



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I845708 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：109120315

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/12 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**A61K31/4427(2006.01)**A61P3/00 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/18

世界智慧財產權組織

PCT/EP2019/065963

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72)發明人：波利 馬汀 BOLLI, MARTIN (CH)；布洛奇 克利斯汀 BROTSCHI, CHRISTINE
(CH)；勒卡 西瑞 LESCOP, CYRILLE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2481725A1

審查人員：徐永任

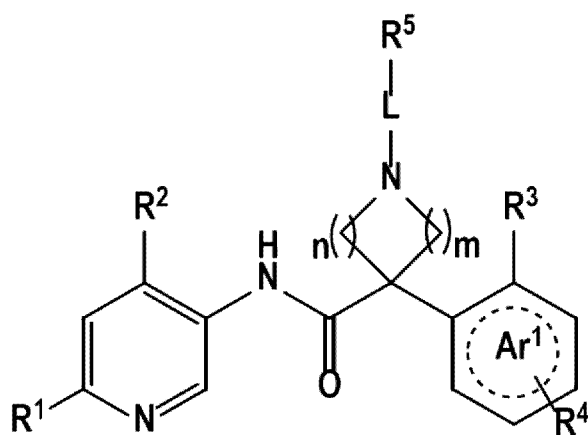
申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 132 頁

(54)名稱

吡啶-3-基衍生物

(57)摘要

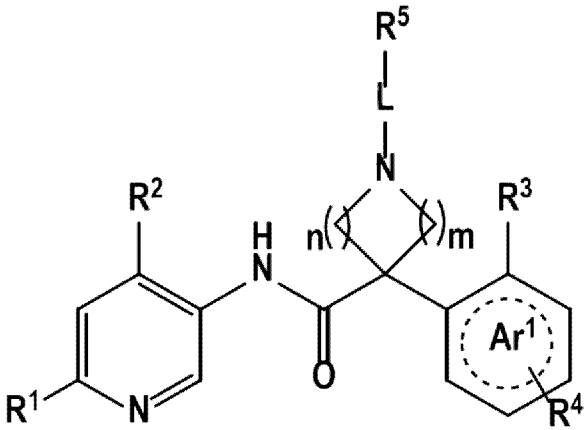
本發明係關於式(I)之吡啶-3-基衍生物，



式(I)

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Ar¹、L、m 及 n 如實施方式其製備中所描述；其醫藥學上可接受之鹽；及其作為藥劑之用途；含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；且尤其係關於其作為 LPA1 受體調節劑之用途。

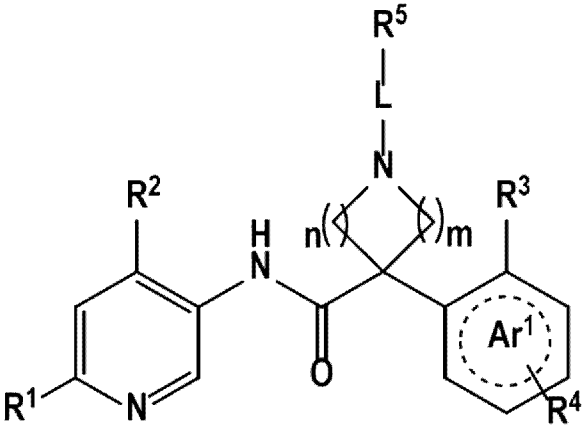
The present invention relates to pyridin-3-yl derivatives of Formula (I)



Formula (I)

wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Ar¹, L, m and n are as described in the description, their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of Formula (I), and especially to their use as LPA1 receptor modulators.

特徵化學式：



式(I)



I845708

【發明摘要】

【中文發明名稱】

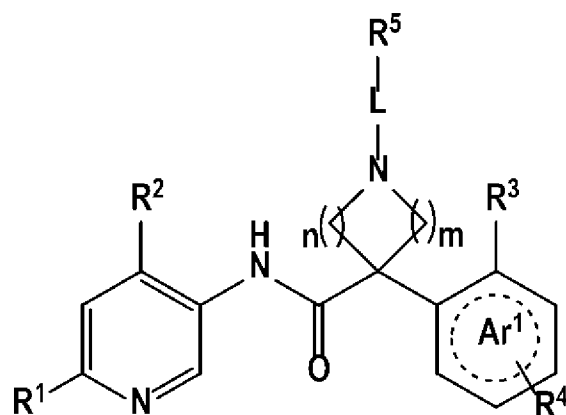
吡啶-3-基衍生物

【英文發明名稱】

PYRIDIN-3-YL DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式(I)之吡啶-3-基衍生物，

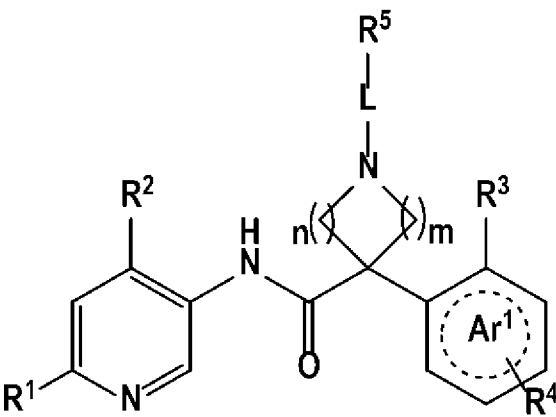


式(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Ar^1 、 L 、 m 及 n 如實施方式其製備中所描述；其醫藥學上可接受之鹽；及其作為藥劑之用途；含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物；且尤其係關於其作為LPA1受體調節劑之用途。

【英文】

The present invention relates to pyridin-3-yl derivatives of Formula (I)



Formula (I)

wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Ar¹, L, m and n are as described in the description, their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of Formula (I), and especially to their use as LPA1 receptor modulators.

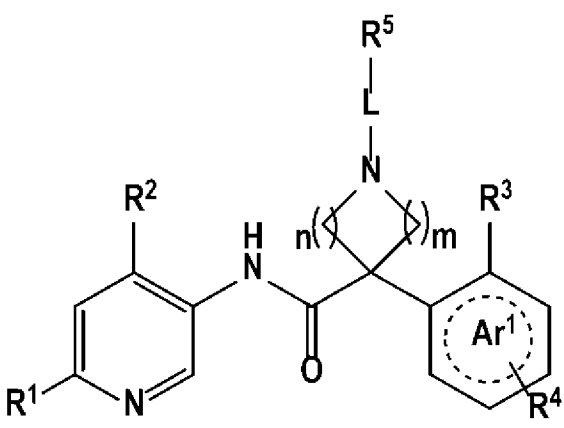
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡啶-3-基衍生物

【英文發明名稱】

PYRIDIN-3-YL DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)之LPA₁受體拮抗劑及其作為活性成分在製備醫藥組合物中之用途。本發明亦係關於包括以下之相關態樣：用於製備化合物之方法、含有式(I)化合物之醫藥組合物及其作為抑制纖維化過程或其他病症之藥劑的用途，其中LPA₁受體單獨或與其他活性化合物或療法組合發揮作用。

【先前技術】

【0002】 溶血磷脂為膜衍生之生物活性脂質介體，其中醫學上最重要之一者為溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)。LPA並非單一分子實體，而為具有變化長度及飽和度之脂肪酸的內源性結構變異體之集合(Fujiwara等人, J. Biol. Chem. 2005, 280, 35038-35050)。LPA之結構主鏈衍生自基於甘油之磷脂，諸如磷脂醯膽鹼(PC)或磷脂酸(PA)。LPA為藉由結合於相同類別之7-跨膜結構域G蛋白偶聯受體(GPCR)來調節不同細胞信號傳導路徑的生物活性脂質(信號傳導脂質) (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W.編, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry, 2013, Wiley; ISBN: 978-0- 470-56905-4 ; Zhao, Y等人, Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids, 2013, 1831, 86-92)。當前已知LPA受體經指定為：LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅

及LPA₆ (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 50, 157-186)。人類LPA₁受體之核苷酸序列及胺基酸序列為此項技術中已知的且已發佈(Hecht等人 1996 *J. Cell. Biol.* 135:1071-83, An等人 1997 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 231:619-622)。

【0003】 LPA長久以來已知為真核及原核細胞兩者中之磷脂生物合成之前驅體，但近來LPA僅以信號傳導分子形式出現，該等信號傳導分子藉由經活化細胞(尤其血小板)迅速地產生及釋放，以藉由作用於特定細胞表面受體影響目標細胞(參見例如Moolenaar等人, *BioEssays*, 2004, 26, 870-881及van Leewen等人, *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212)。除在內質網中合成且加工成更複雜磷脂之外，可在細胞活化之後，經由水解預存在的磷脂產生LPA；例如，sn-2位置通常由於去醯作用而缺失脂肪酸殘基，從而僅留下酯化為脂肪酸之sn-1羥基。此外，產生LPA之關鍵酶(自分泌運動因子(lysoPLD/NPP2))可為致癌基因之產物，此係由於諸多腫瘤類型上調自分泌運動因子(Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12)。LPA在人類血漿及血清以及人類支氣管肺泡灌洗液(BALF)中之濃度已經報導，包括使用靈敏及特定LC/MS及LC/MS/MS程序進行之測定(Baker等人, *Anal. Biochem.* 2001, 292, 287-295; Onorato等人, *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796)。

【0004】 LPA影響廣泛範圍的生物反應，範圍介於誘導細胞增殖、刺激細胞遷移及神經突收縮、縫隙連接閉合(gap junction closure)及甚至黏菌趨化性(slime mold chemotaxis) (Goetzl等人, *Scientific World J.*, 2002, 2, 324- 338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editors, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley;

ISBN; 978-0-470-56905-4)。隨著測試愈來愈多的細胞系統之LPA反應性，關於LPA生物學之知識體系不斷地增長。舉例而言，現已知，除刺激細胞生長及增殖之外，LPA亦促進細胞張力及細胞表面纖維結合蛋白結合，其在傷口恢復及再生中至關重要(Moolenaar等人, BioEssays, 2004, 26, 870-881)。近來，抗細胞凋亡活性亦已歸因於LPA，且近來已報導PPAR γ 為LPA之受體/目標(Simon等人, J. Biol. Chem., 2005, 280, 14656-14662)。

【0005】纖維化為不可控組織癒合過程之結果，其導致胞外基質(ECM)之過度累積及不充足再吸收，最終導致末梢器官衰竭(Rockey等人, New Engl. J. Med., 2015, 372, 1138-1149)。近來據報導，LPA $_1$ 受體在特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者中過度表現。LPA $_1$ 受體基因剔除小鼠亦受保護免受博萊黴素(bleomycin)誘導之肺纖維化(Tager等人, Nature Med., 2008, 14, 45-54)。因此，拮抗LPA $_1$ 受體可適用於治療纖維化(Stoddard等人, Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Rancoule等人, Expert. Opin. Inv. Drug 2011, 20 (85), 657-667 ; Yang等人, IOVS 2009, 50 (3) 1290-1298; Pradère等人, J. Am. Soc. Nephro. 2007, 18, 3110-3118; Abu El-Asrar等人, Acta Ophthalmol. 2012, 90, e84-e89)，諸如肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、動脈纖維化及全身性硬化症，及因此由纖維化引起的疾病(肺纖維化-特發性肺纖維化[IPF]、肝纖維化-非酒精性脂肪變性肝炎[NASH]、腎纖維化-糖尿病腎病變、全身性硬化症-硬皮病等) (Castellino等人, Arthritis Rheum. 2011, 63 (5), 1405-1415)。

【0006】皮質類固醇與免疫抑制藥物、細胞生長抑制藥物及抗氧化

劑組合用於治療IPF。皮質類固醇在用於長期治療時可引起副作用。吡非尼酮(Pirfenidone)經批准用於治療IPF，但並不瞭解治療性作用機制且副作用亦與吡非尼酮之使用相關聯。因此，特異性靶向具有減小的副作用之纖維化過程的經口活性化合物將明顯改良不可控纖維化疾病之當前治療。

【0007】 LPA_1 受體拮抗劑之使用不限於纖維化，且可應用於 LPA/LPA_1 受體軸在病變中起作用之其他病症；諸如疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛及神經疼痛(Inoue等人, Nat. Med. 2004, 10 (7) 712-718; Kuner, Nat. Med. 2010, 16 (11), 1258-1266)，包括源於在收縮(自發)肌肉中形成纖維疤痕組織之肌肉纖維疼痛，其中纖維化結合組織且抑制血液流動，從而產生疼痛及癌症疼痛；惡性及良性增殖性疾病，包括癌症(Stoddard等人, Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Komachi等人, Cancer Sci. 2012, 103 (6), 1099-1104; Zeng等人, The Prostate 2009, 69, 283-292)，及控制腫瘤細胞增殖，癌瘤、胸膜間皮瘤(Yamada, Cancer Sci., 2008, 99 (8), 1603-1610)、腹膜間皮瘤之侵入及癌轉移或骨骼癌轉移(Boucharaba等人, J. Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648)；發炎(Li等人, Kidney International 2017, 91(6), 1362-1373; Lin等人, Am. J. Pathol. 2018, 188 (2), 353-366; Watanabe等人, J. Clin. Gastroenterol. 2007, 41 (6), 616-623; Watanabe等人, Life Sciences 2007, 81, 1009-1015)；神經系統病症(Stoddard等人, Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Choi等人, Biochim. Biophys. Acta 2013, 1831, 20-32; Nagai等人, Molecular Pain 2010, 6, 78)；以及呼吸道疾病，包括過敏性呼吸道疾病及低氧症(Georas等人, Clin. Exp. Allergy 2007, 37 (3), 311-322)。LPA

已展示對於自膀胱分離之膀胱平滑肌細胞具有收縮作用且促進前列腺衍生之上皮細胞(B. P. Kropp等人, J. Urology, 1999, 162, 1779-1784 ; C. Guo等人, J. Urology, 2000, 163, 1027-1032)及基質細胞(Sakamoto等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2018, 366, 390-396)之生長。LPA進一步展示活體外收縮泌尿道及前列腺且活體內增加尿道內壓力(WO 02/062389)。LPA進一步與肥胖症及胰島素抗性有關(K. D'Souza等人, Nutrients 2018, 10, 399)。

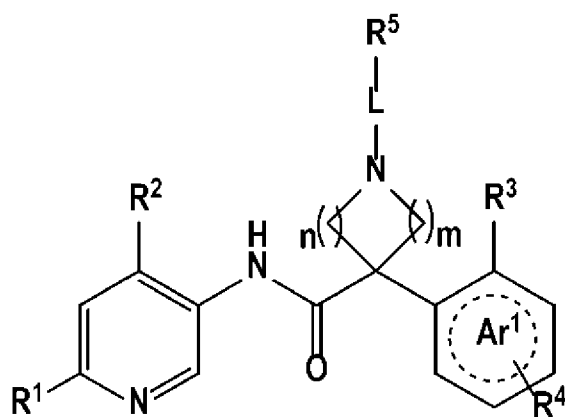
【0008】 WO2013/096771揭示了主張在治療糖尿病中起作用的廣泛通用範圍之TGR5促效劑。US2007/0078120 (WO2005/037269)揭示了主張適用於降低LDL膽固醇之血液濃度的廣泛通用範圍之哌啶衍生物。WO2003/088908揭示了例示一些哌啶衍生物的廣泛通用範圍之鉀通道抑制劑，然而，該等哌啶衍生物與本發明化合物的不同之處在於至少缺少本發明必選取代基 R^3 。WO2012/078805及WO2009/135590揭示了充當LPA₁受體之拮抗劑的結構上遠端化合物且主張展示某些抗纖維化效果。

【發明內容】

【0009】 本發明提供新穎的式(I)化合物，其為G蛋白偶聯受體LPA₁之拮抗劑且可具有強效且持久的抗纖維化效果，該效果可藉由抑制血管滲漏、抑制纖維母細胞轉化為肌纖維母細胞及/或抑制肌纖維母細胞後續釋放促纖維變性細胞介素來介導。因此，本發明化合物可適用於治療例如不可控纖維化疾病及與LPA₁信號傳導有關之其他疾病及病症。

【實施方式】

【0010】 1)本發明之第一態樣係關於式(I)化合物，



式(I)

其中

R^1 為氫、鹵素(尤其氯)、甲基或三氟甲基；

R^2 為 C_{1-3} 烷氧基(尤其甲氧基)、環丙氧基或甲氧基- C_{2-3} 烷氧基；或

Ar^1 表示苯基或含有一個或兩個氮原子之6員雜芳基(尤其吡啶基)；

(值得注意地， Ar^1 表示苯基)，其中該基團 Ar^1 經 R^3 及 R^4 取代，其中

- R^3 為正丙基、異丙基或 C_{3-6} 環烷基；[其中應理解，該取代基 R^3 連接在相對於分子之其餘部分的連接點之鄰位]且

- R^4 表示一個獨立地選自以下之取代基：氫、氟、甲基及甲氧基[特定言之， R^4 表示氫或氟；尤其氫]；

m 及 n 獨立地表示整數1或2(尤其 m 及 n 兩者表示整數1)；且

基團-L- R^5 表示

- 氫；
- $-C_{1-4}$ 烷基；
- $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{3-6} 環烷基；其中該 C_{3-6} 環烷基獨立地未經取代或經鹵素(尤其氟)單取代；
- $-CO-H$ ；
- $-L^1-CO-R^{C11}$ ，其中 R^{C11} 獨立地表示羥基； $-O$ -苯甲基； $-O-C_{1-6}$ 烷

基； C_1 氟烷基或 $-NR^{N11}R^{N12}$ ；其中獨立地， R^{N11} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N12} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基或 $-O-R^{O11}$ ，其中 R^{O11} 獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基或苯甲基；且

$-L^1$ -獨立地表示

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-；

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；其中在上述基團中，該 C_{1-6} 伸烷基獨立地經羥基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O-CO-C_{1-4}$ 烷基或 $-NR^{N13}R^{N14}$ 單取代；其中獨立地， R^{N13} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N14} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；

➤ $-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{2-6}$ 伸烷基-；其中在上述基團中，該 C_{2-6} 伸烷基獨立地經二取代，其中取代基獨立地選自羥基及 $-NR^{N15}R^{N16}$ ；其中獨立地， R^{N15} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N16} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；

➤ $-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-SO_2-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-或 $-CO-O-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-；

➤ $-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-O-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-SO_2-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-；其中 Cy^1 獨立地表示含有一個環氧原子或一個環氮原子之 C_{3-6} 伸雜環烷基，其中該環氮在具有游離價數之情況下獨立地未經取代或經 C_{1-4} 烷

基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代；

➤ -C₂₋₄伸烷基-O-C₂₋₄伸烷基-O-C₁₋₄伸烷基-，或-CO-C₁₋₄伸烷基-O-C₂₋₄伸烷基-O-C₁₋₄伸烷基-；

➤ -C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-、-CO-O-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹¹獨立地表示氧，或獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代之氮原子；

➤ -CO-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₁₋₄伸烷基-、-SO₂-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₁₋₄伸烷基-或-CO-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-；其中X¹²獨立地表示氧，或獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-CO-O-C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄烷基單取代之氮原子；

➤ -C₂₋₄伸烷基-X¹³-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹³表示-NH-CO-，且其中該C₂₋₄伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；

➤ -C₁₋₄伸烷基-X¹⁴-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹⁴表示-CO-NH-；

➤ -CO-C₂₋₆伸烯基-或-SO₂-C₂₋₆伸烯基-；或

➤ -CO-C₂₋₆氟伸烷基-；

● -L²-羥基；其中-L²-表示

➤ -CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；其中在上述基團中，該C₁₋₆伸烷基獨立地未經取代或經羥基、C₁氟烷基或-NR^{N21}R^{N22}單取代，其中獨立地，R^{N21}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N22}為氫、C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-，其中在上述基團中，該C₂₋₆伸烷基獨立地未經取代或經羥基、C₁氟烷基或-NR^{N23}R^{N24}單取代，其中獨立地，R^{N23}為氫或C₁₋₄烷

基，且 R^{N24} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；

➤ $-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-或 $-SO_2-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-；

➤ $-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^2 - C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^2 - C_{0-4} 伸烷基-或 $-SO_2-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^2 - C_{0-4} 伸烷基-；其中 Cy^2 獨立地表示含有一個環氧原子或一個環氮原子之 C_{3-6} 伸雜環烷基；其中該環氮在具有游離價數之情況下獨立地未經取代或經 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基單取代；

➤ $-C_{2-4}$ 伸烷基- $(O-C_{2-4}$ 伸烷基) $_p$ -或 $-CO-C_{1-4}$ 伸烷基- $(O-C_{2-4}$ 伸烷基) $_p$ -；其中 p 獨立地表示整數1或2；

➤ $-C_{2-4}$ 伸烷基- X^{21} - C_{2-4} 伸烷基；其中 X^{21} 表示未經取代或經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基單取代之氮原子；

➤ $-CO-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{22} - C_{2-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{22} - C_{1-4} 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基-或 $-SO_2-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{22} - C_{2-4} 伸烷基-；其中 X^{22} 表示獨立地未經取代或經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基單取代之氮原子；

➤ $-C_{2-4}$ 伸烷基- X^{23} - C_{1-4} 伸烷基-；其中 X^{23} 表示 $-NH-CO-$ ，且其中該 C_{2-4} 伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；

➤ $-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{24} - C_{2-4} 伸烷基-；其中 X^{24} 表示 $-CO-NH-$ ，且其中該 C_{2-4} 伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；或

➤ 3,4-二側氧基環丁-1-烯-1,2-二基；

● $-L^3-O-R^{031}$ ，其中 R^{031} 為 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基或 $-CO-C_{2-4}$ 烯基；且

$-L^3$ -獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁴-NR^{N1}R^{N2}，其中獨立地，R^{N1}為氫或C₁₋₄烷基；且R^{N2}為氫；C₁₋₄烷基；C₁₋₃氟烷基；C₃₋₆環烷基；C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；-CO-C₁₋₄烷基；-SO₂-C₁₋₄烷基或-SO₂-C₁氟烷基；且

-L⁴-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；或

➤ -C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-或-SO₂-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-；其中Cy⁴獨立地表示含有一個環氧原子之C₃₋₆伸雜環烷基；

● -L⁵-NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}為氫、C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；且R^{N4}為-CO-O-C₁₋₄烷基；-CO-NR^{N51}R^{N52}，其中R^{N51}及R^{N52}獨立地選自氫及C₁₋₄烷基；或-SO₂-NR^{N53}R^{N54}，其中獨立地，R^{N53}為氫或C₁₋₄烷基且R^{N54}為氫、C₁₋₄烷基或-CO-C₁₋₄烷基；

且-L⁵-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61}，其中R^{N61}為氫、-CO-C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；且R^{O61}獨立地表示氫、C₁₋₆烷基或苯甲基；

且-L⁶-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ ，其中 R^{N5} 為氫或 C_{1-4} 烷基(尤其氫)； R^{N6} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基(尤其氫)；且

$-L^7$ -獨立地表示

➤ $-CO-$ 或 $-SO_2-$ ；

● $-L^8-SO_2-R^{S81}$ ，其中 R^{S81} 獨立地表示 $-C_{1-6}$ 烷基； C_1 氟烷基；羥基； $-NR^{N81}R^{N82}$ ，其中獨立地， R^{N81} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N82} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-CO-C_{1-6}$ 烷基；且

$-L^8$ -獨立地表示

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-；

● $-L^9-HET^1$ ，其中 HET^1 表示5員或6員雜芳基(尤其吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基；噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基)，

其中該 HET^1 獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基(尤其甲基)；鹵素；氰基；羥基；羥基甲基； $-C_{0-2}$ 伸烷基- $Cy^{91}-COOR^{091}$ ，其中 R^{091} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且其中 Cy^{91} 表示 C_{3-6} 伸環烷基；或 $-C_{0-2}$ 伸烷基- $COOR^{092}$ ，其中 R^{092} 為氫或 C_{1-4} 烷基；且

$-L^9$ -獨立地選自

➤ $-C_{0-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{0-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{0-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-；

● $-L^{10}-C_{4-6}$ 雜環基，其中該 C_{4-6} 雜環基獨立地含有一個或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 C_{4-6} 雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基獨立地選自：

➤ 一個或兩個側氧基取代基，其各自連接至環氮原子之 α 位置中之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基，或在環氧另外相鄰之情況下形成胺基甲酸酯基團，或在第二環氮另外相鄰之情況下形成脲基)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其連接至環氮原子或環氧原子之 α 位置中之環碳原子(因此與氮一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N-}$ 或與氧一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O}$ 基團)；及/或

➤ 兩個側氧基取代基，其在環硫環原子處(由此形成 $-\text{SO}_2\text{-}$ 基團)；及/或

➤ C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{2-4} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基或 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基，其連接至具有游離價數之環氮原子；且

$-\text{L}^{10}$ -獨立地表示

➤ $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-；

● $-\text{L}^{11}$ -氰基；其中 $-\text{L}^{11}$ -表示 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-或 C_{0-6} 伸烷基-；

● $-\text{L}^{12}-\text{NO}_2$ ；其中 $-\text{L}^{12}$ -表示 $-\text{C}_{2-6}$ 伸烷基-；或

● $-\text{L}^{13}-\text{C}_{1-4}$ 烷基；其中 $-\text{L}^{13}$ -表示 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 。

【0011】 在一子實施例中，本發明尤其係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，其中基團 $-\text{L}-\text{R}^5$ 中之連接子 L 如上文所定義(或細節上作必要修改後，在下文實施例中之任一者中)，其中此類連接子 L (亦即特定連接子基團 $-\text{L}^1$ -、 $-\text{L}^2$ -、 $-\text{L}^3$ -、 $-\text{L}^4$ -、 $-\text{L}^5$ -、 $-\text{L}^6$ -、 $-\text{L}^7$ -、 $-\text{L}^8$ -、 $-\text{L}^9$ -、 $-\text{L}^{10}$ -、 $-\text{L}^{11}$ -、 $-\text{L}^{12}$ -及 $-\text{L}^{13}$ -)之長度使得基團 R^5 與 L 所連接之氮原子相距最多9個原子(較佳地相距最多5個原子)。

【0012】 應理解，基團-L-R⁵中之連接子基團(諸如-L¹-、-L²-、-L³-、-L⁴-、-L⁵-、-L⁶-、-L⁷-、-L⁸-、-L⁹-、-L¹⁰-、-L¹¹-、-L¹²-及-L¹³-)應自左至右讀取：例如連接子基團-CO-C₀₋₆伸烷基-連接至該連接子之-CO-基團部分上的分子之其餘部分。

【0013】 式(I)之化合物可含有一或多個立體對稱或非對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子，允許該等中心以(R)以及(S)組態形式存在。式(I)之化合物可另外涵蓋具有一或多個雙鍵之化合物，允許該等化合物以Z以及E組態形式存在；及/或在環系統處具有取代基之化合物，允許該等化合物相對於彼此以順式以及反式組態形式存在。因此式(I)之化合物可作為立體異構體混合物，或較佳作為純立體異構體存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者所已知之方式分離。

【0014】 在特定化合物(或通用結構)稱為(R)-或(S)-對映異構體之情況下，此類名稱應理解為係指呈增濃、尤其基本上純之對映異構形式的各別化合物(或通用結構)。同樣，在化合物中之特定不對稱中心稱為呈(R)-或(S)-組態或呈某一相對組態之情況下，則此類名稱應理解為係指關於該不對稱中心之各別組態呈增濃、尤其基本上純形式的化合物。類似地，順式或反式名稱應理解為係指呈增濃、尤其基本上純形式的各別相對組態的各別立體異構體。同樣，在特定化合物(或通用結構)稱為Z-或E-立體異構體之情況下(或在化合物中之特定雙鍵稱為呈Z-或E-組態之情況下)，此類名稱應理解為係指呈增濃、尤其基本上純之立體異構形式的各別化合物(或通用結構)(或關於雙鍵之各別組態呈增濃、尤其基本上純形式的化合物)。

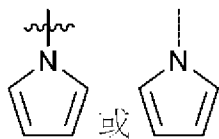
【0015】 在本發明之上下文中，術語「增濃」在用於立體異構體之

上下文時，應理解意謂相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之整體，該各別立體異構體以至少70:30、尤其至少90:10之比率(亦即以至少70重量%、尤其至少90重量%之純度)存在。

【0016】 在本發明之上下文中，術語「基本上純」在用於立體異構體之上下文時，應理解意謂相對於各別其他立體異構體/各別其他立體異構體之整體，該各別立體異構體以至少95重量%、尤其至少99重量%之純度存在。

【0017】 本發明亦包括經同位素標記、尤其 ^2H (氘)標記的根據實施例1)至19)之式(I)化合物，除一或多個原子各自經具有相同原子數但原子質量不同於在自然界中通常發現之原子質量的原子置換以外，該等化合物與式(I)化合物一致。經同位素標記、尤其 ^2H (氘)標記的式(I)之化合物及其鹽在本發明之範疇內。用較重同位素 ^2H (氘)取代氫可產生更大代謝穩定性，得到例如增加的活體內半衰期或降低的劑量需求，或可產生降低的細胞色素P450酶抑制，得到例如經改良安全概況。在本發明之一個實施例中，式(I)化合物未經同位素標記，或其僅用一或多個氘原子標記。在一子實施例中，式(I)化合物根本未經同位素標記。經同位素標記的式(I)化合物可類似於下文所描述之方法來製備，但使用適合試劑或起始材料之適當同位素變體。

【0018】 在本專利申請案中，用波浪線或點線繪製之鍵展示所繪製基團之連接點。舉例而言，基團



為1*H*-吡咯-1-基。

【0019】 每當取代基 R^4 經指定在其所連接的苯基部分之特定位置中時，應理解將取代基 R^3 之連接點視為該苯基部分之位置2。

【0020】 在一些情況下，式(I)化合物可含有互變異構形式。此類互變異構形式涵蓋於本發明之範疇中。在某一殘基存在互變異構形式且僅揭示或定義此類殘基之一種形式的情況下，應理解其他互變異構形式涵蓋於此類所揭示之殘基內。舉例而言，基團3-羥基-1H-吡唑-4-基理解為亦涵蓋其互變異構形式3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基。類似地，基團3-羥基-1H-吡唑-5-基理解為亦涵蓋其互變異構形式3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-5-基；基團3-羥基-1H-1,2,4-三唑-5-基理解為亦涵蓋其互變異構形式3-羥基-4H-1,2,4-三唑-5-基、3-羥基-3H-1,2,4-三唑-5-基以及3-側氧基-2,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-5-基及3-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-5-基；基團3-羥基異噁唑-5-基理解為亦涵蓋其互變異構形式3-側氧基-2,3-二氫異噁唑-5-基；基團5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基理解為亦涵蓋其互變異構形式5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基且基團5-羥基-[1,3,4]噁二唑-2-基理解為亦涵蓋其互變異構形式5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基；基團4-側氧基-4,5-二氫-噁唑-2-基理解為亦涵蓋其互變異構形式4-羥基-噁唑-2-基；基團2,4-二側氧基咪唑啉-1-基理解為亦涵蓋其互變異構形式2,4-二羥基-咪唑啉-1-基；且基團2,5-二側氧基咪唑啉-1-基理解為亦涵蓋其互變異構形式2,5-二羥基-咪唑啉-1-基。

【0021】 在複數形式用於化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及其類似物的情況下，此複數形式意欲同樣意謂單一化合物、鹽或其類似物。

【0022】 視需要且有利的，對根據實施例1)至19)的式(I)化合物之任何提及應理解為亦係指此等化合物之鹽(及尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【0023】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之所需生物活性且展現極小非所需毒理學效應的鹽。視主題化合物中鹼性及/或酸性基團之存在，此等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。為了參考，參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編), RSC Publishing, 2012。

【0024】本文所提供之定義意欲統一地應用於根據實施例1)至18)中之任一者所定義的式(I)化合物，且細節上做必要修改後，貫穿說明書及申請專利範圍，除非另外明確陳述之定義提供更寬或更窄的定義。應充分理解，術語之定義或較佳定義界定且可替換各別術語，與如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義無關(及組合)。

【0025】每當取代基表示為視情況選用的時，應理解，此類取代基可不存在(亦即各別殘基相對於此類視情況選用之取代基未經取代)，在此情況下，所有具有游離價數之位置(此類視情況選用之取代基可能已連接至該等位置；例如在芳族環中，具有游離價數之環碳原子及/或環氮原子)在適當時經氫取代。同樣地，在術語「視情況」用於(環)雜原子之上下文的情況下，該術語意謂各別視情況選用之雜原子或類似物不存在(亦即某一部分不含有雜原子/係碳環/或類似物)，或各別視情況選用之雜原子或類似物如所明確定義存在。

【0026】術語「鹵素」意謂氟、氯或溴，較佳為氟或氯。

【0027】單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴。術語「(C_{x-y})烷基」(x及y各自為整數)係指如先

前所定義之含有x至y個碳原子之烷基。舉例而言， C_{1-6} 烷基含有一至六個碳原子。烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。為避免任何疑義，在基團稱為例如丙基或丁基之情況下，其分別意謂正丙基、正丁基。較佳為甲基及乙基。最佳為甲基。表示 $-C_{1-4}$ 烷基之基團**L-R**⁵較佳為異丙基及異丁基。

【0028】單獨或組合使用之術語「 $-C_{x-y}$ 伸烷基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵結烷基。術語「 $-C_{0-y}$ 伸烷基-」係指直接鍵，或指如先前所定義之 $-(C_{1-y})$ 伸烷基-。較佳地， C_{1-y} 伸烷基之連接點呈1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基配置。較佳地， $-C_{2-y}$ 伸烷基之連接點呈1,2-二基或1,3-二基配置。在 C_{0-y} 伸烷基與另一取代基組合使用的情況下，該術語意謂該取代基經由 C_{1-y} 伸烷基連接至分子之其餘部分，或其直接連接至分子之其餘部分(亦即， C_0 伸烷基表示將該取代基連接至分子之其餘部分的直接鍵)。若未另外明確指示，則伸烷基- C_2H_4 -係指 $-CH_2-CH_2-$ 。 $-C_{0-4}$ 伸烷基-之實例尤其為亞甲基、伸乙基及丙烷-1,3-二基。 $-C_{0-6}$ 伸烷基-之實例尤其為亞甲基、伸乙基、丙烷-1,3-二基及3-甲基丁烷-1,3-二基(尤其亞甲基、伸乙基及丙烷-1,3-二基)。 $-C_{1-6}$ 伸烷基-之實例尤其為亞甲基、伸乙基、乙烷-1,1-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-2,2-二基、2-甲基丙烷-1,2-二基、2-甲基丙烷-1,1-二基、2,2-二甲基丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基、3-甲基丁烷-1,3-二基及4-甲基戊烷-1,4-二基。 $-C_{1-4}$ 伸烷基-之實例尤其為亞甲基、伸乙基、丙烷-2,2-二基及2-甲基丙烷-1,2-二基(尤其亞甲基)。 $-C_{2-6}$ 伸烷基-之實例尤其為伸乙基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、2,2-二甲基丙烷-1,3-二基、2-甲基丙烷-1,2-二基、3-甲基丁烷-1,3-

二基及4-甲基戊烷-1,4-二基(最佳為仲乙基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、2-甲基丙烷-1,2-二基、3-甲基丁烷-1,3-二基及4-甲基戊烷-1,4-二基)。 $-C_{2-4}$ 仲烷基-之實例尤其為仲乙基、丙烷-1,2-二基及丙烷-1,3-二基。

【0029】基團- L^2 -羟基之實例為2,3-二羟基丙基，其中- L^2 -表示經羟基單取代之 C_{2-6} 仲烷基。

【0030】單獨或組合使用之術語「烯基」係指含有二至五個碳原子及一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴鏈。術語「 C_{x-y} 烯基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之烯基。舉例而言， C_{2-5} 烯基含有二至五個碳原子。烯基之實例尤其為丙-1-烯-2-基。

【0031】單獨或組合使用之術語「 $-C_{x-y}$ 仲烯基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵結烯基。 $-C_{2-6}$ 仲烯基-之實例尤其為乙烯-1,2-二基、丙-1-烯-2,3-二基及丙-1-烯-1,3-二基。

【0032】單獨或組合使用之術語「氟烷基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷基，其中一或多個(及可能所有)氫原子經氟置換。術語「 C_{x-y} 氟烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。舉例而言， C_{1-3} 氟烷基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子經氟置換。氟烷基之代表性實例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳的為 C_1 氟烷基，諸如三氟甲基。

【0033】單獨或組合使用之術語「氟烷氧基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷氧基，其中一或多個(及可能所有)氫原子經氟置換。術語「 C_{x-y} 氟烷氧基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之氟烷氧基。舉例而言， C_{1-3} 氟烷氧基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子經氟置換。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、

二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。較佳的為C₁氟烷氧基，諸如三氟甲氧基及二氟甲氧基，以及2,2,2-三氟乙氧基。

【0034】單獨或組合使用之術語「環烷基」尤其係指飽和單環或含有三至八個碳原子之稠合、橋接或螺-雙環烴環。術語「C_{x-y}環烷基」(x及y各自為整數)係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之環烷基。舉例而言，C₃₋₆環烷基含有三至六個碳原子。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，以及雙環基團雙環[1.1.1]戊烷。較佳的為環丙基、環丁基及環戊基；尤其環丙基。

【0035】術語「視情況含有環氧原子之C_{x-y}環烷基」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之環烷基，其中該C_{x-y}環烷基之一個環碳原子可經氧原子置換。此等基團未經取代或經取代，如明確所定義。實例尤其為C₃₋₆環烷基環丙基、環丁基、環戊基、環己基；以及氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫吡喃基。特定「C₃₋₆環烷基，其中該C₃₋₆環烷基含有一個環氧原子」為四氫-2H-吡喃-4-基。

【0036】單獨或組合使用之術語「-C_{x-y}伸環烷基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵結環烷基。較佳地，任何二價鍵結環烷基之連接點呈1,1-二基或1,2-二基配置。-C₃₋₆伸環烷基-之實例尤其為環丙烷-1,1-二基。-C₃₋₈伸環烷基-之實例尤其為環丙烷-1,1-二基、環丙烷-1,2-二基、環丁烷-1,1-二基、雙環[1.1.1]戊烷-1,3-二基、環己烷-1,3-二基及環己烷-1,4-二基(尤其為環丙烷-1,1-二基、環丙烷-1,2-二基及環丁烷-1,1-二基)。

【0037】單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指烷基-O-基團，其中該烷基如先前所定義。術語「C_{x-y}烷氧基」(x及y各自為整數)係指如先

前所定義之含有x至y個碳原子之烷氧基。舉例而言，C₁₋₄烷氧基意謂式C₁₋₄烷基-O-之基團，其中術語「C₁₋₄烷基」具有先前給出的顯著性。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳的為乙氧基，且尤其甲氧基。

【0038】 用於取代基R²之甲氧基-C₂₋₃烷氧基之實例為2-甲氧基-乙氧基及2-甲氧基-1-甲基-乙氧基。

【0039】 單獨或組合使用且若未以更廣泛或更窄方式明確定義，則術語「雜環基」係指含有一個或兩個環雜原子之飽和或不飽和非芳族單環烴環，該等環雜原子獨立地選自氮、硫及氧(尤其一個氧原子、一個硫原子、一個氮原子、兩個氮原子、兩個氧原子、一個氮原子及一個氧原子)。術語「C_{x-y}雜環基」係指含有x至y個環原子之此雜環。如在基團-L¹⁰-C₄₋₆雜環基中所使用的雜環基之實例尤其為氧雜環丁-3-基、硫雜環丁烷-3-基、咪唑啉-1-基、4,5-二氫噁唑-2-基、1,3-二氧環戊-4-基、哌啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、嗎啉-3-基、嗎啉-4-基及嗎啉-2-基(尤其氧雜環丁-3-基、4,5-二氫噁唑-2-基、1,3-二氧環戊-4-基及嗎啉-4-基)。雜環基未經取代或經取代，如明確定義。

【0040】 單獨或組合使用之術語「-C_{x-y}仲雜環烷基-」係指如先前所定義之含有x至y個碳原子之二價鍵結雜環基。如在基團Cy¹、Cy²及細節上作必要修改之後Cy⁴中所使用的含有一個環氧原子或含有一個環氮原子的C₃₋₆仲雜環烷基之實例尤其為含氮基團氮雜環丁烷-1,3-二基、氮雜環丁烷-3,3-二基、吡咯啉-2,4-二基、哌啉-1,4-二基及哌啉-4,4-二基；及含氧基團氧雜環丁烷-3,3-二基、四氫呋喃-3,3-二基及四氫-2H-哌喃-4,4-二基。

【0041】 單獨或組合使用之術語「芳基」意謂萘基或苯基，尤其苯基。

【0042】 單獨或組合使用之術語「雜芳基」意謂含有一個至最多四個雜原子(各自獨立地選自氧、氮及硫)之5至10員單環或雙環芳環。此等雜芳基之實例為呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基及咪唑并噻唑基。上文所提及之雜芳基未經取代或經取代，如明確定義。對於表示「含有一或兩個氮原子之6員雜芳基」之取代基 Ar^1 ，術語意謂各別上文所提及之6員基團；尤其吡啶基；特定言之吡啶-2-基。對於表示「5員或6員雜芳基」之取代基 HET^1 ，術語意謂上文所提及之5員或6員基團。尤其，術語係指含有一至四個雜原子之5員雜芳基，諸如呋喃基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、三唑基或四唑基(尤其吡唑基、三唑基或四唑基)；或係指含有一個或兩個氮原子之6員雜芳基；諸如尤其嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基或吡啶基。如用於 HET^1 的5員雜芳基之特定實例為呋喃-2-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-吡咯-2-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、異噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、4H-1,2,4-

三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-1-基、2H-四唑-2-基及1H-四唑-5-基。如用於**HET¹**的6員雜芳基之特定實例為嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、噻嗪-3-基及吡嗪-2-基。

【0043】 為避免疑慮，可主要視為芳族的具有互變異構形式之某些基團(諸如3-羥基-異噁唑基、5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基、3-羥基-1H-吡唑-4-基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑基)在本文定義為雜芳基**HET¹**，即使其對應互變異構形式(分別為3-側氧基-2,3-二氫-2H-異噁唑基、5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基、3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基、2-側氧基-2,3-二氫-3H-[1,3,4]噁二唑基)亦可視為非芳族雜環基。類似地，如針對取代基-**L¹⁰**-C₄₋₆雜環基定義的主要視為非芳族的具有互變異構形式之某些基團(諸如2,4-二側氧基咪唑啉-1-基、4-側氧基-4,5-二氫-噁唑-2-基)在本文中定義為不為如針對**HET¹**定義之經取代雜芳基之部分，即使其對應互變異構形式(分別為4-羥基-噁唑-2-基、2,4-二羥基-咪唑-1-基)亦可視為雜芳基**HET¹**。應理解，對應互變異構體分別涵蓋於如所定義之各別範疇-**L⁹**-**HET¹**、-**L¹⁰**-C₄₋₆雜環基內。

【0044】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0045】 術語「側氧基」係指基團=O，其較佳地連接至鏈或如例如羰基-(CO)-或磺醯基-(SO₂)-中之環碳或硫原子。

【0046】 每當使用詞語「在.....之間」描述數值範圍時，應理解所指示範圍之端點明確地包括於該範圍中。舉例而言：若將溫度範圍描述為在40℃與80℃之間，則此意謂端點40℃及80℃包括於該範圍中；或若將變量定義為1與4之間的一整數，則此意謂該變量為整數1、2、3或4。

【0047】 除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減X之10%延伸至X加X之10%的區間且較佳係指自X減X之5%延伸至X加X之5%的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減10°C 延伸至Y加10°C 的區間，且較佳係指自Y減5°C 延伸至Y加5°C 的區間。此外，如本文所用之術語「室溫」係指約25°C 之溫度。

【0048】 本發明之其他實施例呈現於下文：

【0049】 2)第二實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中 R^1 表示鹵素(尤其氯)。

【0050】 3)另一實施例係關於根據實施例1)或2)之化合物，其中 R^2 為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙氧基、2-甲氧基-乙氧基或2-甲氧基-1-甲基-乙氧基(尤其甲氧基)。

【0051】 4)另一實施例係關於根據實施例1)或2)中任一項之化合物，其中 R^2 為 C_{1-3} 烷氧基(尤其甲氧基、異丙氧基，尤其甲氧基)。

【0052】 5)另一實施例係關於根據實施例1)至4)中任一項之化合物，其中 Ar^1 表示苯基[其中應理解該苯基如明確定義經 R^3 及 R^4 取代]。

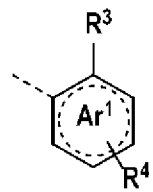
【0053】 6)另一實施例係關於根據實施例1)至4)中任一項之化合物，其中 Ar^1 表示含有一個或兩個氮原子之6員雜芳基(尤其吡啶基)[其中應理解，該雜芳基如明確定義經 R^3 及 R^4 取代]。

【0054】 7)另一實施例係關於根據實施例1)至6)中任一項之化合物，其中 R^3 表示異丙基。

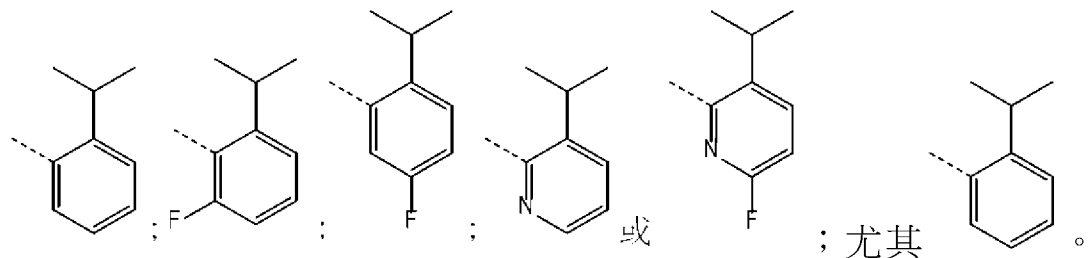
【0055】 8)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一項之化合物，其中 R^4 表示氟。

【0056】 9)另一實施例係關於根據實施例1)至7)中任一項之化合物，其中 R^4 表示氫。

【0057】 10)另一實施例係關於如根據實施例1)至4)中任一項之化合物，其中該片段：



表示獨立地選自以下之環：



【0058】 11)另一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一項之化合物，其中 m 及 n 兩者為1，或 m 及 n 兩者為2。

【0059】 12)另一實施例係關於根據實施例1)至10)中任一項之化合物，其中 m 及 n 兩者為1。

【0060】 13)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中該基團 $-L-R^5$ 表示

- 氫；
- $-C_{1-4}$ 烷基；
- $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{3-6} 環烷基；其中該 C_{3-6} 環烷基獨立地未經取代或經鹵素(尤其氟)單取代；
- $-CO-H$ ；
- $-L^1-CO-R^{C11}$ ，其中 R^{C11} 獨立地表示羥基； $-O$ -苯甲基； $-O-C_{1-6}$ 烷

基； C_1 氟烷基或 $-NR^{N11}R^{N12}$ ；其中獨立地， R^{N11} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N12} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基或 $-O-R^{O11}$ ，其中 R^{O11} 獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基或苯甲基；且

$-L^1$ -獨立地表示

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-O-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{NH}-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-C_{1-6}$ 伸烷基-；

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；其中在上述基團中，該 C_{1-6} 伸烷基獨立地經羥基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{O}-\text{CO}-C_{1-4}$ 烷基或 $-\text{NR}^{N13}R^{N14}$ 單取代；其中獨立地， R^{N13} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N14} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-\text{CO}-O-C_{1-4}$ 烷基；

➤ $-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-C_{2-6}$ 伸烷基-；其中在上述基團中，該 C_{2-6} 伸烷基獨立地經二取代，其中取代基獨立地選自羥基及 $-\text{NR}^{N15}R^{N16}$ ；其中獨立地， R^{N15} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N16} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-\text{CO}-O-C_{1-4}$ 烷基；

➤ $-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{CO}-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{NH}-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-或 $-\text{CO}-O-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-8} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-；

➤ $-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{CO}-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{CO}-O-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{NH}-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^1-C_{0-4} 伸烷基-；其中 Cy^1 獨立地表示含有一個環氧原子或一個環氮原子之 C_{3-6} 伸雜環烷基，其中該環氮在具有游離價數之情況下獨立地未經取代或經 C_{1-4} 烷

基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代；

➤ -CO-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₁₋₄伸烷基-、-SO₂-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₁₋₄伸烷基-或-CO-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-；其中X¹²獨立地表示氧，或獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-CO-O-C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄烷基單取代之氮原子；

➤ -C₂₋₄伸烷基-X¹³-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹³表示-NH-CO-，且其中該C₂₋₄伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；

➤ -CO-C₂₋₆伸烯基-或-SO₂-C₂₋₆伸烯基-；或

➤ -CO-C₂₋₆氟伸烷基-；

● -L²-羥基；其中-L²-表示

➤ -CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；其中在上述基團中，該C₁₋₆伸烷基獨立地未經取代或經羥基、C₁氟烷基或-NR^{N21}R^{N22}單取代，其中獨立地，R^{N21}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N22}為氫、C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-，其中在上述基團中，該C₂₋₆伸烷基獨立地未經取代或經羥基、C₁氟烷基或-NR^{N23}R^{N24}單取代，其中獨立地，R^{N23}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N24}為氫、C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；

➤ -C₀₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-或-SO₂-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-；

➤ -C₀₋₄伸烷基-Cy²-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-Cy²-C₀₋₄伸烷基-或-SO₂-C₀₋₄伸烷基-Cy²-C₀₋₄伸烷基-；其中Cy²獨立地表示含有一個環氧原子或一個環氮原子之C₃₋₆伸雜環烷基；其中該環氮在具有游離價數之情況下獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代；

➤ -CO-C₁₋₄伸烷基-X²²-C₂₋₄伸烷基-、-CO-C₁₋₄伸烷基-X²²-C₁₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-或-SO₂-C₁₋₄伸烷基-X²²-C₂₋₄伸烷基-；其中X²²表示獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代之氮原子；

➤ -C₂₋₄伸烷基-X²³-C₁₋₄伸烷基-；其中X²³表示-NH-CO-，且其中該C₂₋₄伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；或

➤ 3,4-二側氧基環丁-1-烯-1,2-二基；

● -L³-O-R⁰³¹，其中R⁰³¹為-C₁₋₄烷基、-CO-C₁₋₄烷基或-CO-C₂₋₄烯基；且

-L³-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁴-NR^{N1}R^{N2}，其中獨立地，R^{N1}為氫或C₁₋₄烷基；且R^{N2}為氫；C₁₋₄烷基；C₁₋₃氟烷基；C₃₋₆環烷基；C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；-CO-C₁₋₄烷基；-SO₂-C₁₋₄烷基或-SO₂-C₁氟烷基；且

-L⁴-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；或

➤ -C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-或-SO₂-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-；其中Cy⁴獨立地表示含有一個環氧原子之C₃₋₆伸雜環烷基；

● -L⁵-NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}為氫、C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；且R^{N4}為-CO-O-C₁₋₄烷基；-CO-NR^{N51}R^{N52}，其中R^{N51}及R^{N52}獨立地選自

氫及C₁₋₄烷基；或-SO₂-NR^{N53}R^{N54}，其中獨立地，R^{N53}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N54}為氫、C₁₋₄烷基或-CO-C₁₋₄烷基；

且-L⁵-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61}，其中R^{N61}為氫、-CO-C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；且R^{O61}獨立地表示氫、C₁₋₆烷基或苯甲基；

且-L⁶-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁷-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}為氫或C₁₋₄烷基(尤其氫)；R^{N6}為氫、C₁₋₄烷基、-CO-C₁₋₄烷基、C₁₋₃氟烷基或C₃₋₆環烷基(尤其氫)；且

-L⁷-獨立地表示

➤ -CO-或-SO₂-；

● -L⁸-SO₂-R^{S81}，其中R^{S81}獨立地表示-C₁₋₆烷基；C₁氟烷基；羥基；-NR^{N81}R^{N82}，其中獨立地，R^{N81}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N82}為氫、C₁₋₄烷基、-CO-C₁₋₆烷基；且

-L⁸-獨立地表示

➤ -C₁₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₁₋₆伸烷基-；

● -L⁹-HET¹，其中HET¹表示5員或6員雜芳基(尤其吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基；噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基)，

其中該**HET**¹獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄烷基(尤其甲基)；鹵素；氰基；羥基；羥基甲基；-C₀₋₂伸烷基-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹，其中R⁰⁹¹為氫或C₁₋₄烷基，且其中Cy⁹¹表示C₃₋₆伸環烷基；或-C₀₋₂伸烷基-COOR⁰⁹²，其中R⁰⁹²為氫或C₁₋₄烷基；且

-L⁹-獨立地表示

➤ -C₀₋₆伸烷基-、-CO-C₀₋₆伸烷基-、-SO₂-C₀₋₆伸烷基-、-CO-O-C₁₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₁₋₆伸烷基-；

● -L¹⁰-C₄₋₆雜環基，其中該C₄₋₆雜環基獨立地含有一個或兩個獨立地選自氮、硫及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該C₄₋₆雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基獨立地選自：

➤ 一個或兩個側氧基取代基，其各自連接至環氮原子之α位置中之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基，或在環氧另外相鄰之情況下形成胺基甲酸酯基團，或在第二環氮另外相鄰之情況下形成脲基)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其連接至環氮原子或環氧原子之α位置中之環碳原子(因此與氮一起形成-C(CH₃)₂-N-或與氧一起形成-C(CH₃)₂-O基團)；及/或

➤ 兩個側氧基取代基，其在環硫環原子處(由此形成-SO₂-基團)；及/或

➤ C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄烷基、C₂₋₃氟烷基或-CO-C₁₋₄烷基，其連接至具有游離價數之環氮原子；且

-L¹⁰-獨立地表示

➤ -C₀₋₆伸烷基-、-CO-C₀₋₆伸烷基-、-SO₂-C₀₋₆伸烷基-；

● -L¹³-C₁₋₄烷基；其中-L¹³-表示-CO-、-CO-O-或-SO₂-。

【0061】 14)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中該基團- $L-R^5$ 表示

- 氫；
- $-C_{1-4}$ -烷基；
- $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{3-6} 環烷基；其中該 C_{3-6} 環烷基獨立地未經取代或經鹵素(尤其氟)單取代；

- $-CO-H$ ；

- $-L^1-CO-R^{C11}$ ，其中 R^{C11} 獨立地表示羥基；或 $-O-C_{1-6}$ 烷基；或 C_1 氟烷基；且

$-L^1$ -獨立地表示

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-；

- $-L^2$ -羥基；其中 $-L^2$ -表示

➤ $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；其中在上述基團中，該 C_{1-6} 伸烷基獨立地未經取代或經羥基、 C_1 氟烷基或 $-NR^{N21}R^{N22}$ 單取代，其中獨立地， R^{N21} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N22} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；

➤ $-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-，其中在上述基團中，該 C_{2-6} 伸烷基獨立地未經取代或經羥基或 C_1 氟烷基單取代；或

➤ 3,4-二側氧基環丁-1-烯-1,2-二基；

- $-L^3-O-R^{O31}$ ，其中 R^{O31} 為 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基或 $-CO-C_{2-4}$ 烯基；且

$-L^3$ -獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁴-NR^{N1}R^{N2}，其中獨立地，R^{N1}為氫或C₁₋₄烷基；且R^{N2}為氫；C₁₋₄烷基；C₁₋₃氟烷基；C₃₋₆環烷基；C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；-CO-C₁₋₄烷基；-SO₂-C₁₋₄烷基或-SO₂-C₁氟烷基；且

-L⁴-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁵-NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}為氫、C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；且R^{N4}為-CO-O-C₁₋₄烷基；-CO-NR^{N51}R^{N52}，其中R^{N51}及R^{N52}獨立地選自氫及C₁₋₄烷基；或-SO₂-NR^{N53}R^{N54}，其中獨立地，R^{N53}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N54}為氫、C₁₋₄烷基或-CO-C₁₋₄烷基；

且-L⁵-獨立地表示

➤ -C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

● -L⁷-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}為氫或C₁₋₄烷基(尤其氫)；R^{N6}為氫、C₁₋₄烷基、-CO-C₁₋₄烷基、C₁₋₃氟烷基或C₃₋₆環烷基(尤其氫)；且

-L⁷-獨立地表示

➤ -CO-或-SO₂-；

● -L⁸-SO₂-R^{S81}，其中R^{S81}獨立地表示-C₁₋₆烷基；C₁氟烷基；羥基；-NR^{N81}R^{N82}，其中獨立地，R^{N81}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N82}為氫、C₁₋₄烷基、-CO-C₁₋₆烷基；且

-L⁸-獨立地表示

➤ -C₁₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₁₋₆伸烷基-；

● -L⁹-HET¹，其中HET¹表示5員或6員雜芳基(尤其吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基；噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基)，

其中該HET¹獨立地未經取代、或經單取代、或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄烷基(尤其甲基)；鹵素；氰基；羥基；羥基甲基；-C₀₋₂伸烷基-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹，其中R⁰⁹¹為氫或C₁₋₄烷基，且其中Cy⁹¹表示C₃₋₆伸環烷基；或-C₀₋₂伸烷基-COOR⁰⁹²，其中R⁰⁹²為氫或C₁₋₄烷基；且

-L⁹-獨立地表示

➤ -C₀₋₆伸烷基-、-CO-C₀₋₆伸烷基-、-SO₂-C₀₋₆伸烷基-、-CO-O-C₁₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₁₋₆伸烷基-；

● -L¹⁰-C₄₋₆雜環基，其中該C₄₋₆雜環基獨立地含有一個或兩個獨立地選自氮及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該C₄₋₆雜環基獨立地未經取代、或經單取代、或經二取代，其中取代基獨立地選自：

➤ 一個或兩個側氧基取代基，其各自連接至環氮原子之α位置中之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基，或在環氧另外相鄰之情況下形成胺基甲酸酯基團，或在第二環氮另外相鄰之情況下形成脲基)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其連接至環氮原子或環氧原子之α位置中之環碳原子(因此與氮一起形成-C(CH₃)₂-N-或與氧一起形成-C(CH₃)₂-O基團)；且

-L¹⁰-獨立地表示

➤ -C₀₋₆伸烷基-、-CO-C₀₋₆伸烷基-、-SO₂-C₀₋₆伸烷基-；

➤ -L¹³-C₁₋₄烷基；其中-L¹³-表示-CO-、-CO-O-或-SO₂-。

【0062】 15)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中該基團- $L-R^5$ 表示

- 氫；
- $-C_{1-4}$ 烷基；
- $-C_{0-6}$ 伸烷基- C_{3-6} 環烷基；其中該 C_{3-6} 環烷基獨立地未經取代或經鹵素(尤其氟)單取代；
- $-CO-H$ ；
- $-L^1-CO-R^{C11}$ ，其中 R^{C11} 獨立地表示羥基；或 $-O-C_{1-6}$ 烷基；且
 $-L^1$ -獨立地表示
 - $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-CO-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-；
- $-L^2$ -羥基；其中 $-L^2$ -表示
 - $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；
 - $-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-，其中在上述基團中，該 C_{2-6} 伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；或
 - 3,4-二側氧基環丁-1-烯-1,2-二基；
- $-L^3-O-R^{O31}$ ，其中 R^{O31} 為 $-C_{1-4}$ 烷基或 $-CO-C_{2-4}$ 烯基；且
 $-L^3$ -獨立地表示
 - $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-；
- $-L^4-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中獨立地， R^{N1} 為氫或 C_{1-4} 烷基；且 R^{N2} 為氫； C_{1-4} 烷基或 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基；且
 $-L^4$ -獨立地表示
 - $-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；

● $-L^5-NR^{N3}R^{N4}$ ，其中 R^{N3} 為氫或 C_{1-4} 烷基；且 R^{N4} 為 $-SO_2-NR^{N53}R^{N54}$ ，其中獨立地， R^{N53} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N54} 為氫或 C_{1-4} 烷基；

且 $-L^5$ -獨立地表示

➤ $-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；

● $-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ ，其中 R^{N5} 為氫或 C_{1-4} 烷基(尤其氫)； R^{N6} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基(尤其氫)；且

$-L^7$ -獨立地表示

➤ $-CO-$ 或 $-SO_2-$ ；

● $-L^8-SO_2-R^{S81}$ ，其中 R^{S81} 獨立地表示 $-C_{1-6}$ 烷基； C_1 氟烷基；或羥基；且

$-L^8$ -獨立地表示

➤ $-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-；

● $-L^9-HET^1$ ，其中 HET^1 表示5員或6員雜芳基(尤其吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基；噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基)，其中該 HET^1 獨立地未經取代、或經單取代、或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基(尤其甲基)；鹵素；氰基；羥基；羥基甲基； $-C_{0-2}$ 伸烷基- $COOR^{O92}$ ，其中 R^{O92} 為氫或 C_{1-4} 烷基；且

$-L^9$ -獨立地表示

➤ $-C_{0-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{0-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{0-6}$ 伸烷基-；

● $-L^{10}-C_{4-6}$ 雜環基，其中該 C_{4-6} 雜環基獨立地含有一個或兩個獨立地選自氮及氧之環雜原子；其中在上述基團中，該 C_{4-6} 雜環基獨立地未經取代、或經單取代、或經二取代，其中取代基獨立地選自：

➤ 一個或兩個側氧基取代基，其各自連接至環氮原子之 α 位置中之環碳原子(因此與氮一起形成醯胺基，或在環氧另外相鄰之情況下形成胺基甲酸酯基團，或在第二環氮另外相鄰之情況下形成脲基)；及/或

➤ 兩個甲基取代基，其連接至環氮原子或環氧原子之 α 位置中之環碳原子(因此與氮一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-N-}$ 或與氧一起形成 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O}$ 基團)；
且

$-\text{L}^{10}$ -獨立地表示

- $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-；
- $-\text{L}^{13}-\text{C}_{1-4}$ -烷基，其中 $-\text{L}^{13}$ -表示 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 。

【0063】 16)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中該基團 $-\text{L}-\text{R}^5$ 表示

- 氫；
- 異丙基、異丁基；
- 環丁基；
- $-\text{CO}-\text{H}$ ；
- $-\text{L}^1-\text{COOH}$ ；其中 $-\text{L}^1$ -表示

➤ $^*\text{-CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $^*\text{-CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $^*\text{-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 或 $^*\text{-CO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；

- $-\text{L}^2$ -羥基；其中 $-\text{L}^2$ -表示

➤ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $^*\text{-CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 、

➤ $^*\text{-CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；或

➤ $^*\text{-SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，

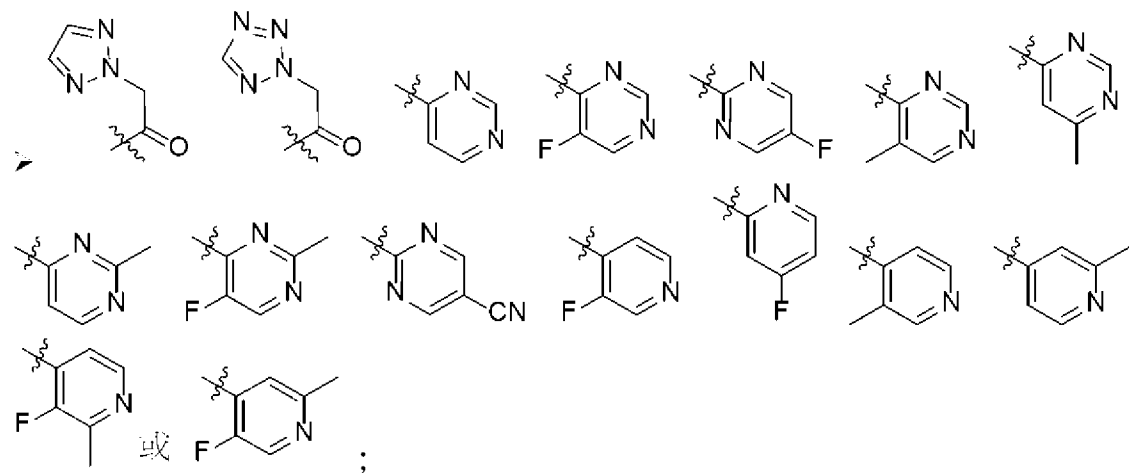
- $-\text{L}^3-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{L}^3-\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ；其中 $-\text{L}^3$ -表示

➤ *-CO-NH-CH₂-CH₂- ；

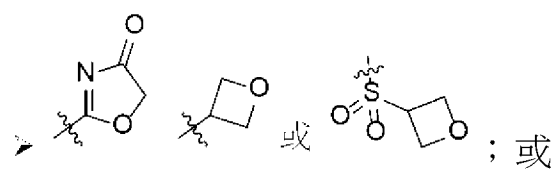
● -L⁷-NH₂、-L⁷-NH-CH₃、-L⁷-NH-CH₂-CH₃、-L⁷-NH-CH(CH₃)₂或
-L⁷-NH-環丙基；其中-L⁷-表示

➤ -CO-或-SO₂- ；

● -L⁹-HET¹；其中-L⁹-HET¹表示



● -L¹⁰-C₄₋₆-雜環基；其中-L¹⁰-C₄₋₆雜環基表示



● -L¹³-甲基；其中-L¹³-表示-CO-或-SO₂- ；

其中在上述基團中，星號指示連接至分子之其餘部分之鍵。

【0064】 17)另一實施例係關於根據實施例1)至12)中任一項之化合物，其中該基團-L-R⁵表示-SO₂-NH₂。

【0065】 18)因此，本發明係關於如實施例1)中定義之式(I)化合物或由實施例2)至17)中任一項之特徵進一步限制的此等化合物，考慮到其各別相關性；係關於其醫藥學上可接受之鹽；以及係關於如下文進一步描述之此等化合物之用途。為避免任何疑義，尤其與式(I)化合物相關之以下實施例因此係可能的，且意欲並在此特別地以個別化形式揭示：

1、2+1、4+1、4+2+1、5+1、5+2+1、5+4+1、5+4+2+1、7+1、
 7+2+1、7+4+1、7+4+2+1、7+5+1、7+5+2+1、7+5+4+1、
 7+5+4+2+1、8+1、8+2+1、8+4+1、8+4+2+1、8+5+1、8+5+2+1、
 8+5+4+1、8+5+4+2+1、8+7+1、8+7+2+1、8+7+4+1、8+7+4+2+1、
 8+7+5+1、8+7+5+2+1、8+7+5+4+1、8+7+5+4+2+1、9+1、9+2+1、
 9+4+1、9+4+2+1、9+5+1、9+5+2+1、9+5+4+1、9+5+4+2+1、
 9+7+1、9+7+2+1、9+7+4+1、9+7+4+2+1、9+7+5+1、9+7+5+2+1、
 9+7+5+4+1、9+7+5+4+2+1、10+1、10+2+1、10+4+1、10+4+2+1、
 11+1、11+2+1、11+4+1、11+4+2+1、11+5+1、11+5+2+1、
 11+5+4+1、11+5+4+2+1、11+7+1、11+7+2+1、11+7+4+1、
 11+7+4+2+1、11+7+5+1、11+7+5+2+1、11+7+5+4+1、
 11+7+5+4+2+1、11+8+1、11+8+2+1、11+8+4+1、11+8+4+2+1、
 11+8+5+1、11+8+5+2+1、11+8+5+4+1、11+8+5+4+2+1、11+8+7+1、
 11+8+7+2+1、11+8+7+4+1、11+8+7+4+2+1、11+8+7+5+1、
 11+8+7+5+2+1、11+8+7+5+4+1、11+8+7+5+4+2+1、11+9+1、
 11+9+2+1、11+9+4+1、11+9+4+2+1、11+9+5+1、11+9+5+2+1、
 11+9+5+4+1、11+9+5+4+2+1、11+9+7+1、11+9+7+2+1、
 11+9+7+4+1、11+9+7+4+2+1、11+9+7+5+1、11+9+7+5+2+1、
 11+9+7+5+4+1、11+9+7+5+4+2+1、11+10+1、11+10+2+1、
 11+10+4+1、11+10+4+2+1、12+1、12+2+1、12+4+1、12+4+2+1、
 12+5+1、12+5+2+1、12+5+4+1、12+5+4+2+1、12+7+1、12+7+2+1、
 12+7+4+1、12+7+4+2+1、12+7+5+1、12+7+5+2+1、12+7+5+4+1、
 12+7+5+4+2+1、12+8+1、12+8+2+1、12+8+4+1、12+8+4+2+1、

$12+8+5+1$ 、 $12+8+5+2+1$ 、 $12+8+5+4+1$ 、 $12+8+5+4+2+1$ 、 $12+8+7+1$ 、
 $12+8+7+2+1$ 、 $12+8+7+4+1$ 、 $12+8+7+4+2+1$ 、 $12+8+7+5+1$ 、
 $12+8+7+5+2+1$ 、 $12+8+7+5+4+1$ 、 $12+8+7+5+4+2+1$ 、 $12+9+1$ 、
 $12+9+2+1$ 、 $12+9+4+1$ 、 $12+9+4+2+1$ 、 $12+9+5+1$ 、 $12+9+5+2+1$ 、
 $12+9+5+4+1$ 、 $12+9+5+4+2+1$ 、 $12+9+7+1$ 、 $12+9+7+2+1$ 、
 $12+9+7+4+1$ 、 $12+9+7+4+2+1$ 、 $12+9+7+5+1$ 、 $12+9+7+5+2+1$ 、
 $12+9+7+5+4+1$ 、 $12+9+7+5+4+2+1$ 、 $12+10+1$ 、 $12+10+2+1$ 、
 $12+10+4+1$ 、 $12+10+4+2+1$ 、 $14+1$ 、 $14+2+1$ 、 $14+4+1$ 、 $14+4+2+1$ 、
 $14+5+1$ 、 $14+5+2+1$ 、 $14+5+4+1$ 、 $14+5+4+2+1$ 、 $14+7+1$ 、 $14+7+2+1$ 、
 $14+7+4+1$ 、 $14+7+4+2+1$ 、 $14+7+5+1$ 、 $14+7+5+2+1$ 、 $14+7+5+4+1$ 、
 $14+7+5+4+2+1$ 、 $14+8+1$ 、 $14+8+2+1$ 、 $14+8+4+1$ 、 $14+8+4+2+1$ 、
 $14+8+5+1$ 、 $14+8+5+2+1$ 、 $14+8+5+4+1$ 、 $14+8+5+4+2+1$ 、 $14+8+7+1$ 、
 $14+8+7+2+1$ 、 $14+8+7+4+1$ 、 $14+8+7+4+2+1$ 、 $14+8+7+5+1$ 、
 $14+8+7+5+2+1$ 、 $14+8+7+5+4+1$ 、 $14+8+7+5+4+2+1$ 、 $14+9+1$ 、
 $14+9+2+1$ 、 $14+9+4+1$ 、 $14+9+4+2+1$ 、 $14+9+5+1$ 、 $14+9+5+2+1$ 、
 $14+9+5+4+1$ 、 $14+9+5+4+2+1$ 、 $14+9+7+1$ 、 $14+9+7+2+1$ 、
 $14+9+7+4+1$ 、 $14+9+7+4+2+1$ 、 $14+9+7+5+1$ 、 $14+9+7+5+2+1$ 、
 $14+9+7+5+4+1$ 、 $14+9+7+5+4+2+1$ 、 $14+10+1$ 、 $14+10+2+1$ 、
 $14+10+4+1$ 、 $14+10+4+2+1$ 、 $14+11+1$ 、 $14+11+2+1$ 、 $14+11+4+1$ 、
 $14+11+4+2+1$ 、 $14+11+5+1$ 、 $14+11+5+2+1$ 、 $14+11+5+4+1$ 、
 $14+11+5+4+2+1$ 、 $14+11+7+1$ 、 $14+11+7+2+1$ 、 $14+11+7+4+1$ 、
 $14+11+7+4+2+1$ 、 $14+11+7+5+1$ 、 $14+11+7+5+2+1$ 、 $14+11+7+5+4+1$ 、
 $14+11+7+5+4+2+1$ 、 $14+11+8+1$ 、 $14+11+8+2+1$ 、 $14+11+8+4+1$ 、

$14+11+8+4+2+1$ 、 $14+11+8+5+1$ 、 $14+11+8+5+2+1$ 、 $14+11+8+5+4+1$ 、
 $14+11+8+5+4+2+1$ 、 $14+11+8+7+1$ 、 $14+11+8+7+2+1$ 、
 $14+11+8+7+4+1$ 、 $14+11+8+7+4+2+1$ 、 $14+11+8+7+5+1$ 、
 $14+11+8+7+5+2+1$ 、 $14+11+8+7+5+4+1$ 、 $14+11+8+7+5+4+2+1$ 、
 $14+11+9+1$ 、 $14+11+9+2+1$ 、 $14+11+9+4+1$ 、 $14+11+9+4+2+1$ 、
 $14+11+9+5+1$ 、 $14+11+9+5+2+1$ 、 $14+11+9+5+4+1$ 、
 $14+11+9+5+4+2+1$ 、 $14+11+9+7+1$ 、 $14+11+9+7+2+1$ 、
 $14+11+9+7+4+1$ 、 $14+11+9+7+4+2+1$ 、 $14+11+9+7+5+1$ 、
 $14+11+9+7+5+2+1$ 、 $14+11+9+7+5+4+1$ 、 $14+11+9+7+5+4+2+1$ 、
 $14+11+10+1$ 、 $14+11+10+2+1$ 、 $14+11+10+4+1$ 、 $14+11+10+4+2+1$ 、
 $14+12+1$ 、 $14+12+2+1$ 、 $14+12+4+1$ 、 $14+12+4+2+1$ 、 $14+12+5+1$ 、
 $14+12+5+2+1$ 、 $14+12+5+4+1$ 、 $14+12+5+4+2+1$ 、 $14+12+7+1$ 、
 $14+12+7+2+1$ 、 $14+12+7+4+1$ 、 $14+12+7+4+2+1$ 、 $14+12+7+5+1$ 、
 $14+12+7+5+2+1$ 、 $14+12+7+5+4+1$ 、 $14+12+7+5+4+2+1$ 、 $14+12+8+1$ 、
 $14+12+8+2+1$ 、 $14+12+8+4+1$ 、 $14+12+8+4+2+1$ 、 $14+12+8+5+1$ 、
 $14+12+8+5+2+1$ 、 $14+12+8+5+4+1$ 、 $14+12+8+5+4+2+1$ 、
 $14+12+8+7+1$ 、 $14+12+8+7+2+1$ 、 $14+12+8+7+4+1$ 、
 $14+12+8+7+4+2+1$ 、 $14+12+8+7+5+1$ 、 $14+12+8+7+5+2+1$ 、
 $14+12+8+7+5+4+1$ 、 $14+12+8+7+5+4+2+1$ 、 $14+12+9+1$ 、
 $14+12+9+2+1$ 、 $14+12+9+4+1$ 、 $14+12+9+4+2+1$ 、 $14+12+9+5+1$ 、
 $14+12+9+5+2+1$ 、 $14+12+9+5+4+1$ 、 $14+12+9+5+4+2+1$ 、
 $14+12+9+7+1$ 、 $14+12+9+7+2+1$ 、 $14+12+9+7+4+1$ 、
 $14+12+9+7+4+2+1$ 、 $14+12+9+7+5+1$ 、 $14+12+9+7+5+2+1$ 、

$14+12+9+7+5+4+1$ 、 $14+12+9+7+5+4+2+1$ 、 $14+12+10+1$ 、
 $14+12+10+2+1$ 、 $14+12+10+4+1$ 、 $14+12+10+4+2+1$ 、 $15+1$ 、 $15+2+1$ 、
 $15+4+1$ 、 $15+4+2+1$ 、 $15+5+1$ 、 $15+5+2+1$ 、 $15+5+4+1$ 、 $15+5+4+2+1$ 、
 $15+7+1$ 、 $15+7+2+1$ 、 $15+7+4+1$ 、 $15+7+4+2+1$ 、 $15+7+5+1$ 、
 $15+7+5+2+1$ 、 $15+7+5+4+1$ 、 $15+7+5+4+2+1$ 、 $15+8+1$ 、 $15+8+2+1$ 、
 $15+8+4+1$ 、 $15+8+4+2+1$ 、 $15+8+5+1$ 、 $15+8+5+2+1$ 、 $15+8+5+4+1$ 、
 $15+8+5+4+2+1$ 、 $15+8+7+1$ 、 $15+8+7+2+1$ 、 $15+8+7+4+1$ 、
 $15+8+7+4+2+1$ 、 $15+8+7+5+1$ 、 $15+8+7+5+2+1$ 、 $15+8+7+5+4+1$ 、
 $15+8+7+5+4+2+1$ 、 $15+9+1$ 、 $15+9+2+1$ 、 $15+9+4+1$ 、 $15+9+4+2+1$ 、
 $15+9+5+1$ 、 $15+9+5+2+1$ 、 $15+9+5+4+1$ 、 $15+9+5+4+2+1$ 、 $15+9+7+1$ 、
 $15+9+7+2+1$ 、 $15+9+7+4+1$ 、 $15+9+7+4+2+1$ 、 $15+9+7+5+1$ 、
 $15+9+7+5+2+1$ 、 $15+9+7+5+4+1$ 、 $15+9+7+5+4+2+1$ 、 $15+10+1$ 、
 $15+10+2+1$ 、 $15+10+4+1$ 、 $15+10+4+2+1$ 、 $15+11+1$ 、 $15+11+2+1$ 、
 $15+11+4+1$ 、 $15+11+4+2+1$ 、 $15+11+5+1$ 、 $15+11+5+2+1$ 、
 $15+11+5+4+1$ 、 $15+11+5+4+2+1$ 、 $15+11+7+1$ 、 $15+11+7+2+1$ 、
 $15+11+7+4+1$ 、 $15+11+7+4+2+1$ 、 $15+11+7+5+1$ 、 $15+11+7+5+2+1$ 、
 $15+11+7+5+4+1$ 、 $15+11+7+5+4+2+1$ 、 $15+11+8+1$ 、 $15+11+8+2+1$ 、
 $15+11+8+4+1$ 、 $15+11+8+4+2+1$ 、 $15+11+8+5+1$ 、 $15+11+8+5+2+1$ 、
 $15+11+8+5+4+1$ 、 $15+11+8+5+4+2+1$ 、 $15+11+8+7+1$ 、
 $15+11+8+7+2+1$ 、 $15+11+8+7+4+1$ 、 $15+11+8+7+4+2+1$ 、
 $15+11+8+7+5+1$ 、 $15+11+8+7+5+2+1$ 、 $15+11+8+7+5+4+1$ 、
 $15+11+8+7+5+4+2+1$ 、 $15+11+9+1$ 、 $15+11+9+2+1$ 、 $15+11+9+4+1$ 、
 $15+11+9+4+2+1$ 、 $15+11+9+5+1$ 、 $15+11+9+5+2+1$ 、 $15+11+9+5+4+1$ 、

15+11+9+5+4+2+1、15+11+9+7+1、15+11+9+7+2+1、
15+11+9+7+4+1、15+11+9+7+4+2+1、15+11+9+7+5+1、
15+11+9+7+5+2+1、15+11+9+7+5+4+1、15+11+9+7+5+4+2+1、
15+11+10+1、15+11+10+2+1、15+11+10+4+1、15+11+10+4+2+1、
15+12+1、15+12+2+1、15+12+4+1、15+12+4+2+1、15+12+5+1、
15+12+5+2+1、15+12+5+4+1、15+12+5+4+2+1、15+12+7+1、
15+12+7+2+1、15+12+7+4+1、15+12+7+4+2+1、15+12+7+5+1、
15+12+7+5+2+1、15+12+7+5+4+1、15+12+7+5+4+2+1、15+12+8+1、
15+12+8+2+1、15+12+8+4+1、15+12+8+4+2+1、15+12+8+5+1、
15+12+8+5+2+1、15+12+8+5+4+1、15+12+8+5+4+2+1、
15+12+8+7+1、15+12+8+7+2+1、15+12+8+7+4+1、
15+12+8+7+4+2+1、15+12+8+7+5+1、15+12+8+7+5+2+1、
15+12+8+7+5+4+1、15+12+8+7+5+4+2+1、15+12+9+1、
15+12+9+2+1、15+12+9+4+1、15+12+9+4+2+1、15+12+9+5+1、
15+12+9+5+2+1、15+12+9+5+4+1、15+12+9+5+4+2+1、
15+12+9+7+1、15+12+9+7+2+1、15+12+9+7+4+1、
15+12+9+7+4+2+1、15+12+9+7+5+1、15+12+9+7+5+2+1、
15+12+9+7+5+4+1、15+12+9+7+5+4+2+1、15+12+10+1、
15+12+10+2+1、15+12+10+4+1、15+12+10+4+2+1、16+1、16+2+1、
16+4+1、16+4+2+1、16+5+1、16+5+2+1、16+5+4+1、16+5+4+2+1、
16+7+1、16+7+2+1、16+7+4+1、16+7+4+2+1、16+7+5+1、
16+7+5+2+1、16+7+5+4+1、16+7+5+4+2+1、16+8+1、16+8+2+1、
16+8+4+1、16+8+4+2+1、16+8+5+1、16+8+5+2+1、16+8+5+4+1、

$16+8+5+4+2+1$ 、 $16+8+7+1$ 、 $16+8+7+2+1$ 、 $16+8+7+4+1$ 、
 $16+8+7+4+2+1$ 、 $16+8+7+5+1$ 、 $16+8+7+5+2+1$ 、 $16+8+7+5+4+1$ 、
 $16+8+7+5+4+2+1$ 、 $16+9+1$ 、 $16+9+2+1$ 、 $16+9+4+1$ 、 $16+9+4+2+1$ 、
 $16+9+5+1$ 、 $16+9+5+2+1$ 、 $16+9+5+4+1$ 、 $16+9+5+4+2+1$ 、 $16+9+7+1$ 、
 $16+9+7+2+1$ 、 $16+9+7+4+1$ 、 $16+9+7+4+2+1$ 、 $16+9+7+5+1$ 、
 $16+9+7+5+2+1$ 、 $16+9+7+5+4+1$ 、 $16+9+7+5+4+2+1$ 、 $16+10+1$ 、
 $16+10+2+1$ 、 $16+10+4+1$ 、 $16+10+4+2+1$ 、 $16+11+1$ 、 $16+11+2+1$ 、
 $16+11+4+1$ 、 $16+11+4+2+1$ 、 $16+11+5+1$ 、 $16+11+5+2+1$ 、
 $16+11+5+4+1$ 、 $16+11+5+4+2+1$ 、 $16+11+7+1$ 、 $16+11+7+2+1$ 、
 $16+11+7+4+1$ 、 $16+11+7+4+2+1$ 、 $16+11+7+5+1$ 、 $16+11+7+5+2+1$ 、
 $16+11+7+5+4+1$ 、 $16+11+7+5+4+2+1$ 、 $16+11+8+1$ 、 $16+11+8+2+1$ 、
 $16+11+8+4+1$ 、 $16+11+8+4+2+1$ 、 $16+11+8+5+1$ 、 $16+11+8+5+2+1$ 、
 $16+11+8+5+4+1$ 、 $16+11+8+5+4+2+1$ 、 $16+11+8+7+1$ 、
 $16+11+8+7+2+1$ 、 $16+11+8+7+4+1$ 、 $16+11+8+7+4+2+1$ 、
 $16+11+8+7+5+1$ 、 $16+11+8+7+5+2+1$ 、 $16+11+8+7+5+4+1$ 、
 $16+11+8+7+5+4+2+1$ 、 $16+11+9+1$ 、 $16+11+9+2+1$ 、 $16+11+9+4+1$ 、
 $16+11+9+4+2+1$ 、 $16+11+9+5+1$ 、 $16+11+9+5+2+1$ 、 $16+11+9+5+4+1$ 、
 $16+11+9+5+4+2+1$ 、 $16+11+9+7+1$ 、 $16+11+9+7+2+1$ 、
 $16+11+9+7+4+1$ 、 $16+11+9+7+4+2+1$ 、 $16+11+9+7+5+1$ 、
 $16+11+9+7+5+2+1$ 、 $16+11+9+7+5+4+1$ 、 $16+11+9+7+5+4+2+1$ 、
 $16+11+10+1$ 、 $16+11+10+2+1$ 、 $16+11+10+4+1$ 、 $16+11+10+4+2+1$ 、
 $16+12+1$ 、 $16+12+2+1$ 、 $16+12+4+1$ 、 $16+12+4+2+1$ 、 $16+12+5+1$ 、
 $16+12+5+2+1$ 、 $16+12+5+4+1$ 、 $16+12+5+4+2+1$ 、 $16+12+7+1$ 、

$16+12+7+2+1$ 、 $16+12+7+4+1$ 、 $16+12+7+4+2+1$ 、 $16+12+7+5+1$ 、
 $16+12+7+5+2+1$ 、 $16+12+7+5+4+1$ 、 $16+12+7+5+4+2+1$ 、 $16+12+8+1$ 、
 $16+12+8+2+1$ 、 $16+12+8+4+1$ 、 $16+12+8+4+2+1$ 、 $16+12+8+5+1$ 、
 $16+12+8+5+2+1$ 、 $16+12+8+5+4+1$ 、 $16+12+8+5+4+2+1$ 、
 $16+12+8+7+1$ 、 $16+12+8+7+2+1$ 、 $16+12+8+7+4+1$ 、
 $16+12+8+7+4+2+1$ 、 $16+12+8+7+5+1$ 、 $16+12+8+7+5+2+1$ 、
 $16+12+8+7+5+4+1$ 、 $16+12+8+7+5+4+2+1$ 、 $16+12+9+1$ 、
 $16+12+9+2+1$ 、 $16+12+9+4+1$ 、 $16+12+9+4+2+1$ 、 $16+12+9+5+1$ 、
 $16+12+9+5+2+1$ 、 $16+12+9+5+4+1$ 、 $16+12+9+5+4+2+1$ 、
 $16+12+9+7+1$ 、 $16+12+9+7+2+1$ 、 $16+12+9+7+4+1$ 、
 $16+12+9+7+4+2+1$ 、 $16+12+9+7+5+1$ 、 $16+12+9+7+5+2+1$ 、
 $16+12+9+7+5+4+1$ 、 $16+12+9+7+5+4+2+1$ 、 $16+12+10+1$ 、
 $16+12+10+2+1$ 、 $16+12+10+4+1$ 、 $16+12+10+4+2+1$ 、 $17+1$ 、 $17+2+1$ 、
 $17+4+1$ 、 $17+4+2+1$ 、 $17+5+1$ 、 $17+5+2+1$ 、 $17+5+4+1$ 、 $17+5+4+2+1$ 、
 $17+7+1$ 、 $17+7+2+1$ 、 $17+7+4+1$ 、 $17+7+4+2+1$ 、 $17+7+5+1$ 、
 $17+7+5+2+1$ 、 $17+7+5+4+1$ 、 $17+7+5+4+2+1$ 、 $17+8+1$ 、 $17+8+2+1$ 、
 $17+8+4+1$ 、 $17+8+4+2+1$ 、 $17+8+5+1$ 、 $17+8+5+2+1$ 、 $17+8+5+4+1$ 、
 $17+8+5+4+2+1$ 、 $17+8+7+1$ 、 $17+8+7+2+1$ 、 $17+8+7+4+1$ 、
 $17+8+7+4+2+1$ 、 $17+8+7+5+1$ 、 $17+8+7+5+2+1$ 、 $17+8+7+5+4+1$ 、
 $17+8+7+5+4+2+1$ 、 $17+9+1$ 、 $17+9+2+1$ 、 $17+9+4+1$ 、 $17+9+4+2+1$ 、
 $17+9+5+1$ 、 $17+9+5+2+1$ 、 $17+9+5+4+1$ 、 $17+9+5+4+2+1$ 、 $17+9+7+1$ 、
 $17+9+7+2+1$ 、 $17+9+7+4+1$ 、 $17+9+7+4+2+1$ 、 $17+9+7+5+1$ 、
 $17+9+7+5+2+1$ 、 $17+9+7+5+4+1$ 、 $17+9+7+5+4+2+1$ 、 $17+10+1$ 、

$17+10+2+1$ 、 $17+10+4+1$ 、 $17+10+4+2+1$ 、 $17+11+1$ 、 $17+11+2+1$ 、
 $17+11+4+1$ 、 $17+11+4+2+1$ 、 $17+11+5+1$ 、 $17+11+5+2+1$ 、
 $17+11+5+4+1$ 、 $17+11+5+4+2+1$ 、 $17+11+7+1$ 、 $17+11+7+2+1$ 、
 $17+11+7+4+1$ 、 $17+11+7+4+2+1$ 、 $17+11+7+5+1$ 、 $17+11+7+5+2+1$ 、
 $17+11+7+5+4+1$ 、 $17+11+7+5+4+2+1$ 、 $17+11+8+1$ 、 $17+11+8+2+1$ 、
 $17+11+8+4+1$ 、 $17+11+8+4+2+1$ 、 $17+11+8+5+1$ 、 $17+11+8+5+2+1$ 、
 $17+11+8+5+4+1$ 、 $17+11+8+5+4+2+1$ 、 $17+11+8+7+1$ 、
 $17+11+8+7+2+1$ 、 $17+11+8+7+4+1$ 、 $17+11+8+7+4+2+1$ 、
 $17+11+8+7+5+1$ 、 $17+11+8+7+5+2+1$ 、 $17+11+8+7+5+4+1$ 、
 $17+11+8+7+5+4+2+1$ 、 $17+11+9+1$ 、 $17+11+9+2+1$ 、 $17+11+9+4+1$ 、
 $17+11+9+4+2+1$ 、 $17+11+9+5+1$ 、 $17+11+9+5+2+1$ 、 $17+11+9+5+4+1$ 、
 $17+11+9+5+4+2+1$ 、 $17+11+9+7+1$ 、 $17+11+9+7+2+1$ 、
 $17+11+9+7+4+1$ 、 $17+11+9+7+4+2+1$ 、 $17+11+9+7+5+1$ 、
 $17+11+9+7+5+2+1$ 、 $17+11+9+7+5+4+1$ 、 $17+11+9+7+5+4+2+1$ 、
 $17+11+10+1$ 、 $17+11+10+2+1$ 、 $17+11+10+4+1$ 、 $17+11+10+4+2+1$ 、
 $17+12+1$ 、 $17+12+2+1$ 、 $17+12+4+1$ 、 $17+12+4+2+1$ 、 $17+12+5+1$ 、
 $17+12+5+2+1$ 、 $17+12+5+4+1$ 、 $17+12+5+4+2+1$ 、 $17+12+7+1$ 、
 $17+12+7+2+1$ 、 $17+12+7+4+1$ 、 $17+12+7+4+2+1$ 、 $17+12+7+5+1$ 、
 $17+12+7+5+2+1$ 、 $17+12+7+5+4+1$ 、 $17+12+7+5+4+2+1$ 、 $17+12+8+1$ 、
 $17+12+8+2+1$ 、 $17+12+8+4+1$ 、 $17+12+8+4+2+1$ 、 $17+12+8+5+1$ 、
 $17+12+8+5+2+1$ 、 $17+12+8+5+4+1$ 、 $17+12+8+5+4+2+1$ 、
 $17+12+8+7+1$ 、 $17+12+8+7+2+1$ 、 $17+12+8+7+4+1$ 、
 $17+12+8+7+4+2+1$ 、 $17+12+8+7+5+1$ 、 $17+12+8+7+5+2+1$ 、

17+12+8+7+5+4+1、17+12+8+7+5+4+2+1、17+12+9+1、
 17+12+9+2+1、17+12+9+4+1、17+12+9+4+2+1、17+12+9+5+1、
 17+12+9+5+2+1、17+12+9+5+4+1、17+12+9+5+4+2+1、
 17+12+9+7+1、17+12+9+7+2+1、17+12+9+7+4+1、
 17+12+9+7+4+2+1、17+12+9+7+5+1、17+12+9+7+5+2+1、
 17+12+9+7+5+4+1、17+12+9+7+5+4+2+1、17+12+10+1、
 17+12+10+2+1、17+12+10+4+1、17+12+10+4+2+1。

【0066】在以上清單中，數字係指根據上文提供的其編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之相依性。不同個別化實施例由逗號隔開。換言之，例如「16+11+9+1」係指實施例16)依附於實施例11)、依附於實施例9)、依附於實施例1)，亦即，實施例「16+11+9+1」對應於如實施例1)中定義之式(I)化合物，其由如實施例9)、11)及16)之所有結構特徵進一步限制。

【0067】19)另一實施例係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其係選自以下化合物：

N-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯

胺；

N-(6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯

胺；

N-(6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯

胺；

N-(6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

(S)-N-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯
胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氮雜環丁烷-
3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-
甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-
甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-
甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-環戊基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯

胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-異丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-異丁基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥乙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)乙酸；

1-(2-胺基乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-環丁基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((1-氟環丙基)甲基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯；

4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-((6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)吡啶-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯；

4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)吡啶-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-((6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸乙酯；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸；

5-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸乙酯；

5-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(胺磺醯基胺基)

乙基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-羥基丙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-乙醯基-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷

-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲醯基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷

-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰

基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-羥基異噁唑-5-羰基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-羥基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-3-(2-

異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(2H-四唑-2-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(3-羥基-1H-吡唑-4-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(3-羥基-1H-吡唑-5-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(胺磺醯基甘胺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((甲基磺醯基)甘胺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸甲酯；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(3-((6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-
基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(3-((6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(甲基磺醯基)氮雜
環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((2-甲氧基乙基)磺
醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(二甲基胺基)乙基)磺醯基)-3-(2-
異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁-3-基磺
醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環
丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環
丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯
基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(S)-N-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯
基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基哌啶-4-
甲醯胺；

N-(6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環
丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-胺磺醯基
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-環戊基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(N-甲基胺磺醯基)
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(N-環丙基胺磺醯基)-3-(2-異丙基苯
基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-異丙基吡啶-2-基)-1-胺磺醯基氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)-1-胺磺醯

基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-

甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(N-(2-甲氧基乙基)

胺磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(N-(2-羥乙基)胺磺醯基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二

甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1-甲基氮雜環丁

烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-乙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁

烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-異丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1,3-二甲醯胺；

(S)-N3-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-

(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-(3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

甲基丙烯酸2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)乙酯；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-(2-羥乙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)甘胺酸乙酯；

(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)甘胺酸；

3-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)丙酸乙酯；

3-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)丙酸；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1,N1-二甲基氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(嗎啉-4-羰基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁

烷-1-甲酸2-甲氧基乙酯；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)

氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-氟吡啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)

氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)

氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(嘧啶-4-基)氮雜環

丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(5-甲基嘧啶-4-基)
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(6-甲基嘧啶-4-基)
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基
苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-3-(2-異丙基
苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-4-基)-4-(2-異丙基苯基)哌
啶-4-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-4-(2-異丙基
苯基)哌啶-4-甲醯胺；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酸；

6-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)菸鹼酸甲酯；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酸；

6-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)噻嗪-3-甲酸甲酯；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環
丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(1H-四唑-5-基)氮
雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(4-側氧基-4,5-二
氫噁唑-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；及

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥基-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-
基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺。

【0068】 根據實施例1)至19)之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之
鹽可用作藥劑，例如呈醫藥組合物之形式用於經腸(此類尤其經口，例如
呈錠劑或膠囊之形式)或非經腸投與(包括局部施用或吸入)。

【0069】 醫藥組合物之生產可以任何熟習此項技術者所熟悉之方式
(參見例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版
(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott
Williams & Wilkins出版])藉由將所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接
受之鹽(視情況與其他有治療價值之物質組合)與適合之無毒惰性治療相容
性固體或液體載劑材料及(必要時)常用醫藥佐劑一起製成蓋倫投藥劑型
(galenical administration form)來實現。

【0070】 本發明亦係關於一種用於預防/防治或治療本文中提及之疾
病或病症的方法，其包含向個體投與醫藥活性量的根據實施例1)至19)之

式(I)化合物。

【0071】 為避免任何疑義，若將化合物描述為可用於預防/防治或治療某些疾病，則此等化合物同樣適用於製備用於預防/防治或治療該等疾病之藥劑。同樣，此類化合物亦適於預防/防治或治療此類疾病之方法中，該方法包含向有需要之個體(哺乳動物，尤其人類)投與有效量的此化合物。

【0072】 根據實施例1)至19)之式(I)化合物適用於預防及/或治療纖維化(及與纖維化相關聯之疾病或病症)或由LPA₁受體信號傳導介導之其他病症。

【0073】 術語「纖維化」係指與細胞及/或纖維結合蛋白及/或膠原蛋白之異常積聚及/或器官中增強的纖維母細胞募集相關的病況；包括個別器官或組織之纖維化，該等器官或組織諸如心臟、腎臟、肝臟、關節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、視網膜、肌肉骨骼及消化道。

【0074】 特定言之，可將術語纖維化定義為包含

- 肺纖維化，包括與纖維化相關聯之肺病，包括特發性肺部纖維化；繼發於全身性發炎疾病(諸如類風濕性關節炎、硬皮病(全身性硬化症(systemic sclerosis)；SSc)、狼瘡(全身性紅斑性狼瘡症(systemic lupus erythematosus)；SLE))之肺纖維化；隱原性致纖維化肺泡炎；繼發於類肉瘤病之肺纖維化；醫原性肺纖維化，包括輻射誘導之纖維化；矽肺病(矽肺病誘導之肺纖維化)；石棉誘導之肺纖維化；及胸膜纖維化；

- 腎纖維化；包括與以下相關聯之腎纖維化：CKD、慢性腎衰竭、小管間質性腎炎及/或慢性腎病變，諸如(原發性)絲球體腎炎及繼發於全身性發炎疾病(諸如狼瘡及硬皮病)之絲球體腎炎、糖尿病、局灶性節段性腎

絲球硬化症、IgA腎病、高血壓、腎同種移植及奧爾波特症候群(Alport syndrome)；

- 腸纖維化，包括繼發於硬皮病之腸纖維化及輻射誘導之腸纖維化；

- 肝纖維化，包括肝硬化、酒精誘導之肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎、膽管道損傷、原發性膽汁性肝硬化(亦稱為原發性膽管炎)、感染或病毒誘導之肝纖維化(例如，慢性HCV感染)及自體免疫肝炎；

- 頭部及頸部纖維化，包括輻射誘導之頭部及頸部纖維化；

- 角膜結疤，包括雷射輔助之原位角膜磨削術(laser-assisted in situ keratomileusis, LASIK)、角膜移植及小樑切除術之後遺症；

- 肥厚性結疤及癍痕瘤，包括燒傷誘導或手術肥厚性結疤及癍痕瘤；

- 及其他纖維化疾病，例如子宮內膜異位、脊髓纖維化、骨髓纖維化、心臟纖維化、血管周纖維化；以及疤組織形成、佩洛尼氏疾病(Peyronie's disease)、腹部或腸黏連、膀胱纖維化、鼻腔通道纖維化及纖維母細胞介導之纖維化。

- 術語「預防/防治纖維化」包括預防已暴露於一或多種環境條件之個體中之纖維化，已知該一或多種環境條件增加器官或組織之纖維化之風險，尤其肺、肝或腎臟纖維化之風險；或具有顯現器官或組織之纖維化之遺傳傾向性的個體中之纖維化；以及預防或最小化在包括手術之損傷之後的結疤。

【0075】 由LPA₁受體信號傳導介導之其他病症尤其包含皮膚病症、疼痛、惡性及良性增殖性疾病、呼吸道疾病、神經系統病症、心血管病，及發炎性病症、肥胖症，及胰島素抗性。

【0076】術語「皮膚學病症」係指皮膚病症。此等皮膚學病症包括皮膚之增殖或發炎性病症，諸如全身性硬化症、異位性皮膚炎、大皰性病症、膠原性疾病、牛皮癬、硬皮病、牛皮癬性病變、皮膚炎、接觸性皮炎、濕疹、風疹、紅斑痤瘡、創傷癒合、結疤、肥厚性結疤、癍痕瘤、川崎病 (Kawasaki Disease)、肖格倫拉索症候群 (Sjogren-Larsson syndrome)；尤其全身性硬化症。

【0077】術語「疼痛」係指急性疼痛、慢性疼痛及神經痛。特定實例為肌肉纖維疼痛，尤其源自在收縮肌肉中形成纖維疤痕組織之肌肉纖維疼痛，以及癌症疼痛。

【0078】術語「惡性及良性增殖性疾病」尤其係指癌症，及控制腫瘤細胞增殖、癌瘤之侵入及/或癌轉移。

【0079】術語「癌症」係指所有類別之癌症，諸如癌瘤；腺癌；白血病；肉瘤；淋巴瘤；骨髓瘤；轉移性癌症；腦瘤；神經母細胞瘤；胰臟癌；胃腸癌；肺癌；乳腺癌；前列腺癌；子宮內膜癌；皮膚癌；膀胱癌；頭頸癌；神經內分泌腫瘤；卵巢癌；子宮頸癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸癌；及病毒誘導之腫瘤。值得注意地，術語係指胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤及骨骼癌轉移；以及腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤；神經母細胞瘤；胰臟癌，包括胰臟腺癌/胰管腺癌；胃腸癌，包括結腸癌、結腸直腸腺瘤、結腸直腸腺癌、轉移性結直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、胃癌、膽囊癌、膽管癌、肝細胞癌；卡堡氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)；白血病，包括急性骨髓白血病、成人T細胞白血病；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤

(Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤及原發性內眼B細胞淋巴瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；乳癌，包括三陰性乳癌；橫紋肌肉瘤；前列腺癌，包括去勢耐藥性前列腺癌；食道鱗狀癌症；(口腔)鱗狀細胞癌；子宮內膜癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；轉移性癌症；肺癌轉移；皮膚癌，包括黑素瘤及轉移性黑素瘤；膀胱癌，包括膀胱癌、尿道上皮細胞癌；多發性骨髓瘤；骨肉瘤；頭頸癌；及腎癌，包括腎細胞癌、腎透明細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；以及神經內分泌腫瘤；卵巢癌；子宮頸癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸腺癌；絨膜癌；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；及病毒誘導之腫瘤。

【0080】術語「呼吸道疾病」係指影響與呼吸有關之器官的疾病，該等器官諸如鼻、咽喉、喉、耳咽管、氣管、支氣管、肺、相關肌肉(例如，橫膈膜及肋間肌)及神經。呼吸道疾病包括間質肺炎，哮喘係指由與無論任何病因(固有、非固有或兩者；過敏性或非過敏性)之氣道狹窄相關聯之肺氣流之變化表徵的任何肺病症，包括成人呼吸窘迫症候群及過敏性(非固有)哮喘、非過敏性(固有)哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘導之哮喘、阿司匹林敏感型哮喘、運動誘導之哮喘、等二氧化碳換氣過度(isocapnic hyperventilation)、兒童發病型哮喘、成年發病型哮喘、咳嗽變異性哮喘、職業性哮喘、甾類耐藥性哮喘、季節性哮喘；鼻炎，包括季節性過敏性鼻炎、常年過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)，包括慢性支氣管炎或肺氣腫；氣管發炎、類肉瘤病、囊腫性纖維化、缺氧及急性肺損傷及急性呼吸窘迫(包括經細菌肺炎誘導、經創傷誘導、經病毒肺炎誘導、經呼吸器誘導、經非肺敗血症誘導及經吸氣誘導)。

【0081】術語「神經系統病症」係指改變大腦、脊髓或周邊神經系統之結構或功能的病況，包括(但不限於)阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、腦水腫、多發性硬化症、神經病變、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、由鈍器或手術創傷造成之神經系統病症(包括手術後認識功能不全及脊髓或腦幹損傷及頭部損傷)、偏頭痛，以及諸如退行性椎間盤病及坐骨神經痛的病症之神經學態樣。

【0082】如本文所用，術語「心血管疾病」係指影響心臟或血管或兩者的疾病，包括(但不限於)：心律不齊(心房或心室或兩者)；動脈粥樣硬化症及其後遺症；大腦缺血、中風、心絞痛；心律失常；心肌缺血；心肌梗塞；心臟或血管動脈瘤，包括主動脈瘤；視網膜缺血；大腦、心臟或其他器官或組織缺血之後的再灌注損傷；再狹窄；肢體、器官或組織之周邊阻塞性動脈病；內毒素、手術或創傷性休克；高血壓、心臟瓣膜病、心臟衰竭、異常血壓；休克；血管收縮(包括與偏頭痛相關聯之血管收縮)；血管異常、血塞、限於單一器官或組織之機能不全。

【0083】術語「發炎性病症」包括牛皮癬、類風濕性關節炎、脈管炎、發炎性腸病、皮膚炎、骨關節炎、發炎性肌肉疾病、陰道炎、間質性膀胱炎、硬皮病、濕疹、同種異體或異種移植(器官、骨髓、幹細胞及其他細胞及組織)移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、混合結締組織疾病、紅斑狼瘡、I型糖尿病、皮肌炎、靜脈炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、多血管炎肉芽腫(GPA、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis))、甲狀腺炎(例如，橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)及自體免疫甲狀腺炎)、重症肌無力、自體免疫溶血性貧血、慢性復發性肝炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、鼻竇炎及由嗜中性白細

胞介導之發炎。

【0084】 其中LPA₁受體起作用的其他病症尤其包含前列腺及膀胱病症，諸如良性前列腺增生、與嗜酸性球及/或嗜鹼性球及/或樹突狀細胞及/或嗜中性白血球及/或單核球及/或T細胞募集有關之疾病、心肌病、心肌重塑、血管重塑、血管滲透病症、腎病、腎乳頭狀壞死、腎衰竭、腫瘤生長、代謝疾病、搔癢病、眼部疾病、黃斑變性、內分泌病症、甲狀腺高能症、骨質疏鬆、糖尿病相關疾病(腎病、視網膜病)。

【0085】 本發明進一步係關於用於治療本文中提及之疾病及病症(尤其用於治療纖維化)的式(I)化合物，其中式(I)化合物意欲與一種或數種抗纖維化劑組合使用(無論呈單一醫藥組合物形式或呈單獨治療形式)。此類抗纖維化劑之實例包括皮質類固醇、免疫抑止劑、B細胞拮抗劑及子宮球蛋白。

【0086】

製備式(I)化合物：

可藉由熟知之文獻方法、藉由以下給出之方法、藉由以下實驗部分中給出之方法或藉由類似方法來製備式(I)化合物。雖然最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而改變，但此等條件可由熟習此項技術者利用常規最佳化程序來決定。在一些情況下，進行以下反應流程及/或反應步驟之次序可變化以促進反應或避免不必要反應產物。在以下概述之反應的一般順序中，通用基團R¹、R²、R³、R⁴及L-R⁵如針對式(I)所定義。本文所用之其他縮寫經明確地定義，或如實驗部分中定義。在一些情況下，通用基團R¹、R²、R³、R⁴及L-R⁵可能與以下流程中所示之集合不相容且因此將需要使用保護基(PG)。保護基之用途為此項技術中所熟知的(參見例如

「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994)。出於此論述之目的，將假定此類保護基視需要存在於適當位置上。在一些情況下，最終產物可進一步例如藉由操作取代基進行改質以得到新的最終產物。此等操作可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯化、水解及過渡金屬催化之交叉偶合反應。所得化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽，尤其醫藥學上可接受之鹽。

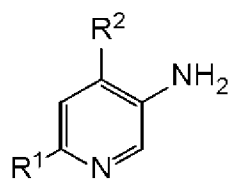
【0087】 可藉由以下給出之方法、藉由實驗部分中所給出之方法或藉由類似方法來製造式(I)化合物。雖然最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而改變，但此等條件可由熟習此項技術者利用常規最佳化程序來決定。

【0088】 本發明之式(I)化合物可根據下述反應之通用次序來製備。僅描述幾個產生式(I)化合物的合成可能性。

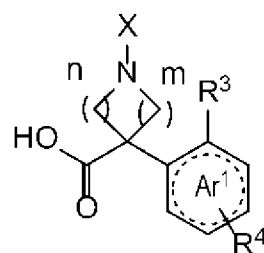
【0089】 藉由在存在一或多種甲酸酯活性劑(諸如 SOCl_2 、 $(\text{COCl})_2$ 、 POCl_3 、EDC、HOBt、HBTU、TBTU、DCC、CDI、T3P等)之情況下且在存在或不存在鹼(諸如TEA、DIPEA、NaH、 K_2CO_3 等)之情況下在溶劑(諸如DMF、THF、DCM、EtOAc等)中使結構1之化合物與結構2之化合物反應來製備式(I)化合物(Montalbetti CA., Falque V. *Tetrahedron* 2005 (46) 10827-10852; Valeur E., Bradley M. *Chem. Soc. Rev.* 2009 (389) 606-31)。殘基 R^3 可在偶合階段存在或在根岸條件(Negishi conditions)下或經由熟習此項技術者已知之鈴木/氫化程序(Suzuki/Hydrogenation sequence)藉由用烷基置換Br或Cl而在後期引入。

(Matsushita LH., Negishi E. J. Org. Chem. 1982 (47) 4161-4165; Kerins, F.等人, J. Org. Chem. 2002 (67) 4968-4971)。

【0090】在式(I)化合物中，結構1與結構2之偶合可藉由已存在之側鏈 $L-R^5 = X$ 或藉由結構2進行，其中N攜帶保護基 $=X$ 。接著在去保護後，藉由例如以熟習此項技術者已知之方式形成胺、醯胺、磺醯胺、胺基甲酸酯、脲或磺醯胺連接子(L)來引入官能基 R^5 。

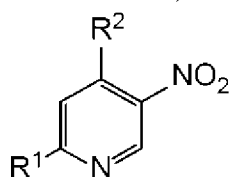


結構1

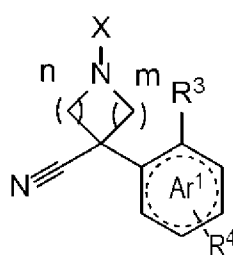


結構2

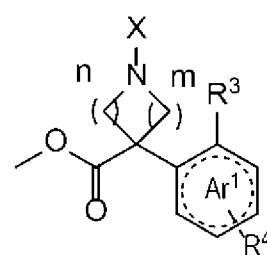
【0091】結構1之化合物可為可商購的或可藉由在存在 $H_2/Pd/C$ 或 $H_2/Pt+V/C$ 或 Fe 等之情況下在溶劑(諸如THF、MeOH、EtOH、iPrOH等)中還原結構3之化合物來製備(Dolle V.等人，Tetrahedron 1997 (53) 12505-12524；Möbus K.等人；Top. Catal. 2010 (53), 1126-1131；WO2012/055995)。



結構3



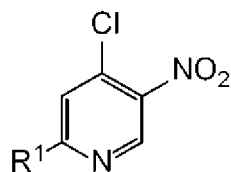
結構4



結構5

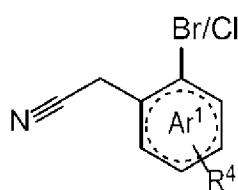
【0092】可藉由在高溫下在溶劑(諸如水、EtOH等)中使結構4之化合物與25% NaOH或經濃縮 $H_2SO_4/AcOH$ 或濃HCl反應來製備結構2之化合物(US20120232026；WO2005/049605；US20080319188)。亦可藉由在溶劑(諸如水、MeOH、EtOH、THF等)中用NaOH或LiOH等之水溶液水

解結構5之化合物來製備結構2之化合物。

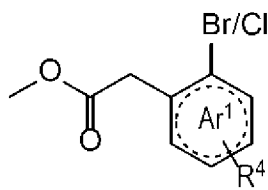


結構6

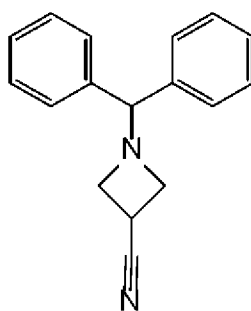
【0093】 結構3之化合物可為可商購的或可藉由在溶劑(諸如THF、DMF等)中使結構6之化合物與醇化物(諸如NaOMe、NaOiPr)反應來製備(其中R¹表示H、鹵素、甲基、三氟甲基)。



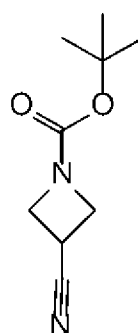
結構7



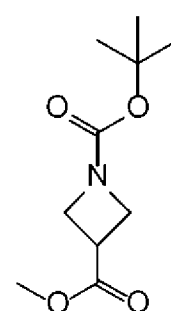
結構8



結構9



結構10



結構11

【0094】 結構4及結構5之化合物可為可商購的或可藉由在60°C 或更高溫度下在溶劑(諸如THF)中且在存在鹼(諸如NaOH、NaH等)之情況下使合適的2-(2-鹵基-(雜)芳基)乙腈(結構7)或2-(2-鹵基-(雜)芳基)乙酸甲酯(結構8)分別與*N*-苯甲基-*N,N*-雙(2-氯乙基)胺或*N*-*boc*-*N,N*-雙(2-氯乙基)胺反應來製備(針對*n*及/或*m* > 1)。結構4及結構5之化合物亦可藉由在溶劑(諸如DMF)中在存在鹼(諸如K₂CO₃)之情況下使2-(2-溴苯基)乙腈與三聚甲醛反應接著與可商購含*N*-(甲氧基甲基)-*N*-(三甲基矽烷基甲基)苯甲胺之DCM進行TFA催化之1,3-偶極環加成來製備(文獻：JP2008110971)。對於*n* = *m* = 1，可藉由在溶劑(諸如THF)中在存在鹼(諸如KHMDs)之情況下使結構9、10或11之化合物與1,2-二鹵基-(雜)芳基(諸如1-溴-2-氟苯)反應來合成結構4之化合物(WO2012/017359)。替代地，溴取代基可在隨後

步驟中在根岸條件下或經由熟習此項技術者已知之鈴木-氫化程序經 R^3 =烷基置換。結構7及結構8可為可商購的或可以熟習此項技術者已知之方式進行製備。

【0095】 視存在於式(I)中殘基 $L-R^5$ 中之官能基之性質而定，此等官能基可需要臨時保護。合適保護基為熟習此項技術者已知的且包括例如保護醇的苯甲基、乙醯基或三烷基矽烷基；保護二醇的縮酮；保護酸的酯等。可根據標準方法採用此等保護基。

【0096】 每當式(I)化合物以立體異構體(諸如尤其對映異構體)之混合物形式獲得時，可使用熟習此項技術者已知之方法分離立體異構體：例如藉由形成且分離非對映異構體鹽或藉由經由對掌性固定相，諸如Daicel ChiralPak AD-H (5 μ m)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5 μ m)管柱、Daicel ChiralCel OD (10 μ m)管柱、Daicel ChiralPak IA或IB或IC或ID或IE (5 μ m)管柱、Daicel ChiralPak AS-H (5 μ m)管柱或(R,R)-Whelk-01 (5 μ m)管柱進行HPLC。對掌性HPLC之典型條件為溶離劑A (EtOH，在存在或不存在如TEA及/或二乙胺之鹼或如TFA之酸的情況下)及溶離劑B (庚烷)之等位溶劑混合物。在超臨界流體層析(SFC)條件下，溶離劑A為 CO_2 且溶離劑B為異丙醇。

【0097】

實驗部分

以下實例說明本發明，但根本不限制其範疇。

【0098】 所有溫度以 $^{\circ}C$ 陳述。市售起始材料未經進一步純化即按原樣使用。除非另外規定，否則所有反應在氮氣或氬氣氛圍下進行。藉由矽膠急驟層析(Biotage)、藉由製備型TLC (來自Merck之TLC盤, Silica gel

60 F₂₅₄)或藉由製備型HPLC來純化化合物。使用下文列舉之條件藉由¹H-NMR (400 MHz或500 MHz Bruker；化學位移相對於所使用溶劑以ppm給出；多峰性：s=單峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰，quint=五重峰，hex=六重峰，hept=七重峰，m=多重峰，br=寬峰，偶合常數以Hz給出)及/或藉由LC-MS (滯留時間t_R以min給出；針對質譜獲得之分子量以g/mol給出)來表徵本發明中所描述之化合物。

【0099】

在酸性條件下進行之LC-MS

LCMS-1：Waters Acquity Binary溶劑管理器，MS：Waters SQ偵測器，DAD：Acquity UPLC PDA偵測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：來自Waters之Acquity UPLC CSH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm，在60°C下在Acquity UPLC管柱管理器中經恆溫調節。溶離劑：A：H₂O +0.05%甲酸；B：AcCN +0.045% FA。方法：梯度：歷經2.0 min，2% B至98% B。流動速率：1.0 mL/min。偵測：UV 214 nm及ELSD。

【0100】 LCMS-2：具有質譜分析偵測之Aligent 1100系列(MS：Finnigan單四極)。管柱：Zorbax RRHD SB-Aq (1.8 μ m，3.0 $\times$ 50 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水+0.04% TFA [溶離劑B]。梯度：歷經5 min，95% B $\rightarrow$ 5% B (流動速率：4.5 mL/min)

【0101】

在酸性條件下進行之製備型HPLC

製備型HPLC-1：管柱：Waters Zorbax SB-Aq (5 μ m，75 $\times$ 30 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水+.5%甲酸[溶離劑B]。梯度：歷經5 min，95% B $\rightarrow$ 5% B (流動速率：75 mL/min)。偵測：UV/Vis+S

【0102】

在鹼性條件下進行之製備型HPLC

製 備 型HPLC-2：管 柱：Waters XBridge C18 (10 um，75×30 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水+.5% NH₄OH [溶離劑B]。梯度：歷經6.5 min，90% B → 5% B (流動速率：75 mL/min)。偵測：UV/Vis+S

【0103】

縮寫(如本文所使用)：

AcOH	乙酸
aq.	水溶液
Boc	第三丁氧基羰基
BSA	牛血清白蛋白
Bu	丁基，諸如呈第三丁基形式(=第三丁基)
CDI	羰基二咪唑
Cs ₂ CO ₃	碳酸銨
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基-乙胺、惠尼格氏鹼(Hünig's base)、乙基-二異丙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基-碳化二亞胺

Et	乙基(諸如呈OEt形式：乙氧基)
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	實例
h	小時
HBTU	六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄
HCl	鹽酸
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
H ₂ SO ₄	硫酸
iPr	異丙基
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
LC-MS	液相層析質譜法
LPA	溶血磷脂酸
LPAR ₁	溶血磷脂受體1
Me	甲基(諸如呈OMe形式：甲氧基)
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
NaH	氫化鈉
NaOtBu	第三丁醇鈉
POCl ₃	磷醯氯
Pd(OH) ₂ /C	含氫氧化鈰之木炭

prep.	製備型
r.t.	室溫
sat.	飽和
TBME	第三丁基甲基醚
TBTU	四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,2,3,3-四甲基錄
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
T3P	丙基膦酸酐
t _R	滯留時間

【0104】**製備中間物****中間物1.A：6-氯-4-甲氧基吡啶-3-胺**

【0105】 在80℃下將2-氯-4-甲氧基-5-硝基吡啶(440 mg, 2.33 mmol)、氯化銨(624 mg, 11.7 mmol)及鐵粉(526 mg, 11.7 mmol)於EtOH (12 mL)及水(1.2 mL)中之混合物加熱2天。將反應混合物冷卻、經由Whatmann玻璃過濾器過濾且蒸發。將殘餘物分配於EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離各相。用EtOAc萃取水相且經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥、過濾且蒸發，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物**1.A** (253 mg, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 7.61 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H)。

【0106】

中間物1.B：6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-胺

向2-氯-4-異丙氧基-5-硝基吡啶(1 g, 4.62 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液中添加1%鉑及2%鈳/活性碳(50-70%潤濕粉末) (75 mg)及3%鉑/活性碳(25 mg)。在rt下將反應混合物氫化5天，接著經由矽藻土墊過濾，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，得到呈黃色油狀之標題化合物**I-1.B** (0.87 g, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 7.61 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.74 (hept, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H)。

【0107】**中間物1.C：(S)-6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-胺**

步驟1.向(S)-(+)-1-甲氧基-2-丙醇(162 μ l, 1.63 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加NaH (60 wt%, 93 mg, 2.33 mol)。在10 min後，將2,4-二氯-硝基吡啶之溶液(300 mg, 1.55 mmol)添加至懸浮液中且在rt下將混合物攪拌3 h。揮發物經蒸發且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用NaHCO₃ (25 mL)、接著鹽水(25 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)純化粗化合物，得到呈褐色固體狀之(S)-2-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-5-硝基吡啶(198 mg, 52% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 8.86 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 5.14 (td, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1 H), 3.58-3.47 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)。

【0108】

步驟2.類似於中間物I-1.A來還原(S)-2-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-5-硝基吡啶(198 mg, 0.80 mmol)，得到呈淺褐色油狀之(S)-6-氯-

4((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-胺**I-1.C** (160 mg, 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.71-4.62 (m, 1 H), 3.62 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1 H), 3.56 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)。

【0109】

中間物1.D：6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺

類似於中間物**I-1.C**來製備6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺**I-1.D**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.24-4.19 (m, 2 H), 3.83-3.77 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H)。

【0110】

中間物1.E：6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-胺

類似於中間物**I-1.C**來製備6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-胺**I-1.E**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 3.85-3.65 (m, 3 H), 0.90-0.75 (m, 4H)。

【0111】

中間物1.F：4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-胺

向6-氯-4-甲氧基-6-甲基-3-硝基吡啶(190 mg, 0.92 mmol)於MeOH/THF 1:1 (20 mL)中之溶液中添加10%鈹/碳50%濕性(30 mg)。在室溫下將反應混合物氫化1 h，藉由氫氣脫氣，接著經由矽藻土墊過濾，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發。粗材料在MeCN中結晶，得到呈灰白色固體狀之標題化合物**I-1.F** (121 mg, 95%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 5.82 (s, 2 H), 4.03 (s, 3H)。

【0112】

中間物2：1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

步驟1.向可商購1-溴-2-氟苯(5 g, 28.6 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加1-二苯甲基氮雜環丁烷-3-甲腈(10.6 g, 42.9 mmol)及KHMDs 95% (10.3 mL, 42.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物接著在真空下濃縮成油，用EtOAc (100 mL)稀釋並用水(2 × 50 mL)洗滌。有機相經MgSO₄乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-1條件)來純化粗材料，以獲得呈米色固體狀之1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(7.64 g, 66%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ : 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.47-7.42 (m, 6 H), 7.36-7.31 (m, 5 H), 7.25-7.21 (m, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.49-3.42 (m, 2 H)。

【0113】

步驟2.向1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(7.2 g, 17.9 mmol)於乙醇(80 mL)中之溶液中添加NaOH 25% (40 mL)。在80°C下將反應混合物攪拌3至4天(藉由LCMS監測反應)且接著冷卻至0°C並藉由2M HCl水溶液酸化。混合物用EtOAc (2 × 200 mL)萃取，經MgSO₄乾燥、過濾且蒸發。藉由管柱層析(溶離劑：DCM/MeOH 9:1)來純化粗材料，以得到呈黃色泡沫狀之1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-2** (6.37 g, 84%產率)。LCMS-2: t_R = 0.83 min, $[M+1]^+$ 423.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ : 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.43-7.41 (m, 4 H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 2 H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 4 H), 7.21-7.17 (m, 3 H), 4.47 (s, 1 H), 3.88 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.36 (d, J = 7.7 Hz, 2 H)。

【0114】

中間物3：1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯氯

將1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-3** (538 mg, 1.38 mmol)溶解於DCM (10 mL)中。添加三滴DMF，隨後添加亞硫醯氯(0.5 mL, 6.9 mmol)，且在50°C下攪拌反應物1 h (藉由LCMS監測)。接著蒸發反應混合物，以得到按原樣使用的呈蠟狀之粗製1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯氯**I-3** (620 mg)。

【0115】**中間物4：1-(第三丁氧基羰基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲酸**

步驟1. 在回流下將可商購2-溴苯基乙腈(10 g, 51 mmol)及硫酸氫四丁基銨(1.77 g, 5.1 mmol)於60 mL THF及90 mL 50% NaOH水溶液中之混合物加熱10 min。此後，在室溫下添加N-苯甲基-N,N-雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(15 g, 56.1 mmol)，且回流混合物隔夜。冷卻至室溫後，用水(120 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，且真空濃縮。粗化合物在乙腈中結晶，以得到呈白色結晶固體狀之1-苯甲基-4-(2-溴苯基)哌啶-4-甲腈(12.6 g, 69%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO D6) δ : 7.75 (dd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (td, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1 H), 7.35-7.32 (m, 5 H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.01-2.98 (m, 1 H), 2.98-2.95 (m, 1 H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2 H), 2.00 (td, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 2 H)。

【0116】

步驟2. 在回流下將1-苯甲基-4-(2-溴苯基)哌啶-4-甲腈(29.4 g, 82.9 mmol)、乙酸(75 mL)及經濃縮硫酸(75 mL)於水(75 mL)中之混合物攪拌4

天(藉由LCMS監測反應)。反應混合物接著用水(50 mL)及25% HCl水溶液(50 mL)稀釋且攪拌15 min。添加TBME (100 mL)。再攪拌混合物15 min並儲存於4°C下隔夜。白色沈澱物經過濾，用TBME沖洗並在真空中乾燥，以得到呈白色粉末狀之1-苯甲基-4-(2-溴苯基)哌啶-4-甲酸(22.1 g，71%產率)。LCMS-2: $t_R = 0.72$ min, $[M+1]^+$ 374.17及376.18。

【0117】

步驟3.使1-苯甲基-4-(2-溴苯基)哌啶-4-甲酸(10 g，26.7 mmol)及異丙基硼酸頻哪醇酯(15.1 mL，80.2 mmol)溶解於二噁烷(120 mL)及水(60 mL)中。接著添加磷酸三鉀(29.9 g，134 mmol)，隨後添加乙酸鈣(300 mg，1.34 mmol)及二(1-金剛烷基)-正丁基膦(969 mg，2.67 mmol)。在100°C下加熱脫氣反應混合物隔夜(藉由LCMS監測反應)。反應物用EtOAc (200 mL)稀釋並用2N HCl (20 mL)萃取。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取酸性水相。所有有機相經合併(650 mL)，用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗化合物，該粗化合物藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)純化以得到呈米色固體狀之1-苯甲基-4-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸(8.4 g，93 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 12.70 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.33-7.18 (m, 7 H), 7.01 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 2.43-2.38 (m, 4 H), 2.34-2.31 (m, 2 H), 2.13-2.11 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H)。

【0118】

步驟4.在室溫下將1-苯甲基-4-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸(8.4 g，24.8 mmol)及Pd/C 10%-50%水(2 g)於MeOH/THF 1:1 (200 mL)中之經脫氣混合物氫化4天(藉由LC-MS監測反應)。混合物經氫氣脫氣，

在矽藻土墊上過濾，用THF沖洗，經MgSO₄乾燥且蒸發，以得到呈白色固體狀之4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲酸(5.6 g，92%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 9.06 (s br, 1 H), 7.38 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 7.24-7.16 (m, 1 H), 3.44 (s br, 1 H), 3.27-3.12 (m, 5 H), 2.38 (m, 2 H), 2.20-2.12 (m, 2 H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)。

【0119】

步驟5.在室溫下將4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲酸(5.65 g，23.2 mmol)、DIPEA (13.6 mL，79.7 mmol)及Boc₂O (4.8 g，21.9 mmol)之混合物攪拌24 h。接著添加水，隨後添加1N HCl，以便將pH調節至1。用DCM (4 × 200 mL)萃取反應混合物四次。合併之萃取物經MgSO₄乾燥，過濾及蒸發，以得到呈黃色油狀物之1-(第三丁氧基羰基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲酸**I-4** (9 g，定量產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 12.73 (s, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 3.75-3.65 (m, 2 H), 3.32-3.25 (m, 3 H), 2.28-2.20 (m, 2 H), 1.89-1.77 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。

【0120】替代地，**I-4**可由可商購4-(2-溴苯基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸來製備：

【0121】

步驟1.遵循在步驟3中針對**I-4**所描述之方法，由可商購4-(2-溴苯基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸來製備1-(第三丁氧基羰基)-4-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸(59%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 7.44 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30-7.22 (m, 2 H), 7.05 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1 H), 5.14 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J = 1.0$

Hz, 1 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 3.32-3.15 (m, 2 H), 2.27-2.23 (m, 2 H), 2.06-2.00 (m, 5 H)。

【0122】

步驟2.在室溫下將1-(第三丁氧基羰基)-4-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)哌啶-4-甲酸(986 mg, 2.85 mmol)及Pd/C 10%-50%水(100 mg)於MeOH/THF 1:1 (60 mL)中之經脫氣混合物氫化1 h (藉由LC-MS監測反應)。混合物經氫氣脫氣，在矽藻土墊上過濾，用THF沖洗，經MgSO₄乾燥且蒸發，以得到呈白色泡沫狀之1-(第三丁氧基羰基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲酸**I-4** (923 mg, 93%產率)。

【0123】

中間物5：1-苯甲基-3-(2-溴苯基)吡咯啶-3-甲酸

步驟1.將三聚甲醛(2.17 mL, 14.8 mmol)及K₂CO₃ (1.37 g, 9.9 mmol)添加至可商購2-溴苯基乙腈(1.32 mL, 9.9 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液中。在80℃下攪拌反應物1夜。冷卻至室溫後，添加水(100 mL)且用EtOAc (150 mL, 50 mL)萃取水層。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)純化粗化合物，以得到呈橙色油狀之2-(2-溴苯基)丙烯腈(561 mg, 27%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 7.77-7.74 (m, 1 H), 7.53-7.48 (m, 2 H), 7.42 (ddd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, $J_3 = 8.0$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H)。

【0124】

步驟2.將2-(2-溴苯基)丙烯腈(461 mg, 2.22 mmol)及N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基矽烷基甲基)苯甲胺(1.18 mL, 4.43 mmol)溶解於DCM (10

mL)中。在冰冷卻下，向此溶液中添加TFA (208 μ L, 2.66 mmol)。恢復至rt後，攪拌反應物隔夜。接著將反應混合物倒入水(25 mL)中且用DCM (2 $\times$ 50 mL)萃取。合併之有機萃取物用NaHCO₃、隨後鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)純化粗化合物，得到呈黃色油狀物的1-苯甲基-3-(2-溴苯基)吡咯啉-3-甲腈 (495 mg, 65%產率)。LCMS-2: t_R = 0.74 min, $[M+1]^+$ 341.22及343.20。

【0125】

步驟3.使1-苯甲基-3-(2-溴苯基)吡咯啉-3-甲腈(495 mg, 1.45 mmol)經受針對**I-4**所描述之水解條件，以得到呈米色固體狀之1-苯甲基-3-(2-溴苯基)吡咯啉-3-甲酸**I-5** (293 mg, 56%產率)。LCMS-2: t_R = 0.64 min, $[M+1]^+$ 360.16及362.16。

【0126】

中間物6：1-(第三丁氧基羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

步驟1.向**I-2** (5.0 g, 11.8 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加濃硫酸(10 mL)。在75°C下攪拌反應混合物24 h，且接著蒸發。將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中且用飽和NaHCO₃洗滌。分離各相且有機相用鹽水 (50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。粗化合物藉由層析法 (CombiFlash Hept/EtOAc 9:1)純化為呈黃色油狀之1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(4.12 g, 80%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (dd, J_1 = 1.1 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1 H), 7.49-7.41 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.26 (m, 5 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.17 (td, J_1 = 1.9 Hz, J_2 = 7.9 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.08 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)。

【0127】

步驟2.向1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(4.12 g, 9.44 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加異丙烯基硼酸頻哪醇酯(2.5 g, 14.2 mmol), 隨後添加 K_2CO_3 (6.5 g)及水(25 mL)。接著添加 $Pd(PPh_3)_4$ (327 mg, 0.28 mmol)且在80°C下攪拌反應混合物15 h。在室溫下添加水並用EtOAc萃取反應混合物。有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾且蒸發。藉由層析(Combiflash, Hept/EtOAc 9:1)來純化粗產物, 以得到呈黃色油狀之1-二苯甲基-3-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(3.64 g, 97%產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.40-7.38 (m, 4 H), 7.30-7.23 (m, 7 H), 7.21-7.17 (m, 2 H), 7.12-7.10 (m, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H)。

【0128】

步驟3.向1-二苯甲基-3-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(3.64 g, 9.16 mmol)於MeOH/THF 1:1 (20 mL)中之溶液中添加2M LiOH水溶液(10 mL)。在50°C下攪拌反應混合物2天, 接著冷卻至5°C且藉由2M HCl酸化至pH 4。用EtOAc萃取反應混合物。有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾且蒸發, 以得到呈米色固體狀之1-二苯甲基-3-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸(3.35 g, 95%產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 4 H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 4 H), 7.23-7.17 (m, 5 H), 7.11-7.09 (m, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.95 (s, 3 H)。

【0129】

步驟4.使1-二苯甲基-3-(2-(丙-1-烯-2-基)苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸(3.35 g, 8.74 mmol)、25% HCl溶液(18 mL)及Pd(OH)₂/C 20% (1.6 g)於MeOH (100 mL)中之混合物脫氣且接著在1巴下氫化18 h (藉由LCMS監測反應)。反應混合物接著經氫氣脫氣，並在經MeOH沖洗之矽藻土墊上過濾。揮發物蒸發且殘餘物在MeCN中結晶，以得到呈白色固體狀之3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸之鹽酸鹽(1.17 g, 61%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 13.55 (s br, 1 H), 9.40 (s br, 1 H), 9.15 (s br, 1 H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.57-4.54 (m, 2 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 6 H)。

【0130】

步驟5.向3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸鹽酸鹽(1.17 g, 4.57 mmol)於DCM (25 mL)中之懸浮液中添加DIPEA (5.9 mL, 34.4 mmol)，隨後Boc₂O (1.1 g, 5.02 mmol)。在室溫下攪拌混合物24 h。在5°C下添加1N HCl以將pH調節至1，且用DCM萃取反應混合物(4次)。合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由層析法(CombiFlash Hept/EtOAc 1.5:1)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-(第三丁氧基羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-6** (0.85 g, 58%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.37 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 2.61-2.51 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6 H)。

【0131】

中間物7：1-(第三丁氧基羰基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

根據針對中間物**I-6**所描述之方法由1-溴-2,3-二氟-苯來製備中間物**I-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.24 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 2.64-2.54 (m, 1 H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。

【0132】

中間物8：1-(第三丁氧基羰基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

根據針對中間物**I-6**所描述之方法由1-溴-2,4-二氟-苯來製備中間物**I-8**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.30 (s br, 1 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 7.02 (td, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 2.61-2.51 (m, 1 H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)。

【0133】

中間物9：1-(第三丁氧基羰基)-3-(2-環戊基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸

類似於**I-6**以1-二苯甲基-3-(2-溴苯基)氮雜環丁烷-3-甲腈及環戊烯-1-基硼酸為起始物來製備1-(第三丁氧基羰基)-3-(2-環戊基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-9**。¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ : 13.15-12.90 (s br, 1 H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.20-7.14 (m, 1 H), 4.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 4.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.63-2.53 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.65-1.59 (m, 2 H), 1.52-1.45 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H)。

【0134】

中間物10：3-(3-溴吡啶-2-基)-1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸

類似於針對**I-6**所述之程序以1-Boc-3-氰基氮雜環丁烷及3-溴-2-氟吡啶為起始物來製備3-(3-溴吡啶-2-基)-1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-10**。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 8.45 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1 H), 7.91 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1 H), 4.31-4.16 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0135】**中間物11：1-(第三丁氧基羰基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲酸**

類似於**I-6**以1-Boc-氮雜環丁烷-3-甲酸乙酯及3-溴-2,6-二氟吡啶為起始物來製備1-(第三丁氧基羰基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-11**。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 8.02 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 4.42-4.27 (m, 4 H), 2.48-2.42 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。

【0136】**中間物12：1-(第三丁氧基羰基)-3-(3-氯吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲酸**

類似於針對**I-6**所描述之程序以1-Boc-3-氰基氮雜環丁烷及3-氯-4-氰基吡啶為起始物來製備1-(第三丁氧基羰基)-3-(3-氯吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-12**。¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 8.42 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.44-4.19 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0137】**中間物13：1-苯甲基-4-(2-溴吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸**

根據針對中間物**I-4**所描述之程序來製備1-苯甲基-4-(2-溴吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸**I-13**。LCMS-2: $t_R = 0.55$ min, $[M+1]^+$ 374.99及377.06。

【0138】

中間物**14**：1-苯甲基-4-(4-氯吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸

根據針對中間物**I-4**所描述之程序來製備1-苯甲基-4-(4-氯吡啶-3-基)哌啶-4-甲酸**I-14**。LCMS-2: $t_R = 0.49$ min, $[M+1]^+$ 331.11。

【0139】

中間物**15**：1-(第三丁氧基羰基)-3-(3-氯吡嗪-2-基)氮雜環丁烷-3-甲酸

類似於針對**I-6**所描述之程序以1-Boc-3-氰基氮雜環丁烷及2,3-二氯吡嗪為起始物來製備1-(第三丁氧基羰基)-3-(3-氯吡嗪-2-基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-15**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 8.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.41-4.25 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0140】

中間物**16**：4-(5-溴嘧啶-4-基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸

類似於WO2009051715中所描述之程序以雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯及2-(5-氯嘧啶-4-基)乙腈為起始物來製備4-(5-溴嘧啶-4-基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸**I-16**。

【0141】

中間物**17**：4-(4-溴嘧啶-5-基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸

可類似於WO2009051715中所描述之程序以雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯及2-(4-溴嘧啶-5-基)乙腈為起始物來製備4-(4-溴嘧啶-5-基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸**I-17**。2-(4-溴嘧啶-5-基)乙腈可藉由在4-溴-5-

(溴甲基)嘧啶上親核取代氰化鈉合成。

【0142】

實例

實例1：N-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

【0143】

步驟1.歷經35 min向1-(第三丁氧基羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲酸**I-6** (110 mg, 0.34 mmol)及DMF (0.3 mL)於吡啶(3 mL)中之溶液中逐滴添加POCl₃ (47 μ L, 0.52 mmol) (伴隨MeOH淬滅，完全轉化為其醯氯化物係藉由LCMS監測)。接著，將6-氟-4-甲氧基吡啶-3-胺(50.5 mg, 0.34 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液添加至反應混合物中。在若干小時後，混合物用水，隨後NaHCO₃淬滅。接著用EtOAc萃取水溶液兩次。合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化粗產物，以得到呈淡黃色油狀之3-((6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(77 mg, 50%產率)。LCMS-1: t_R = 1.28 min, $[M+1]^+$ 444.20。

【0144】

步驟2.向3-((6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(76 mg, 0.17 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加含HCl 4N之二噁烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。揮發物經蒸發，以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 1**之鹽酸鹽(70 mg, 定量產率)。LCMS-1: t_R = 0.58 min, $[M+1]^+$ 344.28。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ : 8.58 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.49-7.40 (m, 3 H), 7.34 (t, *J*

= 7.3 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.66 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 4.40 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.50-2.40 (m, 1 H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H)。

【0145】

表1：實例2至17

類似於針對**Ex 1**所描述之方法使用可商購或合成的吡啶-3-胺及中間物**I-4**、**I-6**、**I-7**、**I-8**、**I-9**、**I-10**或**I-11**來製備**實例2至17**。在使用**I-10**之情況下，執行鈴木/氫化(PtO₂/H₂)程序以在醯胺偶合後引入iPr單元。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 2	3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 326.21 t _R 0.35
Ex 3	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 360.24 t _R 0.62
Ex 4	N-(6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 404.22及 406.22 t _R 0.64
Ex 5	N-(6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 374.27 t _R 0.69
Ex 6	N-(6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 388.32 t _R 0.73
Ex 7	N-(6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 386.30 t _R 0.71
Ex 8	N-(6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 404.31 t _R 0.64
Ex 9	(S)-N-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 418.32 t _R 0.69
Ex 10	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲醯胺	[M+1] ⁺ 388.28 t _R 0.66
Ex 11	3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 340,29 t _R 0.35
Ex 12	3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 394.30 t _R 0.69
Ex 13	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 378.22 t _R 0.62
Ex 14	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 378.22 t _R 0.62

Ex 15	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 361.25 t_R 0.55
Ex 16	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 379.23 t_R 0.57
Ex 17	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-環戊基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 386.28 t_R 0.71

【0146】

實例18-1：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-異丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

向**Ex 3** (50 mg, 0.14 mmol)及2-碘丙烷(15.6 μ L, 0.15 mmol)於無水MeOH (2 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (90 mg, 0.28 mmol)。在室溫下攪拌反應物18 h。混合物接著經蒸發且藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化，以得到呈白色粉末狀之標題化合物**Ex 18-1** (17 mg, 30 %產率)。LCMS-1: t_R = 0.68 min, $[M+1]^+$ 402.30。

【0147】

表2：實例18-2至18-7：

以**Ex 3**及多種鹵代烷為起始物使用針對實例**Ex 18-1**所描述之方法藉由親核取代來合成**實例18-2至18-7**。官能基(諸如酸、胺或醇)可受合適保護基保護。舉例而言，在N-烷基化步驟後藉由2N LiOH來皂化苯甲酯。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 18-2	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-異丁基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 416.33 t_R 0.74
Ex 18-3	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥乙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 404.29 t_R 0.62
Ex 18-4	1-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 456.32 t_R 0.67
Ex 18-5	1-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 470.33 t_R 0.65
Ex 18-6	2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)乙酸	$[M+1]^+$ 418.30 t_R 0.74
Ex 18-7	1-(2-胺基乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 403.02 t_R 0.88

【0148】

實例18-8：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-環丁基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

在惰性氛圍下攪拌**Ex 3** (50 mg, 0.14 mmol)及環丁酮(29.5 mg, 0.42 mmol)於無水MeOH (2 mL)中之溶液2 h。接著添加氰基硼氫化物(43 mg, 0.70 mmol)。在50°C下攪拌反應混合物2 h (藉由LCMS監測反應)且接著用水(2 mL)淬滅。混合物用MeCN (2 mL)稀釋且藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化，以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 18-8** (14 mg, 24%產率)。LCMS-1: t_R = 0.70 min, $[M+1]^+$ 414.32。

【0149】

表3：實例18-9至18-27：

藉由如針對**Ex 18-8**所描述之還原胺化由**Ex 3**、**Ex 4**、**Ex 5**、**Ex 6**或**Ex 10**來合成實例18-9至18-27。官能基(諸如酸或醇)可受合適保護基保護。舉例而言，在還原胺化步驟後藉由2N LiOH來皂化酯。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 18-9	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氮雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 416.29 t_R 0.70
Ex 18-10	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((1-氟環丙基)甲基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 432.32 t_R 0.73
Ex 18-11	(R)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 474.34 t_R 0.75
Ex 18-12	(R)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 434.32 t_R 0.61
Ex 18-13	1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 440.32 t_R 0.65
Ex 18-14	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 440.31 t_R 0.64
Ex 18-15	1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 441.31 t_R 0.63
Ex 18-16	4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯	$[M+1]^+$ 488.31 t_R 0.77

Ex 18-17	4-(3-(((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸	[M+1] ⁺ 474.34 t _R 0.71
Ex 18-18	4-(3-(((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯	[M+1] ⁺ 502.37 t _R 0.83
Ex 18-19	4-(3-(((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸	[M+1] ⁺ 488.34 t _R 0.77
Ex 18-20	4-(3-(((6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸	[M+1] ⁺ 502.34 t _R 0.82
Ex 18-21	4-(4-(((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯	[M+1] ⁺ 516.38 t _R 0.79
Ex 18-22	4-(4-(((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丁酸	[M+1] ⁺ 502.36 t _R 0.74
Ex 18-23	4-(3-(((6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸	[M+1] ⁺ 518.28及 520.28 t _R 0.73
Ex 18-24	5-(3-(((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸乙酯	[M+1] ⁺ 516.36 t _R 0.85
Ex 18-25	5-(3-(((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸	[M+1] ⁺ 488.36 t _R 0.73
Ex-18-26	5-(3-(((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸乙酯	[M+1] ⁺ 530.42 t _R 0.89
Ex 18-27	5-(3-(((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸	[M+1] ⁺ 502.36 t _R 0.79

【0150】

Ex 18-28：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(胺磺醯基胺基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

向1-(2-胺基乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺**Ex 18-7** (25 mg，0.05 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加TEA (22 uL，0.16 mmol)，隨後磺醯胺(10 mg，0.10 mmol)。在100℃下攪拌反應混合物兩天。揮發物經蒸發且藉由製備型HPLC (製備型HPLC-1條件)來純化殘餘物，以得到呈淡黃色油狀之標題化合物**Ex 18-28** (10 mg，39%產率)。LCMS-1: t_R = 0.63 min, [M+1]⁺ 482.30。

【0151】

實例19-1：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-羥基丙醯基)-3-(2-異丙基苯

基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

向N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺**Ex 3** (30 mg, 0.08 mmol)及3-羥基丙酸(37.5 mg, 0.12 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加EDC (21 mg, 0.11 mmol)、HOBt (17 mg, 0.11 mmol)及DIPEA (43 uL, 0.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18 h, 接著用飽和NaHCO₃水溶液稀釋且用EtOAc萃取兩次。合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化粗產物, 以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 19-1** (7 mg, 19%產率); LCMS-1: t_R = 0.92 min, [M+1]⁺ 432.29。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.23 (s, 1 H), 7.51-7.42 (m, 2 H), 7.41-7.35 (m, 1 H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.10-4.98 (m, 1 H), 7.73-4.63 (m, 1 H), 4.62-4.52 (m, 1 H), 4.49-4.37 (m, 1 H), 4.00--3.93 (m, 1 H), 3.91-3.84 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.55-2.43 (m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 2 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)。

【0152】

表4：實例19-2至19-23：

如針對**Ex 19-1**所例示, 在存在EDC/HOBt, 或T3P及有機鹼 (DIPEA, 用於實例之吡啶)之情況下, 由**Ex 1**、**Ex 3**、**Ex 4**、**Ex 5**或**Ex 10**與醯基氯或羧酸醯胺偶合來合成**實例19-2至19-23**。官能基(諸如酸或醇)可受合適保護基保護。舉例而言, 在還原胺化步驟後藉由2N LiOH來皂化酯。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 19-2	1-乙醯基-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 402.27 t _R 0.99
Ex 19-3	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲醯基-3-(2-異丙基苯基)氮	[M+1] ⁺ 388.26

	雜環丁烷-3-甲醯胺	t _R 0.99
Ex 19-4	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 444.30 t _R 0.98
Ex 19-5	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-羥基異噁唑-5-羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 471.28 t _R 1.04
Ex 19-6	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-羥基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 472.26 t _R 1.09
Ex 19-7	1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 469.28 t _R 1.03
Ex 19-8	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 483.32 t _R 0.99
Ex 19-9	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 499.30 t _R 0.91
Ex 19-10	1-(2-(2H-四唑-2-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 470.31 t _R 0.99
Ex 19-11	1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 469.28 t _R 0.96
Ex 19-12	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(3-羥基-1H-吡唑-4-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 484.29 t _R 0.90
Ex 19-13	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(3-羥基-1H-吡唑-5-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 484.31 t _R 0.88
Ex 19-14	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(胺磺醯基甘胺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 496.29 t _R 0.93
Ex 19-15	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((甲基磺醯基)甘胺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 495.25 t _R 0.97
Ex 19-16	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 480.26 t _R 0.98
Ex 19-17	4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸甲酯；	[M+1] ⁺ 502.33 t _R 1.17
Ex 19-18	4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸	[M+1] ⁺ 488.34 t _R 1.07
Ex 19-19	4-(3-((6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸	[M+1] ⁺ 532.26 及534.26 t _R 1.09
Ex 19-20	4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸	[M+1] ⁺ 498.33 t _R 1.12
Ex 19-21	4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸甲酯	[M+1] ⁺ 516.36 t _R 1.25
Ex 19-22	4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸	[M+1] ⁺ 502.30 t _R 1.15
Ex 19-23	4-(3-((6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸	[M+1] ⁺ 472.40 t _R 1.01

【0153】

實例20-1：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

將甲磺醯氯(22 uL, 0.28 mmol)添加至**Ex 3** (50 mg, 0.14 mmol)及DIPEA (96 uL, 0.56 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌18 h, 且接著用DCM (50 mL)稀釋並用飽和NaHCO₃, 隨後鹽水洗滌。有機相經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物, 以得到呈白色粉末狀之標題化合物**Ex 20-1** (41 mg, 67 %產率)。LCMS-1: t_R = 1.09 min, [M+1]⁺ 438.26。

【0154】

表5：實例20-2至20-5：

類似於**Ex 20-1**利用**Ex 3**及各種磺醯氯來合成**實例20-2至20-5**。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 20-2	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((2-甲氧基乙基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 482.26 t _R 1.13
Ex 20-3	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-羥乙基)磺醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 468.23 t _R 1.01
Ex 20-4	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(二甲基胺基)乙基)磺醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 495.30 t _R 0.72
Ex 20-5	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁-3-基磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	[M+1] ⁺ 480.27 t _R 1.10

【0155】

實例21-1：N-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺

向**Ex 1** (35 mg, 0.09 mmol)及TEA (39 uL, 0.28 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加磺醯胺(18 mg, 0.18 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物18 h, 且接著蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-1條件)來純化粗化合物, 以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 21-1** (15 mg, 39%產

率)。LCMS-1: $t_R = 0.94\text{ min}$, $[M+1]^+ 423.29$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO D6) δ : 8.69 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.42-7.32 (m, 3 H), 7.29-7.24 (m, 1 H), 7.05 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 4.41 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2 H), 4.14 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.75-2.64 (m, 1 H), 1.11 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 6 H)。

【0156】

表6：實例21-2至21-19

以Ex 2至Ex 17為起始物根據針對Ex 21-1所描述之方法來合成實例21-2至21-19。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 21-2	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 439.29$ $t_R 1.00$
Ex 21-3	N-(6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 453.26$ $t_R 1.08$
Ex 21-4	N-(6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 467.28$ $t_R 1.13$
Ex 21-5	N-(6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 465.27$ $t_R 1.10$
Ex 21-6	N-(6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 483.29$ $t_R 1.01$
Ex 21-7	(S)-N-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 497.31$ $t_R 1.07$
Ex 21-8	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基哌啶-4-甲醯胺	$[M+1]^+ 467.30$ $t_R 1.06$
Ex 21-9	N-(6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 483.18$ 及485.18 $t_R 1.03$
Ex 21-10	3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 419.31$ $t_R 0.57$
Ex 21-11	3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 473.29$ $t_R 1.08$
Ex 21-12	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(N-甲基胺磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 453.26$ $t_R 1.08$
Ex 21-13	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(N-環丙基胺磺醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+ 479.26$ $t_R 1.15$
Ex 21-14	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)-1-胺磺	$[M+1]^+ 457.25$

	醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	t_R 1.02
Ex 21-15	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 457.23 t_R 1.01
Ex 21-16	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-異丙基吡啶-2-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 440.25 t_R 0.91
Ex 21-17	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 458.22 t_R 0.95
Ex 21-18	3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 405.28 t_R 0.57
Ex 21-19	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-環戊基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 465.23 t_R 1.09

【0157】

實例21-20：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

步驟1.向冷卻至0℃的異氰酸氯磺醯酯(42 uL，0.48 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加2-溴乙醇(34 uL，0.48 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1 h，接著添加2-甲氧基乙胺(0.48 mmol，0.42 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液，隨後TEA (200 uL，1.43 mmol)。在室溫下攪拌反應物2 h，接著在35℃下攪拌14 h。反應混合物經蒸發，以得到按原樣用於下一步驟中的粗N-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基噁唑啶-3-磺醯胺。

【0158】

步驟2.向N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺Ex 3 (49 mg，0.14 mmol)及TEA (2 mL)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加N-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基噁唑啶-3-磺醯胺(86 mg，0.41 mmol)。在95℃下攪拌反應混合物18 h，且接著蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物，產生呈黃色油狀之Ex 21-20 (歷經2個步驟，15 mg，22%產率)。LCMS-1: t_R = 1.10 min, $[M+1]^+$ 497.26。
 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ : 8.83 (s, 1 H), 7.47-7.41 (m, 3 H), 7.39-

第 94 頁(發明說明書)

7.34 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.49 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 2.57 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)。

【0159】

實例21-21：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(N-(2-羥乙基)胺磺醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

步驟1.將異氰酸氯磺醯酯(12 uL, 0.14 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液冷卻至0℃並添加2-溴乙醇(10 uL, 0.14 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1 h，接著添加含**Ex 3** (50 mg, 0.14 mmol)之DCM (1 mL)，隨後TEA (78 uL, 0.55 mmol)。將反應物在室溫下攪拌18 h且接著在減壓下濃縮，以得到粗N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((2-側氧基噁唑啶-3-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺。

【0160】

步驟2.將N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((2-側氧基噁唑啶-3-基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺溶解於MeOH (2 mL)中並藉由NaOH 1 M (1 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌18 h，接著蒸發並藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化，以得到呈固體狀之標題化合物**Ex 21-21** (歷經2個步驟，43 mg, 65 %產率)。LCMS-1: $t_R = 0.99$ min, $[M+1]^+$ 483.27。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.22 (s, 1 H), 7.47-7.40 (m, 2 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.62-4.52 (m, 2 H), 4.49-4.38 (m, 2 H), 3.84 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.40-3.35 (m, 2 H), 2.42 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H)。

【0161】

實例22-1：N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺**方法A**

向**Ex 3** (40 mg, 0.11 mmol)及DIPEA (56 uL, 0.33 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加(三甲基矽烷基)異氰酸酯(26 uL, 0.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h (藉由LCMS監測反應進程)且接著濃縮。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物，以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 22-1** (24 mg, 55%產率)；LCMS-1: $t_R = 0.91$ min, $[M+1]^+$ 403.30。

【0162】

實例22-2：N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1-甲基氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺**方法B**

向**Ex 3** (30 mg, 0.08 mmol)及DIPEA (42 uL, 0.25 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加N-丁二醯亞胺基-N-甲基胺基甲酸酯(22 mg, 0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h (藉由LCMS監測反應進程)且接著濃縮。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物，以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 22-2** (9 mg, 28%產率)。LCMS-1: $t_R = 0.96$ min, $[M+1]^+$ 417.33。

【0163】

表7：實例22-3至22-16

以**Ex 3**、**Ex 9**或**Ex 15**為起始物使用分別針對**Ex 22-1**及**Ex 22-2**所描

述之方法A或B來合成實例**22-3**至**22-16**。對於方法B，試劑胺基甲酸N-丁二醯亞胺酯可經胺甲醯氯(諸如二甲基胺甲醯氯)置換。官能基(諸如酸或醇)可受合適保護基保護。舉例而言，在第二步驟中藉由2N LiOH來皂化酯。

實例	名稱	方法	分析 LCMS-1
Ex 22-3	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-乙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 431.30 tr 1.02
Ex 22-4	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-異丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 445.33 tr 1.08
Ex 22-5	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 443.32 tr 1.03
Ex 22-6	(S)-N3-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 501.32 tr 1.10
Ex 22-7	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-(3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 444.10 tr 0.95
Ex 22-8	甲基丙烯酸2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)乙酯	A	[M+1] ⁺ 515.33 tr 1.11
Ex 22-9	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-(2-羥乙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 477.31 tr 0.90
Ex 22-10	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	A	[M+1] ⁺ 461.31 tr 0.99
Ex 22-11	(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)甘胺酸乙酯	A	[M+1] ⁺ 489.33 tr 1.40
Ex 22-12	(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)甘胺酸	A	[M+1] ⁺ 461.28 tr 0.92
Ex 22-13	3-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)丙酸乙酯	A	[M+1] ⁺ 503.33 tr 1.07
Ex 22-14	3-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)丙酸	A	[M+1] ⁺ 476.32 tr 0.93
Ex 22-15	N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1,N1-二甲基氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺	B	[M+1] ⁺ 431.31 tr 1.07
Ex 22-16	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(嗎啉-4-羰基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	B	[M+1] ⁺ 473.33 tr 1.05

【0164】

Ex 23-1：3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯

向**Ex 3** (30 mg, 0.08 mmol)及DIPEA (42 uL, 0.25 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(10 uL, 0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18 h且接著濃縮。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物，以得到呈白色固體狀之標題化合物**Ex 23-1** (33 mg, 95%產率)。LCMS-1: $t_R = 1.14$ min, $[M+1]^+$ 418.30。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.25 (s, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.38-7.31 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.85-4.63 (m, 2 H), 4.56-4.32 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.42 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。

【0165】

Ex 23-2：3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸2-甲氧基乙酯

3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸2-甲氧基乙酯

根據針對**Ex 23-1**所描述之方法由氯甲酸甲氧基乙酯來製備**Ex 23-2**。白色固體。LCMS-1: $t_R = 1.13$ min, $[M+1]^+$ 462.31。

【0166】

實例24-1：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

向**Ex 3** (50 mg, 0.14 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加4-溴-3-甲基吡啶(95 mg, 0.55 mmol)、NaOtBu (20 mg, 0.21 mmol)及Pd催化劑SK-C002-A (4.2 mg, 0.007 mmol)。所得混合物經脫氣並在100°C下攪拌4天。在針筒過濾器上過濾反應物且接著藉由製備型HPLC (製備型HPLC-

2條件)來純化，以得到呈淡棕色油狀之標題化合物**Ex 24-1** (1 mg，2%產率)。LCMS-1: $t_R = 0.76$ min, $[M+1]^+$ 451.33。

【0167】

實例24-2：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-氟吡啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

將**Ex 3** (44 mg，0.12 mmol)、4-溴-3-氟-吡啶(43 mg，0.24 mmol)及Cs₂CO₃ (59 mg，0.18 mmol)懸浮於DMA中且在90℃下攪拌混合物18 h (藉由LCMS監測反應)。使混合物冷卻至室溫，用EtOAc(50 mL)稀釋且依次用水及鹽水洗滌。有機相經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物，以得到呈灰白色固體狀之標題化合物**Ex 24-2** (20 mg，36%產率)。LCMS-1: $t_R = 0.75$ min, $[M+1]^+$ 455.28；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.28 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 2 H), 7.43-7.35 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 6.45-6.36 (m, 1 H), 5.00-4.85 (m, 2 H), 4.61-4.49 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.56-2.46 (m, 1 H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)。

【0168】

表8：實例24-3至24-26

以**Ex 3**或**Ex 10**為起始物根據針對**Ex 24-2**所描述之方法來合成實例**24-3**至**24-26**。DMA可經DMF置換，且Cs₂CO₃可經DIPEA置換。官能基(諸如酸或醇)可受合適保護基保護。舉例而言，在第二步驟中藉由2N LiOH來皂化酯。

實例	名稱	分析 LCMS-1
Ex 24-3	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 469.29 t_R 0.78
Ex 24-4	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-	$[M+1]^+$ 469.30

	基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	t_R 0.77
Ex 24-5	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 451.31 t_R 0.76
Ex 24-6	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 465.33 t_R 0.79
Ex 24-7	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 455.28 t_R 1.23
Ex 24-8	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟基嘧啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 463.29 t_R 1.22
Ex 24-9	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 456.28 t_R 1.25
Ex 24-10	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 456.29 t_R 1.09
Ex 24-11	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 438.32 t_R 0.73
Ex 24-12	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 452.32 t_R 0.74
Ex 24-13	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(5-甲基嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 452.32 t_R 0.76
Ex 24-14	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 452.31 t_R 0.74
Ex 24-15	1-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 486.25 t_R 1.27
Ex 24-16	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺	$[M+1]^+$ 470.32 t_R 0.92
Ex 24-17	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-4-基)-4-(2-異丙基苯基)吡啶-4-甲醯胺	$[M+1]^+$ 484.32 t_R 1.15
Ex 24-18	N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-4-(2-異丙基苯基)吡啶-4-甲醯胺	$[M+1]^+$ 498.32 t_R 0.94
Ex 24-19	5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯	$[M+1]^+$ 496.31 t_R 1.15
Ex 24-20	5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酸	$[M+1]^+$ 482.30 t_R 1.05
Ex 24-21	6-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)菸鹼酸甲酯	$[M+1]^+$ 495.30 t_R 1.24
Ex 24-22	2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯	$[M+1]^+$ 496.30 t_R 1.24
Ex 24-23	2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酸	$[M+1]^+$ 482.28 t_R 1.07
Ex 24-24	6-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)噻嗪-3-甲酸甲酯	$[M+1]^+$ 495.96 t_R 1.11
Ex 24-25	2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯	$[M+1]^+$ 499.28 t_R 1.23
Ex 24-26	2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸	$[M+1]^+$ 471.26 t_R 1.06

【0169】

實例25：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(1H-四唑-5-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

步驟1.在0℃下將溴化氰5N於CH₃CN (164 uL, 0.04 mmol)中之溶液添加至**Ex 3** (48 mg, 0.13 mmol)及乙酸鈉於MeOH (2.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著用水淬滅並用EtOAc (30 mL)稀釋。有機溶液用飽和NaHCO₃水溶液，隨後鹽水洗滌，且經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發，以得到呈黃色油狀之粗N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-氰基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(78 mg)。

【0170】

步驟2.在室溫下向粗N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-氰基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(51 mg, 0.13 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中添加氯化銨(11 mg, 0.2 mmol)及疊氮化鈉(13 mg, 0.2 mmol)。接著將混合物加熱至100℃，保持2 h。將反應混合物注入製備型HPLC (製備型HPLC-1條件)中，以獲得呈白色固體狀之標題化合物**Ex 25** (歷經2個步驟，2.4 mg, 4%產率)。LCMS-1: t_R = 0.97 min, [M+1]⁺ 428.16。

【0171】

實例26：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(4-側氧基-4,5-二氫噁唑-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

向**Ex 3** (50 mg, 0.14 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加異氰酸氯乙醯酯(17.5 uL, 0.14 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h (藉由LCMS監測反應進程)。將混合物傾入水中且用DCM (2 × 15 mL)萃取。合併之萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。使殘餘物溶解於THF (2 mL)中

並添加DBU (41 μ L, 0.42 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1天，接著倒入1N HCl水溶液中並用EtOAc (2 $\times$ 20 mL)萃取。合併之萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型HPLC-1條件)來純化粗產物，以得到呈黃色油狀之**Ex 26** (歷經2個步驟，37 mg, 67%)。LCMS-1: t_R = 0.97 min, $[M+1]^+$ 443.28。

【0172】

實例27：N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥基-3,4-二側氧基丁-1-烯-1-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺

步驟1.將**Ex 3** (40 mg, 0.11 mmol)溶解於EtOH (0.5 mL)中並添加TEA (46.4 μ L, 0.33 mmol)。接著將混合物逐滴添加至3,4-二乙氧基-3-環丁烯-1,2-二酮(19.7 μ L, 0.13 mmol)於EtOH (0.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。揮發物經蒸發，且藉由製備型HPLC (製備型HPLC-2條件)來純化殘餘物，以獲得呈白色固體狀之N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-乙氧基-3,4-二側氧基丁-1-烯-1-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(50 mg, 93%產率)。

【0173】

步驟2.在室溫下向N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-乙氧基-3,4-二側氧基丁-1-烯-1-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺(50 mg, 0.10 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加含4N HCl之二噁烷(1 mL)及一滴水。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。揮發物經蒸發，且藉由製備型HPLC (製備型HPLC-1條件)來純化殘餘物，以得到呈灰白色固體狀之標題化合物**Ex 27** (5 mg, 11%產率)。LCMS-1: t_R = 1.12 min, $[M+1]^+$ 456.27。

【0174】

生物分析

測定人類LPA₁之IC₅₀值的β抑制蛋白募集分析

TangoTM EDG2-*bla* U2OS細胞獲自Invitrogen。此等細胞含有與整合至TangoTM GPCR-*bla* U2OS親本細胞株中之TEV蛋白酶位點及Gal4-VP16轉錄因子有關的人類LPA₁受體cDNA。此親本細胞株在UAS反應元素之控制下穩定地表現β抑制蛋白/TEV蛋白酶融合蛋白及β-內醯胺酶(*bla*)報導子基因。在LPA (促效劑)結合之後，LPA₁受體經活化，從而引起抑制蛋白-蛋白酶募集及轉錄因子之蛋白水解釋放。轉錄因子隨後調節在添加存活細胞基質之後量測到的β-內醯胺酶報導子構築體之轉錄。

【0175】 將10'000個TangoTM EDG2-*bla* U2OS細胞接種於384孔黑色透明底盤中之30 μl Freestyle 293 Expression Medium (Invitrogen)中且在37°C、5% CO₂下培育20 h。對於拮抗劑分析，每孔添加5 μl測試化合物 (於DMSO/Freestyle 293 Expression培養基/0.1%無脂肪酸BSA (Sigma)中之稀釋系列)或緩衝液對照物且在37°C、5% CO₂下培育30 min。每孔添加5 μl LPA 18:1 (500 nM最終) (於Freestyle 293 Expression培養基/0.1%無脂肪酸BSA (Sigma)中之溶液)且在37°C、5% CO₂下培育盤16 h。接著細胞裝載有LiveBLAzer-FRETTM B/G基質(Invitrogen)在暗處下維持2 h，且使用SynergyMx讀數器(BioTek)來量測460 nm及530 nm處之螢光發射。根據來自兩個通道的背景差分，計算各孔的460/530 nm發射比率，接著繪製並擬合為4參數對數函數以獲得IC₅₀值。IC₅₀為抑制50%最大反應之拮抗劑濃度。

【0176】 例示化合物之拮抗性活性(IC₅₀值)已經量測且拮抗性活性

顯示於表9中。

表9：IC₅₀

實例	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	實例	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	實例	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
1	48	19-3	9	22-1	22
2	74	19-4	385	22-2	12
3	4	19-5	270	22-3	6
4	6	19-6	61	22-4	9
5	3	19-7	15	22-5	5
6	3	19-8	43	22-6	3
7	41	19-9	52	22-7	18
8	252	19-10	17	22-8	12
9	4	19-11	107	22-9	34
10	12	19-12	24	22-10	15
11	36	19-13	112	22-11	18
12	1200	19-14	67	22-12	431
13	3	19-15	37	22-13	7
14	12	19-16	54	22-14	204
15	196	19-17	43	22-15	74
16	419	19-18	88	22-16	201
17	3	19-19	21	23-1	6
18-1	9	19-20	22	23-2	69
18-2	35	19-21	72	24-1	2
18-3	37	19-22	12	24-2	2
18-4	143	19-23	100	24-3	2
18-5	347	20-1	11	24-4	2
18-6	128	20-2	608	24-5	3
18-7	44	20-3	21	24-6	91
18-8	3	20-4	472	24-7	1
18-9	22	20-5	34	24-8	1
18-10	76	21-1	17	24-9	8
18-11	136	21-2	3	24-10	2
18-12	28	21-3	2	24-11	5
18-13	129	21-4	1	24-12	7
18-14	74	21-5	6	24-13	5
18-15	61	21-6	44	24-14	8
18-16	111	21-7	3	24-15	29
18-17	27	21-8	16	24-16	13
18-18	142	21-9	2	24-17	3
18-19	21	21-10	37	24-18	5
18-20	16	21-11	42	24-19	9
18-21	19	21-12	19	24-20	145
18-22	79	21-13	22	24-21	12
18-23	56	21-14	4	24-22	22
18-24	156	21-15	5	24-23	3150
18-25	47	21-16	12	24-24	24
18-26	72	21-17	16	24-25	15
18-27	21	21-18	1560	24-26	91

18-28	17	21--19	4	25	270
19-1	127	21-20	73	26	12
19-2	19	21-21	56	27	55

【0177】

評估活體內功效

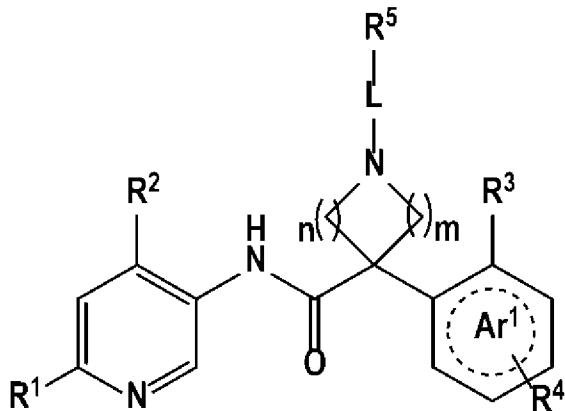
可使用小鼠LPA-誘導之皮膚血管滲漏模型來測定式(I)化合物之活體內功效。在投與白蛋白標記物伊凡氏藍(Evans blue) (50 mg/kg，i.v.，0.9% NaCl)且用LPA進行後續挑戰(5 µg，i.d.)之前，用媒劑或測試化合物(例如，以30 mg/kg或100 mg/kg，p.o.)處理雌性Balb/c小鼠至少1 h。30分鐘後，藉由CO₂吸入處死小鼠。自注射部位移除皮膚盤，在甲醯胺(500 µl，37℃，24小時)中消化且藉由比色分析量化伊凡氏藍含量。結果以外滲伊凡氏藍/皮膚盤(微克/盤)表示。

【0178】 作為一實例，相較於僅用媒劑處理之一組動物，本發明之選定化合物**Ex 21-2**在向小鼠經口投與30 mg/kg後能夠有效減少LPA誘導之血管滲漏。相較於媒劑組，血管滲漏之減少≥ 60%。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，



式(I)

其中

R¹為氫、鹵素、甲基或三氟甲基；

R²為C₁₋₃烷氧基、環丙氧基或甲氧基-C₂₋₃-烷氧基；

Ar¹表示苯基或含有一個或兩個氮原子之6員雜芳基，其中該基團Ar¹經R³及R⁴取代，其中

R³為正丙基、異丙基或C₃₋₆環烷基；且

R⁴表示一個獨立地選自氫、氟、甲基或甲氧基之取代基；

m及n獨立地表示整數1或2；且

基團-L-R⁵表示

氫；

-C₁₋₄烷基；

-C₀₋₆伸烷基-C₃₋₆環烷基；其中該C₃₋₆環烷基獨立地未經取代或經鹵素單取代；

-CO-H；

-**L¹**-**CO-R^{C11}**，其中**R^{C11}**獨立地表示羥基；-O-苯甲基；-O-C₁₋₆烷基；C₁氟烷基或-N**R^{N11}R^{N12}**；其中獨立地，**R^{N11}**為氫或C₁₋₄烷基，且**R^{N12}**為氫、C₁₋₄烷基、-SO₂-C₁₋₆烷基或-O-**R^{O11}**，其中**R^{O11}**獨立地表示氫、C₁₋₆烷基或苯甲基；且

-**L¹**-獨立地表示

-C₁₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₁₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₁₋₆伸烷基-；

-C₁₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；其中在上述基團中，該C₁₋₆伸烷基獨立地經羥基、C₁₋₃烷氧基、-O-CO-C₁₋₄烷基或-N**R^{N13}R^{N14}**單取代；其中獨立地，**R^{N13}**為氫或C₁₋₄烷基，且**R^{N14}**為氫、C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；

-C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-C₂₋₆伸烷基-；其中在上述基團中，該C₂₋₆伸烷基獨立地經二取代，其中取代基獨立地選自羥基及-N**R^{N15}R^{N16}**；其中獨立地，**R^{N15}**為氫或C₁₋₄烷基，且**R^{N16}**為氫、C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基；

-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₈伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₈伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-、-SO₂-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₈伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-、-CO-NH-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₈伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-或-CO-O-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₈伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-；

-C₀₋₄伸烷基-**Cy¹**-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-**Cy¹**-C₀₋₄伸烷基-、-CO-O-C₀₋₄伸烷基-**Cy¹**-C₀₋₄伸烷基-、-CO-NH-C₀₋₄伸烷基-**Cy¹**-C₀₋₄伸烷基-、-SO₂-C₀₋₄伸烷基-**Cy¹**-C₀₋₄伸烷基-或-SO₂-NH-C₀₋₄伸烷基-**Cy¹**-C₀₋₄伸烷基-；其中**Cy¹**獨立地表示含有一個環氧原子或一個

環氮原子之C₃₋₆伸雜環烷基，其中含氧基團係氧雜環丁烷-3,3-二基、四氫呋喃-3,3-二基或四氫-2H-呋喃-4,4-二基，含氮基團係氮雜環丁烷-1,3-二基、氮雜環丁烷-3,3-二基、吡咯啉-2,4-二基、哌啉-1,4-二基或哌啉-4,4-二基，其中該環氮在具有游離價數之情況下獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代；

-C₂₋₄伸烷基-O-C₂₋₄伸烷基-O-C₁₋₄伸烷基-，或-CO-C₁₋₄伸烷基-O-C₂₋₄伸烷基-O-C₁₋₄伸烷基-；

-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-、-CO-O-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₄伸烷基-X¹¹-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹¹獨立地表示氧，或獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或-CO-O-C₁₋₄烷基單取代之氮原子；

-CO-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₁₋₄伸烷基-、-SO₂-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₁₋₄伸烷基-或-CO-C₁₋₄伸烷基-X¹²-C₀₋₄伸烷基-C₃₋₆伸環烷基-C₀₋₄伸烷基-；其中X¹²獨立地表示氧，或獨立地未經取代或經C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、-CO-O-C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄烷基單取代之氮原子；

-C₂₋₄伸烷基-X¹³-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹³表示-NH-CO-，且其中該C₂₋₄伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；

-C₁₋₄伸烷基-X¹⁴-C₁₋₄伸烷基-；其中X¹⁴表示-CO-NH-；

-CO-C₂₋₆伸烯基-或-SO₂-C₂₋₆伸烯基-；或

-CO-C₂₋₆氟伸烷基-；

-L²-羥基；其中-L²-表示

-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；其中在上述基團中，該C₁₋₆伸烷基獨立地未經取代或經羥基、C₁氟烷基或-NR^{N21}R^{N22}單取代，

其中獨立地， R^{N21} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N22} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；

$-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-，其中在上述基團中，該 C_{2-6} 伸烷基獨立地未經取代或經經基、 C_1 氟烷基或 $-NR^{N23}R^{N24}$ 單取代，其中獨立地， R^{N23} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N24} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；

$-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-或 $-SO_2-C_{0-4}$ 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基- C_{0-4} 伸烷基-；

$-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^2 - C_{0-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^2 - C_{0-4} 伸烷基-或 $-SO_2-C_{0-4}$ 伸烷基- Cy^2 - C_{0-4} 伸烷基-；其中 Cy^2 獨立地表示含有一個環氧原子或一個環氮原子之 C_{3-6} 伸雜環烷基，其中含氧基團係氧雜環丁烷-3,3-二基、四氫呋喃-3,3-二基或四氫-2H-呋喃-4,4-二基，含氮基團係氮雜環丁烷-1,3-二基、氮雜環丁烷-3,3-二基、吡咯啉-2,4-二基、哌啉-1,4-二基或哌啉-4,4-二基；其中該環氮在具有游離價數之情況下獨立地未經取代或經 C_{1-4} 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基單取代；

$-C_{2-4}$ 伸烷基- $(O-C_{2-4}$ 伸烷基) $_p$ -或 $-CO-C_{1-4}$ 伸烷基- $(O-C_{2-4}$ 伸烷基) $_p$ -；其中 p 獨立地表示整數1或2；

$-C_{2-4}$ 伸烷基- X^{21} - C_{2-4} 伸烷基；其中 X^{21} 表示未經取代或經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基單取代之氮原子；

$-CO-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{22} - C_{2-4} 伸烷基-、 $-CO-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{22} - C_{1-4} 伸烷基- C_{3-6} 伸環烷基-或 $-SO_2-C_{1-4}$ 伸烷基- X^{22} - C_{2-4} 伸烷基-；其中 X^{22} 表示獨立地未經取代或經 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基單取代之氮原子；

-C₂₋₄伸烷基-X²³-C₁₋₄伸烷基-；其中X²³表示-NH-CO-，且其中該C₂₋₄伸烷基獨立地未經取代或經經基單取代；

-C₁₋₄伸烷基-X²⁴-C₂₋₄伸烷基-；其中X²⁴表示-CO-NH-，且其中該C₂₋₄伸烷基獨立地未經取代或經經基單取代；或

3,4-二側氧基環丁-1-烯-1,2-二基；

-L³-O-R⁰³¹，其中R⁰³¹為-C₁₋₄烷基、-CO-C₁₋₄烷基或-CO-C₂₋₄烯基；

且

-L³-獨立地表示

-C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

-L⁴-NR^{N1}R^{N2}，其中獨立地，R^{N1}為氫或C₁₋₄烷基；且R^{N2}為氫；C₁₋₄烷基；C₁₋₃氟烷基；C₃₋₆環烷基；C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；-CO-C₁₋₄烷基；-SO₂-C₁₋₄烷基或-SO₂-C₁氟烷基；且

-L⁴-獨立地表示

-C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；或

-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-、-CO-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-或-SO₂-C₀₋₄伸烷基-Cy⁴-C₀₋₄伸烷基-；其中Cy⁴獨立地表示含有一個環氧原子之C₃₋₆伸雜環烷基，其中含氧基團係氧雜環丁烷-3,3-二基、四氫呋喃-3,3-二基或四氫-2H-吡喃-4,4-二基；

-L⁵-NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}為氫、C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷氧基-C₂₋₄伸烷基；且R^{N4}為-CO-O-C₁₋₄烷基；-CO-NR^{N51}R^{N52}，其中R^{N51}及R^{N52}獨立地選自氫及C₁₋₄烷基；或-SO₂-NR^{N53}R^{N54}，其中獨立地，R^{N53}為氫或C₁₋₄烷基且

R^{N54} 為氫、 C_{1-4} 烷基或 $-CO-C_{1-4}$ 烷基；

且 $-L^5$ -獨立地表示

$-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-；

$-L^6-N(R^{N61})-O-R^{O61}$ ，其中 R^{N61} 為氫、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基或 $-CO-O-C_{1-4}$ 烷基；且 R^{O61} 獨立地表示氫、 C_{1-6} 烷基或苯甲基；

且 $-L^6$ -獨立地表示

$-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{2-6}$ 伸烷基-；

$-L^7-NR^{N5}R^{N6}$ ，其中 R^{N5} 為氫或 C_{1-4} 烷基； R^{N6} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{3-6} 環烷基；且

$-L^7$ -獨立地表示

$-CO-$ 或 $-SO_2-$ ；

$-L^8-SO_2-R^{S81}$ ，其中 R^{S81} 獨立地表示 $-C_{1-6}$ 烷基； C_1 氟烷基；羥基； $-NR^{N81}R^{N82}$ ，其中獨立地， R^{N81} 為氫或 C_{1-4} 烷基，且 R^{N82} 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-CO-C_{1-6}$ 烷基；且

$-L^8$ -獨立地表示

$-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-SO_2-C_{1-6}$ 伸烷基-、 $-CO-O-C_{2-6}$ 伸烷基-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-或 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 伸烷基-；

$-L^9-HET^1$ ，其中 HET^1 表示 5 員或 6 員雜芳基，其含有一個至最多四個各自獨立地選自氧、氮及硫之雜原子，其中該 HET^1 獨立地未經取代或經單取代或二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基；鹵素；氰基；羥基；羥基甲基； $-C_{0-2}$ 伸烷基- $Cy^{91}-COOR^{O91}$ ，其中 R^{O91} 為氫或 C_{1-4} 烷基，

且其中 Cy^{91} 表示 C_{3-6} 伸環烷基；或 $-\text{C}_{0-2}$ 伸烷基- COOR^{092} ，其中 R^{092} 為氫或 C_{1-4} 烷基；且

- L^9 -獨立地表示

$-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-；

- L^{10} - C_{4-6} 雜環基，其中該 C_{4-6} 雜環基係氧雜環丁-3-基、硫雜環丁烷-3-基、咪唑啉-1-基、4,5-二氫噁唑-2-基、1,3-二氧環戊-4-基、哌啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、嗎啉-3-基、嗎啉-4-基或嗎啉-2-基；其中在上述基團中，該 C_{4-6} 雜環基獨立地未經取代或經單取代、二取代或三取代，其中取代基獨立地選自：

一個或兩個側氧基取代基，其各自連接至環氮原子之 α 位置中之環碳原子；及/或

兩個甲基取代基，其連接至環氮原子或環氧原子之 α 位置中之環碳原子；及/或

兩個側氧基取代基，其在環硫環原子處；及/或

C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{2-4} 烷基、 C_{2-3} 氟烷基或 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基，其連接至具有游離價數之環氮原子；且

- L^{10} -獨立地表示

$-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-或 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-；

- L^{11} -氰基；其中 $-\text{L}^{11}$ -表示 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基-、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 伸烷基或 $-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基-；

- L^{12} - NO_2 ；其中 $-\text{L}^{12}$ -表示 $-\text{C}_{2-6}$ 伸烷基-；或

-L¹³-C₁₋₄烷基；其中-L¹³-表示-CO-、-CO-O-或-SO₂-。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R¹為鹵素。

【請求項3】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中R²為C₁₋₃烷氧基。

【請求項4】

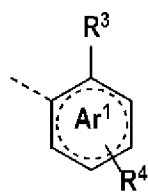
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中Ar¹表示苯基；其中該苯基經R³及R⁴取代，其中

R³表示異丙基；且

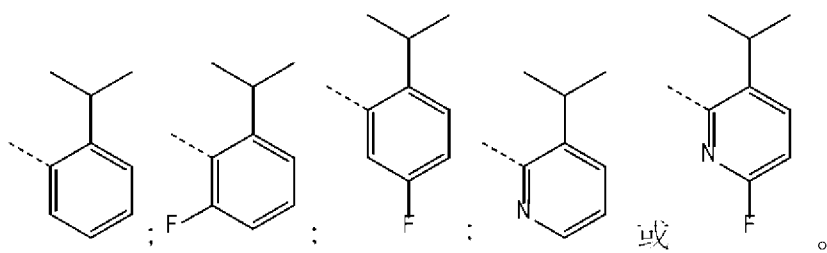
R⁴表示氫。

【請求項5】

如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中片
段



表示獨立地選自以下之環：



【請求項6】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中**m**及**n**兩者均為1。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該基團-L-**R**⁵表示

氫；

-C₁₋₄烷基；

-C₀₋₆伸烷基-C₃₋₆環烷基；其中該C₃₋₆環烷基獨立地未經取代或經鹵素單取代；

-CO-H；

-**L**¹-CO-**R**^{C11}，其中**R**^{C11}獨立地表示羥基；或-O-C₁₋₆烷基；且

-**L**¹-獨立地表示

-C₁₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-CO-NH-C₁₋₆伸烷基-；

-**L**²-羥基；其中-**L**²-表示

-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；

-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-，其中在上述基團中，該C₂₋₆伸烷基獨立地未經取代或經羥基單取代；或

3,4-二側氧基環丁-1-烯-1,2-二基；

-**L**³-O-**R**^{O31}，其中**R**^{O31}為-C₁₋₄烷基或-CO-C₂₋₄烯基；且

-**L**³-獨立地表示

-SO₂-C₁₋₆伸烷基-、-CO-O-C₂₋₆伸烷基-、-CO-NH-C₂₋₆伸烷基-或-SO₂-NH-C₂₋₆伸烷基-；

-**L**⁴-NR^{N1}**R**^{N2}，其中獨立地，**R**^{N1}為氫或C₁₋₄烷基；且**R**^{N2}為氫；C₁₋₄

烷基或-SO₂-C₁₋₄烷基；且

-L⁴-獨立地表示

-C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；

-L⁵-NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}為氫或C₁₋₄烷基；且R^{N4}為-SO₂-NR^{N53}R^{N54}，

其中獨立地，R^{N53}為氫或C₁₋₄烷基，且R^{N54}為氫或C₁₋₄烷基；

且-L⁵-獨立地表示

-C₂₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-或-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；

-L⁷-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}為氫或C₁₋₄烷基；R^{N6}為氫、C₁₋₄烷基或C₃₋₆

環烷基；且

-L⁷-獨立地表示

-CO-或-SO₂-；

-L⁸-SO₂-R^{S81}，其中R^{S81}獨立地表示-C₁₋₆烷基；C₁氟烷基；或羥基；

且

-L⁸-獨立地表示

-C₁₋₆伸烷基-、-CO-C₁₋₆伸烷基-、-SO₂-C₁₋₆伸烷基-；

-L⁹-HET¹，其中HET¹表示5員或6員雜芳基，其含有一個至最多四個各自獨立地選自氧、氮及硫之雜原子，其中該HET¹獨立地未經取代、或經單取代、或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄烷基；鹵素；氰基；羥基；羥基甲基；-C₀₋₂伸烷基-COOR^{O92}，其中R^{O92}為氫或C₁₋₄烷基；且

-L⁹-獨立地表示

-C₀₋₆伸烷基-、-CO-C₀₋₆伸烷基-、-SO₂-C₀₋₆伸烷基；

-L¹⁰-C₄₋₆雜環基，其中該C₄₋₆雜環基係氧雜環丁-3-基、硫雜環丁烷-

3-基、咪唑啉-1-基、4,5-二氫噁唑-2-基、1,3-二氧環戊-4-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、嗎啉-3-基、嗎啉-4-基或嗎啉-2-基；其中在上述基團中，該C₄₋₆雜環基獨立地未經取代、或經單取代、或經二取代，其中取代基獨立地選自：

一個或兩個側氧基取代基，其各自連接至環氮原子之 α 位置中之環碳原子；及/或

兩個甲基取代基，其連接至環氮原子或環氧原子之 α 位置中之環碳原子；且

-L¹⁰-獨立地表示

-C₀₋₆伸烷基-、-CO-C₀₋₆伸烷基-、-SO₂-C₀₋₆伸烷基-；

-L¹³-C₁₋₄烷基；其中-L¹³-表示-CO-、-CO-O-或-SO₂-。

【請求項8】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該基團-L-R⁵表示

氫；

異丙基、異丁基；

環丁基；

-CO-H；

-L¹-COOH；其中-L¹-表示

-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、*-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-或*-CO-CH₂-C(CH₃)₂-；

-L²-羥基；其中-L²-表示

-CH₂-CH₂-、*-CH₂-CH(OH)-CH₂-；

*-CO-NH-CH₂-CH₂- ；或

*-SO₂-CH₂-CH₂- ；

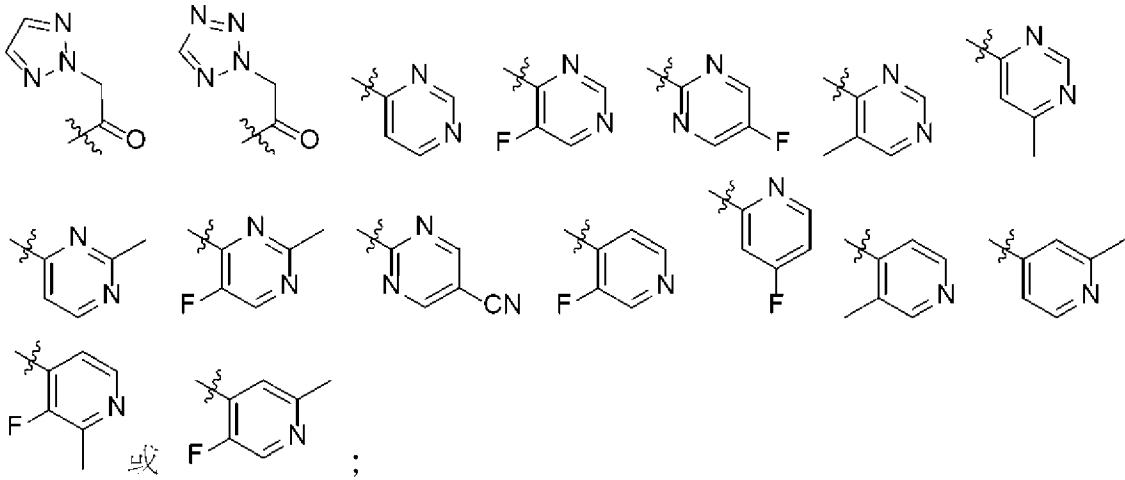
-L³-O-CH₃或-L³-O-CO-C(CH₃)=CH₂ ；其中-L³-表示

*-CO-NH-CH₂-CH₂- ；

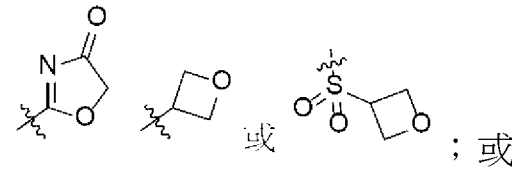
-L⁷-NH₂、-L⁷-NH-CH₃、-L⁷-NH-CH₂-CH₃、-L⁷-NH-CH(CH₃)₂或-L⁷-NH-環丙基 ；其中-L⁷-表示

-CO-或-SO₂- ；

-L⁹-HET¹ ；其中-L⁹-HET¹表示



-L¹⁰-C₄₋₆-雜環基 ；其中-L¹⁰-C₄₋₆雜環基表示



-L¹³-甲基 ；其中-L¹³-表示-CO-或-SO₂- ；

其中在上述基團中，星號指示連接至分子之其餘部分之鍵。

【請求項9】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該基團-L-R⁵表示-SO₂-NH₂。

【請求項10】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該化合物為：

N-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(S)-N-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氮雜環丁烷-

3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-環戊基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-異丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-異丁基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥乙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(3-(1H-四唑-5-基)丙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)乙酸；

1-(2-胺基乙基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-環丁基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((1-氟環丙基)甲基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(R)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸甲酯；

4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-((6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜

環丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-

基)-2,2-二甲基丁酸甲酯；

4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-

基)-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-((6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基丁酸；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸乙酯；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸；

5-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸乙酯；

5-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-基)-2,2-二甲基戊酸；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(胺磺醯基胺基)

乙基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-羥基丙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-乙醯基-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲醯基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁烷-3-羰基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-羥基異噁唑-5-羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-羥基-1,2,4-噁二唑-3-羰基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(2H-四唑-2-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(3-羥基-1H-吡唑-4-基)乙醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-(3-羥基-1H-吡唑-5-基)乙醯基)-3-

(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(胺磺醯基甘胺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((甲基磺醯基)甘胺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-(甲基磺醯基)乙醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸甲酯；

4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(3-((6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(4-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(3-((6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

4-(3-((6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-4-側氧基丁酸；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-((2-甲氧基乙基)磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(二甲基胺基)乙基)磺醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(氧雜環丁-3-基磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-乙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

(S)-N-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基哌啶-4-甲醯胺；

N-(6-溴-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環

丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-胺磺醯基
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-環戊基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁
烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(N-甲基胺磺醯基)
氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(N-環丙基胺磺醯基)-3-(2-異丙基苯
基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-氟-6-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮
雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮
雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(3-異丙基吡啶-2-基)-1-胺磺醯基氮
雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(6-氟-3-異丙基吡啶-2-基)-1-胺磺醯
基氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

3-(2-異丙基苯基)-N-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-
甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(N-(2-甲氧基乙基)
胺磺醯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(N-(2-羥乙基)胺磺醯基)-3-(2-異丙基
苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1-甲基氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-乙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-異丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

(S)-N3-(6-氯-4-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-環丙基-3-(3-異丙基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

甲基丙烯酸2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺基)乙酯；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-N1-(2-羥乙基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-1,3-二甲醯胺；

(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)甘胺酸乙酯；

(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)甘胺酸；

3-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-甲醯胺基)丙酸乙酯；

3-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環

丁烷-1-甲醯胺基)丙酸；

N3-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-N1,N1-二甲基氮雜

環丁烷-1,3-二甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(嗎啉-4-羰基)氮雜

環丁烷-3-甲醯胺；

3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁

烷-1-甲酸甲酯；

3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁

烷-1-甲酸2-甲氧基乙酯；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(3-甲基吡啶-4-基)

氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-氟吡啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮

雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)

氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-3-(2-異丙基

苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-氟吡啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟基嘧啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(5-甲基嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

1-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟嘧啶-4-基)-4-(2-異丙基苯基)哌啶-4-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(5-氟-2-甲基嘧啶-4-基)-4-(2-異丙基

苯基)哌啶-4-甲醯胺；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯；

5-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酸；

6-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)菸鹼酸甲酯；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酸；

6-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)噻嗪-3-甲酸甲酯；

2-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)胺甲醯基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(1H-四唑-5-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-(4-側氧基-4,5-二氫噁唑-2-基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺；或

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-羥基-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-基)-3-(2-異丙基苯基)氮雜環丁烷-3-甲醯胺。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其中該

化合物為：

N-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-異丙基苯基)-1-胺磺醯基氮雜環丁烷-3-甲醯胺。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項13】

如請求項1至6及8至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其用作藥劑。

【請求項14】

如請求項1至6及8至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物，其用於預防或治療纖維化、皮膚學病症、疼痛、惡性增生性疾病、良性增生性疾病、呼吸道疾病、神經系統病症、心血管病、發炎性病症、肥胖症或胰島素抗性。

【請求項15】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物的用途，其用於製備用於預防或治療纖維化、皮膚學病症、疼痛、惡性增生性疾病、良性增生性疾病、呼吸道疾病、神經系統病症、心血管病、發炎性病症、肥胖症或胰島素抗性的藥劑。