

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96113670

C07D 491/10 (2006.01)

※申請日期：96.4.18

※IPC 分類：

C07D 493/10 (2006.01)

C07C 405/12 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

類香草素受體(VANILLOID RECEPTOR)亞型 1(VR1)拮抗劑及其用途

ANTAGONISTS OF THE VANILLOID RECEPTOR SUBTYPE 1 (VR1)

AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞培公司

ABBOTT LABORATORIES

代表人：(中文/英文)

羅伯特 戴比維丁

DEBERARDINE, ROBERT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路 100 號

100 ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-3500,

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 布萊恩 S 伯朗

BROWN, BRIAN S.

2. 約翰 R 科因

KOENIG, JOHN R.

3. 亞瑟 R 康特森

GOMTSYAN, ARTHUR R.

4. 清宏 李

LEE, CHIH-HUNG

國 籍：(中文/英文)

1-4.均 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 04 月 18 日；60/792,699

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)螺吡啶化合物，其可用於治療因類香草素受體類型1 (VR1) 活性所造成或使更為惡化之病症。本發明亦包括含有式(I)化合物之醫藥組合物，及使用該化合物與該醫藥組合物以治療數種類型之疼痛、膀胱活動過度及尿失禁之方法。

【先前技術】

感受傷害體為一級感覺傳入(C與A δ 纖維)神經元，其係被極多種有害刺激所活化，包括化學、機械、熱及質子(pH<6)形態。親脂性類香草素，辣椒素，會經由已被無性繁殖為VR1之專一細胞表面辣椒素受體，活化一級感覺纖維。辣椒素皮內投藥之特徵為開始之灼燒或熱感覺，接著是長期止痛。咸認VR1受體活化作用之止痛成份係藉由辣椒素所引致一級感覺傳入末端之脫敏作用所媒介。因此，辣椒素之長持續性抗感受傷害作用已促進辣椒素類似物作為止痛劑之臨床用途。再者，辣椒氮平(capsazepine)，一種辣椒素受體拮抗劑，其可在動物模式中降低發炎所引致之痛覺過敏。VR1受體亦被定位在神經支配膀胱之感覺傳入上。辣椒素或瑞新非拉素(resiniferatoxin)已証實會在注入膀胱之後改善失禁病徵。

VR1受體已被稱為有害刺激之"多峰形態偵測器"，因其可以數種方式被活化。此受體通道係被辣椒素及其他類香草素活化，因此被分類為配位體選通之離子通道。VR1受

體藉由辣椒素之活化作用，可被競爭性VR1受體拮抗劑辣椒氮平阻斷。此通道亦可藉由質子活化。於溫和酸性條件(pH 6-7)下，辣椒素對此受體之親和力係被增加，然而在pH<6下，係發生通道之直接活化作用。此外，當細胞膜溫度達到43°C時，通道係被開啟。因此，熱可於配位體不存在下直接打開通道。辣椒素類似物，辣椒氮平，係為辣椒素之競爭性拮抗劑，其會阻斷通道回應辣椒素、酸或熱之活化作用。

此通道為非專一性陽離子導體。胞外鈉與鈣兩者均經過通道孔隙進入，而造成細胞膜去極化作用。此去極化作用會增加神經元應激性，導致作用電位觸發，及有害神經脈衝之傳遞至脊髓。此外，末梢端之去極化作用可能會導致炎性肽之釋出，譬如但不限於物質P與CGRP，導致組織之經增強末梢敏化作用。

近來，兩個團體已報告缺乏VR1受體之"剔除"老鼠之產生。得自此等動物之感覺神經元(背側根部神經節)之電生理學研究顯示，藉由有害刺激喚起之回應顯著不存在，該刺激包括辣椒素、熱及低pH值。此等動物未顯示行為損害之任何明顯跡象，且相對於野生型老鼠，對急性非有害熱與機械刺激之回應，未顯示差異。VR1(-/-)老鼠亦不會顯示對神經損傷所引致之機械或熱感受傷害之經降低敏感性。但是，VR1剔除老鼠係對皮內辣椒素之有害作用、曝露至強烈熱(50-55°C)感覺遲鈍，且在角叉菜膠皮內投藥之後未能發展熱痛覺過敏。

本發明化合物為新穎VR1拮抗劑，且在治療因類香草素受體類型1 (VR1)活性所造成或使更為惡化之病症上具有利用性，例如疼痛、神經病原性疼痛、感覺異常、與發炎有關聯之疼痛或炎性疾病、炎性痛覺過敏、膀胱活動過度及尿失禁。

【發明內容】

術語之定義

當於整個本專利說明書與隨文所附之請求項中使用時，下列術語係具有下述意義：

於本文中使用的"烯基"一詞，係意謂直鏈或分枝鏈烴，含有2至10個碳，且含有至少一個藉由移除兩個氫所形成之碳-碳雙鍵。烯基之代表性實例，包括但不限於乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基及3-癸烯基。

於本文中使用的"烷基"一詞，係意謂含有1至10個碳原子之直鏈或分枝鏈烴。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新戊基、正-己基、3-甲基丁基、3-甲基己基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正-庚基、正-辛基、正-壬基及正-癸基。

於本文中使用的"炔基"一詞，係指含有2至10個碳原子，且含有至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分枝鏈烴基。炔基之代表性實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-丁炔基。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，係意謂如本文中定義之烷基，經過氧原子附加至母分子部份基團。烷氧基之代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三-丁氧基、戊氧基及己氧基。

於本文中使用的"芳基"一詞，係意謂苯基、雙環狀芳基或三環狀芳基。雙環狀芳基或三環狀芳基為含有零個雜原子之烴稠合環系統，其中一或多個稠合環為苯基。雙環狀芳基為經稠合至如本文定義之單環狀環烷基、如本文定義之單環狀環烯基或另一個苯基之苯基。三環狀芳基為經稠合至如本文定義之單環狀環烷基、如本文定義之單環狀環烯基或另一個苯基之雙環狀芳基。本發明之苯基、雙環狀芳基及三環狀芳基係個別經過苯基、雙環狀芳基及三環狀芳基中之任何可取代原子，附加至母體部份基團。本發明之苯基、雙環狀芳基及三環狀芳基可為未經取代或經取代。芳基之代表性實例，包括但不限於蒽基、萸基、2,3-二氫-1H-茚-1-基、2,3-二氫-1H-茚-4-基、茚-1-基、茚-4-基、萘基、苯基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-2-基及四氫萘基。

於本文中使用的"環烷基"或"環烷"術語，係意謂單環狀環烷基或雙環狀環烷基。單環狀環烷基為具有三至八個碳原子與零個雜原子之飽和烴環系統。單環狀環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。雙環狀環烷基為一個稠合環系統，其中單環狀環烷基環係經稠合至另一個如本文定義之單環狀環烷基。本發明之單環狀環烷基與雙環狀環烷基可為未經取代或經取代，且係

個別經過單環狀環烷基與雙環狀環烷基之任何可取代碳原子，連接至母分子部份基團。

於本文中使用的"環烯基"或"環烯"術語，係意謂單環狀環烯基或雙環狀環烯基。單環狀環烯基為非芳族部份不飽和烴環系統，具有4, 5, 6, 7或8個碳原子與零個雜原子。4-員環系統具有一個雙鍵，5-或6-員環系統具有一或兩個雙鍵，而7-或8-員環系統具有一、二或三個雙鍵。單環狀環烯基之代表性實例包括但不限於環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。雙環狀環烯基為烴稠合環系統，其中單環狀環烯基環係經稠合至如本文定義之單環狀環烷基或另一個如本文定義之單環狀環烯基。雙環狀環烯基之代表性實例包括但不限於萘基、4,5,6,7-四氫-3aH-茚、八氫萘基及1,6-二氫-雙伍圓。本發明之單環狀環烯基與雙環狀環烯基可為未經取代或經取代，且係個別經過單環狀環烯基與雙環狀環烯基之任何可取代碳原子，連接至母分子部份基團。

於本文中使用的"鹵基"或"鹵素"術語，係意謂-Cl、-Br、-I或-F。

於本文中使用的"鹵烷氧基"一詞，係指如本文中定義之烷氧基，其中一、二、三、四、五或六個氫原子係被鹵素置換。鹵烷氧基之代表性實例包括但不限於氯基甲氧基、2-氟基乙氧基、三氟甲氧基、2-氯基-3-氟基戊氧基及五氟乙氧基。

於本文中使用的"鹵烷基"一詞，係指如本文中定義之烷基，其中一、二、三或四、五或六個氫原子係被鹵素置換。

鹵烷基之代表性實例包括但不限於氯基甲基、2-氯基乙基、三氯甲基、五氯乙基及2-氯基-3-氯基戊基。

於本文中使用的"雜環"或"雜環族"術語，係指單環狀雜環或雙環狀雜環。單環狀雜環為非芳族、飽和或部份不飽和烴環系統，含有至少一個選自包括氧、氮及硫之雜原子。單環狀環系統之實例為4-員環，含有三個碳原子與一個選自氧、氮及硫之雜原子；或5-、6-、7-或8-員環，含有一、二、三或四個雜原子，其中雜原子係獨立選自氮、氧及硫，而其餘原子為碳原子。5-員環具有0或1個雙鍵。6-員環具有0、1或2個雙鍵。7-或8-員環具有0、1、2或3個雙鍵。本發明之單環狀雜環可為未經取代或經取代。未經取代與經取代單環狀環系統之代表性實例，包括但不限於一氮四圓基、一氮七圓烷基、一氮七圓烯基、二氮七圓烯基、二氧伍圓基、二氧陸圓基、二硫陸圓基、二氮咪唑基、四氮咪唑基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、異二氮呋唑基、異四氮呋唑基、嗎福啉基、呋二唑啉基、呋二唑啉基、二氮呋唑基、2-氧基-二氮呋唑基、四氮呋唑基、六氮吡啶基、六氮吡啶基、吡喃基、二氮吡啶基、四氮吡啶基、二氮吡咯基、四氮吡咯基、四氮呋喃基、四氮吡喃基、四氮吡啶基、四氮噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、硫代嗎福啉基、1,1-二氧化硫代嗎福啉基(硫代嗎福啉砜)、硫代吡喃基、1,4-二氮七圓烷基及三硫陸圓基。雙環狀雜環為經稠合至苯基、如本文定義之單環狀環烯基、如本文定義之單環狀環烷基或單環狀雜環基團之單環狀雜

環。本發明之雙環狀雜環可為未經取代或經取代。雙環狀雜環之代表性實例，包括但不限於苯并二氧陸園烯基、苯并哌喃基、苯并硫代哌喃基、2,3-二氫吲哚基、吲哚基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、3-氮雙環并[3.2.0]庚基、3,6-二氮雙環并[3.2.0]庚基、八氫環戊并[c]吡咯基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基及八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基。本發明之單環狀雜環與雙環狀雜環係個別經過單環狀雜環與雙環狀雜環中之任何可取代碳或氮原子，連接至母分子部份基團。氮雜原子可以或可以不被四級化，且氮或硫雜原子可以或可以不被氧化。此外，含氮雜環可以或可以不經N-保護。

於本文中使用的"雜芳基"一詞，係意謂單環狀雜芳基或雙環狀雜芳基。單環狀雜芳基為芳族五-或六-員環，其中至少一個原子係選自包括N、O及S，而其餘原子為碳。五員環具有兩個雙鍵，而六員環具有三個雙鍵。雙環狀雜芳基為經稠合至苯基、如本文定義之單環狀環烷基、如本文定義之單環狀環烯基、如本文定義之單環狀雜環或單環狀雜芳基之單環狀雜芳基。單環狀與雙環狀雜芳基之代表性實例，包括但不限於苯并噻吩基、苯并呋唑基、苯并咪唑基、苯并呋二唑、6,7-二氫-1,3-苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、異呋唑基、異喹啉基、異噻唑基、噻啶基、呋二唑基、呋唑基、吡啶并咪唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩基、三唑基、噻二唑基、四唑基、1,2,3,4-四氫-1,8-噻啶-2-基及5,6,7,8-四氫喹啉

-5-基。本發明之單環狀與雙環狀雜芳基可為經取代或未經取代，且係個別經過單環狀與雙環狀雜芳基中之任何可取代碳或氮原子，連接至母分子部份基團。此外，氮雜原子可以或可以不被四級化，在此基團中之氮與硫原子可以或可以不被氧化。而且，含氮之環可以或可以不經N-保護。

於本文中使用的"雜原子"一詞，係指氮、氧及硫原子。

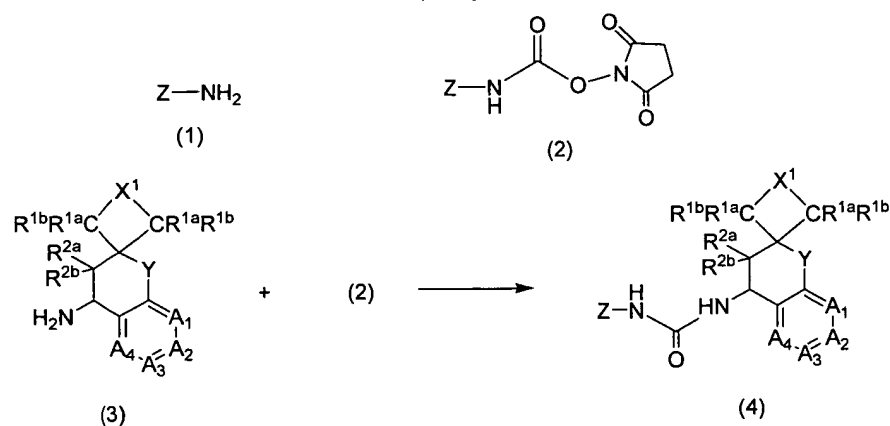
於本文中使用的"羥烷基"一詞，係意謂如本文中定義之烷基，其中一或兩個氫原子係被-OH取代。羥烷基之代表性實例，包括但不限於羥甲基、2-羥乙基、3-羥丙基、2,3-二羥基戊基及2-乙基-4-羥庚基。

於本文中使用的"酮基"一詞，係意謂=O基團。

本發明化合物之製備

本發明化合物可藉由多種合成程序製備。代表性程序係示於但不限於圖式1、2及3中。

圖式1

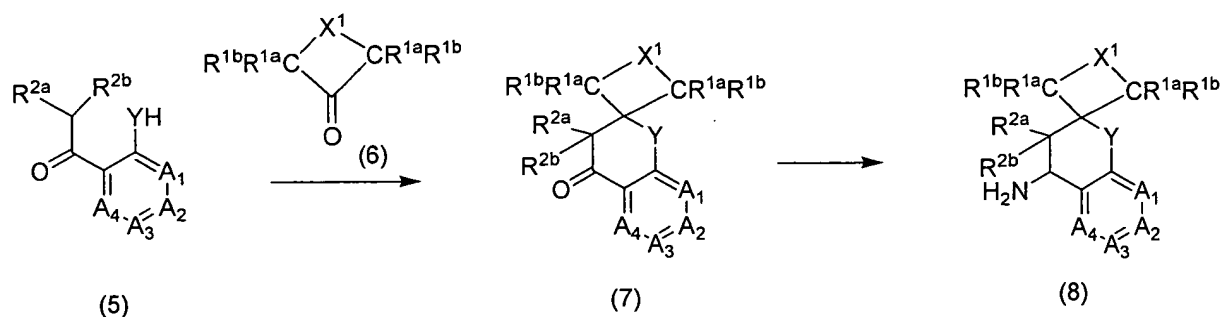


式(4)脲類，其中 X^1 ， Y ， Z ， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， A_1 ， A_2 ， A_3 ， A_4 均如式(I)中之定義，可按圖式1中所示製成。式(1)胺類可被轉化成式(2)化合物，其方式是與碳酸二琥珀鹽亞胺鹽

酯，於溶劑中，譬如但不限於乙腈、二氯甲烷或四氫呋喃，在約室溫至約 50°C 之溫度下反應，歷經約 2 小時至約 48 小時期間。

式(2)化合物以式(3)胺類，於鹼存在下，譬如但不限於二異丙基乙胺或三乙胺，在溶劑譬如但不限於 N,N-二甲基甲醯胺中處理，係獲得式(4)脲類。此反應可在約室溫至約 50°C 之溫度下進行，歷經約 2 小時至約 24 小時期間。

圖式 2



式(8)胺類，其中 Y 為 O、S 或 N(R⁷)，且 X¹, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁷, A₁, A₂, A₃, A₄ 均如式(I)中之定義，可按圖式 2 中所示製成。

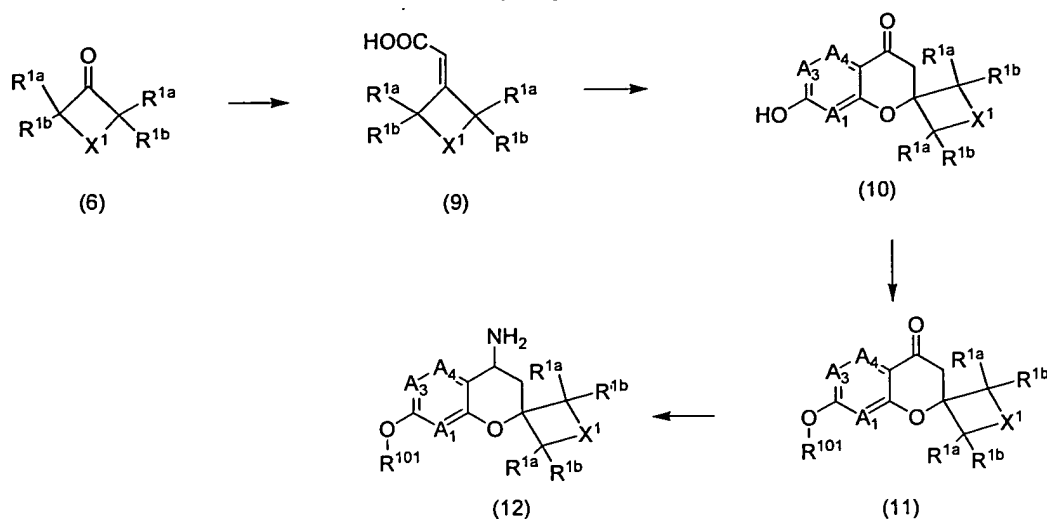
式(5)化合物，於鹼譬如但不限於四氫吡咯存在下，在以式(6)環狀酮類處理時，係提供式(7)酮類。此反應通常係在溶劑譬如但不限於甲苯中，於回流下被促進。

式(7)酮類可被轉化成式(8)胺類，其方式是(a)將式(7)化合物以甲氧基胺鹽酸鹽與鹼譬如但不限於吡啶或三乙胺處理；與(b)以還原劑處理步驟(a)之產物。

步驟(a)通常係在醇性溶劑譬如但不限於甲醇中，於約室溫至約 50°C 下進行，歷經約 1 小時至約 10 小時期間。

於步驟(b)中所使用還原劑之實例，包括但不限於在酸性條件下之氫與10%鈀/碳、氫/阮尼鎳及氫化鋰鋁。

圖式3



式(12)胺類，其中 X^1 , R^{1a} , R^{1b} , A_1 , A_3 , A_4 均如式(I)中之定義，且 R^{101} 為烷基或 $(R^{1a}R^{1b})_q-R_E$ ，其中 R_E , q , R^{1a} 及 R^{1b} 均如式(I)中之定義，可按圖式3中所示製成。

式(6)環狀酮類，當以溴醋酸與磷酸二乙酯，於鹼存在下，譬如但不限於氫化鈉，在溶劑中，譬如但不限於1,2-二甲氧基乙烷，於約室溫下處理時，可被轉化成式(9)化合物。

式(9)化合物，在以氯化磷(III)鹽與間苯二酚，於氯化鋅存在下處理時，係提供式(10)化合物。

式(10)化合物之烷基化作用可以下述方式達成，例如以式 $R^{101}-X$ 之烷基化劑，其中 X 為脫離基，譬如但不限於Cl、Br、I、三氟甲烷磺酸鹽或甲烷磺酸鹽，於鹼譬如但不限於碳酸鉀或氫化鈉存在下處理。

式(11)化合物可被轉化成式(12)化合物，使用如圖式2中

所述，關於(7)轉化成(8)之反應條件。應明瞭的是，本文中所述之圖式係為達說明目的，且例行實驗術，包括合成途徑順序之適當操控，不能與反應條件相容之任何化學官能基之保護，及此種保護基之移除，係被包含本發明之範圍內。

本發明之化合物

本發明化合物可具有如本文中所述之式(I)。更特定言之，式(I)化合物可包括但不限於其中Y係選自包括-S-、-S(O)、-S(O)₂、-O-、-N(R⁷)-或C(R^{1a}R^{1b})-，最佳為-O-之化合物。本發明包括其中Y為O，A₁為N；A₂為N；A₃為CR⁵；且A₄為CR⁶，X¹為-(CR^{1a}R^{1b})_m-，且m可為1, 2, 3或4之化合物。本發明包括其中Y為O，A₁為N；A₂為N；A₃為CR⁵；且A₄為CR⁶，X¹為-C(R^{1a}R^{1b})_m-，m可為1, 2, 3或4，且X²為-N(H)C(O)N(H)-Z之化合物。本發明化合物亦為其中Y為O，A₁為N；A₂為N；A₃為CR⁵；且A₄為CR⁶，X¹為-(CR^{1a}R^{1b})_m-，m可為1, 2, 3或4，且X²為-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物，R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g及R^h均如請求項1中所述。

本發明亦包括其中Y為O，A₁為N；A₂為N；A₃為CR⁵；且A₄為CR⁶，X¹為-(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-，且n可為1, 2或3之化合物。本發明亦包括其中Y為O，A₁為N；A₂為N；A₃為CR⁵；且A₄為CR⁶，X¹為-(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-，n可為1, 2或3；且X²為-N(H)C(O)N(H)-Z之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中Y為O，A₁為N；A₂為N；A₃為CR⁵；且A₄為CR⁶，X¹為

$-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-C(R^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4

為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^4 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 可為 1 或 2，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ， p 可為 1 或 2，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， R^4 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 N ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲

涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項1中所述。

本發明亦包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且n可為1, 2或3之化合物。本發明亦包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，n可為1, 2或3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，n可為1, 2或3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)-N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項1中所述。

本發明亦包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且p可為1或2之化合物。本發明亦包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p為1或2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p為1或2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項1中所述。

本發明包括其中Y為O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為N； A_3 為N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且m可為1, 2, 3或4之化合物。本

發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， R^3 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^3 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 N；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為

$-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G^1, R^3, R^6, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R^3, R^5, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G^1, R^3, R^5, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之

化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^3 ， R^5 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ，Z， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N；且 A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N；且 A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N；且 A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， R^3 ， R^4 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ，Z， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N；且 A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N；且 A_4 為 N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$

者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^3 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項1中所述。

本發明亦包括其中Y為O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為N；且 A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且p可為1或2之化合物。本發明亦包括其中Y為O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為N； A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p為1或2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為N， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p為1或2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^3 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項1中所述。

本發明亦包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且m可為1, 2, 3或4之化合物。本發明包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，m可為1, 2, 3或4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，m可為1, 2, 3或4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項1中所述。

本發明亦包括其中Y為O， A_1 為N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且n可為1, 2或3之化合物。

物。本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)-N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O， A_1 為 N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 N； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 N； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，

m 可為 1, 2, 3 或 4, 且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是, 關於所有前述之化合物, $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R^3, R^5, R^6, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 N; A_3 為 CR^5 ; 且 A_4 為 CR^6 , X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, 且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 N; A_3 為 CR^5 ; 且 A_4 為 CR^6 , X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n 可為 1, 2 或 3; 且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 N; A_3 為 CR^5 ; 且 A_4 為 CR^6 , X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n 可為 1, 2 或 3; 且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是, 關於所有前述之化合物, $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G^1, R^3, R^5, R^6, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 N; A_3 為 CR^5 ; 且 A_4 為 CR^6 , X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; 且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 N; A_3 為 CR^5 ; A_4 為 CR^6 , X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p 為 1 或 2; 且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 N; A_3 為 CR^5 ; A_4 為 CR^6 , X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p 為 1 或 2; 且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是, 關於所有前述之化合物, $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G^1, R^3, R^5, R^6, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O, A_1 為 CR^3 ; A_2 為 CR^4 ; A_3 為 N; 且

A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。
 本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， R^3 ， R^4 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^3 ， R^4 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ； A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ； A_4 為 CR^6 ，

X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G^1, R^3, R^4, R^6, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 可為 1, 2, 3 或 4，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R^3, R^4, R^5, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G^1, R^3, R^4, R^5, R_A, R_B, R_E, R^7, Z, R^g$ 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；

且 A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ； A_4 為 N ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ，且 m 可為 1, 2, 3 或 4 之化合物。本發明包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 1，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 1， X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ ，且 Z 為單環狀或雙環狀環，選自包括環烷基、環烯基、雜環、雜芳基及芳基；其中各 Z 係獨立為未經取代或被 1, 2, 3 或 4 個取代基取代，取代基選自包括酮基、烷基、鹵烷基、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、烷氧基、鹵烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)\text{烷基}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-S(\text{烷基})$ 、 $-S(O)\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2N(H)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2N(\text{烷基})_2$ 、 R_E 及 $-C(R^{1a}R^{1b})_q-R_E$ 。 Z 較佳為雙環狀環，最佳為雜芳基，最佳為吡啶基。本發明化

合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 1，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)-N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 2，且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 2， X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ ，且 Z 為單環狀或雙環狀環，選自包括環烷基、環烯基、雜環、雜芳基及芳基；其中各 Z 係獨立為未經取代或被 1, 2, 3 或 4 個取代基取代，取代基選自包括酮基、烷基、鹵烷基、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、烷氧基、鹵烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)\text{烷基}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-S(\text{烷基})$ 、 $-S(O)\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2N(H)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2N(\text{烷基})_2$ 、 R_E 及 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$ 。 Z 較佳為雙環狀環，最佳為雜芳基，最佳為吡啶基。本發明化合物亦為其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 2，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明包括其中 Y 為 O， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；

且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 3，及 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 3， X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ ，且 Z 為單環狀或雙環狀環，選自包括環烷基、環烯基、雜環、雜芳基及芳基；其中各 Z 係獨立為未經取代或被 1, 2, 3 或 4 個取代基取代，取代基選自包括酮基、烷基、鹵烷基、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、烷氧基、鹵烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)\text{烷基}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-S(\text{烷基})$ 、 $-S(O)\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2N(H)_2$ 、 $-S(O)_2N(H)(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2N(\text{烷基})_2$ 、 R_E 及 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$ 。 Z 較佳為雙環狀環，最佳為雜芳基，最佳為吡啶基。本發明化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ， m 為 3，且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)-N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^x 、 R^y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R_A 、 R_B 、 R_E 、 R^7 、 Z 、 R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ，且 n 可為 1, 2 或 3 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 為 2， G 為 O ；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 為 2， G 為 $N(R^x)$ ； R^x 為氫、烷基、鹵烷基、 R^y 、 $-C(O)O\text{烷基}$

或 $-C(O)OR^y$ ；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ， n 可為 1, 2 或 3；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ；且 p 可為 1 或 2 之化合物。本發明亦包括其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 N ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-N(H)C(O)N(H)-Z$ 之化合物。被包含在本發明中之化合物亦為其中 Y 為 O ， A_1 為 CR^3 ； A_2 為 CR^4 ； A_3 為 CR^5 ；且 A_4 為 CR^6 ， X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$ ； p 為 1 或 2；且 X^2 為 $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$ 者。意欲涵蓋的是，關於所有前述之化合物， R^{1a} ， R^{1b} ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^x ， R^y ， G^1 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R_A ， R_B ， R_E ， R^7 ， Z ， R^g 及 R^h 均如請求項 1 中所述。

本發明之組合物

本發明係提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之式 (I) 化合物，且併用藥學上可接受之載劑。此組合物包含本發明化合物，與一或多種無毒性藥學上可接受之載劑一起調配。醫藥組合物可經調配呈固體或液體形式，供口服投藥，供非經腸注射，或供直腸投藥。

於本文中使用的 "藥學上可接受之載劑" 一詞，係意謂無毒性惰性固體、半固體或液體填料、稀釋劑、包膠物質，

或任何型式之調配助劑。可充作藥學上可接受載劑之物質之一些實例為糖類，譬如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，譬如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，譬如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；粉末狀西黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；可可豆脂及栓劑蠟類；油類，譬如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，譬如丙二醇；酯類，譬如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，譬如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇，及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性可相容潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑，及抗氧化劑，亦可存在於組合物中，根據熟諳配方技藝者之判斷。

本發明之醫藥組合物可以經口方式、直腸方式、非經腸方式、腦池內方式、陰道內方式、腹膜腔內方式、局部方式(譬如藉由粉末、軟膏或滴劑)、面頰方式，或以口腔或鼻噴霧劑，投予人類及其他哺乳動物。於本文中使用之"以非經腸方式"一詞係指投藥模式，包括靜脈內、肌內、腹膜腔內、胸骨內、皮下、關節內注射與灌注。

供非經腸注射之醫藥組合物係包括藥學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳化液，及供重配成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。適當水性與非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例，包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等，及其適當混合物)、植

物油(譬如橄欖油)，及可注射有機酯類，譬如油酸乙酯或其適當混合物。可保持組合物之適當流動性，例如利用塗層，譬如卵磷脂，在分散液之情況中，藉由維持所需要之粒子大小，及利用界面活性劑。

此等組合物亦可含有佐劑，譬如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。防止微生物之作用，可藉由各種抗細菌劑與抗真菌劑確保，例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、酚、花楸酸等。亦可能期望加入等滲劑，例如糖類、氯化鈉等。可注射醫藥形式之長期吸收，可利用延遲吸收劑產生，例如單硬脂酸鋁與明膠。

在一些情況中，為延長藥物之作用，經常期望減緩來自皮下或肌內注射之藥物之吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液達成。藥物之吸收速率可依其溶解速率而定，其依次可依晶體大小與結晶形式而定。或者，以非經腸方式投予之藥物形式，可經由使藥物溶解或懸浮於油媒劑中而被投予。

懸浮液，除了活性化合物以外，可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧化乙烯花楸醇與花楸聚糖酯、微晶性纖維素、偏氫氧化鋁、膨土、瓊脂、西黃蓍樹膠及其混合物。

若需要且為了更有效分佈，可將本發明化合物摻入緩慢釋出或作為標的之傳輸系統中，譬如聚合體基質、微脂粒及微球體。其可經滅菌，例如經過留住細菌之濾器進行過濾，或藉由摻入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，其可在

即將使用之前溶於無菌水或一些其他無菌可注射媒質中。

可注射積貯形式係經由形成藥物在生物可降解聚合體(譬如聚內交酯-聚乙交酯)中之微膠囊基質而製成。依藥物對聚合體之比例及所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例包括聚(原酸酯類)與聚(酞類)。積貯可注射配方亦經由使藥物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳化液中而製成。

可注射配方可經滅菌，例如經過留住細菌之濾器過濾或藉由在無菌固體組合物形式中摻入滅菌劑，其可在即將使用之前，溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射媒質中。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液、懸浮液或乳化液，在無毒性、非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，譬如在1,3-丁二醇中之溶液。其中，可被採用之可接受媒劑與溶劑為水、U.S.P.林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，係被使用於製備可注射劑。

供口服投藥之固體劑型，包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，係將一或多種本發明化合物與至少一種惰性藥學上可接受之載劑混合，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗

糖、葡萄糖、甘露醇及柳酸；b)黏合劑，譬如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，譬如甘油；d)崩解劑，譬如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解阻滯劑，譬如石蠟；f)吸收加速劑，譬如四級銨化合物；g)潤濕劑，譬如鯨蠟醇與單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，譬如高嶺土與膨土；及i)潤滑劑，譬如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。

類似型式之固體組合物亦可被採用作為軟與硬充填明膠膠囊中之填料，使用乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇。

片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型，可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層，及醫藥調配技藝上所習知之其他塗層。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其只在於或優先在於腸道之某一部份中，以延遲方式釋出活性成份。可用於延遲釋出活性劑之物質之實例，可包括聚合體物質與蠟類。

供直腸或陰道投藥用之組合物，較佳為栓劑，其可經由將本發明化合物與適當無刺激性載劑，譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合而製成，其在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道腔穴中熔解，並釋出活性化合物。

供口服投藥用之液體劑型包括藥學上可接受之乳化液、

微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑，促溶劑與乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醃胺、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。

除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑，增甜、矯味及芳香劑。

供本發明化合物局部或經皮投藥之劑型，包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸藥或貼藥。所要之本發明化合物係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及任何所需要之防腐劑或可能需要之緩衝劑混合。眼藥配方、滴耳藥、眼用軟膏、粉末及溶液，亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。軟膏、糊劑、乳膏及凝膠，除了本發明活性化合物以外，可含有動物與植物脂肪類、油類、蠟類、石蠟、澱粉、西黃蓍樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

粉末與噴霧劑，除了本發明化合物以外，可含有乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醃胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，譬如氯氟烴類。

本發明化合物亦可以微脂粒形式投藥。正如此項技藝中所已知，微脂粒一般係衍生自磷脂或其他脂質物質。微脂

粒係藉由被分散在水性媒質中之單-或多層狀水合液晶形成。能夠形成微脂粒之任何無毒性生理學上可接受且可生物代謝之脂質，均可使用。呈微脂粒形式之本發明組合物，除了本發明化合物以外，可含有安定劑、防腐劑等。較佳脂質為個別或一起使用之天然與合成磷脂與磷脂醯膽鹼（卵磷脂）。

形成微脂粒之方法係為此項技藝中已知。參閱，例如 Prescott 編著，細胞生物學之方法，第 XIV 卷，大學出版社，New York, N.Y., (1976)，第 33 頁及其後文。

供本發明化合物局部投藥之劑型，包括粉末、噴霧劑、軟膏及吸藥。活性化合物係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及任何所需要之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。眼用配方、眼用軟膏、粉末及溶液，亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。本發明之含水液體組合物亦特別有用。

"藥學上可接受之鹽"一詞係指此等鹽係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，且係伴隨著合理利益/風險比。藥學上可接受之鹽係為此項技藝中所習知。此等鹽可在本發明化合物之最後單離與純化期間當場製成，或個別地經由使自由態鹼官能基與適當有機酸反應而製成。代表性酸加成鹽包括但不限於醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、反丁烯

二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽(羥乙磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、重碳酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。

鹼性含氮基團亦可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物，譬如甲基、乙基、丙基、及丁基氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽，譬如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽；長鏈鹵化物，譬如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，譬如苄基與苯乙基溴化物及其他。於是獲得水或油可溶性或可分散性產物。

可被採用以形成藥學上可接受酸加成鹽之酸類，其實例包括無機酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，與有機酸類，譬如草酸、順丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。

鹼性加成鹽可在本發明化合物之最後單離與純化期間，經由使含羧酸部份基團與適當鹼，譬如藥學上可接受金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，或與氮或有機一級、二級或三級胺反應而當場製成。藥學上可接受之鹽包括但不限於以鹼金屬或鹼土金屬為基礎之陽離子，譬如鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽等，及無毒性四級氮與胺陽離子，包括銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺等。其他可用於形成鹼加成鹽

之代表性有機胺類，包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶及六氫吡啶。

於本文中使用的"藥學上可接受之前體藥物"或"前體藥物"一詞，表示本發明化合物之前體藥物，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，伴隨著合理利益/風險比，及對於其所意欲之用途有效。本發明之前體藥物可迅速地於活體內轉變成式(I)母體化合物，例如經由在血液中水解。充分討論係被提供於T. Higuchi與V. Stella, 前體藥物作為新穎傳輸系統, A.C.S. 論集系列第14卷，及Edward B. Roche 編著，在藥物設計中之生物可逆載劑，美國醫藥協會與Pergamon出版社(1987)。

本發明係意欲涵蓋醫藥活性化合物，其無論是以化學方式合成，或藉由活體內生物轉變成式(I)化合物而形成。

本發明之方法

本發明之化合物與組合物可用於改善或預防涉及VR1受體活化作用之病症，譬如但不限於疼痛、炎性熱痛覺過敏、膀胱活動過度及尿失禁，如由Nolano, M. 等人, *Pain*, 第81卷, 第135-145頁, (1999); Caterina, M.J. 與Julius, D., *Annu. Rev. Neurosci.* 第24卷, 第487-517頁(2001); Caterina, M.J. 等人, *Science*, 第288卷, 第306-313頁(2000); Caterina, M.J. 等人, *Nature*, 第389卷, 第816-824頁(1997); Fowler, C. *Urology* 第55卷, 第60-64頁(2000); 及Davis, J. 等人, *Nature* 第405卷, 第183-187頁所述。

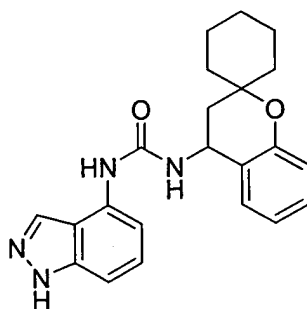
本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組合物。醫藥組

合物係包含可與一或多種無毒性藥學上可接受之載劑與稀釋劑一起調配之本發明化合物。

【實施方式】

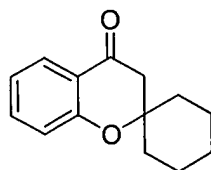
實例

下述實例係意欲作為本發明範圍之說明而非限制，該範圍係如隨文所附之申請專利範圍中所界定者。



實例 1

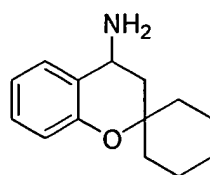
1-(1H-吡啶-4-基)-3-(螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲



實例 1A

螺[吡-2,1'-環己]-4-酮

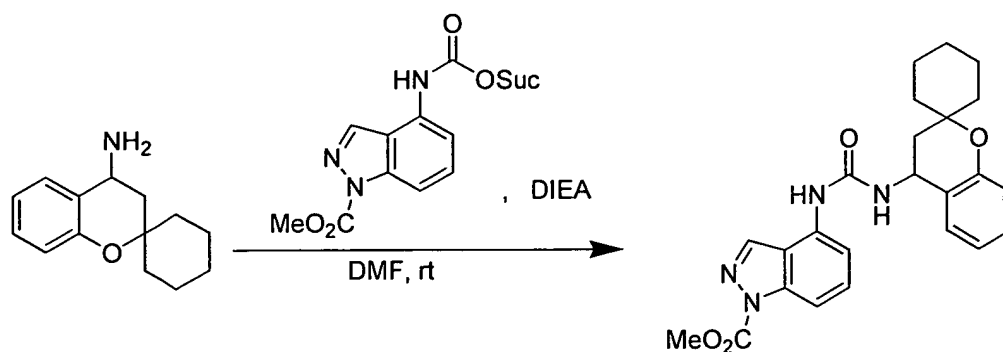
將 2'-羥基苯乙酮 (Aldrich, CAS#118-93-4, 2.72 克, 20 毫莫耳)、環己酮 (2.7 毫升, 26.1 毫莫耳) 及四氫吡咯 (1.66 毫升, 19.9 毫莫耳) 在 6 毫升甲苯中之混合物，於室溫下攪拌 1 小時，並在回流下 (Dean-Stark 集氣瓶) 4 小時。於冷卻至室溫後，將混合物以醚 (30 毫升) 稀釋，以 2N HCl (10 毫升)、2N NaOH (10 毫升) 及 H₂O (10 毫升) 相繼洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及過濾。在真空中蒸發揮發性物質，獲得粗製標題化合物，使用之而無需進一步純化。



實例 1B

螺[吡啶-2,1'-環己]-4-胺

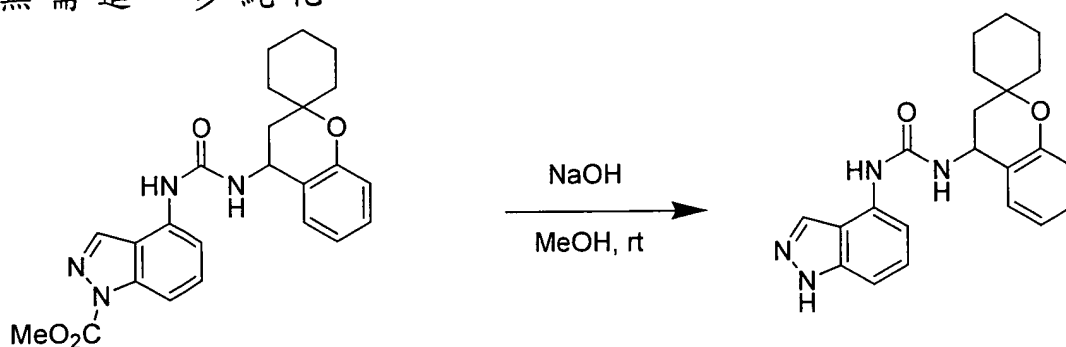
於得自實例 1A 之產物 (3.022 克, 13.99 毫莫耳) 在甲醇 (50 毫升) 中之溶液內, 添加甲氧基胺鹽酸鹽 (1.17 克, 14.0 毫莫耳) 與吡啶 (5.7 毫升, 70.5 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜, 然後在真空中蒸發。使殘留物於醋酸乙酯與 H₂O 之間作分液處理, 並使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發。使如此獲得之殘留物溶於甲醇 (50 毫升) 中, 並於室溫下, 在 10% Pd/ 碳上, 於 4 滴濃 HCl 存在下氫化 (氣瓶) 過夜。在此段時間後, 濾出觸媒 (矽藻土), 並於真空中蒸發濾液。使殘留物溶於醚 (50 毫升) 中, 且以 1N HCl (3 x 20 毫升) 萃取。然後以 2N NaOH 使此等酸性萃液鹼化至 pH 10, 並以醋酸乙酯 (3 x 20 毫升) 萃取。使有機萃液以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發, 產生標題化合物, 為黃色油 880 毫克 (29%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.82 (td; J = 7.4, 1.3 Hz; 1H), 6.69 (dd; J = 8.1, 1.3 Hz; 1H), 3.83 (dd; J = 11.1, 6.3 Hz; 1H), 2.08 (dd; J = 13.5, 6.3 Hz; 1H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.31-1.57 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 218 (M+H).



實例 1C

4-(3-螺 [吡 -2,1'-環 己]-4-基 脲基)-1H-吡 啶 -1-羧 酸 甲 酯

於室溫下，將得自實例 1B 之產物 (880 毫克，4.06 毫莫耳) 與得自實例 1H 之產物 (1.34 克，4.04 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (1.1 毫升，6.33 毫莫耳) 在 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中一起攪拌 2 小時。在此段時間後，於真空中移除大部份 N,N-二甲基甲醯胺，並以 H₂O 稀釋殘留物。藉過濾收集如此形成之沉澱物，並風乾，而得標題化合物，為黃褐色固體，使用之而無需進一步純化。

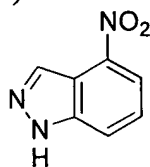


實例 1D

1-(1H-吡 啶 -4-基)-3-(螺 [吡 -2,1'-環 己 烷]-4-基)脲

使得自實例 1C 之產物 (4.06 毫莫耳) 懸浮於甲醇 (20 毫升) 中，並以 5N 甲醇性 NaOH (3.3 毫升，16.5 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 45 分鐘，然後，將其倒入 H₂O (100 毫升) 中。藉過濾收集所形成之沉澱物，及風乾，而得標題化合物。

物，為灰白色固體 794 毫克 (43%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.01 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (td; $J = 7.5, 1.0$ Hz; 1H), 6.80 (dd; $J = 7.9, 1.0$ Hz; 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.33-1.82 (M, 11H). MS (ESI $^+$) m/z 377 (M+H).



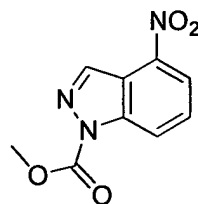
實例 1E

4-硝基-1H-吲唑

於 4°C 下，將醋酸 (~200 毫升) 中之 2-甲基-3-硝基苯胺 (20 克) 以 NaNO_2 (20 克) 在水 (50 毫升) 中處理 (機械攪拌)。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。於減壓下移除溶劑。將殘留物以水 (700 毫升) 處理，並過濾混合物。使固體在 45°C 下，於真空烘箱中乾燥過夜，以提供標題化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.2-8.05 (dd, 2H), 7.6 (t, 1H).

或者，於裝有機械攪拌器與熱電偶之 4 頸 5 升有夾套圓底燒瓶中，添加硝基苯胺 (100 克，1.0 當量) 與醋酸 (2000 毫升)。使溶液冷卻至 14°C 。以一份快速添加亞硝酸鈉 (100 克，2.2 當量) 在水 (250 毫升) 中之經急冷至約 1°C (冰水浴) 溶液。內部溫度係自 14°C 上升至 27.6°C ，歷經 5 分鐘，在此溫度下保持 5 分鐘，然後逐漸冷卻至 15°C 。將混合物攪拌 24 小時，接著，使其在真空中濃縮成大約體積為 500 毫升。在環境溫度下，將殘留物於水 (1800 毫升) 中再配成漿液，歷經 21 小時。

過濾橘色固體，以水(3 x 250 毫升)洗滌，並在真空烘箱中，於 70°C 下乾燥，而得 97.0 克標題化合物，為鮮明橘色固體。



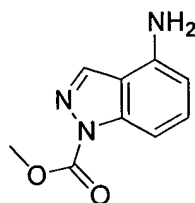
實例 1F

4-硝基-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

於 0°C 下，將 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)中之 NaH (0.3 克，12.5 毫莫耳)以實例 1E 之產物(1.33 克，10 毫莫耳)處理。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 1 小時。將混合物以氯甲酸甲酯(0.9 毫升)處理，並在室溫下攪拌 3 小時。將混合物以水處理，並過濾，以提供標題化合物，為固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.19 (s, 3H), 7.9 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.85 (s, 1H).

或者，於裝有機械攪拌器、熱電偶及添液漏斗之 3 頸 2 升有夾套燒瓶中，添加 95.2 克實例 1E 之產物與 N,N-二甲基甲醯胺(650 毫升)。使深色溶液冷卻至 10°C，並經由添液漏斗添加 1,8-二氯雙環并[5.4.0]十一-7-烯(96.0 克，1.1 當量)，因此內部溫度並未超過 15°C。於冷卻後，混合物係回復至 10°C，經由添液漏斗添加氯甲酸甲酯(108.5 克，2.0 當量)，因此內部溫度並未超過 25°C。在 10°C 下攪拌 1 小時後，添加水中之 10% 磷酸鉀二酸水溶液(500 毫升)，並將混合物攪拌 15 小時。過濾所形成之褐色固體，並將反應容器以水中之 10% 磷酸鉀二酸水溶液(2 x 150 毫升)沖洗。於濾器上，將沖洗液添加至

固體中。將所形成之固體以水中之 10% 磷酸鉀二酸水溶液 (2 x 200 毫升)、水 (2 x 200 毫升) 洗滌，在真空烘箱中，於 70°C 下乾燥，而得 122.2 克深褐色固體。將固體於醋酸異丙酯 (2000 毫升) 中再配成漿液，歷經 2 小時。將固體過濾，以新的醋酸異丙酯 (2 x 250 毫升) 洗滌，且在真空烘箱中，於 70°C 下乾燥，而得 110.2 克標題化合物，為淡褐色固體。



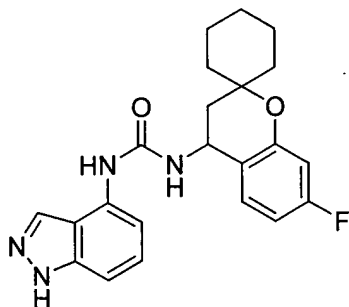
實例 1G

4-胺基-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

將實例 1F 之產物 (1.66 克，7.5 毫莫耳) 與 10% Pd/C 在乙醇 (20 毫升) 中合併，並曝露至氫大氣。將反應混合物於 80°C 下加熱 20 分鐘，使其冷卻至室溫，並經過矽藻土過濾。蒸發濾液，以提供標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.1 (s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 7.21 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

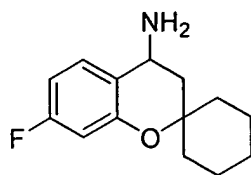
或者，於反應容器中，添加實例 1F 之產物、甲醇 (2000 毫升) 及 5% Pd/C (10.6 克)。使混合物以 H₂ (40 psi) 加壓，並於環境溫度下振盪。反應係在 1.5 小時內完成。過濾混合物，獲得產物在甲醇中。將濃 37% HCl (100 毫升) 添加至反應混合物中。使產物溶液濃縮，獲得淡褐色固體。將固體於異丙醇 (200 毫升) 中再配成漿液，歷經 15 分鐘。過濾固體，並以新的異丙醇 (3 x 50 毫升) 洗滌，及在真空烘箱中乾燥，以提供 94.9 克 4-胺基吡唑-1-羧酸甲酯 HCl 鹽，為淡褐色固體。

於氮大氣下，將實例 1G 之產物 (1.9 克，10 毫莫耳) 與碳酸二琥珀鹽亞胺鹽酯 (2.8 克，11 毫莫耳) 在乙腈 (100 毫升) 中混合 48 小時。藉過濾分離固體，以乙腈 (10 毫升) 洗滌，並在真空及環境溫度下乾燥，而得標題化合物 (2.56 克，77%)，為灰白色固體。



標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 4'-氟基-2'-
羥基苯乙酮 (Aldrich，CAS#1481-27-2) 取代 2'-羥基苯乙酮而製
成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.78 (dd; J = 8.5, 6.8Hz;
1H), 6.88 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 6H), 1.24-1.37

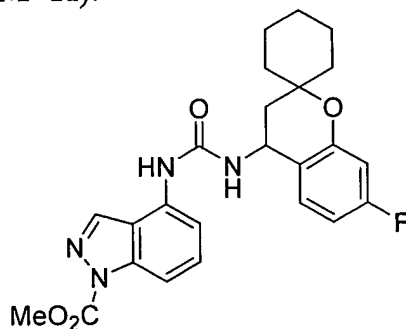
(m, 2H). MS (DCI⁺) m/z 235 (M+H), 252 (M+NH₄).



實例 2B

7-氟基螺[呋-2,1'-環己]-4-胺

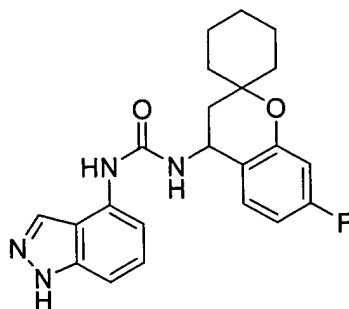
標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 2A 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.38-1.73 (m, 10H). MS (DCI⁺) 236 (M+H).



實例 2C

4-(3-(7-氟基螺[呋-2,1'-環己烷]-4-基)苯基)-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

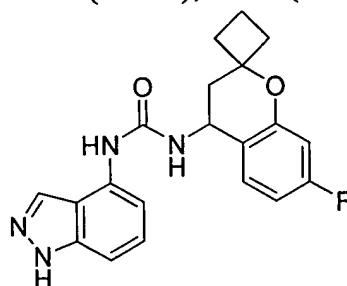
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 2B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 2D

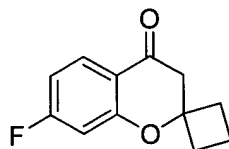
1-(7-氟基螺[呋-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 2C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.64 (dd; J = 10.3, 2.7 Hz; 1H), 4.96 (m, 1H), 2.25 (dd; J = 13.5, 6.5 Hz; 1H), 1.33-1.79 (M, 11H). MS (ESI⁺) m/z 395 (M+H), 417 (M+Na).



實例 3

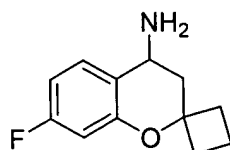
1-(7-氟基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲



實例 3A

7-氟基螺[吡-2,1'-環丁]-4-酮

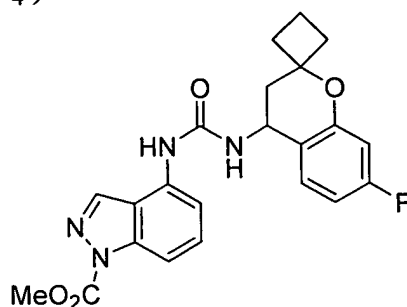
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 4'-氟基-2'-羥基苯乙酮 (Aldrich, CAS#1481-27-2) 取代 2'-羥基苯乙酮，並以環丁酮取代環己酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.80 (dd; J = 8.6, 6.6 Hz; 1H), 6.93 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.07-2.28 (m, 4H), 1.73-1.86 (m, 2H); MS (DCI⁺) m/z 207 (M+H), 224 (M+NH₄).



實例 3B

7-氟基螺[吡啶-2,1'-環丁]-4-胺

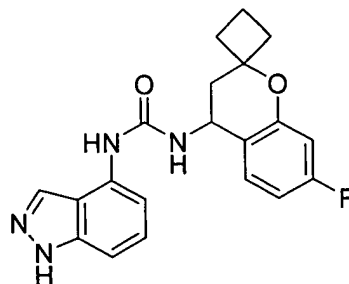
標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 3A 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.52 (dd; J = 9.5, 2.7 Hz; 1H), 3.80 (dd; J = 10.9, 5.8 Hz; 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 1.57-1.71 (m, 2H). MS (DCI⁺) m/z 208 (M+H), 225 (M+NH₄).



實例 3C

4-(3-(7-氟基螺[吡啶-2,1'-環丁烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯

標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 3B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



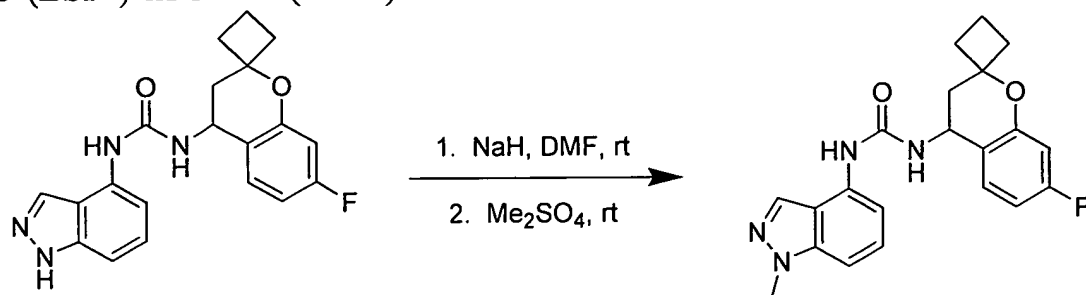
實例 3D

1-(7-氟基螺[吡啶-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 3C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.67 (dd; J = 10.5, 2.7 Hz; 1H), 4.94

(m, 1H), 2.41 (dd; $J = 13.4, 5.5$ Hz; 1H), 2.21 (m, 3H), 1.70-1.97 (m, 4H).

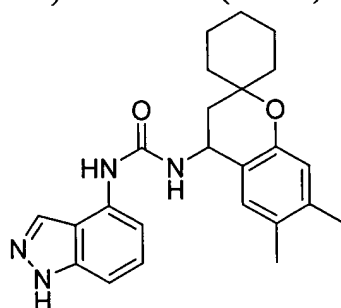
MS (ESI⁺) m/z 367 (M+H).



實例 4

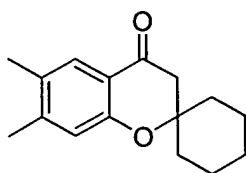
1-(7-氟基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)脲

將實例 3D (483 毫克, 1.32 毫莫耳) 在 N,N -二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中之溶液, 以 60% NaH (65 毫克, 1.63 毫莫耳) 處理, 並將混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。然後添加硫酸二甲酯 (0.14 毫升, 1.48 毫莫耳), 並將反應物攪拌 1 小時。在真空中濃縮, 接著矽膠層析 (98:2 CH_2Cl_2 -甲醇, 溶離劑), 獲得標題化合物, 為灰白色固體 121 毫克 (24%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.66 (dd; $J = 10.5, 7.8$ Hz; 1H), 4.97 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 4H), 1.65-1.99 (m, 3H). MS (ESI⁺) m/z 381 (M+H).



實例 5

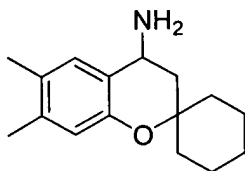
1-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲



實例 5A

6,7-二甲基螺[呔-2,1'-環己]-4-酮

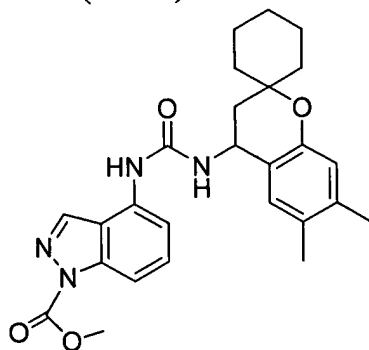
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 4',5'-二甲基-2'-羥基苯乙酮 (Acros, CAS#36436-65-4) 取代 2'-羥基苯乙酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.42-1.62 (m, 10H). MS (DCI⁺) m/z 245 (M+H), 262 (M+NH₄).



實例 5B

6,7-二甲基螺[呔-2,1'-環己]-4-胺

標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 5A 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.23 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.59-1.73 (m, 2H), 1.24-1.53 (m, 8H). MS (DCI⁺) m/z 246 (M+H).

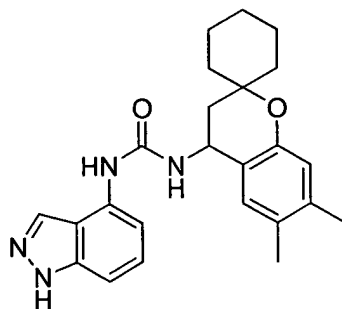


實例 5C

4-(3-(6,7-二甲基螺[呔-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-呔-1-

羧酸甲酯

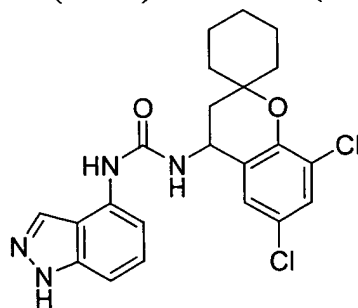
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 5B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 5D

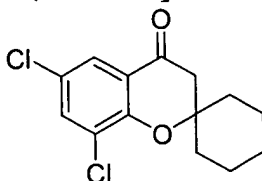
1-(6,7-二甲基螺[吡啶-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 5C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 2.21 (dd; J = 13.9, 6.1 Hz; 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.62-1.77 (m, 4H), 1.44-1.61 (m, 7H). MS (ESI⁺) m/z 405 (M+H).



A-937866 實例 6

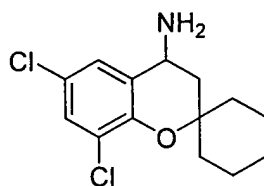
1-(6,8-二氯螺[吡啶-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲



實例 6A

6,8-二氯螺[吡啶-2,1'-環己]-4-酮

標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 3,5-二氯-2-羥基苯乙酮 (Lancaster, CAS#3321-92-4) 取代 2'-羥基苯乙酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 8H). MS (DCI⁺) m/z 284 (M+H).

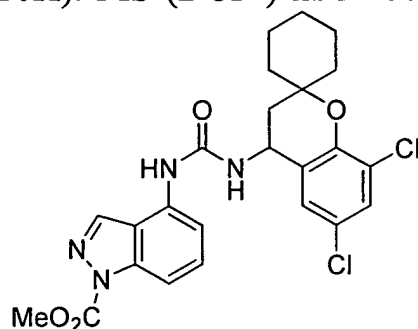


實例 6B

6,8-二氯螺[吡啶-2,1'-環己]-4-胺

將實例 6A (1.001 克, 3.51 毫莫耳)、甲氧基胺鹽酸鹽 (293 毫克, 3.51 毫莫耳) 及吡啶 (1.4 毫升, 17.3 毫莫耳) 在甲醇 (25 毫升) 中之混合物，於室溫下攪拌過夜。在此段時間後，於真空中蒸發溶劑，並使殘留物溶於醚中，且以水及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中蒸發，並使殘留物以共沸方式 (CH₃CN) 進一步乾燥。使殘留物在四氫呋喃 (4 毫升) 中之溶液冷卻至 0°，然後慢慢地以 1M BH₃-四氫呋喃 (5 毫升, 5 毫莫耳) 處理。在添加完成後，使反應物回流 2.5 小時。使混合物冷卻至室溫，並小心地以 H₂O (3 毫升) 與 20% KOH 水溶液 (3 毫升) 處理，接著回流 1 小時。使混合物冷卻，並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以 1N HCl 洗滌。以 2M NaOH 使水層鹼化，接著以醋酸乙酯萃取，獲得標題

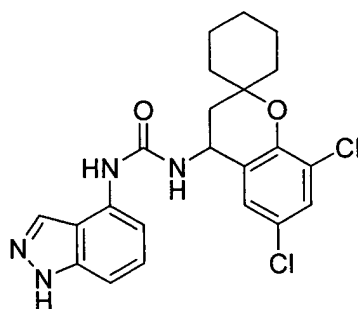
化合物，為黃色油 64 毫克 (6%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.55 (dd; $J = 14.9, 2.7$ Hz; 1H), 7.36 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.20-1.82 (m, 10H). MS (DCI $^+$) m/z 286 (M+H).



實例 6C

4-(3-(6,8-二氯螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

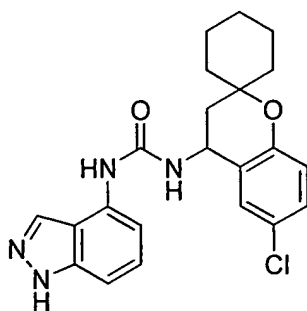
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 6B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 6D

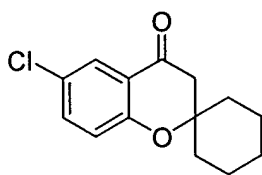
1-(6,8-二氯螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 6C 取代實例 1C 而製成。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.00 (br, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 2.23 (dd; $J = 13.4, 6.6$ Hz; 1H), 1.74-1.85 (m, 4H), 1.43-1.66 (m, 7H). MS (ESI $^+$) m/z 445 (M+H).



實例 7

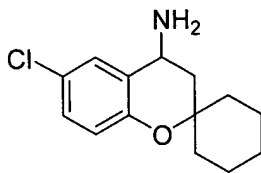
1-(6-氯基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-咪唑-4-基)脲



實例 7A

6-氯基螺[吡-2,1'-環己]-4-酮

標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 5'-氯基-2'-羥基苯乙酮 (Aldrich, CAS#1450-74-4) 取代 2'-羥基苯乙酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd; J = 8.6, 2.7 Hz; 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 8H). MS (DCI⁺) m/z 251 (M+H), 268 (M+NH₄).

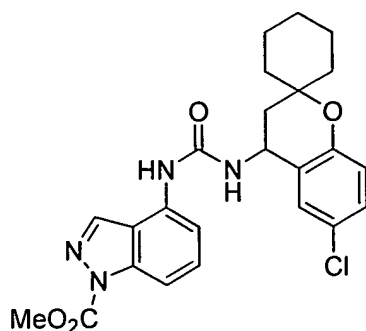


實例 7B

6-氯基螺[吡-2,1'-環己]-4-胺

標題化合物係使用如實例 6B 中所述之程序，以實例 7A 取代實例 6A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (dd; J = 8.8, 2.7 Hz; 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.15-1.74 (M, 11H). MS (DCI⁺) m/z 252

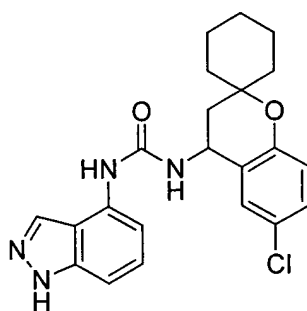
(M+H).



實例 7C

4-(3-(6-氯基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 7B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 7D

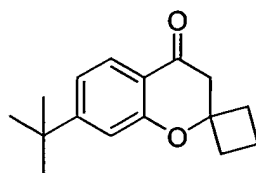
1-(6-氯基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 7C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.02 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.35-1.76 (m, 7H). MS (ESI⁺) m/z 411 (M+H).

1-(7-第三-丁基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

4'-第三-丁基-2'羥基苯乙酮

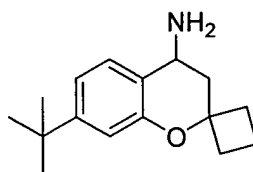
於此粗製醋酸鹽(5.96 克，31.0 毫莫耳)中，添加 AlCl_3 (7.16 克，53.7 毫莫耳)，且將混合物加熱，並在 120°C 下機械攪拌 2.5 小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並以 H_2O 與 6N HCl 小心地使反應淬滅。以醚萃取，接著矽膠層析(95:5 己烷-醋酸乙酯至 9:1 己烷-醋酸乙酯，溶離劑梯度液)，獲得標題化合物，為濃稠黃色油 2.165 克(36%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (br, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). MS (ESI) m/z 193 ($\text{M}+\text{H}$).



實例 8B

7-第三-丁基螺[吡-2,1'-環丁]-4-酮

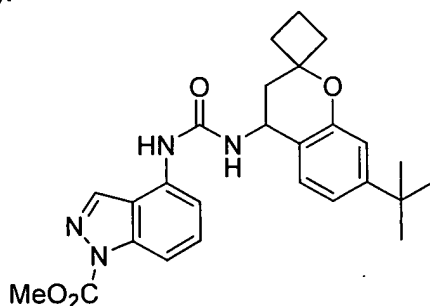
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以實例 8A 取代 2'-羥基苯乙酮，並以環丁酮取代環己酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd; J = 8.5, 1.7 Hz; 1H), 6.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.08-2.26 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). MS (DCI⁺) m/z 245 (M+H), 262 (M+NH₄).



實例 8C

7-第三-丁基螺[吡-2,1'-環丁]-4-胺

標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 8B 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (dd; J = 8.1, 2.1 Hz; 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 1.99-2.21 (m, 3H), 1.65-1.91 (m, 5H), 1.24 (s, 9H). MS (DCI⁺) m/z 246 (M+H).

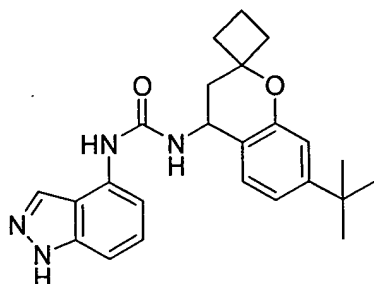


實例 8D

4-(3-(7-第三-丁基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)脲基)-1H-吡唑-1-

羧酸甲酯

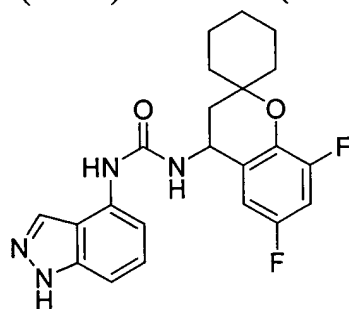
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 8C 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 8E

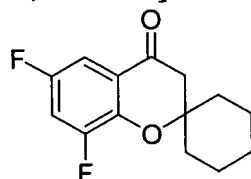
1-(7-第三-丁基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1H-吲唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 8D 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd; J = 7.7, 1.8 Hz; 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 2.14-2.41 (m, 3H), 1.75-1.99 (m, 5H), 1.24 (s, 9H). MS (ESI⁺) m/z 405 (M+H), 427 (M+Na).



實例 9

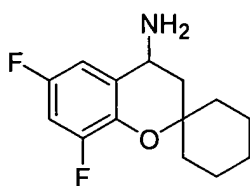
1-(6,8-二氟螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吲唑-4-基)脲



實例 9A

6,8-二氟螺[吡啶-2,1'-環己]-4-酮

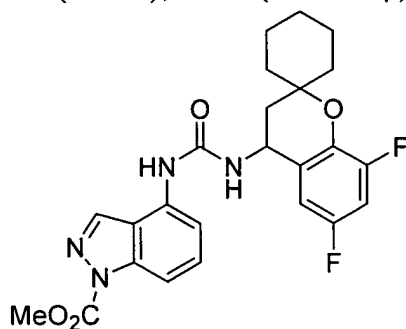
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 3,5-二氟-2-羥基苯乙酮 (Apollo, CAS#140675-42-9) 取代 2'-羥基苯乙酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65-7.72 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 8H). MS (DCI⁺) m/z 253 (M+H).



實例 9B

6,8-二氟螺[吡啶-2,1'-環己]-4-胺

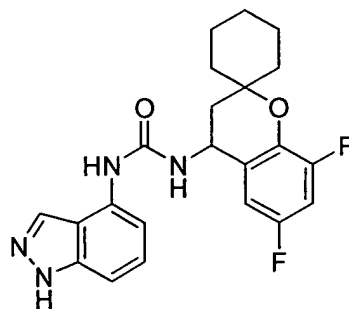
標題化合物係使用如實例 6B 中所述之程序，以實例 9A 取代實例 6A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.20-7.25 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.33-1.73 (M, 11H). MS (DCI⁺) m/z 254 (M+H), 271 (M+NH₄).



實例 9C

4-(3-(6,8-二氟螺[吡啶-2,1'-環己]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯

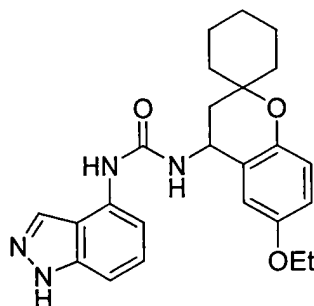
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 9B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 9D

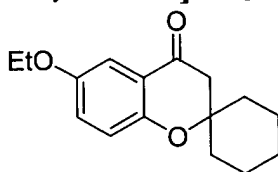
1-(6,8-二氟螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 9C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 5H), 1.44-1.63 (m, 6H). MS (ESI⁺) m/z 413 (M+H), 435 (M+Na).



實例 10

1-(6-乙氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

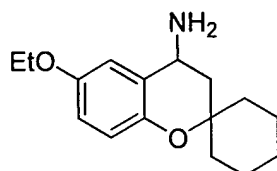


實例 10A

6-乙氧基螺[吡-2,1'-環己]-4-酮

標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 5'-乙氧基-2'-羥基苯乙酮 (Aldrich, CAS#56414-14-3) 取代 2'-羥基苯乙酮而

製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.13-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.39-1.66 (m, 8H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (DCI⁺) m/z 261 (M+H), 278 (M+NH₄).

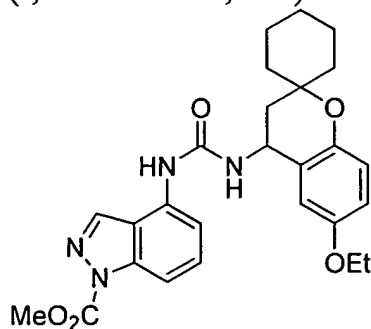


實例 10B

6-乙氧基螺[吡啶-2,1'-環己]-4-胺

將實例 10A (1.182 克, 4.55 毫莫耳)、甲氧基胺鹽酸鹽 (380 毫克, 4.55 毫莫耳) 及吡啶 (1.8 毫升, 22.3 毫莫耳) 在甲醇 (15 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌過夜。在此段時間後, 於真空中蒸發溶劑, 然後, 使殘留物溶於醚中, 並以水及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 並在真空中蒸發, 且使殘留物以共沸方式 (CH₃CN) 進一步乾燥。將殘留物 (942 毫克, 3.26 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之溶液, 以 1M LiAlH₄ 在四氫呋喃 (5 毫升, 5 毫莫耳) 中慢慢處理。在添加完成後, 使反應物回流 2.5 小時。使混合物冷卻至室溫, 並以水小心地使反應淬滅, 然後過濾。將過濾墊以醋酸乙酯洗滌, 並使合併之濾液在真空中蒸發, 而得金色油。使其溶於醚中, 且以 1N HCl 萃取, 接著以 2N NaOH 使酸性萃液鹼化, 及以醋酸乙酯萃取。使有機萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 接著在真空中蒸發, 獲得標題化合物, 為金色油 320 毫克 (38%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.58-6.66 (m, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.04 (m, 1H),

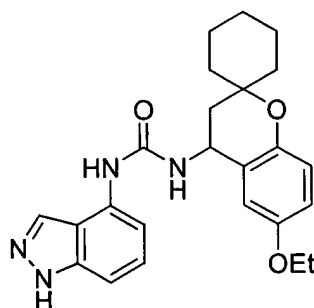
1.36-1.77 (M, 11H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (DCI⁺) m/z 262 (M+H).



實例 10C

4-(3-(6-乙氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯

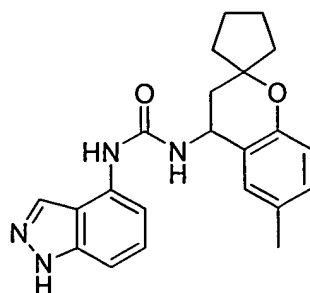
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 10B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 10D

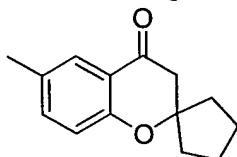
1-(6-乙氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 10C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.99 (br, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68 (dd; J = 7.8, 1.5 Hz; 1H), 7.21 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.42-1.59 (m, 7H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI⁺) 421 (M+H).



實例 11

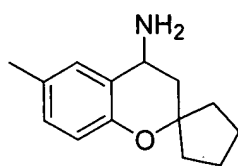
1-(1H-吲唑-4-基)-3-(6-甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲



實例 11A

6-甲基螺[吡-2,1'-環戊]-4-酮

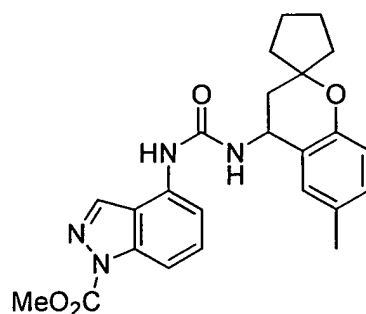
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 2'-羥基-5'-甲基苯乙酮 (Aldrich, CAS#1450-72-2) 取代 2'-羥基苯乙酮，並以環戊酮取代環己酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.59-1.79 (m, 6H). MS (DCI⁺) m/z 217 (M+H), 234 (M+NH₄).



實例 11B

6-甲基螺[吡-2,1'-環戊]-4-胺

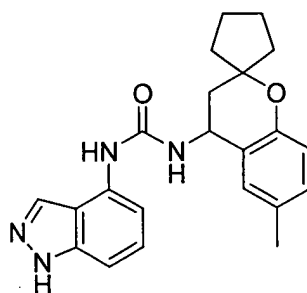
標題化合物係使用如實例 10B 中所述之程序，以實例 11A 取代實例 10A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.84 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.43-1.86 (m, 9H). MS (DCI⁺) m/z 218 (M+H).



實例 11C

4-(3-(6-甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲基)-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

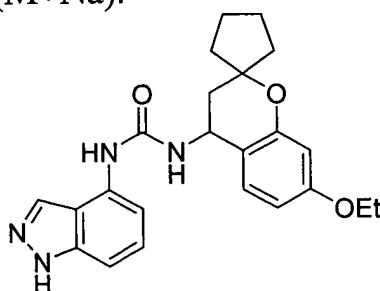
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 11B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 11D

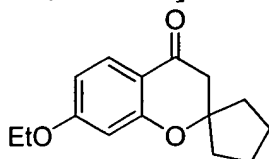
1-(1H-吡唑-4-基)-3-(6-甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 11C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.39-1.83 (m, 9H). MS (ESI⁺) 377 (M+H), 399 (M+Na).



實例 12

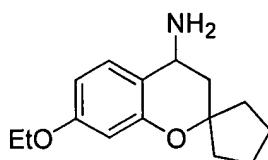
1-(7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲



實例 12A

7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊]-4-酮

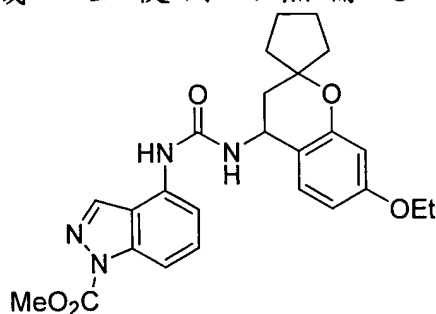
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 4'-乙氧基-2'-羥基苯乙酮 (Aldrich, CAS#37470-42-1) 取代 2'-羥基苯乙酮，並以環戊酮取代環己酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (dd; J = 8.4, 2.3 Hz; 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (DCI⁺) m/z 247 (M+H), 264 (M+NH₄).



實例 12B

7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊]-4-胺

標題化合物係使用如實例 10B 中所述之程序，以實例 12A 取代實例 10A 而製成，且使用而無需進一步純化。

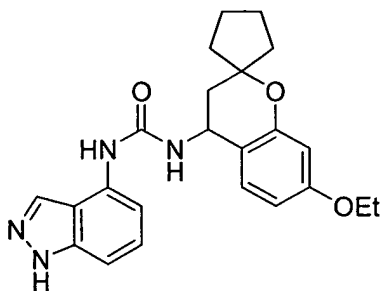


實例 12C

4-(3-(7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲基)-1H-吡唑-1-

羧酸甲酯

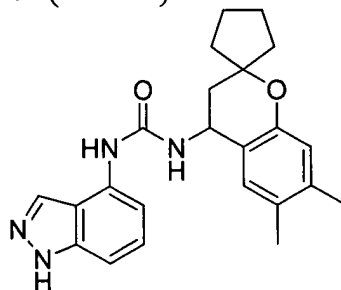
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 12B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 12D

1-(7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 12C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.99 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.50 (dd; J = 8.5, 2.5 Hz; 1H), 6.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.61-1.84 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H), 429 (M+Na).

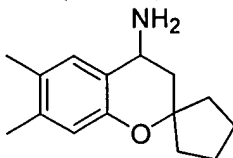


實例 13

1-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)-3-(1H-吡唑-4-基)脲

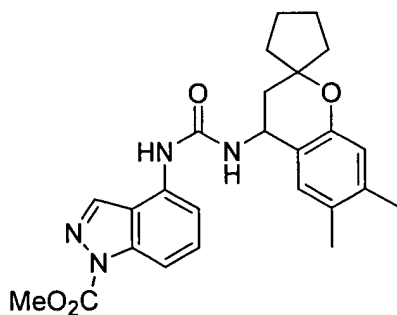
6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊]-4-酮

標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 4',5'-二甲基-2'-羥基苯乙酮 (Acros, CAS#36436-65-4) 取代 2'-羥基苯乙酮，並以環戊酮取代環己酮而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.46 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 6H). MS (DCI⁺) m/z 231 (M+H), 248 (M+NH₄).



6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊]-4-胺

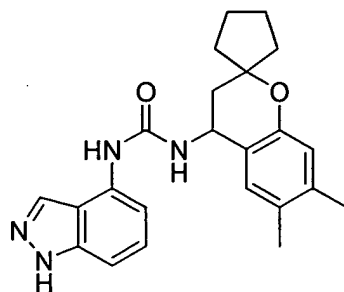
標題化合物係使用如實例10B中所述之程序，以實例13A取代實例10A而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.69 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.41-1.86 (m, 9H).



實例 13C

4-(3-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲基)-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

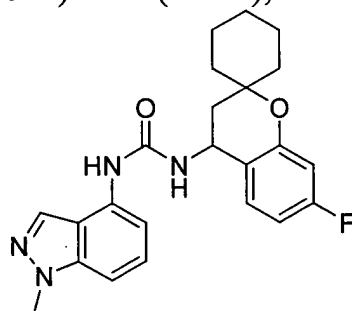
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 13B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 13D

1-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)-3-(1H-咪唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 13C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.55-1.84 (m, 8H). MS (ESI⁺) 391 (M+H), 413 (M+Na).

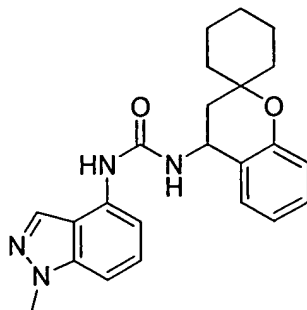


A-931882 實例 14

1-(7-氟基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 4 中所述之程序，以實例 2D 取代實例 3D 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd; J = 7.9, 1.1 Hz; 1H), 7.25-7.35 (m, 2H),

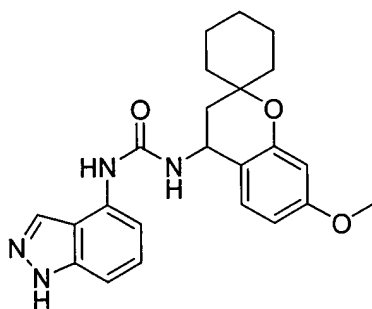
7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.62-6.78 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.51-1.75 (M, 11H). MS (ESI⁺) m/z 409 (M+H), 431 (M+Na).



A-931915 實例 15

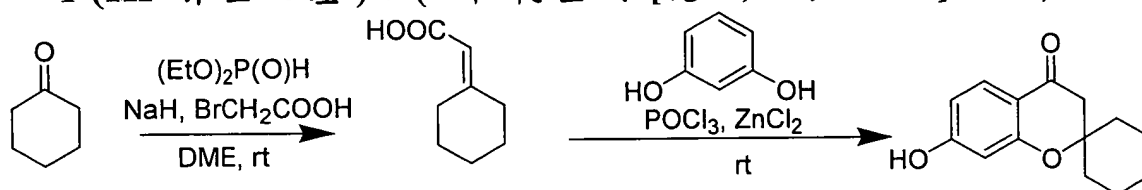
1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(螺[吡-2,1'-環己烷]4-基)脲

標題化合物係使用如實例 4 中所述之程序，以實例 1D 取代實例 3D 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.42-1.77 (M, 11H). MS (ESI⁺) m/z 391 (M+H).



A-919014 實例 16

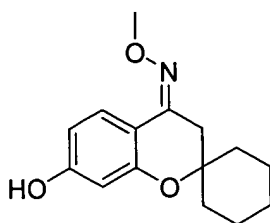
1-(1H-吡啶-4-基)-3-(7-甲氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲



實例 16A

7-羥基螺[吡啶-2,1'-環己烷]-4-酮

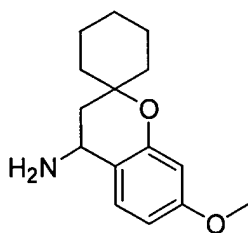
於亞磷酸二乙酯(4毫升, 31.0毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(100毫升)中之溶液內, 添加60% NaH (3.72克, 93毫莫耳)。當氣體釋出已大概停止時(10分鐘), 慢慢添加溴醋酸(4.3克, 30.9毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷(30毫升)中之溶液。當氣體釋出已再一次停止時, 逐滴添加環己酮(3.2毫升, 30.9毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時, 然後以乙醇(5毫升)使反應淬滅, 並倒入冰水中。將水層以醚洗滌, 以濃HCl酸化至pH 4, 然後以醚萃取。使萃液以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發。標題化合物係以黃橘色油獲得, 將其在POCl₃(25毫升, 268.2毫莫耳)中, 與間苯二酚(3.39克, 30.8毫莫耳)及ZnCl₂(5.9克, 43.3毫莫耳)混合。將混合物於室溫下攪拌5.5小時, 然後傾倒在冰上。以醋酸乙酯萃取, 接著以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 且在真空中蒸發, 獲得粗產物, 為暗橘色油。於矽膠上層析(7:3己烷-醋酸乙酯, 溶離劑), 產生標題化合物, 為灰白色固體3.14克(44%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (br, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.44-1.87 (m, 10H). MS (DCI⁺) m/z 233 (M+H).



實例 16B

7-羥基螺[吡啶-2,1'-環己烷]-4-一鄰-甲基肟

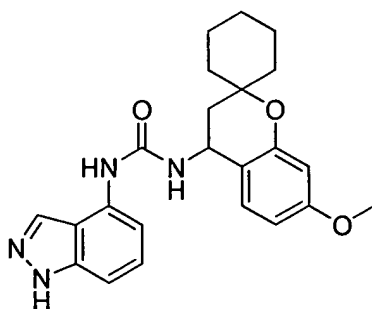
於室溫下，將得自實例 16A 之產物 (479 毫克，2.06 毫莫耳)、甲氧基胺鹽酸鹽 (275 毫克，3.29 毫莫耳) 及吡啶 (0.36 毫升，4.45 毫莫耳) 在甲醇 (5 毫升) 中攪拌過夜。在此段時間後，於真空中蒸發溶劑，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，且以 1N HCl 與鹽水洗滌。使有機溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並在真空中蒸發。於矽膠上層析 (4:1 己烷-醋酸乙酯，溶離劑)，獲得標題化合物，為無色油 524 毫克 (97%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (br, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.25-1.79 (m, 10H). MS (DCI^+) m/z 262 ($\text{M}+\text{H}$).



實例 16C

7-甲氧基螺[吡-2,1'-環己]-4-胺

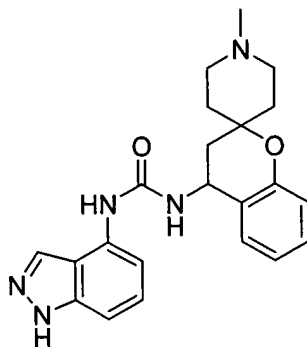
於 65°C 下，將得自 16B 之產物 (0.169 克，0.647 毫莫耳) 與 MeI (0.080 毫升，1.3 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (0.267 克，1.93 毫莫耳) 在丙酮 (2 毫升) 中一起攪拌過夜。蒸發溶劑，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水，接著以鹽水洗滌，然後脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮。使粗製物質溶於甲醇 (5 毫升) 中，並在 H_2 (60 psi) 下，與阮尼鎳 (300 毫克) 一起振盪過夜。過濾混合物，並蒸發，而得 0.195 克粗製胺，為薄膜狀白色固體，將其採用而無需進一步純化。



實例 16D

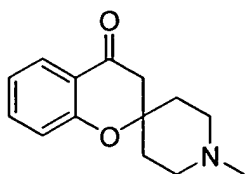
1-(1H-吡啶-4-基)-3-(7-甲氧基螺[吡啶-2,1'-環己烷]-4-基)脲

於室溫下，將實例 16C 之產物 (0.195 克) 與實例 1H 之產物 (0.215 克，0.647 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.15 毫升，0.86 毫莫耳) 在 2 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中一起攪拌 1 小時。在此段時間後，將混合物以 H₂O 稀釋。藉過濾收集如此形成之沉澱物，溶於甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (0.5 毫升) 中，並以 1N NaOH 水溶液 (0.75 毫升，0.75 毫莫耳) 處理。將混合物於室溫下攪拌 3 小時，並以 H₂O 沉澱。使沉澱物溶於醋酸乙酯中，且以水及鹽水洗滌，及脫水乾燥 (Na₂SO₄)，並蒸發，而得產物，為黃褐色固體 (0.219 克，0.540 毫莫耳，83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.22 (dd, 1H), 1.25-1.80 (m, 12H); MS (ESI⁺) m/z 407.2 (M+H).



A-941298 實例 17

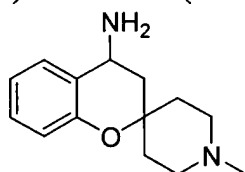
1-(1H-吡唑-4-基)-3-(1'-甲基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-基)脲



實例 17A

1'-甲基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-酮

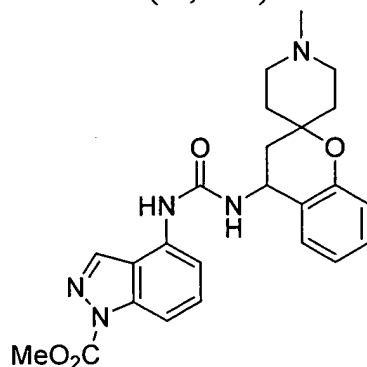
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以 1-甲基-4-六氫吡啶酮取代環己酮而製成。¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (dd; J = 7.9, 1.7 Hz; 1H), 7.56 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.23-2.37 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H). MS (DCI⁺) m/z 232 (M+H).



實例 17B

1'-甲基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-胺

標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 17A 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.84 (td; J = 7.5, 1.1 Hz; 1H), 6.70 (dd; J = 8.2, 1.0 Hz; 1H), 3.85 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.47-1.72 (m, 5H). MS (DCI⁺) m/z 233 (M+H).

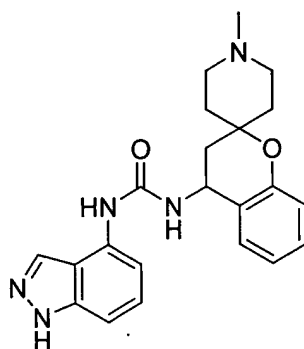


實例 17C

4-(3-(1'-甲基螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-

羧酸甲酯

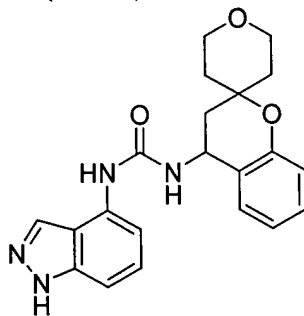
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 17B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 17D

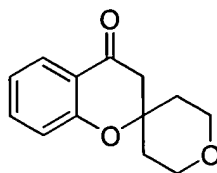
1-(1H-吡啶-4-基)-3-(1'-甲基螺[吡-2,4'-六氫吡啶]-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 17C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.63-1.81 (m, 5H). MS (ESI⁺) m/z 392 (M+H), 414 (M+Na).



實例 18

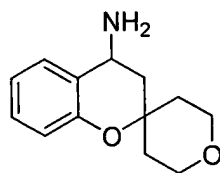
1-(1H-吡唑-4-基)-3-(2',3',5',6'-四氫螺[吡喃-2,4'-哌喃]-4-基)脲



實例 18A

2',3',5',6'-四氫螺[吡喃-2,4'-哌喃]-4-酮

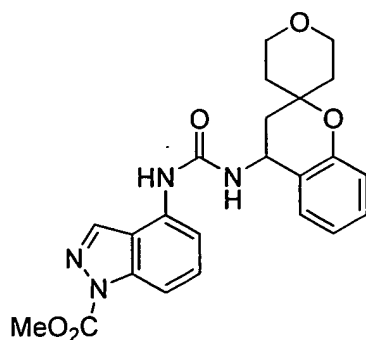
標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以四氫-4H-哌喃-4-酮取代環己酮而製成。¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (dd; J = 7.8, 1.7 Hz; 1H), 7.58 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 1.70-1.87 (m, 4H). MS (DCI⁺) m/z 219 (M+H), 236 (M+NH₄).



實例 18B

2',3',5',6'-四氫螺[吡喃-2,4'-哌喃]-4-胺

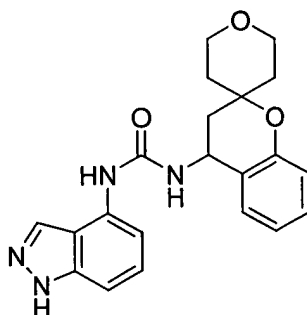
標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 18A 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (td; J = 7.5, 1.4 Hz; 1H), 6.75 (dd; J = 8.1, 1.0 Hz; 1H), 3.87 (m, 1H), 3.56-3.82 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.50-1.69 (m, 4H). MS (DCI⁺) m/z 220 (M+H).



實例 18C

4-(3-(2',3',5',6'-四氫螺[呔-2,4'-哌喃]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯

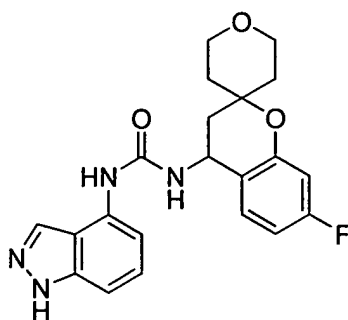
標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 18B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 18D

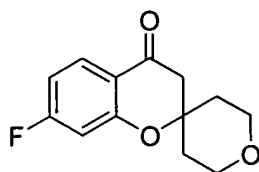
1-(1H-吡啶-4-基)-3-(2',3',5',6'-四氫螺[呔-2,4'-哌喃]-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 18C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.95 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.61-3.82 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/z 379 (M+H), 401 (M+Na).



實例 19

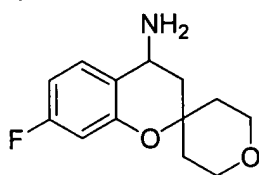
1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-吡喃]-4-基)-3-(1H-咪唑-4-基)脲



實例 19A

7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-吡喃]-4-酮

標題化合物係使用如實例 1A 中所述之程序，以四氫-4H-吡喃-4-酮取代環己酮，並以 4'-氟基-2'-羥基苯乙酮取代 2'-羥基苯乙酮而製成。¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.80 (dd, J = 8.81, 6.78 Hz, 1H), 6.87-7.01 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H). MS (DCI⁺) m/z 237 (M+H), 254 (M+NH₄).

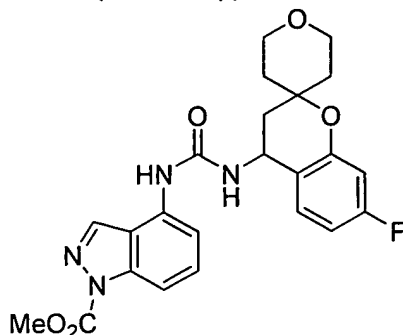


實例 19B

7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-吡喃]-4-胺

標題化合物係使用如實例 1B 中所述之程序，以實例 19A 取代實例 1A 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 8.65, 2.71 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 10.85, 2.71 Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H),

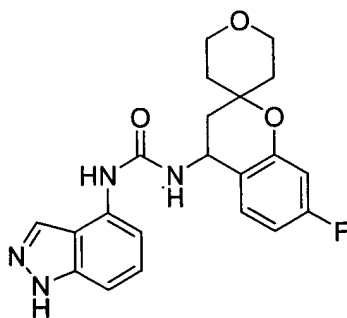
2.04-2.14 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H). MS (DCI⁺) m/z 238 (M+H), 255 (M+NH₄).



實例 19C

4-(3-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡-2,4'-哌喃]-4-基)脲基)-1H-吡啶
-1-羧酸甲酯

標題化合物係使用如實例 1C 中所述之程序，以實例 19B 取代實例 1B 而製成。然後，使用粗製化合物而無需進一步純化。



實例 19D

1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡-2,4'-哌喃]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲

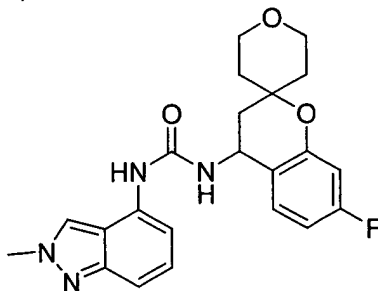
標題化合物係使用如實例 1D 中所述之程序，以實例 19C 取代實例 1C 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.14 Hz, 1H), 6.69-6.81 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 2H), 1.69-1.84

(m, 4H). MS (ESI⁺) m/z 397 (M+H), 419 (M+Na).

實例 20

1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)脲

標題化合物係使用如實例 4 中所述之程序，以實例 19D 取代實例 3D 而製成。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.72-6.81 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 5H).



實例 21

1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-4-基)脲

標題化合物係以在實例 20 製備中之副產物獲得。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55-8.59 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.64-6.81 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.69-3.79 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 5H). MS (ESI⁺) m/z 411 (M+H), 433 (M+Na).

生物學活性

活體外數據-抑制功效之測定

Dulbecco 氏變性 Eagle 培養基 (D-MEM)(具有 4.5 毫克 / 毫升葡

葡萄糖)與牛胎兒血清皆得自 Hyclone 實驗室公司 (Logan, Utah) 。 Dulbecco 氏磷酸鹽緩衝之鹽水 (D-PBS)(具有 1 毫克 / 毫升葡萄糖與 3.6 毫克 / 升丙酮酸 Na)(未具有酚紅) 、 L-麩醯胺、潮霉素 B 及 LipofectamineTM 均得自生命技術 (Grand Island, NY) 。 G418 硫酸鹽係得自 Calbiochem-Novabiochem 公司 (San Diego, CA) 。 辣椒素 (8- 甲基 -N- 香草基 -6- 壬烯醯胺) 係得自 Sigma-Aldrich 公司 (St.Louis, MO) 。 Fluo-4 AM (N-[4-[6-[(乙醯氧基) 甲氧基]-2,7- 二氟 -3- 酮基 -3H- 吡 -9- 基]-2-[2-[2-[雙 [2-[(乙醯氧基) 甲氧基]-2- 氧基乙基] 胺基]-5- 甲基苯氧基] 乙氧基] 苯基]-N-[2-[(乙醯氧基) 甲氧基]-2- 氧基乙基]- 甘胺酸 (乙醯氧基) 甲酯) 係購自 Molecular Probes (Eugene, OR) 。

人類 VR1 受體之 cDNA 係藉由反轉錄酶 - 聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) ， 自藉由 Clontech (Palo Alto, CA) 提供之人類小腸聚 A+RNA 單離，使用意欲圍繞引發與終止密碼子而與已發表之順序相同之引物 (Hayes 等人, Pain 88: 205-215, 2000) 。 使所形成之 cDNA PCR 產物次代無性繁殖至 pCIneo 哺乳動物表現載體 (Promega) 中，並使用螢光染料 - 鏈終止劑試劑 (Prism, Perkin-Elmer Applied Biosystems 部門) 與 Perkin-Elmer Applied Biosystems 373 型 DNA 定序器或 310 型基因分析器完全定序。使 hVR1c DNA 編碼之表現質粒，係使用 LipofectamineTM，個別轉移感染至 1321N1 人類星細胞瘤細胞中。轉移感染後四十八小時，以含有 800 微克 / 毫升基因素 (Gibco BRL) 之生長培養基選擇新霉素抗藥性細胞。將存活個別菌落單離，並篩檢 VR1 受體活性。使表現重組均聚體 VR1 受體之細胞，於 37°C

及潮濕 5% CO₂ 大氣下，保持在含有 4mM L- 麩醯胺、300 微克 / 毫升 G418 (Cal-biochem) 及 10% 牛胎兒血清之 D-MEM 中。

化合物在 VR1 受體處之功能活性係以 Ca²⁺ 流入量檢測與胞內 Ca²⁺ 含量 ([Ca²⁺]_i) 之度量進行測定。所有化合物均涵蓋 11-點半對數濃度範圍進行測試。化合物溶液係在 D-PBS (4x 最後濃度) 中製成，並連續稀釋越過 96-井 v-底部組織培養板，使用 Biomek 2000 機器人自動化工作站 (Beckman-Coulter 公司, Fullerton, CA)。VR1 催動劑辣椒素之 0.2 μM 溶液亦在 D-PBS 中製成。螢光 Ca²⁺ 螯合染料 fluo-4 係作為 96-井格式中相對 [Ca²⁺]_i 含量之指示劑使用，使用螢光成像板讀取器 (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)。使細胞在 96-井黑色壁組織培養板中生長至匯合。然後，在檢測之前，於 23°C 下，將細胞裝填每井 100 微升之 fluo-4 AM (2 μM，在 D-PBS 中)，歷經 1-2 小時。進行細胞洗滌，以移除胞外 fluo-4 AM (每井 2 x 1 毫升 D-PBS)，接著將細胞放置在 FLIPR 儀器之讀取室中。將 50 微升化合物溶液在實驗操作之 10 秒時間標示下添加至細胞中。然後，在 3 分鐘時間延遲後，於 190 秒時間標示下添加 50 微升辣椒素溶液 (最後濃度 0.05 μM) (最後體積 = 200 微升)，以激發 VR1 受體。實驗操作之時間長度為 240 秒。螢光讀取係在 1 至 5 秒間隔下，於整個實驗操作過程施行。於相對螢光單位上之峰值增加 (減去基線) 係計算自 190 秒時間標示，至實驗操作結束，且以 0.05 μM 辣椒素 (對照組) 回應之百分比表示。數據之曲線吻合係在 GraphPad Prism® (GraphPad 軟體公司, San Diego, CA) 中，使用四參數計算術 Hill 方程式解

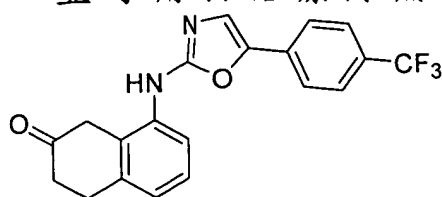
出，並計算 IC_{50} 值。

已發現本發明化合物為類香草素受體亞型 1 (VR1) 受體之拮抗劑，具有 IC_{50} 低於 $1 \mu M$ ，較佳係低於 $0.5 \mu M$ ，更佳係低於 $0.1 \mu M$ ，而最佳係低於 $0.1 \mu M$ 。

活體內數據-抗感受傷害作用之測定

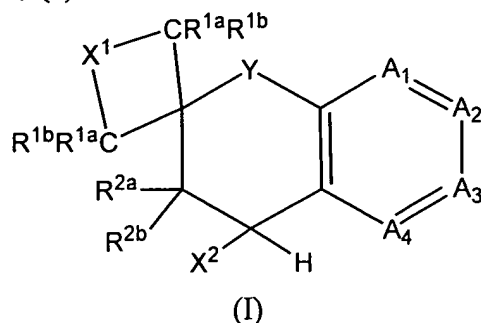
實驗係於 400 隻體重 20-25 克之成年雄性 129J 老鼠 (Jackson 實驗室, Bar Harbor, ME) 上進行。將老鼠保持在飼養所中，保持在 $22^{\circ}C$ 下，並 12 小時亮-暗循環交替，且食物與水可無限制地取用。所有實驗均在光循環期間進行。將動物隨機地區分成各 10 隻老鼠之個別組群。每隻動物僅使用於一次實驗中，並緊接於實驗完成之後被犧牲。所有動物處理與實驗程序均由 IACUC 委員會認可。完全 Freund 氏佐劑所引致之熱痛覺過敏 (CFA) 檢測係描述於 Pircio 等人 *Eur J Pharmacol.* 第 31(2) 卷，第 207-215 頁 (1975) 中。慢性炎性痛覺過敏係在測試之前 48 小時，於注射完全 Freund 氏佐劑 (CFA, 50%, 150 微升) 至右後足掌之足底表面後，在一組大白鼠中引致。熱感受傷害低限係在大白鼠之三個不同組群中度量。 ED_{50} 係以口服投藥為基礎進行測定。經測試關於活體內活性之化合物，係具有 ED_{50} 低於 500 毫微莫耳/公斤。

活體外與活體內數據証實本發明之化合物會拮抗 VR1 受體，並可用於治療疼痛、膀胱活動過度及尿失禁。



五、中文發明摘要：

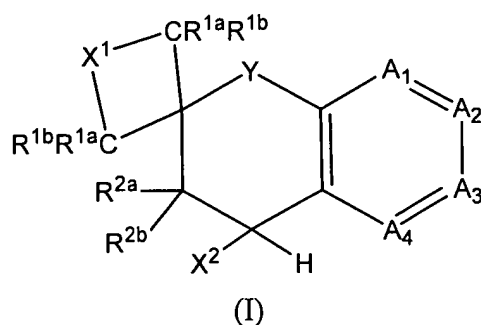
本發明係針對式(I)化合物



其中變數 X^1 , X^2 , Y , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 及 A_4 均如說明文中之定義，及使用方法，以治療疼痛、神經病原性疼痛、感覺異常、與發炎有關聯之疼痛或炎症疾病、炎症痛覺過敏、膀胱活動過度及尿失禁。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to compounds of formula (I)



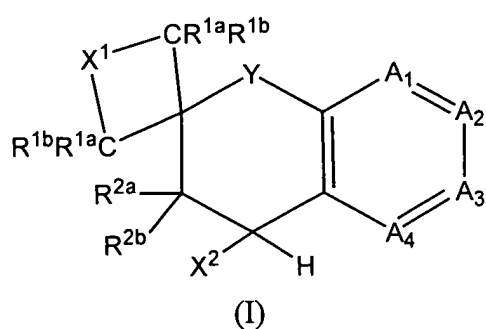
wherein variables X^1 , X^2 , Y , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 , and A_4 are as defined in the description, and methods of use to treat pain, neuropathic pain, allodynia, pain associated with inflammation or an inflammatory disease, inflammatory hyperalgesia, bladder overactivity, and urinary incontinence.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

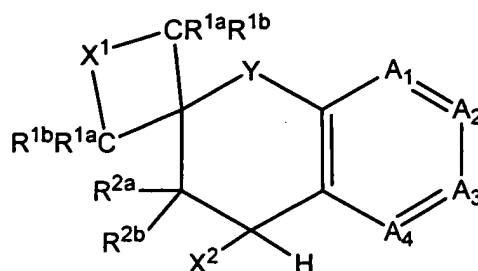
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

100年10月6日修正本

1. 一種具有式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽或組合，
其中



(I)

X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m--$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_n G^1-$ 或 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$;

m 為 1、2 或 3；

n 為 1、2 或 3；

p 為 1；

G^1 為 O 或 $N(R^x)$ ；

R^{1a} 與 R^{1b} ，在每一存在處，係獨立為氫；

R^{2a} 與 R^{2b} ，在每一存在處，係獨立為氫；

R^x 為氫或烷基；

A_1 為 CR^3 ；

A_2 為 CR^4 ；

A_3 為 CR^5 ；

A_4 為 CR^6 ；

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各獨立選自由下列所組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、烷氧基、鹵烷氧基、 $-OR_E$ 、 $-O-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$ 、 $-N(R_A)(R_B)$ 、 $-C(O)R_B$ 、 $-C(O)N(R_A)(R_B)$ 、 $-C(O)OR_B$ 、 $-S(R_B)$ 、 $-S(O)R_B$ 、 $-S(O)_2R_B$ 、 $-S(O)_2N(R_A)(R_B)$ 、 R_E 及 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$ ；

q 為 1、2、3、4、5 或 6；

R_A 在每一存在處係獨立為氫、烷基或鹵烷基；

R_B 在每一存在處係獨立為氫、烷基、烯基、鹵烷基、 R_E 或 $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$ ，

R_E 在每一存在處係獨立為單環狀或雙環狀環，獨立選自包括環烷基、環烯基、雜環、雜芳基及芳基；其中各 R_E 係獨立為未經取代或被 1、2、3 或 4 個取代基取代，取代基選自由下列所組成之群：烷基、鹵烷基、鹵素、酮基、-CN、-NO₂、-OH、烷氧基、鹵烷氧基、-NH₂、-N(H)(烷基)、-N(烷基)₂、-N(H)C(O)烷基、-N(烷基)C(O)烷基、-N(H)C(O)O烷基、-N(烷基)C(O)O烷基、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(烷基)、-C(O)N(烷基)₂、-S(烷基)、-S(O)烷基、-S(O)₂烷基、-S(O)₂N(H)₂、-S(O)₂N(H)(烷基)及 -S(O)₂N(烷基)₂；

Y 為 -O-；

X^2 為 -N(H)C(O)N(H)-Z；且

Z 為吡啶基；其中各 Z 係獨立為未經取代或被 1、2、3 或 4 個取代基取代，取代基選自由下列所組成之群：烷基、-C(O)OH 及 -C(O)O烷基；

其中單環狀雜環為非芳族、飽和或部份不飽和烴環系統，含有至少一個選自由氧、氮及硫所組成之群之雜原子；

其中雙環狀雜環為經稠合至苯基、單環狀環烯基、單環狀環烷基或單環狀雜環基團之單環狀雜環，

其中單環狀雜芳基為芳族五-或六-員環，其中至少一個

原子係選自由N、O及S所組成之群，而其餘原子為碳，

其中雙環狀雜芳基為經稠合至苯基、單環狀環烷基、單環狀環烯基、單環狀雜環或單環狀雜芳基之單環狀雜芳基，

其中單環狀芳基為苯基，且

其中雙環狀芳基為稠合至單環狀環烷基、單環狀環烯基或其他苯基之苯基。

2. 如請求項1之化合物，其中

X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$ ；

m 為 1、2 或 3；且

R^{1a} 與 R^{1b} 均如請求項1中之定義。

3. 如請求項2之化合物，其中

m 為 1。

4. 如請求項3之化合物，其係選自包括：

4-(3-(7-氟基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(7-氟基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

1-(7-氟基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)脲；

及

1-(7-第三-丁基螺[吡-2,1'-環丁烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲。

5. 如請求項1之化合物，其中

X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$ ；

n 為 1、2 或 3；

R^{1a} 與 R^{1b} 均如請求項1中之定義；且

G^1 為 O 或 $N(R^x)$ 。

6. 如請求項 5 之化合物，其中

G^1 為 O。

7. 如請求項 1 之化合物，其中化合物係選自由下列所組成之群：

1-(1H-吡啶-4-基)-3-(2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)脲；

4-(3-(2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

4-(3-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)脲；及

1-(7-氟基-2',3',5',6'-四氫螺[吡啶-2,4'-哌喃]-4-基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-4-基)脲。

8. 如請求項 5 之化合物，其中

G^1 為 $N(R^x)$ 。

9. 如請求項 1 之化合物，其中化合物係選自由下列所組成之群：

1-(1H-吡啶-4-基)-3-(1'-甲基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-基)脲；與

4-(3-(1'-甲基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯。

10. 如請求項 1 之化合物，其中

X^1 為 $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$;

R^{1a} 與 R^{1b} 均如請求項 1 中之定義；且

p 為 1。

11. 如請求項 2 之化合物，其中

m 為 2。

12. 如請求項 11 之化合物，其係選自由下列所組成之群：

4-(3-(6-甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(1H-吡啶-4-基)-3-(6-甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲；

4-(3-(7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(7-乙氧基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

4-(3-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；及

1-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環戊烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲。

13. 如請求項 2 之化合物，其中

m 為 3。

14. 如請求項 13 之化合物，其係選自由下列所組成之群：

4-(3-螺[吡-2,1'-環己]-4-基脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(1H-吡啶-4-基)-3-(螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲；

4-(3-(7-氟基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(7-氟基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

4-(3-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸

甲酯；

1-(6,7-二甲基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

4-(3-(6,8-二氯螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(6,8-二氯螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

4-(3-(6,8-二氯螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(6,8-二氯螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

4-(3-(6-乙氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯；

1-(6-乙氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；

1-(7-氯基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)脲；

1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲；

1-(1H-吡啶-4-基)-3-(7-甲氧基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲；

1-(6-氯基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲；及

4-(3-(6-氯基螺[吡-2,1'-環己烷]-4-基)脲基)-1H-吡啶-1-羧酸甲酯。

15. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。
16. 一種如請求項1之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療因類香草素受體活性所造成或使更為惡化之病症。
17. 如請求項16之用途，其中病症係在投予該藥劑後，藉由抑制類香草素受體亞型1 (VR1) 活性而被改善。

18. 如請求項 17 之用途，其中病症係選自疼痛、神經病理性疼痛、感覺異常、與發炎有關聯之疼痛、炎性痛覺過敏、膀胱活動過度及尿失禁。
19. 一種如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之宿主哺乳動物中治療膀胱活動過度。
20. 一種如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之宿主哺乳動物中治療尿失禁。
21. 一種治療上有效量之如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之宿主哺乳動物中治療疼痛。
22. 一種如請求項 1 之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在需要治療之宿主哺乳動物中治療炎性痛覺過敏。