

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： 97139016

※ 申請日期： 97.10.9

※IPC 分類： ~~C07D~~ A61K ^{31/435} (2006.01)
C07D 213/38 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

於位置 2 及 3 經取代之 5,6-二芳基吡啶化物，其製備及其醫療上之應用

5,6-DIARYLPYRIDINES SUBSTITUTED IN POSITIONS 2 AND 3,
PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 李歐奈爾 巴爾
BARRE, LIONEL
2. 法蘭西斯 巴斯
BARTH, FRANCIS
3. 菲利浦 波堤歐
POINTEAU, PHILIPPE
4. 莫瑞拉 瑞那迪-卡莫納
RINALDI-CARMONA, MURIELLE

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE
4. 法國 FRANCE

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. 法國；2007年10月12日；0707186

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

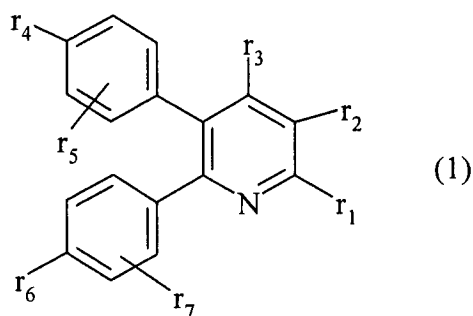
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於吡啶衍生物、其製備及其醫療應用。

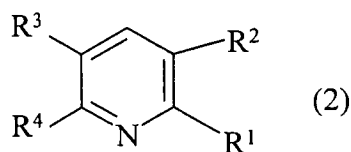
【先前技術】

國際專利申請案 WO 03/082 191 闡述下式之吡啶衍生物：



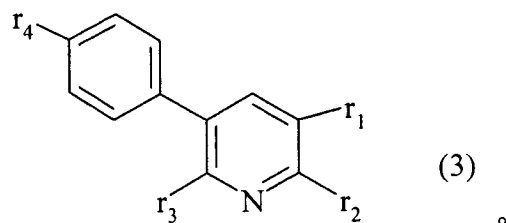
其中取代基 r_1 至 r_7 具有不同值。

美國專利 US 5 916 905 闡述下式之吡啶衍生物：

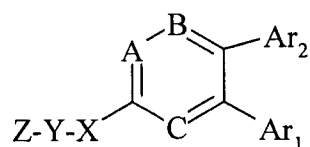


其中 R^3 及 R^4 可代表芳基且 R^2 可代表烷基羰基胺基烷基。

專利申請案 WO 2002/055 502 闡述下式之化合物：

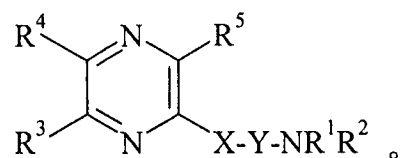


專利申請案 WO2006/113 704 闡述下式之化合物：



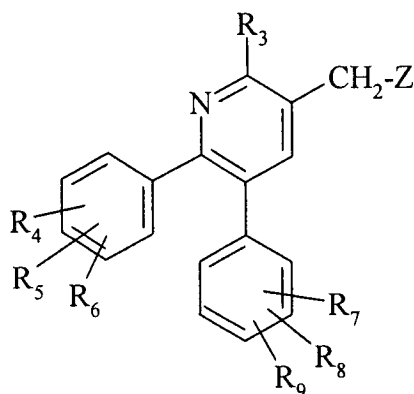
其中B可代表氮原子，且A及C代表碳原子。

專利申請案 WO 2004/111 034 闡述下式之吡嗪衍生物：



此等化合物被闡述為CB₁受體調節劑。

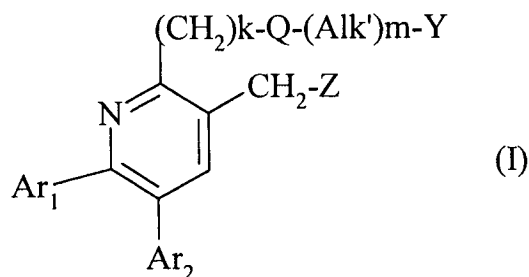
專利申請案 WO 2006/042 955 闡述作為大麻素CB₁受體拮抗劑之下式吡啶衍生物：



現在人們已經發現於位置2及3含特定取代基之新穎5,6-二芳基吡啶衍生物在中樞及/或周邊神經層面上對大麻素CB₁受體具有拮抗性。

【發明內容】

本發明之一個目標係對應於下式之化合物：



其中：

- Q代表氧原子、硫原子或基團 $-NR_1-$ ，其中 R_1 代表氫原子或基團 (C_1-C_4) 烷基；
- Z代表基團 $-N(R_3)XR_4$ 、 $-N(R_3)COOR_5$ 或 $-OCON(R_3)R_5$ ；
- X代表基團 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(R_6)-$ 或 $-CSN(R_6)-$ ；
- R_3 代表氫原子或基團 (C_1-C_4) 烷基；
- R_4 代表：
 - 基團 (C_3-C_{10}) 烷基，其未經取代或經基團 CF_3 取代；
 - 非芳香族 (C_3-C_{12}) 碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基或氰基；
 - 含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氰基、硝基及氧代基；
 - 吡啶基，其未經取代或經鹵素原子或基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷硫基、氰基或硝基取代；
 - 四氫萘基；萘基；
 - 苯并噻吩基或苯并呋喃基；
 - 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4)

烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷醯基、苯基或基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；

. 苯并二氧基(benzodioxyl)；

. 苯氧基亞甲基或1-苯氧基伸乙基，該等苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷醯基、苯基或基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；該等亞甲基或伸乙基未經取代或經選自基團 (C_1-C_4) 烷基之相同或不同取代基或者經 (C_3-C_7) 環烷基取代一次或多次；

. 苯基環丙基，該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷醯基、苯基或基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；

. (C_1-C_2) 伸烷基，其經一個或兩個選自下列之相同或不同取代基取代：

(i) C_3-C_{12} 非芳香族碳環基團，其未經取代或經相同或不同基團 (C_1-C_4) 烷基取代一次或多次基團；

(ii) 苯基，其未經取代或經一個或多個相同或不同

取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C₁-C₄) 烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷醯基、氰基、硝基、苯基或基團 S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

(iii) 含氧、含硫或含氮之 3 至 8 原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C₁-C₄) 烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷硫基、氰基或硝基；

而且，當 X 代表基團 -CON(R₆)- 或 -CSN(R₆)- 時，R₄ 可代表基團 (C₁-C₆) 烷醯基或苯甲醯基或苄基羰基，該等基團之苯基未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷醯基、苯基或基團 S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

R₅ 代表未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次之苯基，該等取代基係選自鹵素原子或基團 (C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、三氟甲硫基、基團 S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

- R_6 代表氫原子或基團 (C_1-C_4) 烷基；
- 或 R_4 及 R_6 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的 3 至 8 原子雜環基團，其未經取代或經選自基團 (C_1-C_4) 烷基、基團 (C_1-C_4) 烷醯基、基團 NR_7R_8 或 $CONR_7R_8$ 、苯基之相同或不同取代基取代一次或多次；該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基或基團 $OS(O)_nAlk$ 、 $S(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；
- R_7 及 R_8 彼此獨立地代表氫原子、基團 (C_1-C_4) 烷基或者 R_7 及 R_8 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的 4 至 8 原子飽和雜環基團；
- Ar_1 及 Ar_2 彼此獨立地代表未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次之苯基，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、氰基、硝基、基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；
- Y 代表基團 $-R_{1'}$ 、 $-OR_{5'}$ 、 $-N(R_{3'})X'R_{4'}$ 、 $-N(R_{3'})COOR_{5'}$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-CON(R_{3'})R_{5'}$ 、 $-CSN(R_{3'})R_{5'}$ 、 $-C(O)R_{2'}$ 、 $-C(O)-O-R_{2'}$ 、 $-SO_2R_{2'}$ 、 $-SO_2N(R_{3'})R_5$ 或 $-OCON(R_{3'})R_{5'}$ ；
- $R_{1'}$ 代表基團 $-CN$ 或可能含有選自氮、氧及硫之第二雜原子的含氧、含硫或含氮之 3 至 8 原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代

基或者經氧代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基、硝基；

- X'代表基團-CO-、-SO₂、-CON(R_{6'})-或-CSN(R_{6'})-；

- R_{2'}代表：

· 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經選自CF₃、(C₁-C₄)烷氧基及羥基之取代基取代；

· 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

· 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；

· 苄基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；

- R_{3'}代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

- R_{4'}代表：

- . 基團 (C_1-C_{10}) 烷基，其未經取代或經基團 CF_3 取代；
- . 非芳香族 (C_3-C_{12}) 碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、鹵素原子、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷硫基或氰基；
- . 含氧、含硫或含氮之 3 至 8 原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C_1-C_4) 烷硫基、氰基、硝基及氧代基；
- . 吡啶基，其未經取代或經鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羥基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C_1-C_4) 烷硫基、氰基或硝基取代；
- . 四氫萘基；萘基；
- . 苯并噻吩基或苯并呋喃基；
- . 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C_1-C_4) 烷醯基、苯基或基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；
- . 苯并二氧基；
- . 苯氧基亞甲基或 1-苯氧基伸乙基，該等苯基未經取

代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷醯基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；該等亞甲基或伸乙基未經取代或經基團(C₁-C₄)烷基或經(C₃-C₇)環烷基取代一次或多次；

· 苯基環丙基，該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷醯基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

· (C₁-C₂)伸烷基，其經一個或兩個選自下列之相同或不同取代基取代：

(i) C₃-C₁₂非芳香族碳環基團，其未經取代或經基團(C₁-C₄)烷基取代一次或多次；

(ii) 苯基，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷醯基、氰基、硝基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

(iii) 含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜

環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基或硝基；

而且，當X'代表基團-CON(R₆')-或-CSN(R₆')-時，R₄'可代表基團(C₁-C₆)烷醯基或苯甲醯基或苄基羧基，該等基團之苯基未經取代或經相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷醯基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

- R₅'代表：

· 氫原子；

· 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

· 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

· 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk、

$\text{OS(O)}_n\text{Alk}$ 或 NR_7R_8 。

- 或者 $\text{R}_{3'}$ 及 $\text{R}_{5'}$ 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的 3 至 8 原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、三氟甲基、基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基或基團 NR_7R_8 、基團 CONR_7R_8 ；且該基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基未經取代或經三氟甲基取代；且該苯基未經取代或經鹵素原子、基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 $\text{OS(O)}_n\text{Alk}$ 或 $\text{S(O)}_n\text{Alk}$ 取代一次或多次；
- $\text{R}_{6'}$ 代表氮原子或基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；
- 或者 $\text{R}_{4'}$ 及 $\text{R}_{6'}$ 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的 3 至 8 原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基、鹵素原子、羥基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、氧代基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷醯基、 NR_7R_8 或 CONR_7R_8 ；該基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基未經取代或經三氟甲基取代；且該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 $\text{OS(O)}_n\text{Alk}$ 或 $\text{S(O)}_n\text{Alk}$ ；

- R_7 及 R_8 彼此獨立地代表氫原子、基團 (C_1-C_4) 烷基或者 R_7 及 R_8 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的 4 至 8 原子飽和雜環基團；
- Alk 代表直線型或具支鏈 (C_1-C_7) 烷基；
- Alk' 代表直線型或具支鏈 (C_1-C_5) 烷基；
- n 代表 0、1 或 2；
- k 代表 0 或 1；
- m 代表 0 或 1；

呈鹼或酸加成鹽形式。

在作為本發明目標之式 (I) 化合物中，下列尤為突出：

- 式 (IA) 化合物，其中 Y 代表基團 $-C(O)R_2$ ；
- 式 (IB) 化合物，其中 Y 代表基團 $-SO_2, R_2$ ；
- 式 (IC) 化合物，其中 Y 代表基團 $-CON(R_3)R_5$ ；
- 式 (ID) 化合物，其中 Y 代表基團 $-CSNR_3R_5$ ；
- 式 (IE) 化合物，其中 Y 代表基團 $-C(O)-O-R_2$ ；
- 式 (IF) 化合物，其中 Y 代表基團 $-NR_7R_8$ ；
- 式 (IH) 化合物，其中 Y 代表基團 $-N(R_3)X'R_4$ ；
- 式 (IJ) 化合物，其中 Y 代表基團 $-OR_5$ ；
- 式 (IK) 化合物，其中 Y 代表基團 $-SO_2N(R_3)R_5$ ；
- 式 (IL) 化合物，其中 Y 代表基團 $-OCON(R_3)R_5$ ；
- 式 (IM) 化合物，其中 Y 代表基團 $-R_1$ ；
- 式 (IN) 化合物，其中 Y 代表基團 $-N(R_3)COO'R_5$ 。

按照本發明之第一變體，式 (I) 化合物對應於下列化合

物：

- 式(IA₁)化合物，其中Y代表基團-C(O)R_{2'}；
- 式(IB₁)化合物，其中Y代表基團-SO₂R_{2'}；
- 式(IC₁)化合物，其中Y代表基團-CON(R_{3'})R_{5'}；
- 式(ID₁)化合物，其中Y代表基團-CSNR_{3'}R_{5'}；
- 式(IE₁)化合物，其中Y代表基團-C(O)-O-R_{2'}；
- 式(IF₁)化合物，其中Y代表基團-NR_{7'}R_{8'}；
- 式(IJ₁)化合物，其中Y代表基團-OR_{5'}；
- 式(IM₁)化合物，其中Y代表基團-R_{1'}；

其中k代表1，Q代表基團NR₁，R₁較佳為氫原子或甲基，Alk'代表直線型(C₂-C₄)烷基，且其他取代基係如對式(I)化合物所定義。

按照此第一變體，R_{2'}、R_{3'}、R_{5'}、R_{7'}及R_{8'}較佳具有下文所述定義。

- R_{2'}代表：

- 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經選自CF₃、(C₁-C₄)烷氧基及羥基之取代基取代；
- 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羥基及三氟甲基；
- 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-

C₄)烷基及三氟甲硫基；

- 苄基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基及三氟甲硫基；
- R_{3'}代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；
- R_{5'}代表：
 - 氫原子；
 - 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；
 - 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基；
 - 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基或三氟甲硫基；
- R_{3'}及R_{5'}與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經選自鹵素原子、三氟甲基或基團(C₁-C₄)烷基之相同或不同取代基取代一次或多次，該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；
- R_{7'}及R_{8'}彼此獨立地代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基，

或者 $R_{7'}$ 及 $R_{8'}$ 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基團。

按照此第一變體，式 (IA_1) 、 (IB_1) 、 (IC_1) 及 (IJ_1) 之化合物為尤佳。

按照本發明之第二變體，式 (I) 化合物對應於下列化合物：

- 式 (IB_2) 化合物，其中 Y 代表基團 $-SO_2R_{2'}$ ；
- 式 (IC_2) 化合物，其中 Y 代表基團 $-CON(R_{3'})R_{5'}$ ；
- 式 (IF_2) 化合物，其中 Y 代表基團 $-NR_{7'}R_{8'}$ ；
- 式 (IJ_2) 化合物，其中 Y 代表基團 $-OR_{5'}$ ；
- 式 (IK_2) 化合物，其中 Y 代表基團 $-SO_2N(R_{3'})R_{5'}$ ；

其中 k 代表 1，Q 代表氧原子， Alk' 代表直線型 (C_2-C_4) 烷基，且其他取代基係如對式 (I) 化合物所定義。

按照此第二變體， $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{5'}$ 、 $R_{7'}$ 及 $R_{8'}$ 較佳具有下述定義。

- $R_{2'}$ 代表：
 - 基團 (C_1-C_{10}) 烷基，其未經取代或經選自 CF_3 、 (C_1-C_4) 烷氧基及羥基之取代基取代；
 - (C_3-C_{12}) 非芳香族碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基；
 - 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一

次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；

- R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；
- R₅代表：
 - 氫原子；
 - 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；
 - 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；
 - 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；
- R₃及R₅與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經選自鹵素原子、三氟甲基或基團(C₁-C₄)烷基之相同或不同取代基取代一次或多次，該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；
- R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇及R₈與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基

團。

按照本發明之第三變體，式(I)化合物對應於下列化合物：

- 式(IA₃)化合物，其中Y代表基團-C(O)R_{2'}；
- 式(IB₃)化合物，其中Y代表基團-SO₂R_{2'}；
- 式(IC₃)化合物，其中Y代表基團-CON(R_{3'})R_{5'}；
- 式(IF₃)化合物，其中Y代表基團-NR_{7'}R_{8'}；
- 式(IH₃)化合物，其中Y代表基團-N(R_{3'})X'R_{4'}；
- 式(IJ₃)化合物，其中Y代表基團-OR_{5'}；
- 式(IM₃)化合物，其中Y代表基團-R_{1'}；
- 式(IL₃)化合物，其中Y代表基團-CON(R_{3'})R_{5'}；

其中k代表0，m代表0或1，Q代表氧原子，Alk'代表直線型(C₂-C₄)烷基，且其他取代基係如對式(I)化合物所定義。

按照此第三變體，R_{1'}、R_{2'}、R_{3'}、R_{4'}、R_{5'}、R_{6'}、R_{7'}、R_{8'}及X'較佳具有下述定義：

- R_{1'}代表可能含有選自氮、氧及硫之第二雜原子的含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基或經氧代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基；
- X'代表基團-CO-、-SO₂-、-CON(R_{6'})-或-CSN(R_{6'})-；
- R_{2'}代表：
 - 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經選自CF₃、(C₁-

C₄)烷氧基及羥基之取代基取代；

- 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；
- 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；
- R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；
- R₄代表：
 - 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；
 - 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團(C₁-C₄)烷基、羥基、鹵素原子、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；
 - 含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基或氧代基；
 - 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)

烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基或NR₇R₈；

- R₅代表：

- 氫原子；

- 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

- 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

- 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；

- R₃及R₅與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、基團NR₇R₈或CONR₇R₈；

- R₆代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

- 或者R₄及R₆與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基或經基團(C₁-C₄)烷基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原

子、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氧代基，該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；

- R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇及R₈與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基團；
- 且Alk代表直線型或具支鏈(C₁-C₇)烷基。

至於在式(I)化合物中(且具體而言在對應於上述三種變體之各式化合物中)的Z，下列三個較佳基團Z尤為突出：

- (Z₁): -N(R₃)COR₄；
- (Z₂): -N(R₃)SO₂R₄；
- 及(Z₃): -N(R₃)CON(R₆)R₄；

其中R₃、R₄及R₆係如對式(I)化合物所定義。

更具體而言，對於此三個較佳基團Z₁、Z₂及Z₃而言：

- R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；
- R₄代表：
 - 基團(C₃-C₁₀)烷基；
 - 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同(C₁-C₄)-烷基取代一次或多次；
 - 含氧、含硫或含氮之4至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧

- 基、(C₁-C₄)烷基、氰基或硝基；
- 吡啶基，其未經取代或於氮原子處經鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基或基團(C₁-C₄)烷氧基取代；
 - 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、三氟甲硫基、氰基、(C₁-C₄)烷醯基、苯基或基團S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；
 - 苄基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷氧基、氰基、苯基或基團S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；
 - R₆代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；
 - 或者R₄及R₆與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的4至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團(C₁-C₄)烷基、基團(C₁-C₄)烷醯基、基團NR₇R₈或CONR₇R₈、苯基；該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲基；
 - R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇及R₈與其所連接氮原子一起構成選自六氫吡啶基、

吡咯啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、氮呋基及嗎啉基之雜環基團：；

- n代表0、1或2；

- 且Alk代表直線型或具支鏈(C₁-C₇)烷基。

特定言之，對Z₁及Z₂所定義取代基係如下：

- R₃代表氫原子或甲基，較佳為氫原子；

- R₄代表：

· (C₅-C₁₀)烷基；

· (C₅-C₇)環烷基，其未經取代或經甲基取代一次或多次；

· 含氧、含硫或含氮之4至8原子飽和雜環基團，其未經取代或經甲基取代一次或多次；

· 經鹵素原子或獨立地選自下列之基團取代一次或多次之苯基：三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、SO₂Alk或OSO₂Alk基團，

- 且Alk代表直線型或具支鏈(C₁-C₇)烷基。

甚至更具體而言，對於Z₁及Z₂而言，R₄代表2-丙基戊基、1-丙基丁基、5-甲基壬基、4-甲基庚基或4-甲基-2,6-二甲基庚基、環戊基、四甲基環戊基、環己基、四氫呋喃基、吡咯啉基、1,1,4,4-四甲基環戊基、2,2,5,5-四甲基呋喃基或2,2,5,5-四甲基吡咯啉基、苯基，其未經取代或經鹵素原子、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基取代或經基團SO₂Alk或OSO₂Alk取代。Alk代表直線型或具支鏈(C₁-

C₇)烷基。

特定言之，對Z₃所定義取代基係如下：

- R₃代表氫原子或甲基；
- R₄代表：
 - (C₅-C₁₀)烷基；
 - (C₅-C₇)環烷基，其未經取代或經甲基取代一次或多次；
 - 含氧、含硫或含氮之4至8原子飽和雜環基團，其未經取代或經甲基取代一次或多次；
 - 經獨立地選自下列之基團取代一次或多次之苯基：
 - 鹵素原子、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、
 - (C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、SO₂Alk或OSO₂Alk；
- Alk代表直線型或具支鏈(C₁-C₇)烷基；
- 且R₆代表氫原子或甲基。

甚至更具體而言，對於Z₃而言，R₄代表環己基、苯基，其未經取代或經鹵素原子或經甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基取代。

對於基團Ar₁及Ar₂而言，後者較佳彼此獨立地代表未經取代或經取代基取代一次或多次之苯基，該等取代基各自獨立地選自氯或溴原子及甲氧基或甲硫基。更佳地，Ar₁代表經氯或溴原子取代之苯基，且Ar₂代表經至少兩個鹵素原子取代之苯基；該兩個相同或不同的鹵素原子可選自氯或溴。

式(I)之化合物可包括一個或多個不對稱碳原子。因此，其可以對映異構體或非對映異構體形式存在。該等對映異構體及非對映異構體及其混合物(包括外消旋混合物)構成本發明之一部分。

式(I)之化合物可以鹼或酸加成鹽形式存在。該等加成鹽構成本發明之一部分。

該等鹽可用醫藥上可接受之酸製備，但用於(例如)純化或分離式(I)化合物之其他酸之鹽亦構成本發明之一部分。

在本發明之上下文中，使用下列定義：

- 鹵素原子：氟、氯、溴或碘；
- 基團(C₁-C₄)烷基或(各自地)(C₂-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₄)烷基、(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₇)烷基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₅-C₁₀)烷基：(C₁-C₄)或(各自地)(C₂-C₆)、(C₁-C₆)、(C₂-C₄)、(C₁-C₅)、(C₁-C₇)、(C₁-C₁₀)或(C₅-C₁₀)之直線型或具支鏈飽和脂肪族基團。可提及之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、戊基、己基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、2-丙基戊基、5-甲基壬基、4-甲基庚基、4-甲基-2,6-二甲基庚基等基團；
- 基團(C₁-C₄)烷氧基或(各自地)(C₁-C₆)烷氧基：基團O-烷基，其中烷基係如先前所定義；
- 基團(C₁-C₄)烷硫基；基團S-烷基，其中烷基係如先前所定義；
- 基團(C₁-C₄)烷酯基；烷基羧基，其中烷基係如先前所

定義。

非芳香族 C_3-C_{12} 碳環基團包括稠合或橋接單環或多環基團。該等單環基團包括(例如)環烷基，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；環己基及環戊基為較佳。該稠合、橋接或螺環烷二環或三環基團包括(例如)去甲莖基、莖基、異莖基、降金剛烷基、金剛烷基、螺[5.5]十一烷基、二環[2.2.1]庚基、二環[3.2.1]辛基及二環[3.1.1]庚基。

由兩個取代基與其所連接氮原子一起構成的3至8元含氮雜環基團包括諸如氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、全氫氮呋基、全氫氮呓基等飽和基團；亦含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的飽和或不飽和基團，例如，咪唑啶基、吡唑啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、噁唑基或噻唑基。亦包含一個或多個雜原子之不飽和3至8元含氮雜環基團包括咪唑基、吡咯基、吡唑基、異噻唑基及異噁唑基。

具體而言，含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團包括呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基及吡咯基。

【實施方式】

在本發明之化合物中，尤其可提及者係下列化合物：

-N-{[6-(4-溴苯基)-2-[(丁醯基胺基)甲基]-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(甲氧基乙醯基)

胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羥基乙醯基胺基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{}[(丙基磺醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{}[{}[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{}[{}[4-(三氟甲基)苄基]磺醯基}胺基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{}[(甲基磺醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{}[(丙基胺基甲醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[2-{}[(苯胺基羰基)胺基]甲基}-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{}[(丙基胺基)硫代羰基]胺基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯

胺；

-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[({4-[(三氟甲基)-硫基]苯甲酰基}胺基)甲基]吡啶-2-基}甲基)胺基甲酸丙酯；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-({ [2-(二甲基胺基)乙基]胺基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲酰胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(2-羟基乙基)(甲基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

-N-{[2-{[(3-胺基-3-氧代基乙基)(甲基)胺基]甲基}-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-({甲基[2-(甲基磺酰基)乙基]胺基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羟基乙酰基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲酰胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲酰基]-胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羟基乙酰基)胺基]甲基}-吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(3-羟基丙酰基)

胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([2-(二甲基胺基)乙基]胺基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)乙氧基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-丙基胺基甲酸[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([4-(三氟甲基)-苯甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基酯；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{2-[(甲基磺醯基)胺基]乙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{3-[(甲基磺醯基)胺基]丙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯-5-(2,4-二氯苯基)-2-{2-[(異丙基磺醯基)胺基]乙氧基}吡啶苯基)-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{2-[(甲基磺醯基)胺基]乙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[2-(2-胺基乙氧基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-2-{2-[(環丙基羰基)胺基]乙氧基}-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

呈鹼或酸加成鹽形式。

在此等化合物中，下列化合物為較佳：

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羥基乙醯基)胺基]-甲基}-吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(2-羥基乙基)(甲基)-胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[2-{[(3-胺基-3-氧代基丙基)(甲基)胺基]甲基}-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-({甲基[2-(甲基磺醯基)乙基]胺基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基]甲醯基}-胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羥基乙醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(3-羥基丙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

呈鹼或酸加成鹽形式。

更具體而言，下列化合物為較佳：

-N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[[[(羥基乙醯基)胺基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

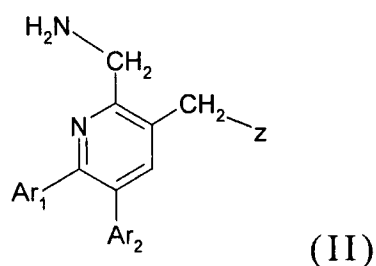
-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[[[(羥基乙醯基)胺基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基]甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羥基乙醯胺；

-N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[[[(羥基乙醯基)胺基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

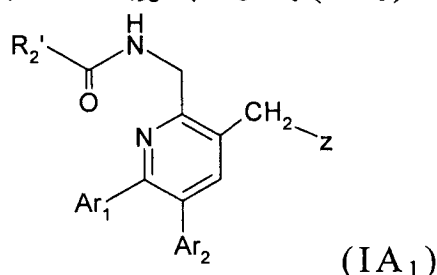
呈鹼或酸加成鹽形式。

按照本發明，其中Z、Ar₁及Ar₂係如對(I)所定義之通式(II)化合物：

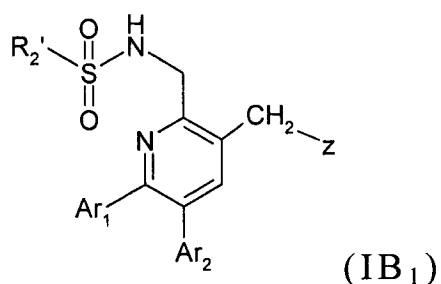


用下列物質處理：

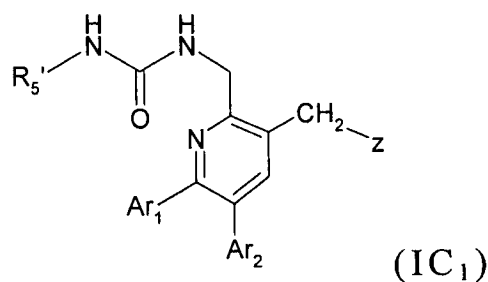
-用通式R₂'CO₂H之酸(III)(其中R₂'係如在(I)中所定義)或該酸之活性衍生物，以獲得通式(IA₁)之化合物：



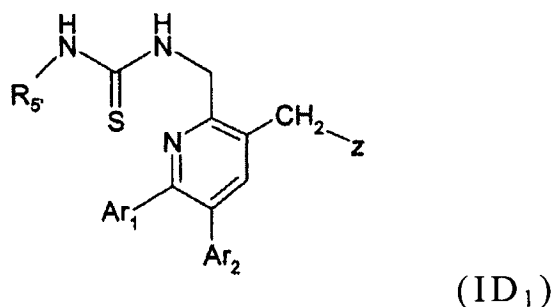
-或用通式 $R_2 \cdot SO_2 Hal$ 之磺醯鹵 (IV) (其中 R_2 係如在 (I) 中所定義且 Hal 代表鹵素，較佳為氯)，以獲得通式 (IB₁) 之化合物：



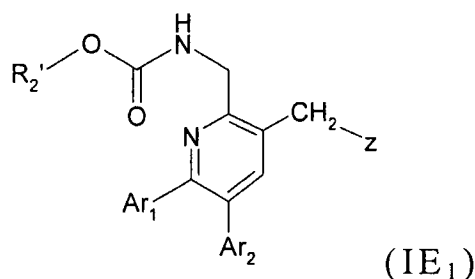
-或用通式 $R_5 \cdot -N=C=O$ 之異氰酸酯 (V) (其中 R_5 係如在 (I) 中所定義)，以獲得通式 (IC₁) 之化合物，其中 R_3 對應於氫原子：



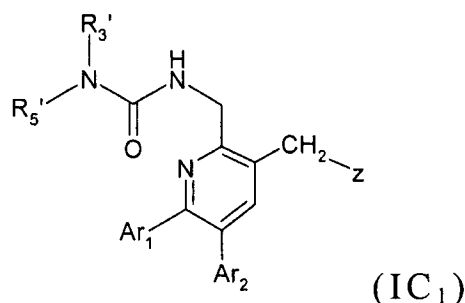
-或用通式 $R_5 \cdot -N=C=S$ 之異硫氰酸酯 (Vbis) (其中 R_5 係如在 (I) 中所定義)，以獲得通式 (ID₁) 之化合物：



-或用通式 $Hal \ COOR_2$ 之芳氧基羰基鹵 (VI) (其中 R_2 係如在 (I) 中所定義且 Hal 代表鹵素)，以獲得通式 (IE₁) 之化合物：

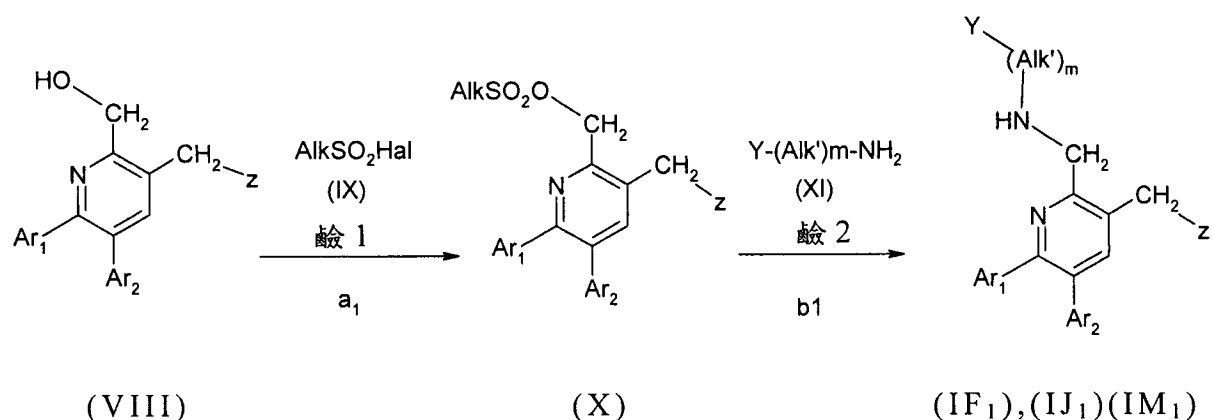


或者，按照本發明，如上文所定義化合物(IE₁)可視為獲得本發明之其他化合物(I)的中間體。特定言之，當欲製備通式(IC₁)之化合物時，使用通式R₃·R₅·NH之胺(VII)處理(IE₁)，其中R₃及R₅係如在(I)中所定義：



按照本發明，通式(IF₁)、(IJ₁)或(IM₁)之化合物可按照下列反應圖來製備：

反應圖 1

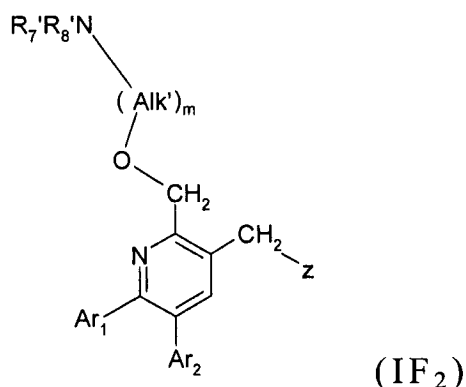


在步驟a₁中，於鹼(較佳為三乙胺)存在時，使用通式Alk-SO₂-Hal之磺醯鹵(IX)(例如，甲烷磺醯氯)處理通式(VIII)之醇以獲得通式(X)之化合物，其中Alk代表烷基(較

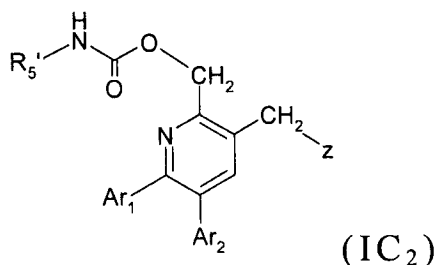
佳為甲基)且Hal係鹵素(較佳為氯)。

於鹼(例如，碳酸鉀)存在時，使用通式 $Y-(Alk')_m-NH_2$ 之一級胺(XI)處理此包含離去基團之化合物，其中Y、Alk'及m對應於對式(IF₁)、(IJ₁)及(IM₁)所給出定義。

按照本發明，於鹼(例如，第三-丁醇鉀)存在時、在諸如二噁烷等非質子溶劑中、於高溫下在使用通式 $R_7R_8N-(Alk')_m-OH$ 之醇(XII)處理通式(X)之化合物時亦可獲得通式(IF₂)之化合物，其中 R_7 及 R_8 ，Alk'及m係如在(I)中所定義：

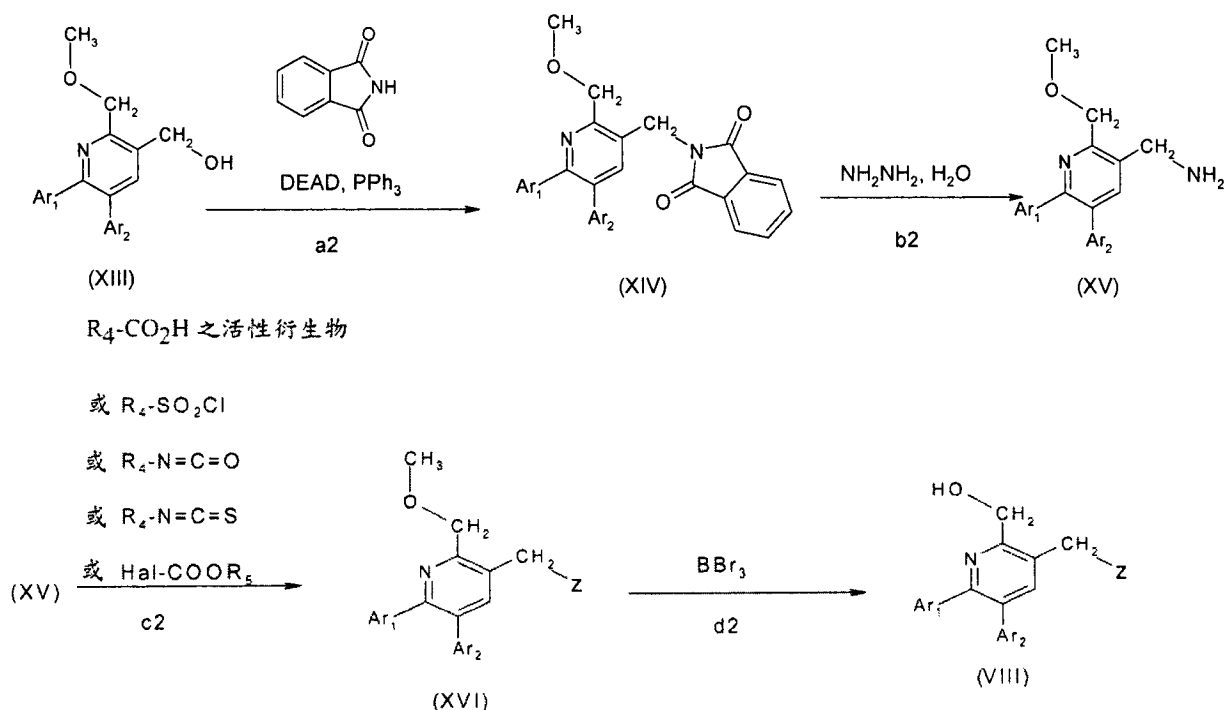


按照本發明，當使用通式 $R_5'-N=C=O$ 之異氰酸酯(V)(其中 R_5' 係如對(I)所定義)處理通式(VIII)之化合物時，獲得通式(IC₂)之胺基甲酸酯：



當 $Z = -N(R_3)XR_4$ 或 $-N(R_3)COOR_5$ 時，其中 $X = -CO$ 、 $-SO_2$ 、 $-CONR_6$ 或 $-CSNR_6$ ，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 係如在(I)中所定義，按照下文反應圖可獲得通式(VIII)之化合物：

反應圖 2



在步驟a₂中，在Mitsunobu反應中，於鄰苯二甲醯亞胺、DEAD及三苯基磷存在時使用含有羥基之通式(XIII)化合物以獲得通式(XIV)之化合物，在步驟b₂中使用水合肼處理通式(XIV)之化合物時，獲得通式(XV)之胺。

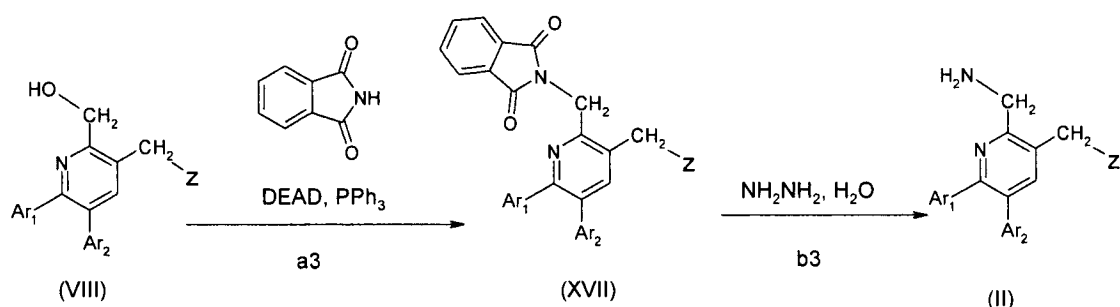
此式(XV)之胺係關鍵中間體且在步驟c₂中按照在專利申請案WO 2006/042 955 A1中。所述方法可獲得不同的Z變化形式。特定言之，式(XV)之胺與下列試劑中的一種反應：R₄-CO₂H、R₄SO₂Cl、R₄N=C=O、R₄-N=C=S、Hal-COOR₅。

在步驟d₂中使用脫烷基化試劑(例如，三溴化硼或氫溴酸)處理由此所獲得通式(XVI)之化合物以獲得通式(VIII)之化合物。

按照下列反應圖，自通式(VIII)之化合物獲得通式(II)之

化合物：

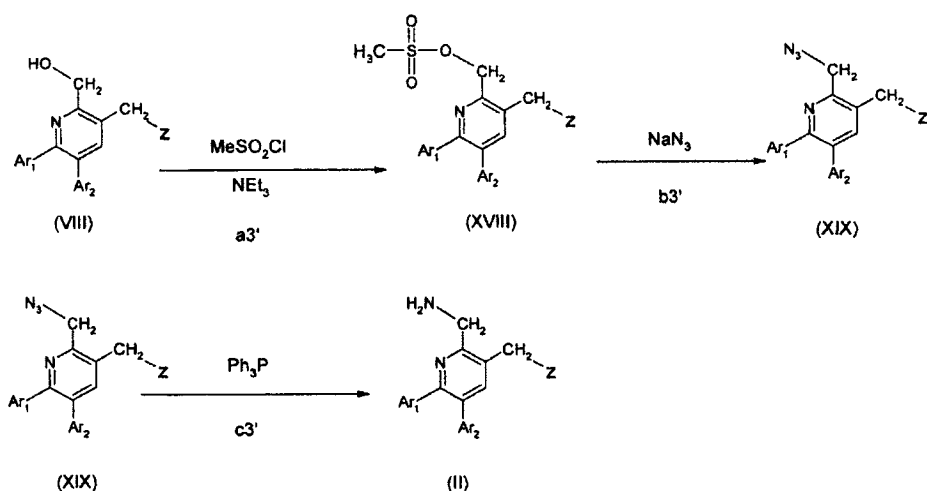
反應圖 3



在步驟 a₃ 中，在 Mitsunobu 反應中，於鄰苯二甲醯亞胺、DEAD 及 PPh_3 存在時，使用通式 (VIII) 之化合物以獲得中間體 (XVII)，在步驟 b₃ 中使用水合肼處理該中間體 (XVII) 後，獲得通式 (II) 之化合物。

或者，按照下列反應圖，可自通式 (VIII) 之化合物獲得式 (II) 化合物。

反應圖 3'



在步驟 a_{3'} 中，在醇官能團處引進離去基團，例如，烷基磺酸酯，如甲烷磺酸酯。在取代反應中，於疊氮化鈉存在時可使用由此所獲得通式 (XVIII) 之化合物以獲得通式 (XIX) 之疊氮化物。可於(例如)三苯基磷存在還原此等疊氮

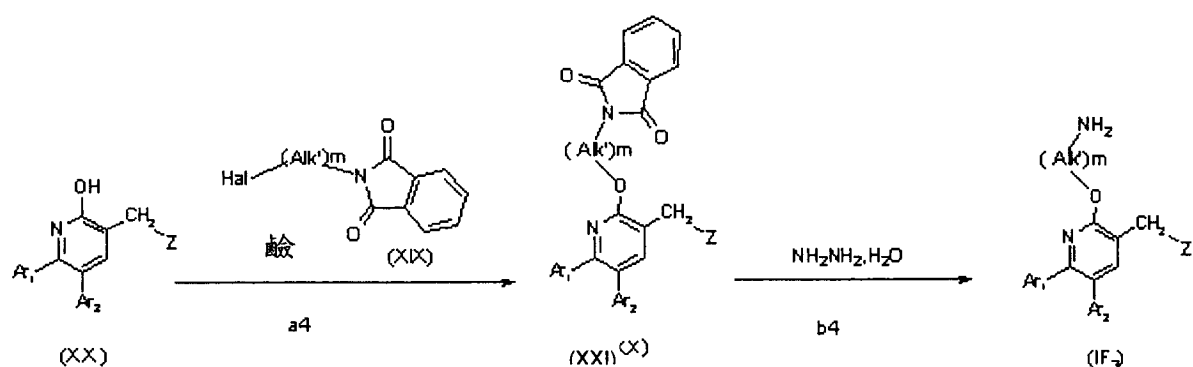
化物以獲得通式(II)之胺。

通式(XIII)之化合物的製備闡述於專利申請案 WO 2006/042 955 A1 中。

按照本發明，於鹼(例如，碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸銀)存在時、在溶劑(例如，甲苯或氯仿)中、於此等溶劑之回流溫度下在使用通式N-鄰苯二甲醯亞胺-(Alk')_m-Hal之烷基化試劑(XXI)(其中Alk'及m係如對(I)所定義且Hal代表離去基團，例如，鹵素原子，較佳為溴)處理通式(XII)之化合物(其中Ar₁、Ar₂及Z係如對(I)所定義)時，獲得通式(XXII)之化合物。在此反應中，烷基化試劑(XXI)可具有除鄰苯二甲醯亞胺基外之胺官能團保護基團，例如，BOC基團。

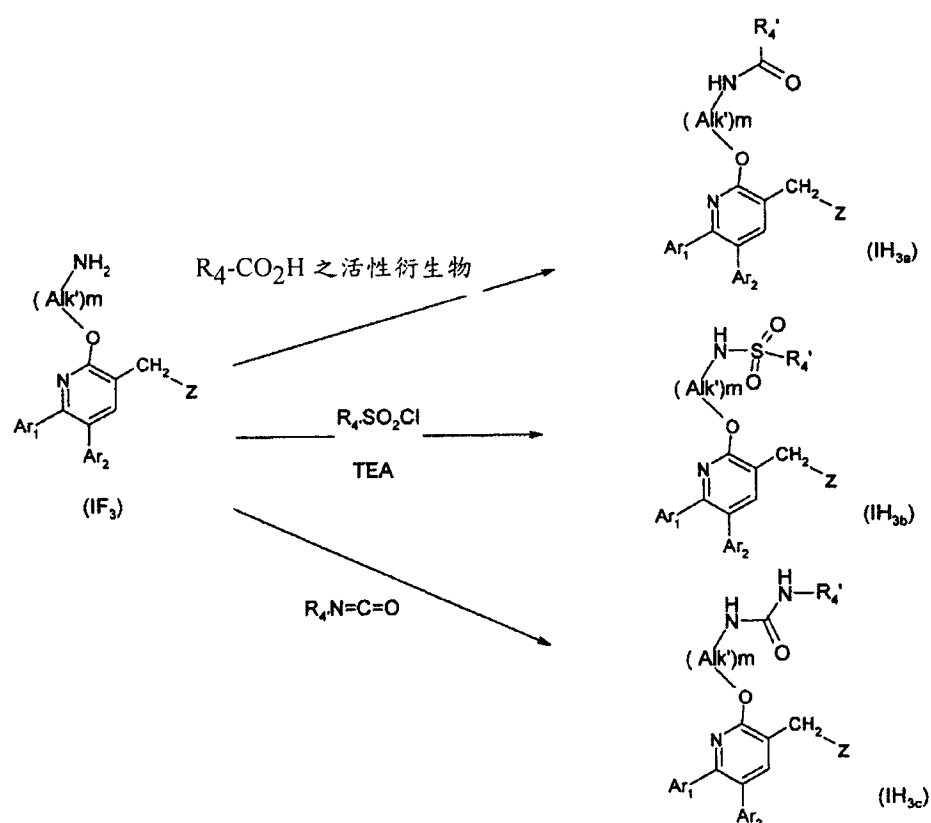
按照反應圖4之步驟b₄，當在回流甲醇中使用水合肼處理化合物(XXII)時，獲得通式(IF₃)之化合物，其中基團R₇及R₈二者均為氫原子：

反應圖4



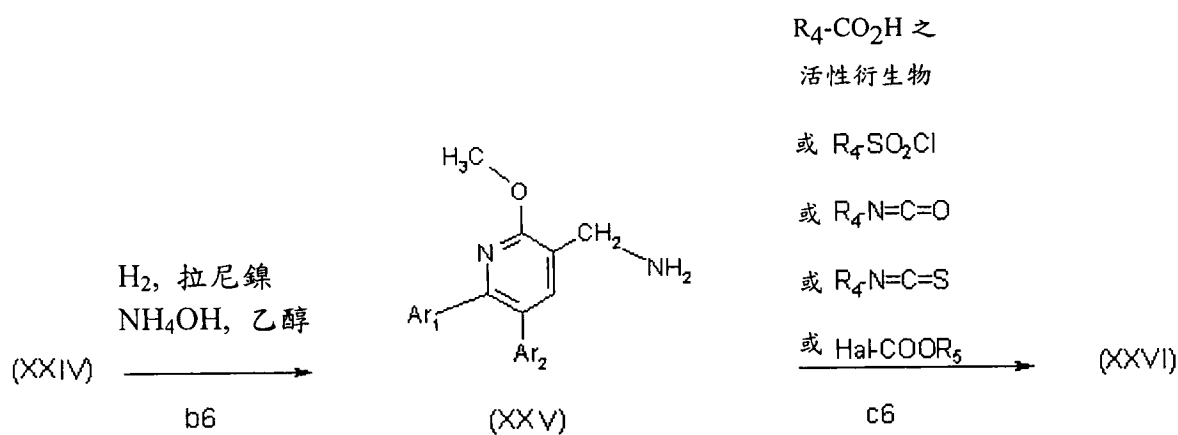
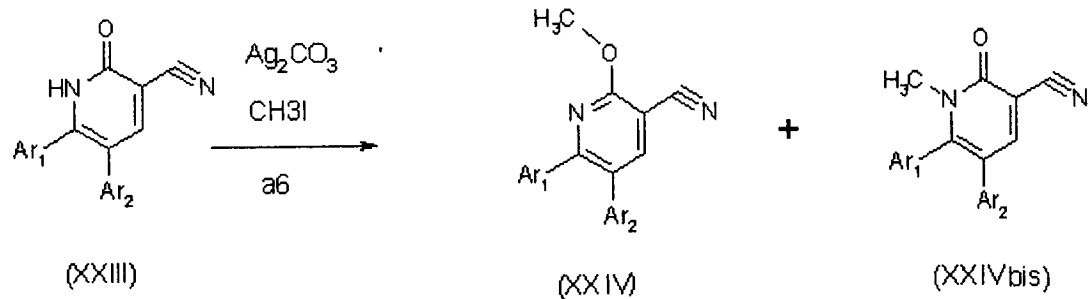
除本發明之化合物(I)外，此化合物IF₃亦為獲得(例如)不同的通式(IH₃)化合物之中間體：

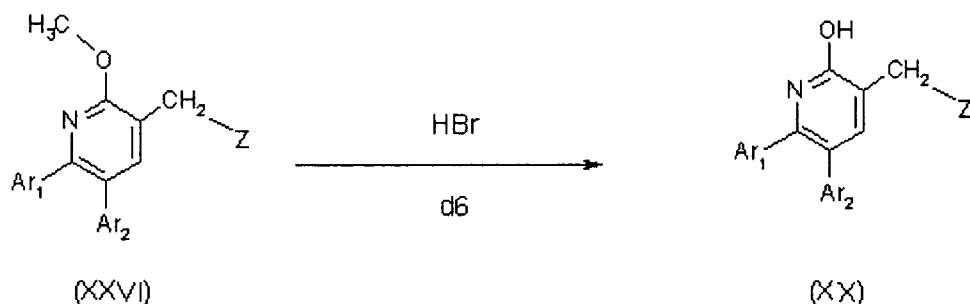
反應圖 5



下文反應圖 6 闡明用於製備通式 (XX) 之化合物的方法：

反應圖 6





在步驟a₆中，於諸如碳酸銀等鹼存在時，使用碘甲烷對吡啶酮(XXIII)實施O-烷基化以獲得通式(XXIV)之吡啶。

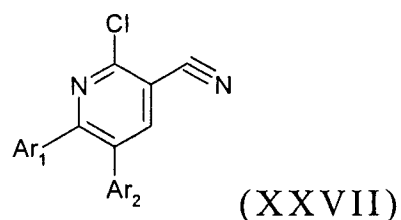
該反應亦可獲取通式(XXIVbis)之N-甲基吡啶酮，其可藉由層析方法或藉由重結晶自通式(XXIV)之期望化合物分離。

在步驟b₆中，將存於通式(XXIV)化合物上之腓官能團還原成一級胺官能團以獲得通式(XXV)之化合物。此還原反應可藉由(例如)於拉尼鎳(Raney nickel)及氨水存在時實施催化氫化或使用硼烷-二甲硫醚複合物來實施。

按照在專利申請案WO 2006/042 955 A1中所述程序，在步驟c₆中，作為關鍵中間體之通式(XXV)胺可提供對(I)所定義Z的不同變化形式。按照反應圖6中，尤其可獲得式(XXVI)化合物，其中Z對應於-NH-SO₂-R₄、-NH-COR₄、-NH-CO-NHR₄或-NH-CS-NHR₄。

最終，在步驟d₆中，使用脫烷基化試劑處理在先前步驟中所獲得通式(XXVI)之化合物以獲得通式(XX)之化合物。可使用各種脫烷基化試劑，例如，氫溴酸或三溴化硼。

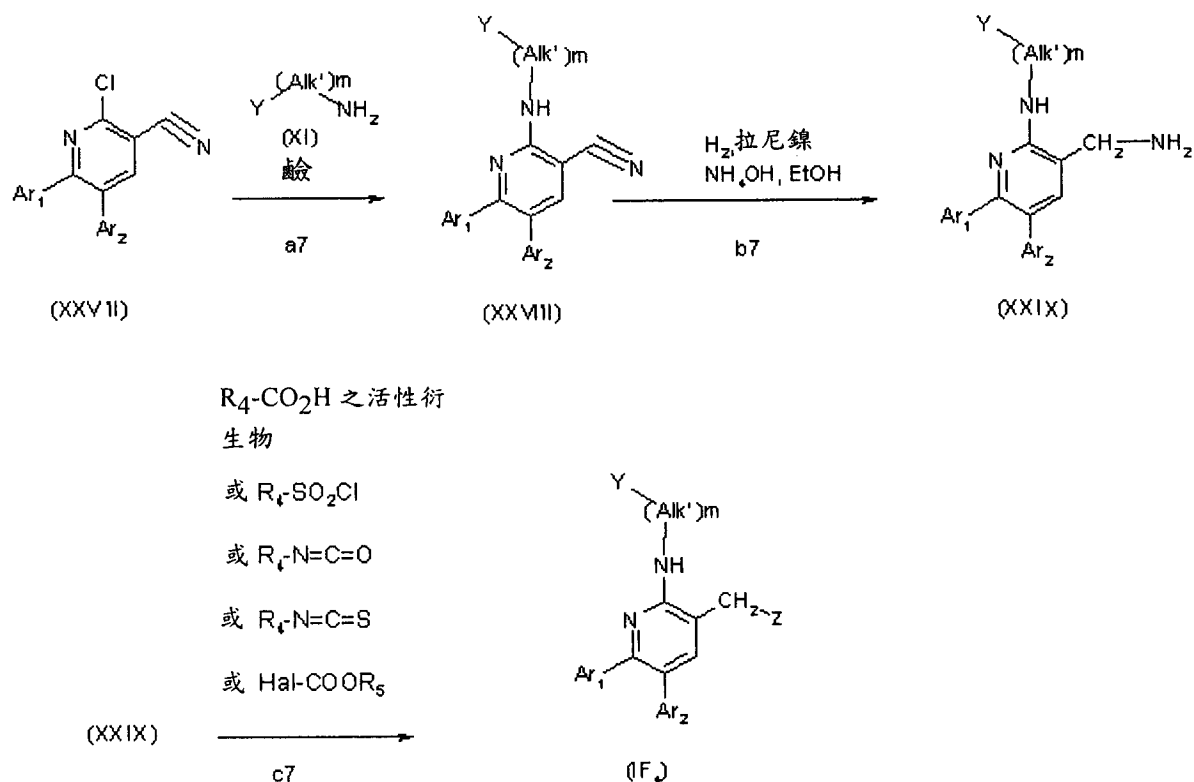
專利申請案WO 2003/082 191闡述用於得到通式(XXIII)化合物以及通式(XXVII)之氯代化合物的製備：



此通式(XXVII)化合物對於按照下文反應圖7製備通式(IF₄)化合物而言十分有用。

對於化合物(IF₄)而言，Y對應於-NR₇·R₈·，Q對應於NH，Alk'對應於直線型或具支鏈(C₁-C₅)烷基，k等於零且m等於1。

反應圖7



在步驟a₇中，當在高溫下，於諸如甲苯等適宜溶劑中使用過量通式(XI)之一級胺Y-(Alk')_m-NH₂處理通式(XXVII)之氯化衍生物時，獲得通式(XXVIII)之化合物，其中Alk'、Y及m對應於對(IF)之定義。

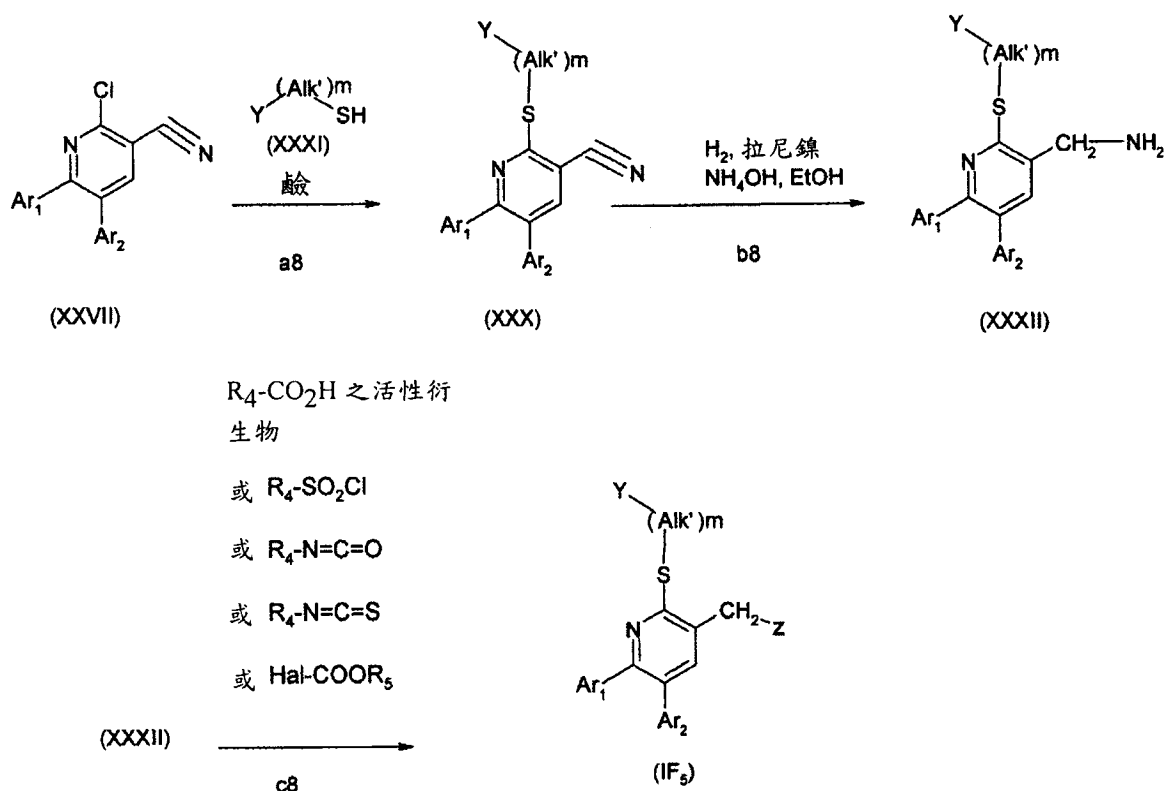
在步驟b₇中，藉由於拉尼鎳及氨水存在時實施催化氫化

將藉由通式 (XXVIII) 化合物所產生腈官能團還原成一級胺官能團，以獲得通式 (XXIX) 之化合物。通式 (XXIX) 之化合物係通式 (IF₄) 之化合物的直接前體，其中 Z 之不同變化形式係在步驟 c₇ 中按照在專利申請案 WO 2006/042 955 A1 中所述方法獲得。

類似地，可按照反應圖 8 自通式 (XXVII) 之氯代化合物製備通式 (IF₅) 之化合物。

對於化合物 (IF₅) 而言，Y 對應於 -NR₇R₈-，Q 對應於 S，Alk' 對應於直線型或具支鏈 (C₁-C₅) 烷基，k 等於零且 m 等於 1。

反應圖 8



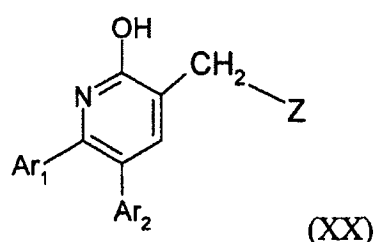
在步驟 a₈ 中，通式 (XXVII) 之化合物與通式 Y-(Alk')_m-SH 之硫醇 (XXXI) (其中 Alk'、Y 及 m 對應於對 (IF) 所給出定義)

於適宜鹼(例如，碳酸鉀或碳酸鈉)存在時、在諸如甲苯等溶劑中、在高溫下反應以獲得通式(XXXII)之化合物。

在與反應圖7步驟 b_7 之條件類似的條件下實施步驟 b_8 。

在與反應圖7步驟 b_7 之條件類似的條件下實施步驟 b_8 。式(XX)及(XXV)之中間體化合物係新穎的且可用於製備式(I)化合物。

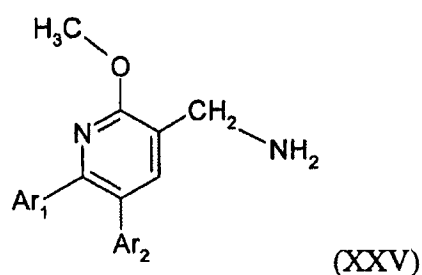
本發明之目標亦為式(XX)之化合物：



其中Z、 Ar_1 及 Ar_2 係如對式(I)化合物所定義。

較佳地，對於式(XX)化合物而言，Z對應於 $-NH-SO_2-R_4$ 、 $-NH-COR_4$ 、 $-NH-CO-NHR_4$ 或 $-NH-CS-NHR_4$ 。

本發明之目標亦為式(XXV)之化合物：



其中 Ar_1 及 Ar_2 係如對式(I)化合物所定義。

較佳地，對於式(XX)及(XXV)之化合物而言， Ar_1 及 Ar_2 彼此獨立地代表未經取代或經取代基取代一次或多次之苯基，該等取代基各自獨立地選自氯或溴原子及甲氧基或甲硫基。更佳地， Ar_1 代表經氯或溴原子取代之苯基，且 Ar_2

代表經至少兩個鹵素原子取代之苯基；該兩個相同或不同的鹵素原子可選自氯及溴。

下列實例闡述本發明某些化合物之製備。該等實例並非限制而僅用於闡述本發明。

在各製備及實例中使用下列縮寫：

EtOAc：乙酸乙酯

BH₃/DMS：硼烷-二甲硫醚複合物

BOC：第三-丁氧基羰基

DCM：二氯甲烷

TLC：薄層層析法

DEAD：偶氮二甲酸二乙酯

2N鹽酸醚：氯化氫於二乙醚中之2N溶液

MeOH：甲醇

Raney Ni：拉尼鎳[®]

PyBOP：六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(吡咯啉基)鎂

pH=2緩衝液：16.66 g KHSO₄及32.32 g K₂SO₄溶於1公升水中之溶液

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

在DMSO-d₆中於250 MHz下記錄核磁共振譜。為解釋該譜圖，使用下列縮寫：s：單峰，d：雙重峰，t：三重峰，q：四重峰，quint.：五重峰，m：多重峰，bs：寬單峰，dd：雙重峰之雙重峰。

藉由 HPLC-UV-MS 偶合 (高效液相層析法-UV 檢測及質譜檢測) 或 UPLC-UV-MS (超高效液相層析-UV 檢測及質譜檢測) 來分析本發明之化合物。量測分子峰 (MH^+) 及以分鐘 (min) 計的保留時間 (rt)。對於 HPLC 而言，所用機器係由配備有 Agilent 二極體陣列檢測器及質譜儀之 Agilent HP1100 層析系統構成，所述質譜儀係 -ZQ Waters 單相四極柱質譜儀

-Quattro-Micro Waters 三相四極柱質譜儀。

對於 UPLC 而言，所用機器係由配備有 Waters 二極體陣列檢測器及 Waters SQD 質譜儀之 Waters Acquity UPLC 系統構成。

分析條件係如下：

條件 A (HPLC):

在室溫下，使用以 Waters 出售之 Symmetry Waters[®] C18 管柱 (2.1×50 mm, 3.5 μ m)，流速為 0.4 ml/分鐘。

洗脫液由下列組成：

-溶劑 A：0.005% 三氟乙酸 (TFA) 存於水中之混合物；

-溶劑 B：0.005% TFA 溶於乙腈中之混合物。

梯度：溶劑 B 之百分比經 10 分鐘自 0% 升至 90%，在 90% B 下保持 5 分鐘。

在 220 nm 下實施 UV 檢測並以化學離子化模式 (稱作正電噴射 (ESI))，在大氣壓力下，使用 ZQ Waters 單相四極柱質譜儀實施質譜檢測。

條件 B (HPLC):

在室溫下，使用以 Waters 出售之 Symmetry Waters[®] C18 管柱 (2.1×50 mm, 3.5 μm)，流速為 0.4 ml/分鐘。

洗脫液係由下列組成：

-溶劑 A：0.005% 三氟乙酸 (TFA) 存於水中之混合物；

-溶劑 B：0.005% TFA 溶於乙腈中之混合物。

梯度：溶劑 B 之百分比經 20 分鐘內自 0% 升至 90%，在 90% B 下保持 10 分鐘。

在 220 nm 下實施 UV 檢測並以化學離子化模式 (稱作正電噴射 (ESI))，在大氣壓力下，使用 ZQ Waters 單相四極柱質譜儀實施質譜檢測。

條件 C (HPLC):

在室溫下，使用以 Waters 出售之 Symmetry Waters[®] C18 管柱 (2.1×50 mm, 3.5 μm)，流速為 0.4 ml/分鐘。

洗脫液由下列組成：

-溶劑 A：10 nM 乙酸銨 (pH 為約 7)；

-溶劑 B：乙腈。

梯度：溶劑 B 之百分比經 10 分鐘自 0% 升至 90%，在 90% B 下保持 5 分鐘。

在 220 nm 下實施 UV 檢測並以化學離子化模式 (稱作正電噴射 (ESI))，在大氣壓力下，使用 Quattro-Micro Waters 三相四極質譜儀實施質譜檢測。

條件 D (UPLC):

在 40 °C 溫度下，使用 Acquity BEH C18 管柱 (2.1×50 mm, 1.7 μm)，流速為 1 ml/分鐘。

洗脫液由下列組成：

-溶劑A：0.005% TFA存於水(在約pH 3.1下)/乙腈(97/3)中之混合物；

-溶劑B：0.035% TFA存於乙腈中之混合物。

梯度：溶劑B之百分比經2.3分鐘自0%升至95%，在95% B下保持0.6分鐘。

在220 nm下實施UV檢測並在大氣壓力下，使用Waters SQD質譜儀以化學離子化模式(稱作正電噴射(ESI))實施質譜檢測。

質譜條件

以正電噴射(ESI)模式記錄質譜以觀測源自分析化合物(MH^+)或源自與諸如 Na^+ 、 K^+ 等其他陽離子所形成加合物之離子。

除非另有說明，否則條件A係用於LC/MS之條件。

實例

實例1(表I之化合物4)

N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(丙基磺醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

A) 2-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-甲基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將10.0 g按照與在申請案WO 2006/042 955 A1中所述程序(製備4，步驟A至F)相似的程序所獲得[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲醇、3.57 g鄰苯二甲醯亞胺及5.95 g三苯基膦溶於250 ml THF中。在-10

°C 下逐滴添加 4.23 g DEAD 且隨後將該混合物在室溫下攪拌 5 小時。

用 250 ml 醚稀釋該反應介質。依序使用 200 ml pH 2 緩衝溶液、200 ml 10% NaHCO₃ 水溶液、200 ml 飽和 NaCl 水溶液以及 200 ml 蒸餾水洗滌有機相。所得相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且然後在低壓下濃縮。

使用矽膠純化由此所獲得粗製產物，使用 DCM/甲醇(經 1 小時自 0% 至 1%) 之混合物洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得 12.0 g 期望產物，其藉由 TLC 純化。

B) 1-[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲胺

將 12.0 g 在先前步驟中所獲得化合物及 1.0 ml 水合肼溶於 100 ml 甲醇中且隨後將該混合物回流 3 小時。在冷卻至室溫後，對該反應介質實施乾燥且隨後使其溶解於 500 ml DCM 及 500 ml 蒸餾水中。用 100 ml 10% 氫氯酸水溶液萃取有機相且用 250 ml DCM 洗滌此酸性相。

用 250 ml 10% 氫氧化鈉水溶液鹼化水性相且隨後用 250 ml DCM 萃取之。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在低壓下濃縮以獲得 6.0 g 期望產物。

LC/MS: MH⁺=450.8; rt=7.24 min。

C) N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 2.0 g 在先前步驟中所獲得化合物、0.79 g 4-三氟甲基苯

甲醯氯及 2.12 ml 三乙胺溶於 50 ml DCM 中。

將該反應介質在室溫下攪拌 1 小時且隨後用 150 ml 蒸餾水洗滌之。

有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在低壓下濃縮以獲得 2.0 g 期望產物。

D) LC/MS: $\text{MH}^+ = 622.8$; $\text{rt} = 12.12$ min N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 3.5 g 在先前步驟中所獲得化合物溶於 100 ml DCM 中且隨後在 -30°C 下緩慢地添加 5.6 ml 三溴化硼。將該反應介質在室溫下攪拌 12 小時且隨後用 200 ml 蒸餾水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮。

為了去除在該反應期間可能形成的痕量溴化產物，以下列方式處理粗製殘留物：將該殘留物重新溶於 200 ml 50/50 v/v 二噁烷/水混合物中並向該溶液中添加 3.5 g 碳酸鉀。將該反應介質回流 5 小時，過濾並在低壓下濃縮。

使蒸發殘留物溶解於 200 ml DCM 中。此溶液用 200 ml 蒸餾水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得 2.3 g 期望產物。

E) LC/MS: $\text{MH}^+ = 608.8$; $\text{rt} = 18.34$ min N-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二氧代基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 2.3 g 在先前步驟中所獲得化合物、0.61 g 鄰苯二甲醯亞胺及 1.2 g 三苯基膦溶於 95 ml THF 中。

在 -10°C 下，逐滴添加 0.72 g DEAD 且隨後將該混合物在室溫下攪拌 5 小時。

用 100 ml 醚稀釋該反應介質。依序使用 100 ml pH 2 緩衝溶液、100 ml 10% NaHCO_3 水溶液、100 ml 飽和 NaCl 水溶液以及 100 ml 蒸餾水洗滌有機相。所得相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且然後在低壓下濃縮。

使用矽膠純化由此所獲得粗製產物，使用 DCM/甲醇(經 1 小時自 0% 至 1%) 之混合物洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得 2.2 g 期望產物。

F) LC/MS: $\text{MH}^+=737.8$; $\text{rt}=12.34$ min N-{[2-(胺基甲基)-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]-甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 2.0 g 在先前步驟中所獲得化合物及 0.3 ml 水合肼溶於 50 ml 甲醇中且隨後將該混合物回流 3 小時。在冷卻至室溫後，對該反應介質實施乾燥且隨後使其溶解於 200 ml DCM 及 200 ml 蒸餾水中。使用 50 ml 10% 氫氯酸水溶液萃取有機相且用 100 ml DCM 洗滌此酸性相。水性相用 100 ml 10% 氫氧化鈉水溶液鹼化且隨後用 100 ml DCM 萃取。有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得 1.6 g 期望產物。

LC/MS: $\text{MH}^+=607.9$; $\text{rt}=8.26$ min。

G) N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(丙基磺基)胺基]-甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 0.3 g 在先前步驟中所獲得化合物溶於 11 ml DCM 及 0.24 ml 三乙胺中且隨後向此溶液中添加 0.04 ml 正-丙烷磺醯氯。將該混合物在室溫下攪拌 1 小時且隨後用 50 ml DCM 稀釋。有機相用 100 ml 蒸餾水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得粗製產物。藉由矽膠層析純化粗製產物，使用經 1 小時 30 分鐘自 0% 至 2% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得 0.25 g 呈鹼形式之期望產物。

按照標準方法(將該鹼溶於諸如二氯甲烷等溶劑中、添加 2 M 氫氯酸醚、蒸發至乾燥、使蒸發殘留物溶解於諸如二氯甲烷等溶劑中、將溶液傾倒入乙醚中、過濾沉澱產物、乾燥)將純化產物鹽化成氫氯酸鹽形式。獲得 0.22 g 期望氫氯酸鹽。

LC/MS: $\text{MH}^+ = 714.0$; $\text{rt} = 12.02$ min。

實例 2(表 I 之化合物 1)

***N*-{[6-(4-溴苯基)-2-[(丁醯基胺基)甲基]-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺**

A) *N*-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

將 18.0 g 在實例 1 步驟 B) 中所獲得 1-[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲胺溶於 200 ml DCM 中，繼而添加 8.38 g 4-(三氟甲硫基)苯甲酸、19.1 ml 三乙胺及 19.63 g PyBOP。

將該介質攪拌在室溫下3小時且隨後相繼用200 ml 10% HCl、200 ml 10% NaHCO₃水溶液以及200 ml蒸餾水洗滌。

有機相經Na₂SO₄乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得粗製產物。藉由矽膠層析純化此產物，使用經1小時自0%至1% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得18.0 g 期望產物。

LC/MS(條件C): MH⁺=654.8; rt=12.12 min。

B) *N*-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

將2.0 g在先前步驟中所獲得化合物溶於100 ml DCM中且隨後在-30℃下緩慢地添加3.05 ml三溴化硼。將該反應介質在室溫下攪拌12小時且隨後用150 ml蒸餾水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾並在低壓下濃縮。

為了去除在該反應期間可能形成的痕量溴化產物，以下列方式處理粗製殘留物：

將殘留物重新溶於150 ml 50/50 v/v二噁烷/水混合物中並向該溶液中添加2.0 g碳酸鉀。將該反應介質回流5小時，過濾並在低壓下濃縮。

使蒸發殘留物溶解於150 ml DCM中。此溶液用150 ml蒸餾水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得1.7 g 期望產物。

LC/MS(條件B): MH⁺=640.8; rt=19.15 min。

C) *N*-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二氧代基-

1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-
[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

按照在實例1步驟E)中所用程序，使用下列數量：1.08 g 鄰
苯二甲醯亞胺、1.68 g 三苯基膦及1.20 g DEAD(全部存於
100 ml THF中)來處理4.0 g在先前步驟中所獲得N-{{6-(4-
溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-基}甲基}-
4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺。

獲得3.0 g期望粗製產物。

LC/MS: $MH^+ = 769.9$; $rt = 12.69$ min。

D) N-{{2-(胺基甲基)-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-
3-基}-甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

按照在實例1步驟F)中所用程序，使用下列數量：0.2 ml單
水合肼存於100 ml甲醇中之混合物來處理3.0 g在先前步驟
中所獲得N-{{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二氧
代基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-
[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺。

最終獲得2.0 g期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 639.9$; $rt = 8.56$ min。

E) N-{{6-(4-溴苯基)-2-[(丁醯基胺基)甲基]-5-(2,4-二氯苯
基)吡啶-3-基}甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

將0.25 g在先前步驟中所獲得化合物溶於10 ml DCM中。
向此溶液中添加0.041 g丁醯氯及0.12 ml三乙胺。將該反應
介質在室溫下攪拌1小時，用50 ml DCM稀釋且隨後相繼
用50 ml蒸餾水、50 ml 10% HCl、50 ml 10% $NaHCO_3$ 水溶

液以及再次用 50 ml 蒸餾水洗滌。有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得粗製產物。

藉由矽膠層析純化此產物，用經 1 小時 30 分鐘自 0% 至 2% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度洗脫。合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得呈鹼形式之期望產物。按照標準方法將純化產物鹽化成氫氯酸鹽形式。

獲得 0.14 g 期望氫氯酸鹽。

LC/MS: $\text{MH}^+ = 709.9$; $\text{rt} = 12.35 \text{ min}$ 。

實例 3(表 I 之化合物 8)

N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(丙基胺基甲醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

將 0.25 g 在實例 2 步驟 D) 中所獲得化合物溶於 10 ml DCM 中。向此溶液中添加 0.033 g 異氰酸正-丙基酯及 0.11 ml 三乙胺。將該反應介質在室溫下攪拌 1 小時、用 50 ml DCM 稀釋且隨後用 50 ml 蒸餾水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得粗製產物。藉由矽膠層析純化此產物，使用經 1 小時 30 分鐘自 0% 至 2% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度洗脫。合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得呈鹼形式之期望產物。

按照標準方法將純化產物鹽化成氫氯酸鹽形式。獲得 0.175 g 期望氫氯酸鹽。

LC/MS(條件 B): $\text{MH}^+ = 725.0$; $\text{rt} = 19.73 \text{ min}$ 。

實例 4(表 I 之化合物 11)

{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)-硫基]

苯甲醯基}胺基)甲基]吡啶-2-基}甲基)胺基甲酸丙酯

將在實例2步驟D)中所獲得0.25 g化合物溶於10 ml DCM中。向此溶液中添加0.047 g氯甲酸正-丙酯及0.11 ml三乙胺。將該反應介質在室溫下攪拌1小時、用50 ml DCM稀釋且隨後用50 ml蒸餾水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得粗製產物。藉由矽膠層析純化此產物，使用經1小時30分鐘自0%至2% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得0.16 g期望產物。

LC/MS: MH⁺=726.0; rt=12.78 min。

實例5(表I之化合物3)**N-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(乙醇醯基胺基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺**

將0.250 g使用與實例2步驟E所述者相似的程序所獲得N-{{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基}甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺溶於30 ml DCM中。隨後在氮氣氛中及在-30°C下，緩慢地添加1.33 ml三溴化硼且隨後將該反應介質在室溫下攪拌12小時並添加100 ml蒸餾水及100 ml DCM。有機相經Na₂SO₄乾燥、過濾且隨後在低壓下濃縮以獲得粗製產物。將此產物重新溶於20 ml 50/50 (v/v)二噁烷/水混合物中，其中添加有0.200 g碳酸鉀。將此懸浮液邊攪拌邊回流5小時。攪拌回流作業能夠將在與BBr₃之去甲基化反應期間可能形成的

痕量溴化產物轉化成期望醇。

在冷卻至室溫後，過濾該介質且隨後對濾液進行乾燥並使其溶解於150 ml DCM中。

有機相用100 ml蒸餾水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且隨後在低壓下濃縮。藉由矽膠層析純化由此所獲得粗製殘留物，使用經1小時自0%至6% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得0.200 g期望產物。

LC/MS: MH⁺=698.0; rt=11.21 min。

實例6(表I之化合物13)

N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

A) 甲烷磺酸[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基)甲基]吡啶-2-基]甲基酯

將1.0 g使用與實例2步驟B)所述者相似的程序所獲得*N*-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺溶於50 ml DCM中。在0℃下，向此溶液中添加0.43 ml三乙胺，繼而添加0.2 g甲烷磺醯氯。將該反應介質在室溫下攪拌1小時，用50 ml DCM稀釋且隨後用50 ml蒸餾水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得1.0 g期望產物。

B) *N*-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 0.40 g 在先前步驟中所獲得化合物溶於 20 ml DCM 中。向此溶液中添加 0.048 g 2-(甲基胺基)乙醇及 160 μ l 三乙胺。在室溫下攪拌該混合物且隨後添加 50 ml 蒸餾水及 50 ml DCM。有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得期望產物。

藉由矽膠層析純化此產物，使用 0% 至 3% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度洗脫。合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得呈游離鹼形式之期望產物。按照標準方法將此鹼鹽化成氫氯酸鹽形式。

獲得 0.18 g 期望氫氯酸鹽。

LC/MS: $\text{MH}^+ = 665.9$; $\text{rt} = 8.35$ 分鐘。

實例 7(表 I 之化合物 17)

N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羥基乙醯胺

A) 1-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-(2-氟苄基)脲

將 1.0 g 按照與在實例 1 步驟 B) 所述者相似的程序所獲得 1-[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲胺溶於 20 ml DCM 中，向其中加入 0.41 g 異氰酸 2-氟苄基酯。將該混合物在室溫下攪拌 1 小時且隨後用 100 ml 蒸餾水洗滌。有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得呈粗製物形式之期望產物。藉由矽膠層析純化此產物，使用自 0% 至 2% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得 1.1 g

期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 557.9$; $rt = 10.78$ 分鐘。

B) 1- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羥基甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-(2-氟苄基)脲

按照在實例1步驟D)中所用程序，使用3.94 ml三溴化硼處理1.1 g在先前步驟中所獲得化合物。

在藉由矽膠層析處理及純化後(使用自0%至3% MeOH之DCM/MeOH混合物洗脫)並蒸發至乾燥，獲得0.9 g期望醇。

LC/MS: $MH^+ = 543.9$; $rt = 10.17$ 分鐘。

C) 甲烷磺酸[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲醯基]-胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基酯

按照在實例6步驟A)中所用程序，使用溶於30 ml DCM中之0.15 ml三乙胺及0.105 g甲烷磺醯氯處理0.5 g在先前步驟中所獲得化合物。在處理及蒸發後，獲得0.57 g期望產物。

D) 1- {[2-(疊氮基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-3-(2-氟苄基)脲

將0.57 g在先前步驟中所獲得化合物溶於2 ml DMF中並向其中添加0.178 g疊氮化鈉。將該混合物在室溫下攪拌12小時且隨後用100 ml蒸餾水及100 ml乙醚稀釋。醚相用100 ml 10%碳酸氫鈉水溶液洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮至乾燥以獲得0.45 g期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 569.0$; $rt = 11.35$ 分鐘。

E) 1- {[2-(胺基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-3-(2-氟苄基)脲

在乾燥氮氣氛中，將0.45 g在先前步驟中所獲得化合物溶於10 ml THF中。添加0.207 g三苯基膦並將該反應介質在室溫下攪拌12小時。隨後添加1 ml水並繼續再攪拌12小時。在蒸發出溶劑後，將殘留物溶解於75 ml蒸餾水及75 ml DCM中。有機相經Na₂SO₄乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得期望產物。

藉由矽膠層析純化此產物，使用0%至7% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得0.15 g期望產物。

LC/MS(條件C): MH⁺=543.0; rt=9.24分鐘。

F) N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-甲氧基乙醯胺

按照在實例2步驟E)中所用程序使用甲氧基乙醯氯來醯化0.15 g在先前步驟中所獲得胺。

為此，使用溶於20 ml DCM中之88 µl三乙胺及0.033 g醯氯。在溶劑處理及蒸發後，回收到0.1 g期望產物。

G) N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羥基乙醯胺

按照在實例5中所用程序，使用0.18 ml三溴化硼處理0.1 g在先前步驟中所獲得化合物。在處理後，藉由矽膠層析純化該產物，使用0%至6% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並濃縮至乾燥。按照標準方法

將游離鹼鹽化成氫氯酸鹽形式以獲得0.025 g期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 601.0$; $rt = 9.70$ 分鐘。

實例8(表I之化合物18)

N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

A) *N*-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

使用與實例2步驟E)所述者相似的程序，自0.40 g *N*-{[2-(胺基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺及0.084 g甲氧基乙醯氯製備0.35 g *N*-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(甲氧基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺。

B) *N*-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將0.35 g在先前步驟中所獲得化合物溶於50 ml DCM中。在氮氣氛中及在 -30°C 下，緩慢地添加0.6 ml三溴化硼且隨後將該反應介質在室溫下攪拌12小時。添加100 ml蒸餾水及100 ml DCM。有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得期望產物。

藉由矽膠層析純化此產物，使用0%至5% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。合併含有純化產物之各部分並濃縮至乾燥。按照標準方法將經此純化的游離鹼鹽化成氫氯酸鹽形式以獲得0.12 g期望產物。

LC/MS(條件 D): $MH^+ = 622.0$; $rt = 1.94$ 分鐘。

實例 9(表 I 之化合物 12)

N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([2-(二甲基胺基)乙基]胺基)甲基]吡啶-3-基}甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

將 0.61 g *N,N*-二甲基乙二胺及 0.288 g K_2CO_3 置於 20 ml 乙腈中。對該混合物實施回流且隨後向其中添加 0.5 g 按照與實例 6 步驟 A) 中所述者相似的程序所獲得甲磺酸{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯基]胺基)甲基]吡啶-2-基}甲基酯。

將反應介質在回流下攪拌 4 小時並隨後在低壓下將其濃縮至乾燥。使蒸發殘留物溶解於 150 ml DCM 及 150 ml 蒸餾水中。有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得呈粗製物形式之產物。藉由矽膠層析純化此產物，使用 0% 至 4% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得呈鹼形式之期望產物。按照標準方法，將純化產物鹽化成氫氯酸鹽形式。獲得 0.030 g 期望氫氯酸鹽。

LC/MS: $MH^+ = 711.0$; $rt = 7.58$ min。

實例 10(表 II 之組成 20)

N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[2-(二甲基胺基)乙氧基]甲基}吡啶-3-基}甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺

將 0.10 g *N,N*-二甲基乙醇胺及 0.11 g 第三-丁醇鉀置於 19 ml 二噁烷中並將該混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。

將 0.6 g 按照與實例 6 步驟 A) 所述者相似的程序所獲得甲

烷磺酸{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)硫基]苯甲酰基}胺基)甲基]吡啶-2-基}甲酯溶於4 ml二噁烷中且隨後添加至反應介質中。

在室溫下將該反應介質繼續攪拌12小時，隨後將該介質蒸發至乾燥並使蒸發殘留物溶解於150 ml DCM及150 ml蒸餾水中。

有機相經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在低壓下濃縮以獲得產物。

藉由矽膠層析純化此產物，使用經1小時30分鐘自0%升至3% MeOH之DCM/MeOH梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得呈鹼形式之期望產物。

按照標準方法將純化產物鹽化成氫氯酸鹽形式。獲得0.170 g期望氫氯酸鹽。

LC/MS: $\text{MH}^+ = 711.9$; $\text{rt} = 8.73$ min。

實例11(表II之化合物21)

丙基胺基甲酸[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-(三氟甲基)苯甲酰基}胺基}甲基)吡啶-2-基]甲酯

將0.300 g在實例1步驟D)中所獲得化合物溶於10 ml DCM中並向其中添加0.046 g異氰酸正-丙基酯。將該反應介質在室溫下攪拌2小時且隨後添加100 ml蒸餾水及100 ml DCM。有機相用100 ml蒸餾水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且隨後在低壓下濃縮以獲得0.400 g粗製產物。藉由矽膠層析純化此產物，使用經1小時30分鐘自0%至2% MeOH之

DCM/MeOH梯度洗脫。

合併含有純化產物之各部分並對其實施乾燥以獲得0.15 g期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 693.8$; $rt = 12.06$ min。

實例 12(表 III 之化合物 26)

N-{[2-(2-胺基乙氧基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

A) 6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基煙腈

將 12.6 g 以與在申請案 WO/2003 082 191 A1 中所述者(實例 1 步驟 B)相似的程序所獲得 6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-氧代基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈溶於 48 ml 氯仿中。相繼添加 37.5 g 碳酸銀及 21 ml 碘甲烷並在避光時將該混合物回流 12 小時。在冷卻至室溫後，過濾該反應介質。濾液用水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並對其實施乾燥以獲得粗製產物。

藉由矽膠層析自 6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯-苯基)-1-甲基-2-氧代基-1,2-二氫吡啶-3-甲腈分離期望產物，使用經 1 小時自 0% 至 1% 之 DCM//MeOH 梯度洗脫。合併純化產物之各部分並濃縮至乾燥。獲得 4.33 g 期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 388.8$; $rt = 12.28$ min。

B) 1-[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基]甲胺

將 8.7 g 在先前步驟中所獲得化合物溶於 200 ml 絕對乙醇中。向此溶液中添加 40 ml 20% 氨水、49 ml 蒸餾水及 4 匙

(spatulaful)拉尼鎳。在與氫接觸後，劇烈地攪拌該介質直至吸收到理論體積的氣體。

隨後藉由過濾來去除鎳。用絕對乙醇沖洗該固體並在低壓下濃縮該濾液以獲得8.54 g粗製產物。

LC/MS: $MH^+ = 392.9$; $rt = 7.53$ min。

C) N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將4.04 g在先前步驟中所獲得產物溶於68 ml DCM及2.39 g 4-三氟甲基苯甲酸中，向其中添加5.06 ml三乙胺及12.32 g pyBOP。在室溫下攪拌3小時後，該反應介質用100 ml蒸餾水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且隨後蒸發至乾燥。第一次用矽膠對由此所獲得粗製殘留物進行純化，使用純淨DCM洗脫1小時。合併各純化部分並對其實施乾燥以獲得5.0 g純化產物。

藉由急驟層析使用C18反相管柱對0.5 g此產物等份實施第二次純化，使用經1小時30分鐘自75/25至85/15之甲醇/水混合物洗脫。合併含有純化產物之各部分並在低壓下濃縮以獲得0.281 g期望產物。

LC/MS: $MH^+ = 564.8$; $rt = 12.62$ min。

D) N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-羥基吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將4.5 g在先前步驟純化一次之產物溶於21 ml乙酸中添加21 ml氫溴酸並將該反應介質回流15分鐘。在冷卻至室溫後，在0℃下將反應介質傾倒至75 ml 10%氫氧化鈉水溶

液中。

用 150 ml EtOAc 萃取水性相。由此所獲得有機相用 100 ml 蒸餾水、100 ml 飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在低壓下濃縮。

獲得 3.81 g 期望產物。

LC/MS: $\text{MH}^+ = 550.8$; $\text{rt} = 10.69$ min。

E) N-({6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[2-(1,3-二氧代基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 1 g 在先前步驟中所獲得化合物溶於 36 ml 甲苯中。向此溶液中添加 2.0 g 碳酸銀，繼而添加 2.32 g N-(2-溴乙基鄰苯二甲醯亞胺)。將該反應介質在回流下攪拌 48 小時且隨後在冷卻至室溫後藉由過濾去除碳酸銀。濾液用 150 ml 蒸餾水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且隨後在低壓下濃縮以獲得 1.31 g 期望產物。

LC/MS: $\text{MH}^+ = 723.9$; $\text{rt} = 12.81$ min。

F) N-{{2-(2-胺基乙氧基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基}甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將 0.74 g 在先前步驟中所獲得化合物溶於 6.5 ml 甲醇中，添加 0.06 ml 單水合肼且隨後將該混合物回流 24 小時。在冷卻至室溫後，對該反應介質實施乾燥。將殘留物溶解於 250 ml 水及 250 ml DCM 中。使用 250 ml 10% HCl 萃取有機相。酸性水性相再次使用 100 ml DCM 洗滌且隨後用稀氫氧化鈉鹼化並用 100 ml DCM 萃取。

有機相用 100 ml 飽和 NaCl 水溶液洗滌、經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且隨後在低壓下濃縮以獲得 0.527 g 期望粗製產物。

藉由急驟層析使用 C18 反相管柱對 0.230 g 此產物等份實施純化，使用經 1 小時 30 分鐘自 60/40 至 90/10 之甲醇/水混合物洗脫。合併含有純化產物之各部分並在低壓下濃縮以獲得 0.069 g 期望純化產物。

LC/MS: MH⁺=594.0; rt=8.55 min。

實例 13(表 III 之化合物 22)

N-{{6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{2-[(甲基磺醯基)胺基]乙氧基}吡啶-3-基}甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺

將在實例 12 步驟 F) 中所獲得 0.4 g 化合物溶於 13 ml DCM 中。向此溶液中添加 0.1 ml 三乙胺及 0.06 ml 甲烷磺醯氯並將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。

用 100 ml DCM 稀釋該反應介質且隨後用 100 ml 蒸餾水洗滌。

有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且隨後在低壓下濃縮以獲得 0.411 g 粗製產物。藉由急驟層析使用 C18 反相管柱純化此產物，使用經 1 小時自 75/25 至 85/15 之甲醇/水混合物洗脫。

合併含有純化產物之各部分並在低壓下濃縮以獲得 0.275 g 期望純化產物。

LC/MS: MH⁺=671.8; rt=11.83 min。

實例 14(表 III 之化合物 27)

N-{{6-(4-氯苯基)-2-{2-[(環丙基羰基)胺基]乙氧基}-5-(2,4-

二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氯甲基)苯甲醯胺

將 0.300 g 在實例 12 之 F) 中所獲得化合物溶於 13 ml DCM 中。向此溶液中相繼添加 0.053 g 環丙烷甲酸、0.25 ml 三乙胺及 0.318 g PyBOP。將該反應介質在室溫下攪拌 3 小時，且隨後添加 100 ml 蒸餾水及 100 ml DCM。有機相用 100 ml 蒸餾水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且隨後在低壓下濃縮以獲得 0.500 g 粗製產物。

藉由急驟層析使用 C18 反相管柱純化此產物，使用經 1 小時自 60/40 至 80/20 之甲醇/水混合物洗脫且隨後保持 80/20，再洗脫 1 小時。合併含有純化產物之各部分並在低壓下濃縮以獲得 0.231 g 期望純化產物。

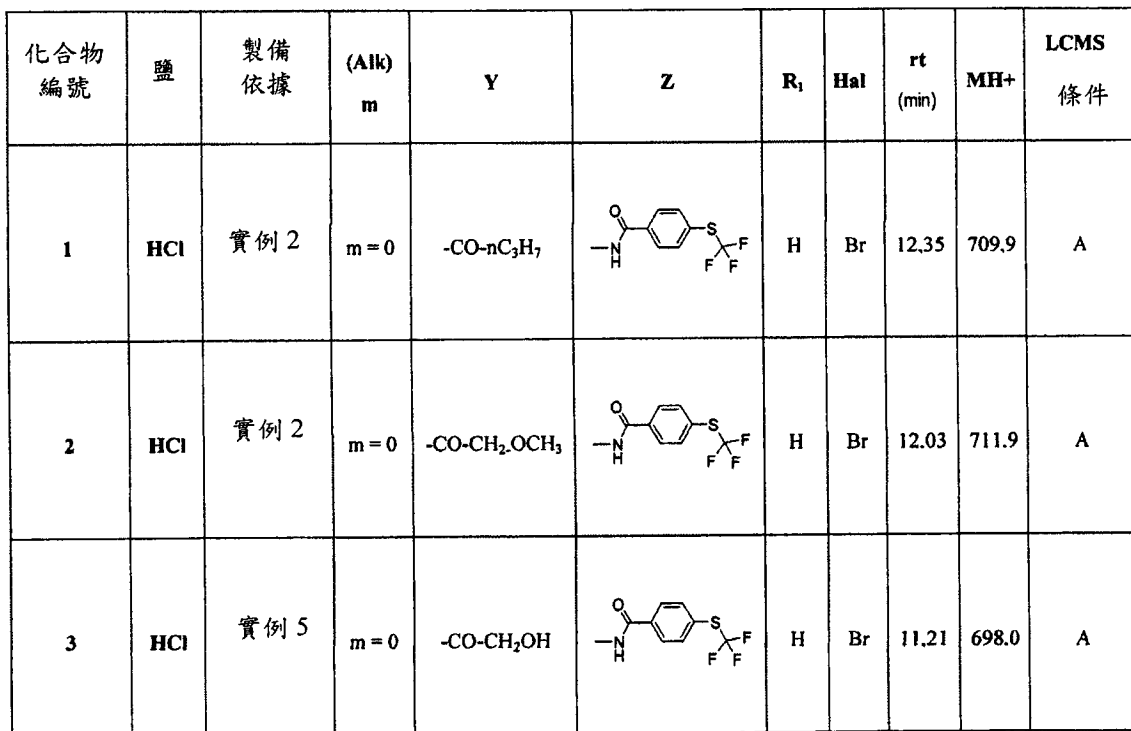
LC/MS: $\text{MH}^+ = 661.9$; $\text{rt} = 12.09 \text{ min}$ 。

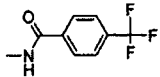
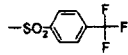
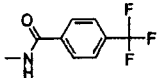
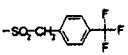
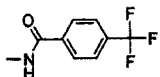
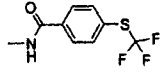
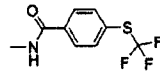
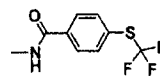
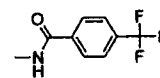
下文表 I、II 及 III 表明上文所製備化合物以及藉由相似製備方法所製備化合物的特徵。

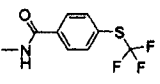
因此，下表闡述本發明之若干化合物的化學結構及物理性質。

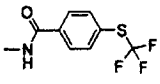
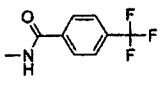
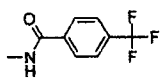
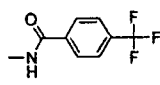
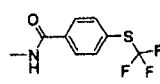
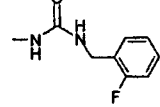
在下表中， nC_3H_7 及 iC_3H_7 分別代表丙基及異丙基。

•



4	HCl	實例 1	$m = 0$	$-\text{SO}_2\text{-nC}_3\text{H}_7$		H	Br	12.02	714.0	A
5	HCl	實例 1	$m = 0$			H	Br	12.65	815.9	A
6	HCl	實例 1	$m = 0$			H	Br	20.84	829.9	B
7	/	實例 1	$m = 0$	$-\text{SO}_2\text{-CH}_3$		H	Br	19.25	717.9	B
8	HCl	實例 3	$m = 0$	$-\text{CO-NH-nC}_3\text{H}_7$		H	Br	19.73	725.0	B
9	/	實例 3	$m = 0$	$-\text{CO-NH-}$ 		H	Br	20.57	759.0	B
10	/	實例 3	$m = 0$	$-\text{CS-NH-nC}_3\text{H}_7$		H	Br	19.9	708.9	B

11	/	實例 4	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{O}-n\text{C}_3\text{H}_7$		H	Br	12.78	726.0	A
----	---	------	---------	---	--	---	----	-------	-------	---

12	HCl	實例 9	$m = 1$ 且 $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		H	Br	7.58	711.0	A
13	HCl	實例 6	$m = 1$ 且 $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{OH}$		CH_3	Br	8.35	665.9	A
14	HCl	實例 6	$m = 1$ 且 $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{CO}-\text{NH}_2$		CH_3	Br	8.36	678.9	A
15	HCl	實例 6	$m = 1$ 且 $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{SO}_2-\text{CH}_3$		CH_3	Br	8.71	727.9	A
16	HCl	實例 5	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$		H	Cl	11.08	653.9	A
17	HCl	實例 7	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$		H	Cl	9.70	601.0	A

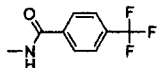
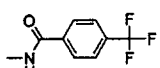
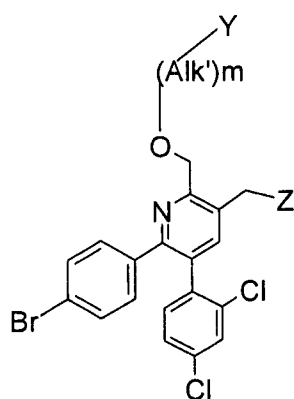
18	HCl	實例 8	m=0	-CO-CH ₂ OH		H	Cl	1.94	622.0	D
19	HCl	實例 8	m=0	-CO-(CH ₂) ₂ -OH		H	Cl	1.86	636.0	D

表 II



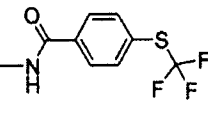
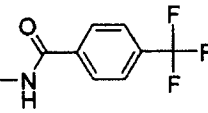
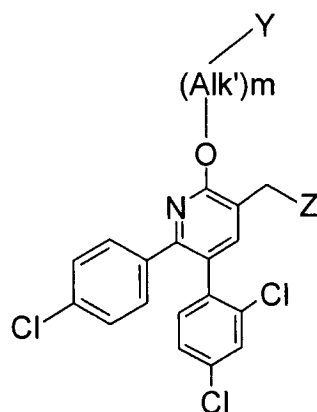
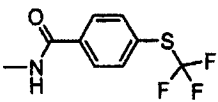
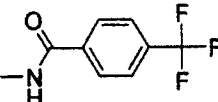
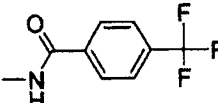
化合物 編號	鹽	製備 依據	m 及 Alk'	Y	Z	tr (min)	MH+	LCMS 條件
20	HCl	實例 10	m = 1 且 Alk' = (CH ₂) ₂	-N(CH ₃) ₂		8.73	711.9	A
21	/	實例 11	m = 0	-CO-NH- nC ₃ H ₇		12.06	693.8	A

表 III



化合物 編號	鹽	製備 依據	m 及 Alk'	Y	Z	rt (min)	MH+	LCMS 條件
22	/	實例 13	m = 1 且 Alk' = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -CH ₃		11.83	671.8	A
23	/	實例 13	m = 1 且 Alk' = (CH ₂) ₃	-NH-SO ₂ -CH ₃		11.88	686.0	A
24	/	實例 13	m = 1 且 Alk' = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -iC ₃ H ₇		20,03	700,0	B

25	/	實例 13	m = 1 且 Alk = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -CH ₃		12.19	703.8	A
26	/	實例 12	m = 1 且 Alk = (CH ₂) ₂	-NH ₂		8.55	594.0	A
27	/	實例 14	m = 1 且 Alk = (CH ₂) ₂	-NH-CO- 		12.09	661.9	A

化合物 3、13 至 19 之 NMR 分析在下文中給出：

化合物 3

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,91 : s : 2H ; 4,64 : d : 2H ; 4,70 : d : 2H ; 7,25 : d : 2H ; 7,34 : d : 1H ; 7,47 : dd : 1H ; 7,51 : d : 2H ; 7,66 : d : 1H ; 7,71 : s : 1H ; 7,84 : d : 2H ; 8,01 : d : 2H ; 8,41 : t : 1H ; 9,30 : t : 1H.

化合物 13

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,00 - 3,14 : m : 3H ; 3,29 - 3,54 : m : 2H ; 3,76 - 3,96 : m : 2H ; 4,62 : d : 2H ; 4,74 - 5,09 : m : 2H ; 5,37 : sl : 1H ; 7,28 7,41 : m : 3H ; 7,46 - 7,61 : m : 3H ; 7,71 : d : 1H ; 7,86 : d : 2H ; 7,90 : s : 1H ; 8,12 : d : 2H ; 9,53 : t : 1H ; 9,69 : sl : 1H.

化合物 14

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,05 : s : 3H ; 3,94 - 4,29 : m : 2H ; 4,62 : d : 2H ; 4,80 - 5,08 : m : 2H ; 7,29 : d : 2H ; 7,35 : d : 1H ; 7,46-7,58 : m : 3H ; 7,71 : d : 1H ; 7,77 : s : 1H ; 7,86 : d : 2H ; 7,90 : s : 1H ; 8,04 : s : 1H ; 8,11 : d : 2H ; 9,52 : t : 1H ; 9,74 : sl : 1H.

化合物 15

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,05 : s : 3H ; 3,11 : s : 3H ; 3,81 - 3,93 : m : 4H ; 4,63 : d : 2H ; 4,88 - 5,14 : m : 2H ; 7,30- 7,40 : m : 3H ; 7,45 - 7,59 :

m : 3H ; 7,70 : d : 1H ; 7,85 : s : 1H ; 7,89 : d : 2H ; 8,14 : d : 2H ; 9,57 : t : 1H ; 10,28 : sl : 1H.

化合物 16

RMN¹H : DMSO-d₆ (: 250 MHz) δ (ppm) : 3,91 : s : 2H ; 4,65 : d : 2H ; 4,71 : d : 2H ; 7,26 - 7,42 : m : 5H ; 7,47 : dd : 1H ; 7,67 : d : 1H ; 7,71 : s : 1H ; 7,84 : d : 2H ; 8,01 : d : 2H ; 8,41 : t : 1H ; 9,30 : t : 1H.

化合物 17

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,90 : s : 2H ; 4,21 - 4,31 : m : 2H ; 4,35 - 4,43 : m : 2H ; 4,60 : d : 2H ; 6,58 : sl : 1H ; 6,68 : sl : 1H ; 6,98 - 7,18 : m : 2H ; 7,33 : s : 7H ; 7,50 : dd : 1H ; 7,58 : s : 1H ; 7,70 : d : 1H ; 8,38 : t : 1H.

化合物 18

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,91 : d : 2H ; 4,66 : d : 2H ; 4,71 : d : 2H ; 5,66 : t : 1H ; 7,26 - 7,43 : m : 5H ; 7,47 : dd : 1H ; 7,67 : d : 1H ; 7,70 : s : 1H ; 7,88 : d : 2H ; 8,09 : d : 2H ; 8,42 : t : 1H ; 9,34 : t : 1H.

化合物 19

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 2,36 : t : 2H ; 3,66 : t : 2H ; 3,72 - 3,85 : m : 2H ; 4,65 : t : 2H ; 7,27 - 7,42 : m : 5H ; 7,44 : dd : 1H ; 7,64 - 7,71 : m : 2H ; 7,88 : d : 2H ; 8,10 : d : 2H ; 8,42 : t : 1H ; 9,35 : t : 1H.

式(I)化合物在由 M. Rinaldi-Carmona 等人 (FEBS Letters, 1994, **350**, 240-244) 所述試驗條件下對 CB₁ 大麻素受體顯示十分良好的活體外親和性 ($IC_{50} \leq 5.10^{-7} M$)。

如 M. Bouaboula 等人, J. Biol. Chem., 1995, **270**, 13973-13980 ; M. Rinaldi-Carmona 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, **278**, 871-878 及 M. Bouaboula 等人, J. Biol. Chem., 1997, **272**, 22330-22339 中所述, 式(I)化合物之拮抗性質係藉助腺苷酸環化酶抑制模型中所獲得結果加以證實。

本發明之化合物與存於腦中之 CB₁ 受體的相互作用可在

小鼠中於靜脈內注射或口服投與後藉助[3H]-CP55940離體結合測試加以測定，如在M. Rinaldi-Carmona等人，FEBS Letters, 1994, **350**, 240-244及M. Rinaldi-Carmona等人，Life Sciences, 1995, **56**, 1941-1947；M. Rinaldi-Carmona等人，J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, **310**, 905-914中所述。

本發明之化合物與存於外周之CB₁受體的相互作用可藉助在口服投與後CP55940對胃腸運輸之抑制作用恢復的測試加以測定，如M. Rinaldi-Carmona等人，J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, **310**, 905-914中所述。

式(I)化合物可用作藥物。

因此，根據本發明之另一態樣，本發明之目標係用於人或獸醫之藥物，其包含式(I)化合物或其加成鹽與醫藥上可接受之酸。

因此，在人或動物(尤其是哺乳動物，以非限制性方式包括狗、貓、馬、牛及羊)中本發明之化合物可用於治療或預防與CB₁大麻素受體相關之疾病。

舉例而言(且以非限制方式)，式(I)之化合物可用作精神藥物，尤其用於治療精神疾病，包括焦慮、抑鬱、心境障礙、失眠症、譫妄症、強迫症、一般精神病、精神分裂症、多動兒童之注意力缺陷及多動障礙(AHD)以及用於治療與精神藥物使用相關之病症，尤其在藥物濫用及/或藥物依賴(包括酒精依賴及煙鹼依賴)之情況下。

本發明之式(I)化合物可用作治療偏頭痛、緊張、源於心

理之疾病、恐慌發作、癲癇症、運動失調症(尤其是運動障礙或帕金森氏症(Parkinson's disease)、震顫及肌張力障礙)之藥物。

本發明之式(I)化合物亦可作為藥物用於治療記憶障礙、認知障礙，尤其用於治療老年性癡呆與阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)以及用於治療注意力或警覺障礙。

此外，式(I)之化合物可作為神經保護劑用於治療局部缺血、頭顱損傷及治療急性或慢性神經退化性疾病：包括舞蹈症、亨庭頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)及Tourette症候群。

本發明之式(I)化合物可作為藥物用於治療疼痛：神經性疼痛、急性外周神經性疼痛、源於炎症之慢性疼痛、由抗癌治療引起之疼痛。

本發明之式(I)化合物可在人或獸醫中作為藥物用於預防及治療食欲障礙、嗜好障礙(對糖、碳水化合物、藥物、酒精或任何促進食欲的物質)及/或進食行為障礙，尤其用於治療肥胖症或貪食症，以及用於治療II型糖尿病或非胰島素依賴性糖尿病且用於治療血脂異常及代謝症候群。因此，本發明之式(I)化合物可用於治療肥胖症及與肥胖症有關之風險，尤其是心血管風險。

而且，本發明之式(I)化合物可作為藥物用於治療及預防胃腸失調症、腹瀉、潰瘍、嘔吐、膀胱與尿道病症、源自酒精源或非酒精之肝病(例如，慢性肝硬化、纖維化、肝臟脂肪變性及脂肪肝)；以及源自內分泌之病症、心血管

病症、低血壓、動脈粥樣硬化、出血性休克、敗血性休克、哮喘、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、雷諾症候群(Raynaud syndrome)、青光眼、生育障礙、早產、中止懷孕、炎症現象、免疫系統疾病(尤其是自身免疫及神經炎性疾病，例如，類風濕性關節炎、反應性關節炎)、可導致脫髓鞘作用之疾病、多發性硬化、感染性及病毒性疾病(例如，腦炎、中風)；以及作為藥物用於抗癌性化學治療、用於治療格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)及用於治療骨病及骨質疏鬆症。此外，本發明之式(I)化合物可因其保護作用而用於預防藥物引起之心臟毒性。

根據本發明，式(I)化合物尤其可用於製備用於下列之藥物：用於預防及治療神經疾病，尤其是精神分裂症、注意力及警覺障礙、多動兒童之注意力缺陷及多動障礙(AHD)；用於預防及治療記憶缺陷及認知障礙；藥物依賴及戒斷，尤其是酒精依賴、尼古丁依賴、酒精戒斷及煙草戒斷；急性或慢性神經退行性疾病。

更具體而言，本發明之式(I)化合物可用於製備用於下列之藥物：用於治療及預防食欲障礙、嗜好障礙、代謝病症、肥胖症、II型糖尿病、代謝症候群、血脂異常、腸胃失調症、炎症現象、免疫系統疾病、精神障礙、酒精依賴及煙鹼依賴。

根據本發明之一個態樣，本發明係關於式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於治療上述病症及疾病。

按照本發明另一態樣，本發明係關於包含本發明化合物作為活性成份之醫藥組合物。該等醫藥組合物含有有效劑量之至少一種本發明化合物、或該化合物之醫藥上可接受之鹽以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

該等賦形劑根據醫藥形式及期望投與方式選自彼等熟習該項技術者習知之常用賦形劑。

本發明之醫藥組合物可包含式(I)化合物以及一種(或多種)可用於治療上述病症及疾病之其他活性成份。

因此，本發明之目標亦為包含本發明之式(I)化合物以及一種(或多種)選自下列治療劑類別之一的活性成份的醫藥組合物：

- 大麻素CB₁受體之另一拮抗劑或變構調節劑；
- 大麻素CB₂受體調節劑；
- 血管緊張素II AT₁受體拮抗劑；
- 轉化酶抑制劑；
- 鈣拮抗劑；
- 利尿劑；
- β -阻斷劑；
- 抗高血脂劑或抗高膽固醇血症劑；
- 抗糖尿病劑；
- 另一抗肥胖劑或作用於代謝病症之藥劑；
- 尼古丁促效劑或部分尼古丁促效劑；
- 抗抑鬱劑、抗精神病劑或抗焦慮劑；
- 抗癌劑或抗增殖劑；

- 類鴉片拮抗劑；

以及：

- 改良記憶之藥劑；
- 用於治療酒精中毒或戒斷症狀之藥劑；
- 用於治療骨質疏鬆症之藥劑；
- 非類固醇或類固醇抗炎劑；
- 抗感染劑；
- 鎮痛劑；
- 平喘劑。

根據本發明再一態樣，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物及另一經組合之活性成份可同時、單獨或隨時間依序投與。

術語"同時使用"意指投與包含於相同醫藥形式中之本發明組合物之化合物。

術語"單獨使用"意指同時投與本發明組合物之兩種化合物，每一皆包含於單獨醫藥形式中。

術語"隨時間依序使用"意指依序投與包含於一種醫藥形式中之本發明組合物之第一化合物，及隨後投與包含於另一醫藥形式中之本發明組合物之第二化合物。在此情況下，投與本發明組合物之第一化合物與投與本發明組合物之第二化合物之間的時間一般不超過24小時。

在經口服、舌下、皮下、肌內、靜脈內、外敷、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上述式(I)活性成份或其可能的鹽可作為與標準醫藥賦形劑

之混合物以單位投與形式投與人或動物以預防或治療上述病症或疾病。

適宜之單位投與形式包括：口服途徑形式(例如，錠劑、軟質或硬質凝膠膠囊、粉末、顆粒及口服溶液或懸浮液)、舌下、口腔、氣管內、眼內及鼻內投與形式、藉由吸入投與之形式、外敷、經皮、皮下、肌內或靜脈內投與形式、直腸投與形式及植入。就外敷施用而言，可以乳霜、凝膠、潤發脂或化妝水使用本發明之化合物。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物之單位投與形式可包含下列組份：

本發明化合物	:	50.0毫克
甘露醇	:	223.75毫克
克斯卡美羅斯鈉鹽 (Sodium croscarmellose)	:	6.0毫克
玉米澱粉	:	15.0毫克
羥丙基甲基纖維素	:	2.25毫克
硬脂酸鎂	:	3.0毫克

經由口服途徑，每天所投與之活性成份的劑量可自0.01至100 mg/kg、較佳0.02至50 mg/kg以一或多劑量攝取。

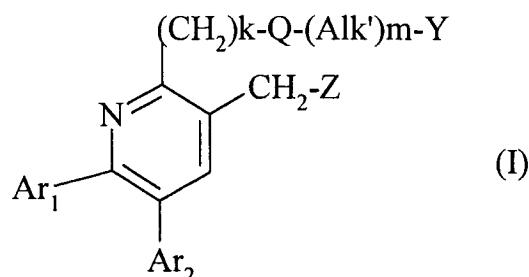
可能存在特殊情況，其中更高或更低劑量亦適宜；該等劑量並不背離本發明之範圍。根據通常實踐，適於每一患者之劑量係由醫生根據投與方式及該患者之體重及反應而定。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於一種用於治療上

述病狀之方法，其包括投與患者有效劑量之本發明化合物。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之化合物：



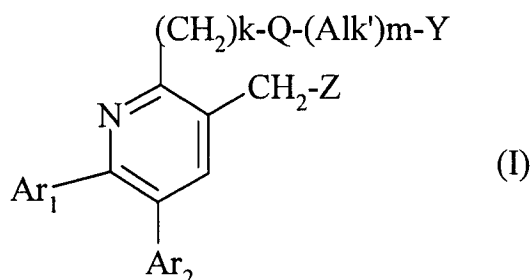
其中：

- Q代表氧原子、硫原子或基團-NR₁-
- Z代表基團-N(R₃)XR₄、-N(R₃)COOR₅或-OCON(R₃)R₅，其中X代表基團-CO-、-SO₂-、-CON(R₆)-或-CSN(R₆)-；
- Y代表基團-R_{1'}、-OR_{5'}、-N(R_{3'})X'R_{4'}、-N(R_{3'})COOR_{5'}、-NR_{7'}R_{8'}、-CON(R_{3'})R_{5'}、-CSN(R_{3'})R_{5'}、-C(O)R_{2'}、-C(O)-O-R_{2'}、-SO₂R_{2'}、-SO₂N(R_{3'})R_{5'}或-OCON(R_{3'})R_{5'}，其中X'代表基團-CO-、-SO₂-、-CON(R_{6'})-或-CSN(R_{6'})-；
- Ar₁及Ar₂彼此獨立地代表未經取代或經取代苯基；
- k代表0或1；
- m代表0或1；
- 且Alk'代表(C₁-C₇)烷基；

呈鹼或酸加成鹽形式。

六、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula (I):

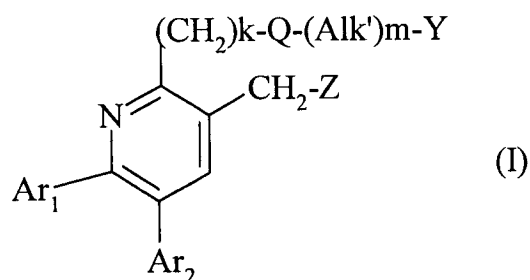


in which:

- Q represents an oxygen atom, a sulfur atom or a radical -NR₁-
 - Z represents a group -N(R₃)XR₄, -N(R₃)COOR₅ or -OCON(R₃)R₅ where X represents a group -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- or -CSN(R₆)-;
 - Y represents a group -R₁', -OR₅', -N(R₃')X'R₄', -N(R₃')COOR₅', -NR₇'R₈', -CON(R₃')R₅', -CSN(R₃')R₅', -C(O)R₂', -C(O)-O-R₂', -SO₂R₂', -SO₂N(R₃')R₅ or -OCON(R₃')R₅' where X' represents a group -CO-, -SO₂-, -CON(R₆')- or -CSN(R₆')-;
 - Ar₁ and Ar₂ represent, independently of each other, an unsubstituted or substituted phenyl;
 - k represents 0 or 1;
 - m represents 0 or 1;
 - and Alk' represents (C₁-C₇)alkyl group;
- in the form of base or of acid- addition salt.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物：



其中：

-Q代表氧原子、硫原子或基團-NR₁-，其中R₁代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-Z代表基團-N(R₃)XR₄、-N(R₃)COOR₅或-OCON(R₃)R₅；

-X代表基團-CO-、-SO₂-、-CON(R₆)-或-CSN(R₆)-；

-R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-R₄代表：

．基團(C₃-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

．非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經選自基團(C₁-C₄)烷基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基或氰基之相同或不同取代基取代一次或多次；

．含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基、硝基及氧代基；

．吡啶基，其未經取代或經鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三

氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基或硝基取代；

．四氫萘基；萘基；

．苯并噻吩基或苯并呋喃基；

．苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷鹽基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

．苯并二氧基；

．苯氧基亞甲基或1-苯氧基伸乙基，該等苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷鹽基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；該等亞甲基或伸乙基未經取代或經選自基團(C₁-C₄)烷基之相同或不同取代基或經(C₃-C₇)環烷基取代一次或多次；

．苯基環丙基，該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷鹽基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

．(C₁-C₂)伸烷基，其經一個或兩個選自下列之相同或不同取代基取代：

(i) C_3-C_{12} 非芳香族碳環基團，其未經取代或經相同或不同基團 (C_1-C_4) 烷基取代一次或多次；

(ii) 苯基，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C_1-C_4) 烷醯基、氰基、硝基、苯基或基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；

(iii) 含氧、含硫或含氮之 3 至 8 原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、羥基、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C_1-C_4) 烷硫基、氰基或硝基；

而且，當 X 代表基團 $-CON(R_6)-$ 或 $-CSN(R_6)-$ 時， R_4 可代表基團 (C_1-C_6) 烷醯基或苯甲醯基或苄基羰基，該等基團之苯基未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C_1-C_4) 烷醯基、苯基或基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；

$-R_5$ 代表苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子或基團 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷硫基、三氟甲硫基、基團 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；

-R₆代表氮原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-或R₄及R₆與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團(C₁-C₄)烷基；基團(C₁-C₄)烷鹽基；基團NR₇R₈或CONR₇R₈、苯基；該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基或三氟甲基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基或基團OS(O)_nAlk、S(O)_nAlk或NR₇R₈；

-R₇及R₈彼此獨立地代表氮原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇及R₈與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基團；

-Ar₁及Ar₂彼此獨立地代表未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次之苯基，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、氰基、硝基、基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

-Y代表基團 -R_{1'}、-OR_{5'}、-N(R_{3'})X'R_{4'}、-N(R_{3'})COOR_{5'}、-NR_{7'}R_{8'}、-CON(R_{3'})R_{5'}、-CSN(R_{3'})R_{5'}、-C(O)R_{2'}、-C(O)-O-R_{2'}、-SO₂R_{2'}、-SO₂N(R_{3'})R_{5'}或-OCON(R_{3'})R_{5'}；

-R_{1'}代表基團-CN或可能含有選自氮、氧及硫之第二雜原子的含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基或經

氧代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基、硝基；

-X'代表基團-CO-、-SO₂-、-CON(R_{6'})-或-CSN(R_{6'})-；

-R_{2'}代表：

· 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經選自CF₃、(C₁-C₄)烷氧基及羥基之取代基取代；

· 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基，

· 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；

· 苄基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；

-R_{3'}代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-R_{4'}代表：

· 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

· 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團(C₁-

C₄)烷基、羥基、鹵素原子、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基或氰基；

· 含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基、硝基及氧代基；

· 吡啶基，其未經取代或經鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基或硝基取代；

· 四氫萘基；萘基；

· 苯并噻吩基或苯并呋喃基；

· 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷酯基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

· 苯并二氧基；

· 苯氧基亞甲基或1-苯氧基伸乙基，該等苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷酯基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；該等亞甲基或伸乙基未

經取代或經基團(C₁-C₄)烷基或經(C₃-C₇)環烷基取代一次或多次；

· 苯基環丙基，該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷鹽基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

(C₁-C₂)伸烷基，其經一個或兩個選自下列之相同或不同取代基取代：

(i)C₃-C₁₂非芳香族碳環基團，其未經取代或經基團(C₁-C₄)烷基取代一次或多次；

(ii)苯基，其未經取代或經一個或多個相同或不同之取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷鹽基、氰基、硝基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

(iii)含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氰基或硝基；

· 而且，當X'代表基團-CON(R₆')-或-CSN(R₆')-時，R₄'可代表基團(C₁-C₆)烷鹽基或苯甲鹽基或苄基羧基，該等基

團之苯基未經取代或經相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷醯基、苯基或基團S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈；

-R₅代表：

- 氫原子；
- 基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；
- 非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；
- 苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk或NR₇R₈，
- 或R₃及R₅與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、三氟甲基、基團(C₁-C₄)烷基、苯基或基團NR₇R₈、基團CONR₇R₈；該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；且該苯基未經取代或經下列取代一次或多次：鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、

(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、OS(O)_nAlk或S(O)_nAlk；

-R₆'代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-或R₄'及R₆'與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團(C₁-C₄)烷基、苯基、鹵素原子、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氧代基、(C₁-C₄)烷醯基、NR₇·R₈'或CONR₇·R₈'；該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；且該苯基未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、OS(O)_nAlk或S(O)_nAlk；

-R₇'及R₈'彼此獨立地代表氫原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇'及R₈'與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基團，

-Alk代表直線型或具支鏈(C₁-C₇)烷基；

-Alk'代表直線型或具支鏈(C₁-C₅)烷基；

-n代表0、1或2；

-k代表0或1；

-m代表0或1；

呈鹼或酸加成鹽形式。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於該等化合物(I)對

應於下列化合物：

- 式(IA₁)化合物，其中Y代表基團-C(O)R_{2'}；
- 式(IB₁)化合物，其中Y代表基團-SO₂R_{2'}；
- 式(IC₁)化合物，其中Y代表基團-CON(R_{3'})R_{5'}；
- 式(ID₁)化合物，其中Y代表基團-CSNR_{3'}R_{5'}；
- 式(IE₁)化合物，其中Y代表基團-C(O)-O-R_{2'}；
- 式(IF₁)化合物，其中Y代表基團-NR_{7'}R_{8'}；
- 式(IJ₁)化合物，其中Y代表基團-OR_{5'}；
- 式(IM₁)化合物，其中Y代表基團-R_{1'}；

其中k代表1，Q代表基團NR₁，R₁較佳為氫原子或甲基，Alk'代表直線型(C₂-C₄)烷基且其他取代基係如在請求項1中所定義；

呈鹼或酸加成鹽形式。

3. 如請求項2之化合物，其特徵在於R_{2'}、R_{3'}、R_{5'}、R_{7'}及R_{8'}具有下列定義：

-R_{2'}代表：

-基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經選自CF₃、(C₁-C₄)烷氧基及羥基之取代基取代；

-非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、羥基及三氟甲基；

-苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三

氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；

-苄基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；

-R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-R₅代表：

-氫原子；

-基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

-非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷基基；

-苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷硫基或三氟甲硫基；

-R₃及R₅與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經選自鹵素原子、三氟甲基或基團(C₁-C₄)烷基之相同或不同取代基取代一次或多次，該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；

-R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基，或

者 $R_{7'}$ 及 $R_{8'}$ 與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的 4 至 8 原子飽和雜環基團；
呈鹼或酸加成鹽形式。

4. 如請求項 2 及 3 任一項之式 (I) 化合物，其特徵在於該等化合物對應於式 (IA₁)、(IB₁)、(IC₁) 及 (IJ₁) 之化合物；
呈鹼或酸加成鹽形式。

5. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，其特徵在於該等化合物 (I) 對應於下列化合物：

- 式 (IB₂) 化合物，其中 Y 代表基團 -SO₂R_{2'}；
- 式 (IC₂) 化合物，其中 Y 代表基團 -CON(R_{3'})R_{5'}；
- 式 (IF₂) 化合物，其中 Y 代表基團 -NR_{7'}R_{8'}；
- 式 (IJ₂) 化合物，其中 Y 代表基團 -OR_{5'}；
- 式 (IK₂) 化合物，其中 Y 代表基團 -SO₂N(R_{3'})R_{5'}；

其中 k 代表 1，Q 代表氧原子，Alk' 代表直線型 (C₂-C₄) 烷基且其他取代基係如在請求項 1 中所定義；

呈鹼或酸加成鹽形式。

6. 如請求項 5 之化合物，其特徵在於 R_{2'}、R_{3'}、R_{5'}、R_{7'} 及 R_{8'} 具有下列定義：

- R_{2'} 代表：

- 基團 (C₁-C₁₀) 烷基，其未經取代或經選自 CF₃、(C₁-C₄) 烷氧基及羥基之取代基取代；

-(C₃-C₁₂) 非芳香族碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團 (C₁-C₄) 烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧

基；

-苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；

-R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-R₅代表：

-氫原子；

-基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

-非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

-苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基；

-R₃及R₅與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經選自鹵素原子、三氟甲基或基團(C₁-C₄)烷基之相同或不同取代基取代一次或多次，該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；

-R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇及R₈與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧

或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基團；

呈鹼或酸加成鹽形式。

7. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於該等化合物(I)對應於下列化合物：

- 式(IA₃)化合物，其中Y代表基團-C(O)R_{2'}；
- 式(IB₃)化合物，其中Y代表基團-SO₂R_{2'}；
- 式(IC₃)化合物，其中Y代表基團-CON(R_{3'})R_{5'}；
- 式(IF₃)化合物，其中Y代表基團-NR_{7'}R_{8'}；
- 式(IH₃)化合物，其中Y代表基團-N(R_{3'})X'R_{4'}；
- 式(IJ₃)化合物，其中Y代表基團-OR_{5'}；
- 式(IM₃)化合物，其中Y代表基團-R_{1'}；
- 式(IL₃)化合物，其中Y代表基團-OCN(R_{3'})R_{5'}；

其中k代表0，m代表0或1，Q代表氧原子，Alk'代表直線型(C₂-C₄)烷基且其他取代基係如在請求項1中所定義；

呈鹼或酸加成鹽形式。

8. 如請求項7之化合物，其特徵在於R_{1'}、R_{2'}、R_{3'}、R_{4'}、R_{5'}、R_{6'}、R_{7'}、R_{8'}及X'具有下列定義：

-R_{1'}代表可能含有選自氮、氧及硫之第二雜原子的含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基或經氧代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基；

-X'代表基團-CO-、-SO₂-、-CON(R_{6'})-或-CSN(R_{6'})-；

-R₂代表：

-基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經選自CF₃、(C₁-C₄)烷氧基及羥基之取代基取代；

-非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

-苯基，其未經取代或經選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基及三氟甲硫基之相同或不同取代基取代一次或多次；

-R₃代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-R₄代表：

-基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

-非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自基團(C₁-C₄)烷基、羥基、鹵素原子、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

-含氧、含硫或含氮之3至8原子飽和或不飽和雜環基團，其未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基或氧代基；

-苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多

次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基或NR₇R₈；

-R₅代表：

-氫原子；

-基團(C₁-C₁₀)烷基，其未經取代或經基團CF₃取代；

-非芳香族(C₃-C₁₂)碳環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、羥基、三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基；

-苯基，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk或OS(O)_nAlk；

-R₃及R₅與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、基團(C₁-C₄)烷基、基團NR₇R₈或CONR₇R₈；

-R₆代表氫原子或基團(C₁-C₄)烷基；

-或R₄及R₆與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氧、硫或氮原子之第二雜原子的3至8原子雜環基團，其未經取代或經相同或不同取代基或經基團(C₁-C₄)烷基取代一次或多次，該等取代基係選自鹵素原子、羥基、三

氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷硫基、氧代基，該基團(C₁-C₄)烷基未經取代或經三氟甲基取代；

-R₇及R₈彼此獨立地代表氫原子、基團(C₁-C₄)烷基或者R₇及R₈與其所連接氮原子一起構成可能含有選自氮、氧或硫原子之另一雜原子的4至8原子飽和雜環基團；

-且Alk代表直線型或具支鏈(C₁-C₇)烷基；

呈鹼或酸加成鹽形式。

9. 如請求項1至8中任一項之式(I)化合物，其特徵在於Z對應於下列基團中的一個：

- Z₁: -N(R₃)COR₄；

- (Z₂): -N(R₃)SO₂R₄；

- (Z₃): -N(R₃)CON(R₆)R₄

呈鹼或酸加成鹽形式。

10. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於該等化合物係：

- N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(羥基乙醯基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

- N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

- N-{[2-{[(3-胺基-3-氧代基丙基)(甲基)胺基]甲基}-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

- N- {[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-({甲基[2-(甲基磺醯基)乙基]胺基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羥基乙醯基)胺基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]-甲基}-2-羥基乙醯胺；

- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羥基乙醯基)胺基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(3-羥基丙醯基)胺基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

呈鹼或酸加成鹽形式。

11. 如請求項10之式(I)化合物，其特徵在於該等化合物係：

- N- {[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羥基乙醯基)胺基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

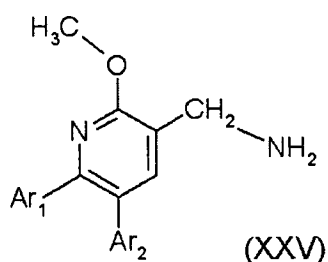
- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羥基乙醯基)胺基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫基]苯甲醯胺；

- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)胺基甲醯基]胺基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羥基乙醯胺；

- N- {[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羥基乙醯基)胺基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲醯胺；

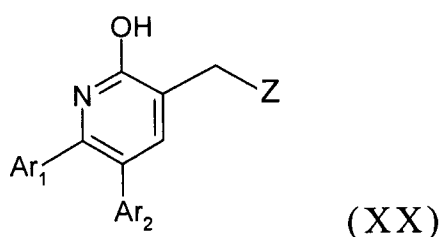
呈鹼或酸加成鹽形式。

12. 一種式(XXV)之化合物：



其中 Ar_1 及 Ar_2 係如請求項 1 對式(I)化合物所定義。

13. 一種式(XX)之化合物：



其中 Z、 Ar_1 及 Ar_2 係如請求項 1 對式(I)化合物所定義。

14. 如請求項 13 之化合物，其特徵在於 Z 對應於 $-NH-SO_2-R_4$ 、 $-NH-COR_4$ 、 $-NH-CO-NHR_4$ 或 $-NH-CS-NHR_4$ 。

15. 一種如請求項 12 之式(XXV)化合物的用途，其用於製備如請求項 1 之式(I)化合物。

16. 一種如請求項 13 及 14 中任一項之式(XX)化合物的用途，其用於製備如請求項 1 之式(I)化合物。

17. 一種藥物，其特徵在於其包含如請求項 1 至 11 中任一項之式(I)化合物、或該化合物與醫藥上可接受之酸的加成鹽。

18. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項 1 至 11 中任一項之式(I)化合物、或該化合物與醫藥上可接受之酸

的加成鹽、以及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

19. 一種如請求項1至11中任一項之化合物的用途，其用於製備欲用於治療及/或預防下列疾病之藥物：精神病、藥物依賴及戒斷、認知障礙、注意力及警覺障礙以及急性及慢性神經退化性疾病。
20. 一種如請求項1至11中任一項之化合物的用途，其用於製備用於治療及/或預防下列疾病之藥物：代謝病症、嗜好障礙、食欲障礙、肥胖症、貪食症、糖尿病、代謝症候群及血脂異常。
21. 一種如請求項1至11中任一項之化合物的用途，其用於製備用於治療及/或預防下列疾病之藥物：疼痛、神經性疼痛、急性外周神經性疼痛、源於炎症之慢性疼痛、由抗癌治療引起之疼痛。
22. 一種如請求項1至11中任一項之化合物的用途，其用於製備用於治療及/或預防下列疾病之藥物：胃腸失調症、嘔吐、腹瀉、潰瘍及肝病。
23. 一種如請求項1至11中任一項之化合物的用途，其用於製備用於治療及/或預防下列疾病之藥物：炎症現象、免疫系統疾病、類風濕性關節炎、可導致脫髓鞘作用之疾病、多發性硬化、骨病及骨質疏鬆症。
24. 一種如請求項1至11中任一項之化合物的用途，其用於製備用於治療及/或預防下列疾病之藥物：運動疾病及運動失調症，尤其是運動障礙或帕金森氏症、老年性癡呆及阿茲海默氏症。

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：