



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I475020 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099105569

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/12 (2006.01)

C07D409/06 (2006.01)

C07D213/70 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/4436 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/12

歐洲專利局

09003598.1

(71)申請人：歌林達股份有限公司(德國) (DE)

德國

(72)發明人：庫內爾特 史芬(DE)；梅爾拉 貝亞特瑞克斯 MERLA, BEATRIX (DE)；巴仁貝

爾格 葛雷格歐爾 BAHRENBERG, GREGOR (DE)；施羅得 沃夫崗 (DE)

(74)代理人：李品佳

(56)參考文獻：

WO 01/10381A2

WO 02/066036A1

WO 2005/035514

WO 2005/105733A1

WO 2007/015676A1

WO 2008/019149A1

審查人員：李家旭

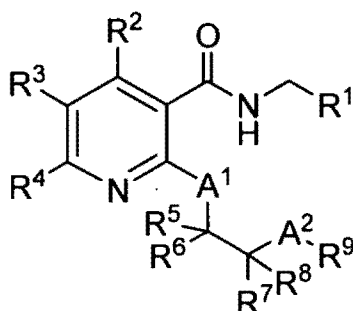
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 160 頁

(54)名稱

作為 K C N Q 2 / 3 調節劑之被取代之菸鹼醯胺

(57)摘要

本發明係關於被取代之菸鹼醯胺(Nicotinamide)，其等製備之方法，含該等化合物之藥品及使用該等化合物作為藥品製備之用。



(1)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99105569

※申請日：99.2.26

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 KCNQ2/3 調節劑之被取代之菸鹼醯胺

二、中文發明摘要：

本發明係關於被取代之菸鹼醯胺(Nicotinamide)，其等製備之方法，含該等化合物之藥品及使用該等化合物作為藥品製備之用。

三、英文發明摘要：

C07D	409/12	2006.01
C07D	409/06	2006.01
C07D	213/70	2006.01
A61K	31/435	2006.01
A61K	31/4436	2006.01
A61P	29/00	2006.01
A61P	25/08.	2006.01
A61P	25/22	2006.01
A61P	25/06.	2006.01

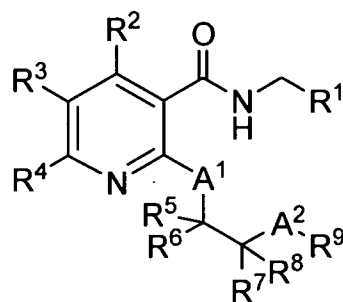
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無圖式

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於被取代之菸鹼醯胺(Nicotinamide)，其等製備之方法，含該等化合物之藥品及使用該等化合物作為藥品製備之用。

【先前技術】

治療疼痛，尤其治療因神經病變所引起之疼痛，於醫學上具相當之重要性。世界各地普遍存在有效治療疼痛之需求。該種於針對病人及針對標的之慢性及非慢性疼痛狀態治療方面之迫切需要，其中此處被理解為給予病人於疼痛上有效且滿意之治療，亦被大量記載於過去刊登於應用鎮痛藥或疼痛感覺基礎研究之領域方面之科學論文中。

慢性疼痛之病生理特徵為神經細胞本體之應激性過高。神經細胞本體之應激性主要受鉀離子(K^+)通道之活性所影響，因該等通道左右該細胞靜止時之膜電位，因而也左右其應激性之閾值。具分子亞型 KCNQ2/3 ($K_v.7.2/7.3$)之異聚合體鉀離子(K^+)通道係表現於中樞神經系統(海馬迴，腦杏仁核體)及周圍神經系統(背根神經節)不同區域之神經細胞中，並調控該等細胞之應激性。活化 KCNQ2/3 鉀離子(K^+)通道造成細胞膜過度被極化，並因此進一步造成該等細胞本體電應激性之降低。背根神經節表現 KCNQ2/3 之神經細胞參與將疼痛感覺受體所接受到之刺激從末梢神經傳遞至骨髓(Passmore et al., J Neurosci. 2003 ; 23(18) : 7227-36)。

所以，KCNQ2/3 之促效劑，Retigabine，於臨床前期神經病理及發炎疼痛之模型中可被證明具止痛效果(Blackburn-Munro and Jensen, Eur J Pharmacol. 2003 : 460(2-3) : 109-16 ; Dost et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004 ; 369(4) : 382-390)。

KCNQ2/3 鉀離子(K^+)通道因而為一適合之著力點用於治療疼

痛；尤其治療由慢性疼痛，神經病變所引起之疼痛，發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等構成之組群中所選出之疼痛(Nielsen et al., Eur J Pharmacol. 2004；487(1-3)：93-103)；尤其治療神經病變所引起之疼痛及發炎所引起之疼痛。

此外，KCNQ2/3 鉀離子(K⁺)通道亦為一適合之標的用於治療一些其他之病症，例如偏頭痛(US2002/0128277)、認知之病症(Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003；7(6)：737-748)、焦慮狀態(Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1)：282-92)、癲癇(Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004, 14(4)：457-469；Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008；12(5)：565-81；Micell et al., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1)：65-74)、尿失禁(Streng et al., J Urol 2004；172：2054-2058)、成癮症(Hansen et al., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3)：77-88)、躁鬱症/雙階段障礙症(Dencker et al., Epilepsy Behav 2008, 12(1)：49-53)、與肌張力不全症相關之自主運動(Richter et al., Br. J Pharmacol 2006, 149(6)：747-53)。

此外，不僅對 KCNQ2/3 須具親和性之外，尚需其他於性質諸如(強度，療效)上可比較或更佳之化合物。

所以，改善代謝產物之安定性，其等於水性溶媒中之溶解度或該等化合物之滲透度將係有利的。該等因素對於口服生物可利用率可產生有利之結果，抑或可改變 PK/PD(藥動學/藥效學)之量變曲線圖，其例如可產生更有利之作用時效。

同時，參與藥品主成分之吸收及排泄之輸送分子產生微弱或不產生交互作用，亦可被評估為生物可利用率得到改善及藥物交互作用稀少之證據。此外，參與藥品主成分之分解和排泄之酵素產生之交互作用應儘可能地低微，因為該等試驗之結果同樣亦顯示可預期存在稀微或毫無藥物之交互作用。

此外，若當該等化合物顯示對 KCNQ 族群之其他受體具高之選擇性(專一性)，例如針對 KCNQ1、KCNQ3/5 或 KCNQ4 等時，將係有利的。高選擇性對於副作用之量變曲線圖可產生有利之結果。是故例如已知(亦)與 KCNQ1 結合之諸化合物會產生心臟副作用之高風險，因為對 KCNQ1 高選擇性是可以值得期待的。然而，針對其他受體具有高選擇性亦將係有利的。與人類 ERG 離子通道或與左旋型鈣離子通道(苯基烷基胺基(Phenylalkylamin)結合位、苯並硫氮環庚三烯(Benzothiazepin)結合位、二氫吡啶(Dihydropyridin)結合位)具有鮮少之親和性亦將係有利的，因為該等受體會造成心臟副作用。總之，當與其他體內自行產生之蛋白質(即例如受體或酵素)產生結合之選擇性被改善之後將可使副作用之量變曲線圖得到改善，並因此改善其相容性。

【發明內容】

因此本發明之目的在於提供新穎之化合物，其等比目前技術水準下之化合物更具優勢。該等化合物尤其適合作為藥品中，用於治療至少部分因 KCNQ2/3 鉀離子(K^+)通道所促成之障礙症或病症之藥品中之藥理主成分物質。

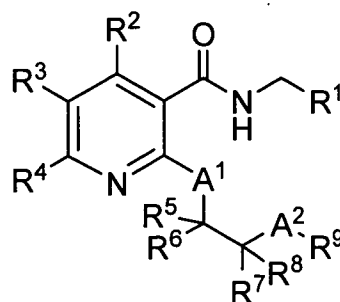
此目的為申請專利範圍之標的所達成。

由目前技術水準得知被取代之芳香基或雜芳香基鹽胺化合物，其適合作為 EP₄-受體之拮抗劑(WO 2005/ 105733)。此外，尚得知化合物，其等適合作為 DPP-IV 酵素之抑制劑(WO 2007/015767)且適合作為 11-β-HSD1-酵素之抑制劑(WO 2008/012532)。

意外發現：具下圖所示通式(1)之被取代之菸鹼鹽胺(Nicotinamide)適合被使用於治療疼痛。此外，更意外發現：具下圖所示通式(1)之被取代之菸鹼鹽胺對於 KCNQ2/3 鉀離子(K^+)通道亦具極佳親和性，因此適合被用以治療至少部分因 KCNQ2/3 鉀離子(K^+)通道所促成之障礙症

或病症。被取代之菸鹼醯胺於此作用之方式係為 KCNQ2/3 鉀離子(K^+)通道之調節劑，亦即促效劑或拮抗劑。

本發明之標的係為具下圖所示通式(1)之被取代之菸鹼醯胺



(1)

其中

A^1 代表 $CR^{10}R^{11}$ 或硫原子；

A^2 代表 $CR^{12}R^{13}$ 、羰基($C(=O)$)、氧原子、硫原子、氧硫基($S(=O)$)或磺醯基($S(=O)_2$)；

R^1 代表含 1 至 10 個碳原子之烷基(C_{1-10} -Alkyl)或含 2 至 10 個碳原子之雜烷基(C_{2-10} -Heteroalkyl)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基(Heterocyclyl)，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基(Aryl)或雜芳香基(Heteroaryl)，其等各自為未經取代或經取代一或數次；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基(C_{1-8} -Alkyl)或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C_{2-8} -Heteroalkyl)鍵結之含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，其中該烷基鏈或雜烷基鏈可各自為分叉或未分叉，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；或經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次，其中該烷基鏈或雜烷基鏈可各自為分叉或未分叉，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數

次；

R^2 、 R^3 及 R^4 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；甲基(Methyl)；甲氧基甲基($\text{CH}_2\text{-O-Methyl}$)；羥基甲基($\text{CH}_2\text{-OH}$)；含 2 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地代表氫或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次，或 R^a 及 R^b 及與其等鍵結之氮原子共同形成一個飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次之雜環基；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；含 1 至 10 個碳原子之烷基、含 2 至 10 個碳原子之雜烷基、含 1 至 10 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-10}\text{-Alkyl}$)或含 1 至 10 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-10}\text{-Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其條件為，若 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自代表氮原子，且 A^1 代表硫原子時，則 A^2 可不代表硫原子、氧硫基(S(=O))或磺醯基($\text{(S(=O)}_2\text{)}$)；

或 R^5 和 R^6 ，或 R^7 和 R^8 ，或 R^{10} 和 R^{11} ，或 R^{12} 和 R^{13} ，或 R^5 和 R^{11} ，或 R^5 和 R^7 ，或 R^5 和 R^{13} ，或 R^7 和 R^{13} ，或 R^7 和 R^{11} ，或 R^{11} 和 R^{13} 與和其

等鍵結之碳原子共同形成一含有 3 至 8 個碳原子且具有 3 至 8 個環元之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，其中所有殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 皆具有前文中所述之代表意涵；

R^9 代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次；或代表 CR^cR^d ，其中 R^c 及 R^d 彼此各自無關地代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其條件為，若 A^2 代表氧原子或硫原子，且 R^9 代表飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次之雜環基或代表未經取代或經取代一或數次之雜芳香基時，則該雜芳香基或雜環基之鍵結係由該雜芳香基或雜環基之一碳原子所完成；

其中「烷基被取代」，「雜烷基被取代」，「雜環基被取代」及「環烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；側氧基($=O$)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基($C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰基($C(=O)Aryl$)；雜芳香基羰基($C(=O)Heteroaryl$)；羧基(CO_2H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基($C(=O)O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基羰基($C(=O)O\text{-}Aryl$)；雜芳香基氧基羰基($C(=O)O\text{-}Heteroaryl$)；醯胺基($CONH_2$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($C(=O)NH\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；N-(芳香基)醯胺基

$(\text{C}(=\text{O})\text{NH-Aryl})$; N,N-二(芳香基)醯胺基 $(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2)$; N-(雜芳香基)醯胺基 $(\text{C}(=\text{O})\text{NH-Heteroaryl})$; N,N-二(雜芳香基)醯胺基 $(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2)$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(芳香基)醯胺基 $(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl}))$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(雜芳香基)醯胺基 $(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl}))$; N-(雜芳香基)-N-(芳香基)醯胺基 $(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})(\text{Aryl}))$; 羥基 (OH) ; 含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; 三氟甲氧基 (OCF_3) ; 羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-OH})$; 含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; 苯甲基氧基 (O-Benzyl) ; 芳香基氧基 (O-Aryl) ; 雜芳香基氧基 (O-Heteroaryl) ; 含 1 至 8 個碳原子之烷基羧氧基 $(\text{O-C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; 芳香基羧氧基 $(\text{O-C}(=\text{O})\text{-Aryl})$; 雜芳香基羧氧基 $(\text{O-C}(=\text{O})\text{-Heteroaryl})$; 胺基 (NH_2) ; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基 $(\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基 $(\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基 $(\text{NH-C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基 $(\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基 $(\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$; N-(芳香基羰基)胺基 $(\text{NH-C}(=\text{O})\text{-Aryl})$; N-(雜芳香基羰基)胺基 $(\text{NH-C}(=\text{O})\text{-Heteroaryl})$; 巰基 (SH) ; 含 1 至 8 個碳原子之烷硫基 $(\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; 三氟甲硫基 (SCF_3) ; 苯甲基硫基 (S-Benzyl) ; 芳香基硫基 (S-Aryl) ; 雜芳香基硫基 (S-Heteroaryl) ; 含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; 芳香基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{Aryl})$; 雜芳香基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{Heteroaryl})$; 羥基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{OH})$; 含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; 芳香基氧基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{O-Aryl})$; 雜芳香基氧基磺醯基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{O-Heteroaryl})$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$; N-(芳香基)磺醯胺基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH-Aryl})$; N-(雜芳香基)磺醯胺基 $(\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH-Heteroaryl})$

-NH-Aryl) 及 N-(含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基)磺醯胺基 (S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl) 等殘基取代一次或數次；

其中「芳香基被取代」及「雜芳香基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO₂)；三氟甲基(CF₃)；氰基(CN)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或/雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羰基(C(=O)Aryl)；雜芳香基羰基(C(=O)Heteroaryl)；羧基(CO₂H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基(C(=O)O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基氧基羰基(C(=O)O-Aryl)；雜芳香基氧基羰基(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基(CONH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(芳香基)醯胺基(C(=O)NH-Aryl)；N,N-二(芳香基)醯胺基(C(=O)N(Aryl)₂)；N-(雜芳香基)醯胺基(C(=O)NH-Heteroaryl)；N,N-二(雜芳香基)醯胺基(C(=O)N(Heteroaryl)₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(芳香基)醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Aryl))；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(雜芳香基)醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Heteroaryl))；N-(雜芳香基)-N-(芳香基)醯胺基(C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl))；羥基(OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基(OCF₃)；羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲基氧基(O-Benzyl)；芳香基氧基(O-Aryl)；雜芳香基氧基(O-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羧基(O-C(=O)-Aryl)；雜芳香基羧基(O-C(=O)-Heteroaryl)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原

子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($\text{N}(\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；N-(芳香基羰基)胺基(NH-C(=O)-Aryl)；N-(雜芳香基羰基)胺基($\text{NH-C(=O)-Hetero aryl}$)；巯基(SH)；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基(SCF_3)；苯甲基硫基(S-Benzyl)；芳香基硫基(S-Aryl)；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{Aryl}$)；雜芳香基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{Heteroaryl}$)；羧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-Aryl}$)；雜芳香基氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-Heteroaryl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(芳香基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-Aryl}$)及 N-(含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基取代一次或數次；

以自由之化合物或於生理上可被接受之酸或鹼之鹽類為其形式。

於本發明中，「烷基」或「含 1 至 10 個碳原子之烷基」、「含 1 至 8 個碳原子之烷基」、「含 1 至 6 個碳原子之烷基」、「含 1 至 4 個碳原子之烷基」、「含 1 至 2 個碳原子之烷基」、及「含 2 至 6 個碳原子之烷基」該名詞意指非環狀，飽和或不飽和之脂肪烴碳氫化合物殘基，其等可為分叉或未分叉，及未經取代或經一次或數次取代，且含 1 至 10 個，或 1 至 8 個，或 1 至 6 個，或 1 至 4 個，或 1 至 2 個，或 2 至 6 個碳原子，亦即為含 1 至 10 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-10}\text{-Alkanyl}$)、含 2 至 10 個碳原子之烯基($\text{C}_{2-10}\text{-Alkenyl}$)及含 2 至 10 個碳原子之炔基($\text{C}_{2-10}\text{-Alkynyl}$)，或為含 1 至 8 個碳原子之烷基、含 2 至 8 個碳原子之

烯基及含 2 至 8 個碳原子之炔基，或為含 1 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基及含 2 至 6 個碳原子之炔基，或為含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 2 至 4 個碳原子之烯基及含 2 至 4 個碳原子之炔基，或為含 1 至 2 個碳原子之烷基、含 2 個碳原子之烯基及含 2 個碳原子之炔基，或為含 2 至 6 個碳原子之烷基、含 2 至 6 個碳原子之烯基及含 2 至 6 個碳原子之炔基。其中烯基至少含一碳-碳雙鍵，且炔基至少含一碳-碳三鍵。烷基較偏好由下列之組群所選出，其包含甲基(Methyl)、乙基(Ethyl)、正丙基(n-Propyl)、2-丙基(2-Propyl)、正丁基(n-Butyl)、異丁基(iso-Butyl)、二級-丁基(sec-Butyl)、三級-丁基(tert-Butyl)、正戊基(n-Pentyl)、異戊基(iso-Pentyl)、新戊基(neo-Pentyl)、正己基(n-Hexyl)、正庚基(n-Heptyl)、正辛基(n-Octyl)、正壬基(n-Nonyl)、正癸基(n-Decyl)、乙烯基(Ethenyl, Vinyl)、乙炔基(Ethynyl)、丙烯基(Propenyl)[丙-2-烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、丙-1-烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$)、異丙烯基($-\text{CH}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$)]、丙炔基(Propynyl)[丙-2-炔基($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$)、丙-1-炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)]、丁烯基(Butenyl)、丁炔基(Butynyl)、戊烯基(Pentenyl)、戊炔基(Pentynyl)、己烯基(Hexenyl)及己炔基(Hexynyl)、庚烯基(Heptenyl)、庚炔基(Heptynyl)、辛烯基(Octenyl)、辛炔基(Octin-yl)、壬烯基(Nonenyl)、壬炔基(Nonynyl)、癸烯基(Decen-yl)及癸炔基(Decynyl)等殘基。

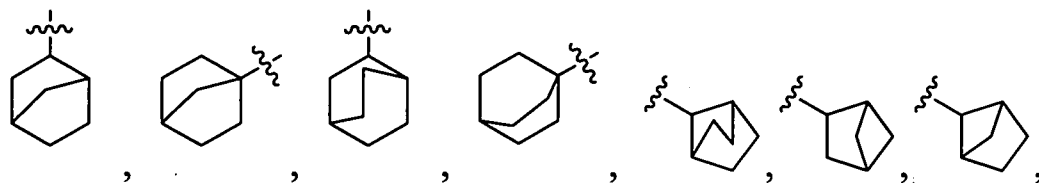
於本發明中，「雜烷基」或「含 2 至 10 個碳原子之雜烷基」及「含 2 至 8 個碳原子之雜烷基」等名詞意指非環狀，脂肪烴飽和或不飽和之碳氫化合物殘基，其等係為含 2 至 10 個碳原子，亦即含 2 至 10 個碳原子之雜烷基(C_{2-10} -Heteroalkanyle)、含 2 至 10 個碳原子之雜烯基(C_{2-10} -Heteroalkenyle)及含 2 至 10 個碳原子之雜炔基(C_{2-10} -Heteroalkinyle)，或係為含 2 至 8 個碳原子，亦即含 2 至 8 個碳原子之雜烷基、含 2 至 8 個碳原子之雜烯基及含 2 至 8 個碳原子之雜

炔基，其等可各自為分叉或未分叉，及未經取代或經取代一或數次，且其中至少有一個，於必要時亦可有二或三個碳原子被一由氧原子、氮原子、亞胺基(NH)及被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之亞胺基(N(C₁₋₈-Alkyl))，尤其是甲基亞胺基(N(CH₃))等所構成之組群中於彼此各自無關之下所選出之雜原子或雜原子團基所取代，其中一含有 2 至 10 個碳原子之雜烷基或一含有 2 至 8 個碳原子之雜烷基等所具有起端固定不變之碳原子，其將該含 2 至 10 個碳原子之雜烷基或該含 2 至 8 個碳原子之雜烷基與每種主要之通式銜接在一起，不會被一雜原子或一雜原子團基所取代，且彼此相鄰之碳原子也不會同時被一雜原子或一雜原子團基所取代。於必要時，該雜烷基之雜原子團基，亞胺基(NH)及被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之亞胺基(N(C₁₋₈-Alkyl))，亦可被取代一次或數次。含 2 至 10 個碳原子之雜烯基(C₂₋₁₀-Heteroalkenyle)及含 2 至 8 個碳原子之雜烯基至少具有一碳-碳雙鍵及一碳-氮雙鍵，且含 2 至 10 個碳原子之雜炔基(C₂₋₁₀-Heteroalkinyle)及含 2 至 8 個碳原子之雜炔基至少具有一碳-碳三鍵。雜烷基較偏好由下列之組群所選出，其包含甲氧基甲基(-CH₂-O-CH₃)、甲氧基乙基(-CH₂-CH₂-O-CH₃)、乙氧基乙基(-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃)、甲氧基乙氧基乙基(-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃)、甲氧基乙烯基(-CH=CH-O-CH₃)、乙氧基乙烯基(-CH=CH-O-CH₂-CH₃)、甲氧基亞甲基(=CH-O-CH₃)、乙氧基亞甲基(=CH-O-CH₂-CH₃)、乙氧基甲基亞甲基(=CH-CH₂-O-CH₂-CH₃)、甲氧基甲基亞甲基(=CH-CH₂-O-CH₃)、甲胺基甲基(-CH₂-NH-CH₃)、甲胺基乙基(-CH₂-CH₂-NH-CH₃)、乙胺基乙基(-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃)、甲胺基乙胺基乙基(-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₃)、甲胺基乙烯基(-CH=CH-NH-CH₃)、乙胺基乙烯基(-CH=CH-NH-CH₂-CH₃)、乙基甲胺基乙烯基(-CH=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃)、甲胺基亞甲基(=CH-NH-CH₃)、乙胺基亞甲基(=CH-NH-CH₂-CH₃)、乙胺基甲基亞甲基(=CH-CH₂-NH-CH₂-CH₃)、

-CH₃)、甲胺基甲基亞甲基(=CH-CH₂-NH-CH₃)、二甲胺基甲基(-CH₂-N(CH₃)-CH₃)、二甲胺基乙基(-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃)、乙基甲胺基乙基(-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃)、二甲胺基乙基甲胺基乙基(-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃)、甲氧基乙胺基乙基(-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃)、甲胺基乙氧基乙基(-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₃)、甲氧基乙基甲胺基乙基(-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-CH₃)、二甲胺基乙氧基乙基(-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃)、甲氧基甲胺基甲基(-CH₂-NH-CH₂-O-CH₃)、甲胺基甲氧基甲基(-CH₂-O-CH₂-NH-CH₃)、甲氧基二甲胺基甲基(-CH₂-N(CH₃)-CH₂-O-CH₃)、二甲胺基甲氧基甲基(-CH₂-O-CH₂-N(CH₃)-CH₃)、二甲胺基乙烯基(-CH=CH-N(CH₃)-CH₃)、二甲胺基亞甲基(=CH-N(CH₃)-CH₃)、乙基甲胺基亞甲基(=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃)、乙基甲胺基甲基亞甲基(=CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃)、二甲胺基甲基亞甲基(=CH-CH₂-N(CH₃)-CH₃)、亞甲胺基乙基(-CH₂-CH₂=N(CH₃))及亞甲胺基甲基(-CH₂=N(CH₃))等殘基。

就本發明之用途而言，「環烷基」或「含 3 至 10 個碳原子之環烷基」、「含 3 至 7 個碳原子之環烷基」或「含 3 至 8 個碳原子之環烷基」係指含 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個碳原子，或含 3、4、5、6 或 7 個碳原子，或含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環狀脂肪烴碳氫化合物，其中該等碳氫化合物可為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或經取代一或數次。該環烷基與每一較高階之通式結構之鍵結可經由該環烷基殘基上每一任意及可能之環元所達成。且該環烷基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即是與環烷基、雜環烷基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。該等環烷基殘基又可被鍵結一次或數次，諸如範例金剛烷基(Adamantyl)、雙環[2.2.1]庚基(Bicyclo[2.2.1]heptyl)或雙環[2.2.2]辛基(Bicyclo[2.2.2]octyl)。環烷基較

偏好由下列之組群所選出，其包含環丙基(Cyclopropyl)、環丁基(Cyclobutyl)、環戊基(Cyclopentyl)、環己基(Cyclohexyl)、環庚基(Cycloheptyl)、環辛基(Cyclooctyl)、環壬基(Cyclononyl)、環癸基(Cyclodecyl)、金剛烷基(Adamantyl)、



環戊烯基(Cyclopentenyl)、環己烯基(Cyclohexenyl)、環庚烯基(Cycloheptenyl)及環辛烯基(Cyclooctenyl)等殘基。

「雜環基」或「雜環烷基」該辭之概念係包含脂肪烴之飽和或不飽和(但非芳香烴)，含三至十個，亦即 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個環元之環烷基，其中至少有一個，必要時也可以二個或三個碳原子被一由氧、硫、氮等原子、亞胺基(NH)及被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之亞胺基($N(C_{1-8}\text{-Alkyl})$)，尤其是亞甲胺基($N(CH_3)$)等所構成之組群中於彼此各自無關之下所選出之雜原子或雜原子團基所取代，其中該等環元可為未經取代或經取代一或數次。該雜環基與更高階之通式結構之鍵結可經由該雜環基殘基上每一任意及可能之環元所達成。且該雜環基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環或芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即是與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。雜環基殘基較偏好由下列之組群所選出，其包含氮雜環丁基(Azetidinyl)、氮丙啞基(Aziridinyl)、氮雜環庚基(Azepanyl)、氮雜環辛基(Azocanyl)、二氮雜環庚基(Diazepanyl)、二硫雜環戊基(Dithiolanyl)、二氫喹啉基(Dihydrochinolinyl)、二氫吡咯基(Dihydropyrrolyl)、二氧環己基(Dioxanyl)、二氧環戊基(Dioxolanyl)、二氫茛基(Dihydroindenyl)、二氫吡啞基(Dihydropyridinyl)、二氫呋喃基(Dihydrofuranyl)、二氫異喹啉基

(Dihydroisochinoliny) 、二氫吲哚啉基(Dihydroindoliny) 、二氫異吲哚基(Dihydroisoindoly) 、咪唑烷基(Imidazolidiny) 、異噁唑烷基(Isoxazolidiny) 、嗎啉基(Morpholiny) 、環氧乙烷基(Oxirany) 、環氧丙烷(Oxetany) 、吡咯烷基(Pyrrolidiny) 、哌嗪基(Piperaziny) 、哌啶基(Piperidiny) 、吡唑烷基(Pyrazolidiny) 、吡喃基(Pyrany) 、四氫吡咯基(Tetrahydropyrroly) 、四氫吡喃基(Tetrahydropyrany) 、四氫喹啉基(Tetrahydrochinoliny) 、四氫異喹啉基(Tetrahydroisochinoliny) 、四氫吲哚啉基(Tetrahydroindoliny) 、四氫呋喃基(Tetrahydrofurany) 、四氫吡啶基(Tetrahydropyridiny) 、四氫噻吩基(Tetrahydrothiopheny) 、四氫吡啶吲哚基(Tetrahydropyridindoliny) 、四氫萘基(Tetrahydronaphthyl) 、四氫卡啉基(Tetrahydrocarboliny) 、四氫異噁唑吡啶基(Tetrahydroisoxazolopyridiny) 、噻唑烷基(Thiazolidiny)及硫代嗎啉基(Thiomorpholiny)等殘基。

於本發明中，「芳香基」該名詞意指含達到 14 個環元之芳香烴碳氫化合物，尤其是苯及萘類之化合物。每種芳香基殘基可以未經取代或經取代一或數次之形式存在，其中該等芳香基取代基可相同或不同，且可出現於該芳香環每一任意且可能之位置上。該芳香環與較高階之通式結構之鍵結可經由該芳香基殘基上每一任意及可能之環元所達成。且該芳香基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即是與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。經縮合後之芳香基殘基之範例有苯並二氧環戊基(Benzodioxolany)及苯並二氧環己基(Benzodioxany)。芳香基較偏好由含苯基(Phenyl)、1-萘基(1-Naphthyl)及 2-萘基(2-Naphthyl)等構成之組群中所選出，其等可各自為未經取代或經取代一或數次。苯係其中一較受偏好之芳香基，其為未經取代或經取代一或數次。

「雜芳香基」該名詞之概念表示一含有 5 或 6 個環元之環狀芳香烴殘基，其含至少一個，必要時也可以含 2、3、4 或 5 個雜原子，其中該等雜原子彼此各自無關地由硫、氮及氧等原子所構成之組群中所選出，且該雜芳香基殘基可為未經取代或經取代一或數次；當該雜芳香基上進行取代時，取代基可相同或不同，且可出現於該雜芳香環每一任意且可能之位置上。而與較高階之通式結構之鍵結可經由該雜芳香基殘基上每一任意及可能之環元所達成。該雜芳香基亦可為一雙環或含達到 14 個環元之多環系統之其中部份，其中該環系統可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環或芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即是與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，所形成。雜芳香基殘基較偏好由含苯並呋喃基 (Benzofuranyl)、苯並咪唑基 (Benzoimidazolyl)、苯並噻吩基 (Benzothieryl)、苯並噻二唑基 (Benzothiadiazolyl)、苯並噻唑基 (Benzothiazolyl)、苯並三唑基 (Benzotriazolyl)、苯並噁唑基 (Benzooxazolyl)、苯並噁二唑基 (Benzooxadiazolyl)、喹啉基 (Chinazolinyl)、喹噁啉基 (Chinoxalinyl)、卡唑基 (Carbazolyl)、喹啉基 (Chinolinyl)、二苯並呋喃基 (Dibenzofuranyl)、二苯並噻吩基 (Dibenzothieryl)、呋喃基 (Furyl, Furanyl)、咪唑基 (Imidazolyl)、咪唑並噻唑基 (Imidazothiazolyl)、吲唑基 (Indazolyl)、氮茛基 (Indolizinyll)、吲哚基 (Indolyl)、異喹啉基 (Isochinolinyl)、異噁唑基 (Isoxazolyl)、異噻唑基 (Isothiazolyl)、吲哚基 (Indolyl)、萘啉基 (Naphthyridinyl)、噁唑基 (Oxazolyl)、噁二唑基 (Oxadiazolyl)、吩嗪基 (Phenazinyl)、吩噻嗪基 (Phenothiazinyl)、苯並噻嗪基 (Phtalazinyl)、吡唑基 (Pyrazolyl)、吡啉基 (Pyridyl) [2-吡啉基 (2-Pyridyl)、3-吡啉基、4-吡啉基]、吡咯基 (Pyrrolyl)、噻嗪基 (Pyridazinyl)、嘧啉基 (Pyrimidinyl)、吡嗪基 (Pyrazinyl)、嘌呤基 (Purinyl)、吩嗪基 (Phenazinyl)、噻吩基 (Thienyl, Thiophenyl)、三唑基

(Triazolyl)、四唑基(Tetrazolyl)、噻唑基(Thiazolyl)、噻二唑基(Thiadiazolyl)或三嗪基(Triazinyl)等殘基所構成之組群中所選出。其中以呋喃基、吡啶基及噻吩基特別受偏好。

於本發明中，關於「經由含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 1 至 8 個碳原子之烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、雜環基或環烷基」等術語之概念意指含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 1 至 8 個碳原子之烷基及芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基皆具有上文中所定義之意涵，且該芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基殘基係經由一含有 1 至 4 個碳原子之烷基或含 1 至 8 個碳原子之烷基與每種更高階之通式結構產生鍵結。該烷基鏈始終為飽和或不飽和、分叉或未分叉、未經取代或經取代一或數次。含 1 至 4 個碳原子之烷基或含 1 至 8 個碳原子之烷基主要係由包含亞甲基(-CH₂-)、1,2-亞乙基(-CH₂-CH₂-)、甲基亞甲基(-CH(CH₃)-)、1,3-亞丙基(-CH₂-CH₂-CH₂-)、甲基-1,2-亞乙基(-CH(CH₃)-CH₂-)、乙基亞甲基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,4-亞丁基(-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-)、1-甲基-1,3-亞丙基(-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-)、2-甲基-1,3-亞丙基(-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-)、1,2-二甲基-1,2-亞乙基(-CH(CH₃)-CH(CH₃)-)、乙基-1,2-亞乙基(-CH(CH₂CH₃)-CH₂-)、1,2-亞異丁基(-C(CH₃)₂-CH₂-)、丙基亞甲基(-CH(CH₂CH₂CH₃)-)、甲基乙基亞甲基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)-)、1,5-亞戊基(-CH₂-(CH₂)₃-CH₂-)、1-甲基-1,4-亞丁基(-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-)、2-甲基-1,4-亞丁基(-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-)、1,3-二甲基-1,3-亞丙基(-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-)、1,2-二甲基-1,3-亞丙基(-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-)、1,3-亞異戊基(-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-)、2,2-二甲基-1,3-亞丙基(-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-)、1-乙基-1,3-亞丙基(-CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-)、2-乙基-1,3-亞丙基(-CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-)、甲基亞異丁基(-C(CH₃)₂-CH(CH₃)-)、1-乙基-2-甲基-1,2-亞乙基(-CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-)、1-甲基-1-乙基-1,2-亞乙

基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-)$ 、1-丙基-1,2-亞乙基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-)$ 、1-丙基-1,2-亞乙基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-)$ 、丁基亞甲基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3)-)$ 、甲基丙基亞甲基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-)$ 、二乙基亞甲基 $(-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-)$ 、1,6-亞己基 $(-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-)$ 、1,2-亞乙烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ 、1,3-亞丙烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-)$ 、1-甲基-1,2-亞乙烯基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2-)$ 、1,4-亞丁-1-烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 、1,4-亞丁-2-烯基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-)$ 、1,4-亞丁-1,3-二烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-)$ 、1-甲基-1,3-亞丙烯基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-)$ 、2-甲基-1,3-亞丙烯基 $(-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-)$ 、1,2-二甲基-1,2-亞乙烯基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-)$ 、1-乙基-1,2-亞乙烯基 $(-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}-)$ 、1,5-亞戊-1-烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 、1,5-亞戊-2-烯基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 、1,5-亞戊-1,2-二烯基 $(-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 及 1,5-亞戊-1,4-二烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-)$ 、1,2-亞乙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-)$ 、1,3-亞丙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-)$ 、1,4-亞丁-1-炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 、3-甲基-1,3-亞丙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-)$ 、1,4-亞丁-2-炔基 $(-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-)$ 、1,4-亞丁-1,3-二炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-)$ 、1,3-亞異戊炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-)$ 、1,5-亞戊-1-炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 、1,5-亞戊-2-炔基 $(-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 、1,5-亞戊-1,3-二炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-)$ 及 1,5-亞戊-1,4-二炔基 $(-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-)$ 等構成之組群中所選出。

於本發明中，關於「經由含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、雜環基或環烷基」該術語之概念意指含 2 至 8 個碳原子之雜烷基及芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基皆具有上文中所定義之意涵，且該芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基殘基係經由一含有 2 至 8 個碳原子之雜烷基與每種更高階之通式結構產生鍵結。該雜烷基鏈始終為飽和或不飽和、分叉或未分叉、未經取

代或經取代一或數次。若該含 2 至 8 個碳原子之雜烷基其所具有之終端固定不變之碳原子被一雜原子或一雜原子團基取代時，則一雜芳香基或一雜環基總是經由該雜芳香基或雜環基上之一碳原子與該含 2 至 8 個碳原子之雜烷基上之雜原子或雜原子團基形成鍵結。而終端固定不變之碳原子係指該含 2 至 8 個碳原子之雜烷基內之碳原子，其於所有碳鏈之內與各通式主要之結構距離最遠。如一含有 2 至 8 個碳原子之雜烷基其所具有之終端固定不變之碳原子被一亞甲胺基($\text{N}(\text{CH}_3)-$)取代時，則該殘基於該含 2 至 8 個碳原子之雜烷基之內與該更高階之通式結構距離最遠，並與芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基殘基相連結。含 2 至 8 個碳原子之雜烷基主要係由包含亞胺基甲基($-\text{CH}_2-\text{NH}-$)、亞甲胺基甲基($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$)、氧基甲基($-\text{CH}_2-\text{O}-$)、亞胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$)、亞甲胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$)、氧基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$)、亞胺基丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$)、亞甲胺基丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$)、氧基丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$)、亞甲氧基甲基($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞乙氧基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基乙氧基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞乙氧基乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基亞甲基($=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞乙氧基亞甲基($=\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞乙氧基甲基亞甲基($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基甲基亞甲基($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基甲基($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞乙基胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基乙胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞乙基胺基乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、(亞乙基)(甲基)胺基乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基亞甲基($=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞乙基胺基亞甲基($=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞乙基胺基甲基亞甲

基($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基甲基亞甲基($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基甲基($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、(亞乙基)(甲基)胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基(乙基)(甲基)胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基乙胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基乙氧基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基(乙基)(甲基)胺基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基乙氧基乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基甲胺基甲基($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、亞甲基胺基甲氧基甲基($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基二甲胺基甲基($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基甲氧基甲基($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、(亞甲基)(甲基)胺基亞甲基($=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)、(亞乙基)(甲基)胺基亞甲基($=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、(亞乙基)(甲基)胺基甲基亞甲基($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)以及(亞甲基)(甲基)胺基甲基亞甲基($=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$)等構成之組群中所選出。

於本發明中，關於「烷基」、「雜烷基」、「雜環基」及「環烷基」之「被取代一次或數次」該辭之概念意指一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子所選出之取代基取代一次或數次，例如二次、三次或四次；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；側氧基($=\text{O}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基($\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰基($\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$)；雜芳香基羰基($\text{C}(=\text{O})\text{Heteroaryl}$)；羧基(CO_2H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰

基(C(=O)O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基氧基羰基(C(=O)O-Aryl)；雜芳香基氧基羰基(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基(CONH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(芳香基醯胺基(C(=O)NH-Aryl)；N,N-二(芳香基)醯胺基(C(=O)N(Aryl)₂)；N-(雜芳香基醯胺基(C(=O)NH-Heteroaryl)；N,N-二(雜芳香基醯胺基(C(=O)N(Heteroaryl)₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(芳香基醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Aryl))；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(雜芳香基)醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Heteroaryl))；N-(雜芳香基)-N-(芳香基醯胺基(C(=O)N(Hetero-aryl)(Aryl))；羥基(OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基(OCF₃)；羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲基氧基(O-Benzyl)；芳香基氧基(O-Aryl)；雜芳香基氧基(O-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰氧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羰氧基(O-C(=O)-Aryl)；雜芳香基羰氧基(O-C(=O)-Heteroaryl)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(芳香基羰基)胺基(NH-C(=O)-Aryl)；N-(雜芳香基羰基)胺基(NH-C(=O)-Heteroaryl)；巯基(SH)；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基(SCF₃)；苯甲基硫基(S-Benzyl)；芳香基硫基(S-Aryl)；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基(S(=O)₂Aryl)；雜芳香基磺醯基(S(=O)₂Heteroaryl)；羥基磺

醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-Aryl}$)；雜芳香基氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-Heteroaryl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(芳香基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-Aryl}$)及 N-(含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基所構成之組群中，其中經數次取代之殘基係指該等殘基，其等於不同或相同之原子上被取代數次，例如二次、三次或四次，譬如於相同之碳原子上被取代三次，範例如三氟甲基(CF_3)或 2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)或於不同之位置上被取代三次，如範例 1-羥基-4,4-二氯-丁-2-烯基($\text{CH(OH)-CH=CH-CHCl}_2$)。任一取代基於必要時又可被取代一次或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基所完成。

較受偏好之「烷基」、「雜烷基」、「雜環基」及「環烷基」取代基係由下列之組群中所選出，其包含氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羧基(CO_2H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；醯胺基(CONH_2)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；羥基(OH)；側氧基($=\text{O}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基(OCF_3)；羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苄甲氧基(O-Benzyl)；苯基氧基

(O-Phenyl)；雜芳香基氧基(O-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧基($\text{O-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；胺基(NH_2)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；巰基(SH)；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基(SCF_3)；苯甲基硫基(S-Benzyl)；苯基硫基(S-Phenyl)；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)等殘基。

於本發明中，關於「芳香基」及「雜芳香基」之「被取代一次或數次」該辭之概念意指該環系統於一個或於必要時不同之原子上之一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子所選出之取代基取代一次或數次，例如二次、三次或四次；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基($\text{C(=O)-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰基(C(=O)Aryl)；雜芳香基羰基(C(=O)Heteroaryl)；羧基(CO_2H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基羰基(C(=O)O-Aryl)；雜芳香基氧基羰基(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基(CONH_2)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基

$(C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$; N-(芳香基)醯胺基 $(C(=O)NH\text{-Aryl})$; N,N-二(芳香基)醯胺基 $(C(=O)N(Aryl)_2)$; N-(雜芳香基)醯胺基 $(C(=O)NH\text{-Heteroaryl})$; N,N-二(雜芳香基)醯胺基 $(C(=O)N(Heteroaryl)_2)$; N-(有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(芳香基)醯胺基 $(C(=O)\text{-}N(C_{1-8}\text{-Alkyl})(Aryl))$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(雜芳香基)醯胺基 $(C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})(Heteroaryl))$; N-(雜芳香基)-N-(芳香基)醯胺基 $(C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl))$; 羥基(OH); 含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl})$; 三氟甲氧基 (OCF_3) ; 羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(O\text{-}(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-}OH)$; 含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(O\text{-}(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-}O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl})$; 苯甲基氧基 $(O\text{-}Benzyl)$; 芳香基氧基 $(O\text{-}Aryl)$; 雜芳香基氧基 $(O\text{-}Heteroaryl)$; 含 1 至 8 個碳原子之烷基羧基 $(O\text{-}C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl})$; 芳香基羧基 $(O\text{-}C(=O)\text{-}Aryl)$; 雜芳香基羧基 $(O\text{-}C(=O)\text{-}Heteroaryl)$; 胺基 (NH_2) ; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基 $(NH\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl})$; N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基 $(N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基 $(NH\text{-}C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl})$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基 $(N(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-}C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl})$; N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基 $(N(C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$; N-(芳香基羰基)胺基 $(NH\text{-}C(=O)\text{-}Aryl)$; N-(雜芳香基羰基)胺基 $(NH\text{-}C(=O)\text{-}Heteroaryl)$; 巰基(SH); 含 1 至 8 個碳原子之烷硫基 $(S\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl})$; 三氟甲硫基 (SCF_3) ; 苯甲基硫基 $(S\text{-}Benzyl)$; 芳香基硫基 $(S\text{-}Aryl)$; 雜芳香基硫基 $(S\text{-}Heteroaryl)$; 含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基 $(S(=O)_2C_{1-8}\text{-Alkyl})$; 芳香基磺醯基 $(S(=O)_2Aryl)$; 雜芳香基磺醯基 $(S(=O)_2Heteroaryl)$; 羥基磺醯基 $(S(=O)_2OH)$; 含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基 $(S(=O)_2O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl})$; 芳香基氧基磺醯基 $(S(=O)_2O\text{-}Aryl)$; 雜芳香基氧基磺醯基 $(S(=O)_2O\text{-}Heteroaryl)$; N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基

(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl); N-(芳香基)磺醯胺基(S(=O)₂-NH-Aryl)及 N-(含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基)磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl), 其中任一取代基於必要時又可被取代一次或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基所完成。

較受偏好之「芳香基」及「雜芳香基」取代基係為氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO₂)；2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)；三氟甲基(CF₃)；氰基(CN)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；羧基(CO₂H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基(C(=O)O-C₁₋₈-Alkyl)；醯胺基(CONH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；羥基(OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基(OCF₃)；羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲基氧基(O-Benzyl)；苯基氧基(O-Phenyl)；雜芳香基氧基(O-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰氧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；巯基(SH)；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基(SCF₃)；苯甲基硫基

(S-Benzyl)；苯基硫基(S-Phenyl)；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)等殘基。

根據本發明之諸化合物係由取代基，例如由 R^1 、 R^2 及 R^3 (第一代取代基)所定義，其等本身於必要時被取代(第二代取代基)。該等取代基之取代基本身可依據定義再度被取代(第三代取代基)。例如若 R^1 =芳香基(第一代取代基)時，則芳香基本身可以被取代，例如被含 1 至 8 個碳原子之烷基所取代(第二代取代基)。故由此產生含 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(Aryl- $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)組成之官能基。該含 1 至 8 個碳原子之烷基本身然後又可再度被取代，例如被氯原子(第三代取代基)所取代。最後總共由此產生氯-含 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(Aryl- $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl-Cl}$)組成之官能基。

於一較受偏好之實施例中，第三代之取代基無法再度被取代，亦即於其之後無第四代取代基。

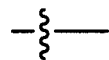
於另一較受偏好之實施例中，第二代之取代基無法再度被取代，亦即於其之後已無第三代取代基。易言之，於此實施例中例如通式(1)，官能基 R^1 至 R^{13} 可各自於必要時被取代，而該等個別之取代基本身則無法再度被取代。

於有些情形中，根據本發明之諸化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶一芳香基殘基或雜芳香基殘基，其等各自為未經取代或經取代一或數次，或該等取代基和與該等取代基鍵結之環元碳原子或雜原子形成一環結構，例如一芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次。此等芳香基殘基或雜芳香基殘基以及該等由該方式所形成芳香烴環系統於必要時可與一含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，亦即是與一含有 3 至 10

個碳原子之環烷基，諸如環戊基或與一雜環基，諸如嗎啉基(Morpholinyl)，縮合成一環系統，其中由該方式縮合而成之 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基殘基本身各自可為未經取代或經取代一或數次。

於有些情形中，根據本發明之諸化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶一含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基殘基，其等各自為未經取代或經取代一或數次，或該等取代基和與該等取代基鍵結之環元碳原子或雜原子形成一環結構，例如一含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為未經取代或經取代一或數次。此等含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基殘基以及該等生成之芳香烴環系統於必要時可與芳香基或雜芳香基，亦即是與一芳香基，諸如苯基或與一雜芳香基，諸如吡啶基(Pyridyl)，縮合成一環系統，其中該等依此方式縮合而成之芳香基殘基或雜芳香基殘基本身各自可為未經取代或經取代一或數次。

於本發明中，使用於通式中之符號



係表示一相應之殘基被連結至個別更高階之通式結構上。

於本發明中，「由生理學上可接受之酸所生成之鹽類」該術語之概念被理解為每種活性主成份與生理學上，尤其是被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之無機酸或有機酸所形成之鹽類。尤其受偏好者為氫氯酸鹽。於生理上可被接受之酸類其範例有氫氯酸(鹽酸，Salzsäure)、氫溴酸(Bromwasserstoffsäure)、硫酸(Schwefelsäure)、甲烷磺酸(Methansulfonsäure)、甲酸(Ameisensäure)、醋酸(Essigsäure)、草酸(Oxalsäure)、丁二酸(Bernsteinsäure)、酒石酸(Weinsäure)、杏仁酸(Mandelsäure)、反丁烯二酸(Fumarsäure)、順丁烯二酸(Maleinsäure)、乳酸(Milchsäure)、檸檬酸(Zitronensäure)、麩氨酸(Glutaminsäure)、葡

葡萄糖二酸(Saccharinsäure)、單甲基癸二酸(Monomethylsebacinsäure)、5-氧-脯氨酸(5-Oxo-prolin)、己烷-1-磺酸(Hexan-1-sulfonsäure)、菸鹼酸(Nicotinsäure)、2,3-或4-胺基苯甲酸(2,3-oder4-Aminobenzoe- säure)、2,4,6-三甲基苯甲酸(2,4,6-Trimethyl-benzoesäure)、 α -硫辛酸(α -Liponsäure)、乙醯甘氨酸(Acetylglycin)、馬尿酸(Hippursäure)、磷酸(Phosphorsäure)及/或天冬氨酸(Asparaginsäure)。其中又以檸檬酸及氫氯酸特別受到偏好。

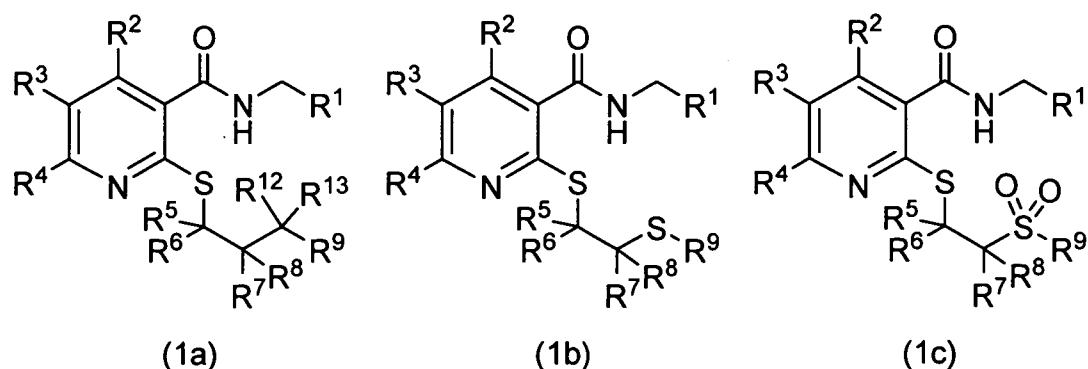
於生理上可被接受含陽離子或鹼之鹽類係為每種化合物，其以陰離子之形式與至少一，主要為無機，在生理學上，尤其是被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之陽離子所形成之鹽類。其中較受偏好者為鹼金族及鹼土族金屬之鹽類，但亦包含銨鹽，尤其是(單)或(二)鈉鹽、(單)或(二)鉀、鎂或鈣等鹽類。

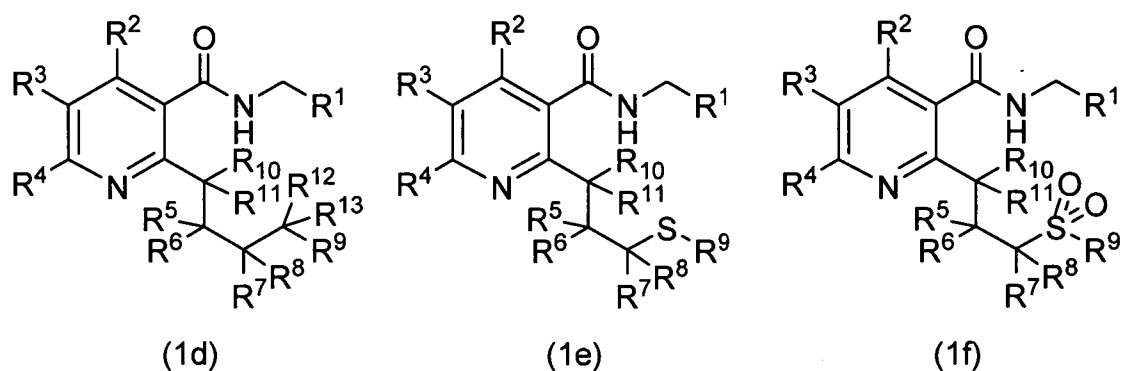
於依據本發明通式(1)化合物較佳之實施例中。

A^1 代表硫原子且

A^2 代表 $CR^{12}R^{13}$ 、氧原子、硫原子或磺醯基($S(=O)_2$)，較偏好代表 $CR^{12}R^{13}$ 、硫原子或磺醯基，特別偏好代表 $CR^{12}R^{13}$ 。

根據本發明具通式(1)諸化合物之其他較偏好之實施例具有下圖所示之通式(1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)或(1f)：





其中非常特別偏好者係具有通式(1a)、(1b)及(1c)之諸化合物。

尤其偏好者為具有通式(1a)之諸化合物。

於另一較偏好之實施例中， R^1 代表

含 1 至 10 個碳原子之烷基或含 2 至 10 個碳原子之雜烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、三氟甲基(CF_3)、氰基(CN)、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)、羧基($\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、胺基(NH_2)、羥基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)、巰基(SH)、三氟甲硫基(SCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 3 至 10 個碳原子之環烷基及雜環基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中前述之烷基各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、羥基(OH)及三氟甲氧基(OCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基可各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)；胺基

(NH₂); N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)、羥基磺醯基(S(=O)₂OH)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)及羥基磺醯基(S(=O)₂OH)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之

烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-

二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($S(=O)_2OH$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

其中該烷基鏈或雜烷基鏈可各自為分叉或未分叉，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、三氟甲基(CF_3)、氰基(CN)、羥基(OH)、側氧基($=O$)、羧基($C(=O)-OH$)、三氟甲氧基(OCF_3)、胺基(NH_2)、羥基磺醯基($S(=O)_2OH$)、巰基(SH)、三氟甲硫基(SCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($NH-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 3 至 10 個碳原子之環烷基及雜環基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中前述之烷基各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、羥基(OH)及三氟甲氧基(OCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基可各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羥基(OH)、側氧基($=O$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($NH-C_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

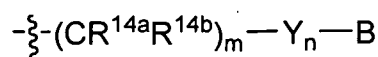
或經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結

之芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

其中該烷基鏈或雜烷基鏈可各自為分叉或未分叉，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、三氟甲基(CF_3)、氰基(CN)、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲氧基(OCF_3)、胺基(NH_2)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、巰基(SH)、三氟甲硫基(SCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、含 3 至 10 個碳原子

之環烷基及雜環基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中前述之烷基殘基各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、羥基(OH)及三氟甲氧基(OCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基可各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羥基(OH)、側氧基(=O)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)及 N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

於另一較偏好之實施例中，取代基 R¹ 代表下圖所示之部分結構(T1)



(T1)

其中

R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、三氟甲基(CF₃)、氰基(CN)、羥基(OH)、三氟甲氧基(OCF₃)、胺基(NH₂)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₄-Alkyl)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、羥基(OH)及三

氟甲氧基(OCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)及 N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

m 代表 0、1、2 或 3；

Y 代表氧原子或 NR^{15} ；

其中 R^{15} 代表氫原子；含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

n 代表 0 或 1；

B 代表含 1 至 8 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基 ($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基 (OCF_3)、羧基 (C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基 ($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 ($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基 (C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基 ($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經

取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基等殘基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；較偏好者為

R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基-含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl-OH}$)、甲氧基-含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl-OCH}_3$)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代；含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由

氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

m 代表 0、1、2 或 3；

Y 代表氧原子或 NR¹⁵；

其中 R¹⁵ 代表氫原子；含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代；或代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代；

n 代表 0 或 1；

B 代表含 1 至 8 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟

甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基及吡啶基等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基或吡啶基等殘基各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

R^{14a} 及 R^{14b} 特別偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；甲基(Methyl)；乙基(Ethyl)；正丙基(n-Propyl)；異丙基(iso-Propyl)；環丙基(Cyclopropyl)；正丁基(n-Butyl)；二級-丁基(sec-Butyl)；三級-丁基(tert-Butyl)；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；羥基(OH)；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；甲氧基乙氧基($\text{O-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$)；羥基乙氧基($\text{O-(CH}_2)_2\text{-OH}$)；三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；甲基胺基(NH-Methyl)；二甲基胺基(N(Methyl)_2)；乙基胺基(NH-Ethyl)；二乙基胺基(N(Ethyl)_2)；或甲乙胺基(N(Methyl)(Ethyl))等殘基；

m 代表 0、1 或 2；

n 代表 0；且

B 代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥

基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)及三氟甲基(CF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和，未經取代；苯基、萘基、吡啶基、噻吩基，其等各自為未經取代或經一或二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}$)、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一或二或三次。

R^{14a} 及 R^{14b} 非常特別偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；羥基(OH)；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；甲氧基乙氧基($\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_3$)或羥基乙氧基($\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$)等殘基；

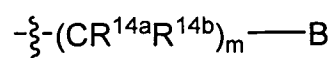
m 代表 0、1 或 2；

n 代表 0；且

B 代表甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；環丙基；環丁基；環戊基；環己基；環庚基；金剛烷基(Adamantyl)；雙環[2.2.1]庚基(Bicyclo[2.2.1]heptyl)；雙環[2.2.2]辛基(Bicyclo[2.2.2]octyl)；苯基、吡啶基、噻吩基，其等各自為未經取代或經一或二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基

(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)、羥基磺醯基(S(=O)₂OH)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一或二或三次。

當 $n = 0$ 時，由代表 R^1 之部分結構(T-1)得到下圖所示之部分結構(T1-1)；



(T1-1)

於一較偏好之實施例中，當 $n = 0$ 時， R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；羥基(OH)；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)或羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)等殘基。

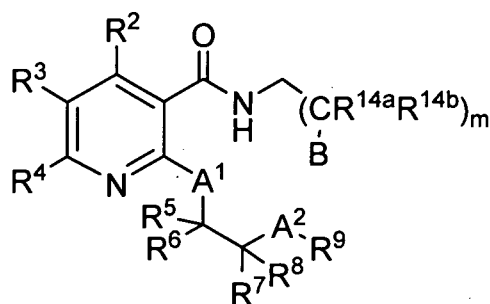
於一較偏好之實施例中，當 $m = 0$ 時，B 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等經一或二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)、羥基磺醯基(S(=O)₂OH)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一或二或三次。

於一較偏好之實施例中，當 $m = 1$ 或 2 時，B 代表環丙基；環丁基；環戊基；環己基；環庚基；金剛烷基(Adaman-tyl)；雙環[2.2.1]庚

基(Bicyclo[2.2.1]heptyl)；雙環[2.2.2]辛基(Bicyclo[2.2.2]octyl)。

於一較偏好之實施例中，當 $m = 0$ 、1 或 2 時，B 代表甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基。

根據本發明具通式(1)諸化合物之另一特別偏好之實施例具有下圖所示之通式(2)：



(2)

於另一較偏好之實施例中，殘基 R^2 、 R^3 及 R^4 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；甲基；甲氧基甲基($\text{CH}_2\text{-O-Methyl}$)；羥基甲基($\text{CH}_2\text{-OH}$)；含 2 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)或含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地代表氫或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，或 R^a 及 R^b 及與其等鍵結之氮原子共同形成一個飽和或不飽和，

未經取代或經含 1 至 4 個碳原子之烷基取代一次或數次之雜環基。

殘基 R^2 、 R^3 及 R^4 較偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；正丙基氧基(O-n-Propyl)；異丙基氧基(O-iso-Propyl)；正丁基氧基(O-Butyl)；二級-丁基氧基(O-sec.-Butyl)；三級-丁基氧基(O-tert.-Butyl)；甲氧基乙氧基($\text{O-(CH}_2)_2\text{-O-Methyl}$)；羥基乙氧基($\text{O-(CH}_2)_2\text{-OH}$)；甲基羰氧基(O-C(=O)-Methyl)；乙基羰氧基(O-C(=O)-Ethyl)；甲硫基(S-Methyl)；乙硫基(S-Ethyl)；環丙基；環丁基； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由下列之組群中所選出，其包含氫、甲基、乙基、甲氧基乙基($\text{(CH}_2)_2\text{-O-Methyl}$)、羥基乙基($\text{(CH}_2)_2\text{-OH}$)、甲基羰基(C(=O)-Methyl)；乙基羰基(C(=O)-Ethyl)等殘基，或 R^a 及 R^b 及與其等鍵結之氮原子共同形成一吡咯烷基(Pyrrolidinyl)、哌啶基(Piperidinyl)、4-甲基哌嗪基($\text{4-Methylpiperazinyl}$)或嗎啉基(Morpholinyl)。

殘基 R^2 、 R^3 及 R^4 特別偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；氰基(CN)；三氟甲基(CF_3)；甲氧基(O-Methyl)；三氟甲氧基(OCF_3)；甲硫基(S-Methyl)；三氟甲硫基(SCF_3)；吡咯烷基(Pyrrolidinyl)、二甲基胺基(N(Methyl)_2)等殘基。

殘基 R^2 、 R^3 及 R^4 非常特別偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯等原子；甲基；乙基；甲氧基(O-Methyl)；三氟甲基(CF_3)；由其代表氫原子。

於另一較偏好之實施例中，殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO_2)；

三氟甲基(CF₃)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF₃)；巯基(SH)；三氟甲硫基(SCF₃)；含 1 至 6 個碳原子之烷基；含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-Alkyl)或含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-Alkyl)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)、側氧基(=O)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

或 R⁵ 和 R⁶，或 R⁷ 和 R⁸，或 R¹⁰ 和 R¹¹，或 R¹² 和 R¹³，或 R⁵ 和 R¹¹，或 R⁵ 和 R⁷，或 R⁵ 和 R¹³，或 R⁷ 和 R¹³，或 R⁷ 和 R¹¹，或 R¹¹ 和 R¹³ 與和其等鍵結之碳原子共同形成一環丙基、環丁基、環戊基、吡咯烷基或哌啶基環己基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)、橋氧基(=O)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中所有殘基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 皆具有前文中所述之代表意涵。

殘基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 較偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基(NO₂)；三氟甲基(CF₃)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF₃)；巯基(SH)；三氟甲硫基(SCF₃)；甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)；羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)；甲硫基(S-Methyl)；乙硫基(S-Ethyl)；環丙基；環丁基；環戊基；環己基；

或 R⁵ 和 R⁶，或 R⁷ 和 R⁸，或 R¹⁰ 和 R¹¹，或 R¹² 和 R¹³，或 R⁵ 和 R¹¹，或

R^5 和 R^7 ，或 R^5 和 R^{13} ，或 R^7 和 R^{13} ，或 R^7 和 R^{11} ，或 R^{11} 和 R^{13} 與和其等鍵結之碳原子共同形成一環丙基、環丁基、環戊基或環己基、其等各自為未經取代，其中所有殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 皆具有前文中所述之代表意涵。

殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 特別偏好彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；氰基(CN)；三氟甲基(CF_3)；三氟甲氧基(OCF_3)；三氟甲硫基(SCF_3)；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；甲氧基(O-Methyl)；甲硫基(S-Methyl)；或 R^5 及 R^7 形成一環丙基、環丁基、環戊基或環己基環，其等隨意被氫、氟、氯等原子、甲基、乙基、甲氧基(OMe)所取代，且較偏好形成一經取代之環戊基或環己基環。

殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 非常特別偏好彼此各自無關地代表氟、氯、氫等原子；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；尤其是代表氟、氫等原子；甲基；或乙基。

R^{12} 及 R^{13} 尤其代表氟、氫等原子或甲基。

於另一較偏好之實施例中，殘基 R^9 代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、側氧基(=O)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-4}$ -Alkyl)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF_3)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-4}$ -Alkyl)及三氟甲硫基(SCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-4}$ -Alkyl)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基

(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表 CR^cR^d，其中 R^c 及 R^d 彼此各自無關地代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲基(CF₃)、三氟甲氧基(OCF₃)及三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。

殘基 R⁹ 較偏好代表含 3 至 7 個碳原子，飽和或不飽和之環烷基、吡咯烷基(Pyrrolidinyl)、哌嗪基(Piperazinyl)、4-甲基哌嗪基(4-Methylpiperazinyl)、哌啶基(Piperidinyl)、嗎啉基(Morpholinyl)，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；苯基、萘基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表 CR^cR^d，其中 R^c 及 R^d 彼此各自無關地代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基所構成之組群中所選

出之取代基取代一次或數次。

殘基 R^9 特別較偏好由下列之組群中所選出，其包含苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-4}$ -Alkyl)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF_3)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-4}$ -Alkyl)及三氟甲硫基(SCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。

殘基 R^9 非常特別較偏好代表苯基、吡啶基及噻吩基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基(CN)、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基(O-Methyl)、乙氧基(O-Ethyl)、正丙基氧基(O-n-Propyl)、異丙基氧基(O-iso-Propyl)、正丁基氧基(O-Butyl)、二級-丁基氧基(O-sec.-Butyl)、三級-丁基氧基(O-tert.-Butyl)、羥基(OH)、三氟甲氧基(OCF_3)、三氟甲基(CF_3)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-4}$ -Alkyl)及三氟甲硫基(SCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。

殘基 R^9 尤其代表苯基，其為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基(O-Methyl)、乙氧基(O-Ethyl)、三氟甲氧基(OCF_3)、三氟甲基(CF_3)及三氟甲硫基(SCF_3)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。

於另一特別偏好之實施例中，

A^1 代表硫原子；

A^2 代表 $CR^{12}R^{13}$ ；

R^1 代表下圖所示之部分結構(T1-1)



(T1-1)

其中

R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、羥基(OH)、甲氧基(O-Methyl)、乙氧基(O-Ethyl)、甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)、羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)；

m 代表 0、1 或 2；

B 代表甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；環丙基；環丁基；環戊基；環己基；環庚基；金剛烷基(Adamantyl)；雙環[2.2.1]庚基(Bicyclo[2.2.1]heptyl)；雙環[2.2.2]辛基(Bicyclo[2.2.2]octyl)；苯基、吡啶基、噻吩基，其等各自為未經取代或經一或二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巯基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)及羥基磺醯基(S(=O)₂OH)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一或二或三次；

R^2 、 R^3 及 R^4 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；氰基(CN)；三氟甲基(CF₃)；甲氧基(O-Methyl)；三氟甲氧基(OCF₃)；甲硫基(S-Methyl)；三氟甲硫基(SCF₃)；殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 彼此各自無關地代表氫、

氟、氯、溴、碘等原子；氰基(CN)；三氟甲基(CF₃)；三氟甲氧基(OCF₃)；三氟甲硫基(SCF₃)；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；甲氧基(O-Methyl)；甲硫基(S-Methyl)；及

殘基 R⁹ 代表環戊基或環己基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基(OH)、甲氧基(O-Methyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、甲基、乙基及三氟甲基(CF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；苯基，其為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基(O-Methyl)、乙氧基(O-Ethyl)、正丙基氧基(O-n-Propyl)、異丙基氧基(O-iso-Propyl)、正丁基氧基(O-Butyl)、二級-丁基氧基(O-sec.-Butyl)、三級-丁基氧基(O-tert.-Butyl)、羥基(OH)、三氟甲氧基(OCF₃)、三氟甲基(CF₃)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)等殘基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表甲基、乙基、正丙基、異丙基。

諸化合物尤其偏好由下列之組群中所選出，其包含：

- 1 2-(3-苯基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 2 2-(3-環己基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 3 2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 4 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 5 2-(4-甲基-戊基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 7 2-(4-苯基-丁基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 8 2-[3-(苯磺基)-丙基]-N-(環己基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 9 N-(環己基-甲基)-2-(4-苯基-丁基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；

- 10 2-[3-(苯磺基)-丙基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 12 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-丙基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 13 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 16 2-(2-苯基硫基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 17 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 18 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 19 2-[2-[(4-氟苯基)硫基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 20 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 21 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 22 2-[4-(4-氟苯基)-丁基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 23 2-(3-苯基硫基-丙基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 24 2-[(1-甲基-2-苯基硫基-乙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 25 N-(環庚基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 26 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 27 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫

- 基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 28 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(4-甲基-戊基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 29 N-(環庚基-甲基)-2-[3-[(4-氟苯基)硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 30 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[(4-氟苯基)硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 31 N-(環庚基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 32 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 33 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 34 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 35 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 36 N-[(3,5-二氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 37 N-[(5-氯-噁吩-2-基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 38 N-[(2,2-二甲基-環丙基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 39 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 40 N-(環己基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 41 N-(環庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 43 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-3-氧基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 44 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 45 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(己基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 46 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(2-苯氧基-乙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 47 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 48 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3,3,3-三氟丙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 49 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 52 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(3-萘-1-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 53 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 54 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 55 N-(環辛基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 56 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-(甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 57 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 59 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]-吡啶

-3-羧酸醯胺；

60 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,4-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

61 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,5-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

62 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

63 N-[(2-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

64 N-[(3-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

65 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

66 N-苯甲基-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

67 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[(1-甲基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

68 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,4,5-三氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

69 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-氟-5-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

70 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

71 N-[(3,4-二氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

72 N-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 73 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-羥基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 74 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 75 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 76 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 77 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 78 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-苯乙基-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 79 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 80 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[4-(三氟甲基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 81 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 82 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 83 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(2-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 84 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 85 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[2-(間-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 86 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[2-(鄰-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

醯胺；

- 87 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 88 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 89 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 90 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[2-(對-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 91 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丁基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 92 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(2,4,5-三氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 93 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-吡啶-2-基-丙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 94 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-吡啶-3-基-丙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 95 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-吡啶-4-基-丙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 96 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-丙基-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 97 N-丁基-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 98 2-(3-吡啶-3-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 99 2-[3-(對-甲苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 100 2-(4-苯基-丁基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 101 2-(3-吡啶-4-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 102 2-(3-萘-2-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 103 2-[3-(間-甲苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 104 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-(3-噻吩-2-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 105 2-[(1-甲基-3-苯基-丙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 106 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-(3-噻吩-3-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 107 2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 108 2-[(2-苯甲基-環己基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 109 2-[3-[3-甲基-5-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 110 2-[4-(3,4-二氟苯基)-丁基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 111 2-(3-吡啶-2-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 113 2-[3-[4-甲基-3-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 114 2-[(3-苯基-環己基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 116 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 117 N-(環庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 118 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 119 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 120 N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 121 N-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 122 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-苯基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 123 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-甲基-環己基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 124 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 125 N-(3,3-二甲基-2-氧基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 127 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 128 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-4-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 129 3-[[[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-甲基]苯甲酸甲酯
- 130 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(2-甲氧基苯基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 132 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 133 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 134 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(四氫-吡喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 135 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-吡唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 136 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(萘-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 137 N-(2,3-二氫-[1,4]苯並二氧雜環己烯-6-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 138 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-嗎啉-4-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 139 N-(2,3-二氫-苯並呋喃-6-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 140 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 141 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-[1.2.3]三唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 142 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 144 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 145 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻唑-5-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 146 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噁唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 148 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-4-甲基-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 149 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 150 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(喹啉-7-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 151 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-2-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 152 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-3-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 153 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[(1R)-1-甲基-3-苯基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 154 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[(1S)-1-甲基-3-苯基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 155 2-[(2-苯甲基-環戊基)硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 156 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 157 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-[1.2.4]三唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 158 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-([1,3,4]噁二唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 159 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-4-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 160 N-[[4-(環丙基-甲基)-3,4-二氫-2H-[1,4]苯並噁嗪-6-基]-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；

- 161 N-[(4-乙基-3,4-二氫-2H-[1,4]苯並噁嗪-6-基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 162 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]苯並噁嗪-6-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 163 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-甲基-3-苯基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 164 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 165 2-[[3,3-二氟-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 166 2-[[3,3-二氟-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 168 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(3-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 170 N-丁基-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 171 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 172 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 173 N-[(4-氟-2-羥基-苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 174 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 175 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 176 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 177 2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 178 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 179 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 180 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-吡喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 181 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(四氫-呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 182 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-甲氧基-3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 183 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(間-m-甲苯基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 184 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(3,5-二甲基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 185 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-丙基-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 186 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-己基-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 187 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-呋喃-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 188 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-吡喃-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；

- 189 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-吡喃-4-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 190 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 191 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 192 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-戊基-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 193 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3-甲氧基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 194 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-丙基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 195 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 196 3-[[2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-丙酸甲酯；
- 197 3-[[2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-丙酸；
- 198 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-二甲胺基乙基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 199 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 200 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 201 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[3-(3-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸酹胺；

- 202 2-[[3-(3-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 203 N-(3-甲基-丁基)-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 204 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-N- [(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 205 N-(1-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 206 N-(1-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 207 N-[(4-氟苯基)-甲基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 208 N-(3-甲基-丁基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 209 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-N- (3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 210 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 211 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-羥基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 224 N-[(4-氟-2-甲氧基-苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

或其等生理上可被接受之鹽類。

根據本發明之被取代之菸鹼醯胺(Nicotinamide)及其等個別相應之酸、鹼、鹽類及水合物等皆適合做為藥品中之主成分。

本發明之另一標的因此為一藥品，其含至少一根據本發明具有通

式(1)之被取代之菸鹼鹽胺，其中由 R^1 至 R^{13} 等殘基皆具有上文所述之意涵，及於必要時還含一或數種製藥上可被接受之輔助劑。

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

該等根據本發明之藥品適合用於影響 KCNQ2/3 通道，並產生促效或拮抗之作用，尤其是促效之作用。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療一或數種由疼痛，尤其是由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成

癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

根據本發明之藥品特別偏好適用於治療疼痛，十分特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

根據本發明之藥品又適用於治療癲癇症。

本發明之另一標的係為使用至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

較偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療疼痛，尤其是由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

尤其偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療疼痛，十分特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

又更偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一用於治療癲癇症之藥品。

本發明之另一標的係為至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

本發明之另一標的係為至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，

及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療疼痛，尤其是由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

尤其偏好者為至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療疼痛，十分特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

尤其偏好者亦為至少一根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療癲癇症。

抗疼痛之效果例如可顯現於 Bennett 之模型或 Chung 之模型中 (Bennett, G.J. and Xie, Y.K., 產生如於人類觀察到之痛覺障礙症之大鼠之單一神經病變 (A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man), Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. and Chung, J.M., 將大鼠部份之脊髓神經結紮後所產生之末梢神經病變之實驗模型 (An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat), Pain 1992, 50(3), 355-363)。抗癲癇症之效果例如可於 DAB/2 小鼠模型中被證明 (De Sarro et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336)。

較偏好者為根據本發明之被取代之菸鹼鹽胺所具有之 EC_{50} 值最多不超過 $5 \mu M$ 或不超過為 $3 \mu M$ ，更偏好最多不超過 $2 \mu M$ 或不超過為 $1 M$ ，又更偏好最多不超過 $0.9 \mu M$ 或不超過為 $0.6 \mu M$ ，最偏好最多不超過 $0.5 \mu M$ 或不超過為 $0.3 \mu M$ 及尤其最多不超過 $0.2 \mu M$ 或不超過為 $0.1 \mu M$ 。測定 EC_{50} 值之方法皆為習知技藝人士所熟知。 EC_{50}

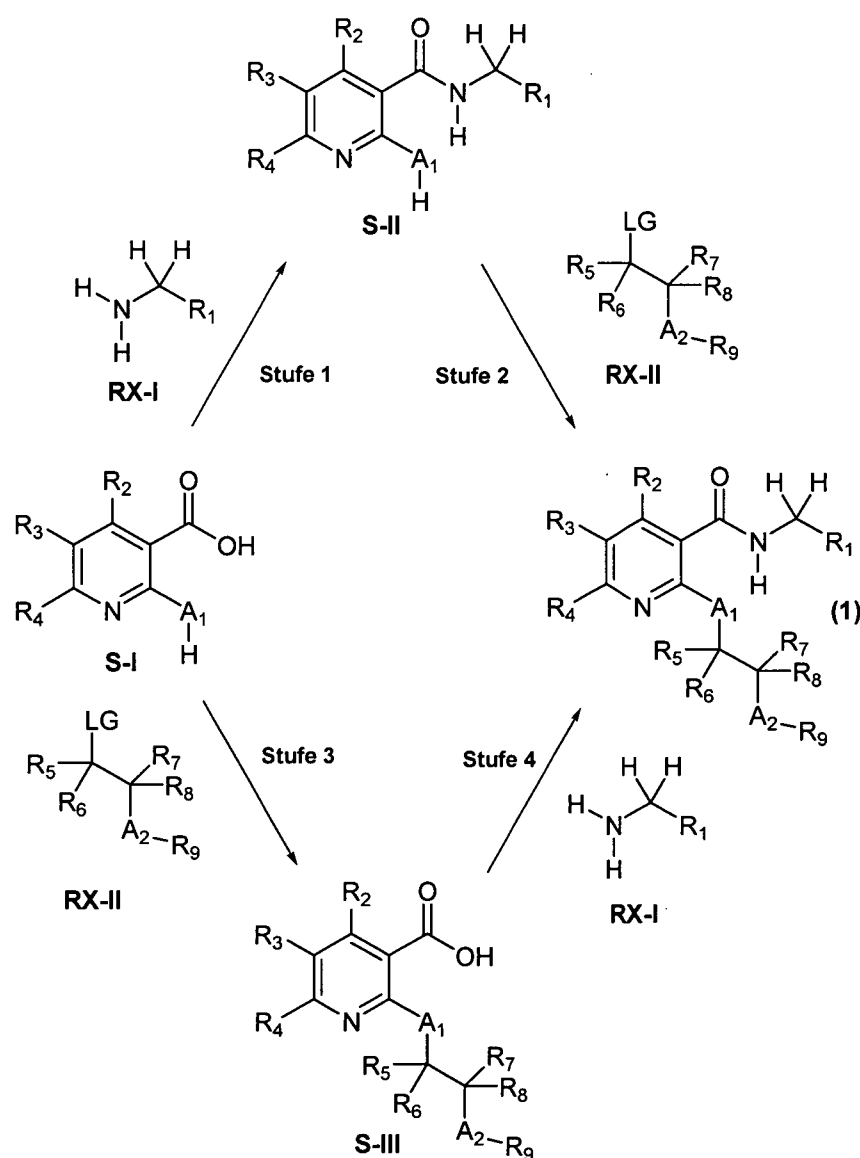
值較偏好者以螢光測量法測量之，尤其偏好以「藥理學實驗」中所述之方法測量之。

本發明之另一標的係為製備根據本發明被取代之菸鹼醯胺之方法。

於下文所述及之反應中所使用之化學藥品及反應物皆係由購買所得到或可個別依據常見且為習知技藝人士所熟悉之方法製備之。

通則性之合成反應流程圖

圖 1：



於第 1 階段中，將具有通式 **S-I** 之羧酸化合物與一具有通式 **RX-I** 之胺化合物反應生成具有通式 **S-II** 之醯胺化合物，該反應係進行於一

較偏好由乙醚(Ether)、四氫呋喃(THF)、乙腈(MeCN)、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二甲醯甲醯胺(DMF)及二氯甲烷(DCM)等有機溶劑所構成之組群中所選出之反應溶媒中，且於必要時使用至少一較偏好由 1-苯並三唑基氧基-三-(二甲胺基)磷六鎢氟磷酸酯(BOP)、N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(EDC)、O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)及 1-羥基-7-氮雜苯並三唑(HOAt)等所構成之組群中所選出之接合劑，及於必要時使用至少一較偏好由碳酸鉀(Kaliumcarbonat)及碳酸鈰(Cäsiumcarbonat)等所構成之組群中所選出之無機鹼，或至少使用一較偏好由三乙基胺(NEt₃)、吡啶(Pyridin)、4-二甲胺基-吡啶(DMAP)及 N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)等所構成之組群中所選出之有機鹼，且該反應之溫度較偏好介於-70°C 至 100°C 之間，於必要時可使用微波輻射。

依據第 1 階段之另外一方式係將具有通式 **S-I** 之羧酸化合物先與例如由碳醯氯((COCl)₂)、三氯化磷(PCl₃)、三氯氧磷(POCl₃)或亞硫醯氯(SOCl₂)等所構成之組群中所選出之試劑反應，並將其轉變成其相應之羧酸醯氯(Säurechloride) 化合物，該反應係進行於一較偏好由甲苯(Toluol)、二甲醯甲醯胺、二氯甲烷或吡啶等有機溶劑所構成之組群中所選出之反應溶媒中，且反應之溫度介於-70°C 至 100°C 之間，且於必要時可使用微波輻射。接著將羧酸醯氯與具有通式 **RX-I** 之胺化合物反應，並將其轉變成具有通式 **S-II** 之醯胺化合物，該反應係進行於一較偏好由乙醚、四氫呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、二甲醯甲醯胺及二氯甲烷等有機溶劑所構成之組群中所選出之反應溶媒中，添加或不添加至少一有機或無機鹼，如三乙基胺(NEt₃)、4-二甲胺基-吡啶(DMAP)、吡啶(Pyridin)及 N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)等，及於必要時使用至少一由三乙基胺(NEt₃)、4-二甲胺基-吡啶(DMAP)、吡啶(Pyridin)及 N,N'-

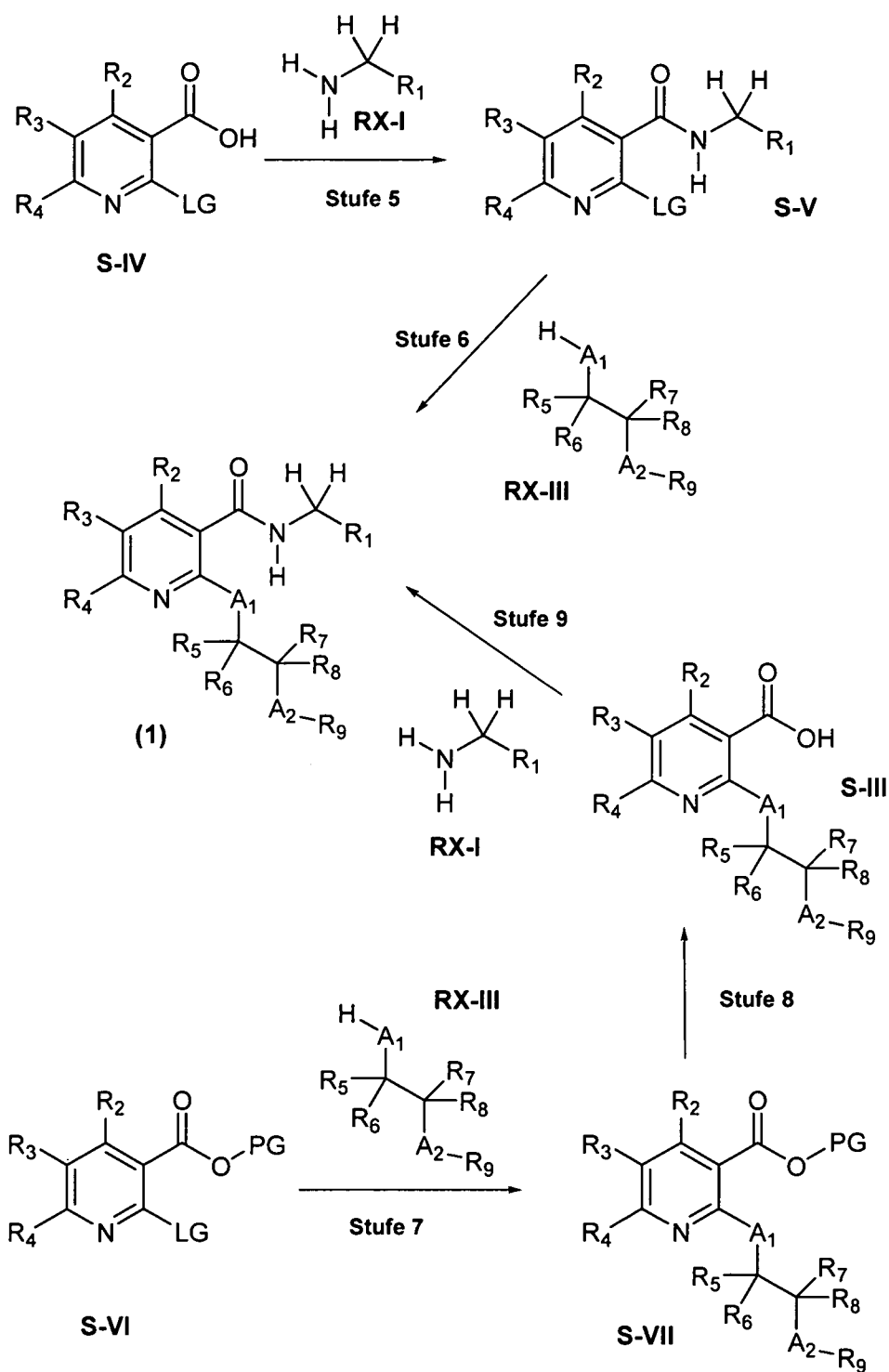
二異丙基乙胺(DIPEA)等所構成之組群中所選出之有機鹼，或至少使用一無機鹼，且反應之溫度較偏好由 -70°C 至 100°C ，且於必要時可使用微波輻射。

於第 2 階段中，將具有通式 **S-II** 之化合物與具有通式 **RX-II** 之化合物反應，其中 LG 代表一離去基，較偏好代表氯、溴或碘原子，並將其轉變成具有通式 **(1)** 之化合物，該反應係進行於一較偏好由丙酮(Aceton)、乙醇、乙醚、甲醇、四氫呋喃、乙腈、甲苯及二甲醯甲醯胺等有機溶劑所構成之組群中所選出之反應溶媒中，且於必要時使用至少一較偏好由碳酸鉀(Kaliumcarbonat)、正丁基鋰(Butyllithium)、氫化鈉(Natriumhydrid)、甲醇鈉(Natriummethylat)或三級-丁醇鉀(Kalium-tert.butylat)等所構成之組群中所選出之無機鹼，或至少使用一較偏好由三乙基胺(NEt_3)、吡啶(Pyridin)、4-二甲胺基-吡啶(DMAP)及 N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)等所構成之組群中所選出之有機鹼，且反應之溫度介於 -70°C 至 100°C 之間，且於必要時可使用微波輻射。

於第 3 階段中，將具有通式 **S-I** 之羧酸化合物依據於第 2 階段中所述之方法與具有通式 **RX-II** 之化合物反應，其中 LG 代表一離去基，較偏好代表氯、溴或碘原子，並將其轉變成具有通式 **S-III** 之化合物。

於第 4 階段中，將具有通式 **S-III** 之羧酸化合物依據於第 1 階段中所述之方法與具有通式 **RX-I** 之胺化合物反應，並將其轉變成具有通式 **(1)** 之化合物。

圖 2 (僅於 A1 = 硫或氧原子時):



於第 5 階段中，將具有通式 S-IV 之羧酸化合物，其中 LG 代表一離去基，較偏好代表一鹵素基或甲基磺醯基，尤其偏好代表氯原子，依據於第 1 階段中所述之方法與具有通式 RX-I 之胺化合物反應，並將

其轉變成具有通式 **S-V** 之化合物。

於第 6 階段中，將具有通式 **S-V** 之化合物與具有通式 **RX-III** 之化合物反應，其中 A1 代表氧或硫原子，並將其轉變成具有通式(1)之化合物，該反應係進行於一反應溶媒中，較偏好於乙醚、四氫呋喃、乙腈、甲苯及二甲醯甲醯胺等溶劑中，且於必要時使用至少一較偏好由碳酸鉀 (Kaliumcarbonat)、氫化鈉 (Natriumhydrid)、甲醇鈉 (Natriummethylat) 或三級-丁醇鉀 (Kalium-tert. butylat) 等所構成之組群中所選出之無機鹼，且反應之溫度介於 -70°C 至 100°C 之間，且於必要時可使用微波輻射。

於第 7 階段中，將具有通式 **S-VI** 之化合物，其中 LG 代表一離去基，較偏好代表一鹵素基或甲基磺醯基，尤其偏好代表氯原子，且 PG 代表一保護基，較偏好代表甲基或乙基，依據於第 6 階段中所述之方法與具有通式 **RX-III** 之化合物反應，其中 A1 代表硫或氧原子，並將其轉變成具有通式 **S-VII** 之化合物。

於第 8 階段中，將具有通式 **S-VII** 之酯化合物，其中 PG 代表一保護基，較偏好代表甲基或乙基，分裂成具有通式 **S-III** 之羧酸化合物，該反應係進行於一較偏好由乙醇、甲醇、乙腈、四氫呋喃及水等溶劑所構成之組群中所選出之反應溶媒或於上述溶劑任意之混合液中，且於必要時添加入一無機鹼，較偏好添加入氫氧化鉀 (Kalium hydroxid)、氫氧化鈉 (Natriumhydroxid) 或氫氧化鋰 (Lithiumhydroxid)，且反應之溫度介於 0°C 至 120°C 之間。

第 9 階段之反應與圖 1 中之第 1 階段相同。

【實施方式】

合成反應說明

縮寫

AcOH 乙酸(醋酸，Essigsäure)

aq.	水溶液
d	天
BOP	1-苯並三唑基氧基-三-(二甲胺基)磷鎢六氟磷酸酯 (1-Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphat)
Brine	飽和之氯化鈉溶液
DCC	N,N'-二環己基碳二亞胺 (N,N'-Dicyclo- hexylcarbodiimide)
DCM	二氯甲烷(Dichloromethane)
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺(N,N-Diisopropyl-ethylamine)
DMF	N,N-二甲基甲醯胺(N,N-Dimethyl-formamide)
DMAP	4-二甲胺基-吡啶(4-Dimethylamino-pyridine)
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺 (N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide)
EE	乙酸乙酯(Ethylacetate)
Ether	乙醚(Diethylether)
EtOH	乙醇(Ethanol)
ges.	飽和
h	小時
HATU	O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸 酯 (O-(7-Aza-Benzotriazol-1- yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexa-fluorophosphat)
HBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N', N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat)
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯並三唑(1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol)

Lsg.	溶液
LG	離去基
m/z	質量與電荷比
MeCN	乙腈(Acetonitril)
MeOH	甲醇(Methanol)
min	分鐘
MS	質量光譜測量
N/A	無法取得
NEt ₃	三乙胺(Triethylamin)
RG	Retigabine
RT	室溫 23 ± 7°C
SC	矽膠管柱色層分析法
TBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N', N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat)
THF	四氫呋喃(Tetrahydrofuran)
vv	體積比

所有未清楚說明之起始化合物係經由購買所取得(供應商可例如於美國，San Ramon 之 MDL 公司之 Symyx[®]之可取得化學藥品之資料庫中查詢)，或其等之合成已確切地敘述於專業之文獻中(實驗方法例如可於荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 公司之 Reaxys[®]資料庫中查詢)，或其等可依據習知技藝人士所熟悉之方法被加以合成。

被使用作為管柱色層分析法(SC)之固定相係為矽膠 60 (0.040-0.063 毫米)。

所有中間產物及範例化合物係利用 ¹H-NMR 光譜測量法進行分析鑑定。此外還針對所有範例化合物及特別選定之中間產物進行質量光

譜測量試驗(MS，數據 m/z 代表 $[M+H]^+$)。

中間產物之合成

中間產物 VB006 之合成：2-(4-(4-氟苯基)丁基)菸鹼酸

(2-(4-(4-Fluorphenyl)butyl)-nicotinsäure)

於-10°C下，將 4.4 毫升(11.0 毫莫耳，2.5M 己烷溶液)之正丁基鋰(BuLi)溶液以滴流之方式添加至一由 1.54 毫升(11.0 毫莫耳)之二異丙基胺(Diisopropylamin)溶於四氫呋喃(THF)(10 毫升)所組成之溶液中。接著將該溶液於-10°C下再攪拌 30 分鐘。然後將此溶液於-75°C下以滴流之方式添加至一由 685 毫克(5.0 毫莫耳)之 2-甲基-菸鹼酸(2-Methyl-nicotinsäure)溶於四氫呋喃(THF) (2 毫升)所組成之溶液中。接著將其於-75°C下攪拌 30 分鐘，然後再於 0°C下攪拌 60 分鐘，繼而將其冷卻至-55°C。於此溫度下將 1.62 公克(7.5 毫莫耳)之 1-(3-溴丙基)-4-氟苯(1-(3-Brompropyl)-4-fluorbenzol)添加至反應溶液中，並將其於-55°C下攪拌 1 小時。當反應溶液經過加溫至室溫及於室溫下繼續攪拌 16 小時之後，加入水(30 毫升)及濃氫氯酸(Salzsäure)(3 毫升)至反應溶液中。接著以乙酸乙酯(2 x 30 毫升)萃取該溶液。合併後之有機相繼而以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。所得到之殘留物則以管柱色層分析法(乙酸乙酯)進一步純化，結果得到 1.28 公克(4.7 毫莫耳，93%)之 2-(4-(4-氟苯基)丁基)菸鹼酸。

中間產物 VB007 之合成：2-(4-苯基丁基)菸鹼酸

(2-(4-Phenylbutyl)-nicotinsäure)

依據中間產物 VB006 中所述之方法，以 2.1 公克(15.0 毫莫耳)之 2-甲基-菸鹼酸(2-Methyl-nicotinsäure)及 5.5 公克(22.5 毫莫耳)之 1-碘-3-苯基-丙烷(1-Iod-3-phenyl-propan)為起始反應物，結果合成得到 2.9 公克

(11.3 毫莫耳，75%)之 2-(4-苯基丁基)菸鹼酸。

中間產物 VB008 之合成：2-(3-(苯磺醯基)丙基)菸鹼酸

(2-(3-(Phenylsulfonyl)propyl)-nicotinsäure)

依據中間產物 VB006 中所述之方法，以 2.1 公克(15.0 毫莫耳)之 2-甲基-菸鹼酸(2-Methyl-nicotinsäure)及 4.6 公克(22.5 毫莫耳)之(2-氯乙基)磺醯基苯((2-Chlorethyl)-phenylsulfon)為起始反應物，結果合成得到 0.7 公克(2.4 毫莫耳，16%)之 2-(3-(苯磺醯基)丙基)菸鹼酸。

中間產物 VC001 之合成：2-氯-丙-1-基硫苯((2-Chlor- propan-1-yl)-(phenyl)sulfan)/ 1-氯-丙-2-基硫苯((1- Chlor-propan-2-yl)-(phenyl)sulfan)(5：4 混合)

a) 1-(苯基硫基)丙-2-酮(1-(Phenylthio)propan-2-on)之合成

將 13.8 公克(100.0 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 5.1 毫升(50.0 毫莫耳)之硫酚(Thiophenol)及 4.22 毫升(52.5 毫莫耳)之氯丙酮(Chloracetone)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(30 毫升)所組成之溶液中，並將其於室溫下攪拌 2 小時。接著於真空下濃縮反應溶液。並將所得到之殘留物以管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 15：85)進一步純化，結果得到 7.7 公克(46.3 毫莫耳，93%)之 1-(苯基硫基)丙-2-酮。

b) 1-(苯基硫基)丙-2-醇(1-(Phenylthio)propan-2-ol)之合成

於冰浴冷卻之下，將 732 毫克(19.2 毫莫耳)之硼氫化鈉($NaBH_4$)分成數個部份添加至一由 2.46 公克(14.8 毫莫耳)之 1-(苯基硫基)丙-2-酮(1-(Phenylthio)propan-2-on)溶於甲醇(18 毫升)所組成之溶液中。接著將該溶液於冰浴冷卻之下繼續攪拌 2 小時。然後加入乙酸($AcOH$) (17 毫升)至反應溶液中以終止反應之進行，並隨之於真空下濃縮該反應溶液。以乙醚及水之混合液溶解所得到之殘留物，並以碳酸氫鈉將其中

和。將二相分離，有機相部份以硫酸鎂(MgSO_4)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。所得到之殘留物則以管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 15:85)進一步純化，結果得到 1.3 公克(7.7 毫莫耳，52%)之 1-(苯基硫基)丙-2-醇。

c) 2-氯-丙-1-基硫苯((2-Chlor-propan-1-yl)-(phenyl)sulfan)/ 1-氯-丙-2-基硫苯((1-Chlor-propan-2-yl)-(phenyl)sulfan)(5:4 混合)之合成

於冰浴冷卻之下，將一由 1.7 毫升(23.0 毫莫耳)之亞硫醯氯(Thionylchlorid)溶於甲苯(Toluol)(20 毫升)所組成之溶液以滴流之方式添加至一由 1.29 公克(7.7 毫莫耳)之 1-(苯基硫基)丙-2-醇(1-(Phenylthio)propan-2-ol)及 92 微升(1.2 毫莫耳)之吡啶(Pyridin)溶於甲苯(Toluol) (30 毫升)所組成之溶液中。然後於回流下加熱該反應溶液 3 小時。當反應溶液冷卻至室溫後，加入冰與水之混合物至反應溶液中以終止反應之進行。將二相分離，水相部份再次以甲苯萃取。合併後之有機相以硫酸鎂(MgSO_4)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。所得到之殘留物則以管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 1:9)進一步純化，結果得到 1.13 公克(6.1 毫莫耳，79%)之 2-氯-丙-1-基硫苯((2-Chlor-propan-1-yl)-(phenyl)sulfan)/ 1-氯-丙-2-基硫苯((1-Chlor-propan-2-yl)-(phenyl)sulfan)(5:4 混合)。

中間產物 VC005 之合成：1-(3-溴-1,1-二氟苯基)-4-氟苯

(1-(3-Brom-1, 1-difluorphenyl)-4-fluorbenzol)

a) 乙酸 2-(2-(4-氟苯基)-1,3-二硫雜環戊-2-基)乙酯(2-(2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dithiolan-2-y)ethyl acetat)之合成
於 0°C 下，依序將 1.79 公克(19.0 毫莫耳)之乙-1,2-二硫醇(Ethan-1,2-dithiol)及 680 毫克(4.76 毫莫耳)之三氟化硼·乙醚絡合物(Bortrifluorid-etherat)添加至一由 2.0 公克(9.5 毫莫耳)之乙酸 3-(4-氟苯基)-3-氧基丙酯(3-

(4-Fluorophenyl)-3-oxopropyl acetat)溶於二氯甲烷(DCM)(40 毫升)所組成之溶液中。將反應溶液於室溫下攪拌 16 小時，然後以 10M 之氫氧化鈉水溶液中中和該溶液。接著以二氯甲烷(3 x 100 毫升)萃取該溶液，合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 24:1)進一步純化之後，結果得到 1.8 公克(6.3 毫莫耳，66%)之乙酸 2-(2-(4-氟苯基)-1,3-二硫雜環戊-2-基)乙酯。

b) 乙酸 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)丙酯(3,3-Difluor-3-(4-fluorophenyl)propyl acetat)之合成

於-78°C 下，依序將 30%之氫氟酸(HF)之吡啶溶液(7 毫升)及一由 500 毫克(1.75 毫莫耳)之 2-(2-(4-氟苯基)-1,3-二硫雜環戊-2-基)乙酯(2-(2-(4-Fluorophenyl)-1,3-di-thiolan-2-yl)ethyl acetat)溶於二氯甲烷(2 毫升)所組成之溶液添加至裝於一塑膠反應瓶內之一由 2.0 公克(7.0 毫莫耳)之 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin)溶於二氯甲烷(4 毫升)所組成之溶液中。攪拌該溶液並將其於 2 小時之內加溫至 0°C，然後加入飽和之碳酸氫鈉水溶液中中和該溶液。接著以二氯甲烷(3 x 60 毫升)萃取該溶液。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。結果得到 250 毫克(1.08 毫莫耳，62%)之殘留物，乙酸 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)丙酯，其在無進一步之純化下被繼續使用。

c) 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(3,3-Difluor-3-(4-fluorophenyl)propan-1-ol)之合成

將 35%之氫氧化鈉水溶液(6 毫升)添加至一由 1.9 公克(8.2 毫莫耳)之乙酸 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)丙酯(3,3-Di-fluor-3-(4-fluorophenyl)propyl acetat)溶於乙醇(25 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 2 小時。

接著於真空下濃縮該反應溶液，並加入水(80 毫升)溶解生成之殘留物。然後加入乙酸乙酯(3 x 80 毫升)稀釋該溶液，合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 9:1)進一步純化之後，結果得到 1.1 公克(5.8 毫莫耳，71%)之 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇。

d) 1-(3-溴-1,1-二氟丙基)-4-氟苯(1-(3-Brom-1,1-di-fluorpropyl)-4-fluorbenzol)之合成

將 3.1 公克(9.5 毫莫耳)之四溴甲烷(Tetrabrommethan)添加至一由 1.0 公克(5.3 毫莫耳)之 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(3,3-Difluor-3-(4-fluorphenyl)propan-1-ol)溶於二氯甲烷(20 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液冷卻至 0°C。於此溫度下將 2.48 公克(9.5 毫莫耳)之三苯基磷(Triphenylphosphin)分成數個部份添加至前述之溶液中。然後於室溫下攪拌該溶液 3 小時。接著加入水(50 毫升)稀釋該溶液，並隨之以乙酸乙酯(3 x 60 毫升)萃取該溶液。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 24:1)進一步純化之後，結果得到 1.25 公克(5.0 毫莫耳，94%)之 1-(3-溴-1,1-二氟丙基)-4-氟苯。

中間產物 VC006 之合成：1-(3-溴丁基)-3-(三氟甲基)苯(1-(3-Brombutyl)-3-(trifluormethyl)benzol)

a) 4-(3-(三氟甲基)苯基)丁-2-醇(4-(3-(Trifluormethyl) phenyl)butan-2-ol)之合成

於 0°C 下，將 590 毫克(15.4 毫莫耳)之氫化鋁鋁(LiAlH₄)分成數個部份添加至一由 2.2 公克(10.3 毫莫耳)之 4-(3-(三氟甲基)苯基)丁-3-烯-2-酮

(4-(3-(Trifluor methyl)phenyl)but-3-en-2-on)溶於四氫呋喃(20 毫升)所組成之溶液中，並接著將其於室溫下攪拌 1 小時。然後於 0°C 下加入飽和之硫酸鈉水溶液至反應溶液中以終止反應之進行，並以矽藻土過濾該反應溶液。接著以乙酸乙酯(3 x 60 毫升)萃取該濾液，合併後之有機相則以水洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。結果得到 2.0 公克(9.2 毫莫耳, 89%)之殘留物，4-(3-(三氟甲基)苯基)丁-2-醇，其在無進一步之純化下被繼續使用。

b) 1-(3- 溴 丁 基)-3-(三 氟 甲 基) 苯 (1-(3-Brombutyl)-3-(trifluormethyl)benzol)之合成

將 750 毫克(11.0 毫莫耳)之咪唑(Imidazol)及 2.88 公克(11.0 毫莫耳)之三苯基磷(Triphenylphosphin)添加至一由 2.0 公克(9.2 毫莫耳)之 4-(3-(三氟甲基)苯基)丁-2-醇(4-(3-(Trifluormethyl)phenyl)butan-2-ol)溶於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液中。接著於 0°C 下以滴流之方式將 570 微升(11.0 毫莫耳)之溴(Brom)添加至前述之溶液中，並將其於室溫下攪拌 1 小時。然後於真空下濃縮該反應溶液。殘留物經由管柱色層分析法(己烷)進一步純化之後，結果得到 2.0 公克(7.1 毫莫耳，78%)之 1-(3-溴丁基)-3-(三氟甲基)苯。

其他中間產物之合成

其他之中間產物係依據前述之方法進行合成。表 1 中列舉出化合物及其所依據之合成方法。習知技藝人士知曉每種方法中所使用之反應物及試劑。

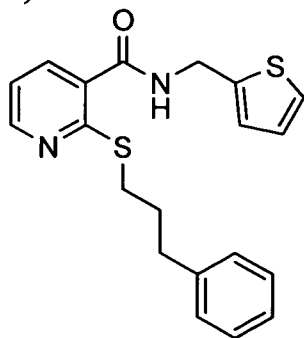
表 1：

中間產物	化學名稱	依據中間產物 之合成方法
------	------	-----------------

中間產物	化學名稱	依據中間產物 之合成方法
VB003	2-(3-(苯基硫基)丙基)菸鹼酸	VB006
VB004	2-(3-(3-(三氟甲基)苯基硫基)丙基) 菸鹼酸	VB006
VB005	2-(4-(3-(三氟甲基)苯基)丁基)菸鹼 酸	VB006
VB009	2-(3-(3-(三氟甲基)苯磺基)丙基) 菸鹼酸	VB006
VC002	2-氯-丙-1-基-硫基-4-氟苯/ 1-氯-丙 -2-基-硫基-4-氟苯(3：2 混合)	VC001
VC003	2-氯-丙-1-基-硫基-3-三氟甲基苯/ 1- 氯-丙-2-基-硫基-3-三氟甲基苯(5：4 混合)	VC001
VC004	2-氯-丙-1-基-硫基-4-氟苯/ 1-氯-丙-2-基-硫 基-4-氟苯(5：13 混合)	請參閱 範例 16

範例化合物之合成

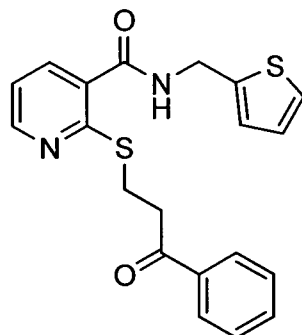
範例化合物 1 之合成：2-(3-苯基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺 (2-(3-Phenyl-propylsul- fanyl)-N-(thiophen-2-yl-methyl)-pyridin-3-carbonsäureamid)



將 227 毫克(1.65 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 375 毫克(1.5 毫莫耳)之 2-巰基-N-(噻吩-2-基-甲基)菸鹼醯胺(2-Mercapto-N-(thiophen-2-ylmethyl)nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(3.5 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。接著於反應溶液中添加入 369 毫克(1.5 毫莫耳)之 1-碘-3-苯基丙烷(1-Iod-3-phenylpropan)，並於室溫下繼續攪拌反應溶液 3 天。然後於真空下濃縮反應溶液，並以乙酸乙酯及水之混合液溶解生成之殘留物。將二相分離，水相部份再次以乙酸乙酯萃取。合併後之有機相則以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 1:1)進一步純化之後，結果得到 382 毫克(1.0 毫莫耳, 69%)之 2-(3-苯基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 369.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 3 之合成：2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(2-[(3-Oxo-3-phenyl-propyl)sulfanyl]-N-(thiophen-2-yl-methyl)-pyridine-3-carbonsäureamid)

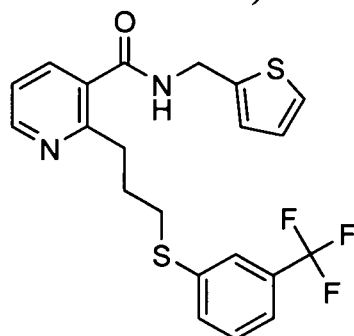


將 227 毫克(1.65 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 375 毫克(1.5 毫莫耳)之 2-巰基-N-(噻吩-2-基-甲基)菸鹼醯胺(2-Mercapto-N-(thiophen-2-ylmethyl)nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(3.5 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。接著於反應溶液中添加入 252

毫克(1.5 毫莫耳)之 3-氯-1-苯基丙-1-酮(3-Chlor-1-phenylpropan -1-on)，並於室溫下繼續攪拌反應溶液 2 天。然後於真空下濃縮反應溶液，並以乙酸乙酯及 1N 碳酸氫鈉水溶液組成之混合液溶解生成之殘留物。將有機相分離收集，水相部份則再次以乙酸乙酯萃取。合併後之有機相則以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物依序經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 1:1)及結晶法(乙酸乙酯/己烷)進一步純化之後，結果得到 73 毫克(0.2 毫莫耳，13%)之 2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 383.1 [M+H]⁺。

範例化合物 13 之合成：N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺

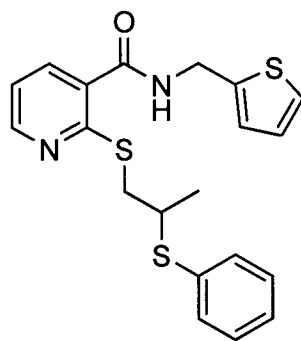
(N-(Thiophen-2-yl-methyl)-2-[3-[[3-(trifluor-methyl)phenyl]sulfanyl]-propyl]-pyridin-3-carbon-säureamid)



將 91 毫克(0.6 毫莫耳)之 1, 1'-羰基二咪唑(CDI)添加至一由 240 毫克(0.7 毫莫耳)之 2-(3-(3-(三氟甲基)苯基硫基)-丙基)菸鹼酸(2-(3-(3-(Trifluormethyl)phenylthio)-propyl)nicotinsäure)(VB004)溶於二氯甲烷(7 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。然後再於反應溶液中添加入 79 毫克(0.7 毫莫耳)之 2-(胺基甲基)噻吩(2-(Aminomethyl)-thiophen)，並將該溶液於室溫下繼續攪拌 5 天。接著以 4M 之氯化銨(NH₄Cl)水溶液(2 x 10 毫升)及 1M 之碳酸氫鈉水溶液(2 x

10 毫升)洗滌反應溶液。有機相繼而以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯)及進一步純化之後，結果得到 134 毫克(0.3 毫莫耳，44%)之 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺。MS：m/z 437.1 [M+H]⁺。

範例化合物 16 之合成：2-(2-苯基硫基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺
(2-(2-phenylsulfanyl-propylsulfanyl)-N-(thiophen-2-yl-methyl)-pyridin-3- carbon-säureamid)

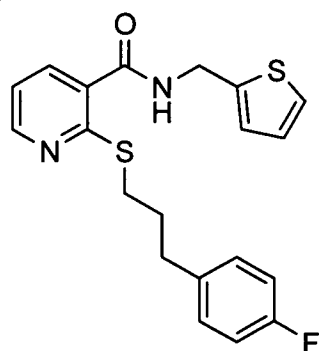


將 1.51 公克(11.0 毫莫耳)之碳酸鉀(K₂CO₃)添加至一由 1.25 公克(5.0 毫莫耳)之 2-巰基-N-(噻吩-2-基-甲基)菸鹼醯胺(2-Mercapto-N-(thiophen-2-ylmethyl)nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(12 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 1 小時。接著於反應溶液中添加入 930 毫克(5.0 毫莫耳)之 2-氯-丙-1-基硫苯((2-Chlor-propan-1-yl)(phenyl)sulfan)/1-氯-丙-2-基硫苯((1-Chlor-propan-2-yl)-(phenyl)sulfan)(5：4 混合)(VC001)，並於室溫下繼續攪拌反應溶液 18 小時。然後於真空下濃縮反應溶液，並以乙酸乙酯及水組成之混合液溶解生成之殘留物。將二相分離，水相部份則再次以乙酸乙酯萃取。合併後之有機相則以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 3：7→1：1)進一步純化之

後，結果得到 400 毫克(2.1 毫莫耳，43%)之 2-氯-丙-1-基-硫苯/ 1-氯-丙-2-基-硫苯(5：13 混合物) (VC004)及一含 2-(2-苯基硫基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺之混合物分液。後者繼續再經由結晶法(乙酸乙酯)純化後，得到 255 毫克(0.6 毫莫耳，13%)之 2-(2-苯基硫基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS：m/z 401.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 17 之合成：2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-N-(thiophen-2-yl-methyl)-pyridine-3-carbonsäureamid)

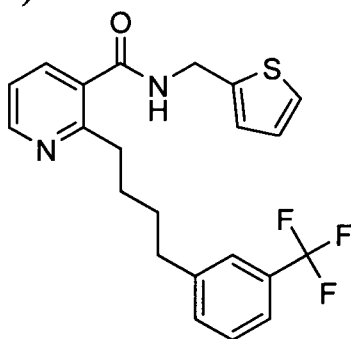


將 227 毫克(1.65 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 375 毫克(1.5 毫莫耳)之 2-巯基-N-(噻吩-2-基-甲基)菸鹼醯胺(2-Mercapto-N-(thiophen-2-ylmethyl)nico-tinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(6 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 1 小時。接著於反應溶液中添加入 325 毫克(1.5 毫莫耳)之 1-(3-溴丙基)-4-氟苯(1-(3-Bromopropyl)-4-fluorbenzol)，並於室溫下繼續攪拌反應溶液 16 小時。然後於真空下濃縮反應溶液，並以乙酸乙酯/水組成之混合液溶解生成之殘留物。將有機相分離收集，水相部份則再次以乙酸乙酯萃取。合併後之有機相則以硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 1：

2)進一步純化之後，結果得到 428 毫克(1.1 毫莫耳，74%)之 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS：m/z 387.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 21 之合成：N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸醯胺

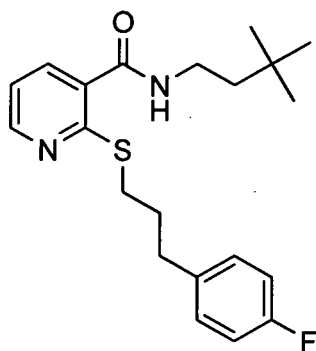
(N-(Thio-phen-2-yl-methyl)-2-[4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-butyl]-pyridin-3-carbonsäureamid)



將三乙基胺(NEt₃)添加至一由 323 毫克(1.0 毫莫耳)之 2-(4-(3-(三氟甲基)苯基)丁基)菸鹼酸(2-(4-(3-(Trifluormethyl)phenyl)butyl)nicotinsäure)(VB005)、113 毫克(1.0 毫莫耳)之 2-(胺基甲基)-噻吩(2-(Aminomethyl)-thiophen)及 381 毫克(1.0 毫莫耳)之 O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)溶於四氫呋喃(8 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 4 天。接著於真空下縮縮反應溶液。然後以乙酸乙酯解生成之殘留物，並以 1M 之氯化銨水溶液及 1M 之碳酸氫鈉水溶液洗滌該溶液。有機相繼而以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 3：1)進一步純化之後，結果得到 221 毫克(0.5 毫莫耳，53%)之(N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[4-[[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸醯胺)。MS：m/z 419.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 42 之合成：N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[3-(4- 氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

(N-(3,3-Dimethyl-butyl)-2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonsäure amid)



a) 2-(3-(4-氟苯基)-丙基硫基)菸鹼酸

(2-(3-(4-Fluor-phenyl)-propylthio)nicotinsäure)之合成

將 4.9 公克(35.8 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 2.5 公克(16.3 毫莫耳)之 2-巰基-菸鹼醯胺(2-Mercapto-nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(40 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。接著於反應溶液中添加入 3.5 公克(16.3 毫莫耳)之 1-(3-溴丙基)-4-氟苯(1-(3-Brompropyl)-4-fluorbenzol)，並於室溫下繼續攪拌反應溶液 72 小時。然後加入水及乙酸乙酯之混合液稀釋反應溶液，並以 5M 之乙酸將溶液之 pH 值調整至 5 至 6 左右。將有機相分離收集，接著將其以水洗滌，再以硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 1:2→5:1)進一步純化之後，結果得到 2.2 公克(7.6 毫莫耳，47%)之 2-(3-(4-氟苯基)-丙基硫基)菸鹼酸。

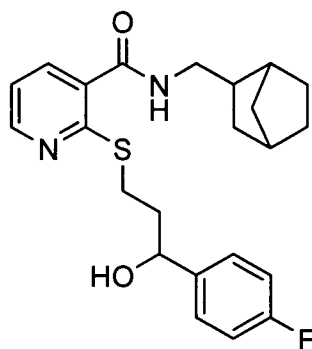
b) N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺(N-(3,3-Dimethyl-butyl)-2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonsäure-amid)之合成

將 274 毫克(0.72 毫莫耳)之 O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基

脲六氟磷酸酯(HATU)及100微升(0.72毫莫耳)之三乙基胺(NEt₃)添加至一由200毫克(0.69毫莫耳)之2-(3-(4-氟苯基)丙基硫基)菸鹼酸(2-(3-(4-Fluorophenyl)propylthio)nicotinsäure)及92微升(0.69毫莫耳)之3,3-二甲基-丁胺(3,3-Dimethyl-butylamin)溶於四氫呋喃(11毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌16小時。接著加入乙酸乙酯稀釋反應溶液。將有機相分離收集，並將其以1M之碳酸鈉水溶液及4M之氯化銨水溶液洗滌，繼而以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷2:1)進一步純化之後，結果得到173毫克(0.46毫莫耳，67%)之N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 375.2 [M+H]⁺。

範例化合物 50 之合成：N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-3-羥基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

(N-(5-Bicyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[[3-(4-fluormethyl)-3-hydroxy-propyl]sulfanyl]pyridin-3-carbonsäureamid)

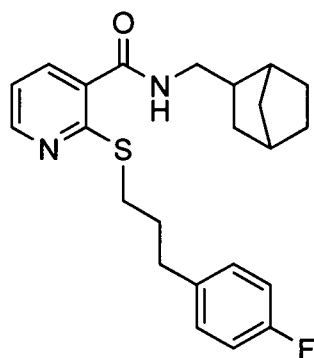


將一由400毫克(0.97毫莫耳)之N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-3-氧基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺(N-(5-Bicyclo[2.2.1]heptanyl-mthyl)-2-[[3-(4-fluormethyl)-3-oxo-propyl]sulfanyl]pyridin-3-carbonsäure amid)(範例化合物 43)溶於甲醇(10毫升)

所組成之溶液冷卻至 0°C，然後將 18 毫克(0.49 毫莫耳)之硼氫化鈉(NaBH₄)分成數個部份添加至該溶液中。接著將反應溶液先於 0°C 下攪拌 2 小時，然後再於室溫下攪拌 1 小時。將反應溶液倒入冰水中，並以二氯甲烷萃取之。有機相繼而以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 2:1→1:1)進一步純化之後，結果得到 180 毫克(0.43 毫莫耳，45%)之 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-3-羥基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 415.2 [M+H]⁺。

範例化合物 51 之合成：N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2- [3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

**(N-(5-Bi-cyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[3-(4-fluorophenyl)-propylsulfa
nyl]pyridin-3-carbonsäure amid)**



a) N-(雙環 [2.2.1] 庚 -2- 基 - 甲 基)-2- 巰 基 - 菸 鹼 醯 胺 (N-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl)-2-mercapto-nicotinamid)之合成

依序將 5.0 公克(40.0 毫莫耳)之雙環[2.2.1]庚-2-基甲胺(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethanamin)、16.0 公克(42.0 毫莫耳)之 O-(7-氯雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)及 5.8 毫升(42.0 毫莫耳)之三乙基胺(NEt₃)添加至一由 6.2 公克(40.0 毫莫耳)之

2-巰基-菸鹼酸(2-Mercapto-nicotinsäure)溶於四氫呋喃(320 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 4 天。接著加入乙酸乙酯稀釋反應溶液。將有機相分離收集，並將其以 1M 之碳酸鈉水溶液及 4M 之氯化銨水溶液洗滌，繼而以硫酸鎂(MgSO_4)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物則經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 7:3→1:1→3:7)進一步純化。將分離得到之粗產物溶解於 1N 之氫氧化鈉水溶液(100 毫升)中，並以乙醚洗滌該溶液。接著以 2M 之氫氯酸水溶液將該水相之 pH 值調整至大約 2 左右。將生成之沉澱物過濾收集，並以戊烷(Pentan)將其洗滌，然後於真空下將其加以乾燥。結果得到 5.3 公克(20.2 毫莫耳，50%)之 N-(雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基)-2-巰基-菸鹼醯胺。

b) N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

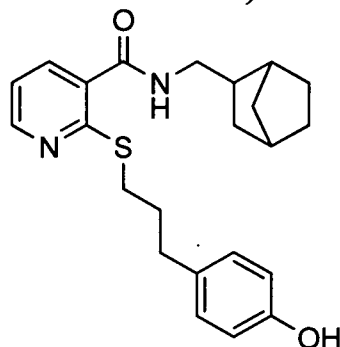
(N-(5-Bi-cyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[3-(4-fluorphenyl)-propyl-sulfanyl]pyridin-3-carbonsäureamid)合成

將 178 毫克(1.29 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 308 毫克(1.18 毫莫耳)之 N-(雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基)-2-巰基-菸鹼醯胺(N-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl)-2-mercapto-nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(5 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 60 分鐘。接著於反應溶液中添加入 255 毫克(1.18 毫莫耳)之 1-(3-溴丙基)-4-氟苯(1-(3-Brompropyl)-4-fluorbenzol)，並於室溫下繼續攪拌反應溶液 16 小時。然後加入水稀釋反應溶液，並以乙酸乙酯萃取之。有機相繼而以水洗滌，再以硫酸鎂(MgSO_4)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 2:1)進一步純化之後，結果得到 333 毫克(0.83 毫莫耳，71%)之 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺。

MS : m/z 399.2 [M+H]⁺。

範例化合物 58 之合成：N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-羥基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

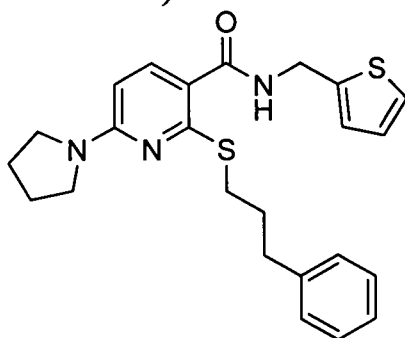
(N-(5-Bi-cyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[3-(4-hydroxyphen-yl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonsäureamid)



將一由 483 毫克(1.18 毫莫耳)之 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺 (N-(5-Bicyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonsäureamid)(範例化合物 56)溶於二氯甲烷(50 毫升)所組成之溶液冷卻至-60°C，然後於此溫度下將 11.8 毫升(11.8 毫莫耳，1M 之二氯甲烷溶液)之三溴化硼(Bortribromid)添加至該溶液中，並將此溶液於-60°C下攪拌 90 分鐘。當溶液經過加溫至室溫之後，加入 1M 之碳酸氫鈉水溶液至反應溶液中以終止反應之進行，並將二相分離。水相部份以乙酸乙酯萃取，有機相部份則被合併，並以水洗滌，繼而以硫酸鎂(MgSO₄)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經過結晶法(己烷/乙酸乙酯 2：1)進一步純化之後，結果得到 393 毫克(0.99 毫莫耳，84%)之 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-羥基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺。MS : m/z 397.2 [M+H]⁺。

範例化合物 112 之合成：2-(3-苯基-丙基硫基)-6-吡咯烷-1-基-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺

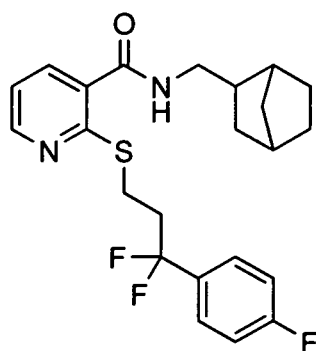
(2-(3-Phenyl-propylsulfanyl)-6-pyrrolidin-1-yl-N-(thio-phen-2-yl-methyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)



將 153 毫克之碳酸鉀(K_2CO_3)及 71 毫克(1.0 毫莫耳)之吡咯烷(Pyrrolidin)添加至一由 387 毫克(1.0 毫莫耳)之 6-氟-2-(3-苯基丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)吡啶-3-羧酸醯胺(6-Fluor-2-(3-phenylpropylthio)-N-(thiophen-2-ylmethyl)pyridin-3-carbonsäureamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(10 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 2 小時。然後加入水稀釋反應溶液，並以乙酸乙酯萃取之。有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉(Na_2SO_4)乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 7 : 3)進一步純化之後，結果得到 308 毫克(0.7 毫莫耳，71%)之 2-(3-苯基-丙基硫基)-6-吡咯烷-1-基-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS : m/z 438.2 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 115 之合成：N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

(N-(5-Bicyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[[3,3-di-fluor-3-(4-fluorphenyl)-propyl]sulfanyl]-pyridin- 3-carbonsäure amid)



a) N-(雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基)-2-巰基-菸鹼醯胺(N-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl)-2-mercapto-nicotinamid)之合成

將 4.82 公克(15.0 毫莫耳)之 O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N', N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)及 3.54 公克(35 毫莫耳)之 N-甲基-嗎啉(N-Methylmorpholin)添加至一由 1.55 公克(10.0 毫莫耳)之 2-巰基-菸鹼酸(2-Mercapto-nicotinsäure)溶於二甲基甲醯胺(30 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。接著於反應溶液中添加入 1.25 公克(10.0 毫莫耳)之雙環[2.2.1]庚烷-2-基甲胺(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethanamin)，並將該溶液於室溫下攪拌 16 小時。接著加入乙酸乙酯稀釋反應溶液，並以飽和之氯化銨水溶液、水、1N 之碳氫化鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌之。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物則經由管柱色層分析法(二氯甲烷/甲醇 99：1)進一步純化，結果得到 308 毫克 1.39 公克(5.3 毫莫耳，53%)之 N-(雙環[2.2.1]庚-2-基-甲基)-2-巰基-菸鹼醯胺。

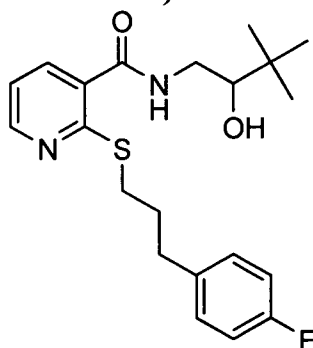
b) N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺(N-(5-Bicyclo[2.2.1]heptanyl-methyl)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorphenyl)-propyl]sulfanyl]-pyridin-3-carbonsäure)合成

將 553 毫克(4 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)及 268 毫克(1.0 毫莫耳)之甲基磺酸 3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙酯(3,3-Difluor-3-(4-fluorphenyl)-propyl methansulfonat)添加至一由 262 毫克(1.0 毫莫耳)之 N-(雙環[2.2.1]庚-2-

基-甲基)-2-巰基-菸鹼醯胺(N-(Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl)-2-mercapto-nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(DMF)(3 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於 60°C 下加熱 3 小時。然後加入水稀釋反應溶液，並以乙酸乙酯萃取之。有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 7:3)進一步純化之後，結果得到 229 毫克(0.5 毫莫耳，53%)之 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 435.2 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 126 之合成：2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-羥基-3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-N-(2-hydroxy-3,3-di-methyl-butyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)

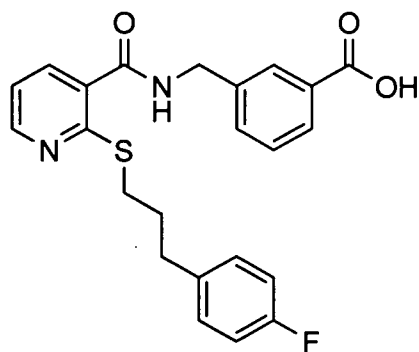


於 0°C 下，將 70 毫克(1.8 毫莫耳)之硼氫化鈉(NaBH_4)分成數個部份添加至一由 350 毫克(0.9 毫莫耳)之 N-(3,3-二甲基-2-氧基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺(N-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-2-[3-(4-fluorophenyl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonsäure-amid)(範例化合物 125)溶於乙醇(7 毫升)所組成之溶液中。接著將反應溶液於室溫下攪拌 2 小時。然後將反應溶液冷卻至 0°C，並將飽和之氯化銨水溶液(20 毫升)加至反應溶液中以終止反應之進行，接著將溶液於真空下加以濃縮。加入乙酸乙酯溶解生成之殘留物，並以 1M 之碳酸氫鈉水溶液、

水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:2)進一步純化之後，結果得到 320 毫克(0.82 毫莫耳，91%)之 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-羥基-3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 391.2 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 131 之合成：3-[[[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧基]胺基]-甲基]-苯甲酸

(3-[[[2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonyl]amino]-methyl]-benzoessäure)

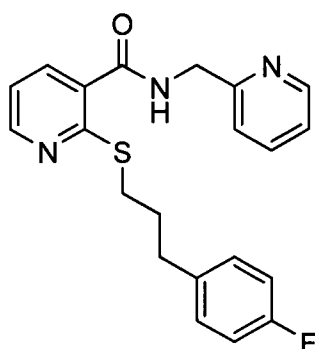


將一由 120 毫克 (2.92 毫莫耳) 之氫氧化鋰單水合物 (Lithiumhydroxidminohydrat) 溶於水 (4 毫升) 所組成之溶液添加至一由 320 毫克 (0.73 毫莫耳) 之 3-[[[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧基]胺基]-甲基]-苯甲酸甲酯 (3-[[[2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-pyridin-3-carbonyl]amino]-methyl]-benzoessäure methylester) (範例化合物 129) 溶於甲醇與四氫呋喃組成之混合液 (2:1 vv, 9 毫升) 所組成之溶液中，並將反應溶液於室溫下攪拌 16 小時。接著於真空下濃縮反應溶液。然後加入水溶解生成之殘留物，並以乙酸乙酯洗滌該溶液。接著於 0°C 下以 2M 之氫氯酸水溶液將該水相之 pH 值調整至大約 2 左右。將生成之沉澱物過濾收集，並以甲苯 (Toluol) 溶解之，然後於真空下將其加以乾燥。所得到之殘留物繼而以乙醚與戊烷組成之混合液

(1 : 4 vv)洗滌，結果得到 170 毫克(0.4 毫莫耳，55%)之 3-[[[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-甲基]-苯甲酸。MS : m/z 425.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 143 之合成：2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-N-(pyridin-2-yl-methyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)



a) 2-(3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基) 菸 鹼 醯 胺 (2-(3-(4-Fluorophenyl)-propylthio)nicotinsäure)之合成

2-(3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基) 菸 鹼 醯 胺 (2-(3-(4-Fluorophenyl)-propylthio)nicotinsäure)係依據範例化合物 169 階段 a)中所述之方法所合成。

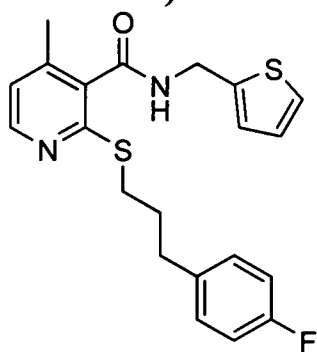
b) 2-[3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基]-N-(吡 啶 -2- 基 - 甲 基)- 吡 啶 -3- 羧 酸 醯 胺 (2-[3-(4-Fluorophenyl)-propylsulfanyl]-N-(pyridin-2-yl-methyl)-pyridin-3-carbonsäureamid)之合成

依序將 520 毫克(2.74 毫莫耳)之 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺氫氯酸鹽(EDC Hydrochlorid)、250 毫克(1.64 毫莫耳)之 1-羥基-1 氫-苯並三唑(HOBT)、0.9 毫升(5.48 毫莫耳)之二異丙基乙胺(DIPEA)及 180 毫克(1.64 毫莫耳)之吡啶-2-基甲胺(Pyridin-2-yl-methanamin)等添加至一由 400 毫克(1.37 毫莫耳)之 2-(3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基) 菸 鹼 酸

(2-(3-(4-Fluorphenyl)-propylthio) nicotinsäure)溶於二氯甲烷(6 毫升)所組成之溶液中，並將該反應溶液於室溫下攪拌 4 小時。接著加入水(40 毫升)稀釋反應溶液，然後以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取該溶液。合併後之有機相繼而以飽和之氯化銨水溶液及水洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 22:3)進一步純化之後，結果得到 240 毫克(0.63 毫莫耳，46%)之 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 382.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 147 之合成：2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(2-[3-(4-Fluorphenyl)-propylsulfanyl]-4-methyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)



a) 2-(3-(4- 氟 苯 基) 丙 基 硫 基)-4- 甲 基 菸 鹼 甲 腈 (2-(3-(4-Fluorphenyl)propylthio)-4-methylnicotinnitril)之合成

將 4.14 公克(30 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)及 5.2 毫克(30 毫莫耳)之 1-(3-氯丙基)-4-氟苯(1-(3-Chlorpropyl)-4-fluorbenzol)添加至一由 3.0 公克(20 毫莫耳)之 2-巰基-4-甲基菸鹼甲腈(2-Mercapto-4-methylnicotinnitril)溶於丙酮(60 毫升)所組成之溶液中，然後將反應溶液於 $60^\circ C$ 下加熱 16 小時。接著以矽藻土過濾反應溶液，並加入水(50 毫升)稀釋所生成之

濾液。以乙酸乙酯(200 毫升)洗滌濾液。水相接著以 6M 之氫氯酸水溶液(50 毫升)被加以酸化，然後以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 9:1)進一步純化之後，結果得到 3.5 公克(12 毫莫耳，61%)之 2-(3-(4-氟苯基)丙基硫基)-4-甲基菸鹼甲腈。

b) 2-(3-(4- 氟 苯 基) 丙 基 硫 基)-4- 甲 基 菸 鹼 酸 (2-(3-(4-Fluorphenyl)propylthio)-4-methylnicotinsäure)之合成

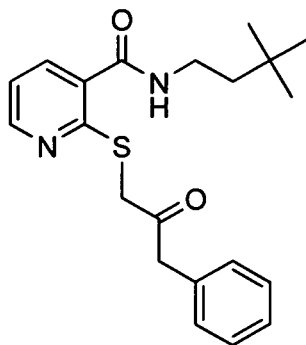
將含 50%之硫酸溶液(8 毫升)添加至 500 毫克(1.74 毫莫耳)之 2-(3-(4-氟苯基)丙基硫基)-4-甲基菸鹼甲腈(2-(3-(4-Fluorphenyl)propylthio)-4-methylnicotinnitril)中，並將此反應溶液於 140°C 下加熱 6 天。接著將反應溶液倒入冰水中，然後以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。結果得到 400 毫克(1.31 毫莫耳，75%)之殘留物，2-(3-(4-氟苯基)丙基硫基)-4-甲基菸鹼酸，其在無進一步之純化下繼續被反應。

c) 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺 (2-[3-(4-Fluorphenyl)-propylsulfanyl]-4-methyl-N-(thiophen-2-yl-methyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)之合成

由 200 毫克(0.66 毫莫耳)之 2-(3-(4-氟苯基)丙基硫基)-4-甲基菸鹼酸(2-(3-(4-Fluorphenyl)propylthio)-4-methylnicotinsäure)及 80 微升(0.79 毫莫耳)之噻吩-2-基-甲胺(Thiophen-2-yl-methanamin)依據範例化合物 169 階段 b)中所述之方法製得 120 毫克(0.30 毫莫耳，45%)之 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 401.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 167 之合成：N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[(2-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺

(N-(3,3-Di-methyl-butyl)-2-[(2-oxo-3-phenyl-propyl)sulfanyl]-pyridin-3-carbonsäure amid)



a) N-(3,3-二甲基-丁基)-2-巯基菸鹼醯胺 (N-(3,3-Di-methyl-butyl)-2-mercapto-nicotinamid)之合成

於 0°C 下，將 5.84 毫升(33.8 毫莫耳)之二異丙基乙胺(DIPEA)及 4.66 公克(14.5 毫莫耳)之 O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)添加至一由 1.50 公克(9.7 毫莫耳)之 2-巯基菸鹼酸(2-Mercapto-nicotinsäure)溶於二甲基甲醯胺(30 毫升)所組成之溶液中。當反應溶液於 0°C 下攪拌 30 分鐘之後，再將 1.6 毫升(11.6 毫莫耳)之 3,3-二甲基-丁基-1-胺(3,3-Di-methyl-butyl-1-amin)添加至反應溶液中，然後將溶液於室溫下攪拌 16 小時。接著加入水(100 毫升)稀釋反應溶液，並以乙酸乙酯(2 x 100 毫升)萃取該溶液。合併後之有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/丙酮 1:1)進一步純化之後，結果得到 1.4 公克(5.9 毫莫耳，61%)之 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-巯基菸鹼醯胺。

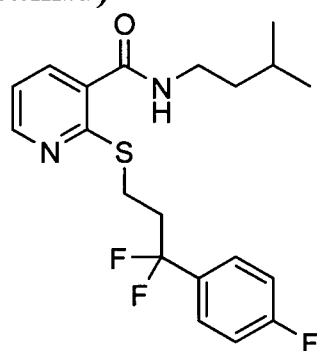
b) N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[(2-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺 (N-(3,3-Di-methyl-butyl)-2-[(2-oxo-3-phenyl-propyl)sulfanyl]-pyridin-3-

-carbonsäureamid)之合成

將 840 毫克(6.1 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)及 340 毫克(2.0 毫莫耳)之甲基磺酸 1-氯-3-苯基丙-2-酮(1-Chlor- 3-phenylpropan-1-on)添加至一由 450 毫克(2.0 毫莫耳)之 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-巰基菸鹼醯胺(N-(3,3-Dimethyl-butyl)-2-mercapto-nicotinamid)溶於丙酮(10 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於 50°C 下加熱 1 小時。然後加入水(20 毫升)稀釋反應溶液，並以乙酸乙酯(2 x 30 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 4:1)進一步純化之後，結果得到 420 毫克(1.1 毫莫耳，56%)之 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[(2-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 371.2 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 169 之合成：2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(2-[[3,3-Difluor-3-(4-fluorophenyl)-propyl]sulfanyl]-N-(3-methyl-butyl)-pyridin-3-carbonsäureamid)



a) 2-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基硫基)菸鹼酸(2-(3,3-Difluor-3-(4-fluorophenyl)-propylthio)nicotinsäure)之合成

將 1.02 公克(4.0 毫莫耳)之 1-(3-溴-1,1-二氟苯基)-4-氟苯(1-(3-Brom-1,1-

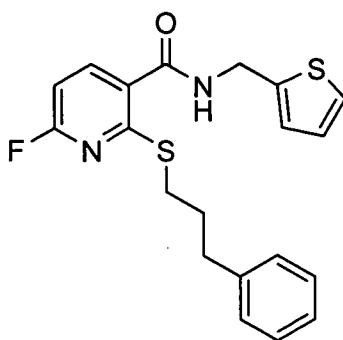
difluorophenyl)-4-fluorbenzol)(中間產物 VC005)及 1.67 公克(12.0 毫莫耳)之碳酸鉀(K_2CO_3)添加至一由 620 毫克(4.0 毫莫耳)之 2-巰基-菸鹼酸(2-Mercapto-nicotinsäure)溶於二甲基甲醯胺(10 毫升)所組成之溶液中，並將反應溶液於 $90^\circ C$ 下加熱 2 小時。然後加入水(20 毫升)稀釋反應溶液，並以 6M 之氫氯酸水溶液將反應溶液之 pH 值調整至大約 2 左右。接著加入乙酸乙酯(3 x 40 毫升)萃取反應溶液。合併後之有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 1:4)進一步純化之後，結果得到 400 毫克(1.2 毫莫耳，31%)之 2-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基硫基)菸鹼酸。

b) 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺 (2-[[3,3-Difluor-3-(4-fluorophenyl)-propyl]sulfanyl]-N-(3-methylbutyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)之合成

於 $0^\circ C$ 下，將 320 微升(1.83 毫莫耳)之二異丙基乙胺(DIPEA)及 350 毫克(0.91 毫莫耳)之 O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)添加至一由 150 毫克(0.46 毫莫耳)之 2-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基硫基)菸鹼酸(2-(3,3-Difluor-3-(4-fluorophenyl)-propylthio)nicotinsäure)溶於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液中。當反應溶液於 $0^\circ C$ 下攪拌 30 分鐘之後，再將 63 微升(0.55 毫莫耳)之 3-甲基丁-1-胺(3-Methylbutan-1-amin)添加至反應溶液中，然後將其於室溫下攪拌 16 小時。然後加入水(20 毫升)稀釋反應溶液，並以二氯甲烷(2 x 20 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(乙酸乙酯/己烷 7:3)進一步純化之後，結果得到 100 毫克(0.25 毫莫耳，55%)之 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺。MS: m/z 397.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 225 之合成：6-氟-2-(3-苯基丙基硫基)-N-(噻吩-2-基甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺

(6-Fluor-2-(3-phenylpropylthio)-N-(thiophen-2-ylmethyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)



a) 2,6-二氟-N-(噻吩-2-基甲基)菸鹼醯胺(2,6-Difluor-N-(thiophen-2-ylmethyl)nicotinamid)之合成

將 795 毫克(5.0 毫莫耳)之 2,6-二氟-菸鹼酸(2,6-Di-fluor-nicotinsäure)溶解於亞硫醯氯(Thionylchlorid) (15 毫升)中，並將反應溶液於 80°C 下攪拌 2 小時。接著於真空下濃縮反應溶液，然後以二氧環己烷(Dioxan)(15 毫升)溶解生成之殘留物。接著再將 566 毫克(5.0 毫莫耳)之噻吩-2-基甲胺(Thiophen-2-yl-methanamin)添加至前述之溶液中，並將其於室溫下攪拌 1 小時。然後於真空下濃縮反應溶液，並以乙酸乙酯溶解生成之殘留物。有機相繼而依序以水、飽和之碳酸鈉水溶液、水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 7:3)進一步純化之後，結果得到 605 毫克(2.4 毫莫耳，48%)之 2,6-二氟-N-(噻吩-2-基甲基)菸鹼醯胺。

b) 6-氟-2-(3-苯基丙基硫基)-N-(噻吩-2-基甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺(6-Fluor-2-(3-phenylpropylthio)-N-(thiophen-2-ylmethyl)-pyridin-3-carbonsäure amid)之合成

將 919 毫克(6.0 毫莫耳)之碳酸鉀(K₂CO₃)及 305 毫克(2.0 毫莫耳)之 3-苯基丙-1-硫醇(3-Phenylpropan-1- thiol)添加至一由 509 毫克(2.0 毫莫耳)之 2,6- 二 氟 -N-(噻 吩 -2- 基 甲 基) 菸 鹼 鹽 胺 (2,6-Difluor-N-(thiophen-2-ylmethyl)nicotinamid)溶於二甲基甲醯胺(10 毫升)所組成之溶液中，並將該溶液於室溫下攪拌 1 小時。然後加入水稀釋反應溶液，並以乙酸乙酯萃取之。合併後之有機相繼而以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除其水分，然後將其過濾，並於真空下加以濃縮。殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 4：1)進一步純化之後，結果得到 336 毫克(0.9 毫莫耳，43%)之 6-氟-2-(3-苯基丙基硫基)-N-(噻吩-2-基甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺。MS：m/z 387.1 [M+H]⁺。

其他範例化合物之合成

其他之範例化合物係依據前述之方法進行合成。表 2 中列舉出化合物及其所依據之合成方法。習知技藝人士知曉每種方法中所使用之反應物及試劑。

表 2：

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
2	2-(3-環己基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	17	375.1
4	N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	17	439.1
5	2-(4-甲基-戊基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	17	335.1
7	2-(4-苯基-丁基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	13	351.1
8	2-[3-(苯磺基)-丙基]-N-(環己基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	13	401.2

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
9	N-(環己基-甲基)-2-(4-苯基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺	13	351.2
10	2-[3-(苯磺醯基)-丙基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	13	401.1
12	N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	13	469.1
18	N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	17	437.1
19	2-[2-[(4-氟苯基)硫基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	16(由 VC002)	419.1
20	N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	16(由 VC003)	469.1
22	2-[4-(4-氟苯基)-丁基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	21	369.1
23	2-(3-苯基硫基-丙基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	21	369.1
24	2-[(1-甲基-2-苯基硫基-乙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	16(由 VC004)	401.1
25	N-(環庚基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸醯胺	17	433.2
26	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸醯胺	17	431.2
27	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	449.2
28	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(4-甲基-戊基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺	51	347.2
29	N-(環庚基-甲基)-2-[3-[(4-氟苯基)硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	21	401.2
30	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[(4-氟苯基)硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	21	399.2

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
31	N-(環庚基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	21	483.2
32	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	21	481.2
33	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺	51	381.2
34	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	449.2
35	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	415.2
36	N-[(3,5-二氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	417.1
37	N-[(5-氯-噻吩-2-基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	421.1
38	N-[(2,2-二甲基-環丙基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	373.2
39	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	399.2
40	N-(環己基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	387.2
41	N-(環庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	401.2
43	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-3-氧基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	413.2
44	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	395.2
45	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(己基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺	51	347.2

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
46	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(2-苯氧基-乙基硫基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	383.2
47	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	451.2
48	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3,3,3-三氟丙基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	387.1
49	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	401.2
52	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(3-萘-1-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	431.2
53	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	467.2
54	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	467.2
55	N-(環辛基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	42	415.2
56	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-(甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	411.2
57	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	42	411.1
59	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	42	449.1
60	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,4-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	417.2
61	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,5-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺	51	417.2

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
62	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	417.2
63	N-[(2-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	399.1
64	N-[(3-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	399.1
65	N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	399.1
66	N-苯甲基-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	381.1
67	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[(1-甲基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	395.2
68	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,4,5-三氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	435.2
69	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-氟-5-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	467.2
70	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	411.2
71	N-[(3,4-二氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	417.1
72	N-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	423.1
73	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-羥基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	58	397.2
74	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	413.2
75	N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	413.2

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
76	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	411.1
77	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(3-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	411.1
78	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-苯乙基-吡啶-3-羧酸醯胺	42	395.2
79	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	465.1
80	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[[4-(三氟甲基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	449.1
81	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺	42	396.1
82	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺	42	396.1
83	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(2-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	58	397.1
84	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(3-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	58	397.1
85	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[2-(間-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	409.2
86	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[2-(鄰-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	409.2
87	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	465.1
88	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(4-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	42	397.1
89	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-(2-吡啶-4-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺	42	396.1

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
90	2-[3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基] -N-[2-(對-甲 苯 基)-乙 基]-吡 啶-3- 羧 酸 鹽 胺	42	409.2
91	N-(5- 雙 環 [2.2.1] 庚 基 - 甲 基)-2-[3-(4- 氟 苯 基)-丁 基 硫 基]-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	51	413.2
92	N-(5- 雙 環 [2.2.1] 庚 基 - 甲 基)-2-[3-(2,4,5-三 氟 苯 基)-丙 基 硫 基]-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	51	435.2
93	2-[3-(4- 氟 苯 基)-丙 基 硫 基] -N-(3- 吡 啶-2-基-丙 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	42	410.2
94	2-[3-(4- 氟 苯 基)-丙 基 硫 基] -N-(3- 吡 啶-3-基-丙 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	42	410.2
95	2-[3-(4- 氟 苯 基)-丙 基 硫 基] -N-(3- 吡 啶-4-基-丙 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	42	410.2
96	2-[3-(4- 氟 苯 基)-丙 基 硫 基] -N-丙 基-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	42	333.1
97	N-丁 基-2-[3-(4- 氟 苯 基)-丙 基 硫 基]-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	42	347.2
98	2-(3-吡 啶-3-基-丙 基 硫 基) -N-(噻 吩-2-基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	167	370.1
99	2-[3-(對-甲 苯 基)-丙 基 硫 基]-N-(噻 吩-2-基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	167	383.1
100	2-(4- 苯 基-丁 基 硫 基)-N-(噻 吩-2- 基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	51	383.1
101	2-(3-吡 啶-4-基-丙 基 硫 基)-N -(噻 吩-2-基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	51	370.1
102	2-(3- 萘-2-基-丙 基 硫 基)-N- (噻 吩 -2-基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	51	419.1
103	2-[3-(間-甲 苯 基)-丙 基 硫 基]-N-(噻 吩-2-基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	167	383.1
104	N-(噻 吩-2-基-甲 基)-2-(3-噻 吩-2- 基-丙 基 硫 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	167	375.1
105	2-[(1- 甲 基-3- 苯 基-丙 基) 硫 基]-N-(噻 吩-2-基-甲 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	51	383.1
106	N-(噻 吩-2-基-甲 基)-2-(3-噻 吩-3- 基-丙 基 硫 基)-吡 啶-3-羧 酸 鹽 胺	167	375.1

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
107	2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	167	451.1
108	2-[(2-苯甲基-環己基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	423.1
109	2-[3-[3-甲基-5-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	451.1
110	2-[4-(3,4-二氟苯基)-丁基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	419.1
111	2-(3-吡啶-2-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	225	370.1
113	2-[3-[4-甲基-3-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	451.1
114	2-[(3-苯基-環己基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	409.1
116	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	411.2
117	N-(環庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	437.2
118	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	115	423.1
119	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	435.2
120	N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	421.2
121	N-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	425.1

範例 化合物	化學名稱	合成所依 據之範例	質量光 譜 m/z [M+H] ⁺
122	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-苯基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	457.2
123	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-甲基-環己基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	401.2
124	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	435.1
125	N-(3,3-二甲基-2-氧基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	389.2
127	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	382.1
128	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-4-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	382.1
129	3-[[[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-甲基]苯甲酸甲酯	169	439.1
130	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(2-甲氧基苯基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	439.2
132	N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	51	463.1
133	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	361.2
134	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(四氫-吡喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	389.2
135	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-吡唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	399.2
136	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(萘-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	431.2
137	N-(2,3-二氫-[1,4]苯並二氧雜環己烯-6-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	439.1

138	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-嗎啉-4-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	466.2
139	N-(2,3-二氫-苯並呋喃-6-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	423.1
140	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	447.2
141	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-[1.2.3]三唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	400.2
142	N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	399.2
144	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	143	388.1
145	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻唑-5-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	143	388.1
146	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噁唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	143	372.1
148	N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-4-甲基-吡啶-3-羧酸醯胺	147	389.2
149	N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	439.2
150	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(喹啉-7-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	143	432.1
151	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-2-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	143	458.1
152	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-3-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	143	458.2
153	N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[[(1R)-1-甲基-3-苯基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	371.2
154	N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[[(1S)-1-甲基-3-苯基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	371.2

155	2-[(2- 苯 甲 基 - 環 戊 基) 硫 基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3- 羧酸醯胺	115	397.2
156	N-(7- 雙 環 [2.2.1] 庚 基 - 甲 基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基 硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	449.2
157	2-[3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基] -N-[3-(1H-[1.2.4] 三 唑 -1- 基)- 丙 基]-吡啶-3-羧酸醯胺	143	400.2
158	2-[3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基] -N-([1,3,4]噁二唑-2-基-甲基)-吡 啶-3-羧酸醯胺	143	373.1
159	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(3- 吡啶-4-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧 酸醯胺	143	458.2
160	N-[[4-(環 丙 基 - 甲 基)-3,4- 二 氫 -2H-[1,4] 苯 並 噁 嗪 -6- 基]- 甲 基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡 啶-3-羧酸醯胺	169	492.2
161	N-[(4- 乙 基 -3,4- 二 氫 -2H- [1,4] 苯 並 噁 嗪 -6- 基)- 甲 基] -2-[3-(4- 氟 苯 基)- 丙 基 硫 基]- 吡 啶 -3- 羧 酸 醯 胺	169	466.2
162	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-[(4- 甲基-3,4-二氫-2H- [1,4] 苯並噁嗪 -6-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	452.2
163	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基] -N-(3- 甲基-3-苯基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯 胺	169	437.2
164	N-(7- 雙 環 [2.2.1] 庚 基 - 甲 基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙 基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	435.2
165	2-[[3,3-二氟-3-[3-(三氟甲基)苯 基]-丙基]硫基]-N- [(4-氟苯基)-甲 基]-吡啶-3-羧酸醯胺	115	485.1
166	2-[[3,3-二氟-3-[3-(三氟甲基)苯 基]-丙基]硫基]-N-(3, 3-二甲基-丁 基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	466.2
168	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基] 硫基]-N-[(3-氟苯基)-甲基]-吡啶 -3-羧酸醯胺	169	452.2

170	N-丁基-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	383.1
171	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	385.1
172	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	349.1
173	N-[(4-氟-2-羥基-苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	58	415.1
174	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	371.1
175	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	385.1
176	N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	413.1
177	2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	375.2
178	N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺	169	413.2
179	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	411.1
180	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-吡喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	425.1
181	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(四氫-呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	375.1
182	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-甲氧基-3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	405.2
183	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(對-甲苯基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺	169	431.1
184	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(3,5-二甲基-苯基)-甲	169	445.1

	基]-吡啶-3-羧酸酹胺		
185	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-丙基-吡啶-3-羧酸酹胺	169	369.1
186	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-己基-吡啶-3-羧酸酹胺	169	411.2
187	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-呋喃-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	411.1
188	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-吡喃-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	425.1
189	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-吡喃-4-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	425.1
190	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	407.1
191	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸酹胺	169	421.1
192	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-戊基-吡啶-3-羧酸酹胺	169	397.1
193	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3-甲氧基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	413.1
194	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-丙基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	399.1
195	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	413.1
196	3-[[2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧基]胺基]-丙酸甲酯	169	413.1
197	3-[[2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧基]胺基]-丙酸	131	399.1
198	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-二甲胺基乙基)-吡啶-3-羧酸酹胺	169	398.1
199	2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡	169	431.1

	啉-3-羧酸醯胺		
200	2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啉-3-羧酸醯胺	169	393.2
201	N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[3-(3-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	413.1
202	2-[[3-(3-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啉-3-羧酸醯胺	169	375.2
203	N-(3-甲基-丁基)-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	425.2
204	2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	453.1
205	N-(1-雙環 [2.2.1] 庚基 - 甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	435.2
206	N-(1-雙環 [2.2.1] 庚基 - 甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	399.2
207	N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	449.1
208	N-(3-甲基-丁基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	411.2
209	2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啉-3-羧酸醯胺	169	415.1
210	N-(7-雙環 [2.2.1] 庚基 - 甲基)-2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	453.2
211	2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-羥基-乙基)-吡啉-3-羧酸醯胺	169	371.1
224	N-[(4-氟-2-甲氧基-苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啉-3-羧酸醯胺	169	429.1

藥理試驗

使用一對電壓敏感之染劑之螢光測量法

將表現人類 KCNQ2/3 通道之中國倉鼠卵巢 CHO-K1-細胞於 37°C 下，5%二氧化碳(CO₂)及 95%空氣濕度下以貼生之方式培養於含有 10% 小牛血清(FCS)(PAN Biotech，例如 3302-P270521)之 DMEM-高葡萄糖培養基(Sigma Aldrich D7777)或含 10% 小牛血清(Invitrogen，#10270-106，經加熱去除活性)之 MEM Alpha 培養基(1 x，液體，Invitrogen，#22571)之細胞培養瓶(例如，Nunc 之 80 平方公分 TC 瓶)中。

於收集細胞進行測量之前，先將細胞以一 1 x 不含 Ca²⁺/Mg²⁺ 之 DPBS 緩衝液(例如，Invitrogen，#14190-094)洗滌，然後以 Accutase 水解酶(PAA Laboratories，#L11-007)將細胞從細胞培養瓶之瓶底分離(將細胞培養液與 Accutase 水解酶於 37°C 培養 15 分鐘)。將所得到之細胞以一 CASYTM 細胞計數器(TCC 型，Schärfe 系統)進行細胞數之測定，以便於接下來依據個別細胞株於濃度上最適化之情況將 20,000 至 30,000 個細胞/孔/100 微升所述之營養培養基添加至 CorningTM CellBINDTM 型(淺式透明底部黑色之聚苯乙烯微孔細胞培養盤，#3340)96 孔之測量盤中。接著在無氣體之供應下或在無空氣濕度之調節下將細胞於室溫下培養 1 小時，繼而將細胞於 37°C 下，5%二氧化碳(CO₂)及 95%空氣濕度下培養 24 小時。

由膜電位試驗套組(RedTM Bulk format part R8123 for FLIPR, MDS Analytical TechnologiesTM)配製對電壓敏感之螢光染劑，其方法係將一膜電位試驗套組紅色組成份 A 瓶內之內容物溶解於 200 毫升之細胞外緩衝溶液(ES-緩衝溶液、120 mM 之氯化鈉、1 mM 之氯化鉀、10 mM 之 HEPES、2 mM 之氯化鈣、2 mM 之氯化鎂、10 mM 之葡萄糖；pH 值 7.4)中。在移除營養基之後，將細胞以 200 微升之 ES-緩衝溶液洗滌，

接著將 100 微升前面所配製之染劑溶液添加至細胞中，然後將細胞在室溫及避光之下培養 45 分鐘。

螢光之測量係以 BMG Labtech FLUOstar™、BMG Labtech NOVOstar™ 或 BMG Labtech POLARstar™ 儀器(激發波長 525 nm，發射波長 560 nm，底部讀值模式)進行之。經過以染劑培養之後，將 50 微升所需要濃度之待測物質或 50 微升作為對照組之 ES 緩衝溶劑添加至該測量盤之個別小孔中，然後將其於室溫及避光之下培養 30 分鐘。接著測量染劑之螢光強度 5 分鐘，並於設定不變之時間點下測得每個小孔之螢光值 F_1 。緊接著於每個小孔中添加 15 微升之 100 mM 氯化鉀溶液(末濃度為 92 mM)。然後持續測量螢光之變化，直到所有相關之測量值皆測得為止(測量時間主要為 5 至 30 分鐘)。於添加氯化鉀後之設定時間點測得螢光值 F_2 ，此係螢光波峰出現之時間點。

於計算時，將螢光強度 F_2 與螢光強度 F_1 進行比較，並由比較之結果求得標的化合物對鉀離子通道之促效活性。 F_2 與 F_1 計算方法如下：

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

為求得一物質是否具有促效活性，可例如將 $\frac{\Delta F}{F}$ 與對照組細胞之 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 進行比較。 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 之測量方法係於反應混合物中，而非於待測物質中，僅僅添加緩衝溶液，然後測定螢光強度值 F_{1K} ，接著如前文所述添加鉀離子，並測量螢光強度值 F_{2K} 。然後如下所數計算 F_{2K} 及 F_{1K} ：

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

一物質對鉀離子通道之促效活性，若 $\frac{\Delta F}{F}$ 大於 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 時：

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

除比較 $\frac{\Delta F}{F}$ 與 $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_k$ 之外，亦可被斷定為標的化合物之促效作用者還有當標的化合物隨著劑量增加時，可以觀察到 $\frac{\Delta F}{F}$ 數值亦隨之增加。

EC₅₀-數值係藉助 'Prism v4.0' 軟體(GraphPad Software™)所計算。

低強度之大鼠甩尾試驗

試驗物質針對於急性有害之熱刺激之鎮痛效果在依據 D'Amour 及 Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941))之大鼠甩尾試驗中已有所研究。於此試驗中，使用體重介於 200 至 250 公克之雄性 Sprague-Dawley 大鼠(動物飼養者：Janvier, Le Genest St. Isle，法國)。實驗動物皆各自單獨被裝進一特別之試驗隔間之內，且其尾巴之基部被暴露在一鎮痛測量儀(2011 型，Rhema Labortechnik，Hofheim，德國)聚焦灼熱之光線之下。每組皆採用 10 隻大鼠。在施予根據本發明之化合物之前，每隔 5 分鐘測量移開尾巴之潛伏時間二次(時間從開啟灼熱光線起算至尾巴突然移開為止)，並將其平均值定義為對照組之潛伏時間。灼熱光線之強度於本試驗中被如是選擇使得對照組之潛伏時間達到 7 至 9 秒。然後於試驗物質經口給藥之後 10 分鐘、20 分鐘、30 分鐘及 60 分鐘重複進行測量移開尾巴之潛伏時間。依據下列公式測定試驗物質之鎮痛作用，其係以移開尾巴之潛伏時間變長為表徵：

$$\text{MPE} [\%] = [(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

其中：T₀：施予試驗物質前之對照組潛伏時間，T₁：施予試驗物質後之對照組潛伏時間，T₂：灼熱光線最長暴露時間(30 秒)，MPE：最大可能作用。

藉由變異數分析(重複測量 ANOVA)測試給予試驗物質之分組與不給予試驗物質之分組間於統計學上是否有顯著意義之差異性存在。顯著意義之水準設定於 ≤ 0.05。

藥理試驗數據

於表 3 中列出前述諸藥理試驗模型之結果。

表 3：

範例化 合物	螢光測量 EC ₅₀ [nM]	螢光測量 % 療效 (Retigabine 50 μ M = 100%)	低強度之大 鼠甩尾試驗 口服 % 作 用 (劑量 [毫克/公斤])
1	170	132	
2	1349	97	
3		53	
4	772	126	
5	435	161	
7		91	
8		37	
9	1354	157	
10		13	
12	2919	170	
13	302	200	
16	74	176	
17	128	176	
18	111	160	

19	37	171	
20	49	174	
21	364	126	
22	2350	150	
23	3766	163	
24	11	122	
25	1016	216	
26	126	244	
27	85	210	18 (10.0)
28	1571	192	
29	275	159	
30	630	261	
31	437	98	
32	3125	191	
33	451	242	
34	463	204	
35	242	221	
36	45	78	
37	74	89	
38	144	176	
39	250	250	

40	129	144	26 (21.5)
41	157	159	
42	128	164	
43	896	46	
44	2962	167	
45	1606	224	
46	672	238	
47	218	183	
48	148	183	
49	231	174	
50	1491	169	
51	198	192	49 (21.5)
52	496	190	
53	302	220	0 (10.0)
54	133	240	20 (10.0)
55	227	149	
56	1014	251	
57	252	83	
58	3875	174	
59	210	83	
60	263	236	

61	221	283	
62	182	274	
63	34	72	
64	49	100	
65	40	97	49 (10.0)
66	50	121	
67	113	290	
68	65	280	32 (10.0)
69	140	259	
70	244	308	
71	72	107	
72	85	85	
73	377	268	
74	62	260	
75	37	261	
76		33	
77	233	118	
78	319	53	
79	101	103	
80	77	104	
81	8023	89	

82	6457	96	
83	139	171	
84	3512	55	
85	394	59	
86		26	
87	101	116	
88	3759	53	
89	5447	72	
90		37	
91	184	241	
92	138	270	
93	2809	154	
94	2215	181	
95	2061	147	
96	660	194	
97	134	196	
98		29	
99	178	70	
100	1592	48	
101		38	
102	456	111	

103	111	129	
104	361	87	
105	479	166	
106	191	95	
107	57	119	20 (21.5)
108	165	143	
109	180	129	
110	462	110	
111	11061	61	
112	494	104	
113	5199	90	
114	553	128	
115	42	213	
116	62	186	ED ₅₀ 5.4
117	35	160	
118	37	159	
119		30	
120	307	61	
121	256	99	
122	153	94	
123	155	168	

124	17	114	ED ₅₀ 3.5
125	1404	99	
126	627	177	
127	1857	147	
128	1846	122	
129	325	122	
130	465	164	
131		25	
132	82	120	
133	106	185	61 (10.0)
134	268	224	40 (10.0)
135	3143	154	
136		28	
137	366	93	
138	417	92	
139	101	81	
140	312	88	
141	12773	86	
142	97	260	
143	1513	175	
144	815	215	

145	1493	174	
146	2551	193	
147		34	
148	1958	85	
149	93	181	
150	1492	96	
151	667	95	
152	1292	89	
153	1251	155	
154	237	207	
155	657	159	
156	110	249	
157		88	
158		30	
159	670	113	
160	228	74	
161	145	67	
162	166	83	
163	537	89	
164	32	287	20 (4.64)
165	30	119	

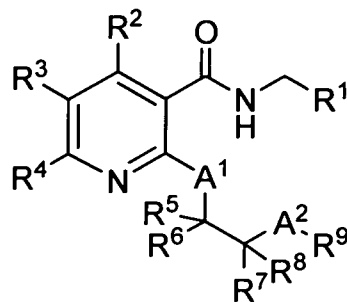
166	46	206	
167	2714	77	
168	17	110	
169	19	224	ED ₅₀ 2.7
170	24	229	20 (4.64)
171	432	181	
172	1046	196	
173	156	185	
174	134	213	
175	126	173	
176	40	108	
177	76	192	
178	96	270	
179	378	234	
180	47	224	64 (10.0)
181	1552	254	
182	366	110	
183	43	109	
184		23	
185	167	212	
186	236	191	

187	805	231	
188	315	210	
189	287	161	
190	26	214	
191	37	202	
192	32	195	
193	371	206	
194	232	203	
195	48	122	
196	3710	190	
197	14717	128	
198	8840	110	
199	20	124	
200	40	230	
201	40	128	
202	71	235	
203	20	233	
204	11	125	
205	28	294	
206	40	293	
207	34	119	

208	27	207	
209	9	228	
210	14	276	
211	8828	87	
212	427	184	

七、申請專利範圍：

1. 一種具有通式(1)之被取代之菸鹼醯胺(Nicotinamide)



(1)

其中

A¹ 代表 CR¹⁰R¹¹ 或硫原子；

A² 代表 CR¹²R¹³、羰基(C(=O))、氧原子、硫原子、氧硫基(S(=O))或磺醯基(S(=O)₂)；

R¹ 代表含 1 至 10 個碳原子之烷基(C₁₋₁₀-Alkyl)或含 2 至 10 個碳原子之雜烷基(C₂₋₁₀-Heteroalkyl)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基(Heterocyclyl)，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基(Aryl)或雜芳香基(Heteroaryl)，其等各自為未經取代或經取代一或數次；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)鍵結之含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，其中該烷基鏈或雜烷基鏈可各自為分叉或未分叉，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；或經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次，其中該烷基鏈或雜烷基鏈可各自為分叉或未分叉，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

R^2 、 R^3 及 R^4 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；甲基(Methyl)；甲氧基甲基($\text{CH}_2\text{-O-Methyl}$)；羥基甲基($\text{CH}_2\text{-OH}$)；含 2 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地代表氫或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次，或 R^a 及 R^b 及與其等鍵結之氮原子共同形成一個飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次之雜環基；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；含 1 至 10 個碳原子之烷基、含 2 至 10 個碳原子之雜烷基、含 1 至 10 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-10}\text{-Alkyl}$)或含 1 至 10 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-10}\text{-Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其條件為，若 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自代表氮原子，且 A^1 代表硫原子時，則 A^2 可不代表硫原子、氧硫基(S(=O))或磺醯基((S(=O)_2)；

或 R^5 和 R^6 ，或 R^7 和 R^8 ，或 R^{10} 和 R^{11} ，或 R^{12} 和 R^{13} ，或 R^5 和 R^{11} ，或 R^5 和 R^{13} ，或 R^7 和 R^{13} ，或 R^7 和 R^{11} ，或 R^{11} 和 R^{13} 與和其等鍵結之碳原子共同形成一含 3 至 8 個碳原子且具有 3 至 8 個環元之環

烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，其中所有殘基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 皆具有前文中所述之代表意涵；

或 R^5 和 R^7 與其鍵結之碳原子共同形成一含 3 至 8 個碳原子之環烷基為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，或具有 3 至 8 個環元之不飽和雜環基，未經取代或經取代一或數次，其中所有殘基 R^6 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 皆具有前文中所述之代表意涵；

R^9 代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基，為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次；或代表 CR^cR^d ，其中 R^c 及 R^d 彼此各自無關地代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其條件為，若 A^2 代表氧原子或硫原子，且 R^9 代表飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次之雜環基或代表未經取代或經取代一或數次之雜芳香基時，則該雜芳香基或雜環基之鍵結係由該雜芳香基或雜環基之一碳原子所完成；

其中「烷基被取代」，「雜烷基被取代」，「雜環基被取代」及「環烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；側氧基($=O$)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基($C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰基($C(=O)Aryl$)；雜芳香基羰基($C(=O)Heteroaryl$)；羧基(CO_2H)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基($C(=O)O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基羰基($C(=O)O\text{-}Aryl$)；

雜芳香基氧基羰基($C(=O)O\text{-Heteroaryl}$)；鹽胺基($CONH_2$)；N-(含 1 至 8 個碳原子之烷基)鹽胺基($C(=O)NH\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)鹽胺基($C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；N-(芳香基)鹽胺基($C(=O)NH\text{-Aryl}$)；N,N-二(芳香基)鹽胺基($C(=O)N(Aryl)_2$)；N-(雜芳香基)鹽胺基($C(=O)NH\text{-Heteroaryl}$)；N,N-二(雜芳香基)鹽胺基($C(=O)N(Heteroaryl)_2$)；N-(含 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(芳香基)鹽胺基($C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})(Aryl)$)；N-(含 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(雜芳香基)鹽胺基($C(=O)N(C_{1-8}\text{-Alkyl})(Heteroaryl)$)；N-(雜芳香基)-N-(芳香基)鹽胺基($C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl)$)；羥基(OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基(OCF_3)；羥基-含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O\text{-}(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-}OH$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O\text{-}(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-}O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苄甲基氧基($O\text{-}Benzyl$)；芳香基氧基($O\text{-Aryl}$)；雜芳香基氧基($O\text{-Heteroaryl}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰氧基($O\text{-}C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基($O\text{-}C(=O)\text{-Aryl}$)；雜芳香基羰氧基($O\text{-}C(=O)\text{-Heteroaryl}$)；胺基(NH_2)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($NH\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($NH\text{-}C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($N(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-}C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基($N(C(=O)C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；N-(芳香基羰基)胺基($NH\text{-}C(=O)\text{-Aryl}$)；N-(雜芳香基羰基)胺基($NH\text{-}C(=O)\text{-Heteroaryl}$)；巯基(SH)；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基(SCF_3)；苄甲基硫基($S\text{-}Benzyl$)；芳香基硫基($S\text{-Aryl}$)；雜芳香基硫基($S\text{-Heteroaryl}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺鹽基($S(=O)_2C_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺鹽基($S(=O)_2Aryl$)；雜芳香

基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{Heteroaryl}$)；羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-Aryl}$)；雜芳香基氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-Heteroaryl}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N-(芳香基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-Aryl}$)及 N-(含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基)磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)取代一次或數次；

其中「芳香基被取代」及「雜芳香基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；含 1 至 8 個碳原子之烷基；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基(CHO)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰基(C(=O)Aryl)；雜芳香基羰基(C(=O)Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基氧基羰基(C(=O)O-Aryl)；雜芳香基氧基羰基(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基(CONH_2)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；N-(芳香基)醯胺基(C(=O)NH-Aryl)；N,N-二(芳香基)醯胺基(C(=O)N(Aryl)_2)；N-(雜芳香基)醯胺基($\text{C(=O)NH-Heteroaryl}$)；N,N-二(雜芳香基)醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)}_2$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(芳香基)醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Aryl)}$)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(雜芳香基)醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Heteroaryl)}$)；N-(雜芳香基)-N-(芳香基)醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl)}$)；羥基(OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基(OCF_3)；羥基-

含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲基氧基(O-Benzyl)；芳香基氧基(O-Aryl)；雜芳香基氧基(O-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基羰氧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羰氧基(O-C(=O)-Aryl)；雜芳香基羰氧基(O-C(=O)-Heteroaryl)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)-N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基)胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；N-(芳香基羰基)胺基(NH-C(=O)-Aryl)；N-(雜芳香基羰基)胺基(NH-C(=O)-Heteroaryl)；巰基(SH)；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基(SCF₃)；苯甲基硫基(S-Benzyl)；芳香基硫基(S-Aryl)；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基(S(=O)₂Aryl)；雜芳香基磺醯基(S(=O)₂Heteroaryl)；羥基磺醯基(S(=O)₂OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基氧基磺醯基(S(=O)₂O-Aryl)；雜芳香基氧基磺醯基(S(=O)₂O-Heteroaryl)；N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；N-(芳香基)磺醯胺基(S(=O)₂-NH-Aryl)及 N-(含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基)磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)取代一次或數次；

以自由之化合物或於生理上可被接受之酸或鹼之鹽類為其形式。

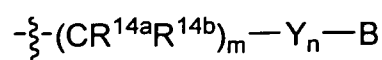
- 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之菸鹼醯胺，其特徵為，

A¹ 代表硫原子；且

A² 代表 CR¹²R¹³、氧原子、硫原子或磺醯基(S(=O)₂)。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，其特徵為，

R^1 代表下圖所示之部分結構(T1)



(T1)

其中

R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基(NO_2)、三氟甲基(CF_3)、氰基(CN)、羥基(OH)、三氟甲氧基(OCF_3)、胺基(NH_2)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-4}-Alkyl$)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($NH(C_{1-4}-Alkyl)$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($N(C_{1-4}-Alkyl)_2$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-4}-Alkyl$)、羥基(OH)及三氟甲氧基(OCF_3)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、橋氧基($=O$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-4}-Alkyl$)、三氟甲氧基(OCF_3)；胺基(NH_2)；N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($NH(C_{1-4}-Alkyl)$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($N(C_{1-4}-Alkyl)_2$)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；
 m 代表 0、1、2 或 3；

Y 代表氧原子或 NR^{15} ；

其中 R^{15} 代表氫原子；含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))及 N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)；胺基(NH₂)；N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))及 N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；

n 代表 0 或 1；

B 代表含 1 至 8 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、側氧基(=O)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)及羥基磺醯基(S(=O)₂OH)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經

一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)及羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)

及羥基磺醯基(S(=O)₂OH)、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 8 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、N,N-二(含有 1 至 8 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)及羥基磺醯基(S(=O)₂OH)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。

4. 根據申請專利範圍第 3 項所述之被取代之菸鹼醯胺，其特徵為，
R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘；硝基(NO₂)；三氟甲基(CF₃)；氰基(CN)；甲基(Methyl)；乙基(Ethyl)；正丙基(n-Propyl)；異丙基(iso-Propyl)；環丙基(Cyclopropyl)；正丁基(n-Butyl)；二級-丁基(sec-Butyl)；三級-丁基(tert-Butyl)；2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)；羥基(OH)；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)；羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)；三氟甲氧基(OCF₃)；胺基(NH₂)；甲基胺基(NH-Methyl)；二甲基胺基(N(Methyl)₂)；乙基胺基(NH-Ethyl)；二乙基胺基(N(Ethyl)₂)；或甲乙胺基(N(Methyl)(Ethyl))；

m 代表 0、1 或 2；

n 代表 0；且

B 代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、

碘、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)及三氟甲基(CF_3)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和，未經取代；苯基、萘基、吡啶基、噻吩基，其等各自為未經取代或經一或二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO_2)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基(OCF_3)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF_3)、胺基(NH_2)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{NH(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}$)、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基($\text{N(C}_{1-4}\text{-Alkyl)}_2$)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基(SCF_3)、羥基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{OH}$)所構成之組群中所選出之取代基取代一或二或三次。

5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之菸鹼醯胺，其特徵為， R^2 、 R^3 及 R^4 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘；硝基(NO_2)；三氟甲基(CF_3)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF_3)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF_3)；甲基；甲氧基甲基($\text{CH}_2\text{-O-Methyl}$)；羥基甲基($\text{CH}_2\text{-OH}$)；含 2 至 6 個碳原子之烷基、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)或含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、羥基(OH)、側氧基($=\text{O}$)及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地代表氫或含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼

此各自無關地由羥基(OH)、側氧基(=O)及含 1 至 4 個碳原子之烷基(O-C₁₋₄-Alkyl)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次，或 R^a 及 R^b 及與其等鍵結之氮原子共同形成一個飽和或不飽和，未經取代或經含 1 至 4 個碳原子之烷基取代一次或數次之雜環基。

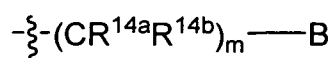
6. 根據申請專利範圍第 5 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，其特徵為，R²、R³ 及 R⁴ 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；氰基(CN)；三氟甲基(CF₃)；甲氧基(O-Methyl)；三氟甲氧基(OCF₃)；甲硫基(S-Methyl)；三氟甲硫基(SCF₃)。
7. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，其特徵為，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘；硝基(NO₂)；三氟甲基(CF₃)；氰基(CN)；羥基(OH)；三氟甲氧基(OCF₃)；巰基(SH)；三氟甲硫基(SCF₃)；甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；甲氧基(O-Methyl)；乙氧基(O-Ethyl)；甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)；羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)；甲硫基(S-Methyl)；乙硫基(S-Ethyl)；環丙基；環丁基；環戊基；環己基；
或 R⁵ 和 R⁶，或 R⁷ 和 R⁸，或 R¹⁰ 和 R¹¹，或 R¹² 和 R¹³，或 R⁵ 和 R¹¹，或 R⁵ 和 R⁷，或 R⁵ 和 R¹³，或 R⁷ 和 R¹³，或 R⁷ 和 R¹¹，或 R¹¹ 和 R¹³ 與和其等鍵結之碳原子共同形成一環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其等各自為未經取代，其中所有殘基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 皆具有前文中所述之代表意涵。
8. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，其特徵為，R⁹ 代表含 3 至 10 個碳原子之環烷基為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO₂)、氰基

(CN)、羥基(OH)、側氧基(=O)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次；或代表 CR^cR^d，其中 R^c及 R^d彼此各自無關地代表含 1 至 4 個碳原子之烷基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲基(CF₃)、三氟甲氧基(OCF₃)及三氟甲硫基(SCF₃)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。

9. 根據申請專利範圍第 8 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，其特徵為，R⁹ 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基(CF₃)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)及三氟甲硫基(SCF₃)所構成之組群中所選出之取代基取代一次或數次。
10. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，其特徵為，A¹ 代表硫原子；且

A² 代表 CR¹²R¹³；

R¹ 代表下圖所示之部分結構(T1-1)



(T1-1)

其中

R^{14a} 及 R^{14b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、羥基(OH)、甲氧基(O-Methyl)、乙氧基(O-Ethyl)、甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)或羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)；

m 代表 0、1 或 2；

B 代表甲基；乙基；正丙基；異丙基；正丁基；二級-丁基；三級-丁基；環丙基；環丁基；環戊基；環己基；環庚基；金剛烷基 (Adamantyl)；雙環 [2.2.1] 庚基 (Bicyclo[2.2.1]heptyl)；雙環 [2.2.2] 辛基 (Bicyclo[2.2.2]octyl)；苯基、吡啶基、噻吩基，其等各自為未經取代或經一或二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、硝基(NO₂)、氰基(CN)、羥基(OH)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲氧基(OCF₃)、含 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基(C(=O)-OH)、三氟甲基(CF₃)、胺基(NH₂)、N-(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(NH(C₁₋₄-Alkyl))、N,N-二(含有 1 至 4 個碳原子之烷基)胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲硫基(SCF₃)及羥基磺醯基(S(=O)₂OH)所構成之組群中所選出之取代基取代一或二或三次；

R^2 、 R^3 及 R^4 彼此各自無關地代表氫、氟、氯；甲基；乙基；三氟甲基(CF_3)或甲氧基(O-Methyl)；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯；甲基；乙基；正丙基；異丙基；環丙基；

R^9 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或經一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲氧基(O-Methyl)、乙氧基(O-Ethyl)、正丙基氧基(O-n-Propyl)、異丙基氧基(O-iso-Propyl)、正丁基氧基(O-Butyl)、二級-丁基氧基(O-sec.-Butyl)、三級-丁基氧基(O-tert.-Butyl)、羥基(OH)、三氟甲氧基(OCF_3)、三氟甲基(CF_3)、巰基(SH)、含 1 至 4 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-4}$ -Alkyl)及三氟甲硫基(SCF_3)所構成之組群中所選出之取代基取代。

11. 根據申請專利範圍第 1 項所述之被取代之菸鹼鹽胺，係由下列之組群中所選出，其包含：

- 1 2-(3-苯基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 2 2-(3-環己基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 3 2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 4 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 5 2-(4-甲基-戊基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 7 2-(4-苯基-丁基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 8 2-[3-(苯磺基)-丙基]-N-(環己基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 9 N-(環己基-甲基)-2-(4-苯基-丁基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 10 2-[3-(苯磺基)-丙基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；

- 12 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-丙基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 13 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟-甲基)苯基]硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 16 2-(2-苯基硫基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 17 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 18 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 19 2-[2-[(4-氟苯基)硫基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 20 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 21 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 22 2-[4-(4-氟苯基)-丁基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 23 2-(3-苯基硫基-丙基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 24 2-[(1-甲基-2-苯基硫基-乙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 25 N-(環庚基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 26 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-丁基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 27 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸鹽胺；
- 28 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(4-甲基-戊基硫基)-吡啶-3-羧酸鹽

胺；

- 29 N-(環庚基-甲基)-2-[3-[(4-氟苯基)硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 30 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[(4-氟苯基)硫基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 31 N-(環庚基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 32 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 33 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 34 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 35 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 36 N-[(3,5-二氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 37 N-[(5-氯-噁吩-2-基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 38 N-[(2,2-二甲基-環丙基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 39 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 40 N-(環己基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 41 N-(環庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 43 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-3-氧基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 44 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[(3-氧基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 45 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(己基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 46 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(2-苯氧基-乙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 47 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 48 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3,3,3-三氟-丙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 49 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 52 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-(3-萘-1-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 53 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 54 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 55 N-(環辛基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 56 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[4-(甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 57 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 59 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 60 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,4-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 61 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,5-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 62 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(2,4-二氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 63 N-[(2-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 64 N-[(3-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 65 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 66 N-苯甲基-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 67 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[(1-甲基-3-苯基-丙基)硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 68 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3,4,5-三氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 69 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-氟-5-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 70 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-甲氧基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 71 N-[(3,4-二氟苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 72 N-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 73 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(3-羥基苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 74 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-

吡啶-3-羧酸醯胺；

- 75 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 76 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 77 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-甲氧基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 78 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-苄基-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 79 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 80 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[4-(三氟甲基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 81 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 82 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 83 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(2-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 84 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 85 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[2-(間-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 86 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[2-(鄰-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 87 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(三氟甲氧基)-苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 88 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-羥基苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸
醯胺；
- 89 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯
胺；
- 90 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[2-(對-甲苯基)-乙基]-吡啶-3-羧酸
醯胺；
- 91 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丁基硫基]-吡啶-3-
羧酸醯胺；
- 92 N-(5-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(2,4,5-三氟苯基)-丙基硫基]-吡
啶-3-羧酸醯胺；
- 93 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-吡啶-2-基-丙基)-吡啶-3-羧酸醯
胺；
- 94 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-吡啶-3-基-丙基)-吡啶-3-羧酸醯
胺；
- 95 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-吡啶-4-基-丙基)-吡啶-3-羧酸醯
胺；
- 96 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-丙基-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 97 N-丁基-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 98 2-(3-吡啶-3-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 99 2-[3-(對-甲苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯
胺；
- 100 2-(4-苯基-丁基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 101 2-(3-吡啶-4-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 102 2-(3-萘-2-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 103 2-[3-(間-甲苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯
胺；

- 104 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-(3-噻吩-2-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 105 2-[(1-甲基-3-苯基-丙基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 106 N-(噻吩-2-基-甲基)-2-(3-噻吩-3-基-丙基硫基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 107 2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 108 2-[(2-苯甲基-環己基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 109 2-[3-[3-甲基-5-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 110 2-[4-(3,4-二氟-苯基)-丁基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 111 2-(3-吡啶-2-基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 113 2-[3-[4-甲基-3-(三氟甲基)-苯基]-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 114 2-[(3-苯基-環己基)硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 116 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 117 N-(環庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 118 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 119 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(1,2,3,4-四氫茶-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 120 N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 121 N-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 122 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-苯基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 123 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-甲基-環己基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 124 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 125 N-(3,3-二甲基-2-氧基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 127 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 128 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(吡啶-4-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 129 3-[[[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-甲基]苯甲酸甲酯
- 130 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(2-甲氧基苯基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 132 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 133 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 134 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(四氫-吡喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 135 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-吡唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 136 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(萘-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 137 N-(2,3-二氫-[1,4]苯並二氧雜環己烯-6-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 138 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-嗎啉-4-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 139 N-(2,3-二氫-苯並呋喃-6-基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 140 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 141 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-[1.2.3]三唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 142 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 144 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 145 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻唑-5-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 146 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噁唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 148 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-4-甲基-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 149 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 150 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(喹啉-7-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 151 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-2-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 152 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-3-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 153 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[[(1R)-1-甲基-3-苯基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 154 N-(3,3-二甲基-丁基)-2-[[[(1S)-1-甲基-3-苯基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 155 2-[(2-苯甲基-環戊基)硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 156 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 157 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[3-(1H-[1.2.4]三唑-1-基)-丙基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 158 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-([1,3,4]噁二唑-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 159 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(3-吡啶-4-基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 160 N-[[4-(環丙基-甲基)-3,4-二氫-2H-[1,4]苯並噁嗪-6-基]-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 161 N-[(4-乙基-3,4-二氫-2H-[1,4]苯並噁嗪-6-基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 162 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-[1,4]苯並噁嗪-6-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 163 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(3-甲基-3-苯基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 164 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 165 2-[[3,3-二氟-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 166 2-[[3,3-二氟-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-N-(3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 168 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(3-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 170 N-丁基-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 171 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 172 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 173 N-[(4-氟-2-羥基-苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 174 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 175 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 176 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 177 2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 178 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(4-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 179 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 180 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氫-吡喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

- 181 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(四氢-呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 182 2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(2-甲氧基-3,3-二甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 183 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(间-甲苯基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 184 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(3,5-二甲基-苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 185 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-丙基-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 186 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-己基-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 187 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-呋喃-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 188 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-吡喃-3-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 189 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(四氢-吡喃-4-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 190 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(呋喃-2-基-甲基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 191 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 192 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-戊基-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 193 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(3-甲氧基-丁基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 194 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-丙基)-吡啶-3-羧酸酹胺；
- 195 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-甲氧基-丁基)-吡啶

- 3-羧酸醯胺；
- 196 3-[[2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-丙酸甲酯；
- 197 3-[[2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-丙酸；
- 198 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-二甲胺基乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 199 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 200 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 201 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[[3-(3-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 202 2-[[3-(3-氟苯基)-1-甲基-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 203 N-(3-甲基-丁基)-2-[[1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 204 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-N-[(4-氟苯基)-甲基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 205 N-(1-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 206 N-(1-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 207 N-[(4-氟苯基)-甲基]-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；
- 208 N-(3-甲基-丁基)-2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-羧

酸醯胺；

209 2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-N-(3-甲基-丁基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

210 N-(7-雙環[2.2.1]庚基-甲基)-2-[[3-(3,4-二氟-苯基)-3,3-二氟-丙基]硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

211 2-[[3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-丙基]硫基]-N-(2-羥基-乙基)-吡啶-3-羧酸醯胺；

224 N-[(4-氟-2-甲氧基-苯基)-甲基]-2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-羧酸醯胺；

或其等生理上可被接受之鹽類。

12. 一種含至少根據申請專利範圍第1項至第11項任一項所述之被取代之菸鹼醯胺之藥品，

其形式為一單獨之立體異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，及於必要時適用之添加劑及/或輔助劑及/或於必要時其他之主成分。

13. 一種至少根據申請專利範圍第1項至第11項任一項所述之被取代之菸鹼醯胺之用途，

其各自之形式為一單獨之立體異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，以製備一藥品用於治療疼痛、癲癇、焦慮狀態、成癮症、躁鬱症、雙階段障礙症、偏頭痛、認知之病症、與肌張力不全症相關之不自主運動，及/或尿失禁。

14. 根據申請專利範圍第1項至第11項任一項所述之被取代之菸鹼醯胺，其形式為一單獨之鏡像異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，用於治療疼痛、癲癇、焦慮狀態、成癮症、躁鬱症、雙階段障礙症、偏頭痛、認知之病症、

與肌張力不全症相關之不自主運動，及/或尿失禁。