

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療囊狀纖維化之新穎化合物及其醫藥組合物

NOVEL COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS THEREOF FOR THE TREATMENT OF CYSTIC

FIBROSIS

【相關申請案之交叉引用】

本申請案主張2013年8月8日申請之歐洲專利申請案第EP13179671.6號；及2013年10月10日申請之英國申請案第GB1317935.3號之優先權。此等申請案中每一者之內容以引用的方式併入。

【技術領域】

本發明係關於為囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之調節劑的化合物及其治療囊狀纖維化之用途。本發明亦提供製造本發明化合物之方法、包含本發明化合物之醫藥組合物及藉由投與本發明化合物治療囊狀纖維化之方法。

【先前技術】

ABC轉運體為調節多種藥理學試劑(例如藥物、異生物質、陰離子等.....)之轉運的同源膜轉運體蛋白家族，其結合及使用細胞三磷酸腺苷(ATP)進行其特異性活動。發現此等轉運體中的一些保護惡性癌細胞抵禦化學治療劑，用作多重抗藥性蛋白(如MDR1-P糖蛋白或多重抗藥性蛋白MRP 1)。迄今為止，已鑑別出48種ABC轉運體，該等轉運體基於其序列一致性及功能分成7個家族。

ABC轉運體藉由調節體內之多種重要生理學作用針對有害環境化

合物提供保護，且因此代表用於治療與轉運體缺陷相關之疾病、細胞藥物向外轉運及調節ABC轉運體活性可能有益之其他疾病的重要潛在藥物目標。

cAMP/ATP介導之陰離子通道CFTR為ABC轉運體家族中通常與疾病相關的一個成員，其在多種細胞類型中表現，包括吸收性及分泌性上皮細胞，其中其調節通過膜之陰離子通量，以及其他離子通道及蛋白質之活性。CFTR於上皮細胞中之活性對維持全身(包括呼吸道及消化組織)電解質輸送至關重要。(Quinton, 1990)

已鑑別及定序編碼CFTR之基因(Kerem等人, 1989)。CFTR包含編碼由串聯重複跨膜結構域組成之蛋白質的約1480個胺基酸，該等結構域各含有六個跨膜螺旋及核苷酸結合域。跨膜結構域對由具有調節通道活性及細胞運輸的多個磷酸化位點之大型極性調節(R)-結構域連接。

囊狀纖維化由此基因中誘導CFTR中之突變的缺陷引起。囊狀纖維化為最常見的人類致命遺傳性疾病，且影響約0.04%白人個體(Bobadilla等人, 2002)，例如在美國，大約每2,500個嬰兒中有一個受影響，且高達10,000,000人攜帶單個缺陷基因複本而無明顯疾病影響；此外，攜帶單個基因複本之個體對霍亂及腹瀉引起之脫水展現提高之抵抗力。此作用可解釋群體內相對高頻之CF基因。

相比而言，具有兩個CF關聯基因之複本的個體罹患虛弱及致命CF作用，包括慢性肺感染。

在囊狀纖維化患者中，內源性呼吸道上皮CFTR突變不能賦予氯化物及碳酸氫鹽在肺及其他組織中之上皮細胞中的滲透率，因此導致頂端陰離子分泌降低且破壞離子及流體輸送。此陰離子輸送減少引起肺中之黏液及病原體聚集增加，引起微生物感染，最終導致CF患者死亡。

除呼吸道疾病外，CF患者亦遭遇胃腸問題及胰臟功能障礙，其若未經處理則會導致死亡。此外，患有囊狀纖維化之雌性個體遭遇生育能力降低，而男性則不育。

藉由對CF染色體之CFTR基因的序列分析已鑑別出導致突變之多種疾病(Kerem等人, 1989)。 $\Delta F508$ -CFTR為最常見CF突變(存在於約90%CF患者中的至少一個對偶基因中)且在70%囊狀纖維化病例中出現，其含有苯丙胺酸508之單個胺基酸缺失。此缺失阻止新生蛋白質正確摺疊，該蛋白質又無法離開內質網(ER)及運輸至質膜，接著迅速降解。因此，膜中存在之通道數遠低於表現野生型CFTR之細胞。除削弱運輸外，突變亦導致有缺陷之通道閘控。實際上，即使藉由低溫(27°C)救援允許 $\Delta F508$ -CFTR到達其用作cAMP活化氯離子通道之細胞質膜，但其活性相較於WT-CFTR顯著降低(Pasyk及Foskett, 1995)。

亦已鑑別出改變通道調節或通道電導率的具有較低發生率之其他突變。在通道調節突變之情形中，突變蛋白恰當地運輸且定位至質膜，但不能活化或不能用作氯離子通道(例如核苷酸結合域內之誤義突變)，此等突變之實例為G551D、G178R、G1349D。影響氯離子傳導之突變使CFTR蛋白質正確運輸至細胞膜但產生降低之氯離子流(例如位於跨膜結構域內之誤義突變)，此等突變之實例為R117H、R334W。

除囊狀纖維化外，CFTR活性調節可能對並非直接由CFTR中之突變引起的其他疾病有益，諸如慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病及休格連氏症候群(Sjogren's Syndrome)。

COPD特徵在於進行性及不可逆氣流限制，此係由於黏液分泌過多、細支氣管炎及肺氣腫。COPD中常見之黏液分泌過多及黏液纖毛清除異常的潛在治療可由使用突變或野生型CFTR之活化劑組成。特定言之，通過CFTR提高陰離子分泌可促進流體輸送至氣道表面液體

中，使黏液與水化合且使纖周流體黏度最佳。所得提高之黏液纖毛清除率將幫助減輕與COPD相關之症狀。

乾眼病特徵在於眼淚產生減少，及淚膜脂質、蛋白質及黏蛋白分佈異常。許多因素可引起乾眼病，其中一些包括老化、關節炎、Lasik眼部手術、化學/熱灼傷、藥劑、過敏及諸如囊狀纖維化及休格連氏症候群的疾病。經CFTR提高陰離子分泌可促進流體自角膜內皮細胞及眼睛周圍的分泌腺輸送，且最終改善角膜水合作用，因此幫助減輕乾眼病相關症狀。休格連氏症候群為一種自體免疫疾病，其中免疫系統損害全身產生水分的腺體，包括眼睛、口、皮膚、呼吸道組織、肝臟、陰道及腸道。確定症狀包括乾眼、口及陰道，以及肺病。休格連氏症候群亦與類風濕性關節炎、系統性狼瘡、全身性硬化症及多肌炎/皮膚炎有關。咸信疾病起因在於有缺陷之蛋白質運輸，其治療選擇有限。因此，調節CFTR活性可幫助不同器官水合且幫助提高相關症狀。

除CF外，已顯示 $\Delta F508$ -CFTR誘導之有缺陷之蛋白質運輸為多種其他疾病之潛在基礎，詳言之內質網(ER)之有缺陷功能可阻止CFTR蛋白離開細胞及/或降解摺疊異常蛋白質的疾病(Morello等人, 2000；Shastry, 2003；Zhang等人, 2012)。

多種遺傳性疾病與等效於CF中CFTR觀察到之缺陷的有缺陷ER加工相關，諸如I型糖基化病CDG；遺傳性肺氣腫(α -1-抗胰蛋白酶(PiZ 變體))；先天性甲狀腺高能症；成骨不全(I型、II型或IV型原膠原)；遺傳性纖維蛋白原血症(血纖維蛋白原)；ACT缺乏(α -1-抗凝乳蛋白酶)；尿崩症(DI)；神經生理性DI (升壓素激素N2-受體)；腎原性DI (水通道蛋白II)；進行性神經元性肌萎縮症候群(Charcot-Marie Tooth syndrome) (周邊髓鞘蛋白22)；佩梅氏病(Perlizaesus-Merzbacher disease)；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)

(APP及早老素)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性側索硬化、進行性核上麻痺、皮克氏病(Pick's disease)；若干聚麩醯胺酸神經病症，諸如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、I型脊髓小腦失調、脊髓延髓肌肉萎縮、齒狀紅核蒼白球肌萎縮症及肌強直性營養不良；以及海綿狀腦病，諸如遺傳性庫賈氏病(hereditary Creutzfeldt - Jakob disease) (朊病毒蛋白加工缺陷)、法布里病(Fabry disease) (溶酶體 α -半乳糖A)、施特勞斯症候群(Straussler-Scheinker syndrome)、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾眼病及休格連氏症候群。

除上調CFTR活性外，CFTR調節劑降低陰離子分泌可能對治療分泌性腹瀉有益，其中上皮細胞水輸送由於促泌素活化之氯離子輸送而顯著增加。機制涉及cAMP提高及CFTR刺激。

不管何種原因，所有腹瀉均可見過度氯離子輸送，且導致脫水、酸中毒、生長削弱及死亡。急性及慢性腹瀉在全世界仍為嚴重醫學問題，且為導致5歲以下兒童死亡之營養不良的重要因素(每年5,000,000例死亡)。此外，在慢性發炎性腸病(IBD)及/或後天免疫缺乏症候群(AIDS)患者中，腹瀉為危險病況。

因此，仍需要能夠調節CFTR之新穎化合物。特定言之，本發明揭示可用作治療囊狀纖維化之CFTR調節劑之化合物。本發明亦提供製造此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藉由投與本發明化合物治療囊狀纖維化之方法。

【圖式簡單說明】

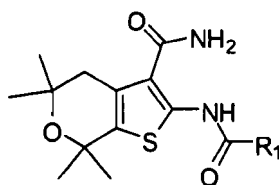
圖1：顯示TECC分析法中所量測的在不同測試化合物濃度(50、100及200 nM)下比較化合物與本發明化合物之現有提高。

【發明內容】

本發明係基於新穎化合物之鑑別，及其用作CFTR調節劑之能力，及其適用於治療囊狀纖維化之能力。本發明亦提供製造此等化合

物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藉由投與本發明化合物治療囊狀纖維化之方法。

因此，在本發明之一第一態樣中，提供具有式(I)之本發明化合物：



I

其中

R^1 為

- C_{3-7} 單環或螺環環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，

- 4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，

- C_{6-10} 單環或雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，

- 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，或

- C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代，

各 R^2 係選自

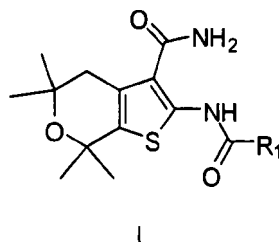
- 鹵基，
- OH，
- -CN，
- -OC(=O) C_{1-4} 烷基，
- -C(=O)- C_{1-4} 烷氧基，
- 側氧基，

- C₁₋₄烷基(視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，及
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，
- 各R³係選自
- 鹵基，
 - -OH，
 - -CN，
 - C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₂₋₄烯基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₃₋₇單環環烷基，
 - 4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子，
 - 4-7員單環雜環烯基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子，
 - 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子，及
 - -NHSO₂-C₁₋₄烷基；
- 各R⁴係選自
- 鹵基，
 - OH，
 - C₃₋₇單環環烷基，
 - -CN，及
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5c}取代)，
- 各R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地選自
- 鹵基，
 - OH，

- $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$,
- $-\text{CN}$,
- $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, 及
- C_{1-4} 烷氧基 ; 及

各 R^{6a} 或 R^{6b} 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基。

在本發明之另一態樣中，提供具有式(I)之本發明化合物：



其中

R^1 為

- C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，
 - 4-7 員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自 O、N 及 S 之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，
 - C_{6-10} 單環或雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，
 - 5-10 員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，或
 - C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代，
- 各 R^2 係選自
- 鹵基，
 - OH，
 - $-\text{CN}$ ，
 - $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基，
 - $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基，

- 側氧基，
 - C₁₋₄烷基(視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，及
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，
- 各R³係選自
- 鹵基，
 - -OH，
 - -CN，
 - C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₃₋₇環烷基，
 - 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自

N、O及S之雜原子，及

- -NHSO₂-C₁₋₄烷基；

各R⁴係選自

- 鹵基，
- OH，
- -CN，及
- C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5c}取代)，

各R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地選自

- 鹵基，
- OH，
- -CN，
- -NR^{6a}R^{6b}，及
- C₁₋₄烷氧基；及

各R^{6a}或R^{6b}獨立地選自H及C₁₋₄烷基。

在一特定態樣中，提供本發明化合物用於治療囊狀纖維化。在

一特定態樣中，提供本發明化合物用於治療由I、II、III、IV及/或VI類突變引起之囊狀纖維化。

在一替代實施例中，本發明化合物具有增效劑活性。

在另一特定態樣中，本發明化合物對CYP酶展現低活性，此可導致低藥物-藥物相互作用潛力，且因此可能對經歷多種療法之患者有利。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明化合物及醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑。在一特定態樣中，醫藥組合物可另外包含適於與本發明化合物組合之其他治療活性成分。在一更特定態樣中，另一治療活性成份為治療囊狀纖維化之藥劑。

此外，適用於本文揭示之醫藥組合物及治療方法的本發明化合物在製備及使用時為醫藥學上可接受的。

在本發明之另一態樣中，本發明提供治療患有選自本文所列病況之病況，且尤其囊狀纖維化之哺乳動物(詳言之人類)之方法，該方法包含投與有效量之如本文所述之醫藥組合物或本發明化合物。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含本發明化合物及用於藥劑中之適合醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑。在一特定態樣中，醫藥組合物用於治療囊狀纖維化。

在額外態樣中，本發明提供使用本文隨後揭示之代表性合成方案及途徑合成本發明化合物之方法。

熟習此項技術者考慮隨後實施方式將顯而易知其他目標及優勢。

應瞭解，本發明化合物可代謝產生生物活性代謝物。

【實施方式】

定義

以下術語欲具有下文提供之含義且適用於理解本發明之描述及

預期範疇。

當描述本發明時，其可包括化合物、含有此類化合物之醫藥組合物及使用此類化合物及組合物之方法，除非另外指明，否則以下術語若存在則具有以下含義。應理解，當在本文中描述時，下文定義之任何部分可經多種取代基取代，且各別定義欲將該等經取代之部分包括在其下文所述之範疇內。除非另外規定，否則術語「經取代」應如下文所述定義。應進一步理解，術語「基團(group及radical)」在本文中使用時視為可互換的。

冠詞「一(a及an)」可在本文中用於指該冠詞之一個或一個以上(亦即至少一個)語法對象。舉例而言，「類似物」意謂一個類似物或一個以上類似物。

『烷基』意謂具有規定碳原子數之直鏈或分支鏈脂族烴。特定烷基具有1至8個碳原子。更特定為具有1至6個碳原子之低碳烷基。另一特定基團具有1至4個碳原子。例示性直鏈基團包括甲基、乙基、正丙基及正丁基。分支鏈意謂諸如甲基、乙基、丙基或丁基之一或多個低碳烷基連接至直鏈烷基鏈，例示性分支鏈基團包括異丙基、異丁基、第三丁基及異戊基。

『烷氧基』係指基團-OR²⁶，其中R²⁶為具有規定碳原子數之烷基。特定烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特定烷氧基為低碳烷氧基，亦即具有1至6個碳原子。其他特定烷氧基具有1至4個碳原子。

『伸烷基』係指具有規定碳原子數之二價烯烴基團，詳言之具有1至6個碳原子，且更特定言之1至4個碳原子，其可為直鏈或分支鏈的。此術語由諸如亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂-CH₂-)或-CH(CH₃)-及其類似基團之基團例示。

『烯基』係指具有規定碳原子數之單價烯烴(不飽和)烴基。特定烯基具有2至8個碳原子，且更特定言之2至6個碳原子，其可為直鏈或分支鏈的且具有至少1個且特定言之1至2個烯烴不飽和部位。特定烯基包括乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、正丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)及其類似基團。

『胺基』係指基團 $-\text{NH}_2$ 。

『芳基』係指藉由自母芳環系統的單個碳原子移除一個氫原子衍生之單價芳族烴基。特定言之，芳基係指具有規定碳原子數之單環或多環芳環結構。特定言之，該術語包括包含6至10個環成員之基團。若芳基為單環系統，則其較佳含有6個碳原子。特定芳基包括苯基、萘基、茚基及四氫萘基。

『環烷基』係指具有規定碳原子數之單環或多環非芳族烴基環結構。環烷基可具有3至10個碳原子，且特定言之3至7個碳原子。該等環烷基包括例如單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

『氰基』係指基團 $-\text{CN}$ 。

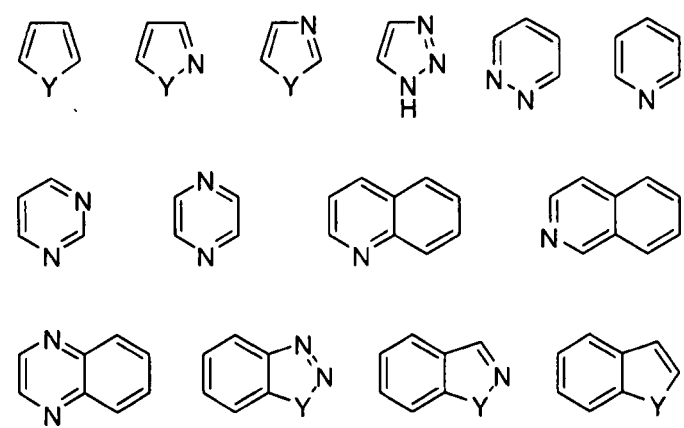
『鹵基』或『鹵素』係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。特定鹵基為氟或氯。

『雜』當用於描述化合物或化合物上存在之基團時，意謂化合物或基團中之一或多個碳原子已置換為氮、氧或硫雜原子。雜可應用於上述任何烴基，諸如烷基(例如雜烷基)、環烷基(例如雜環烷基)、芳基(例如雜芳基)，及具有1至4個，且特定言之1至3個雜原子，更通常1或2個雜原子，例如單個雜原子的類似基團。

『雜芳基』意謂包括一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子以及規定碳原子數的單環或多環芳環結構。特定言之，芳環結構可具有5至10個環成員。雜芳基可為例如由稠合五員及六員環或兩個稠合六員

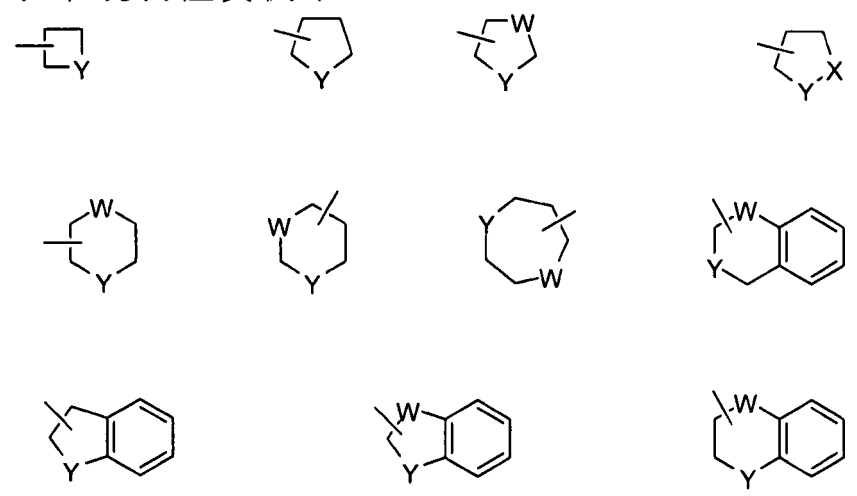
環或作為另一實例兩個稠合五員環形成的五員或六員單環或雙環結構。各環可含有高達4個通常選自氮、硫、氧之雜原子。雜芳基環通常將含有高達4個雜原子，更通常高達3個雜原子，更通常高達2個，例如單個雜原子。在一個實施例中，雜芳基環含有至少一個環氮原子。雜芳基環中之氮原子可為鹼性的，如咪唑或吡啶之情形中，或基本上非鹼性的，如吡咯或吡咯氮之情形中。一般而言，雜芳基中存在之鹼性氮原子數目(包括環之任何胺基取代基)將小於5。五員單環雜芳基之實例包括(但不限於)吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、呋咕、噁唑、噁二唑、噁三唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡唑、三唑及四唑基團。六員單環雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶、吡嗪、噻嗪、嘧啶及三嗪。含有五員環與另一五員環稠合之雙環雜芳基之特定實例包括(但不限於)咪唑并噻唑及咪唑并咪唑。含有六員環與五員環稠合之雙環雜芳基之特定實例包括(但不限於)苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噁唑、異苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、異苯并呋喃、吡咯、異吡咯、異吡咯酮、吡咯嗪、吡咯啉、異吡咯啉、嘌呤(例如腺嘌呤、鳥嘌呤)、吡唑、吡唑并嘧啶、三唑并嘧啶、苯并間二氧雜環戊烯及吡唑并吡啶基團。含有兩個稠合六員環之雙環雜芳基之特定實例包括(但不限於)喹啉、異喹啉、吡嗪、硫代吡嗪、吡嗪、異吡嗪、吡嗪、苯并二噁烷、喹啉、苯并噁啉、苯并二噁啉、吡啶并吡啶、喹啉、喹啉、吡啉、酞嗪、噻啉及噻啉基團。特定雜芳基為自噻吩、吡咯、苯并噻吩、苯并呋喃、吡咯、吡啶、喹啉、咪唑、噁唑及吡嗪衍生者。

代表性雜芳基之實例包括以下：



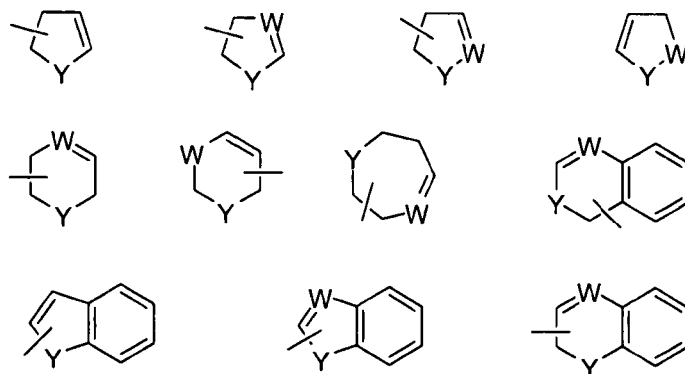
其中各Y係選自>C(=O)、NH、O及S。

如本文所用，術語『雜環烷基』意謂包括一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子以及規定碳原子數的單環或多環穩定非芳族環結構。非芳族環結構可具有4至10個環成員，及特定言之4至7個環成員。稠合雜環系統可包括碳環且僅需要包括一個雜環。雜環之實例包括(但不限於)嗎啉、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基)、吡咯啶(例如1-吡咯啶基、2-吡咯啶基及3-吡咯啶基)、吡咯啶酮、哌喃、四氫呋喃、四氫噻吩、二噁烷、四氫哌喃(例如4-四氫哌喃基)、咪唑啉、咪唑啶酮、噁唑啉、噻唑啉、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及N-烷基哌嗪，諸如N-甲基哌嗪。其他實例包括硫代嗎啉及其S-氧化物及S,S-二氧化物(特定硫代嗎啉)。其他實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮、哌嗪酮、及N-烷基哌啶，諸如N-甲基哌啶。雜環烷基之特定實例顯示於以下說明性實例中：



其中各 W 係選自 CH_2 、NH、O 及 S；且各 Y 係選自 NH、O、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 SO_2 及 S。

如本文所用，術語『雜環烯基』意謂環的一個鍵被還原之雜環烷基，因此該環包含雙鍵。雜環烯基之特定實例顯示於以下說明性實例中：



其中各 W 係選自 CH_2 、NH、O 及 S；且各 Y 係選自 NH、O、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 SO_2 及 S。

『羟基』係指基團-OH。

『側氧基』係指基團=O。

『經取代』係指基團的一或多個氫原子各自獨立地置換為相同或不同取代基。

『磺基』或『磺酸』係指諸如- SO_3H 之基團。

『硫醇』係指基團-SH。

如本文所用，術語『經一或多個.....取代』係指1至4個取代基。在一個實施例中，其係指1至3個取代基。在其他實施例中，其係指1或2個取代基。在另一實施例中，其係指一個取代基。

『硫代烷氧基』係指基團- SR^{26} ，其中 R^{26} 具有規定碳原子數且尤其為 C_1 - C_8 烷基。特定硫代烷氧基為硫代甲氧基、硫代乙氧基、硫代正丙氧基、硫代異丙氧基、硫代正丁氧基、硫代第三丁氧基、硫代第二丁氧基、硫代正戊氧基、硫代正己氧基及1,2-二甲基硫代丁氧基。

特定硫代烷氧基為低碳硫代烷氧基，亦即具有1至6個碳原子。其他特定烷氧基具有1至4個碳原子。

一般熟習有機合成技術者將瞭解，穩定化學可行雜環(不管是芳族還是非芳族)中之最大雜原子數由環尺寸、不飽和度及雜原子之化合價決定。一般而言，雜環可具有1至4個雜原子，只要雜芳環化學可行及穩定。

『醫藥學上可接受』意謂聯邦政府或州政府之管理機構或除美國之外的國家的相應機構批准或可由其批准，或列在用於動物，且更特定言之人類的美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般公認藥典中。

『醫藥學上可接受之鹽』係指醫藥學上可接受且具有母體化合物之所要藥理學活性的本發明化合物之鹽。特定言之，此類鹽無毒，可為無機酸加成鹽或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。特定言之，該等鹽包括：(1)與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似酸；或(2)當母體化合物中存在之酸性質子置換為金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)時形成之鹽；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基還原葡萄糖胺及其類似鹼)配位時形成之鹽。鹽另外包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及其類似鹽；且當化合物含有鹼性官能基時，無毒有

機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙二酸鹽及其類似鹽。術語『醫藥學上可接受之陽離子』係指酸性官能基之可接受陽離子相對離子。該等陽離子由鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及其類似陽離子例示。

『醫藥學上可接受之媒劑』係指與本發明化合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。

『前藥』係指具有可裂解之基團且藉由溶劑分解或在生理條件下變成在活體內具有醫藥活性之本發明化合物的化合物，包括本發明化合物之衍生物。該等實例包括(但不限於)膽鹼酯衍生物及其類似物、N-烷基嗎啉酯及其類似物。

『溶劑合物』係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑締合之化合物的形式。此物理締合包括氫鍵結。習知溶劑包括水、乙醇、乙酸及其類似溶劑。本發明化合物可例如以結晶形式製備且可溶劑化或水化。適合溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物，諸如水合物，且另外包括化學計量溶劑合物與非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格時，溶劑合物將能夠分離。『溶劑合物』涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇化物及甲醇化物。

『個體』包括人類。術語『人類』、『患者』及『個體』在本文中可互換使用。

『有效量』意謂當向個體投與以治療疾病時足以實現對疾病之該治療的本發明化合物之量。『有效量』可視化合物、疾病及其嚴重程度，及待治療患者之年齡、體重等.....而變化。

在一個實施例中，『治療(treating或treatment)』任何疾病或病症係指改善疾病或病症(亦即停滯疾病或降低其至少一個臨床症狀之表現、程度或嚴重程度)。在另一實施例中，『治療(treating或

treatment)』係指改善至少一個不可由個體辨別之身體參數。在另一實施例中，『治療(treating或treatment)』係指在身體上(例如使可辨別之症狀穩定)、生理學上(例如使身體參數穩定)或在兩者上調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treating或treatment)」係關於減緩疾病進展。

『本發明化合物』及等效表述欲涵蓋如本文所述之式(e)化合物，若上下文允許，則該表述包括醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物(例如水合物)，及醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物。類似地，提及中間物，無論是否主張其本身，若上下文允許，則均意謂涵蓋其鹽及溶劑合物。

如本文所用，『I類突變』係指干擾蛋白質合成之突變。其導致在mRNA中引入終止轉譯之過早信號(終止密碼子)。截斷CFTR蛋白不穩定且快速降解，因此，淨效應為頂端膜處無蛋白質。特定言之，I類突變係指p.Gly542X (G542X)、W1282X、c.489+1G>T (621+1G>T)或c.579+1G>T (711+1G>T)突變。更特定言之，I類突變係指G542X；或W1282X突變。

如本文所用，「II類突變」係指影響蛋白質成熟之突變。此等導致產生無法正確摺疊及/或運輸至其在頂端膜上之功能位點的CFTR蛋白。特定言之，II類突變係指p.Phe508del (F508del)、p.Ile507del或p.Asn1303Lys (N1303K)突變。更特定言之，II類突變係指F508del或N1303K突變。

如本文所用，「III類突變」係指改變CFTR通道之調節的突變。突變CFTR蛋白恰當運輸且定位至質膜，但不能活化，或其不能用作氯離子通道。特定言之，III類突變係指p.Gly551Asp (G551D)、G551S、R553G、G1349D、S1251N、G178R、S549N突變。更特定言之，III類突變係指G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178R或

S549N突變。

如本文所用，「IV類突變」係指影響氯離子傳導之突變。CFTR蛋白正確運輸至細胞膜，但產生降低之Cl流或「閘控缺陷」(多數為位於跨膜結構域內之誤義突變)。特定言之，IV類突變係指p.Arg117His (R117H)、R347P或p.Arg334Trp (R334W)突變。

如本文所用，「V類突變」係指減少頂端膜處正常功能CFTR含量或導致「傳導缺陷」之突變(例如部分異常剪接突變或低效運輸誤義突變)。特定言之，V類突變係指c.1210-12T[5] (5T對偶基因)、c.3140-26A>G (3272-26A>G)、c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T)突變。

如本文所用，「VI類突變」係指降低存在的或影響其他通道之調節的CFTR之穩定性，導致CFTR蛋白固有不穩定性之突變。實際上，儘管可操作，但CFTR蛋白在細胞表面處不穩定且由細胞機構快速移除及降解。特定言之，VI類突變係指急救F508del、120del23、N287Y、4326del1TC或4279insA突變。更特定言之，VI類突變係指急救F508del突變。

當本文中提及範圍時，例如(但不限於)C₁₋₈烷基，範圍之引用應視為表示該範圍之各成員。

本發明化合物之其他衍生物的酸及酸衍生物形式皆具有活性，但在酸敏感形式中通常提供在哺乳動物生物體中之溶解度、組織相容性或延緩釋放之優勢(Bundgaard, 1985)。前藥包括此項技術從業人員熟知之酸衍生物，諸如藉由母體酸與適合醇反應製備之酯，或藉由母體酸化合物與經取代或未經取代之胺反應製備之醯胺，或酸酐或混合酸酐。衍生自本發明化合物側接之酸基的簡單脂族或芳族酯、醯胺及酸酐為尤其適用之前藥。在一些情況下，需要製備雙酯型前藥，諸如(醯氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。特定言之，此類前藥為本發明化合物的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₆₋₁₀視情況經取代之芳基及(C₆₋₁₀

芳基)-(C₁₋₄烷基)酯。

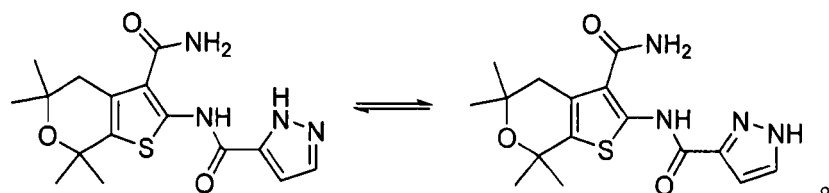
如本文所用，術語『同位素變體』係指化合物在一或多個構成該化合物之原子處含有非天然比例之同位素。舉例而言，化合物之『同位素變體』可含有一或多個非放射性同位素，諸如氘(²H或D)、碳-13(¹³C)、氮-15(¹⁵N)或其類似物。應理解，在進行此類同位素取代之化合物中，以下原子(若存在)可變化，使得例如任何氫可為²H/D，任何碳可為¹³C，或任何氮可為¹⁵N，且此類原子之存在及位置可在此項技術內測定。同樣，在例如所得化合物可用於藥物及/或受質組織分佈研究之情形中，本發明可包括具有放射性同位素之同位素變體的製備。放射性同位素氚(亦即³H)及碳-14(亦即¹⁴C)由於其容易併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。此外，可製備經諸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N之正電子發射同位素取代之化合物且該等化合物將適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔有率。

本文所提供之化合物的所有同位素變體不管是否具有放射性，均欲涵蓋於本發明範疇內。

亦應理解，具有相同分子式但在原子之鍵結性質或順序或原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為『異構體』。原子空間排列方面存在不同之異構體稱為『立體異構體』。

彼此不為鏡像之立體異構體稱為『非對映異構體』且彼此為不可重疊之鏡像的異構體稱為『對映異構體』。當化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體特徵在於其不對稱中心之絕對組態且由Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光平面旋轉之方式描述且指定為右旋性或左旋性的(亦即，分別為(+)-異構體或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有相等比例之對映異構體之混合物稱為『外消旋異構體』。

本文所提供之化合物的所有互變異構形成欲涵蓋於本發明的範疇內。『互變異構體』係指作為特定化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之位移方面存在變化的化合物。因此，兩個結構可藉由 π 電子及原子(通常H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互變。互變異構之另一實例為同樣藉由酸或鹼處理形成的苯基硝基甲烷之酸性-及硝基-形式。互變異構之另一實例說明如下：



互變異構形式可與所關注化合物之最佳化學反應性及生物活性的達成有關。

本發明化合物可具有一或多個不對稱中心；該等化合物因此可以個別(R)-立體異構體或(S)-立體異構體形式製備或以其混合物形式製備。

除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中之特定化合物的描述或命名欲包括個別對映異構體及其混合物(外消旋或其他)。用於測定立體化學及分離立體異構體之方法在此項技術中為熟知的。

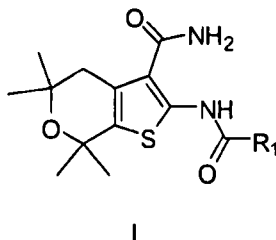
應瞭解，本發明化合物可代謝產生生物活性代謝物。

本發明

本發明係基於可適用於治療囊狀纖維化之新穎化合物的鑑別。

本發明亦提供製造此等化合物之方法、包含此等化合物之醫藥組合物及藉由投與本發明化合物治療囊狀纖維化之方法。

因此，在本發明之一個態樣中，提供具有式(I)之本發明化合物：



其中

R^1 為

- C_{3-7} 單環或螺環環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，

- 4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，

- C_{6-10} 單環或稠合雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，

- 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，或

- C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代，

各 R^2 係選自

- 鹵基，

- OH，

- -CN，

- -OC(=O) C_{1-4} 烷基，

- -C(=O)- C_{1-4} 烷氧基，

- 側氧基，

- C_{1-4} 烷基(視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代)，及

- C_{1-4} 烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代)，

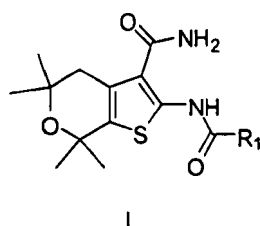
各 R^3 係選自

- 鹵基，

- -OH ,
 - -CN ,
 - C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代) ,
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代) ,
 - C₂₋₄烯基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代) ,
 - C₃₋₇單環環烷基 ,
 - 4-7員單環雜環烷基 , 其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子 ,
 - 4-7員單環雜環烯基 , 其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子 ,
 - 5-10員單環或稠合雙環雜芳基 , 其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子 , 及
 - -NHSO₂-C₁₋₄烷基 ;
- 各R⁴係選自
- 鹵基 ,
 - OH ,
 - C₃₋₇大環環烷基 ,
 - -CN , 及
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5c}取代) ,
- 各R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地選自
- 鹵基 ,
 - OH ,
 - -OP(=O)₂OH ,
 - -CN ,
 - -NR^{6a}R^{6b} , 及
 - C₁₋₄烷氧基 ; 及

各 R^{6a} 或 R^{6b} 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基。

在本發明之另一態樣中，提供具有式(I)之本發明化合物：



其中

R^1 為

- C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，
 - 4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，
 - C_{6-10} 單環或雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，
 - 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，或
 - C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代；
- 各 R^2 係選自
- 鹵基，
 - OH，
 - -CN，
 - -OC(=O) C_{1-4} 烷基
 - -C(=O)- C_{1-4} 烷氧基，
 - 側氧基，
 - C_{1-4} 烷基(視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代)，及
 - C_{1-4} 烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代)，
- 各 R^3 係選自
- 鹵基，

- -OH,
- -CN,
- C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代),
- C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代),
- C₃₋₇環烷基,
- 5-10員單環或稠合雙環雜芳基, 其包含一或多個獨立選自N、

O及S之雜原子, 及

- -NHSO₂-C₁₋₄烷基;

各R⁴係選自

- 鹵基,
- OH,
- -CN, 及
- C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5c}取代),

各R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地選自

- 鹵基,
- OH,
- -CN,
- -NR^{6a}R^{6b}, 及
- C₁₋₄烷氧基; 及

各R^{6a}或R^{6b}獨立地選自H及C₁₋₄烷基。

在一個實施例中, 本發明化合物係根據式I, 其中R¹為C₃₋₇單環或螺環環烷基。在一特定實施例中, R¹為螺[3.3]庚烷、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一更特定實施例中, R¹為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

在一個實施例中, 本發明化合物係根據式I, 其中R¹為C₃₋₇環烷基。在一特定實施例中, R¹為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 單環或螺環環烷基，且 R^2 如上文所描述。在另一實施例中， R^1 為螺[3.3]庚烷、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^1 為經一個或兩個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 單環或螺環環烷基。在另一特定實施例中， R^1 為螺[3.3]庚烷、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一個或兩個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一更特定實施例中， R^1 為經一個 R^2 基團取代的 C_{3-7} 單環或螺環環烷基。在另一特定實施例中， R^1 為螺[3.3]庚烷、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一個 R^2 基團取代。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 環烷基，且 R^2 如上文所描述。在另一實施例中， R^1 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^1 為經一個或兩個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 環烷基。在另一特定實施例中， R^1 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一個或兩個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一更特定實施例中， R^1 為經一個 R^2 基團取代的 C_{3-7} 環烷基。在另一特定實施例中， R^1 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一個 R^2 基團取代。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 環烷基，且 R^2 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 係選自鹵基、CN、側氧基及OH。在一更特定實施例中， R^2 係選自F、Cl、CN、側氧基及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多

個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 環烷基，且 R^2 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5a} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ 。在另一更特定實施例中， R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代。在另一更特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代的 C_{3-7} 環烷基，且 R^2 如上文所描述。在另一實施例中， R^1 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5a} 如上文所定義。在一特定實施例中， R^2 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一特定實施例中， R^2 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代。在另一特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-$

CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。在一更特定實施例中，R²為-OCH₃、-OCH₂CH₃或-OCH(CH₃)₂，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代，其中R^{5a}為F、Cl、OH、-CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂-CH₃)、-N(CH₂-CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。在一最特定實施例中，R²為-OCH₃、-OCH₂-CH₃、O-CF₃、-OCH₂-CHF₂、-OCH₂CH₂OCH₃或-OCH₂CH₂N(CH₃)₂。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中R¹為4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之R²基團取代，且R²如上文所描述。在另一實施例中，R¹為氧雜-螺[3.3]庚烷、氮雜-螺[3.3]庚烷、氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷、二氮雜-螺[3.3]庚烷、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一或多個獨立選擇之R²基團取代。在一特定實施例中，R¹為4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一個或兩個獨立選擇之R²基團取代。在另一特定實施例中，R¹為氧雜-螺[3.3]庚烷、氮雜-螺[3.3]庚烷、氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷、二氮雜-螺[3.3]庚烷、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一個或兩個獨立選擇之R²基團取代。在一更特定實施例中，R¹為4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一個R²基團取代。在另一特定實施例中，R¹為氧雜-螺[3.3]庚烷、氮雜-螺[3.3]庚烷、氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷、二氮雜-螺[3.3]庚烷、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一個R²基團取代。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中R¹為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之R²基團取代，且R²如上文所描述。在另一實施例中，R¹

為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^1 為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一個或兩個獨立選擇之 R^2 基團取代。在另一特定實施例中， R^1 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一個或兩個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一更特定實施例中， R^1 為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一個 R^2 基團取代。在另一特定實施例中， R^1 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一個 R^2 基團取代。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，且 R^2 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 係選自鹵基、CN、側氧基及OH。在一更特定實施例中， R^2 係選自F、Cl、CN、側氧基及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，且 R^2 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 係選自 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多

個獨立選擇之 R^2 基團取代，且 R^2 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在另一更特定實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代。在另一更特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，且 R^2 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代。在一特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5a} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^2 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代。在另一更特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或

$\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^2 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為 C_{6-10} 單環或雙環芳基。在一特定實施例中， R^1 為苯基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在另一實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^1 為經一個或兩個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基。在另一特定實施例中， R^1 為經一個或兩個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一更特定實施例中， R^1 為經一個 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基。在另一特定實施例中， R^1 為經一個 R^3 基團取代的苯基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 係選自鹵基、CN及OH。在一更特定實施例中， R^3 係選自F、Cl、CN及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個

獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN 或 $-OCH_3$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN 或 $-OCH_3$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN 或 $-OCH_3$ 。在一最特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-OP(=O)_2OH$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式 I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-$

$\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 CN 或 $-\text{OCH}_3$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 CN 或 $-\text{OCH}_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為-

OCH_3 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、

$C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 或 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 。在另一最特定實施例中， R^3 為 $-CH=CH-CH_2-OCH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$ 、 $-CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$ 或 $-CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為 C_{3-7} 環烷基。在一更特定實施例中， R^3 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一最特定實施例中， R^3 為環丙基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-7員單環雜環烷基。在一更特定實施例中， R^3 為四氫哌喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-7員單環雜環烯基。在一更特定實施例中， R^3 為二氫哌喃基或四氫吡啶基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-10員單環或稠合雙環雜芳基。在一更特定實施例中， R^3 為呋

喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的 C_{6-10} 單環或雙環芳基，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代的苯基。在一特定實施例中， R^3 為 $-NHSO_2-CH_3$ 或 $-NHSO_2-CH_2CH_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-10員單環或稠合雙環雜芳基。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在一更特定實施例中， R^1 為吡唑基、噻唑基或噻吩基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在另一實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、O及S之雜原子且經一個或兩個獨立選擇之 R^3 基團取代。在另一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一個或兩個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一更特定實施例中， R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、O及S之雜原子且經一個 R^3 基團取代。在另一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一個 R^3 基團取代。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為5-10員單

環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 係選自鹵基、CN及OH。在一更特定實施例中， R^3 係選自F、Cl、CN及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN或 $-OCH_3$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN或

OCH₃。在一最特定實施例中，各R³獨立地選自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂-OH、-CH₂-OP(=O)₂OH、-C(OH)(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂CH₂OCH₃及-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中R¹為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，且R³如上文所描述。在一特定實施例中，R¹為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之R³基團取代。在一特定實施例中，R³為視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代的C₁₋₄烷基，其中R^{5b}如上文所定義。在一更特定實施例中，R³為-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代。在另一更特定實施例中，R³為視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代的C₁₋₄烷基，其中R^{5b}為F、Cl、OH、CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂-CH₃)、-N(CH₂-CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。在另一更特定實施例中，R³為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代，其中R^{5a}為F、Cl、OH、CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂-CH₃)、-N(CH₂-CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。在一最特定實施例中，R³為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中R¹為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，且R³如上文所描述。在一特定實施例中，R¹為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之R³基團取代。在另一更特定實施例中，R³為視情況經一或多個

獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN 或 $-OCH_3$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN 或 $-OCH_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式 I，其中 R^1 為 5-10 員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。

CH₃)₂。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中R¹為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，且R³如上文所描述。在一特定實施例中，R¹為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之R³基團取代。在一特定實施例中，R³為視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代的C₂₋₄烯基，其中R^{5b}如上文所定義。在一更特定實施例中，R³為-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH=CH-CH₂CH₃、-CH₂-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH(CH₃)或-C(CH₃)=CH(CH₃)，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代。在另一更特定實施例中，R³為視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代的C₂₋₄烯基，其中R^{5b}為F、Cl、OH、CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂-CH₃)、-N(CH₂-CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。在另一更特定實施例中，R³為-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH=CH-CH₂CH₃、-CH₂-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH(CH₃)或-C(CH₃)=CH(CH₃)，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代，其中R^{5b}為F、Cl、OH、CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂-CH₃)、-N(CH₂-CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。在一最特定實施例中，R³為-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH=CH-CH₂CH₃、-CH₂-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH(CH₃)或-C(CH₃)=CH(CH₃)。在另一最特定實施例中，R³為-CH=CH-CH₂-OCH₃、-CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃、-CCH₃=CH-CH₂-OCH₃或-CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中R¹為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子

且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為 C_{3-7} 環烷基。在一更特定實施例中， R^3 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一最特定實施例中， R^3 為環丙基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-7員單環雜環烷基。在一更特定實施例中， R^3 為四氫哌喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

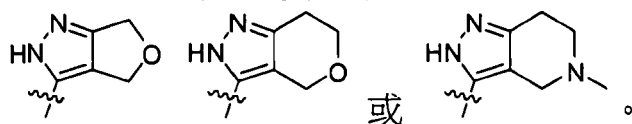
在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的4-7員單環雜環烯基。在一更特定實施例中， R^3 為二氫哌喃基或四氫吡啶基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、

噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的5-10員單環或稠合雙環雜芳基。在一更特定實施例中， R^3 為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I中之任一者，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，且 R^3 如上文所描述。在一特定實施例中， R^1 為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各自經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。在一特定實施例中， R^3 為 $-NHSO_2-$ CH₃或 $-NHSO_2-CH_2CH_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-6員單環雜芳基，其經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，其中兩個相鄰 R^3 基團與其所連接之碳一起形成8-10員稠合雙環。在一特定實施例中， R^1 為



在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為C₁₋₆烷基。在一特定實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-C(CH_3)H-C(CH_3)_2H$ 。在一更特定實施例中， R^1 為 $-C(CH_3)_3$ 或 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^1 為 $-C(CH_3)_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代的C₁₋₆烷基。在一特定實施例中， R^1 為經一個、兩個或三個獨立選擇之 R^4 基團取代的C₁₋₆烷基。在一更特定實施例中， R^1 為經一個 R^4 基團取代的C₁₋₆烷基。

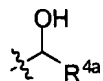
在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代的 C_{1-6} 烷基。在一特定實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ，其各自經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代。在另一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立選自F、Cl、OH及CN之 R^4 基團取代的 C_{1-6} 烷基。在一特定實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ，其各自經一或多個獨立選自F、Cl、OH及CN之 R^4 基團取代。在一最特定實施例中， R^1 為 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(OH)CF_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CN$ 或 $-CH_2-CH_2-CN$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代的 C_{1-6} 烷基。在一特定實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ，其各自經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代，且 R^4 為 C_{3-7} 環烷基。在另一特定實施例中， R^1 為經一或多個獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基之 R^4 基團取代的 C_{1-6} 烷基。在一特定實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ，其各自經一或多個獨立選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基之 R^4 基團取代。在一最特定實施例中， R^1 為 $-CH_2$ -環丙基或 $-CH(CH_3)$ -環丙基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代的 C_{1-6} 烷基，其中 R^4 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代的 C_{1-4} 烷氧基。在一特定實施例中， R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ，其各自經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代，其中 R^4 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代的 C_{1-4} 烷氧基。在一更特定實施例

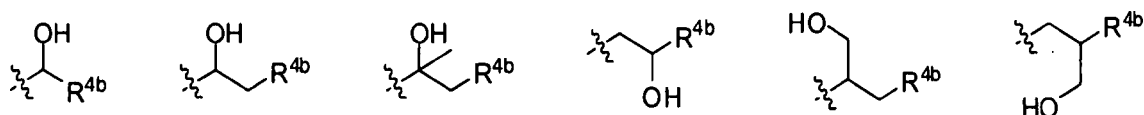
中， R^4 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代。在另一更特定實施例中， R^4 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5c} 係選自F、Cl、OH、-CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^4 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代且各 R^{5c} 為F、Cl、OH、-CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^4 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、 $O-CF_3$ 、 $-OCH_2-CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為



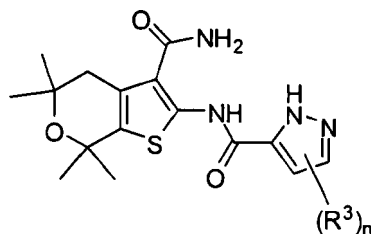
其中 R^{4a} 為 C_{1-5} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之鹵基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-7} 單環環烷基取代。在一特定實施例中， R^{4a} 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之鹵基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-7} 單環環烷基取代。在一特定實施例中， R^{4a} 為 C_{1-5} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、環丙基、環丁基或環戊基取代。在另一特定實施例中， R^{4a} 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、環丙基、環丁基或環戊基取代。在一最特定實施例中， R^{4a} 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_3$ 。在另一最特定實施例中， R^{4a} 為 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CN$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式I，其中 R^1 為



其中 R^{4b} 為 C_{3-7} 單環環烷基。在一特定實施例中， R^{4b} 為環丙基、環丁基或環戊基。在一更特定實施例中， R^{4b} 為環丙基。

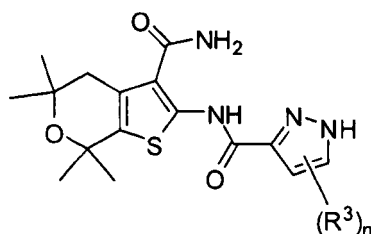
在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa



IIa

其中 R^3 如上文所描述，且下標 n 為0、1或2。

在另一實施例中，本發明化合物係根據式IIb



IIb

其中 R^3 如上文所描述且下標 n 為0、1或2。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標 n 為0。

一個實施例，本發明化合物係根據式IIb，其中下標 n 為0。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標 n 為1或2，其中各 R^3 獨立地選自鹵基、CN及OH。在一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自F、Cl、CN及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標 n 為1或2，其中各 R^3 獨立地選自鹵基、CN及OH。在一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自F、Cl、CN及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標 n 為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 獨立地選自-

CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OP}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、

OCH_2CH_3 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標 n 為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標 n 為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、

OCH_2CH_3 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 。在另一最特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CCH}_3=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}=\text{CCH}_3-\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基，其中 R^{5b} 如上文所定義。在一更特定實施例中， R^3 為 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 。

$C(CH_3)=CH(CH_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。在另一更特定實施例中， R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^3 為 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 或 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^3 為 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 或 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 。在另一最特定實施例中， R^3 為 $-CH=CH-CH_2-OCH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$ 、 $-CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$ 或 $-CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自 C_{3-7} 環烷基。在一個更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個最特定實施例中， R^3 為環丙基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自 C_{3-7} 環烷基。在一個更特定實施例中，各 R^3 獨立地選自環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一個最特定實施例中， R^3 為環丙基。

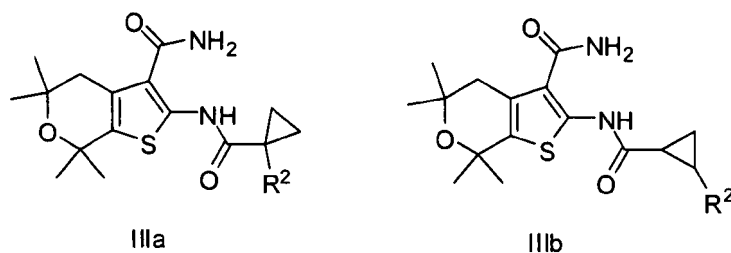
在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標n為1或2，其中各 R^3 獨立地選自包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的4-7員單環雜環烷基。在一個特定實施例中，各 R^3 獨立地選自四氫吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嗎啉基及硫代嗎啉基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標n為1或2，其中各R³獨立地選自包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的4-7員單環雜環烷基。在一個特定實施例中，各R³獨立地選自四氫哌喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基及硫代嗎啉基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIa，其中下標n為1或2，其中各R³獨立地選自包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的4-7員單環雜環烯基。在一個特定實施例中，各R³獨立地選自二氫哌喃基及四氫吡啶基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIb，其中下標n為1或2，其中各R³獨立地選自包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的4-7員單環雜環烯基。在一個特定實施例中，各R³獨立地選自二氫哌喃基及四氫吡啶基。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIIa或IIIb：



其中R²如上文所描述。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIIa或IIIb，其中R²係選自鹵基、CN、側氧基及OH。在一更特定實施例中，R²係選自F、Cl、CN、側氧基及OH。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIIa或IIIb，其中R²為視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代的C₁₋₄烷基，且R^{5a}如上文所定義。在一更特定實施例中，R²為-CH₃、-CH₂CH₃、CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃。在另一更特定實施例中，R²為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂或-C(CH₃)₃，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代。在另一更

特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在另一更特定實施例中， R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係根據式IIIa或IIIb，其中 R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，且 R^{5a} 如上文所定義。在一特定實施例中， R^2 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一特定實施例中， R^2 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代。在另一特定實施例中， R^2 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代的 C_{1-4} 烷氧基，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在一更特定實施例中， R^2 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代，其中 R^{5a} 為F、Cl、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_2-CH_3)CH_3$ 或 $-N(CH_2-CH_3)_2$ 。在一最特定實施例中， R^2 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 、 $O-CF_3$ 、 $-OCH_2-CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

在一個實施例中，本發明化合物係選自：

2-(2-氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-

基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(1-羥基環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2,4-二氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(1-(羥基甲基)環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

1-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)環丙烷甲酸甲酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-環丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-

基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺，

5-第三丁基-N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-乙基-1H-吡唑-3-甲酰胺，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-3-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-氟菸鹼酰胺，

2-(4-氟-2-羟基苯甲酰胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺，

2-(2-羟基丙酰胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-6-氟吡啶酰胺(picolinamide)，

N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-1H-吡唑-3-甲酰胺，

2-(2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺，

2-(2-(1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(2-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺基)-5,7-二氢-4H-噻

吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡唑-3-甲醯胺，

4-溴-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡唑-3-甲醯胺，

2-(2-羥基-3,3-二甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2-羥基-3-甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(1-(羥基甲基)環丁烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

乙酸4-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌

喃-2-基胺甲醯基)四氫-2H-哌喃-4-基酯，及

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺。

在另一實施例中，本發明化合物係選自：

順-2-[[2-氟環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

順-2-[[2-氟環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3,3-二氟環丁烷羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(2,2-二氟環丙烷羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-[[2-羥基-3-甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

2-[[2-羥基-3-甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

2-(2-羥基丁醯基胺基)-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5-乙氧基-1H-吡啶-3-甲酸(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺，

5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡啶-3-甲酸(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺，

2-[(3-羥基-3-甲基-丁酯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-[[3,3,3-三氟-2-(羥基甲基)丙酯基]胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酯胺，

2-(3-羥基丁酯基胺基)-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酯胺，

2-[[1-(1-羥基乙基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酯胺，

2-[(2-環丙基-2-羥基-乙酯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酯胺，

5-(1-羥基-乙基)-1H-吡啶-3-甲酸(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺，

2-(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲酯基)-環丙烷甲酸乙酯，

N-(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-[(E)-3-甲氧基丙-1-烯基]-1H-吡啶-3-甲酯胺，

N-(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1H-吡啶-3-甲酯胺，

N-(3-胺甲酯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-3-甲酯胺，

2-[(2-羥基乙酯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酯胺，

2-[(3-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3-環丙基-3-羥基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-[(4,4,4-三氟-3-羥基-丁醯基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3-羥基-2-甲基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氰基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3-甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(1,2-二羥基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

2-[[2-(2S)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(2R)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-[1-羥基乙基]環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-[1-羥基乙基]環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(羥基甲基)-1-甲基-吡啶-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-2,3,3-三甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(環丙基甲基)-3-羥基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[2-(羥基甲基)丁醯基胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[[(1R,3R)-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

磷酸二氫[5-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡啶-1-基]甲酯，

磷酸二氫[3-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡啶-1-基]甲酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2,3-二氫-1,4-二氧雜環己烯-5-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，及

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(1,4-二噁烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺。

在另一實施例中，本發明化合物係選自：

2-[[2-(環丙基甲基)-3-羥基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

2-[[2-(環丙基甲基)-3-羥基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

2-[[2-(2S)-3-環丙基-2-羥基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(1R)-1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-異丙氧基乙氧基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

磷酸二氫[3-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]-4-甲基-吡啶-1-基]甲酯，

磷酸二氫[5-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]-4-甲基-吡啶-1-基]甲酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基-1,3-二氫咪啶-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(甲

氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-4,4-二甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基-吡咯啉-2-甲醯胺，

(2R)-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基-吡咯啉-2-甲醯胺，

2-[[2-羥基-4,4-二甲基-戊醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

2-[[2-羥基-4,4-二甲基-戊醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-[1,4-二噁烷-2-基]-1H-吡啶-3-甲醯胺，對映異構體1，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-[1,4-二噁烷-2-基]-1H-吡啶-3-甲醯胺，對映異構體2，

2-[[2-(二氟甲氧基)苯甲醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡啶-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(二

氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1-甲基-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-甲基-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-甲醯胺，

2-[[3-(二氟甲基)苯甲醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(二氟甲基)苯甲醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁烷羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-甲基-噁唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-(三氟甲基)噁唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)噁唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)噁唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-甲

基-噻唑-2-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2,4-二甲基-噁唑-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)異噻-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)噻唑-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-甲基-噁唑-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)噁唑-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)吡嗪-2-甲醯胺，

6-丁基-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-3,5-二甲基-異噁唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-吡嗪-2-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-6-甲基-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-8-甲

基-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-異噁唑-4-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-甲基-4-側氧基-3H-喹唑啉-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4,7-二甲基-吡唑并[5,1-c][1,2,4]噻嗪-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-甲基-4-側氧基-3H-喹唑啉-7-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-[[2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基]胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2S)-2-羥基丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(4-羥基四氫哌喃-4-羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-3-甲氧基-2-甲基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-3-甲氧基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡

唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(四氫呔喃-4-羰基胺基)-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

2-[(2-乙氧基乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

2-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(四氫呔喃-2-羰基胺基)-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(四氫呔喃-3-羰基胺基)-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

2-[(2-甲氧基-2-甲基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

2-[[2-羥基-3-甲氧基-2-甲基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

2-[[2-(2S)-2-羥基-3-甲氧基-2-甲基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

5,5,7,7-四甲基-2-[(3,3,3-三氟-2-羥基-丙醯基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-3-甲醯胺，

6-側氧基-1,6-二氫-噻嗪-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]呔喃-2-基)-醯胺，及

N-(3-胺甲醯基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]呔喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺。

在一個實施例中，本發明化合物為N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基

-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺。

在另一實施例中，本發明化合物不為N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺。

在一個實施例中，本發明化合物不為同位素變體。

在一個態樣中，根據本文所述任一實施例之本發明化合物係以游離鹼形式存在。

在一個態樣中，根據本文所述任一實施例之本發明化合物為醫藥學上可接受之鹽。

在一個態樣中，根據本文所述任一實施例之本發明化合物為化合物之溶劑合物。

在一個態樣中，根據本文所述任一實施例之本發明化合物為化合物之醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物。

雖然已在上文大體上單獨列出針對各實施例所指定之基團，但本發明化合物包括其中上述化學式以及本文中呈現之其他化學式中之若干實施例或各實施例係選自針對各變數分別指定之一或多個特定成員或基團之化合物。因此，本發明欲包括在其範疇內的該等實施例之所有組合。

儘管上文已大體上各別列出針對各實施例之指定基團，但本發明化合物可為一或多個變數(例如R基團)係選自上文所列式(e)中之任一者的一或多個實施例的化合物。因此，本發明欲包括來自在其範疇內的任何該等所揭示實施例之變數的所有組合。

或者，本發明亦涵蓋自基團或實施例或其組合排除一或多個指定變數。

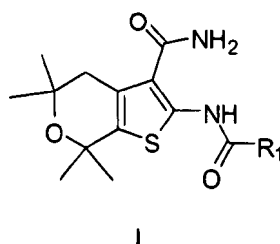
在某些態樣中，本發明提供上述化學式之化合物的前藥及衍生物。前藥為具有可代謝裂解之基團且藉由溶劑分解或在生理條件下變成在活體內具有醫藥活性之本發明化合物的本發明化合物之衍生物。

該等實例包括(但不限於)膽鹼酯衍生物及其類似物、N-烷基嗎啉酯及其類似物。

本發明化合物之其他衍生物的酸及酸衍生物形式皆具有活性，但酸敏感形式通常提供在哺乳動物生物體中之溶解度、組織相容性或延緩釋放之優勢(Bundgaard, 1985)。前藥包括此項技術從業人員熟知之酸衍生物，諸如藉由母體酸與適合醇反應製備之酯，或藉由母體酸化合物與經取代或未經取代之胺反應製備之醯胺，或酸酐或混合酸酐。衍生自本發明化合物側接之酸基的簡單脂族或芳族酯、醯胺及酸酐為較佳前藥。在一些情況下，需要製備雙酯型前藥，諸如(醯氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。本發明化合物之C₁至C₈烷基、C₂-C₈烯基、芳基、C₇-C₁₂經取代芳基及C₇-C₁₂芳基烷基酯尤其適用。

條款

1) 一種式I化合物



其中

R¹為

- C₃₋₇單環或螺環環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之R²基團取代，
- 4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之R²基團取代，
- C₆₋₁₀單環或雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，
- 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、

O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代，或

- C_{1-6} 烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代，各 R^2 係選自

- 鹵基，

- OH，

- -CN，

- -OC(=O) C_{1-4} 烷基，

- -C(=O)- C_{1-4} 烷氧基，

- 側氧基，

- C_{1-4} 烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代)，及

- C_{1-4} 烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5a} 取代)，

各 R^3 係選自

- 鹵基，

- -OH，

- -CN，

- C_{1-4} 烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代)，

- C_{1-4} 烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代)，

- C_{1-4} 烯基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代)，

- C_{3-7} 環烷基，

- 4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子，

- 4-7員單環雜環烯基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子，

- 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、O及S之雜原子，及

- -NHSO₂- C_{1-4} 烷基；

各 R^4 係選自

- 鹵基，
- OH，
- C_{3-7} 環烷基，
- -CN，及
- C_{1-4} 烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代)，

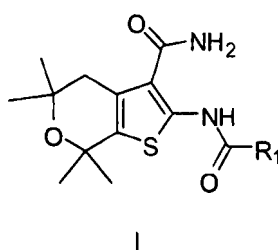
各 R^{5a} 、 R^{5b} 及 R^{5c} 獨立地選自

- 鹵基，
- OH，
- $-OP(=O)_2OH$ ，
- -CN，
- $-NR^{6a}R^{6b}$ ，及
- C_{1-4} 烷氧基；及

各 R^{6a} 或 R^{6b} 獨立地選自H及 C_{1-4} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽，或溶劑合物，或溶劑合物之醫藥學上可接受之鹽。

2) 一種式I化合物：



其中

R^1 為

- C_{3-7} 環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，
- 4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^2 基團取代，或

- C₆₋₁₀單環或雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，
- 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，
- C₁₋₆烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁴基團取代，各R²係選自
 - 鹵基，
 - OH，
 - -CN，
 - -OC(=O)C₁₋₄烷基，
 - -C(=O)-C₁₋₄烷氧基，
 - 側氧基，
 - C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，及
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，
 各R³係選自
 - 鹵基，
 - -OH，
 - -CN，
 - C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，
 - C₃₋₇環烷基，
 - 5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立選自N、O及S之雜原子，及
- -NH₂-C₁₋₄烷基；
- 各R⁴係選自
 - 鹵基，

- OH，
- -CN，及
- C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5c}取代)，

各R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地選自

- 鹵基，
- OH，
- -CN，
- -NR^{6a}R^{6b}，及
- C₁₋₄烷氧基；

各R^{6a}或R^{6b}獨立地選自H及C₁₋₄烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽，或溶劑合物，或溶劑合物之醫藥學上可接受之鹽。

3) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為C₃₋₇單環或螺環環烷基。

4) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為經一或多個獨立選擇之R²基團取代的C₃₋₇單環或螺環環烷基。

5) 根據條款3或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

6) 根據條款4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²係選自F、Cl、CN、側氧基及OH。

7) 根據條款4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代。

8) 根據條款7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-OCH₃或-OCH₂-CH₃，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代。

9) 根據條款7或8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5a}

為F、Cl、OH、CN或-OCH₃。

10) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之R²基團取代。

11) 根據條款10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

12) 根據條款10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為F、Cl、CN、側氧基或OH。

13) 根據條款10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-OC(=O)CH₃。

14) 根據條款10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代。

15) 根據條款10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-OCH₃或-OCH₂-CH₃，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代。

16) 根據條款14或15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5a}為F、Cl、OH、CN或-OCH₃。

17) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為C₆₋₁₀單環或雙環芳基。

18) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為經一或多個獨立選擇之R³基團取代的C₆₋₁₀單環或雙環芳基。

19) 根據條款17或18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為苯基。

20) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為

F、Cl、OH或CN。

21) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。

22) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2-CH_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。

23) 根據條款21或22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN或 $-OCH_3$ 。

24) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基。

25) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。

26) 根據條款21或22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN或 $-OCH_3$ 。

27) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

28) 根據條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的5-6員單環或稠合雙環雜芳基。

29) 根據條款25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

30) 根據條款25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的4-7員單環雜環烷基。

31) 根據條款25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為四氫哌喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

32) 根據條款25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為包含一或多個獨立地選自N、O或S之雜原子的4-7員單環雜環烯基。

33) 根據條款25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為二氫哌喃基或四氫吡啶基。

34) 根據條款25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為-NHSO₂-C₁₋₄烷基。

35) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-10員單環或稠合雙環雜芳基。

36) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之 R^3 基團取代。

37) 根據條款35或36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

38) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為F、Cl、OH或CN。

39) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。

40) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-OCH₃或-OCH₂-CH₃，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，且 R^{5b} 如條款1中所述。

41) 根據條款39或40之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-OP(=O)_2OH$ 、CN 或 $-OCH_3$ 。

42) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代的 C_{2-4} 烯基。

43) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 或 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。

44) 根據條款42或43之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b} 為 F、Cl、OH、 $-CN$ 或 $-OCH_3$ 。

45) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

46) 根據條款45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為包含一或多個獨立地選自 N、O 或 S 之雜原子的 4-7 員單環雜環烷基。

47) 根據條款46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為四氫哌喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

48) 根據條款45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為包含一或多個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子的 4-7 員單環雜環烯基。

49) 根據條款48之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為二氫哌喃基或四氫吡啶基。

50) 根據條款36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為包含一或多個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-6 員單環或稠合雙環雜芳基。

51) 根據條款46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

52) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

53) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為視情況經一或多個獨立選擇之 R^4 取代的 C_{1-6} 烷基。

54) 根據條款52或53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 。

55) 根據條款53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為F、Cl、OH或CN。

56) 根據條款53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 C_{3-7} 單環環烷基。

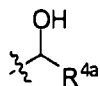
57) 根據條款56之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

58) 根據條款53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 C_{1-4} 烷氧基，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代。

59) 根據條款58之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2-CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5c} 取代。

60) 根據條款58或59之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5c} 為F、Cl、OH、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

61) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為

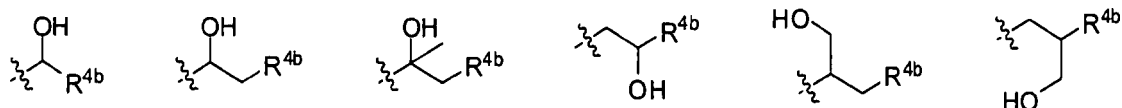


其中 R^{4a} 為視情況經一或多個獨立選擇之鹵基取代的 C_{1-5} 烷基、CN、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-7} 單環環烷基。

62) 根據條款61之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4a} 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或

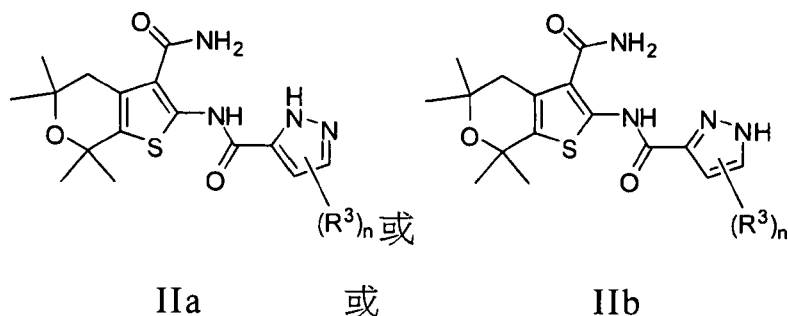
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之F、Cl、OH、CN、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、環丙基、環丁基或環戊基取代。

63) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為



其中 R^{4b} 為 C_{3-7} 單環環烷基。在一特定實施例中， R^{4b} 為環丙基、環丁基或環戊基。在一更特定實施例中， R^{4b} 為環丙基。

64) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係根據式IIa或IIb：



其中 R^3 如條款1中所述且下標 n 為0、1或2。

65) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為0。

66) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為1或2，其中 R^3 係選自鹵基、CN及OH。

67) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為1或2，其中 R^3 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

68) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標 n 為1或2，其中 R^3 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ，其各自視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、CN、

OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂-CH₃)、-N(CH₂-CH₃)CH₃或-N(CH₂-CH₃)₂。

69) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代的C₂₋₄烯基。

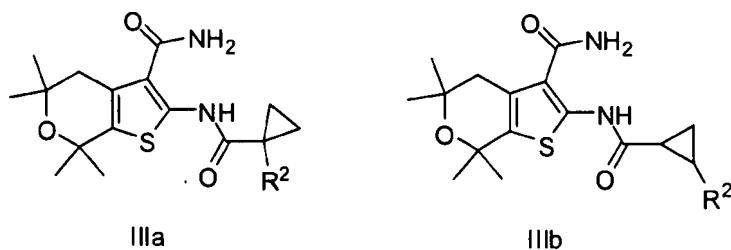
70) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH=CH-CH₂CH₃、-CH₂-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH(CH₃)或-C(CH₃)=CH(CH₃)，其各自視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代。

71) 根據條款69或70之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{5b}為F、Cl、OH、CN或-OCH₃。

72) 根據條款69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為-CH=CH-CH₂-OCH₃、-CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃、-CCH₃=CH-CH₂-OCH₃或-CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃。

73) 根據條款64之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中下標n為1或2，其中R³為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

74) 根據條款1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係根據式IIIa或IIIb：



其中 R^2 如條款1中所述。

75) 根據條款74之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²係選自F、Cl、CN、側氧基及OH。

76) 根據條款74之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂-OH、-C(OH)(CH₃)₂、-

CF_3 、 $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

77) 根據條款74之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$ 、 $\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

78) 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及醫藥學上有效量之根據條款1至77中任一項之化合物。

79) 根據條款54之醫藥組合物，其包含另一治療劑。

80) 根據條款1-77中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或根據條款78或79之醫藥組合物，其用於藥劑中。

81) 根據條款1-77中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或根據條款78或79之醫藥組合物，其用於治療囊狀纖維化。

82) 一種用於治療囊狀纖維化之方法，其包含投與足以實現該治療之量的根據條款1-77中任一項之化合物或根據條款78或79之醫藥組合物。

83) 根據條款81之用途或根據條款80之方法，其中該囊狀纖維化係由I類、II類、III類、IV類及/或VI類突變引起。

84) 根據條款83之用途或方法，其中該I類突變為G452X；及/或W1282X。

85) 根據條款83之用途或方法，其中該II類突變為F508del及/或N1303K。

86) 根據條款83之用途或方法，其中該III類突變為G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178R及/或S549N。

87) 根據條款83之用途或方法，其中該IV類突變為R117H及/或R334W。

88) 根據條款83之用途或方法，其中該VI類突變為急救F508del。

89) 根據條款82之方法，其中根據條款1-75中任一項之化合物或根據條款78或79之醫藥組合物與另一治療劑結合投與。

90) 根據條款79之醫藥組合物或根據條款89方法，其中該另一治療劑為用於治療囊狀纖維化之藥劑。

醫藥組合物

當用作醫藥時，本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。該等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備且包含至少一種式I之本發明活性化合物。一般而言，本發明化合物以醫藥學上有效之量投與。實際上投與之本發明化合物之量通常將由醫師根據相關情況來判定，該等情況包括待治療之病狀、所選投與途徑、投與之實際本發明化合物、個別患者之年齡、體重及反應，及患者症狀之嚴重程度及其類似情況。

本發明醫藥組合物可藉由多種途徑投與，包括經口、經直腸、經皮、皮下、關節內、靜脈內、肌肉內及鼻內。視預期傳遞途徑而定，本發明化合物較佳調配為可注射或口服組合物，或均用於經皮投與之油膏、洗劑或皮膚貼。

用於經口投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末之形式。然而，組合物更通常以單位劑型存在以便於精確給藥。術語『單位劑型』係指適用作人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單位含有經計算產生所要治療作用的預定量之活性材料，其與適合醫藥賦形劑、媒劑或載劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充預量測定安瓿或注射器或固體組合物情形中之丸劑、錠劑膠囊或其類似物。在此類組合物中，式I之本發明化合物一般為次要組分(約0.1至約50重量%或較佳約1至約40重量%)，其餘為各種媒劑或載劑以及有助於形成所要劑型之加工助劑。

適於經口投與之液體形成可包括適合水性或非水性媒劑與緩衝

劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及其類似物。固體形式可包括例如以下成分或具有類似性質之本發明化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；助流劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷或橙味調味劑。

可注射組合物通常基於可注射無菌生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水或此項技術中已知的其他可注射載劑。如上文所述，該等組合物中的式I之本發明活性化合物通常為次要組分，通常為約0.05至10重量%，其餘為可注射載劑及其類似物。

經皮組合物通常調配成含有一般約0.01至約20重量%，較佳約0.1至約20重量%，較佳約0.1至約10重量%且更佳約0.5至約15重量%之量之活性成份的局部軟膏或乳霜。當調配成軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基劑組合。或者，活性成分可使用例如水包油乳霜基劑調配成乳霜。該等經皮調配物為此項技術中所熟知且一般包括額外成分以提高活性成分或調配物之真皮穿透穩定性。所有該等已知經皮調配物及成分均包括在本發明範疇內。

本發明化合物亦可藉由經皮裝置投與。因此，經皮投與可使用儲集層型或多孔膜型或固體基劑類皮膚貼來實現。

上述用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅為代表性的。其他材料以及加工技術及其類似物闡述於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分，其以引用的方式併入本文中。

本發明化合物亦可以持續釋放形式投與或自持續釋放藥物傳遞系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington, 1985)中。

以下調配實例說明可根據本發明製備之代表性醫藥組合物。然而，本發明不限於以下醫藥組合物。

配方1-錠劑

式I之本發明化合物可以乾燥粉末形式與無水明膠黏合劑以約1:2重量比混合。可添加次要量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物可在製錠機中形成為240-270 mg錠劑(每粒錠劑80-90 mg式I之本發明活性化合物)。

配方2 - 膠囊

式I之本發明化合物可以乾燥粉末形式與澱粉稀釋劑以約1:1重量比混合。可將混合物填充至250 mg膠囊中(每粒膠囊125 mg式I之本發明活性化合物)。

配方3 - 液體

式I之本發明化合物(125 mg)可與蔗糖(1.75 g)及三仙膠(4 mg)混合，且所得混合物可摻合、壓過10號網眼U.S.篩，接著與先前製備的微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉(11:89，50 mg)於水中之溶液混合。苯甲酸鈉(10 mg)、調味劑及著色劑可用水稀釋且在攪拌下添加。接著可在攪拌下添加足夠水。接著可添加更多足夠水產生5 mL之總體積。

配方4 - 錠劑

式I之本發明化合物可以乾燥粉末形式與無水明膠黏合劑以約1:2重量比混合。可添加次要量之硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物可在製錠機中形成為450-900 mg錠劑(150-300 mg式I之本發明活性化合物)。

配方5 - 注射劑

式I之本發明化合物可溶解或懸浮於無菌生理食鹽水緩衝之可注射水性介質中，達到約5 mg/mL之濃度。

配方6 - 局部

硬脂醇(250 g)及白凡士林(250 g)可在約75°C下熔融，接著可添加式I之本發明化合物(50 g)、對羥基苯甲酸甲酯(0.25 g)、對羥基苯甲酸丙酯(0.15 g)、月桂基硫酸鈉(10 g)及丙二醇(120 g)溶解於水(約370 g)中之混合物，且可攪拌所得混合物直至其凝結。

治療方法

在一個實施例中，本發明提供本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其用於藥劑中。在一特定實施例中，本發明提供本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其用於治療囊狀纖維化。在一更特定實施例中，囊狀纖維化係由I、II、III、IV及/或VI類突變引起。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其用於該用以治療囊狀纖維化之藥劑。在一更特定實施例中，囊狀纖維化係由I、II、III、IV及/或VI類突變引起。

在一個實施例中，本發明提供包含本發明化合物及另一治療劑之醫藥組合物。在一特定實施例中，另一治療劑為囊狀纖維化治療劑。在一更特定實施例中，囊狀纖維化係由I、II、III、IV及/或VI類突變引起。

在治療態樣之額外方法中，本發明提供治療罹患囊狀纖維化之哺乳動物的方法，該等方法包含向有需要之患者投與有效量之本發明化合物或一或多種本文所述之醫藥組合物。在一更特定實施例中，囊狀纖維化係由I、II、III、IV及/或VI類突變引起。

本發明化合物可作為單獨活性劑投與或可與其他治療劑，包括展示相同或類似治療活性及判斷對該組合投與安全且有效之其他化合物組合投與。在一特定具體實例中，共投與兩種(或兩種以上)試劑允許顯著降低各待使用試劑之劑量，藉此減輕所見副作用。

在一個實施例中，本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組

合物作為藥劑投與。在一特定實施例中，該醫藥組合物另外包含另一活性成分。

在一個實施例中，本發明化合物與另一治療劑共投與以治療囊狀纖維化，特定試劑包括(但不限於)抗生素(例如胺基糖苷類、黏菌素、安曲南 (aztreonam)、環丙沙星 (ciprofloxacin)、阿奇黴素 (azithromycin))、祛痰劑(例如高張生理食鹽水、乙醯半胱胺酸、 α 去氧核糖酶、地紐福索(denufosol))、CFTR校正劑(例如 VX-809、VX-661、VX-983)、胰臟酶補充劑(例如胰酶、胰脂肪酶)。

如技術人員將瞭解，共投與包括作為同一治療方案之部分向患者傳遞兩種或兩種以上治療劑之任何方式。而兩種或兩種以上試劑可單個調配物中同時投與，此並非必需。該等試劑可在不同調配物中且在不同時間投與。

化學合成程序

通用

本發明化合物可使用以下通用方法及程序自容易獲得之起始物質製備。應瞭解，除非另外規定，否則當給定典型或較佳製程條件(亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規優化程序來確定。

此外，如熟習此項技術者將顯而易知，可能必需習知保護基來防止某些官能基經歷非所需反應。此項技術中熟知針對特定官能基之適合保護基以及針對保護及脫除保護基之適合條件的選擇(Wuts及 Greene, 2012)。

詳細呈現以下方法以製備如上文所定義之本發明化合物及比較實例。本發明化合物可由熟習有機合成技術者自己知或市售起始物質及試劑製備。

除非另外規定，否則所有試劑均為商品級且未經進一步純化即按原樣使用。反應使用市售無水溶劑且在惰性氛圍下進行。除非另外規定，否則所有其他情形中均使用試劑級溶劑。管柱層析在矽膠60 (35-70 μm)上進行。使用預先塗佈之矽膠F-254盤(0.25 mm厚)進行薄層層析法。在Bruker DPX 400 NMR光譜儀(400 MHz)或Bruker Advance 300 NMR光譜儀(300 MHz)上記錄¹H NMR光譜。¹H NMR譜之化學位移(δ)以相對於四甲基矽烷(δ 0.00)或作為內標之適當殘餘溶劑峰(亦即CHCl₃ (δ 7.27))的百萬分率(ppm)報導。多重性以單峰(s)、二重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、五重峰(quin)、多重峰(m)及寬峰(br)形式給出。電噴霧MS譜在Waters平台LC/MS光譜儀上或使用與Waters質量偵測器3100光譜儀耦接之Waters Acquity H-Class UPLC獲得。所用管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1mm ID × 50mm L、Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1mm ID × 30 mm L或Waters Xterra MS 5μm C18, 100 × 4.6mm。該等方法使用MeCN/H₂O梯度(H₂O含有0.1% TFA或0.1% NH₃)或MeOH/H₂O梯度(H₂O含有0.05% TFA)。使用Biotage Initiator進行微波加熱。

在具有UV偵測之Agilent HP1100系統上分離外消旋混合物。所用管柱：Chiralpak 1A (10 × 250 mm，5 μm)。所用溶劑：*i*PrOH及*t*BME。或者，使用SFC2系統進行分離。所用管柱：Lux纖維素-4。所用溶劑：CO₂及MeOH。在具有UV偵測之Agilent HP1100系統上測定對映異構純度。所用管柱：Chiralpak IA (4.6 × 250 mm，5 μm)。所用溶劑：*i*PrOH及*t*BME。

實驗部分中所用之縮寫清單：

縮寫	定義
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
MeCN	乙腈
DMF	N,N-二甲基甲醯胺

縮寫	定義
Cat.	催化量
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
NMR	核磁共振

縮寫	定義
DMSO	二甲亞砜
LC-MS	液相層析-質譜
EtOAc	乙酸乙酯
APCI	大氣壓化學離子化
Rt	滯留時間
s	單峰
br s	寬單峰
m	多重峰
min	分鐘
mL	毫升
μ L	微升
g	公克
mg	毫克
PS-CDI	聚合物支撐之碳化二亞胺
PS-trisamine	聚合物支撐之參胺
TEA	三乙胺
mmol	毫莫耳
HPLC	高壓液相層析
NMP	N-甲基吡咯啉酮
AcCl	乙醯氯
ppm	百萬分率
HOBt	N-羥基苯并三唑

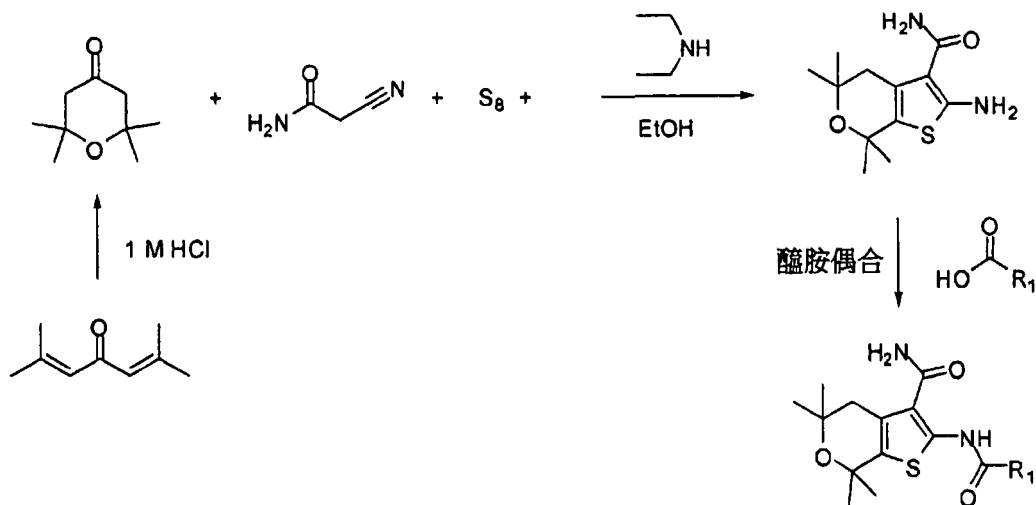
縮寫	定義
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
Cpd	化合物
Mtd	方法
Int	中間物
MW	分子量
Mes	量測分子量
NA	無效
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷
μm	微升
<i>t</i> BME	第三丁基甲基醚
<i>i</i> PrOH	異丙醇
SEM-Cl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DMA	二甲基乙醯胺
NaOEt	乙醇鈉
chir sep	對掌性分離
<i>t</i> BuOLi	第三丁醇鋰

本發明化合物之合成製備

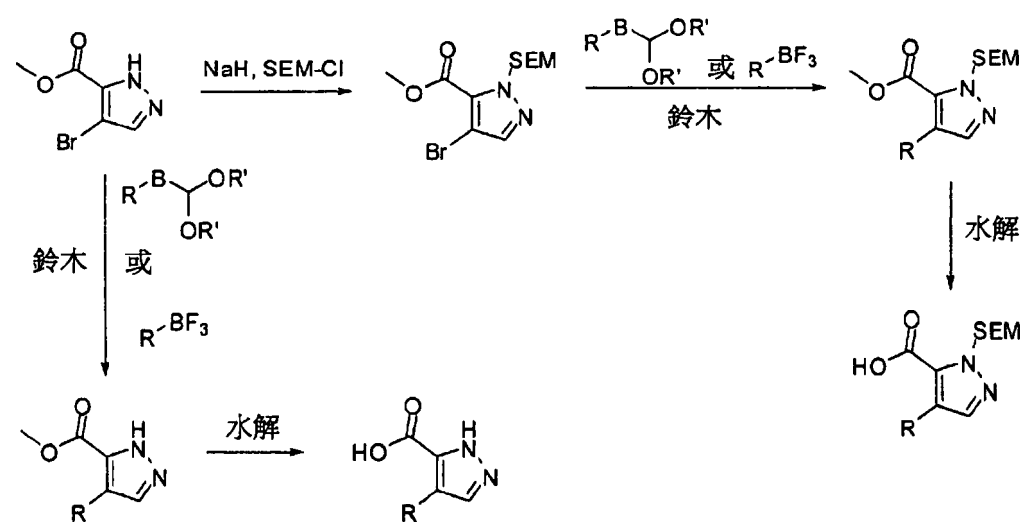
實例1. 通用合成法

可根據以下方案製備本發明化合物及比較實例。

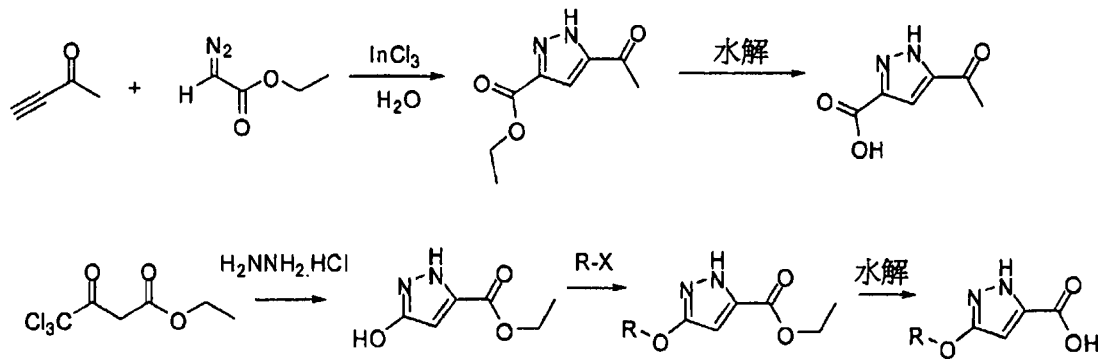
流程1：核心合成及隨後醯胺偶合



流程2：合成4-取代之吡唑衍生物

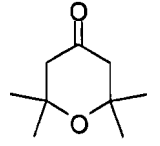


合成3：合成3-取代之吡唑衍生物



實例2. 合成中間物

中間物2：2,2,6,6-四甲基四氫-4H-吡喃-4-酮



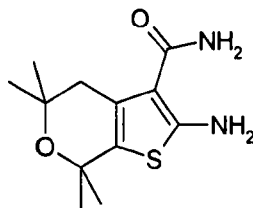
將佛爾酮或2,6-二甲基-2,5-庚二烯-4-酮(1當量)與1 M HCl水溶液混合且在40℃下攪拌所獲得之乳液6天。將水相用DCM萃取，且將有機相濃縮且藉由蒸餾純化獲得所要產物。

中間物2之替代合成

向20 L反應器中裝入6M HCl水溶液且升溫至30℃。在40℃下，在劇烈攪拌時添加熔融佛爾酮長達3小時，直至完成。接著使所得溶液冷卻至30℃且用4 × 1 L DCM萃取。經合併之有機相用NaHCO₃飽和溶液(400 mL)洗滌且經Na₂SO₄乾燥。接著真空濃縮所得粗混合物，且

最終藉由蒸餾純化。

中間物3：2-胺基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]呋喃-3-甲醯胺



途徑1：

向含有2,2,6,6-四甲基四氫-4H-呋喃-4-酮(中間物2，1當量)之燒瓶中添加氰基乙醯胺(1當量)、硫(0.9當量)及二乙胺(1.1當量)。接著添加EtOH且在40℃下攪拌所得混合物隔夜。將反應物用水稀釋且藉由蒸發部分濃縮，使固體沈澱，藉由過濾分離。接著用水及己烷洗滌濾餅獲得所要產物。

中間物3之替代合成1

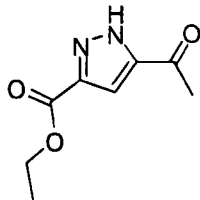
開始在惰性氛圍下，在80℃下，在EtOH中加熱2,2,6,6-四甲基四氫-4H-呋喃-4-酮(中間物2，1當量)、氰基乙醯胺(1.1當量)及嗎啉(1.5當量)。加熱6小時後，使混合物冷卻，且添加硫(1.1當量)。隨後，在80℃下加熱混合物隔夜，接著真空濃縮且用飽和NH₄Cl及NaHCO₃萃取。隨後將有機相經MgSO₄乾燥、過濾且真空濃縮。所得殘餘物最終可藉由管柱層析純化。

中間物3之替代合成2

向具有機械攪拌棒(400 rpm)及回流冷凝器之20 L玻璃反應器中裝入2,2,6,6-四甲基四氫-4H-呋喃-4-酮(中間物2) (1.466 kg，9.01 mol，1當量)及2-氰基乙醯胺(1.363 kg，1.8當量)，隨後添加絕對EtOH (4.5 L)及嗎啉(0.706 kg，0.9當量)。在75℃(內部溫度)下加熱所得懸浮液23小時。23小時後，在75℃下以一份添加硫(0.26 kg，0.9當量)，且再所得懸浮液90分鐘，隨後將所得溶液冷卻至20℃。接著，真空濃縮全

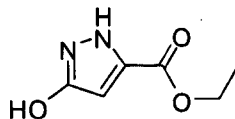
部溶液(50 mbar/45℃)獲得固體殘餘物。在75℃下以一份添加水(13.5 L)且將混合物冷卻至22℃。繼續攪拌(在22℃下700 rpm)2.5小時。藉由過濾分離固體，真空抽吸乾燥，且隨後在真空烘箱中在40℃下3天，獲得所要產物。

中間物7：5-乙醯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



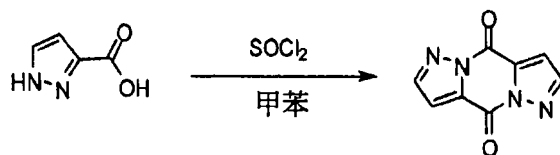
向 InCl_3 (0.2當量)於水中之溶液添加丁-3-炔-2-酮 (中間物5，1當量)及重氨基乙酸乙酯(中間物6，1.1當量)且在室溫下攪拌30分鐘。在室溫下攪拌隔夜後，用水稀釋混合物且用EtOAc萃取。乾燥所得有機相且蒸發獲得所要產物。

中間物9：5-羥基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯



在EtOH中混合4,4,4-三氯-3-側氧基-丁酸乙酯(中間物8，1當量)及 $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{HCl}$ (1.1當量)。分餾所得混合物隔夜。接著蒸發混合物且藉由層析純化所得粗產物獲得中間物9以及5-乙氧基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯(中間物10)。

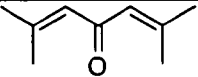
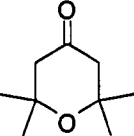
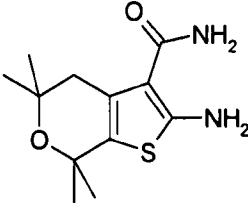
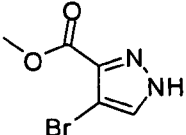
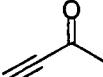
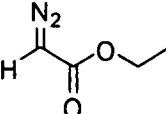
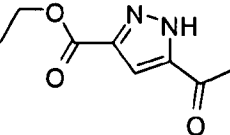
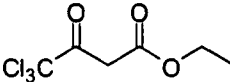
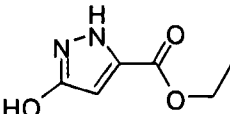
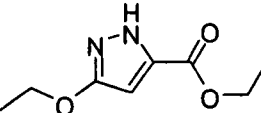
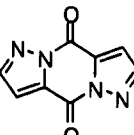
中間物11：二吡唑并[1,5-a;1',5'-d]吡嗪-4,9-二酮



在室溫下將10 g (89 mmol)吡唑甲酸懸浮於甲苯100 mL中。接著，添加2當量亞硫醯二氯，隨後催化量之DMF(0.5ml)。在75℃下攪拌混合物1小時。在70℃下1小時後，將反應物冷卻至室溫，藉由過濾收集固體材料，用甲苯洗滌且再懸浮於DCM中。添加三乙胺(2當量)

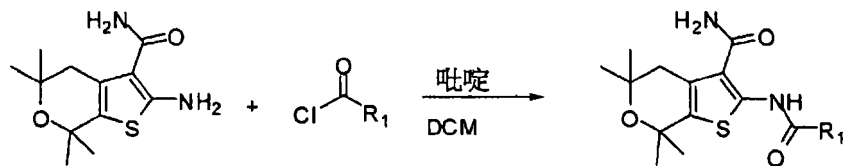
且在室溫下攪拌懸浮液2小時。藉由過濾收集產物，用DCM洗滌且在40℃真空下乾燥獲得所要產物。

表I. 本發明化合物之說明性中間物

中間物	結構	SM	MW	Mes
1		市售	138	139
2		市售或中間物1	156	157
3		中間物2	254	238
4		市售	205	205-207
5		市售	68	NA
6		市售	114	NA
7		中間物5，中間物6	182	183
8		市售	69	NA
9		中間物8	156	157
10		中間物8	184	185
11		市售	188	—

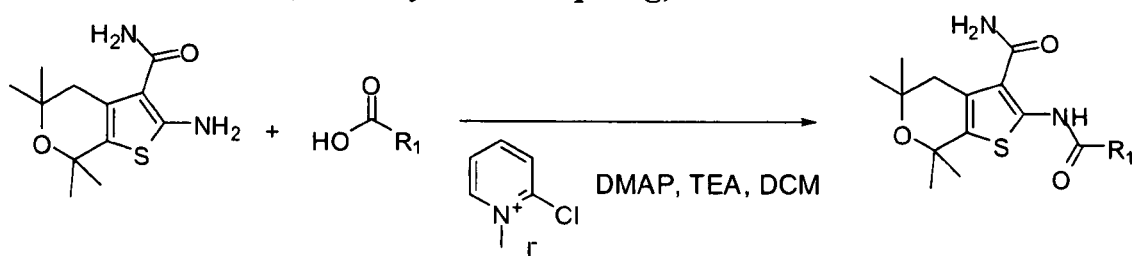
實例3. 製備本發明化合物之通用合成法

方法A1：使用酸氯化物之醯胺偶合



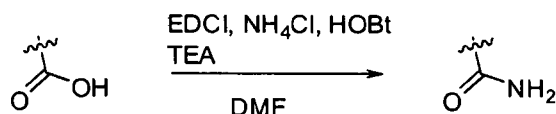
將胺基-噻吩(1當量)與DCM及吡啶(1.5當量)混合。在冰浴中冷卻此混合物。將藉由方法B獲得或來自商業來源之酸氯化物(1.15當量)溶解於DCM中且添加至此混合物中。添加完成時，移除冰浴且在室溫下攪拌所得混合物1-2小時。接著蒸發混合物，其藉由製備型層析純化殘餘物獲得所要產物。

方法A2：向山偶合(Mukaiyama coupling)



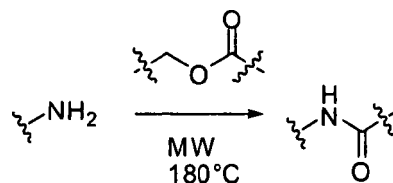
向反應容器裝入含胺基-噻吩(1當量)、甲酸(2當量)、DMAP(0.5當量)、TEA(4當量)及2-氯-1-甲基吡啶鎘碘(2當量)之DCM。在50℃下攪拌混合物2小時後，冷卻混合物，用DCM稀釋且用NaHCO₃水溶液洗滌。將有機相經MgSO₄乾燥。蒸發獲得粗殘餘物，藉由製備型層析純化獲得所要產物。

方法A3：一級醯胺形成



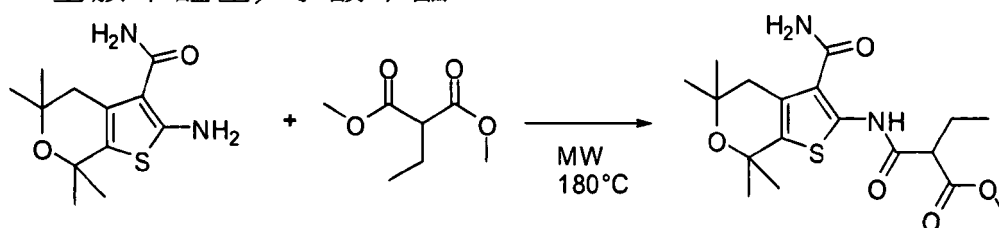
將酸(1當量)溶解於DMF及NH₄Cl(2當量)中，添加TEA (2當量)、HOBt (1.5當量)及EDC (1.5當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用EtOAc稀釋混合物，且用鹽水洗滌。蒸發有機相且藉由製備型層析純化所得粗產物獲得所要產物。

方法A4：醯胺與酯偶合



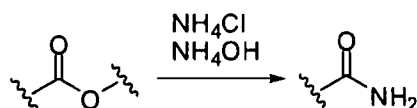
胺(1當量)與酯(10當量)混合，且在高溫(180°C 或180°C 以上)下在微波烘箱中加熱所得混合物。30分鐘後，將混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。蒸發有機相獲得殘餘物，其原樣用於下一步驟中。

說明性實例：2-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)-丁酸甲酯



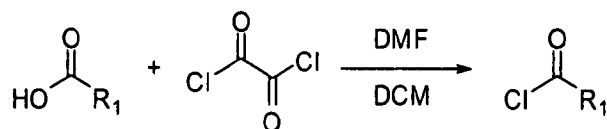
胺(100 mg, 0.39 mmol)與2-乙基-丙二酸二甲酯(0.6 mL, 3.99 mmol)混合，且在180°C下在微波烘箱中加熱所得混合物。30分鐘後，將混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。蒸發有機相獲得殘餘物，其原樣使用。

方法A5：醯胺形成



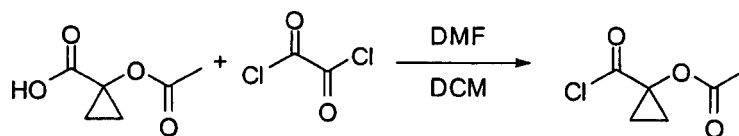
將酯(1當量)與NH₄Cl (刮勺)及NH₄OH溶液混合。在室溫下攪拌所得混合物直至反應完成。將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。接著乾燥及蒸發有機層。藉由層析純化獲得所要產物。

方法B：酸氯化物形成



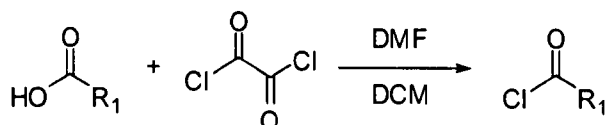
將酸(1當量)溶解於DCM中且用乙二醯氯(10當量)及幾滴DMF處理。在45°C下在密封試管中攪拌混合物1.5小時。接著蒸發混合物，且粗產物原樣使用。

說明性實例：乙酸1-氯羰基-環丙酯



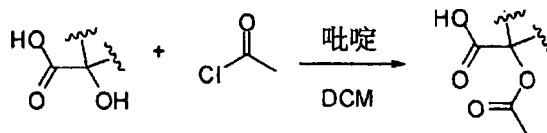
將1-乙醯氧基-環丙烷甲酸(100 mg, 0.69 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液用乙二醯氯(0.59 mL, 6.9 mmol)及一滴DMF處理，接著在45°C下在密封試管中攪拌1小時。蒸發溶劑及過量乙二醯氯(藉由用洗滌若干次)獲得酸氯化物(72.7 mg)，其原樣用於下一步驟中。

方法B2：酸氯化物形成。



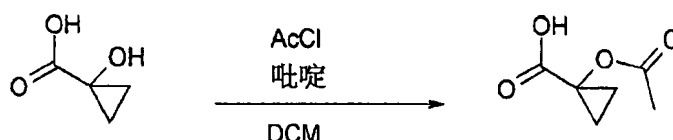
將酸(1當量)溶解於DCM中且用乙二醯氯(10當量)及幾滴DMF處理。在45°C下，在密封試管中攪拌混合物1.5小時。接著蒸發混合物，且粗產物原樣使用。

方法C1：羥基-酸之乙醯基保護



將醇(1當量)與吡啶(1.2當量)及DCM混合且在0°C下冷卻所得溶液。逐滴添加AcCl (1當量)之後，在室溫下攪拌混合物3小時，接著用NH₄Cl水溶液洗滌混合物且用DCM萃取水相兩次。經合併之有機相經MgSO₄乾燥，過濾及蒸發至殘餘物，將其原樣使用。

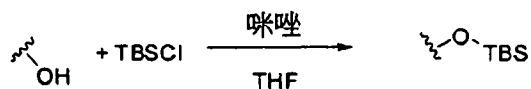
說明性實例：1-乙醯氧基-環丙烷甲酸



將1-羥基-環丙烷甲酸(100 mg, 0.98 mmol)及吡啶(100 µL)於3 mL DCM中之溶液冷卻至0°C。接著將乙醯氯(80 µL, 1.18 mmol)於3 mL DCM中之溶液逐滴添加至冰冷之混合物中。添加後，在室溫下攪

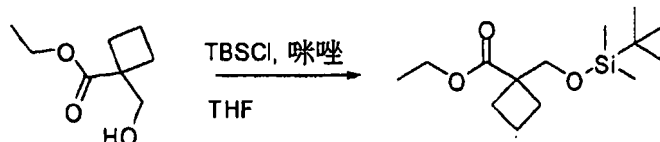
拌所得混合物3小時。隨後，用洗飽和 NH_4Cl 滌混合物。用DCM萃取水相兩次。將經合併之有機相合併，經 MgSO_4 乾燥，過濾及蒸發獲得所要產物，將其原樣使用。

方法C2：羥基之TBS保護



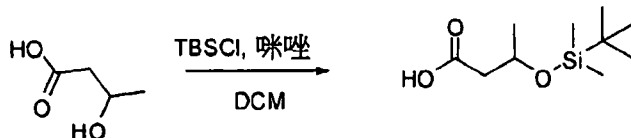
在 0°C 下，將醇(1當量)溶解於無水THF中。添加咪唑(1.4當量)及TBSCl(1.2當量)後，在 0°C 下攪拌溶液30分鐘。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發獲得殘餘物，將其溶解於EtOAc中。此有機相用 NH_4Cl 萃取。有機相接著經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

說明性實例：1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-環丁烷甲酸乙酯



將醇(400 mg, 2.5 mmol)溶解於無水THF (4 mL)中。將溶液冷卻至 0°C 且添加咪唑(238 mg, 3.5 mmol)及TBSCl (457 mg, 3.0 mmol)。30分鐘後，在室溫下攪拌混合物隔夜。接著真空濃縮反應混合物，且將殘餘物再溶解於EtOAc中。此有機相用 NH_4Cl 萃取。有機相接著經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

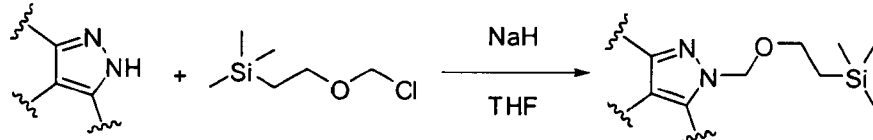
說明性實例：3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丁酸



將3-羥基-丁酸(500 mg, 4.8 mmol)溶解於TBSCl (1.5 g, 10.1 mmol)於無水DCM (48 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著過濾所得懸浮液且將所獲得殘餘物用DCM洗滌，接著在 Et_2O 中攪拌及過濾。蒸發所獲得之濾液獲得所要產物，將其原樣使

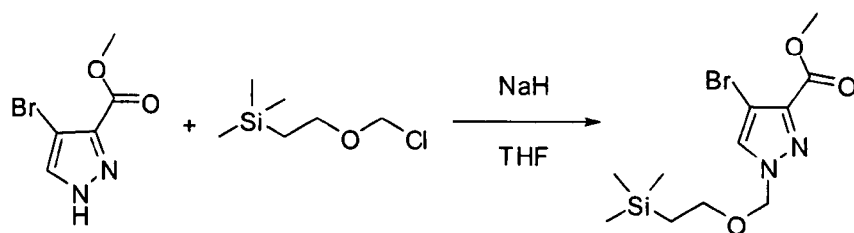
用。

方法C3：吡唑之SEM保護



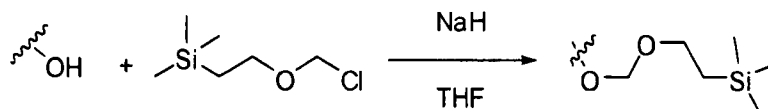
在0℃下，將吡唑(1當量)溶解於無水THF中。添加NaH (1.5當量)後，在0℃下，在N₂氛圍下，攪拌混合物30分鐘。隨後，緩慢添加SEM-Cl (1.5當量)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後，將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將有機相分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

說明性實例：4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯



在0℃下，將吡唑(中間物4，2 g，9.76 mmol)溶解於無水THF(20 mL)中。添加NaH (60重量%，584 mg，14.6 mmol)後，在0℃下，在N₂氛圍下攪拌混合物30分鐘。隨後，緩慢添加SEM-Cl (2.58 mL，14.6 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後，將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將有機相分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

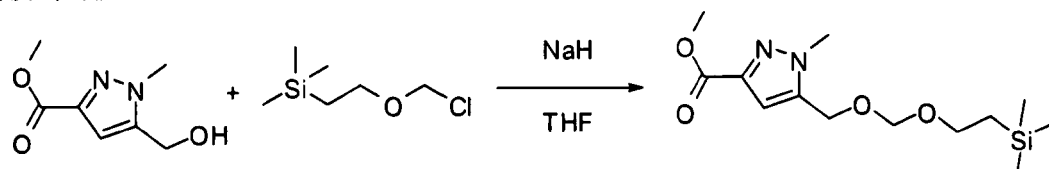
方法C4：醇之SEM保護



在0℃下，將醇(1當量)溶解於無水THF中。添加NaH (1.3當量)後，在0℃下，在N₂氛圍下，攪拌混合物30分鐘。隨後，緩慢添加SEM-Cl (1.2當量)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。若剩餘任何起

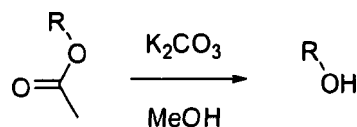
始物質，則添加額外NaH及SEM-Cl。最終，將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將有機相分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

說明性實例：1-甲基-5-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯



在0℃下，以市售醇(170 mg, 1 mmol)為起始物質，製備無水THF(2 mL)之溶液。添加NaH (60重量%，44 mg, 1.3 mmol)後，在0℃下，在N₂氛圍下，攪拌混合物30分鐘。隨後，緩慢添加SEM-Cl (0.212 mL, 1.2 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。添加另一量之NaH (22 mg, 0.65 mmol)及SEM-Cl (0.1 mL, 0.6當量)且現於80℃下攪拌反應物4小時。最終，將混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。將有機相分離，經Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

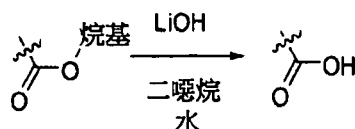
方法D1：對乙醯基脫除保護基



將乙醯基酯(1當量)溶解於MeOH中且用K₂CO₃ (2當量)處理，且在室溫下攪拌隔夜。添加額外K₂CO₃ (2當量)且在60℃下加熱所獲得之混合物5小時。蒸發獲得殘餘物，將其藉由製備型層析純化。

可使用含LiOH (3當量)之MeOH-水混合物代替使用含K₂CO₃之MeOH。

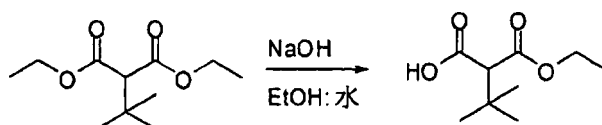
方法D2：酯水解



在二噁烷:水混合物(2:1)中混合酯(1當量)與LiOH (3當量)。在40℃下攪拌混合物3小時。蒸發獲得水相，將其酸化至pH=1。形成懸浮液，將其過濾獲得呈固體狀之所要產物。

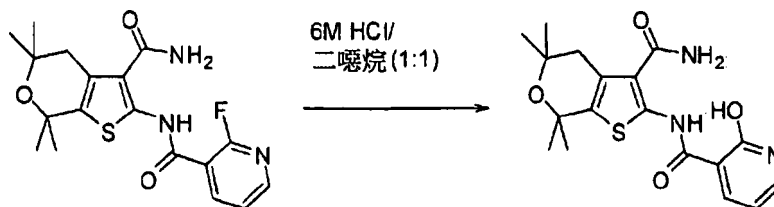
亦可藉由用EtOAc或DCM萃取分離所要酸。乾燥及蒸發有機溶劑，接著獲得酸，其可原樣使用。亦可使用NaOH代替LiOH。可使用可與水混溶之其他有機溶劑(如MeOH或EtOH)替換二噁烷。

說明性實例：2-第三丁基-丙二酸單乙酯



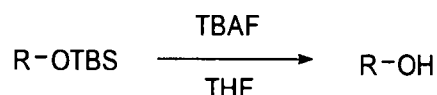
將市售2-第三丁基-丙二酸二乙酯(1 g, 4.6 mmol)溶解於EtOH (7 mL)中。添加1N NaOH溶液(5.06 mL, 5.06 mmol)且在40℃下攪拌所得混合物隔夜。隨後，使用HCl將混合物酸化至pH=1。用EtOAc萃取獲得有機相，將其經MgSO₄乾燥，過濾及蒸發獲得所要產物。

方法D3：水解成吡啶酮



將2-氟吡啶溶解於6 M HCl水溶液與二噁烷之混合物中。在70℃下加熱混合物6小時。蒸發獲得水相，將其用K₂CO₃飽和溶液淬滅。過濾所獲得之懸浮液獲得固體，將其用水洗滌。用MeOH濕磨此固體獲得所要產物。

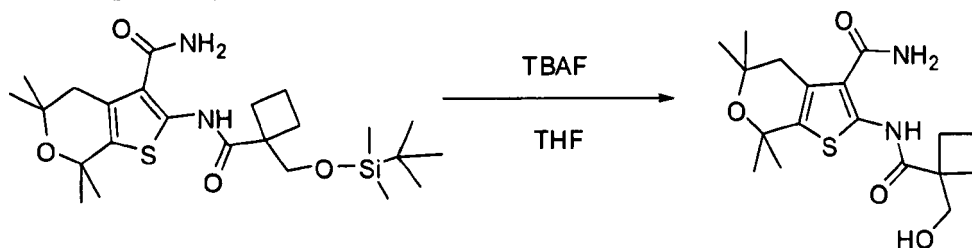
方法D4：對TBS脫除保護基



將矽烷基醚(1當量)溶解於無水THF中且在0℃下冷卻此溶液。添加TBAF(1.1當量)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將溶液用NH₄Cl飽和溶液稀釋且用EtOAc萃取。蒸發有機相獲得殘餘物，將其藉由製備型

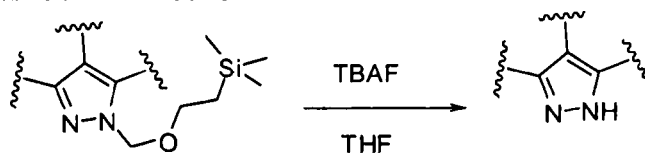
層析純化。

說明性實例：2-(1-(羥基甲基)環丁烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺



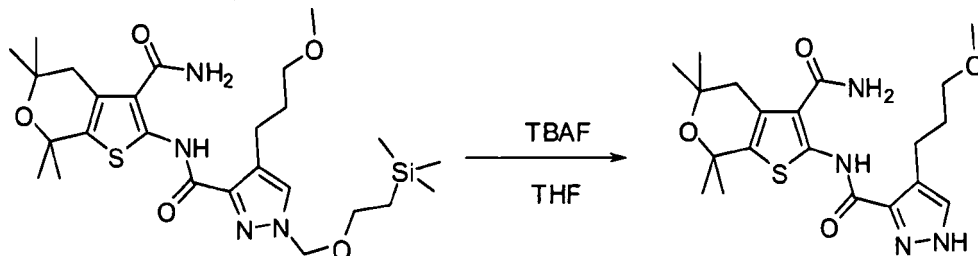
將矽烷基醚(474 mg, 0.99 mmol)溶解於無水THF (1.5 mL)中，且在0℃下冷卻此溶液。添加TBAF (1.09 mL THF中之1 M溶液，1.08 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將溶液用NH₄Cl飽和溶液稀釋且用EtOAc萃取。蒸發有機相獲得殘餘物，將其藉由製備型層析純化獲得所要產物。

方法D5：對吡唑脫除SEM保護基



將SEM保護之吡唑(1當量)與一起TBAF (THF中1 M溶液，3當量)溶解於THF中。在密封微波管中，在惰性氛圍下，在70℃下加熱所得溶液隔夜。隨後，蒸發反應混合物且用EtOAc稀釋所獲得之粗產物。有機相用鹽水萃取且蒸發獲得殘餘物，將其藉由製備型層析純化。

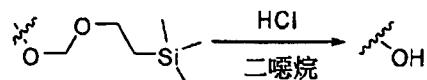
說明性實例：N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺



將SEM保護之吡唑(25 mg, 0.046 mmol)與TBAF (THF中之1 M溶液，136 μL, 0.438 mmol)一起溶解於THF(1 mL)中。在密封微波管

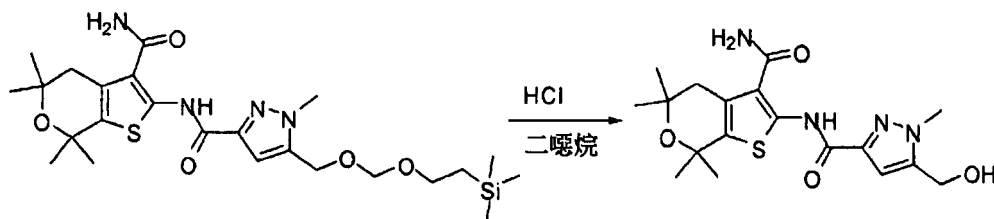
中，在惰性氛圍下，在70℃下加熱所得溶液隔夜。隨後，蒸發反應混合物且用EtOAc稀釋所獲得之粗產物。有機相用鹽水萃取及蒸發獲得殘餘物，將其藉由製備型層析純化獲得所要產物。

方法D6：對醇脫除SEM保護基



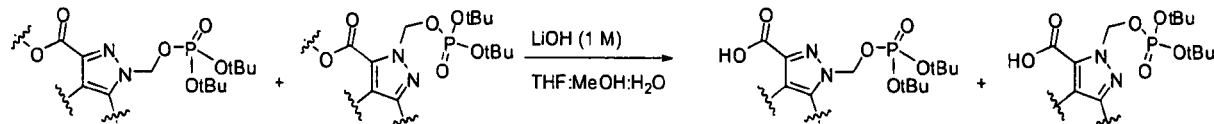
將SEM保護之醇(1當量)溶解於二噁烷中且向此混合物中添加4M HCl之二噁烷溶液(1當量)。在50℃下攪拌1小時後，將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發獲得粗產物，將其藉由製備型層析純化。

說明性實例：*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]嘓喃-2-基)-5-(羥基甲基)-1-甲基-吡唑-3-甲醯胺



將SEM保護之醇(523 mg, 1 mmol)溶解於二噁烷(10 mL)中且向此混合物中添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.25 mL, 1 mmol)。在50℃下攪拌1小時後，將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發獲得粗產物，將其藉由製備型層析純化。

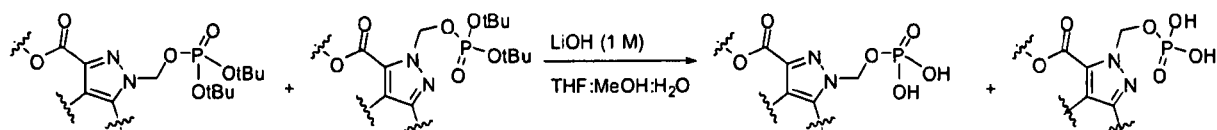
方法D7：酯水解



向酯(1當量)於THF:MeOH:H₂O中之溶液中添加LiOH (1當量)。在45℃下攪拌所得混合物。隨後，用水稀釋反應混合物且添加LiOH (1M溶液)直至pH=10。用CH₂Cl₂萃取水層，隨後使用1M HCl溶液酸化水相直至pH=3。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥及蒸發獲得粗產物。

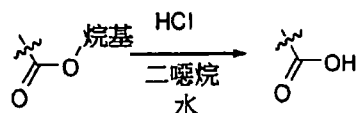
物，將其原樣使用。

方法D8：磷酸酯水解



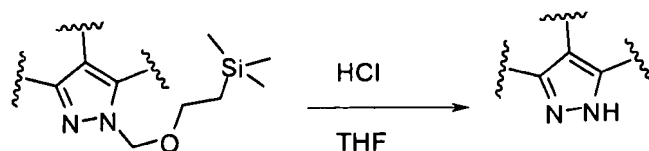
將磷酸酯(1當量)溶解於丙酮與H₂O之混合物(1:1)中且在40℃下攪拌隔夜。接著部分蒸發混合物且使用NH₄OH水溶液使水相呈鹼性。將此溶液用DCM萃取。隨後使用含12 M HCl之H₂O酸化水溶液。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥及蒸發。藉由製備型層析純化獲得粗產物獲得所要產物。使用製備型層析可分離2種區域異構體。

方法D9：酯水解



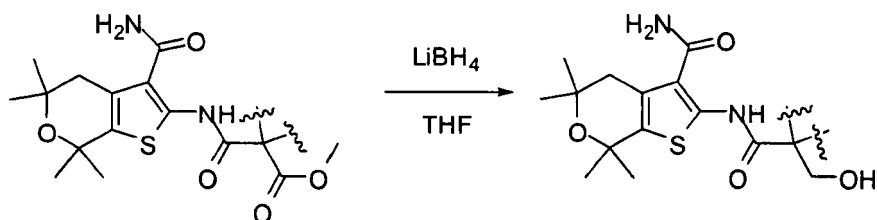
向2 M HCl_{aq}:二噁烷之混合物(1:1)中添加酯。在70℃下加熱所得混合物隔夜。可藉由用有機溶劑(如EtOAc或DCM)萃取獲得所要產物。或者，可藉由蒸發反應混合物且藉由層析純化所獲得之粗產物獲得所要產物。

方法D10：使用HCl對吡唑脫除SEM保護基



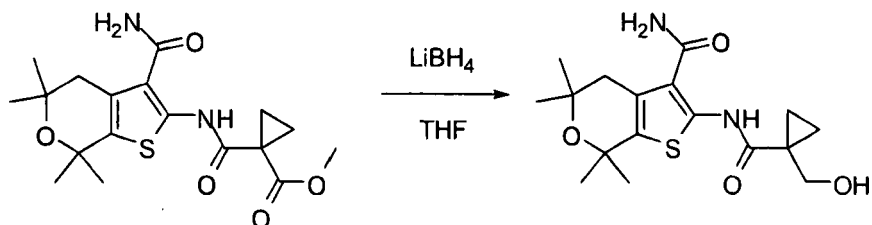
將SEM保護之吡唑(1當量)溶解於THF中且向此混合物中添加4M HCl之二噁烷溶液(3當量)。在50℃下攪拌混合物。當反應完成時，將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發獲得粗產物，將其藉由層析純化獲得所要產物。

方法E₁：使用LiBH₄之酯還原



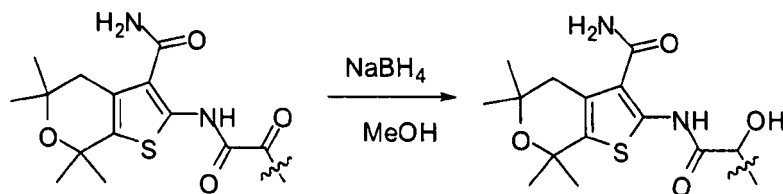
將酯(1當量)與 LiBH_4 (3當量)一起稱重至燒瓶中。將燒瓶置於冰浴中，隨後添加無水THF。當添加溶劑時，在室溫下攪拌混合物。4小時後，添加另一份3當量 LiBH_4 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後，用2 M HCl 淬滅反應物。蒸發有機溶劑且用DCM萃取所獲得之混合物。真空濃縮有機相，且藉由製備型層析純化殘餘物。

說明性實例：2-(1-(羥基甲基)環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-3-甲醯胺



將酯(900 mg, 2.34 mmol)與 LiBH_4 (153 mg, 7.02 mmol)一起稱重至燒瓶中。將燒瓶置於冰浴中且緩慢添加無水THF(20 mL)。攪拌5分鐘後，移除冰浴且在室溫下攪拌混合物。4小時後，在室溫下向混合物中添加另一份 LiBH_4 (153 mg, 7.02 mmol)。接著攪拌混合物隔夜。隨後，用2 M HCl 淬滅反應物。蒸發THF獲得水相，將其用DCM萃取。真空濃縮有機相，且藉由製備型層析純化殘餘物。

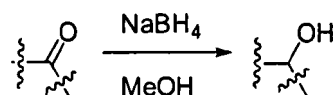
方法E₂：使用 NaBH_4 之酮還原



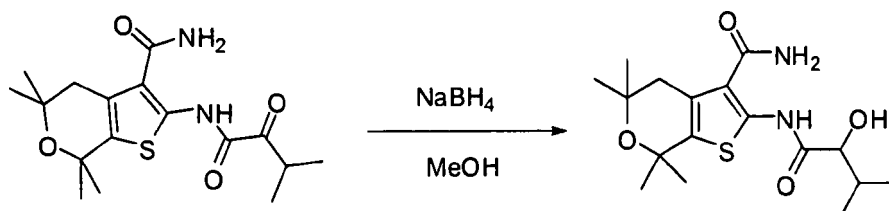
將酮(1當量)溶解於MeOH中且在0℃下冷卻所得溶液。添加 NaBH_4 (2當量)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物用水淬滅且用EtOAc萃取。蒸發有機相且藉由製備型層析純化所獲得之殘餘物獲得

所要化合物。

同一方法可應用於醛還原



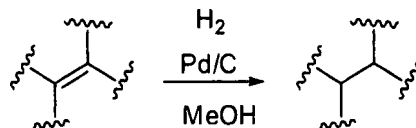
說明性實例：2-(2-羥基-3-甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺



將酮(338 mg, 0.96 mmol)溶解於MeOH (3.3 mL) 中且在0℃下冷卻所得溶液。添加NaBH₄ (67 mg, 1.92 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物用水淬滅且用EtOAc萃取。蒸發有機相且藉由製備型層析純化所獲得之殘餘物獲得所要化合物。

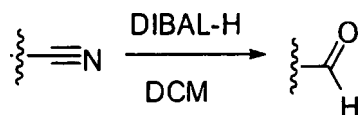
藉由在對掌性管柱上純化獲得對映異構純化合物。

方法E₃：使用H₂及Pd/C之烯烴還原



將烯烴(1當量)與Pd/C (10重量%，0.1當量)一起溶解於MeOH中且應用H₂氣球。在室溫下攪拌混合物直至反應完成。接著經矽藻土過濾混合物且濃縮所得液體獲得殘餘物，將其原樣使用或藉由製備型層析純化。

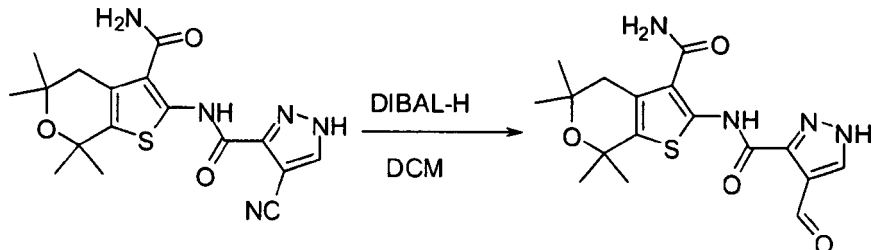
方法E₄：使用DIBAL-H之腈還原



將腈(1當量)溶解於DCM中且在-78℃下在N₂氛圍下冷卻所得溶液。向此混合物中，添加DIBAL-H於己烷(1 M, 4當量)中之溶液。在-78℃下攪拌反應物15分鐘，隨後使其升溫至室溫。攪拌隔夜後，視

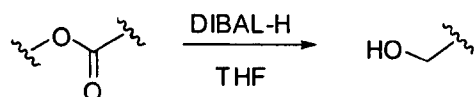
起始腓之轉化率而定添加額外DIBAL-H。隨後，用水及羅謝爾鹽(Rochelle's salt)淬滅混合物。用DCM萃取獲得有機相，將其乾燥及經二氧化矽過濾。蒸發後，獲得殘餘物，將其原樣使用。

說明性實例：4-甲醯基-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺



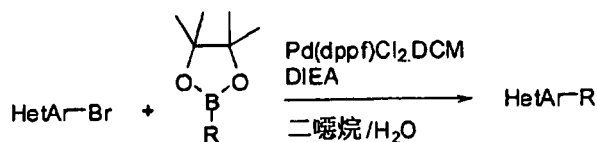
將腓(250 mg, 0.67 mmol)溶解於DCM (4 mL)中且在 -78°C 下在 N_2 氛圍下冷卻所得溶液。向此混合物中，添加DIBAL-H於己烷中之溶液(1 M, 2.68 mL, 2.68 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應物15分鐘，隨後使其升溫至室溫。攪拌隔夜後，在 -78°C 下添加額外DIBAL-H (2 mL, 2 mmol)。使溶液達到室溫且再攪拌1小時。隨後，用水及羅謝爾鹽淬滅混合物。用DCM萃取獲得有機相，將其乾燥及經二氧化矽過濾。蒸發後，獲得殘餘物，將其原樣使用。

方法E₅：使用DIBAL-H之酯還原



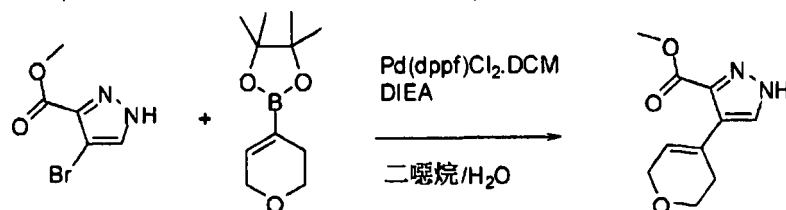
在 -78°C 下將酯(1當量)溶解於無水THF中。在惰性氛圍下，將DIBAL-H於己烷(2.2當量)中之混合物逐滴添加至混合物中。在 -78°C 下攪拌混合物10分鐘，隨後使混合物達到室溫。若反應不完全，則可添加額外當量之DIBAL-H。隨後，將混合物用HCl水溶液(2M)稀釋且用EtOAc萃取。將經合併之有機部分乾燥及蒸發。所獲得之粗產物可原樣使用或藉由製備型層析純化獲得所要產物。

方法F₁：鈴木偶合(Suzuki couple)



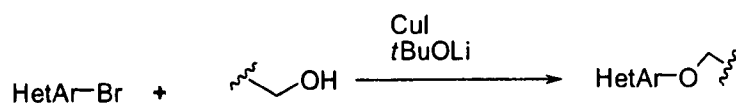
在二噁烷:水混合物(2:1)中混合雜芳基溴(1當量)與硼酸酯(1.25當量)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.07當量)及DIEA (2.5當量)。在110℃下加熱反應混合物直至反應完成。用DCM稀釋獲得有機相，將其用水洗滌。隨後，乾燥及蒸發有機相獲得殘餘物，將其原樣使用或藉由製備型層析純化。

說明性實例：4-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯



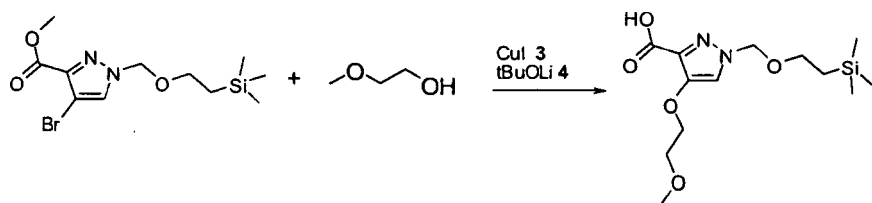
在二噁烷:水混合物(2:1, 3 mL)中混合吡唑(中間物4, 200 mg, 0.976 mmol)與硼酸酯(256 mg, 1.22 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (56 mg, 0.068 mmol)及DIEA (425 μL, 2.43 mmol)。在110℃下，在微波中加熱反應混合物2小時。用DCM稀釋獲得有機相，將其用水洗滌。隨後，乾燥及蒸發有機相獲得粗產物，將其原樣使用或藉由製備型層析純化。

方法F₂：Cu催化之醇偶合



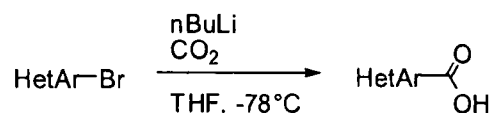
將雜芳基溴(1當量)與CuI (0.05當量)及tBuOLi (3.0當量)混合。使用醇作為溶劑。在120℃下，在微波中加熱反應混合物直至反應完成。將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。乾燥及蒸發有機層獲得粗產物，將其原樣使用或藉由層析純化。

說明性實例：4-(2-甲氧基-乙氧基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸



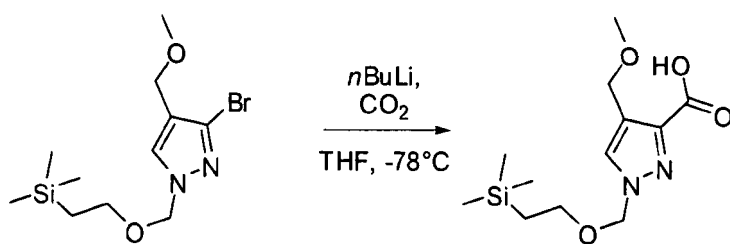
將吡唑(1.10 g, 3.28 mmol)與乙二醇(6 mL)混合。添加CuI (31 mg, 0.164 mmol)及tBuOLi (789 mg, 9.85 mmol)。在120°C下在微波中加熱混合物直至反應完成。在反應期間，將酯水解。隨後，將混合物用NaHCO₃飽和溶液稀釋且用EtOAc萃取。將水層酸化至pH=7且用EtOAc萃取。乾燥此有機相且蒸發獲得粗產物，將其原樣使用。

方法F₃：羧化



在-78°C下，將雜芳基溴(1當量)溶解於無水THF中。向此混合物中逐滴添加nBuLi於己烷(1.2當量)中之混合物。攪拌10分鐘後，使CO₂氣體鼓泡通過混合物。使混合物達到室溫且用水淬滅。水性混合物達到約pH 10且用EtOAc萃取。隨後將水層酸化至約pH 3且用EtOAc萃取。乾燥及蒸發所得有機部分獲得粗產物，將其原樣使用。

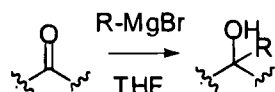
說明性實例：4-甲氧基甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸



在-78°C下將吡唑(161 mg, 0.5 mmol)溶解於無水THF(3 mL)中。向此混合物中逐滴添加nBuLi於己烷中之混合物(己烷中2.5 M, 240 μL, 0.6 mmol)。攪拌10分鐘後，使CO₂氣體鼓泡通過混合物。使混合物達到室溫且用水淬滅。使水性混合物達到約pH 10且用EtOAc萃取。隨後將水層酸化至約pH 3且用EtOAc萃取。乾燥及蒸發所得有機

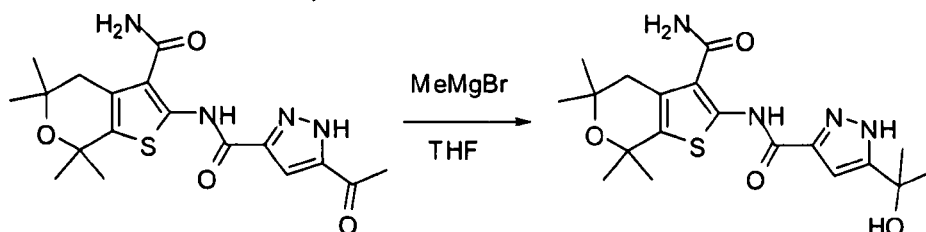
部分獲得粗產物，將其原樣使用。

方法G₁：格林納(Grignard)



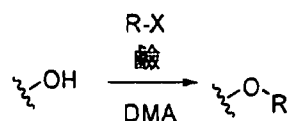
在N₂氛圍下，將羰基(1當量)溶解於無水THF中。在-78℃下冷卻此溶液，接著添加溴化有機鎂溶液(4當量)。添加後，使反應物達到室溫。隨後，將混合物用水淬滅且用NH₄Cl飽和溶液稀釋。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥、過濾及蒸發。

說明性實例：*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]呋喃-2-基)-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺



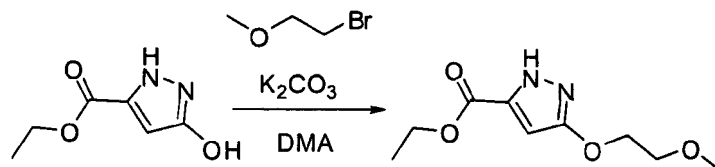
在N₂氛圍下，將羰基(98 mg, 0.25 mmol)溶解於無水THF中。在-78℃下冷卻此溶液，同時添加MeMgBr (乙醚中3 M, 0.33 mL, 1 mmol)。添加後，使反應物達到室溫。隨後，將混合物用水淬滅且用NH₄Cl飽和溶液稀釋。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥、過濾及蒸發。藉由製備型層析純化所獲得之粗產物，獲得所要產物。

方法H₁：醇之烷基化



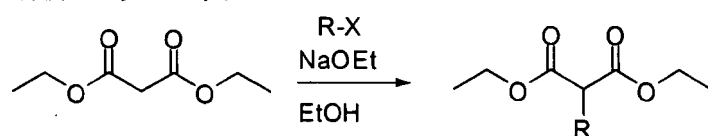
在DMA中混合醇(1當量)、烷基化劑(1當量)及鹼(1.2當量)之混合物。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後，用水淬滅混合物且用鹽水稀釋。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥、過濾及蒸發。所獲得之粗產物原樣使用。

說明性實例：5-(2-甲氧基-乙氧基)-2*H*-吡唑-3-甲酸乙酯



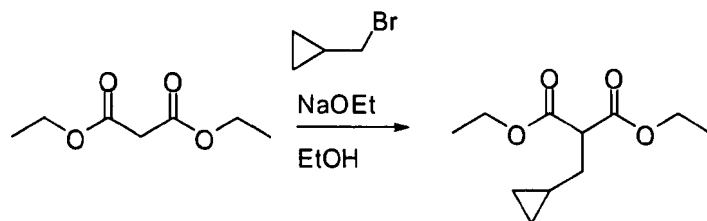
在DMA (1 mL)中混合醇(79 mg, 0.5 mmol)、1-溴-2-甲氧基-乙烷(47 μ L, 0.5 mmol)及 K_2CO_3 (83 mg, 0.6 mmol)之混合物。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後，用水淬滅混合物且用鹽水稀釋。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥、過濾及蒸發。所獲得之殘餘物原樣使用。

方法H₂：丙二酸酯之烷基化



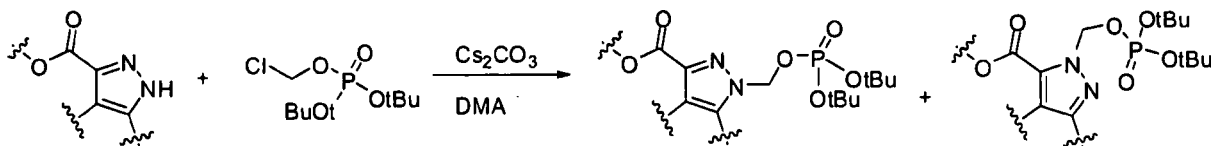
在0°C下攪拌NaOEt (1.1當量)於EtOH中之溶液。將丙二酸二乙酯(1當量)與所要烷基化劑(1.1當量)一起添加至此混合物中。使冰浴熔融且在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後，用水淬滅混合物且用乙醚萃取。乾燥及蒸發有機相獲得所要產物，將其原樣使用。

說明性實例：2-環丙基甲基-丙二酸二乙酯



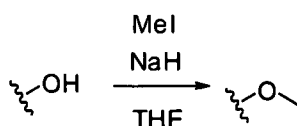
在0°C下冷卻NaOEt於EtOH中之溶液(2.7 M, 2.6 mL, 6.9 mmol)且添加丙二酸二乙酯(0.95 mL, 6.2 mmol)及另一份1.5 mL EtOH。隨後添加溴甲基環丙烷(0.67 mL, 6.9 mmol)。使所得混合物達到室溫且攪拌隔夜。隨後用水淬滅混合物且用乙醚萃取。乾燥及蒸發有機相獲得所要產物，將其原樣使用。

方法H3：吡唑環之烷基化



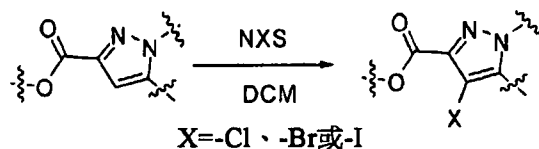
將磷酸二第三丁酯氯甲酯(1當量)與吡唑(1當量)及 Cs_2CO_3 (1.25當量)一起溶解於DMA中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用水稀釋獲得水相，將其用EtOAc萃取。乾燥及蒸發所獲得之有機相，獲得所要產物，將其原樣使用。

方法H₄：醇之甲基化



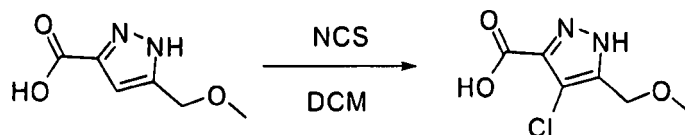
將醇混合物(1當量)溶解於無水THF中且在0℃下冷卻。分部分添加NaH (1.2當量)。在0℃下攪拌所得混合物10分鐘，隨後添加MeI (1.2當量)。最終，移除冰浴且在室溫下攪拌混合物。用水稀釋後，用EtOAc萃取混合物。乾燥及蒸發經合併之有機部分。所獲得之粗產物原樣使用或藉由層析純化獲得所要產物。

方法I₁：使用NXS鹵化



在55℃下攪拌吡唑(1當量)與N-鹵基丁二醯亞胺(NXS)(1.2當量)之溶液隔夜。視轉化率而定，可在隔夜攪拌後添加額外當量之NXS。藉由分配於水相與有機相之間來處理混合物。接著乾燥及蒸發有機相獲得殘餘物，將其藉由層析純化或原樣使用。

說明性實例：4-氯-5-甲氧基甲基-1H-吡唑-3-甲酸



在55℃下攪拌市售吡唑(156 mg, 1 mmol)與NCS (160 mg, 1.2當量)之溶液隔夜。添加額外31 mg (0.2 mmol) NCS且將混合物再保持於

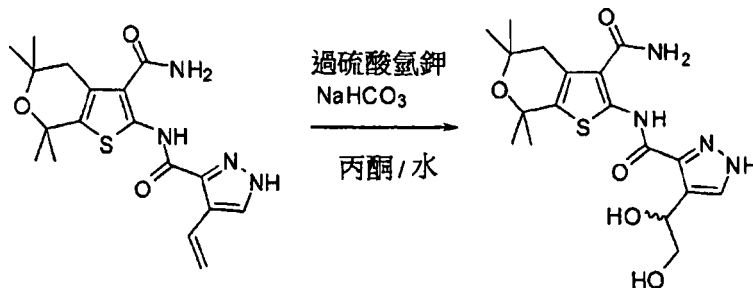
55°C 下4小時。接著用1M LiOH溶液稀釋混合物且用EtOAc洗滌。隨後，用2 M HCl溶液將水相酸化至pH=1。用EtOAc萃取獲得有機相，將其乾燥及蒸發獲得殘餘物，將其原樣使用。

方法J₁：烯烴氧化成二醇



向烯烴(1當量)於丙酮:水混合物(4:1)中之溶液中添加過硫酸氫鉀(2當量)及NaHCO₃ (4當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。視轉化率而定，在隔夜攪拌後可向混合物添加額外過硫酸氫鉀及NaHCO₃。接著濃縮混合物，用EtOAc稀釋且用Na₂SO₃溶液及水洗滌。乾燥及蒸發有機相獲得殘餘物，將其藉由製備型層析純化或原樣使用。

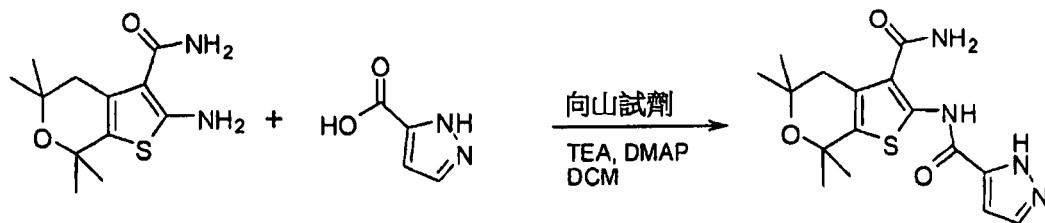
說明性實例：*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]呷喃-2-基)-4-(1,2-二羥基乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺



向烯烴(120 mg, 0.32 mmol)於丙酮:水混合物(4:1, 3mL)中之溶液中過硫酸氫鉀(395 mg, 0.64 mmol)及NaHCO₃ (108 mg, 1.28 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜後，向混合物中添加額外過硫酸氫鉀及NaHCO₃。在室溫下再攪拌混合物4小時。接著濃縮混合物，用EtOAc稀釋且用Na₂SO₃溶液及水洗滌。乾燥及蒸發有機相獲得殘餘物，將其藉由製備型層析純化獲得所要產物。

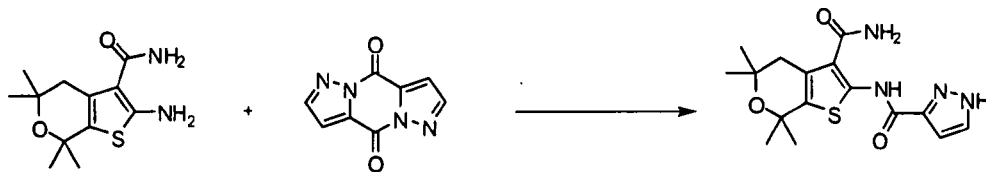
實例4. 製備本發明化合物之說明性實例

化合物2：*N*-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]呷喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺



將中間物3 (15 g, 59 mmol)及2H-吡啶-3-甲酸(9.9 g, 88 mmol)懸浮於DCM (250 mL)中。添加向山試劑(碘化2-氯-1-甲基吡啶鎘) (18.1 g, 71 mmol)、TEA (24.7 mL, 177 mmol)及DMAP (3.6 g, 29 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物隔夜，接著冷卻。蒸發混合物且將所獲得之粗產物懸浮於1 M HCl溶液中。攪拌10分鐘後，過濾懸浮液且分離所獲得之沈澱物。將沈澱物再懸浮於0.1 M檸檬酸溶液中。再次過濾獲得沈澱物。使用乙醚作為溶劑進行第三次濕磨，在過濾後獲得沈澱物。最終，將沈澱物(13.6 g)懸浮於EtOH(816 mL)中且在回流下加熱。向此懸浮液中，添加65 mL DMF且獲得澄清溶液。將溶液濃縮至275 mL且在0℃下冷卻。獲得懸浮液，藉由過濾分離固體，且乾燥濾餅獲得所要產物。

替代途徑

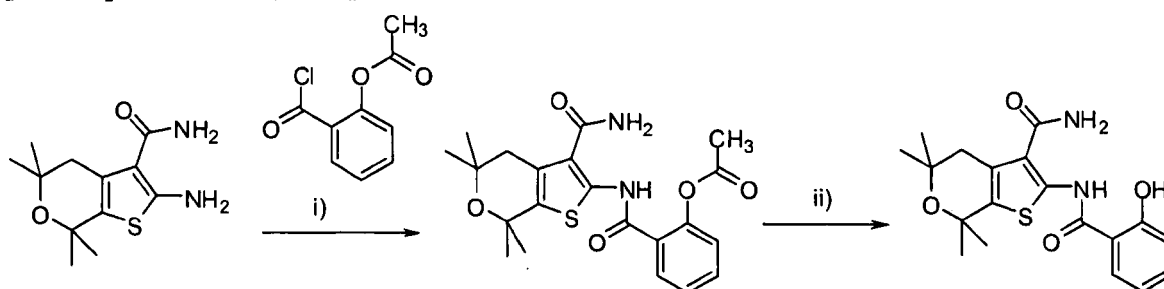


在環境溫度下，向600 g (2.36 mol)中間物3於DMAc (6 L)中之經攪拌(400 rpm)溶液中添加1.3當量中間物11。在室溫下，經5分鐘之時段向此所得懸浮液中分小份添加DIPEA (618 mL, 1.5當量)。將所得懸浮液加熱至80℃其在此溫度下攪拌18小時。將所得混合物冷卻至15℃且經30分鐘添加NH₄Cl飽和水溶液(7.5 L)，因此將內部溫度維持於15-24℃之間。藉由過濾收集所得固體產物，且在機械攪拌(600 rpm)下用水(7.5 L)濕磨30分鐘。過濾所得懸浮液且在機械攪拌下在MTBE (8 L)中濕磨所得固體45分鐘。藉由過濾分離所得固體，且在真空爐中

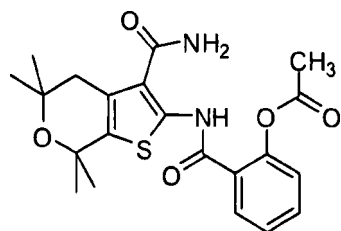
乾燥。

最終，藉由在乙醇中熱濕磨純化固體。因此，在78℃下將粗固體懸浮於絕對EtOH (16 L)中1.5小時。將懸浮液冷卻至20℃且隨後再攪拌1小時。藉由過濾收集固體產物，用500 mL及再用200 ml絕對EtOH洗滌，接著乾燥獲得所要產物。

化合物3：2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺

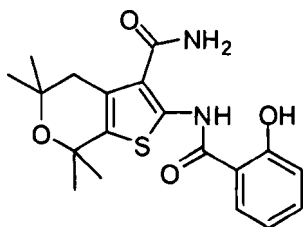


步驟i)：合成2-(2-乙醯氧基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺



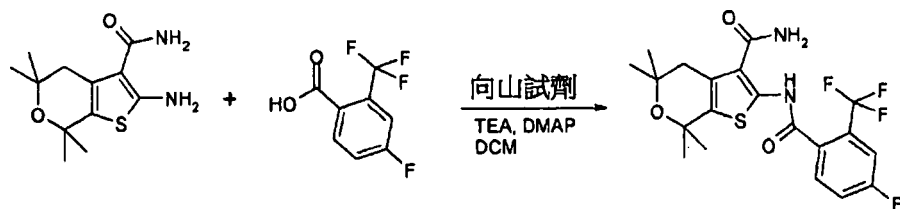
用酸氯化物(114 mg, 0.57 mmol)於5 mL DCM中之溶液逐滴處理中間物2 (112 mg, 0.44 mmol)及吡啶(53 μ L, 0.66 mmol)於5 mL DCM中的冷卻至0℃之溶液。在室溫下攪拌所得混合物1小時。用飽和NaHCO₃洗滌混合物且用DCM萃取水相兩次。合併有機相，乾燥及蒸發獲得粗產物，將其原樣使用。

步驟ii)合成2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺



向2-(2-乙醯氧基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺(200 mg, 0.48 mmol)於4 mL MeOH/二噁烷=1:1中冷卻至0℃之溶液中添加碳酸鉀(66 mg, 0.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物90分鐘，過濾，且接著用1M HCl酸化濾液。形成沈澱物，將其藉由過濾分離獲得所要化合物，將其原樣使用。

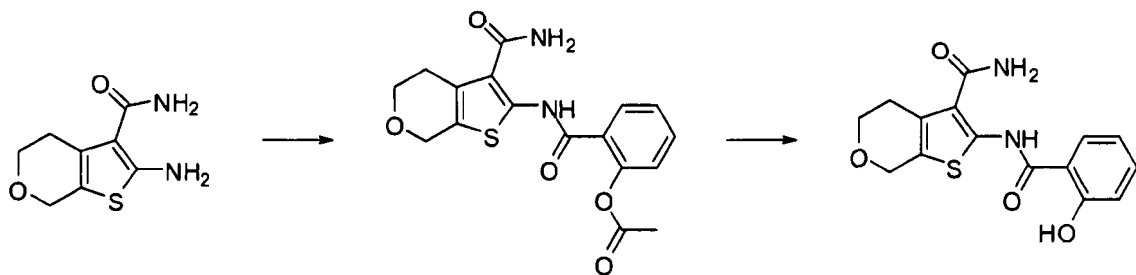
化合物8：2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺



將中間物2 (69 mg, 0.27 mmol)及4-氟-2-三氟-苯甲酸(114 mg, 0.55 mmol)懸浮於DCM(5 mL)中。添加向山試劑(碘化2-氯-1-甲基吡啶鎢) (140 mg, 0.55 mmol)、TEA (0.170 mL, 1.1 mmol)及DMAP (17 mg, 0.14 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物2小時，接著冷卻，用DCM稀釋且用飽和NaHCO₃洗滌。合併有機相，乾燥及蒸發獲得粗產物，將其藉由製備型層析純化獲得所要產物。

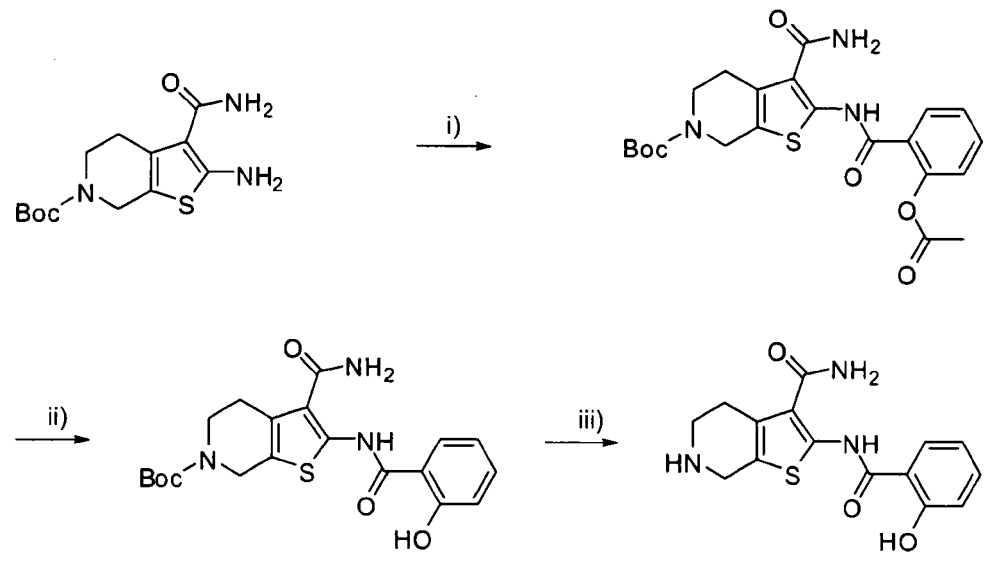
實例5. 製備比較化合物之說明性實例.

化合物D：2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺



在方法A1及D1中使用市售中間物2-胺基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲醯胺合成。

化合物C：2-(2-羥基苯甲醯胺基)-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲醯胺



步驟i)

對2-胺基-3-胺甲醯基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-甲酸第三丁酯進行方法A1獲得所要化合物。

步驟ii)

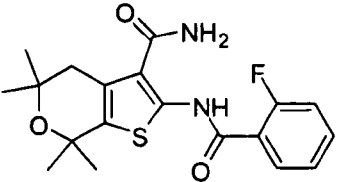
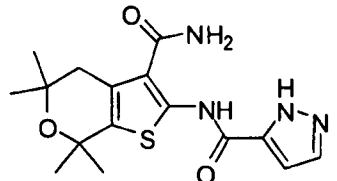
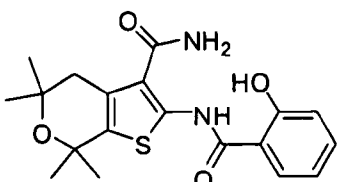
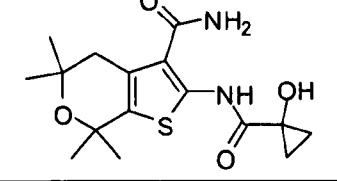
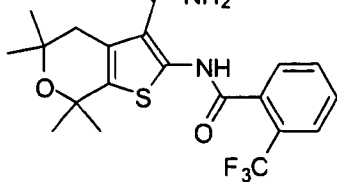
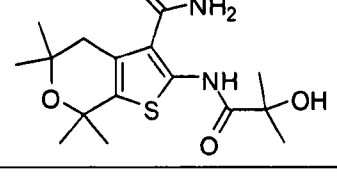
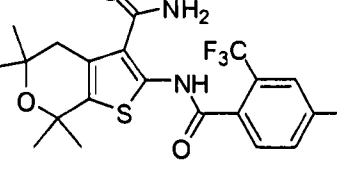
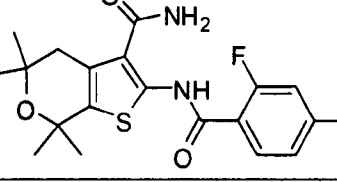
對上述步驟step之產物進行方法D1獲得所要化合物。

步驟iii)

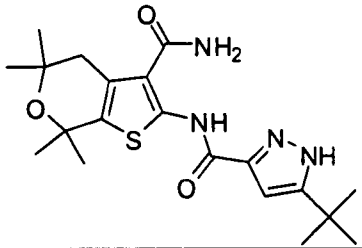
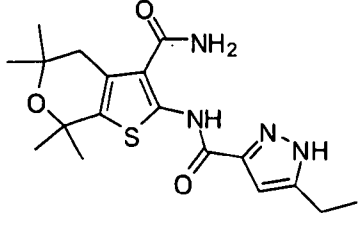
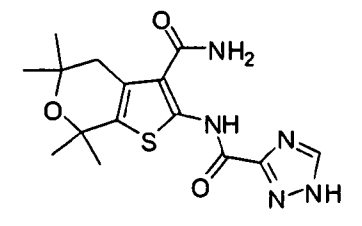
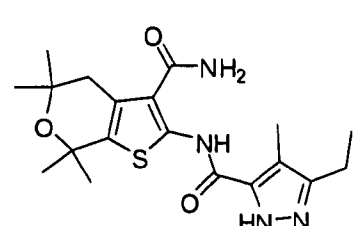
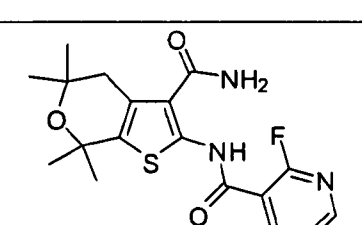
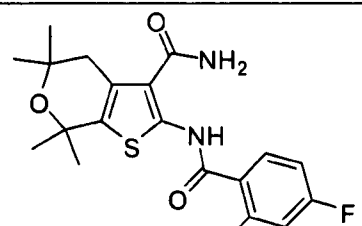
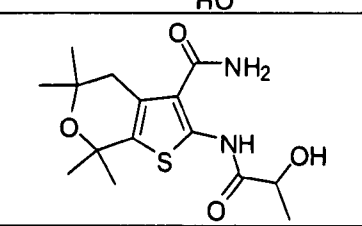
上述步驟ii之產物為(1當量)，在0℃下將其溶解於TFA與DCM之混合物中。使冰浴熔融且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著用DCM稀釋混合物，且用NaHCO₃飽和溶液萃取。用二異丙醚濕磨獲得所要化合物。

類似地，可遵照與針對比較化合物C所揭示相同之方法，以市售2-胺基-6-甲基-4,5,6,7-四氫-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲醯胺為起始物質，製備比較化合物A。

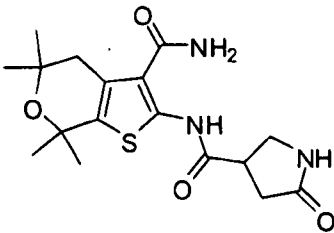
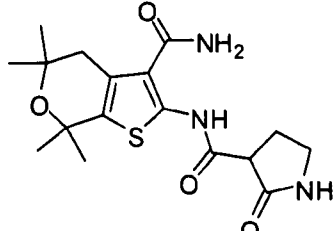
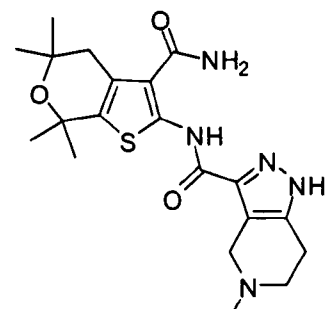
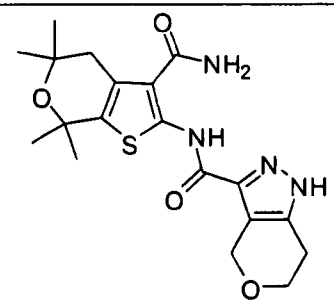
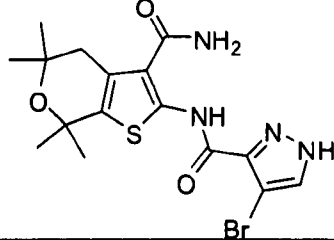
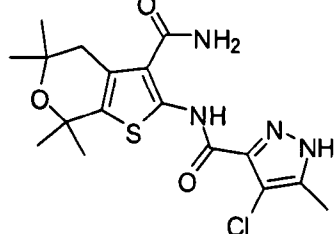
表II. 最終化合物清單

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
1		2-(2-氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	376	377
2		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	A2	中間物3	348	371
3		2-(2-羟基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A1, D1	中間物3	374	375
4		2-(1-羟基環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C1, A2, D1	中間物3	338	339
5		5,5,7,7-四甲基-2-(2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	426	427
6		2-(2-羟基-2-甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C1, A2, D1	中間物3	340	341
7		2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	444	445
8		2-(2,4-二氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	394	378

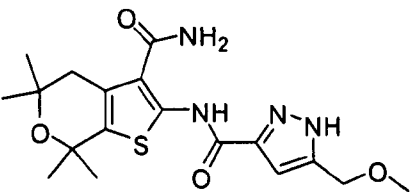
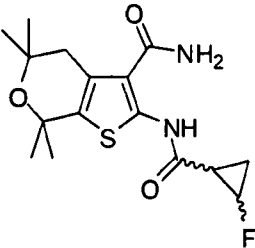
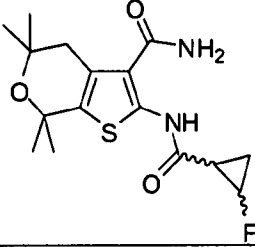
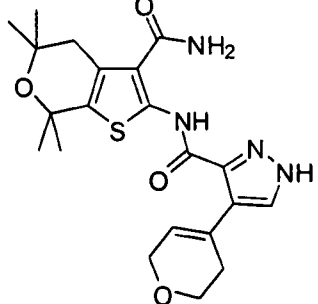
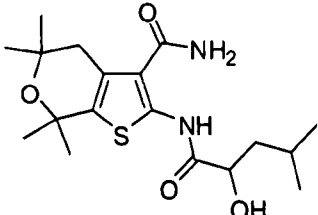
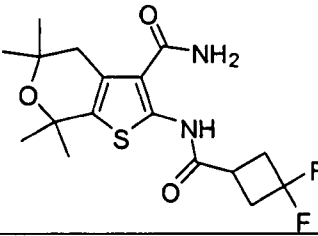
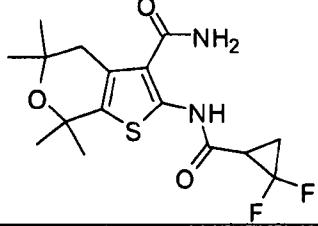
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
9		2-(1-(羥基甲基)環 丙烷甲醯胺基)- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-3-甲 醯胺	C1, B, A1, D1	中間 物3	352	353
10		2-(3-羥基-2,2-二 甲基丙醯胺基)- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-3-甲 醯胺	C1, B, A1, D1	中間 物3	354	355
11		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-5-甲基-1H-吡 唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	362	363
12		1-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2-基 胺甲醯基)環丙烷 甲酸甲酯	A2	中間 物3	380	381
13		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-5-環丙基-1H- 吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	388	389
14		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-5-異丙基-1H- 吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	390	391
15		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-5-(三氟甲基)- 1H-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	416	417

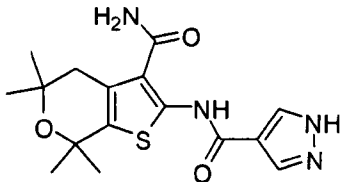
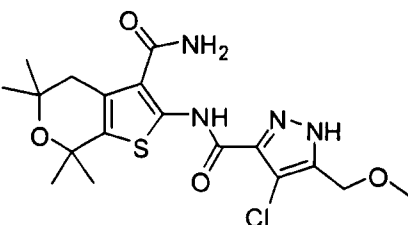
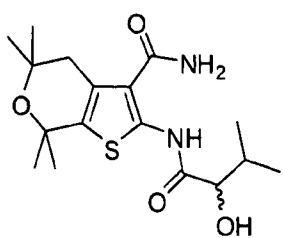
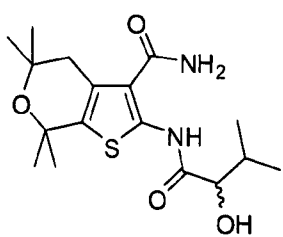
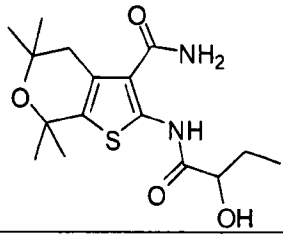
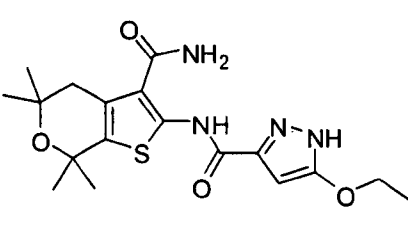
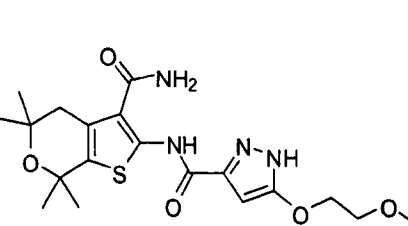
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
16		5-第三丁基-N-(3- 胺甲醯基-5,5,7,7- 四甲基-5,7-二氫- 4H-噻吩并[2,3-c] 哌喃-2-基)-1H-吡 唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	404	405
17		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-5-乙基-1H-吡 唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	376	377
18		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-1H-1,2,4-三唑- 3-甲醯胺	A2	中間 物3	349	350
19		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-3-乙基-4-甲基 -1H-吡唑-5-甲醯 胺	A2	中間 物3	390	391
20		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-2- 基)-2-氟菸鹼醯胺	A2	中間 物3	377	378
21		2-(4-氟-2-羥基苯 甲醯胺基)-5,5,7,7- 四甲基-5,7-二氫- 4H-噻吩并[2,3-c] 哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	392	393
22		2-(2-羥基丙醯胺 基)-5,5,7,7-四甲基 -5,7-二氫-4H-噻吩 并[2,3-c]哌喃-3-甲 醯胺	A2, D1	中間 物3	326	327

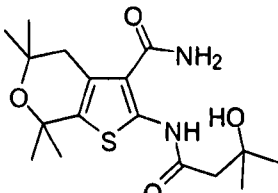
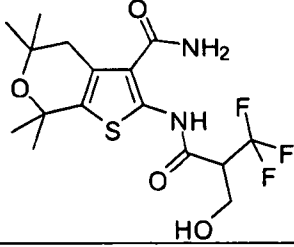
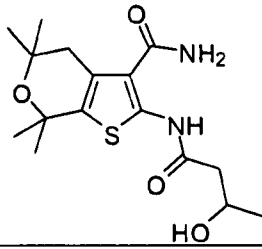
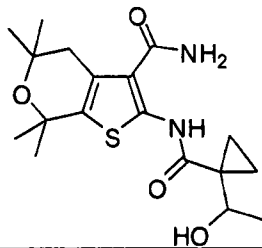
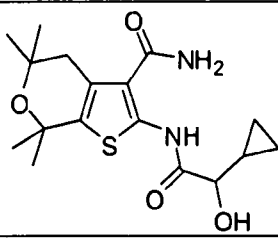
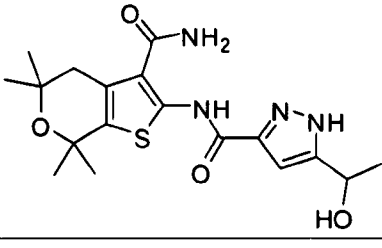
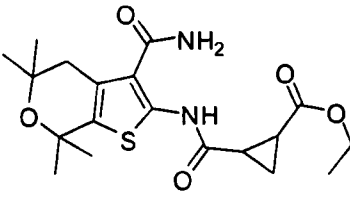
化合物編號	結構	名稱	Mtd	中間物	MW	Mes
23		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺	A2, D3	中間物3	375	376
24		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-6-氟吡啶醯胺	A2	中間物3	377	378
25		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-4-氯-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間物3	382	383
26		2-(2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	425	426
27		2-(2-(1H-咪唑-2-基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	424	425
28		5,5,7,7-四甲基-2-(2-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	451	452

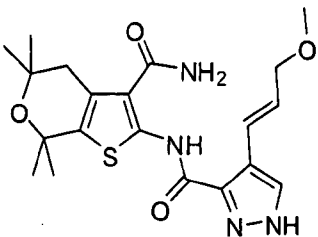
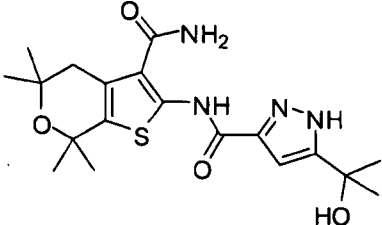
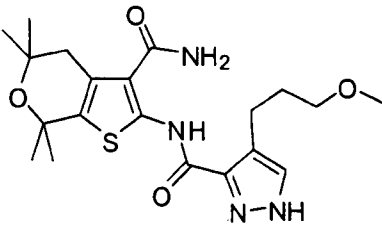
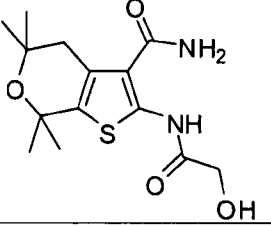
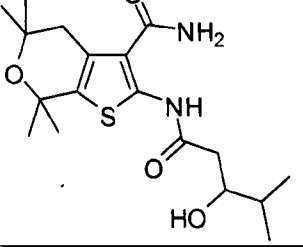
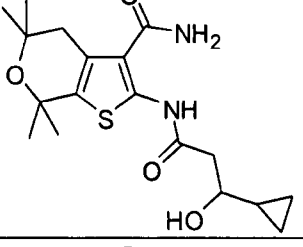
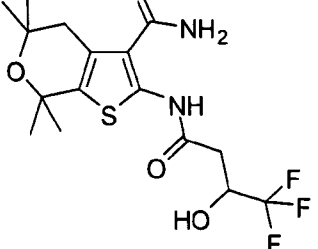
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
29		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺	A2	中間 物3	365	366
30		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基吡咯啉-3-甲醯胺	A2	中間 物3	365	366
31		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺	A2	中間 物3	418	419
32		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	404	405
33		4-溴-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	427	428
34		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	397	398

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
35		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	362	363
36		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	411	412
37		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4,6-二氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	390	391
38		2-(2-羥基-3,3-二甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2, E2	中間 物3	369	369
39		2-(2-羥基-3-甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2, E2	中間 物3	354	355
40		2-(1-(羥基甲基)環丁烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C2,D2, A2, D4	中間 物3	366	367
41		乙酸4-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)四氫-2H-哌喃-4-基酯	C1, B, A2	中間 物3	424	425

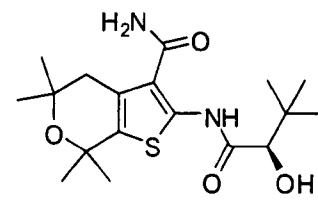
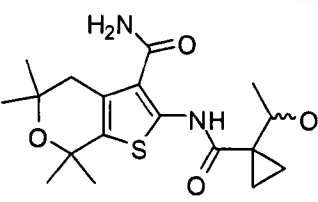
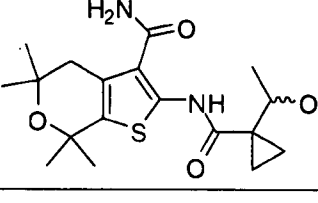
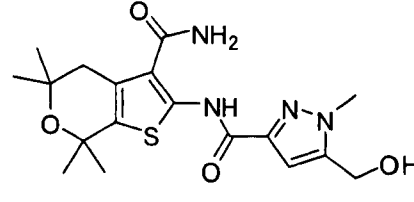
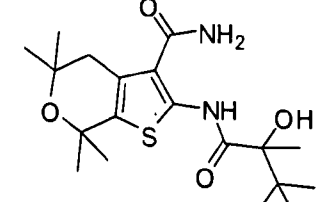
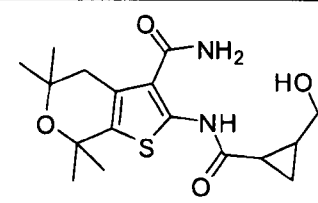
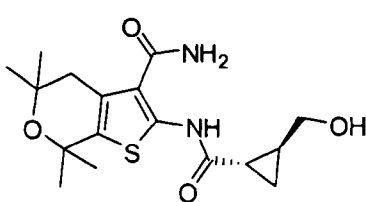
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
42		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	D2, A2	中間物3	392	393
43		順-2-[[2-氟環丙烷羧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺對映異構體1	A2	中間物3	340	341
44		順-2-[[2-氟環丙烷羧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺對映異構體2	A2	中間物3	340	341
45		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2, D2, F1	中間物3, 中間物4	431	431
46		2-[(2-羥基-4-甲基戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2, E2	中間物3	369	369
47		2-[(3,3-二氟環丁烷羧基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	372	373
48		2-[(2,2-二氟環丙烷羧基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	358	359

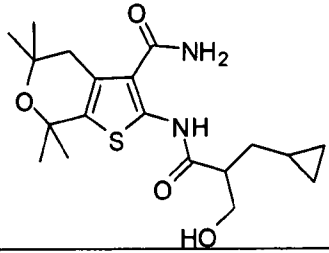
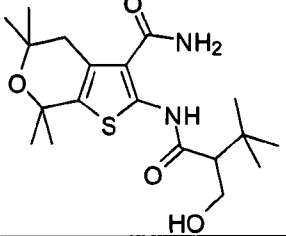
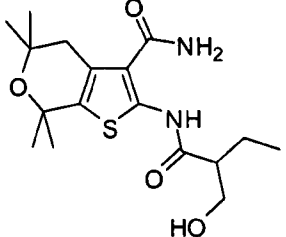
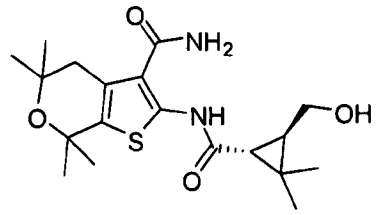
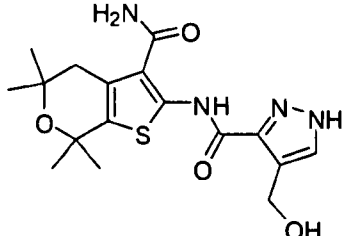
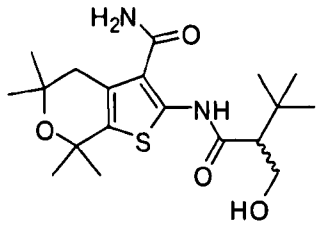
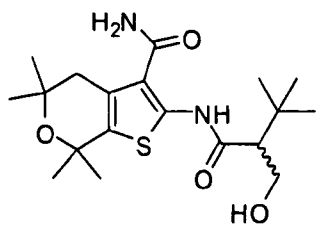
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
49		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	D5, A2, D2, C3	中間物3	348	349
50		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-4-氯-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	I1, A2	中間物3	427	427
51		2-[[2-羟基-3-甲基丁基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺 對映異構體1	A2, E2	中間物3	354	338
52		2-[[2-羟基-3-甲基丁基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺 對映異構體2	A2, E2	中間物3	354	338
53		2-(2-羟基丁基胺基)-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2, E2	中間物3	340	324
54		5-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-醯胺	D2, A2	中間物3, 中間物10	392	393
55		5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-醯胺	H1, D2, A2	中間物3, 中間物9	423	423

化合物編號	結構	名稱	Mtd	中間物	MW	Mes
56		2-[(3-羥基-3-甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C2,A2,D4	中間物3	354	338
57		5,5,7,7-四甲基-2-[[3,3,3-三氟-2-(羥基甲基)丙醯基]胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C2,A2,D4	中間物3	394	395
58		2-(3-羥基丁醯基胺基)-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C2,A2,D4	中間物3	340	324
59		2-[[1-(1-羥基乙基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2,E2	中間物3	366	350
60		2-[(2-環丙基-2-羥基-乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C2,A2,D4	中間物3	352	336
61		5-(1-羥基-乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(3-胺甲醯基)-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基-醯胺	D2,A2,E2	中間物3, 中間物7	392	393
62		2-(3-胺甲醯基)-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)-環丙烷甲酸乙酯	A2	中間物3	394	395

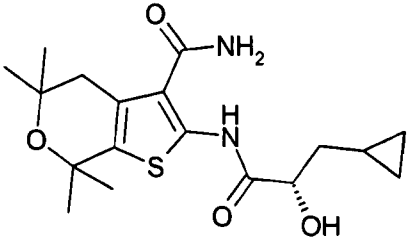
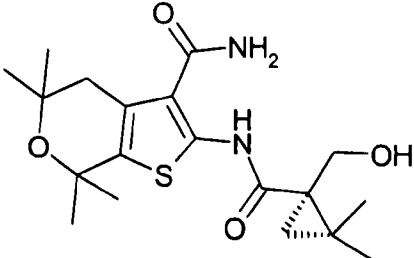
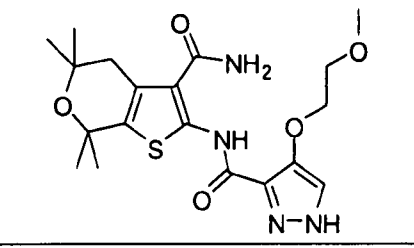
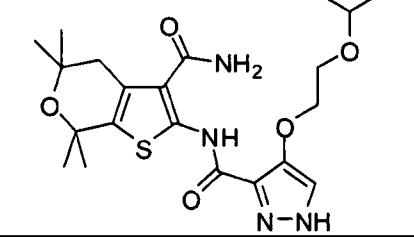
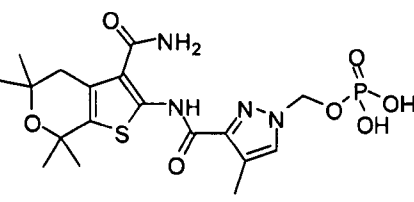
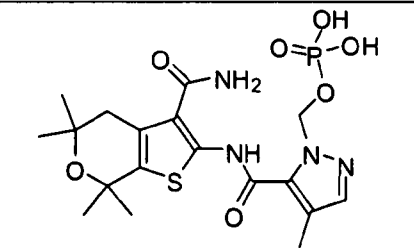
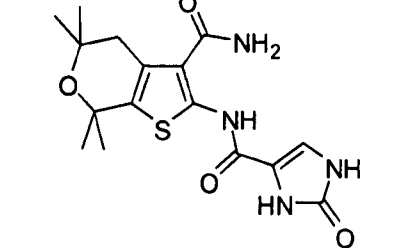
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
63		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-4-[(E)-3-甲氧基丙-1-烯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺	D5, A2, D2, F1, C3	中間物3, 中間物4	419	419
64		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	D2, A2, G1	中間物3, 中間物7	407	407
65		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-4-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	D5, E3, A2, D2, F1, C3	中間物3, 中間物4	421	421
66		2-[(2-羥基乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A1, D2	中間物3	312	296
67		2-[(3-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A4, E2	中間物3	369	352
68		2-[(3-環丙基-3-羥基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A4, E2	中間物3	366	350
69		5,5,7,7-四甲基-2-[(4,4,4-三氟-3-羥基-丁醯基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A4, E2	中間物3	394	378

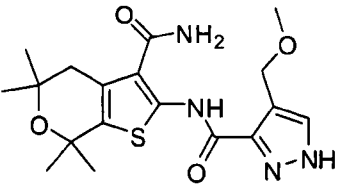
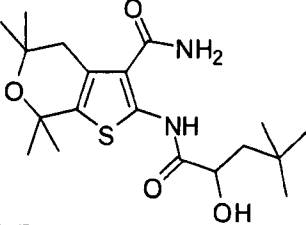
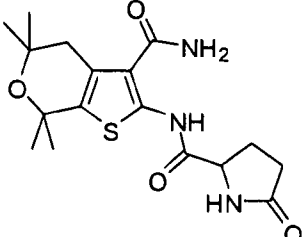
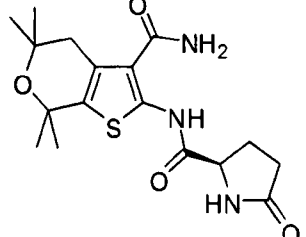
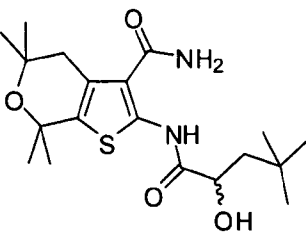
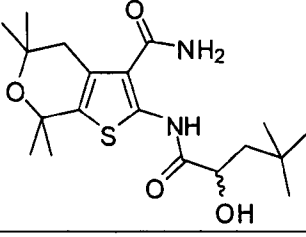
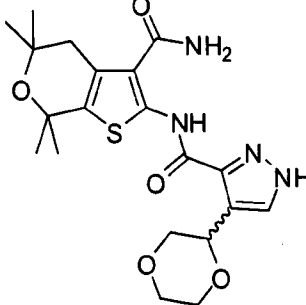
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
70		2-[(3-羟基-2-甲基-丙酰基)氨基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺	C2,A2,D4	中間物3	340	324
71		N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺	D5, E3, A2, D2, F1, C3	中間物3, 中間物4	391	391
72		N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	D5, E3, A2, D2, F1, C3	中間物3, 中間物4	421	421
73		N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氨基-1H-吡唑-3-甲酰胺	A2	中間物3	373	374
74		2-[[2-(羟基甲基)-3-甲基-丁酰基]氨基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺	A4,E1	中間物3	369	352
75		N-(3-胺甲酰基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(1,2-二羟基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	J1, D5, A2, D2, F1, C3	中間物3, 中間物4	408	409
76		2-[[[(2S)-2-羟基-3,3-二甲基-丁酰基]氨基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲酰胺	A2,E2	中間物3	369	369

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
77		2-[[[(2R)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-3-甲醯胺	A2,E2	中間 物3	369	369
78		2-[[1-[1-羥基乙基]環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-3-甲醯胺	A2,E2	中間 物3	366	366
79		2-[[1-[1-羥基乙基]環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-3-甲醯胺	A2,E2	中間 物3	348	348
80		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-2-基)-5-(羥基甲基)-1-甲基-吡唑-3-甲醯胺	C4, D2, A2, D6	中間 物3	392	393
81		2-[(2-羥基-2,3,3-三甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-3-甲醯胺	A2,G1	中間 物3	383	383
82		2-[[2-(羥基甲基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-3-甲醯胺	A2,E1	中間 物3	352	353
83		2-[[[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]呷喃-3-甲醯胺	A2,D2	中間 物3	352	353

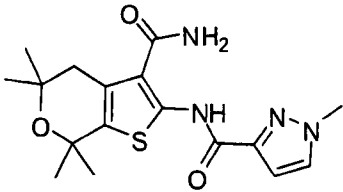
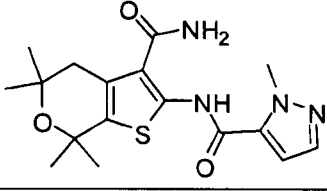
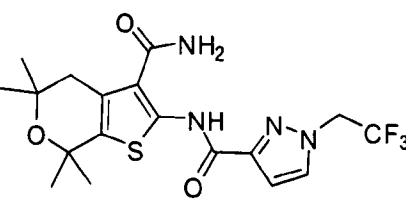
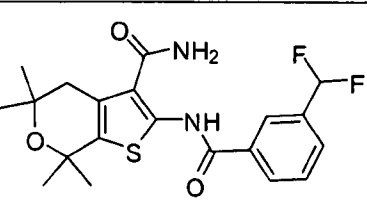
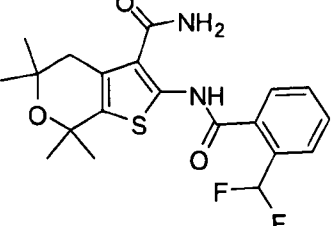
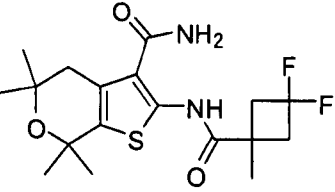
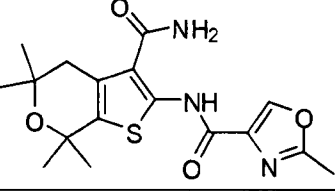
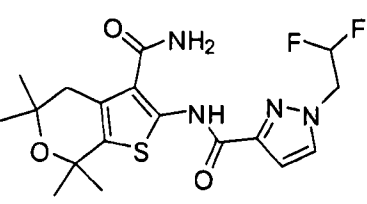
化合物編號	結構	名稱	Mtd	中間物	MW	Mes
84		2-[[2-(環丙基甲基)-3-羧基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	H2,A4,E1	中間物3	381	364
85		2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	D2,A2,E1	中間物3	383	383
86		2-[2-(羥基甲基)丁醯基胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A4,E1	中間物3	354	338
87		2-[[1R,3R]-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2,D2	中間物3	381	381
88		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(羥基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	E2, E4, A2	中間物3	378	379
89		2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	D2,A2,E1	中間物3	383	383
90		2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	D2,A2,E1	中間物3	383	383

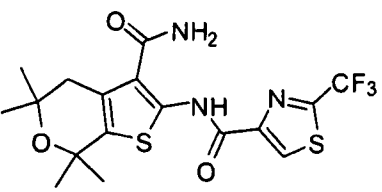
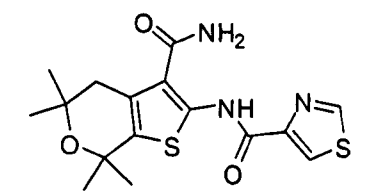
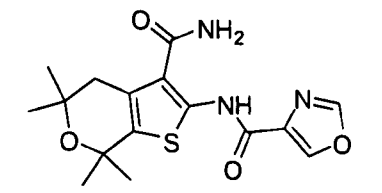
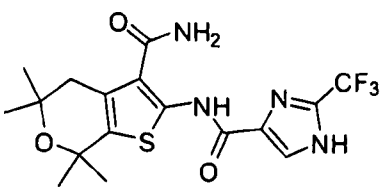
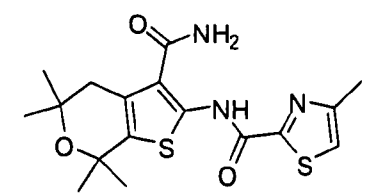
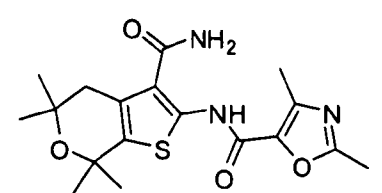
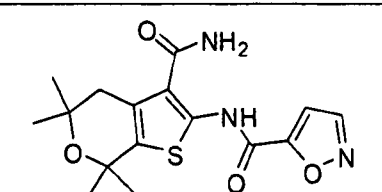
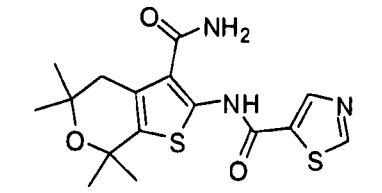
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
91		2-[[1-(羥基甲基)- 2,2-二甲基-環丙 烷羧基]胺基]- 5,5,7,7-四甲基- 4H-噻吩并[2,3-c] 嘧喃-3-甲醯胺	A2,E1	中間 物3	381	381
92		磷酸二氫[5-[(3-胺 甲醯基-5,5,7,7-四 甲基-4H-噻吩并 [2,3-c]嘧喃-2-基) 胺甲醯基]吡唑-1- 基]甲酯	H3, D7, A2, D8	中間 物3	458	459
93		磷酸二氫[3-[(3-胺 甲醯基-5,5,7,7-四 甲基-4H-噻吩并 [2,3-c]嘧喃-2-基) 胺甲醯基]吡唑-1- 基]甲酯	H3, D7, A2, D8	中間 物3	458	459
94		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 4H-噻吩并[2,3-c] 嘧喃-2-基)-4-(2,3- 二氫-1,4-二氧雜 環己烯-5-基)-1H- 吡唑-3-甲醯胺	F1, D2, A2	中間 物3	432	433
95		N-(3-胺甲醯基- 5,5,7,7-四甲基- 4H-噻吩并[2,3-c] 嘧喃-2-基)-4-(1,4- 二噁烷-2-基)-1H- 吡唑-3-甲醯胺	F1, D2, A2, E3	中間 物3	434	435
96		2-[[2-(環丙基甲 基)-3-羥基-丙醯 基]胺基]-5,5,7,7- 四甲基-4H-噻吩并 [2,3-c]嘧喃-3-甲醯 胺，對映異構體1	A4, E1, chir sep	中間 物3	381	381
97		2-[[2-(環丙基甲 基)-3-羥基-丙醯 基]胺基]-5,5,7,7- 四甲基-4H-噻吩并 [2,3-c]嘧喃-3-甲醯 胺，對映異構體2	A4, E1, chir sep	中間 物3	381	381

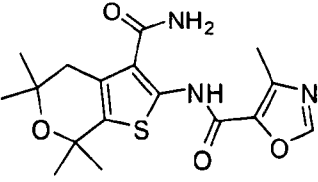
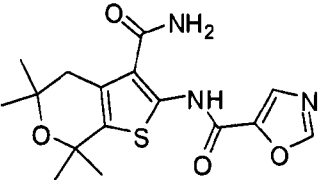
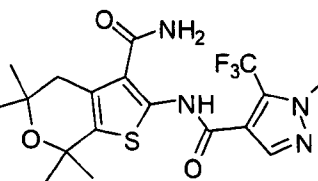
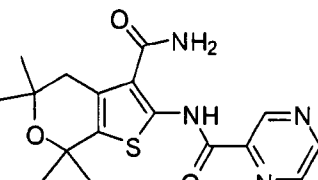
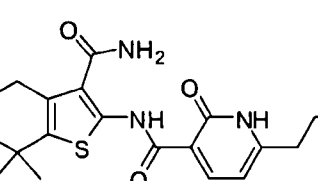
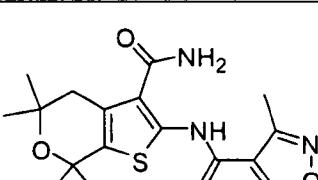
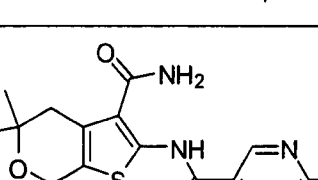
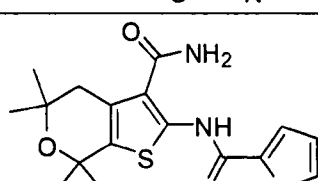
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
98		2-[[[(2S)-3-環丙基-2-羥基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C1, A2, D2	中間物3	366	367
99		2-[[[(1R)-1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	D2, A2, E1, chir sep	中間物3	381	381
100		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	C3, F2, A2, D5	中間物3, 中間物4	423	423
101		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-異丙氧基乙氧基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	C3, F2, A2, D5	中間物3, 中間物4	451	451
102		磷酸二氫[3-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]-4-甲基-吡唑-1-基]甲酯	A2, D7, D8, H3	中間物3	472	473
103		磷酸二氫[5-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]-4-甲基-吡唑-1-基]甲酯	A2, D7, D8, H3	中間物3	472	473
104		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基-1,3-二氫咪唑-4-甲醯胺	B2, A1	中間物3	364	365

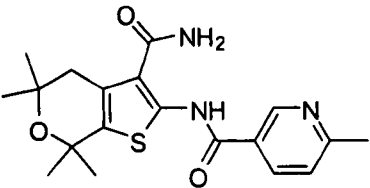
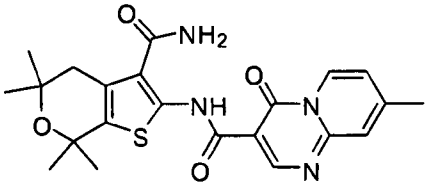
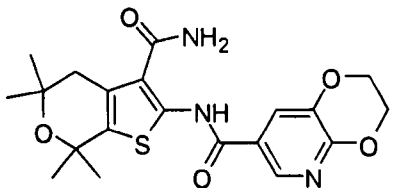
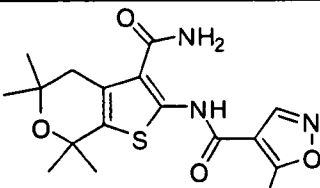
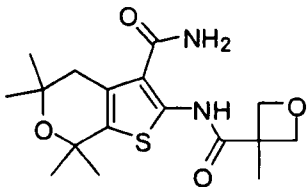
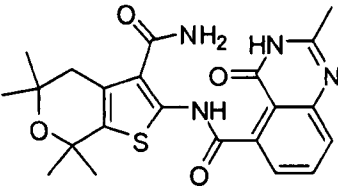
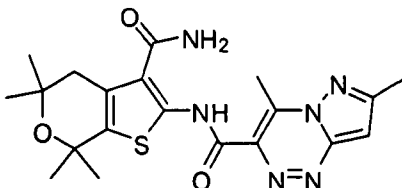
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
105		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	A2, C3, D10, E5, H4, F3	中間物3	392	393
106		2-[(2-羥基-4,4-二甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2, E2	中間物3	383	383
107		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基-吡咯啉-2-甲醯胺	A2	中間物3	365	366
108		(2R)-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基-吡咯啉-2-甲醯胺	A2	中間物3	365	366
109		2-[(2-羥基-4,4-二甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1	A2, E2, Chir sep	中間物3	383	383
110		2-[(2-羥基-4,4-二甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2	A2, E2, Chir sep	中間物3	383	383
111		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-[1,4-二噁烷-2-基]-1H-吡唑-3-甲醯胺，對映異構體1	F1, D2, A2, E3, chir sep	中間物3, 中間物4	435	435

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
112		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-4-[1,4-二噁烷-2-基]-1H-吡唑-3-甲醯胺，對映異構體2	F1, D2, A2, E3, chir sep	中間物3, 中間物4	435	435
113		2-[[2-(二氟甲氧基)苯甲氧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	424	425
114		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-1-(二氟甲基)吡唑-3-甲醯胺	A2	中間物3	398	399
115		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-2-(二氟甲基)吡唑-3-甲醯胺	A2	中間物3	398	399
116		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-4-氯-1-(二氟甲基)吡唑-3-甲醯胺	A2, I1	中間物3	433	433
117		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲醯胺	A2	中間物3	412	413
118		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-5-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲醯胺	A2	中間物3	412	413

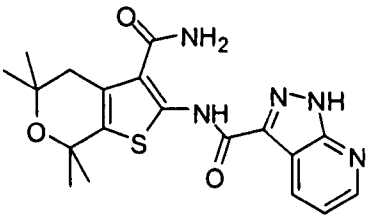
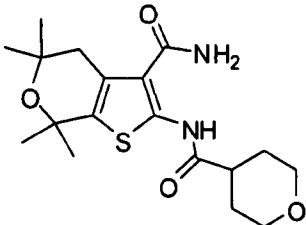
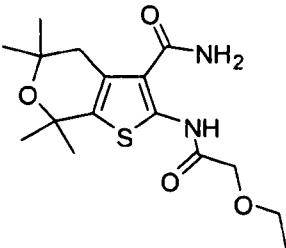
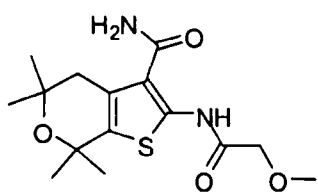
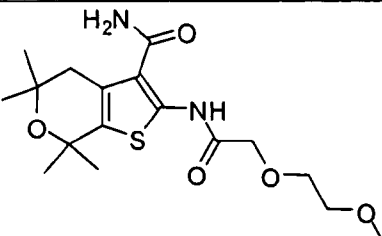
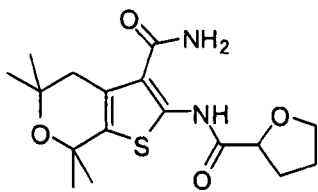
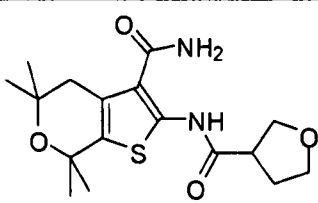
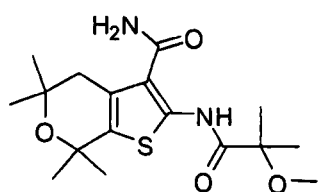
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
119		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1-甲基-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	362	363
120		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-2-甲基-吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	362	363
121		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	430	431
122		2-[[3-(二氟甲基)苯甲氧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	408	409
123		2-[[2-(二氟甲基)苯甲氧基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	408	409
124		2-[(3,3-二氟-1-甲基-環丁烷羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	386	387
125		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-2-甲基-噁唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	363	363
126		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1-(2,2-二氟乙基)吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	412	413

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
127		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	433	434
128		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)噻唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	365	366
129		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)噁唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	349	350
130		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	416	417
131		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-4-甲基-噻唑-2-甲醯胺	A2	中間 物3	380	380
132		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-2,4-二甲基-噁唑-5-甲醯胺	A2	中間 物3	377	378
133		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)異噁唑-5-甲醯胺	A2	中間 物3	349	350
134		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)噻唑-5-甲醯胺	A2	中間 物3	365	366

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物3	MW	Mes
135		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-4-甲基-噁唑-5-甲醯胺	A2	中間 物3	363	364
136		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)噁唑-5-甲醯胺	A2	中間 物3	349	350
137		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	430	431
138		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)吡嗪-2-甲醯胺	A2	中間 物3	360	361
139		6-丁基-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-2-側氧基-1H-吡啶-3-甲醯胺	A2	中間 物3	432	432
140		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-3,5-二甲基-異噁唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	377	378_
141		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-5-甲基-吡嗪-2-甲醯胺	A2	中間 物3	374	375
142		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	A2	中間 物3	347	348

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
143		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-6-甲基-吡啶-3-甲醯胺	A2	中間 物3	373	374
144		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-8-甲基-4-側氧基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醯胺	A2	中間 物3	441	441
145		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯並[2,3-b]吡啶-7-甲醯胺	A2	中間 物3	417	418
146		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-5-甲基-異噁唑-4-甲醯胺	A2	中間 物3	363	364
147		5,5,7,7-四甲基-2-[(3-甲氧基雜環丁烷-3-羰基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	352	353
148		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-2-甲基-4-側氧基-3H-喹啉-5-甲醯胺	A2	中間 物3	441	441
149		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘧喃-2-基)-4,7-二甲基-吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-甲醯胺	A2	中間 物3	429	429

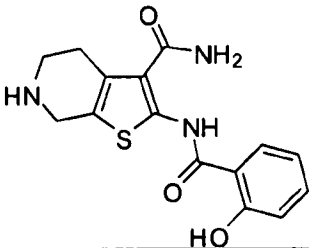
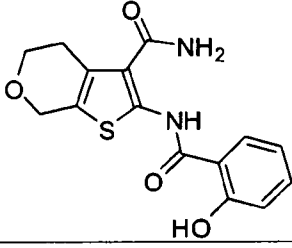
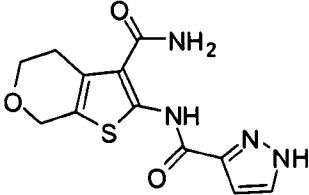
化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
150		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-2-甲基-4-側氧基-3H-噻唑啉-7-甲醯胺	A2	中間 物3	441	441
151		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-甲醯胺	A2	中間 物3	430	431
152		5,5,7,7-四甲基-2-[[[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基]胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-3-甲醯胺	C1, A2, D1	中間 物3	394	393 (M-H)
153		2-[[[(2S)-2-羥基丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-3-甲醯胺	A2, D9	中間 物3	326	325 (M-H)
154		2-[(4-羥基四氫嘓喃-4-羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-3-甲醯胺	C1, A2, D9	中間 物3	382	383.2
155		2-[(2-羥基-3-甲氧基-2-甲基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-3-甲醯胺	C1, A2, D9	中間 物3	370	371.18
156		2-[(2-羥基-3-甲氧基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]嘓喃-3-甲醯胺	C1, A2, D1	中間 物3	356	357.18

化合物 編號	結構	名稱	Mtd	中間 物	MW	Mes
157		N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醯胺	B, A1	中間 物3	399	398.28 (M-H)
158		5,5,7,7-四甲基-2-(四氫哌喃-4-羰基胺基)-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	366	367.23
159		2-[(2-乙氧基乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	340	339.11 (M-H)
160		2-[(2-甲氧基乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A1	中間 物3	326	327.13
161		2-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	370	371.17
162		5,5,7,7-四甲基-2-(四氫呋喃-2-羰基胺基)-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	352	351.24 (M-H)
163		5,5,7,7-四甲基-2-(四氫呋喃-3-羰基胺基)-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	352	351.20 (M-H)
164		2-[(2-甲氧基-2-甲基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間 物3	354	355

化合物編號	結構	名稱	Mtd	中間物	MW	Mes
165		2-[[2-羥基-3-甲氧基-2-甲基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1	Chir sep	中間物3	370	371
166		2-[(2S)-2-羥基-3-甲氧基-2-甲基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2	Chir sep	中間物3	370	371
167		5,5,7,7-四甲基-2-[(3,3,3-三氟-2-羥基-丙醯基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	C1, A2, D1	中間物3	380	379.24 (M-H)
168		6-側氧基-1,6-二氫-噻嗪-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺	A2	中間物3	376	375 (M-H)
169		2-(1,4-二噁烷-2-甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺	A2	中間物3	368	369

表III. 比較化合物

化合物編號	結構	名稱	MW
A		2-(2-羥基苯甲醯胺基)-6-甲基-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲醯胺	331.4
B		2-(2-氯苯甲醯胺基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-3-甲醯胺	334.8

化合物編號	結構	名稱	MW
C		2-(2-羥基苯甲醯胺基)-4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲醯胺	317.4
D		2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲醯胺	318.4
E		N-(3-胺甲醯基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	292.3

表IV. 代表性本發明化合物之NMR資料

化合物編號	(δ) NMR資料
1	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.67 (1 H, d), 8.01 (1 H, t), 7.68 (1 H, m), 7.74 (1 H, m), 7.40 (2 H, m), 7.26 (1 H, s), 2.75 (2 H, s), 1.47 (6 H, s), 1.21 (6 H, s).
2	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 13.55 (1 H, s br), 12.53 (1 H, s br), 7.94 (1 H, s br), 7.54 (1 H, s br), 7.10 (1 H, s br), 6.79 (1 H, s), 2.73 (2 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s), 1.45 (6 H, s).
3	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.91 (1 H, s), 11.66 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd), 7.46 (1 H, s br), 7.39 - 7.45 (1 H, m), 7.06 (1 H, s br), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 2.72 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
4	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.30 (1 H, s), 7.56 (1 H, s br), 6.96 (1 H, s br), 6.83 (1 H, s), 2.72 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.19 (6 H, s), 1.15 (2 H, m), 1.03 (2 H, m).
5	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.04 (1 H, s), 7.89 (1 H, d), 7.79 (3 H, m), 7.60 (1 H, m), 7.16 (1 H, s br), 2.69 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
6	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.05 (1 H, s), 7.53 (1 H, s br), 6.95 (1 H, s br), 5.97 (1 H, s), 2.70 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.33 (6 H, s), 1.19 (6 H, s).
7	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.03 (1 H, s), 7.90 (1 H, dd), 7.84 (1 H, dd), 7.73 (1 H, m), 7.62 (1 H, s br), 7.20 (1 H, s br), 2.70 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.21 (6 H, s).
8	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.65 (1 H, d), 8.06 (1 H, m), 7.69 (1 H, s br), 7.52 (1 H, m), 7.32 (1 H, m), 7.07 (1 H, s br), 2.74 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
9	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.06 (1 H, s), 7.12 (2 H, m), 5.30 (1 H, t), 3.58 (2 H, d), 2.67 (2 H, s), 1.40 (6 H, s), 1.17 (6 H, s), 1.05 (2 H, m), 0.82 (2 H, m).
10	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.00 (1 H, s), 7.50 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 5.16 (1 H, t), 3.41 (2 H, d), 2.69 (2 H, s), 1.41 (6 H, s), 1.18 (6 H, s), 1.13 (6 H, s).
17	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 13.26 (1 H, s), 12.39 (1 H, s), 7.60 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.56 (1 H, s), 2.73 (2 H, s), 2.66 (2 H, q), 1.45 (6 H, s), 1.24 (6 H, s), 1.22 (3 H, t).
22	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 11.99 (1 H, s), 7.60 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.16 (1 H, d), 4.22 (1 H, m), 2.70 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.29 (3 H, d), 1.18 (6 H, s).

化合物 編號	(δ) NMR資料
38	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.97 (1 H, s), 7.51 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 6.20 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 2.70 (2 H, s), 1.43 (6 H, s), 1.18 (6 H, d), 0.92 (9 H, s).
39	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.99 (1 H, s), 7.53 (1 H, s br), 6.96 (1 H, s br), 6.10 (1 H, d), 3.97 (1 H, dd), 2.70 (2 H, s), 2.08 (1 H, m), 1.43 (6 H, s), 1.19 (6 H, d), 0.95 (6 H, d), 0.76 (6H, d).
40	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.75 (1 H, s), 7.46 (1 H, s br), 6.98 (1 H, s br), 5.30 (1 H, t), 3.66 (2 H, d), 2.69 (2 H, s), 2.26 (2 H, m), 1.95 (3 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.42 (6H, s), 1.19 (6H, s).
41	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.31 (1 H, s), 7.37 (2 H, m), 3.77 (2 H, m), 3.60 (2 H, m), 2.70 (2 H, s), 2.16 (3 H, s), 2.04 (2 H, m), 1.98 (2 H, m), 1.42 (6 H, s), 1.18 (6 H, s).
42	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.63 (1 H, s), 12.44 (1 H, s), 7.59 (1 H, s br), 7.05 (1 H, s br), 6.73 (1 H, s), 4.47 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 2.73 (2 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
65	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.32 (1 H, s), 12.40 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.60 (1 H, br), 6.95 (1 H, br), 3.33 (2 H, t), 3.23 (3 H, s), 2.76 (2 H, t), 2.72 (2 H, s), 1.79 (2 H, m), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
71	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.34 (1 H, s), 12.42 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.55 (1 H, br), 6.95 (1 H, br), 2.73 (2 H, s), 2.70 (2 H, t), 1.54 (2 H, qt), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s), 0.90 (3 H, t).
86	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.58 (1 H, s), 7.59 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 4.91 (1H, t), 3.53 (2H, t), 2.69 (2H, s), 2.42 (1H, m), 1.50 (2H, m), 1.41 (6H, s), 1.18 (6H, s), 1.02 (1H, d), 0.83 (3H, t).
60	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.99 (1 H, s), 7.59 (1H, br. s), 6.98 (1H, br. s), 6.07 (1H, m), 3.82 (1H, t), 2.72 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.19 (6H, s), 1.06 (1H, m), 0.40 (4H, m).
64	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.34 (1 H, s), 12.39 (1 H, s), 7.55 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.59 (1 H, d), 5.44 (1 H, s), 2.73 (1 H, s), 1.48 (6 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
81	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.34 (1 H,s), 7.55 (1H, br.s), 7.00 (1H,br.s), 5.78 (1H, s br), 2.73 (1H, s), 1.45 (6H, s), 1.30 (3H, s), 1.81 (6H, d), 0.93 (9H, s).
91	¹ H NMR δ (ppm) (DMSO-d ₆): 13.34 (1 H,s), 7.55 (1H, s br), 7.00 (1H,s br), 5.78 (1H, s br), 3.85 (2H, q), 3.58 (2H,q), 2.67 (2H, s), 1.41 (6H, d), 1.23 (3H, s), 1.18 (6H, s), 1.00 (3H, s).

生物實例

實例6. 活體外分析

6.1. CFTR- ΔF508突變之YFP鹵化物流入分析

YFP鹵化物流入分析量測囊狀纖維化支氣管上皮細胞株 CFBE41o-中囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)通道之功能。使用該分析評估化合物提高膜中現有CFTR通道之打開機率。此利用黃色螢光蛋白(YFP)變體YFP H148Q、I152L之螢光由鹵化物離子(如Cl⁻及I⁻)實

質上淬滅的觀測。(Galiotta等人, 2001；Nagai等人, 2002)

為此目的，將CFBE41o-細胞接種於96孔盤(6000個CFBE細胞/孔)中。接種一天後，用定向CFTR Δ F508突變體及YFP報導體表現之腺病毒載體轉導CFBE細胞。在27℃，5% CO₂下培育細胞24小時，以允許適當摺疊及遷移至CFTR通道之膜或在37℃下在24小時期間用CFTR調節因子處理。

第二天，藉由用cAMP誘導劑毛喉素(10.67 μ M)及測試化合物在1xD-PBS (來自Gibco，目錄號14090-041)中處理活化CFTR通道10分鐘，隨後添加I⁻溶液(137 mM NaI，2.7 mM KI，1.76 mM KH₂PO₄，10.1 mM Na₂HPO₄，5 mM葡萄糖)。在注射I⁻後，立即記錄I⁻誘導之螢光淬滅持續7秒。化合物提高通道打開之能力與螢光減少直接相關，且表示為(1- (7秒後螢光(F)/注射前螢光(F₀)))且可自(1-F/F₀)對於化合物濃度曲線推導出EC₅₀。

表V. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR- Δ F508之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	EC ₅₀ (nM)
1	12.16	21	6.46
2	10.00	22	219.00
3	4.40	23	102.40
4	32.00	24	313.80
5	63.43	25	4.14
6	75.77	26	1269.00
7	60.16	27	440.00
8	22.81	28	378.40
9	28.00	29	10000.00
10	121.05	30	141.10
11	27.18	31	354.00
12	951.90	32	23.00
13	17.86	33	4.00
14	32.23	34	10.00
15	7.56	35	3.00
16	25.26	36	13.00
17	15.51	37	16.00
18	829.10	38	5.00
19	41.85	39	6.00
20	305.40	40	32.00

化合物編號	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	EC ₅₀ (nM)
41	1739.00	42	12.16

表VI. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的比較化合物對CFTR-ΔF508之EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
A	>10000
B	<370
C	>10000
D	156.4
E	478.7

6.2. CFTR- ΔF508突變之YFP鹵化物流入分析

YFP鹵化物流入分析量測囊狀纖維化支氣管上皮細胞株CFBE41o-中囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)通道之功能性。使用該分析評估化合物提高膜中現有CFTR通道之打開機率。此利用黃色螢光蛋白(YFP)變體YFP H148Q、I152L之螢光由鹵化物離子(如Cl⁻及I⁻)實質上淬滅的觀測(Galietta等人, 2001；Nagai等人, 2002)。

為此目的，將CFBE41o-細胞接種於384孔盤(3000個CFBE細胞/孔)中。接種一天後，用定向CFTR ΔF508突變體及YFP報導體表現之腺病毒載體轉導CFBE細胞。在27℃，5% CO₂下培育細胞24小時，以允許適當摺疊及遷移至CFTR通道之膜或在37℃下在24小時期間用CFTR調節因子處理。

第二天，藉由用cAMP誘導劑毛喉素(10.67 μM)及測試化合物在1xD-PBS中以30 μL之總體積(來自Gibco，目錄號14090-041)處理10分鐘來活化CFTR通道，隨後添加30 μl如下I⁻溶液(375 mM NaI，7.5 mM KI，1.76 mM KH₂PO₄，10.1 mM Na₂HPO₄，13.75 mM葡萄糖)。在注射I⁻後立即在FDSS/ μCell (Hamamatsu)上記錄I⁻誘導之螢光淬滅持續2分鐘。化合物提高通道打開之能力與螢光減少直接相關，且表示為(1- (36秒後螢光(F)/注射前螢光(F₀)))且可自(1-F/F₀)對於化合物濃度曲線推導出EC₅₀。

表VII. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR- Δ F508之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
1	65.56
2	3.40
3	6.46
4	22.58
5	47.84
6	16.24
7	70.30
8	27.32
9	15.12
10	74.62
11	12.56
12	196.90
13	6.13
14	9.44
15	2.72
16	90.78
17	10.33
18	467.20
19	7.33
20	422.30
21	0.71
22	83.00
23	190.10
24	234.40
25	2.25
26	667.00
27	189.00
28	146.80
29	10000.00
30	101.24
31	354.10
32	39.60
33	6.93
34	10.08
35	2.44
36	12.40
37	25.42
38	5.99
39	4.51
40	35.58
41	602.10
42	15.34
43	495.50
44	275.80
45	29.59

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
46	2.84
47	117.60
48	66.64
49	125.30
50	10.61
51	92.55
52	1.97
53	9.91
54	8.51
55	24.52
56	79.29
57	2000.00
58	177.80
59	8.74
60	18.42
61	188.30
62	301.00
63	66.35
64	167.20
65	26.98
66	83.96
67	42.75
68	60.02
69	34.19
70	176.00
71	14.41
72	17.86
73	20.84
74	82.60
75	667.00
76	2.17
77	126.95
78	6.39
79	23.64
80	667.00
81	3.23
82	2000.00
83	643.65
84	25.35
85	93.48
86	160.30
87	667.00
88	144.80
89	312.70
90	120.40

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
91	64.05
93	478.9
94	30.09
95	24.48
96	97.40
97	113.10
98	2.62
99	28.31
100	189.70
101	26.82
102	667.00
104	2000.00
105	6.67
106	0.54
107	386.90
108	2000.00
109	4.32
110	0.66
111	23.90
112	34.37
113	77.45
114	40.86
115	62.08
116	88.04
117	239.10
118	303.30
119	158.75
120	121.25
121	18.67
122	41.72
123	87.94
124	40.61
125	193.90
126	555.20
127	2000.00
128	34.18
129	77.30
130	2000.00

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
131	167.90
132	2000.00
133	552.00
134	78.58
135	138.30
136	81.50
137	128.20
138	52.22
139	56.97
140	143.50
141	99.46
143	153.40
144	471.60
145	153.50
146	202.30
147	169.00
148	2000.00
149	345.80
150	667.00
151	20.13
152	12.04
153	33.94
154	62.48
155	71.50
157	33.14
158	300.50
159	667.00
160	640.70
161	667.00
162	602.50
163	636.25
164	646.20
165	145.14
166	116.20
167	7.58
169	667

6.3. CFTR-G551D突變之YFP鹵化物流入分析

YFP鹵化物流入分析量測囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)通道之功能。使用該分析評估化合物提高膜中現有突變體CFTR通道之通道打開。此利用黃色螢光蛋白(YFP)變體YFP H148Q、I152L、F47L之螢光由鹵化物離子(如Cl⁻及I⁻)實質上淬滅的觀測。(Galiotta等人, 2001)

為此目的，將HEK293細胞接種於96孔盤中。在接種期間，使用定向CFTR G551D突變體及YFP報導體之表現的質體載體逆轉染細胞。在37℃，5% CO₂下培育細胞24小時，從而允許充分表現CFTR蛋白。

第二天，藉由用cAMP誘導劑毛喉素(10.67 μM)及測試化合物在D-PBS (Gibco)中處理活化CFTR通道10分鐘，隨後添加I⁻溶液(137 mM NaI，2.7 mM KI，1.76 mM KH₂PO₄，10.1 mM Na₂HPO₄，5 mM葡萄糖)。在注射I⁻後，立即記錄I⁻誘導之螢光淬滅持續7秒。化合物提高通道打開之能力與螢光減少直接相關，且表示為(1- (7秒後螢光(F)/注射前螢光(F₀)))且可自(1-F/F₀)對於化合物濃度曲線推導出EC₅₀。

針對其他通道閘控缺陷性或通道傳導缺陷性CFTR突變體開發類似YHA分析來測定化合物對通道活性之作用。突變體之實例為G178R、G1349D、S549N、R117H、R334W。此分析亦用於額外I類CFTR突變體，包括G542X、W1282X；II類突變體，包括N1303K；及III類突變體，包括S1251N；或野生型CFTR。

表VIII. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR-G551D之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	EC ₅₀ (nM)
1	281.90	17	192.73
2	500.00	18	3330.00
3	162.20	19	356.60
4	1340.00	20	3290.50
5	764.00	21	57.54
6	10000.00	22	10000.00
7	1087.80	23	1270.50
8	308.30	24	10000.00
9	1000.00	25	80.58
10	2651.50	26	10000.00
11	589.83	27	1666.00
12	3330.00	28	2003.00
13	197.90	29	10000.00
14	376.60	30	6665.00
15	77.48	31	10000.00
16	5252.70	32	853.90

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
33	92.05
34	270.30
35	182.70
36	716.30
37	892.00
41	10000.00
43	10000.00
44	10000.00
45	1136.70
46	1425.50
47	4706.00
48	4565.00
49	5672.00
50	288.34
51	5553.30
53	3330.00
54	10000.00
55	599.83
56	10000.00
57	10000.00
58	10000.00
59	3330.00
60	6665.00
61	4164.00
62	3330.00
63	1186.00
64	2905.00
65	1556.70
66	3330.00
67	3330.00
68	3330.00
69	3330.00
70	3330.00
71	1170.60
72	367.80
73	569.60
74	3330.00
75	10000.00
76	412.00
77	7776.70
78	3354.00
79	3330.00
80	10000.00
81	6665.00
82	10000.00
83	10000.00
84	3330.00
85	3330.00
86	10000.00

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
88	1175.00
89	10000.00
90	3200.00
93	3330
94	540.95
95	1063
96	3330.00
97	2777.50
98	5107.70
99	1337.20
100	2865.00
101	1364.00
102	10000.00
104	10000.00
105	730.10
106	981.45
107	10000.00
108	10000.00
109	3260.50
110	209.30
111	3100.50
112	1829.50
113	2786.00
114	1706.30
115	586.20
116	1521.00
117	6665.00
118	10000.00
119	2172.50
120	2405.00
121	1004.30
122	2380.00
123	824.90
124	685.20
125	3330.00
126	3330.00
127	10000.00
128	877.70
129	2290.00
130	10000.00
131	10000.00
132	10000.00
133	3330.00
134	2021.00
135	2026.00
136	2532.70
137	2657.00
138	10000.00
139	577.05

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
140	10000.00
141	1621.00
143	2706.00
144	10000.00
145	10000.00
146	10000.00
147	10000.00
148	10000.00
149	10000.00
150	10000.00
151	970.83
152	2163.00
153	10000.00
154	10000.00

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
155	10000.00
157	10000.00
158	10000.00
159	10000.00
160	10000.00
161	10000.00
162	10000.00
163	10000.00
164	10000.00
165	10000.00
166	10000.00
167	10000.00
169	10000.00

表IX. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的比較化合物對CFTR-G551D之EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀
A	>10000
D	>10000
E	2895

表X. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR-G178R之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
2	56.9
9	699
13	98.8
14	169
15	87.5
33	88.6
34	42.2
35	44.1
38	96.8
39	1360
40	>3330
42	156
45	368
46	19
50	47.4
52	39.7
55	58.3
71	89.3
72	31.4
76	14.1
77	2210
92	82.24

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
94	67.61
98	41.51
101	346.6
105	54.41
106	26
110	22.49
121	465.7
136	785.9
151	221.45
154	3330
92	82.24
94	67.61
98	41.51
101	346.6
105	54.41
106	26
110	22.49
121	465.7
136	785.9
151	221.45
154	3330

表XI. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR-G1349D之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	EC ₅₀ (nM)
2	63.3	71	97.7
9	578	72	64
13	75.3	76	24.4
14	371	77	1310
15	75.3	94	672.30
33	116	95	81.43
34	47.4	98	54.67
35	118	101	888.00
38	517	105	120.00
39	1340	106	199.90
40	1910	110	141.70
42	678	121	536.30
45	325	136	1192.00
46	58.4	151	463.70
50	70.5	154	3330.00
52	60.9		
55	74		

表XII. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR-S549N之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	EC ₅₀ (nM)
2	211	55	108
9	902	71	196
13	158	72	122
14	253	76	31.5
15	208	77	1450
33	164	94	344.50
34	444	95	290.80
35	120	98	73.02
38	690	101	947.00
39	1100	105	292.70
40	1930	106	21.80
42	508	110	261.40
45	1520	121	598.90
46	140	136	2605.00
50	105	151	3330.00
52	86.5	154	2374.00

表XIII. 藉由YFP鹵化物流入分析量測的本發明化合物對CFTR-R117H之說明性EC₅₀.

化合物編號	EC ₅₀ (nM)	化合物編號	EC ₅₀ (nM)
2	166	13	177
9	433	14	207

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
15	158
33	165
34	301
35	180
38	64.3
39	145
40	2900
42	193
45	1200
46	24.4
50	76.3
52	11.4
55	38.9
71	116
72	147
76	15.3
77	1010
94	147.50
95	106.10
98	26.69

化合物編號	EC ₅₀ (nM)
101	1123.00
105	434.80
106	11.74
110	49.88
121	723.80
136	806.70
151	780.00
154	1577.00
94	147.50
95	106.10
98	26.69
101	1123.00
105	434.80
106	11.74
110	49.88
121	723.80
136	806.70
151	780.00
154	1577.00

6.4. CFTR- Δ F508突變 - 葡萄糖酸鹽緩衝液之YFP鹵化物流入分析

YFP鹵化物流入分析量測囊狀纖維化支氣管上皮細胞株CFBE41o-中囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)通道之功能性。使用該分析評估化合物提高膜中現有CFTR通道之打開機率。此利用黃色螢光蛋白(YFP)變體YFP H148Q, I152L之螢光由鹵化物離子(如Cl⁻及I⁻)實質上淬滅的觀測。(Galiotta等人, 2001; Nagai等人, 2002)

為此目的，將CFBE41o-細胞接種於96孔盤(6000個CFBE細胞/孔)中。接種一天後，用引導CFTR Δ F508突變體及YFP報導體表現之腺病毒載體轉導CFBE細胞。在27°C，5% CO₂下培育細胞24小時，以允許適當摺疊及遷移至CFTR通道之膜或在37°C下在24小時期間用CFTR調節因子處理。

第二天，藉由用cAMP誘導劑毛喉素(10.67 μ M)及測試化合物在葡萄糖酸鹽緩衝液(137 mM葡萄糖酸二鈉，2.7 mM KCl，1.76 mM KH₂PO₄，10.1 mM Na₂HPO₄，5 mM葡萄糖)中處理活化CFTR通道10分鐘，隨後添加I⁻溶液(137 mM NaI，2.7 mM KI，1.76 mM KH₂PO₄，

10.1 mM Na_2HPO_4 ，5 mM葡萄糖)。在注射I後，立即記錄I誘導之螢光淬滅持續7秒。化合物提高通道打開之能力與螢光減少直接相關，且表示為 $(1 - (7\text{秒後螢光}(F)/\text{注射前螢光}(F_0)))$ 且可自 $(1 - F/F_0)$ 對於化合物濃度曲線推導出 EC_{50} 。

實例7. 細胞分析

對原發性人類支氣管上皮細胞培養物之電生理學測量為臨床功效之適用臨床前替代(Rowe及Verkman, 2013)，因此在電生理學量測分析Ussing室及/或TECC分析中對化合物進行評估。

7.1. Ussing室分析

7.1.1. 方案

Ussing室分析藉由量測肺上皮細胞之基側及頂端膜上產生的短路電流(I_{sc})來量測囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之功能。

為了量測 I_{sc} ，藉由注入由反饋放大器調整以使經上皮電勢(V_t)為0 mV之電流使上皮細胞短路。藉由反饋電路調整所需電流量且持續量測。間歇地將電壓夾持為不同於0 mV之值，因此使能夠估算經上皮電阻(R_t)。

為此目的，將與CFTR $\Delta F508$ 突變同種接合(hAEC-CF, Epithelix)或與CFTR G551D及 $\Delta F508$ 突變異種接合(University of Chapel Hill, North Carolina)的自CF患者分離之支氣管上皮細胞接種至IV型膠原蛋白塗佈之Snapwell支撐物(Corning-Costar)上。藉由提供空氣-液體界面持續21天形成良好分化之極化培養物來產生人類氣管上皮，該等培養物與活體內偽分層纖毛上皮細胞類似(Fulcher等人, 2005)。在同種接合 $\Delta F508$ CFTR樣品之情形中，用3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, 目錄號S1565)處理分化細胞，以允許在膜上充分表現適當摺疊之CFTR蛋白(48小時基側處理及24小時頂端處理)，隨後進行電生理學記錄。對於異種接合G551D/ $\Delta F508$ ，分化細胞原樣用於記錄。

為了電生理學記錄，將人類氣管上皮置於Ussing室中以量測短路電流(I_{sc})。將上皮之基側浸泡於NaCl-林格溶液(Ringer solution) (120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)中且將頂側浸泡於麩胺酸-林格溶液(120 mM麩胺酸鈉, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)，產生Cl⁻梯度。兩室皆用95% O₂, 5% CO₂充氣且維持於27°C。使用頂端胺氯吡脒抑制內源性ENaC電流，同時在頂側及基側上施用毛喉素(forskolin)來刺激CFTR。毛喉素觸發後，在兩側皆添加化合物以測試其提高CFTR閘控之可能性。 I_{sc} 之提高用作增加之CFTR活性的量度，可藉由量測不同濃度之化合物對原生細胞上之短路電流的影響產生EC₅₀值，為此目的，使用同一彈性膜片孔(snapwell)添加增加量之化合物且接著將各步驟 I_{sc} 信號之增加轉換成劑量反應曲線。Inh-172為對CFTR特異之抑制劑，其用於測試測試化合物特異性。

7.2. TECC分析

7.2.1. 原生支氣管上皮細胞方案

TECC(經上皮箝位電路，EP設計)分析藉由量測肺上皮細胞之基側及頂端膜上產生之短路電流(I_{sc})來量測囊狀纖維化跨膜傳導調節因子(CFTR)之功能。在TECC中，在開路中量測經上皮電勢PD及經上皮電阻(R_t)，且使用歐姆定律(Ohm's law)轉換成 I_{sc} 。24個孔可同時量測，從而使產出量高於Ussing室。

為此目的，將自對於CFTR $\Delta F508$ 突變而言為同種接合體之CF患者分離之支氣管上皮細胞(hAEC-CF, Epithelix)接種至IV型膠原蛋白塗佈之Transwell支撐物(Costar)上。藉由提供空氣-液體界面持續21天形成良好分化之極化培養物來產生人類氣管上皮，該等培養物與活體內

偽分層纖毛上皮細胞類似(Fulcher等人, 2005)。在同種接合型 $\Delta F508$ CFTR樣品之情形中，用3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, 目錄號S1565)處理分化細胞，以允許在膜上充分表現適當摺疊之CFTR蛋白(48小時基側處理及24小時頂端處理)，隨後進行電生理學記錄。藉由提供空氣-液體界面持續21天形成良好分化之極化培養物來產生人類氣管上皮，該等培養物與活體內偽分層纖毛上皮細胞類似(Fulcher等人, 2005)。在同種接合型 $\Delta F508$ CFTR樣品之情形中，用3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, 目錄號S1565)處理分化細胞，以允許在膜上充分表現適當摺疊之CFTR蛋白(48小時基側處理及24小時頂端處理)，隨後進行電生理學記錄。對於異種接合型G551D/ $\Delta F508$ ，分化細胞原樣用於記錄。

擷取化合物作用於同種接合型 $\Delta F508$ CFTR樣品之資訊，以考察化合物以急性模式或慢性模式添加時CFTR活性之增加。關於G551D/ $\Delta F508$ CFTR異種接合型樣品，以急性模式向分化細胞添加化合物。

對於急性模式，對於電生理學記錄，將人類氣管上皮置於TECC加熱盤中進行電生理學量測且保持於37°C下。將上皮之基側及頂側浸泡於NaCl-林格溶液(120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)中。使用頂端胺氯吡脒抑制內源性ENaC電流，同時在頂側及基側上施用毛喉素來刺激CFTR。毛喉素觸發後，在兩側皆添加化合物以測試其提高CFTR閘控之可能性。在20分鐘時間範圍期間進行量測，每2分鐘記錄一次。 I_{sc} 之增加用作增加之CFTR活性的量度，可藉由量測不同濃度之化合物對原生細胞上之 I_{sc} 的影響產生EC₅₀值，為此目的，各Transwell用不同化合物濃度處理。Inh-172為對CFTR特異之

抑制劑，其用於測試測試化合物特異性。

對於慢性模式，將分化細胞用3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 USA, 目錄號S1565)及不同濃度之增效劑化合物處理(48小時基側處理及24小時頂端處理)，隨後進行電生理學記錄。對於電生理學記錄，將人類氣管上皮置於TECC加熱盤中進行電生理學量測且保持於37°C下。將上皮之基側及頂側浸泡於NaCl-林格溶液(120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM葡萄糖)中。使用頂端胺氯吡脒抑制內源性ENaC電流，同時在頂側及基側上施用毛喉素來刺激CFTR。在20分鐘時間範圍期間進行量測，每2分鐘記錄一次。I_{sc}之增加用作增加之CFTR活性的量度，可藉由量測不同濃度之化合物對原生細胞上之I_{sc}的影響產生EC₅₀值，為此目的，各Transwell用不同化合物濃度處理。Inh-172為對CFTR特異之抑制劑，其用於測試測試化合物特異性。

使用原生細胞對其他通道閘控缺陷性或通道傳導缺陷性CFTR突變體進行類似TECC記錄，以測定化合物對通道活性之作用。突變體之實例包括R117H、G178R。類似原生細胞(含有I類CFTR突變體，包括G542X、W1282X；及額外II類突變體，包括N1303K)可用於電生理學記錄。

7.2.2. 結果

當進行此方案時，獲得以下值。作為DMSO量測之 ΔI_{sc} (基線值)與使用測試化合物量測之 ΔI_{sc} 之間的差。

7.2.2.1. 短路電流(I_{sc})量測

表XIV.說明性本發明化合物在3 μM 下之TECC分析結果

化合物編號	ΔI_{sc} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	ΔI_{sc} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), DMSO	電流增加 ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)
2	10.9207	-0.7427	11.6634

化合物編號	ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$), DMSO	電流增加 ($\mu A/cm^2$)
4	4.6728	-0.5211	5.1939
10	3.9356	-0.5211	4.4567

表XV. 說明性本發明化合物及比較化合物在50 nM下之TECC分析結果

化合物編號	ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$), DMSO	電流增加 ($\mu A/cm^2$)
2	4.5996	-0.3248	4.9244
A	-0.3807		-0.0559
B	0.1807		0.5055
E	0.1663		0.4911

表XVI. 說明性本發明化合物及比較化合物在50、100及200 nM下之TECC分析結果

濃度	DMSO	Cpd A ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Cpd B ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Cpd E ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Cpd 2 ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)
50 nM		-0.3807	0.1807	0.1663	4.5996
100 nM	-0.3734	-0.5401	0.4762	-0.0318	4.9327
200 nM		-0.6598	0.8022	0.5241	5.0457

如上表XIV、表XV及表XVI及圖1中所示，本發明化合物在3 μ M或50 nM或50/100/200 nM下展現對CFTR蛋白之活性，而結構類似物未量測到此類活性(比較化合物A、B及E)，其維持為基線程度。

7.2.2.2. CFTR $\Delta F508$ TECC分析EC₅₀量測值

表XVII. 說明性本發明化合物及比較化合物之CFTR $\Delta F508$ EC₅₀的TECC分析.

化合物編號	EC ₅₀
2	36.96
6	165.4, 60.93
9	237.1, 65.02
21	16.27
105	54.43
154	502.1

7.2.3. FRT - CFTR G551D方案

對於G551D記錄，將用G551D CFTR (來自Rosalind Franklin University of medicine and science, Chicago, Illinois之低CFTR-G551D表現細胞株及高表現CFTR-G551D細胞株)穩定轉染之Fish大鼠甲狀腺

(FRT)細胞接種於Transwell支撐物(Costar 6.5mm直徑，0.4μM微孔尺寸)上。使細胞在液體-液體界面條件下生長8-10天，隨後進行電生理學讀取。對於電生理學記錄，將FRT-G551D細胞置於TECC加熱盤中進行電生理學量測且保持於37℃下。將上皮之基側及頂側浸泡於無FBS之hepes緩衝培養基中。使用頂端胺氯吡脒抑制內源性ENaC電流，同時在頂側及基側上施用毛喉素來刺激CFTR。毛喉素觸發後，在兩側皆添加化合物以測試其提高CFTR閘控之可能性。在10分鐘時間範圍期間進行量測，每2分鐘記錄一次。I_{sc}之增加用作增加之CFTR活性的量度，可藉由量測不同濃度之化合物對細胞上之I_{sc}的影響產生EC₅₀值，為此目的，各Transwell用不同化合物濃度處理。Inh-172為對CFTR特異之抑制劑，其用於測試測試化合物特異性。

7.2.4. CFTR G551D TECC分析EC₅₀量測

當進行此方案時，量測以下EC₅₀。

表XVIII 說明性本發明化合物及比較化合物於高表現細胞中之CFTR G551D EC₅₀的TECC分析.

化合物編號	EC ₅₀
2	66.16, 90.25, 85, 61.52, 57.84, 87.43
9	360.7, 527, 694.8, 400.1, 510.7
25	70
35	43.7
110	192.7
136	62470

7.3. 膜片鉗分析

膜片鉗為極通用且有效之技術，其可用於研究細胞膜之經分離膜片中的個別離子通道活性。可進行膜片鉗實驗來定量化合物對內側向外膜片中CFTR通道活性之作用，該內側向外膜片自過度表現野生型CFTR、ΔF508 CFTR或G551D CFTR通道之細胞切下。特定言之，可自不同膜片計算ΔF508、野生型或G551D CFTR之打開機率用於統計分析。化合物對CFTR通道之打開機率的影響將與所量測或文獻中

所描述的無化合物存在下之打開機率比較。CFTR之調節劑將提高突變體CFTR之打開機率。

全細胞膜片鉗實驗以測定化合物之效能。為此，含有G551D CFTR之細胞(FRT本底)保持於-40 mV且每5秒自-100 mV逐漸上升至+10 mV。在-100 mV下量測CFTR電流且在-50 mV (接近Cl⁻之反轉)下監測電流以監測細胞穩定性。記錄各細胞之基線電流，施加10 μM FSK持續8-10分鐘，隨後不同濃度之化合物(各4-5分鐘)，接著10 μM 化合物，其用作標準化之100%活化。最後，添加抑制劑混合物(10 μM CFTRinh-172及20 μM GlyH101)以確認源自CFTR之電流。

實例8.藥物動力學，DMPK及毒性分析

8.1. 熱力學溶解度

在室溫下，在玻璃小瓶中，製備1 mg/mL測試化合物於0.2 M磷酸鹽緩衝液pH 7.4或0.1 M檸檬酸鹽緩衝液pH 3.0中之溶液。

在室溫下，在Rotator drive STR 4 (Stuart Scientific, Bibby)中，在速度3.0下旋轉樣品24小時。

24小時後，將800 μL樣品轉移至微量離心管(eppendorf tube)中且在14000 rpm下離心5分鐘。接著將200 μL樣品清液層轉移至MultiscreenR溶解度測定盤(Millipore, MSSLBPC50)中，且藉助於真空歧管將清液層過濾(10-12" Hg)至潔淨的格雷內爾聚丙烯V形底96孔盤(Greiner polypropylene V-bottom 96 well plate) (目錄號651201)中。5 μL濾液於95 μL (F20)相同緩衝液中稀釋，用於在含有標準曲線之盤(Greiner，目錄號651201)中培育。

自在DMSO (5000 μM)中2倍稀釋之10 mM DMSO儲備溶液開始，接著在DMSO中進一步稀釋直至19.5 μM，在DMSO中新鮮製備化合物之標準曲線。接著將自5000 μM連續稀釋之3 μL稀釋液轉移至97 μL乙腈-緩衝液混合物(50/50)中。最終濃度範圍為2.5至150 μM。

盤用密封墊(MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk)密封且在室溫下，在使用Quanoptimize之最佳條件下，在LCMS (ZQ 1525，來自Waters)上量測樣品，以測定適當分子質量。

在LCMS上，以1 mL/min之流動速率對樣品進行分析。溶劑A為15 mM氨水且溶劑B為乙腈。樣品在正離子噴霧下，在來自Waters之XBridge C18 3.5 μ M (2.1 $\times$ 30mm)管柱上操作。溶劑梯度之總操作時間為2分鐘且範圍為5% B至95% B。

藉助於Masslynx套裝軟體分析峰面積，且樣品之峰面積相對於標準曲線作圖以獲得化合物溶解度。

溶解度值以 μ M或 μ g/mL報導。

8.2. 水性溶解度

以DMSO中之10 mM儲備溶液為起始物質，在DMSO中製備化合物之連續稀釋液。將連續稀釋液轉移至F形底96 NUNC Maxisorb盤(目錄號442404)，且在室溫下添加0.1M磷酸鹽緩衝液pH7.4或0.1M檸檬酸鹽緩衝液pH3.0。

以5個相同稀釋步驟，最終濃度在300 μ M至18.75 μ M之範圍內。最終DMSO濃度不超過3%。向各96孔盤之拐點添加200 μ M芘且在顯微鏡上用作參照點來校正Z軸。

將分析盤密封且在37 $^{\circ}$ C下培育1小時，同時在230 rpm下震盪。接著在白光顯微鏡下對盤進行掃描，產生每種濃度之沈澱物的個別影像。對沈澱物進行分析且使用軟體工具轉化成編號，其可繪製於曲線上。化合物看似完全溶解之第一濃度為報導之濃度；然而，真實濃度在此濃度與一個較高稀釋步驟之間的某處。

根據此方案量測之溶解度值以 μ g/mL為單位報導。

8.3. 血漿蛋白結合(平衡透析)

化合物於DMSO中之10 mM儲備溶液在DMSO中以因數5稀釋。此

溶液在新鮮解凍之人類、大鼠、小鼠或犬血漿(BioReclamation INC)中進一步稀釋，最終濃度為10 μM 且最終DMSO濃度為0.5% (PP-Masterblock 96孔中1094.5 μL 血漿中5.5 μL (Greiner，目錄號780285))。

製備具有插入物之Pierce Red Device盤(ThermoScientific，目錄號89809)且緩衝液室中用750 μL PBS以及血漿室中用500 μL 外加血漿填充。盤在37°C下培育4小時，同時在230 rpm下震盪。培育後，將120 μL 兩個室轉移至96孔圓底PP深孔盤(Nunc，目錄號278743)中之360 μL 乙腈，且用鋁箔蓋密封。混合樣品且置於冰上30分鐘。此盤接著在1200 rcf下在4°C下離心30分鐘，且將清液層轉移至96孔V形底PP盤(Greiner, 651201)中，在LCMS上分析。

盤用 www.kinesis.co.uk 之密封墊(MA96RD-04S)密封且在室溫下，在使用Quanoptimize之最佳條件下，在LCMS (ZQ 1525，來自Waters)上量測樣品，以測定適當分子質量。

在LCMS上，以1 mL/min之流動速率對樣品進行分析。溶劑A為15mM氨水且溶劑B為乙腈。樣品在正離子噴霧下，在來自Waters之XBridge C18 3.5 μM (2.1 $\times$ 30mm)管柱上操作。溶劑梯度之總操作時間為2分鐘且範圍為5% B至95% B。

緩衝液室及血漿室中之化合物的峰面積視為100%化合物。自此等結果推導出結合於血漿之百分比且以結合於血漿之百分比形式報導。

藉由顯微鏡檢測最終測試濃度之化合物於PBS中之溶解度，指出是否觀測到沈澱。

8.4. *Caco2*滲透率

如下文所述進行雙向Caco-2分析。Caco-2細胞獲自歐洲細胞培養物收藏中心(European Collection of Cell Cultures，ECACC，目錄

86010202)且在21天細胞培養後用於24孔Transwell (Fisher TKT-545-020B)盤中。

在由DMEM + GlutaMAXI + 1% NEAA + 10% FBS (FetalClone II) + 1% Pen/Strep組成之接種培養基中每孔接種 2×10^5 個細胞。每2-3天換一次培養基。

在含有25 mM HEPES之漢克平衡鹽溶液(Hanks' Balanced Salt Solution) (pH7.4)中製備測試化合物及參考化合物(普萘洛爾(propranolol)及若丹明123(rhodamine123)或長春鹼(vinblastine)，均購自Sigma)且以10 μ M濃度與0.25%之最終DMSO濃度添加至Transwell盤組合之頂室(125 μ L)或基側室(600 μ L)中。

向所有孔中之供體緩衝液添加50 μ M螢光黃(Sigma)，藉由監測螢光黃滲透評定細胞層之完整性。因為螢光黃(LY)不能自由滲透親脂性屏障，所以高LY運輸度表明細胞層完整性不佳。

在37°C下培育且同時在軌道震盪器在150 rpm下震盪1小時後，自頂室(A)及底室(B)取70 μ L等分試樣且添加至96孔盤中之100 μ L含有分析內標(0.5 μ M卡馬西平(carbamazepine))的50:50 乙腈:水溶液中。

在含有150 μ L來自基側及頂側之液體的清潔96孔盤中，使用Spectramax Gemini XS (Ex 426nm及Em 538nm)量測螢光黃。

藉由高效液體層析/質譜(LC-MS/MS)量測樣品中化合物之濃度。

自以下關係計算表觀滲透率(P_{app})值：

$$P_{app} = \frac{[\text{化合物}]_{\text{接受體最終}} \times V_{\text{接受體}}}{([\text{化合物}]_{\text{供體最初}} \times V_{\text{供體}}) / T_{inc} \times V_{\text{供體}} / \text{表面積} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}}$$

V = 室體積

T_{inc} = 培育時間

表面積 = 0.33 cm^2

流出比為自頂端細胞表面流出之活性物質之指示，使用比率 P_{app}

$B > A / P_{app}$ $A > B$ 計算。

使用以下分析驗收準則：

普萘洛爾： P_{app} ($A > B$)值 $\geq 20 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$

若丹明123或長春鹼： P_{app} ($A > B$)值 $< 5 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$ ，流出比 ≥ 5 。

螢光黃滲透率： $\leq 100 \text{ nm/s}$

8.5. *MDCKII-MDR1*滲透率

MDCKII-MDR1細胞為Madin-Darby犬腎臟上皮細胞，過度表現編碼P-糖蛋白(P-gp)之人類多重抗藥性(MDR1)基因。細胞獲自荷蘭癌學會(Netherlands Cancer Institute)且在24孔Millicell細胞培養插盤(Millipore, PSRP010R5)中細胞培養3-4天後使用。如下所述進行雙向MDCKII-MDR1滲透率分析。

將每毫升 3×10^5 個細胞 (1.2×10^5 個細胞/孔) 接種於由DMEM + 1% Glutamax-100 + 1% 抗生素/抗黴菌素 + 10% FBS (Biowest, S1810) 組成之接種培養基中。細胞置於CO₂培育箱中3-4天。接種後24小時及實驗當天更換培養基。

在杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffer saline, D-PBS, pH7.4)中製備測試化合物及參考化合物(安普那韋(amprenavir)及普萘洛爾(propranolol))且以10 μM 之最終濃度(在安普那韋情形中0.5 μM)與1%之最終DMSO濃度添加至Millicell細胞培養插盤組合之頂室(400 μL)或基側室(800 μL)中。

向所有供體緩衝溶液添加100 μM 螢光黃(Sigma)，以藉由監測螢光黃滲透來評定細胞單層之完整性。螢光黃為細胞旁路徑之螢光標記且用作每一單層之內部對照，以驗證分析期間之緊密接合完整性。

在37°C培育同時以軌道震盪器在150 rpm震盪1小時後，自頂室(A)及底室(B)取75 μL 等分試樣且添加至96孔盤中含有分析內標(10

ng/mL華法林(warfarin))的225 μ L乙腈:水溶液(2:1)中。亦在實驗開始時自供體溶液進行等分以獲得初始(C_0)濃度。

藉由高效液體層析/質譜(LC-MS/MS)量測樣品中化合物之濃度。

使用Fluoroscan Ascent FL Thermo Scientific (Ex 485nm and Em 530nm)在含有150 μ L液體之96孔盤中自所有接受孔(基側或頂側)量測螢光黃。

8.6. 微粒體穩定性

化合物於DMSO中之10 mM儲備溶液在96孔深孔盤(Greiner, 目錄號780285)中在105 mM磷酸鹽緩衝液pH7.4中稀釋至6 μ M且在37°C預熱。

葡萄糖-6-磷酸去氫酶(G6PDH, Roche, 10127671001)工作儲備溶液700 U/mL用因數1:700在105 mM磷酸鹽緩衝液pH7.4中稀釋。含有0.528M $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (Sigma, M2670)、0.528M葡萄糖-6-磷酸鹽(Sigma, G-7879)及0.208 M $NADP^+$ (Sigma, N-0505)之輔因子混合物用因數1:8在105 mM磷酸鹽緩衝液pH7.4中稀釋。

製備含有1 mg/mL所關注物種(人類、小鼠、大鼠、犬.....)之肝臟微粒體(Provider, Xenotech)、0.8 U/mL G6PDH及輔因子混合物(6.6 mM $MgCl_2$ 、6.6 mM葡萄糖-6-磷酸鹽、2.6 mM $NADP^+$)之工作溶液。此混合物在室溫預培育15分鐘，但決不超過20分鐘。

預培育後，化合物稀釋液及含有微粒體之混合物以等量添加至一起且在300 rpm下培育30分鐘。對於0分鐘之時間點，向化合物稀釋液添加兩種體積之MeOH，隨後添加微粒體混合物。培育期間之最終濃度為：3 μ M測試化合物或對照化合物、0.5 mg/mL微粒體、0.4U/mL G6PDH、3.3mM $MgCl_2$ 、3.3 mM葡萄糖-6-磷酸鹽及1.3 mM $NADP^+$ 。

培育30分鐘後，用2體積之MeOH停止反應。

對於兩個時間點，混合、離心樣品且採集清液層用於在LC-MS/MS上分析。儀器反應(亦即峰高度)參考0時間點樣品(作為100%)以測定剩餘化合物之百分比。分析法設計中包括標準化合物普萘洛爾及維拉帕米(Verapamil)。

微粒體穩定性之資料表示為30分鐘後剩餘化合物總量之百分比。

8.7. 啮齒動物中之藥物動力學研究

8.7.1. 動物

史泊格多利大鼠(Sprague - Dawley rat)(雄性，5-6週大)獲自Janvier (France)。處理前使大鼠適應環境至少5天，且保持於12小時光/暗循環中。溫度維持於約22℃，且食物及水任意提供。投與測試化合物之前兩天，可在異氟醚麻醉下對大鼠進行手術，在頸靜脈中放置導管。手術後，大鼠個別地圈養。在經口給藥前至少16小時及6小時後，剝奪大鼠食物。任意提供水。

8.7.2. 血漿藥物動力學研究

在PEG200/生理食鹽水(25/75)中調配化合物用於靜脈內途徑且在0.5%甲基纖維素及EtOH/PEG 200/甲基纖維素0.5% (10/25/65 v/v/v)中調配化合物用於經口途徑。測試化合物在5 mg/kg下在5 mL/kg之給藥體積下以單次食道管飼形式經口給藥且在1 mg/kg下在5 mL/kg給藥體積下經尾靜脈以藥團形式靜脈內給藥。各組由3隻大鼠組成。使用肝素鈣作為抗凝劑在以下時間點經頸靜脈收集血液樣品：0.05 (靜脈內途徑)、0.25 (經口途徑)、0.5、1、3、5、8及24小時。或者，使用肝素鈣作為抗凝劑在以下時間點在後眼窩竇處收集血液樣品：0.25、1、3及6小時(經口途徑)。在1500 g下離心全血樣品10分鐘且所得血漿樣品在-20℃未決分析下儲存。

8.7.3. 肺分佈研究

將化合物調配於藉由經口途徑之0.5%甲基纖維素及EtOH/PEG 200/甲基纖維素0.5% (10/25/65 v/v/v)中。測試化合物在10 mg/kg下在5 mL/kg之給藥體積下以單次食道管飼形式經口給藥。各組由12隻大鼠組成。在各時間點，通常1、3、6及24小時，對動物實施安樂死且收集血液及肺樣品。全血樣品在1500 g下離心10分鐘且所得血漿樣品與肺樣品一起在-20℃未決分析下儲存。

8.7.4. 血漿及肺樣品中化合物含量之定量

在陶瓷珠粒存在下研磨肺樣品，且血漿及肺樣品中存在之蛋白質與有機溶劑一起沈澱。藉由LC-MS/MS方法測定各測試化合物之濃度，其中質譜儀以正離子電噴霧模式或負離子電噴霧模式操作。

8.7.5. 藥物動力學參數之測定

使用Winnonlin®或Phoenix® (Pharsight®, United States)計算藥物動力學參數。

8.7.6. 資料分析

對於各動物，以肺中化合物濃度與血漿中化合物濃度之間的比率測定肺比血漿比率。在各取樣時間點，使用來自三隻動物之資料計算平均值、平均值之標準誤差(sem)及變化係數(CV%)。

8.7.7. 結果

當進行此方案時，獲得以下暴露值。

表XIX 說明性本發明化合物之暴露值

化合物編號	AUC(0-t) (ng.h/mL)
2	3659, 1540, 1214
9	38930
15	1509
15	467
17	290
25	439

8.7.8. PXR細胞活化分析

該分析允許使用人類孕甾烷X受體(PXR)判斷化合物之CYP誘導

活性，該受體之主要功能為在毒性劑存在下上調細胞色素P450之合成。

此活化分析外包給 Cyprotex 。(15 Beech Lane, Macclesfield, Cheshire. SK10 2DR United Kingdom. Tel: +44 (0)1625 505100)。

藉由發光監測轉錄活化。資料表示為相對於媒劑對照之摺疊活化。使用5次或5次以上測試化合物及陽性對照允許自對數劑量反應曲線之非線性回歸分析推導EC₅₀及E_{max}值。

測試化合物值與針對陽性對照(10 μM立復黴素(rifampicin))獲得之值比較。

顯著反應臨界值設為使用陽性對照獲得之最大反應的35%。

8.7.9. 人類肝臟微粒體中之直接CYP450抑制

該分析法量測主要CYP450同工異構酶之化合物的抑制效能。

在甲醇中製備5 mM測試化合物儲備溶液。此儲備溶液在甲醇中以1:3倍連續稀釋，隨後在50 mM磷酸鉀緩衝液pH 7.4中50倍稀釋，產生7種濃度之測試化合物(0.14-100 μM，2%甲醇)。

將所獲得之化合物稀釋液以20 mg蛋白質/mL (BD Biosciences, 目錄號452161或目錄號452117)及探針受質(參見下表)添加至人類肝微粒體。

在37°C下使溶液預升溫5分鐘後，藉由添加輔因子混合物(7.65 mg/mL葡萄糖-6-磷酸鹽、1.7 mg/mL NADP、6U/mL葡萄糖-6-磷酸去氫酶)開始反應。

在37°C下培育後(下表)，藉由添加150 μL具有內標(華法林)之乙腈:甲醇(2:1)溶液終止反應(50 μL)。將樣品離心(535 g，25 min，+4°C)且藉由LC-MS/MS分析清液層部分。

對照組之百分比如下計算：

$$\text{對照 \%} = \frac{[\text{Met}]_{\text{測試}}}{[\text{Met}]_{\text{溶劑}}} * 100$$

[Met]_{測試} = 測試化合物對照孔中探針代謝物之濃度

[Met]_{溶劑} = 溶劑對照孔中探針代謝物之濃度

使用GraphPad Prism軟體產生及擬合對照活性百分比相對於濃度曲線產生IC₅₀。

表XX 同功異型物及測試條件

P450同功異型物	微粒體 (mg/mL)	探針受質	探針代謝物	培育 (min)	陽性對照	陰性對照
1A2	0.1	非那西汀 (Phenacetin) (35 μM)	乙醯胺苯酚	10	呋拉茶鹼 (Furafylline)	磺胺苯吡唑
2C9	0.1	雙氯芬酸 (Diclofenac) (10 μM)	4'-OH-雙氯芬酸	5	磺胺苯吡唑	呋拉茶鹼
2C19	0.25	S-(+)-美芬妥因 (Mephenytoin) (30 μM)	4'-OH-美芬妥因	15	強內心百樂明 (Tranilcypromine)	非那西汀
2D6	0.1	丁呋洛爾 (Bufuralol) (10 μM)	OH-丁呋洛爾	10	奎尼丁 (Quinidine)	磺胺苯吡唑
3A4	0.1	咪達唑侖 (Midazolam) (3 μM)	1'-OH-咪達唑侖	5	酮康唑 (Ketoconazole)	磺胺苯吡唑
3A4	0.25	羖固酮 (100 μM)	6β-OH-羖固酮	15	酮康唑	磺胺苯吡唑
3A4	0.1	硝苯地平 (Nifedipine) (5 μM)	氧化硝苯地平	5	酮康唑	磺胺苯吡唑
3A4	0.1	阿托伐他汀 (Atorvastatin) (10 μM)	2-OH阿托伐他汀	10	酮康唑	磺胺苯吡唑

8.7.10. CYP450反應表型

8.7.10.1. 方案

此分析法之目的為評估測試化合物之代謝中可能涉及哪一種主要CYP450同功異構酶。

在DMSO中製備1 mM測試化合物儲備溶液。將此儲備溶液稀釋於50 mM磷酸鉀緩衝液pH 7.4中，導致測試化合物之最終分析濃度為1 μM，01% DMSO。將此化合物稀釋液添加至cDNA表現人類細胞色

素 P450 同功異構酶 (BD Biosciences，目錄號 CYP1A2: 456203；CYP2C19: 456259；CYP2C9: 456258；CYP3A4: 456202；CYP2D6: 456217)中，特定條件視同功異構物研究而定：參見下表。

在37℃下預升溫10分鐘後，藉由添加輔因子混合物(分析中之最終反應物濃度為：0.6 U/ml葡萄糖-6-磷酸去氫酶(G6PDH)、3.3 mM MgCl₂、3.3 mM葡萄糖-6-磷酸鹽及CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19及CYP1A2之1.3 mM NADP⁺，及0.6 U/mL G6PDH、0.41 mM MgCl₂、0.41 mM葡萄糖-6-磷酸鹽及CYP2D6之8.2 μM NADP⁺)開始反應。

同時，藉由用變性(熱變性)酶及輔因子混合物培育測試化合物進行穩定性對照，以評估其在培育時間期間的穩定性。

對於各時間點，在37℃下培育後(參見表XX)，用100 μL具有內標(華法林)之乙腈溶液終止樣品(50 μL)。將樣品離心(805 g，20分鐘，+4℃)且將清液層部分過濾(Varian Captiva目錄號：A5960002)，在水/乙腈中稀釋(85/15)及藉由LC-MS/MS分析(參見表3)。儀器反應(測試化合物與內標峰面積之比率)參考零時間點樣品(100%)，以測定剩餘化合物之百分比。使用Graph Pad Prism軟體，使用剩餘測試化合物百分比之曲線測定測試化合物之代謝物概況。

表XXI CYP反應表型之分析條件

細胞色素P450同功異型物	酶 (mg/mL)	培育(min)	陽性對照
1A2	0.1	0-30-60	非那西汀 (1 μM)
2C9	0.1	0-30-60	雙氯芬酸 (1 μM)
2C19	0.1	0-30-60	奧美拉唑 (Omeprazol) (1 μM)
2D6	0.1	0-30-60	右甲嗎喃 (Dextromethorphan) (1 μM)
3A4	0.1	0-30-60	睪固酮 (1 μM)

8.7.11. 時間依賴性抑制(TDI)

8.7.11.1. 方案

進行針對CYP3A4的基於該機制之抑制分析評估任何TDI之存在。

在甲醇中製備5 mM測試化合物儲備溶液。此儲備溶液在甲醇中1:3倍連續稀釋，接著一式兩份添加至含有50 mM磷酸鉀緩衝液pH 7.4及人類肝臟微粒體(BD Gentest)之混合物中。最終反應條件如下：一式兩份且在2%甲醇中製備七種測試化合物濃度(0.14 - 100 μ M)。

特定條件之概述如下所示。

細胞色素 P450同功 異型物	微粒體 (mg/ml)	探針化合物	探針代謝物	培育 (min)	陽性對照	陰性對照
3A4	0.1	咪達唑侖 (3 μ M)	1'-OH-咪達唑侖	5	醋竹桃黴素 (Troleandomycin)	酮康唑
3A4	0.25	睪固酮 (100 μ M)	6 β -OH-睪固酮	15	醋竹桃黴素	酮康唑

在37°C下預升溫5分鐘後，藉由向第一濃度範圍(第一複本)添加探針受質且向第二複本添加輔因子混合物(7.65 mg/mL葡萄糖-6-磷酸鹽、1.7 mg/mL NADP、6U/mL葡萄糖-6-磷酸去氫酶)開始20分鐘預培育。

結束預培育後，最終藉由向第一複本添加輔因子混合物且向第二複本添加探針受質(與預培育相反)來開始反應。

在37°C下培育後，使用150 μ L具有內標(華法林)之乙腈:甲醇(2:1)溶液終止反應(50 μ L之等分試樣)。將樣品離心且藉由LC-MS/MS分析清液層部分。

儀器反應(測試化合物與內標峰面積之比率)參考溶劑對照物者(假設為100%)，以測定探針代謝之降低百分比。

使用GraphPad Prism軟體產生及擬合對照活性百分比相對於濃度曲線以測定受質及輔因子預培育之IC₅₀，以及IC₅₀倍數改變。

8.7.11.2. 結果

舉例而言，當進行此方案時，未使用或使用咪達唑侖或罂固酮作為探針受質進行預培育，化合物2之IC₅₀皆>100 μM，表明不存在CYP3A4之時間依賴性抑制的證據。

一般結論

本申請案中提供之資料表明，本發明化合物顯示顯著活體外活性，且可適用於活體內處理CF且優於比較化合物之改良。

特定言之，本發明化合物意外地展現CFTR-ΔF508及CFTR-G551D突變YFP鹵化物流入分析優於緊密類似物：例如化合物3（本發明化合物）相對於比較化合物D，或化合物2（本發明化合物）相對於比較化合物E的活體外顯著改良。

此外，如TECC分析法所表明，例如化合物2意外地顯示緊密相關類似物比較化合物A、B或E未觀測到的活性。

最終備註

熟習此項技術者應瞭解，上文之描述本質上為例示性及說明性的，且欲說明本發明及其較佳實施例。藉由常規實驗，技術人員將瞭解可作出明顯修正及變化而不悖離本發明之精神。在隨附申請專利範圍之範疇內的所有此類修正欲包括於其中。因此，本發明打算並非由上述描述，而是由以下申請專利範圍及其等效物定義。

本說明書中所引用之所有公開案(包括(但不限於)專利及專利申請案)以引用的方式併入本文中，就像各個別公開案特定地且個別地指出就像充分闡述一樣以引用的方式併入本文中。

應理解，諸如不同化合物之分化細胞滲透能力之因素可造成活體外生物化學分析及細胞分析中化合物活性之間的差異。

本申請案中給出及闡述的本發明化合物的至少一些化學名稱已藉由使用市售化學命名軟體程式自動產生，且尚未獨立驗證。執行此

功能之代表性程式包括Open Eye Software, Inc.出售之Lexichem命名工具，及MDL, Inc.出售之Autonom軟體工具。在所指示化學名稱與所描述結構存在差異的情形中，以所描述結構為準。

參考文獻

Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002/humu.10041

Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.

Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206.

Galiotta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3

Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080.

Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3

Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87-90. doi:10.1038/nbt0102-87

Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant ($\delta F508$) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl⁻ Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. *J. Biol. Chem.* 270, 12347-12350.

Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB J.* 4, 2709-2717.

Remington, J.P., 1985. Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture, in: Gennaro, A.R. (Ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.

Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761

Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochem. Int.* 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1

Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.

Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med. Chem.* 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1

【符號說明】

無

I649325

發明摘要

※ 申請案號：103127340

※ 申請日：103/08/08

※IPC 分類：

C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
 C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
 C07F 9/6561 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
 A61K 31/381 (2006.01) A61K 31/4436 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
 A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
 A61K 31/4162 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
 A61K 31/4196 (2006.01) A61K 31/661 (2006.01)
 A61K 31/422 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

【發明名稱】

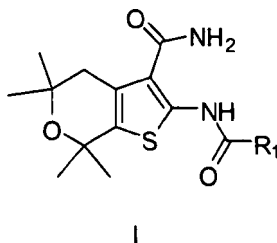
用於治療囊狀纖維化之新穎化合物及其醫藥組合物

NOVEL COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS THEREOF FOR THE TREATMENT OF CYSTIC
FIBROSIS

【中文】

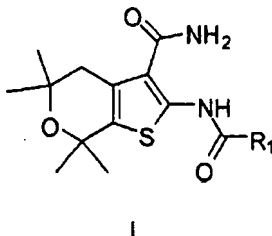
本發明揭示式I之化合物：

其中R¹如本文中所定義。

本發明係關於化合物及其治療囊狀纖維化之用途，其製造方法，包含其之醫藥組合物，及藉由投與本發明化合物治療囊狀纖維化之方法。

【英文】

The present invention discloses compounds according to Formula I:

Wherein R¹ is as defined herein.

The present invention relates to compounds and their use in the treatment of cystic fibrosis, methods for their production, pharmaceutical compositions comprising the same, and methods of treatment cystic fibrosis by administering a compound of the invention.

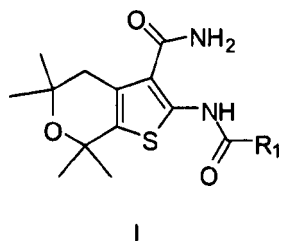
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

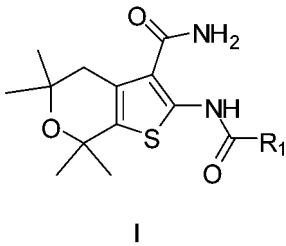
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

1. 一種式I化合物，

 R^1 為

C₃₋₇單環或螺環環烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之R²基團取代，

4-7員單環或螺環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子且經一或多個獨立選擇之R²基團取代，

C₆₋₁₀單環或雙環芳基，其視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，

5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個獨立選擇之R³基團取代，或

C₁₋₆烷基，其視情況經一或多個獨立選擇之R⁴基團取代，

各 R^2 係選自

鹵基，

OH ,

-CN ,

-OC(=O)C₁₋₄烷基，

-C(=O)-C₁₋₄烷氧基，

側氧基(oxo) ,

C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，及
C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5a}取代)，
各R³係選自

鹵基，

-OH，

-CN，

C₁₋₄烷基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，

C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，

C₂₋₄烯基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5b}取代)，

C₃₋₇環烷基，

4-7員單環雜環烷基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S
之雜原子，

4-7員單環雜環烯基，其包含一或多個獨立地選自N、O及S
之雜原子，

5-10員單環或稠合雙環雜芳基，其包含一或多個獨立地選自
N、O及S之雜原子，及

-NH₂-C₁₋₄烷基；

各R⁴係選自

鹵基，

OH，

C₃₋₇單環環烷基，

-CN，及

C₁₋₄烷氧基(其視情況經一或多個獨立選擇之R^{5c}取代)，

各R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地選自

鹵基，

OH，

-OP(=O)₂OH，

-CN，

-NR^{6a}R^{6b}，及

C₁₋₄烷氧基；及

各R^{6a}或R^{6b}獨立地選自H及C₁₋₄烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽，或溶劑合物，或溶劑合物之醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為經一或多個獨立選擇之R²基團取代的單環或螺環C₃₋₇環烷基。
3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各經一或多個獨立選擇之R²基團取代。
4. 如請求項1、2或3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂-OH、-C(OH)(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂CH₂OCH₃或-CH₂CH₂N(CH₃)₂。
5. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為經一或多個獨立選擇之R³基團取代的苯基。
6. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基。
7. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基，其各經一或多個獨立選擇之R³基團取代。
8. 如請求項1、5或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為F、Cl、OH或CN。

9. 如請求項1、5或7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為- CH_3 、- CH_2-CH_3 、- $CH(CH_3)_2$ 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 或- $OCH(CH_3)_2$ ，其各視情況經一或多個獨立選擇之 R^{5b} 取代。
10. 如請求項9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b} 為F、Cl、OH、- $OP(=O)_2OH$ 、CN或- OCH_3 。
11. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為- CH_3 、- CH_2-CH_3 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $C(CH_3)_3$ 、- $C(CH_3)_2-CH_3$ 或- $C(CH_3)H-CH(CH_3)_2$ ，其各經一或多個獨立選擇之 R^4 基團取代。
12. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為F、Cl、OH或CN。
13. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

2-(2-氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺，

2-(2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(1-羥基環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2-羥基-2-甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2,4-二氟苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(1-(羥基甲基)環丙烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

1-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)環丙烷甲酸甲酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-環丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-異丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

5-第三丁基-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-3-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-氟菸鹼醯胺，

2-(4-氟-2-羥基苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2-羥基丙醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-6-氟吡啶醯胺(picolinamide)，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-(2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2-(1H-咪唑-2-基)苯甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-(2-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺基)-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶-3-甲醯胺，

4-溴-N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-乙基-1H-吡啶-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4,6-二氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-甲醯胺，

2-(2-羥基-3,3-二甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(2-羥基-3-甲基丁醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(1-(羥基甲基)環丁烷甲醯胺基)-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

乙酸4-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)四氫-2H-哌喃-4-基酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

順-2-[[2-氟環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

順-2-[[2-氟環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3,3-二氟環丁烷羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(2,2-二氟環丙烷羰基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氯-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

2-[[2-羥基-3-甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體1，

2-[[2-羥基-3-甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，對映異構體2，

2-(2-羥基丁醯基胺基)-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺，

5-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺，

2-[(3-羥基-3-甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-[[3,3,3-三氟-2-(羥基甲基)丙醯基]胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-(3-羥基丁醯基胺基)-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-(1-羥基乙基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(2-環丙基-2-羥基-乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5-(1-羥基-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-醯胺，

2-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4,7-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基胺甲醯基)-環丙烷甲酸乙酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-[(E)-3-甲氧基丙-1-烯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基乙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3-羥基-4-甲基-戊醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3-環丙基-3-羥基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

5,5,7,7-四甲基-2-[(4,4,4-三氟-3-羥基-丁醯基)胺基]-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[(3-羥基-2-甲基-丙醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-丙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-氰基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3-甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(1,2-二羥基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

2-[[2-(2S)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(2R)-2-羥基-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-[1-羥基乙基]環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-[1-羥基乙基]環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-5-(羥基甲基)-1-甲基-吡唑-3-甲醯胺，

2-[(2-羥基-2,3,3-三甲基-丁醯基)胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(環丙基甲基)-3-羥基-丙醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[2-(羥基甲基)丁醯基胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1R,3R)-3-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[2-(羥基甲基)-3,3-二甲基-丁醯基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

2-[[1-(羥基甲基)-2,2-二甲基-環丙烷羰基]胺基]-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲醯胺，

磷酸二氫[5-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡啶-1-基]甲酯，

磷酸二氫[3-[(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)胺甲醯基]吡啶-1-基]甲酯，

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(2,3-二氫-1,4-二氧雜環己烯(dioxin)-5-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，及

N-(3-胺甲醯基-5,5,7,7-四甲基-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-2-基)-4-(1,4-二噁烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺。

14. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及醫藥學上有效量之如請求項1至13中任一項之化合物。
15. 一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項14之醫藥組合物之用途，其用於製備治療囊狀纖維化之藥物。
16. 一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽

或如請求項14之醫藥組合物之用途，其用於製備治療慢性阻塞性肺病(COPD)之藥物。