。

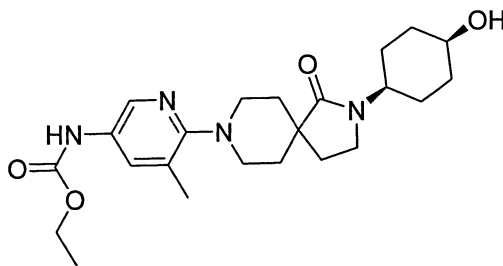
3) {6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基} 氨基甲酸甲酯



將氯甲酸甲酯 (6.0 微升) 添加至 8-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮 (18.0 毫克) 與 N,N-二異丙基乙胺 (20.0 微升) 在乙腈 (1.0 毫升) 中之混合物內。將混合物攪拌 2 小時，並以甲醇稀釋。使所形成之溶液於基本條件下藉預備之 HPLC 純化，而得 {6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸甲酯。LCMS:  $(M+H)^+ = 416.2$ .

#### 實例 60

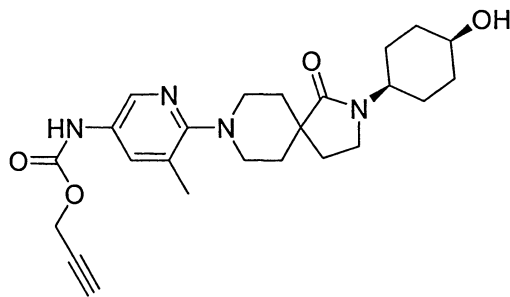
{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸乙酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS:  $(M+H)^+ = 431.3$ .

#### 實例 61

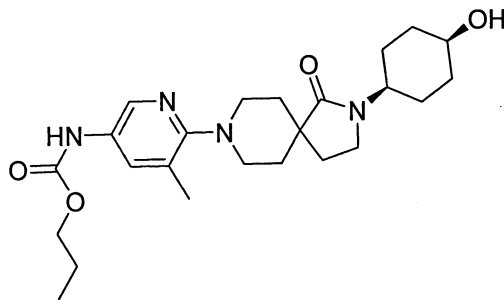
{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸乙炔酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 441.2$ .

### 實例 62

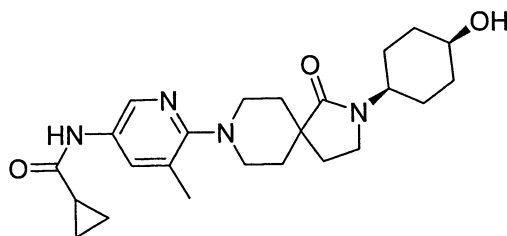
{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}氨基甲酸丙酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 445.30$ .

### 實例 63

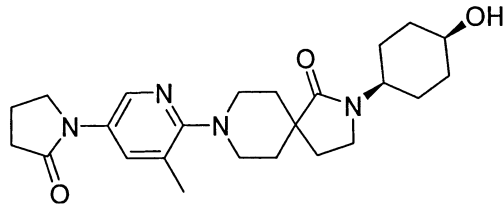
N-{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}環丙烷羧醯胺



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 427.20$ .

### 實例 64

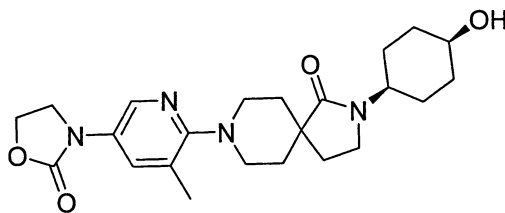
2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



將氯化 4-溴基丁鹽 (13.0 微升) 添加至 8-(5-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮 (18.0 毫克) 與 4-二甲胺基吡啶 (14.5 毫克) 在二氯甲烷 (1.0 毫升) 中之混合物內。將混合物攪拌 3 小時。然後添加四氫呋喃中之第三-丁醇鉀 (1.0M, 0.20 毫升)。將混合物再攪拌一小時。蒸發溶劑。使殘留物溶於甲醇 (1.8 毫升) 中，並於基本條件下藉預備之 HPLC 純化，而得 2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮。LCMS：  
(M+H)<sup>+</sup> = 427.20.

實例 65

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基-1,3-四氫嘓唑-3-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

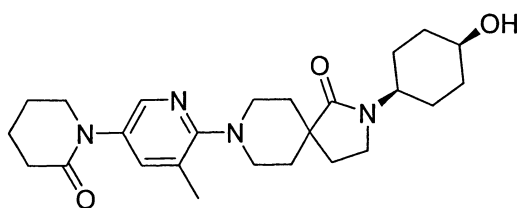


此化合物係使用類似關於實例 64 之程序製成。LCMS：  
(M+H)<sup>+</sup> = 429.25.

實例 66

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基六氫吡啶-1-基)吡啶

## -2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

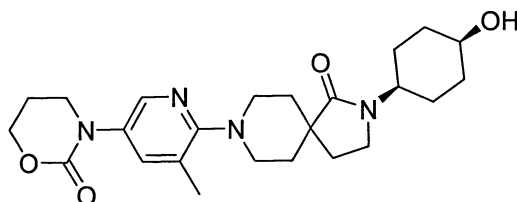


此化合物係使用類似關於實例 64 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 441.30.$$

## 實例 67

## 2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基-1,3-嘓啉-3-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

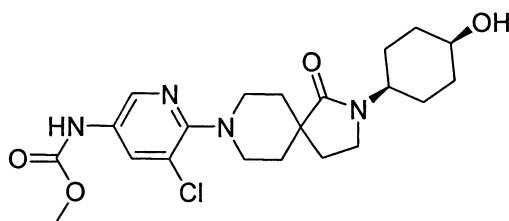


此化合物係使用類似關於實例 64 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 443.20.$$

## 實例 68

## {5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸甲酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：

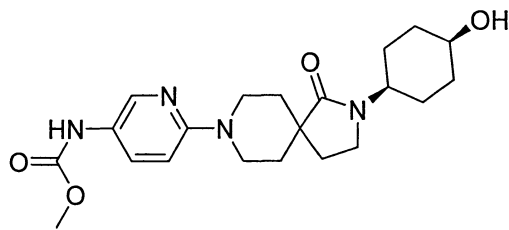
$$(M+H)^+ = 437.2/439.2.$$

## 實例 69

## {6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶



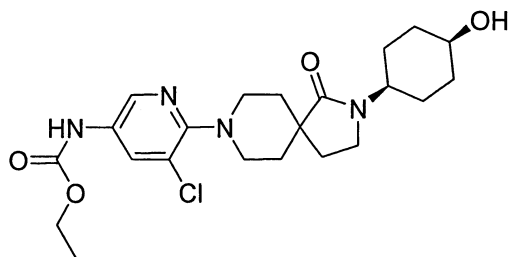
## -3-基}胺基甲酸甲酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 403.3$ .

## 實例 70

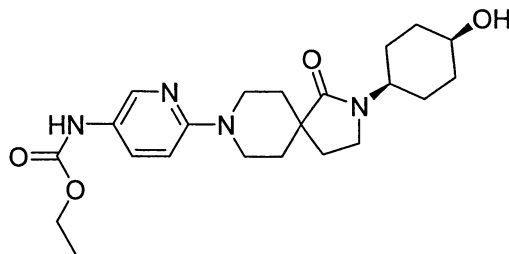
{5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸乙酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 451.2/453.2$ .

## 實例 71

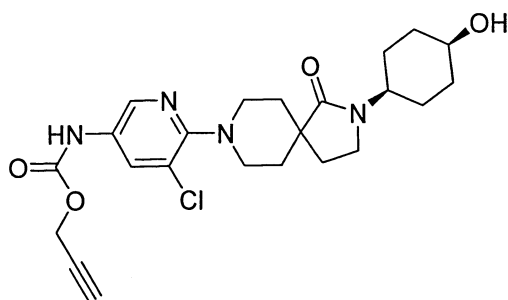
{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸乙酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 417.2$ .

## 實例 72

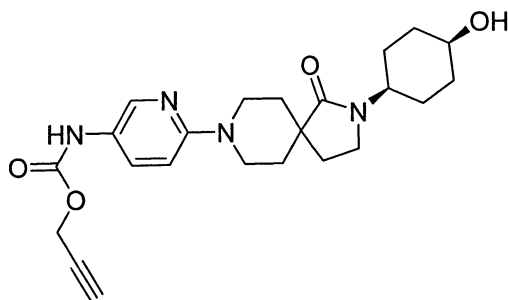
{5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸丙-2-炔-1-基酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS :  
(M+H)<sup>+</sup> = 461.1/463.1.

### 實例 73

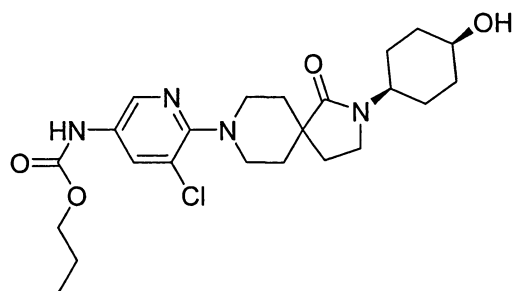
{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸乙炔酯



此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS :  
(M+H)<sup>+</sup> = 427.2.

### 實例 74

{5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸丙酯

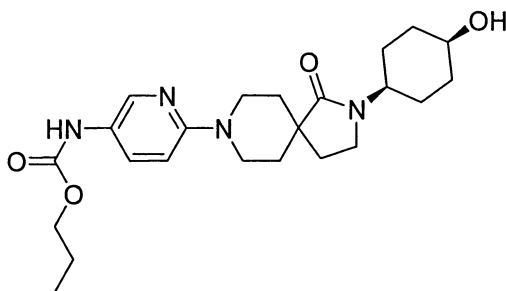


此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 465.2/467.2.$$

### 實例 75

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸丙酯

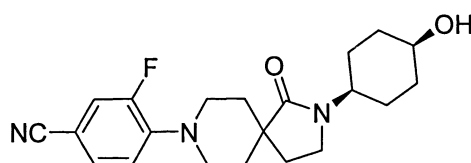


此化合物係使用類似關於實例 59 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 431.3.$$

### 實例 76

3-氟基-4-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈

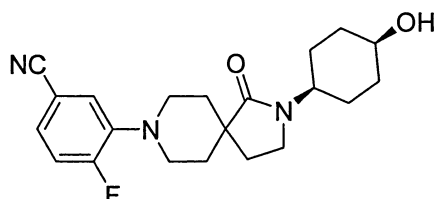


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 372.2.$$

### 實例 77

4-氟基-3-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈

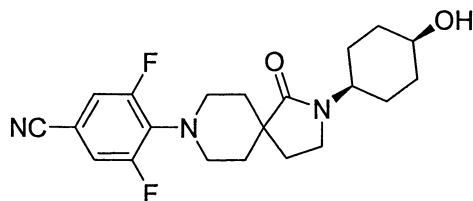


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 372.2.$$

### 實例 78

3,5-二氟-4-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈

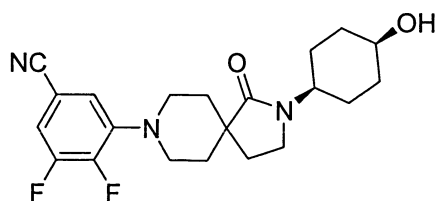


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 390.2.$$

### 實例 79

3,4-二氟-5-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲腈

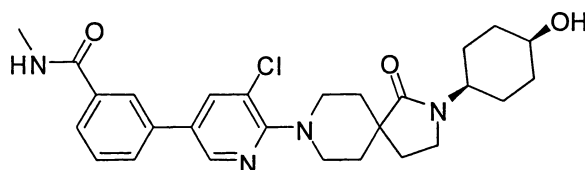


此化合物係使用類似關於實例 43 之程序製成。LCMS：

$$(M+H)^+ = 390.2.$$

### 實例 80

3-{5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}-N-甲基苯甲醯胺

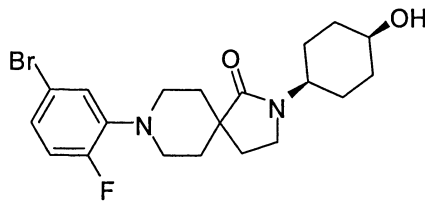


將水(0.10 毫升)中之磷酸鉀(0.017 克，0.078 毫莫耳)添加至

8-(5-溴基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮(11.6毫克, 0.0262毫莫耳)、3-[(甲胺基)羰基]苯基二羥基硼烷(7.0毫克, 0.039毫莫耳)及肆(三苯膦)鈦(0)(0.9毫克, 0.0008毫莫耳)在1,4-二氧陸園(0.78毫升)中之混合物內。將所形成之混合物加熱, 並於120°C下攪拌2小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋, 並以水與鹽水洗滌。使有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 在減壓下濃縮。使殘留物藉預備之HPLC純化, 而得所要之產物。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 497.1/499.1.

### 實例 81

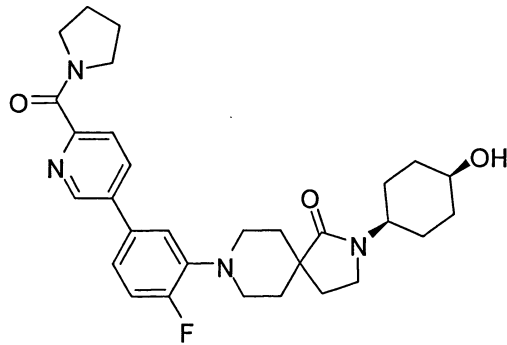
8-(5-溴基-2-氟苯基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



將2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮(0.50克, 2.0毫莫耳)、4-溴基-1-氟基-2-碘苯(0.894克, 2.97毫莫耳)、碘化銅(I)(0.0586克, 0.308毫莫耳)、磷酸鉀(1.26克, 0.596毫莫耳)及1,2-乙烷二醇(0.23毫升, 4.1毫莫耳)在1-丁醇(2.5毫升)中之混合物, 於100°C下加熱過夜。將反應混合物以水處理, 以醚萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥, 及過濾。使濾液在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠管柱上純化, 使用己烷中之醋酸乙酯(梯度液: 0至50%), 而得所要之產物(0.59克, 70%)。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 425.0/427.0.

### 實例 82

8-{2-氟基-5-[6-(四氫吡咯-1-基羰基)吡啶-3-基]苯基}-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



1) 5-溴基吡啶-2-氯化碳醯

於5-溴基吡啶-2-羧酸(2.5克，12毫莫耳)在二氯甲烷(10.0毫升)中之混合物內，添加氯化草醯(1.6毫升，18毫莫耳)，接著為N,N-二甲基甲醯胺(0.020毫升，0.26毫莫耳)。於室溫下攪拌2小時後，使混合物在減壓下蒸發。殘留物為氯化醯，將其直接使用於下一步驟反應。

2) 5-溴基-2-(四氫吡咯-1-基羰基)吡啶

使上文氯化醯溶於二氯甲烷(20.0毫升)中。於此溶液中，添加四氫吡咯(1.2毫升，15毫莫耳)與三乙胺(5.2毫升，37毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之混合物。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，以碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅。以二氯甲烷(3 x 20毫升)萃取混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及過濾。在減壓下蒸發濾液。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用己烷中之醋酸乙酯(梯度液：0至60%)，而產生所要之產物。

3) 2-(四氫吡咯-1-基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶

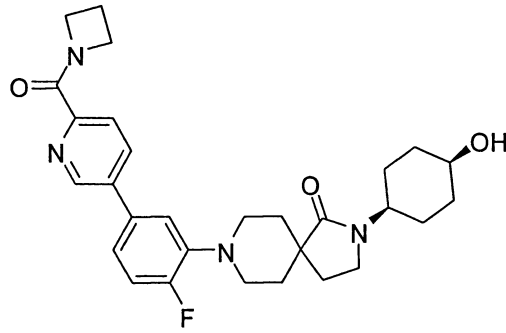
在氮大氣下，於5-溴基-2-(四氫吡咯-1-基羰基)吡啶(1.0克，4.1毫莫耳)與4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']雙[[1,3,2]二氧硼伍園基](1.2克，4.6毫莫耳)在1,4-二氧陸園(10.0毫升)中之混合物內，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈮(II)與二氯甲烷之複合物(1:1)(0.2克，0.2毫莫耳)、醋酸鉀(1.2克，12毫莫耳)及1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵(0.1克，0.2毫莫耳)。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。於冷卻至室溫後，使混合物經過矽藻土墊過濾，以醋酸乙酯洗滌，及濃縮。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用己烷中之醋酸乙酯梯度液：(0至40%)，而得所要之產物。

4) 8-{2-氟基-5-[6-(四氫吡咯-1-基羰基)吡啶-3-基]苯基}-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮

將水(0.10毫升)中之磷酸鉀(0.017克，0.078毫莫耳)添加至8-(5-溴基-2-氟苯基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮(15.0毫克，0.0353毫莫耳)、2-(四氫吡咯-1-基羰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶(16毫克，0.053毫莫耳)及肆(三苯膦)鈮(0)(1.0毫克，0.001毫莫耳)在1,4-二氧陸園(0.30毫升)中之混合物內。將所形成之混合物加熱，並於120°C下攪拌20分鐘。過濾混合物。將濾液以甲醇稀釋，並藉質量導引之逆相層析純化，而得所要之產物。LCMS： $(M+H)^+ = 521.2$ .

### 實例 83

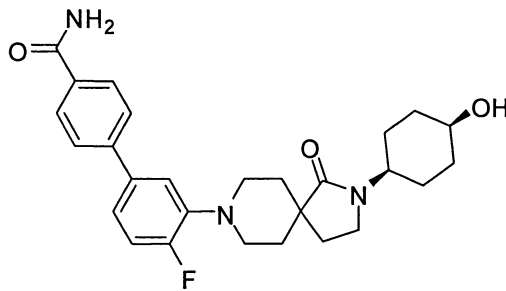
8-{5-[6-(一氮四園-1-基羰基)吡啶-3-基]-2-氟苯基}-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4,5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 507.1$ .

#### 實例 84

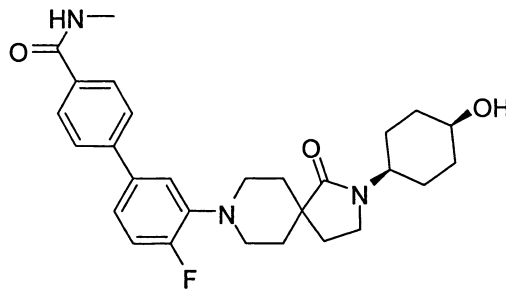
4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]聯苯基-4-羧醯胺



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 466.0$ .

#### 實例 85

4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-N-甲基聯苯-4-羧醯胺

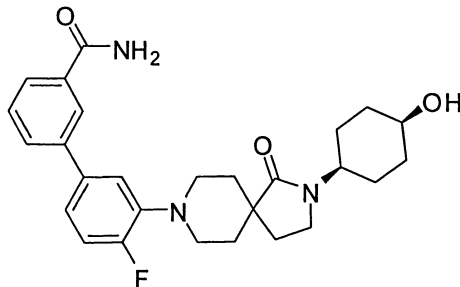


此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 480.1$ .



## 實例 86

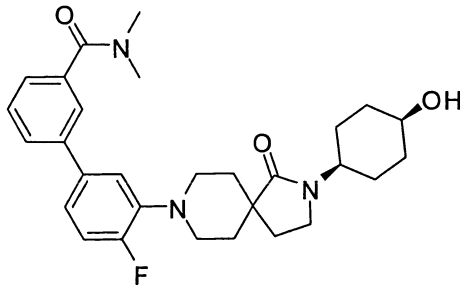
4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]聯苯基-3-羧醯胺



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 466.1$ .

## 實例 87

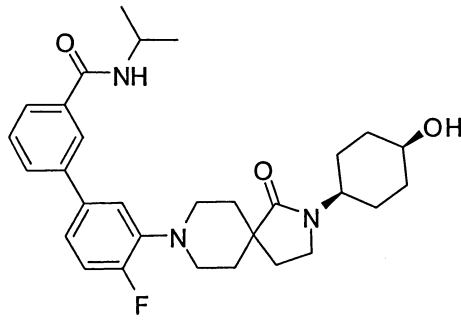
4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-N,N-二甲基聯苯基-3-羧醯胺



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 494.1$ .

## 實例 88

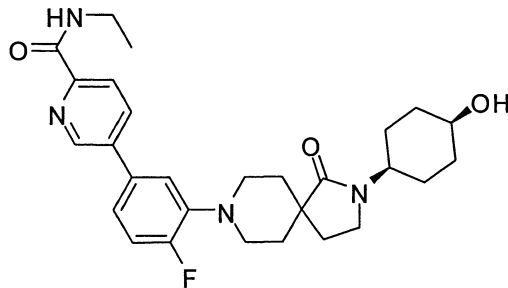
4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-N-異丙基聯苯基-3-羧醯胺



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 508.2$ .

### 實例 89

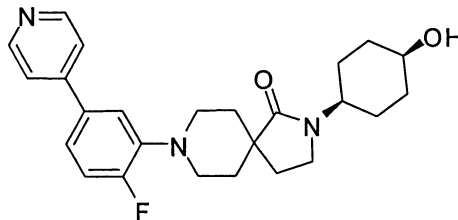
N-乙基-5-{4-氟基-3-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺  
 [4.5]癸-8-基]苯基}吡啶-2-羧醯胺



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 495.1$ .

### 實例 90

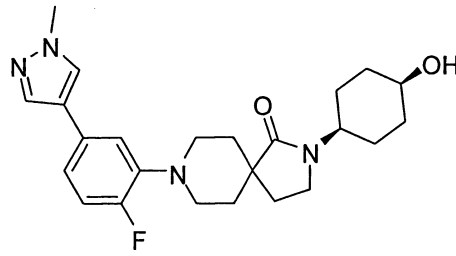
8-(2-氟基-5-吡啶-4-基苯基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
 [4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：  
 $(M+H)^+ = 424.1$ .

### 實例 91

8-[2-氟基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮



此化合物係使用類似關於實例 82 之程序製成。LCMS：

$(M+H)^+ = 427.1$ .

### 實例 A

#### 11 $\beta$ HSD1 之酵素檢測

所有活體外檢測均以經淨化之溶胞產物作為 11 $\beta$ HSD1 活性之來源進行。將表現全長人類 11 $\beta$ HSD1 之經抗原決定部位標記變型之 HEK-293 短暫轉染體藉離心採集。使約略  $2 \times 10^7$  個細胞再懸浮於 40 毫升溶胞緩衝劑 (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub> 及 250 mM 蔗糖) 中，並溶化在微流體化劑中。藉由離心分離使溶胞產物淨化，並將上層清液分成數液份，及冷凍。

11 $\beta$ HSD1 被待測化合物之抑制，係於活體外藉由閃爍親近檢測 (SPA) 評估。使乾燥待測化合物在 5 mM 下溶於 DMSO 中。使彼等在 DMSO 中稀釋至供 SPA 檢測用之適當濃度。將化合物之 0.8 微升 2 倍連續稀釋液點加在 DMSO 中，於 384 井板上，以致涵蓋 3 個對數之化合物濃度。將 20 微升已淨化之溶胞產物添加至各井中。藉由將檢測緩衝液 (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>) 中之 20 微升受質-輔因子混合物，添

加至 400  $\mu\text{M}$  NADPH, 25 nM  $^3\text{H}$ -可體松及 0.007% Triton X-100 之最後濃度內，以引發反應。使板於 37°C 下培養一小時。藉由添加已經與 10  $\mu\text{M}$  生胃酮及皮質固醇專一單株抗體預培養之 40 微升抗老鼠塗覆 SPA 珠粒，使反應淬滅。在頂部計數閃爍計數器上讀取之前，使已淬滅之板於室溫下培養最少 30 分鐘。將未具有溶胞產物、經抑制溶胞產物及未具有 mAb 之對照組例行性地操作。於未被抑制之反應中，在此等條件下，約略 30% 輸入可體松係被 11 $\beta$ HSD1 降低。

根據此項檢測，具有 IC<sub>50</sub> 值低於約 20  $\mu\text{M}$  之待測化合物係被認為是具活性。

## 實例 B

### 關於 HSD 活性之細胞為基礎之檢測

藉由 Ficoll 密度離心，自正常人類志願者單離末梢血液單核細胞 (PBMC)。在 96 井板中，將細胞於 4 x 10<sup>5</sup> 個細胞 / 井下，覆蓋在 200 微升 AIM V (Gibco-BRL) 培養基中。將細胞以 50 毫微克 / 毫升重組人類 IL-4 (R&D 系統) 刺激過夜。隔天早晨，於不同濃度之化合物存在或不存在下，添加 200 nM 可體松 (Sigma)。使細胞培養 48 小時，然後採集上層清液。可體松之轉化成皮質固醇係藉市購可得 ELISA (Assay Design) 測定。

根據此項檢測，具有 IC<sub>50</sub> 值低於約 20  $\mu\text{M}$  之待測化合物係被認為是具活性。

除了本文中所述者以外，本發明之各種修正將為熟諳此藝者自前文說明所顯而易見。此種修正亦意欲落在隨文所附請求項之範圍內。每一件參考資料，包括本申請案中所

引用之所有專利、專利申請案及公報，均以其全文併於本文供參考。

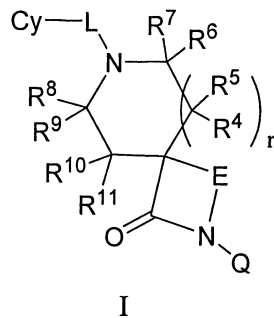
**五、中文發明摘要：**

本發明係關於11- $\beta$  羥基類固醇脫氫酶類型1之抑制劑，及其醫藥組合物。本發明化合物可用於治療各種與11- $\beta$  羥基類固醇脫氫酶類型1之表現或活性有關聯之疾病。

**六、英文發明摘要：**

## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前體藥物，其中：

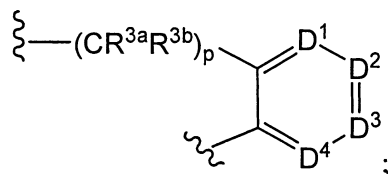
Cy為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代；

L為不存在、 $(CR^{12}R^{13})_q$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 或 $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ；

Q為 $-(CR^1R^2)_m-A$ ；

A為環烷基、雜環烷基或雜芳基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W'-X'-Y'-Z'取代；

E為 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$ 或下式基團：



$D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 及 $D^4$ 係獨立選自N與 $CR^{15}$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^{2a}$ 係獨立選自H與 $C_{1-8}$ 烷基；

$R^{3a}$ 與 $R^{3b}$ 係獨立選自H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{2-4}$ 烯基及 $C_{2-4}$ 炔基；

$R^{3c}$ 為H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基或CO-( $C_{1-4}$ 烷基)；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 係獨立選自H、OC(O) $R^{a'}$ 、OC(O)OR $^{b'}$ 、C(O)OR $^{b'}$ 、OC(O)NR $^{c'}$ R $^{d'}$ 、NR $^{c'}$ R $^{d'}$ 、NR $^{c'}$ C(O) $R^{a'}$ 、NR $^{c'}$ C(O)OR $^{b'}$ 、S(O) $R^{a'}$ 、S(O)NR $^{c'}$ R $^{d'}$ 、S(O) $_2$ R $^{a'}$ 、S(O) $_2$ NR $^{c'}$ R $^{d'}$ 、OR $^{b'}$ 、SR $^{b'}$ 、鹵基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1, 2或3個 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^5$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^7$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^8$ 與 $R^9$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^6$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^8$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環



烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^9$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^9$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

$R^{12}$ 與 $R^{13}$ 係獨立選自H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 及 $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ ；

$R^{14}$ 為鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 或 $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ ；

$R^{15}$ 為H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}$ 、 $OC(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $C(O)R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $S(O)R^{b''}$ 、 $S(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $S(O)_2R^{b''}$ ，或 $S(O)_2NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ ；

W、W'及W''係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$ 次烷基、 $C_{2-6}$ 次烯基、 $C_{2-6}$ 次炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、

$\text{SO}_2$ 、 $\text{SONR}^e$ 及 $\text{NR}^e\text{CONR}^f$ ，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基各視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基及 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基；

X、X'及X"係獨立選自不存在、 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、酮基、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基及 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基；

Y、Y'及Y"係獨立選自不存在、 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、 $\text{CONR}^e$ 、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{SONR}^e$ 及 $\text{NR}^e\text{CONR}^f$ ，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基各視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基及 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基；

Z、Z'及Z"係獨立選自H、鹵基、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基、 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、鹵基、鹵基硫基、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)R}^b$ 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、

$C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、  
 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、  
 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

其中兩個連接至相同原子之-W-X-Y-Z係視情況形成3-20員環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2或3個-W"-X"-Y"-Z"取代；

其中兩個連接至相同原子之-W'-X'-Y'-Z'係視情況形成3-20員環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2或3個-W"-X"-Y"-Z"取代；

其中-W-X-Y-Z不為H；

其中-W'-X'-Y'-Z'不為H；

其中-W"-X"-Y"-Z"不為H；

$R^a$ 、 $R^{a'}$ 及 $R^{a''}$ 係獨立選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^b$ 、 $R^{b'}$ 及 $R^{b''}$ 係獨立選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、

C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

R<sup>c</sup>與R<sup>d</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c</sup>與R<sup>d</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>c'</sup>與R<sup>d'</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c'</sup>與R<sup>d'</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>c''</sup>與R<sup>d''</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳

烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^c$  與  $R^d$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^e$  與  $R^f$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^e$  與  $R^f$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^i$  為 H、CN 或  $NO_2$ ；

m 為 0, 1, 2 或 3；

n1 為 1, 2, 3 或 4；

n2 為 0, 1, 2, 3 或 4；

p 為 0, 1 或 2；

q 為 1, 2 或 3；

q1 為 0, 1 或 2 ;

q2 為 0, 1 或 2 ; 及

r 為 1 或 2 ;

其附帶條件是 :

(a) 當 Q 不為被 1, 2, 3, 4 或 5 個 OH 取代之環烷基時, 則 L 不為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CHOH}$  或  $\text{CH}_2\text{CO}$ ; 且

(b) 當 E 為  $\text{CONR}^{3c}$ , 且 m 為 1 時, 則 A 不為視情況經取代之雜芳基。

2. 如請求項 1 之化合物, 或其藥學上可接受之鹽, 其中 Cy 為芳基或雜芳基, 各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。
3. 如請求項 1 之化合物, 或其藥學上可接受之鹽, 其中 Cy 為芳基或雜芳基, 各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代, 其中 W 為 O 或不存在, X 為不存在, 且 Y 為不存在。
4. 如請求項 1 之化合物, 或其藥學上可接受之鹽, 其中 Cy 為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、咪唑基、噁唑基、吡嗪基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、吡咯并 [2,3-d] 嘧啶基或 1,3-苯并噁唑基, 各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。
5. 如請求項 1 之化合物, 或其藥學上可接受之鹽, 其中 Cy 為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、咪唑基、噁唑基、吡嗪基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、吡咯并 [2,3-d] 嘧啶基或 1,3-苯并噁唑基, 各視情況被 1, 2, 3 或 4 個鹵基、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、雜芳基氧基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、

$\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或雜芳基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$  或  $\text{COOR}^a$  取代。

6. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 Cy 為苯基、吡啶基、嘓啶基、吡咩基或 1,3-苯并噻啞基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。
7. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 Cy 為苯基、吡啶基、嘓啶基、吡咩基或 1,3-苯并噻啞基，各視情況被 1, 2, 3 或 4 個鹵基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、雜芳基氧基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該  $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基或雜芳基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)R}^d$  或  $\text{COOR}^a$  取代。
8. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 Cy 為苯基、吡啶基、嘓啶基、吡咩基或 1,3-苯并噻啞基，各視情況被 1, 2, 3 或 4 個鹵基、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基或芳基取代，其中各該  $\text{C}_{1-6}$  烷基或芳基係視情況被 1, 2 或 3 個鹵基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基或  $\text{CN}$  取代。
9. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 Cy 為環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代。

10. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中Cy為環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代，其中W為O或不存在，X為不存在，且Y為不存在。
11. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中Cy為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、氮丙啶基、一氮四環基、四氫吡咯、六氫吡啶基、六氫吡啶基或嗎福啉基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代。
12. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中Cy為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基、氮丙啶基、一氮四環基、四氫吡咯、六氫吡啶基、六氫吡啶基或嗎福啉基，各視情況被1, 2, 3或4個鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>烷氧基、雜芳基氧基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷氧基、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該C<sub>1-6</sub>烷基、芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>或COOR<sup>a</sup>取代。
13. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中Cy為環己基或六氫吡啶基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個-W-X-Y-Z取代。
14. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中L為不存在。
15. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中L為(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q1</sub>S(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q2</sub>、(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q1</sub>SO<sub>2</sub>(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q2</sub>或





16. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中L為  
 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{SO}_2(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}。$
17. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中L為  
 S、SO或SO<sub>2</sub>。
18. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中L為  
 SO<sub>2</sub>。
19. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中L為  
 CO。
20. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中Q為A。
21. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中Q為  
 $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m-\text{A}$ ，且m為1, 2或3。
22. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為  
 環烷基、雜環烷基或雜芳基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個  
 $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ 取代，其中W'為O或不存在，X'為不存在，且Y'  
 為不存在。
23. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為  
 環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個 $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$   
 取代。
24. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為  
 環烷基或雜環烷基，各視情況被1或2個 $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ 取代。
25. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為  
 環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個OH、C<sub>1-4</sub>  
 烷氧基、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、-O-雜芳基、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1-4</sub>

- 烷基)-CN、COOR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>取代。
26. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為環烷基，視情況被1, 2, 3, 4或5個OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、-O-雜芳基、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-CN、COOR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>取代。
27. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或金剛烷基，各視情況被1, 2, 3, 4或5個OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、-O-雜芳基、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1-4</sub>烷基)-CN、COOR<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>或NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>取代。
28. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為環戊基或環己基，各被1, 2, 3, 4或5個OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-O-雜芳基或-(C<sub>1-4</sub>烷基)-OH取代。
29. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為被1, 2, 3, 4或5個OH取代之環己基。
30. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為於4-位置處被至少一個-W'-X'-Y'-Z'取代之環己基。
31. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為於4-位置處被至少一個OH、CN或-O-X'-Y'-Z'取代之環己基。
32. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為於4-位置處被1或2個OH取代之環己基。
33. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為於4-位置處被1個OH取代之環己基。
34. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為

環烷基或雜環烷基，各被至少兩個  $-W'-X'-Y'-Z'$  取代，其中該至少兩個  $-W'-X'-Y'-Z'$  之兩個係連接至相同原子，且和彼等所連接之原子一起形成3-20員環烷基或雜環烷基，各視情況被1, 2或3個  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代。

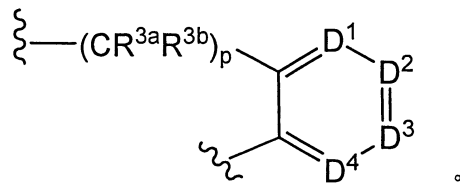
35. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為雜芳基，視情況被1, 2, 3, 4或5個  $-W'-X'-Y'-Z'$  取代。

36. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中A為吡啶基、嘧啶基、三吡基、咪唑基噻唑基、吡嗪基、嘌呤基、喹啉基、喹啶基、異喹啉基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基或1,3-苯并噻唑基，各視情況被1, 2, 3或4個  $OR^a$ 、 $SR^a$ 、鹵基、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$  烷氧基、雜芳基氧基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^e S(O)_2 R^b$ 、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中各該  $C_{1-6}$  烷基、芳基或雜芳基係視情況被1, 2或3個鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$  或  $COOR^a$  取代。

37. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中E為亞甲基、次乙基或次丙基。

38. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中E為次乙基。

39. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中E為下式基團：



40. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、D<sup>3</sup>及D<sup>4</sup>各為CR<sup>15</sup>。
41. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、D<sup>3</sup>及D<sup>4</sup>之一或兩個為N。
42. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各獨立為H、OC(O)R<sup>a'</sup>、OC(O)OR<sup>b'</sup>、C(O)OR<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>a'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>b'</sup>、S(O)R<sup>a'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a'</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、OR<sup>b'</sup>、SR<sup>b'</sup>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基。
43. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各獨立為H、C<sub>1-10</sub>烷基或C<sub>1-10</sub>鹵烷基。
44. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各為H。
45. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3a</sup>與R<sup>3b</sup>各為H。
46. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中r為1。
47. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中r為2。
48. 如請求項1之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中q1與

q2 之總和為 0, 1 或 2。

49. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 q1 與 q2 之總和為 0。

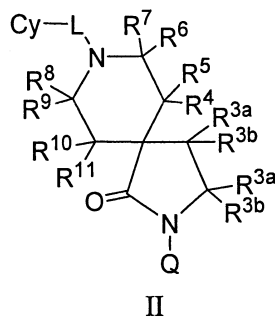
50. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 q1 與 q2 之總和為 1。

51. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中  $R^{12}$  與  $R^{13}$  各為 H。

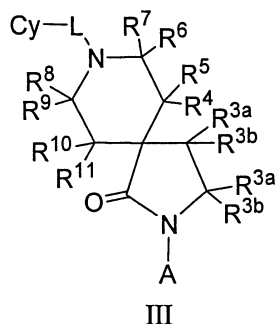
52. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中  $R^1$  與  $R^2$  之至少一個為  $C_{1-4}$  烷基。

53. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 n1 為 2。

54. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其具有式 II：



55. 如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其具有式 III：



56. 如請求項 55 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 L 為不存在、SO<sub>2</sub> 或 CO<sub>2</sub>。
57. 如請求項 55 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 L 為不存在，且 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>3a</sup> 與 R<sup>3b</sup> 各獨立為 H、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 鹵烷基。
58. 如請求項 57 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>3a</sup> 與 R<sup>3b</sup> 各獨立為 H。
59. 如請求項 58 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 A 為被 1 或 2 個 OH 取代之環己基。
60. 如請求項 1 之化合物，其係選自：
- 8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 8-(5-氯基-3-氟基吡啶-2-基)-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 2-(2-環己基-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基)菸鹼脞；
  - 2-環己基-8-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 8-[5-(4-氯苯基)吡啶-2-基]-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 8-苯甲醯基-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 2-環己基-8-(環己羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 2-環己基-8-(六氫吡啶-1-基羰基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 8-[(3-氯基-2-甲基苯基)磺醯基]-2-環己基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；
  - 4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

3-氟基-4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

3,5-二氟-4-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

8-(3-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]菸鹼脞；

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]異菸鹼脞；

8-(2-氯基吡啶-4-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-氯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-溴基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

6-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]菸鹼脞；

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-氯基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-溴基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-溴基-3-氯基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-[3-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(反式-4-羥基環己基)-8-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(6-氟基吡啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(反式-4-羥基環己基)-8-(3,5,6-三氟-4-甲基吡啶-2-基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

6-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-2-甲基菸鹼脞；



2-(反式-4-羥基環己基)-8-[6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-[3-氟基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3-氟基吡啶-4-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-氟基嘓啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-乙基嘓啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-溴基嘓啶-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

3-[2-(反式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-2-甲脞；

8-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(反式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]菸鹼脞；

8-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(2,5-二氟吡啶-3-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮；

8-(5-氯基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二  
氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-氯基-2-氟基吡啶-3-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二  
氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮；

8-(5-溴基-3-氟基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二  
氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-(5-溴基-3-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二  
氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,8-二氮  
螺[4.5]癸-1-酮；

2-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]異  
菸鹼脛；

8-[3-氯基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(順式-4-羥基環己  
基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(順式-4-羥基環己基)-8-吡啶-2-基-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-  
酮；

8-(6-氯基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]  
癸-1-酮；

8-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺  
[4.5]癸-1-酮；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸甲酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸乙酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸乙炔酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}胺基甲酸丙酯；

N-{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-5-甲基吡啶-3-基}環丙烷羧醯胺；

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基四氫吡咯-1-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基-1,3-四氫嘧啶-3-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

2-(順式-4-羥基環己基)-8-[3-甲基-5-(2-酮基-1,3-嘧啶-3-基)吡啶-2-基]-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

{5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸甲酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸甲酯；

{5-氯基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸乙酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸乙酯；

{5-氟基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸丙-2-炔-1-基酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸乙炔酯；

{5-氟基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸丙酯；

{6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}胺基甲酸丙酯；

3-氟基-4-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

4-氟基-3-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

3,5-二氟-4-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

3,4-二氟-5-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯甲脞；

3-{5-氟基-6-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]吡啶-3-基}-N-甲基苯甲醯胺；

8-(5-溴基-2-氟苯基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-{2-氟基-5-[6-(四氫吡咯-1-基羰基)吡啶-3-基]苯基}-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

8-{5-[6-(一氮四環-1-基羰基)吡啶-3-基]-2-氟苯基}-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]聯苯基-4-羧醯胺；

4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-N-甲基聯苯-4-羧醯胺；

4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]聯苯基-3-羧醯胺；

4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-N,N-二甲基聯苯基-3-羧醯胺；

4'-氟基-3'-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]-N-異丙基聯苯基-3-羧醯胺；

N-乙基-5-{4-氟基-3-[2-(順式-4-羥基環己基)-1-酮基-2,8-二氮螺[4.5]癸-8-基]苯基}吡啶-2-羧醯胺；

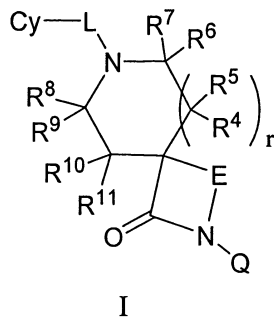
8-(2-氟基-5-吡啶-4-基苯基)-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；及

8-[2-氟基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]-2-(順式-4-羥基環己基)-2,8-二氮螺[4.5]癸-1-酮；

或其藥學上可接受之鹽。

61. 一種組合物，其包含如請求項1至60中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，及至少一種藥學上可接受之載劑。

62. 一種調制11 $\beta$ HSD1活性之方法，其包括使該11 $\beta$ HSD1與式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前體藥物接觸，其中：

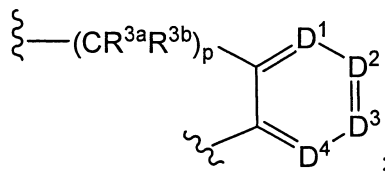
Cy 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代；

L 為不存在、 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_q$ 、 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{O}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$ 、 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{S}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$ 、 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{SO}_2(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$ 、 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{SO}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$ 、 $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{CO}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$  或  $(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q1}\text{CONR}^{2a}(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{q2}$ ；

Q 為  $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m\text{-A}$ ；

A 為環烷基、雜環烷基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W'-X'-Y'-Z' 取代；

E 為  $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n1}\text{-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{CO-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{OCO-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{SO-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{SO}_2\text{-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{NR}^{3c}\text{-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{CONR}^{3c}\text{-}$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_{n2}\text{NR}^{3c}\text{CO-}$  或下式基團：



$\text{D}^1$ 、 $\text{D}^2$ 、 $\text{D}^3$  及  $\text{D}^4$  各為 N 或  $\text{CR}^{15}$ ；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及  $\text{R}^{2a}$  係獨立選自 H 與  $\text{C}_{1-8}$  烷基；

$\text{R}^{3a}$  與  $\text{R}^{3b}$  係獨立選自 H、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基及  $\text{C}_{2-4}$  炔基；

$R^{3c}$  為 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基或  $CO-(C_{1-4}$  烷基)；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  係獨立選自 H、 $OC(O)R^{a'}$ 、 $OC(O)OR^{b'}$ 、 $C(O)OR^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)R^{a'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)OR^{b'}$ 、 $S(O)R^{a'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{a'}$ 、 $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $OR^{b'}$ 、 $SR^{b'}$ 、鹵基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  鹵烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 1, 2 或 3 個  $R^{14}$  取代；

或  $R^4$  與  $R^5$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-14 員環烷基或雜環烷基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

或  $R^6$  與  $R^7$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-14 員環烷基或雜環烷基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

或  $R^8$  與  $R^9$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-14 員環烷基或雜環烷基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

或  $R^{10}$  與  $R^{11}$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-14 員環烷基或雜環烷基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

或  $R^4$  與  $R^6$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或 3-7 員稠合雜環烷基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

或  $R^6$  與  $R^8$  和彼等所連接之碳原子一起形成 3-7 員稠合環烷基或 3-7 員稠合雜環烷基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

或  $R^4$  與  $R^9$  一起形成  $C_{1-3}$  次烷基橋基，其係視情況被  $R^{14}$

取代；

或  $R^4$  與  $R^{10}$  一起形成  $C_{1-3}$  次烷基橋基，其係視情況被  $R^{14}$

取代；

或  $R^6$  與  $R^{10}$  一起形成  $C_{1-3}$  次烷基橋基，其係視情況被  $R^{14}$

取代；

或  $R^9$  與  $R^{10}$  一起形成  $C_{1-3}$  次烷基橋基，其係視情況被  $R^{14}$

取代；

$R^{12}$  與  $R^{13}$  係獨立選自 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$  及  $S(O)_2 NR^c R^d$ ；

$R^{14}$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$  或  $S(O)_2 NR^c R^d$ ；

$R^{15}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ ，或  $S(O)_2 NR^c R^d$ ；

W、W' 及 W'' 係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  及  $NR^e CONR^f$ ，其中該  $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基各視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立



選自鹵基、OH、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷胺基及 $C_{2-8}$ 二烷胺基；

X、X'及X''係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$ 次烷基、 $C_{2-6}$ 次烯基、 $C_{2-6}$ 次炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $C_{1-6}$ 次烷基、 $C_{2-6}$ 次烯基、 $C_{2-6}$ 次炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷胺基及 $C_{2-8}$ 二烷胺基；

Y、Y'及Y''係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$ 次烷基、 $C_{2-6}$ 次烯基、 $C_{2-6}$ 次炔基、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>及NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>，其中該 $C_{1-6}$ 次烷基、 $C_{2-6}$ 次烯基或 $C_{2-6}$ 次炔基各視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷胺基及 $C_{2-8}$ 二烷胺基；

Z、Z'及Z''係獨立選自H、鹵基、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷胺基、 $C_{2-8}$ 二烷胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、鹵基硫基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、

$S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  及  $S(O)_2NR^cR^d$ ；

其中兩個連接至相同原子之  $-W-X-Y-Z$  係視情況形成 3-20 員環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2 或 3 個  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代；

其中兩個連接至相同原子之  $-W'-X'-Y'-Z'$  係視情況形成 3-20 員環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2 或 3 個  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代；

其中  $-W-X-Y-Z$  不為 H；

其中  $-W'-X'-Y'-Z'$  不為 H；

其中  $-W''-X''-Y''-Z''$  不為 H；

$R^a$ 、 $R^{a'}$  及  $R^{a''}$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^b$ 、 $R^{b'}$  及  $R^{b''}$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^c$  與  $R^d$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^c$  與  $R^d$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^{c'}$  與  $R^{d'}$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^{c'}$  與  $R^{d'}$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^{c''}$  與  $R^{d''}$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、

環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c</sup>與R<sup>d</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>e</sup>與R<sup>f</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>e</sup>與R<sup>f</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>i</sup>為H、CN或NO<sub>2</sub>；

m為0, 1, 2或3；

n<sub>1</sub>為1, 2, 3或4；

n<sub>2</sub>為0, 1, 2, 3或4；

p為0, 1或2；

q為1, 2或3；

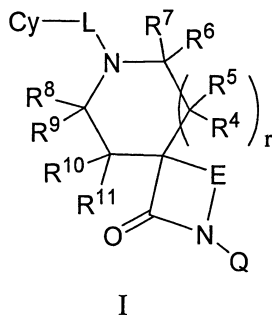
q<sub>1</sub>為0, 1或2；

q<sub>2</sub>為0, 1或2；及

r 為 1 或 2。

63. 如請求項 62 之方法，其中該調制為抑制。

64. 一種式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療疾病，其中該疾病係與 11 $\beta$ HSD1 之表現或活性有關聯：



其中：

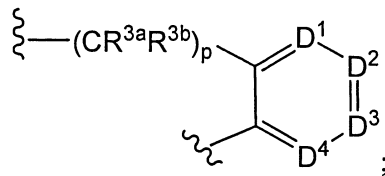
Cy 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W-X-Y-Z 取代；

L 為不存在、 $(CR^{12}R^{13})_q$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ 、 $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$  或  $(CR^{12}R^{13})_{q1}CONR^{2a}(CR^{12}R^{13})_{q2}$ ；

Q 為  $-(CR^1R^2)_m-A$ ；

A 為環烷基、雜環烷基或雜芳基，各視情況被 1, 2, 3, 4 或 5 個 -W'-X'-Y'-Z' 取代；

E 為  $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CONR^{3c}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$  或下式基團：



$D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 及 $D^4$ 係獨立選自N與 $CR^{15}$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^{2a}$ 係獨立選自H與 $C_{1-8}$ 烷基；

$R^{3a}$ 與 $R^{3b}$ 係獨立選自H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{2-4}$ 烯基或 $C_{2-4}$ 炔基；

$R^{3c}$ 為H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基或CO-( $C_{1-4}$ 烷基)；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 係獨立選自H、OC(O) $R^a$ 、OC(O) $R^b$ 、C(O) $R^b$ 、OC(O) $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、C(O) $R^a$ 、 $NR^c$ 、C(O) $R^b$ 、S(O) $R^a$ 、S(O) $NR^c$ 、 $R^d$ 、S(O) $_2$  $R^a$ 、S(O) $_2$  $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $OR^b$ 、 $SR^b$ 、鹵基、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1, 2或3個 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^5$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^7$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^8$ 與 $R^9$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基

基或雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^6$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^8$ 和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^9$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^4$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^6$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

或 $R^9$ 與 $R^{10}$ 一起形成 $C_{1-3}$ 次烷基橋基，其係視情況被 $R^{14}$ 取代；

$R^{12}$ 與 $R^{13}$ 係獨立選自H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 及 $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ ；

$R^{14}$ 為鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 或 $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ ；

$R^{15}$ 為H、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}$ 、 $OC(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  或  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

W、W'及W''係獨立選自不存在、 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、 $\text{CONR}^e$ 、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{SONR}^e$ 及 $\text{NR}^e\text{CONR}^f$ ，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基各視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基及 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基；

X、X'及X''係獨立選自不存在、 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基及 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基；

Y、Y'及Y''係獨立選自不存在、 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、 $\text{CONR}^e$ 、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{SONR}^e$ 及 $\text{NR}^e\text{CONR}^f$ ，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 次烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 次烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 次炔基各視情況被1,2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基及 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基；

Z、Z'及Z''係獨立選自H、鹵基、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 鹵烷氧基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷胺基、 $\text{C}_{2-8}$ 二烷胺基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、芳基、



環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、鹵基硫基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^eS(O)_2R^b$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$  及  $S(O)_2NR^cR^d$ ；

其中兩個連接至相同原子之  $-W-X-Y-Z$  係視情況形成 3-20 員環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2 或 3 個  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代；

其中兩個連接至相同原子之  $-W'-X'-Y'-Z'$  係視情況形成 3-20 員環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2 或 3 個  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代；

其中  $-W-X-Y-Z$  不為 H；

其中  $-W'-X'-Y'-Z'$  不為 H；

其中  $-W''-X''-Y''-Z''$  不為 H；

$R^a$ 、 $R^a'$  及  $R^a''$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^b$ 、 $R^b'$  及  $R^b''$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳

烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

R<sup>c</sup>與R<sup>d</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c</sup>與R<sup>d</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>c'</sup>與R<sup>d'</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^c$  與  $R^d$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^c$  與  $R^d$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^c$  與  $R^d$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^e$  與  $R^f$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或  $R^e$  與  $R^f$  和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

$R^i$  為 H、CN 或  $NO_2$ ；

m 為 0, 1, 2 或 3；

$n_1$  為 1, 2, 3 或 4 ;

$n_2$  為 0, 1, 2, 3 或 4 ;

$p$  為 0, 1 或 2 ;

$q$  為 1, 2 或 3 ;

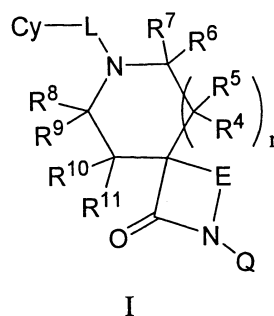
$q_1$  為 0, 1 或 2 ;

$q_2$  為 0, 1 或 2 ; 及

$r$  為 1 或 2 。

65. 如請求項 64 之用途，其中該疾病為肥胖、糖尿病、葡萄糖不容許性、胰島素抗藥性、高血糖、動脈粥瘤硬化、高血壓、血脂肪過多、認知力減弱、癡呆症、抑鬱、青光眼、心血管病症、骨質疏鬆症、發炎、代謝徵候簇、冠狀心臟疾病、第 2 型糖尿病、皮質固醇過高症、雄激素過量或多囊卵巢徵候簇 (PCOS) 。

66. 一種式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在病患中治療肥胖、糖尿病、葡萄糖不容許性、胰島素抗藥性、高血糖、動脈粥瘤硬化、高血壓、血脂肪過多、認知力減弱、癡呆症、抑鬱、青光眼、心血管病症、骨質疏鬆症、發炎、代謝徵候簇、冠狀心臟疾病、第 2 型糖尿病、皮質固醇過高症、雄激素過量或多囊卵巢徵候簇 (PCOS) :





NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>b'</sup>、S(O)R<sup>a'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a'</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、OR<sup>b'</sup>、SR<sup>b'</sup>、鹵基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>鹵烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被1, 2或3個R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>6</sup>與R<sup>7</sup>和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>8</sup>與R<sup>9</sup>和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>10</sup>與R<sup>11</sup>和彼等所連接之碳原子一起形成3-14員環烷基或雜環烷基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>4</sup>與R<sup>6</sup>和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>6</sup>與R<sup>8</sup>和彼等所連接之碳原子一起形成3-7員稠合環烷基或3-7員稠合雜環烷基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>4</sup>與R<sup>9</sup>一起形成C<sub>1-3</sub>次烷基橋基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>4</sup>與R<sup>10</sup>一起形成C<sub>1-3</sub>次烷基橋基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

或R<sup>6</sup>與R<sup>10</sup>一起形成C<sub>1-3</sub>次烷基橋基，其係視情況被R<sup>14</sup>取代；

取代；

或  $R^9$  與  $R^{10}$  一起形成  $C_{1-3}$  次烷基橋基，其係視情況被  $R^{14}$  取代；

$R^{12}$  與  $R^{13}$  係獨立選自 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  及  $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ ；

$R^{14}$  為鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)R^{d'}$ 、 $NR^{c'}$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ 、 $S(O)_2R^{b'}$  或  $S(O)_2NR^{c'}$ 、 $R^{d'}$ ；

$R^{15}$  為 H、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a''}$ 、 $SR^{a''}$ 、 $C(O)R^{b''}$ 、 $C(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $OC(O)R^{b''}$ 、 $OC(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $C(O)R^{d''}$ 、 $NR^{c''}$ 、 $C(O)OR^{a''}$ 、 $S(O)R^{b''}$ 、 $S(O)NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ 、 $S(O)_2R^{b''}$ ，或  $S(O)_2NR^{c''}$ 、 $R^{d''}$ ；

W、W' 及 W'' 係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  及  $NR^eCONR^f$ ，其中該  $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基各視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$  烷胺基及  $C_{2-8}$  二烷胺基；

X、X' 及 X'' 係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其

中該  $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、酮基、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$  烷胺基及  $C_{2-8}$  二烷胺基；

Y、Y' 及 Y'' 係獨立選自不存在、 $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  及  $NR^e CONR^f$ ，其中該  $C_{1-6}$  次烷基、 $C_{2-6}$  次烯基、 $C_{2-6}$  次炔基各視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$  烷胺基及  $C_{2-8}$  二烷胺基；

Z、Z' 及 Z'' 係獨立選自 H、鹵基、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、胺基、 $C_{1-4}$  烷胺基、 $C_{2-8}$  二烷胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、酮基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、鹵基硫基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $NR^e S(O)_2 R^b$ 、 $C(=NR^i)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=NR^i)NR^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$  及  $S(O)_2 NR^c R^d$ ；

其中兩個連接至相同原子之 -W-X-Y-Z 係視情況形成 3-20 員環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2 或 3 個 -W''-X''-Y''-Z'' 取代；



其中兩個連接至相同原子之  $-W'-X'-Y'-Z'$  係視情況形成 3-20 員環烷基或雜環烷基，各視情況被 1, 2 或 3 個  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代；

其中  $-W-X-Y-Z$  不為 H；

其中  $-W'-X'-Y'-Z'$  不為 H；

其中  $-W''-X''-Y''-Z''$  不為 H；

$R^a$ 、 $R^{a'}$  及  $R^{a''}$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^b$ 、 $R^{b'}$  及  $R^{b''}$  係獨立選自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

$R^c$  與  $R^d$  係獨立選自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、雜芳基、

環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c</sup>與R<sup>d</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>c'</sup>與R<sup>d'</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或R<sup>c'</sup>與R<sup>d'</sup>和彼等所連接之N原子一起形成4-, 5-, 6-或7-員雜環烷基；

R<sup>c''</sup>與R<sup>d''</sup>係獨立選自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基及雜環烷基烷基，其中該C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或 R<sup>c</sup> 與 R<sup>d</sup> 和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

R<sup>e</sup> 與 R<sup>f</sup> 係獨立選自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基、雜環烷基烷基，其中該 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基烷基或雜環烷基烷基係視情況被 H、OH、胺基、鹵基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基或雜環烷基取代；

或 R<sup>e</sup> 與 R<sup>f</sup> 和彼等所連接之 N 原子一起形成 4-, 5-, 6- 或 7- 員雜環烷基；

R<sup>i</sup> 為 H、CN 或 NO<sub>2</sub>；

m 為 0, 1, 2 或 3；

n<sub>1</sub> 為 1, 2, 3 或 4；

n<sub>2</sub> 為 0, 1, 2, 3 或 4；

p 為 0, 1 或 2；

q 為 1, 2 或 3；

q<sub>1</sub> 為 0, 1 或 2；

q<sub>2</sub> 為 0, 1 或 2；及

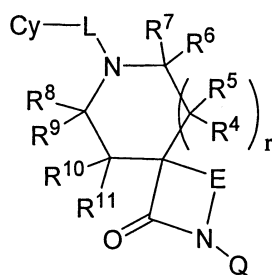
r 為 1 或 2。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I