



(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 I874919 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112106986

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/12 (2006.01)**C07D471/10 (2006.01)**A61K31/4545 (2006.01)**A61K31/444 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/03/13 美國

62/470,830

(71)申請人：美商隆貝克拉荷亞研究中心公司 (美國) LUNDBECK LA JOLLA RESEARCH CENTER, INC. (US)

美國

(72)發明人：葛莉絲 雪瑞兒 A GRICE, CHERYL A. (US)；西瑟 賈斯汀 S CISAR, JUSTIN S. (US)；當肯 凱瑟琳 K DUNCAN, KATHARINE K. (US)；馮宇 FENG, YU (CN)；威尼爾 約翰 J M WIENER, JOHN J. M. (US)；韋伯 奧莉薇亞 D WEBER, OLIVIA D. (US)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

(56)參考文獻：

JP 2006/088075

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 198 頁

(54)名稱

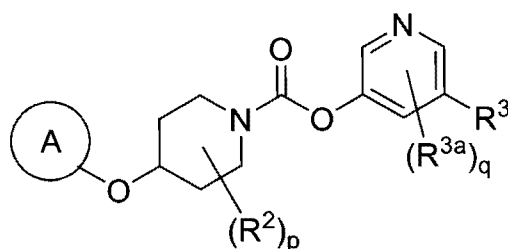
雙重 MAGL 及 FAAH 抑制劑

(57)摘要

本文提供適用作 MAGL 及/或 FAAH 之調節劑之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。該等標的化合物及組合物係可用於治療疼痛及神經性疾病。

Provided herein are compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds useful as modulators of MAGL and/or FAAH. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of pain and neurological disorders.

特徵化學式：



式(II)



I874919

【發明摘要】

【中文發明名稱】

雙重MAGL及FAAH抑制劑

【英文發明名稱】

DUAL MAGL AND FAAH INHIBITORS

【中文】

本文提供適用作MAGL及/或FAAH之調節劑之化合物及包含該等化合物之醫藥組合物。該等標的化合物及組合物係可用於治療疼痛及神經性疾病。

【英文】

Provided herein are compounds and pharmaceutical compositions comprising said compounds useful as modulators of MAGL and/or FAAH. The subject compounds and compositions are useful for the treatment of pain and neurological disorders.

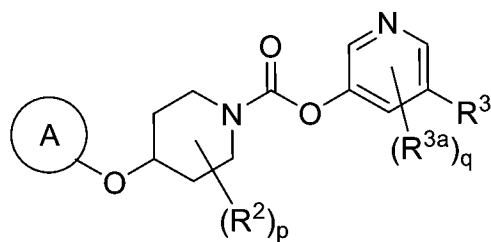
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(II)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雙重MAGL及FAAH抑制劑

【英文發明名稱】

DUAL MAGL AND FAAH INHIBITORS

【技術領域】

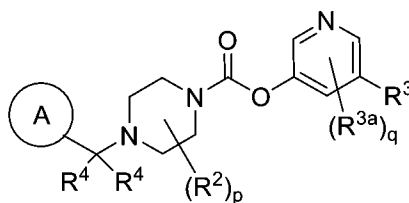
【先前技術】

單醯基甘油酯酶(MAGL)係一種負責在神經系統中水解內源性大麻鹼(諸如2-AG(2-花生四烯醯甘油(基於花生四烯酸酯之脂質)))之酵素。脂肪酸醯胺水解酶(FAAH)係另一種負責水解內源性大麻鹼(諸如花生四烯酸乙醇醯胺)之酵素。

【發明內容】

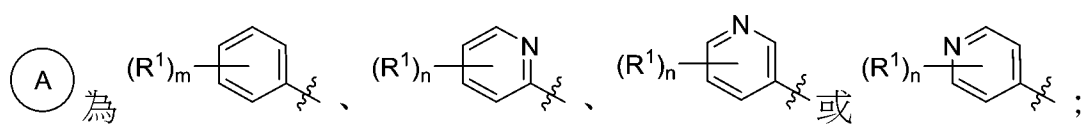
本發明提供(例如)為MAGL及/或FAAH之調節劑之化合物及組合物、及其用作藥劑之用途、其製備方法及包含所揭示化合物作為至少一種活性成分之醫藥組合物。本發明亦提供一種以所揭示化合物用作藥物及/或於製造用於抑制溫血動物(諸如人類)中之MAGL(及/或FAAH)活性之藥物中之用途。

在一些實施例中係式(I)化合物：



式(I)；

其中：



各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代；或兩個相鄰的R¹形成視需要經一或兩個R¹¹取代之雜環烷基環；

R²為C₁₋₆烷基；

R³係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁹及-NR⁹SO₂R⁸；

R^{3a}係選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基；

各R⁴係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；

各R⁵及R⁶係獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₃₋₈環烷基；或R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基；

各R⁷係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基之基團取代；

各R⁸及R⁹係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、芳基及雜芳基；

各R¹⁰係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、側氧基、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸；

各R¹¹係獨立地選自鹵素及C₁₋₆烷基；

各R¹²係獨立地選自C₁₋₆烷基及C₃₋₈環烷基；

m為0、1、2、3、4或5；

n為0、1、2或3；

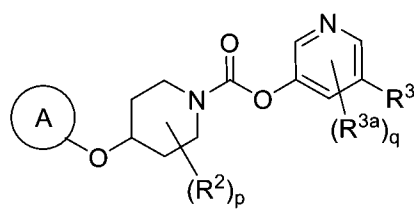
p為0或1；及

q為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

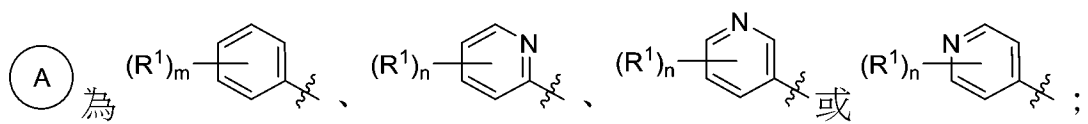
在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R⁴為H。

在一些實施例中係式(II)化合物：



式(II)；

其中：



各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代；或兩個相鄰的R¹形成視需要經一或兩個R¹¹取代之雜環烷基環；

R²為C₁₋₆烷基；

R³係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁹及-NR⁹SO₂R⁸；

R^{3a}係選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m為0、1、2、3、4或5；

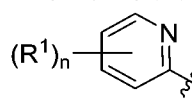
n為0、1、2或3；

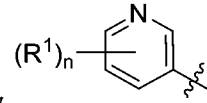
p為0或1；及

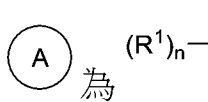
q為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

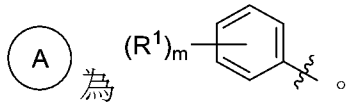
在一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為0。在一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1。在一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^2 為-CH₃。在一些實施例

中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 $\textcircled{A}$ 為 。在一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其

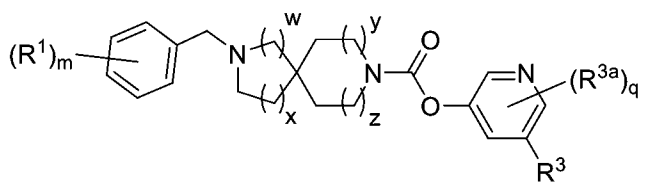
醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 $\textcircled{A}$ 為 。在

一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 $\textcircled{A}$ 為 。在一些實施例中係式(I)或(II)之化

合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1。在一些實施例中係式(I)或(II)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體

異構體，其中 $\textcircled{A}$ 為 。

在一些實施例中係式(III)之化合物：



式(III)；

其中：

各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代；或兩個相鄰的R¹形成視需要經一或兩個R¹¹取代之雜環烷基環；

R³係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁹及-NR⁹SO₂R⁸；

R^{3a}係選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m為0、1、2、3、4或5；

q為0或1；

w為1或2；

x為0或1；

y為0或1；及

z為0或1；

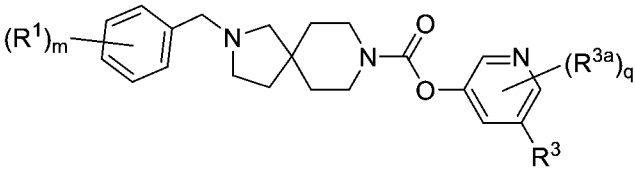
其中在y及z為0的情況下，則x為1且w為2；

在y及z為1的情況下，則w為1；及

在y為1及z為0、或y為0及z為1的情況下，則x為1；

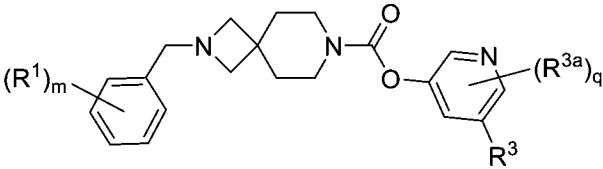
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係具有式(IIIa)之結構式之式(III)化合物：



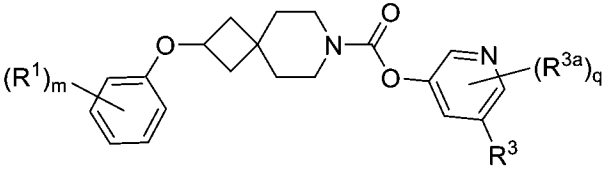
式(IIIa)。

在一些實施例中係具有式(IIIb)之結構式之式(III)化合物：



式(IIIb)。

在一些實施例中係式(IV)化合物：



式(IV)；

其中：

各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代；或兩個相鄰的R¹形成視需要經一或兩個R¹¹取代之雜環烷基環；

R³係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁹及-NR⁹SO₂R⁸；

R^{3a}係選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基；

各R⁵及R⁶係獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₃₋₈環烷基；或R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基；

各R⁷係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷

基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基；其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基之基團取代；

各R⁸及R⁹係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、芳基及雜芳基；

各R¹⁰係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、側氧基、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸；

各R¹¹係獨立地選自鹵素及C₁₋₆烷基；

各R¹²係獨立地選自C₁₋₆烷基及C₃₋₈環烷基；

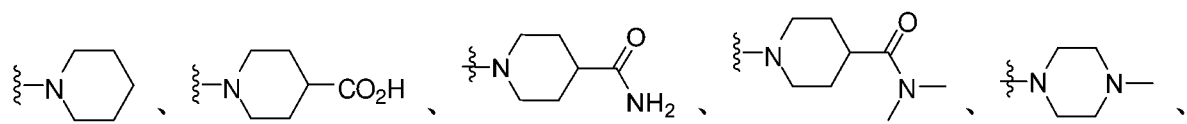
m為0、1、2、3、4或5；及

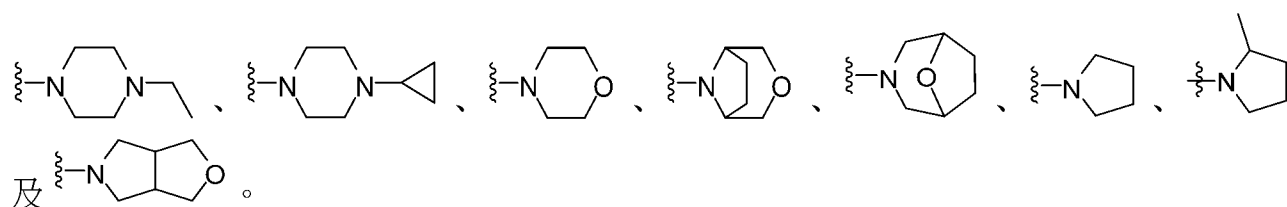
q為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-CF₃。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為鹵素。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，

其中R³為-C(O)NH₂。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-CN。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中q為0。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中q為1。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷及雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各R¹係獨立地選自鹵素、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自C₁₋₆烷基及-C(O)NR⁸R⁹之R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成選自以下之雜環烷基：





在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^1 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及芳基。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環。在一些實施例中係式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環及各 R^{11} 係獨立地選自鹵素。

在另一個實施例中係包含本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

在另一個實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對該患者投與治療有效量之本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在另一個實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方

法，其包括對該患者投與治療有效量之本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

【實施方式】

交叉參考

本申請案主張2017年3月13日申請之美國臨時申請案第62/470,830號之權利，其全文以引用的方式併入本文中。

本發明係至少部分地關於MAGL及/或FAAH之調節劑或抑制劑。例如，本文提供能夠抑制MAGL及/或FAAH之化合物。在一些實施例中，本文所述之化合物為能夠抑制MAGL及FAAH之雙重抑制劑。

如本文及隨附申請專利範圍中所使用，除非本文清除地另作指明，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「藥劑」時包括複數種該等藥劑，及提及「細胞」時包括提及一或多個細胞(或提及複數個細胞)及其等效物。當針對本文中物理性質(諸如分子量)或化學性質(諸如化學式)使用範圍時，意欲包括範圍及其中的特定實施例之所有組合及次組合。術語「約」在提及數值或數值範圍時意指所提及的數值或數值範圍為在實驗變異內(或在統計實驗誤差內)的近似，及因此該數值或數值範圍在介於所述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包括(comprising)」(及相關術語諸如「包括(comprise)」或包括「comprises」或「具有(having)」或「包含(including)」)無意排除在其他某些實施例(例如，本文所述之主體之任何組成、組合物、方法或製程或類似者之實施例)中，可「由(所述特徵)組成」或「基本上由(所述特徵)組成」。

定義：

如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非另有指明，否則隨後的術語具有下文指定的含義。

如本文所使用， C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 $C_1-C_3\ldots C_1-C_x$ 。 C_1-C_x 係指組成其指示的基團(不包括可選取代基)之碳原子數。

「胺基」係指 $-NH_2$ 基。

「氰基」係指 $-CN$ 基。

「硝基」係指 $-NO_2$ 基。

「氧雜」係指 $-O-$ 基。

「側氧基」係指 $=O$ 基。

「硫酮基」係指 $=S$ 基。

「亞胺基」係指 $=N-H$ 基。

「肟基」係指 $=N-OH$ 基。

「烷基」或「伸烷基」係指僅由碳及氫原子組成(不含不飽和度)之具有一至十五個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團(例如 C_1-C_{15} 烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如， C_1-C_{13} 烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如， C_1-C_8 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至六個碳原子(例如， C_1-C_6 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如， C_1-C_5 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如， C_1-C_4 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如， C_1-C_3 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如， C_1-C_2 烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如， C_1 烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如， C_5-C_{15} 烷基)。

在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如，C₅-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如，C₂-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如，C₃-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(第二丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(第三丁基)及1-戊基(正戊基)。該烷基係經單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中明確地另有規定，否則烷基係視需要經一或多個以下取代基取代：鹵素、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(其中t為1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t為1或2)、-S(O)_tR^f(其中t為1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂(其中t為1或2)，其中各R^a係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，及各R^f係獨立地為烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「烷氧基」係指經式-O-烷基之氧原子連接的基團，其中烷基為如上文所定義之烷基鏈。

「烯基」係指僅由碳及氫原子組成之包含至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原子。該烯基係經單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙烯基(ethenyl)(即，乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及類似者。除非本說明書中明確地另有規定，否則烯基係視需要經一或多

個以下取代基取代：鹵素、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，及各 R^f 係獨立地為烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「炔基」係指僅由碳及氫原子組成之包含至少一個碳-碳三鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基具有二至四個碳原子。該炔基係經單鍵連接至分子之其餘部分，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及類似者。除非本說明書中明確地另有規定，否則炔基係視需要經一或多個以下取代基取代：鹵素、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (其中 t 為1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ (其中 t 為1或2)及 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，及各 R^f 係獨立地為烷基、氟烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「芳基」係指自芳族單環或多環烴環系統藉由自環碳原子移去氫原子衍生得到之基團。該芳族單環或多環烴環系統僅包含氫及碳(六至十八

個碳原子)，其中環系統中該等環中之至少一者係完全不飽和，即，依 Hückel 理論，其包含環狀、離域 $(4n+2)\pi$ -電子系統。衍生得到芳基之環系統包括(但不限於)諸如苯、萸、茛滿、茛、四氫化萘及萘之基團。除非本說明書中明確地另有規定，否則術語「芳基」或前綴「芳-」(諸如在「芳烷基」中)意欲包括視需要經一或多個獨立選自以下之取代基取代之芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視需要經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 係獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，及 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

「芳氧基」係指經式-O-芳基之氧原子連接之基團，其中芳基係如上文所定義。

「芳烷基」係指式- R^c -芳基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈，例如，亞甲基、伸乙基及類似者。芳烷基之伸烷基鏈部分係如上文針對伸烷基鏈所述般視需要經取代。芳烷基之芳基部分係視需要如上文針對芳基所述進行取代。

「芳烷基氧基」係指經式-O-芳烷基之氧原子連接之基團，其中芳烷基係如上文所定義。

「芳烯基」係指式- R^d -芳基之基團，其中 R^d 為如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分係如上文針對芳基所述般視需要經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分係如上文針對伸烯基所述般視需要經取代。

「芳炔基」係指式- R^e -芳基之基團，其中 R^e 為如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分係如上文針對芳基所述般視需要經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分係如上文針對伸炔基鏈所述般視需要經取代。

「環烷基」係指僅由碳及氫原子組成之具有三至十五個碳原子之穩定非芳族單環或多環烴基(其包括稠合或橋聯環系統)。在某些實施例中，環烷基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，環烷基包含五至七個碳原子。環烷基係經單鍵連接至分子之其餘部分。環烷基係飽和的(即，僅包含單C-C鍵)或部分不飽和的(即，包含一或多個雙鍵或三鍵)。單環環烷基之實例包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。在某些實施例中，環烷基包含三至八個碳原子(例如， C_3 - C_8 環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至七個碳原子(例如， C_3 - C_7 環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至六個碳原子(例如， C_3 - C_6 環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至五個碳原子(例如， C_3 - C_5 環烷基)。在其他實施例中，環烷基包含三至四個碳原子(例如， C_3 - C_4 環烷基)。部分不飽和環烷基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括(例如)環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環環烷基包括(例如)金剛烷基、降冰片基(即，雙環[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚烷基及類似者。除非本說明書中明確地另有規定，否則術語「環烷基」意欲包括視需要經一或多個獨立選自以下之取代基取代之環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯

基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視需要經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 係獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，及 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之烷基(如上文所定義)。

「氟烷基」係指經一或多個如上文所定義之氟基取代之烷基(如上文所定義)，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及類似者。氟烷基之烷基部分係如上文針對烷基所定義般視需要經取代。

「鹵烷氧基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之烷氧基(如上文所定義)。

「雜環烷基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子之穩定3-至18-員非芳族環基。除非本說明書中明確地另有規定，否則雜環烷基為單環、雙環、三環或四環環系統，其包括稠合、螺或橋聯環系統。雜環烷基中之雜原子係視需要經氧化。一或多個氮原子(若存在)係視需要經四級化。雜環烷基係部分或完全飽和的。在一些實施例

中，雜環烷基係經該(等)環中的任何原子連接至分子之其餘部分。該等雜環烷基之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、奎寧環基(quinuclidinyl)、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基、及1,1-二側氧基-硫嗎啉基。除非本說明書中明確地另有規定，否則術語「雜環烷基」意欲包括如上文所定義之視需要經一或多個選自以下之取代基取代之雜環烷基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各 R^a 係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 係獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，及 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

「雜芳基」係指自5-至18-員芳族環基衍生得的包含一至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子之基團。如本文中所使用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中該等環中之至少一者係完全不飽和的，即，依Hückel理論，其包含環狀、離域 $(4n+2)\pi$ -電子系

統。雜芳基包括稠合或橋聯環系統。雜芳基中之雜原子係視需要經氧化。一或多個氮原子(若存在)係視需要經四級化。雜芳基係經該(等)環中之任何原子連接至分子之其餘部分。除非本說明書中明確地另有規定，否則術語「雜芳基」意欲包括如上文所定義之視需要經一或多個選自以下之取代基取代之雜芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 為1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 為1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 為1或2)，其中各 R^a 係獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各 R^b 係獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，及 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈。

「N-雜芳基」係指如上文所定義之包含至少一個氮且其中雜芳基與分子其餘部分的連接點係經雜芳基中之氮原子之雜芳基。N-雜芳基係如上文針對雜芳基所述般視需要經取代。

「C-雜芳基」係指如上文所定義且其中雜芳基與分子其餘部分的連接點係藉由雜芳基中之碳原子之雜芳基。C-雜芳基係如上文針對雜芳基所述般視需要經取代。

「雜芳氧基」係指經式-O-雜芳基之氧原子連接的基團，其中雜芳基係如上文所定義。

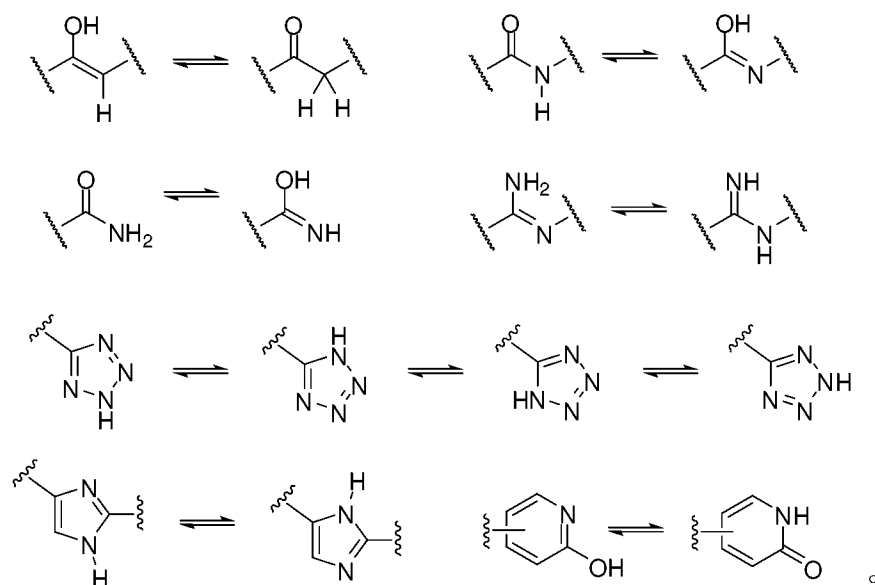
「雜芳基烷基」係指式- R^c -雜芳基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之

伸烷基鏈。若雜芳基為含硝基之雜芳基，則雜芳基係視需要以氮原子連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所述般視需要經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基所述般視需要經取代。

「雜芳基烷氧基」係指經式-O-R^c-雜芳基之氧原子連接的基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮之雜芳基，則雜芳基係視需要以氮原子連接至烷基。雜芳基烷氧基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所定義般視需要經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基所定義般視需要經取代。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物包含一或多個不對稱中心及因此可產生對映異構體、非對映異構體及在絕對立體化學上定義為(R)-或(S)-之其他立體異構形式。除非另有規定，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示化合物之所有立體異構形式。在本文所揭示之化合物包含烯雙鍵的情況下，及除非另有指定，本發明意欲涵蓋E及Z幾何異構物(例如，順式或反式)。同樣地，亦意欲涵蓋所有可能的異構體、及其外消旋及光學上純形式及所有互變異構形式。術語「幾何異構物」係指烯雙鍵之E或Z幾何異構物(例如，順式或反式)。術語「位置異構物」係指在中心環附近的結構異構物，諸如在苯環附近的鄰-、間-及對-異構物。

「互變異構體」係指從分子之一個原子至該相同分子之另一原子之質子轉移係可行之分子。在某些實施例中，本文所述之化合物係呈互變異構體之形式存在。在互變異構係可行的情況中，會存在互變異構體之化學平衡。互變異構體之確切比取決於若干因素，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。互變異構平衡之一些實例包括：



「可選」或「視需要」意指隨後描述的事件或情況可出現或可不出現，且該描述包括出現該事件或情況之情形及不出現該事件或情況之情形。例如，「視需要經取代之芳基」意指芳基係經取代或未經取代且該描述包括經取代之芳基及無取代之芳基。

「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。本文所述吡啶化合物中任一者之醫藥上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥上適宜之鹽形式。本文所述化合物之較佳醫藥上可接受之鹽為醫藥上可接受之酸加成鹽及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指彼等保留游離鹼之生物效益及性質之鹽，其在生物學上或其他方面係理想的，且其係與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及類似者)形成的。亦包括與諸如以下之有機酸形成之鹽：脂族單-及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等及包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似者。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦

硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似者。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見，例如，Berge S.M. 等人，「Pharmaceutical Salts」，Journal of Pharmaceutical Science，66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量的所期酸接觸產生鹽來製備。

「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指彼等保留游離酸之生物效應及性質之鹽，其在生物學上或其他方面係理想的。該等鹽係藉由無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。在一些實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係與金屬或胺(諸如鹼及鹼土金屬或有機胺)形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及類似者。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然生成之經取代之胺)、環胺及鹼離子交換樹脂(例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、海巴明、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺樹脂及類似者)之鹽。參見Berge等人，同前述。

就治療用途而言，本發明化合物之鹽為彼等其中抗衡離子係醫藥上

可接受之鹽。然而，酸及鹼之醫藥上不可接受之鹽亦可用於例如醫藥上可接受之化合物之製備或純化中。所有鹽(無論醫藥上可接受或不可接受)包含於本發明之範圍內。

如本文中所使用，術語「加成鹽」或「鹽」亦意欲包括溶劑合物，其可形成本發明化合物及其(非溶劑合物)鹽。該等溶劑合物為例如水合物、醇化物，例如甲醇化物、乙醇化物、丙醇化物及類似者。較佳係醫藥上可接受之溶劑合物。因此，本發明亦涵蓋如本文所指定之化合物之醫藥上可接受之溶劑合物。

本發明之化合物可呈N-氧化物形式存在。N-氧化物形式意欲包括其中一或幾個氮原子被氧化成所謂的N-氧化物之本發明化合物。依此項技術已知的用於將三價氮轉化成其N-氧化物形式之程序，可將式(I)化合物轉化成對應之N-氧化物形式。該N-氧化反應可一般藉由使式(I)之起始物質與適宜有機或無機過氧化物反應來進行。適宜之無機過氧化物包括(諸如)過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如過氧化鈉、過氧化鉀；適宜之有機過氧化物可包括過氧酸，諸如(例如)苯甲過氧酸或經鹵素取代之苯甲過氧酸(例如3-氯苯甲過氧酸)、過氧烷酸(例如過氧乙酸)、烷基氫過氧化物(例如第三丁基氫過氧化物)。適宜之溶劑為例如水、低碳數醇(例如乙醇及類似者)、烴(例如甲苯)、酮(例如2-丁酮)、經鹵化之烴(例如二氯甲烷)及該等溶劑之混合物。

本發明化合物可呈四級胺存在。術語「四級胺」定義本發明化合物可藉由本發明化合物之鹼性氮與適宜四級化劑(諸如(例如)視需要經取代之烷基鹵、芳基鹵或芳烷基鹵，例如甲基碘或苄基碘)之間的反應形成之四級銨鹽。亦可使用具有適宜離去基之其他反應物，諸如三氟甲磺酸烷

酯、甲磺酸烷酯及對甲苯磺酸烷酯。四級胺具有帶正電氮。醫藥上可接受之抗衡離子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根及乙酸根。可使用離子交換樹脂引入所選擇的抗衡離子。

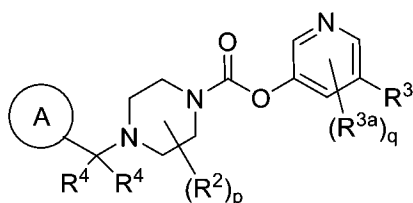
應瞭解本發明化合物可具有金屬結合、螯合、錯合物形成性質及因此可呈金屬錯合物或金屬螯合物存在。本發明化合物之該等金屬化衍生物意欲包含在本發明之範疇內。

如本文中所使用，「治療(treatment)」或「治療(treating)」或「減輕」或「改善」在本文中可互換使用。該等術語係指用於得到有益或所期結果(包括(但不限於)治療效益及/或預防效益)之途徑。「治療效益」意指消除或改善所治療之潛在性疾病。此外，治療效益係藉由消除或改善與潛在性疾病有關的生理症狀中之一或多者以致在患者中觀察到改善來達成，然而，患者仍罹患潛在性疾病。對於達預防效益，將組合物投與處在發展出特定疾病風險中之患者或儘管尚未診斷出疾病但報告該疾病之一或多種生理症狀之患者。

化合物

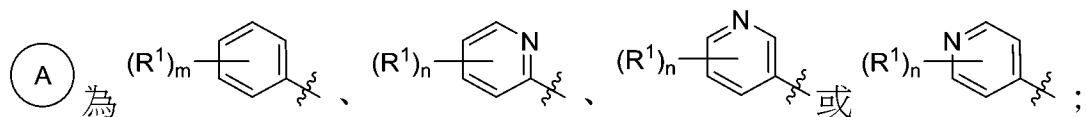
本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物為MAGL及/或FAAH之抑制劑。在一些實施例中，該等化合物為MAGL之抑制劑。在一些實施例中，該等化合物為FAAH之抑制劑。在一些實施例中，該等化合物為MAGL及FAAH之抑制劑。本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或包含該等化合物之組合物係可用於治療疼痛或神經性疾病。

在一些實施例中係式(I)化合物：



式(I)；

其中：



各 R^1 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^4 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m 為0、1、2、3、4或5；

n 為0、1、2或3；

p 為0或1；及

q 為0或1；

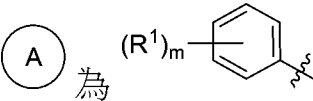
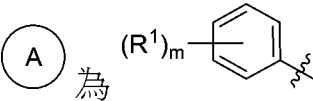
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^4 為H。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中一個 R^4 為H且一個 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中一個 R^4 為H且一個 R^4 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中一個 R^4 為H且一個 R^4 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中一個 R^4 為H且一個 R^4 為 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中一個 R^4 為H且一個 R^4 為 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^4 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^4 為 $-CH_3$ 。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 p 為0。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 p 為1。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 p 為1且 R^2 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 p 為1且 R^2 為 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 p 為1且 R^2 為 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 p 為1且 R^2 為 $-CH(CH_3)_2$ 。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CN$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NH_2$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。在一些實施

例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為0。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為鹵素。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 鹵烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為0。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基 $-OR^7$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構

體，其中 m 為1且 R^1 為鹵素。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CN。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CH₃。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-C≡CH。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基-OR⁷。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CH₂-O-CH₃。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CF₃。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-NR⁵R⁶。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。

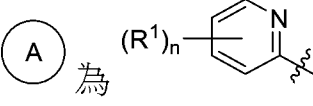
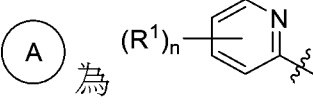
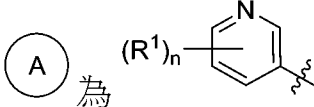
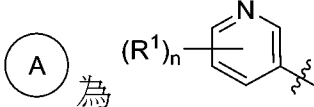
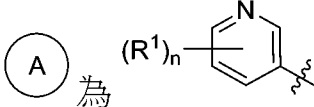
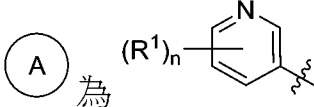
在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。

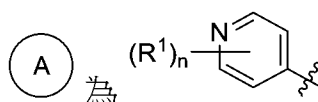
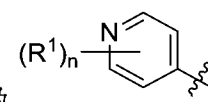
在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選

自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，及各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為

2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3及各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體， m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為 。

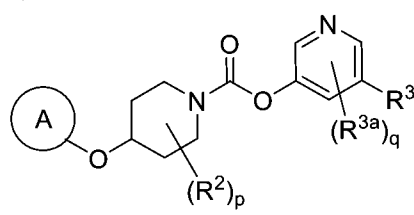
異構體，其中  為 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為0。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為鹵素。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為F。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為Cl。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-CN。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-CH₃。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-C≡CH。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為C₁₋₆烷基-OR⁷。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{CF}_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-\text{OR}^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。

在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上

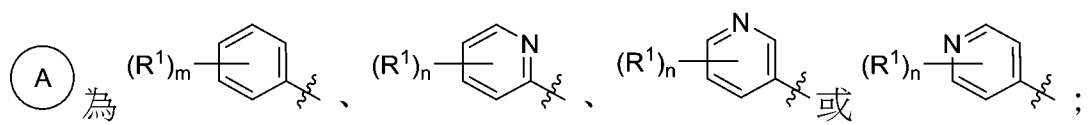
可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為2且各R¹獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為2，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為2，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為3。

在一些實施例中係式(II)化合物：



式(II)；

其中：



各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-

OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m 為0、1、2、3、4或5；

n 為0、1、2或3；

p 為0或1；及

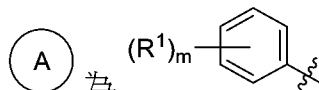
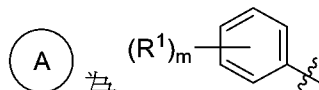
q為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為0。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1且R²為-CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1且R²為-CH₂CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1且R²為-CH₂CH₂CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1且R²為-CH(CH₃)₂。

在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為鹵素。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-CN。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-CF₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-NR⁸R⁹。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R³為-NH₂。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物

或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為0。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為鹵素。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 鹵烷基。

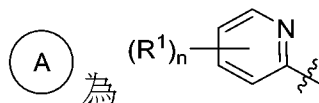
在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為0。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中

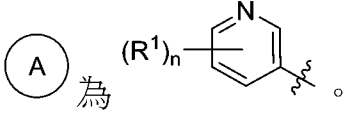
m為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為鹵素。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為F。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為Cl。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CN。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-C≡CH。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₁₋₆烷基-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CH₂-O-CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CF₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-NR⁵R⁶。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1，R¹為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例

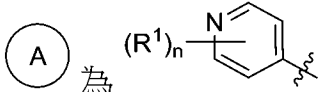
中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及

-C(O)NR⁸R⁹之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代之噻唑、吡嗪及吡啶。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷

基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3且各R¹獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，m為3且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及雜環烷基。

在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為。在一些實施例中係式(II)化合物或

其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為

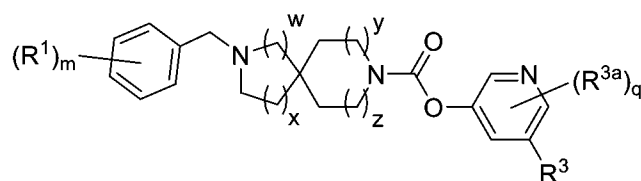
在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為0。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為鹵素。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為F。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為Cl。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-CN。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-CH₃。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可

接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-C\equiv CH$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基- OR^7 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-NR^5R^6$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，

其中 n 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、-

SF_5 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為3。

在一些實施例中係式(III)化合物：



式(III)；

其中：

各 R^1 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^3 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m 為0、1、2、3、4或5；

q 為0或1；

w 為1或2；

x為0或1；

y為0或1；及

z為0或1；

其中在y及z為0的情況下，則x為1且w為2；

在y及z為1的情況下，則w為1；及

在y為1及z為0、或y為0及z為1的情況下，則x為1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中y為1，z為1，w為1，且x為0。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中y為1，z為1，w為1，且x為1。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中y為1，z為0，w為1，且x為1。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中y為1，z為0，w為2，且x為1。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中y為0，z為0，w為2，且x為1。

在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-CN。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-CH₃。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 鹵烷基。在

一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NH_2$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為0。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為鹵素。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 鹵烷基。

在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為0。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基。

基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為鹵素。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為F。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為Cl。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CN。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CH₃。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-C≡CH。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₁₋₆烷基-OR⁷。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CH₂-O-CH₃。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為1且R¹為-CF₃。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構

體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-NR^5R^6$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式

(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些

實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- $-OR^7$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體， m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異

構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。

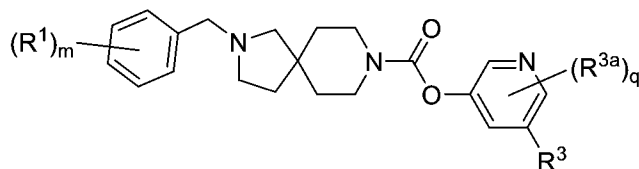
在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為0。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^7$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為鹵素。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CN$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物

或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-C\equiv CH$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基- OR^7 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-NR^5R^6$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n

為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 芳基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、-

SF_5 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為3。

在一些實施例中係式(IIIa)化合物：



式(IIIa)；

其中：

各 R^1 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^3 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m 為0、1、2、3、4或5；及

q 為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-CN。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NH_2$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為0。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為鹵素。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 烷基。在一

些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 鹵烷基。

在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為0。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為鹵素。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-CN$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-C\equiv CH$ 。在一些

實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基- OR^7 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-NR^5R^6$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在

一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、-

SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為2，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3且各R¹獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中

m為3且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，m為3且各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中m為3，各R¹獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷，且各R⁷獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及雜環烷基。

在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為0。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶及-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹係選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為鹵素。在

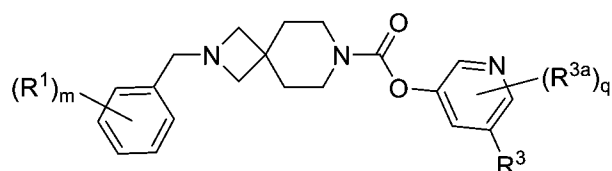
一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為-CN。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為- CH_3 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為- $C\equiv CH$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基- OR^7 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為- CH_2-O-CH_3 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為- CF_3 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為- NR^5R^6 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為- NR^5R^6 ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為- NR^5R^6 ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷

基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1

且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受

之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為3。

在一些實施例中係式(IIIb)化合物：



式(IIIb)；

其中：

各 R^1 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^3 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m為0、1、2、3、4或5；及

q為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-CN。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-CH₃。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-CF₃。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-NR⁸R⁹。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-NH₂。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為-C(O)NR⁸R⁹。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中

R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為 0。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為 1。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為 1 且 R^{3a} 為鹵素。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為 1 且 R^{3a} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為 1 且 R^{3a} 為 C_{1-6} 鹵烷基。

在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 0。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為 1 且 R^1 為鹵素。

在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CN。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CH₃。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-C≡CH。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基-OR⁷。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CH₂-O-CH₃。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-CF₃。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為-NR⁵R⁶。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為-NR⁵R⁶，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為-NR⁵R⁶，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜

環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1

且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化

合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基 $-OR^7$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體， m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。

在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為0。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1

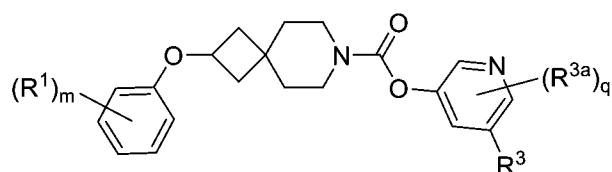
且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為鹵素。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CN$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-C\equiv CH$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基- OR^7 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CH_2-O-CH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1

且 R^1 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-NR^5R^6$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化

合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{SO}_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{SF}_5$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-\text{SR}^8$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2R^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構

體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為3。

在一些實施例中係式(IV)化合物：



式(IV)；

其中：

各 R^1 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^3 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^8R^9$ 、-

$C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m為0、1、2、3、4或5；及

q為0或1；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為鹵素。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CN$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CH_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫

藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CF_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NH_2$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NR^8R^9$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NR^8C(O)R^9$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-NHC(O)CH_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為0。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為鹵素。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為1且 R^{3a} 為 C_{1-6} 鹵烷基。

在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為0。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1

且 R^1 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為鹵素。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{CN}$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基- OR^7 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{CF}_3$ 。在一

些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-NR^5R^6$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-NR^5R^6$ ，且 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、

溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{SO}_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{SF}_5$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為 $-\text{SR}^8$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2R^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{OR}^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選

自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- $-OR^7$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體， m 為3且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在

一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為3，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。

在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為0。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為鹵素。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為F。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為Cl。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-CN$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為-

CH₃。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-C≡CH。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為C₁₋₆烷基-OR⁷。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-CH₂-O-CH₃。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-CF₃。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1且R¹為-NR⁵R⁶。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1，R¹為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1，R¹為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1，R¹為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、側氧基、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸之R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1，R¹為-NR⁵R⁶，且R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基及-C(O)NR⁸R⁹之R¹⁰取代之雜環烷基。在一些實施例中

係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1， R^1 為 $-OR^7$ ，且 R^7 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCH_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-OCF_3$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SO_2R^{12}$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SF_5$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為 $-SR^8$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 為視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為1且 R^1 係選自視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代之噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、

C_{1-6} 烷基- OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SF_5$ 、 $-SR^8$ 、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 、噻唑、吡嗪、嘧啶及吡啶。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2且各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ 。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為2，各 R^1 獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-OR^7$ ，且各 R^7 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及雜環烷基。在一些實施例中係式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 n 為3。

本文提供的其他實施例包括上文所述之特定實施例中之一或多者之組合。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物為實例1至86中任一個實例之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

化合物之製法

用於本文所述反應中之化合物係根據已知的有機合成技術，自市售化學品及/或自化學文獻中所述之化合物開始來製備。「市售化學品」係從標準商業來源得到，商業來源包括：Acros Organics(Geel, Belgium)、Aldrich Chemical(Milwaukee, WI, 包括 Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc.(Libertyville, IL)、Avocado Research(Lancashire, U.K.)、BDH Inc.(Toronto, Canada)、Bionet(Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester, PA)、Combi-blocks(San Diego, CA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge, NY)、eMolecules(San Diego, CA)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire, UK)、Frontier Scientific(Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc.(Costa Mesa, CA)、Key Organics(Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham, NH)、Matrix Scientific(Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd.(Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc.(Waterbury, CN)、Polyorganix(Houston, TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford, IL)、Riedel de Haen AG(Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc.(Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals(Gardena, CA)、Sundia Meditech(Shanghai, China)、TCI America(Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc.(Rockville, MD)及WuXi(Shanghai, China)。

詳述可用於製備本文所述化合物之反應物之合成或提供描述製法之參考文章之適宜參考書籍及論文包括例如，「Synthetic Organic

Chemistry」，John Wiley & Sons, Inc.，New York；S. R. Sandler 等人，「Organic Functional Group Preparations」，第2版，Academic Press，New York，1983；H. O. House，「Modern Synthetic Reactions」，第2版，W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park，Calif. 1972；T. L. Gilchrist，「Heterocyclic Chemistry」，第2版，John Wiley & Sons，New York，1992；J. March，「Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms and Structure」，第4版，Wiley-Interscience，New York，1992。詳述可用於製備本文所述化合物之反應物之合成或提供描述製法之參考文章之其他適宜參考書籍及論文包括例如，Fuhrhop, J.及Penzlin G. 「Organic Synthesis:Concepts, Methods, Starting Materials」，第二修訂增補版(1994) John Wiley & Sons ISBN:3-527-29074-5；Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press，ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH，ISBN:0-471-19031-4；March, J. 「Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons，ISBN:0-471-60180-2；Otera, J.(編) 「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH，ISBN:3-527-29871-1；Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN:0-471-93022-9；Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons，ISBN:0-471-19095-0；Stowell, J.C.，「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-

Interscience , ISBN:0-471-57456-2 ; 「 Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia 」 (1999) John Wiley & Sons , ISBN:3-527-29645-X , 8 卷 ; 「 Organic Reactions 」 (1942-2000) John Wiley & Sons , 總計55 卷 ; 及 「 Chemistry of Functional Groups 」 John Wiley & Sons , 73卷。

特定且類似之反應物亦藉由依美國化學學會化學摘要服務社(其可在大多數公立及大學圖書館得到)製備的已知化學品索引及藉由線上數據庫(關於更多細節可聯繫美國化學學會, Washington, D.C.)識別。目錄中已知但不可購得之化學品係視需要由定制化學合成室製備, 其中許多標準化學供應室(例如, 彼等上文所列者)提供定制合成服務。製備及選擇本文所述化合物之醫藥用鹽之參考文獻為 P. H. Stahl & C. G. Wermuth 「 Handbook of Pharmaceutical Salts 」 , Verlag Helvetica Chimica Acta , Zurich , 2002 。

本文所揭示化合物之其他形式

異構體

另外, 在一些實施例中, 本文所述化合物呈幾何異構體存在。在一些實施例中, 本文所述化合物具有一或多個雙鍵。本文所提出的化合物包括所有順(cis)、反(trans)、順式(syn)、反式(anti)、異側(entgegen)(E)、及同側(zusammen)(Z)異構體以及其對應混合物。在一些情況中, 化合物係呈互變異構體存在。本文所述化合物包括屬於本文所述式範圍內之所有可能的互變異構體。在一些情況中, 本文所述化合物具有一或多個對掌性中心且各中心係呈R組態或S組態存在。本文所述化合物包括所有非對映異構體、對映異構體、及差向異構體形式以及其對應混合物。在本文所提

供之化合物及方法之其他實施例中，藉由單一製備步驟、組合或互變得到之對映異構體及/或非對映異構體之混合物係適用於本文所述之應用。在一些實施例中，本文所述化合物係藉由外消旋混合物之對掌性層析解析製成光學純對映異構體。在一些實施例中，本文所述化合物係藉由使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應形成一對非對映異構體化合物、分離該等非對映異構體及回收光學純對映異構體製成其個別立體異構體形式。在一些實施例中，較佳為可解離複合物(例如，結晶非對映異構體鹽)。在一些實施例中，該等非對映異構體具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等等)及利用該等歧異分離。在一些實施例中，該等非對映異構體係藉由對掌性層析或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，光學純對映異構體係接著藉由不會導致外消旋化之任何實用方式與解析劑一起回收。

標記化合物

在一些實施例中，本文所述化合物以其同位素標記形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括投與該等同位素標記化合物來治療疾病之方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括投與呈醫藥組合物形式之該等同位素標記化合物來治療疾病之方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括同位素標記化合物，其係彼等本文中例舉者相同，但事實上一或多個原子係經具有與實際上天然原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換。併入至本文所述化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別地，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。包含前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本文所述化合物、及其醫藥上可接受

之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物屬於本發明範疇內。某些同位素標記化合物(例如彼等併入放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)者)可用於藥物及/或基質組織分佈檢定。氚化(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)同位素就其製備容易度及可檢測性而言係特別佳。此外，改為重同位素(諸如氘(即 ^2H)替代獲得一些由於更大代謝穩定性所致之治療優點，例如，增加之活體內半衰期或減低之劑量要求。在一些實施例中，同位素標記化合物、其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係藉由任一適宜方法製備。

在一些實施例中，本文所述化合物係藉由其他方法(包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記物或化學發光標記物)標記。

醫藥上可接受之鹽

在一些實施例中，本文所述化合物係呈其醫藥上可接受之鹽存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與該等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與呈醫藥組合物之該等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。

在一些實施例中，本文所述化合物具有酸性或鹼性基團且因此與大量無機或有機鹼、及無機及有機酸中任一者反應形成醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽係在本文所述化合物之最終單離及純化期間原位製備，或係藉由分別使呈其游離形式之純化化合物與適宜酸或鹼反應及單離出如此形成之鹽製備。

溶劑合物

在一些實施例中，本文所述化合物係呈溶劑合物存在。在一些實施例中係藉由投與該等溶劑合物來治療疾病之方法。本文進一步描述藉由投與呈醫藥組合物之該等溶劑合物來治療疾病之方法。

溶劑合物包含化學計量或非化學計量中任何一種量的溶劑，且在一些實施例中，係在藉由醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似者)進行結晶過程中形成。水合物係在溶劑為水之情況下形成，或醇化物係在溶劑為醇時形成。本文所述化合物之溶劑合物係在本文所述製程期間簡便地製備或形成。僅舉例言之，本文所述化合物之水合物係簡便地使用有機溶劑(包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃或甲醇)自水性/有機溶劑混合物再結晶來製備。此外，本文所提供之化合物係呈非溶劑化及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，該等溶劑化形式被認為是等同於非溶劑化形式。

前藥

在一些實施例中，本文所述化合物係呈前藥形式存在。本文進一步描述藉由投與該等前藥來治療疾病之方法。本文亦描述藉由投與呈醫藥組合物之該等前藥來治療疾病之方法。

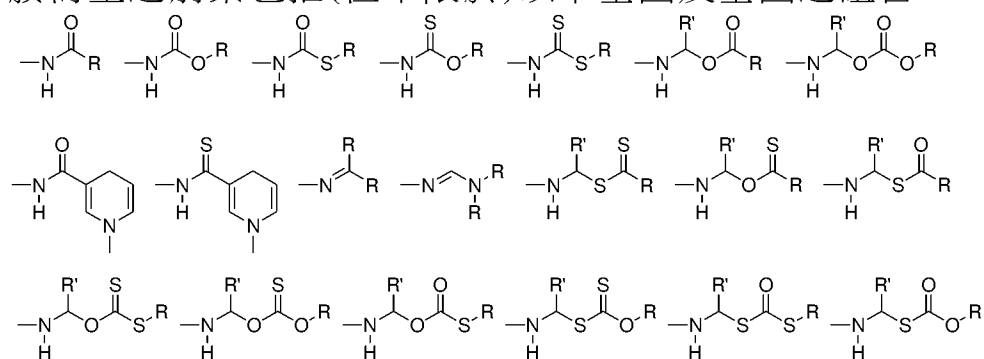
在一些實施例中，前藥包括其中胺基酸殘基或兩個或更多個(例如，兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈經醯胺或酯鍵共價結合至本文所述化合物之游離胺基、羥基或羧酸基團之化合物。該等胺基酸殘基包括(但不限於)20種天然生成胺基酸且亦包括4-羥基脯氨酸、羥基離胺酸、鎖鏈素(demosine)、異鎖鏈素(isodemosine)、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。在其他實施例中，前藥包括其中核酸殘基或兩個或更多個(例如，兩個、三個或四個)核酸殘基之寡核苷酸共價結合至本文所述化合物之化合物。

本文所述化合物之醫藥上可接受之前藥亦包括(但不限於)酯、碳酸

酯、硫代碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、三級胺之四級衍生物、N-曼尼希鹼(Mannich base)、席夫鹼(Schiff base)、胺基酸共軛物、磷酸酯、金屬鹽及磺酸酯。在一些實施例中，具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基之化合物轉化形成前藥。例如，游離羧基衍生為醯胺或烷基酯。在某些實例中，所有此等前藥部分併有包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團。

如Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115中所概述，羥基前藥包括酯，諸如(但不限於)醯氧基烷基(例如，醯氧基甲基、醯氧基乙基)酯、烷氧羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯及含二硫基之酯；醚、醯胺、胺基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲胺基乙酸酯及磷醯氧基甲氧基羰基化合物。

胺衍生之前藥包括(但不限於)以下基團及基團之組合：



以及磺醯胺及磷醯胺。

在某些情況中，任何芳族環部分上之位點易於各種代謝反應，因此在芳族環結構上併入適宜取代基減少、最小化或消除該代謝途徑。

醫藥組合物

在某些實施例中，如本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物係呈純化學品投與。在一些實施例中，本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物係與基於所選投藥途徑及如例如

Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))中所述之標準醫藥實務而選擇的醫藥上適宜或可接受之載劑(本文中亦稱為醫藥上適宜(或可接受)之賦形劑、生理上適宜(或可接受)之賦形劑或生理上適宜(或可接受)之載劑)組合。

因此，本文提供包含至少一種本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體及一或多種醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。若載劑可與組合物之其他成分相容但對組合物之接受者(即個體)無害，則該等載劑(或賦形劑)係可接受或適宜的。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之賦形劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之賦形劑及式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之賦形劑及式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之賦形劑及式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之賦形劑及式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

一個實施例提供包含醫藥上可接受之賦形劑及式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。

另一實施例提供基本上由醫藥上可接受之賦形劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之醫藥組合物。另一實施例提供基本上由醫藥上可

接受之賦形劑及式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之醫藥組合物。另一實施例提供基本上由醫藥上可接受之賦形劑及式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之醫藥組合物。另一實施例提供基本上由醫藥上可接受之賦形劑及式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之醫藥組合物。另一實施例提供基本上由醫藥上可接受之賦形劑及式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之醫藥組合物。另一實施例提供基本上由醫藥上可接受之賦形劑及式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽組成之醫藥組合物。

在某些實施例中，本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物係實質上純的，因為其包含小於約5%、或小於約1%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如例如產生於合成方法之一或多個步驟中之污染中間物或副產物。

此等醫藥組合物包括彼等適於經口、直腸、局部、口頰、非經腸(例如，皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)、陰道、眼或氣霧劑投與者。

例示性醫藥組合物係呈醫藥製劑形式，例如呈固體、半固體或液體形式，其包括所揭示化合物中之一或多者、呈活性成分、呈與適於外部、經腸或非經腸應用之有機或無機載劑或賦形劑之混合物使用。在一些實施例中，將活性成分與例如常用的非毒性、醫藥上可接受之用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液及任何其他適合使用的形式之載劑複合。該活性目標化合物以對疾病之過程或條件足以產生所需效應的量包含於醫藥組合物中。

在用於製備諸如錠劑之固體組合物之一些實施例中，主要活性成分係與藥物載劑((例如)諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠之習知製錠成分)及其他藥物稀釋劑(例

如，水)混合以形成含有所揭示化合物或其無毒性醫藥上可接受之鹽之均勻混合物的固體預製劑組合物。當提及此等預製劑組合物為均勻時，意指該活性成分均勻分散於整個組合物上使得該組合物易於細分為同樣有效之單元劑型(諸如錠劑、丸劑及膠囊)。

在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣丸、粉劑、顆粒及類似者)中，標的組合物係與一或多種醫藥上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或任何以下物質混合：(1)填充劑或增積劑，諸如澱粉、纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如，例如羧甲基纖維素、羥丙甲纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如交聯聚維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉羥乙酸钠、瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)延遲溶解劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如，例如，多庫酯鈉(docusate sodium)、鯨臘醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土黏土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。就膠囊、錠劑及丸劑而言，在一些實施例中，該等組合物包含緩衝劑。在一些實施例中，使用乳糖以及高分子量聚乙二醇及類似者作為賦形劑，相似類型之固體組合物亦作為填充劑用於軟及硬填充明膠膠囊中。

在一些實施例中，錠劑係藉由壓縮或模壓，視需要利用一或多種輔助成分製造。在一些實施例中，壓縮錠劑係使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，澱粉羥

乙酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製造。在一些實施例中，模壓錠劑係藉由在適宜機器中模壓經惰性液體稀釋劑潤濕之標的組合物之混合物來製造。在一些實施例中，錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒)係經刻痕或製備有包衣及殼，諸如腸溶性包衣及其他包衣。

用於吸入或吹入之組合物包含含於醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液劑及粉劑。適於經口投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除了標的組合物外，在一些實施例中，該等液體劑型亦包含惰性稀釋劑(諸如，例如水或其他溶劑)、溶解劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及麻油)、甘油、四氫呋喃醇、四氫呋喃醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

在一些實施例中，除了標的組合物外，懸浮液亦包含懸浮劑，諸如，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酐酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂、黃蓍膠及其混合物。

在一些實施例中，適於直腸或陰道投與之調配物以栓劑呈現，其係藉由將標的組合物與包括(例如)可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之一或多種適宜非刺激性賦形劑或載劑混合製得，及其在室溫下係固態，但在體溫下係液態，及因此，會在體腔中溶化並釋放活性劑。

適於標的組合物之經皮投與之劑型包括粉劑、噴劑、軟膏、膏劑、霜劑、洗劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。在一些實施例中，活性組分係

在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑且視需要與任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

在一些實施例中，除了標的組合物外，軟膏、膏劑、霜劑及凝膠包含賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油類、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

在一些實施例中，除了標的組合物外，粉劑及噴劑亦包含賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉劑或此等物質之混合物。在一些實施例中，噴劑另外包含常用推進劑(諸如氯氟烴)及揮發性未經取代之烴類(諸如丁烷及丙烷)。

在一些實施例中，本文所述化合物係調配成適於眼內投與之滴眼劑。

或者，本文所揭示之組合物及化合物藉由氣霧劑投與。此藉由製備水性氣霧劑、微脂體製劑或包含該化合物之固體顆粒來達成。在一些實施例中，使用非水性(例如，氟碳推進劑)懸浮液。在一些實施例中，使用聲波噴霧器，因為其等使得藥劑暴露至剪切最小化，此導致包含於標的組合物中之化合物降解。通常，水性噴霧劑係藉由調配標的組合物及習知醫藥上可接受之載劑及穩定劑之水溶液或懸浮液來製備。該等載劑及穩定劑隨著特定標的組合物的要求改變，但通常包括非離子表面活性劑(吐溫(Tweens)、普羅尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、無害的蛋白質(例如血清白蛋白)、山梨糖醇酐酯、油酸、卵磷脂、胺基酸(諸如甘胺酸)、緩衝劑、鹽、糖或糖醇。一般而言，自等滲溶液製備氣霧劑。

適於非經腸投與之醫藥組合物包括標的組合物與一或多種醫藥上可

接受之無菌等滲水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液、或緊接於使用之前復水成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑之組合，其在一些實施例中包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、致使調配物與預期接受者血液等滲之溶質或懸浮劑或增稠劑。

用於醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其適宜混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射之有機酯(諸如油酸乙酯)、及環糊精。適度流動性係例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料、藉由維持所需粒度(若為分散液)、及藉由使用表面活性劑維持。

亦預期包含所揭示化合物、腸溶性材料及其醫藥上可接受之載劑或賦形劑之經腸醫藥調配物。腸溶性材料係指在胃的酸性環境中實質上不溶、但主要在腸流體中在特定pH下溶解之聚合物。小腸係胃腸道(腸道)之在胃與大腸之間的部分，及包括十二指腸、空腸及迴腸。十二指腸之pH為約5.5，空腸之pH為約6.5及迴腸末端之pH為約7.5。因此，腸溶性材料例如在約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8或約10.0之pH之前不會溶解。例示性腸溶性材料包括乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、纖維素乙酸偏苯三酸酯、羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、纖維素乙酸琥珀酸酯、纖維素乙酸六氫鄰苯二甲酸酯、纖維素丙酸鄰苯二甲酸酯、纖維素乙酸馬來酸酯、纖維素乙酸丁酸酯、纖維素乙酸丙酸酯、甲基甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之共聚

物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸之共聚物、甲基乙基醚及馬來酸酐之共聚物(Gantrez ES series)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸氯三甲基銨乙酯共聚物、天然樹脂(諸如玉米醇溶蛋白(zein)、蟲膠及柯巴樹脂(copal collophorium))及若干市售腸溶性分散液系統(例如, Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及Aquateric)。上述材料中各者之溶解度係已知的或可在活體外輕易確定。

包含至少一種如本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物之組合物之劑量取決於患者(例如人類)的狀況(即疾病狀態、一般健康狀況、年齡及其他因素)而變化。

醫藥組合物係以適合待治療(或待預防)疾病之方式投與。適宜劑量及適宜持續時間及投藥頻率可藉由諸如患者狀況、患者疾病之類型及嚴重度、活性成分之特定形式及投藥方法等因素來確定。一般而言, 適宜之劑量及治療方案提供足以提供治療及/或預防效益(例如, 改良之臨床結果, 諸如更頻繁之完全或部分緩解、或更長之無疾病存活期及/或總存活期、或減小症狀嚴重度)的量之組合物。一般而言, 最佳劑量係使用實驗模型及/或臨床試驗確定。在一些實施例中, 最佳劑量係取決於患者之身體質量、體重或血液體積。

經口劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg(每天一至四次或更多次)範圍內。

方法及用途

本文中揭示調節MAGL及/或FAAH之活性之活體外(離體)及體內方法。預期方法例如包括將該酵素暴露至本文所述化合物。在一些實施例

中，一或多種上述方法所使用的化合物為本文所述之通式、子通式或特定化合物中之一者(諸如式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物)或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。本文所述化合物調節或抑制MAGL及FAAH之能力係藉由相關技術中已知及/或本文所述之程序來評估。本發明之實施例亦關於本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物及其任何子群或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於治療以MAGL及/或FAAH之不健康或異常濃度為特徵之病症之方法中。「以MAGL及FAAH之不健康或異常水平為特徵」之病症包括彼等例如神經性疼痛、焦慮及發炎性腸病、以及癌細胞之增殖及遷移者。

在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。本發明之實施例亦關於一種本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物及其任何子群、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於治療患者之疼痛之方法中。在一些實施例中係治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之

方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之疼痛之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。本發明之實施例亦關於本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物及其任何子群或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於治療患者之神經性疾病之方法中。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(IIIa)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾

病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(IIIb)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。在一些實施例中係一種治療有此需要的患者之神經性疾病之方法，其包括對患者投與治療有效量之本文所述之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體。

在某些實施例中，一或多種前述方法所使用的揭示化合物為本文所述之通式、子通式或特定化合物中之一者，諸如式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物。本發明之實施例亦關於一種本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物及其任何子群或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於一或多種前述治療方法中。本發明之實施例亦關於一種本文所述之式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IV)之化合物及其任何子群或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於藉由療法治療之方法中。

將所揭示之化合物投與需要此種將提供最佳醫藥療效之劑量之治療的患者(動物及人類)。應瞭解用於任何特定應用所需要的劑量因患者而異，不僅隨所選的特定化合物或組合物而變化，而且隨投與途徑、所治療病症之性質、患者之年齡及病症、共存的藥物或患者接著遵循的特定飲食及其他因素而變化，隨最終在主治醫師的判斷下所確定的適宜劑量而變化。為治療上述臨床病症及疾病，本文所揭示之預期化合物係經口、經皮下、經局部、非經腸、經吸入噴霧或經直腸以包含習知的非毒性醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物投與。非經腸投與包括皮下注射、靜脈內或肌肉內注射或輸注技術。

本文亦預期組合療法，例如，共同投與所揭示化合物及另一活性

劑，作為意欲自此等治療劑共同作用提供有利效果之特定治療方案之一部分。該組合之有利效果包括(但不限於)藉由治療劑之組合產生之藥物動力學或藥效動力學共同作用。此等治療劑之組合之投與通常係在一段定義的時間(通常係幾週、幾月或幾年，取決於所選組合而變化)進行。組合療法意欲包括以連續方式投與多種治療劑，即，其中在不同時間投與各治療劑、以及以實質上同時方式投與此等治療劑、或該等治療劑中之至少兩者。

實質上同時投與係例如藉由對個體投與單一調配物或組合物(例如具有固定比率之各治療劑之錠劑或膠囊或以治療劑各者之多種單一調配物(例如複數個膠囊))來達成。各治療劑之連續或實質上同時投與係藉由任何適宜途徑，包括(但不限於)經口途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及經黏膜組織直接吸收來實現。治療劑係藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑係藉由靜脈內注射投與而該組合之其他治療劑係經口投與。或者，例如，所有治療劑係經口投與或所有治療劑係藉由靜脈內注射投與。

組合療法亦包括如上文所述之治療劑與其他生物活性成分及非藥物療法之進一步組合之投與。在組合療法進一步包括非藥物治療之情況下，該非藥物治療係在任何適宜的時間下進行，只要藉由治療劑及非藥物治療之組合之共同作用達成有利效果即可。例如，在適宜情況中，在從治療劑之投與暫時移去非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有利效果。

該組合之組分係同時或連續地投與至患者。應瞭解該等組分存在於相同醫藥上可接受之載劑中及因此係同時投與。或者，該等活性成分存在於不同醫藥載劑中，諸如習知口服劑型，其等係同時或連續投與。

舉例言之，例如，就疼痛之預期治療而言，所揭示的化合物係與針對於疼痛之另一治療劑(諸如類鴉片、大麻鹼受體(CB-1或CB-2)調節劑、COX-2抑制劑、乙醯胺酚及/或非類固醇消炎藥)共同投與。例如用於疼痛之治療之經共同投與之其他治療劑包括嗎啡、可待因(codeine)、氫嗎啡酮、氫可酮、經嗎啡酮、芬太尼(fentanyl)、曲馬多(tramadol)及左啡諾(levorphanol)。

適合共同投與之其他預期治療劑包括阿斯匹靈(aspirin)、奈普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、雙水楊酸酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、右旋布洛芬(dexibuprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、奧沙普秦(oxaprozin)、洛索洛芬(loxoprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、托美汀(tolmetin)、蘇林達克(sulindac)、依托度酸(etodolac)、克多炎(ketorolac)、吡羅昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、哌昔康(droxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、塞來考昔(celecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、利莫那班及/或依託考昔(etoricoxib)。

提供以下實例僅說明各種實施例而不應解釋成以任何方式限制本發明。

實例

縮寫清單

如上文及本發明全文所用，除非另有指明，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

ACN或MeCN	乙腈
Bn	苄基

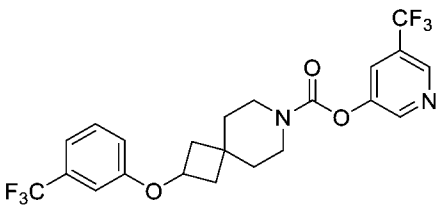
BOC或Boc	胺基甲酸第三丁酯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cy	環己基
DCE	二氯乙烷($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)
DCM	二氯甲烷(CH_2Cl_2)
DIPEA或DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-(N,N-二甲胺基)吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
equiv	當量
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	3-氧化六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎨
HPLC	高效液相層析
LAH	氫化鋰鋁
Me	甲基
MeOH	甲醇
MS	質譜法
NMM	N-甲基嗎啉
NMR	核磁共振法

PMB	對甲氧基苄基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

I. 化學合成

除非另外註明，否則試劑及溶劑係從商業供應商購買使用。無水溶劑及烘箱乾燥玻璃器皿係用於對水分及/或氧敏感之合成轉化。產率並非為最佳化。反應時間為近似但並非為最佳化。除非另有註明，否則管柱層析及薄層層析(TLC)係在矽膠上進行。光譜以ppm(δ)表示及偶合常數(J)以赫茲表示。就質子光譜而言，溶劑峰用作參考峰。

實例1：2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



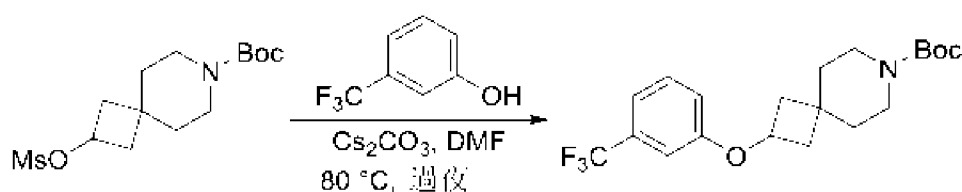
步驟1：製備2-((甲基磺醯基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯



在250-mL圓底燒瓶中加入2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯(3.00 g，12.4 mmol，1.00當量)、三乙胺(3.77 g，37.3 mmol，3.00當量)及二氯甲烷(50 mL)。在0℃下添加甲磺醯氯(2.13 g，18.7 mmol，1.50

當量)。在室溫下攪拌反應過夜且用水(100 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到4.55 g呈棕色油之2-((甲基磺醯基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$ 。

步驟2：製備2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯



在50-mL圓底燒瓶中加入2-((甲基磺醯基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯(0.909 g, 2.85 mmol, 1.00當量)、3-(三氟甲基)苯酚(0.554 g, 3.42 mmol, 1.20當量)、碳酸銨(2.79 g, 8.55 mmol, 3.00當量)及DMF(20 mL)。在80℃下攪拌反應過夜且用水(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到呈淺黃色油之0.880 g(80%產率)2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$ 。

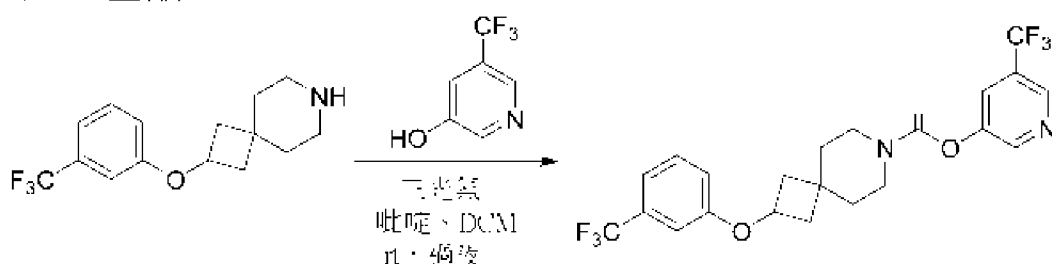
步驟3：製備2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷



在50-mL圓底燒瓶中加入2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯(880 mg, 2.28 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(12 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時及在減壓下濃縮。將粗產

物溶解在1 M氫氧化鈉溶液(10 mL)中且用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到638 mg(98%產率)呈黃色油之2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷。LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺。

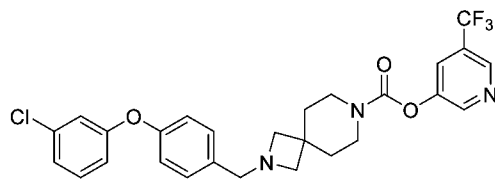
步驟4：製備2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



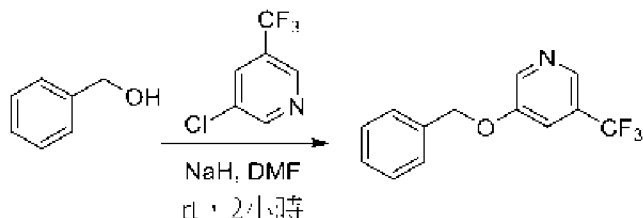
在50-mL圓底燒瓶中加入三光氣(158 mg, 0.530 mmol, 0.70當量)及二氯甲烷(20 mL)。在0℃下依序添加5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(248 mg, 1.52 mmol, 2.00當量)及吡啶，且在0℃下繼續攪拌該混合物2小時，接著添加2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷(217 mg, 0.760 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及用水(20 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用鹽水(1 x 100 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物(900 mg)以得到206.5 mg(57%產率)呈棕色油之2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 2H), 4.74 - 4.82 (m, 1H), 3.51 - 3.68 (m, 4H), 2.49 - 2.56 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 1.78 (s, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 516 [M+H+MeCN]⁺。

實例2：2-(4-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-

(三氟甲基)吡啶-3-基酯

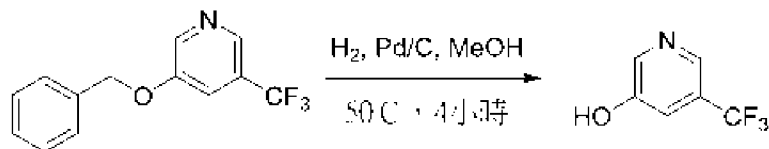


步驟1：製備3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶



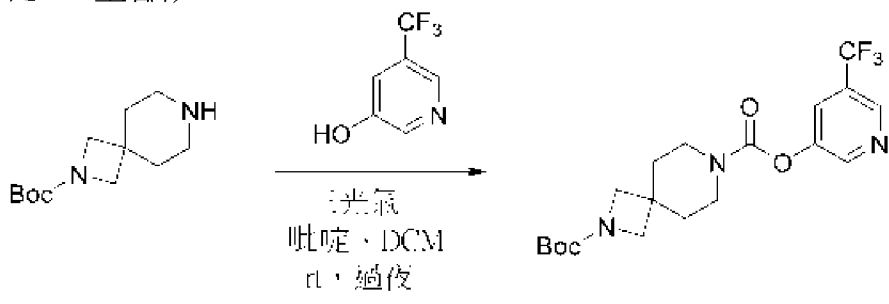
在氮氣下在250-mL 3頸圓底燒瓶中加入3-氯-5-(三氟甲基)吡啶(5.04 g, 27.5 mmol, 1.00當量)、苯基甲醇(2.98 g, 27.6 mmol, 1.00當量)及DMF(30 mL)。在0℃下逐份添加氫化鈉(含在礦物油中之60%分散液, 2.32 g, 55.8 mmol, 2.00當量)。在40℃下攪拌所得溶液2小時及用水(20 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 30 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮以得到3.00 g(43%產率)呈黃色油之3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶。LCMS (ESI, m/z): 254 [M+H]⁺。

步驟2：製備5-(三氟甲基)吡啶-3-醇



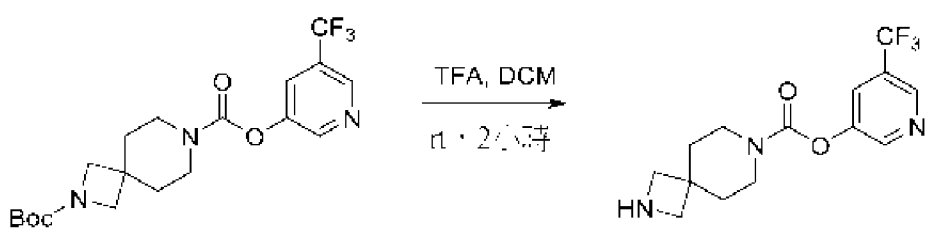
在250-mL 3頸圓底燒瓶中加入3-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(3.00 g, 11.9 mmol, 1.00當量)、甲醇(30 mL)及10%鈀碳(150 mg)。在50℃下在氮氣下攪拌所得溶液4小時。過濾固體且用甲醇(3 x 30 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液以得到1.60 g(83%產率)呈白色固體之5-(三氟甲基)吡啶-3-醇。LCMS (ESI, m/z): 164 [M+H]⁺。

步驟3：製備2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(第三丁酯) 7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯)



在100-mL圓底燒瓶中加入三光氣(0.971 mg, 3.27mmol, 0.37當量)、氯甲酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(2.08 g, 8.87 mmol, 1.10當量)及二氯甲烷(30 mL)。在0℃下逐滴添加吡啶(1.94 g, 24.5 mmol, 3.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時，接著添加2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(1.85 g, 8.17 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(10 mL)萃取。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 20 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.40 g(41%產率)呈黃色油之2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(第三丁酯) 7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯)。LCMS (ESI, m/z): 416 [M+H]⁺。

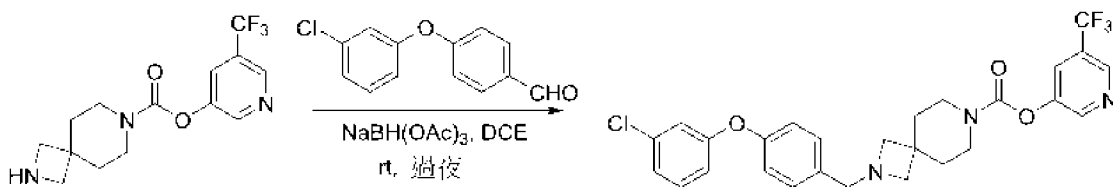
步驟4：製備2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



在100-mL圓底燒瓶中加入2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(第三丁酯) 7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯) (1.40 g, 3.37 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時且在減

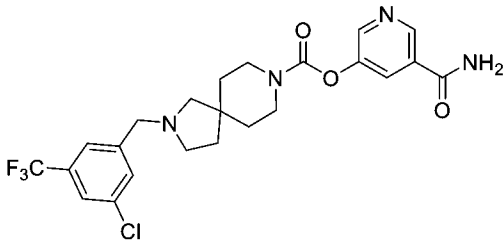
壓下濃縮以得到1.02 g呈黃色油之2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。LCMS (ESI, m/z): 316 $[M+H]^+$ 。

步驟5：製備2-(4-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

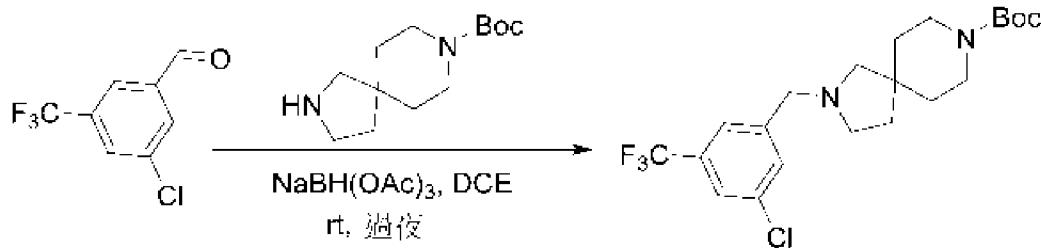


在40-mL圓底燒瓶中加入4-(3-氯苯氧基)苯甲醛(100 mg, 0.431 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164 mg, 0.522 mmol, 1.20當量)、三乙胺(130 mg, 1.28 mmol, 3.0當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(228 mg, 1.08 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到36.4 mg(16%產率)呈無色油之2-(4-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 6.88 - 6.90 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.04 - 3.15 (m, 4H), 1.87 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$ 。

實例3：2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯

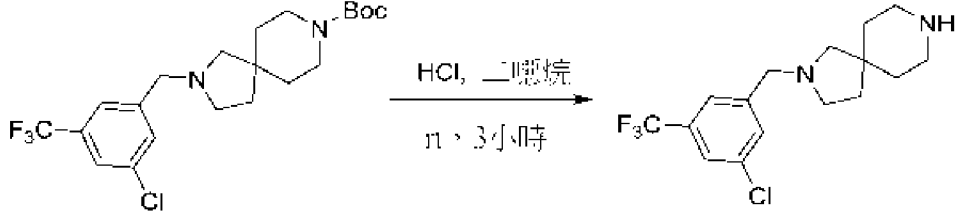


步驟1：製備2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯



在250-mL圓底燒瓶中加入3-氯-5-(三氟甲基)苯甲醛(2.08 g，10.0 mmol，1.00當量)、2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯(2.40 g，10.0 mmol，1.00當量)及1,2-二氯乙烷(50 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.24 g，20.0 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(150 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用鹽水(3 x 100 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠上層析殘餘物以得到3.67 g(90%產率)呈白色固體之2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI，m/z)：433 [M+H]⁺。

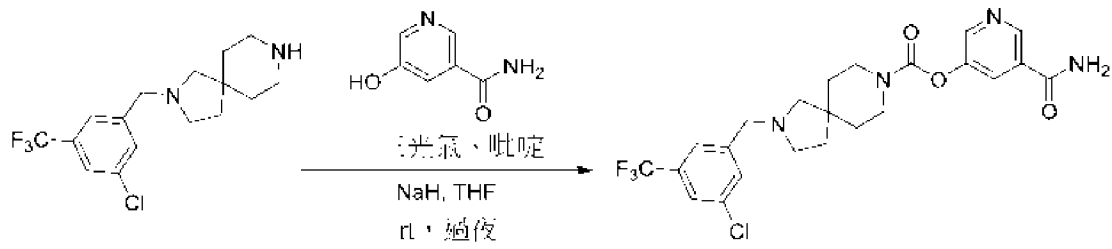
步驟2：製備2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



在100-mL圓底燒瓶中加入2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯(3.67 g，9.20 mmol，1.00當量)、濃鹽酸(10

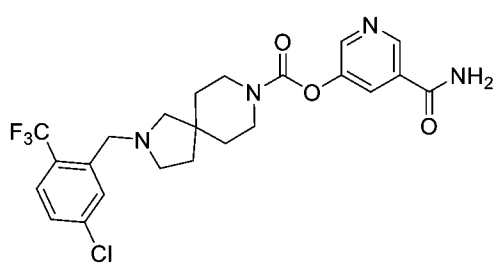
mL)及1,4-二噁烷(20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時及在減壓下濃縮以得到2.82 g呈白色固體之2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI, m/z) : 333 [M+H]⁺。

步驟3：製備2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯

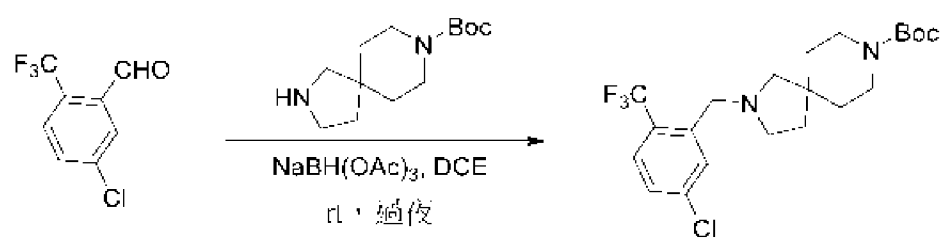


在40-mL小瓶中加入5-羥基吡啶-3-羧醯胺(207 mg, 1.50 mmol, 1.50當量)、三光氣(93.0 mg, 0.330 mmol, 0.33當量)及四氫呋喃(5 mL)。在0℃下逐滴添加吡啶(395 mg, 4.99 mmol, 5.00當量)及在0℃下攪拌所得溶液3小時。將2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(333 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)與氫化鈉(含在礦物油中之60%分散液, 48.0 mg, 1.20 mol, 1.20當量)在四氫呋喃(5 mL)中組合及將該溶液添加至反應。在室溫下攪拌該反應過夜及用水(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用鹽水(3 x 10 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到50.1 mg(10%產率)呈白色固體之2-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 6.29 (br, 1H), 5.91 (br, 1H), 3.45 - 3.70 (m, 6H), 2.64 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 497 [M+H]⁺。

實例4：2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯

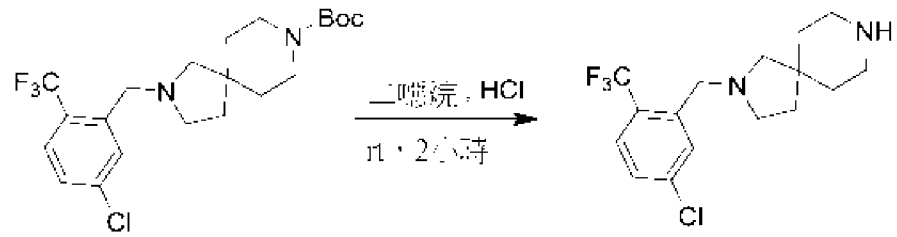


步驟1：製備2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯



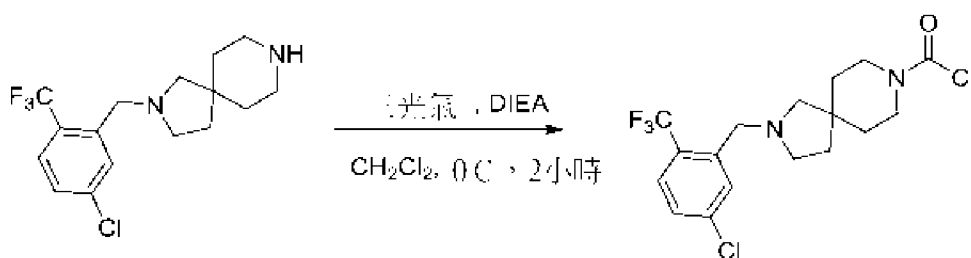
在250-mL圓底燒瓶中加入5-氯-2-(三氟甲基)苯甲醛(0.860 g，4.12 mmol，1.00當量)、2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯(1.00 g，4.16 mmol，1.00當量)及1,2-二氯乙烷(50 mL)。在室溫下攪拌該混合物2小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.90 g，18.4 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及用水(50 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 50 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.50 g(84%產率)呈白色油之2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI，m/z)：433 [M+H]⁺。

步驟2：製備2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷



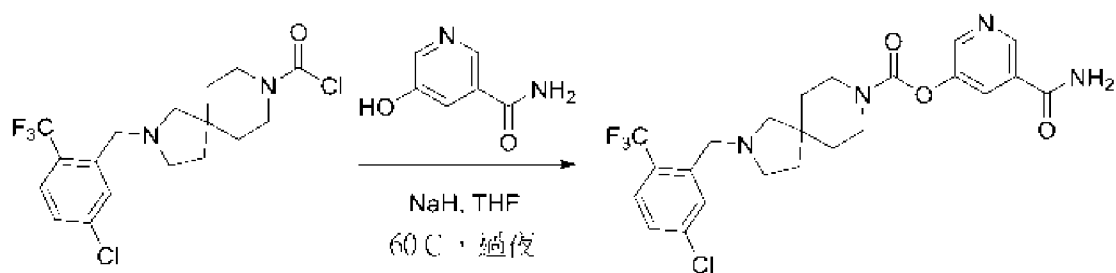
在250-mL圓底燒瓶中加入2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸第三丁酯(1.50 g, 3.46 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(50 mL)及濃鹽酸(20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時及在減壓下濃縮以得到1.20 g呈白色固體之2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷。LCMS (ESI, m/z): 333 $[M+H]^+$ 。

步驟3：製備2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-碳醯氯



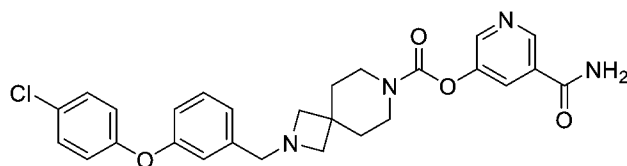
在40-mL圓底燒瓶中加入2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷(1.00 g, 3.00 mmol, 1.00當量)、三光氣(0.358 g, 1.21 mmol, 0.40當量)及二氯甲烷(10 mL)。在0℃下逐滴添加DIPEA(0.777 g, 6.01 mmol, 2.00當量)，及在0℃下攪拌所得溶液2小時，接著用水(5 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到1.18 g呈黃色油之2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-碳醯氯。

步驟4：製備2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯

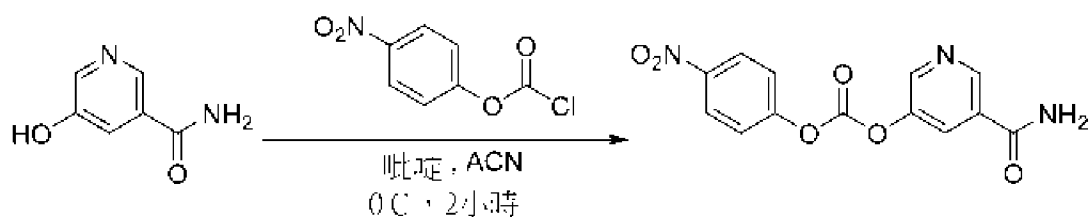


在40-mL小瓶中加入在氮氣下加入5-羥基吡啶-3-羧醯胺(83.0 mg, 0.600 mmol, 1.00當量)、氫化鈉(含在礦物油中之60%分散液, 120 mg, 3.00 mmol, 3.00當量)及四氫呋喃(10 mL)。在室溫下攪拌該混合物2小時, 接著添加2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-碳醯氯(237 mg, 0.600 mmol, 1.00當量)。在60 °C下攪拌所得溶液過夜及用水(30 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取該混合物, 且將有機層合併, 用水(3 x 20 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到42.6 mg(14%產率)呈白色固體之2-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 5.70 - 6.40 (m, 2H), 3.50 - 3.80 (m, 6H), 2.50 - 2.72 (m, 4H), 1.66 - 1.74 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 497 [M+H]⁺。

實例5：2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯

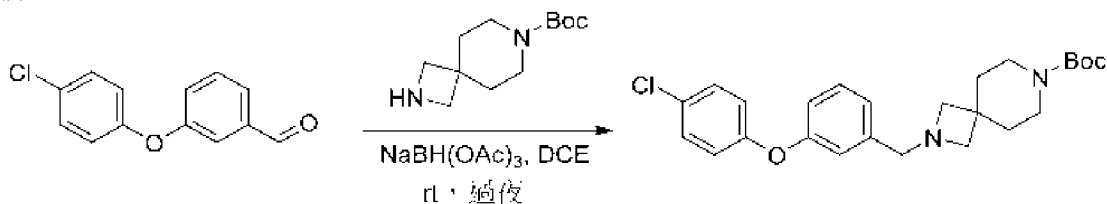


步驟1：製備(4-硝基苯基)碳酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



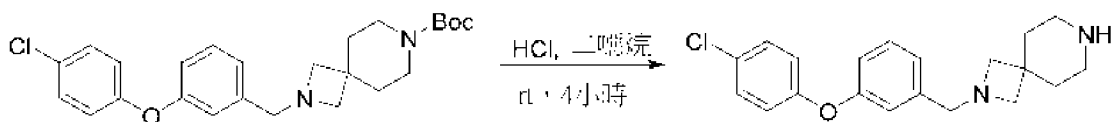
在40-mL小瓶中加入5-羥基吡啶-3-羧醯胺(138 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、吡啶(158 mg, 2.00 mmol, 2.00當量)及乙腈(5 mL)。在0℃下添加氯甲酸4-硝基苯酯(222 mg, 1.10 mmol, 1.10當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時及在減壓下濃縮以得到303 mg呈黃色固體之(4-硝基苯基)碳酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。

步驟2：製備2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯



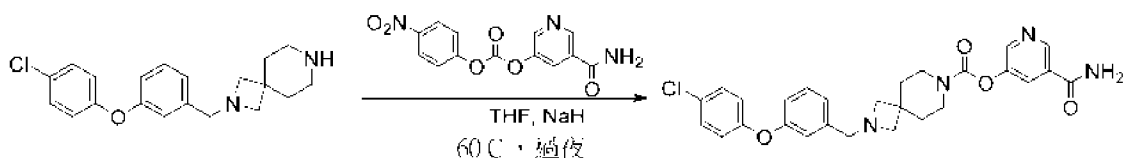
在100-mL圓底燒瓶中加入2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯(452 mg, 2.00 mmol, 1.00當量)、3-(4-氯苯氧基)苯甲醛(466 mg, 2.00 mmol, 1.00當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌該混合物2小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(848 mg, 4.00 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及用水(50 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到700 mg(79%產率)呈白色半固體之2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 443 [M+H]⁺。

步驟3：製備2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



在100-mL圓底燒瓶中加入第三丁基 2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(443 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、1,4-二噁烷(20 mL)及濃鹽酸(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液4小時及在減壓下濃縮以得到343 mg呈白色固體之2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷。LCMS (ESI, m/z): 343 $[M+H]^+$ 。

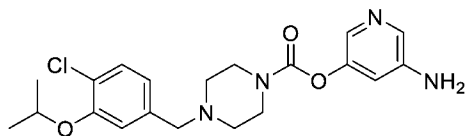
步驟4：製備2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



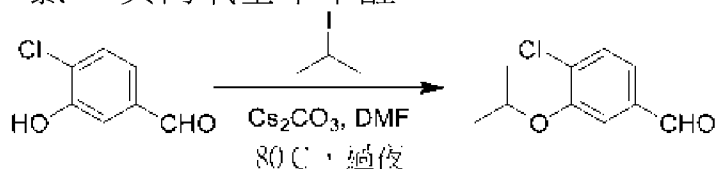
在40-mL小瓶中加入氮氣下加入2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(343 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(5 mL)及氫化鈉(含在礦物油中之60%分散液, 100 mg, 2.50 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘, 接著添加4-硝基苯基碳酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯(303 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)。在60°C下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用鹽水(3 x 10 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到21.2 mg(4%產率)呈白色固體之2-(3-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 7.05 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 4H), 6.23 (br, 1H), 5.78 (br, 1H), 3.39 - 3.74 (m, 6H),

3.27 (br, 4H), 1.87 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$ 。

實例6：4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺吡啶-3-基酯

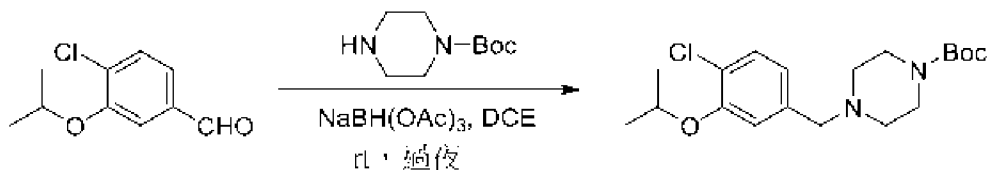


步驟1：製備4-氯-3-異丙氧基苯甲醛



在250-mL圓底燒瓶中加入4-氯-3-羥基苯甲醛 (2.00 g, 12.8 mmol, 1.00當量)、2-碘丙烷(4.30 g, 25.3 mmol, 2.00當量)、碳酸銫(12.4 g, 38.1 mmol, 3.00當量)及DMF(80 mL)。在80℃下攪拌所得溶液過夜及用水(50 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 30 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到2.37 g(93%產率)呈黃色油之4-氯-3-異丙氧基苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 199 $[M+H]^+$ 。

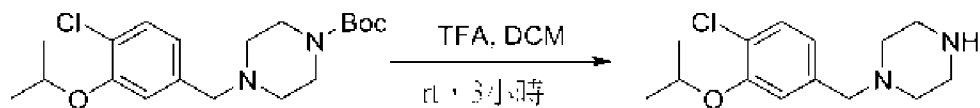
步驟2：製備4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯



在100-mL圓底燒瓶中加入4-氯-3-異丙氧基苯甲醛(1.00 g, 5.03 mmol, 1.00當量)、哌嗪-1-羧酸第三丁酯(1.40 g, 7.52 mmol, 1.50當量)及1,2-二氯乙烷(30 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.20 g, 10.4 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(30 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物，且將有機層合併，用水(3 x 30 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。

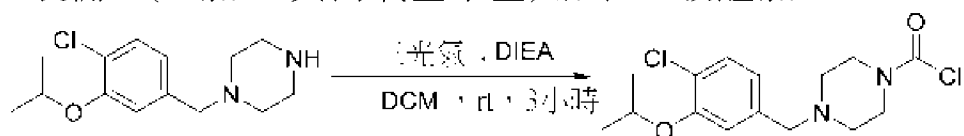
縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.49 g (80%產率)呈黃色油之4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 369 $[M+H]^+$ 。

步驟3：製備1-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪



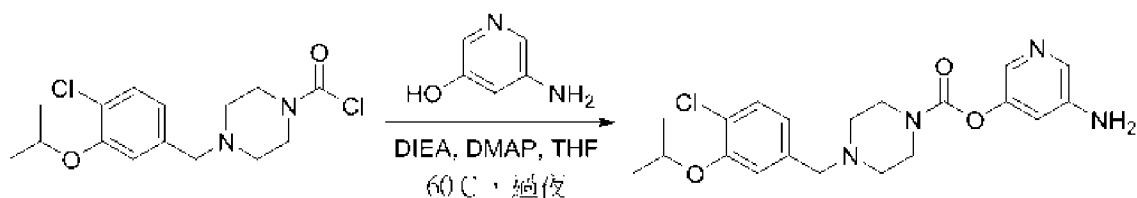
在50-mL圓底燒瓶中加入4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(1.11 g, 3.00 mmol, 1.00當量)、三氟乙酸(1 mL)及二氯甲烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時及在減壓下濃縮以得到0.807 g呈黃色油之1-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪。LCMS (ESI, m/z): 269 $[M+H]^+$ 。

步驟4：製備4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-碳醯氯



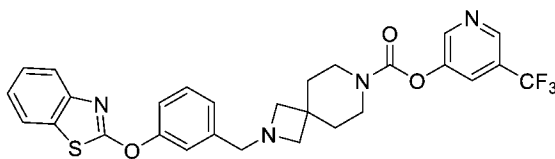
在50-mL圓底燒瓶中加入1-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪(538 mg, 2.00 mmol, 1.00當量)、三光氣(298 mg, 1.00 mmol, 0.50當量)及二氯甲烷(10 mL)。在0℃下逐滴添加DIPEA (516 mg, 4.00 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到662 mg呈黃色固體之4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-碳醯氯。

步驟5：製備4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯

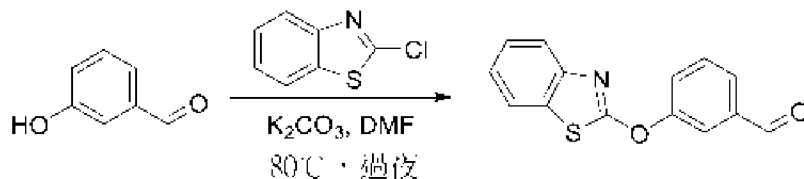


在50-mL圓底燒瓶中加入4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-碳醯氯(390 mg, 1.18 mmol, 1.20當量)、5-胺基吡啶-3-醇(108 mg, 0.980 mmol, 1.00當量)、4-二甲胺基吡啶(23.9 mg, 0.200 mmol, 0.20當量)、DIPEA(457 mg, 3.54 mmol, 3.00當量)及四氫呋喃(10 mL)。在60℃下攪拌所得溶液過夜及用水(10 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到249.0 mg(63%產率)呈黃色固體之4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯。¹H NMR:(300 MHz, 氯仿-d) δ 7.71 - 7.93 (m, 2H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 6.89 - 7.01 (s, 1H), 6.74 - 6.89 (m, 2H), 4.42 - 4.71 (m, 1H), 3.34 - 3.90 (m, 8H), 2.30 - 2.61 (m, 4H), 1.24 - 1.40 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺。

實例7：2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苄基)-2,7-二氫雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



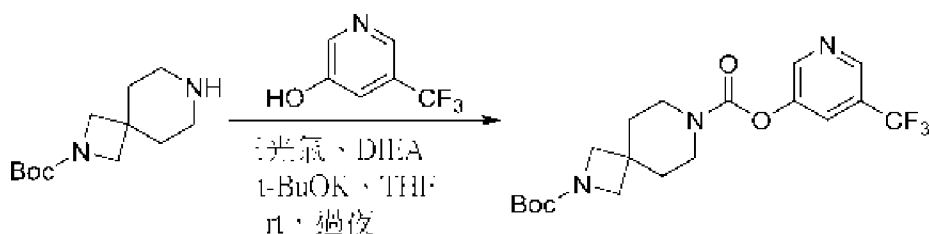
步驟1：製備3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲醛



在100-mL圓底燒瓶中在氮氣下加入3-羥基苯甲醛(1.00 g, 8.20

mmol, 1.00 當量)、2-氯苯并[d]噻唑(2.08 g, 12.3 mmol, 1.50 當量)、DMF(25 mL)及碳酸鉀(3.40 g, 24.6 mmol, 3.00 當量)。在80°C下攪拌反應過夜及用水(25 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取所得溶液且將有機層合併, 用鹽水(2 x 50 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到0.800 g(38%產率)呈黃色油之3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 256 [M+H]⁺。

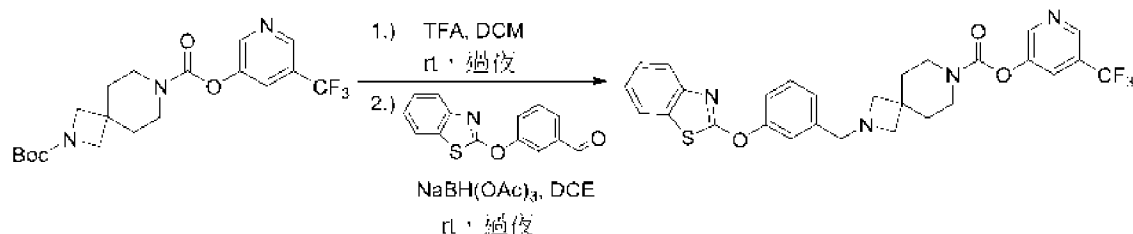
步驟2: 製備2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(第三丁酯) 7-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯)



在100-mL圓底燒瓶中加入三光氣(0.986 g, 3.32 mmol, 0.50 當量)及四氫呋喃(15 mL)。在0°C下添加2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸第三丁酯(1.50 g, 6.64 mmol, 1.00 當量), 接著添加DIPEA(3.43 g, 26.6 mmol, 4.00 當量)。在室溫下攪拌反應2小時及用水(15 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 15 mL)萃取所得溶液且將有機層合併, 用鹽水(2 x 50 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。將粗產物溶解在四氫呋喃(15 mL)中及添加5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(1.30 g, 7.97 mmol, 1.20 當量)及第三丁醇鉀(1.12 g, 9.96 mmol, 1.50 當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及用水(15 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用鹽水(2 x 75 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.60 g (58%產率)呈黃色油之2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2,7-二羧酸2-(第三丁酯) 7-(5-(三氟甲基)吡

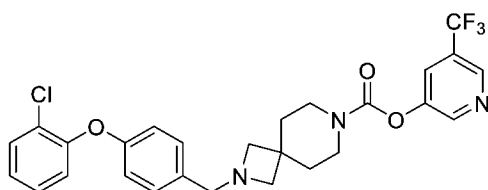
啉-3-基酯)。LCMS (ESI, m/z): 416 $[M+H]^+$ 。

步驟3：製備2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

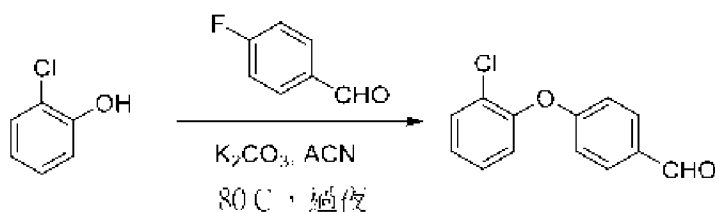


如在實例2步驟4至5中所述，在步驟5中使用3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苄甲醛以得到111 mg(50%產率)呈無色油之2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯，來合成標的化合物。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 8.62 - 8.71 (m, 2H), 7.66 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.12 - 7.24 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 3.11 - 3.14 (m, 4H), 1.75 - 1.85 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 555 $[M+H]^+$ 。

實例8：2-(4-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



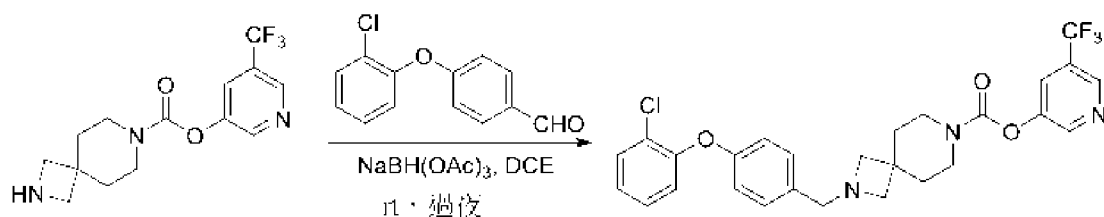
步驟1：製備4-(2-氯苯氧基)苄甲醛



在250-mL圓底燒瓶中在氮氣下加入碳酸鉀(4.30 g, 31.1 mmol, 2.00當量)、2-氯酚(2.00 g, 15.6 mmol, 1.00當量)、4-氟苄甲醛(1.94

g, 15.6 mmol, 1.00當量)及乙腈(50 mL)。在80℃下攪拌所得溶液過夜及用水(100 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 50 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到2.20 g(61%產率)呈黃色油之4-(2-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 233 [M+H]⁺。

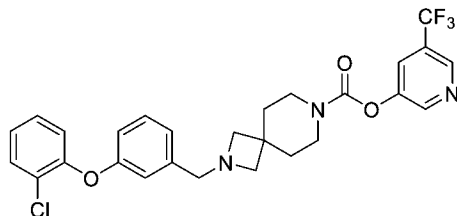
步驟2：製備2-(4-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



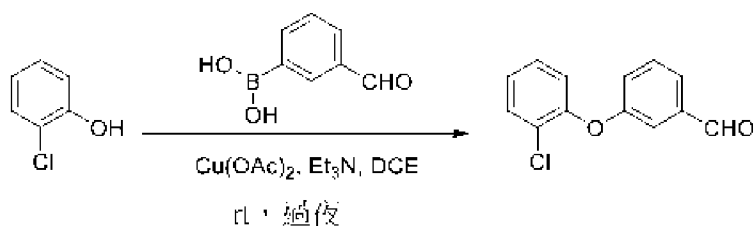
在50-mL圓底燒瓶中加入4-(2-氯苯氧基)苯甲醛(100 mg, 0.432 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164 mg, 0.522 mmol, 1.20當量，如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(130 mg, 1.28 mmol, 3.00當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時，接著添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(228 mg, 1.08 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到56.2 mg(25%產率)呈黃色油之2-(4-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 3H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 3H), 3.50 - 3.64 (m, 4H), 3.49 (br, 2H), 3.10 - 3.11 (m, 4H), 1.85 - 1.97 (m, 4H)。LCMS

(ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$ 。

實例9：2-(3-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

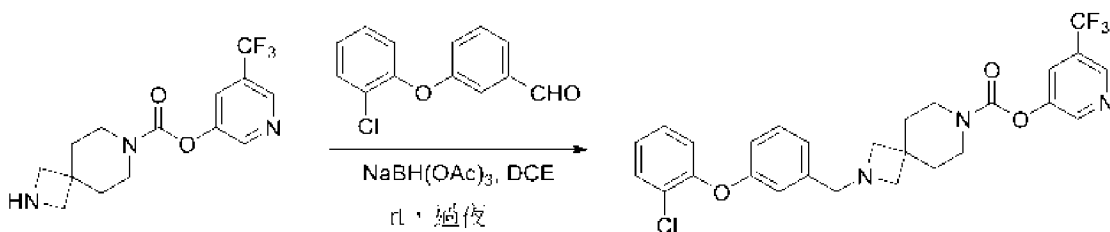


步驟1：製備3-(2-氯苯氧基)苯甲醛



在250-mL圓底燒瓶中加入2-氯酚(1.28 g, 9.96 mmol, 1.00當量)、(3-甲醯苄基)二羟基硼酸(1.50 g, 10.0 mmol, 1.00當量)、三乙胺(5.05 g, 49.9 mmol, 5.00當量)、1,2-二氯乙烷(100 mL)及乙酸銅(II)(1.82 g, 10.0 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到760 mg(33%產率)呈黃色油之3-(2-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$ 。

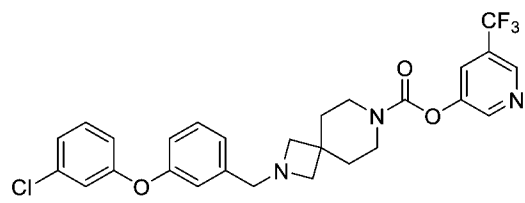
步驟2：製備2-(3-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



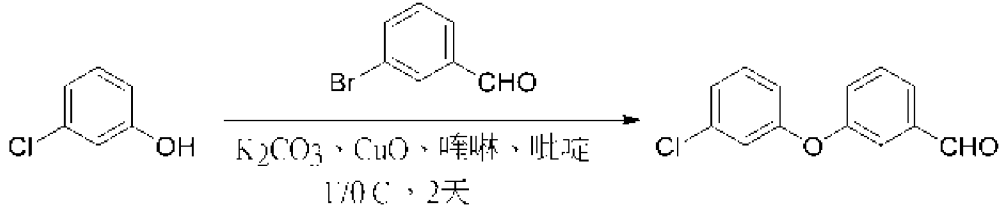
在50-mL圓底燒瓶中加入3-(2-氯苯氧基)苯甲醛(100 mg, 0.432 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基

酯(164 mg, 0.522 mmol, 1.20當量, 如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(130 mg, 1.28 mmol, 3.00當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時, 接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(228 mg, 1.08 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(5 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 10 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到16.5 mg(7%產率)呈無色油之2-(3-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 - 3.59 (m, 4H), 3.01 - 3.35 (m, 4H), 1.86 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺。

實例10: 2-(3-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



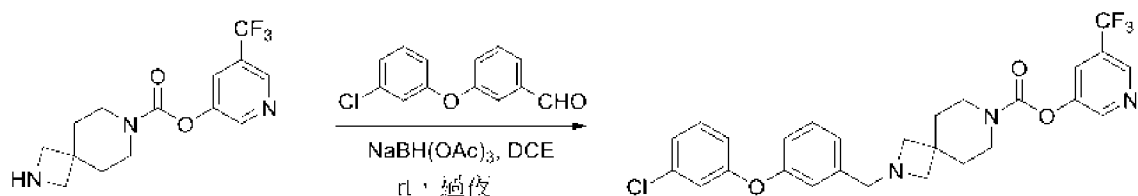
步驟1: 製備3-(3-氯苯氧基)苯甲醛



在500-mL圓底燒瓶中加入3-氯酚(1.53 g, 11.9 mmol, 1.10當量)、碳酸鉀(11.2 g, 81.0 mmol, 8.00當量)、3-溴苯甲醛(2.00

g, 10.8 mmol, 1.00 當量)、喹啉(50 mL)、吡啶(100 mL)及氧化銅(II)(6.50 g, 81.2 mmol, 8.00當量)。在170℃下攪拌所得溶液2天,在減壓下濃縮及用水(100 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取該混合物且將有機層合併,用鹽水(3 x 100 mL)洗滌,在無水硫酸鈉上乾燥,過濾,並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到500 mg(20%產率)呈黃色油之3-(3-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 233 [M+H]⁺。

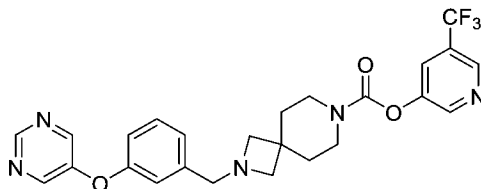
步驟2: 製備2-(3-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



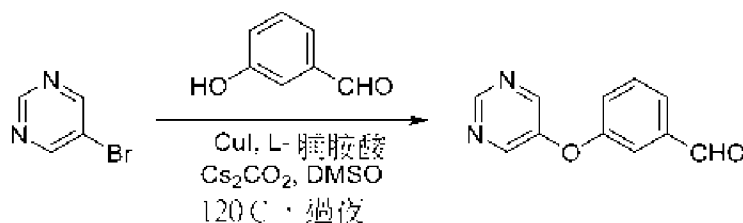
在50-mL圓底燒瓶中加入3-(3-氯苯氧基)苯甲醛(100 mg, 0.432 mmol, 0.83當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(164 mg, 0.522 mmol, 1.00當量, 如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(130 mg, 1.28 mmol, 2.50當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下在添加三乙醯氧基硼氫化鈉(228 mg, 1.08 mmol, 2.50當量)前攪拌所得溶液2小時。在室溫下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併,用水(3 x 10 mL)洗滌,在無水硫酸鈉上乾燥,過濾,並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到10.8 mg(4%產率)呈無色油之2-(3-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.00 - 7.12 (m, 2H), 6.88 - 6.98 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.49 - 3.77 (m, 4H), 3.14 - 3.42 (m, 4H), 1.87 - 1.89 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z):

532 $[M+H]^+$ 。

實例11：2-(3-(嘧啶-5-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸
5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

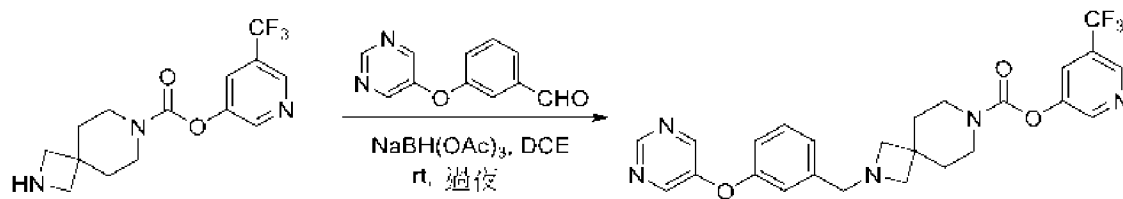


步驟1：製備3-(嘧啶-5-基氧基)苯甲醛



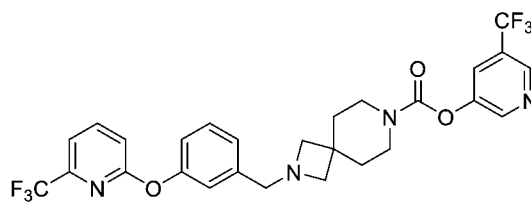
在250-mL圓底燒瓶中在氮氣下加入5-溴嘧啶(3.18 g, 20.0 mmol, 1.00當量)、3-羥基苯甲醛(2.44 g, 20.0 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(13.0 g, 40.0 mmol, 2.00當量)、碘化銅(I)(380 mg, 2.00 mmol, 0.10當量)、L-脯胺酸(460 mg, 4.00 mmol, 0.20當量)及二甲亞碸(10 mL)。在120℃下攪拌所得溶液過夜及用水(50 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用鹽水(3 x 50 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.00 g(25%產率)呈黃色油之3-(嘧啶-5-基氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 201 $[M+H]^+$ 。

步驟2：製備2-(3-(嘧啶-5-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸
5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

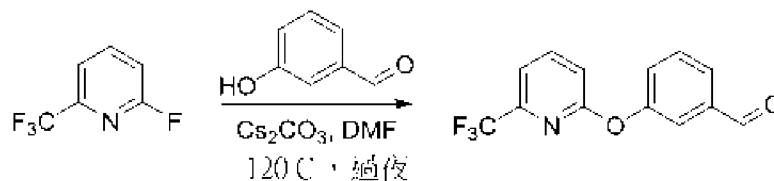


在50-mL圓底燒瓶中加入3-(嘧啶-5-基氧基)苯甲醛(100 mg, 0.501 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(189 mg, 0.602 mmol, 1.20當量, 如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(151 mg, 1.49 mmol, 3.00當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時, 接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(265 mg, 1.25 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 10 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到36.5 mg(15%產率)呈灰色半固體之2-(3-(嘧啶-5-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 4H), 3.14 (br, 4H), 1.87 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 500 [M+H]⁺。

實例12: 2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



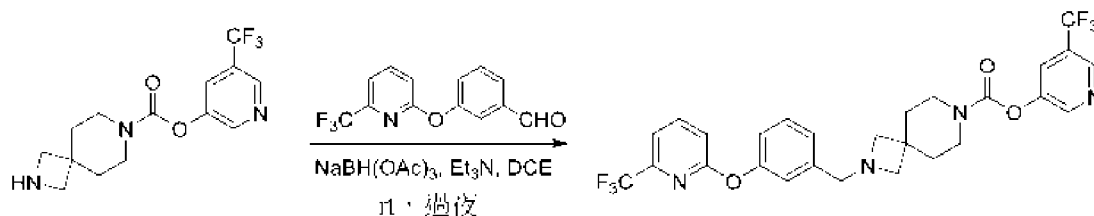
步驟1: 製備3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲醛



在100-mL圓底燒瓶中在氮氣下加入2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(0.330

g, 2.00 mmol, 1.00當量)、3-羥基苯甲醛(0.244 g, 2.00 mmol, 1.00當量)、碳酸銨(1.30 g, 4.00 mmol, 2.00當量)及DMF(15 mL)。在120°C下攪拌所得溶液過夜及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 20 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到0.438 g(82%產率)呈黃色固體之3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 268 $[M+H]^+$ 。

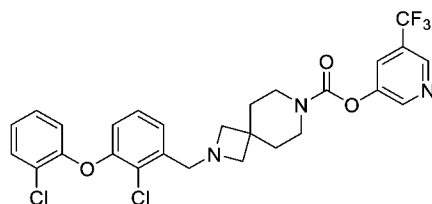
步驟2: 製備2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



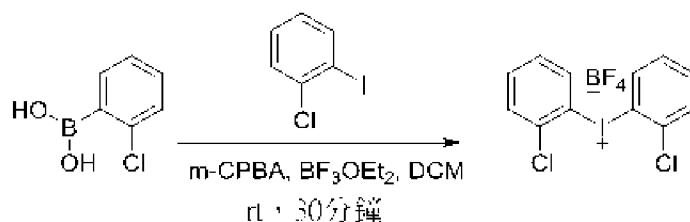
在50-mL圓底燒瓶中加入3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲醛(160 mg, 0.601 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(189 mg, 0.601 mmol, 1.00當量, 如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(121 mg, 1.20 mmol, 2.00當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時, 接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(382 mg, 1.80 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 20 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到86.4 mg(25%產率)呈無色油之2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 8.50 - 8.80 (m, 2H), 7.68 - 7.95

(m, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 2H), 7.10 - 7.25 (m, 2H), 6.98 - 7.10 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.37 - 3.63 (m, 4H), 2.92 - 3.23 (m, 4H), 1.72 - 1.92 (d, J = 3.0 Hz, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 567 [M+H]⁺。

實例13：2-(2-氯-3-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

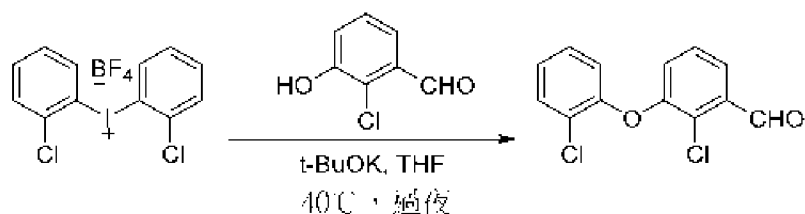


步驟1：製備四氟硼酸雙(2-氯苯基)鎧



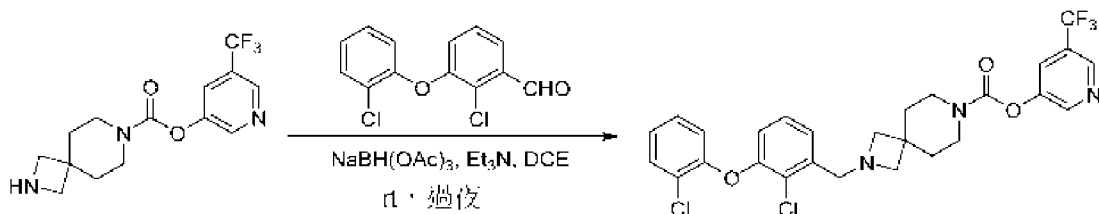
在100-mL圓底燒瓶中加入3-氯過苯甲酸(1.20 g, 6.94 mmol, 1.12當量)、1-氯-2-碘苯(1.48 mg, 6.20 mmol, 1.00當量)、三氟化硼合乙醚(2.18 g, 15.5 mmol, 2.50當量)及二氯甲烷(30 mL)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，及冷卻至0℃，接著添加(2-氯苯基)二羟基硼酸(1.08 g, 6.91 mmol, 1.12當量)。在室溫下攪拌反應30分鐘及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 20 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.36 g(50%產率)呈黃色油之四氟硼酸雙(2-氯苯基)鎧。LCMS (ESI, m/z) : 349 [M-BF₄]⁺。

步驟2：製備2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲醛



在 100-mL 圓底燒瓶中加入 2-氯-3-羥基苯甲醛(0.366 g, 2.34 mmol, 1.00當量)、第三丁醇鉀(0.289 g, 2.58 mmol, 1.10當量)、四氟硼酸雙(2-氯苯基)鎂(1.23 g, 2.82 mmol, 1.20當量)及四氫呋喃(10 mL)。在 40℃ 下攪拌所得溶液過夜及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到 0.481 g 呈黃色固體之 2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 267 [M+H]⁺。

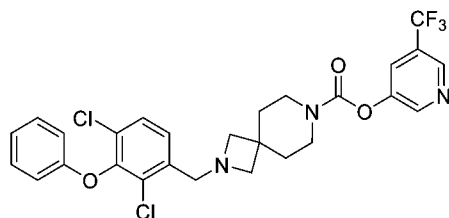
步驟3：製備 2-(2-氯-3-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯



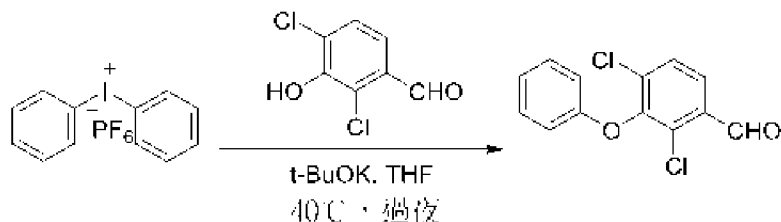
在 50-mL 圓底燒瓶中加入 2-氯-3-(2-氯苯氧基)苯甲醛(120 mg, 0.451 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(141 mg, 0.451 mmol, 1.00當量，如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(91.1 mg, 0.902 mmol, 2.00當量)及 1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時，接著添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(286 mg, 1.35 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 20 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備 HPLC 純化粗產

物以得到52.8 mg(21%產率)呈白色固體之2-(2-氯-3-(2-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 7.01 - 7.14 (m, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 1H), 6.68 - 6.81 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.57 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 1.81 - 2.00 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$ 。

實例14：2-(2,4-二氯-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

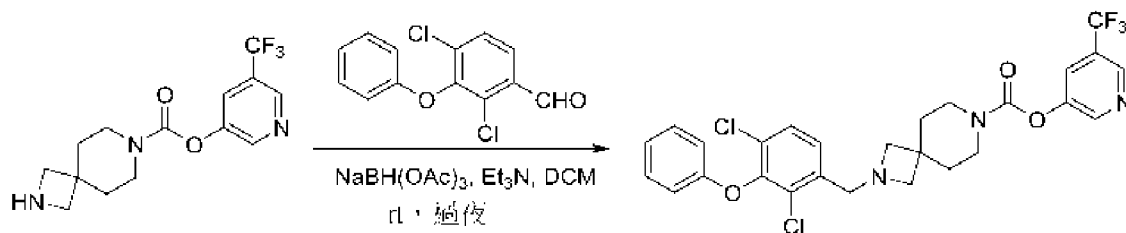


步驟1：製備2,4-二氯-3-苯氧基苯甲醛



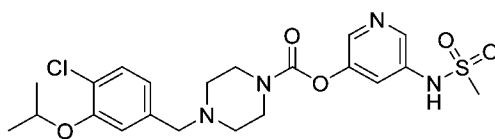
在100-mL圓底燒瓶中加入2,4-二氯-3-羥基苯甲醛(0.380 g, 1.99 mmol, 1.00當量)、第三丁醇鉀(0.246 g, 2.19 mmol, 1.10當量)、六氟磷酸二苯基鎰(1.02 g, 2.39 mmol, 1.20當量)及四氫呋喃(10 mL)。在40 °C下攪拌所得溶液過夜及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)淬滅該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到0.380 g呈黃色固體之2,4-二氯-3-苯氧基苯甲醛。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$ 。

步驟2：製備2-(2,4-二氯-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯

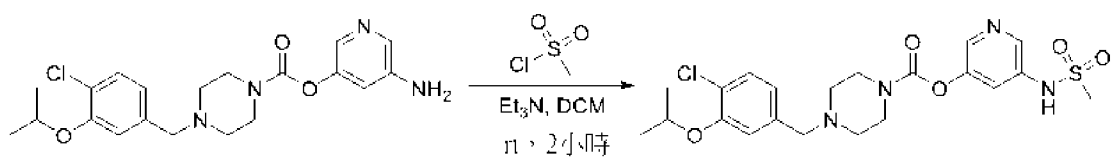


在50-mL圓底燒瓶中加入2,4-二氯-3-苯氧基苯甲醛(134 mg, 0.500 mmol, 1.00當量)、2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯(158 mg, 0.500 mmol, 1.00當量, 如在實例2步驟1至4中所述製得)、三乙胺(152 mg, 1.50 mmol, 3.00當量)及1,2-二氯乙烷(20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時, 接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(318 mg, 1.50 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(40 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 20 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到60.3 mg(21%產率)呈白色固體之2-(2,4-二氯-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.40 - 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 4H), 6.99 - 7.15 (m, 1H), 6.73 - 6.93 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.49 - 3.68 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 1.90 (s, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 566 [M+H]⁺。

實例15：4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-(甲基磺醯胺基)吡啶-3-基酯

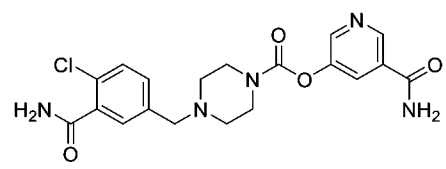


步驟1：製備4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-(甲基磺醯胺基)吡啶-3-基酯

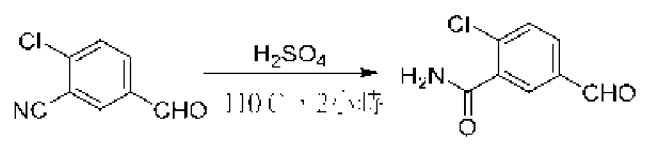


在50-mL圓底燒瓶中加入4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯(83.0 mg，0.200 mmol，1.00當量，如在實例步驟1至5中所述製得)、三乙胺(63.6 mg，0.630 mmol，3.00當量)及二氯甲烷(5 mL)。在0℃下添加甲基磺醯氯(36.2 mg，0.310 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時及在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到83.4 mg(84%產率)呈黃色固體之4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-(甲基磺醯胺基)吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.14 - 8.35 (m, 2H), 7.87 - 8.14 (m, 1H), 7.52 - 7.67 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.73 - 6.91 (m, 1H), 4.45 - 4.67 (m, 1H), 3.42 - 3.78 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.35 - 2.57 (m, 4H), 1.30 - 1.47 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 483 [M+H]⁺。

實例16：4-(3-胺甲醯基-4-氯苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



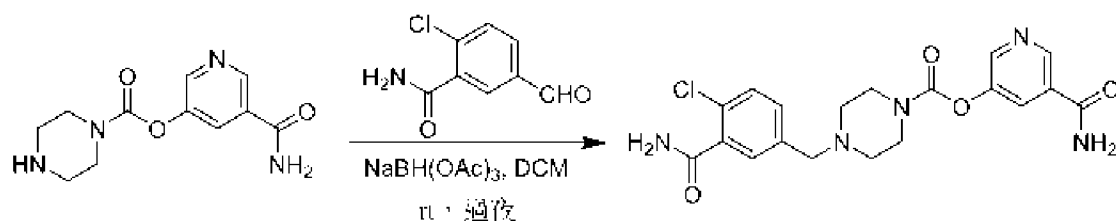
步驟1：製備2-氯-5-甲醯基苯甲醯胺



在50-mL圓底燒瓶中加入2-氯-5-甲醯基苯甲腈(500 mg，3.00

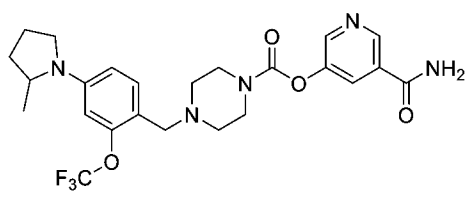
mmol, 1.00當量)及硫酸(10 mL)。在110℃下攪拌所得溶液2小時及加入至冰水(20 mL)中。用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取該混合物,用水(3 x 10 mL)洗滌,在無水硫酸鈉上乾燥,過濾,並在減壓下濃縮以得到430 mg(78%產率)呈黃色固體之2-氯-5-甲醯基苯甲醯胺。

步驟2: 製備4-(3-胺甲醯基-4-氯苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯

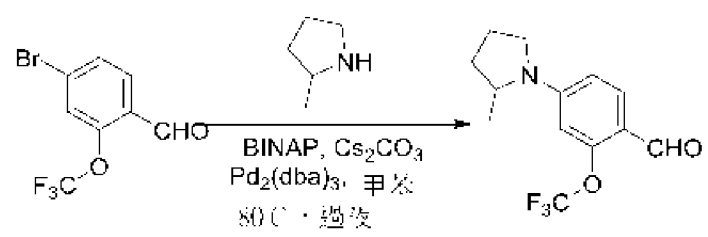


在40-mL小瓶中加入哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯(100 mg, 0.400 mmol, 1.00當量)、2-氯-5-甲醯基苯甲醯胺(135 mg, 0.740 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時,接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(228 mg, 1.08 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取該混合物且將有機層合併,用水(3 x 10 mL)洗滌,在無水硫酸鈉上乾燥,過濾,並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到61.4 mg(37%產率)呈白色固體之4-(3-胺基醯基-4-氯苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基醯基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.82 - 8.99 (m, 1H), 8.50 - 8.65 (m, 1H), 8.03 - 8.14 (m, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 3.67 - 3.85 (m, 2H), 3.51 - 3.67 (m, 4H), 2.48 - 2.67 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 418 [M+H]⁺。

實例17: 4-(4-(2-甲基吡咯啶-1-基)-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基醯基吡啶-3-基酯

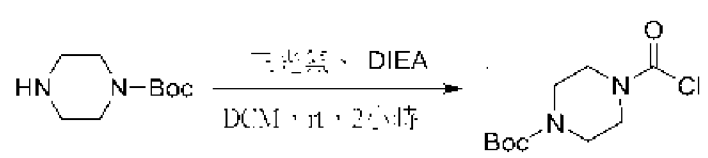


步驟1：製備4-(2-甲基吡咯啉-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛



在50-mL圓底燒瓶中加入4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(0.500 g，1.86 mmol，1.00當量)、碳酸鉀(1.82 g，5.59 mmol，3.00當量)、2-甲基吡咯啉(0.367 g，4.31 mmol，2.00當量)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.116 g，0.190 mmol，0.10當量)、參(二亞苺基丙酮)二鈀(0.100 g，0.110 mmol，0.05當量)及甲苯(10 mL)。在80℃下在氮氣氣氛下攪拌所得溶液過夜及用水(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到0.300 g(59%產率)呈白色固體之4-(2-甲基吡咯啉-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛。LCMS (ESI，m/z)：274 [M+H]⁺。

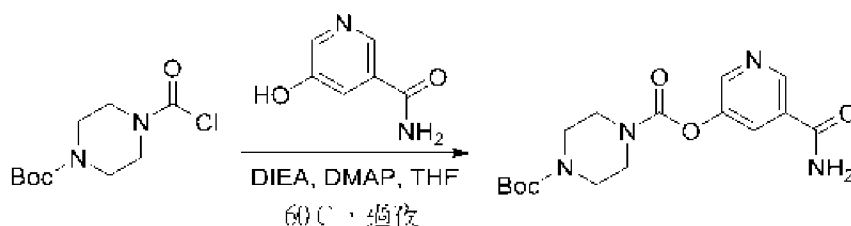
步驟2：製備4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯



在100-mL圓底燒瓶中加入哌嗪-1-羧酸第三丁酯(2.86 g，15.4 mmol，1.00當量)、三光氣(2.29 g，7.71 mmol，0.50當量)及二氯甲烷(20 mL)。在0℃下添加DIPEA(7.95 g，61.5 mmol，4.00當量)及在室溫

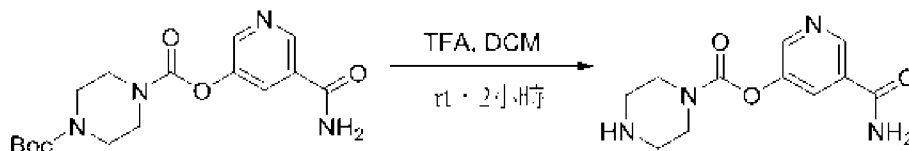
下攪拌所得溶液2小時。用水(20 mL)淬滅反應，用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取，且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到3.82 g呈黃色固體之4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。

步驟3：製備哌嗪-1,4-二羧酸1-(第三丁酯) 4-(5-胺甲醯基吡啶-3-基酯)



在50-mL圓底燒瓶中加入5-羥基吡啶-3-羧醯胺(276 mg, 2.00 mmol, 1.00當量)、4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(598 mg, 2.40 mmol, 1.20當量)、4-二甲胺基吡啶(48.8 mg, 0.400 mmol, 0.20當量)、DIPEA(774 mg, 5.99 mmol, 3.00當量)及四氫呋喃(10 mL)。在60°C下攪拌所得溶液過夜及用水(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉下乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到437 mg(62%產率)呈白色油之哌嗪-1,4-二羧酸1-(第三丁酯) 4-(5-胺甲醯基吡啶-3-基酯)。LCMS (ESI, m/z): 351 [M+H]⁺。

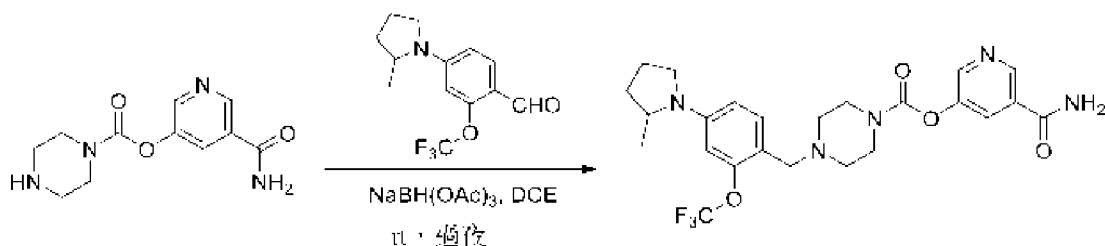
步驟4：製備哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



在50-mL圓底燒瓶中加入哌嗪-1,4-二羧酸1-(第三丁酯) 4-(5-胺甲醯基吡啶-3-基酯) (200 mg, 0.570 mmol, 1.00當量)、三氟乙酸(1 mL)及二

氯甲烷(4 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時及在減壓下濃縮以得到143 mg呈白色油之哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。LCMS (ESI, m/z): 251 $[M+H]^+$ 。

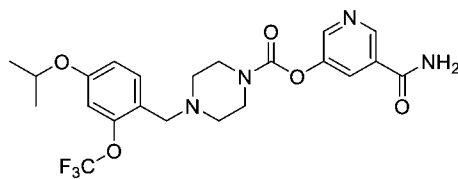
步驟5：製備4-(4-(2-甲基吡咯啶-1-基)-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



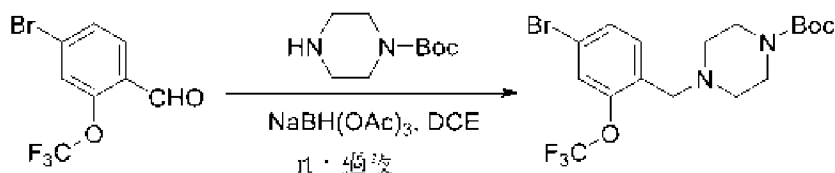
在50-mL圓底燒瓶中加入哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯(107 mg, 0.430 mmol, 1.00當量)、4-(2-甲基吡咯啶-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(117 mg, 0.430 mmol, 1.00當量)及1,2-二氯乙烷(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(182 mg, 0.860 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到14.5 mg(8%產率)呈白色固體之4-(4-(2-甲基吡咯啶-1-基)-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 8.75 - 8.87 (m, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 6.43 - 6.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.05 - 6.31 (m, 1H), 5.59 - 5.95 (m, 1H), 3.34 - 3.92 (m, 8H), 3.05 - 3.22 (m, 1H), 2.50 (s, 4H), 1.91 - 2.17 (m, 3H), 3.78 - 2.87 (m, 1H), 1.10 - 1.24 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 508 $[M+H]^+$ 。

實例18：4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯

基吡啶-3-基酯

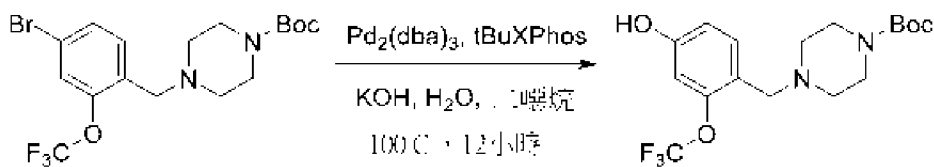


步驟1：製備4-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯



在100-mL圓底燒瓶中加入4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.08 g, 4.00 mmol, 1.00當量)，哌嗪-1-羧酸第三丁酯(0.823 g, 4.42 mmol, 1.10當量)及1,2-二氯乙烷(50 mL)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.70 g, 8.00 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜及用水(30 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用水(3 x 30 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到0.980 g (55.6%產率)呈白色固體之4-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 439 [M+H]⁺。

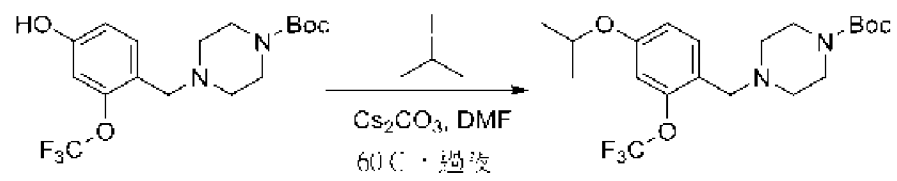
步驟2：製備4-(4-羥基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯



在40-mL小瓶在氮氣氛圍下加入4-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸丁酯(880 mg, 2.00 mmol, 1.00當量)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(183 mg, 0.200 mmol, 0.10當量)、2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基

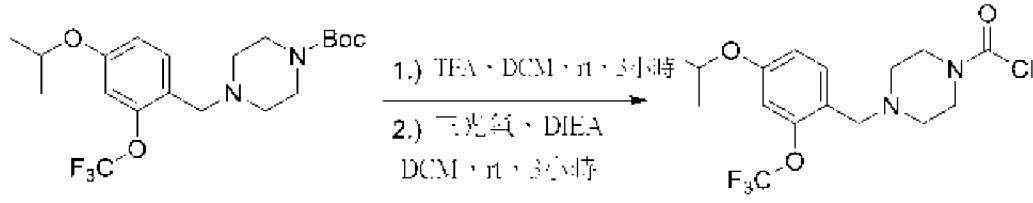
聯苯 (85.1 mg, 0.200 mmol, 0.10 當量)、氫氧化鉀 (449 mg, 8.01 mmol, 4.00 當量)、水 (2 mL) 及 1,4-二噁烷 (8 mL)。在 100°C 下攪拌所得溶液 12 小時及用水 (10 mL) 淬滅。用二氯甲烷 (3 x 30 mL) 萃取該混合物且將有機層合併，用水 (3 x 20 mL) 洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到 661 mg (87.7% 產率) 呈白色固體之 4-(4-羥基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 377 [M+H]⁺。

步驟3：製備4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯



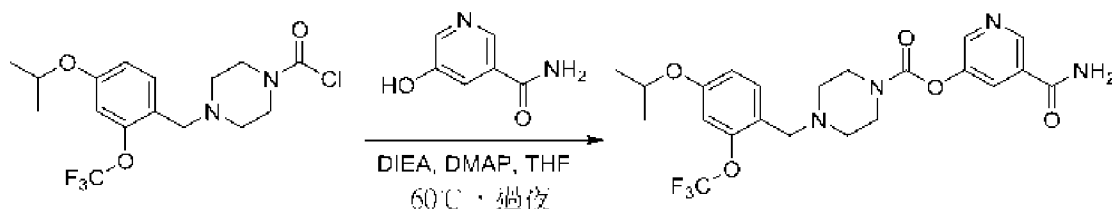
在 40-mL 小瓶中加入 4-(4-羥基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (0.500 g, 1.33 mmol, 1.00 當量)、2-碘丙烷 (0.248 g, 1.46 mmol, 1.10 當量)、碳酸銨 (1.30 g, 3.98 mmol, 3.00 當量) 及 二甲基甲醯胺 (15 mL)。在 60°C 下攪拌反應過夜及用水 (5 mL) 稀釋。用乙酸乙酯 (3 x 30 mL) 萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水 (2x 20 mL) 洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到 420 mg (76% 產率) 呈黃色油之 4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 419 [M+H]⁺。

步驟4：製備4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-碳酰氯



在40-mL小瓶中加入4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯(200 mg, 0.480 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時及在減壓下濃縮以得到152 mg呈白色固體之1-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪(LCMS (ESI, m/z): 319 [M+H]⁺)。將該粗產物轉移至40-mL小瓶, 向其添加三光氣(71.3 mg, 0.240 mmol, 0.50當量)及二氯甲烷(15 mL)。在0℃下逐滴添加DIPEA(278 mg, 2.16 mmol, 4.50當量)。在室溫下攪拌反應2小時及用水(5 mL)稀釋。用二氯甲烷(3 x 5 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用鹽水(3 x 5 mL)洗滌及在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮以得到182 mg呈黃色固體之4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-碳醯氯。

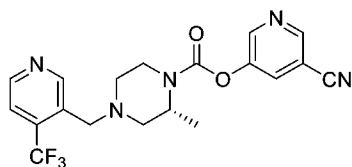
步驟5: 製備4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



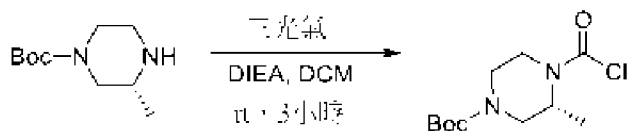
在40-mL小瓶中加入4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-碳醯氯(182 mg, 0.480 mmol, 1.00當量)、5-羥基吡啶-3-羧醯胺(66.0 mg, 0.480 mmol, 1.00當量)、4-二甲胺基吡啶(11.7 mg, 0.100 mmol, 0.20當量)、DIPEA(124 mg, 0.960 mmol, 2.00當量)及四氫呋喃(15 mL)。在60℃下攪拌所得溶液過夜及用水(20 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取該混合物且將有機層合併, 用水(3 x 10 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物以得到60.3

mg(26%產率)呈白色固體之4-(4-異丙氧基-2-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.89 - 8.90 (m, 1H), 8.56 - 8.57 (m, 1H), 8.08 - 8.10 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 6.81 - 6.82 (m, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.58 (br, 4H), 2.56 (br, 4H), 1.33 - 1.35 (m, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 483 [M+H]⁺。

實例19：(R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯

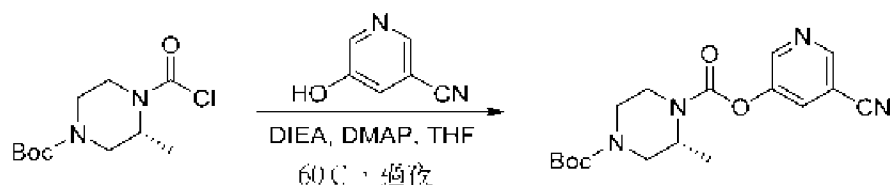


步驟1：製備(R)-4-(氯羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯



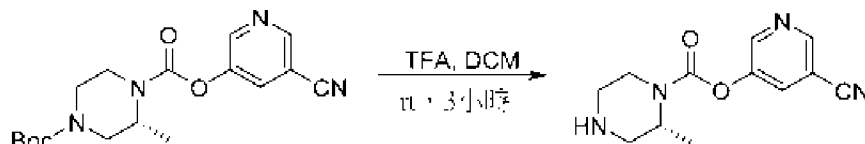
在100-mL圓底燒瓶中加入三光氣(0.743 g, 2.50 mmol, 0.50當量)、(R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯(1.00 g, 5.00 mmol, 1.00當量)及二氯甲烷(10 mL)。在0℃下加入DIPEA(1.94 g, 15.0 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌反應3小時及用水(80 mL)淬滅。用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取該混合物且將有機層合併，用鹽水(2 x 80 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到1.40 g呈黃色油之(R)-4-(氯羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z) : 263 [M+H]⁺。

步驟2：製備(R)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸4-(第三丁酯) 1-(5-氰基吡啶-3-基酯)



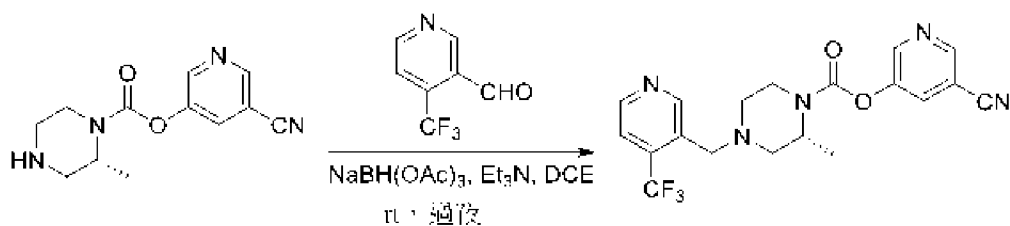
在50-mL圓底燒瓶中加入(R)-4-(氯羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯(1.31 g, 5.00 mmol, 1.00當量)、5-羥基吡啶-3-甲腈(0.720 g, 6.00 mmol, 1.20當量)、DIPEA(1.94 g, 15.0 mmol, 3.00當量)、4-二甲胺基吡啶(0.122 g, 1.00 mmol, 0.20當量)及四氫呋(10 mL)。在60℃下攪拌反應過夜及用水(50 mL)淬滅。用二氯甲烷(2 x 80 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到1.30 g(75%產率)呈黃色固體之(R)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸4-(第三丁酯) 1-(5-氰基吡啶-3-基酯)。LCMS (ESI, m/z): 347 [M+H]⁺。

步驟3：製備(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯



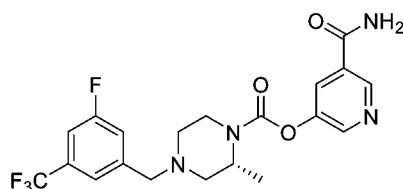
在50-mL圓底燒瓶中加入(R)-2-甲基哌嗪-1,4-二羧酸4-(第三丁酯) 1-(5-氰基吡啶-3-基酯) (750 mg, 2.17 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時及在減壓下濃縮以得到800 mg呈黃色油之(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯。LCMS (ESI, m/z): 247 [M+H]⁺。

步驟4：製備(R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯

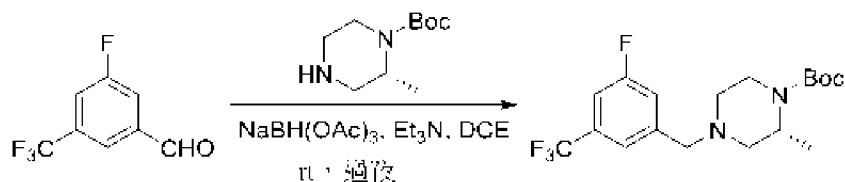


在50-mL圓底燒瓶中加入(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯(179 mg, 0.727 mmol, 1.20當量)、4-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛(106 mg, 0.606 mmol, 1.00當量)、三乙胺(184 mg, 1.82 mmol, 3.00當量)及1,2-二氯乙烷(10 mL)。在室溫下攪拌該混合物1小時，接著添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(386 mg, 1.82 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(30 mL)淬滅。用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(2 x 30 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物(300 mg)以得到94.9 mg(39%產率)呈黃色油之(R)-2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.02 (s, 1H), 8.71 - 8.73 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99 - 4.03 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.48 (br, 1H), 2.84 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.73 (m, 1H), 2.42 - 2.47 (m, 1H), 2.01 - 2.31 (m, 1H), 1.41 - 1.42 (m, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 406 [M+H]⁺。

實例20：(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯

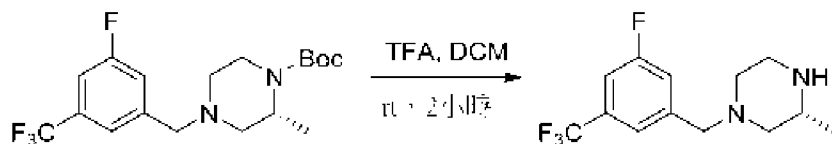


步驟1：製備(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯



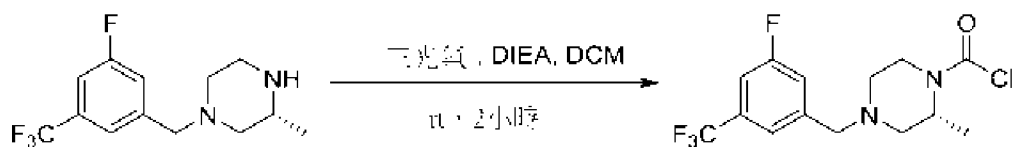
在100-mL圓底燒瓶中加入3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(2.00 g, 10.4 mmol, 1.00當量)、(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯(2.50 g, 12.5 mmol, 1.20當量)、三乙胺(3.16 g, 31.2 mmol, 3.00當量)及1,2-二氯乙烷(20 mL)。在室溫下攪拌該混合物30分鐘，接著添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(6.63 g, 31.2 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌反應過夜及用水(20 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 30 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到3.00 g(77%產率)呈無色油之(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2：製備(R)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-3-甲基哌嗪



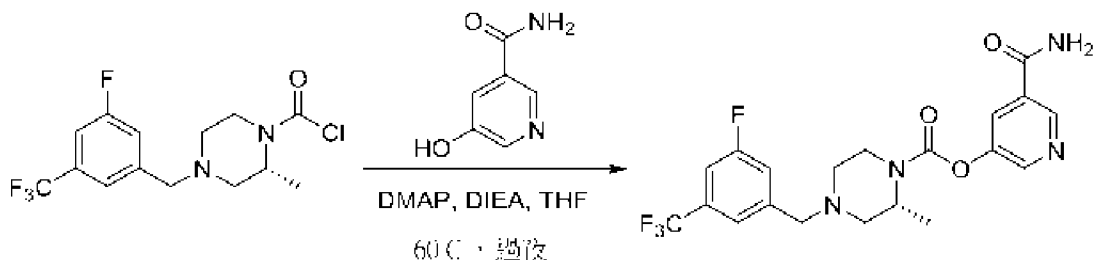
在100-mL圓底燒瓶中加入(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸第三丁酯(2.00 g, 5.31 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時及在減壓下濃縮。將粗產物溶解在飽和 NaHCO_3 溶液(20 mL)中及用二氯甲烷(3 x 60 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(2 x 20 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到1.87 g呈淺黃色油之(R)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-3-甲基哌嗪。LCMS (ESI, m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟3：製備(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-碳醯氯



在50-mL圓底燒瓶中加入三光氣(646 mg, 2.18 mmol, 0.50當量)、二氯甲烷(10 mL)、(R)-1-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-3-甲基哌嗪(1.20 g, 4.34 mmol, 1.00當量)。在0℃下逐滴添加DIPEA(2.24 g, 17.4 mmol, 4.00當量)。在室溫下攪拌反應2小時及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到1.40 g(95%產率)呈黃色油之(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-碳醯氯。LCMS (ESI, m/z): 339 [M+H]⁺。

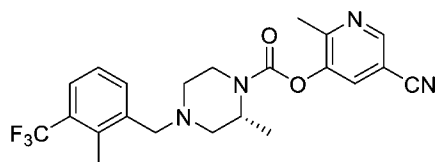
步驟4：製備(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯



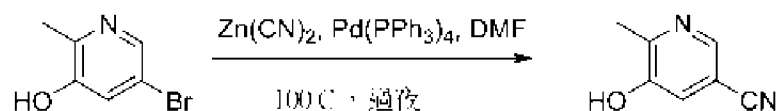
在25-mL圓底燒瓶中加入(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-碳醯氯(350 mg, 1.03 mmol, 1.00當量)、5-羥基吡啶-3-羧醯胺(171 mg, 1.24 mmol, 1.20當量)、4-二甲胺基吡啶(25.2 mg, 0.206 mmol, 0.20當量)、DIPEA(400 mg, 3.10 mmol, 3.00當量)及四氫呋(5 mL)。在60℃下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(2 x 10 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物(400 mg)以得到96.9 mg(21%產率)呈灰白色固體之(R)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-2-甲

基哌嗪-1-羧酸5-胺甲酯基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 - 6.41 (m, 2H), 4.40 (br, 1H), 4.02 (br, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.31 - 3.53 (m, 2H), 2.84 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.41 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 441 [M+H]⁺。

實例21：(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-2-甲基吡啶-3-基酯

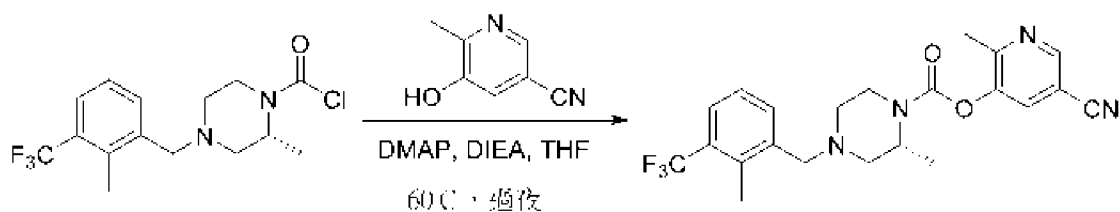


步驟1：製備5-羥基-6-甲基菸鹼腈



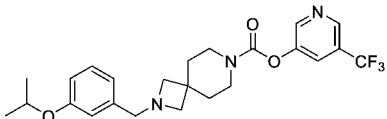
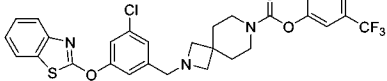
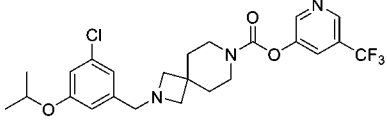
在50-mL圓底燒瓶中加入5-溴-2-甲基吡啶-3-醇(1.00 g, 5.32 mmol, 1.00當量)、氰化鋅(802 mg, 6.83 mmol, 1.30當量)、肆(三苯基膦)鈀(615 mg, 0.532 mmol, 0.10當量)及DMF(10 mL)。在100℃下攪拌反應過夜及用水(10 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取所得溶液且將有機層合併，用鹽水(2 x 5 mL)洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠管柱上層析殘餘物以得到250 mg(35%產率)呈棕色固體之5-羥基-6-甲基菸鹼腈。LCMS (ESI, m/z): 135 [M+H]⁺。

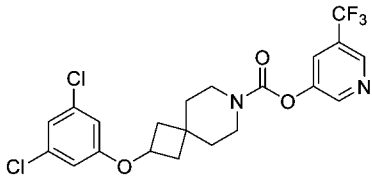
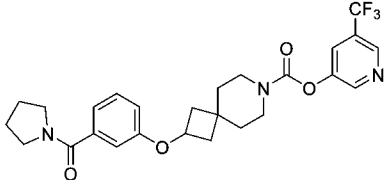
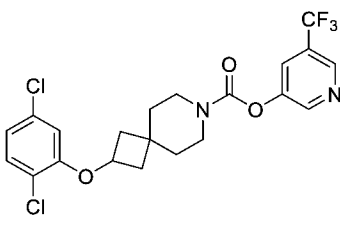
步驟2：製備(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-2-甲基吡啶-3-基酯

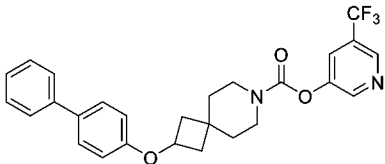
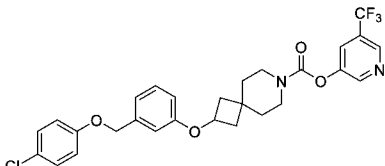
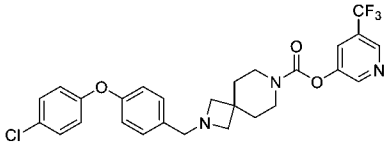


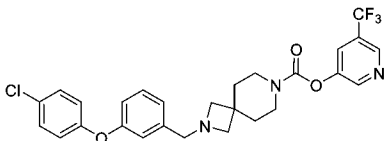
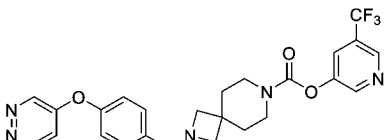
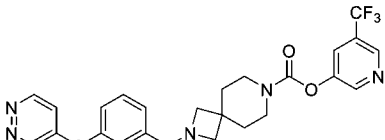
在25-mL圓底燒瓶中加入(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-碳醯氯(240 mg, 0.716 mmol, 1.00當量, 如在實例20步驟1至3中所述製得)、5-羥基-6-甲基菸鹼腈(115 mg, 0.858 mmol, 1.20當量)、4-二甲胺基吡啶(17.5 mg, 0.143 mmol, 0.20當量)、DIPEA(277 mg, 2.15 mmol, 3.00當量)及四氫呋喃(5 mL)。在60℃下攪拌反應過夜及用水(5 mL)淬滅。用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取所得溶液且將有機層合併, 用鹽水(2 x 10 mL)洗滌, 在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物(300 mg)以得到95.3 mg(31%產率)呈白色固體之(R)-2-甲基-4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-2-甲基吡啶-3-基酯。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.98 (br, 1H), 3.49 - 3.59 (m, 2H), 3.28 - 3.32 (m, 1H), 2.81 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.71 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 6H), 2.34 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$ 。

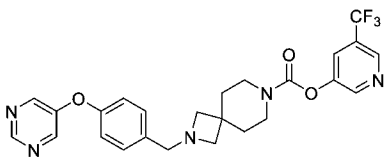
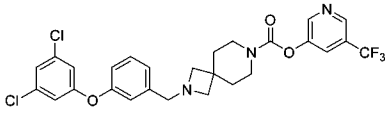
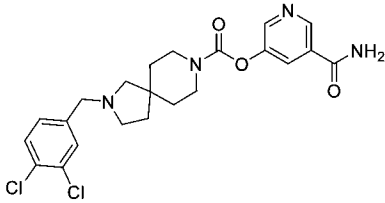
實例22-86：依如在實例1-21中所述的類似程序製備實例22-86。

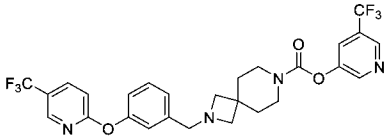
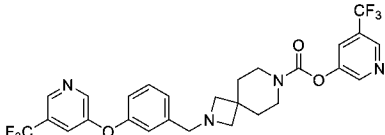
實例	名稱	結構式	NMR (¹ H NMR, 300 MHz或400 MHz, 氯仿-d)	MS [M+H] ⁺
22	2-(3-異丙氧基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.62 - 8.71 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 6.77 - 6.85 (m, 3H), 4.52 - 4.60 (m, 1H), 3.59 - 3.64 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.10 - 3.12 (m, 4H), 1.74 - 1.85 (m, 4H), 1.34 (t, J = 6.0 Hz, 6H)。	464
23	2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-5-氯苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 3H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.49 (br, 2H), 3.11 - 3.13 (m, 4H), 1.86 (br, 4H)。	589
24	2-(3-氯-5-異丙氧基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.62 - 8.71 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 2H), 4.48 - 4.56 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.49 (br, 2H), 3.08 - 3.10 (m, 4H), 1.85 (br, 4H), 1.33 (t, J = 6.0 Hz, 6H)。	498

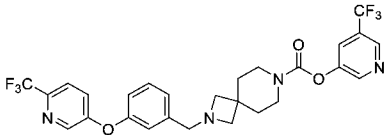
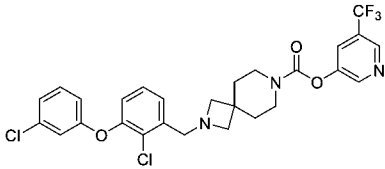
25	2-(3,5-二氯苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 3.52 - 3.67 (m, 4H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.00 - 2.06 (m, 2H), 1.75 (s, 4H)。	475
26	2-(3-(吡咯啶-1-羰基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 3.48 - 3.67 (m, 6H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 1.84 - 2.07 (m, 6H), 1.75 (s, 4H)。	504
27	2-(2,5-二氯苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29 - 7.30 (m, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 1H), 6.73 - 6.74 (m, 1H), 4.72 - 4.81 (m, 1H), 3.51 - 3.70 (m, 4H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 2H), 1.75 - 1.81 (m, 4H)。	516 [M+H+ MeCN] ⁺

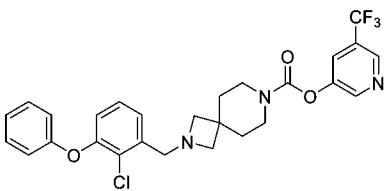
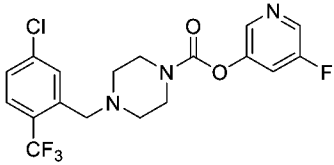
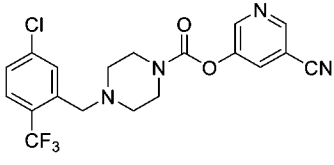
28	2-([1,1'- 聯 苯]-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.67 - 8.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 4H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 2H), 4.76 - 4.84 (m, 1H), 3.52 - 3.69 (m, 4H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.02 - 2.13 (m, 2H), 1.76 - 1.80 (m, 4H)。	483
29	2-(3-((4-氯苯氧基)甲基)苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 3H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 3.50 - 3.69 (m, 4H), 2.45 - 2.52 (m, 2H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 1.76 (br, 4H)。	547
30	2-(4-(4-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸 5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 - 8.65 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 - 7.40 (m, 4H), 6.92 - 7.02 (m, 4H), 3.68 - 3.75 (m, 2H), 3.40 - 3.60 (m, 4H), 3.06 - 3.29 (m, 4H), 1.88 (br, 4H)。	532

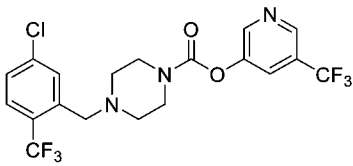
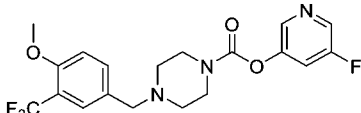
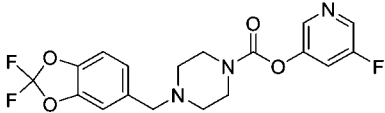
31	2-(3-(4- 氯 苯 氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 3H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 4H), 3.00 - 3.28 (m, 4H), 1.87 (br, 4H)。	532
32	2-(4-(噻嗪-4-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 1H), 8.03 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.66 (m, 4H), 6.59 - 6.63 (m, 1H), 3.75 - 3.83 (m, 2H), 3.39 - 3.61 (m, 4H), 3.15 (br, 4H), 1.88 (br, 4H)。	500
33	2-(3-(噻嗪-4-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 1H), 8.04 - 8.05 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 6.60 - 6.64 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.36 - 3.61 (m, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.89 (br, 4H)。	500

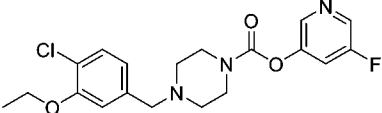
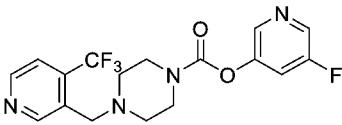
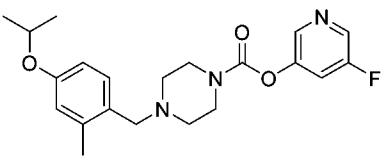
34	2-(4-(嘧啶-5-基氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 2H), 7.01 - 7.04 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.50 - 3.69 (m, 4H), 3.13 - 3.15 (m, 4H), 1.88 (br, 4H) °	500
35	2-(3-(3,5-二氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.11 (br, 4H), 1.86 (br, 4H) °	566
36	2-(3,4-二氯苄基)-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸5-胺甲酰基吡啶-3-基酯		δ 8.82 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 6.28 (br, 1H), 5.86 (br, 1H), 3.45 - 3.69 (m, 6H), 2.62 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 1.66 - 1.90 (m, 6H) °	463

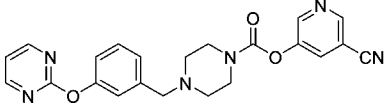
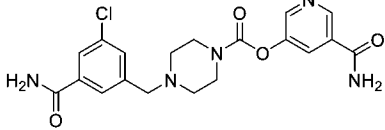
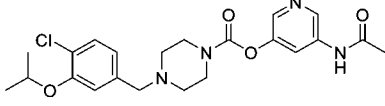
37	2-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 - 7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32 - 7.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 - 7.09 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.40 - 3.65 (m, 4H), 3.01 - 3.20 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.73 - 1.96 (d, J = 3.2 Hz, 4H) °.	567
38	2-(3-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 - 7.40 (t, J = 15.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.87 - 7.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.54 - 3.63 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.54 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.03 - 3.18 (m, 4H), 1.75 - 1.93 (m, 4H) °.	567

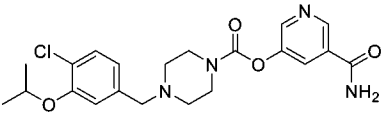
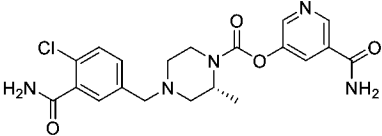
39	2-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 - 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.40 - 3.70 (m, 6H), 3.00 - 3.18 (m, 4H), 1.80 - 1.90 (m, 4H)。	567
40	2-(2-氯-3-(3-氯苯氧基)苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 - 7.34 (m, 3H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 6.88 - 6.92 (m, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.43 - 3.72 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.76 - 2.00 (d, J = 4.6 Hz, 4H)。	566

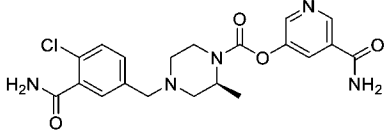
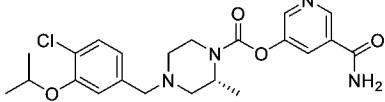
41	2-(2-氯-3-苯氧基苄基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.73 (s, 1H), 8.50 - 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 6.82 - 6.92 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.59 - 3.72 (m, 2H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 1.85 - 1.98 (m, 4H)。	532
42	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氟吡啶-3-基酯		δ 8.30 - 8.36 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 6H), 2.55 - 2.58 (m, 4H)。	418
43	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯		δ 8.66 - 8.72 (m, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.73 (m, 6H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。	425

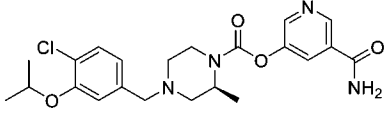
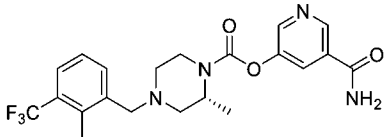
44	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-(三氟甲基)吡啶-3-基酯		δ 8.65 - 8.73 (m, 2H), 7.80 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 3.70 - 3.76 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H)。	468
45	4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氟吡啶-3-基酯		δ 8.34 - 8.35 (m, 1H), 8.29 - 8.30 (m, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.53 - 3.68 (m, 6H), 2.50 (br, 4H)。	414
46	4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-氟吡啶-3-基酯		δ 8.29 - 8.35 (m, 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 6H), 2.49 - 2.52 (m, 4H)。	396

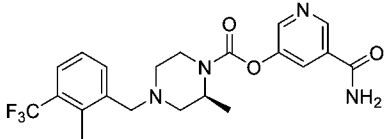
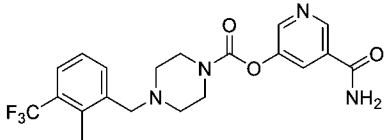
47	4-(4- 氯 -3- 乙 氧 基 苄 基)哌 嗪-1- 羧 酸 5- 氟 吡 啶 - 3-基 酯		δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.86 (m, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 3.57 - 3.69 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.48 - 2.51 (m, 4H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H) 。	394
48	4-((4-(三 氟 甲 基)吡 啶-3-基)甲 基)哌 嗪-1-羧 酸 5- 氟 吡 啶 -3- 基 酯		δ 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 2H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 3.60 - 3.76 (m, 6H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H) 。	385
49	4-(4- 異 丙 氧 基 - 2- 甲 基 苄 基)哌 嗪 -1- 羧 酸 5- 氟 吡 啶 -3-基 酯		δ 8.29 - 8.34 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.73 (m, 2H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.47 - 2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H) 。	388

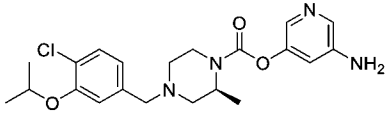
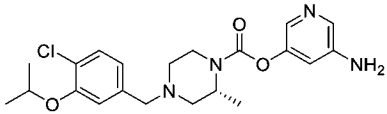
50	4-(3-(嘧啶-2-基 氧基)苄基)哌嗪 -1-羧酸5-氰基 吡啶-3-基酯		δ 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.83 - 7.85 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 3.58 - 3.70 (m, 6H), 2.53 - 2.56 (m, 4H)。	417
51	4-(3-胺甲醯基- 5-氯苄基)哌嗪- 1-羧酸5-胺甲醯 基吡啶-3-基酯		δ 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (br, 1H), 8.09 (br, 1H), 8.02 - 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 2H), 3.60 - 3.65 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 2.49 - 2.51 (m, 4H)。	418
52	4-(4-氯-3-異丙 氧基苄基)哌嗪- 1-羧酸5-乙醯胺 基吡啶-3-基酯		δ 8.11 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73 - 6.92 (m, 1H), 4.45 - 4.72 (m, 1H), 3.26 - 3.93 (m, 6H), 2.58 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.34 - 1.47 (m, 6H)。	447

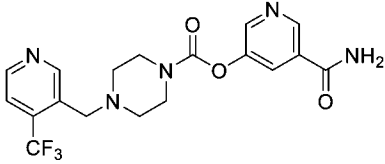
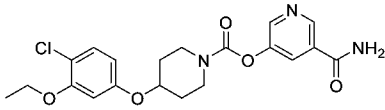
53	4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯		δ 8.84 (s, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 5.73 - 6.60 (m, 2H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 3.51 - 3.74 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.41 - 2.73 (m, 4H), 1.24 - 1.51 (m, 6H)。	433
54	(R)-4-(3-胺甲醯基-4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 8.82 - 8.95 (m, 1H), 8.52 - 8.62 (m, 1H), 8.01 - 8.17 (m, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 1H), 7.30 - 7.50 (m, 2H), 4.28 - 4.57 (m, 1H), 3.90 - 4.19 (m, 1H), 3.48 - 3.67 (m, 2H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.82 (m, 1H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 2.08 - 2.25 (m, 1H), 1.35 - 1.55 (m, 3H)。	432

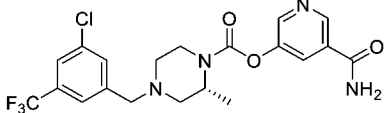
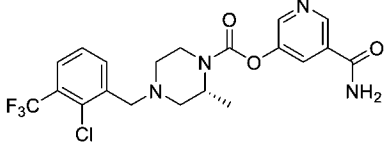
55	(S)-4-(3-胺甲醯基-4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 8.89 - 9.05 (m, 1H), 8.65 - 8.81 (m, 1H), 8.18 - 8.39 (m, 1H), 7.49 - 7.85 (m, 3H), 4.18 - 4.77 (m, 4H), 3.33 - 3.88 (m, 5H), 1.28 - 1.78 (m, 3H) °	432
56	(R)-4-(4-氯-3-異丙氧基苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-胺甲醯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.54 (br, 1H), 3.86 - 4.18 (br, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.36 - 3.51 (m, 2H), 2.86 - 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.34 (m, 2H), 1.40 - 1.50 (m, 3H), 1.37 (m, 6H) °	447

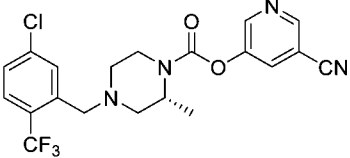
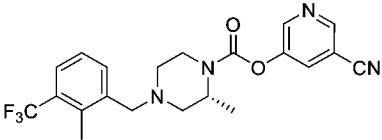
57	(S)-4-(4- 氯 -3-異丙氧基苄基)-2- 甲基 哌 嗪 -1-羧酸5-胺甲 醯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.54 (br, 1H), 3.86 - 4.18 (br, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.36 - 3.51(m, 2H), 2.86 - 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.34 (m, 2H), 1.40 - 1.50 (m, 3H), 1.37 (m, 6H)。	447
58	(R)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌 嗪 -1-羧酸5-胺甲 醯基吡啶 -3- 基 酯		(甲醇-d ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49 - 7.70 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 1H), 4.28 - 4.59 (br, 1H), 3.87 - 4.19 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。	437

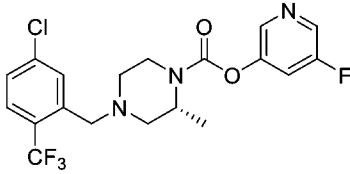
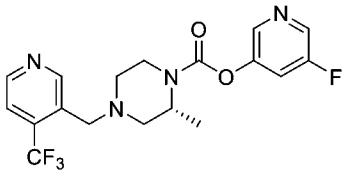
59	(S)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸 5-胺甲酯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 8.90 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.49 - 7.70 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 1H), 4.28 - 4.59 (br, 1H), 3.87 - 4.19 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 1.38 (s, 3H)。	437
60	4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸 5-胺甲酯基吡啶-3-基酯		δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 - 8.04 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 5.79 - 6.26 (m, 1H), 6.26 - 6.67 (m, 1H), 3.46 - 3.79 (m, 6H), 2.45 - 2.62 (m, 7H)。	423

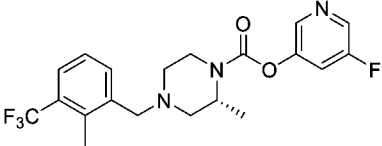
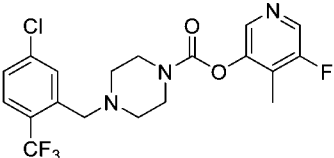
61	(S)-4-(4- 氯 -3-異丙氧基苄基)-2- 甲基 哌 嗪 -1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯		δ 8.89 - 8.99 (m, 1H), 8.82 - 8.86 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 6.98 - 7.18 (m, 1H), 6.79 - 6.94 (m, 2H), 4.50 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 3.26 - 4.08 (m, 6H), 2.58 - 3.11 (m, 2H), 2.07 - 2.41 (m, 2H), 1.35 - 1.45 (m, 9H) °	419
62	(R)-4-(4- 氯 -3-異丙氧基苄基)-2- 甲基 哌 嗪 -1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯		δ 8.89 - 8.97 (m, 1H), 8.82 - 8.87 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 6.98 - 7.12 (m, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2H), 4.50 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 3.18 - 4.15 (m, 6H), 2.52 - 3.01 (m, 2H), 2.07 - 2.38 (m, 2H), 1.25 - 1.48 (m, 9H) °	419

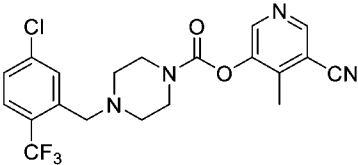
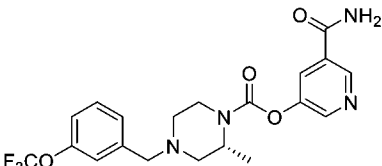
63	4-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲酯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.85 - 8.93 (m, 1H), 8.67 - 8.76 (m, 1H), 8.53 - 8.62 (m, 1H), 8.04 - 8.14 (m, 1H), 7.67 - 7.77 (m, 1H), 3.82 - 3.91 (m, 2H), 3.70 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.66 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 4H), 1.88 - 2.02 (m, 2H)。	410
64	4-(4-氯-3-乙氧基苯氧基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲酯基吡啶-3-基酯		(甲醇-d ₄) δ 8.82 - 8.96 (m, 1H), 8.49 - 8.66 (m, 1H), 7.99 - 8.15 (m, 1H), 7.12 - 7.28 (m, 1H), 6.48 - 6.72 (m, 2H), 4.53 - 4.72 (m, 1H), 3.51 - 4.18 (m, 6H), 1.78 - 2.19 (m, 4H), 1.38 - 1.51 (m, 3H)。	420

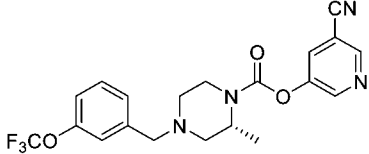
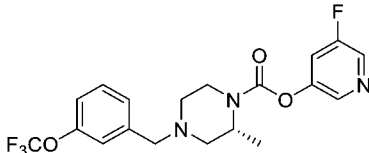
65	(R)-4-(3- 氯 -5-(三 氟 甲 基) 苜 基)-2-甲 基 哌 嗪-1-羧 酸 5-胺 甲 醯 基 吡 啶-3-基 酯		(甲 醇-d ₄) δ 8.90 - 8.91 (m, 1H), 8.57 - 8.58 (m, 1H), 8.09 - 8.10 (m, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 4.25 - 4.61 (m, 1H), 3.83 - 4.25 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 3.54 - 3.67 (m, 1H), 3.38 - 3.54 (m, 1H), 2.83 - 2.98 (m, 1H), 2.62 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 2.45 (m, 2H), 1.30 - 1.56 (m, 3H)。	457
66	(R)-4-(2- 氯 -3-(三 氟 甲 基) 苜 基)-2-甲 基 哌 嗪-1-羧 酸 5-胺 甲 醯 基 吡 啶-3-基 酯		(甲 醇-d ₄) δ 8.86 - 8.95 (m, 1H), 8.52 - 8.60 (m, 1H), 8.05 - 8.14 (m, 1H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 1H), 4.24 - 4.69 (m, 1H), 3.84 - 4.24 (m, 1H), 3.65 - 3.84 (br, 2 H), 3.38 - 3.57 (m, 1H), 2.85 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.85 (m, 1H), 2.38 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 2.38 (m, 1H), 1.32 - 1.56 (m, 3H)。	457

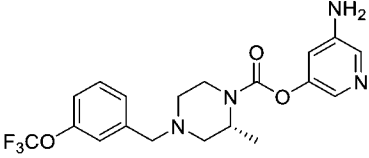
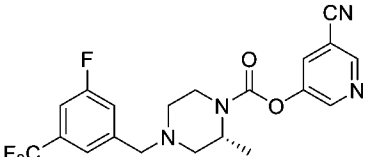
67	(R)-4-(5- 氯 -2-(三 氟 甲 基) 苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯		δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.43 (br, 1H), 2.85 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.40 - 2.42 (m, 1H), 2.25 - 2.32 (m, 1H), 1.44 - 1.46 (m, 3H) °	439
68	(R)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三 氟 甲 基) 苄基) 哌 嗪 -1- 羧 酸 5- 氰 基 吡 啶 -3- 基 酯		δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 4.40 (br, 1H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (br, 1H), 2.81 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H) °	419

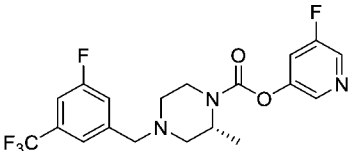
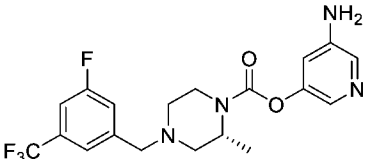
69	(R)-4-(5- 氯 -2-(三 氟 甲 基) 苜 基)-2-甲 基 哌 嗪-1-羧 酸 5-氟 吡 啶-3-基 酯		δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 2H), 4.41 (br, 1H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (br, 1H), 2.84 - 2.88 (m, 1H), 2.70 - 2.76 (m, 1H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 1.43 - 1.45 (m, 3H) $\circ$.	432
70	(R)-2- 甲 基 -4-((4-(三 氟 甲 基) 吡 啶-3-基) 甲 基) 哌 嗪-1-羧 酸 5-氟 吡 啶-3-基 酯		δ 9.01 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 (br, 1H), 2.82 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.71 (m, 1H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 1.41 - 1.47 (m, 3H) $\circ$.	399

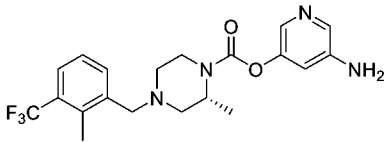
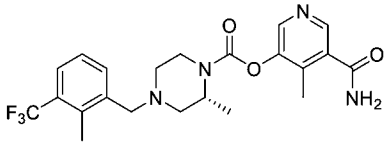
71	(R)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸 5- 氟吡啶-3-基酯		δ 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.30 (br, 1H), 2.80 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 - 2.38 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 1.35 - 1.37 (m, 3H)。	412
72	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸 5- 氟-4-甲基吡啶-3-基酯		δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 3.76 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.63 (br, 2H), 2.56 - 2.59 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。	432

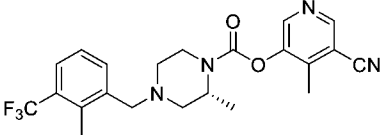
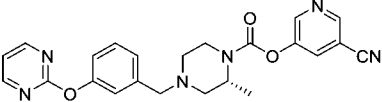
73	4-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-4-甲基吡啶-3-基酯		δ 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (br, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 4H), 3.64 (br, 2H), 2.58 - 2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。	439
74	(R)-2-甲基-4-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺甲酰基吡啶-3-基酯		δ 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (br, 1H), 5.90 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.99 - 4.03 (m, 1H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 2.85 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	439

75	(R)-2- 甲 基 -4-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯		δ 8.64 - 8.71 (m, 2H), 7.84 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 2.86 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.70 (m, 1H), 2.16 - 2.31 (m, 2H), 1.40 (d, J = 5.7 Hz, 3H) °.	421
76	(R)-2- 甲 基 -4-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氟吡啶-3-基酯		δ 8.29 - 8.34 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 3.60 - 3.64 (m, 1H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 2.84 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H) °.	414

77	(R)-2- 甲 基 -4-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氨基吡啶-3-基酯		δ 7.84 - 7.92 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 3.34 - 3.71 (m, 3H), 2.82 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.67 (m, 1H), 2.13 - 2.29 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °	411
78	(R)-4-(3- 氟 -5-(三 氟 甲 基)苄基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯		δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.40 - 3.67 (m, 3H), 2.85 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.69 (m, 1H), 2.19 - 2.36 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H) °	423

79	(R)-4-(3- 氟 -5-(三 氟 甲 基) 苧基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-氟吡啶-3-基酯		δ 8.29 - 8.35 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.00 - 4.04 (m, 1H), 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.39 - 3.53 (m, 2H), 2.83 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H) $^{\circ}$.	416
80	(R)-4-(3- 氟 -5-(三 氟 甲 基) 苧基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯		δ 7.84 - 7.92 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.99 - 4.04 (m, 1H), 3.73 (br, 2H), 3.47 - 3.65 (m, 2H), 3.35 (br, 1H), 2.82 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.66 (m, 1H), 2.16 - 2.33 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H) $^{\circ}$.	413

81	(R)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基吡啶-3-基酯		δ 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.46 - 3.74 (m, 4H), 3.26 (br, 1H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.67 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H) °.	409
82	(R)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-胺基噻吩-4-甲基吡啶-3-基酯		δ 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 6.01 - 6.21 (m, 2H), 4.41 - 4.45 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.47 - 3.59 (m, 2H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 2.80 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.38 (m, 4H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 1.38 (br, 3H) °.	451

83	(R)-2- 甲 基 -4-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基-4- 甲 基 吡 啶 -3-基酯		δ 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 4.42 - 4.43 (m, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.49 - 3.59 (m, 2H), 3.25 - 3.39 (m, 1H), 2.82 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.72 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.43 (m, 4H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 1.38 (br, 3H) °.	433
84	(R)-2- 甲 基 -4-(3-(嘧啶-2-基氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸5-氰基吡啶-3-基酯		δ 8.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 2H), 7.85 - 7.86 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 7.07 (m, 1H), 4.45 (br, 1H), 4.05 (br, 1H), 3.64 - 3.89 (m, 3H), 2.83 - 3.12 (m, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 2H), 1.47 (br, 3H) °.	431

85	(R)-4-(3- 氯 -5- 氟 苄基)-2-甲基 哌 嗪 -1- 羧 酸 5- 胺 甲 酯 基 吡 啶 -3-基 酯		δ 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.49 (br, 1H), 6.12 (br, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.85 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.41 (d, J = 3.2 Hz, 3H)。	407
86	(R)-4-(3- 氯 -5- (嘧 啶 -2-基 氧 基) 苄 基)-2-甲基 哌 嗪 -1- 羧 酸 5- 氰 基 吡 啶 -3-基 酯		(甲 醇 -d4) δ 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 2H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.61 - 4.23 (m, 1H), 4.18 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.55 - 1.27 (m, 3H)。	487 [M+Na]+

II.生物學評估

使用隨後的活體外及活體內檢定測試化合物以評估其MAGL及FAAH活性。

基於活體外競爭活性之蛋白質圖譜分析。

在37°C下用各種濃度之抑制劑預培養蛋白質組(小鼠腦膜部分或細胞溶解產物用於小鼠檢定；人類前額皮質或細胞膜部分用於人類檢定)(50 μ L，1.0 mg/mL總蛋白質濃度)。30分鐘後，添加FP-Rh或HT-01(1.0 μ L，50 μ M，含在DMSO中)及在37°C下再培養該混合物30分鐘。用SDS負載緩衝液(15 μ L - 4X)淬滅反應及在SDS-PAGE上跑帶。在凝膠成像後，藉由使用ImageJ 1.43u軟體量測對應於MAGL及FAAH之凝膠譜帶之螢光強度來確定絲胺酸水解酶活性。該檢定之IC₅₀數據顯示於表1中。

自經抑制劑處理之小鼠製備小鼠腦蛋白質組。

抑制劑藉由經口強飼以聚乙二醇之媒劑投與野生型C57Bl/6J。在投與後4小時將每隻動物殺死及製備腦蛋白質組且依先前已確立的方法分析(參見Niphakis，M. J.等人(2011) ACS Chem. Neurosci. 及Long, J. Z.等人Nat. Chem. Biol. 5:37-44)。

在本文所述之檢定中，如表1中所示，化合物證實活性。

表1

實例	FAAH (人類) 抑制% 1 μM	MAGL (人類) 抑制% 1 μM	FAAH (人類) IC ₅₀ (μM)	MAGL (人類) IC ₅₀ (μM)	FAAH (小鼠) 抑制% 5 mg/kg	MAGL (小鼠) 抑制% 5 mg/kg
1	A	A	***	***		
2			*	**		
3	A	A	***	***		
4	A	A	***	***	A	A
5	A	A	***	***		
6	A	A	***	**	A	D
7	A	A	***	***	A	C
8			**	***		
9			**	**		
10			***	***		
11			**	**		
12	B	A				
13	B	A				
14	B	A				
15	A	A	***	**	D	D
16	A	C				
17	A	A	**	***		
18	A	A	**	**	A	A
19	A	A	***	*	A	D
20	A	A	***	***	A	A
21	A	C	**	*		
22	B	C				
23	A	A	***	***		
24	A	A				
25	A	A	**	***		
26	A	A	**	***		
27	A	A	***	***		
28	A	A	***	***		
29	A	A	***	**		
30			*	**		
31			***	**		
32	A (10 μM)	A (10 μM)				
33	C	B				
34			*	**		
35	A	A				
36	A	A	***	***	A	C
37	A	A				

38	A	A	***	***	A	D
39	A	A	**	**		
40	A	A	**	***		
41	A	A				
42	A	A	***	***		
43	A	A	***	***		
44	A	A	**	**		
45	A	A	***	***		
46	A	A				
47	A	A				
48	A	A	***	**		
49	A	A	***	**		
50	A	A	**	***		
51	A	A	**	*	D	D
52	A	A	**	***	A	D
53	A	A	***	***	A	B
54	A	C (10 μM)				
55	A (50 μM)	B				
56	A	A	**	**		
57	A (10 μM)	A				
58	A	A	***	**		
59	B	A				
60	A	A				
61	A (10 μM)	A				
62	A	C	***	*		
63	A	A (10 μM)				
64	A	A	***	***	A	A
65	A	A	**	**	A	A
66	A	A	***	***		
67	A	A	***	**		
68	A	A	***	***		
69	A	A (10 μM)				
70	A	B (10 μM)				
71	A	B	***	**	A	D
72	A	A	***	*		
73	A	A	***	***		
74	A	C	***	**	A	A
75	A	A	***	***		
76	A	A (50 μM)	***	*		
77	A	D				
78	A	A	***	***		
79	A	A (10 μM)	***	**		
80	A	C (50 μM)				

81	A	D				
82	A	D				
83	A	A	***	**		
84	A	A	**	***		
85	A	A	***	**	A	A
86	A	A	***	**	A	A

*** IC₅₀係小於或等於100 nM；** IC₅₀係大於100 nM且小於1 μM；

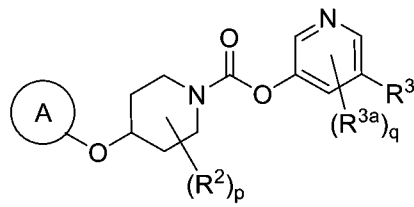
* IC₅₀係大於或等於1 μM且小於或等於10 μM。

A =抑制%係大於或等於75%；B =抑制%係大於或等於50%且小於75%；C =抑制%係大於或等於25%且小於50%；D =抑制%係大於或等於0%且小於25%。

【發明申請專利範圍】

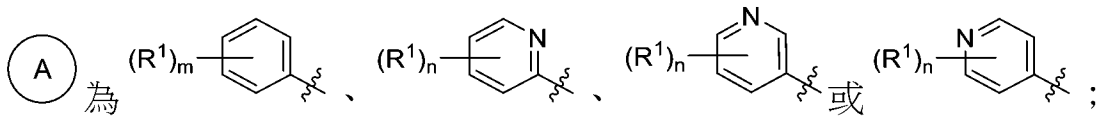
【請求項1】

一種具有式(II)結構式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，



式(II)；

其中：



各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及-C(O)NR⁸R⁹之基團取代；

R²為C₁₋₆烷基；

R³係選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸C(O)R⁹及-NR⁹SO₂R⁸；

R^{3a}係選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基；

各R⁵及R⁶係獨立地選自H、C₁₋₆烷基及C₃₋₈環烷基；或R⁵及R⁶與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個R¹⁰取代之雜環烷基；

各R⁷係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基之基團取

代；

各R⁸及R⁹係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、芳基及雜芳基；

各R¹⁰係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₆鹵烷基、鹵素、側氧基、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂R⁸、-NR⁹C(O)R⁸及-NR⁹SO₂R⁸；

各R¹¹係獨立地選自鹵素及C₁₋₆烷基；

各R¹²係獨立地選自C₁₋₆烷基及C₃₋₈環烷基；

m為0、1、2、3、4或5；

n為0、1、2或3；

p為0或1；及

q為0或1。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為0。

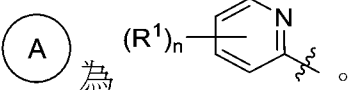
【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中p為1。

【請求項4】

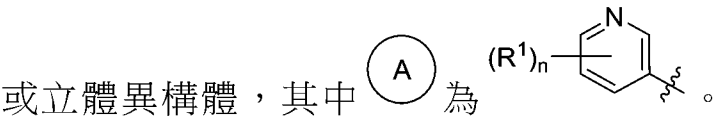
如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中R²為-CH₃。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中  為。

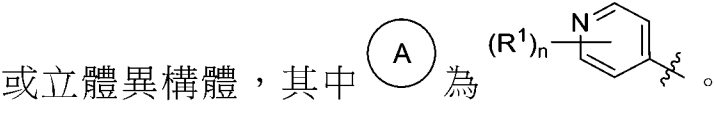
【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物



【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物



【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中n為1。

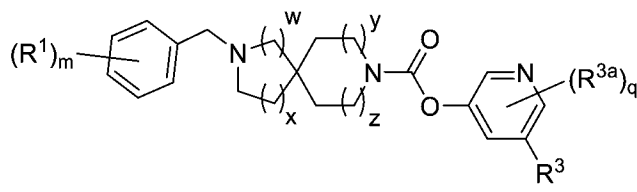
【請求項9】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物



【請求項10】

一種具有式(III)結構式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，



式(III)；

其中：

各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-OR⁷、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁷、-SO₂R¹²、-SF₅、-SR⁸、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或

兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^3 係選自鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- O - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^8$ 及 $-NR^9SO_2R^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m 為0、1、2、3、4或5；

q 為0或1；

w 為1或2；

x 為0或1；

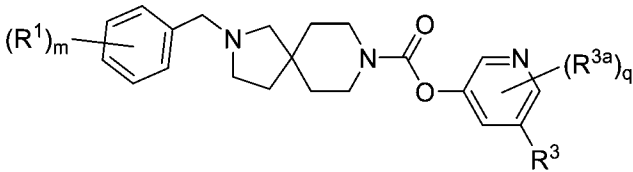
y 為0或1；及

z 為0或1；

其中當y及z為0時，則x為1且w為2；
其中y及z為1時，則w為1；及
當y為1及z為0、或y為0及z為1時，則x為1。

【請求項11】

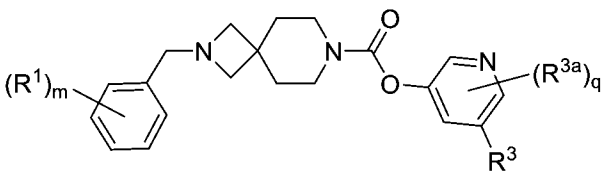
如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，該化合物具有式(IIIa)之結構式：



式(IIIa)。

【請求項12】

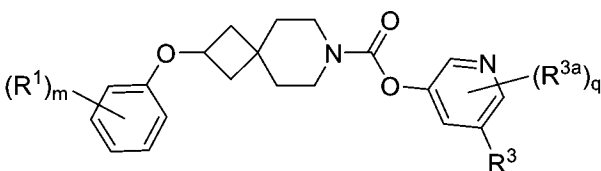
如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，該化合物具有式(IIIb)之結構式：



式(IIIb)。

【請求項13】

一種具有式(IV)結構式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，



式(IV)；

其中：
各R¹係獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-

OR^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SR}^8$ 、芳基及雜芳基，其中芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 之基團取代；或兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環；

R^3 係選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

R^{3a} 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基；

各 R^5 及 R^6 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；或 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基；

各 R^7 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中雜環烷基、芳基及雜芳基係視需要經一或兩個獨立選自鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 鹵烷基之基團取代；

各 R^8 及 R^9 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 及 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ ；

各 R^{11} 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基；

m 為0、1、2、3、4或5；及

q 為0或1。

【請求項14】

如請求項10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合

物或立體異構體，其中 m 為1。

【請求項15】

如請求項10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 m 為2。

【請求項16】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 C_{1-6} 鹵烷基。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CF_3$ 。

【請求項18】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為鹵素。

【請求項19】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-C(O)NH_2$ 。

【請求項20】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^3 為 $-CN$ 。

【請求項21】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 q 為0。

【請求項22】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中q為1。

【請求項23】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^1 係獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^7$ 及雜芳基。

【請求項24】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^1 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-NR^5R^6$ 及 $-OR^7$ 。

【請求項25】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成視需要經一或兩個 R^{10} 取代之雜環烷基。

【請求項26】

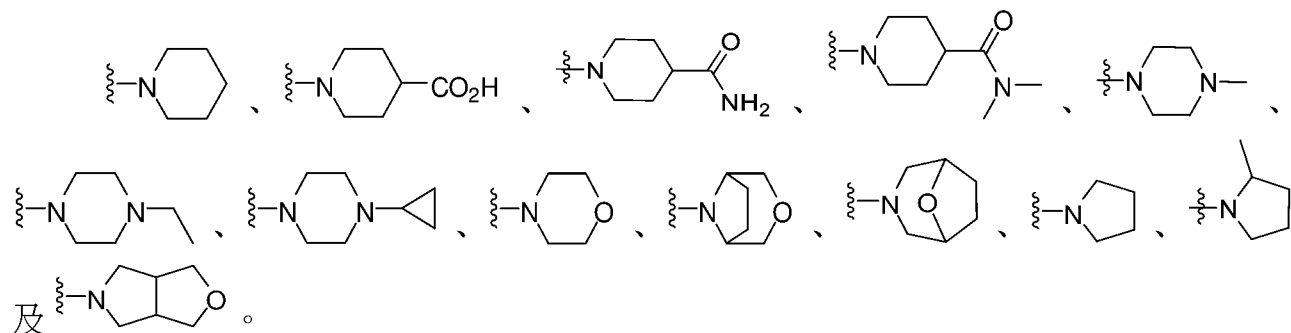
如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成經一或兩個獨立選自 C_{1-6} 烷基及 $-C(O)NR^8R^9$ 之 R^{10} 取代之雜環烷基環。

【請求項27】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成未經取代之雜環烷基。

【請求項28】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^5 及 R^6 與其所連接的氮共同形成選自以下之雜環烷基：



【請求項29】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各 R^1 係獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 $-OR^7$ 。

【請求項30】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜芳基。

【請求項31】

如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中 R^7 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及芳基。

【請求項32】

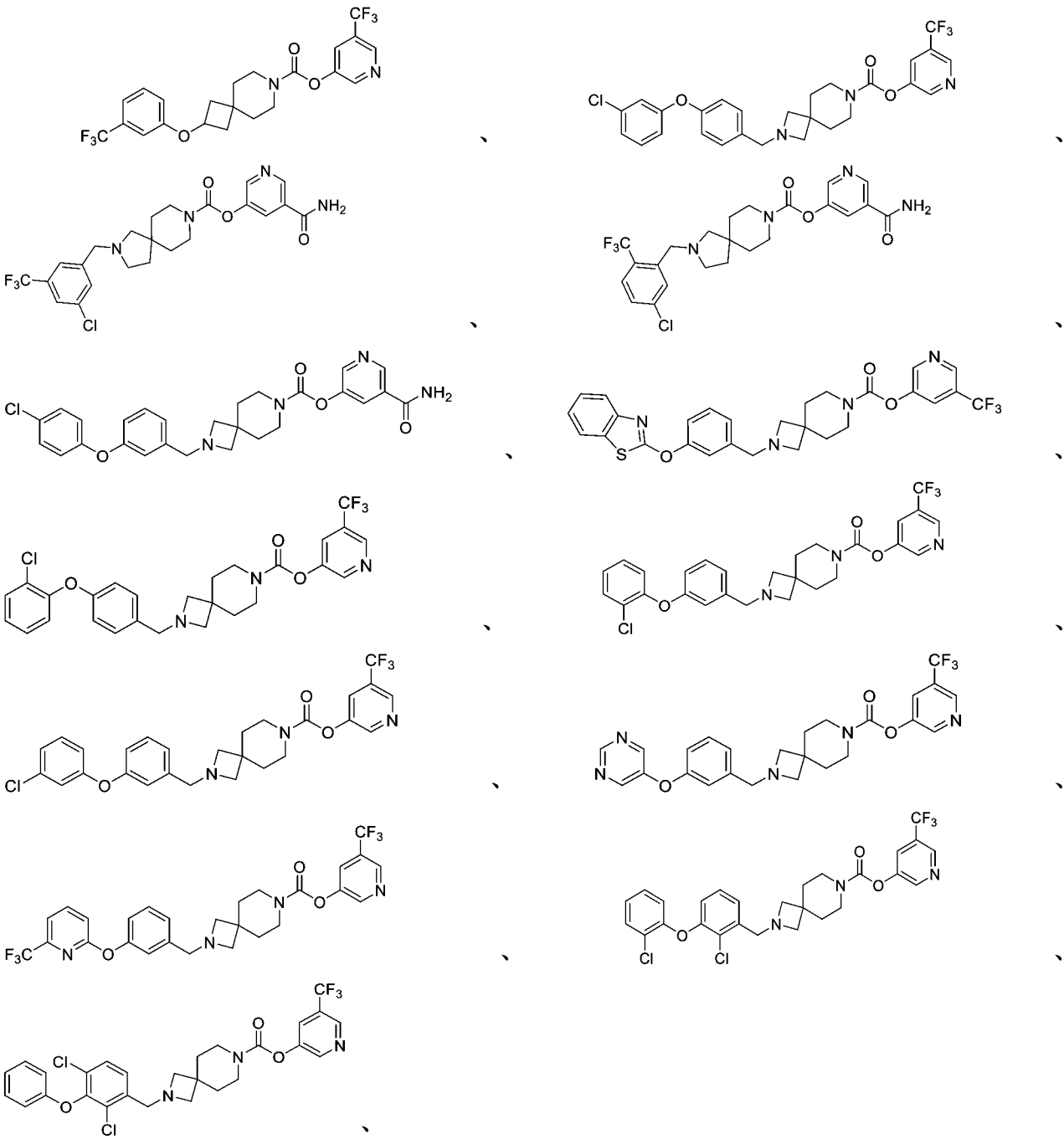
如請求項1及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中兩個相鄰的 R^1 形成視需要經一或兩個 R^{11} 取代之雜環烷基環。

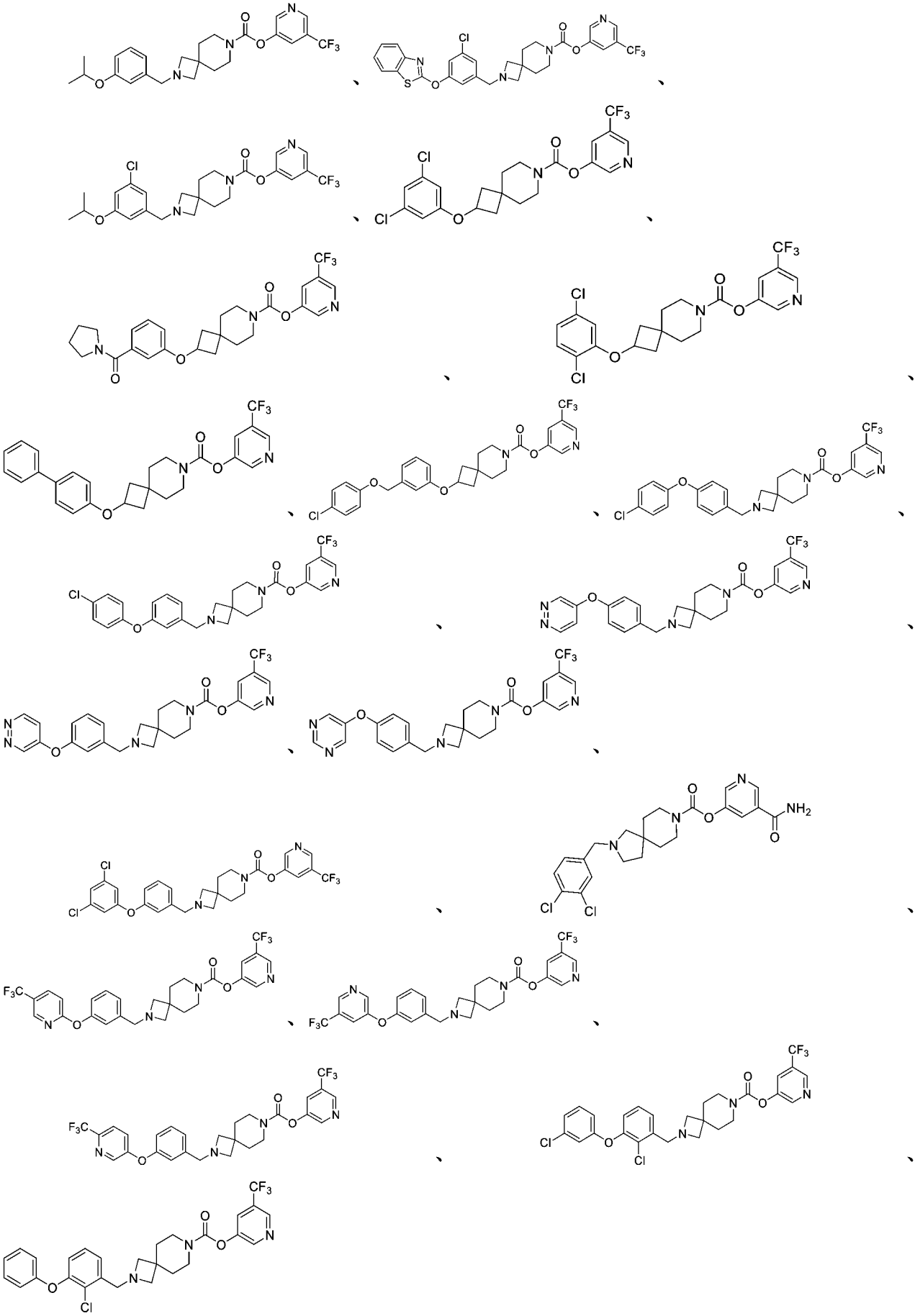
【請求項33】

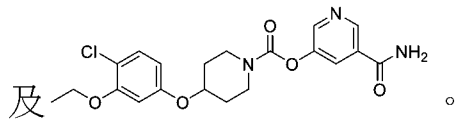
如請求項32之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其中各R¹¹為鹵素。

【請求項34】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，該化合物係選自：





**【請求項35】**

一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之有效量之如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體；及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項36】

一種如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體於製備藥劑之用途，其中該藥劑用於治療個體之疼痛。

【請求項37】

一種如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體於製備藥劑之用途，其中該藥劑用於治療個體之神經性疾病。

【請求項38】

如請求項1至4、8及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於治療患者之疼痛之方法。

【請求項39】

如請求項1至4、8及10至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，其係用於治療患者之神經性疾病之方法。