



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326134 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101141482

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl. : **C07D231/12 (2006.01)**

A61K31/415 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/09 歐洲專利局

EP 11 008 913.3

(71)申請人：歌林達有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：法蘭克 羅伯特 FRANK, ROBERT (DE)；克里斯多夫 湯瑪斯 CHRISTOPH, THOMAS (DE)；達曼 尼爾斯 DAMANN, NILS (DE)；樂許 貝恩哈德 LESCH, BERNHARD (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾 BAHRENBERG, GREGOR (DE)；桑達斯 德瑞克約翰 SAUNDERS, DEREK JOHN (DE)；史坦克豪森 哈尼羅爾 STOCKHAUSEN, HANNELORE (DE)；金永洙 KIM, YONG-SOO (KR)；金明燮 KIM, MYEONG-SEOP (KR)；李智友 LEE, JEEWOO (KR)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 141 頁

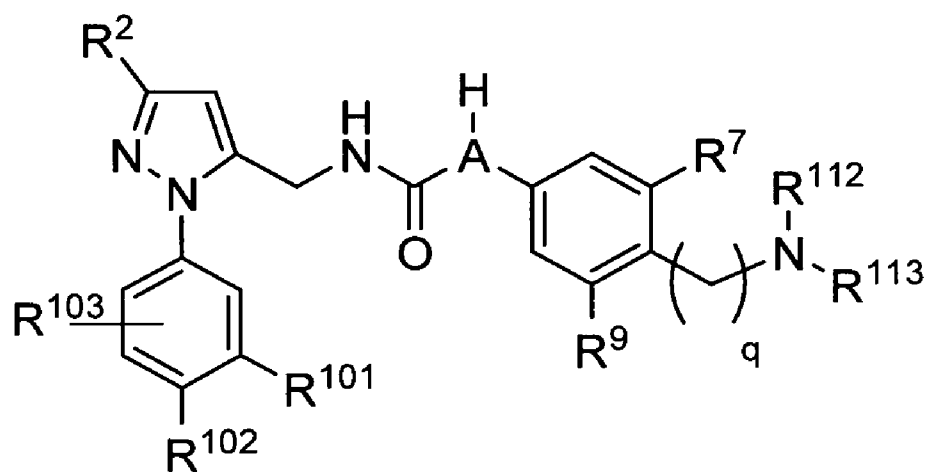
(54)名稱

以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體

SUBSTITUTED PYRAZOLYL-BASED CARBOXAMIDE AND UREA DERIVATIVES BEARING A PHENYL MOIETY SUBSTITUTED WITH AN N-CONTAINING GROUP AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。



(R)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326134 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101141482

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl. : **C07D231/12 (2006.01)**

A61K31/415 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/09 歐洲專利局

EP 11 008 913.3

(71)申請人：歌林達有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：法蘭克 羅伯特 FRANK, ROBERT (DE)；克里斯多夫 湯瑪斯 CHRISTOPH, THOMAS (DE)；達曼 尼爾斯 DAMANN, NILS (DE)；樂許 貝恩哈德 LESCH, BERNHARD (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾 BAHRENBERG, GREGOR (DE)；桑達斯 德瑞克約翰 SAUNDERS, DEREK JOHN (DE)；史坦克豪森 哈尼羅爾 STOCKHAUSEN, HANNELORE (DE)；金永洙 KIM, YONG-SOO (KR)；金明燮 KIM, MYEONG-SEOP (KR)；李智友 LEE, JEEWOO (KR)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 141 頁

(54)名稱

以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體

SUBSTITUTED PYRAZOLYL-BASED CARBOXAMIDE AND UREA DERIVATIVES BEARING A PHENYL MOIETY SUBSTITUTED WITH AN N-CONTAINING GROUP AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101141482

※ 申請日：101-11-08

※IPC 分類：C07D231/12 (2006.01)
A61K31/415 (2006.01)
A61P25/04 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體

Substituted pyrazolyl-based carboxamide and urea derivatives bearing a phenyl moiety substituted with an N-containing group as vanilloid receptor ligands

二、中文發明摘要：

本發明係關於以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

三、英文發明摘要：

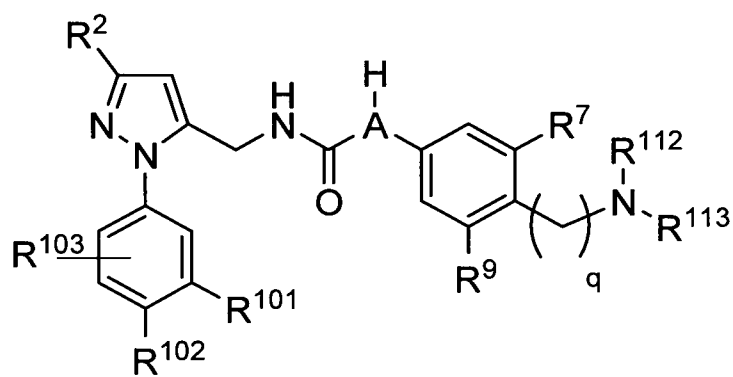
The invention relates to substituted pyrazolyl-based carboxamide and urea derivatives bearing a phenyl moiety substituted with an N-containing group as vanilloid receptor ligands, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(R)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於以被取代吡唑基甲醯胺及被以一含氮基團取代之含有一苯基基元之尿素衍生物做為類香草素受體之配位體，含此類化合物之醫藥劑型，及使用此類化合物治療及/或預防疼痛及其它疾病/或失調。

【先前技術】

疼痛治療，尤其係神經性疼痛，於醫學界極為重要。世界各地皆需要可有效地治療疼痛之方法。對慢性及非慢性疼痛患者處以以患者為中心及目標導向治療之迫切需求，被認為是可成功地且有效地治療患者疼痛之方式，其亦被記載於許多科學研究，並於近期出現於止痛藥應用或疼痛之基礎研究領域。

類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)，通常亦稱為辣椒素受體，係治療疼痛之一合適起始點，尤其是選自由急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛等類型構成之群組。尤其，該受體會被類香草素，如辣椒素，及熱與質子激發，且於形成疼痛上扮演著核心角色。此外，該受體對許多其他生理與病理心理過程亦極為重要，且係一適用於治療許多其他疾病之標靶，例如偏頭痛、抑鬱症、神經退化性疾病、認知疾患、焦慮狀態、癲癇症、咳嗽、腹瀉、搔癢、炎症、心血管系統疾病、飲食異常、藥物依賴、藥物濫用及尿失禁。

對類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)具有親和性之化合物可由，例如，WO 2010/127855-A2 與 WO 2010/127856-A2 得知。

除了需要對類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)具有親和性之化合物本身(效力與療效)之外，亦需要其它具有可與其相較或具更佳性質之化合物。

因此，改善該化合物之代謝穩定性、於水性介質之可溶性或通透性有其優勢。這些因素有益於口服生物利用度，或可改善藥代動力學/藥效動力學(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD)之狀況；例如，其可導出更有利之效力期限。

與參與吸收及代謝醫藥劑型之有轉運分子有微弱或無交互作用之現象，亦可被視為生物利用度經改善之跡象，及與醫藥劑型有最低之交互作用。此外應盡可能降低其與參與分解及代謝醫藥劑型之酵素間之交互作用，因此測試結果顯示其與醫藥劑型間之最低或完全無交互作用乃預料中之現象。

因此，本發明之目標為提供新穎化合物，以具有優於先前技術之特性者較佳。尤其，該化合物須適合做為醫藥劑型之藥理活性成分，以治療及/或預防至少部分地由類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)介導之失調或疾病之醫藥劑型較佳。

此目標已藉由本文描述之標的物達成。

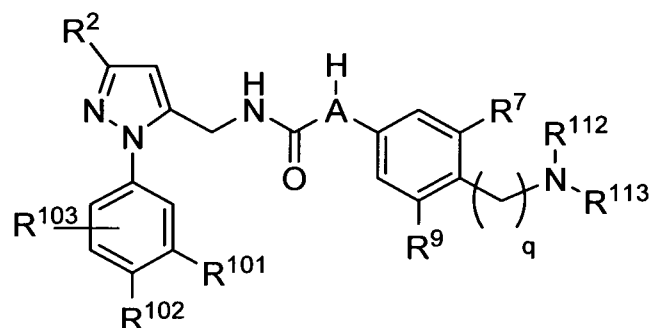
【發明內容】

意外地發現如下所示通式(R)之被取代化合物，對類香草素受體亞型 1 (VR1/TRPV1)具有極強之親和性，因此特別地適合用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)介導之失調或疾病。

特別合適者為如下通式(R)之被取代化合物，除其對 VR1-受體之活性之外，其具有一或多種其他有利之性質，例如，適當之效力、適當之效能、不致提高體溫及/或熱痛閾值；於生物性相關介質中具適當之可溶性，例如水性介質，尤其係具生理上可接受之酸鹼值之水性介質，如磷酸鹽緩衝之緩衝系統；適當之代謝穩定性及多元性(例如，對如細胞色素 P450 (CYP)酵素等肝臟酵素有足夠之氧化能力，及於通過這些酵素進行代謝消除方面有足夠之多

元性)，及類似活性。

因此，本發明涉及一通式(R)之被取代化合物，



(R)，

其

R¹⁰¹、R¹⁰²與R¹⁰³ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂CH₂-OH、CH₂-OCH₃、CH₂CH₂-OCH₃、OCFH₂、OCF₂H、OCF₃、OH、NH₂、一 C₁₋₄ 烷基、一 O-C₁₋₄ 烷基、一 NH-C₁₋₄ 烷基與一 N(C₁₋₄ 烷基)₂ 組成之群組，其中，該 C₁₋₄ 烷基於各例中係未被取代，

R² 代表 CF₃、一未被取代之 C₁₋₄ 烷基或一未被取代之 C₃₋₆ 環烷基，

R⁷與R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、OH、OCF₃、一 C₁₋₄ 烷基與一 O-C₁₋₄ 烷基組成之群組，其中，該 C₁₋₄ 烷基於各例中係未被取代，

A 代表 N、CH 或 C(CH₃)，

q 代表 0、1 或 2，

R¹¹² 代表 H 或一 C₁₋₄ 烷基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R¹¹³ 代表 H、S(=O)₂-NH₂、一 C₁₋₄ 烷基或一 S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基，

其中，該 C_{1-4} 烷基於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或-前提為 $q \neq 0$ -

R^{112} 及 R^{113} 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、三級丁基、環丙基、OH、=O、 OCH_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或一生理上可接受之鹽之形式，及/或其生理上可接受之溶劑化物。

於本發明之意義，「單一立體異構物(single stereoisomer)」一詞以指一單獨之對映異構物或非對映異構物較佳。於本發明之意義，「立體異構物混合物(mixture of stereoisomers)」一詞係指消旋物與任何混合比例之對映異構物及/或非對映異構物混合物。

於本發明之意義，「生理上可接受之鹽(physiologically acceptable salt)」一詞，以包含具有至少一根據本發明之化合物及至少一生理上可接受之酸或鹼之鹽類較佳。

於本發明之意義，至少一根據本發明化合物之化合物及至少一生理上可接受之酸等生理上可接受之鹽類，以指一生理上可接受之鹽類，以含有至少一無機或有機酸之至少一根據本發明化合物之鹽類較佳-特別係當用於人類及/或哺乳動物時。生理上可接受之酸之實例為：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲基磺酸、對甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、丁烯酸、馬來酸、乳酸、檸檬酸、麩胺酸、糖質酸、單甲基癸二酸

(monomethylsebacic acid)、5-氧脯氨酸(5-oxoproline)、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-、3-或 4-氨基苯酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘胺酸、馬尿酸、磷酸、天冬胺酸。以檸檬酸與氫氯酸為首選。因此，鹽酸鹽與檸檬酸鹽係特佳之鹽類。

於本發明之意義，至少一根據本發明化合物之生理上可接受之鹽類及至少一種生理上可接受之鹼，以指至少一根據本發明化合物之生理上可接受之鹽較佳，其以含有至少一無機陽離子較佳之陰離子，-特別係當用於人類及/或哺乳動物時。特佳者為鹼金屬及鹼土金屬鹽類，但亦可係銨鹽 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其 $x = 0、1、2、3$ 或 4 ，及 R 代表一支鏈或非支鏈 C_{1-4} 烷基殘基，尤其係(單-)或(二-)鈉、(單-)或(二-)鉀、鎂或鈣等鹽類。

於本發明之意義，「烷基(alkyl)」及「 C_{1-4} 烷基(C_{1-4} alkyl)」等詞，以包含無環之飽和脂族烴殘基較佳，其可分別係支鏈或非支鏈，以及可係未被取代或被單取代或多取代，例如被單取代、二取代或三取代，及其含有 1 至 4 個碳原子，即 1、2、3 或 4 個碳原子，即 C_{1-4} 脂族殘基，即 C_{1-4} 烷基。較佳之 C_{1-4} 烷基殘基係選自由甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級丁基與三級丁基組成之群組。

於本發明之意義，與「烷基(alkyl)」及「 C_{1-4} 烷基(C_{1-4} alkyl)」等詞相關之「被單取代(monosubstituted)」或「被多取代(polysubstituted)」，例如二取代或三取代，就與其相應之殘基或基團而言，係指一或多個氫原子相互獨立地被至少一取代基被單取代或多取代，例如二取代或三取代。與被多取代之殘基及基團，如被二取代或三取代之殘基與基團，相關之「被多取代(polysubstituted)」一詞，例如二取代或三取代，包括該殘基與基團係於相同或不同原子上被多取代，例如於同一碳原子被三取

代，如 CF_3 或 CH_2CF_3 之情況，或於不同點被取代，如 $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$ 之情況。多取代可以相同或不同之取代基進行。

於本發明之目的，「環烷基(cycloalkyl)」與「 C_{3-6} 環烷基(C_{3-6} cycloalkyl)」等詞，以指含有 3、4、5 或 6 個碳原子之環脂族(cycloaliphatic)烴基較佳，即 C_{3-6} 環脂族殘基，其中，該烴基係飽和及可係未被取代或被單取代或多取代，例如，被單取代、二取代或三取代。該環烷基可經由環烷基殘基上任何所需要或可能之環構件與相應之上級總體結構(superordinate general structure)鍵結。較佳地，環烷基係選自由環丙基、環丁基、環戊基與環己基組成之群組；更佳地，係選自由環丙基與環丁基組成之群組。特佳之環烷基為環丙基。

於本發明之意義，「雜環基(heterocyclyl)」與「3 至 6 構件雜環基(3 to 6 membered heterocyclyl)」等詞，以包括含有 3 至 6 個環構件，即 3、4、5 或 6 個環構件之飽和脂族雜環烷基較佳，即一 3 至 6 構件雜環基，其有至少一碳原子，若適當亦可係二或三個碳原子，被以相互獨立地選自 O、S、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、N、NH 與 $\text{N}(\text{C}_{1-8}$ 烷基)等之雜原子或雜原子基團組成之群組取代，其中，該環構件可係未被取代或被單取代或多取代，例如單取代、二取代或三取代。因此，雜環基係雜環脂族殘基。根據本發明之雜環基係由 R^{112} 及 R^{113} 自由基與將其連結之氮原子所形成，即其含有至少一做為環構件之氮。雜環基殘基以選自由氮雜環丁基(azetidinyI)、氮丙啶(aziridinyI)、二硫戊烷基(dithiolanyI)、二氫咯基(dihydropyrrolyI)、二氫啶基(dihydropyridinyI)、咪唑啶基(imidazolidinyI)、異噁唑烷啉(isoxazolidinyI)、嗎啉基(morpholinyl)、咯啶基(pyrrolidinyI)、哌嗪基(piperazinyl)、4-甲基哌嗪基(4-methylpiperazinyl)、哌啶基

(piperidinyl)、吡唑啉基(pyrazolidinyl)、四氫咯基(tetrahydropyrrolyl)、四氫吡啶基(tetrahydropyridinyl)、噻唑烷基(thiazolidinyl)與硫基嗎啉基(thiomorpholinyl)組成之群組較佳。

於本發明之意義，與「環烷基(cycloalkyl)」、「C₃₋₆環烷基(C₃₋₆ cycloalkyl)」、「雜環基(heterocyclyl)」及「3至6構件雜環基(3 to 6 membered heterocyclyl)」等詞相關之「被單取代(monosubstituted)」或「被多取代(polysubstituted)」，例如二取代或三取代，就與其相應之殘基或基團而言，係指一或多個氫原子相互獨立地被至少一取代基單取代或多取代，例如二取代或三取代。與被多取代之殘基及基團，如被二取代或三取代之殘基與基團，相關之「被多取代(polysubstituted)」一詞，例如二取代或三取代，包括該殘基與基團係於相同或不同原子上被多取代，例如於同一碳原子被二取代，如1,1-二氟環己基之情況，或於不同點被取代，如1-氯-3-氟環己基之情況。多取代可以相同或不同之取代基進行。

於本發明之範疇內， $\text{---}\overset{\text{}}{\underset{\text{}}{\text{---}}}$ 此用於化學式之符號代表一殘基與其相應之上級總體結構連結。

於根據本發明化合物之一較佳具體實施例中，

R¹⁰¹、R¹⁰²與R¹⁰³ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組。

較佳地，

R¹⁰¹、R¹⁰²與R¹⁰³ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組。

更佳地，

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組。

又更佳地，

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組。

再更佳地，

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 與 O- CH_3 組成之群組。

特佳地，

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CF_3 與 O- CH_3 組成之群組。

又更特佳地，

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl 與 O- CH_3 組成之群組。

於根據本發明化合物之一較佳具體實施例之中， R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 至少其中之一係 $\neq H$ 。

於根據本發明化合物之另一較佳具體實施例中， R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 其中之一或二，以 R^{102} 及/或 R^{103} 較佳，代表 H。

於根據本發明化合物之又另一較佳具體實施例中， R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 其中之一代表 H，以 R^{103} 代表 H 較佳。

於根據本發明化合物之另一較佳具體實施例中，

R^{101} 與 R^{102} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組，

及 R^{103} 代表 H。

較佳地，

R^{101} 與 R^{102} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組又更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 與 O- CH_3 組成之群組再更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、 CF_3 與 O- CH_3 組成之群組特佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl 與 O- CH_3 組成之群組尤為首選；

及 R^{103} 代表 H。

於根據本發明化合物又另一較佳具體實施例中，

R^{101} 係相互獨立地選自由 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組，

及 R^{102} 與 R^{103} 皆代表 H。

較佳地，

R^{101} 係選自由 F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組；以選自由 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組更佳；以選自由 F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組又更佳；

以選自由 F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以選自由 F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以選自由 F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組尤為首選；

及 R¹⁰² 與 R¹⁰³ 皆代表 H。

於根據本發明化合物之再一較佳具體實施例中，

R¹⁰² 係選自由 F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 與 N(CH₃)₂ 組成之群組，

及 R¹⁰¹ 與 R¹⁰³ 皆代表 H。

較佳地，

R¹⁰² 係選自由 F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組更佳；以選自由 F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組又更佳；以選自由 F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以選自由 F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以選自由 F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組尤為首選；

及 R¹⁰¹ 與 R¹⁰³ 皆代表 H。

於根據本發明化合物之再一較佳具體實施例中，

R¹⁰¹ 係選自由 F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 與 N(CH₃)₂ 組成之群組，

R¹⁰² 係選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、

O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組，
及 R¹⁰³ 代表 H。

較佳地，

R¹⁰¹ 係選自由 F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、
CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、
NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 F、Cl、CFH₂、
CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃
與 N(CH₃)₂ 組成之群組更佳；以選自由 F、Cl、CFH₂、CF₂H、
CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組又更佳；
以選自由 F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再
更佳；以選自由 F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組特佳，以
選自由 F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組尤為首選；

R¹⁰² 係選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、
CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、
NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 H、F、Cl、CFH₂、
CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃
與 N(CH₃)₂ 組成之群組更佳；以選自由 H、F、Cl、CFH₂、
CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組
又更佳；以選自由 H、F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃
組成之群組再更佳；以選自由 H、F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組
成之群組特佳；以選自由 H、F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組尤
為首選；

及 R¹⁰³ 代表 H。

於根據本發明化合物之再一較佳具體實施例中，

R¹⁰¹ 係選自由 F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、
CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、

NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 F、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組更佳；以選自由 F、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組又更佳；以選自由 F、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以選自由 F、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以選自由 F 與 O-CH₃ 組成之群組尤為首選；

及 R¹⁰² 與 R¹⁰³ 皆代表 H。

於根據本發明化合物之再一較佳具體實施例中，

R¹⁰¹ 係選自由 F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組，

R¹⁰² 係選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組，

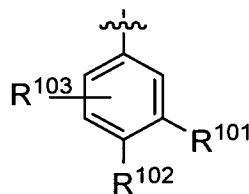
及 R¹⁰³ 代表 H。

較佳地，

R¹⁰¹ 係選自由 F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 F、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組更佳；以選自由 F、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組又更佳；以選自由 F、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以選自由 F、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以選自由 F 與 O-CH₃ 組成之群組尤為首選；

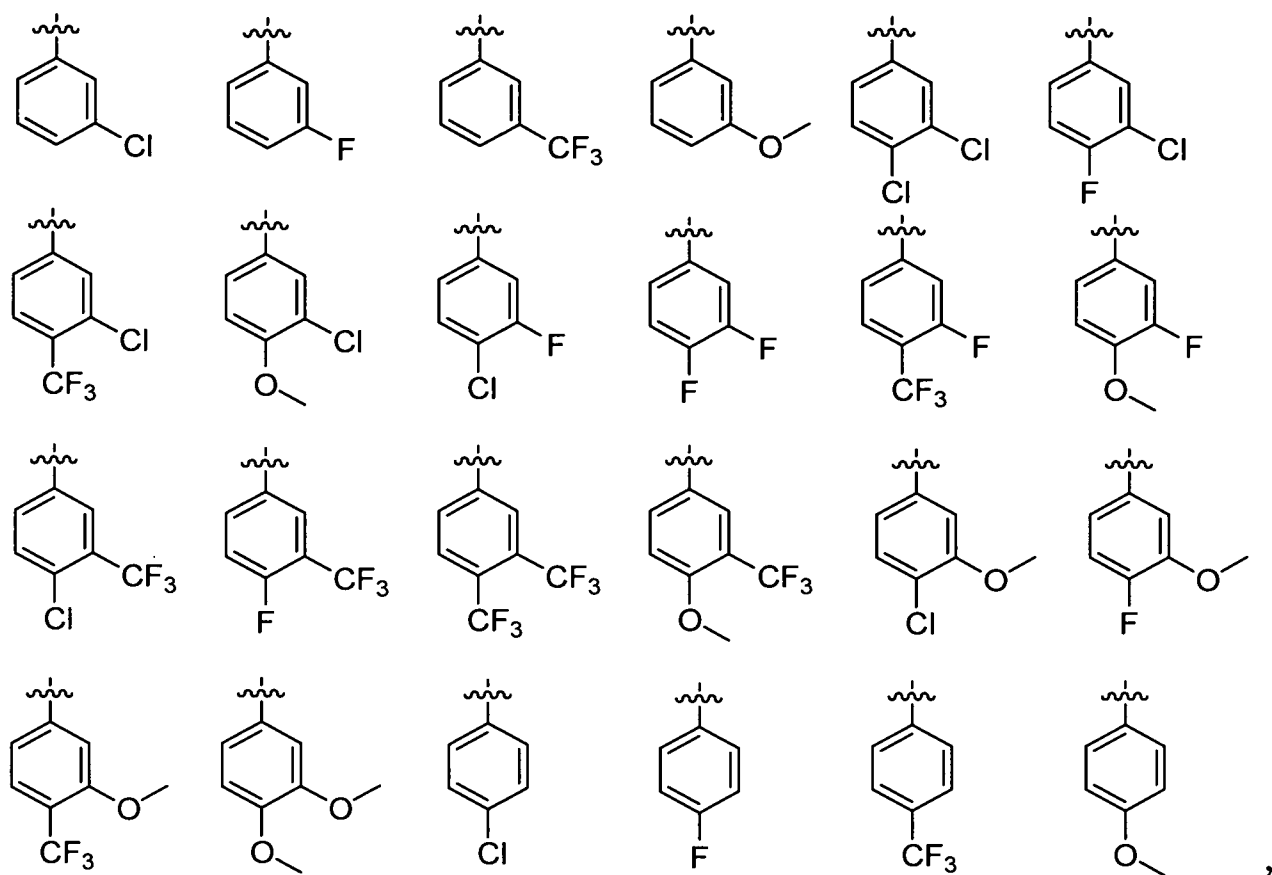
R^{102} 係選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組；以選自由 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組更佳；以選自由 H、F、Cl、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組又更佳；以選自由 H、F、Cl、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_3 與 O- CH_3 組成之群組再更佳；以選自由 H、F、Cl、 CF_3 與 O- CH_3 組成之群組特佳；以選自由 H、F、Cl 與 O- CH_3 組成之群組尤為首選。

於根據本發明之另一特佳具體實施例中，部分結構(RS2)



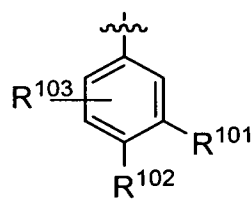
(RS2) ,

係選自由下列基團組成之群組：



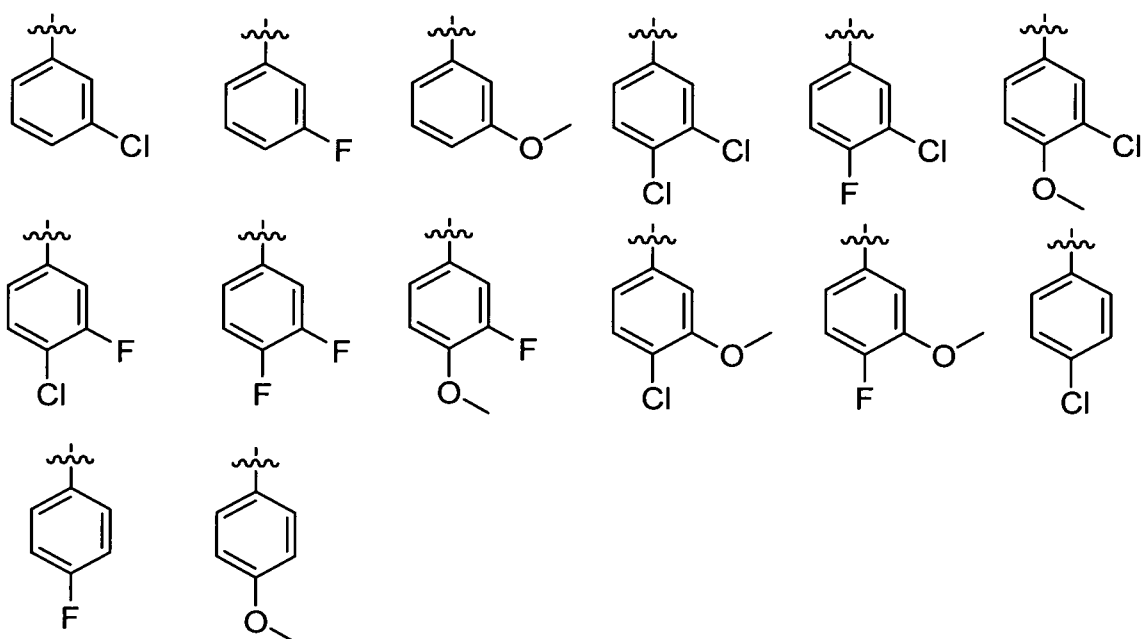
尤其，當 q 代表 0、1 或 2，及 A 代表 N 時。

特佳地，部分結構(RS2)



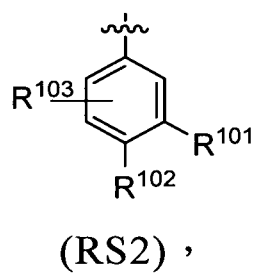
(RS2)，

係選自由下列基團組成之群組：

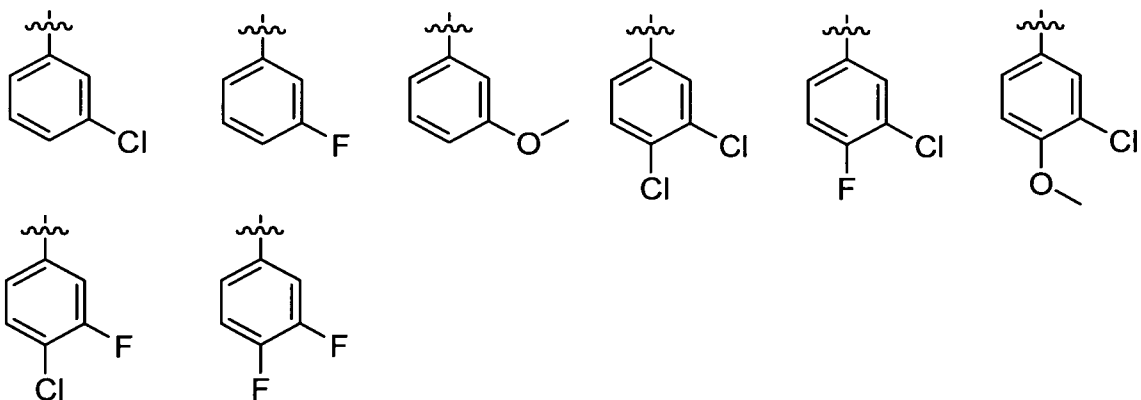


尤其，當 q 代表 0、1 或 2 及 A 代表 N 時。

最佳地，部分結構(RS2)

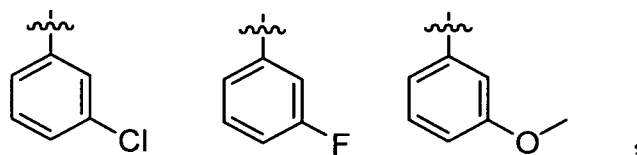


係選自由下列基團組成之群組：



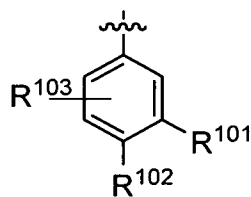
尤其，當 q 代表 0、1 或 2 及 A 代表 N 時，

以選自由下列基團組成之群組較佳：



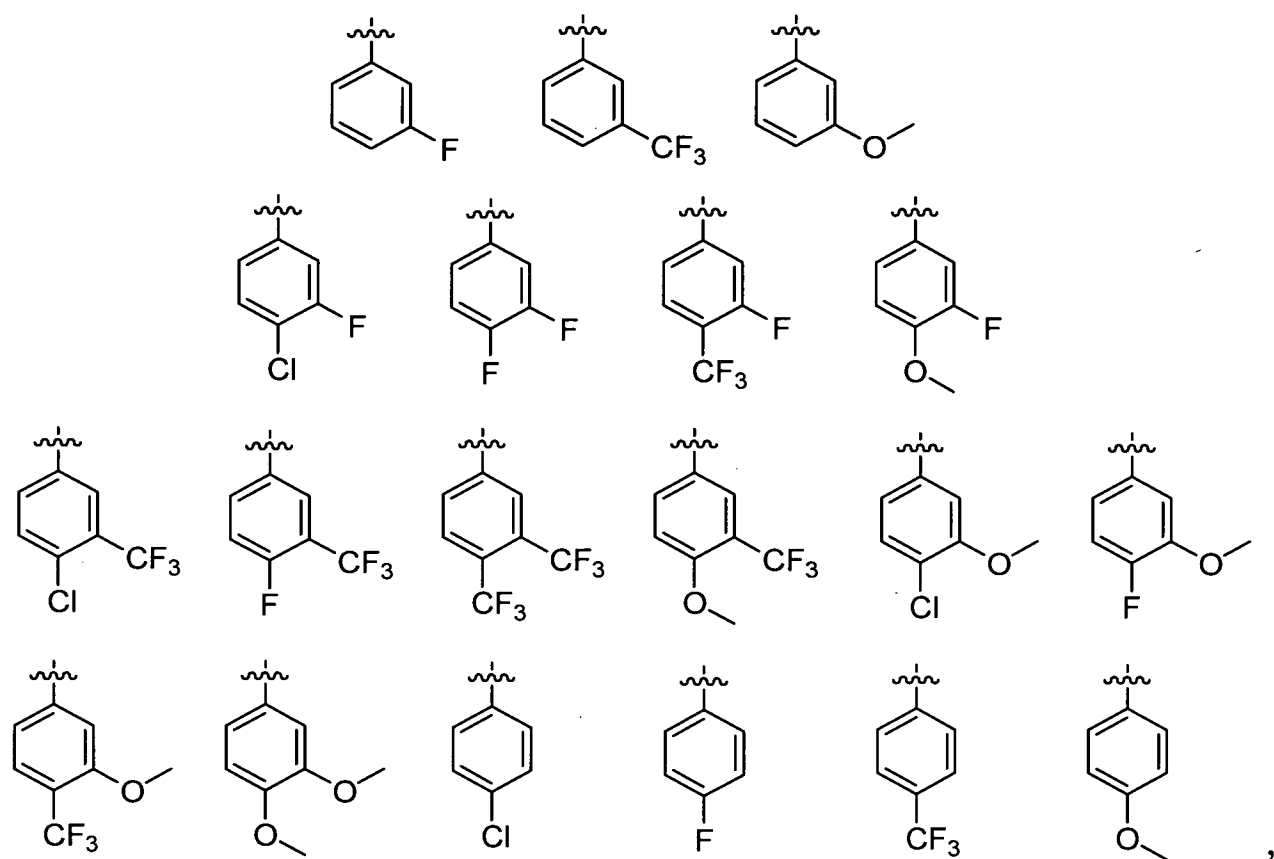
尤其，當 q 代表 0、1 或 2 及 A 代表 N 時。

根據本發明之另一特佳具體實施例中，部分結構(RS2)



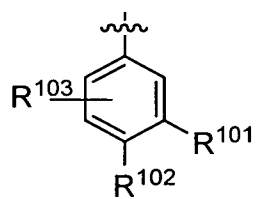
(RS2) ,

係選自由下列基團組成之群組：



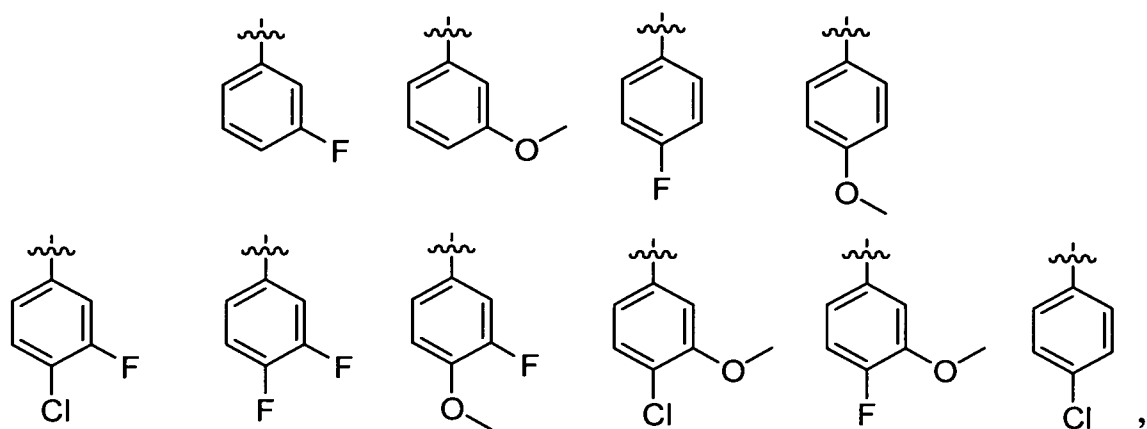
尤其，當 q 代表 1 或 2 及 A 代表 CH 或 C(CH₃)時。

再特佳地，部分結構(RS2)



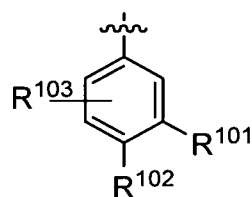
(RS2) ,

係選自由下列基團組成之群組：



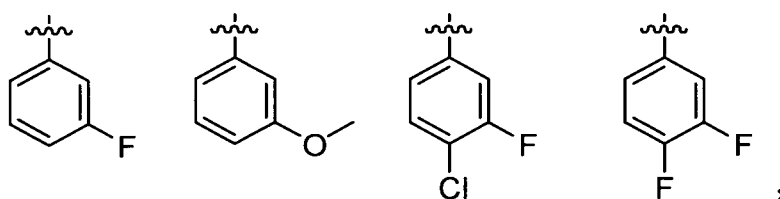
尤其當 q 代表 1 或 2 及 A 代表 CH 或 C(CH₃)時。

最佳地，部分結構(RS2)



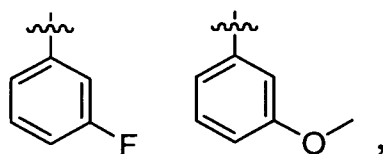
(RS2) ,

係選自由下列基團組成之群組：



尤其當 q 代表 1 或 2 及 A 代表 CH 或 C(CH₃)時，

以選自由下列基團組成之群組較佳：



尤其當 q 代表 1 或 2 及 A 代表 CH 或 C(CH₃)時。

於根據本發明化合物之另一較佳具體實施例中，

R² 代表 CF₃、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

較佳地，

R² 代表 CF₃、2-丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、環丙基或環丁基。

更佳地，

R² 代表 CF₃、三級丁基或環丙基。

於根據本發明化合物之一特佳具體實施例中，R² 代表 CF₃。

於根據本發明化合物之另一特佳具體實施例中，R² 代表三級丁基。

於根據本發明化合物之另一特佳具體實施例中，R² 代表環丙基。

於根據本發明化合物之一更特佳具體實施例中，

R⁷ 與 R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OH、OCF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組。

較佳地，

R⁷ 與 R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、CF₃、CN、OH、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組。

更佳地，

R⁷ 與 R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、CF₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組。

又更佳地，

R⁷ 與 R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組，

以相互獨立地選自由 H、F 與 Cl 組成之群組再更佳。

於根據本發明化合物之又一更特佳具體實施例中， R^7 與 R^9 至少其中之一係 $\neq$ H。

於根據本發明化合物之又另一特佳具體實施例中， R^9 代表 H。

於根據本發明化合物之又另一較佳具體實施例中，

R^7 係選自由 F、Cl、Br、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組；以選自由 F、Cl、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組較佳；以選自由 F、Cl、 CF_3 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組更佳；以選自由 F、Cl 與 O- CH_3 組成之群組又更佳；以選自由 F 與 Cl 組成之群組再更佳；

及 R^9 代表 H。

於根據本發明化合物之另一較佳具體實施例中，

A 代表 N 或 $C(CH_3)$ 。

於根據本發明化合物之一特佳具體實施例中，A 代表 N。

於根據本發明化合物之另一特佳具體實施例中，A 代表 $C(CH_3)$ 。

於根據本發明化合物之另一較佳具體實施例中，

q 代表 1 或 2，以代表 1 較佳。

於根據本發明化合物之又另一較佳具體實施例中，

A 代表 N，及

R^{112} 代表 H 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；以代表 H 或一 C_{1-4} 烷基較佳，其係未被取代；及

R^{113} 代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 、一 C_{1-4} 烷基或一 $S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基，

其中，該 C_{1-4} 烷基於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

以代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 、一 C_{1-4} 烷基或一 $S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基較佳，其中，該 C_{1-4} 烷基於各例中係未被取代；

或-前提為 $q \neq 0$ -

R^{112} 及 R^{113} 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、三級丁基、環丙基、OH、=O、 OCH_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；以與氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基較佳，其係未被取代；

或

A 代表 CH 或 $C(CH_3)$ ，及

R^{112} 代表 H 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，或被一 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

以代表 H 或一 C_{1-4} 烷基較佳，其係未被取代；及

R^{113} 代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 、一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，或被 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；

以 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 或一 C_{1-4} 烷基較佳，其係未被取代；

或-前提為 $q \neq 0$ -

R^{112} 及 R^{113} 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由

F、Cl、Br、CN、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、三級丁基、環丙基、OH、=O、OCH₃、OCF₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代；以與將其連結之氮原子形成一 3 至 6 構件雜環基較佳，其係未被取代。

於根據本發明化合物之另一較佳具體實施例中，

q 代表 0、1 或 2，以代表 1 或 2 較佳，以代表 1 更佳，

A 代表 N，

R¹⁰¹ 係選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組較佳；以選自由 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組更佳；以選自由 H、F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組又更佳；以選自由 H、F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以選自由 H、F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組又更佳；又以代表 F 或 Cl 最佳；

及

R¹⁰² 與 R¹⁰³ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組較佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃

組成之群組更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組又更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以相互獨立地選自由 F 或 Cl 組成之群組最佳；

或

q 代表 1 或 2，以代表 1 較佳，

A 代表 CH 或 C(CH₃)，以代表 C(CH₃)較佳，

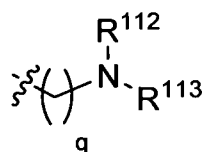
R¹⁰¹ 係選自由 H、F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以選自由 H、F、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組較佳；以選自由 H、F、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組更佳；以選自由 H、F、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組又較佳；以選自由 H、F、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以選自由 H、F 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以代表 F 最佳；

及

R¹⁰² 及 R¹⁰³ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OCH₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃、O-CH₂CH₃ 與 N(CH₃)₂ 組成之群組較佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CFH₂、CF₂H、CF₃、OCF₃、CH₃、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃

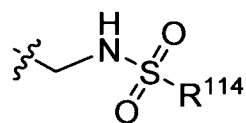
組成之群組更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CF₃、OCF₃、CH₃ 與 O-CH₃ 組成之群組又更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl、CF₃ 與 O-CH₃ 組成之群組再更佳；以相互獨立地選自由 H、F、Cl 與 O-CH₃ 組成之群組特佳；以相互獨立地選自由 F 或 Cl 組成之群組最佳。

於根據本發明化合物之一更佳具體實施例中，部分結構(RS1)



(RS1)

代表部分結構(PR1)



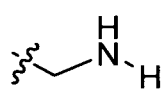
(PR1)，

其中，

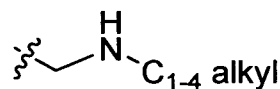
R¹¹⁴ 代表 NH₂ 或一未被取代之 C₁₋₄ 烷基；以代表 NH₂、CH₃ 或 CH₂CH₃ 較佳，以代表 NH₂ 或 CH₃ 更佳，以代表 CH₃ 特佳；

或

代表部分結構(PR2-a)或(PR2-b)



(PR2-a)，



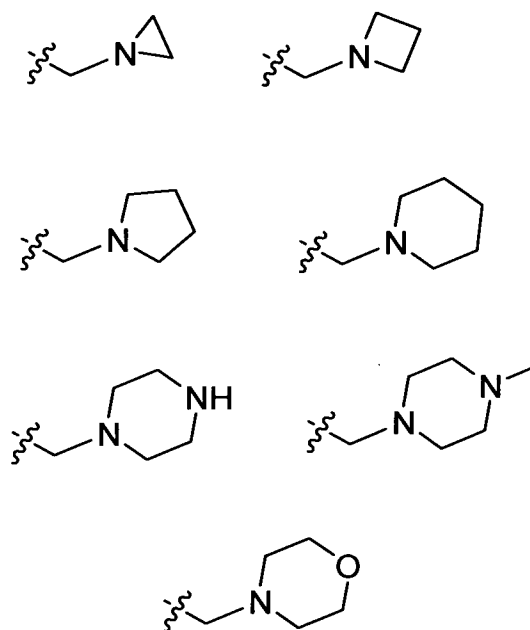
(PR2-b)，

其中，該 C₁₋₄ 烷基於部分結構(PR2-b)中係未被取代或被以=O 或

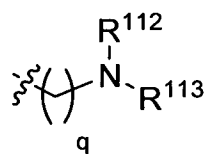
OH 單取代，其以未被取代較佳，及其中，該 C_{1-4} 烷基於部分結構 (PR2-b) 中以選自由甲基與乙基組成之群組較佳，

或

代表下列其中一部分結構

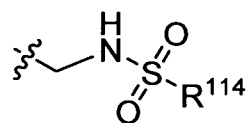


較佳地，部分結構(RS1)



(RS1)

代表部分結構(PR1)



(PR1)，

其中，

R^{114} 代表 NH_2 或一未被取代之 C_{1-4} 烷基；以代表 NH_2 、 CH_3 或 CH_2CH_3 較佳，以代表 NH_2 或 CH_3 更佳，以代表 CH_3 特佳。

於根據本發明之一特佳具體實施例中，

A 代表 N，及

R^{101} 係選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組，及

R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組，

較佳地，其中， R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 至少其中之一係 $\neq H$ ，

或

A 代表 CH 或 $C(CH_3)$ ，以代表 $C(CH_3)$ 較佳，及

R^{101} 係選自由 H、F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組，及

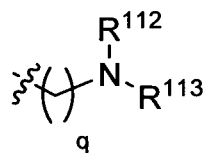
R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組；

較佳地，其中， R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 其中至少之一係 $\neq H$ ，

R^2 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基，

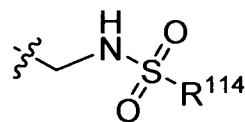
R^7 與 R^9 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、OH、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 與 O- CH_2CH_3 組成之群組，

較佳地，其中， R^7 與 R^9 其中至少之一係 $\neq H$ ，
部分結構(RS1)



(RS1)

代表部分結構(PR1)



(PR1) ,

其中，

R^{114} 代表 NH_2 、 CH_3 或 CH_2CH_3 。

於根據本發明之另一特佳具體實施例中，

R^{101} 係選自由 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CN 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 與 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 組成之群組，及

R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CN 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 與 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 組成之群組，

較佳地，其中， R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 其中至少之一係 $\neq H$ ，

R^2 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基，

R^7 與 R^9 係相互獨立地選自由 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 與 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 組

成之群組，

較佳地，其中， R^7 與 R^9 其中至少之一係 $\neq H$ ，

A 代表 N，及

R^{112} 代表 H 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，以代表 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 較佳，以代表 H 或 CH_3 更佳，以代表 H 特佳，

R^{113} 代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 、一 C_{1-4} 烷基或一 $S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基，其中，該 C_{1-4} 烷基於各例中係未被取代，以代表 $S(=O)_2-NH_2$ 較佳，或一未被取代之 $S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基，以代表 $S(=O)_2-NH_2$ 、 $S(=O)_2-CH_3$ 或 $S(=O)_2-CH_2CH_3$ 更佳，以代表 $S(=O)_2-NH_2$ 或 $S(=O)_2-CH_3$ 又更佳，以代表 $S(=O)_2-CH_3$ 特佳，

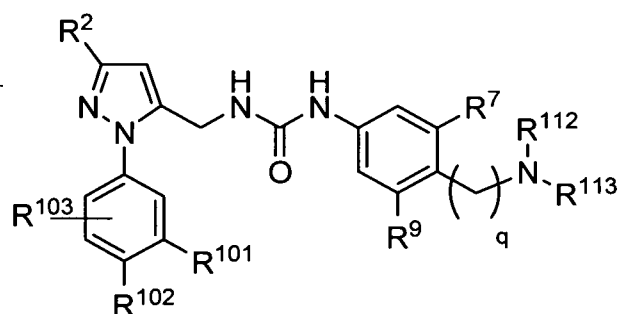
或

A 代表 CH 或 $C(CH_3)$ ，以代表 $C(CH_3)$ 較佳，

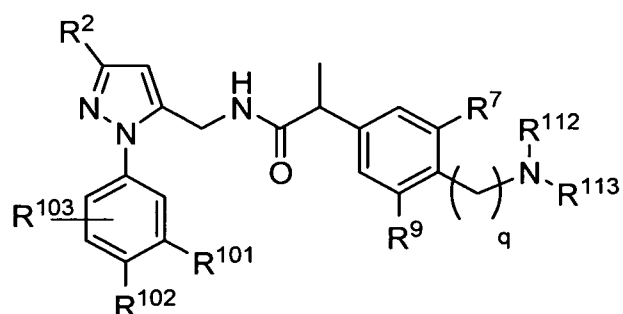
R^{112} 代表 H 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，以代表 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 較佳，以代表 H 或 CH_3 更佳，以代表 H 特佳，

R^{113} 代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，以代表 $S(=O)_2-NH_2$ 較佳。

根據本發明通式(R)化合物之較佳具體實施例含有通式(R0-a)及/或(R0-b):



(R0-a),

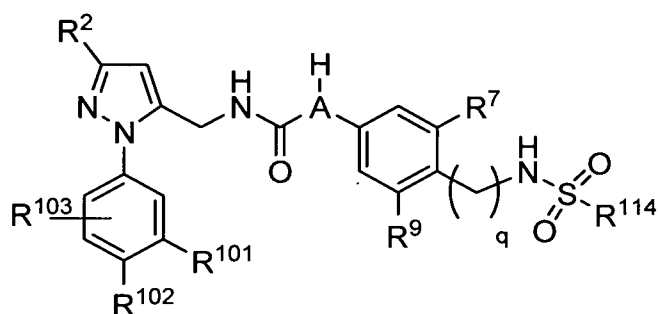


(R0-b),

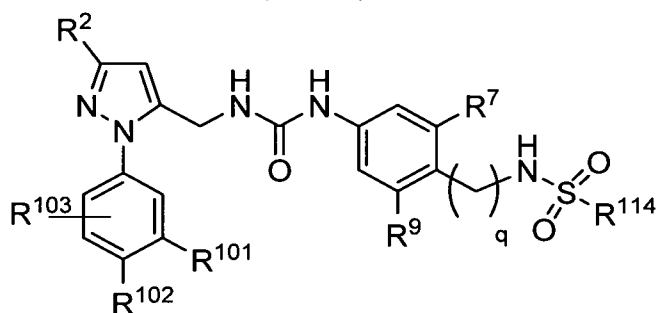
其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明

之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

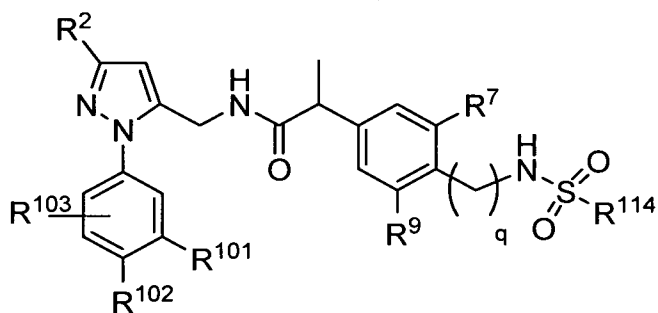
根據本發明通式(R)化合物之其他較佳具體實施例含有通式(R1-a)、(R1-a-1)及/或(R1-a-2):



(R1-a) ,



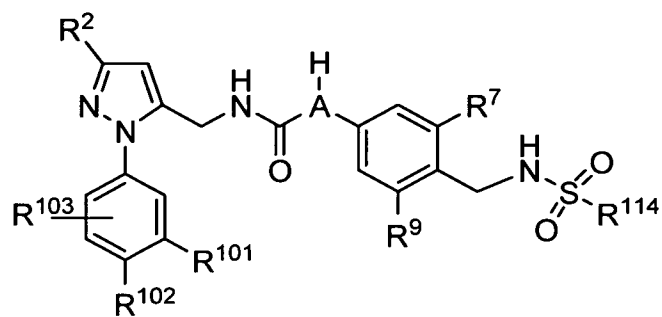
(R1-a-1) ,



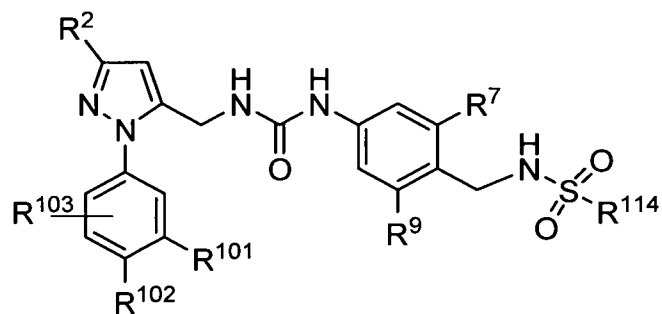
(R1-a-2) ,

其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

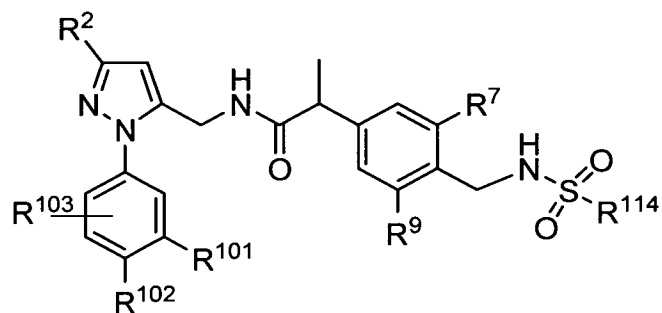
此外，根據本發明通式(R)化合物之較佳具體實施例含有通式(R1-b)、(R1-b-1)及/或(R1-b-2):



(R1-b) ,



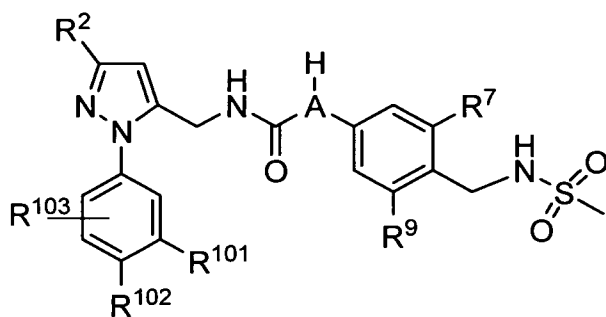
(R1-b-1) ,

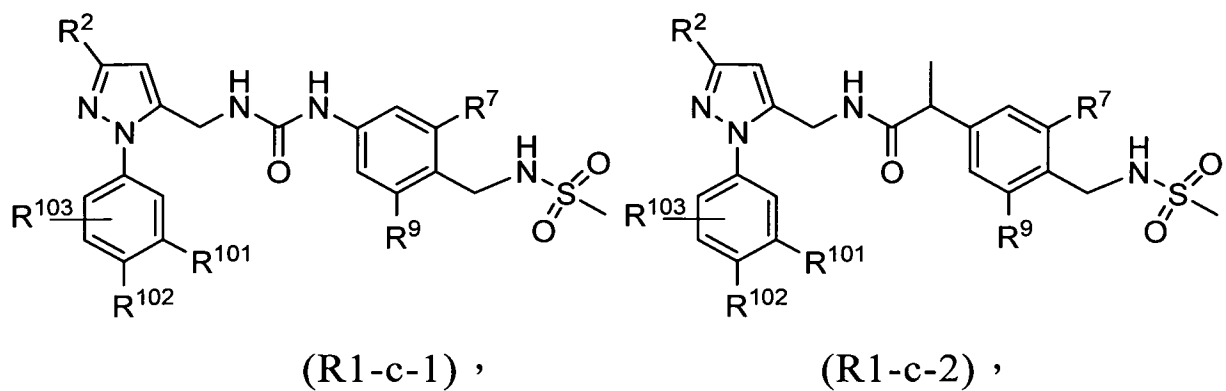


(R1-b-2) ,

其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

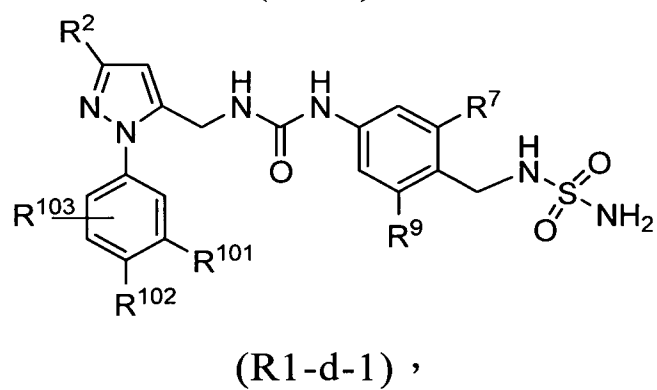
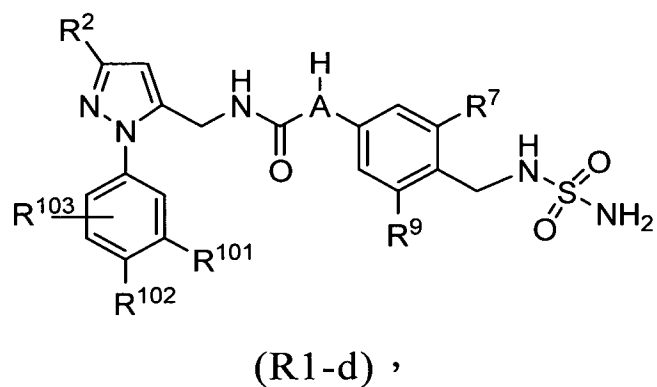
此外，根據本發明通式(R)化合物之較佳具體實施例含有通式(R1-c)、(R1-c-1)及/或(R1-c-2):

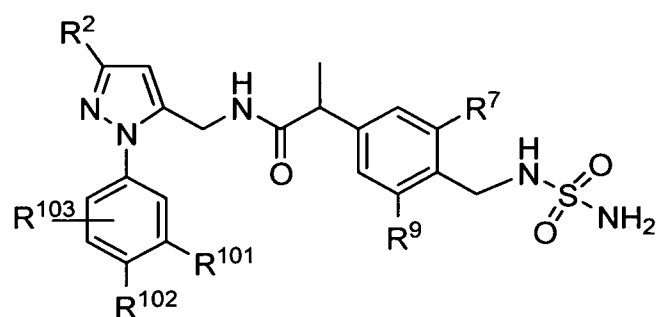




其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

根據本發明通式(R)化合物之更佳具體實施例含有通式(R1-d)，(R1-d-1)及/或(R1-d-2):

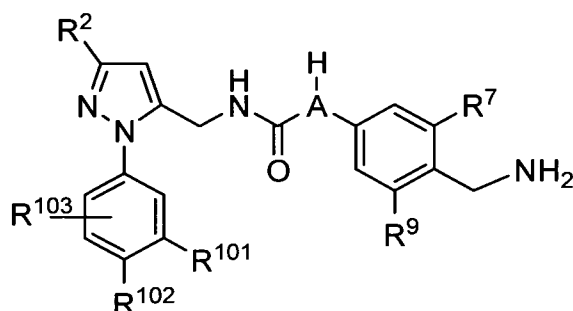




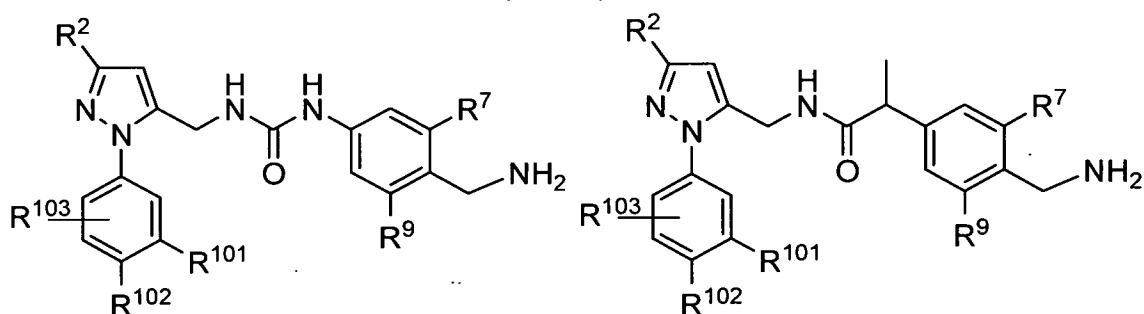
(R1-d-2),

其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

根據本發明通式(R)化合物之更佳具體實施例含有通式(R1-e)、(R1-e-1)及/或(R1-e-2):



(R1-e),



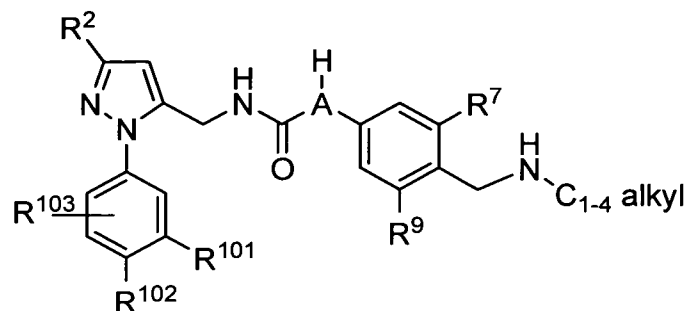
(R1-e-1),

(R1-e-2),

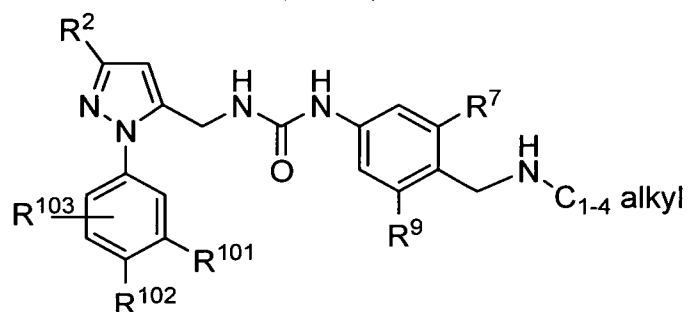
其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

此外，根據本發明通式(R)化合物之更佳具體實施例含有通式

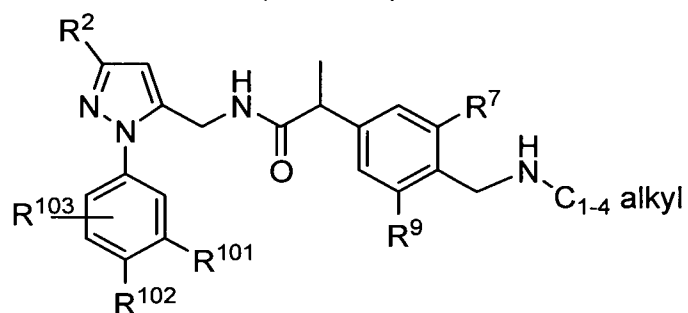
(R1-f)、(R1-f-1)及/或(R1-f-2):



(R1-f) ,



(R1-f-1) ,



(R1-f-2) ,

其中，特定之自由基，變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義。

於根據本發明之特佳具體實施例中，R¹⁰¹ 自由基於通式(R)、(R1-a)、(R1-a-1)、(R1-b)、(R1-b-1)、(R1-c)、(R1-c-1)、(R1-d)及/或(R1-d-1)等化合物中代表 F、Cl、CF₃ 或 O-CH₃，以代表 F 或 Cl 較佳，以代表 Cl 最佳—以當 R¹⁰³ 為及 R¹⁰² 代表 H、F、Cl、CF₃ 或 OCH₃ 時較佳，以當 R¹⁰³ 為 H 及 R¹⁰² 代表 H、F 或 Cl 時更佳，以

當 R^{102} 與 R^{103} 皆代表 H 時又更佳，及其餘特定自由基、變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義又更佳。

於根據本發明之特佳具體實施例中， R^{101} 自由基於通式(R)、(R1-a)、(R1-a-2)、(R1-b)、(R1-b-2)、(R1-c)、(R1-c-2)、(R1-d)及/或(R1-d-2)等化合物中代表 F、 CF_3 或 O-CH₃，以代表 F 或 OCH₃ 較佳，以代表 F 最佳—以當 R^{103} 為 H 及 R^{102} 代表 H、F、Cl、 CF_3 或 OCH₃ 時較佳，以當 R^{103} 為 H 及 R^{102} 代表 H、F 或 Cl 時更佳，以當 R^{102} 及 R^{103} 皆代表 H 時又更佳，及其餘特定自由基、變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義又更佳。

於根據本發明之特佳具體實施例中， R^{101} 自由基於通式(R1-e)、(R1-e-1)、(R1-e-2)、(R1-f)、(R1-f-1)及/或(R1-f-2)等化合物中之代表 F、Cl、 CF_3 或 O-CH₃，以代表 F 或 Cl 較佳，以代表 Cl 最佳—以當 R^{103} 為 H 及 R^{102} 代表 H、F、Cl、 CF_3 或 OCH₃ 時較佳，以當 R^{103} 為 H 及 R^{102} 代表 H、F 或 Cl 時更佳，以當 R^{102} 與 R^{103} 皆代表 H 時又更佳，其餘特定自由基、變量及指數具有於此描述、與根據本發明之化合物及其較佳具體實施例相關之涵義又更佳。

根據本發明之特佳化合物係選自下列基團：

- B1** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B2** N-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B3** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲

- 基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B4** N-[[2-(3-氟苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B5** N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B6** N-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B7** 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B8** 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B9** N-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B10** N-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B11** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-尿素；
- B12** 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-尿素；
- B13** N-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B14** 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲胺基-甲基)-苯基]-尿素；

- B15** 2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；
- B16** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[[乙磺酰胺基]-甲基]-3-氟-苯基]-丙酰胺；
- B17** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[[乙磺酰胺基]-甲基]-3-氟-苯基]-丙酰胺；
- B18** N-[[2-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B19** N-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B20** N-[[5-三級丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B21** N-[[5-三級丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B22** 2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；
- B23** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-乙酰胺；
- B24** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(乙胺-甲基)-3-氟-苯基]-尿素；
- B25** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(乙胺-甲基)-3-氟-苯基]-尿素；
- B26** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-

氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-乙醯胺；

- B27** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3,5-二氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B28** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B29** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(甲基-甲磺醯-胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B30** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(甲基-甲磺醯-胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B31** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B32** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3,5-二氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B33** N-[[4-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基-胺基甲醯基]胺基]-2-氟-苯基]-甲基]-乙醯胺；
- B34** N-[[4-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基-胺基甲醯基]胺基]-2-氟-苯基]-甲基]-乙醯胺；
- B35** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B36** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B37** 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-乙醯胺；

- B38** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-尿素；
- B39** 1-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-3-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B40** 1-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-3-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B41** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B42** 2-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B43** N-[[5-三級丁基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B44** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B45** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B46** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B47** 2-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B48** 1-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B49** 1-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲

基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B50 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B51 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B52 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B53 1-[[5-三級丁基-2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B54 1-[[5-三級丁基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B55 1-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B56 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B57 1-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B58 1-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B59 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B60 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

- B61** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-环丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B62** 1-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B63** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲胺-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B64** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-丙醯胺；
- B65** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-丙醯胺；
- B66** 2-[4-(乙醯胺基-甲基)-3-氟-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B67** 2-[4-(乙醯胺基-甲基)-3-氟-苯基]-N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B68** 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B69** 1-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B70** 1-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B71** 1-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-3-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B72** 1-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲

基]-3-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B73 1-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B74 1-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B75 1-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B76 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-丙醯胺；

B77 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B78 1-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B79 1-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B80 1-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-3-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B81 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B82 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B83 1-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；

- B84** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[[[(乙磺酰)胺基]-甲基]-苯基]-尿素]；
- B85** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[[[(乙磺酰)胺基]-甲基]-苯基]-尿素]；
- B86** 1-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B87** 1-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B88** N-[[5-三級丁基-2-(間甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙磺胺；
- B89** 1-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B90** 1-[[5-三級丁基-2-(間甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B91** 1-[4-[[[(乙磺酰)胺基]-甲基]-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素]；
- B92** 1-[[5-三級丁基-2-(間甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[[[(乙磺酰)胺基]-甲基]-苯基]-尿素]；
- B93** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-丙磺胺；
- B94** 2-[3-氟-4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-N-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙磺胺；
- B95** N-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟

-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；

B96 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；

B97 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；

B98 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-丙醯胺；

B99 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(咯啉-1-基-甲基)-苯基]-尿素；

B100 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(哌啉-1-基-甲基)-苯基]-尿素；

B101 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(咯啉-1-基-甲基)-苯基]-尿素；

B102 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；

B103 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；

B104 N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B105 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-尿素；

B106 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-丙醯胺；及

B107 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡啶-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲基-苯基]-丙磺胺；

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽或之形式。

此外，於以 CHO K1 細胞進行之螢光成像讀板儀(FLIPR)檢定中，濃度為 100 nM 之根據本發明化合物以可造成辣椒素百分之 50 之位移較佳，用於檢定之 CHO K1 細胞係以少於 2,000 nM 之人類 VR1 基因轉染，以少於 1,000 nM 較佳，以少於 300 nM 更佳，以少於 100 nM 再更佳，以少於 75 nM 又更佳，以少於 50 nM 又更佳，以少於 10 nM 最佳。

於此方法中，鈣離子流入量係於鈣離子敏感染料(Fluo-4 型，Molecular Probes Europe BV，Leiden，荷蘭)之輔助下，以螢光成像讀板儀(FLIPR，分子儀器(Molecular Devices)，Sunnyvale，美國)檢定，其描述如下。

根據本發明之被取代化合物、與其相應之立體異構物及與其相應之個酸、鹼、鹽類與溶劑化物於毒理學上皆具安全性，因此，適合做為醫藥劑型中之藥物活性成分。

因此本發明另涉及含有至少一種根據本發明化合物之一種醫藥劑型，若適當，其於各例中係純立體異構物之其中一種形式，特別係對映異構物或非對映異構物，其消旋物或立體異構物混合物之形式，特別係於任何所需之混合比例對映異構物及/或非對映異構物，或分別地為其相應之鹽之形式，或分別地為其相應之溶劑化物之形式，以及若適當，一或多種藥理相容之助劑。

根據本發明之醫藥劑型特別適用於調控類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)，以用於抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或用於激發類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)較佳，即其具有催動或拮抗

作用。

同樣地，根據本發明之醫藥劑型特別適用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 介導之失調或疾病。

根據本發明之醫藥劑型適合施用於成人與兒童，包括學齡前兒童及嬰幼兒。

根據本發明之醫藥劑型可係液體、半固體或固體藥物劑型，例如，注射液、滴劑、果汁、糖漿、噴霧劑、懸浮液、錠劑、貼布、膠囊、硬膏劑(plaster)、塞劑、軟膏、乳劑、乳液、凝膠、水乳液、氣膠(aerosol)或複粒等形式，例如，丸狀或顆粒之形式，若適當，可壓製成錠劑、注入膠囊或懸浮於液體，並以此形式投藥。

除至少一根據本發明之被取代化合物之外，根據本發明之醫藥劑型傳統上含有其它生理上可接受之藥理助劑，例如，其可係選自由賦形劑、充填劑、溶媒、稀釋劑、表面活性物質、染料、防腐劑、噴離形劑(blasting agent)、助滑添加劑、潤滑劑、香料、及粘合劑組成之群組，若適當，以其純立體異構物之其中一種形式，特別是對映異構物或非對映異構物、其消旋物或立體異構物混合物之形式，特別是對映異構物或非對映異構物，於任何所需之混合比例，或若適當，於相應之鹽類或分別與其相應之溶劑化合物之形式。

生理上相容助劑之選擇及其使用劑量，取決於該醫藥劑型是否經口服、皮下、非經口、靜脈內、腹膜內、皮內、肌肉內、鼻內、頰內(bucally)、經直腸或局部地投藥，例如，於治療皮膚、黏膜及眼睛感染。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、顆粒、丸劑、滴劑、果汁與糖漿等之製備，以適合口服應用較佳；溶液、懸浮液、易復水之乾燥製劑及噴霧劑以適合非經口、局部性及吸入性應用較佳。儲存於溶解形式或硬膏劑形式之用於根據本發明醫藥劑型之

根據本發明被取代化合物，係適合之經皮應用製劑，若適當可添加提升皮膚滲透之藥劑。口服或經皮應用製備形式可釋放相應之根據本發明被取代化合物，其亦可以延緩釋放之方式釋放。

根據本發明之醫藥劑型係於所屬領域者已知之傳統方式、儀器、方法及製程之輔助下製備而成，例如「雷明頓之藥物科學」(“Remington's Pharmaceutical Sciences”), A.R. Gennaro (編輯)，第 17 版，麥克出版公司(Mack Publishing Company), Easton, Pa, 1985 之描述，特別係第 8 部第 76 至第 93 章。茲以引用及揭露方式於下介紹相關之描述。給予患者之根據本發明上述通式 I 被取代化合物，其投藥劑量可能有所不同，且取決於例如，患者之體重或年齡、應用方式、症狀及失調嚴重度。劑量通常係 0.001 至 100 mg/kg，以 0.05 至 75 mg/kg 較佳，以 0.05 至 50 mg 之至少一根根據本發明之化合物相對於患者之體重(每公斤)特佳。

根據本發明之醫藥劑型以適用於治療及/或預防一或多種選自由下列疼痛類型構成之失調及/或疾病較佳：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症(OAB)、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食

症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品(drug)依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼(olvanil)、阿伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼(nuvanil)與卡薩伐尼(capsavanil)組成之群組較佳。

本發明之醫藥劑型特別地適用於治療及/或預防一或多種由疼痛構成之失調及/或疾病，以選自由下列疼痛類型構成之群組較佳：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、偏頭痛、抑鬱、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，尿失禁、膀胱過動症、藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用與酒精依賴戒斷症狀。

根據本發明之醫藥劑型適用於治療及/或預防由一或多種疼痛構成之失調及/或疾病，最適用之疼痛類型係選自由急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛組成之群組。

本發明另涉及用於調控類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)之一種根據本發明之被取代化合物，及若適當，一種根據通式(I)之被取

代化合物及一或多種藥理可接受之助劑，以用於抑制類香草素受體 1-(VR1/TRPV1)及/或激發類香草素受體 1-(VR1/TRPV1)較佳。

因此，本發明另涉及用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 介導之失調及/或疾病之根據本發明被取代化合物，及若適當，一種根據本發明之被取代化合物及一或多種藥理學上可接受之助劑。

尤其，本發明因此另涉及用於預防及/或治療由疼痛構成之失調及/或疾病之一種根據本發明之被取代化合物，及若適當，一種根據本發明之一被取代化合物及一或多種藥理可接受助劑，較適用之疼痛類型係選自由下列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻

斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。

最佳者為用於預防及/或治療疼痛之一種根據本發明被取代化合物，及若適當，一種根據本發明被取代化合物及一或多種藥理可接受之助劑，其較適用於由下列疼痛類型組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛與內臟疼痛組成之群組。

本發明另涉及使用至少一種根據本發明化合物，及若適當，使用至少一種根據本發明化合物及一或多種藥理上可接受之助劑於製備調節類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)之醫藥劑型，以抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或激發類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)較佳，及進一步用於預防及/或治療至少部分地由類香草素受體 1 介導之失調及/或疾病，例如，選自由疼痛構成之失調及/或疾病，較適用之疼痛類型係選自由下列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關

節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。

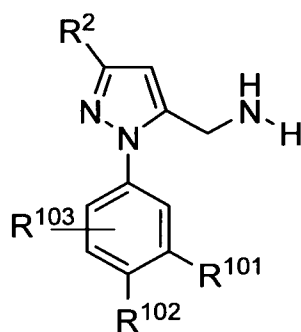
本發明另一方面為調控類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)之方法，以用於抑制類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)及/或激發類香草素受體 1 (VR1/TRPV1)較佳，及一種治療及/或預防哺乳動物中至少部分由類香草素受體 1 介導之失調及/或疾病之方法，以選自由疼痛構成之失調及/或疾病群組較佳，較適用之疼痛類型係選自由下列疼痛組成之群組：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼痛、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其是記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，

以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由使用類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳，其包含給予哺乳動物一有效劑量之根據通式(I)之至少一化合物。

對抗疼痛之效力如 *Bennett* 或 *Chung* 模式(*Bennett or Chung model*) (*Bennett*, G.J.及 *Xie*, Y.K., 如人類之大鼠周圍單一神經病變引發之痛覺障礙所見(A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man), 疼痛期刊(*Pain*) 1988, 33(1), 87-107; *Kim*, S.H. 及 *Chung*, J.M., 大鼠周圍神經病變模式之脊神經結紮實驗模式(An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat), 疼痛期刊(*Pain*) 1992, 50(3), 355-363)之閃尾實驗(例如，根據 *D'Amour* 及 *Smith* (藥理學與實驗治療學期刊(*J. Pharm. Exp. Ther.*) 72, 74 79 (1941))), 或福馬林測試(例如，根據 *D. Dubuisson et al.*, 疼痛期刊(*Pain*) 1977, 4, 161-174)所示。

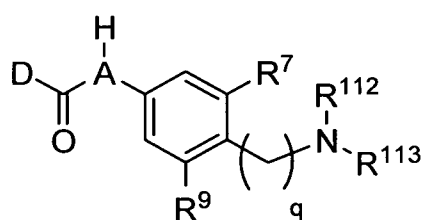
本發明另涉及製備根據本發明被取代化合物之方法。

尤其，根據本發明之化合物可以藉由至少一根據通式(R-II)之化合物之製備方法製備而成，



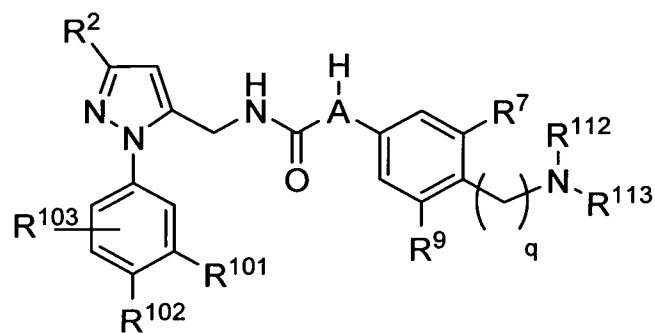
(R-II)，

其 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 及 R^2 具有前述其中一種意義，其係於一反應介質中，若適當，於至少一合適之偶和試劑存在之條件下，若適當，於至少一鹼基存在之條件下，與一 $D = OH$ 或 Hal 之通式(R-III)化合物反應，



(R-III)，

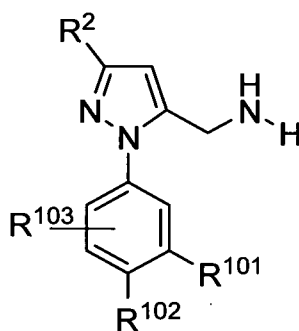
其 Hal 代表一鹵素，以代表 Br 或 Cl 較佳，及 R^7 、 R^9 、 R^{112} 、 R^{113} 與 q 具有前述其中一種意義，及 A 代表 CH 或 $C(CH_3)$ ，其於一反應介質中，若適當，於至少一合適偶合試劑存在之情況下，若適當，於至少一鹼基存在之情況下，形成一通式(R)之化合物，



(R) ,

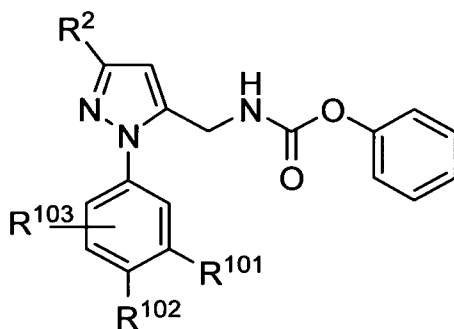
其 A 代表 CH 或 C(CH₃)，及 R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰³ 與 R² 以及 R⁷、R⁹、R¹¹²、R¹¹³ 與 q 具有前述其中一種意義；

或於至少一通式(R-II)之化合物中，



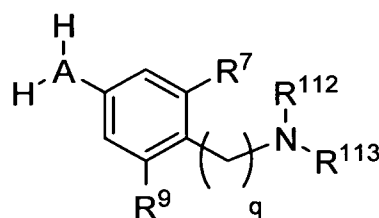
(R-II) ,

其 R¹⁰¹、R¹⁰²、R¹⁰³ 與 R² 具有前述其中一種意義，經反應而形成一通式(R-IV)之化合物，



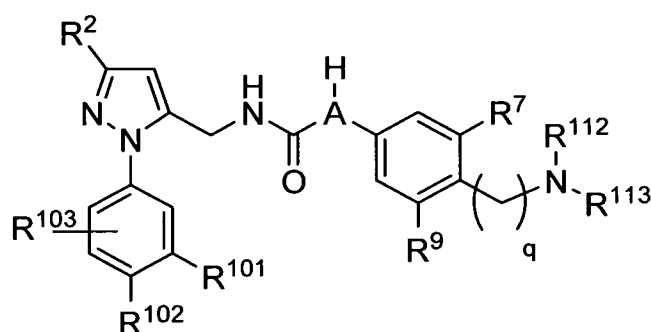
(R-IV) ,

其 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 與 R^2 具有前述其中一種意義，於一反應介質中，於氯甲酸苯酯存在之條件下，若適當，於至少一鹼基及/或至少一偶合試劑存在之條件下，若適當，將所指稱之化合物純化及/或分離，及將一通式(R-IV)之化合物係與一通式(R-V)之化合物反應，



(R-V)，

其 R^7 、 R^9 、 R^{112} 、 R^{113} 與 q 具有前述其中一種意義，及 A 代表 N ，若適當，於至少一合適之偶和試劑存在之條件下，若適當，於至少一鹼基存在之條件下，於一反應介質中形成一通式(R)之化合物，



(R)，

其 A 代表 N ，而 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 與 R^2 以及 R^7 、 R^9 、 R^{112} 、 R^{113} 與 q 具有前述其中一種意義。

上述通式(R-II)之化合物與上述通式(R-III)之羧酸，尤其係 $D = OH$ ，係於一反應介質中進行反應而產生上述通式(R)之化合物，該

反應介質以選自由二乙醚、四氫呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、(1,2)-二氯乙烷、二甲基甲醯胺、二氯甲烷與相應之混合物組成之群組較佳，若適當，於至少一偶合試劑存在之情況下進行，其以選自由 1- 苯並三唑氧代 - 三 -(二甲胺基)- 磷鎢六氟磷酸鹽 (1-benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate) (BOP)、二環己碳二醯亞胺(DCC)、N'-(3-二甲胺丙基)-N-乙基碳二醯亞胺(EDCI)、二異丙基碳二醯亞胺、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶並-1-基 - 甲 烯]-N- 二 甲 胺 六 氟 磷 酸 N- 氧 化 物 (N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridino-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide) (HATU)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四 甲 基 脲 六 氟 磷 酸 鹽 (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate) (HBTU)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四 甲 基 脲 四 氟 硼 酸 (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate) (TBTU)、N-羥基苯並三唑(hydroxybenzotriazole) (HOBt)與 1-羥基-7-氮雜苯並三氮唑(1-hydroxy-7-azabenzotriazole) (HOAt)組成之群組較佳，若適當，於至少一有機鹼存在之狀況下，以選自由三乙胺、吡啶、二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉基與二異丙基乙胺組成之群組較佳，以介於-70°C 至 100°C 之間之溫度進行較佳。

或者，上述通式(R-II)之化合物與上述通式(R-III)中 D = Hal 之羧酸鹵化物反應，其 Hal 代表一做為脫離基之鹵素，以氯或溴原子較佳，而形成上述通式(R)之化合物，係於一反應介質中進行，該反應介質以選自由二乙醚、四氫呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、二氯甲烷及相應之混合物組成之群組較佳，若適當，

於一有機或無基鹼存在之條件下進行，其以選自由三乙胺、二甲基胺基啖、啖與二異丙胺組成之群組較佳，以介於-70°C 至 100°C 之間之溫度進行較佳。

上述化學式(R-II)、(R-III)、(R-IV)與(R-V)之化合物分別係由商購取得，及/或可使用熟知此技術領域者已知之常規方法製備而成。尤其，製備該化合物之方法已揭露於，例如 WO 2010/127855-A2 及 WO 2010/127856-A2。於此將該引用案之相關部分視為揭露之一部分。

所有可應用於合成根據本發明化合物之反應，可分別以熟知此技術領域者所熟悉之常規方法進行，例如壓力或添加成分之順序。若適當，熟知此技術領域者可藉由進行簡易之初步測試，判斷各條件之最佳程序。以本文描述之反應得到之中間及最終產物，分別被純化及/或分離，若需要及/或必要可採用熟知此技術領域者已知之常規方法。適用之純化程序，例如萃取程序及層析法程序，為管柱色層分析或製備色層分析。所有可應用於合成根據本發明化合物之反應順序之處理步驟，及相應之中間或最終產物之純化及/或分離，可部分地或完全地於惰性氣體氣氛中進行，以於氮氣氣氛中進行較佳。

可以將根據本發明之被取代化合物以其自由鹼及自由基等兩種形式分離，亦可以與其相應之鹽類之形式分離，尤其是生理上相容之鹽類，此外亦可以溶劑化物之形式分離，如水合物。

與根據本發明被取代化合物相應之自由鹼可被轉化為相應之鹽類，以生理上相容之鹽類較佳，例如，藉由將其與一無機或有機酸反應，以氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲基磺酸、對甲苯磺酸、碳酸、甲酸、醋酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、丁烯酸、馬來酸、乳酸、檸檬酸、麩胺酸、糖質酸、單甲基癸二酸、5-氧脯

氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-、3-或 4-氨基苯酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘胺酸、馬尿酸、磷酸及/或天冬胺酸較佳。同樣地，可使用一自由酸或糖類添加劑之鹽類，例如，糖精、甜蜜素(cyclamate)或丁磺氨(acesulphame)，將相應之發明性被取代化合物之自由鹼基及相應之立體異構物，轉化為相應之生理上可接受之鹽類。

因此，根據本發明之被取代化合物，如根據本發明被取代化合物之自由酸，可藉由與一合適之檢機反應而被轉化為相應之生理上相容之鹽類。實例包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽類 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其 $x=0、1、2、3$ 或 4 ，而 R 代表一支鏈或無支鏈 C_{1-4} 烷基殘基。

若適當，根據本發明之被取代化合物及相應之立體異構物，可如相應之酸、相應之鹼或鹽類般，採用熟知此技術領域者已知之常規方法取得其溶劑化物之形式，以其水合物之形式較佳。

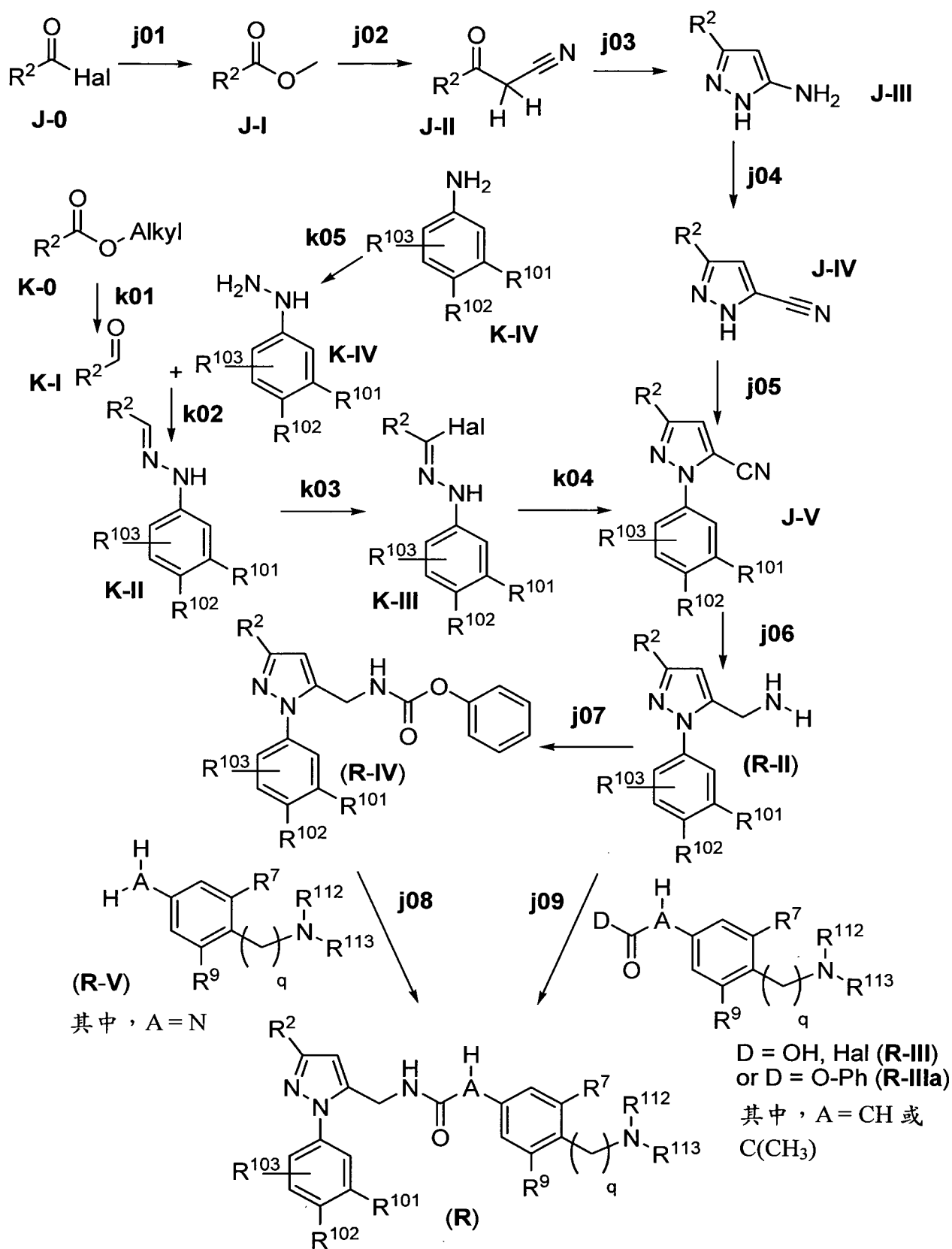
於製備後，若所獲得之根據本發明被取代化合物為其立體異構物混合物之形式，以其消旋物或其各種對映異構物及/或非對映異構物混合物之形式較佳，可利用熟知此技術領域者已知之常規方法將其分開及若適當，將其分離。實例包括層析分離方法，特別是於正常壓力或較高壓力下使用液相色層分析法，以中壓色層分析法(MPLC)與高效能液相層析(HPLC)較佳，亦可採用分離結晶法。所述之方法可分離個別對映異構物，例如以對掌性固定相高效能液相層析，或以對掌性酸類結晶之方式所形成之非對映異構物鹽類，如(+)-酒石酸、(-)-酒石酸或(+)-10-樟腦磺酸。

【圖式簡單說明】

【實施方式】

用於下述反應及方法之化學品及反應成分可藉由商購取得，
或可分別以熟知此技術領域者已知之常規方法製備而成。

通用反應方案 1(方案 1):



於步驟 j01，可採用熟知此技術領域者所熟悉之方法將酸性鹵化物 **J-0**，其 Hal 以代表 Cl 或 Br 較佳，以甲醇酯化以形成化合物

J-I。

於步驟 **j02**，可採用熟知此技術領域者已知之方法將三甲基乙酸甲酯 **J-I** 轉化為氧代烷基腈(oxoalkylnitrile) **J-II**，例如使用乙腈($\text{CH}_3\text{-CN}$)，若適當，於一鹼基存在之條件下進行。

於步驟 **j03**，可採用熟知此技術領域者已知之方法，例如使用環化聯胺水合物，將化合物 **J-II** 轉化為被胺基取代之吡唑基衍生物 **J-III**。

於步驟 **j04**，可採用熟知此技術領域者已知之方法先將胺基化合物 **J-III** 轉化為重氮鹽類，例如使用亞硝酸，以及藉由使用一氰化物消除氮，以將重氮鹽類轉化為一被氰基取代之吡唑基衍生物 **J-IV**，若適當，於一偶合試劑存在之條件下進行。

於步驟 **j05**，可採用熟知此技術領域者已知之方法於 N 位置對化合物 **J-IV** 進行取代，例如使用部分結構(RS2)之鹵化物，即 Hal-(RS2)，若適當，於一鹼基及/或一偶合試劑存在之條件下進行，其中，Hal 以 Cl、Br 或 I 較佳，或使用硼酸 $\text{B(OH)}_2\text{(RS2)}$ 或相應之硼酸酯，若適當，於一鹼基及/或一偶合試劑存在之條件下進行，以此方式獲得化合物 **J-V**。

或者，第二種合成途徑亦適合用於製備化合物 **J-V**，其於步驟 **k01** 中先以熟知此技術領域者已知之方法將酯基 **K-0** 還原，以形成醛基 **K-I**，例如使用合適之氫化試劑，如金屬氫化物。

隨後於步驟 **k02**，可使用熟知此技術領域者已知之方法，由一級胺 **K-IV** 開始將醛基 **K-I** 與步驟 **k05** 獲得之聯氨 **K-V** 反應，使用熟知此技術領域者已知之方法將水排除，以形成聯氨 **K-II**。

於步驟 **k03**，可使用熟知此技術領域者已知之方法，於保持雙鍵完整下將聯氨 **K-II** 鹵化，以將其氯化較佳，例如，使用如 NCS 之氯化劑，以此方法獲得化合物 **K-III**。

於步驟 **k04**，可使用熟知此技術領域者已知之方法，將亞肼基鹵化物 **K-III** 轉化為一被氰基取代之化合物 **J-V**，例如使用一被鹵化物取代之環化亞硝酸鹽。

於步驟 **j06**，可使用熟知此技術領域者已知之方法將化合物 **J-V** 氫化，例如使用合適之催化劑，如鈀/活性碳，或使用合適之氫化試劑，以此方法獲得化合物(**R-II**)。

於步驟 **j07**，可使用熟知此技術領域者已知之方法將化合物(**R-II**)轉化為化合物(**R-IV**)，例如使用氯甲酸苯酯，若適當，於一偶合試劑及/或一鹼基存在之條件下進行。除本文所揭露使用氯甲酸苯酯製備不對稱尿素之方法外，若適當，亦可使用其他熟知此技術領域者所熟悉，基於使用活性碳酸衍生物或異氰酸鹽之方法。

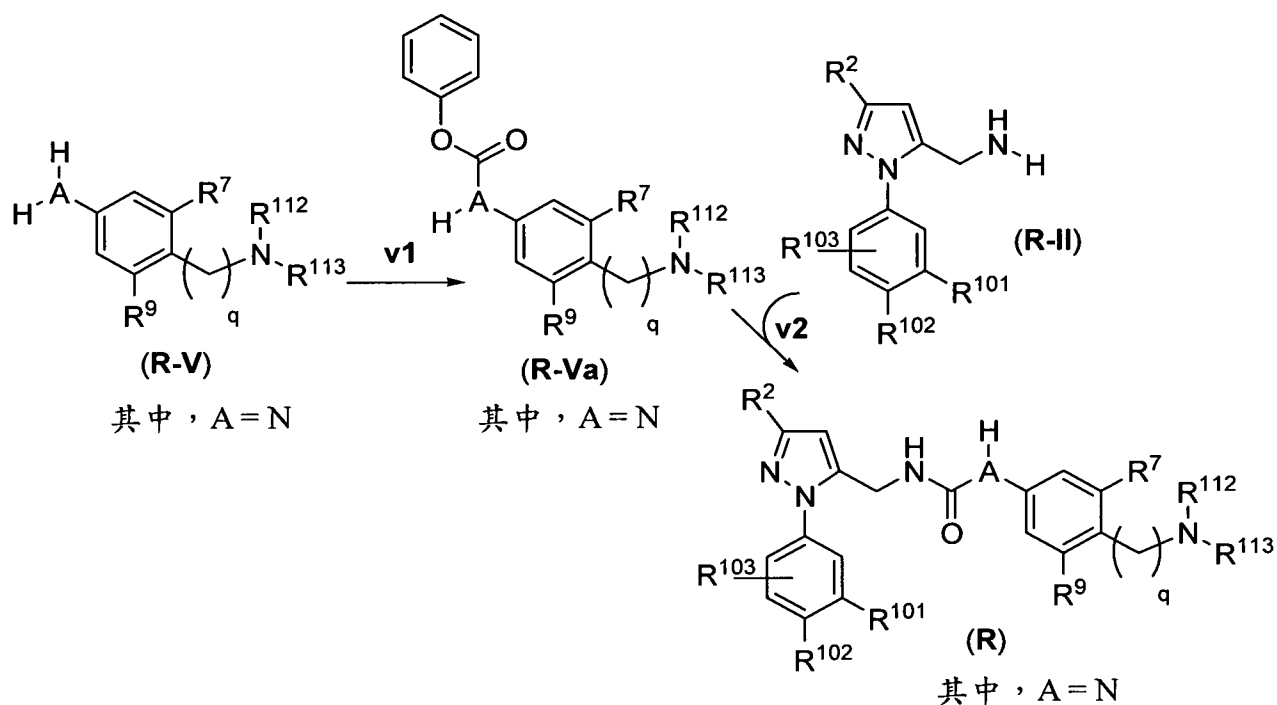
於步驟 **j08**，胺(**R-V**)可被轉化為尿素化合物(**R**) (其中， $A = N$)。可藉由熟知此技術領域者所熟悉之方法，將其與(**R-IV**)反應而達成此轉化反應，若適當，於鹼基存在之條件下進行。

於步驟 **j09**，胺(**R-II**)可被轉化為醯胺(**R**) (其中， $A = CH$ 或 $C(CH_3)$)。例如，可使用熟知此技術領域者所熟悉之方法，藉由將其與一酸性鹵化物反應，以化學式(**R-III**)之氯較佳，其 $D = Hal$ ，達成此項轉化；若適當，於一鹼基存在之條件下進行，或藉由將其與一 $D = OH$ 之化學式(**R-III**)之酸反應而達成；若適當，於一合適之偶合試劑存在之條件下進行，例如，*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑並[4,5-*b*]吡啶並-1-基-甲烯]-*N*-二甲胺六氟磷酸 *N*-氧化物或 1,1'-羰基二咪唑；若適當，可添加一鹼基。此外，可以熟知此技術領域者所熟悉之方法，藉由與一化合物(**R-IIIa**)反應以將胺(**R-II**)轉化為醯胺(**R**) (其中， $A = CH$ 或 $C(CH_3)$)；若適當，於一鹼基存在之條件下進行。

可進一步以根據反應方案 2 之反應順序製備根據通式(**R**)之化

合物，其中， $A = N$ 。

通用反應方案 2(方案 2):



於步驟 **v1**，可採用熟知此技術領域者已知之方法將化合物 **(R-V)** 轉化為化合物 **(R-Va)**，例如使用氯甲酸苯酯，若適當，於一偶合試劑及/或一鹼基存在之條件下進行。除本文所揭露之使用氯甲酸苯酯製備不對稱尿素之方法外，若適當，亦可使用其他熟知此技術領域者所熟悉，基於使用活性碳酸衍生物或異氰酸鹽之方法。

於步驟 **v2**，胺 **(R-II)** 可被轉化為尿素化合物 **(R)** (其中， $A = N$)。可使用熟知此技術領域者所熟悉之方法，藉由將其與 **(R-Va)** 反應，而達成此項轉化，若適當，於一鹼基存在之條件下進行。

可由有機化學標準工序，例如 J. March 之高等有機化學 (Advanced Organic Chemistry), Wiley & Sons, 第六版, 2007; F. A. Carey、R. J. Sundberg 之高等有機化學 (Advanced Organic

Chemistry), A 部與 B 部, Springer, 第五版, 2007、及作者團隊, 有機合成方法概述(Compendium of Organic Synthetic Methods), Wiley & Sons, 推斷出熟知此技術領域者所熟悉之進行反應步驟 j01 至 j09、k01 至 k05 及 v1 與 v2 之方法。此外, 其它方法及引用文獻亦發布於常見之資料庫, 例如愛思唯爾(Elsevier)之 Reaxys® 資料庫, 荷蘭阿姆斯特丹, 或美國化學學會之 SciFinder® 資料庫, 美國華盛頓。

實例

下列實例進一步闡明本發明, 但不可解釋為其範圍限制。

「等量(equivalents) (eq.或 eq 或 equiv.或 equiv)」係指莫耳等量, 「RT 或 rt」係指室溫($23 \pm 7^{\circ}\text{C}$), 「M」係指以 mol/l 單位之濃度, 「aq.(aqueous)」係指水溶液, 「sat. (saturated)」係指飽和, 「sol. (solution)」係指溶液, 「conc. (concentrated)」係指濃縮。

其它縮寫:

d	天
AcOH	醋酸
$\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$	硼烷-甲硫醚複合物($\text{BH}_3\text{-DMS}$)
brine	飽和之氯化鈉水溶液
n-BuLi	正丁基鋰
CC	矽膠管柱色層分析法
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶

DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺
EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽 (N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)
ether	二乙醚
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
GC	氣相分層分析法
HBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate)
HOBt	N-羥基苯並三唑
H ₂ O	水
m/z	質荷比
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
min 或 min.	分鐘
MS	質譜分析
NBS	N-溴代琥珀醯亞胺
TEA	三乙胺
NMP	N-甲基-2-吡咯酮
Pd / C	鈀碳
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)鈀



TBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸 (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate)
TLC	薄層層析法
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
v/v	體積/體積比
w/w	重量/重量比

所製備化合物之生產率皆未經優化。

所有溫度皆未經修正。

所有未明確描述之起始原料，若非經商購取得(供應商，如 Acros、Avocado、Aldrich、Apollo、Bachem、Fluka、FluoroChem、Lancaster、Manchester Organics、MatrixScientific、Maybridge、Merck、Rovathin、Sigma、TCI、Oakwood 等之詳細資料，可分別於 MDL 之 Symyx®化學物品資料庫(Symyx® Available Chemicals Database of MDL)，San Ramon，美國，或 ACS 之 SciFinder®資料庫，華盛頓 DC，美國取得)，其合成方式即已精確地描述於專業文獻(例如，實驗指導方針可於愛思唯爾(Elsevier)之 Reaxys®資料庫，阿姆斯特丹，荷蘭，或 ACS 之 SciFinder®資料庫，華盛頓 DC，美國查取)，或可利用熟知此技術領域者已知之常規方法製備而成。

用於管柱色層分析之固定相為 E. Merck，Darmstadt 之矽膠 60 (0.04 至 0.063 mm)。

用於管柱色層分析法之溶媒或溶析液之混合比例係以體積/體積比表示。

所有中間產物及示範性化合物係使用氫核磁共振光譜 (^1H -NMR spectroscopy) 進行特點分析。此外，亦對所有示範性化合

物及精選之中間產物進行質譜測試(質譜分析, $[M+H]^+$ 之質荷比)。

精選之中間產物之合成方法:

1. (3-三級丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺之合成方法 (步驟 j01 至 j06)

步驟 j01: 於 30 分鐘之期間內, 將三甲基乙醯氯(J-0) (1 等量, 60 g) 於 0°C 逐滴加至甲醇溶液(120 mL)中, 並將該混合物於室溫攪拌 1 小時。添加水(120 mL)後將有機層分離, 以水(120 mL)洗滌, 以硫酸鈉乾燥, 以二氯甲烷(150 mL)共蒸餾。所得液態產物 J-I 之純度可達 99% (57 g)。

步驟 j02: 將氫化鈉(50%於石蠟油中) (1.2 等量, 4.6 g)以 1,4-二氧陸園(120 mL)溶解, 將該混合物攪拌數分鐘。於 15 分鐘內逐滴添加乙腈(1.2 等量, 4.2 g), 並將該混合物再度攪拌 30 分鐘。於 15 分鐘內逐滴添加三甲基乙酸甲酯(J-I) (1 等量, 10 g), 並令該反應混合物回流 3 小時。反應完成後, 將該反應混合物置放於冰水(200 g)中, 將其酸化至酸鹼值為 4.5, 並以二氯甲烷(12 x 250 mL)萃取。將合併有機相以硫酸鈉乾燥、蒸餾; 將其由之正己烷(100 mL)再結晶後, 即可獲得 5 g 之產物(J-II) (51%之產率), 該產物為褐色固狀物質。

步驟 j03: 於室溫, 以乙醇(100 mL)吸附 4,4-二甲基-3-氧絡戊酮腈(4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile) (J-II) (1 等量, 5 g), 將其與聯胺水合物(2 等量, 4.42 g)混合, 並令其回流 3 小時。以蒸餾法去除乙醇後, 以水(100 mL)吸附所得之殘留物, 並以醋酸乙酯(300 mL)萃取。將合併有機相以硫酸鈉乾燥, 並於真空狀態去除溶媒, 由正己烷(200 mL)再結晶後, 即獲得淡紅色固體之產物(J-III) (5 g, 89%之產率)。

步驟 **j04**: 將 3-三級丁基-1H-吡唑-5-胺(**J-III**) (1 等量, 40 g) 以稀氯化氫(存在於 120 mL 之水之 120 mL 氯化氫)溶解; 於 30 分鐘之前間, 將其於 0 至 5°C 逐滴與亞硝酸鈉(1.03 等量, 25 g 於 100 mL 中)混合。攪拌 30 分鐘後以碳酸鈉中和該反應混合物。將氰化鉀(2.4 等量, 48 g)、水(120 mL)與氰化亞銅(1.12 等量, 31 g)反應所得之重氮鹽於 30 分鐘內逐滴加至該反應混合物中, 並將該混合物於 75°C 攪拌 30 分鐘。反應完成後, 以醋酸乙酯(3 x 500 mL)萃取該反應混合物, 將合併有機相以硫酸鈉乾燥, 並於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 溶析液: 20% 之醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物, 以生產一白色固體(**J-IV**) (6.5 g, 15%)。

步驟 **j05** (方法 1):

於室溫, 邊攪拌, 邊於一溶於二甲基甲醯胺(20 mL)之氫化鈉(60%)懸浮液中添加 3-三級丁基-1H-吡唑-5-碳化腈(**J-IV**) (10 mmol)。攪拌 15 分鐘後, 將 1-碘基-3-氯苯(37.5 mmol)於室溫逐滴加至該反應混合物。於 100°C 攪拌 30 分鐘後, 將該反應混合物與水(150 mL)混合, 並以二氯甲烷(3 x 75 mL)萃取。將合併有機萃取物以水及飽和之氯化鈉溶液(100 mL)洗滌, 以硫酸鎂乾燥。於真空狀態去除溶媒後, 以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 溶析液: 以各種醋酸乙酯與環己烷之混合物做為流動溶媒)純化殘留物, 以獲得產物 **J-V**。

步驟 **j05** (方法 2):

將一 3-三級丁基-1H-吡唑-5-碳化腈(**J-IV**) (10 mmol)、硼酸 B(氫氧基)₂(3-氯苯基)或一相應之硼酸酯(20 mmol)與醋酸銅(15 mmol)之混合物置放於二氯甲烷(200 mL)中, 將其於室溫邊攪拌邊與吡啶(20 mmol)混合, 並將該混合物攪拌 16 小時。於真空狀態去除

溶媒後，以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 以各種醋酸乙酯與環己烷之混合物做為流動溶媒)純化所得之殘留物，以此方法獲得產物 J-V。

步驟 j06: (方法 1):

將 J-V 與鈀碳(10%，500 mg)及濃氯化氫(3 mL)以甲醇(30 mL)溶解；將其於室溫暴露於氫氣氣氛中 6 小時。以矽藻土過濾該反應混合物，並於真空狀態將濾液濃縮。以快速色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯)純化殘留物，以此方法獲得產物(U-II)。

步驟 j06: (方法 2):

將 J-V 以四氫呋喃(10 mL)溶解，並於該溶液中添加硼烷-甲硫醚複合物(2.0 M 於四氫呋喃中，3 mL，3 等量)。令該反應混合物加熱回流 8 小時，於其中添加 2 N 之氯化氫(2 N)水溶液，令該反應混合物再次回流 30 分鐘。將該反應混合物與氫氧化鈉水溶液(2N)混合，並以醋酸乙酯洗滌。將合併有機相以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥。於真空狀態去除溶媒，並以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 以各種二氯甲烷與甲醇之混合物做為流動溶媒)純化殘留物，以此方法獲得產物(U-II)。

下列其它中間產物係由或可以類似 1. 所描述之方法合成。

(3-三級丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-三級丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-三級丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-三級丁基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-三級丁基-1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-三級丁基-1-(3-甲苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(3-三級丁基-1-(3-三氟甲-苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺

2. 1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基-甲胺之合成方法 (步驟 k01 至 k05 與 j06)

步驟 **k01**: 於保護性氣體氣氛下將氫化鋁鋁(LAlH) (0.25 等量, 0.7g)以無水二乙醚(30 mL)溶解, 並於室溫攪拌 2 小時。以二乙醚(20 mL)吸附所得之懸浮液。以無水二乙醚(20 mL)吸附 2,2,2-三氟乙酸乙酯(**K-0**) (1 等量, 10 g), 將其於 1 小時內, 於-78°C 逐滴加入該懸浮液中。隨後將該混合物於-78°C 攪拌 2 小時。隨後逐滴添加乙醇(95%) (2.5 mL), 將該反應混合物加熱至室溫, 並與濃硫酸(7.5 mL)一起置放於冰水(30 mL)中。將有機相分離並於真空狀態將其濃縮, 立即將反應產物 **K-I** 導入下一反應步驟 **k02**。

步驟 **k05**: 將 3-氯苯胺(**K-IV**) (1 等量, 50 g)以濃氯化氫(300 mL)於-5 至 0°C 溶解, 並攪拌 10 分鐘。於 3 小時之期間內, 逐滴添加一亞硝酸鈉(1.2 等量, 32.4 g)、水(30 mL)、氯化亞錫·二水合物(2.2 等量, 70.6 g)及濃氯化氫(100 mL)之混合物, 同時將溫度維持不變。於-5 至 0°C 攪拌 2 小時後, 以氫氧化鈉溶液將該反應混合物之酸鹼值調整為 9, 並以醋酸乙酯(250 mL)萃取。將合併有機相以硫酸鎂乾燥, 並於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔; 溶析液: 8%之醋酸乙酯/正己烷)將其純化, 以生產 40 g (72%)、呈褐色油狀之(3-氯苯基)聯氨(**K-IV**)。

步驟 **k02**: 將於 **k01** 所得之醛(**K-I**) (2 等量, 300 mL)及(3-氯苯基)聯氨(**K-IV**) (1 等量, 20 g)置放於乙醇(200 mL)中, 並令其回流 5 小時。於真空狀態去除溶媒, 以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 溶析液: 正己烷)純化殘留物, 以獲得褐色油狀之產物 **K-II**(25 g, 72%)。

步驟 **k03**: 將聯氨 **K-II** (1 等量, 25 g)以二甲基甲醯胺(125 mL)

溶解。於 15 分鐘內，於室溫分次添加 N-氯代丁二醯亞胺(1.3 等量，19.5 g)，並將該混合物攪拌 3 小時。以蒸餾法去除二甲基甲醯胺，並以醋酸乙酯吸附殘留物。於真空狀態去除醋酸乙酯，以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 正己烷)純化所得之殘留物，所得之產物 **K-III** (26.5 g，92%)為粉紅色之油狀物質。

步驟 **k04**: 於室溫，以甲苯(150 mL)吸附亞肼基氯(hydrazonoyl chloride) **K-III** (1 等量，10 g)，並與 2-氯丙烯腈(2 等量，6.1 mL)及三乙胺(2 等量，10.7 mL)混合。將該反應混合物於 80°C 攪拌 20 小時。隨後以水(200 mL)稀釋該混合物，使相態分離。將有機相以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 5%之醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得白色固體狀之產物 **J-V** (5.5 g，52%)。

步驟 **j06** (方法 3):

將碳化腈 **J-V** (1 等量，1 g)以甲醇氨溶液(150 mL，1:1)溶解，並於氫氣立方體(H-cube)進行氫化(10 巴，80°C，1 mL/min，0.25 mol/L)。於真空狀態去除溶媒後，即可獲得白色固體狀之(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(**II**) (0.92 g，91%)。

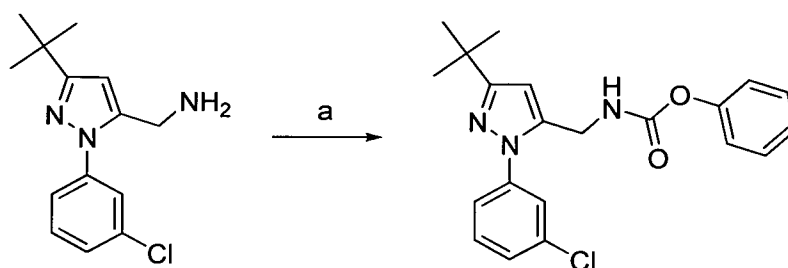
下列其它中間產物係以或可以類似如上 2.所描述之方法合成。

(1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(1-(3-甲氧苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
(1-(3-甲苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺



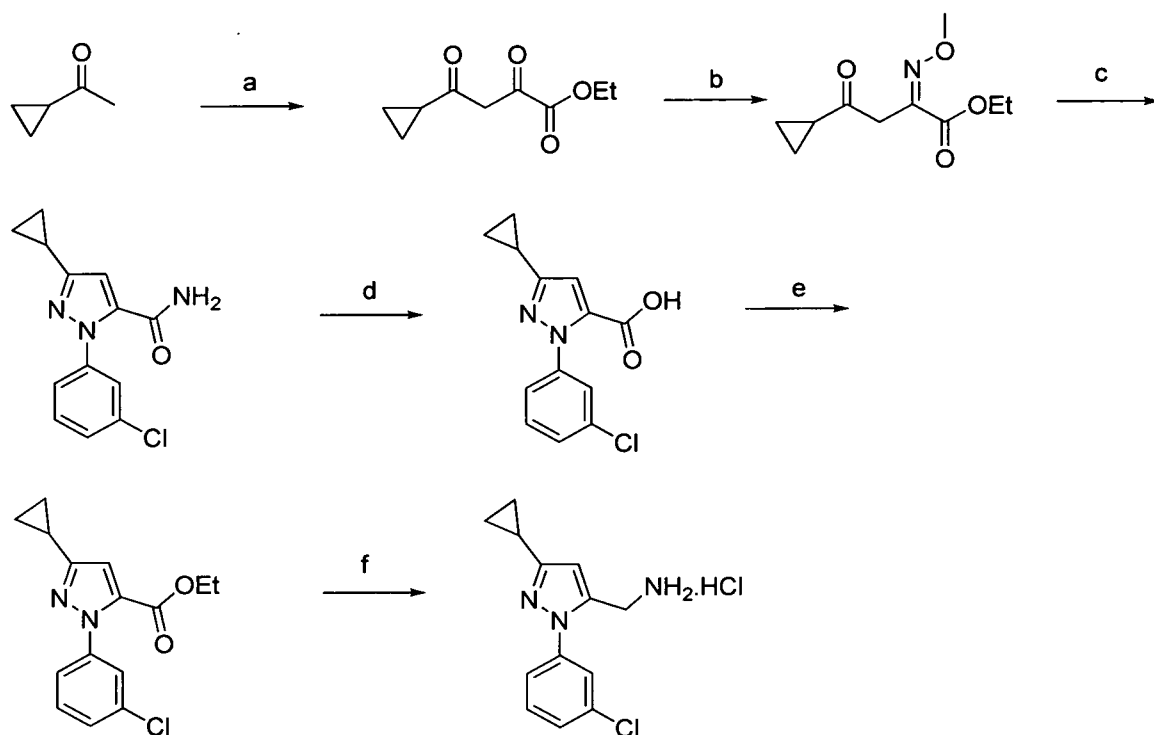
(1-(3-異丙苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺

3. 甲苯基(3-三級丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)胺甲酸甲酯之製備方法



步驟 **a**: 於一溶於二甲基甲醯胺(25 mL)之(3-三級丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(5 g, 18 mmol)溶液中，添加碳酸鉀(9.16 g, 66 mmol, 3.5 等量)，將該內容物冷卻至 0°C。隨後於 15 分鐘內逐滴添加氯甲酸苯酯(3.28 g (2.65 mL), 20 mmol, 1.1 等量)，將整體反應混合物於 0°C 再攪拌 15 分鐘。以薄層層析法(存在於之 20%醋酸乙酯)監控反應進度。反應完成後，將反應內容物過濾，以冰水(100 mL)稀釋濾液，並以醋酸乙酯(3 × 25 mL)萃取產物。將合併有機層以飽和之氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，並於較低壓力濃縮。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 存在於正己烷之 10%醋酸乙酯)純化所得之粗製產物，以獲得白色固體狀之所需產物(3.2 g, 45%)。

4. (1-(3-氯苯基)-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲胺鹽酸鹽之製備方法



步驟 a: 於室溫，於乙醇鈉溶液(以乙醇(30 mL)溶解鈉(1 g，8.2 mmol，1.2 等量)之新鮮配製溶液)中添加草酸二乙酯(0.92 mL，6.85 mmol，1 等量)，隨後於 0°C 逐滴添加環丙基甲基酮(0.74 mL，7.5 mmol，1.1 等量)。緩慢地將該反應混合物回溫至室溫，並攪拌 3 小時。添加冰水(10 mL)，並於較低壓力將乙醇蒸發。以 2 N 之氯化氫水溶液(15mL)稀釋殘留水層，並以二乙醚萃取(2 × 25 mL)。將有機層以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥，將其過濾並濃縮，以生產一淺褐色之液體(400 mg，31%)。

步驟 b: 於室溫，於一溶於乙醇(8 mL)之步驟-a 產物(200 mg，0.543 mmol，1 等量)溶液中，添加甲氧胺鹽酸鹽(溶於水之 30% 溶液，0.4 mL，0.651 mmol，1.2 等量)，並將該反應混合物攪拌 1 小時。於較低壓力將乙醇蒸發，並以醋酸乙酯(15 mL)萃取殘留水層。



將有機層以水(10 mL)及飽和之氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，將其過濾，並於較低壓力濃縮，以生產一淡黃色液體(180 mg, 78%)。

步驟 c: 以醋酸(20 mL)及 2-甲氧基乙醇(10 mL)吸附一步驟-b 產物(1.1 g, 5.164 mmol, 1 等量)與 3-氯苯肼鹽酸鹽(3-chlorophenyl hydrazine hydrochloride) (1.84 g, 10.27 mmol, 2 等量)之混合物，並將該反應混合物於 105°C 加熱 3 小時。將溶媒蒸發，以醋酸乙酯(60 mL)萃取殘留物。將有機層以水(10 mL)及飽和之氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，將其過濾，並於較低壓力濃縮，以獲得殘留物。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔，溶析液: 醋酸乙酯-石油醚(4:96))進行純化，以生產淡褐色半固體(1.15g, 77%)。

步驟 d: 於 0°C，於一溶於四氫呋喃(15 mL)-甲醇(9 mL)-水(3 mL)之步驟-c 產物(2.5 g, 8.62 mmol, 1 等量)溶液中，添加氫氧化鋰(1.08 g, 25.71 mmol, 3 等量)，將該反應混合物於室溫攪拌 2 小時。將溶媒蒸發，並以 2N 之氯化氫水溶液(1.2 mL)將殘留物之酸鹼值調整至約 3。以醋酸乙酯(2 × 60 mL)萃取酸性水層；將合併有機層以水(10 mL)及飽和之氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，將其過濾，並於較低壓力濃縮，以生產一灰白色之固體(1.4 g, 62%)。

步驟 e: 於 0°C，於一溶於 1,4-二氧陸園(30 mL)之步驟-d 產物(1.4 g, 5.34 mmol, 1 等量)溶液中，添加啉(0.25 mL, 3.2 mmol, 0.6 等量)及二碳酸二叔丁酯(1.4 mL, 6.37 mmol, 1.2 等量)，將所得之混合物於相同溫度攪拌 30 分鐘。於 0°C 添加碳酸氫銨(0.84 g, 10.63 mmol, 2 等量)，並將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以水(10 mL)稀釋該反應混合物，以醋酸乙酯(2 × 30 mL)萃取水層。

將有機層以 2N 之氯化氫(20 mL)、水(10 mL)及飽和之氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌，以硫酸鈉乾燥，將其過濾，並於較低壓力濃縮，以生產殘留物。以管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔; 溶析液: 醋酸乙酯-石油醚(16:84))進行純化，以獲得一白色固體(1 g, 72%)。

步驟 f: 於 0°C, 於一溶於四氫呋喃(25 mL)之步驟-e 產物(2 g, 7.66 mmol, 1 等量)溶液中，添加硼烷-甲硫醚複合物(1.44 mL, 15.32 mmol, 2 等量)，將該反應混合物以 70°C 加熱 3 小時。將該反應混合物冷卻至 0°C，添加甲醇(15 mL)，將該反應混合物加熱回流 1 小時。令該反應混合物升溫至室溫，並於較低壓力將溶媒蒸發。以乙醚(15 mL)溶解殘留物，將其冷卻至 0°C，並添加一溶於 1,4-二氧陸園(3 mL)之氯化氫溶液(該反應混合物之酸鹼值約為 4)。將固體沉澱物過濾，並以二乙醚(5 mL, 三次)洗滌，以生產呈白色固體狀之鹽酸鹽化合物(600 mg, 28%)。

示範性化合物之合成方法:

1. 醯胺(A = CH 或 C(CH₃))之製備方法

通式(R-II)之胺與通式之羧酸或通式(R-III)之羧酸衍生物反應，而形成通式(R)之化合物之大方向，其中，A = CH 或 C(CH₃) (醯胺)，如方案 1 (步驟 j09)。

1.1 方法 A:

於室溫，將通式(R-III)之酸(1 等量)、通式(R-II)之胺(1.2 等量)，及 N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(1.2 等量)於二甲基甲醯胺(10 mmol 之酸/20 mL)中混合 12 小時，隨後於該混合物中添加水。以醋酸乙酯重複地萃取該反應混合物，使水相之氯化鈉達到飽和，隨後以醋酸乙酯萃取。將合併有機相以 1N 之

氯化氫及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，並於真空狀態去除溶媒。以快速色層分析法純化(二氧化矽，不同比例之醋酸乙酯/己烷，如 1:2)殘留物，以此方法獲得產物(R)。

1.2 方法 B:

將通式(R-III)之酸(1 等量)及通式(R-II)之胺(1.1 等量)以二氯甲烷溶解(1 mmol 之酸於 6 mL 中)，並與 N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(1.5 等量)、N-羥基苯並三唑(1.4 等量)及三乙胺(3 等量)於 0°C 混合。將該反應混合物於室溫攪拌 20 小時，以管柱色層分析法(二氧化矽，不同比例之正己烷/醋酸乙酯，如 2:1)純化粗製產物，以此方法獲得(R)。

1.3 方法 C:

先將通式(R-III)之酸(1 等量)與一氯化劑混合，以亞硫醯氯較佳；將以此方法得到之混合物沸騰回流，以將該酸(R-III)轉化為相應之酸性氯。以二氯甲烷(1 mmol 之酸於 6 mL 中)溶解通式(R-II)之胺(1.1 等量)，並於 0°C 與三乙胺(3 等量)混合。將該反應混合物於室溫攪拌 20 小時，並以管柱色層分析法(二氧化矽，不同比例之正己烷/醋酸乙酯，如 2:1)純化粗製產物，以此方法獲得(R)。

1.4 方法 D:

將苯酯(R-IIIa) (1 等量)及相應之胺(R-II) (1.1 等量)以四氫呋喃溶解(10 mmol 之該反應混合物於 120 mL 中)，並於添加 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.5 等量)後，將其於室溫攪拌 16 小時。於真空狀態去除溶媒後，以快速色層分析法(二氧化矽，不同比例之醋酸乙酯/己烷，例如 1:1)純化所得之殘留物，以此方法獲

得(R)。

示範性化合物 B1 至 B10、B13、B15 至 B23、B26、B29 至 B30、B37、B42 至 B43、B47、B63 至 B68、B76、B82、B88、B93 至 B98 及 B102 至 B104 及 B106 至 B107 係使用上述其中一種方法製備而成。

2. 尿素之製備方法($A = N$)

通式(R-II)或(R-V)之胺與氯甲酸苯酯反應，而形成通式(R-IV)或(R-Va)之大方向(方案 1 之步驟 j07 及方案 2 之步驟 v1)，及後續通式(R-IV)之化合物與通式(R-V)之胺反應(方案 1 之步驟 j08)，或通式(R-Va)之化合物與通式(R-II)之胺反應(方案 2 之步驟 v2)，而形成通式(R)化合物之大方向，其中， $A = N$ ：

步驟 j07/步驟 v1：於室溫，將通式(R-II)或(R-V)之胺(1 等量)置放於二氯甲烷(10 mmol 之胺於 70 mL 中)，於其中添加氯甲酸苯酯(1.1 等量)，並將該混合物攪拌 30 分鐘。於真空狀態去除溶媒後，以快速色層分析法(二氧化矽，不同比例之二乙醚/己烷，例如 1:2)純化殘留物，以此方法獲得(R-IV)或(R-Va)。

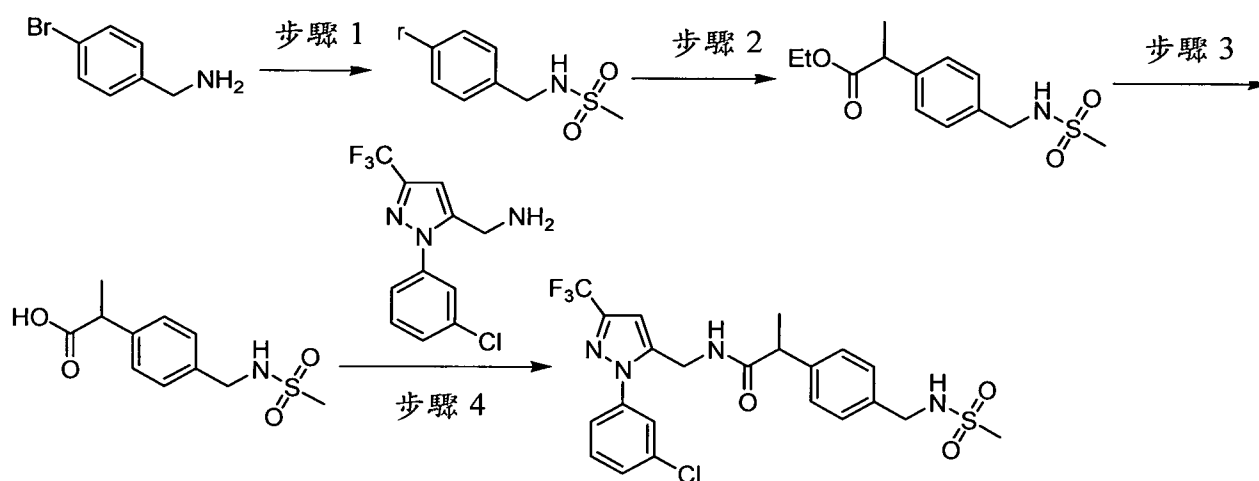
步驟 j08/步驟 v2：將所得之氨基甲酸苯酯(R-IV)或(R-Va) (1 等量)及相應之胺(R-V)或(R-II) (1.1 等量)以四氫呋喃溶解(10 mmol 之該反應混合物於 120 mL 中)；於添加 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.5 等量)後，將其於室溫攪拌 16 小時。於真空狀態去除溶媒後，以快速色層分析法(二氧化矽，不同比例之醋酸乙酯/己烷，例如 1:1)純化所得之殘留物，以此方法獲得(R)。

示範性化合物 B11 至 B12、B15、B24 至 B25、B27 至 B28、B31 至 B36、B38 至 B41、B44 至 B46、B48 至 B62、B69 至 B75、B77 至 B81、B83 至 B87、B89 至 B92 與 B99-B101，以及 B105

係使用本文上述其中一種方法製備而成。

精選示範性化合物之合成細節

實例 B5 之合成方法： N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺



步驟 1：於 0°C，於一經攪拌、溶於吡啶之(4-溴苯基)甲胺(500 mg，2.687 mmol)溶液中，添加甲磺醯氯(0.4 mL，5.106 mmol)。將該反應混合物攪拌 1 小時，隨後以二氯甲烷稀釋。以水洗滌該混合物。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 N-(4-溴苯基)甲磺醯胺(675 mg) (95%之產率)。

步驟 2：於一經攪拌、溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 N-(4-溴苯基)甲磺醯胺(675 mg，2.555 mmol)溶液中，添加 2-氯丙酸乙酯(0.42 mL)、錳(280 mg)及(2,2'-聯吡啶)鎳(II)-二溴化合物((2,2'-bipyridine)nickel(II)-dibromide) (NiBr₂bipy) (67 mg，0.17885 mmol)。添加三氟醋酸(1 至 2 滴)。將該反應混合物於 60°C

攪拌 36 小時。待其冷卻至室溫後，將該混合物以 1N 之氯化氫水解，並以二乙醚萃取。將有機層乾燥(硫酸鎂)並濃縮。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 2-(4-甲磺醯胺甲基)苯基)丙酸乙酯(325 mg)。

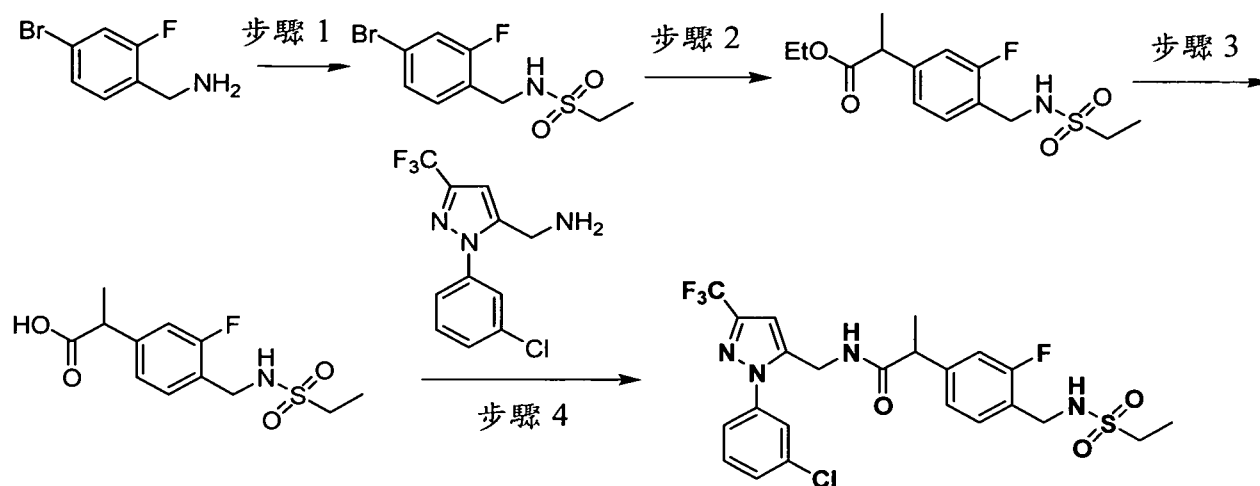
步驟 3: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃與水(1:1)做為共溶劑之 2-(4-甲磺醯胺甲基)苯基)丙酸乙酯(325 mg, 1.139 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(114 mg, 2.8475 mmol)。令該反應混合物回流 16 小時，隨後將其冷卻至室溫，以醋酸酸化至酸鹼值為 3 至 4。將殘留物以醋酸乙酯溶解，以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 2-(4-(甲磺醯胺甲基)苯基)丙酸(74 mg)；其產率為 25%。

步驟 4: 於一經攪拌、溶於乙腈之 2-(4-(甲磺醯胺甲基)苯基)丙酸(37 mg, 0.144 mmol)及(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(44 mg, 0.158 mmol)溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(41 mg, 0.216 mmol)、N-羥基苯並三唑(29 mg, 0.216 mmol)與三乙胺(0.05 mL, 0.36 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時。將殘留物以醋酸乙酯溶解，以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態具除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得實例化合物 B5 (62 mg)；其產率為 84%。

氫核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.35 (m, 8H); 6.35 (s, 1H); 5.56 (t, 1H); 4.5 (m, 3H); 4.32 (d, 2H); 3.53 (q, 1H); 2.94 (s, 3H); 1.50 (d, 3H)。

實例 B17 之合成方法: N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡

唑-3-基]-甲基]-2-[4-[[[(乙磺醯)胺基]-甲基]-3-氟-苯基]-丙磺胺



步驟 1: 將 4-溴基-2-氟苄胺(924 mg, 4.53 mmol)以吡啶溶解，於 0°C，於該溶液中添加乙烷磺醯氯(0.82 mL, 8.60 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 1 小時。隨後，以 1N 之氯化氫對該混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將其乾燥(硫酸鎂)，並將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法(溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得純形式之 N-(4-溴基-2-氟苄基)乙烷磺醯胺(1.06 g, 79%)。

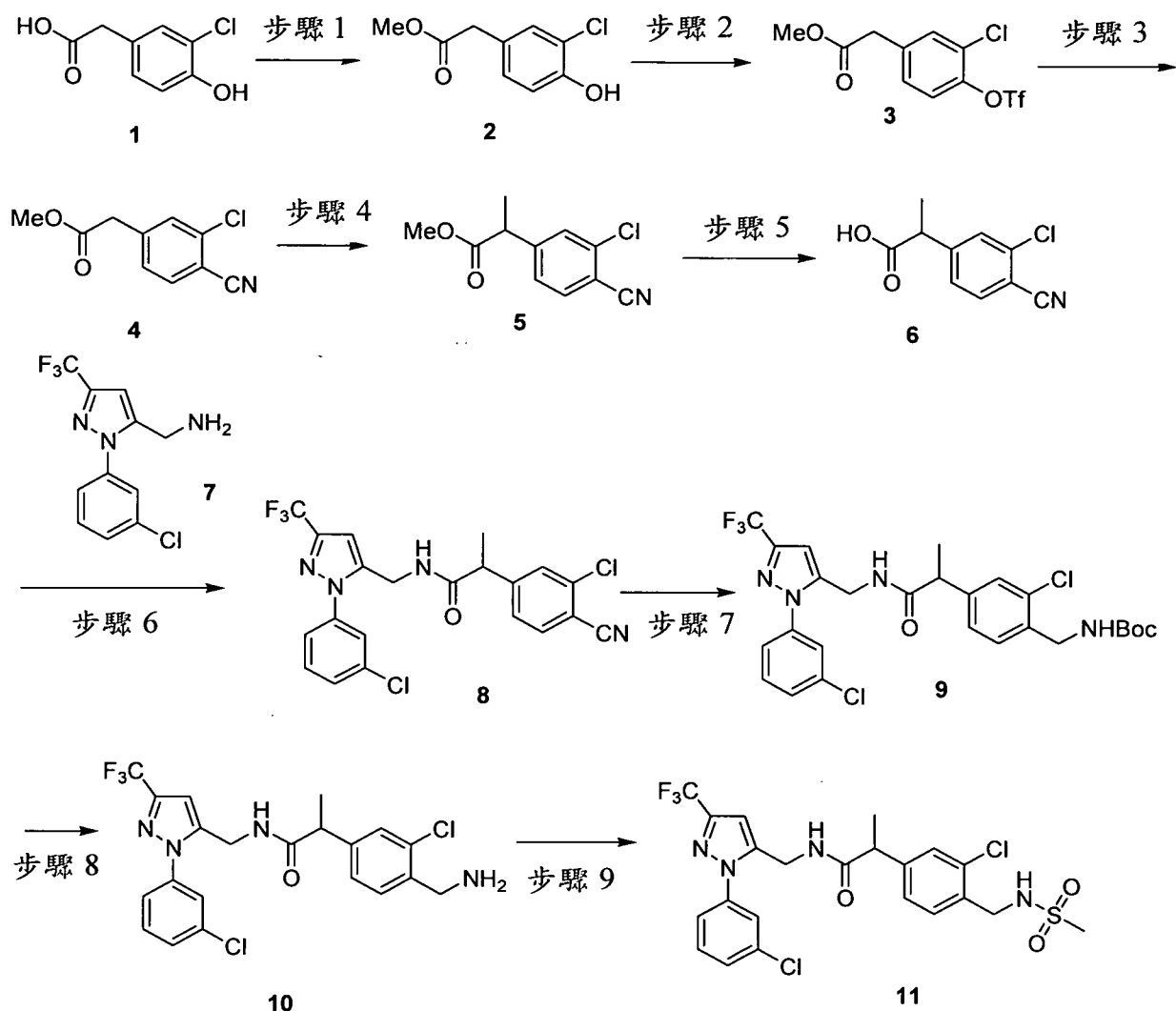
步驟 2: 於一溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 N-(4-溴基-2-氟苄基)乙烷磺醯胺(305 mg, 1.03 mmol)溶液中，添加錳(113 mg, 2.06 mmol)、(2,2'-聯吡啶)鎳(II)-二溴化合物(27 mg, 0.07 mmol)、2-氯丙酸乙酯(0.17 ml, 1.34 mmol)，隨後添加三氟醋酸(0.002 ml, 0.028 mmol)。將該混合物於 65°C 攪拌 1 天。以濃氯化氫(7 滴)對該反應混合物進行淬火反應，隨後以二乙醚萃取，將其乾燥(硫酸鎂)，並將溶媒於真空狀態蒸發。以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得純形式之 2-(4-(乙磺醯胺甲基)-3-氟苯基)丙酸乙酯(65 mg, 20%)。

步驟 3: 於一溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 2-(4-(乙磺醯胺甲基)-3-氟苯基)丙酸乙酯(305 mg, 1.03 mmol)溶液中, 添加錳(113 mg, 2.06 mmol)、(2,2'-聯吡啶)鎳(II)-二溴化合物(27 mg, 0.07 mmol)、2-氯丙酸乙酯(0.17 mL, 1.34 mmol), 隨後添加三氟醋酸(0.002 mL, 0.028 mmol)。將該混合物於 65°C 攪拌 1 天。以濃氯化氫(7 滴)對該反應混合物進行淬火反應, 隨後以二乙醚萃取, 將其乾燥(硫酸鎂), 並於真空狀態將溶媒蒸發。以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物, 以獲得純形式之 2-(4-(乙磺醯胺甲基)-3-氟苯基)丙酸(65 mg, 20%)。

步驟 4: 將 2-(4-(乙磺醯胺甲基)-3-氟苯基)丙酸(60 mg, 0.207 mmol)及(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(63 mg, 0.228 mmol)以 1,4-二氧陸園溶解並混合, 隨後添加 N-羥基苯並三唑(42 mg, 0.310 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(60 mg, 0.313 mmol)及三乙胺(0.07 mL, 0.518 mmol)。將該反應混合物攪拌過夜, 隨後以水對其進行淬火反應, 並以醋酸乙酯萃取。將其乾燥(硫酸鎂), 將醋酸乙酯蒸發, 隨後以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物, 以獲得純形式之實例 B17 (104 mg, 92%)。

氫核磁共振(氘代甲醇): δ 7.50 (m, 5H, Ar); 7.05 (m, 2H, Ar); 6.57 (s, 1H, Ar); 4.43 (m, 2H, Ar-CH₂); 4.27 (s, 2H, Ar-CH₂); 3.58 (q, 1H, J = 7.14 Hz, 醯胺 1H); 2.97 (q, 2H, J = 7.32 Hz, 乙烷磺醯胺 2H); 1.36 (d, 3H, J = 7.14 Hz, 醯胺 3 H); 1.27 (t, 3H, J = 7.32 Hz, 乙烷磺醯胺 3H)。

實例 B22 之合成方法：2-[3-氯-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於甲醇(35 mL)之 **1** (3 g, 16.078 mmol) 溶液中，添加硫酸(0.3 mL)。令該反應混合物回流 15 小時，隨後將其冷卻至室溫。將溶媒蒸發。將殘留物以醋酸乙酯溶解，並以飽和之碳酸氫鈉溶液萃取。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化殘留物，以獲得 **2** (3.557 g)；其產率為 99%。

步驟 2: 於 0°C，於一經攪拌、溶於二氯甲烷之 **2** (3.557 g, 17.73

mmol)及三乙胺(2.5 mL, 17.73 mmol)溶液中，逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(3 mL, 17.73 mmol)。將該反應混合物攪拌 2 小時。以二氯甲烷萃取該殘留物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化殘留物，以獲得 **3** (5.15 g)；其產率為 87%。

步驟 3: 於一溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 **3** (4.419 g, 13.283 mmol)溶液中，添加氰化鋅(1.6 g, 13.681 mmol)及四(三苯基膦)鈀(1.5 g, 1.3283 mmol)。將該反應混合物於 80°C 攪拌 34 小時，隨後將其冷卻至室溫，必以醋酸乙酯稀釋。使用矽藻土過濾片過濾該混合物。以醋酸乙酯稀釋濾液，並以飽和之碳酸氫鈉溶液萃取。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **4** (1.044 g)；其產率為 37%。

步驟 4: 於 0°C，於一經攪拌、溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 **4** (931 mg, 4.441 mmol)溶液中，添加氫化鈉(於礦物油中 60 重量百分比, 178 mg, 4.441 mmol)及碘甲烷(0.3 ml, 4.441 mmol)。將該反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，隨後將其以水稀釋。將殘留物以醋酸乙酯溶解，以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **5** (642 mg)；其產率為 65%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及水(1:1)做為共溶劑之 **5** (642 mg, 2.870 mmol)溶液中，添加氫氧化鈉(287 mg, 7.175 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時，隨後以醋酸將其酸化至酸鹼值為 3 至 4。將殘留物以醋酸乙酯溶解，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **6** (665 mg)；其產率為 99%。



步驟 6: 於一經攪拌、溶於乙腈之 **6** (224 mg, 1.069 mmol) 及 **7** (324 mg, 1.175 mmol) 溶液中, 添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺 (307 mg, 1.064 mmol)、N-羥基苯並三唑 (217 mg, 1.064 mmol) 及三乙胺 (0.4 mL, 2.673 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物, 並以水及飽和之氯化鈉溶液洗滌。將有機層乾燥 (硫酸鎂) 並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物, 以獲得 **8** (366 mg); 其產率為 78%。

步驟 7: 將一經攪拌、溶於甲醇之 **8** (366 mg, 1.460 mmol) 溶液冷卻至 0°C, 並添加二碳酸二叔丁酯 (Boc₂O) (342 mg, 1.566 mmol) 及氯化鎳六水合物 (19 mg, 0.0783 mmol)。隨後小量地分次添加硼氫化鈉 (207 mg, 5.481 mmol)。該反應屬放熱及起泡反應。令所得之反應混合物回溫至室溫, 並攪拌 1 小時。於該混合物中添加二乙烯三胺 (DETA) (0.09 mL, 0.783 mmol)。將該混合物攪拌 1 小時。將溶媒蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物, 並以飽和之碳酸氫鈉溶液萃取。將有機層乾燥 (硫酸鎂) 並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物, 以獲得 **9** (227 mg); 其產率為 50%。

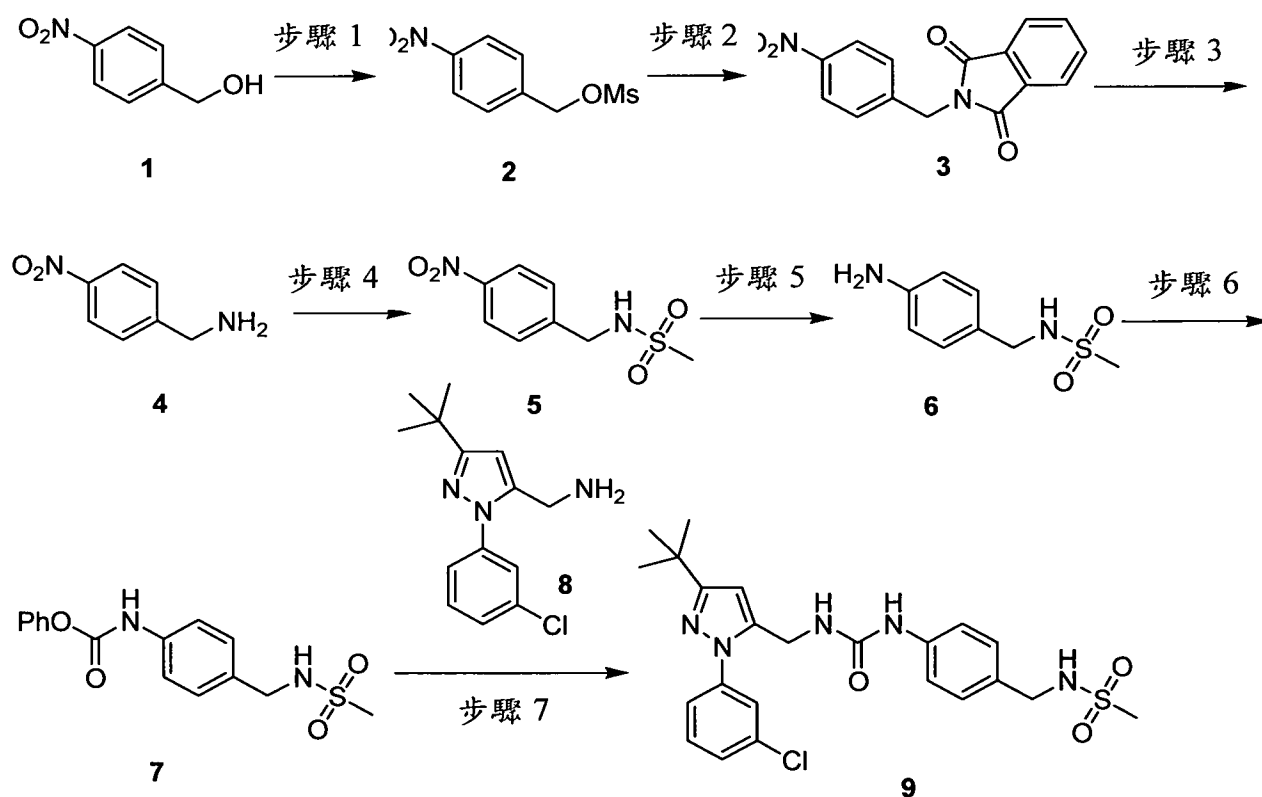
步驟 8: 將一經攪拌、溶於二氯甲烷 (4 mL) 之 **9** (227 mg, 0.397 mmol) 溶液冷卻至 0°C, 並添加三氟醋酸 (2 mL)。將所得之反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時, 再於室溫攪拌 1 小時, 隨後以碳酸氫鈉水溶液將其鹼化酸鹼值為 8 至 9。以矽藻土過濾片過濾該混合物。以二氯甲烷溶解濾液, 並以飽和之碳酸氫鈉溶液萃取。將有機層乾燥 (硫酸鎂) 並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物, 以獲得 **10** (116 mg); 其產率為 62%。

步驟 9: 將一經攪拌、溶於吡啶之 **10** (116 mg, 0.246 mmol) 溶液

冷卻至 0°C，並添加甲磺醯氯(116 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 15 小時。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **11** (108 mg)；其產率為 80%。

氫核磁共振(300 MHz，氘代氯仿): δ 7.43 (m, 4H)；7.29 (m, 3H)；7.15 (dd, 1H, $J=7.86$ Hz)；6.43 (s, 1H)；5.63 (t, 1H)；4.76 (t, 1H)；4.48 (d, 2H)；4.40 (d, 2H)；3.48 (q, 1H, $J=7.14$ Hz)；2.90 (s, 3H)；1.47 (d, 3H, $J=7.14$ Hz)。

實例 B28 之合成方法：1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺-甲基)-苯基]-尿素



步驟 1: 於一經攪拌、溶於二氯甲烷之 **1** (299 mg, 1.952 mmol) 溶液中，添加三乙胺(0.3 ml, 2.147 mmol)。隨後於 0°C 逐滴添加

甲磺醯氯(0.18 ml, 2.343 mmol)。將該反應混合物加熱至 80°C 並攪拌 4 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以二氯甲烷稀釋。以水洗滌該混合物。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **2** (333 mg)；其產率為 74%。

步驟 2: 於一經攪拌、溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 **2** (333 mg, 1.440 mmol) 溶液中，添加酞醯亞胺鉀(293 mg, 1.584 mmol)。將該反應混合物攪拌 16 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態將溶媒蒸發。以管柱色層分析法純化粗製產物。所得之產物 **3** (535 mg) 為粗製狀態。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 **3** (218 mg, 0.772 mmol) 溶液中，添加聯氨單水合物(246 mg, 3.089 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物(15 mg, 0.0772 mmol)。將該反應混合物於 80°C 攪拌 4 小時，隨後令其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌該混合物。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **4** (46 mg)；其產率為 39%。

步驟 4: 將一經攪拌、溶於吡啶之 **4** (46 mg, 0.302 mmol) 溶液冷卻至 0°C 中，並添加甲磺醯氯 (46 mg)。將所得之反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以二氯甲烷溶解該混合物，並以 1N 之氯化氫洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **5** (43 mg)；其產率為 62%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於醋酸乙酯之 **5** (43 mg, 0.188 mmol) 溶液中，添加 10% 之鈹碳(5 mg)。以氫氣氣瓶對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 3 小時，隨後以矽藻土過濾。於真空狀態去除

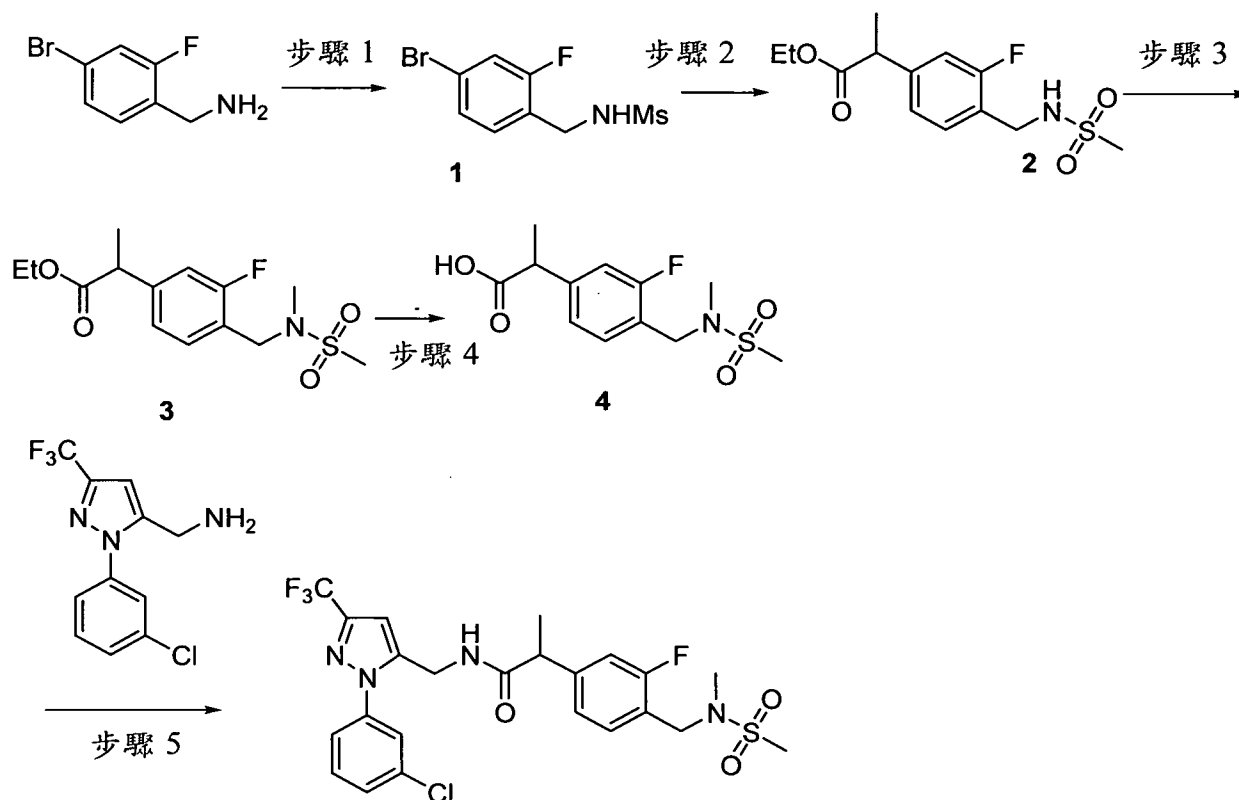
溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **6** (41 mg)；其產率為 99%。

步驟 6: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃與乙腈做為共溶劑之 **6** (41 mg, 0.204 mmol) 溶液中，添加氯甲酸苯酯 (34 mg, 0.2142 mmol) 及吡啶 (0.02 mL, 0.2448 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以飽和之氯化鈉溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **7** (54 mg)；其產率為 83%。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於乙腈之 **7** (28 mg, 0.087 mmol) 與 **8** (23 mg, 0.087 mmol) 溶液中，添加 4-二甲基胺基吡啶 (11 mg, 0.087 mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **9** (實例化合物 B28) (32 mg)；其產率為 75%。

氫核磁共振 (400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.43 (s, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.12 (q, 4H); 6.89 (s, 1H); 6.24 (s, 1H); 5.28 (d, 1H); 4.92 (t, 1H); 4.39 (d, 2H); 4.15 (d, 2H); 4.09 (q, 1H); 2.85 (s, 3H); 1.28 (s, 9H)。

實例 B29 之合成方法： N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(甲基-甲磺醯-胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺



步驟 1： 將商購取得之(4-溴基-2-氟苯基)甲胺於吡啶中攪拌，並於 0°C 逐滴添加甲磺醯氯(1.9 等量)。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以 1N 之氯化氫對該反應物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥，將溶媒蒸發。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **1**。

步驟 2： 將化合物 **1** 以無水 N,N-二甲基甲醯胺溶解，並以氮氣充氣。逐滴添加商購取得之 2-氯丙酸乙酯(1.3 等量)，並依序添加錳(2 等量)、(2,2'-聯吡啶)鎳(II)-二溴化合物(0.1 等量)及三氟醋酸(0.026 等量)。將該反應混合物回流過夜。令該反應混合物回溫至周圍溫度。以 1N 之氯化氫對該反應物進行淬火反應，並以二乙

醚萃取有機層。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥，並濃縮成化合物 **2**，其不需進一步純化即可於下一步驟使用。

步驟 3: 於 0°C，將粗製化合物於丙酮中攪拌，並添加碳酸鉀 (1.5 等量)。逐滴添加碘代甲烷 (3 等量)，令該反應混合物回流。15 小時後，以水對該反應混合物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥並濃縮。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得所需之產物 **3**。

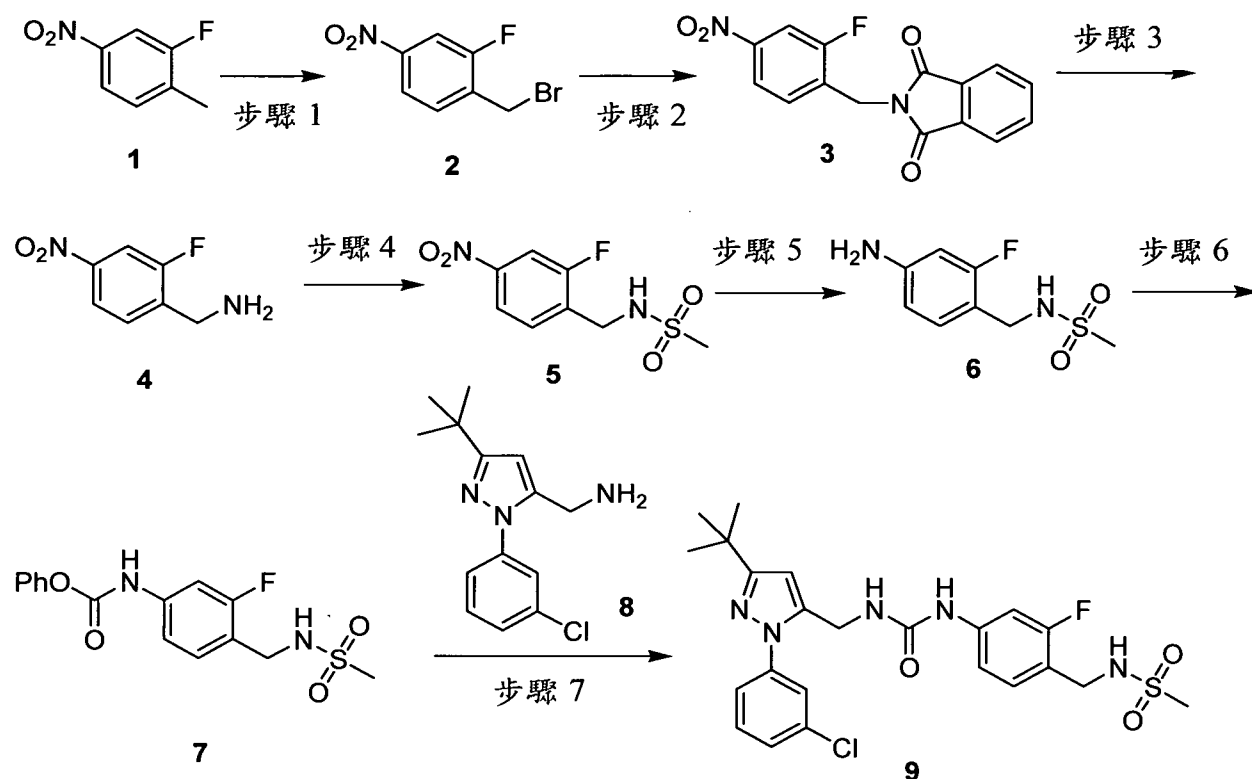
步驟 4: 於一溶於四氫呋喃與水 (1:1) 之化合物 **3** 溶液中添加氫氧化鈉 (2.5 等量)，將所得之混合物於室溫攪拌。15 小時後，以醋酸將該反應混合物酸化至酸鹼值為 2 至 3。以二氯甲烷及水萃取該混合物。將有機層以水洗滌，將其乾燥 (硫酸鎂)，並於真空狀態濃縮。以管柱色層分析法純化該產物，以獲得所需之產物 **4**。

步驟 5: 於一溶於 1,4-二氧陸園之羧酸 (**4**) 溶液中，添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺 (1.5 等量)、N-羥基苯並三唑 (1.5 等量) 及 (1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (1 等量)，並逐滴添加三乙胺 (2.5 等量)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。於該反應混合物中添加水，並以醋酸乙酯萃取該混合物。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥。將溶媒蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 進行純化，以獲得實例化合物 B29。

氫核磁共振 (300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.41-7.32 (m, 5H, Ar-H); 6.99-6.95 (m, 3H, Ar-H); 6.06 (s, 1H, Ar-H); 5.643 (bs, 1H, Ar-NH); 4.46 (d, 2H, $J=6.00\text{Hz}$, 吡唑- α -H); 3.88 (s, 2H, Ar- α -H); 3.49 (q, 1H, $J=7.50\text{ Hz}$, Ar- α -H); 2.48 (s, 3H, 甲烷磺醯基-CH₃); 1.47 (d, 3H, $J=6.00\text{ Hz}$, Ar- α -CH₃)。

實例 B31 之合成方法: 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑

-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素



步驟 1: 於一經攪拌、溶於四氯化碳之 **1** (1.993 g, 12.847 mmol) 溶液中，添加過氧化苯甲醯(497 mg, 1.2847 mmol)及 N-溴代琥珀醯亞胺(2.972 g, 16.701 mmol)。令該反應混合物回流 18 小時，隨後將其冷卻至室溫。以醋酸乙酯稀釋該混合物，隨後以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **2** (780 mg)；其產率為 26%。

步驟 2: 於一經攪拌、溶於 N,N-二甲基甲醯胺之 **2** (780 mg, 3.333 mmol) 溶液中，添加酞醯亞胺鉀(1.235 g, 6.666 mmol)。將該反應混合物攪拌 18 小時。以醋酸乙酯溶解該混合物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得粗製狀態

之 **3** (1.034 g)。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 **3** (1.034 g, 3.444 mmol) 溶液中，添加聯氨單水合物(1.104 g, 13.776 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(66 mg, 0.3444 mmol)。令該反應混合物回流 6 小時，隨後將其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌該混合物。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **4** (329 mg)；其產率為 56%。

步驟 4: 將一經攪拌、溶於吡啶之 **4** (131 mg, 0.770 mmol) 溶液冷卻至 0°，並添加甲磺醯氯(131 mg)。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以二氯甲烷稀釋該混合物，並以 1N 之氯化氫洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **5** (173 mg)；其產率為 91%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之 **5** (187 mg, 0.753 mmol) 溶液中，添加 10 %之鈹碳(20 mg)。以氫氣氣瓶對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 15 小時，隨後以矽藻土過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **6** (135 mg)；其產率為 82%。

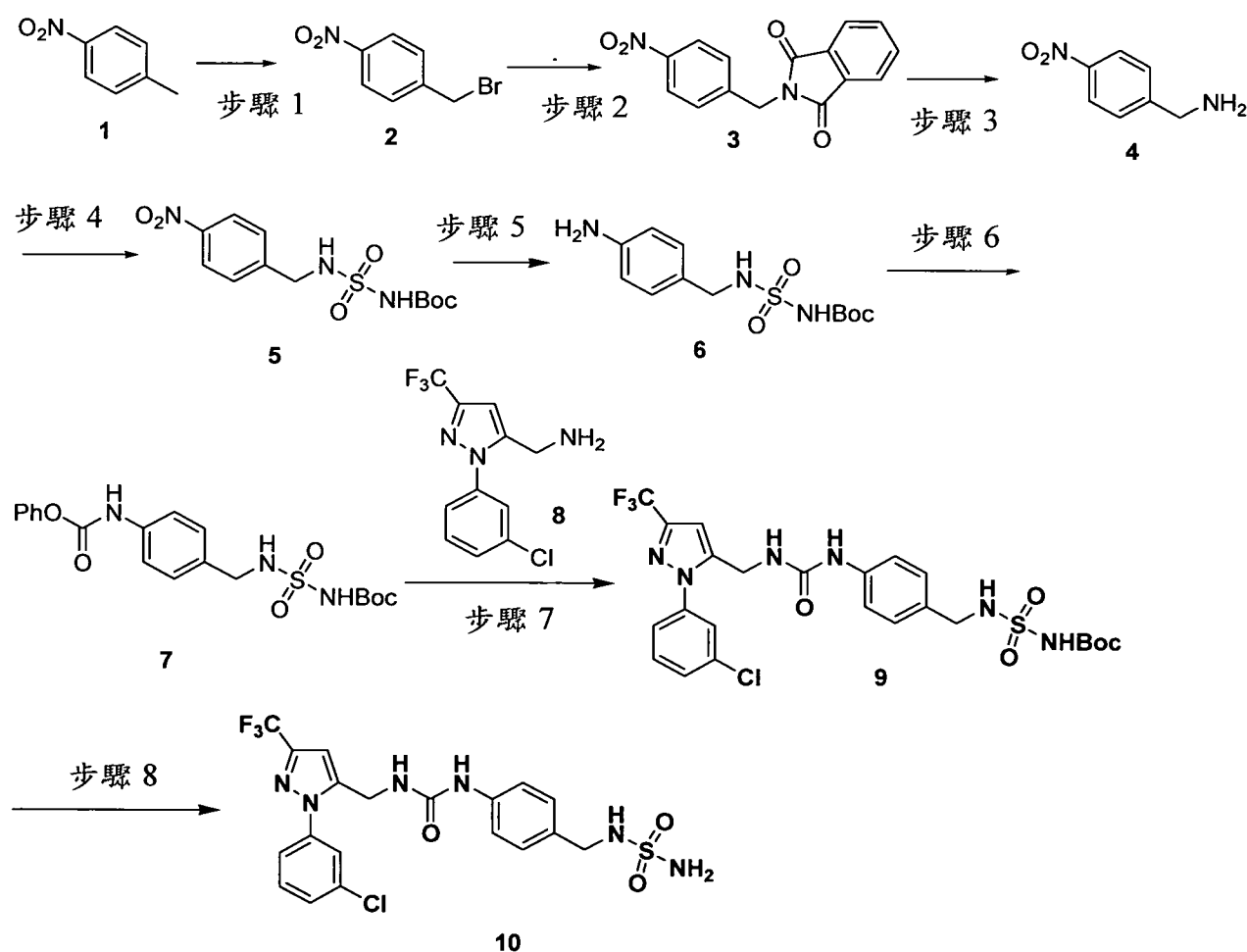
步驟 6: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙腈做為共溶劑之 **6** (135 mg, 0.618 mmol) 溶液中，添加氯甲酸苯酯(0.08 mL, 0.6489 mmol)及吡啶(0.06 mL, 0.7416 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **7** (140 mg)；其產率為 67%。

步驟 7: 於一經攪拌、溶於乙腈之 **7** (46 mg, 0.136 mmol) 及 **8** (36 mg, 0.136 mmol) 溶液中，添加 4-二甲基胺基吡啶(17 mg, 0.136

mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 15 小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **9** (72 mg)；其產率為 99%。

氫核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜- d_6): δ 8.84 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.45 (m, 4H); 7.26 (t, 1H); 7.01 (dd, 1H); 6.76 (t, 1H); 6.32 (s, 1H); 4.40 (d, 2H); 4.09 (d, 2H); 2.85 (s, 3H); 1.27 (s, 9H)。

實例 B35 之合成方法: 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素



步驟 1: 於一溶於四氯化碳之 4-硝基甲苯 **1** (1.2 g, 7.735 mmol) 溶液中，添加 N-溴代琥珀醯亞胺 (1.51 g, 8.509 mmol)。於室溫，於該混合物中添加 70% 之過氧化苯甲醯 (120 mg)。令該混合物回流。24 小時後，以醋酸乙酯萃取該混合物。將其乾燥 (硫酸鎂) 並將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **2**；其產率為 61%。

步驟 2: 於一溶於 N,N-二甲基甲醯胺之化合物 **2** (1.1 g, 4.69 mmol) 溶液中，添加酞醯亞胺鉀 (1.9 g, 10.314 mmol)。將該混合物攪拌過夜，隨後以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **3**；其產率為 99%。

步驟 3: 於一溶於四氫呋喃之化合物 **3** (1.6 g, 5.33 mmol) 溶液中，添加聯氨單水合物 (4 等量)。令該混合物回流 6 小時，隨後將其冷卻至室溫。以碳酸氫鉀處理該混合物，使其酸鹼值呈 12 至 13。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **4**；其產率為 65% (592 mg)。

步驟 4: 將氯磺醯異氰酸酯 (0.063 mL) 與叔丁醇 (0.07 mL) 於二氯甲烷中混合。10 分鐘後，於 50°C 添加一溶於二氯甲烷之化合物 **4** (100 mg, 0.657 mmol) 溶液。攪拌 30 分鐘後，將該混合物冷卻至室溫，隨後添加三乙胺 (0.11 mL)，將該混合物攪拌 3 小時，隨後以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **5**；其產率為 51% (112 mg)。

步驟 5: 於一溶於乙醇及四氫呋喃之化合物 5 (65 mg) 溶液中添加 10% 之鈹碳 (7 mg)，以氫氣對該混合物充氣。將該反應混合物攪拌 6 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並於真空狀態將溶媒蒸發，以獲得純形式之化合物 6；其產率為 58% (98 mg)。

步驟 6: 將化合物 6 (86 mg, 0.285 mmol) 以四氫呋喃/乙腈溶解。添加啖 (0.03 mL, 0.342 mmol)，隨後於 0°C 添加氯甲酸苯酯 (0.04 mL, 0.300 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，令其回溫至室溫，並再度攪拌 30 分鐘。之後，將其以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 7；其產率為 49% (59 mg)。

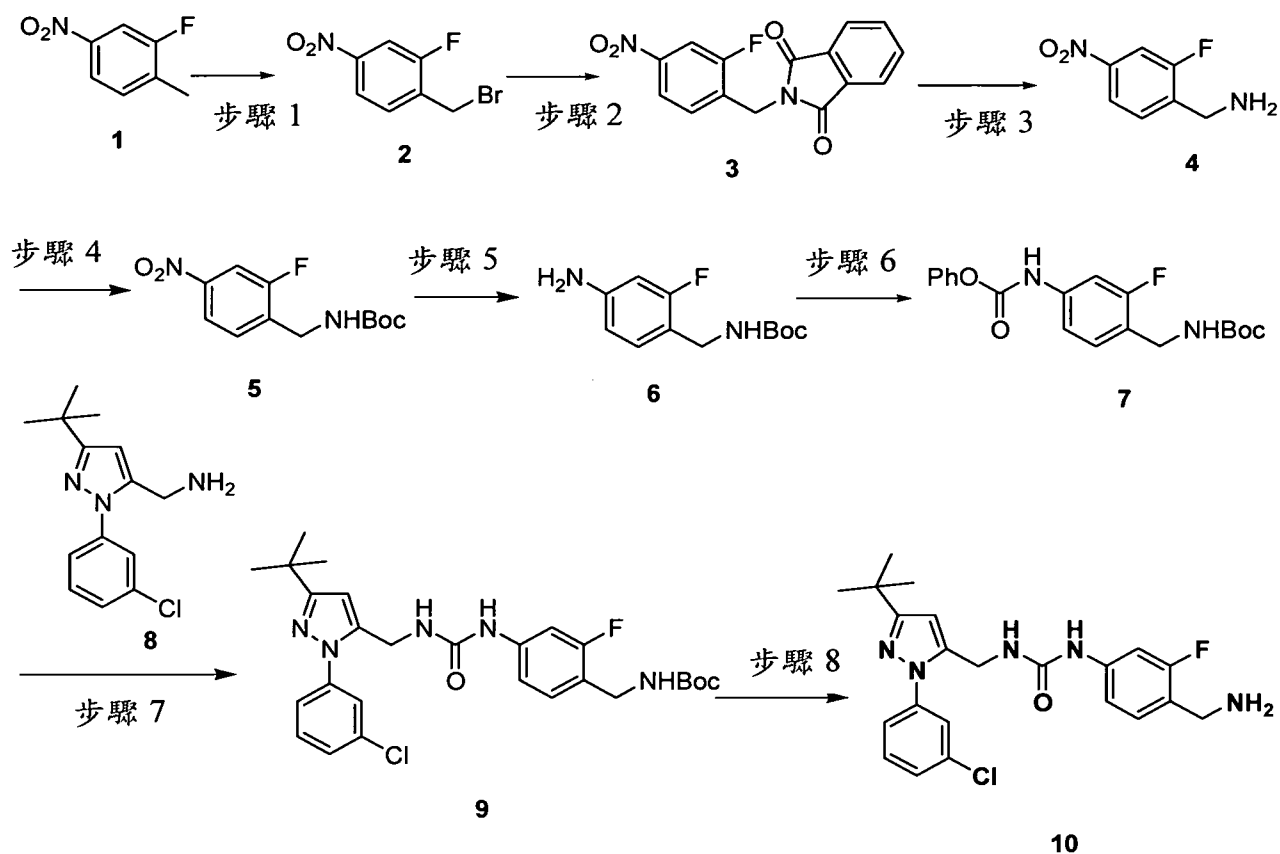
步驟 7: 將化合物 7 (58 mg, 0.138 mmol) 以乙腈溶解。於該溶液中添加化合物 8 (38 mg, 0.138 mmol) 及 4-二甲基胺基啖 (16 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，並將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 9；其產率為 50% (60 mg)。

步驟 8: 於 0°C，一溶於二氯甲烷 (6 mL) 之化合物 9 (80 mg, 0.133 mmol) 溶液中添加三氟醋酸 (2 mL)。將該混合物攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和至酸鹼值為 7 至 8，隨後以醋酸乙酯萃取，再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 10；其產率為 75% (50 mg)。

氫核磁共振 (氘代甲醇): 7.64 (m, 1H, Ar); 7.55 (m, 3H, Ar); 7.28 (m, 4H, Ar); 6.75 (s, 1H, Ar); 4.47 (s, 2H, CH₂NH); 4.09

(s, 2H, CH₂NH)。

實例 B40 之合成方法：1-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-3-[[5-三級丁基 1-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素



步驟 1 至 3 係以如實例 B31 描述之合成方法製備而成。

步驟 4: 將化合物 4 (100 mg, 0.588 mmol) 以二氯甲烷溶解。於 0°C, 將二碳酸二叔丁酯 (154 mg, 0.705 mmol) 加至該溶液中。攪拌 30 分鐘後, 將該混合物加熱至室溫, 隨後添加三乙胺 (0.13 ml), 並將該混合物攪拌過夜。隨後以醋酸乙酯萃取, 並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂), 並將醋酸乙酯蒸發, 隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物, 以獲得純形式之化合物 5; 其產率為 86% (136 mg)。

步驟 5: 於一溶於乙醇及四氫呋喃之化合物 **5** (136 mg) 溶液中，添加 10% 之鈀碳 (20 mg)，以氫氣對該混合物充氣。該反應混合物攪拌 6 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並於真空狀態將溶媒蒸發，以獲得 85% 之化合物 **6** (103 mg)。

步驟 6: 將化合物 **6** (103 mg, 0.429 mmol) 以四氫呋喃/乙腈溶解。於 0°C 依序添加吡啶 (0.04 mL, 0.515 mmol) 及氯甲酸苯酯 (0.06 mL, 0.450 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，加熱至室溫，隨後再度攪拌 30 分鐘。之後，將其以醋酸乙酯萃取，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **7**；其產率為 75% (116 mg)。

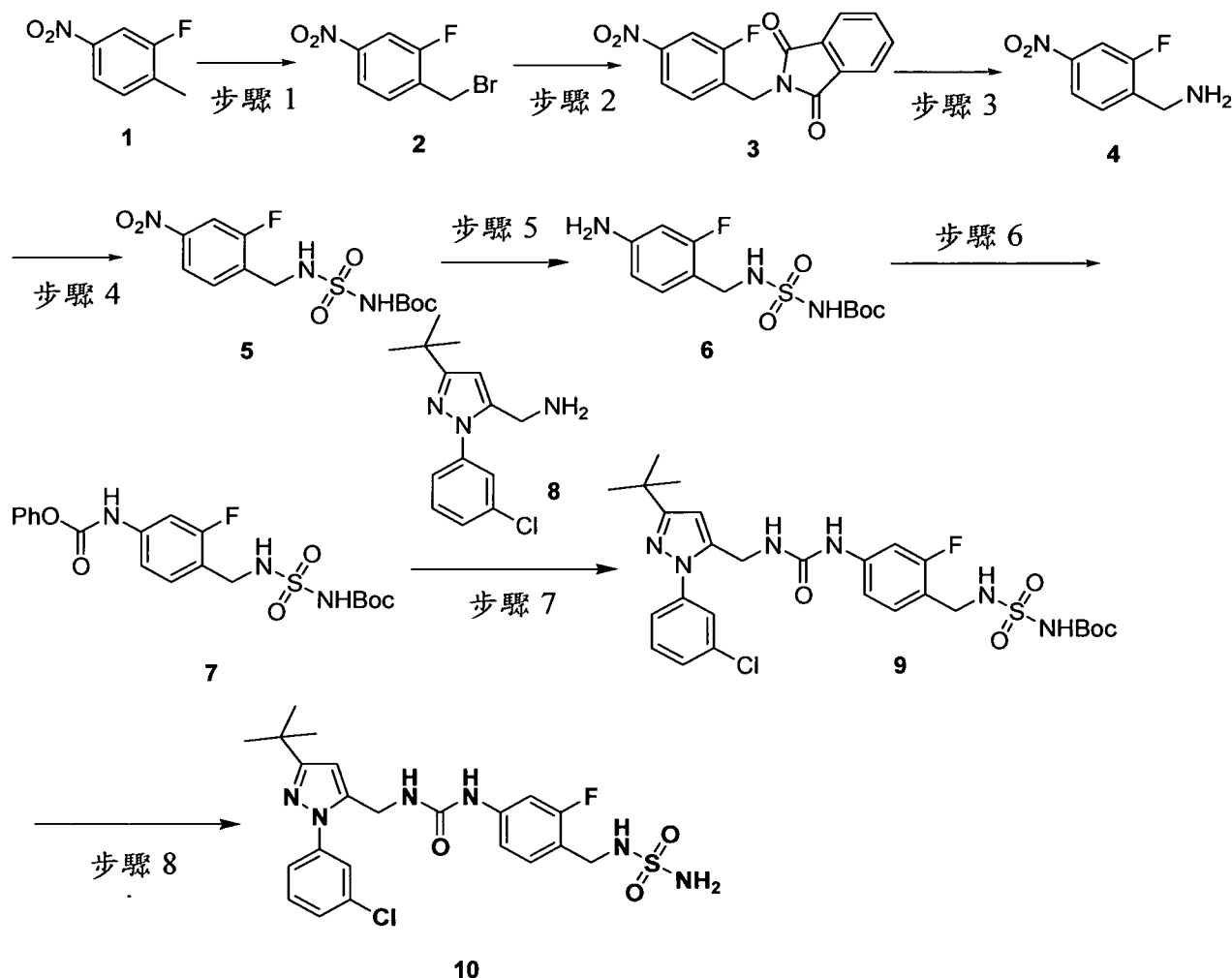
步驟 7: 將化合物 **7** (70 mg, 0.194 mmol) 以乙腈溶解。於該溶液中添加化合物 **8** (52 mg, 0.137 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (24 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，並將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **9**；其產率為 97% (100 mg)。

步驟 8: 於 0°C，於一溶於二氯甲烷 (6 mL) 之化合物 **9** (100 mg, 0.189 mmol) 溶液中，添加三氟醋酸 (2 mL)，將該混合物攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和至酸鹼值為 7 至 8，隨後以醋酸乙酯萃取，再以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥 (硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法 (醋酸乙酯/正己烷) 純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **10**；其產率為 74% (60 mg)。

氫核磁共振 (300 MHz, 二甲亞砜-d₆): δ 9.00 (s, 1H, 尿素); 7.60 (s, 1H, Ar); 7.47 (m, 4H, Ar, 尿素); 7.33 (m, 1H, Ar);

7.07 (m, 1H, Ar); 6.94 (m, 1H, Ar); 6.31 (s, 1H, Ar); 4.39 (m, 2H, Ar-CH₂); 3.88 (s, 2H, Ar-CH₂); 1.26 (s, 9H, 三級丁基 9H)。

實例 B46 之合成方法：1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺鹽胺基)-甲基]-苯基]-尿素



步驟 1 至 3 係以如實例 B31 描述之合成方法製備而成。

步驟 4: 將氯磺鹽異氰酸酯(0.1 mL)及叔丁醇(0.12 mL)於二氯甲烷中混合。10 分鐘後，於 50°C 添加一溶於二氯甲烷之化合物 4 (200 mg, 1.176 mmol)溶液。攪拌 30 分鐘後，將該混合物冷卻至室溫，隨後添加三乙胺(0.11 mL)，將該混合物攪拌 3 小時，隨後

以醋酸乙酯萃取，以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥(硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **5**；其產率為 23% (139 mg)。

步驟 5: 於一溶於乙醇及四氫呋喃之化合物 **5** (135 mg) 溶液中，添加 10% 之鈀碳 (42 mg)，以氫氣對該混合物充氣。該反應混合物攪拌 6 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並於真空狀態將溶媒蒸發，以獲得純形式之化合物 **6**；其產率為 99% (127 mg)。

步驟 6: 將化合物 **6** (127 mg, 0.398 mmol) 以四氫呋喃/乙腈溶解。於 0°C 依序添加啉 (0.04 mL, 0.478 mmol) 及氯甲酸苯酯 (0.05 mL, 0.418 mmol)。將該混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，令其回溫至室溫，隨後將其攪拌 30 分鐘。之後，以醋酸乙酯萃取，以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥(硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **7**；其產率為 91% (160 mg)。

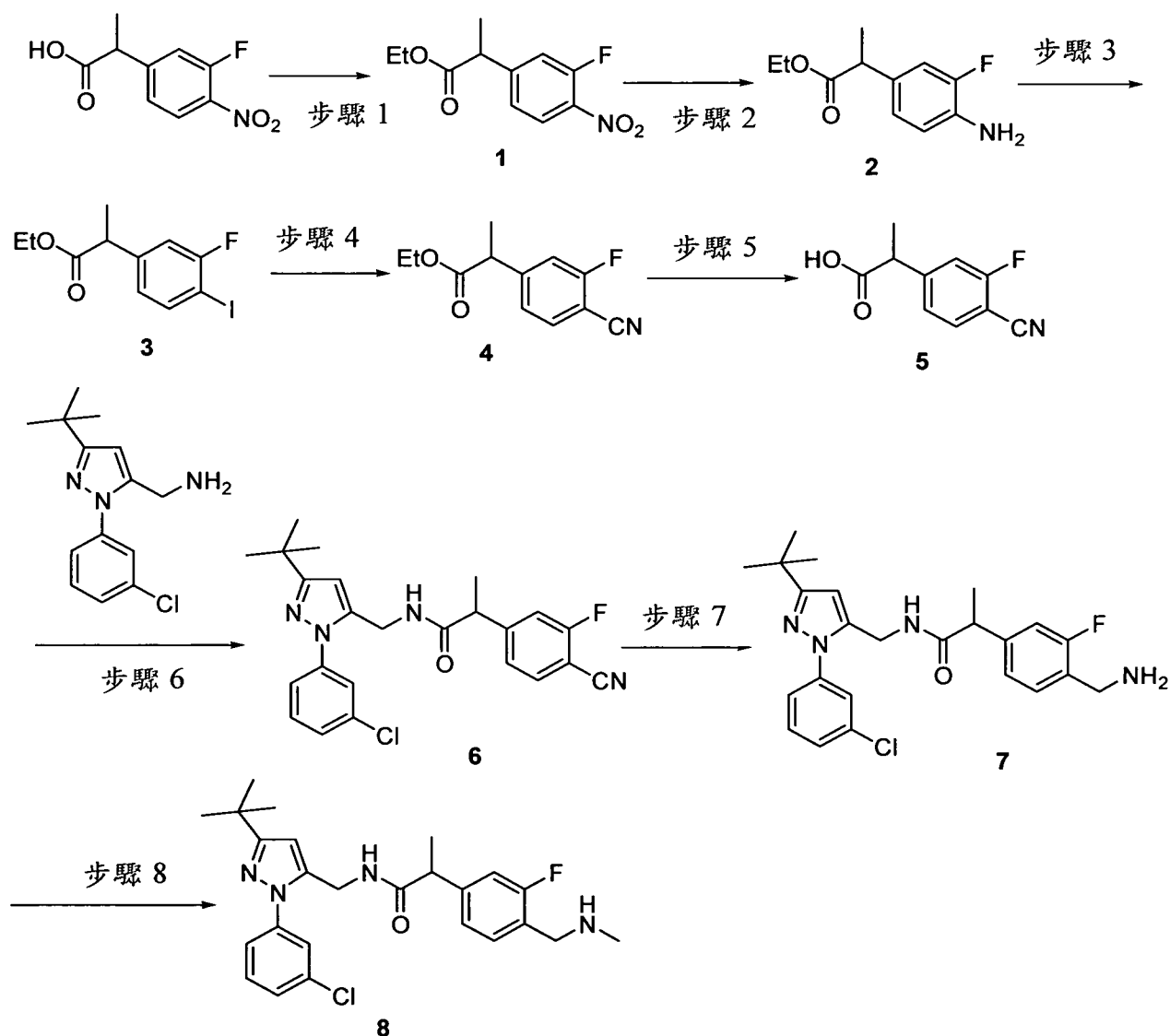
步驟 7: 將化合物 **7** (50 mg, 0.114 mmol) 以乙腈溶解。於該溶液中添加化合物 **8** (30 mg, 0.114 mmol) 及 4-二甲基胺基啉 (14 mg)。將該反應混合物於 50°C 攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取該混合物，以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥(硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **9**；其產率為 65% (45 mg)。

步驟 8: 於 0°C，於一溶於二氯甲烷 (6 mL) 之化合物 **9** (45 mg, 0.074 mmol) 溶液中，添加三氟醋酸 (2 mL)。將該混合物攪拌 30 分鐘，再於室溫攪拌 2 小時。以碳酸氫鈉將該混合物中和之酸鹼值呈 7 至 8，隨後以醋酸乙酯萃取，以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將其乾燥(硫酸鎂)，將醋酸乙酯蒸發，隨後以管柱色層分析法(醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得純形式之化合物 **10**；其產率為

74% (28 mg)。

氫核磁共振(300 MHz, 氘代甲醇): δ 7.48 (m, 4H, Ar); 7.33 (m, 2H, Ar); 6.96 (m, 1H, Ar); 6.36 (s, 1H, Ar); 4.41 (s, 2H); 4.17 (s, 2H); 1.32 (s, 9H, 三級丁基 9H)。

實例 B63 之合成方法: N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺



步驟 1: 於一經攪拌、溶於甲醇之 2-(3-氟-4-硝基-苯基)-丙酸

溶液中，添加硫酸(0.3 mL)。令將反應混合物回流 15 小時，隨後將其冷卻至室溫。將溶媒蒸發。以醋酸乙酯溶解殘留物，以飽和之碳酸氫鈉溶液萃取。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 1。

步驟 2: 於一溶於乙醇及四氫呋喃之醋酸乙酯(1)溶液中，添加 10%之鈹碳，以氫氣對該混合物充氣。將該反應混合物攪拌 6 小時後，以矽藻土過濾該混合物，並以管柱色層分析法純化，以獲得 2。

步驟 3: 於一溶於氰甲烷之對甲苯磺酸一水合物(3 等量)溶液中，添加一溶於氰甲烷之 2 (1 等量)溶液。將所得之懸浮液冷卻至 10 至 15°C，於該懸浮液中緩慢地添加一溶於水之亞硝酸鈉(2 等量)及碘化鉀(2.5 等量)。將該反應混合物攪拌 10 分鐘，隨後令其回溫至 20°C，並攪拌至起始原料被消耗。於 4 小時後，添加水及碳酸氫鈉(直至 pH=9 至 10)，再以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌，乾燥(硫酸鎂)，再於真空狀態濃縮。以管柱色層分析法純化殘留物，以獲得 3。

步驟 4: 將化合物 3、三(二亞苄基丙酮)二鈹(0)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵、鋅粉及氰化鋅置放於一圓底燒瓶中，以氮氣充氣，隨後使用注射器逐滴添加二甲基乙醯胺(0.02 等量)。將該反應混合物於 120°C 攪拌 15 小時，待其冷卻至室溫後，以醋酸乙酯萃取，以 2N 之氫氧化銨溶液洗滌。將有機層以水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，並於真空狀態濃縮。以管柱色層分析法純化殘留物，以獲得所需之產物 4。

步驟 5: 於一溶於四氫呋喃及水(1:1)之化合物 4 溶液中，添加氫氧化鈉(2.5 等量)，將該混合物於室溫攪拌。15 小時後，以醋酸將該反應混合物酸化至 pH = 2 至 3。以二氯甲烷及水萃取該混合物。將有機層以水洗滌，乾燥(硫酸鎂)，並於真空狀態濃縮。以管

柱色層分析法(溶析液: 10:1 之二氯甲烷:甲醇)純化產物, 以獲得所需之產物 5。

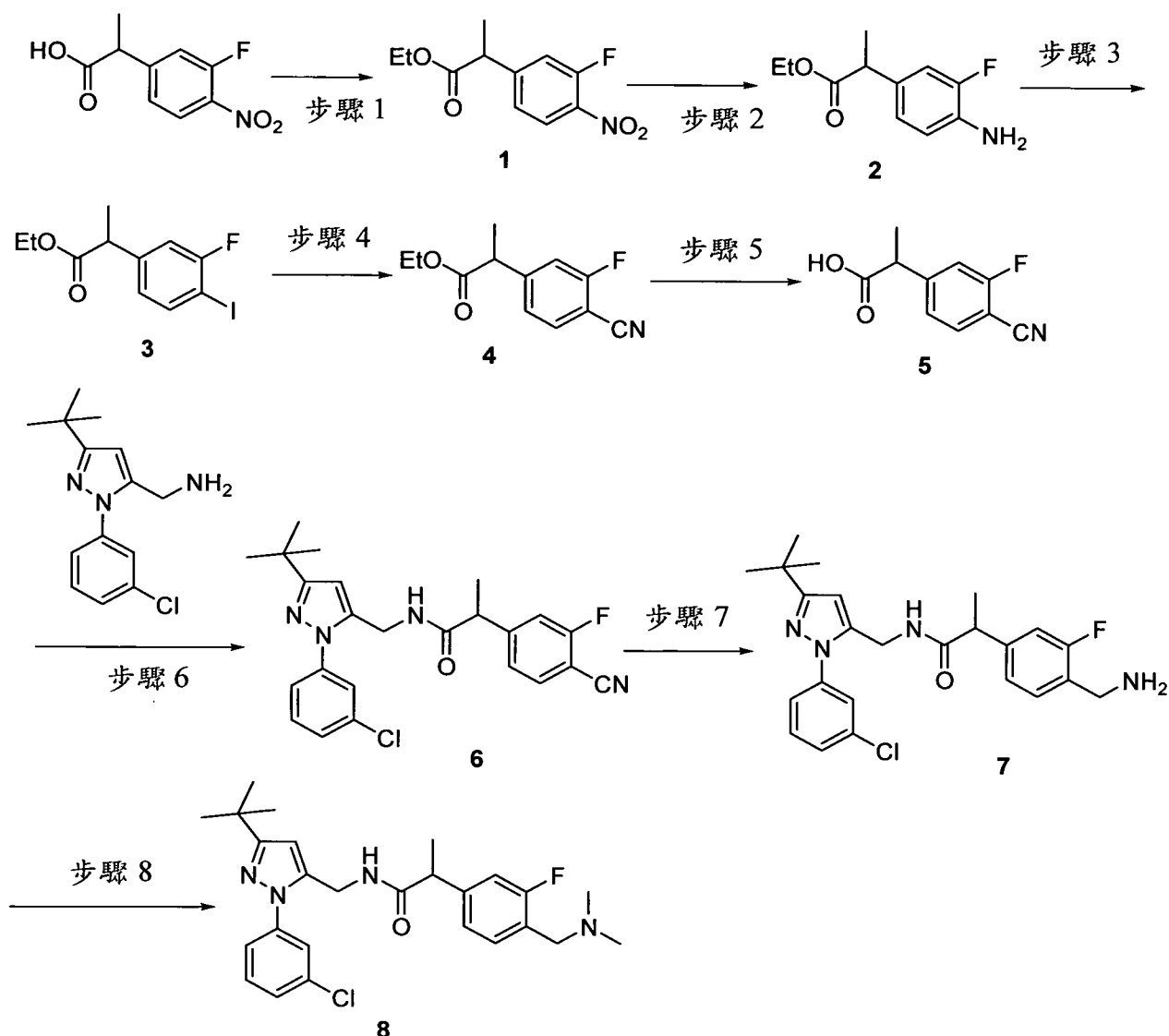
步驟 6: 將 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(1.5 等量)、N-羥基苯並三唑(1.5 等量)及(3-三級丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(1 等量)加至(5)溶液中, 隨後逐滴添加三乙胺(2.5 mL)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以水對該反應物進行淬火反應, 以醋酸乙酯萃取。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥。將溶媒蒸發後, 以管柱色層分析法(溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物, 以獲得 6。

步驟 7: 於 15 分鐘內將氯化鎳六水合物(1 等量)及化合物 6 於無水乙醇中攪拌, 以將其活化。添加氫硼化鈉(7 等量), 並將該混合物攪拌 2 小時。於該反應物中添加矽藻土, 以裝有矽藻土之過濾器過濾該反應物, 再以乙醇洗滌。將殘留物濃縮, 之後將其純化, 以獲得 7。

步驟 8: 於一溶於甲醇之化合物 7 溶液中, 添加甲醇鈉(1M 於甲醇中), 隨後添加三聚甲醛(5 等量)。令該反應混合物回流 1.5 小時, 隨後以冰浴將其冷卻至 0°C。謹慎地添加氫硼化鈉(6 等量)。令該混合物再次回流 1 小時, 隨後將其冷卻。以二氯甲烷萃取該混合物, 並以水洗滌。將溶媒蒸發後, 以管柱色層分析法(二氯甲烷:甲醇= 4:1)純化該混合物, 以獲得實例化合物 B63。

氫核磁共振(300 MHz, 氘代氯仿): δ 7.41-7.32 (m, 5H, Ar-H); 6.99-6.95 (m, 3H, Ar-H); 6.06 (s, 1H, Ar-H); 5.643 (bs, 1H, Ar-NH); 4.46 (d, 2H, $J=6.00\text{Hz}$, 吡唑- α -H); 3.88 (s, 2H, Ar- α -H); 3.49 (q, 1H, $J=7.50\text{Hz}$, Ar- α -H); 2.48 (s, 3H, 甲烷磺醯基-CH₃); 1.47 (d, 3H, $J=6.00\text{Hz}$, Ar- α -CH₃); 1.33 (s, 9H, 三級丁基)。

實例 B64 之合成方法： N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-丙醯胺

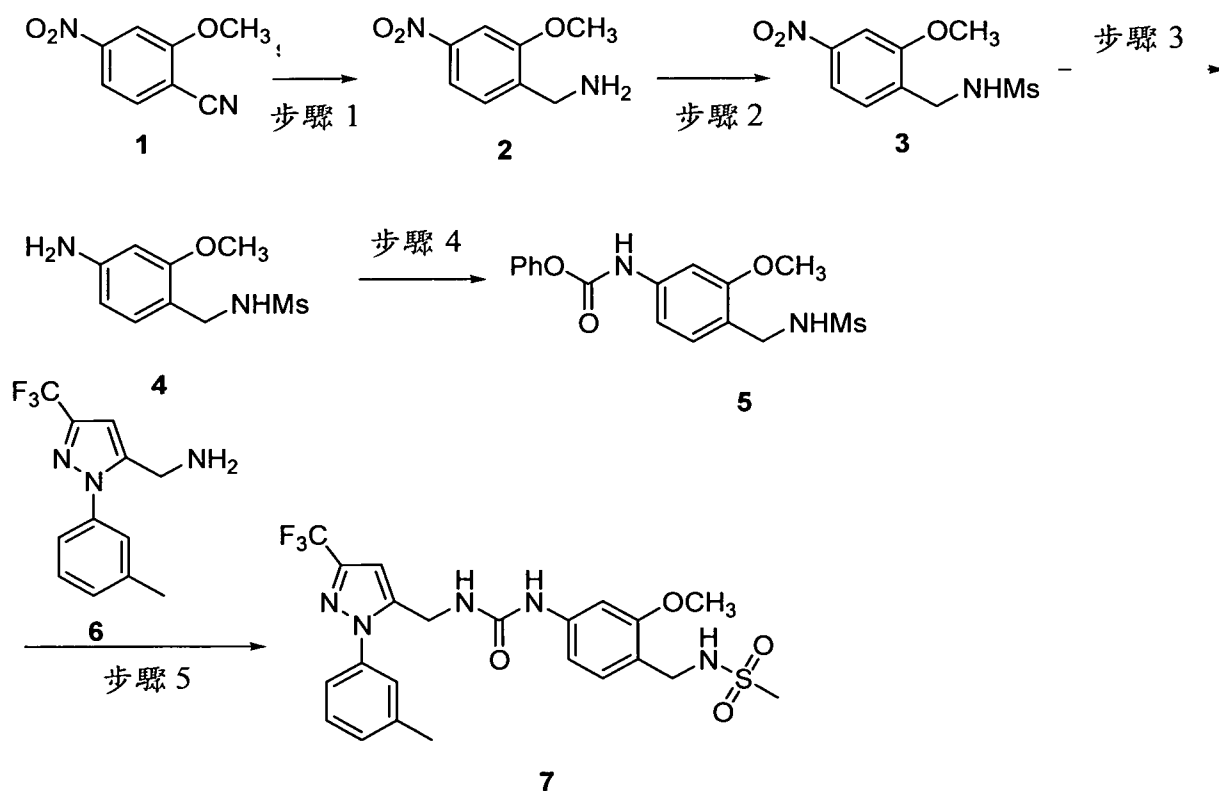


步驟 1 至 7 係以如實例 B63 描述之合成方法進行。

步驟 8: 於一溶於醋酸之化合物 7 及三聚甲醛溶液中，添加氰基硼氫化鈉。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時，隨後將其倒於冰上。以碳酸氫鈉將酸鹼值調整至 9。以醋酸乙酯萃取該混合物，並以硫酸鈉乾燥。將溶媒蒸發後，以管柱色層分析法純化該混合物，以獲得所需之實例化合物 B64。

氫核磁共振(400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.38 (s, 1H, Ar-H); 7.35-7.27 (m, 3H, Ar-H); 7.21 (d, 1H, Ar-H); 6.95 (m, 2H, Ar-H); 6.01 (s, 1H, Ar-H); 5.48 (bs, 1H, Ar-NH); 4.46 (d, 2H, $J=6.00\text{Hz}$, 吡啶- α -H); 3.68 (s, 2H, Ar- α -H); 3.49 (q, 1H, $J=7.50\text{Hz}$, Ar- α -H); 2.30 (s, 6H, 甲烷磺醯基- CH_3 及 N- CH_3); 1.47 (d, 3H, $J=6.00\text{Hz}$, Ar- α - CH_3); 1.33 (s, 9H, 三級丁基)。

實例 B86 之合成方法: 1-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]-甲基]-尿素



步驟 1: 於室溫，於一經攪拌、溶於四氫呋喃之 **1** (300 mg, 1.683 mmol) 溶液中，添加硼烷二甲基硫醚(2M 於四氫呋喃中) (1.4 mL, 2.83 mmol)。將該反應混合物於 66°C 攪拌 16 小時，隨後將其冷卻至室溫。以醋酸乙酯稀釋該殘留物，並以水及飽和之氯化

鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **2** (270 mg)；其產率為 68 %。

步驟 2: 於 0°C，於一經攪拌、溶於吡啶之 **2** (190 mg, 1.04 mmol) 溶液中，添加甲磺醯氯。將該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以 1N 之氯化氫對該混合物進行淬火反應。以二氯甲烷稀釋該殘留物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **3** (205 mg)；其產率為 76%。

步驟 3: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃及乙醇做為共溶劑之 **3** (205 mg, 0.79 mmol) 溶液中，添加 10% 之鈀碳 (21 mg)。以氫氣氣瓶對該混合物充氣。將所得之混合物攪拌 16 小時，隨後以矽藻土過濾。於真空狀態去除濾液。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **4** (190 mg)；其產率為 99%。

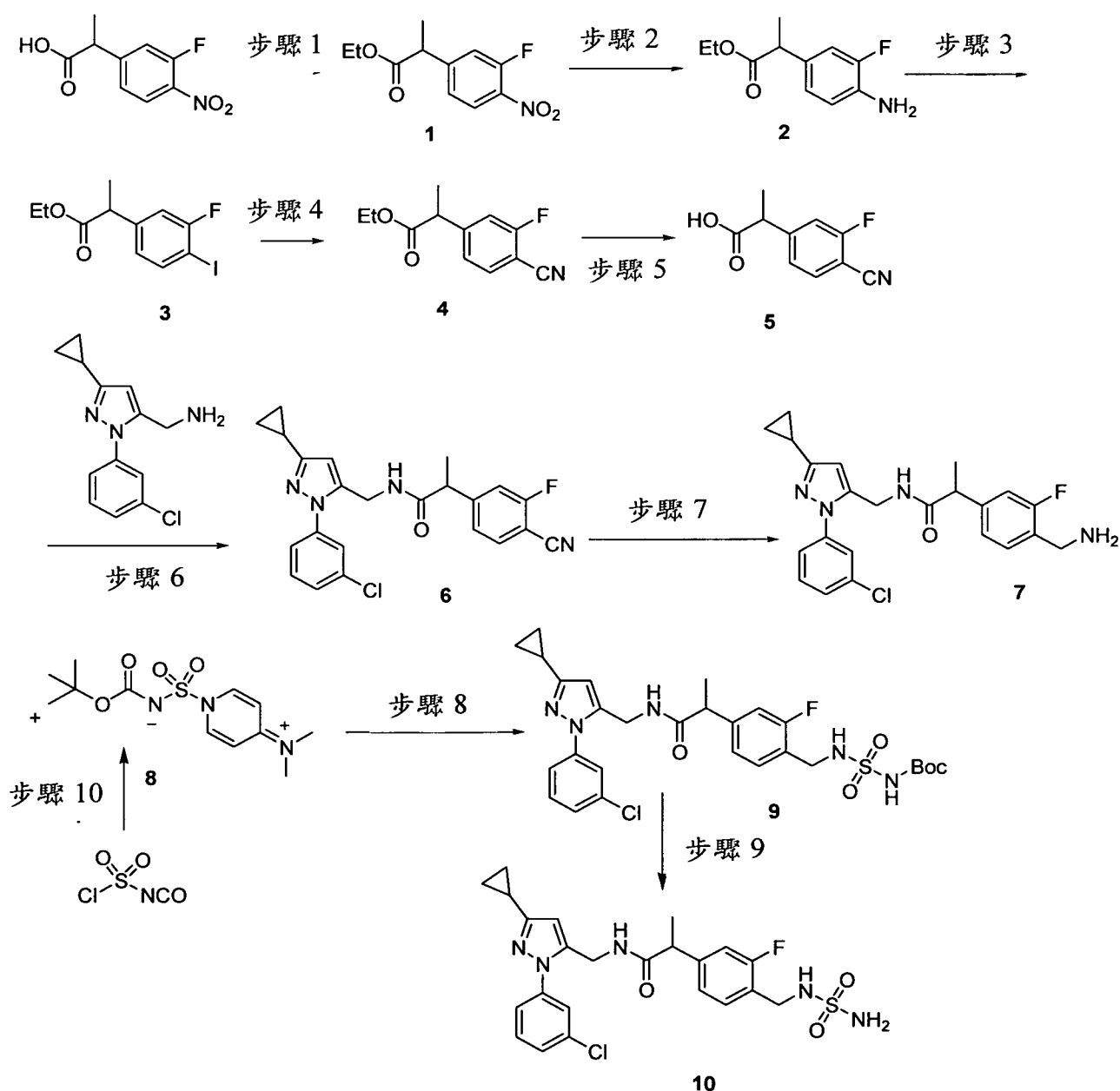
步驟 4: 於一經攪拌、溶於以四氫呋喃 (6 mL) 及氯甲烷 (8 mL) 做為共溶劑之 **4** (190 mg, 0.83 mmol) 溶液中，添加氯甲酸苯酯 (0.11 mL, 0.866 mmol) 及吡啶 (0.08 mL, 0.99 mmol)。將該反應混合物於室溫攪拌 3 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，以獲得 **5** (238 mg)；其產率為 82%。

步驟 5: 於一經攪拌、溶於乙腈及 **6** (57 mg, 0.225 mmol) 之 **5** (79 mg, 0.225 mmol) 溶液中，添加 4-二甲基胺基吡啶 (28 mg, 0.225 mmol)。將該反應混合物於 50°C 攪拌 16 小時。以醋酸乙酯溶解殘留物，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥(硫酸鎂)並過濾。於真空狀態去除溶媒。以管柱色層分析法純化粗製產物，

以獲得 7 (104 mg)；其產率為 90%。

氫核磁共振(300 MHz, 二甲亞砜): δ 7.42 (m, 4H, Ar); 7.17 (m, 2H, Ar); 6.83(d, $J=9.87$ Hz, 1H, Ar); 6.77 (s, 1H, Ar); 4.38 (d, 2H, $J=5.67$ Hz, CH_2); 4.03 (d, 2H, $J=6.06$ Hz, CH_2); 3.74 (s, 3H, 甲氧基); 2.81 (s, 3H, 甲磺醯基); 2.40 (s, 3H, Ar- CH_3)。

實例 B95 之合成方法: N-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺



步驟 1 至 5 係以如實例 B63 描述之合成方法進行。

步驟 6: 於(5)溶液添加 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(1.5 等量)、N-羥基苯並三唑(1.5 等量)及(1-(3-氯苯基)-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲胺(1 等量)，隨後逐滴添加三乙胺(2.5 mL)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以水對該反應物進行淬火反應，並以醋酸乙酯萃取。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥。將溶媒蒸發後，以管柱色層分析法(溶析液: 醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得 6。

步驟 7: 於 15 分鐘內將氯化鎳六水合物(1 等量)及化合物 6 於無水乙醇中攪拌，以將其活化。於該混合物中添加氫硼化鈉(7 等量)，並攪拌 2 小時。於該反應物中添加矽藻土，以裝有矽藻土之過濾器將其過濾，並以乙醇洗滌。將殘留物濃縮，之後將其純化，以獲得 7。

步驟 8: 將化合物 7 及化合物 8 以二氯甲烷溶解，並逐滴添加三乙胺(0.1 等量)。將該反應混合物於室溫攪拌 15 小時，隨後以水進行淬火反應。以二氯甲烷萃取有機層，並將其濃縮。以管柱色層分析法進行純化，以獲得化合物 9。

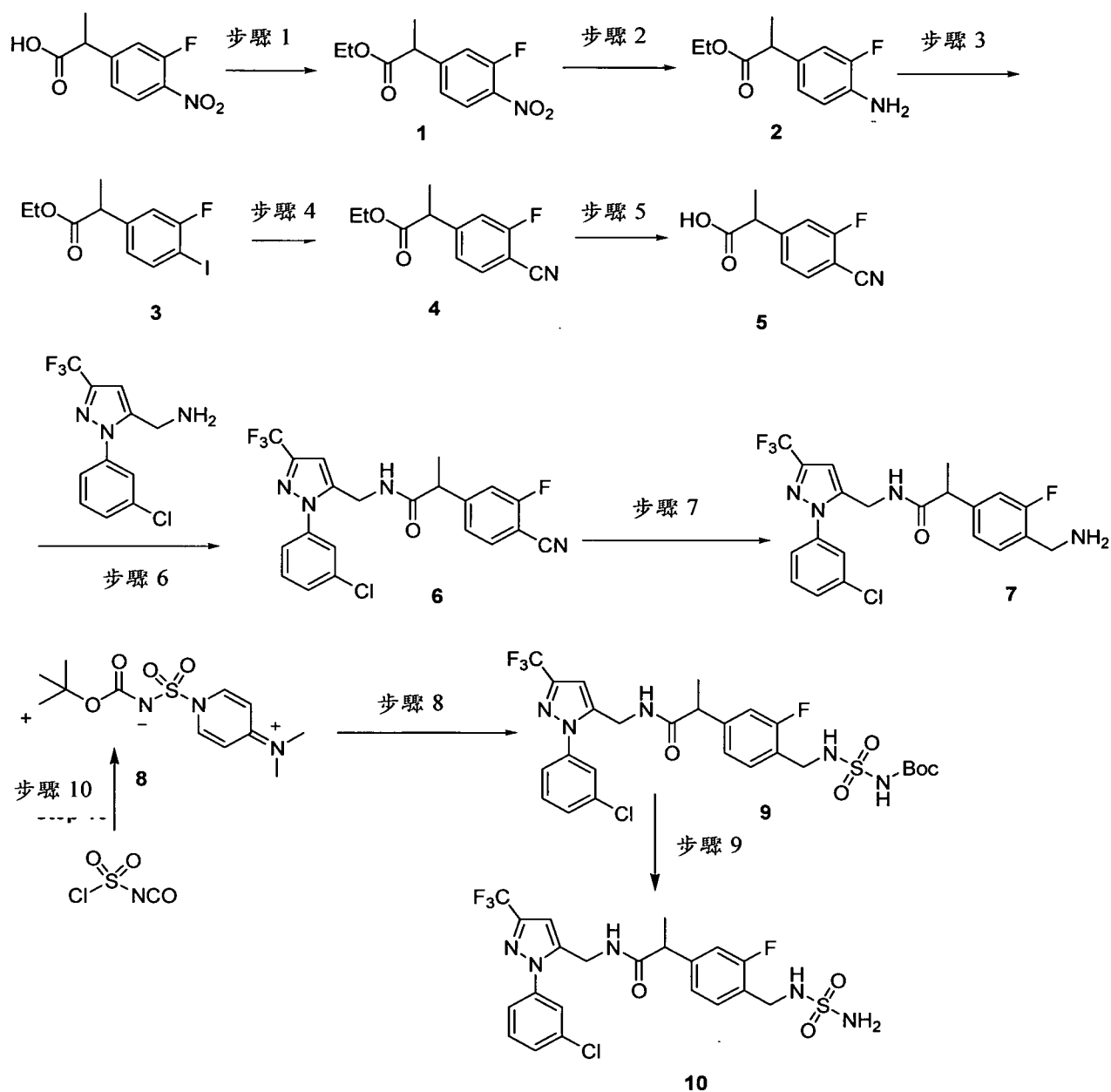
步驟 9: 於一溶於二氯甲烷溶液之化合物 9 溶液中，添加三氟醋酸(12 mL)，將該反應混合物於室溫攪拌 4 小時。於該混合物中添加水，並以二氯甲烷萃取分離出之混合物。以管柱色層分析法純化殘留物，以獲得化合物 10 (實例 B95)。

氫核磁共振(400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.41-7.33 (m, 5H, Ar-H); 6.94 (m, 2H, Ar-H); 5.39 (s, 1H, Ar-H); 5.39 (bs, 1H, α -NH); 4.43 (bs, 1H, Ar- α -NH); 4.46 (2, 2H, Ar- α -CH₂); 4.41 (m, 2H, J=6.00 Hz, α -CH₂); 4.32 (d, 2H, α -CH₂); 3.47 (m, 1H); 2.38 (s,

3H, Ar-CH₃); 1.44 (d, 3H, J=6.00Hz, α-CH₃); 0.93 (m, 2H, 環丙基-CH₂); 0.68 (m, 2H, 環丙基-CH₂)。

步驟 10: 於一溶於無水二氯甲烷之冰冷三級丁醇(1 等量)溶液中, 逐滴添加 1 等量之氯磺醯異氰酸酯(CSI); 隨後添加 4-二甲基胺基吡啶(2 等量)。將該混合物於室溫攪拌 3 小時。以二氯甲烷萃取有機層, 並以水洗滌。以管柱色層分析法純化後, 即獲得一無色粉狀產物(化合物 **8**)。

實例 B97 之合成方法：N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺



步驟 1 至 5 係以如實例 B95 描述之方法進行。

步驟 6: 於(5)溶液中添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺(1.5 等量)、N-羥基苯並三唑(1.5 等量)及(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺(1 等量)，隨後逐滴添加三乙胺(2.5 mL)。將該反應混合物於室溫攪拌過夜。以水對該反應物進行淬火反

應，並以醋酸乙酯萃取。將萃取出之有機層以硫酸鎂乾燥。將溶媒蒸發，之後以管柱色層分析法(溶析液：醋酸乙酯/正己烷)純化殘留物，以獲得 **6**。

步驟 7 至 10 係以如實例 **B95** 描述之合成方法進行。

實例 **B97**(化合物 **10**)之核磁共振特徵：

氫核磁共振(400 MHz, 氘代氯仿): δ 7.41-7.33 (m, 5H, Ar-H); 6.94 (m, 2H, Ar-H); 6.40 (s, 1H, Ar-H); 5.59 (bs, 1H, α -NH); 4.64 (bs, 1H, Ar- α -NH); 4.46 (s, 2H, Ar- α -CH₂); 4.32 (d, 2H, J=8.00 Hz, α -CH₂); 4.09 (q, 1H, α -CH); 1.44 (d, 3H, J=6.00Hz, α -CH₃)。

下列示範性化合物之質譜分析數據係以實例之方式引用於下文(表 1):

表 1

示範性 化合物	[M+H]	示範性 化合物	[M+H]	示範性 化合物	[M+H]
B1	533.2	B47	442.5	B93	522.7
B2	550.8	B48	504.0	B94	542.0
B3	538.9	B49	521.9	B95	506.5
B4	489.9	B50	492.6	B96	540.6
B5	515.4	B51	526.8	B97	534.5
B6	503.6	B52	520.6	B98	533.9
B7	517.0	B53	492.0	B99	478.1
B8	567.0	B54	542.1	B100	510.2

B9	505.1	B55	554.0	B101	484.1
B10	523.0	B56	475.0	B102	516.8
B11	520.5	B57	505.1	B103	504.6
B12	532.4	B58	515.0	B104	529.3
B13	538.0	B59	493.1	B105	517.6
B14	438.2	B60	504.9	B106	529.3
B15	529.2	B61	493.3	B107	517.6
B16	535.6	B62	522.9		
B17	547.5	B63	457.7		
B18	533.4	B64	471.5		
B19	535.0	B65	483.6		
B20	521.6	B66	497.4		
B21	505.2	B67	485.6		
B22	549.9	B68	513.2		
B23	519.0	B69	511.0		
B24	470.0	B70	539.4		
B25	458.1	B71	517.0		
B26	507.2	B72	510.1		
B27	538.1	B73	528.1		
B28	490.6	B74	492.9		
B29	547.5	B75	475.3		

B30	535.6	B76	545.5		
B31	508.6	B77	486.9		
B32	526.0	B78	521.6		
B33	484.2	B79	511.0		
B34	472.5	B80	529.1		
B35	503.6	B81	502.4		
B36	491.5	B82	541.1		
B37	503.0	B83	510.0		
B38	470.0	B84	516.7		
B39	442.2	B85	504.6		
B40	430.6	B86	511.9		
B41	521.4	B87	500.1		
B42	455.3	B88	501.2		
B43	555.0	B89	481.9		
B44	485.9	B90	470.2		
B45	474.0	B91	495.9		
B46	509.7	B92	484.1		

藥理方法

I. 於類香草素受體 1 (VRI/TRPV1 受體)進行之功能測試

可利用下列檢測判斷某物質對大鼠物種之類香草素受體

1(VR1/TRPV1)之催動或拮抗影響。於此檢測中，鈣離子通過該受體通道之流入量，係以於鈣離子敏感染料(Fluo-4 型，Molecular Probes Europe BV，Leiden，荷蘭)之輔助下，以螢光成像讀板儀 (FLIPR，分子儀器，Sunnyvale，美國)量化。

方法：

完全培養基：50 mL 之 HAMS F12 營養混合物 (Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)，其含有 10%以體積計之胎牛血清(FCS) (foetal calf serum，Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國，經熱滅活)、2 mM 之 L-麩醯胺(Sigma，Munich，德國)、1% 以重量計之抗生素 / 抗黴菌 (AA) 溶液 (antibiotic/antimycotic solution，PAA，Pasching，奧地利)，及 25 ng/mL 之神經生長因子 (NGF)培養基(2.5 S，Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)。

細胞培養板：另行以層黏蛋白(laminin) (Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)塗覆以多聚賴氨酸塗覆、具有透明底座之黑色 96 孔板(96-孔黑色/透明板，BD Biosciences，Heidelberg，德國)；將該層黏蛋白之濃度以磷酸鹽溶液(不含鈣與鎂之磷酸鹽，Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)稀釋為 100 $\mu\text{g/mL}$ 。將濃度為 100 $\mu\text{g/mL}$ 之層黏蛋白等分試樣分裝，並移放及儲存於 -20°C 。以 1:10 之比例，將該等分式樣以磷酸鹽溶液稀釋為 10 $\mu\text{g/mL}$ 之層黏蛋白，並將 50 μL 之該溶液分別吸移至細胞培養板之凹處。將細胞培養板於 37°C 溫育至少 2 小時，將多餘之溶液抽吸出，並以磷酸鹽溶液清洗各凹處兩次。將塗覆後之細胞培養板儲存於大量之磷酸鹽溶液中，直至培養細胞前在將其移除。

細胞之製備:

將被斷頭犧牲之大鼠之脊柱移除，並立即置放於冰冷之漢克平衡鹽溶液(Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)，即置放於冰浴中之平衡鹽溶液，並與 1%以體積計(體積百分比)之抗生素/抗黴菌溶液(PAA, Pasching, 奧地利)混合。將脊柱沿縱向切開，並將其與筋膜一起從脊椎管移除。隨後，移除背根神經節(dorsal rootganglia, DRG)，並同樣將其存放於冰冷、與 1%以體積計之抗生素/抗黴菌溶液混合之漢克平衡鹽溶液中。將所有殘存之血液及脊髓神經由背根神經節移除，於各例中將該背根神經節移放至 500 μ L 之冰冷 2 型膠原酶中(PAA, Pasching, 奧地利)，並於 37°C 溫育 35 分鐘。添加 2.5%以體積計之胰蛋白(PAA, Pasching, 奧地利)後，繼續於 37°C 溫育 10 分鐘。溫育完成後，小心地將含酶溶液以移液管移除，並於各殘留之背根神經節中添加 500 μ L 之完全培養基。分別將各背根神經節懸浮數次，以注射器使其通過 No. 1、No. 12 及 No. 16 套管(cannulae)，並移放至裝有 15 mL 完全培養基之 50 mL 尖底離心管(Falcon tube)。將各尖底離心管之內容物分別以 70 μ m 之 Falcon 濾心過濾，並於室溫以 1,200 rpm 離心 10 分鐘。將所得之各細胞團分別懸浮於 250 μ L 之完全培養基，並判讀細胞數。

將懸浮液之細胞數調整為每毫升 3×10^5 顆細胞，並將 150 μ L 之各該懸浮液放入上述經塗覆之細胞培養板之凹處。將培養板置放於培養箱 2 至 3 天，該培養箱之條件為 37°C、5%以體積計之二氧化碳及 95%之相對溼度。隨後，將細胞放入漢克平衡鹽溶液(Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)，該溶液含有 2 μ M 之 Fluo-4 及 0.01%以體積計之 Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)，將細胞於 37°C 培養 30 分鐘，再以漢克平衡

鹽溶液清洗 3 次；之後將其於室溫溫育 15 分鐘，以供螢光成像讀板測量鈣離子所用。此例中，鈣依賴性光係於添加物質之前與之後測量($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$)。其係藉由隨時間變化之最強螢光強度(螢光計數, fluorescence counts, FC)進行量化。

螢光成像讀板檢驗:

螢光成像讀板儀規程包含添加兩種物質。第一，將欲測試之化合物($10 \mu\text{M}$)以移液管轉移至細胞上，並將其鈣離子流入量與對照組($10 \mu\text{M}$ 之辣椒素)比較。此項比較提供添加 $10 \mu\text{M}$ 之辣椒素 (CP)後，基於鈣離子信號之活化百分比結果。於溫育 5 分鐘後添加 100 nM 之辣椒素，並判讀鈣離子之流入量。

激動劑及拮抗劑減敏會導致鈣離子流入量被抑制。抑制百分比之計算係藉由將其與 $10 \mu\text{M}$ 之抗辣椒鹼可達到之最大抑制效果進行比較。

進行三重分析($n = 3$)，並重複獨立實驗至少 3 次($N = 4$)。

從因不同濃度之欲測試之通式(I)化合物所造成之位移百分比起，計算造成 50%位移之辣椒素之 IC_{50} 抑制濃度。測試物質之 K_i 值係以 Cheng-Prusoff 方程式(Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)之方式轉換而得。

II. 於類香草素受體 1 (VRI/TRPV1 受體)進行之功能測試

亦可利用下列檢測判斷一物質對類香草素受體 1 (VR1)之催動或拮抗影響。於此檢測中，鈣離子通過該受體通道之流入量，係於鈣離子敏感性染料(Fluo-4 型, Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)之輔助下，以螢光成像讀板儀(FLIPR, 分子儀器, Sunnyvale, 美國)進行量化。

方法：

將中國倉鼠卵巢細胞(CHO K1 細胞，歐洲細胞收集中心(European Collection of Cell Cultures (ECACC))，英國)以 VR1 基因穩定轉染。於功能測試時，將這些細胞以每孔 25,000 個細胞之密度植於以多聚賴氨酸塗覆、具有透明底座之黑色 96 孔板上(96-孔黑色/透明板，BD Biosciences，Heidelberg，德國)。將細胞以培養基(HAM'S F12 營養混合物，10%以體積計之胎牛血清，18 $\mu\text{g/mL}$ 之 L-脯氨酸)，於 37°C 及 5%二氧化碳之條件下溫育過夜。於隔日將細胞與 Fluo-4 (2 μM 之 Fluo-4，0.01%以體積計之 Pluronic F127 (Molecular Probes)於漢克平衡鹽溶液中(Gibco Invitrogen GmbH，Karlsruhe，德國)以 37°C 共同溫育 30 分鐘。之後，以漢克平衡鹽溶液洗滌細胞三次，再度將細胞溫育於室溫 15 分鐘，以供螢光成像讀板測量鈣離子所用。於添加物質之前與之後測量該物質之鈣依賴性螢光($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ ， $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$)。藉由隨時間變化之最強螢光強度(螢光計數)進行量化。

螢光成像讀板檢驗：

螢光成像讀板儀規程包含添加兩種物質。第一，將欲測試之化合物(10 μM)以移液管轉移至細胞上，並比較該化合物與對照組(10 μM 之辣椒素)之鈣離子流入量(10 μM 之辣椒素)(基於添加 10 μM 之辣椒素後鈣離子信號之活性百分比)。於溫育 5 分鐘之後添加 100 nM 之辣椒素，並判讀鈣離子之流入量。

激動劑及拮抗劑減敏會導致鈣離子流入量被抑制。抑制百分比之計算，係藉由將其與 10 μM 之抗辣椒鹼可達到之最大抑制效果進行比較。

從因不同濃度之欲測試之通式(I)化合物所造成之位移百分比

起，計算造成 50%位移之辣椒素之 IC_{50} 抑制濃度。測試物質之 K_i 值係以 Cheng-Prusoff 方程式(Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)之方式轉換而得。

藥理學數據

根據本發明之化合物對類香草素受體 1 (VR1/TRPV1 受體)之親和性係以上述方法判定(藥理方法 I 或 II)。

根據本發明之化合物對 VR1/TRPV1 受體具有極強之親和性(表 2)。

表 2 中之縮寫具有下列意義：

Cap = 辣椒素

AG = 激動劑

「@」符號後之值，係代表判定抑制(以百分比表示)時之濃度。

表 2

根據實 例之化 合物	(f) Ki (人類) [nM] 辣椒 素	根據實 例之化 合物	(f) Ki (人類) [nM] 辣椒 素	根據實 例之化 合物	(f) Ki (人類) [nM] 辣椒 素
B1	5	B47	AG	B93	4
B2	2.4	B48	40	B94	0.9
B3	3	B49	11	B95	22
B4	61	B50	15	B96	0.9
B5	9	B51	15	B97	1
B6	7	B52	9	B98	3
B7	7	B53	33	B99	43% @ 5 μ M
B8	1	B54	8	B100	17% @ 5 μ M
B9	6	B55	27	B101	43% @ 5 μ M
B10	6	B56	56	B102	1
B11	9	B57	58	B103	0.7
B12	41	B58	16	B106	1
B13	1	B59	16	B107	0.3
B14	64	B60	25		

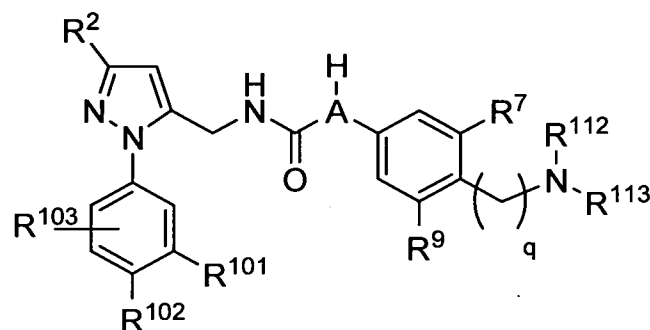
B15	6	B61	8		
B16	2	B62	36		
B17	3	B63	30		
B18	13	B64	45		
B19	6	B65	36% @ 5μM		
B20	52	B66	29		
B21	30	B67	AG		
B22	3	B68	4		
B23	13	B69	30		
B24	55	B70	14		
B25	45	B71	41		
B26	12	B72	13		
B27	8	B73	3		
B28	11	B74	37		
B29	59	B75	19		
B30	39	B76	12		
B31	9	B77	44		
B32	2	B78	21		
B33	38% @ 5μM	B79	2		

B34	15	B80	2		
B35	9	B81	33		
B36	6	B82	0.8		
B37	46	B83	3		
B38	18% @ 5 μ M	B84	53		
B39	37% @ 5 μ M	B85	16		
B40	92	B86	93		
B41	74	B87	15		
B42	46	B88	29		
B43	1	B89	24		
B44	44	B90	12		
B45	31	B91	57		
B46	9	B92	67		

【主要元件符號說明】

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(R)之被取代化合物，



(R)，

其中，

R¹⁰¹、R¹⁰² 與 R¹⁰³ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂CH₂-OH、CH₂-OCH₃、CH₂CH₂-OCH₃、OCFH₂、OCF₂H、OCF₃、OH、NH₂、一 C₁₋₄ 烷基、一 O-C₁₋₄ 烷基、一 NH-C₁₋₄ 烷基與一 N(C₁₋₄ 烷基)₂ 組成之群組，其中，該 C₁₋₄ 烷基於各例中係未被取代，

R² 代表 CF₃、一未被取代之 C₁₋₄ 烷基或一未被取代之 C₃₋₆ 環烷基，

R⁷ 與 R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、OH、OCF₃、一 C₁₋₄ 烷基、與一 O-C₁₋₄ 烷基組成之群組，其中，該 C₁₋₄ 烷基於各例中係未被取代，

A 代表 N、CH 或 C(CH₃)，

q 代表 0、1 或 2，

R¹¹² 代表 H 或一 C₁₋₄ 烷基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH₃ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R¹¹³ 代表 H、S(=O)₂-NH₂、一 C₁₋₄ 烷基或一 S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基，

其中，該 C_{1-4} 烷基於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或—前提為 $q \neq 0$ —

R^{112} 及 R^{113} 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、三級丁基、環丙基、OH、=O、 OCH_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或一生理上可接受之鹽之形式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其特徵為

R^2 代表 CF_3 、三級丁基或環丙基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物，其特徵為

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 CH_2-OH 、 CH_2-OCH_3 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、O- CH_3 、O- CH_2CH_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 組成之群組。

4. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，其特徵為

A 代表 N，

R^{112} 代表 H 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R^{113} 代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 、一 C_{1-4} 烷基或一 $S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基，

其中，該 C_{1-4} 烷基於各例中係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或-前提為 $q \neq 0$ -

R^{112} 及 R^{113} 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、三級丁基、環丙基、OH、=O、 OCH_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或

A 代表 CH 或 $C(CH_3)$ ，

R^{112} 代表 H 或一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

R^{113} 代表 H、 $S(=O)_2-NH_2$ 、一 C_{1-4} 烷基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個選自由 F、Cl、Br、OH、=O 與 OCH_3 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代，

或-前提為 $q \neq 0$ -

R^{112} 及 R^{113} 與將其連結之氮原子共同形成一 3 至 6 構件雜環基，其係未被取代，或被以 1、2 或 3 個相互獨立地選自由 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、三級丁基、環丙基、OH、=O、 OCH_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 與 $N(CH_3)_2$ 等取代基組成之群組單取代、二取代或三取代。

5. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，其特徵為

q 代表 0、1 或 2，

A 代表 N，

R^{101} 係選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組，及

R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組，

或

q 代表 1 或 2，

A 代表 CH 或 C(CH₃)，

R^{101} 係選自由 H、F、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組，及

R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃)與 N(CH₃)₂ 組成之群組。

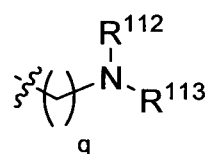
6. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，其特徵為

R^{101} 、 R^{102} 與 R^{103} 至少其中之一係 ≠ H。

7. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，其特徵為

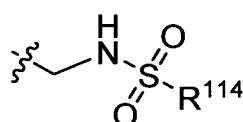
R⁷ 與 R⁹ 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OH、OCF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組。

8. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，其特徵為 R^7 與 R^9 至少其中之一係 $\neq H$ 。
9. 根據前述申請專利範圍中第 1 項至第 3 項及第 5 項至第 8 項所述之化合物，其特徵為部分結構(RS1)



(RS1)

代表部分結構(PR1)

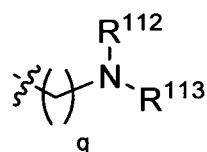


(PR1) ,

其中，

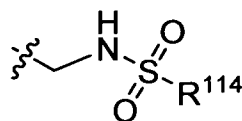
R^{114} 代表 NH_2 或一未被取代之 C_{1-4} 烷基。

10. 根據前述申請專利範圍中第 1 項至第 3 項及第 5 項至第 9 項所述之化合物，其特徵為部分結構(RS1)



(RS1)

代表部分結構(PR1)



(PR1) ,

其中， R^{114} 代表 NH_2 、 CH_3 或 CH_2CH_3 。

11. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，其特徵為

A 代表 N 或 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 。

12. 根據前述申請專利範圍中第 1 項至第 5 項、第 7 項、第 9 項及第 10 項所述之化合物，其特徵為

A 代表 N，及

R^{101} 係選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 與 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 組成之群組，及

R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 與 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 組成之群組，

或

A 代表 CH 或 $\text{C}(\text{CH}_3)$ ，及

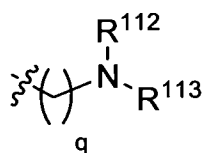
R^{101} 係選自由 H、F、Br、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 OCF_3 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 O-CH_3 、 $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 與 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 組成之群組，及

R^{102} 與 R^{103} 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CFH₂、CF₂H、CF₃、CN、CH₂-OH、CH₂-OCH₃、OCF₃、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃、O-CH₂CH₃、NH₂、NH(CH₃) 與 N(CH₃)₂ 組成之群組；

R^2 代表 CF₃、三級丁基或環丙基，

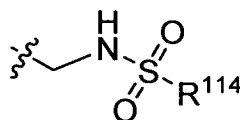
R^7 與 R^9 係相互獨立地選自由 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OH、OCF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、O-CH₃ 與 O-CH₂CH₃ 組成之群組，

其部分結構(RS1)



(RS1)

代表部分結構(PR1)



(PR1)，

其中，

R^{114} 代表 NH₂、CH₃ 或 CH₂CH₃。

13. 根據前述申請專利範圍中任何一項所述之化合物，係選自由下列基團組成之群組

B1 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

- B2** N-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B3** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B4** N-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B5** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B6** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B7** 2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；
- B8** 2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-N-[[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙酰胺；
- B9** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B10** N-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-丙酰胺；
- B11** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-尿素；
- B12** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺酰胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-尿素；
- B13** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-

氯-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B14 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B15 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B16 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[(乙磺醯)胺基]-甲基]-3-氟-苯基]-丙醯胺；

B17 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[(乙磺醯)胺基]-甲基]-3-氟-苯基]-丙醯胺；

B18 N-[[2-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B19 N-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B20 N-[[5-三級丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B21 N-[[5-三級丁基-2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B22 2-[3-氯-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B23 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-乙醯胺；

B24 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(乙胺-甲基)-3-氟-苯基]-尿素；

- B25** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(乙胺-甲基)-3-氟-苯基]-尿素；
- B26** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-乙醯胺；
- B27** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3,5-二氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B28** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B29** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(甲基-甲磺醯-胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B30** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(甲基-甲磺醯-胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B31** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B32** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3,5-二氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B33** N-[[4-[[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基-胺基甲醯基]胺基]-2-氟-苯基]-甲基]-乙醯胺；
- B34** N-[[4-[[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基-胺基甲醯基]胺基]-2-氟-苯基]-甲基]-乙醯胺；
- B35** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B36** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲

基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

- B37** 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-乙醯胺；
- B38** 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-尿素；
- B39** 1-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-3-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B40** 1-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-3-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B41** 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B42** 2-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B43** N-[[5-三級丁基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B44** 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B45** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B46** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B47** 2-[4-(胺甲基)-3-氟-苯基]-N-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

- B48** 1-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B49** 1-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B50** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B51** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B52** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B53** 1-[[5-三級丁基-2-(4-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B54** 1-[[5-三級丁基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B55** 1-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[5-(三氟甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B56** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B57** 1-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺酰胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B58** 1-[3-氟-4-(甲磺酰胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B59** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氟苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-

氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B60 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B61 1-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B62 1-[[2-(3,4-二氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B63 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲胺-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B64 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-丙醯胺；

B65 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(二甲胺基甲基)-3-氟-苯基]-丙醯胺；

B66 2-[4-(乙醯胺基-甲基)-3-氟-苯基]-N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B67 2-[4-(乙醯胺基-甲基)-3-氟-苯基]-N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B68 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B69 1-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

B70 1-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；

- B71** 1-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-3-[[2-(3-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B72** 1-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B73** 1-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B74** 1-[[5-三級丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B75** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B76** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-丙醯胺；
- B77** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B78** 1-[[2-(3-氯-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B79** 1-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-尿素；
- B80** 1-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-3-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；
- B81** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；
- B82** 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-N-[[2-(3-異丙基-苯

基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；

B83 1-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B84 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[[乙磺醯)胺基]-甲基]-苯基]-尿素；

B85 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[[乙磺醯)胺基]-甲基]-苯基]-尿素；

B86 1-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B87 1-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B88 N-[[5-三級丁基-2-(間甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；

B89 1-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B90 1-[[5-三級丁基-2-(間甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-尿素；

B91 1-[4-[[乙磺醯)胺基]-甲基]-苯基]-3-[[2-(間甲苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-尿素；

B92 1-[[5-三級丁基-2-(間甲苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-[[乙磺醯)胺基]-甲基]-苯基]-尿素；

B93 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；

- B94** 2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-N-[[2-(3-異丙基-苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-丙醯胺；
- B95** N-[[2-(3-氯苯基)-5-環丙基-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B96** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B97** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[3-氟-4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B98** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-丙醯胺；
- B99** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[4-(咯啉-1-基-甲基)-苯基]-尿素；
- B100** 1-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(哌啉-1-基-甲基)-苯基]-尿素；
- B101** 1-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-3-[3-氟-4-(咯啉-1-基-甲基)-苯基]-尿素；
- B102** N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B103** N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-[(胺磺醯胺基)-甲基]-苯基]-丙醯胺；
- B104** N-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-苯基]-丙醯胺；
- B105** 1-[[2-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲

基]-3-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲氧基-苯基]-尿素；

B106 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲基-苯基]-丙醯胺；及

B107 N-[[5-三級丁基-2-(3-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基-甲基)-3-甲基-苯基]-丙醯胺；

選擇性地以單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、以自由化合物之形式及/或一生理上可接受之鹽之形式。

14. 一種醫藥劑型，其含有至少一種根據申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任何一項所述之被取代化合物。
15. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任何一項所述之被取代化合物，其用於治療及/或預防一或多種由疼痛構成之疾病及/或失調，以選自由下列疼痛類型構成之群組較佳：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、內臟疼痛與關節疼、痛覺過敏、異常性疼痛、灼痛、偏頭痛、抑鬱、緊張、軸索損傷、神經性退化疾病，以選自由多發性硬化症、阿茲海默症、帕金森氏症與亨丁頓舞蹈症組成之群組較佳，認知功能障礙，以認知缺陷較佳，尤其係記憶障礙，癲癇、呼吸系統疾病，以選自由氣喘、支氣管炎與肺部發炎組成之群組較佳，咳嗽、尿失禁、膀胱過動症、胃腸道失調及/或損傷、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、刺激性腸症後群、中風、眼睛刺激、皮膚刺激、神經過敏性皮膚疾病、過敏性皮膚疾病、乾癬、白斑症、單純皰疹、炎症，以腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜發炎較佳，腹瀉、搔癢、骨質疏鬆症、關節炎、骨性關節炎、風濕性疾病、飲食異常，以選自由暴食症、惡病體質、厭食症與肥胖症組成之群組較佳，藥物依賴、藥物濫用、藥物依賴戒斷症狀、藥物耐受性之產生，以

天然或合成類鴉片較佳，毒品依賴、毒品濫用、毒品依賴戒斷症狀、酒精依賴、酒精濫用、與酒精依賴戒斷症狀、用於利尿、用於抑制尿鈉排泄、用於影響心血管系統、用於提升警覺性、用於治療傷口及/或灼傷、用於治療神經阻斷、用於提升性慾、用於調節運動活動、用於抗焦慮、用於局部麻醉及/或抑制不良副作用，以選自由因使用類香草素受體 1(VR1/TRPV1 受體)激動劑引發之發熱、高血壓與支氣管收縮組成之群組較佳，以選自由辣椒素、仙人掌毒素、奧伐尼、阿伐尼、SDZ-249665、SDZ-249482、紐伐尼與卡薩伐尼組成之群組較佳。