(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201014856 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098129931 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 09 月 04 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/12 (2006.01)*** ***C07D471/18 (2006.01)***
A61K31/439 (2006.01) *A61P25/28 (2006.01)*
A61P25/16 (2006.01) *A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2008/09/05 美國 61/094,799
2008/09/23 美國 61/099,241
2009/04/28 美國 61/173,278
2009/07/17 美國 61/226,532

(71)申請人：伊蘭製藥公司 (美國) ELAN PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：康拉迪 安德瑞W KONRADI, ANDREI W. (US)；葉 曉崇 麥可 YE, XIAOCONG MICHAEL (US)；包爾斯 賽門 BOWERS, SIMEON (GB)；葛羅夫羅 亞伯特W GAROFALO, ALBERT W. (US)；奧伯 丹尼爾L AUBELE, DANIELLE L. (US)；卓森 戴倫 DRESSEN, DARREN (US)；奈格 雷門 NG, RAYMOND (US)；普勃茲 蓋瑞 PROBST, GARY (US)；賽米可 克里斯多佛M SEMKO, CHRISTOPHER M. (US)；孫 明華 SUN, MINGHUA (US)；頌 安P TRUONG, ANH P. (US)；達澎 麥可S DAPPEN, MICHAEL S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 356 頁

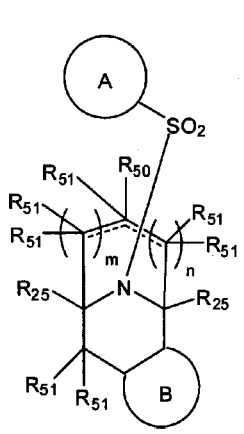
(54)名稱

Ｎ－磺醯胺基多環吡唑基化合物

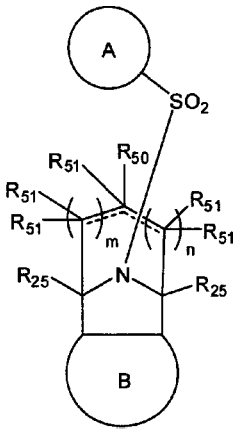
N-SULFONAMIDO POLYCYCLIC PYRAZOLYL COMPOUNDS

(57)摘要

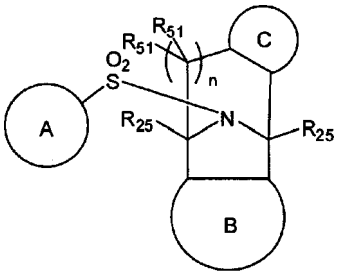
本發明提供一種具有式 1、2、3 及 4 之結構的化合物：



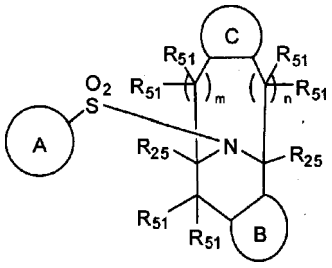
式 1



式 2

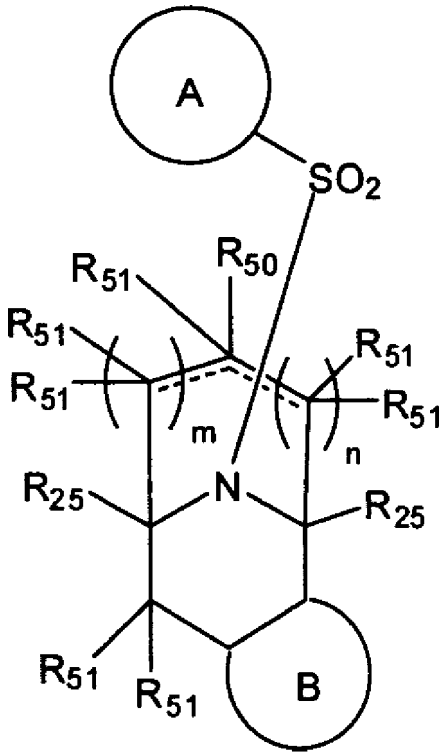


式 3

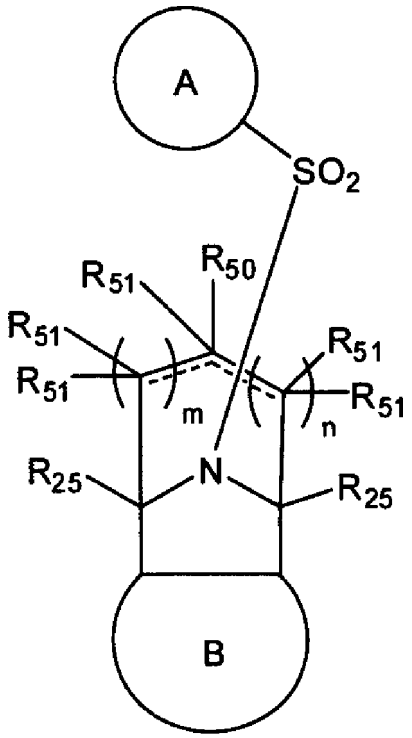


式 4

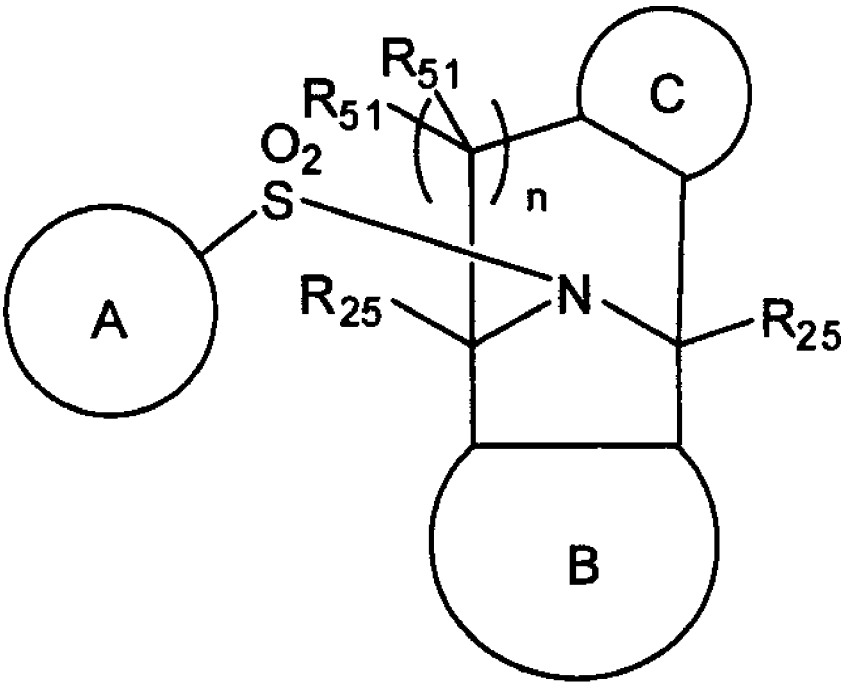
其中 A 環、B 環、C 環、m、n、R_{25}、R_{50} 及 R_{51} 係如本說明書中所述。本發明亦提供一種包含式 1、2、3 及 4 之化合物的醫藥組合物以及治療認知病症，諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之方法。本發明進一步提供一種可用於製備式 1、2、3 及 4 之化合物之中間物。



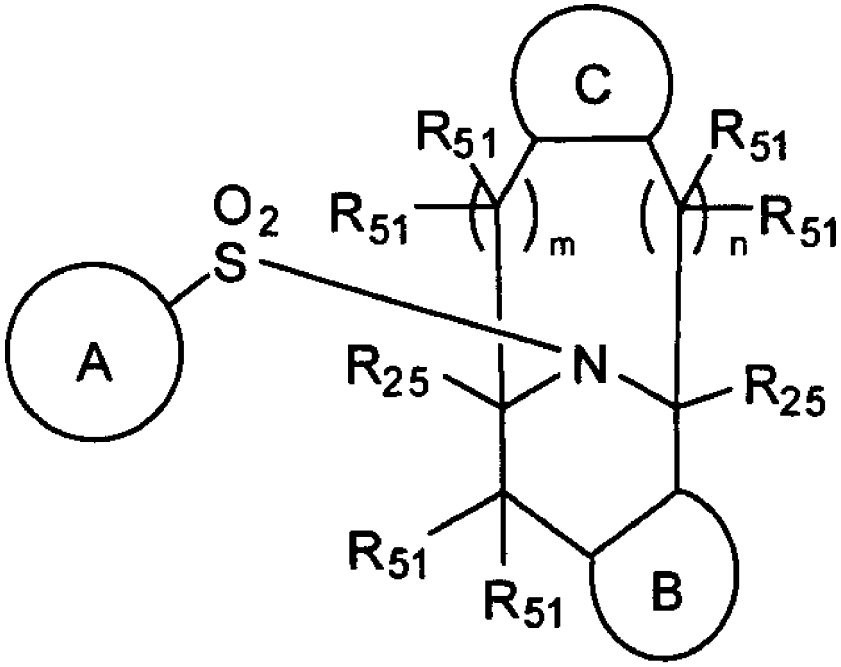
式1


A
SO2
R51
R50
R51
R51
R51
R51
m
n
R25
N
R25
B

式2


R51
C
R51
O2
S
n
A
R25
N
R25
B

式3



式4

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201014856 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098129931 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 09 月 04 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/12 (2006.01)*** ***C07D471/18 (2006.01)***
A61K31/439 (2006.01) *A61P25/28 (2006.01)*
A61P25/16 (2006.01) *A61P27/02 (2006.01)*

(30)優先權：2008/09/05 美國 61/094,799
2008/09/23 美國 61/099,241
2009/04/28 美國 61/173,278
2009/07/17 美國 61/226,532

(71)申請人：伊蘭製藥公司 (美國) ELAN PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：康拉迪 安德瑞W KONRADI, ANDREI W. (US)；葉 曉崇 麥可 YE, XIAOCONG MICHAEL (US)；包爾斯 賽門 BOWERS, SIMEON (GB)；葛羅夫羅 亞伯特W GAROFALO, ALBERT W. (US)；奧伯 丹尼爾L AUBELE, DANIELLE L. (US)；卓森 戴倫 DRESSEN, DARREN (US)；奈格 雷門 NG, RAYMOND (US)；普勃茲 蓋瑞 PROBST, GARY (US)；賽米可 克里斯多佛M SEMKO, CHRISTOPHER M. (US)；孫 明華 SUN, MINGHUA (US)；頌 安P TRUONG, ANH P. (US)；達澎 麥可S DAPPEN, MICHAEL S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 356 頁

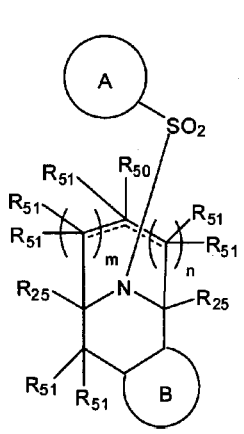
(54)名稱

Ｎ－磺醯胺基多環吡唑基化合物

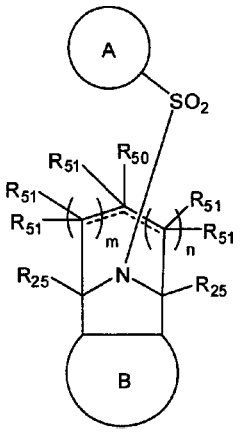
N-SULFONAMIDO POLYCYCLIC PYRAZOLYL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種具有式 1、2、3 及 4 之結構的化合物：



式 1



式 2

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於在多環狀環上具有側接或稠合芳基環或雜芳基環之N-磺醯胺基多環吡唑基化合物，其抑制γ分泌酶及β-類澱粉肽釋放及/或其合成。因此，本發明之N-磺醯胺基多環吡唑基化合物可用於在易患認知病症之患者中預防認知病症及/或治療患有認知病症之患者以抑制其病狀進一步惡化。

【先前技術】

阿茲海默氏症(AD)為臨床特徵為記憶、認知、推理、判斷及情緒穩定性逐漸喪失、漸漸引起深度精神衰退且最終導致死亡的退化性腦部病症。AD為老年人精神逐漸衰退(癡呆)的極常見原因且咸信其代表美國第四大常見醫學死亡原因。已在全世界種族及人種群中觀測AD且呈現為目前及將來之主要公眾健康問題。估計目前僅在美國即有約兩百萬至三百萬個體受該疾病影響。AD目前尚不可治癒。目前並不知道有效預防AD或逆轉其症狀及過程的治療。

患有AD之個體的腦部展現稱為老年(或類澱粉)斑塊、類澱粉血管病(類澱粉蛋白在血管中沈積)及神經原纖維纏結之特徵性病變。一般在患有AD之患者中對記憶力及認知功能而言重要的人類腦部若干區域中發現大量此等病變，尤其類澱粉斑塊及神經原纖維纏結。亦在大部分未患臨床AD之老年人腦中發現呈較侷限解剖學分布的較少量此等

病變。類澱粉斑塊及類澱粉血管病亦為患有第21對染色體三體症(唐氏症候群(Down's Syndrome))及荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病(HCHWA-D)之個體的腦部特徵。目前，明確診斷AD通常需要在該疾病致死之患者腦組織中或極少情況下在侵入性神經外科程序期間獲取之腦組織的小活組織檢查樣品中觀測到以上提及之病變。

作為AD及上文所提及之其他病症特徵的類澱粉斑塊及血管類澱粉沈積物(類澱粉血管病)之主要化學成份為具有約39-43個胺基酸之約4.2千道爾頓(kilodalton，kD)蛋白質，稱為β-類澱粉肽(βAP)或有時稱為Aβ、AβP或β/A4。Glenner等人，Biochem. Biophys. Res. Commun., 120:885-890 (1984)首先純化β-類澱粉肽且提供部分胺基酸序列。關於開始28個胺基酸之分離程序及序列資料描述於美國專利第4,666,829號中。

分子生物學及蛋白質化學分析已展示β-類澱粉肽為稱為類澱粉前驅蛋白質(APP)之大得多之前驅蛋白質的小片段，該前驅蛋白質通常由包括人類之各種動物之許多組織中的細胞產生。對編碼APP之基因結構的認識已表明β-類澱粉肽係以藉由蛋白酶自APP裂解之肽片段形式產生。一般稱為β-及γ-分泌酶之酶按序加工前驅蛋白質產生β-類澱粉肽片段。現已分子選殖兩種酶且在不同程度上表徵。

若干條證據指示β-類澱粉肽逐漸在大腦中沈積在AD之發病機理中起根本作用，且可比認知症狀早數年或十年。參見例如Selkoe, Neuron, 6:487-498 (1991)。最重要一條證

據係發現在具有遺傳決定(家族)形式之AD之若干家族的受影響成員中可存在APP之770胺基酸同功異型物之胺基酸717的誤義DNA突變，但未受影響成員中卻無(Goate等人，Nature, 349:704-706 (1990)；Chartier Harlan等人，Nature, 353:844-846 (1989)；及Murrell等人，Science, 254:97-99 (1991))。稱為瑞典變異之另一此類突變包含離胺酸^{595}-甲硫胺酸^{596}改變成天冬醯胺^{595}-白胺酸^{596}之雙重突變(根據在一瑞典家族中發現之695同功異型物)，報導於1992年(Mullan等人，Nature Genet., 1:345-347 (1992))。遺傳連鎖分析已證明此等突變以及APP基因之某些其他突變為該等家族受影響成員之AD之特定分子病因。此外，已確定APP之770胺基酸同功異型物之胺基酸693的突變為β-類澱粉肽沈積疾病HCHWA-D之病因，且胺基酸692之丙胺酸改變成甘胺酸似乎引起在一些患者中類似AD但在其他患者中類似HCHWA-D之表型。在AD遺傳性病例中發現此等及其他APP突變證明APP代謝改變及隨後其β-類澱粉肽片段沈積可引起AD。

儘管在瞭解AD及其他β-類澱粉肽相關疾病之根本機制上已取得進步，但仍持續需要研究出治療該(等)疾病之方法及組合物。理想地，治療方法宜基於能夠抑制β-類澱粉肽釋放及/或其活體內合成的藥物。

一種抑制類澱粉肽之活體內合成的方法係藉由抑制負責羧基端裂解、導致40或42個殘基長之β-類澱粉肽片段產生的酶γ分泌酶。γ分泌酶之直接受質為APP之β裂解以及α裂

解之羧基端片段(CTF)。β及α-CTF片段上之γ-分泌酶裂解位點存在於APP之預測跨膜域中。γ-分泌酶之抑制劑已顯示影響轉殖基因小鼠模型中之類澱粉病理學(Dovey, H. F., V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. de Saint Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. Goldbach, E. J. Holsztynska 等人 (2001)。「Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain.」 J Neurochem 76(1): 173-81)。

認識到γ分泌酶為由早老素(presenilin)(PS1或PS2)、尼卡斯群(Nicastrin)、Aph-1及Pen 2構成之多次單元複合物(De Strooper, B. (2003)。「Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex.」 Neuron 38(1): 9-12；Edbauer, D., E. Winkler, J. T. Regula, B. Pesold, H. Steiner及C. Haass (2003)。「Reconstitution of gamma-secretase activity.」 Nat Cell Biol 5(5): 486-8；Kimberly, W. T., M. J. LaVoie, B. L. Ostaszewski, W. Ye, M. S. Wolfe及D. J. Selkoe (2003)。「Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2.」 Proc Natl Acad Sci U S A 100(11): 6382-7)。大量證據指示PS構成複合物之催化部分，而其他鑑別之次單元為活性酶複合物適當成熟及亞細胞定位所必需(De Strooper, B. (2003)。「Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex.」 Neuron 38(1): 9-12中回顧)。與此假

設一致：PS基因剔除小鼠顯示β-類澱粉蛋白產生明顯減少(De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura及F. Van Leuven (1998)。「Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein.」 Nature 391(6665): 387-90；Haass, C.及D. J. Selkoe (1998). 「Alzheimer's disease. A technical KO of amyloid-beta peptide.」 Nature 391(6665): 339-40；Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans及B. De Strooper (2000)。「Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells.」 Nat Cell Biol 2(7): 461-2)；PS跨膜域中推定活性位點天冬胺酸殘基之點突變以顯性陰性方式抑制細胞中之β-類澱粉蛋白產生(Wolfe, M. S., W. Xia, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, W. T. Kimberly及D. J. Selkoe (1999). 「Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity.」 Nature 398(6727): 513-7；Kimberly, W. T., W. Xia, T. Rahmati, M. S. Wolfe及D. J. Selkoe (2000)。「The transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for gamma-secretase activity and amyloid beta-protein generation.」 J Biol Chem 275(5): 3173-8)；設計用於抑制γ分泌酶的基於活性位點導向受質之過渡狀態同電子排列體直接與PS結合(Esler, W. P., W. T. Kimberly, B.

L. Ostaszewski, T. S. Diehl, C. L. Moore, J. Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D. J. Selkoe及M. S. Wolfe (2000). 「Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1.」 Nat Cell Biol 2(7): 428-34；Li, Y. M., M. Xu, M. T. Lai, Q. Huang, J. L. Castro, J. DiMuzio-Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J. G. Neduvelil等人(2000)。「Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1.」 Nature 405(6787): 689-94)；最終，異位γ分泌酶抑制劑同樣顯示與PS直接結合(Seiffert, D., J. D. Bradley, C. M. Rominger, D. H. Rominger, F. Yang, J. E. Meredith, Jr., Q. Wang, A. H. Roach, L. A. Thompson, S. M. Spitz等人(2000)。「Presenilin-1 and-2 are molecular targets for gamma-secretase inhibitors.」 J Biol Chem 275(44): 34086-91)。

目前證據指示除APP加工導致β-類澱粉蛋白合成外，γ-分泌酶亦介導其他I型跨膜蛋白之膜內裂解(Fortini, M. E. (2002)。「Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signaling.」 Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84，亦參見Struhl, G.及A. Adachi (2000). 「Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins.」 Mol Cell 6(3): 625-36中回顧)。已知之γ-分泌酶受質當中應注意哺乳動物Notch 1。Notch 1蛋白質對發育期間細胞命運決定及成人之組織體內恆定而言為重要的。在配位體經由Notch胞外域接合後，Notch類似於APP相繼經歷細胞外及膜內加工。由γ分泌酶介導之

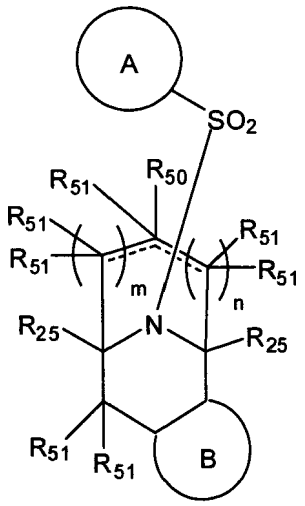
Notch膜內加工引起Notch細胞內域(NICD)釋放。NICD片段經由移位至核來介導Notch信號傳導，在核中其調節介導發育期間以及成人中許多組織中細胞分化之基因的表現。

經由基因剔除(KO)破環Notch信號傳導產生小鼠之胚胎致死表型(Swiatek, P. J., C. E. Lindsell, F. F. del Amo, G. Weinmaster及T. Gridley (1994)。「Notch1 is essential for postimplantation development in mice.」 Genes Dev 8(6): 707-19；Conlon, R. A., A. G. Reaume及J. Rossant (1995)。「Notch1 is required for the coordinate segmentation of somites.」 Development 121(5): 1533-45)。Notch KO表型極類似於在PS1 KO小鼠中觀測到之表型，且由PS1/PS2雙重KO小鼠準確再現(De Strooper等人(1998)。「Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein.」 Nature 391(6665): 387-90；Donoviel, D. B., A. K. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P. S. Hyslop及A. Bernstein (1999)。「Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects.」 Genes Dev 13(21): 2801-10；Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans及B. De Strooper (2000)。「Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells.」Nat Cell Biol 2(7): 461-2)。在受質(Notch)或酶(PS)基因剔除小鼠中觀測到之此表型趨同性表明亦抑制Notch功能之γ分泌酶抑制劑可能由於Notch功能在成人組織中之重要性而使得作為治療劑受到限制(Fortini, M. E. (2002)。「Gamma-secretase-

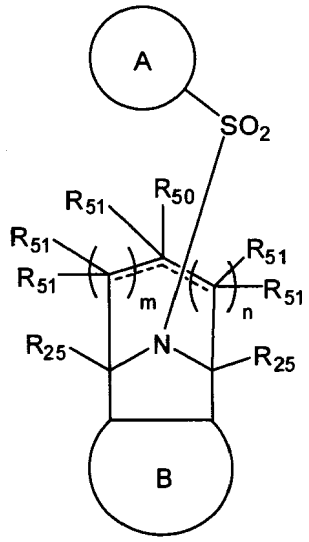
mediated proteolysis in cell-surface-receptor signaling.」 Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84.)。因為APP基因剔除小鼠發育正常且無明顯表型，Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, R. Hopkins, D. J. Sirinathsinghji, K. A. Stevens, M. W. Conner, H. H. Slunt, S. S. Sisodia, H. Y. Chen等人(1996)。「Mice deficient for the amyloid precursor protein gene.」Ann N Y Acad Sci 777: 421-6；Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, D. J. Sirinathsinghji, R. Hopkins, D. W. Smith, R. P. Heavens, G. R. Dawson, S. Boyce, M. W. Conner等人(1995)。「beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity.」Cell 81(4): 525-31，所以累積證據表明較佳γ分泌酶抑制劑對抑制APP之γ分泌酶加工具有高於抑制Notch之γ分泌酶加工的選擇性。

【發明內容】

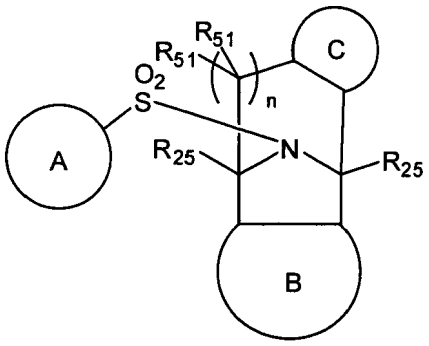
本文提供具有下式之式1、2、3及4化合物：



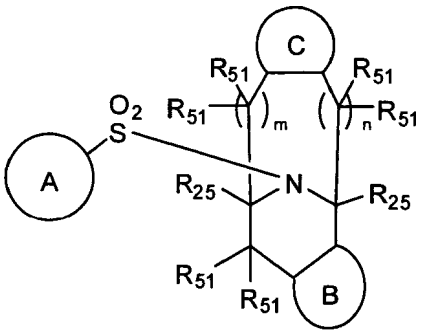
式1



式2



式3



式4

或其立體異構體、對映異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中在式1及2中，m及n獨立地選自0、1及2，其限制條件為(m+n)為1或2；在式3中，n為0或1；在式4中，m及n獨立地為0或1，其限制條件為m+n=0或1；

其中C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之芳基(例如苯基)、雜芳基、雜環烷基或環烷基，其中雜芳基、雜環烷基及環烷基視情況經例如以下取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-C(O)OR_{11}、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、芳氧基(例如苯氧基)、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經例如一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、羥基、CN、NO_2或鹵素之基團取代；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-$C(O)OR_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基烷基、環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、芳氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基烷基、雜芳基(其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基C_1-C_6烷基、雜環烷基(例如吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、嗎啉基)(其中雜環烷基各自視情況經例如一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、芳基(例如苯基或萘基)、芳氧基(例如苯氧基或萘氧基)或芳基烷基(例如苯基C_1-C_6烷基)，其中以上基團之芳基部分視情況經例如一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、羥基、CN、NO_2或鹵素之基團取代；且

其中當C環為芳基或雜芳基時，C環之兩個相鄰取代基連同其所連接之碳一起視情況形成各自視情況經例如一或多個獨立地為烷基、烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基(例如-OCH_2O-、-OC(O)O-或-OCH_2CH_2O-)或雜芳基環，其中該烷醯基視情況進一步經至多3個鹵原子取代；或C環之兩個相鄰碳視情況形成視情況經例如1至4個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環；

虛鍵可為單鍵或雙鍵；

A環為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中各環視情況例如在可取代位置經以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、芳氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、NO_2、CN、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{11}、雜芳基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-$SO_2NR_{11}R_{11}$；

B環為雜芳基環(例如咪唑基或吡唑基)或雜環烷基環(例如二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基)，其各自視情況在可取代位置經例如一或多個R_{20}基團取代，該R_{20}基團係獨立地選自-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6二烷基胺基、-$S(O)_{0-2}R_{10}$、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-$C(O)R_{10}$、-$C(O)OR_{11}$、-C(O)烷基$OC(O)R_{10}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、側氧基、CN或C_0-C_1烷基芳基(其中芳基為例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基視情況經例如1、2、3、4或5個獨立地選自鹵素、C_1-C_6烷基、-CO_2R_{11}、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、CN、NO_2、芳氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基及-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代；

R_{50}為側氧基、=N-NHR_{12}或=N-O-R_{13}(其限制條件為R_{51}不存在且R_{50}不與碳碳雙鍵連接)或R_{50}為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_8烯基、C_2-C_6烷醯基、鹵基C_2-C_8炔基、-C(O)OR_{11}、-(C_1-C_4烷基)-C(O)OR_{11}、-$CONR_{11}R_{11}$、-OC(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)OR_{10}、-$NR_{11}S(O)_2R_{10}$、-$OS(O)_2R_{10}$、-$S(O)_2R_{10}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、CN、-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、雜芳基(例如吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基)、雜環烷基(例如四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基)、C_3-C_6環烷基、芳基(例如苯基及萘基)；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基基團視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、-C(O)OR_{11}、-(C_1-C_4烷基)-C(O)OR_{11}、-$CONR_{11}R_{11}$、-OC(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)OR_{10}、-$NR_{11}S(O)_2R_{10}$、-$OS(O)_2R_{10}$、-$S(O)_2R_{10}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、CN、=N-NHR_{12}、-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或=N-O-R_{13}；其中以上提及之雜芳基、雜環

烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代；

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素(例如F或Cl)、OH、C_1-C_4烷氧基、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)；或當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之碳可形成3至6員環烷基或雜環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成烯基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)；

[3.3.1]、[3.2.1]或[2.2.1]環系統中之非橋頭碳(及其上任何取代基)可經NR_{15}基團置換；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_3-C_6環烷基、雜芳基、雜環烷基、芳基、C_2-C_6烷醯基或視情況經例如-C(O)OR_{11}或烷氧基取代之C_1-C_6烷基，其中烷氧基視情況進一步經-C(O)OR_{11}取代，且其中雜芳基及芳基視情況經例如1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環且另外R_{11}可為H；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基，其中芳基各自

視情況經例如1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經例如芳基(諸如苯基或萘基，更佳苯基)、羥基、C_1-C_6烷氧基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經例如1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{15}為H、苯基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、唄啶基、唄嗪基、吡咯啶基、咪唑啶基、吲哚基、喹啉基、$-SO_2R_{10}$、$-C(O)R_{10}$、$-C(O)OR_{11}$或視情況經例如苯基、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中以上環狀基團視情況經例如1至5個各自獨立之以下基團取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基(例如CF_3或CH_2CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3或OCH_2CF_3)、CN、胺基、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)或NO_2；且

R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_6烷基$)$-$C(O)OR_{11}$、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、$-CONR_{11}R_{11}$、CN或羥基C_1-C_6烷基。式1、2、3、4及/或5中之一個橋頭碳及相應R_{25}基團視情況經N置換；且在[3.3.1]核心中，非橋頭碳可經Z基團置換，其中Z為N。

式1、2、3及4之化合物抑制β類澱粉肽釋放及/或其合成，且因此可用於預防例如易患阿茨海默氏病(AD)之患者之神經退化性疾病(諸如AD)，及/或治療患有AD之患者以

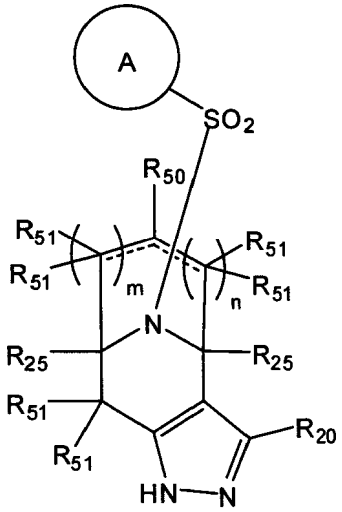
抑制其病狀進一步惡化。本發明亦涵蓋含有本發明化合物之醫藥組合物及使用該等化合物或組合物來治療認知疾病(包括阿茨海默氏病)之方法。

式1、2、3及4之化合物亦提供治療患有AD之患者的方法、預防患者染上阿茨海默氏病之方法、幫助預防或延遲阿茨海默氏病發作之方法，以治療患有輕度認知障礙(MCI)之患者及預防或延遲自MCI進展至AD者之患者中的阿茨海默氏病發作，治療唐氏症候群，治療患有荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病之人類，治療腦類澱粉血管病及預防其潛在後果，亦即單發性及復發性腦葉出血，治療其他退化性癡呆，包括混合血管及退化性來源之癡呆、與帕金森氏症(Parkinson's disease)相關之癡呆、與進行性核上麻痹相關之癡呆、與皮質基底核退化症相關之癡呆、年齡相關黃斑退化或擴散性路易體型阿茨海默氏病(diffuse Lewy body type of Alzheimers disease)及需要包含投與治療有效量之本發明化合物之治療者。

在另一態樣中，本文提供製備本發明化合物之方法以及可用於製備本發明化合物之中間物。

【實施方式】

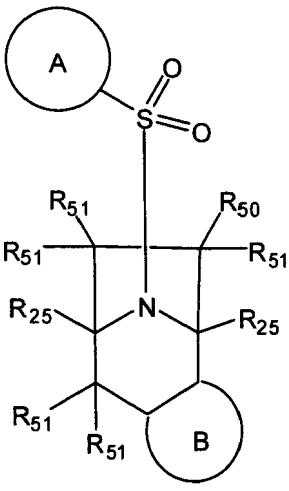
在一態樣中，本文提供式1a化合物，亦即具有下式之式1化合物：



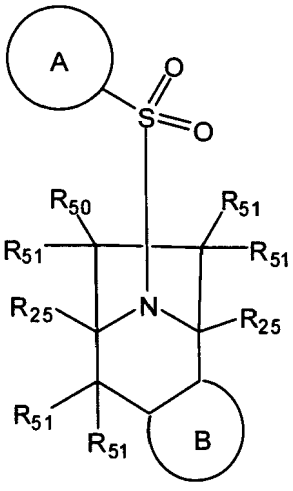
式 1a

或其立體異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_{25}、R_{50}、R_{51}、m、n、虛鍵及A環如上文所定義，且其中R_{20}為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6二烷基胺基、鹵基、CF_3或$-NR_{11}C(O)R_{10}$。

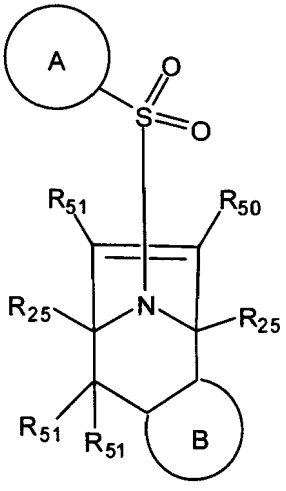
在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f或1g之化合物，亦即具有以下各式之式1化合物：



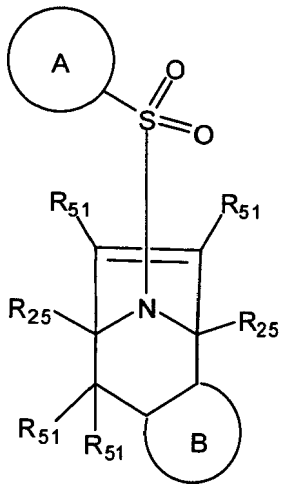
式 1b



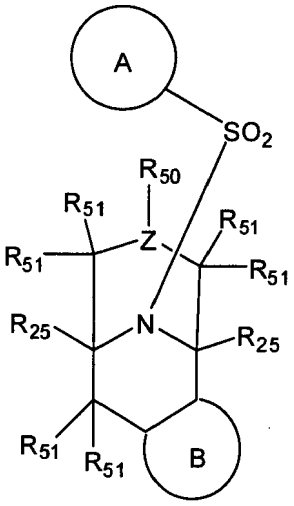
式 1c



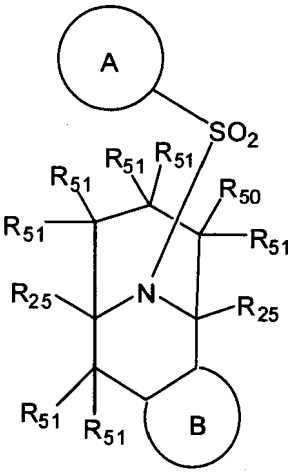
式 1d



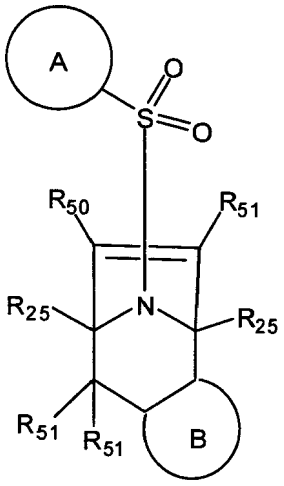
式 1e



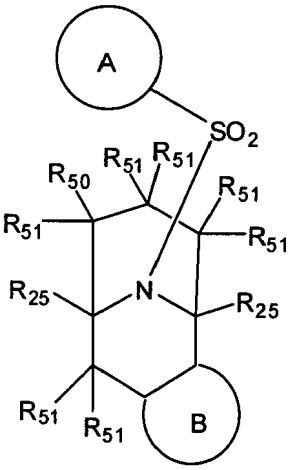
式 1f



式 1g



式 1h



式 1i

及其對映異構體及/或醫藥學上可接受之鹽，其中A環、B環、R_{25}、R_{50}及R_{51}如上文所定義且其中Z為N或CH。

在第一態樣中，在式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物中，B環為各自視情況經以下基團取代之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基：$-NR_{11}$-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧

基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或CN。

在此態樣之一實施例中，在上式中，R_{50}為側氧基、=N-NHR_{12}或=N-O-R_{13}(除在式2d、2e及2f中以外)或R_{50}為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基)$-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基及萘基之芳基；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基)$-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、=N-NHR_{12}、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基

及萘基之芳基或=N-O-R_{13}；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代；

其限制條件為在式1d及1h中，R_{50}不為側氧基、=N-O-R_{13}或=N-NHR_{12}；

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素(例如F、Cl或Br)、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)；或當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之碳可形成3至6員環烷基或雜環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成烯基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；且另外R_{11}可為H；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘

基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。在此態樣之另一實施例中，R_{50}為側氧基、=N-NHR_{12}或=N-O-R_{13}(其限制條件為R_{51}不存在且R_{50}不與碳碳雙鍵連接)或R_{50}為C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、鹵基C_2-C_8烯基、鹵基C_2-C_8炔基、C_2-C_6烷醯基、-C(O)OR_{11}、-$OS(O)_2R_{10}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、雜芳基、雜環烷基、環烷基或芳基，其中雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經例如一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、-C(O)OR_{11}、-(C_1-C_4烷基)-C(O)OR_{11}、-$CONR_{11}R_{11}$、-$OC(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)OR_{10}$、-$NR_{11}S(O)_2R_{10}$、-$OS(O)_2R_{10}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、=N-NHR_{12}、-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或

=N-O-R_{13}；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。在另一實施例中，R_{50}為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、C_2-C_6烷醯基、$OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$C(O)OR_{11}$-$SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基)、三唑基(例如1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或=N-O-R_{13}；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基)$-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、=N-NHR_{12}、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、

C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或=N-O-R_{13}；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

在一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如第一態樣中定義之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基，且R_{50}為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基。在一實施例中，R_{50}為鹵素、C_1-C_4烷基、羥基、羥基C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵基C_2-C_4烯基、鹵基C_2-C_4炔基、C_1-C_4鹵烷氧基或C_1-C_4鹵烷基。在另一實施例中，R_{50}為C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、羥基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。在另一實施例中，R_{50}為C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}為C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CH_2CF_3)、羥基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)。在另一實施例中，R_{50}為C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、鹵基C_2-C_4烯基、鹵基C_2-C_4炔基。在另一實施例中，R_{50}為鹵素、羥基或羥基C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}為鹵素。在另一實施例中，R_{50}為羥基或羥基C_1-C_4烷基。

在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如上文所定義之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基，且其中R_{50}為

$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1-C_4$烷基$)-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{11}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、$=N-NHR_{12}$、$=N-O-R_{13}$、$NR_{11}R_{11}$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或$-SO_2-$芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{10}為C_1-C_4烷基且R_{11}獨立地為氫或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}連同其所連接之氮一起可形成視情況包括NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{13}為H、C_1-C_4烷基或苄基，其中此時苯基部分視情況經鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或OCF_3取代。在另一實施例中，R_{13}為C_1-C_4烷基或苄基。

在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如上文所定義之吡唑

基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基且其中R_{50}為$-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$NR_{11}R_{11}$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環且另外R_{11}可為H；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或$-SO_2$-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{10}為C_1-C_4烷基且R_{11}獨立地為氫或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起形成視情況包括NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代之苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代之吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為H、各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代之噻二唑基、三唑基或噁二唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{13}為H、C_1-C_4烷基或苄基，其中此時苯基部分視情況經鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或OCF_3取代。在另一實施例中，R_{13}為C_1-C_4烷基或苄基。

在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如上文所定義之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基且其中R_{50}為選

自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基，其各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的吡唑基或咪唑基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的噻唑基或噁二唑基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的吡啶基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之

基團取代的噻二唑基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的三唑基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的異噁唑基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的異噻唑基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}係選自各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的四氫呋喃基、吡咯啶基及咪唑啶基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥

基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的哌啶基或嗎啉基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}係經一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)之基團取代。

在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如上文所定義之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基且其中R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代的C_3-C_6環烷基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一實施例中，R_{50}為環丙基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的C_3-C_6環烷基。

在另一實施例中，R_{50}為各自視情況經鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基(例如甲氧基)、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)取代之環丙基、環戊基或環己基。

在另一實施例中，R_{50}為經一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-

C_2烷氧基(例如甲氧基)、羥基或C_1-C_2羥基烷基之基團取代的環丙基。

在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如上文所定義之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基且其中R_{50}為選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基，其各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素(例如F)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的苯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為未經取代之苯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經至少一個為鹵素(例如F)、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)或-CN之基團取代的苯基。在另一實施例中，苯基係經兩個獨立選擇之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經至少一個為鹵素(例如F)、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)或-CN之基團取代的苯基。在另一實施例中，苯基係經兩個基團取代。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側

氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經一個為鹵素(例如F)、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的苯基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。在另一實施例中，苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基之亞甲基經一或兩個C_1-C_4烷基(諸如一或兩個甲基)取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為未經取代之苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經至少一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)或-CN之基團取代的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、OCF_3或CF_3之基團取代的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

在另一態樣中，本文提供式1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物，其中B環為各自如上文所定義之吡唑

基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基且其中R_{50}為C_1-C_4烷基且R_{51}為H或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}與R_{51}均為甲基。

在式1f之一態樣中，Z為N。在此態樣之另一實施例中，R_{50}為-C(O)OR_{11}、C_2-C_6烷醯基、-SO_2R_{10}或-$CONR_{11}R_{11}$；其中R_{10}為C_1-C_4烷基或C_3-C_6環烷基；R_{11}為H或C_1-C_6烷基；且R_{13}為H或視情況經C_1-C_4烷氧基取代之C_1-C_4烷基。在此態樣之一實施例中，R_{50}為-C(O)OR_{11}且R_{13}為C_1-C_4烷基或經C_1-C_4烷氧基取代之C_1-C_4烷基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}為C_2-C_4烷醯基。在此態樣之一實施例中，R_{50}為-SO_2R_{10}且R_{10}為C_1-C_3烷基或環丙基。在此態樣之另一實施例中，R_{50}為-$CONR_{11}R_{11}$且R_{11}各自為H或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，所有R_{51}基團均為H且B環為各自如上文所定義之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基。

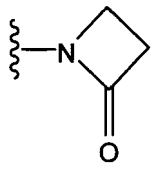
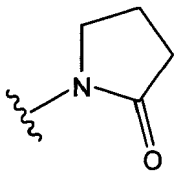
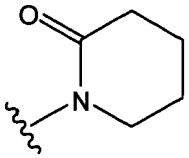
在式1e之一態樣中(當Z為CH時)及在式1a之一態樣中，

其中R_{50}為$NR_{11}R_{11}$或-$SO_2NR_{11}R_{11}$或-$S(O)_2R_{10}$；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之噁二唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代之C_3-C_6環烷基；或

視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代的苯基：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-、噁唑啶酮基(例如噁唑啶-2-酮基)、咪唑基、噻唑基、-NR_{11}-環己基(其中環己基視情況經$NR_{11}R_{11}$、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代)、吡唑基、四唑基、吡咯啶酮基、

$-NR_{11}R_{11}$、嗎啉基(例如嗎啉-2-酮基)、、、或C_2-C_6烷醯基；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之吡唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之噻唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之噁唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素取代之苯并咪唑基；或

視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)取代之C_2-C_6烯基；或

視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基之基團取代的三唑基；或

視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4烷氧基取代之C_2-C_6炔基；或

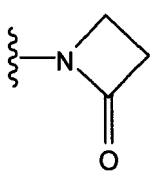
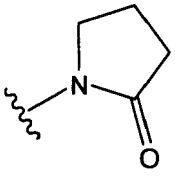
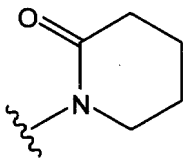
視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之噻二唑基；或

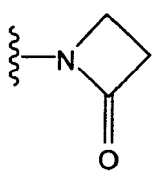
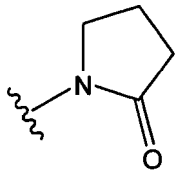
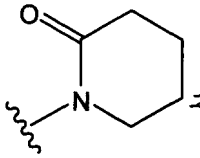
視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素或C_1-C_4烷氧基之基團取代的吡啶基；或

其中R_{11}為H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烷醯基，其中R_{11}之烷基部分視情況經一或兩個獨立地為$-CO_2$-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2H之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)、CN、C_1-C_4烷氧基C_1-C_6烷基或$NR_{11}R_{11}$；其中R_{11}各自獨立地為H或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}為CN。在另一實施例中，R_{50}為甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或乙氧基乙基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為經C_1-C_2烷基取代之噁二唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代的苯基：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-、噁唑啶酮基(例如噁唑啶-2-酮基)、咪唑基、噻唑基、-NR_{11}-環己基(其中環己基視情況經$NR_{11}R_{11}$、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代)、吡唑基、四唑基、吡咯啶酮基、-$NR_{11}R_{11}$、嗎啉基(例如嗎啉-2-酮基)、、、或C_2-C_6烷醯基。在另一實施例中，R_{50}為未經取代之苯基。在另一實施例中，R_{50}為經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素(例如F、Cl或Br)之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經一個為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素(例如F、Cl或Br)之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經一個選自噁唑啶酮基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、嗎啉基及吡咯啶酮基之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經-$NR_{11}R_{11}$取代之苯基。在另一實施例中，-$NR_{11}R_{11}$基團為-$NHC(O)CH_3$、-NH-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-

C_4烷基)、-NH-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-C_4烷基)或-NH-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2H。在另一實施例中，R_{50}為經一個為、或之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經C_2-C_4烷醯基取代之苯基。在另一實施例中，苯基在4位經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經C_1-C_4烷基取代之吡唑基；視情況經C_1-C_4烷基(例如甲基)、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之噻唑基；視情況經C_1-C_4烷基(例如甲基)取代之噁唑基；視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基之基團取代的三唑基；或視情況經C_1-C_4烷基(例如甲基)、C_1-C_4烷氧基或鹵素取代之苯并咪唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)取代之C_2-C_6烯基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4烷氧基取代之C_2-C_6炔基。

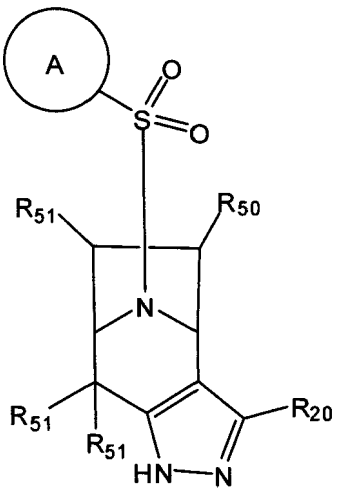
在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素或C_1-C_4烷氧基之基團取代的吡啶基。

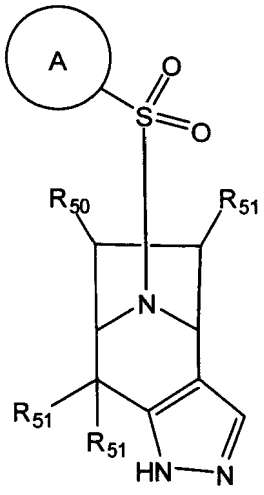
在式1f之一態樣中，所有R_{51}基團均為H且B環為未經取代之吡唑基。在此態樣之一實施例中，Z為CH且R_{50}為CHF_2、CN、-CH_2-O-(C_1-C_4烷基)、視情況經甲基取代之噁二唑基、環丙基、視情況經一個為鹵素、C_1-C_4烷基、噁唑啶酮基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、-$NR_{11}R_{11}$或C_1-C_4烷

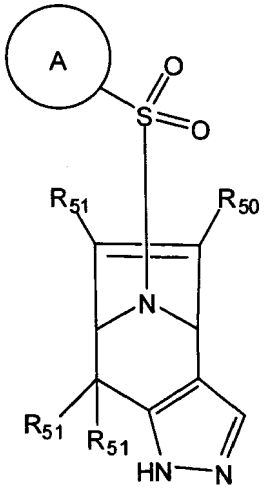
氧基之基團取代之苯基、視情況經C_1-C_4烷基取代之噁唑基、視情況經C_1-C_4烷基取代之異噁唑基、視情況經CF_3取代之噻唑基、視情況經鹵素或CF_3基團取代之C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、噻二唑基、視情況經C_1-C_4烷基取代之三唑基或視情況經C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代之吡啶基。

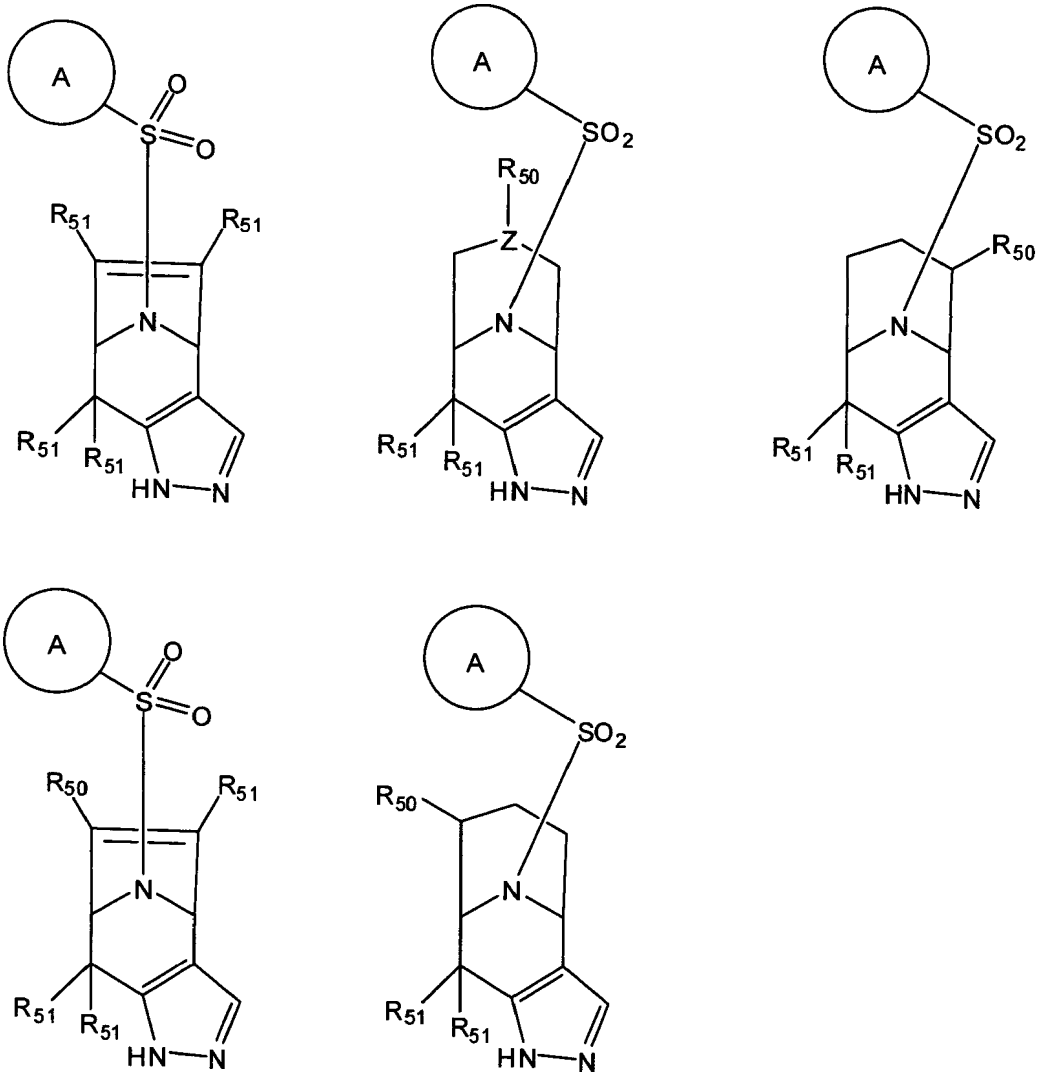
在式1g或1i之一態樣中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為視情況經一個為鹵素、C_1-C_4烷基、噁唑啶酮基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、$-NR_{11}R_{11}$或C_1-C_4烷氧基之基團取代的苯基之基團取代的苯基。在此態樣之一實施例中，R_{50}為未經取代之苯基。

在一態樣中，1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h及1i之化合物分別具有以下各式：









其中R_{51}及R_{50}如先前在以上態樣及/或實施例之任一者中所定義。

在另一實施例中，R_{13}為經苯基、羥基、C_1-C_6烷氧基或鹵素取代之C_1-C_4烷基，其中苯基視情況經例如1至5個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、CN或NO_2之基團取代。在另一實施例中，R_{13}為經未經取代之苯基取代之C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{13}為經苯基取代之C_1-C_4烷基，該苯基經至少一個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷

基、C_1-C_4烷氧基、CF_3、OCF_3、CN或NO_2之基團取代。

在一態樣中，式1化合物為式1b化合物。

在一態樣中，式1化合物為式1c化合物。

在一態樣中，式1化合物為式1d化合物。

在一態樣中，式1化合物為式1e化合物。

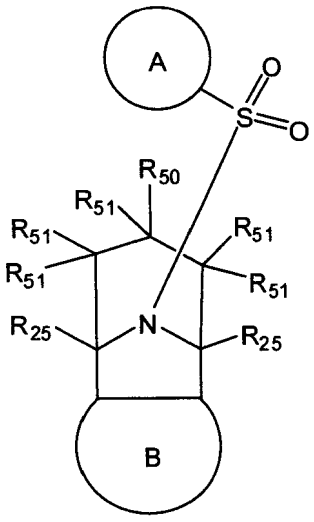
在一態樣中，式1化合物為式1f化合物。

在一態樣中，式1化合物為式1g化合物。

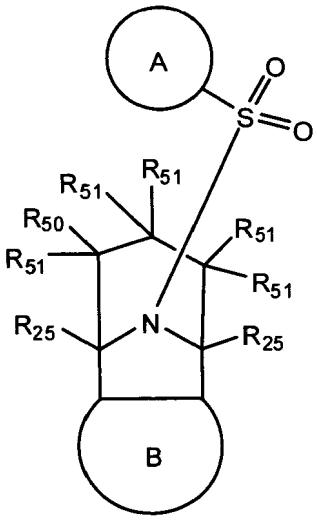
在一態樣中，式1化合物為式1h化合物。

在一態樣中，式1化合物為式1i化合物。

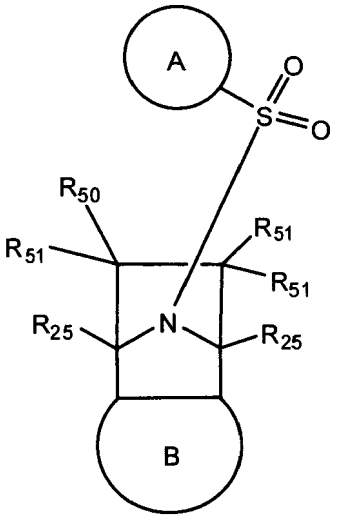
在一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，亦即具有以下各式之式2化合物：



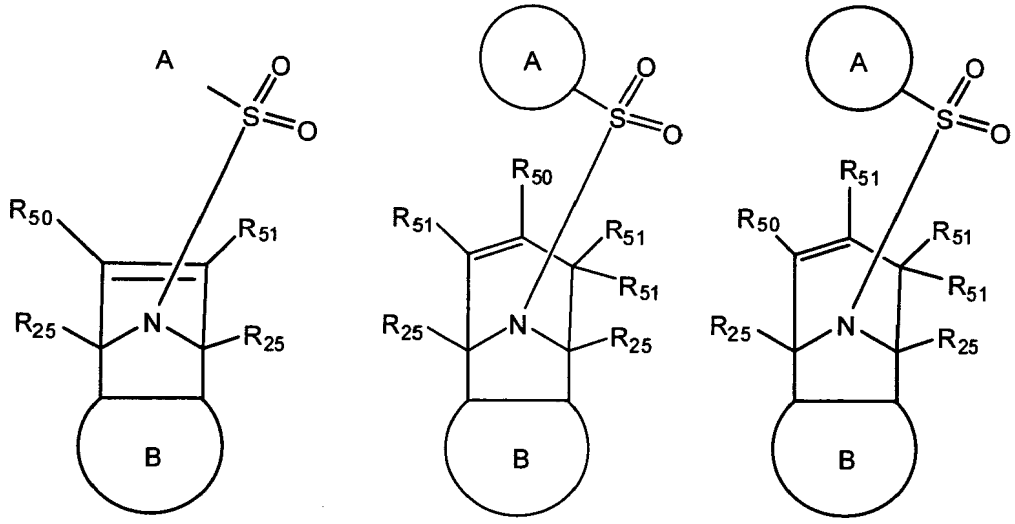
式2a



式2b



式2c



式2d　　式2e　　式2f

包括其對映異構體、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中

B環為各自視情況經-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或CN取代之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基；

R_{50}為側氧基、=N-NHR_{12}或=N-O-R_{13}(除在式2d、2e及2f中以外)或R_{50}為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、-$C(O)OR_{11}$、-(C_1-C_4烷基)-$C(O)OR_{11}$、-$CONR_{11}R_{11}$、-$OC(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)OR_{10}$、-$NR_{11}S(O)_2R_{10}$、-$OS(O)_2R_{10}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑

基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基及萘基之芳基；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基$)-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、$=N-NHR_{12}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或$=N-O-R_{13}$；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代；

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素(例如F、Cl或Br)、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)；或當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之碳可形成3至6員環烷基或雜環烷基環；或當

碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成烯基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)；

[3.3.1]、[3.2.1]或[2.2.1]環系統中之非橋頭碳(及其上任何取代基)可經NR_{15}基團置換；其限制條件為在式2d、2e及2f中，R_{50}不為側氧基、=N-O-R_{13}或=N-NHR_{12}；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環，且另外R_{11}可為H；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。在另一實施例中，R_{50}為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、C_2-C_6烷醯基、$OS(O)_2R_{10}$、

$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$C(O)OR_{11}C(O)OR_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基)、三唑基(例如1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或$=N-O-R_{13}$；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、

$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基$)-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、

$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、

$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、$=N-NHR_{12}$、$-NR_{11}R_{11}$、

$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基或$=N-O-R_{13}$；其中以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基

或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

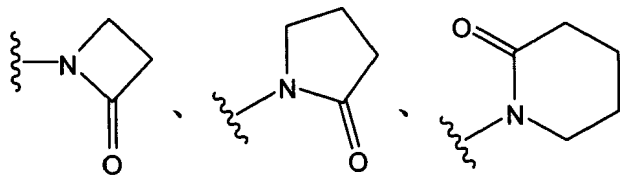
在一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基。在一實施例中，R_{50}為鹵素、C_1-C_4烷基、羥基、羥基C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基或C_1-C_4鹵烷基。在另一實施例中，R_{50}為C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、羥基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。在另一實施例中，R_{50}為C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}為C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CH_2CF_3)、羥基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)。在另一實施例中，R_{50}為C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基。在另一實施例中，R_{50}為鹵素、羥基或羥基C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}為鹵素。在另一實施例中，R_{50}為羥基或羥基C_1-C_4烷基。

在一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為$NR_{11}R_{11}$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$或$-S(O)_2R_{10}$；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之噁二唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代之C_3-C_6環烷基；或

視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代之苯基：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、$-OCH_2O-$、$-OCH_2CH_2O-$、噁唑啶酮基(例如噁唑啶-2-酮基)、咪唑基、噻唑基、$-NR_{11}-$環己基(其中環己基視情況經$NR_{11}R_{11}$、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代)、吡唑基、四唑基、吡咯啶酮基、$-NR_{11}R_{11}$、

嗎啉基(例如嗎啉-2-酮基)、

或C_2-C_6烷醯基；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之吡唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之噻唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之噁唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素取代之苯并咪唑基；或

視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)取代之C_2-C_6烯基；或

視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基之基團取代之三唑基；或

視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4烷氧基取代之C_2-C_6炔基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之噻二唑基；或

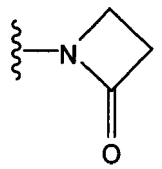
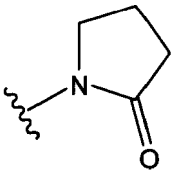
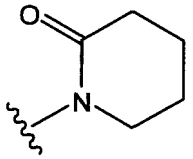
視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素或C_1-C_4烷氧基之基團取代之吡啶基；或

其中R_{11}為H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烷醯基，其中R_{11}之烷基部分視情況經一或兩個獨立地為-CO_2-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2H之基團取代。

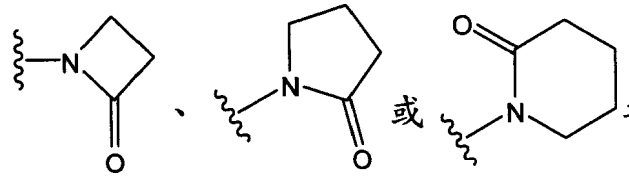
在此態樣之一實施例中，R_{50}為C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或

CHF_2)、CN、C_1-C_4烷氧基C_1-C_6烷基或$NR_{11}R_{11}$；其中R_{11}各自獨立地為H或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{50}為CN。在另一實施例中，R_{50}為甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或乙氧基乙基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為經C_1-C_2烷基取代之噁二唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代之苯基：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-、噁唑啶酮基(例如噁唑啶-2-酮基)、咪唑基、噻唑基、-NR_{11}-環己基(其中環己基視情況經$NR_{11}R_{11}$、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代)、吡唑基、四唑基、吡咯啶酮基、-$NR_{11}R_{11}$、嗎啉基(例如嗎啉-2-酮基)、、、或C_2-C_6烷醯基。

在另一實施例中，R_{50}為未經取代之苯基。在另一實施例中，R_{50}為經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素(例如F、Cl或Br)之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經一個為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素(例如F、Cl或Br)之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經一個選自噁唑啶酮基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、嗎啉基及吡咯啶酮基之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經-$NR_{11}R_{11}$取代之苯基。在另一實施例中，-$NR_{11}R_{11}$基團為-$NHC(O)CH_3$、-NH-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-C_4烷基)、-NH-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-C_4烷

基)或-NH-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2H。在另一實施例中，R_{50}為經一個為之基團取代的苯基。在另一實施例中，R_{50}為經C_2-C_4烷醯基取代之苯基。在另一實施例中，苯基在4位經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經C_1-C_4烷基取代之吡唑基；視情況經C_1-C_4烷基(例如甲基)、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之噻唑基；視情況經C_1-C_4烷基(例如甲基)取代之噁唑基；視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基之基團取代之三唑基；或視情況經C_1-C_4烷基(例如甲基)、C_1-C_4烷氧基或鹵素取代之苯并咪唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)取代之C_2-C_6烯基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經鹵素(例如Cl)或C_1-C_4烷氧基取代之C_2-C_6炔基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素或C_1-C_4烷氧基之基團取代之吡啶基。

在另一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為-$C(O)OR_{11}OR_{11}$、-(C_1-C_4烷基)-$C(O)OR_{11}$、-$CONR_{11}R_{11}$、-$OC(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)OR_{10}$、-$NR_{11}S(O)_2R_{10}$、-$OS(O)_2R_{10}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、=N-NHR_{12}、-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$或=N-O-R_{13}；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑

基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{10}為C_1-C_4烷基且R_{11}獨立地為氫或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}及R_{11}連同其所連接之氮一起可形成視情況包括為NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立

地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯基且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基，且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基，且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{13}為H、C_1-C_4烷基或苄基，其中苯基部分視情況經鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或OCF_3取代。在另一實施例中，R_{13}為C_1-C_4烷基或苄基。

在另一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為$-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$或$-NR_{11}C(O)R_{10}$；其中R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨

立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{10}為C_1-C_4烷基且R_{11}獨立地為氫或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}及R_{11}連同其所連接之氮一起形成視情況包括為NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯基，且另外R_{11}可為H；

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基，且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基，且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{13}為H、C_1-C_4烷基或苄基，其中苯基部分視情況經鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或OCF_3取代。在另一實施例中，R_{13}為C_1-C_4烷基或苄基。

在另一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為選自吡唑基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基)、三唑基(例如1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基，選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基，其各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的吡唑基或咪唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的噻唑基或噁二唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的吡啶基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的噻二唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的三唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的異噁唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的異噻唑基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}係選自各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的四氫呋喃基、吡咯啶基及咪唑啶基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的噠啶基或嗎啉基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}未經取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}經一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)之基團取代。

在另一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代的C_3-C_6環烷基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為未經取代之C_3-C_6環烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、

C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的C_3-C_6環烷基。

在另一實施例中，R_{50}為各自視情況經鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基(例如甲氧基)、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)取代之環丙基、環戊基或環己基。

在另一實施例中，R_{50}為經一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基(例如甲氧基)、羥基或C_1-C_2羥基烷基之基團取代之環丙基。

在另一態樣中，本文提供式2a、2b、2c、2d、2e或2f之化合物，其中R_{50}為選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基，其各自視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的苯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為未經取代之苯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經至少一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)或-CN之基團取代的苯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經一個為鹵素、C_1-C_2

烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的苯基。

在此態樣之一實施例中，R_{50}為視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羥基、C_1-C_4羥基烷基、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)之基團取代的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。在另一實施例中，苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基之亞甲基經一或兩個C_1-C_4烷基(諸如一或兩個甲基)取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為未經取代之苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經至少一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、C_1-C_2鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_2鹵烷基(例如CF_3)或-CN之基團取代的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{50}為經一個為鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、羥基、C_1-C_2羥基烷基、OCF_3或CF_3之基團取代的苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

在一態樣中，式2化合物為式2a化合物。

在一態樣中，式2化合物為式2b化合物。

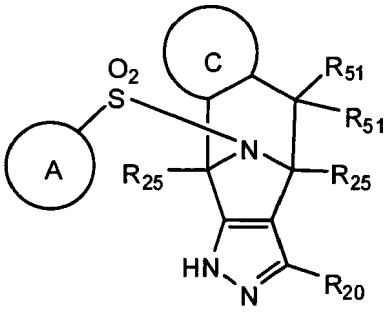
在一態樣中，式2化合物為式2c化合物。

在一態樣中，式2化合物為式2d化合物。

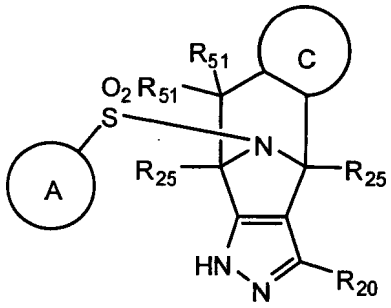
在一態樣中，式2化合物為式2e化合物。

在一態樣中，式2化合物為式2f化合物。

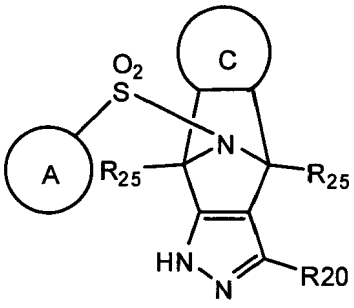
在一態樣中，本文提供式3a、3b或3c之化合物，亦即具有以下各式之式3化合物：



式3a



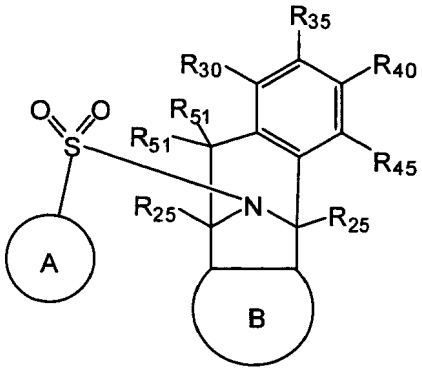
式3b



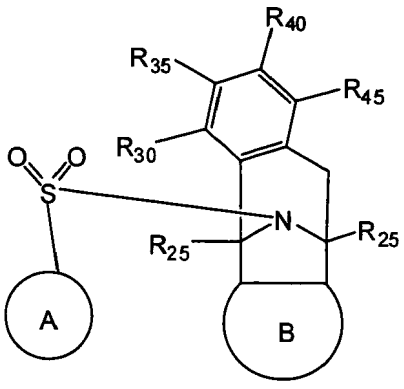
或

式3c。

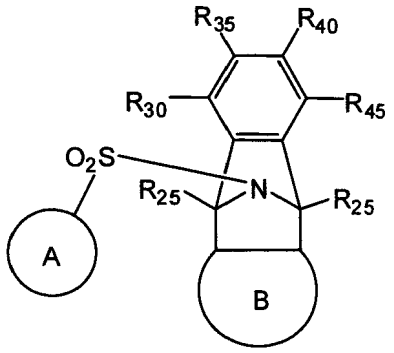
在一態樣中，本文提供式3d、3e或3f之化合物，亦即具有以下各式之式3化合物：



式3d



式3e



或

式3f

包括其對映異構體及/或醫藥學上可接受之鹽，其中

A環如下文所定義；

B環為各自視情況經以下基團取代之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基：-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或CN，其中

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-

C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-C(O)OR_{11}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、苯氧基、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜芳基(其中雜芳基為噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基，且其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基烷基、雜環烷基(其中雜環烷基為吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基或嗎啉基，其中雜環烷基各自視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、苯基、萘基、苯氧基、萘氧基或苯基C_1-C_6烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經1至5個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代；且其中C環之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代；或

稠合芳基環之兩個相鄰碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環；且R_{51}係如前文所定義。在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、

三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{10}為C_1-C_4烷基且R_{11}獨立地為氫或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}及R_{11}連同其所連接之氮一起可形成視情況包括NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立

地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{13}為H、C_1-C_4烷基或苄基，其中苯基部分視情況經鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或OCF_3取代。在另一實施例中，R_{13}為C_1-C_4烷基或苄基。

在另一態樣中，本文提供式3a、3b及3c(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、3d、3e及/或3f之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-C(O)OR_{11}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基烷基、環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-C_1-C_4烷氧基、苯氧基、

$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基，其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基、苯基或苯基C_1-C_4烷基取代，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH或-C_1-C_3烷基-烷氧基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_2烷基-OH或-C_1-C_2烷基-C_1-C_4烷氧基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基或C_2-C_6鹵炔基。在一實施例中，鹵烯基或鹵炔基之鹵基部分為F、Cl或Br。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{35}或R_{35}及R_{40}或R_{40}及R_{45}為$-OCH_2O-$或$-OCH_2CH_2O-$，其中$-OCH_2O-$或$-OCH_2CH_2O-$之亞甲基各自視情況經一或兩個C_1-C_4烷基取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}及R_{11}連同其所連接之氮一起形成視情況包括為NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基，且另外R_{11}可為H。

在另一態樣中，本文提供式3a、3b及3c(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、3d、3e及/或3f之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$-$NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少

兩者為H，而另一者為H、鹵素或C_1-C_4烷基且另一者為-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)OR_{11}。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)$NR_{11}R_{11}$或-NR_{11}C(O)R_{10}。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之兩者為H，而一者為甲基且另一者為-$NR_{11}R_{11}$或-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之一者為H或甲基且另一者為-$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$或-$NR_{11}SO_2R_{10}$。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)$NR_{11}R_{11}$或-NR_{11}C(O)R_{10}。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三

者為H，而另一者為-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之兩者為H，而一者為甲基且另一者為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$或-$NR_{11}C(O)R_{10}$。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-$C(O)OR_{11}$。在另一實施例中，R_{11}為H或C_1-C_4烷基。

在另一態樣中，本文提供式3a、3b及3c(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、3d、3e及/或3f之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、苯氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少一者為鹵素(例如F、Cl或Br)。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為鹵素(例如F、Cl或Br)，其中鹵素可相同或不同。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、苯氧基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、苯氧基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基。

在另一態樣中，本文提供式3a、3b及3c(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、3d、3e及/或3f之化

合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基；其限制條件為稠合芳基環(R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}基團所連接之環)之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基環為哌啶基、吡咯啶基或嗎啉基且雜芳基環為吡唑基、咪唑基或吡啶基，其中雜環烷基或雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基環為各自視情況經1或2個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的哌啶基或吡咯啶基，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基環為各自視情況經1或2個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的吡唑基、咪唑基或吡啶基，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。

在另一態樣中，本文提供式3a、3b及3c(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、3d、3e及/或3f之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔

基、C_2-C_8鹵烯基或C_2-C_8鹵炔基；其限制條件為稠合芳基環之兩個相鄰碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一態樣中，苯并環未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基且R_{35}、R_{40}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{35}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基且R_{40}、R_{45}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基且R_{30}、R_{35}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在一態樣中，本文提供式3a、3b及/或3c之化合物，其

中C環為視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代的雜芳基或雜環烷基環：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-C(O)OR_{11}、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、芳氧基(例如苯氧基)、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經例如一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、羥基、CN、NO_2或鹵素之基團取代；其中R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子的3-8員環；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)之基團取代的雜芳基或雜環烷基環；R_{51}如前文所定義且n為0或1。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代的雜芳基或雜環烷基環：C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$或-$C(O)OR_{11}$。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基或-$C(O)OR_{11}$之基團取代的雜芳基或雜環烷基環。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)之基團取代的吡啶基環。在另一實施例中，C環為未經取代之吡啶基環。

在此態樣之一實施例中，C環為經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基或-$C(O)OR_{11}$之基團取代的吡啶基環，其中R_{11}為H或C_1-C_6烷基。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)之基團取代的噻唑基環。在另一實施例中，C環為未經取代之噻唑基環。

在此態樣之一實施例中，C環為經一個為C_1-C_4烷基、鹵素、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基或-$C(O)OR_{11}$之基團取代的噻唑基環，其中R_{11}為H或C_1-C_6

烷基。

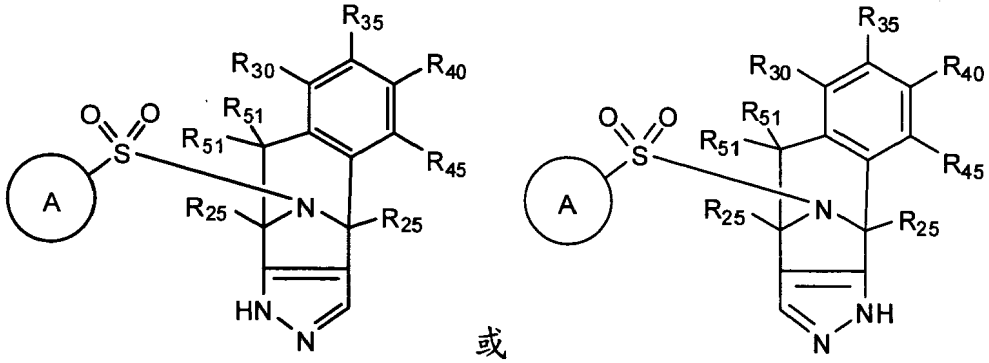
在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)之基團取代的吡唑基環。在另一實施例中，C環為未經取代之吡唑基環。

在此態樣之一實施例中，C環為經一個為C_1-C_4烷基、鹵素、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基或-C(O)OR_{11}之基團取代的吡唑基環，其中R_{11}為H或C_1-C_6烷基。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)之基團取代的噻吩基環。在另一實施例中，C環為未經取代之噻吩基環。

在此態樣之一實施例中，C環為經一個為C_1-C_4烷基、鹵素、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基或-C(O)OR_{11}之基團取代的噻吩基環，其中R_{11}為H或C_1-C_6烷基。

在一態樣中，式3化合物為式3a化合物。在另一實施例中，式3a化合物具有式

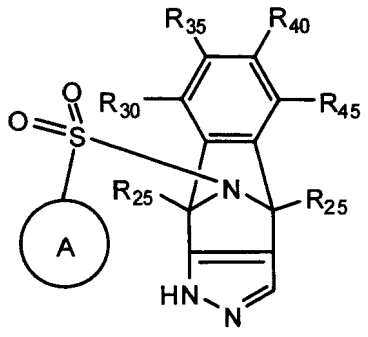


或

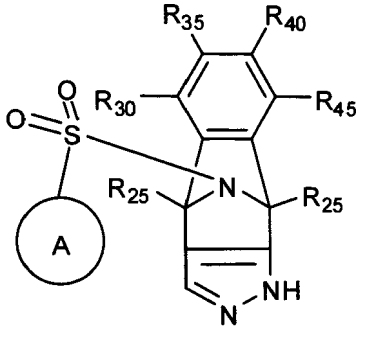
其中R_{25}、R_{30}、R_{35}、R_{40}、R_{45}、R_{51}係如上所述且A環係

如本文所述。

在一態樣中，式3化合物為式3b化合物。在另一實施例中，式3b化合物具有式



或



其中R_{25}、R_{30}、R_{35}、R_{40}、R_{45}、R_{51}係如上所述且A環係如本文所述。

在一態樣中，式3化合物為式3a化合物。

在一態樣中，式3化合物為式3b化合物。

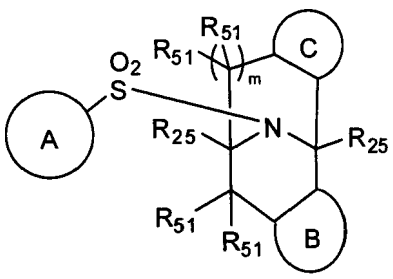
在一態樣中，式3化合物為式3c化合物。

在一態樣中，式3化合物為式3d化合物。

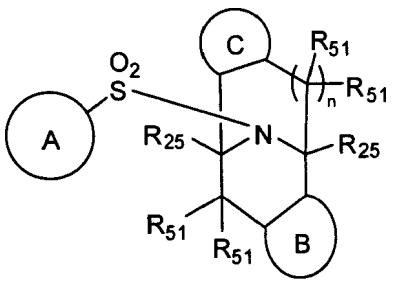
在一態樣中，式3化合物為式3e化合物。

在一態樣中，式3化合物為式3f化合物。

在一態樣中，本文提供式4a及/或4b之化合物，亦即具有以下各式之式4化合物：



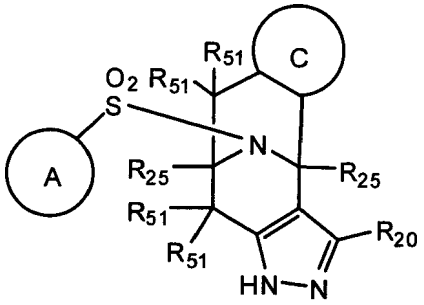
式4a



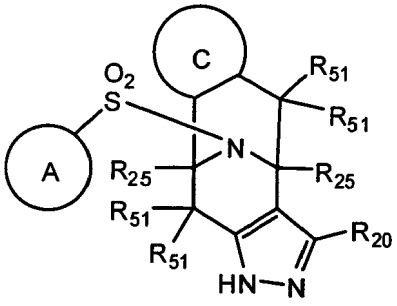
式4b

其中A環、B環、C環、R_{25}、R_{51}、m及n係如上文針對式4所定義。

在另一態樣中，本文提供式4c及/或4d之化合物，亦即具有以下各式之式4化合物：



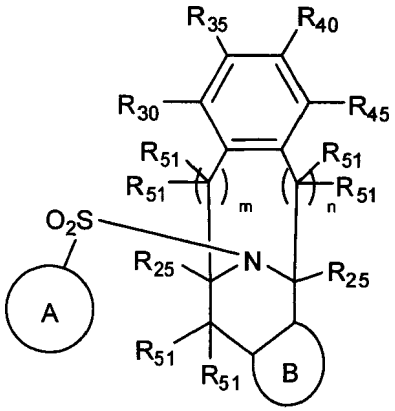
式4c



式4d

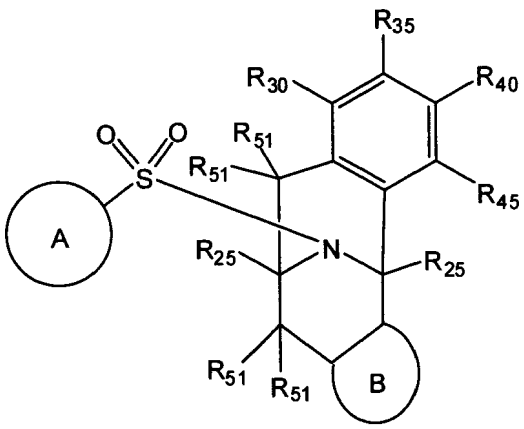
其中A環、C環、R_{20}、R_{25}及R_{51}如上文所定義。

在一態樣中，本文提供式4e之化合物，亦即具有下式之式4化合物：

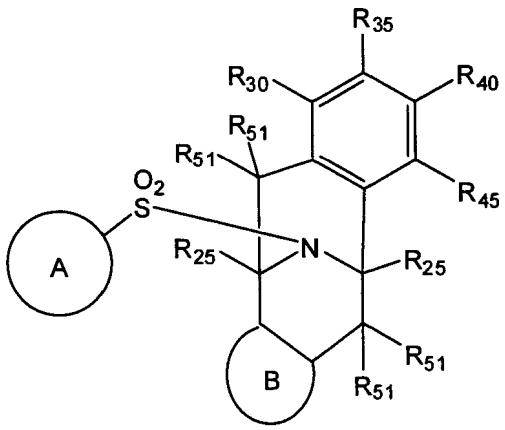


其中A環、B環、R_{20}、R_{25}、R_{30}、R_{35}、R_{40}、R_{45}、R_{51}、m及n如上文所定義。

在一態樣中，本文提供式4f及/或4g之化合物，亦即具有以下各式之式4化合物：



式4f



式4g

包括其對映異構體及/或醫藥學上可接受之鹽，其中

B環為各自視情況經以下基團取代之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基：-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或CN；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-$C(O)OR_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜芳基(其中雜芳基為噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基

或噻吩基，且其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基烷基、雜環烷基(其中雜環烷基為吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基或嗎啉基，其中雜環烷基各自視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、苯基、萘基、苯氧基、萘氧基或苯基C_1-C_6烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經1至5個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代；且

其中稠合芳基環之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基(例如-OCH_2O-或-OCH_2CH_2O-)或雜芳基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代；或

稠合芳基環之兩個相鄰碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環；

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素(例如F、Cl或Br)、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)；或當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之碳可形成3至6員環烷基或雜環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成烯基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成

肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)；

[3.3.1]、[3.2.1]或[2.2.1]環系統中之非橋頭碳(及其上任何取代基)可經NR_{15}基團置換；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子的3-8員環。在此態樣之一實施例中，B環為視情況經C_1-C_4-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基(例如-NR_{11}-C_2烷醯基，其中R_{11}為H或C_1-C_4烷基)、烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基C_1-C_4烷基、鹵基、CF_3、OCF_3或CN取代的吡唑基；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷

基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

在另一態樣中，本文提供式4a、4b、4c、4d(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、4e、4f及/或4g之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6環烷基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。在此態樣之一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F)、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、CN或-C_1-C_3烷基-烷氧基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、CF_3、OCF_3、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_2烷基-OH、CN或-C_1-C_2烷基-C_1-C_4烷氧基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、甲基、乙基、羥基、CF_3、OCF_3。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為氫。在另一實施例中，R_{40}為CF_3。在另一實施例中，R_{35}為CF_3。在另一實施例中，R_{40}為CN。在另一實施例中，R_{35}為CN。在另一實施例中，R_{35}或R_{40}為羥基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、-$C(O)OR_{11}$、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{35}或R_{35}及R_{40}或R_{40}及R_{45}為-OCH_2O-或-OCH_2CH_2O-，其中-OCH_2O-或-OCH_2CH_2O-之亞甲基各自視情況經一或兩個C_1-C_4烷基取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}及R_{11}連同其所連接之氮一起形成視情況包括為NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或

NO_2之基團取代的苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基，且另外R_{11}可為H。

在另一態樣中，本文提供式4a、4b、4c、4d(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、4e、4f及/或4g之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F)、C_1-C_4烷基、-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H，而另一者為H、鹵素或C_1-C_4烷基，且另一者為-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一

實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-$NR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三

者為H，而另一者為-$SO_2NR_{11}R_{11}$或-$NR_{11}SO_2R_{10}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)$NR_{11}R_{11}$或-NR_{11}C(O)R_{10}。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施

例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之兩者為H，而一者為甲基且另一者為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$或-$NR_{11}C(O)R_{10}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-$C(O)OR_{11}$。在另一實施例中，R_{11}為H或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在另一態樣中，本文提供式4a、4b、4c、4d(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、4e、4f及/或4g之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_6環烷基、苯氧基、C_2-C_6烷醯

基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少一者為鹵素(例如F、Cl或Br)。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為鹵素(例如F、Cl或Br)，其中鹵素可相同或不同。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H；且B環為未經取代之吡唑基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}與其所連接之碳形成雜環烷基環。在另一實施例中，雜環烷基環為-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-OC(O)O-。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另

一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)且位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、苯氧基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、

C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、環丙基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基、C_2-C_4烯基、肟、C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)，均為H或均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，R_{30}或R_{45}中之一者為H，而另一者為F或Cl。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、環丙基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素，其限制條件為R_{30}與R_{45}中之至少一者不為H。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，R_{30}為鹵素，而R_{45}為H。在另一實施例中，R_{30}為H，而R_{45}為鹵素。在另一實施例中，R_{30}為環丙基，而R_{45}為H。在另一實施例中，R_{30}為H，而R_{45}為環丙基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4

烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、甲基或甲氧基。在另一實施例中，R_{30}為鹵素。在另一實施例中，R_{45}為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、苯氧基、苯基或苯基C_1-C_4烷基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷

氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；且一個R_{51}基團為鹵素或OH，而另一R_{51}基團為H。在另一實施例中，B環未經取代。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；且一個R_{51}基團為鹵素或OH，而另一R_{51}基團為H。在另一實施例中，B環未經取代。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少一者為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之兩者為H。

在另一態樣中，本文提供式4a、4b、4c、4d(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、4e、4f及/或4g之化

合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基或C_2-C_8鹵炔基；其限制條件為稠合芳基環(R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}基團所連接之環)之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。在另一實施例中，雜環烷基環為哌啶基、吡咯啶基或嗎啉基且雜芳基環為吡唑基、咪唑基或吡啶基，其中雜環烷基或雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。在另一實施例中，雜環烷基環為各自視情況經1或2個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的哌啶基或吡咯啶基，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。在另一實施例中，雜芳基環為各自視情況經1或2個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的吡唑基、咪唑基或吡啶基，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。

在另一態樣中，本文提供式4a、4b、4c、4d(當C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯并環時)、4e、4f及/或4g之化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基；其限制條件為稠合芳基環之兩個相鄰碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥

基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基，且R_{35}、R_{40}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{35}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基，且R_{40}、R_{45}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基，且R_{30}、R_{35}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在一態樣中，式4化合物為式4a化合物。

在一態樣中，式4化合物為式4b化合物。

在一態樣中，式4化合物為式4c化合物。

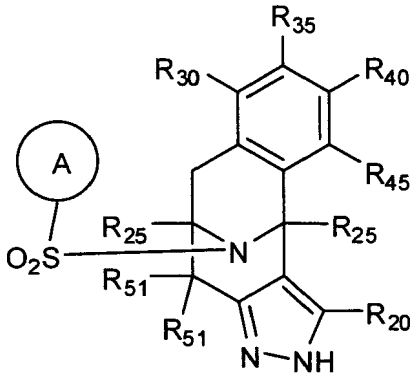
在一態樣中，式4化合物為式4d化合物。

在一態樣中，式4化合物為式4e化合物。

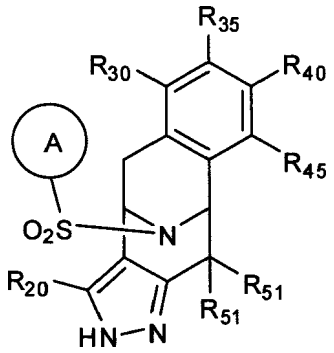
在一態樣中，式4化合物為式4f化合物。

在一態樣中，式4化合物為式4g化合物。

在一態樣中，式4化合物具有式4f1及4g1：



式4f1



式4g1

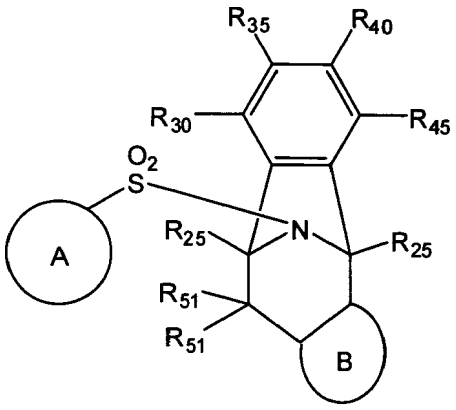
包括其立體異構體、互變異構體及立體異構體及/或互變異構體之混合物及/或醫藥用鹽，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}、R_{45}及A環如前文所定義；R_{20}為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6二烷基胺基、鹵基、CF_3或-$NHC(O)CH_3$；且R_{51}為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH、側氧基、$=CH_2$、=NOH、$=NOCH_3$、$=NOCH_2CH_3$或CF_3。在一實施例中，R_{20}為H。在另一實施例中，R_{20}為甲基。在另一實施例中，R_{51}為H。在另一實施例中，R_{51}為F。在另一實施例中，R_{51}為OH。在另一實施例中，R_{51}為CF_3。在另一實施例中，R_{51}為H且R_{51}為F或Cl。在另一實施例中，R_{51}為OH。在另一實施例中，R_{51}為H。在另一實施例中，R_{20}為H且R_{51}為F。在另一實施例中，R_{20}為H且R_{51}為OH。在另

一實施例中，R_{20}為H且偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，R_{20}為甲基且偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，R_{20}為H且偕R_{51}基團形成$=CH_2$基團。在另一實施例中，R_{20}為甲基且偕R_{51}基團形成$=CH_2$基團。在另一實施例中，R_{20}為H且偕R_{51}基團形成=NOH、$=NOCH_3$或$=NOCH_2CH_3$。在另一實施例中，R_{20}為甲基且偕R_{51}基團形成=NOH、$=NOCH_3$或$=NOCH_2CH_3$。

在一態樣中，式4化合物為式4f1化合物。

在另一態樣中，式4化合物為式4g1化合物。

在一態樣中，本文提供式4h化合物，亦即具有下式之式4化合物



包括其對映異構體及/或醫藥學上可接受之鹽，其中

B環為各自視情況經以下基團取代之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基：$-NR_{11}-C_2-C_6$烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或CN；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-$C(O)OR_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基C_1-C_6烷基、雜芳基(其中雜芳基為噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基，且其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基烷基、雜環烷基(其中雜環烷基為吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基或嗎啉基，其中雜環烷基各自視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、苯基、萘基、苯氧基、萘氧基或苯基C_1-C_6烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經1至5個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代；且

其中稠合芳基環之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基(例如-OCH_2O-或-OCH_2CH_2O-)或雜芳基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代；或

稠合芳基環之兩個相鄰碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或

NO_2之基團取代的苯并環；

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素(例如F、Cl或Br)、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或-CN；或當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之碳可形成3至6員環烷基或雜環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成烯基；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)；

[3.3.1]、[3.2.1]或[2.2.1]環系統中之非橋頭碳(及其上任何取代基)可經NR_{15}基團置換。在另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；

或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子的3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基(例如苯基或萘基，其中苯基較佳)，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、

CN或NO_2之基團取代；

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基(諸如苯基或萘基，更佳為苯基)、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。在另一實施例中，B環為視情況經-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_4烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基C_1-C_4烷基、鹵基、CF_3、OCF_3或CN取代之吡唑基。

在另一態樣中，本文提供式4h化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代。在此態樣之一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α

位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F)、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、CN或-C_1-C_3烷基-烷氧基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、CF_3、OCF_3、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_2烷基-OH、CN或-C_1-C_2烷基-C_1-C_4烷氧基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基或-$C(O)OR_{11}$。在另一實施例中，鹵烯基及鹵炔基之鹵基部分為F、Cl或Br。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之兩者為H，而其餘基團中之至少一者為鹵素、C_1-C_4烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基或-$C(O)OR_{11}$。在另一實施例中，鹵烯基及鹵炔基之鹵基部分為F、Cl或Br。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、甲基、乙基、羥基、CF_3或OCF_3。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為氫。在另一實施例中，R_{40}為CF_3。在另一實施例中，R_{35}為CF_3。在另一

實施例中，R_{40}為CN。在另一實施例中，R_{35}為CN。在另一實施例中，R_{35}或R_{40}為羥基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{35}或R_{35}及R_{40}或R_{40}及R_{45}為$-OCH_2O-$或$-OCH_2CH_2O-$，其中$-OCH_2O-$或$-OCH_2CH_2O-$之亞甲基各自視情況經一或兩個C_1-C_4烷基取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}與R_{11}中之一者為CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}及R_{11}連同其所連接之氮一起可形成視情況包括為NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基或噻唑基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立

地為各自視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基C_1-C_4烷基、鹵基C_1-C_4烷氧基、CN或NO_2之基團取代的噻二唑基、三唑基或噁二唑基，且另外R_{11}可為H。

在另一態樣中，本文提供式4h化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F)、C_1-C_4烷基、-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-N$R_{11}R_{11}$、-C(O)N$R_{11}R_{11}$、-SO_2N$R_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-N$R_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)N$R_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H，而另一者為H、鹵素或C_1-C_4烷基且另一者為-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-SO_2N$R_{11}R_{11}$、-N$R_{11}R_{11}$、-C(O)N$R_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-N$R_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)N$R_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)OR_{11}、-S(O_2)R_{10}、-N$R_{11}R_{11}$、-C(O)N$R_{11}R_{11}$、-SO_2N$R_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-N$R_{11}SO_2R_{10}$或-O-C(O)N$R_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基

團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-$NR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-$SO_2NR_{11}R_{11}$或-$NR_{11}SO_2R_{10}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者

為H，而另一者為-C(O)$NR_{11}R_{11}$或-NR_{11}C(O)R_{10}。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之兩者為H，而一者為甲基且另一者為-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$或-NR_{11}C(O)R_{10}。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}

基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H，而另一者為-C(O)OR_{11}。在另一實施例中，R_{11}為H或C_1-C_4烷基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在另一態樣中，本文提供式4h化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、苯氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之三者為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H；且

B環為未經取代之吡唑基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H；B環為未經取代之吡唑基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H；B環為未經取代之吡唑基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H；B環為未經取代之吡唑基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H；B環為未經取代之吡唑基；且位於B環α位之偕R_{51}基團均為H或一者為H且另一者為F或OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}與其所連接之碳形成雜環烷基環。在另一實施例中，雜環烷基環為-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-OC(O)O-。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨

立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團均為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)且位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)且位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)且位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、苯氧基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}及R_{45}為H；且R_{35}及R_{40}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶

基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，R_{30}或R_{45}中之一者為H，而另一者為F或Cl。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，R_{30}或R_{45}中之一者為H，而另一者為F或Cl。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或C_2-C_6烷醯基；且位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧

基或C_2-C_6烷醯基；其限制條件為R_{30}與R_{45}中之至少一者不為H。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，R_{30}為鹵素，而R_{45}為H。在另一實施例中，R_{30}為H，而R_{45}為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、甲基或甲氧基。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，R_{30}為鹵素。在另一實施例中，R_{45}為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷

氧基、C_2-C_6烷醯基、苯氧基、苯基或苯基C_1-C_4烷基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為氫。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團中之至少一者為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}及R_{40}為H；且R_{30}及R_{45}獨立地為鹵素(例如F、Cl或Br)、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基或噻吩基。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；且一個R_{51}基團為鹵素或OH，而另一R_{51}基團為H。在另一實施例中，B環未經取代。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少兩者為H。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；且一個R_{51}基團為鹵素或OH，而另一R_{51}基團為H。在另一實施例中，B環未經取代。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}中之至少一者為鹵素(例如F、Cl或Br)、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}

中之兩者為H。

在另一態樣中，本文提供式4h化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基；其限制條件為稠合芳基環(R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}基團所連接之環)之兩個相鄰碳視情況形成視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。在另一實施例中，雜環烷基環為哌啶基、吡咯啶基或嗎啉基且雜芳基環為吡唑基、咪唑基或吡啶基，其中雜環烷基或雜芳基各自視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。在另一實施例中，雜環烷基環為各自視情況經1或2個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的哌啶基或吡咯啶基，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。在另一實施例中，雜芳基環為各自視情況經1或2個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的吡唑基、咪唑基或吡啶基，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代。

在另一態樣中，本文提供式4h化合物，其中R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_2-C_6烷醯基；其限制條件為稠合芳基環之兩個相鄰碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基

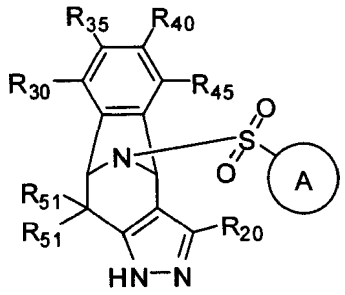
團取代的苯并環。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基且R_{35}、R_{40}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{35}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基且R_{40}、R_{45}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

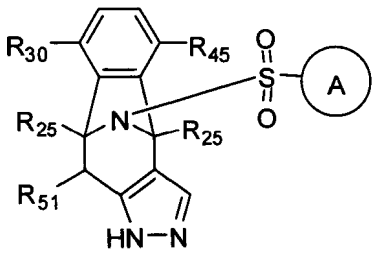
在此態樣之一實施例中，R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基且R_{30}、R_{35}與其所連接之碳形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。在另一實施例中，苯并環未經取代。

在另一態樣中，本文提供式4i化合物或鹽，亦即具有下式之式4h之化合物及/或鹽：



或其醫藥學上可接受之溶劑合物、鹽或混合物，其中A環係如下文所定義且R_{30}、R_{35}、R_{40}、R_{45}及R_{51}係如前文所定義且R_{20}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、$-NR_{11}C(O)CH_3$、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、鹵基、CF_3、CN或$-NHC(O)CH_3$；其中R_{11}為H或C_1-C_6烷基。在另一實施例中，R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、$-C_1$-C_3烷基-OH、$-C_1$-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、$-S(O_2)R_{10}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代。

在另一態樣中，式4i化合物為式4i1之化合物或鹽：



包括其立體異構體、互變異構體及立體異構體及/或互變異構體之混合物及/或醫藥用鹽，其中

R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代；且

R_{51}為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH或CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH或-C_1-C_3烷基-烷氧基；且R_{51}為H、甲基、乙基、F、Cl、Br或CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH或-C_1-C_3烷基-烷氧基；且R_{51}為CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}與R_{45}中之至少一者為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基或$-C(O)OR_{11}$；

且R_{51}為H、甲基、乙基、F、Cl、Br或CF_3。在另一實施例中，R_{11}為H或C_1-C_4烷基。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_2烷基-OH或-C_1-C_2烷基-C_1-C_4烷氧基；且R_{51}為H、甲基、乙基、F、Cl或CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、F或Cl；且R_{51}為H、F、Cl或Br。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}與R_{45}中之至少一者為F；且R_{51}為H、F或OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}與R_{45}中僅一者為F，而另一者為H；且R_{51}為H、F或OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}與R_{45}均為H；且R_{51}為H或F。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}與R_{45}均為H；且R_{51}為F。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}與R_{45}均為H；且R_{51}為OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}與R_{45}中之一者為H，而另一者為F且R_{51}為OH。

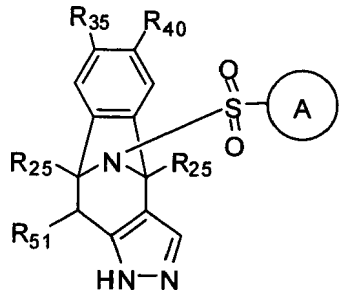
在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{45}及R_{51}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{45}及R_{51}中僅一者為F。

在此態樣之另一實施例中，R_{30}、R_{45}及R_{51}為F。

在此態樣之一實施例中，R_{30}及R_{45}獨立地為H、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯基；其中R_{11}各自獨立地為H或C_1-C_4烷基。

在另一態樣中，式4i化合物為式4i2化合物：



包括其立體異構體、互變異構體及立體異構體及/或互變異構體之混合物及/或醫藥用鹽，其中

R_{35}及R_{40}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、$-C_1$-C_3烷基-OH、$-C_1$-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代；且

R_{51}為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH或CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_{35}及R_{40}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH或-C_1-C_3烷基-烷氧基；且R_{51}為H、甲基、乙基、F、Cl或CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_{35}及R_{40}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH或-C_1-C_3烷基-烷氧基；且R_{51}為CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基。

在此態樣之一實施例中，R_{35}與R_{40}中之至少一者為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基或-C(O)OR_{11}；且R_{51}為H、甲基、乙基、F、Cl、Br或CF_3。在另一實施例中，R_{11}為H或C_1-C_4烷基。

在此態樣之一實施例中，R_{35}及R_{40}獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_2烷基-OH或-C_1-C_2烷基-C_1-C_4烷氧基；且R_{51}為H、甲基、乙基、F、Cl或CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_{35}及R_{40}獨立地為H、F或Cl；且R_{51}為H、F或Cl。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}中之至少一者為F；且R_{51}為H、F或OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}中僅一者為F，而另一者為H；且R_{51}為H、F或OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}均為H；且R_{51}為H、F、Cl或Br。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}均為H；且R_{51}為

CN、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}均為H；且R_{51}為F。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}均為H；且R_{51}為OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}與R_{40}中之一者為H，而另一者為F且R_{51}為OH。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}、R_{40}及R_{51}為H。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}、R_{40}及R_{51}中僅一者為F。

在此態樣之另一實施例中，R_{35}、R_{40}及R_{51}為F。

在此態樣之一實施例中，R_{35}及R_{40}獨立地為H、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯基；其中R_{11}各自獨立地為H或C_1-C_4烷基。

在另一態樣中，本文提供化合物，其中C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯基；或雜芳基，其中雜芳基視情況經以下基團取代：H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、$-C_1$-C_3烷基-OH、$-C_1$-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、$-S(O_2)R_{10}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一

或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基烷基、環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、$-C_1$-C_6烷基-OH、$-C_1$-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、芳氧基、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基烷基、雜芳基(其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基烷基、雜環烷基(其中雜環烷基各自視情況經例如一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、芳基、芳氧基或芳基烷基，其中以上基團之芳基部分視情況經例如一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；且

其中當C環為芳基或雜芳基時，C環之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經一或多個獨立地為烷基、烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中烷醯基視情況進一步經至多3個鹵原子取代；或C環之兩個相鄰碳視情況形成視情況經例如1至4個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。

在另一態樣中，本文提供式4j化合物，亦即式4、4a、4b、4c及/或4d之化合物，其中C環為視情況經一或多個各

自獨立之以下基團取代的雜芳基或雜環烷基環：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-C(O)OR_{11}、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。在另一實施例中，C環視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)取代。在另一實施例中，C環未經取代。在一實施例中，R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，C環為經至少一個為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基之基團取代的雜芳基。

在此態樣之另一實施例中，C環為經至少一個以下基團取代之雜芳基：-C(O)OR_{11}、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯

基。

在此態樣之另一實施例中，C環為經至少一個以下基團取代的雜芳基：噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之另一實施例中，C環為經至少一個為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基或C_2-C_8鹵炔基之基團取代的雜環烷基。

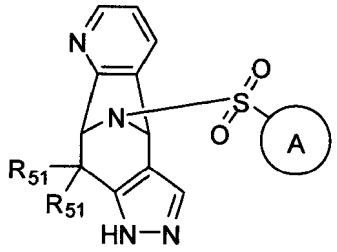
在此態樣之另一實施例中，C環為經至少一個以下基團取代之雜環烷基：-C(O)OR_{11}、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$或C_2-C_6烷醯基。

在此態樣之另一實施例中，C環為經至少一個為噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基之基團取代的雜環烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

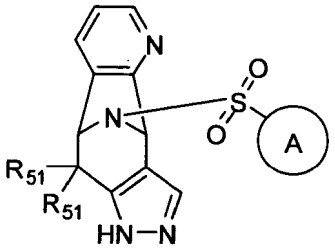
在此態樣之一實施例中，C環為視情況經取代(如上所

述)之吡啶基環。在另一實施例中，C環為未經取代之吡啶基環。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為H。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

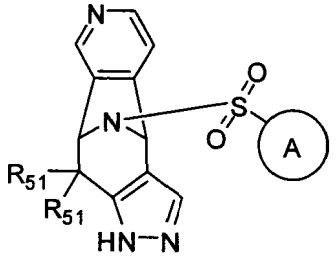
在此態樣之另一實施例中，式4j化合物具有以下各式：



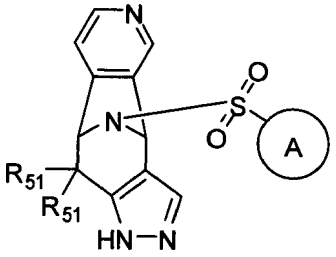
式4k1



式4k2



式4k3



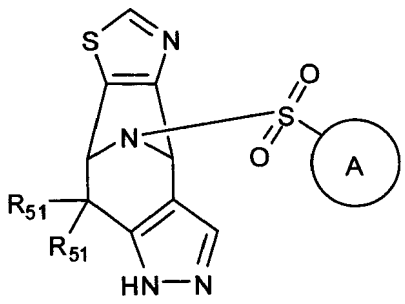
式4k4

其中R_{51}各自為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、OH、CF_3或兩個R_{51}基團形成側氧基。在一實施例中，至少一個R_{51}為H。在另一實施例中，一個R_{51}為H，而另一R_{51}為F或Cl。在另一實施例中，

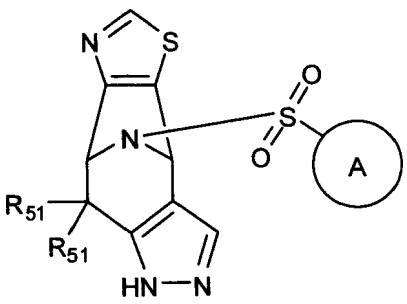
一個R_{51}為H，而另一R_{51}為OH。在另一實施例中，兩個R_{51}基團均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，兩個R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經取代(如上所述)之噻唑基環。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為H。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之另一實施例中，式4j化合物具有以下各式：



式411



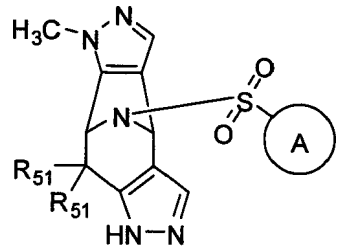
式412

其中R_{51}各自為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、OH、CF_3或兩個R_{51}基團形成側氧基。在一實施例中，至少一個R_{51}為H。在另一實施例中，一個R_{51}為H，而另一R_{51}為F或Cl。在另一實施例中，一個

R_{51}為H，而另一R_{51}為OH。在另一實施例中，兩個R_{51}基團均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，兩個R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經取代(如上所述)之吡唑基環。在另一實施例中，C環為未經取代之吡唑基環。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為H。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，C環經C_1-C_4烷基取代。在此態樣之另一實施例中，R_{51}基團中之一者為H，而另一者為鹵素或OH。

在此態樣之另一實施例中，式4j化合物具有下式：



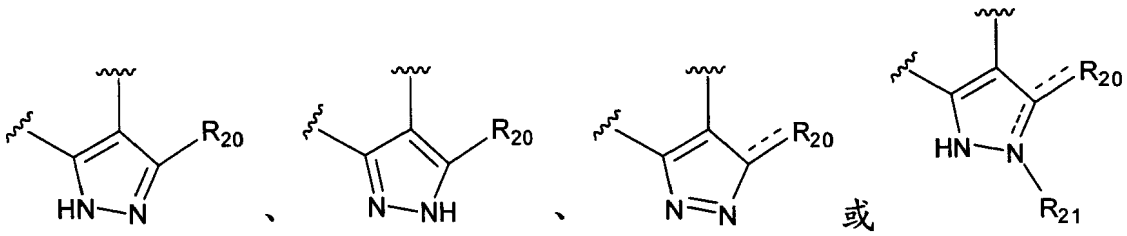
式4m

其中R_{51}各自為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、OH、CF_3或兩個R_{51}基團形成側氧基。在一實施例中，至少一個R_{51}為H。在另一實施例中，一個R_{51}為H，而另一R_{51}為F或Cl。在另一實施例中，一個R_{51}為H，而另一R_{51}為OH。在另一實施例中，兩個R_{51}基團

均為鹵素(例如F)。在另一實施例中，兩個R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成C_2-C_4烯基。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成肟或C_1-C_4烷基化肟(例如O-甲基肟)。

在此態樣之一實施例中，C環為視情況經取代(如上所述)之噻吩基環。在另一實施例中，C環為未經取代之噻吩基環。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為H。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團均為鹵素。在另一實施例中，位於B環α位之兩個R_{51}基團均為F。在另一實施例中，位於B環α位之偕R_{51}基團形成側氧基。在另一實施例中，C環經C_1-C_4烷基取代。在此態樣之另一實施例中，R_{51}基團中之一者為H，而另一者為鹵素或OH。

在另一態樣中，本文提供式1(及其態樣及實施例)、2(及其態樣及實施例)、3(及其態樣及實施例)及4(及其態樣及實施例)之化合物(其限制條件為B環不另外定義)，其中B環為

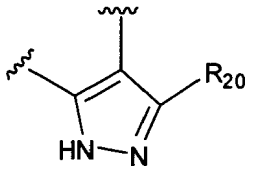


其中虛鍵表示視情況存在之第二鍵；

R_{20}為H、側氧基(僅在雙鍵連接於R_{20}時)、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、胺基、C_1-C_6烷基胺基、C_1-C_6二烷基胺基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、鹵基、CF_3或$-NHC(O)CH_3$；

R_{21}不存在或為氫；其限制條件為當環式中存在兩個虛鍵時僅一者可形成雙鍵；更進一步，當連接於氮之虛鍵為一鍵且由此形成雙鍵時，R_{21}不存在。

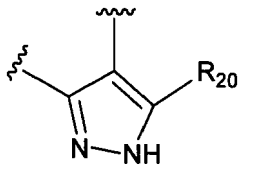
在此態樣之另一實施例中，B環具有下式：



，

其中R_{20}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、鹵基或CF_3。在另一實施例中，R_{20}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、鹵基或CF_3。在另一實施例中，R_{20}為H。

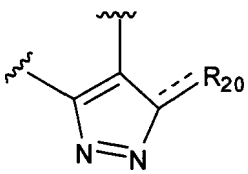
在此態樣之另一實施例中，B環具有下式：



，

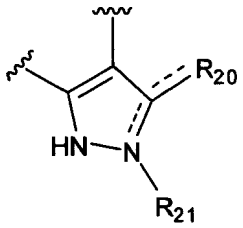
其中R_{20}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、鹵基或CF_3。在另一實施例中，R_{20}為H。

在此態樣之另一實施例中，B環具有下式：



其中R_{20}為H、側氧基(僅在雙鍵連接於R_{20}時)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、鹵基或CF_3；其中虛鍵表示視情況存在之第二鍵。在另一實施例中，R_{20}為側氧基且虛線為一鍵。在另一實施例中，R_{20}為H。

在此態樣之另一實施例中，B環具有下式：

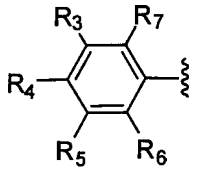


R_{20}為H、側氧基(僅在雙鍵連接於R_{20}時)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、鹵基或CF_3；且R_{21}不存在或為氫；且其中虛鍵表示視情況存在之第二鍵；其限制條件為兩個虛鍵中僅一者可為第二鍵且由此形成雙鍵；更進一步，當連接於氮之虛鍵為一鍵且由此形成連接氮於之雙鍵時，R_{21}不存在。

在另一態樣中，在式1(及其態樣及實施例)、2(及其態樣及實施例)、3(及其態樣及實施例)及4(及其態樣及實施例)之化合物中，A環為視情況在可取代位置經以下基團取代之苯基或萘基(較佳苯基)：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、$-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、

-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中-OCH_2O-或-OCH_2CH_2O-之亞甲基各自視情況經一或兩個C_1-C_4烷基取代。

在此態樣之一實施例中，A環為苯基且具有下式：



，

其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代；或

R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中烷醯基視情

況經至多3個鹵原子取代；或

R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。

在此態樣之一實施例中，R_3為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基或CN；R_4為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵烷氧基、CN、苯氧基、$-SO_2$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或苯基；且R_5為H、C_1-C_6烷基、$-SO_2$-$NR_{11}R_{11}$或鹵素。

在此態樣之一實施例中，R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、CN、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-C_1-C_4烷氧基、苯氧基、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_4烷醯基。在另一實施例中，R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之一實施例中，R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基

(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_6及R_7獨立地為H或甲基。

在此態樣之一實施例中，R_3及R_5獨立地為H、鹵基、CF_3、CHF_2或甲基。

在此態樣之一實施例中，R_4、R_6及R_7獨立地為H、鹵基、CF_3、CHF_2或甲基。

在此態樣之一實施例中，R_4為H、鹵素(在一態樣中，為I、Br、F或Cl)、視情況經鹵素或羥基取代之C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、OCF_3或CN。

在此態樣之一實施例中，R_4為苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或苯基。

在此態樣之一實施例中，R_4為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_4為-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-$NR_{11}SO_2R_{10}$。

在此態樣之一實施例中，R_4為-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-$NR_{11}SO_2R_{10}$且R_3、R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為-$C(O)NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_4為-$C(O)NR_{11}R_{11}$且R_3、R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_4為-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$且R_3、

R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為$-NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之一實施例中，R_4為$-NR_{11}R_{11}$且R_3、R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_3、R_4、R_5、R_6及R_7為H、鹵基、CF_3、CHF_2或甲基。

在此態樣之一實施例中，R_3、R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為氯。

在此態樣之一實施例中，R_4為氯且R_3、R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為三鹵甲基且R_3、R_5、R_6及R_7為H。在一實施例中，R_4為CCl_3或CF_3。在另一實施例中，R_4為CF_3。

在此態樣之一實施例中，R_3、R_4或R_5中之至少一者為氯且R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_3為氫、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或CN；R_4為氫、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3、OCF_3、CN、苯氧基、$-SO_2$-(C_1-C_4烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_1-C_4烷醯基，且R_5為氫、C_1-C_4烷基、$-SO_2NR_{11}R_{11}$或鹵素。在一實施例中，R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為鹵素(在一態樣中，為F或Cl)、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3、OCF_3或CN。在另一

實施例中，R_3、R_5、R_6及R_7為氫。

在此態樣之一實施例中，R_4、R_5、R_6及R_7為氫。

在此態樣之一實施例中，R_3為氫、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3或CN；R_4為噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或苯基；且R_5為氫、C_1-C_4烷基、$-SO_2NR_{11}R_{11}$或鹵素。在此態樣之一實施例中，R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_3為$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$，R_4為H、C_1-C_4烷基或鹵素，且R_5、R_6及R_7為H。

在此態樣之一實施例中，R_4為鹵素(在一態樣中，為F或Cl)、CH_3、OCH_3、CF_3或OCF_3。

在此態樣之一實施例中，R_3為氫、鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、CF_3或CN；R_4為氫、鹵素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2鹵烷基、C_1-C_2鹵烷氧基、CN、$-NR_{11}R_{11}$、C_2-C_3烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、呋喃基或噻吩基；R_5為氫、CH_3或F；且R_6及R_7獨立地為氫或鹵素。

在此態樣之一實施例中，R_4為CF_3或OCF_3。在一實施例中，R_6及R_7為H。在另一實施例中，R_3及R_5亦為H。

在此態樣之一實施例中，R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1或2個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。

在此態樣之一實施例中，R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成各自視情況經1、2或3個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的吡啶基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡咯啶基、哌啶基環，其中烷醯基視情況經至多3個鹵原子(例如F)取代。

在此態樣之一實施例中，R_6及R_7獨立地為氫或甲基。

在此態樣之一實施例中，R_3及R_5獨立地為氫、鹵基或甲基。

在此態樣之一實施例中，R_3及R_4或R_5及R_6為-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-，其中-OCH_2O-或-OCH_2CH_2O-之亞甲基各自視情況經一或兩個C_1-C_4烷基取代。在一實施例中，各亞甲基未經取代。在另一實施例中，至少一個亞甲基經至少一個C_1-C_4烷基取代。

在此態樣之一實施例中，R_{11}在每次出現時獨立地為H或C_1-C_5烷基。在另一實施例中，R_{10}為C_1-C_4烷基或苯基。

在另一態樣中，在式1(及其態樣及實施例)、2(及其態樣及實施例)、3(及其態樣及實施例)及4(及其態樣及實施例)之化合物中，A環為視情況在可取代位置經以下基團取代之C_3-C_8環烷基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基

C_1-C_4烷基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之一實施例中，C_3-C_8環烷基視情況在可取代位置經鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、羥基或C_1-C_4羥基烷基取代。在一實施例中，C_3-C_8環烷基經一個基團取代。在一實施例中，C_3-C_8環烷基經一個為$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代，其中R_{10}及R_{11}獨立地為C_1-C_4烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，C_3-C_8環烷基經一或兩個獨立地為甲氧基、乙氧基、甲基、乙基或鹵素之基團取代。

在此態樣之一實施例中，A環為未經取代之環丙基。

在此態樣之一實施例中，A環為未經取代之環丁基。

在此態樣之一實施例中，A環為未經取代之環戊基。

在此態樣之一實施例中，A環為未經取代之環己基。

在此態樣之一實施例中，A環為未經取代之環庚基。

在此態樣之一實施例中，A環為未經取代之環辛基。

在另一態樣中，在式1(及其態樣及實施例)、2(及其態樣及實施例)、3(及其態樣及實施例)及4(及其態樣及實施例)之化合物中，A環為例如吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基或咪唑基之雜芳基，其各自視情況在一或多個可取代位置經以下基團取

代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在此態樣之一實施例中，吡啶基經一個C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)取代。在此態樣之另一實施例中，吡啶基為5-(三氟甲基)吡啶-2-基或6-(三氟甲基)吡啶-3-基。在此態樣之另一實施例中，吡啶基為6-(三氟甲基)吡啶-3-基。在另一實施例中，吡啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡啶基經一個為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取

代。在另一實施例中，吡啶基經一個為-SO_2-(C_1-C_6烷基)或-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的嘧啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，嘧啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，嘧啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，嘧啶基經一個為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，嘧啶基經一個為-SO_2-(C_1-C_6烷基)或-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，嘧啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，嘧啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的噠嗪基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯

基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，噠嗪基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，噠嗪基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，噠嗪基經一個為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，噠嗪基經一個為-SO_2-(C_1-C_6烷基)或-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，噠嗪基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，噠嗪基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡嗪基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡嗪基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡嗪基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡嗪基經一個為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡嗪基經一個為-SO_2-(C_1-C_6烷基)或-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡嗪基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基

之基團取代。在另一實施例中，吡嗪基未經取代。

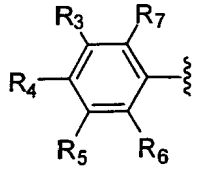
在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的噻吩基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6烷基)$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，噻吩基經一個鹵素(例如氯)取代。在一實施例中，噻吩基在5位經Cl取代。在另一實施例中，雜芳基為5-氯噻吩-2-基。在另一實施例中，噻吩基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，噻吩基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，噻吩基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6烷基)$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，噻吩基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，噻吩基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的呋喃基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6烷基)$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立

地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，呋喃基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，呋喃基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，呋喃基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，呋喃基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6$烷基)或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，呋喃基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，呋喃基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜芳基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡咯基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6$烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6$烷基)或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯基未經取代。

在另一態樣中，在式1(及其態樣及實施例)、2(及其態樣及實施例)、3(及其態樣及實施例)及4(及其態樣及實施例)之化合物中，A環為：



其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-C_1-C_4烷氧基、苯氧基、$-S(O_2)R_{10}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_4烷醯基；或

A環為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中

R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。

在此態樣之另一實施例中，A環為各自視情況經鹵素或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3或CHF_2)取代之苯基或吡啶基。

在此態樣之另一實施例中，A環為經R_3、R_4、R_5、R_6及R_7取代之苯基，其中R_4為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3、OCF_3或CN；且R_3、R_5、R_6及R_7為氫。

在此態樣之另一實施例中，A環為視情況經一個鹵素或CF_3取代之吡啶基。

在另一態樣中，在式1(及其態樣及實施例)、2(及其態樣及實施例)、3(及其態樣及實施例)及4(及其態樣及實施例)之化合物中，A環為吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基或硫嗎啉基-S,S-二氧化物之雜環烷基，其中以上各環視情況在可取代位置經以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中以上基團之苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)或鹵素之基團取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡咯啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯

基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為-SO_2-(C_1-C_6烷基)或-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的哌啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為-SO_2-(C_1-C_6烷基)或-$SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷

基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的哌嗪基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6$烷基$)$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6$烷基$)$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的嗎啉基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6$烷基$)$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立

地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6$烷基$)$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的硫嗎啉基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6$烷基$)$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6$烷基$)$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷

基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基未經取代。

在此態樣之一實施例中，雜環烷基為視情況在一或多個可取代位置上經各自獨立之以下基團取代的硫嗎啉基-S,S-二氧化物：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2-(C_1-C_6烷基)$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。在一些實施例中，吡咯啶基經一個鹵素(例如氯)取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為鹵素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一個為$-SO_2-(C_1-C_6烷基)$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或羥基之基團取代。在另一實施例中，吡咯啶基未經取代。

在另一態樣中，本文提供式1、2、3及4之化合物以及其所有態樣及實施例，其中R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、$-C(O)OR_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-(C_1-C_6烷基)-C(O)OR_{11}$、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、$-CONR_{11}R_{11}$、CN、C_1-C_6烷基-CN或羥基C_1-C_6烷基。在一實施例中，兩個R_{25}基團相同。在另一實施例中，兩個R_{25}基團不同。

在此態樣之一實施例中，R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、羥基C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基烷基。在另一實施例中，R_{25}為H或未經取代之C_1-C_4烷基(例如CH_3)。在另一實施例中，R_{25}為H或羥基C_1-C_4烷基(例如羥基甲基)。在另一實施例中，R_{25}為H或C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{25}為H或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3、CHF_2、CH_2F、CH_2Cl)。在另一實施例中，R_{25}為C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3、CHF_2、CH_2F、CH_2Cl)。在另一實施例中，R_{25}為C_1-C_4烷基或羥基C_1-C_4烷基(例如羥基甲基)。在另一實施例中，R_{25}為C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基。

在此態樣之一實施例中，R_{25}各自獨立地為H、-C(O)OR_{11}、-(C_1-C_6烷基)-C(O)OR_{11}。在另一實施例中，R_{25}為H或-C(O)OR_{11}、-(C_1-C_6烷基)-C(O)OR_{11}。在另一實施例中，R_{13}為H或未經取代之C_1-C_4烷基。在另一實施例中，R_{13}為H。在另一實施例中，R_{13}為經至少一個為苯基、萘基、羥基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代的C_1-C_4烷基，其中苯基及萘基未經取代。在另一實施例中，R_{13}為經苯基取代之C_1-C_4烷基，其中苯基經1至5個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基(例如CF_3)、C_1-C_4鹵烷氧基(例如OCF_3)、CN或NO_2之基團取代。

在此態樣之一實施例中，R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基-CN或CN。

在此態樣之另一實施例中，R_{25}為H、-C(O)OR_{11}或-$CONR_{11}R_{11}$。在另一實施例中，R_{11}各自獨立地為H、C_3-C_6環烷基、為吡唑基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基)、三唑基(例如1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、噁唑基、四唑基或吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、苯基、C_2-C_6烷醯基或視情況經例如-C(O)OR_{11}或烷氧基取代之C_1-C_6烷基，其中烷氧基視情況進一步經-C(O)OR_{11}取代，且其中雜芳基及芳基視情況經例如1至3個獨立地為鹵素、羥基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代：或兩個R_{11}基團連同其所連接之氮一起形成視情況含有諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環，且R_{13}為H或C_1-C_6烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、羥基C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基烷基、-C(O)OR_{11}或-C(O)$NR_{11}R_{11}$。

在此態樣之另一實施例中，R_{11}各自獨立地為H或視情況經-C(O)OR_{11}或烷氧基取代之C_1-C_4烷基，其中R_{11}為H或C_1-C_4烷基。

在此態樣之另一實施例中，R_{25}各自獨立地為H、羥基甲基、甲基或-CO_2CH_3。

在此態樣之另一實施例中，R_{25}各自為H。

式1、2、3及4之化合物包含如所揭示之本發明之磺醯胺基衍生物及/或該等化合物之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或多晶型物。此外，本發明之化合物包括由取代基之選擇產生的個別立體化學及幾何異構體、互變異構體及其混合物。某些本發明化合物可以異構體形式存在。本發明涵蓋呈純形式及混合物形式之所有該等立體異構體以及外消旋混合物。

定義

以下定義及解釋針對如包括說明書及申請專利範圍之本文獻中通篇所用的術語。在本說明書及隨附申請專利範圍通篇範圍內，指定式或名稱應涵蓋其所有異構體(諸如立體異構體、幾何異構體、光學異構體、互變異構體)及其存在該等異構體之混合物以及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，諸如水合物。

應注意，除非上下文另外清楚規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及含有「一化合物」之組合物包括兩種或兩種以上化合物之混合物。應注意，除非上下文另外清楚規定，否則術語「或」一般以其包括「及/或」之含義使用。

在指示多個取代基連接至結構的情況下，應瞭解該等取代基可相同或不同。因此，舉例而言，「視情況經1、2、3或4個R_q基團取代之R_m」表明R_m經1、2、3或4個R_q基團取代，其中該等R_q基團可相同或不同。關於含有一或多個取

代基之任何基團，熟習此項技術者應瞭解該等基團不欲引入任何在空間上不切實際及/或合成上不可行之取代或取代模式。

類澱粉前驅蛋白質APP定義為任何APP多肽，包括APP變異體、突變及同功異型物，例如如美國專利第5,766,846號中所揭示。

類澱粉β肽Aβ定義為由β-分泌酶介導之APP裂解產生的任何肽，包括具有39、40、41、42及43個胺基酸之肽且自β-分泌酶裂解位點延伸至胺基酸39、40、41、42或43。

醫藥學上可接受係指彼等自毒物學及/或安全性觀點來看可為患者所接受之性質及/或物質。

治療有效量定義為有效減弱或減輕所治療疾病之至少一種症狀或減少或延遲疾病之一或多個臨床標記或症狀發作的量。

「烷醯基」意謂醯基Alk-C(O)-，其中Alk為如本文所定義之烷基。烷醯基之實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、2-甲基-丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、戊醯基、己醯基、庚醯基、辛醯基及其類似基團。

除非另外說明，否則單獨或作為另一取代基之一部分的術語「烷基」意謂直鏈或分支鏈烴基，其可包括具有指定碳原子數之二價及多價基團(例如C_1-C_{10}意謂1至10個碳原子)。烷基通常具有1至10個碳原子，其中具有1至8個碳原子、1至6個碳原子或1至4個碳原子之烷基較佳。「低碳烷

基」為具有1至4個碳原子之烷基。在適當情況下，例如當式指示烷基為二價時或當取代基聯接形成環時，術語「烷基」包括「伸烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基及第二丁基以及例如正戊基、正己基、正庚基及正辛基之同系物及異構體。

單獨或作為另一取代基之一部分的術語「伸烷基」意謂二價(雙基)烷基，其中烷基如本文中所定義。「伸烷基」例如(但不限於)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-。「伸烷基」通常具有1至24個碳原子，在本發明中具有10個或低於10個碳原子(例如1至8個或1至6個碳原子)之伸烷基較佳。「低碳伸烷基」為具有1至4個碳原子之伸烷基。

「芳基」意謂具有單個環或多個縮合環之至少一個環為芳族烴的芳族碳環基團(例如1,2,3,4-四氫萘基、萘基)。當「芳基」包括非芳族環(諸如在1,2,3,4-四氫萘基中)或雜芳基時，則「芳基」經由芳族烴環連接至分子之核心/其餘部分。芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、喹啉基、二氫茚基、茚基、二氫萘基、茀基、萘滿基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基或6,7,8,9-四氫-5H-苯并[a]環庚烯基。較佳「芳基」包括苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基。尤其較佳為苯基。

「芳氧基」意謂基團-O-芳基，其中芳基如本文所定義。芳氧基之芳基部分更佳為苯基或萘基，更佳為苯基。

「芳基烷基」意謂基團-烷基-芳基，其中烷基及芳基如

本文所定義。

在本發明中術語「鹵素」意謂氟、溴、氯及/或碘。

單獨或作為另一取代基之一部分的術語「烯基」係指具有2至12個碳原子及至少一個碳碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。典型烯基具有2至10個碳原子及至少一個雙鍵。較佳烯基具有2至8個碳原子或2至6個碳原子及1至3個雙鍵。例示性「烯基」包括乙烯基、2-丙烯基、1-丁-3-烯基、巴豆基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、2-異戊烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基及其類似基團。

單獨或作為另一取代基之一部分的術語「炔基」係指具有2至12個碳原子及至少一個參鍵之直鏈或分支鏈不飽和或多不飽和烴基。典型「炔基」具有2至10個碳原子及至少一個參鍵。較佳「炔基」具有2至6個碳原子及至少一個參鍵。例示性「炔基」包括丙-1-炔基、丙-2-炔基(亦即，炔丙基)、乙炔基及3-丁炔基。

單獨或與其他術語組合之術語「環烷基」表示具有3至8個碳原子之飽和碳環基團，其中具有3至6個碳原子之環烷基(例如C_3-C_6環烷基)較佳。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及其類似基團。術語「環烷基」亦包括橋式、多環(例如雙環)結構，諸如降蒈基、金剛烷基及雙環[2.2.1]庚基。「環烷基」可與至少一個(例如1至3個)選自芳族(例如苯基)、雜芳族(例如吡啶基)或非芳族(例如雜環)環之其他環稠合。當「環烷基」與芳基環、雜芳基環或雜環稠合時，稠合環

系統之「環烷基」部分與分子之核心/其餘部分連接。

「側氧基」意謂基團=O。

在本發明中「鹵素」意謂氟、溴、氯及/或碘。

「鹵烷基」意謂一或多個氫經鹵素置換之具有如上文所定義之含義的烷基。該等鹵烷基之實例包括氟甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基及其類似基團。

術語「雜芳基」或「雜芳族」係指含有至少一個選自N、O、S、Si及B(較佳N、O及S)之雜原子(例如1至5個雜原子且較佳1-3個雜原子)的多不飽和5、6或7員芳族部分，其中氮原子及硫原子視情況經氧化且氮原子視情況季銨化。「雜芳基」可為單個環或與其他芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基環(例如1至3個其他環)稠合。當「雜芳基」包括稠合芳基、環烷基或雜環烷基環時，「雜芳基」經由雜芳基環與分子之核心/其餘部分連接。雜芳基可經由碳原子或雜原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、噠嗪基、吡嗪基、異吲哚基、異喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、咪唑基、異噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、吲哚嗪基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、異噻唑基、嘌啶基、異唑烷基、唑烷基、四氫異喹啉基、異吲哚啉基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異苯并噻吩基、苯

并噁唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、嘌呤基、苯并間二氧雜環戊烯基、三嗪基、喋啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氫苯并異噁嗪基、苯并異噁嗪基、苯并噁嗪基、二氫苯并異噻嗪基、苯并哌喃基、苯并硫哌喃基、吃烯酮基、吃酮基、吡啶基-N-氧化物、四氫喹啉基、二氫喹啉基、二氫喹啉酮基、二氫異喹啉酮基、二氫香豆素基、二氫異香豆素基、異吲哚啉酮基、苯并二噁烷基、苯并噁唑啉酮基、吡咯基N-氧化物、嘧啶基N-氧化物、噠嗪基N-氧化物、吡嗪基N-氧化物、喹啉基N-氧化物、吲哚基N-氧化物、吲哚啉基N-氧化物、異喹啉基N-氧化物、喹唑啉基N-氧化物、喹喔啉基N-氧化物、酞嗪基N-氧化物、咪唑基N-氧化物、異噁唑基N-氧化物、噁唑基N-氧化物、噻唑基N-氧化物、吲哚嗪基N-氧化物、吲唑基N-氧化物、苯并噻唑基N-氧化物、苯并咪唑基N-氧化物、吡咯基N-氧化物、噁二唑基N-氧化物、噻二唑基N-氧化物、三唑基N-氧化物、四唑基N-氧化物、苯并硫哌喃基S-氧化物、苯并硫哌喃基S,S-二氧化物。較佳雜芳基包括咪唑基、吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基。其他例示性雜芳基包括1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-

吡啶基、3-吡啶基、吡啶-4-基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、噁唑基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹喏啉基、5-喹喏啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。

單獨或與其他術語組合之術語「雜環烷基」、「雜環」或「雜環基」表示含有至少一個且至多5個雜原子(例如1至4個選自氮、氧及硫之雜原子)之非芳族碳環(例如3至8員環且較佳4、5、6或7員環)或含有至少一個且至多10個雜原子(例如1至5個選自氮、氧及硫之雜原子)之4至8員環以熟習此項技術者已知之穩定組合的稠合環系統。「雜環」基可與一或多個芳基、雜芳基或環烷基環稠合。在該等稠合環系統中,「雜環」基經由飽和雜環連接至分子之核心/其餘部分。雜原子可佔據雜環與分子之核心/其餘部分連接之位置。本發明之例示性雜環烷基或雜環基包括嗎啉基、硫嗎啉基、硫嗎啉基S-氧化物、硫嗎啉基S,S-二氧化物、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、四氫哌喃基、哌啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、高哌啶基、高嗎啉基、高硫嗎啉基、二噁烷基、二氧戊環基、二氧戊環-2-酮基、二氫二氧雜環己二烯基、間二氧雜環戊烯-2-酮基、間二氧雜環戊烯基、高硫嗎啉基S,S-二氧化物、噁唑啶酮基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、二氫吡唑基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫呋喃基、二氫哌喃基、四氫噻吩基S-氧化物、四氫噻吩基S,S-二氧化物、高硫嗎啉基S-氧化物、1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-哌啶基、

2-哌啶基、3-哌啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基及其類似基團。

應瞭解術語「氫」或「H」亦涵蓋同位素氘及氚。氫(而非氘或氚)為較佳。

術語「神經退化性疾病」包括特徵為運動問題、諸如運動失調之任何疾病或病狀及影響認知能力(例如記憶力)之病狀以及一般與各種類型癡呆相關之病狀。「神經退化性疾病」可能與認知能力受損或喪失、認知能力潛在喪失及/或腦細胞受損或喪失有關。例示性「神經退化性疾病」包括阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS)、唐氏症候群、癡呆、多發性梗塞性癡呆、輕度認知障礙(MCI)、癲癇症、癲癇發作、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、病毒感染誘發之神經退化(例如AIDS、腦病)、創傷性腦損傷以及局部缺血及中風。

大部分化合物使用可獲自Beilstein Information Systems, Inc(Englewood, Colorado)之Autonom 2000 4.01.305、ChemDraw v.10.0(可獲自Cambridgesoft, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140)或可獲自Advanced Chemistry Development, Inc.(110 Yonge Street, 14樓，Toronto, Ontario, Canada M5c 1T4)之ACD Name pro(例如第12版)來命名。或者，基於IUPAC規則產生名稱或名稱來源於最初使用以上提及之命名程式產生的名稱。

本發明之化合物可含有一或多個不對稱碳原子，使得該

等化合物可以不同立體異構形式存在。此等化合物可為例如外消旋體、對掌性非外消旋體或非對映異構體。在此等情況下，單個對映異構體(亦即光學活性形式)可藉由不對稱合成或藉由外消旋體拆分獲得。可例如藉由以下習知方法實現外消旋體之拆分：諸如在拆分試劑存在下結晶；使用例如對掌性HPLC管柱進行層析；或用拆分試劑衍生外消旋混合物以產生非對映異構體，經由層析分離非對映異構體，且移除拆分試劑，以產生呈對映異構體富集形式之原始化合物。任何以上程序可重複以提高化合物之對映異構體純度。

醫藥學上可接受之無毒鹽包括(但不限於)諸如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸及硝酸之無機酸之鹽，或諸如甲酸、檸檬酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、丁二酸、乙酸、乳酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、2-羥基乙基磺酸、水楊酸及硬脂酸之有機酸之鹽。類似地，醫藥學上可接受之陽離子包括(但不限於)鈉、鉀、鈣、鋁、鋰及銨。熟習此項技術者將知曉多種醫藥學上可接受之無毒加成鹽。本發明亦涵蓋式1、2、3及4之化合物之前藥。

本文亦提供式1、2、3及4之化合物的醯化前藥。熟習此項技術者將知曉可用以製備式1、2、3及4所涵蓋之化合物的醫藥學上可接受之無毒加成鹽及醯化前藥之各種合成方法。

術語「酸前藥基團」表示在活體內轉變為式1、2、3及4之活性羧酸化合物的部分。該等前藥基團一般在此項技術

中已知且包括形成酯前藥之成酯基團，諸如苄氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基乙氧基、乙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基、酞醯基、乙氧羰氧基乙基、5-甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基甲基及視情況經N-嗎啉基取代之(C_1-C_6)烷氧基，及成醯胺基團，諸如二(C_1-C_6)烷基胺基。較佳前藥基團包括形成酯之C_1-C_6烷氧基及形成酸之鹽之O^-M_+，其中M_+表示陽離子。較佳陽離子包括鈉、鉀及銨。其他陽離子包括鎂及鈣。其他較佳前藥基團包括M^{++}為諸如鎂或鈣之二價陽離子的$O^{=}M^{++}$。

當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外說明，否則意欲該等化合物包括順式、反式、Z-及E-構型。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。

本發明亦涵蓋式1、2、3及4之化合物的前藥。熟習此項技術者將知曉可用以製備式1、2、3及4所涵蓋之化合物的醫藥學上可接受之無毒前藥之各種合成方法。熟習此項技術者將知曉多種醫藥學上可接受之無毒溶劑合物，諸如水、乙醇、礦物油、植物油及二甲亞碸。

醫藥組合物

在一實施例中，本發明提供包含至少一種本發明化合物(例如式1、式2、式3、式4之化合物或其任何態樣及實施例)及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。術語「醫藥學上可接受之載劑」包括熟習此項技術者已知之所有醫藥學上可接受之成份且包括溶劑、固體或液體稀釋劑、媒劑、佐劑、賦形劑、助流劑、黏合劑、成粒劑、分

散劑、懸浮劑、濕潤劑、潤滑劑、崩解劑、增溶劑、穩定劑、乳化劑、填充劑、防腐劑(例如抗氧化劑)、調味劑、甜味劑、增稠劑、緩衝劑、著色劑及其類似物以及其任何混合物。例示性載劑(亦即，賦形劑)描述於例如*Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*，第1-6卷，Niazi, Sarfaraz K., Taylor & Francis Group 2005中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

在一實施例中，本發明提供包含至少一種式1-5化合物及以上每一者之態樣及實施例及至少一種醫藥學上可接受之溶劑、佐劑、賦形劑、載劑、助流劑、黏合劑及/或崩解劑的醫藥組合物。

本發明之化合物或組合物可呈含有習知醫藥學上可接受之無毒載劑、佐劑及媒劑的單位劑量調配物經口、局部、非經腸、藉由吸入或噴霧或經直腸投與。如本文所用之術語非經腸包括經皮、皮下、血管內(例如靜脈內)、肌肉內或鞘內注射或輸注技術及其類似方式。此外，提供一種包含通式1、2、3及4之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥調配物。一或多種通式1、2、3及4之化合物可與一或多種醫藥學上可接受之無毒載劑及/或稀釋劑及/或佐劑及必要時其他活性成份結合存在。含有式1、2、3及4之化合物的醫藥組合物可呈適於口服使用之形式，例如呈錠劑、片劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑之形式。

欲供口服使用之組合物可根據用於製造醫藥組合物之技

術中已知之任何方法製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群之藥劑，以提供醫藥學上精緻及可口之製劑。錠劑含有與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合的活性成份。此等賦形劑可例如為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經塗布或其可藉由已知技術塗布。在一些狀況下可藉由已知技術製備該等塗層，以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且藉此提供較長時期之持續作用。舉例而言，可採用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

供口服使用之調配物亦可呈硬明膠囊形式提供，其中活性成份與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合，或呈軟明膠囊形式提供，其中活性成份與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油性介質混合。

供口服使用之調配物亦可呈口含錠形式提供。

水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性物質。該等賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃著膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天然存在之磷脂(例如卵磷脂)，或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或環氧乙烷與之長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)，或環氧乙烷與衍生自

脂肪酸及己醣醇之偏酯的縮合產物(諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種調味劑及一或多種甜味劑(諸如蔗糖或糖精)。

油性懸浮液可藉由使活性成份懸浮於例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油之植物油中或懸浮於諸如液體石蠟之礦物油中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、固體石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑及調味劑以形成可口口服製劑。可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑來保存此等組合物。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性粉末及顆粒提供與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合之活性成份。合適分散劑或潤濕劑或懸浮劑由已在上文提及之分散劑或潤濕劑或懸浮劑例示。亦可存在例如甜劑劑、調味劑及著色劑之其他賦形劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液之形式。油相可為植物油或礦物油或此等油之混合物。合適乳化劑可為天然存在之膠(例如阿拉伯膠或黃著膠)、天然存在之磷脂(例如大豆、卵磷脂)及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯(例如脫水山梨糖醇單油酸酯)及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

可用甜味劑(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖)來調配糖漿及酏劑。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑及調味劑及著色劑。醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何無刺激性之不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸用於製備注射劑。

通式1、2、3及4之化合物亦可以栓劑形式投與，例如以供經直腸投與藥物。此等組合物可藉由將藥物與合適非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體，但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等物質包括可可脂及聚乙二醇。

通式1、2、3及4之化合物可於無菌介質中非經腸投與。視所用媒劑及濃度而定，藥物可懸浮或溶解於媒劑中。有利的是，可將諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑之佐劑溶解於媒劑中。

對於眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)之病症，調配物較佳以含有總量為例如0.075至30% w/w、較佳0.2至20% w/w且最佳0.4至15% w/w之活性成份的局部凝膠、噴

霧、軟膏或乳膏或栓劑形式施用。當調配於軟膏中時，活性成份可與石蠟或水可混溶之軟膏基質一起使用。

或者，活性成份可與水包油乳膏基質一起調配於乳膏中。必要時，乳膏基質之水相可包括例如至少30% w/w之多元醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇及其混合物。局部調配物可合乎需要地包括增強活性成份吸收或滲透穿過皮膚或其他受影響區域的化合物。該等真皮滲透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。本發明之化合物亦可藉由經皮裝置投與。較佳地，局部投藥將使用儲集器及多孔膜型或固體基質類之貼片來實現。在每一狀況下，活性劑不斷地自儲集器或微膠囊穿過膜傳遞至與接受者之皮膚或黏膜接觸的活性劑可滲透黏著劑中。若活性劑經由皮膚吸收，則向接受者投與控制及預定流量之活性劑。在微膠囊之狀況下，囊封劑亦可充當膜。經皮貼片可包括於具有黏著系統(諸如丙烯酸乳液)之合適溶劑系統中的化合物及聚酯貼片。本發明乳液之油相可由已知成份以已知方式構成。雖然該相可僅包含一種乳化劑，但其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者的混合物。較佳地，親水性乳化劑與親脂性乳化劑(其充當穩定劑)一起包括在內。亦較佳包括油與脂肪兩者。乳化劑與或不與穩定劑一起構成所謂乳化蠟，且蠟連同油及脂肪構成所謂乳化軟膏基質，該乳化軟膏基質形成乳膏調配物之油性分散相。適用於本發明調配物之乳化劑及乳液穩定劑尤其包括Tween 60、Span 80、十六醇

十八醇、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯及十二烷基硫酸鈉。適於調配物之油或脂肪之選擇係基於達成所要美容性質，此係因為活性化合物在醫藥乳液調配物中有可能使用之大部分油中的溶解度非常低。因此，乳膏較佳應為非油脂、不染色且可洗之產品，具有合適之稠度以避免自管或其他容器洩漏。可使用直鏈或分支鏈單或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異十六烷酯、可可脂肪酸之丙二醇二酯、十四烷酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或分支鏈酯之摻合物。此等酯可視所需性質而單獨使用或組合使用。或者，可使用高熔點脂質，諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

適於局部投與眼部之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成份溶解或懸浮於適用於活性成份之載劑(尤其水性溶劑)中。消炎活性成份較佳以0.5至20%、有利地0.5至10%及尤其約1.5% w/w之濃度存在於該等調配物中。出於治療之目的，通常將本發明之活性化合物與適於指定投藥途徑之一或多種佐劑組合。化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇混合且接著製錠或囊封以供便利投藥。該等膠囊或錠劑可含有可以活性化合物於羥丙基甲基纖維素中之分散液提供之控制釋放調配物。用於非經腸投藥之調配物可為水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液的形式。此等溶液及懸浮液可由

具有一或多種針對用於經口投藥之調配物所提及之載劑或稀釋劑的無菌粉末或顆粒來製備。可將化合物溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄醇、氯化鈉及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投藥模式在醫藥技術中完全及廣泛已知。

每天每公斤體重約0.1 mg至約140 mg左右的劑量濃度可用於治療上文指示之病狀(每天每一患者約0.5 mg至約7 g)。可與載劑物質組合以製得單一劑型之活性成份之量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。單位劑型一般含有約1 mg至約500 mg之間的活性成份。日劑量可以每天一至四次劑量投與。在皮膚病狀之狀況下，較佳可將本發明化合物之局部製劑一天2至4次施用於受影響區域。

適於吸入或吹入之調配物包括於醫藥學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及散劑。液體或固體組合物可含有如上文所述之合適醫藥學上可接受之賦形劑。組合物可藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以實現局部或全身性作用。組合物可藉由使用惰性氣體霧化或汽化，且直接由霧化/汽化裝置呼吸或霧化裝置可連接至面罩帳罩或間歇性正壓呼吸機。

然而，應瞭解，任何特定患者之特定劑量濃度將視包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑及排泄速率、藥物組合及進行治療之特定疾病之嚴重程度在內的多種因素而定。

為向非人類動物投藥，亦可添加組合物至動物飼料或飲

用水中。調配動物飼料及飲用水組合物以便動物連同其飲食一起接受治療合適量之組合物可為適宜的。亦可適宜以添加至飼料或飲用水中之預混物形式提供組合物。

本文件中所有文章及參考文獻(包括專利)之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

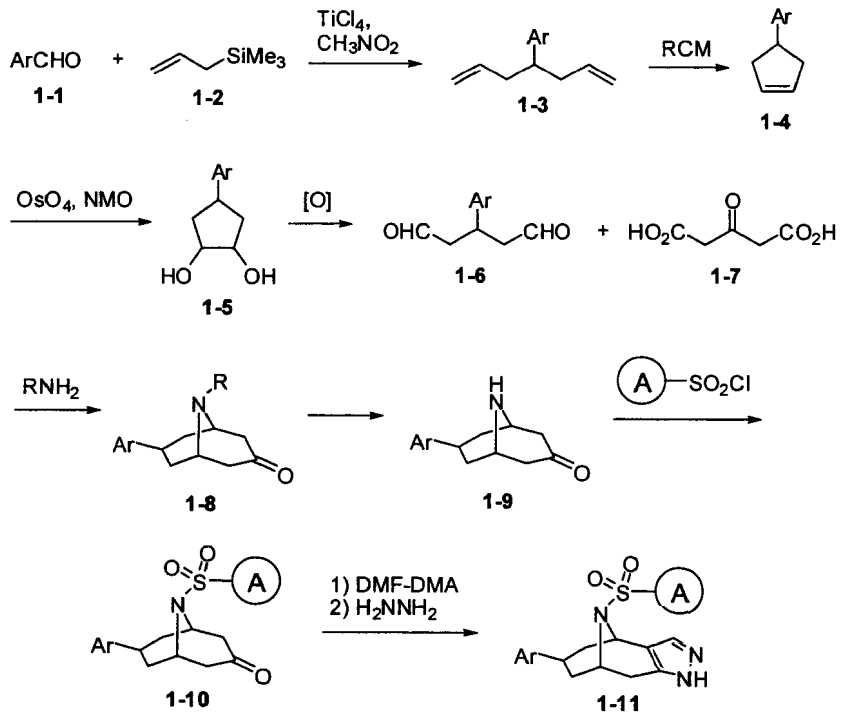
通用合成程序

起始物質及各種中間物可自商業來源獲得，由市售化合物製備，及/或使用已知合成方法製備。

本發明化合物可使用有機合成技術中已知之方法製備。舉例而言，本發明化合物以及所有中間物可藉由已知方法使用溶液或固相技術如下所示合成。用於製備本發明化合物之代表性程序概述於以下流程中。

此外，如對於熟習此項技術者而言將顯而易見，習知保護基可為防止某些官能基進行不欲之反應所必需。各種官能基之合適保護基以及特定官能基之合適保護及脫除保護條件為此項技術中所熟知。舉例而言，大量保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis，第2版，Wiley, New York, 1991及其中引用之參考文獻中。

流程1

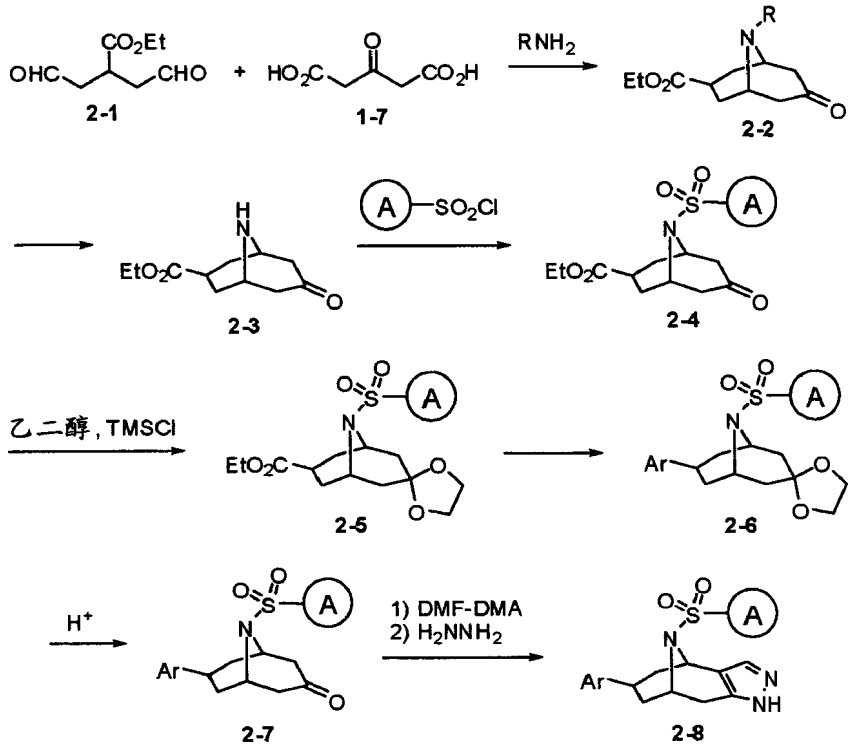


在以上流程中，A環如上述所定義，R為胺基保護基，且Ar為芳基。

一種獲得式1化合物之方法可為：使醛**1-1**與烯丙基矽烷**1-2**在四氯化鈦存在下偶合，得到雙烯丙基化產物**1-3**。**1-3**之閉環複分解反應(Ring-closing metathesis)可產生環戊烯**1-4**(參見：Durand, A-C等人，*Synth. Commun.* **2005**, *35*(13), 1825)。用OsO_4/NMO處理**1-4**可產生二醇**1-5**。二醇氧化裂解可產生二醛**1-6**。**1-6**與丙酮-1,3-二甲酸(**1-7**)及胺進行曼尼希縮合(Mannich condensation)，得到雙環酮**1-8**(參見：Mach, R.H.等人，*J. Med. Chem.* **1993**, *36*(23), 3707)。可使用一般技術者熟知之條件實現**1-8**至**1-9**之轉變且該等條件可視R之性質而變化。在鹼存在下用式A-SO_2Cl

之磺醯氯(其中A如上文所定義)將1-9磺醯化，得到化合物1-10。用諸如DMF-DMA之醯化劑處理1-10，接著用肼環化，可得到式1-11化合物。

流程2

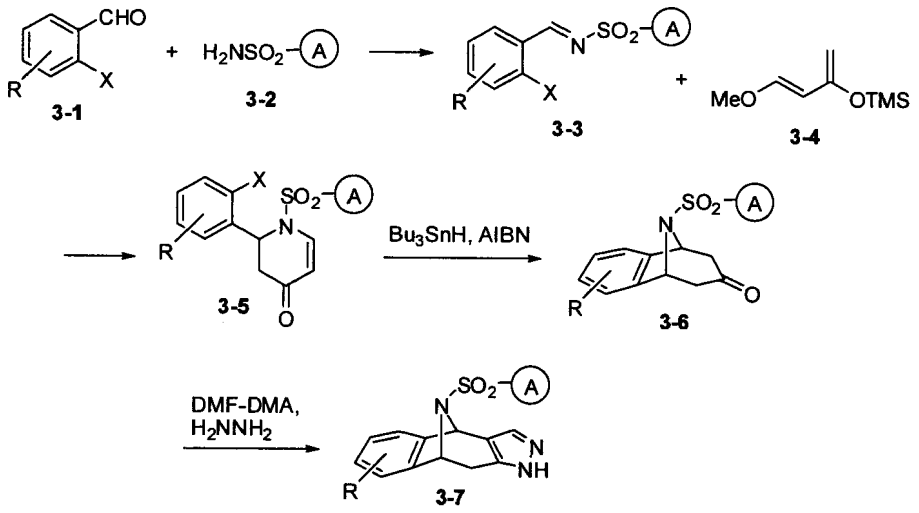


在以上流程中，A環如上述所定義，且R為保護基，且Ar為芳基。

另一獲得式1化合物之方法為如以上流程中所示製備含有可加工成雜芳族基之烷氧羰基的氮雜雙環[3.2.1]壬烷。二醛2-1與丙酮二甲酸(1-7)及胺進行曼尼希縮合，可得到雙環酮2-2。可使用一般技術者熟知之條件實現2-2至2-3之轉變且該等條件可視R之性質而變化。在鹼存在下用式A-SO_2Cl之磺醯氯(其中A如上文所定義)將2-3磺醯化，得到化合物2-4。可使用乙二醇在路易斯酸(Lewis acid)存在下

實現酮之保護，得到**2-5**。可藉由大量為熟習此項技術者所熟知之方法實現烷氧羰基至雜芳基環之轉變(參見：Gupta, R.R.；Kumar, M.；Gupta, V. *Heterocyclic Chemistry*第I卷-第III卷，Springer-Verlag: Berlin, 1999)，得到化合物**2-6**。使酮脫除保護，接著用諸如DMF-DMA之醯化劑處理，且用肼環化，可得到式**2-8**化合物。

流程3



在以上流程中，A環如上述所定義，且R等同於R_{30}、R_{35}、R_{40}及/或R_{45}，且X為鹵素。

一種獲得本發明化合物之方法為：使諸如**3-1**之2-鹵基苯甲醛與磺醯胺**3-2**偶合，得到磺醯亞胺**3-3**(參見例如：Castellano, S.等人，*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*(18), 5843)。**3-3**與諸如**3-4**之二烯進行環加成，可形成二氫吡啶酮**3-5**。用諸如Bu_3SnH/AIBN之試劑使3-5自由基環化，可得到去甲托品酮(nortropanone)3-6。用諸如DMF-DMA之醯化劑處理**3-6**，接著用肼環化，可得到式**3-7**化合物。

某些本發明化合物係由其他本發明化合物經由已知反應及官能基轉變製備。該等轉變之實例為酯水解、醯胺形成及還原烷基化；其實例描述於以下製備中。起始物質係自商業來源獲得或如以下實例中所述由已知方法製備。

方法

治療方法

在一實施例中，本文提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包含向有需要之哺乳動物個體(例如人類個體)投與醫藥學上有效量之式1、2、3或4之化合物或鹽(或其任何實施例)或包含至少一種式1、2、3或4之化合物(或其任何實施例)的醫藥組合物。在一實例中，神經退化性疾病為選自以下之成員：阿茲海默氏症、擴散性路易體型阿茲海默氏症、帕金森氏症、唐氏症候群、癡呆、輕度認知障礙(MCI)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、創傷性腦損傷、腦缺血性腦損傷、缺血性或出血性中風、荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病及腦類澱粉血管病。在一特定實例中，神經退化性疾病為阿茲海默氏症或擴散性路易體型阿茲海默氏症。因此，在一實例中，本發明提供一種治療阿茲海默氏症或擴散性路易體型阿茲海默氏症之方法，其包含向需要該治療之患者投與治療有效量之式1、2、3或4之化合物或鹽。

在另一實施例中，本發明提供一種治療選自癲癇症、癲癇發作、亨廷頓氏病、多發性硬化症、癌症、年齡相關黃斑退化、糖尿病性視網膜病及與青光眼或眼外傷相關之視

網膜神經退化之疾病的方法，該方法包含向有需要之哺乳動物個體(例如人類個體)投與醫藥學上有效量之式1、2、3或4之化合物或鹽(或其任何實施例)或包含至少一種式1、2、3或4之化合物(或其任何實施例)的醫藥組合物。在一特定實例中，本發明提供一種治療選自神經管胚細胞瘤(例如具有高含量Notch2基因)、結腸直腸癌(單獨用本發明化合物或用本發明化合物結合紫杉烷(taxane)治療)、肺癌、急性淋巴母細胞白血病及其他血液癌症、卡波西氏瘤(Kaposi's sarcoma)、乳癌及黑色素瘤之癌症的方法，該方法包含向有需要之哺乳動物個體(例如人類個體)投與醫藥學上有效量之式1、2、3或4之化合物或鹽(或其任何實施例)或包含至少一種式1、2、3或4之化合物(或其任何實施例)的醫藥組合物。

本發明進一步提供一種治療細胞、細胞群(例如哺乳動物組織)或生物體(例如人類)之疾病病況的方法，其包含：向細胞、細胞群或生物體投與式1、2、3或4之化合物及/或鹽，其中該疾病選自由以下組成之群：癌症、眼內病症(例如年齡相關黃斑退化)、蛋白質沈積相關疾病、唐氏症候群、荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病、腦類澱粉血管病、帕金森氏症、進行性核上麻痺、與皮質基底退化相關之癡呆及擴散性路易體型阿茲海默氏症。

更進一步，本發明提供一種抑制哺乳動物組織或生物體(例如人類)之血管生成的方法，其包含向該組織或該生物體投與醫藥學上有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接

受之鹽。

更進一步地，本文提供一種抑制哺乳動物組織或生物體之血管生成的方法，其包含向該組織或該生物體投與醫藥學上有效量之式1、2、3及/或4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中投與該化合物(或醫藥組合物)以預防、治療或治癒可藉由抑制血管生成來治療之病狀。

活體外方法

在一實施例中，本發明之化合物及組合物可用於量測γ-分泌酶活性之活體外檢定中。在一實例中，藉由偵測γ-分泌酶受質(例如APP或Notch)之裂解來量測γ-分泌酶活性。在另一實例中，本發明之化合物及組合物可用於鑑別能夠抑制γ-分泌酶活性之候選化合物的活體外檢定中。

本發明亦提供一種篩檢啟始或增加血管生成之物質的方法，其包含：量測合適模型中在候選化合物存在下γ-分泌酶路徑之活性；量測在候選化合物不存在之情況下γ-分泌酶路徑之活性；且比較候選化合物存在下之該活性與候選化合物不存在情況下之該活性，其中活性改變指示該候選物質啟始或增加血管生成。

實例

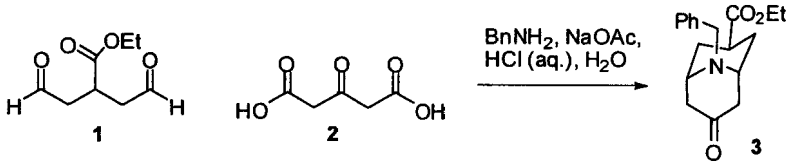
總則

除非另外說明，否則獲自商業供應商之試劑及溶劑在未經進一步純化之情況下使用。在浸透0.25 mm矽膠板(E. Merck，矽膠60，F254)上執行薄層層析法。使用UV光照或用磷鉬酸、茚滿三酮(ninhydrin)或其他常見染色試劑染

色來達成目測。使用Biotage Flash 40系統及預填充矽膠管柱或人工填充管柱(E. Merck矽膠60，230-400目)執行急驟層析法。在Varian Prepstar高效液相層析儀上執行製備型HPLC。在Varian Gemini 300 MHz光譜儀或Bruker Avance 300 MHz光譜儀上記錄^{1}H NMR譜。化學位移以ppm(δ)報導且使用未氘化溶劑共振作為內標來校準。在與Agilent系列1100 HPLC連接之Agilent系列1100質譜儀上記錄質譜。

實例1

9-苄基-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(3)之合成

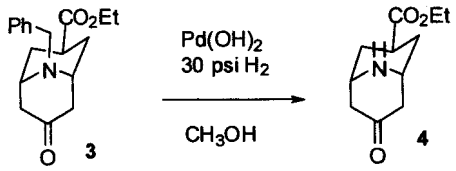


添加丙酮-1,3-二甲酸(**2**)(8.81 g，60.36 mmol)及乙酸鈉(5.04 g，61.5 mmol)至4-側氧基-2-(2-側氧基-乙基)-丁酸乙酯(**1**)(歐洲專利EP 0330788A1)(10.3 g, 60.36 mmol)於H_2O(75 mL)中之溶液中。將苄胺(6.59 mL，60.36 mmol)溶解於鹽酸水溶液(3 N，41 mL)中且隨後歷經15分鐘之時期添加至二醛與二羧酸之攪拌溶液中。在室溫下攪拌反應混合物3天，接著藉由添加碳酸鉀調節pH值至8。用CH_2Cl_2(4×50 mL)萃取所得溶液，乾燥有機萃取物(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析(溶離劑己烷/EtOAc 9/1至1/1，v/v)純化所得殘餘物，得到7.43 g(40%)呈棕色油狀之9-苄基-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]

壬烷-3-甲酸乙酯(3)。滯留時間(分鐘)= 0.963，方法[1]，MS(ESI) 302.2 (M+H)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.10 (m, 5H), 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.74 (dd, *J*=16.5, 6.6 Hz, 2H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.30 (d, *J*=16.5 Hz, 2H), 2.08 (dt, *J*=3.8 Hz, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

實例2

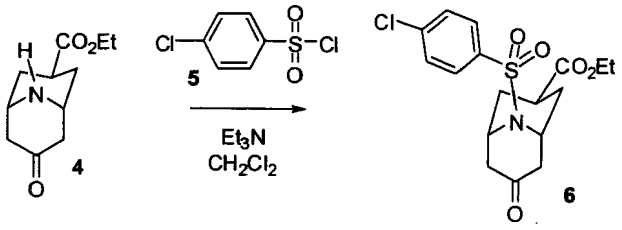
7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(4)之合成



將9-苄基-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(3)(11.1 g，36.8 mmol)溶解於MeOH(30 mL)中且添加至帕爾瓶(Parr bottle)中氫氧化鈀(1 g)於MeOH(10 mL)中之懸浮液中。用氫(30 psi)填充帕爾瓶且抽空三次。用氫(30 psi)再填充帕爾瓶且震盪12小時。經由矽藻土過濾懸浮液且在真空下濃縮，得到7.81 g(定量產量)呈黃色油狀之7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯。滯留時間(分鐘)= 0.369，方法[1]，MS(ESI) 212.1 (M+H)。

實例3

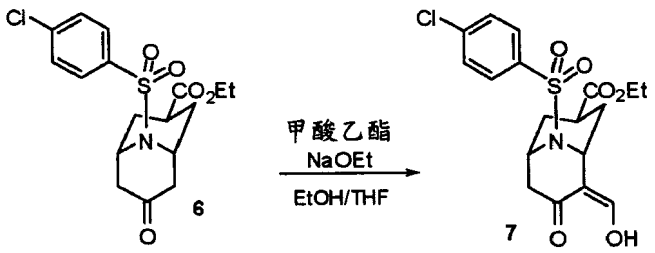
9-(4-氯-苯磺醯基)-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(6)之合成



將7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(**4**)(5.91 g，27.9 mmol)溶解於CH_2Cl_2(60 mL)中。添加Et_3N(7.76 mL，55.9 mmol)及4-氯苯磺醯氯(**5**)(7.08 g，33.6 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用CH_2Cl_2(50 mL)稀釋反應混合物且用飽和$NaHCO_3$(50 mL)洗滌。分離水相且用CH_2Cl_2(50 mL)萃取一次。接著乾燥合併之有機相(Na_2SO_4)，過濾，在真空下濃縮且以矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc，9/1至1/1)純化殘餘物，得到9.52 g(88%)9-(4-氯-苯磺醯基)-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(**6**)。滯留時間(分鐘)=2.100，方法[1]，MS(ESI) 408.1 (M+Na)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.61-4.57 (m, 2H), 4.09 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J*=17.0, 7.1 Hz, 2H), 2.67-2.51 (m, 1H), 2.41 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80 (dt, *J*=13.2, 4.4 Hz, 2H), 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

實例4

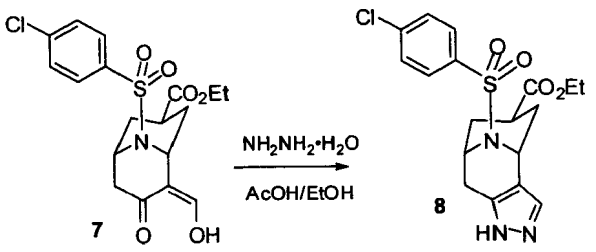
9-(4-氯-苯磺醯基)-6-羥基亞甲基-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(7)之合成



將9-(4-氯-苯磺醯基)-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(**6**)(2.49 g，6.45 mmol)溶解於THF/乙醇(14 mL，1/1，v/v)中。添加甲酸乙酯(5.19 mL，64.53 mmol)，接著添加乙醇鈉(6.2 mL於乙醇中之21%溶液)。加熱所得混合物至60℃歷時30分鐘，接著冷卻溶液至室溫且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)中止反應。用EtOAc(2×20 mL)萃取所得混合物，且乾燥合併之有機相(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮，得到2.51 g(94%)呈黃色油狀之9-(4-氯-苯磺醯基)-6-羥基亞甲基-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(7)。滯留時間(分鐘)=2.017，方法[1]，MS(ESI) 414.0 (M+H)。

實例5

12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2(6),3-二烯-10-甲酸乙酯(8)之合成

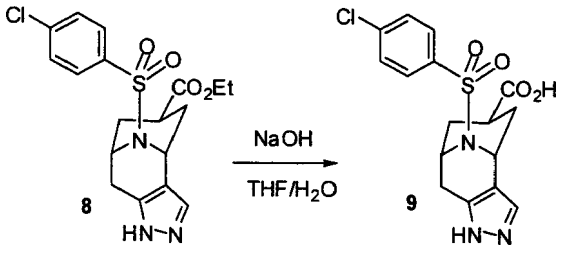


向9-(4-氯-苯磺醯基)-6-羥基亞甲基-7-側氧基-9-氮雜-雙

環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(7)(2.48 g，5.99 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加冰乙酸(0.2 mL)，接著添加單水合肼(2.9 mL，59.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著添加飽和$NaHCO_3$(10 mL)。用EtOAc(3×20 mL)萃取所得溶液，合併有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(溶離劑己烷/EtOAc，9/1至1/1)及製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2(6),3-二烯-10-甲酸乙酯(**8**)。滯留時間(分鐘)=1.739，方法[1]，MS(ESI) 410.1 (M+H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.37 (bs, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.09 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J*=17.6, 7.1 Hz, 1H), 2.67 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

實例6

12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2(6),3-二烯-10-甲酸(9)之合成

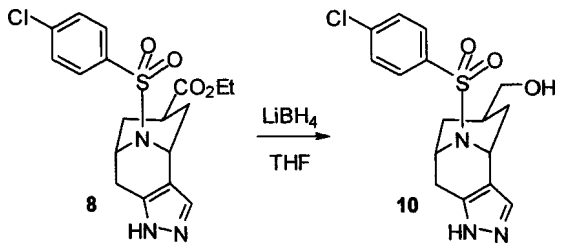


添加氫氧化鈉(0.5 mL，3 N溶液)至12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2(6),3-二烯-10-甲酸乙酯(**8**)(321 mg，0.783 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中。

在室溫下攪拌所得混合物4小時。用EtOAc(2×5 mL)萃取反應混合物，且乾燥合併之有機相(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2(6),3-二烯-10-甲酸(**9**)。滯留時間(分鐘)=1.316，方法[1]，MS(ESI) 382.0 (M+H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.80 (dd, *J*=17.0, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.50 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.24-1.85 (m, 4H)。

實例7

[12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2,5-二烯-10-基]-甲醇(10)

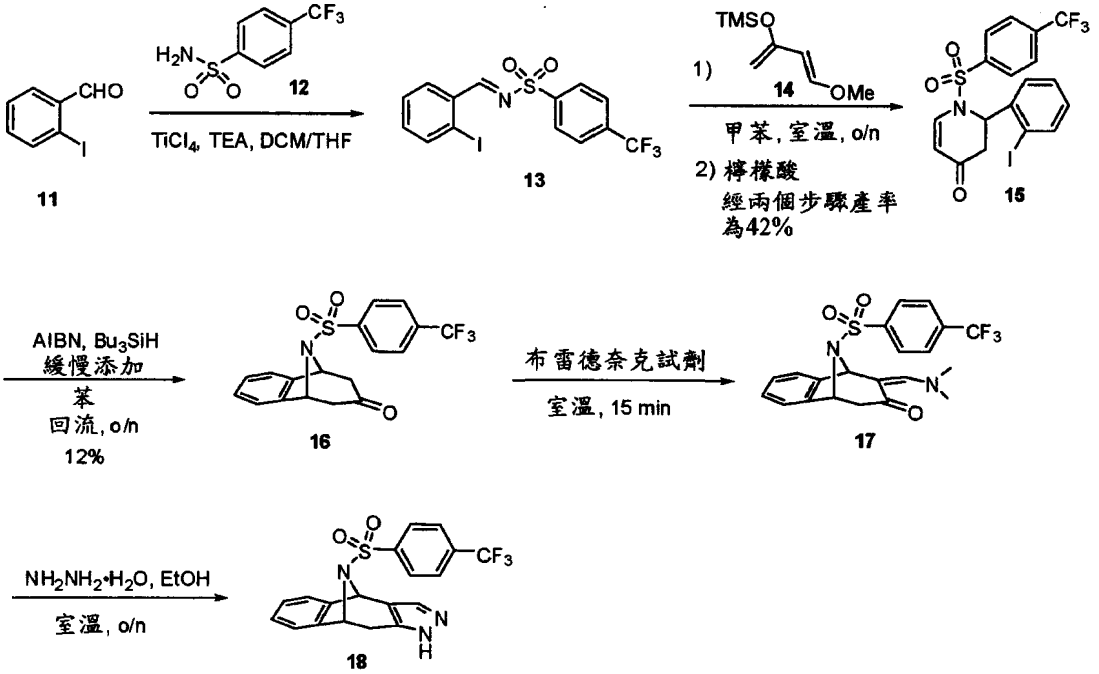


添加硼氫化鋰(17 mg，0.80 mmol)至12-(4-氯-苯磺醯基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2(6),3-二烯-10-甲酸乙酯(**8**)(328 mg，0.80 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得溶液18小時，接著加熱至60℃歷時2小時。藉由添加水(5 mL)中止反應，且用EtOAc(3×5 mL)萃取所得混合物。乾燥合併之有機相(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(溶離劑己烷/EtOAc，9/1至1/1)及製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之[12-(4-氯-苯磺醯

基)-4,5,12-三氮雜-三環[6.3.1.$0_{2,6}$]十二碳-2,5-二烯-10-基]-甲醇(**10**)。滯留時間(分鐘)=1.242，方法[1]，MS(ESI) 368.0 (M+H)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J*=2.7 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J*=17.6, 7.7 Hz, 1H), 2.62 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 1.81-1.54 (m, 5H)。

實例8

(11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑)(18)之合成



8.1. (*E*)-*N*-(2-碘亞苄基)-4-(三氟甲基)苯-磺醯胺(13)

在0℃下向2-碘苯甲醛(**11**)(12.3 g，53 mmol)及4-三氟甲基苯磺醯胺(**12**)(12.15 g，54 mmol)於CH_2Cl_2(110 mL)及THF(27 mL)中之混合物中添加三乙胺(22.5 mL)及氯化鈦(IV)(3 mL)。在0℃下攪拌2小時後，經由矽藻土過濾分離

固體。在減壓下濃縮濾液至乾燥，用甲苯濕磨，得到27 g黃色固體狀之粗產物(**3**)，其在未經進一步純化之情況下使用。

8.2. 2-(2-碘苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮(15)

在室溫下向27 g來自步驟1之(**3**)於甲苯(250 mL)中之懸浮液中添加丹尼謝夫斯基氏二烯(Danishefsky's diene)(**14**)(10 g)。在室溫下攪拌懸浮液2小時(幾分鐘內變清)。添加2 N檸檬酸(40 mL)且在室溫下攪拌混合物隔夜。分離有機層，且用EtOAc(2×50 mL)萃取水層。合併有機層且在減壓下濃縮，得到微紅色油狀物。在矽膠急驟層析後，分離出黏性黃色凝膠狀之產物(**15**)(11 g，兩個步驟之產率為42%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.56 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.84-6.77 (m, 3H), 5.81 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*=8.1, 16.5 Hz, 1H), 2.61 (d, *J*=16.5 Hz, 1H)。

8.3. (10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,6,8,9-四氫-7*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯-7-酮)(16)

在80℃下經2小時之時期向化合物**15**(1.65 g，3.25 mmol)於苯(300 mL)中之溶液中添加AIBN(105 mg，20% mol)及三(正丁基)氫化錫(0.86 mL，3.25 mmol)於苯(20 mL)中之溶液。在回流下加熱混合物48小時。蒸發溶劑後，經由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到白色固體狀之產物(**16**)(150 mg，12%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H),

7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.0-6.9 (m, 4H), 5.25 (dd, *J*=3.3 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J*=4.5, 16.8 Hz, 2H), 2.58 (d, *J*=16 Hz, 2H)。

8.4. (6-[(二甲胺基)次甲基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,6,8,9-四氫-7*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯-7-酮)(17)

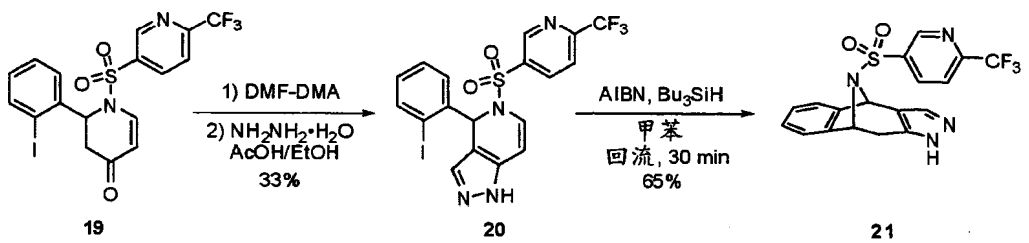
將化合物**16**(15 mg，0.04 mmol)與0.3 mL布雷德奈克試劑混合且在室溫下攪拌混合物30分鐘。用水(1 mL)中止反應，且用EtOAc萃取。蒸發溶劑後，獲得呈黃色油狀之粗產物且在未經進一步純化之情況下使用。

8.5. (11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑)(18)

將化合物**17**溶解於EtOH(0.5 mL)中且接著添加單水合肼(6 μL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑且藉由HPLC純化粗產物，得到白色固體狀之純產物(**18**)(8 mg，兩個步驟之產率為50%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.38 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=5.1, 16.2 Hz, 1H), 2.85 (d, *J*=16.2 Hz, 1H)。

實例9

(11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑)(21)之合成



19 20 21

9.1. (4-(2-碘苯基)-5-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶)(20)

將類似於實例8中針對化合物**15**所述但使用化合物**23**替代化合物**12**製備的化合物**19**(200 mg，0.39 mmol)與DMF-DMA錯合物(1.7 mL)混合且在75℃下加熱混合物30分鐘。蒸發過量DMF-DMA後，將殘餘物溶解於AcOH/EtOH(2 mL，1:1)中，且添加單水合肼(0.11 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時且在減壓下濃縮至乾燥。藉由矽膠急驟層析純化粗產物，得到白色固體狀之純產物(**20**)(69 mg，33%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (dd, *J*=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.09 (d, *J*=8.1 Hz, 1H)。

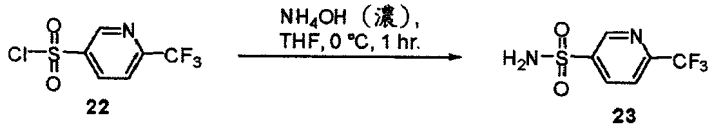
9.2. (11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑)(21)

將化合物**20**(62 mg，0.12 mmol)溶解於甲苯(10 mL)中且在120℃下依次用AIBN(8 mg)及Bu_3SnH(55 μL)處理。在120℃下攪拌混合物30分鐘。蒸發溶劑後，藉由矽膠急驟層析純化殘餘物，得到白色固體狀之純產物(**21**)(31 mg，65%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.38 (d,

J=5.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J*=5.4, 16.5 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=16.5 Hz, 1H)。

實例10

6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺(23)之合成

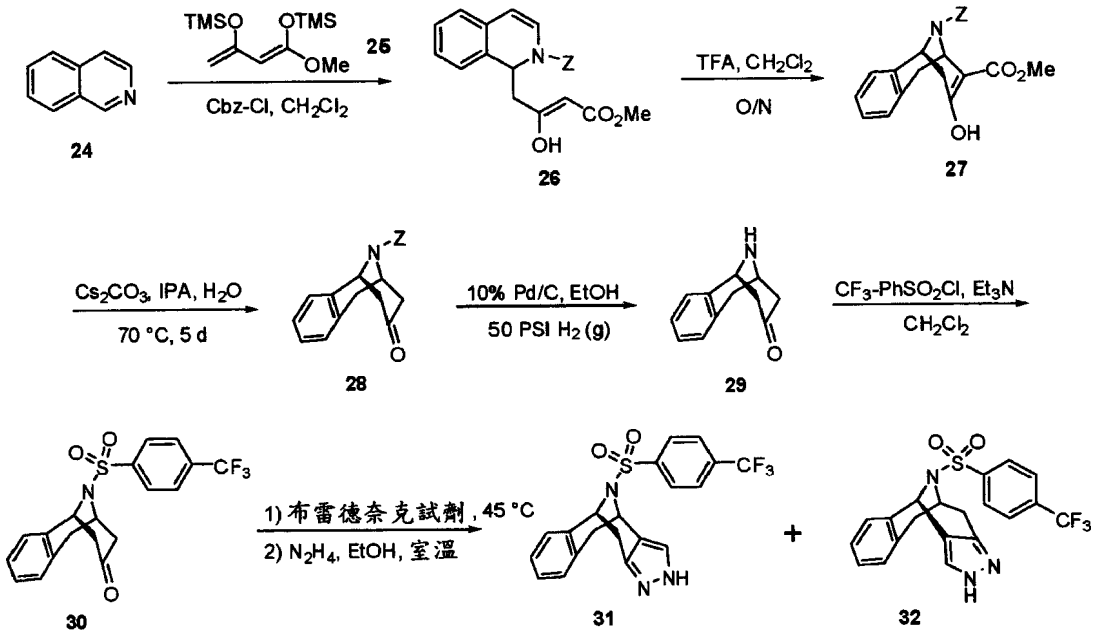


22 23

向含有磁性攪拌棒且配備加料漏斗之2L二頸圓底燒瓶中饋入濃氫氧化銨水溶液(600 mL)。使溶液冷卻至0℃。將磺醯氯**22**(54.4 g，221 mmol)溶解於THF(300 mL)中且放入加料漏斗中。於0℃下經15-20分鐘添加磺醯氯溶液至冷氫氧化銨溶液中。在0℃下攪拌反應物1小時。在3小時期間，用提供蒸發燒瓶溫度調節之冷水浴在真空下部分濃縮反應溶液。*(注意：過量氨在真空下蒸發且蒸氣應藉由鼓泡旋轉蒸發器排氣穿過酸之水溶液而大規模捕獲)*。一旦反應溶液體積減少至起始體積的約一半，水溶液中即形成白色固體。用EtOAc(500 mL)萃取漿狀物且用碳酸氫鹽溶液($NaHCO_3$水溶液，300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌有機溶液。有機溶液經$MgSO_4$乾燥，經由小的鹼性氧化鋁墊(200 mL)過濾，且在真空下濃縮。在真空下乾燥白色固體隔夜，得到43.9 g化合物**23**(194 mmol，87.8%產率，m.p. 192-193℃)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.16 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H)。

實例11

12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-2H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑(31)及12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-2H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑(32)之合成



11.1. 1-(4-甲氧基-2,4-二側氧基丁基)異喹啉-2(1*H*)-甲酸苄酯(26)

在0℃下向異喹啉(**24**)(2.05 g，15.9 mmol)於150 mL CH_2Cl_2中之混合物中添加(*Z*)-4-甲氧基-2,2,8,8-四甲基-6-亞甲基-3,7-二氧雜-2,8-二矽壬-4-烯(**25**)(8.29 g，31.8 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(2.7 mL，19.1 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，添加100 mL NH_4Cl(水溶液)至混合物。分離有機層，且用CH_2Cl_2(3×100 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有

機萃取物，得到呈黃色油狀之(**26**)(6.73 g)。^{1}H NMR指示酮：烯醇互變異構體比率為約1:2。此粗油狀物在未經進一步純化之情況下用於下一反應。

11.2. 8-甲基-7-羥基-5,6,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-8,11-二甲酸11-苄酯(27)

在室溫下向酯(**26**)(6.73 g，17.7 mmol)於60 mL CH_2Cl_2中之混合物中添加三氟乙酸(2.6 mL，35.5 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。再添加三氟乙酸(2.6 mL，35.5 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。向此混合物中小心添加40 mL飽和$NaHCO_3$(水溶液)。起泡平息後，分離各層；且用CH_2Cl_2(3×30 mL)萃取水層。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到呈黃色液體狀之(**27**)(2.79 g)。此粗液體在未經進一步純化之情況下用於下一反應。

11.3. 7-側氧基-5,6,7,8,9,10-六氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-11-甲酸苄酯(28)

向酯(**27**)(2.79 mg，7.35 mmol)於60 mL異丙醇及20 mL水中之混合物中添加Cs_2CO_3(47.9 g，147 mmol)。在90℃下加熱漿狀物20小時。再添加Cs_2CO_3(47.9 g，147 mmol)且在90℃下攪拌混合物20小時。再添加Cs_2CO_3(47.9 g，147 mmol)且在90℃下再攪拌混合物兩天。用100 mL 6 N HCl小心使混合物中止反應。用EtOAc(3×100 mL)萃取水溶液。用10% NaCl(水溶液)(250 mL)洗滌合併之有機萃取物且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃

取物，得到粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得稠的淡黃色油狀物(**28**)(1.13 g)。

11.4. 5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(29)

向帕爾瓶中胺基甲酸酯(**28**)(1.13 g)於100 mL MeOH中之混合物中添加500 mg 10% Pd/C。在室溫下在50 psi H_2(g)下震盪此漿狀物隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物且用CH_2Cl_2(2×100 mL)沖洗。將溶液濃縮成粗黃色油狀物(**29**)(130 mg)且在未經進一步純化之情況下用於下一反應。

11.5. 11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(30)

在室溫下向胺(130 mg，0.69 mmol)(**29**)於7 mL CH_2Cl_2中之混合物中添加三乙胺(0.2 mL)，接著添加4-三氟甲基苯磺醯氯(204 mg，0.83 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。在減壓下將混合物濃縮成粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得白色固體(**30**)(290 mg)。

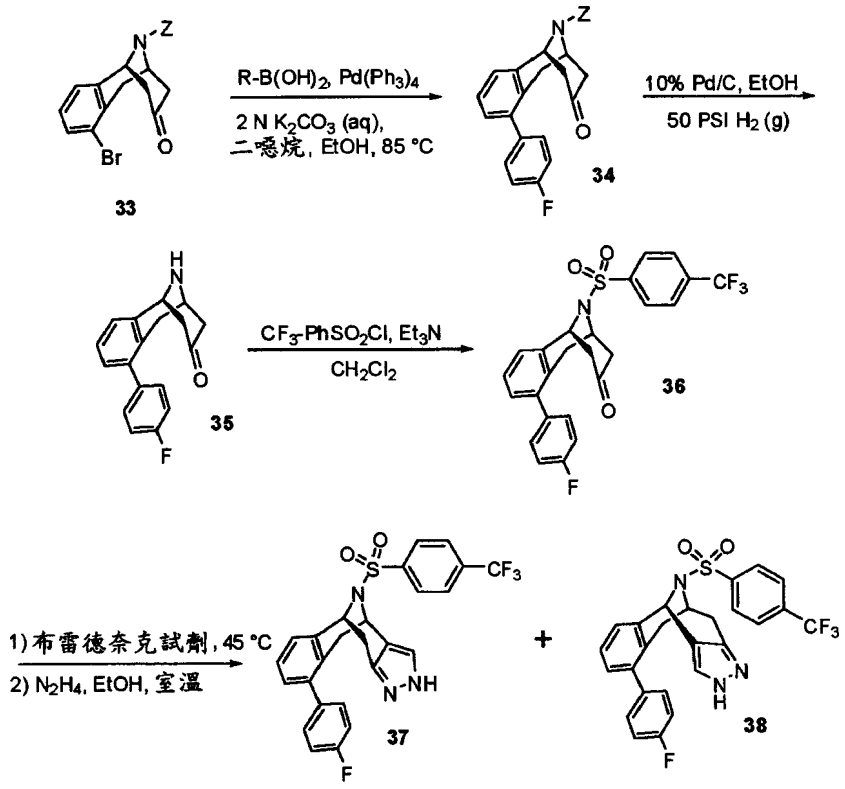
11.6. 12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-2*H*-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-*c*]吡唑(31)及12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-2*H*-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-*c*]吡唑(32)

向酮**30**(290 mg，0.73 mmol)中添加第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷(2.56 g，14.67 mmol)。在45℃下加熱此混合物1小時。用50 mL H_2O稀釋混合物且用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在

減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。將此粗油狀物懸浮於7 mL EtOH中。向此溶液中添加水合肼(73.4 mg，1.47 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。用水(50 mL)稀釋混合物且用EtOAc(3×50 mL)萃取。用10% NaCl(水溶液)(100 mL)洗滌合併之有機萃取物且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得黃色固體(**31**)(32.1 mg)^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.93 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.53 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=16.5, 6.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=15.9, 5.7 Hz, 1H), 2.85 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 2.73 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)；及黃色固體(**32**)(35.8 mg)^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J*=1.5, 7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 3.24 (dd, *J*=16.1, 6.1 Hz, 1H), 3.08 (d, *J*=17.9, 9.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=17.3, 1.1 Hz, 1H); 2.46 (d, *J*=17.9 Hz, 1H)。

實例12

6-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-2*H*-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-*c*]吡唑(37)及7-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-2*H*-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-*c*]吡唑(38)之合成



12.1 1-(4-氟苯基)-7-側氧基-5,6,7,8,9,10-六氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-11-甲酸苄酯(34)

向如實例11中針對化合物**28**所述使用5-溴異喹啉製備之酮**33**(243 mg，0.61 mmol)於2M K_2CO_3(水溶液)(6 mL)、二噁烷(6 mL)及EtOH(1.2 mL)中之混合物中添加4-氟苯基硼酸(102 mg，0.73 mmol)、接著添加鈀肆(三苯基膦)(35 mg，0.03 mmol)。在85℃下攪拌此混合物隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物且用EtOAc(20 mL)沖洗。用30 mL H_2O稀釋溶液且分離各層。用EtOAc(3×50 mL)萃取水層。用10% NaCl(水溶液)(150 mL)洗滌合併之有機萃取物且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得黃色發泡體(**34**)(148 mg)。

12.2. 1-(4-氟苯基)-5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(35)

向帕爾瓶中胺基甲酸酯(**34**)(144 mg)於100 mL MeOH中之混合物中添加35 mg 10% Pd/C。在室溫下在50 psi H_2(氣體)下震盪此漿狀物隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物且用CH_2Cl_2(2×100 mL)沖洗。將溶液濃縮成粗黃色油狀物(**35**)(110 mg)且在未經進一步純化之情況下用於下一反應。

12.3. (5*S*)-1-(4-氟苯基)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(36)

在室溫下向粗胺(110 mg)(**35**)於4 mL CH_2Cl_2中之混合物中添加三乙胺(0.1 mL)、接著添加4-三氟甲基苯磺醯氯(101 mg，0.42 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。在減壓下將混合物濃縮成粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得白色蠟狀固體(**36**)(119 mg)。

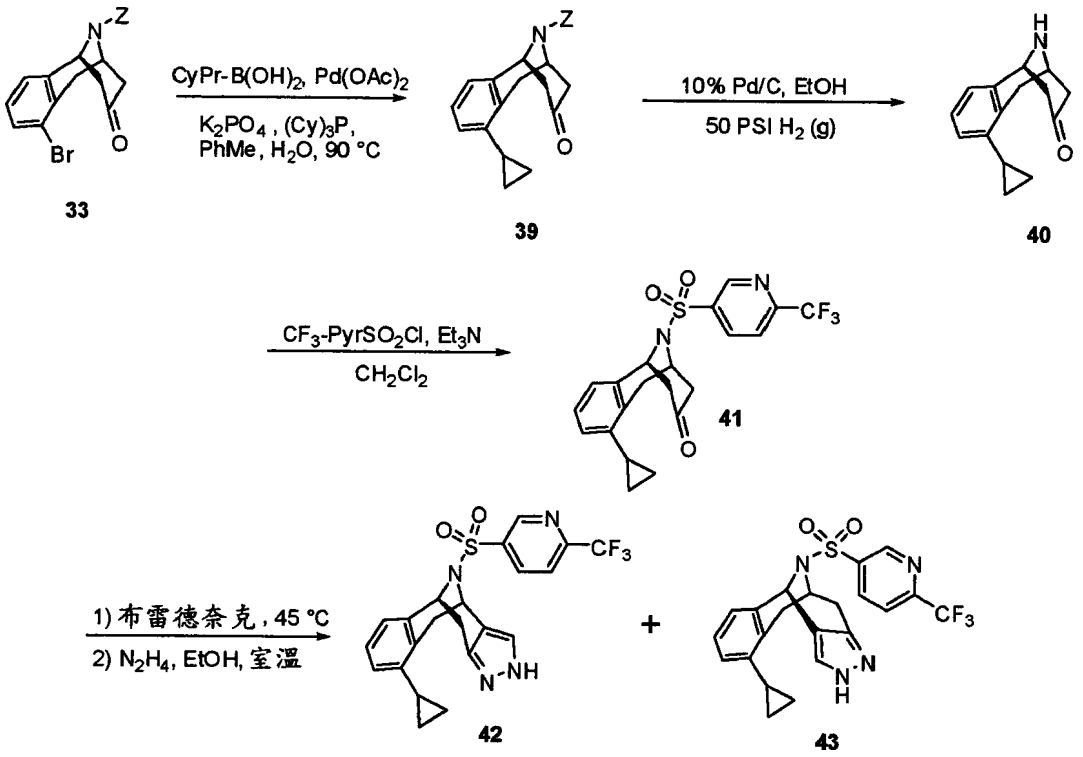
12.4. 6-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-2*H*-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-*c*]吡唑(37)及7-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-2*H*-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-*c*]吡唑(38)

向酮(119 mg，0.24 mmol)(**36**)中添加第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷(1 mL，4.86 mmol)。在45℃下加熱此混合物1小時。用50 mL H_2O稀釋混合物且用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓

下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。將此粗油狀物懸浮於2 mL EtOH中。向此溶液中添加水合肼(24.3 mg，0.49 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。用水(30 mL)稀釋混合物且用EtOAc(3×30 mL)萃取。用10% NaCl(水溶液)(100 mL)洗滌合併之有機萃取物且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得黃色固體(**37**)(19.8 mg)^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 5H), 5.59 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.44 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J*=5.7, 16.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*=5.4, 16.3 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 2.42 (d, *J*=15.7 Hz, 1H)；及黃色固體(**38**)(16.4 mg)^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=7.4 Hz,1H), 7.02 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J*=1.4, 7.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.26 (dd, *J*=5.6, 15.9 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.75 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 2.28 (d, *J*=18.6 Hz, 1H)。

實例13

6-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-2*H*-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-*c*]吡唑(42)及7-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-2*H*-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-*c*]吡唑(43)之合成



13.1. 1-環丙基-7-側氧基-5,6,7,8,9,10-六氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-11-甲酸苄酯(39)

向酮(**33**)(400 mg，1 mmol)於甲苯(4.5 mL)及H_2O(0.2 mL)之混合物中添加環丙基硼酸(112 mg，1.3 mmol)、磷酸鉀(743 mg，3.5 mmol)、三環己基膦(28 mg，0.1 mmol)及乙酸鈀(11 mg，0.05 mmol)。在90℃下攪拌此混合物隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物且用EtOAc(20 mL)沖洗。用30 mL H_2O稀釋溶液且分離各層。用EtOAc(3×50 mL)萃取水層。用10% NaCl(水溶液)(150 mL)洗滌合併之有機萃取物且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。矽膠急驟層析後，獲得黃色油狀物(**39**)(330 mg)。

13.2. 1-環丙基-5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(40)

向帕爾瓶中胺基甲酸酯(**39**)(330 mg)於100 mL MeOH中之混合物中添加50 mg 10% Pd/C。在室溫下在50 psi H_2(氣體)下震盪此漿狀物隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物且用CH_2Cl_2(2×100 mL)沖洗。將溶液濃縮成粗褐色固體(**40**)(192 mg)且在未經進一步純化之情況下用於下一反應。

13.3. 1-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(41)

在室溫下向粗胺(192 mg)(**40**)於8 mL CH_2Cl_2中之混合物中添加三乙胺(0.23 mL)、接著添加6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯(244 mg，0.99 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物。矽膠急驟層析後，獲得白色固體(**41**)(281 mg)。

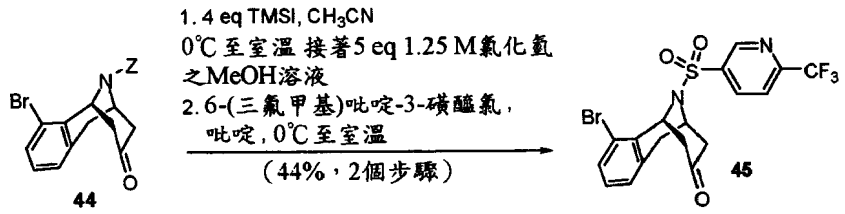
13.4. 6-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-2*H*-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-*c*]吡唑(42)及7-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-2*H*-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-*c*]吡唑(43)

向酮(278 mg，0.64 mmol)(**41**)中添加第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷(2.22 g，12.74 mmol)。在45℃下加熱此混合物1.5小時。用50 mL H_2O稀釋混合物且用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。將此粗油狀物再懸浮於6 mL EtOH中。向此溶液中添加水合肼(61 mg，

1.22 mmol)。在室溫下攪拌此混合物隔夜。用水(30 mL)稀釋混合物且用EtOAc(3×30 mL)萃取。用10% NaCl(水溶液)(100 mL)洗滌合併之有機萃取物且經Na_2SO_4乾燥。濾出乾燥劑後，在減壓下濃縮有機萃取物，得到粗油狀物。HPLC後，獲得白色固體(**42**)(17.9 mg)^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.53 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J*=6.3, 16.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=5.8, 17 Hz, 1H), 3.00 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=11.4 Hz, 1H); 1.58-1.49 (m, 1H); 0.91-0.77 (m, 2H); 0.51-0.35 (m, 2H)；及白色固體(**43**)(23.8 mg)^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.42 (dd, *J*=5.6, 16.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J*=9.9, 18.5 Hz, 1H), 2.95 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 2.38 (d, *J*=18.6 Hz, 1H); 1.32-1.23 (m, 1H); 0.84-0.72 (m, 2H); 0.46-0.37 (m, 1H), 0.30-0.24 (m, 1H)。

實例14

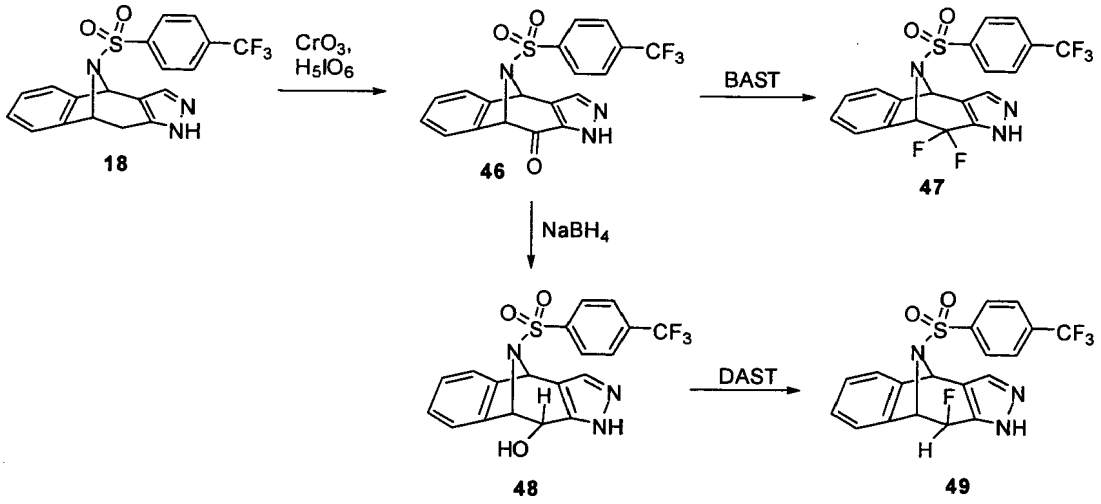
4-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-5,8,9,10-四氫-5,9-環亞胺基苯并[8]輪烯-7(6*H*)-酮(45)之合成



向如實例11中針對化合物**28**所述使用8-溴異喹啉製備的酮**44**(706 mg，1.76 mmol)於乙腈(17 mL)中之冰冷溶液中添加TMSI(960 μL，7.05 mmol)。使反應混合物經兩小時升溫至室溫，此時LC/MC分析測定無起始物質剩餘。使反應混合物冷卻至0℃且用1.25 M氯化氫之MeOH溶液(7 ml，8.80 mmol)處理且經1.5小時升溫至室溫。濃縮得到530 mg稠棕色殘餘物，溶解於吡啶(9 mL)中，冷卻至0℃，且用6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯(1.07 g，4.37 mmol)處理。在室溫下攪拌隔夜後，LC/MS分析顯示存在起始物質，因此用6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯(644 mg，2.65 mmol)處理反應混合物且在室溫下攪拌5天。接著用EtOAc及水(各20 mL)稀釋反應混合物。用0.2 N檸檬酸(6×35 mL)、水(1×20 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(3×25 mL)、鹽水(1×20 mL)洗滌有機部分，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到366 mg(44%)化合物**45**。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.0,1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=8.4 Hz), 6.97 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 4.98 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 3H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.46 (d, *J*=15.0 Hz, 1H)。

實例15

10-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑(49)之合成



15.1. 11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮(46)

向過碘酸(532 mg，2.33 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液中添加氧化鉻(VI)(9 mg，0.09 mmol)。攪拌5分鐘後，添加於乙腈(6 mL)中之化合物**18**(200 mg，0.49 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。TLC分析(1:1 EtOAc：己烷)及LC/MS指示反應完成。接著用水(20 mL)中止反應且用CH_2Cl_2(30 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠急驟層析，以己烷中之0至60% EtOAc溶離來純化，得到標題化合物(162 mg，78%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.44 (s, 1H)。

15.2. 10,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑(47)

將化合物**46**(36 mg，0.09 mmol)溶解於雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(BAST)(0.5 mL)中且在80℃下加熱30分鐘。LC/MS展示無起始物質。使反應混合物冷卻至室溫且逐滴添加至冷飽和碳酸氫鈉水溶液中。攪拌10分鐘後，用CH_2Cl_2萃取混合物(3次)，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物(12 mg，25%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (d, 2H, *J*=8.2 Hz), 7.52 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.47 (d, 1H, *J*=10.6 Hz)。

15.3. 11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇(48)

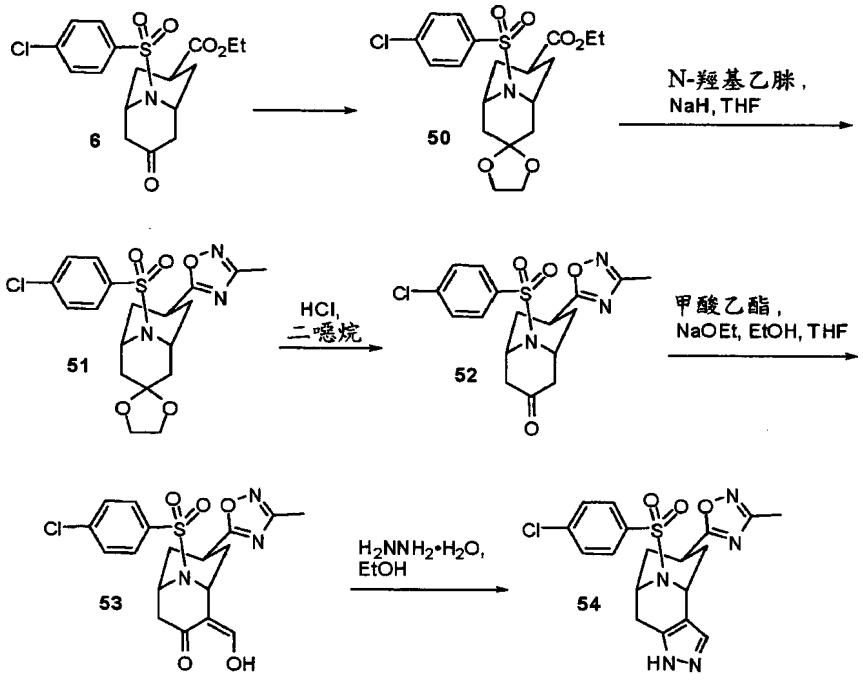
向化合物**46**(158 mg，0.38 mmol)於MeOH(7 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(29 mg，0.75 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。TLC分析(1:1 EtOAc：己烷)指示反應完成。接著用水(20 mL)中止反應且用CH_2Cl_2(30 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠急驟層析，以己烷中之0至80% EtOAc溶離來純化，得到標題化合物(137 mg，86%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.30-5.23 (m, 2H)。

15.4. 10-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑(49)

在-78℃下向(二乙胺基)三氟化硫(DAST)(14 mg，0.09 mmol)於CH_2Cl_2(4 mL)中之溶液中添加化合物**48**(21 mg，0.05 mmol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液。在此溫度下攪拌反應混合物6小時，在4小時時添加更多DAST(14 mg，0.09 mmol)。用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止反應且用CH_2Cl_2(20 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠急驟層析，以己烷中之0至70% EtOAc溶離來純化，得到標題化合物(8.5 mg，產率40%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.61-5.44 (m, 2H)。

實例16

10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑(54)之合成



16.1. 9-[(4-氯苯基)磺醯基]螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環]-7-甲酸乙酯(50)

向9-(4-氯-苯磺醯基)-7-側氧基-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸乙酯(**6**)(1.62 g, 4.19 mmol)於CH_2Cl_2(14 mL)中之溶液中添加乙二醇(0.94 mL，16.7 mmol)及TMSCl(1.06 mL，8.39 mmol)。加熱所得溶液至回流歷時48小時，且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮，得到1.62 g化合物**50**(90%)。MS(ESI) 430.1 (M+H)。

16.2. 9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環](51)

添加氫化鈉(60%分散液，43 mg，1.09 mmol)至*N*-羥基乙脒(81 mg，1.09 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中且在50℃下攪拌所得混合物15分鐘。添加於THF(2 mL)中之9-[(4-氯苯基)磺醯基]螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環]-7-甲酸乙酯(**50**)(0.394 g，0.916 mmol)至反應混合物中，且在室溫下攪拌所得溶液1小時。用EtOAc稀釋混合物且用H_2O洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮，得到0.40 g(定量)化合物**51**。MS(ESI) 440.1 (M+H)。

16.3. 9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(52)

用氯化氫之二噁烷溶液(4 N，2 mL)覆蓋9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環](**51**)(0.40 g，0.916 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，接著用EtOAc稀釋且用氫氧化鈉水溶液(1 N)洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且在真空

下濃縮，得到0.36 g(定量)9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(**52**)。MS(ESI) 396.1 (M+H)。

16.4. 9-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-(羥基次甲基)-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(53)

將9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(**52**)(0.357 g，0.902 mmol)溶解於THF/EtOH(2 mL，1/1，v/v)中。添加甲酸乙酯(0.725 mL，9.02 mmol)，接著添加乙醇鈉(1.01 mL於EtOH中之21%溶液)。在50℃下攪拌所得混合物1小時，接著使溶液冷卻回室溫，且藉由添加飽和NH_4Cl水溶液中止反應。用EtOAc萃取所得混合物且乾燥合併之有機相(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮，得到9-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-(羥基次甲基)-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(**53**)。MS(ESI) 424.0 (M+H)。

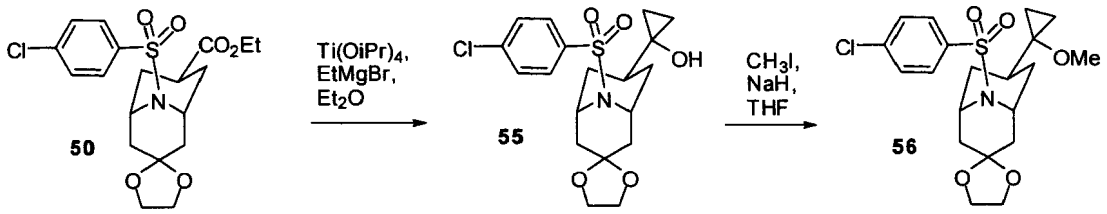
16.5. 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑(54)

向9-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-(羥基次甲基)-7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(**53**)(0.38 g，0.902 mmol)於EtOH(5 mL)中之溶液中添加冰乙酸(0.1 mL)、接著添加單水合肼(0.44 mL，9.02 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，且接著在50℃下再攪拌2小時。用EtOAc稀釋所得溶液且用H_2O洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(溶離劑己烷/EtOAc，9/1

至2/8)及製備型HPLC純化，得到10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑(**54**)。MS(ESI) 420.1 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.43 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.72 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.09 (m, 4H)。

實例17

9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(1-甲氧基環丙基)螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環](56)之合成



17.1. 1-{9-[(4-氯苯基)磺醯基]螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環]-7-基}環丙醇(55)

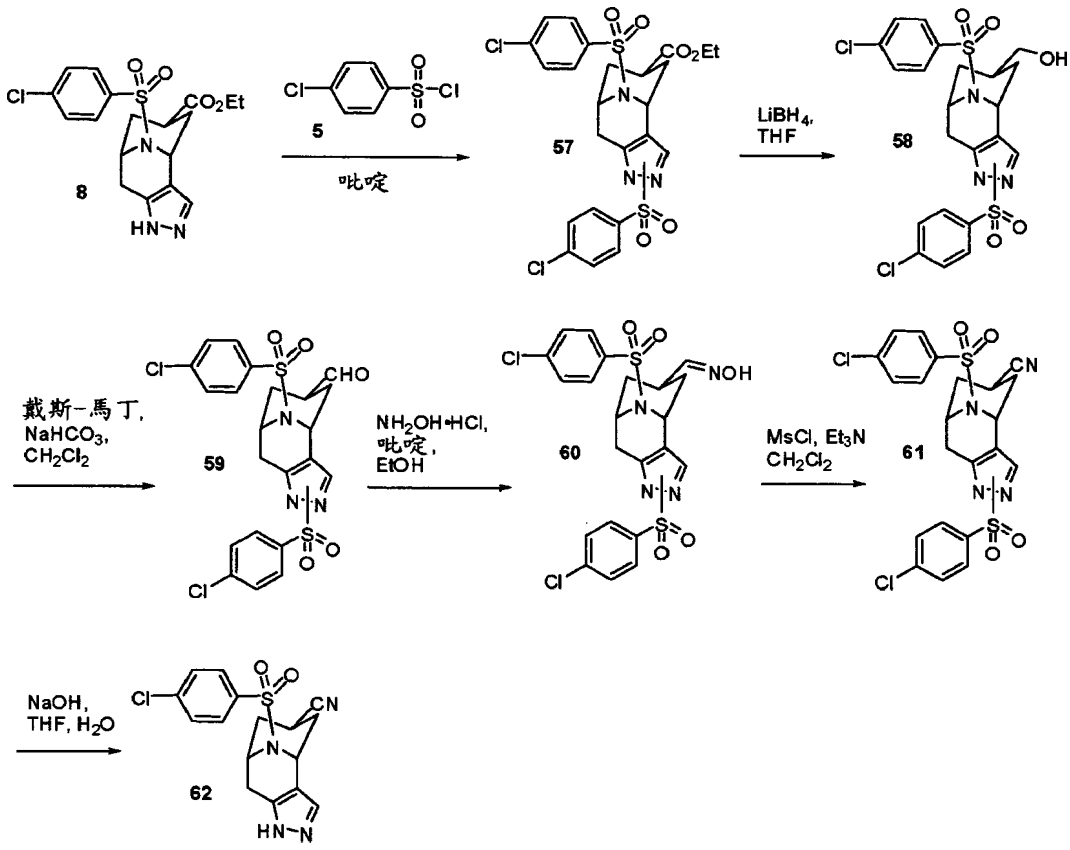
將9-[(4-氯苯基)磺醯基]螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環]-7-甲酸乙酯(**50**)(395 mg，0.918 mmol)溶解於Et_2O(2 mL)中且使所得溶液冷卻至-78℃。添加Ti(O-*i*-Pr)$_4$，接著逐滴添加EtMgBr，歷經10分鐘。使反應混合物升溫至室溫且攪拌18小時。用EtOAc稀釋所得溶液且用飽和NH_4Cl水溶液洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到1-{9-[(4-氯苯基)磺醯基]螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環]-7-基}環丙醇(**55**)。MS(ESI) 414.1 (M+H)。

17.2. 9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(1-甲氧基環丙基)螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環](56)

添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，46 mg，1.16 mol)至1-{9-[(4-氯苯基)磺醯基]螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環]-7-基}環丙醇(**55**)(321 mg，0.775 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中。攪拌所得溶液10分鐘，接著添加碘甲烷(72 μL，1.16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時且隨後用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到9-[(4-氯苯基)磺醯基]-7-(1-甲氧基環丙基)螺[9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3,2'-[1,3]二氧戊環](**56**)。MS(ESI) 428.1 (M+H)。

實例18

10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈(62)之合成



18.1. 1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲酸乙酯及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲酸乙酯(57)

添加4-氯苯磺醯氯(0.315 g，1.49 mmol)至10-(4-氯苯基)磺醯基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸乙酯(**8**)(0.51 g，1.24 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用CH_2Cl_2稀釋所得溶液且相繼用1N鹽酸水溶液及飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(溶離劑己烷/EtOAc，20/1至1/1)純化，得到1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲酸乙酯及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲酸乙酯(**57**)(0.721 mmol，1.23 mmol，定量)。MS(ESI) 584.0 (M+H)。

18.2. {1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}甲醇及{2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}甲醇(58)

添加硼氫化鋰(10 mg，0.516 mmol)至1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲酸乙酯及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲酸乙酯(**57**)(0.151

mg，0.258 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用EtOAc稀釋反應混合物且用水洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到{1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}甲醇及{2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}甲醇(**58**)。MS(ESI) 542.0 (M+H)。

18.3. 1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲醛及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲醛(59)

添加戴斯-馬丁高碘烷(128 mg，0.304 mmol)至含有碳酸氫鈉(76 mg，0.912 mmol)之{1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}甲醇及{2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}甲醇(**58**)(110 mg，0.202 mmol)的溶液中。在室溫下攪拌所得懸浮液2小時，接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液與飽和Na_2SO_4水溶液(1/1，v/v)之混合物。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(溶離劑己烷/EtOAc，4/1至1/1)純化，得到1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲醛及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲醛(**59**)(95 mg，0.175 mmol，87%)。MS(ESI) 540.0 (M+H)。

18.4. 1-{1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}-*N*-羥基甲亞胺及1-{2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}-*N*-羥基甲亞胺(60)

添加羥胺鹽酸鹽(18 mg，0.252 mmol)至1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲醛及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲醛(**59**)(91 mg，0.168 mmol)於EtOH/吡啶(2 ml，1/1，v/v)中之溶液中且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到1-{1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}-*N*-羥基甲亞胺及1-{2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}-*N*-羥基甲亞胺(**60**)。MS(ESI) 555.0 (M+H)。

18.5. 1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈(61)

添加甲烷磺醯氯(30 μL，0.390 mmol)及三乙胺(162 μL，1.17 mmol)至1-{1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}-*N*-羥基甲亞胺及1-{2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六

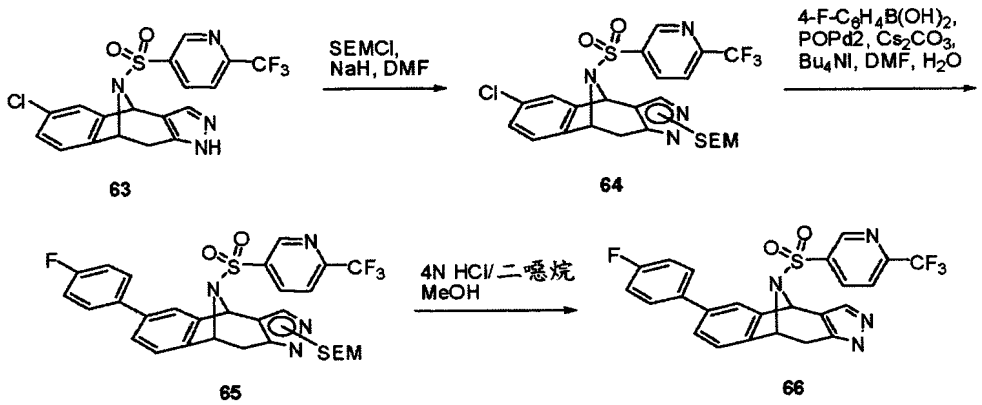
氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基}-*N*-羥基甲亞胺(**60**)(73 mg，0.130 mmol)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌所得溶液0.5小時。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈(**61**)。MS(ESI) 537.0 (M+H)。

18.6. 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈(62)

添加氫氧化鈉(130 μL 3N水溶液)至1,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈及2,10-雙[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈(**61**)(69 mg，0.13 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌所得溶液5小時。用EtOAc稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。乾燥有機相(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-甲腈(**62**)。MS(ESI) 363.1 (M+H)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 2.93 (dd, *J*=17.0, 6.6 Hz, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.32-1.98 (m, 4H)。

實例19

6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑(66)之合成



19.1. 6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑及6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑(64)

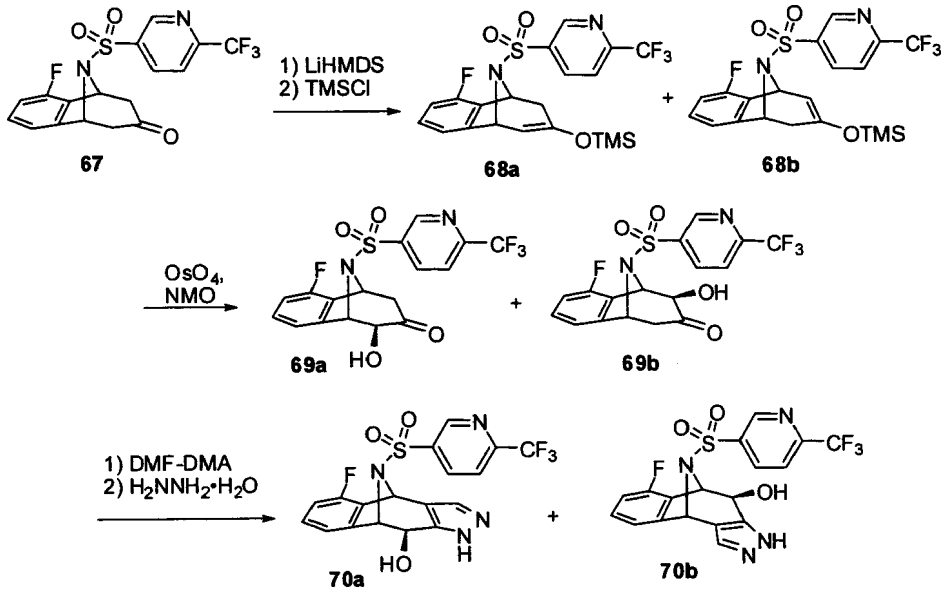
在0℃下向NaH(4.21 mmol，0.17 g)於DMF(10 mL)中之懸浮液中添加化合物**63**(1.40 mmol，0.62 g)。攪拌反應混合物10分鐘，接著添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(4.21 mmol，0.70 g)。在0℃下攪拌反應混合物2小時，且接著用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)中止反應。用EtOAc(25 mL)稀釋反應混合物。分離兩層。用$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由急驟層析(己烷中之30% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈烷基化吡唑之區位異構體混合物形式之化合物**64**(0.57 g，72%)。

19.2. 6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑(66)

向**64**(0.26 mmol，0.15 g)及4-氟苯基硼酸(1.31 mmol，0.18 g)於THF(3 mL)中之溶液中添加二氯二-ε-氯二氯雙(二第三丁基亞膦酸基-kP)二鈀酸鹽(2-)(0.008 mmol，0.005 g)及Cs_2CO_3(1.31 mmol，0.43 g)。在微波中於145℃(300W)下照射反應混合物60分鐘。用MeOH(5 mL)稀釋反應混合物且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾液，且將所得殘餘物溶解於MeOH(2 mL)中。使溫度降至0℃且添加4N氯化氫之二噁烷溶液(5 mL)。使反應混合物升溫至室溫且接著投入預熱60℃油浴中且攪拌18小時。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2(5 mL)中且使溫度降至0℃。用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)稀釋反應混合物且攪拌5分鐘。接著分離兩層，且用$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由急驟層析(己烷中之70% EtOAc)純化所得殘餘物，得到化合物**66**(0.07 g，54%)。

實例20

(10*S*)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇及(4*R*,10*R*)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇(70a及70b)之合成



20.1. 4-氟-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-7-[(三甲基矽烷基)氧基]-6,9-二氫-5*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯及1-氟-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-7-[(三甲基矽烷基)氧基]-6,9-二氫-5*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯(68a及68b)

經5分鐘在-78℃下向**67**(525 mg，1.31 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加LiHMDS(1.0M，於THF中，1.97 mL，1.97 mmol)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘後，逐滴添加氯三甲基矽烷(500 μL，3.94 mmol)且在此溫度下攪拌60分鐘。用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)中止反應且用CH_2Cl_2(3×50 mL)萃取。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到由外消旋體**68a**及**68b**組成之區位異構體混合物(577 mg)。

20.2. (6*S*)-1-氟-6-羥基-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-5,6,8,9-四氫-7*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯-7-酮及(8*R*)-1-氟-8-羥基-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-5,6,8,9-四氫-7*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯-7-酮(69a及69b)

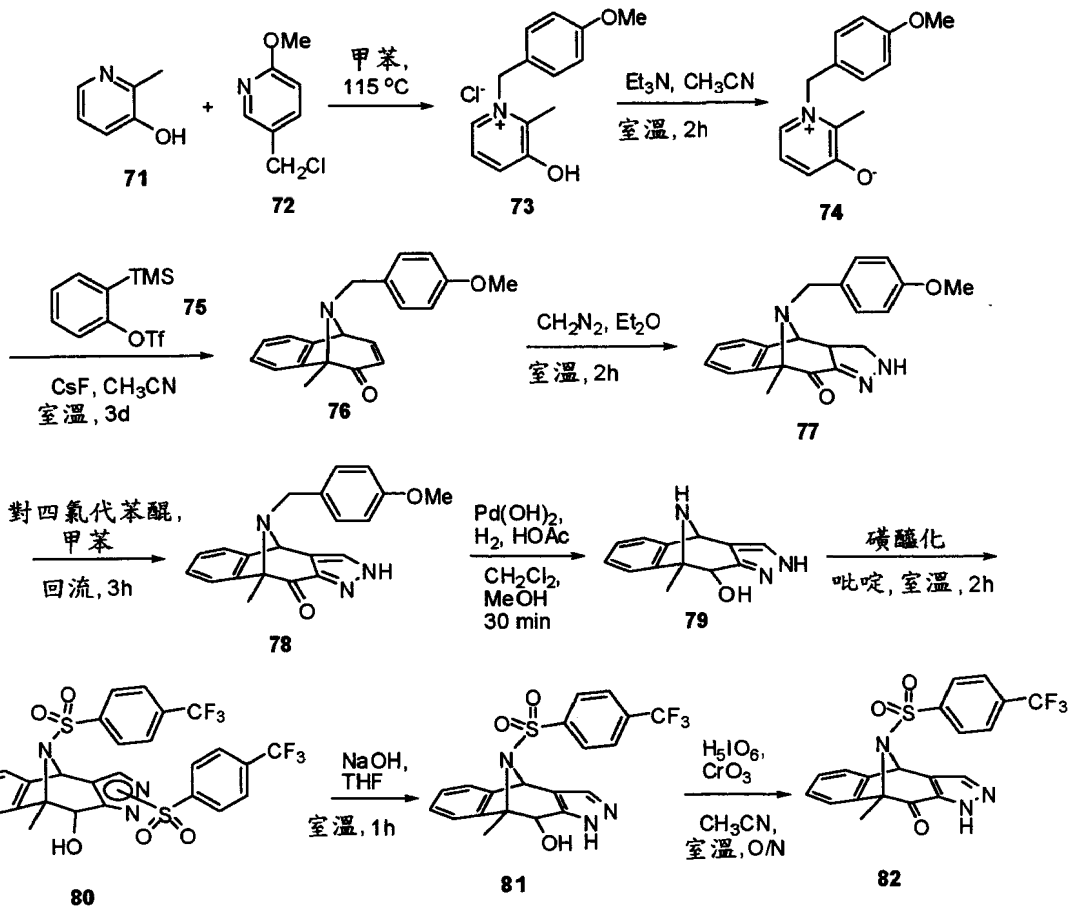
向**68a**及**68b**(1.31 mmol)於THF(9 mL)中之溶液中添加4-甲基嗎啉*N*-氧化物(198 mg，1.31 mmol)、水(4 mL)及四氧化鋨(4 wt.%，於水中，253 μL，0.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用10% $Na_2S_2O_3$水溶液(15 mL)中止反應，且用CH_2Cl_2(3×50 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層，且藉由急驟層析(以己烷中之0至50% EtOAc溶離)純化物質，得到由外消旋體**69a**及**69b**組成之區位異構體混合物(57 mg，10%產率)。

20.3. (10*S*)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇及(4*R*,10*R*)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇(70a及70b)

將以上混合物(**69a**及**69b**)(0.14 mmol)與純DMF-DMA(2 mL)在100℃下一起加熱60分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，在高真空下乾燥且溶解於乙酸(3 mL)中。在冰浴中冷卻溶液且用水合肼(15 μL，0.31 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析(固體負載，己烷中之0至100% EtOAc)純化殘餘物，得到由外消旋體**70a**及**70b**組成之區位異構體混合物。藉由對掌性HPLC分離個別立體異構體。

實例21

(+/-)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮(82)之合成



21.1. 3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基氯化吡啶鎓鹽(73)

向2-甲基-3-羥基吡啶(**71**)(10 g，91.6 mmol)於甲苯(45 mL)中之懸浮液中添加4-甲氧基苄基氯(**72**)(12.4 mL，1當量)。使混合物回流隔夜。將溶劑濃縮至約1/3體積。冷卻後，經由過濾分離固體且用少量甲苯洗滌，得到所需產物，其在未經進一步純化之情況下使用。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.61 (d, 1H, J=6 Hz), 8.16 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.85 (t, 1H, J=6.9 Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.4 Hz), 5.82 (s, 2H), 3.79 (s 3H), 2.59 (s, 3H)。

21.2. 1-(4-甲氧基苄基)-2-甲基吡啶鎓-3-醇鹽(74)

向化合物**73**(23 g)於CH_3CN(200 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(15 mL)，且在室溫下攪拌混合物1.5小時。將溶劑

濃縮至約1/4體積。經由過濾分離固體且用少量CH_3CN洗滌，得到所需產物，其在未經進一步純化之情況下使用。^1H NMR (d_6-DMSO) δ 8.57 (d, 1H, J=6 Hz), 8.08 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.82 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.4 Hz), 5.78 (s, 2H), 3.74 (s 3H), 2.51 (s, 3H)。

21.3. (+/-)-10-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-5,9-二氫-6*H*-5,9-環亞胺基苯并[7]輪烯-6-酮(76)

向化合物**73**(11.97 g)於CH_3CN(125 mL)中之懸浮液中添加三氟甲烷磺酸2-(三甲基矽烷基)苯酯(**75**)(30 g)及CsF(20 g)。在室溫下攪拌混合物3天。添加水以中止反應且經由旋轉蒸發器移除大部分CH_3CN。用EtOAc萃取殘餘物，用水及鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。濃縮溶劑後，藉由矽膠層析用經30分鐘100%己烷至80% EtOAc/己烷之梯度溶離純化粗產物。分離出呈棕色油狀之純產物。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.24 (m 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.01 (dd, 1H, J=5.1, 9.6 Hz), 6.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.62 (d, 2H, J=9.6 Hz), 4.31 (d, 1H, J=5.1 Hz), 3.81 (s 3H), 1.65 (s, 3H)。

21.4. (+/-)-11-(4-甲氧基苄基)-9-甲基-3,3a,4,9-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(2*H*)-酮(77)

小心添加重氮甲烷之乙醚溶液(75 mL)(由2.5 g NMMG製備)至化合物**75**(2.6 g)中且在室溫下攪拌溶液2小時。藉由添加HOAc中止過量重氮甲烷。移除溶劑，得到呈黃色固

體狀之由兩種區位異構體混合物組成之所需產物。產物在未經進一步純化之情況下使用。

21.5. (+/-)-11-(4-甲氧基苄基)-9-甲基-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(2*H*)-酮(78)

向化合物77(3.6 g)於甲苯(300 mL)中之溶液中添加對四氯化苯醌(7.66 g)且使混合物回流3小時。移除溶劑且藉由矽膠層析用經30分鐘100%己烷至50% EtOAc/己烷溶離純化殘餘物。

21.6. (+/-)-9-甲基-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇(79)

向化合物**78**(104 mg)於$MeOH/CH_2Cl_2$(2:1，10 mL)中之溶液中添加幾滴3N HCl及Pd/C(10%，40 mg)。在帕爾震盪器上在50 psi H_2下進行氫化，歷時30分鐘。濾出催化劑且移除溶劑。藉由製備型HPLC純化粗物質，得到呈白色固體狀之產物。^1H NMR (CD_3OD) δ 7.73 (s 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.17 (s 1H), 2.00 (s, 3H)。

21.7. (+/-)-9-甲基-1,11-雙{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇及(+/-)-9-甲基-2,11-雙{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇(80)

向化合物**79**(34.2 mg)於吡啶(0.6 mL)中之溶液中添加4-三氟甲基苯磺醯氯(147.3 mg)。在室溫下攪拌混合物2小時。用水中止反應，且用EtOAc萃取。合併有機層且用

水、飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽酸、鹽水洗滌，且經$MgSO_4$乾燥。移除溶劑後，分離出呈黃色油狀之雙磺醯化區位異構體混合物。

21.8. (+/-)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10-醇(81)

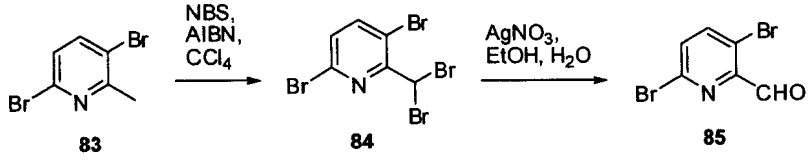
向化合物**80**(61 mg)於THF(3 mL)中之溶液中添加0.5 N NaOH(3 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時且在真空中濃縮。接著用EtOAc萃取水性混合物。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之產物。

21.9. (+/-)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮(82)

將H_5IO_6(153 mg)懸浮於CH_3CN(3.1 mL)中且添加CrO_3(6.1 mg)至混合物中。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘，此刻混合物變成均質溶液。向此溶液中添加化合物**8b**(34 mg)於CH_3CN(5 mL)中之溶液且形成黃色沈澱。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水及飽和$NaHCO_3$水溶液以中止反應，且濃縮溶劑以移除大部分CH_3CN。添加EtOAc，且用水、鹽水洗滌有機層，且經$MgSO_4$乾燥。蒸發溶劑後，得到灰白色固體狀之純產物。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.29-7.17 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 1.92 (s, 3H)。

實例22

3,6-二溴吡啶甲醛(85)之合成



83 84 85

22.1. 3,6-二溴-2-(二溴甲基)吡啶(84)

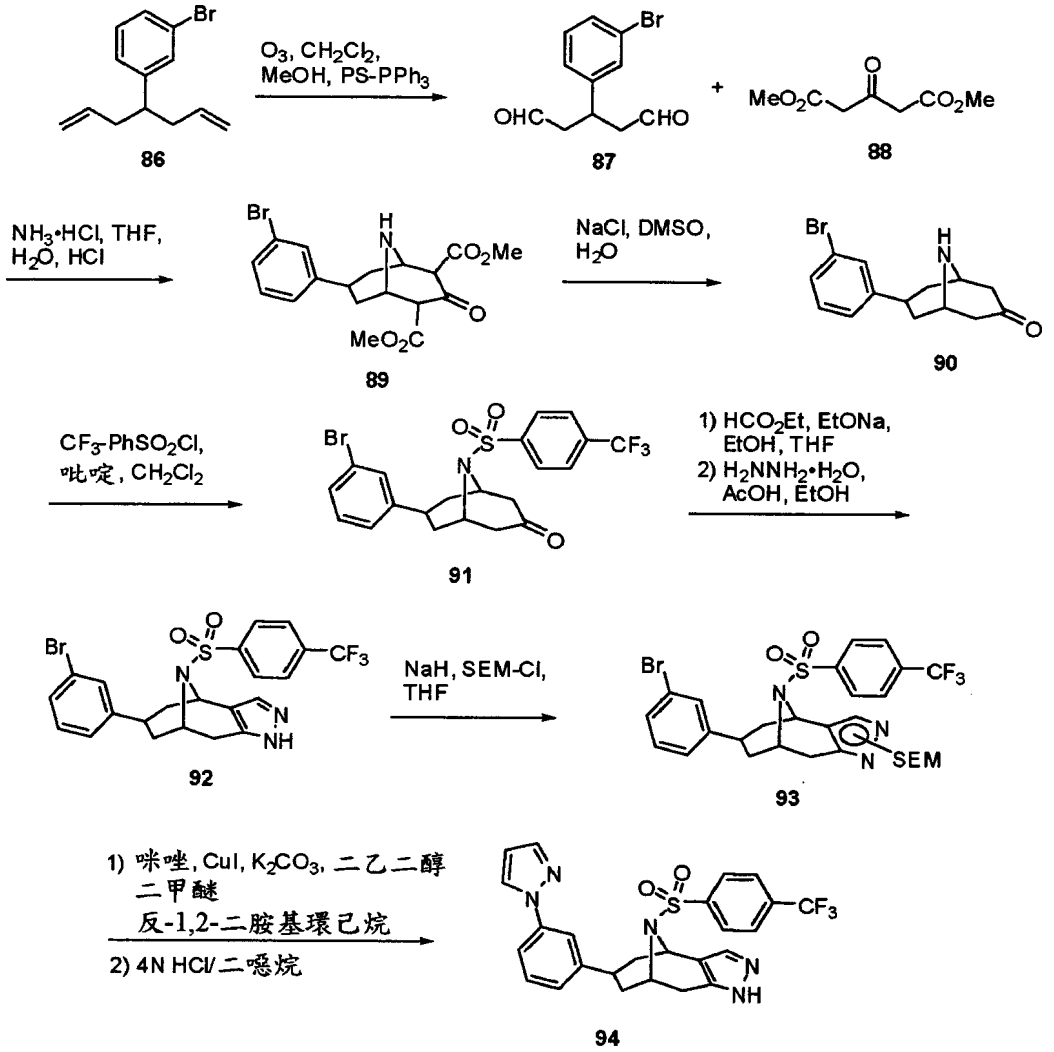
向3,6-二溴-2-甲基吡啶(5.34 g，21 mmol)於CCl_4(50 mL)中之溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(7.57 g，42 mmol)及2,2'-氮雜雙(2-甲基丙腈)(0.70 g，4.3 mmol)。在70℃下加熱混合物隔夜且冷卻至室溫。藉由過濾移除固體且在減壓下濃縮濾液。用己烷中之0-10% EtOAc溶離進行急驟層析後，獲得產物(8.17 g)。

22.2. 3,6-二溴吡啶甲醛(85)

將硝酸銀(8.5 g，50 mmol)於水(26 mL)中之溶液逐滴添加至化合物**84**(8.17 g，20 mmol)於回流EtOH(100 mL)中之溶液中。在80℃下攪拌混合物5小時。在混合物冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋，用EtOAc萃取(3次)，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用己烷中之0-40% EtOAc溶離進行矽膠層析後，獲得產物(2.85 g，經兩個步驟之產率為51%)。

實例23

6-[3-(1*H*-咪唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)-苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑(94)之合成



23.1. 3-(3-溴苯基)戊二醛(87)

在-78℃下以臭氧鼓泡穿過1-溴-3-(庚-1,6-二烯-4-基)苯(6.14 g，24.4 mmol)於CH_3OH(10 ml)及CH_2Cl_2(90 ml)中之溶液30分鐘，此時溶液呈淡藍色。接著以氮鼓泡穿過溶液5分鐘，且溶液變清。添加聚合物支撐之三苯基膦(20 g，60.0 mmol)且在-78℃下攪拌溶液30分鐘。移除乾冰/丙酮浴且攪拌不均勻混合物1小時。經由矽藻土過濾不均勻混合物且濃縮濾液，得到化合物**87**。

23.2. 7-(3-溴苯基)-3-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-2,4-二甲酸二甲酯(89)

攪拌於THF(100 ml)、10%鹽酸水溶液(100 ml)及水(100 ml)中之3-(3-溴苯基)戊二醛(**87**)、3-側氧基戊二酸二甲酯(**88**)(5.78 g，33.2 mmol)、氯化銨(14.42 g，270 mmol)18小時。接著添加乙酸鈉，直至pH值為4-5。攪拌6小時後，用EtOAc萃取溶液。用飽和Na_2CO_3水溶液洗滌合併之有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**89**。

23.3. 7-(3-溴苯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(90)

將於DMSO(200 ml)及水(10 ml)中之7-(3-溴苯基)-3-側氧基-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-2,4-二甲酸二甲酯(**89**)及NaCl(61.22 g，1.05 mol)置放於160℃下預熱之油浴中。攪拌14小時後，使溶液冷卻至周圍溫度且用EtOAc澈底萃取。合併之有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**90**。

23.4. 7-(3-溴苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(91)

攪拌於吡啶(100 ml)及CH_2Cl_2(100 ml)中之7-(3-溴苯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮(**90**)及4-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯(12.25 g，50.1 mmol)24小時。濃縮溶液且用CH_2Cl_2作為溶離劑進行急驟層析，得到2.29 g呈粉紅色固體狀之化合物**91**(經4個步驟產率為19%)。

23.5. 6-(3-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑(92)

將21% NaOEt(6 ml，16.1 mmol)添加至7-(3-溴苯基)-9-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮

(**90**)(2.28 g，4.54 mmol)及甲酸乙酯(6 ml，74.5 mmol)於THF(20 ml)中之溶液中。將溶液置放於60℃下預熱之油浴中。攪拌30分鐘後，使溶液冷卻至周圍溫度，用飽和NH_4Cl水溶液稀釋，且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到7-(3-溴苯基)-2-(羥基亞甲基)-9-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮。添加單水合肼(3 ml)至7-(3-溴苯基)-2-(羥基亞甲基)-9-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-酮及冰乙酸(1 ml)於EtOH(20 ml)中之溶液中。攪拌18小時後，濃縮溶液，得到化合物**92**。

23.6. 6-(3-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并-[*c*]吡唑及6-(3-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4,5,6,7,8,9-六氫-2*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]-吡唑(93)

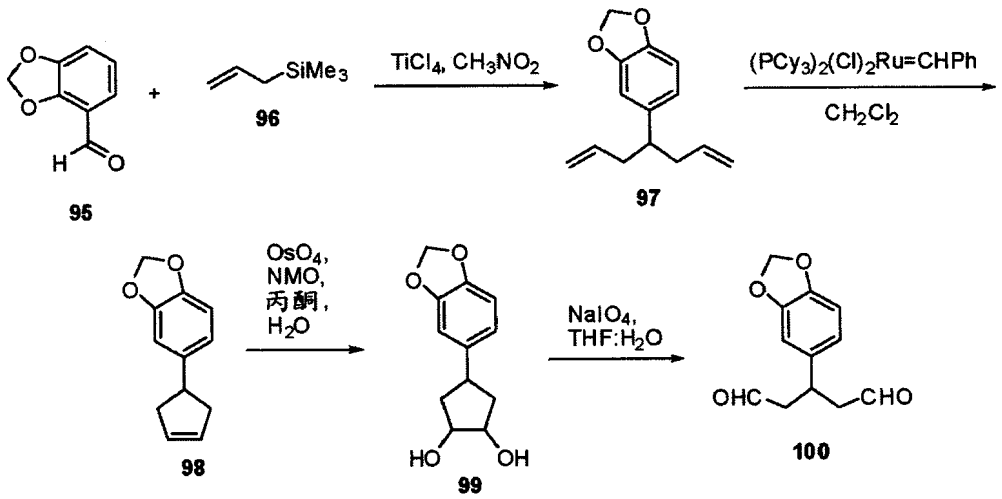
添加60%氫化鈉(0.41 g，10.3 mmol)至化合物**92**於THF(50 mL)中之溶液中。攪拌1小時後，添加SEM-Cl(3.0 ml，17.0 mmol)。攪拌1小時後，用飽和NH_4Cl水溶液稀釋溶液，且用CH_2Cl_2萃取。合併之有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用9:1、4:1、7:3、3:2、1:1及2:3之己烷：EtOAc作為溶離劑急驟層析殘餘物，得到2.06 g呈橙色油狀之產物(經3個步驟產率69%)。

23.7. 6-[3-(1*H*-咪唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑(94)

向化合物**93**(0.07 mmol，0.05 g)及吡唑(1.52 mmol，0.10 g)於二甲氧基乙烷(1 mL)中之溶液中添加碘化亞銅(0.02 mmol，0.004 g)、反-1,2-二胺基環己烷(0.02 mmol，0.002 g)及碳酸鉀(0.76 mmol，0.11 g)。在微波中於220℃(300W)下照射反應混合物35分鐘。用MeOH(5 mL)稀釋反應混合物且經由矽藻土墊過濾。濃縮濾液，且將所得殘餘物溶解於MeOH(2 mL)中。使溫度降至0℃且添加4N氯化氫之二噁烷溶液(3 mL)。使反應混合物升溫至室溫，且接著投入預熱60℃油浴中且攪拌18小時。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。將所得殘餘物溶解於CH_2Cl_2(5 mL)中且使溫度降至0℃。用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)稀釋反應混合物且攪拌5分鐘。接著分離兩層，且用$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(CH_2Cl_2中之5% MeOH)純化所得殘餘物，得到化合物**94**(0.04 g，56%)。

實例24

3-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)戊二醛(100)之合成



24.1. 5-(庚-1,6-二烯-4-基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯(97)

在-78℃下向硝基甲烷(133.2 mmol，7.15 g)與CH_2Cl_2(100 mL)之溶液中添加$TiCl_4$(56.61 mmol，10.73 g)及醛**95**(33.10 mmol，5.00 g)。攪拌反應混合物20分鐘，接著逐滴添加烯丙基三甲基矽烷(**96**)(66.61 mmol，7.61 g)。在-78℃下攪拌反應混合物18小時。將反應混合物直接傾倒至飽和NaCl水溶液中且升溫至室溫。分離兩層，且用$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(己烷中之10% EtOAc)純化所得殘餘物，得到化合物**97**(1.49 g，21%)。

24.2. 5-(環戊-3-烯基)苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯(98)

向Grubbs I(0.345 mmol，0.284 g)於CH_2Cl_2中之溶液中添加二烯**97**(6.91 mmol，1.49 g)。在室溫下攪拌反應混合物48小時。藉由急驟層析(己烷)純化反應混合物，得到化合物**98**(0.42 g，32%)。

24.3. 4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)環戊-1,2-二醇(99)

在0℃下向4-甲基嗎啉*N*-氧化物(2.89 mmol，0.339 g)及OsO_4(0.013 mmol，0.081 mL)於丙酮(5 mL)及H_2O(1.5 mL)中之溶液中添加環戊烯**98**(2.22 mmol，0.42 g)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。接著使溫度降至0℃且用飽和Na_2SO_3水溶液中止反應混合物。攪拌反應混合物3小時，同時升溫至室溫。藉由旋轉蒸發移除丙酮且使溫度再降至

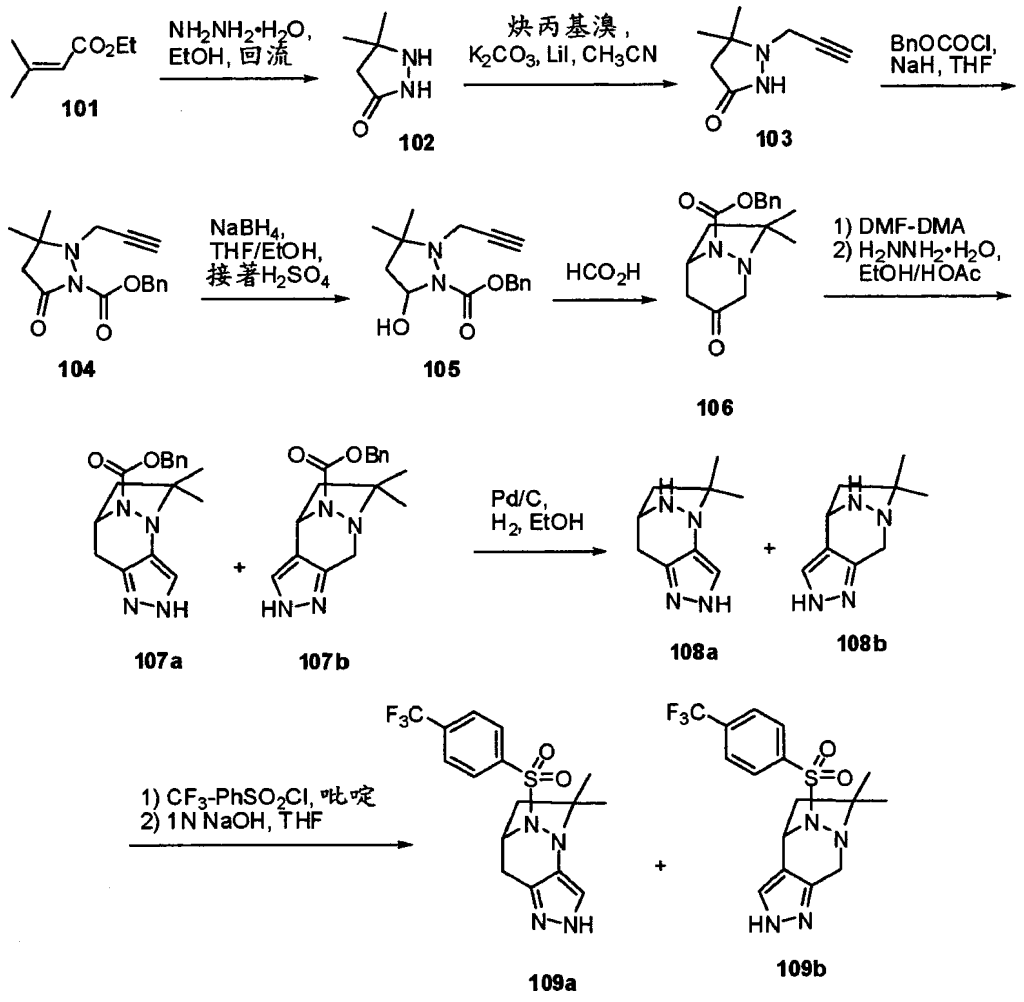
0℃。經由添加濃H_2SO_4調節pH值至pH 2。用EtOAc(3次，25 mL)洗滌反應混合物。用$MgSO_4$乾燥合併之有機層，過濾且濃縮。藉由急驟層析(EtOAc)純化所得殘餘物，得到化合物**99**(0.42 g，86%)。

24.4. 3-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)戊二醛(100)

在0℃下向過碘酸鈉(1.91 mmol，0.41 g)於THF(3 mL)及H_2O(2 mL)中之溶液中添加二醇**99**(1.91 mmol，0.42 g)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。過濾反應混合物，且所得二醛**100**以呈水溶液形式之原態使用。

實例25

5,5-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,6,7,8-四氫-2*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[4,3-*b*]氮呯及6,6-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2,5,6,8-四氫-4*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[3,4-*c*]氮呯(109a及109b)之合成



25.1. 5,5-二甲基吡唑啶-3-酮(102)

在室溫下經1小時向水合肼(4.4 g，88 mmol)於EtOH(50 ml)中之溶液中逐滴添加於EtOH(40 mL)中之3,3-二甲基丙烯酸乙酯(**101**)(10.0 g，78 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時且接著加熱至回流，歷時4小時。經由TLC監測反應進展。在起始物質完全消耗後，蒸發溶劑且經由管柱層析以$MeOH/CH_2Cl_2$(1:25)溶離純化粗物質，得到呈無色液體狀之**2**(7.0 g)，產率為78%，其在長期靜置後緩慢轉變為固體。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95 (bs, 1H), 4.09 (bs, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.31 (s, 6H)。

25.2. 5,5-二甲基-1-(丙-2-炔基)吡唑啶-3-酮(103)

向**102**(10.0 g，87.7 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(12.7 g，92 mmol)、LiI(0.59 g，4.4 mmol)及炔丙基溴(11.0 g，92 mmol)。使所得反應混合物回流24小時。使用TLC監測反應進展。在起始物質用完後，以小的矽藻土墊過濾粗反應混合物且在室溫下在真空下蒸發溶劑。在EtOAc/己烷(3:7)溶離下使粗物質通過管柱，得到呈淺黃色結晶固體狀之**103**(5.9 g)，產率為45%。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45 (bs, 1H), 3.53 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.29 (t, *J*=2.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H)。

25.3. 3,3-二甲基-5-側氧基-2-(丙-2-炔基)吡唑啶-1-甲酸苄酯(104)

在0℃下向NaH(1.7 g，71 mmol)於THF中之懸浮液中逐滴添加**103**(9.0 g，59.2 mmol)。在0℃下再攪拌所得漿狀物1小時，接著在同一溫度下引入氯甲酸苄酯(30.4 g，177.7 mmol)。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫且再攪拌2小時。在經由TLC監測，起始物質完全消耗後，用飽和NH_4Cl中止反應混合物。用EtOAc(50×2 mL)萃取反應混合物，用水(30 mL)、鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在室溫下在真空下蒸發溶劑且藉由管柱層析以EtOAc/己烷(1:10)溶離純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之**104**(8.8 g)，產率為52%。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.48-7.27 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.79 (bs, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.38 (s, 6H)。

25.4. 5-羥基-3,3-二甲基-2-(丙-2-炔基)吡唑啶-1-甲酸苄酯(105)

在-20℃下向**104**(3.0 g，10.48 mmol)於THF(75 mL)及EtOH(50 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(2.6 g，68.1 mmol)，接著添加幾滴濃H_2SO_4且在-20℃下攪拌3小時。在-20℃下用飽和$NaHCO_3$溶液中止反應混合物且使其達到室溫。在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc中。用水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物，經由矽膠管柱層析以15% EtOAc/己烷溶離純化，得到**105**(2.3 g，76%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.26-7.37 (m, 5H), 5.76 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

25.5. 7,7-二甲基-3-側氧基-1,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苄酯(106)

在100℃下加熱**105**(2.5 g，8.6 mmol)於甲酸(10 mL)中之攪拌溶液5小時。在**105**完全消耗(如由TLC監測)後，在減壓下蒸發甲酸。將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且用飽和$NaHCO_3$溶液(2×50 mL)、水(50 mL)及鹽水溶液(50 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物，其經由製備型HPLC純化，得到**106**(0.52 g，18%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.40 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

25.6. 5,5-二甲基-5,6,7,8-四氫-2*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[4,3-*b*]氮呼-9-甲酸苄酯及6,6-二甲基-2,5,6,8-四氫-4*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[3,4-*c*]氮呼-9-甲酸苄酯(107a及107b)

在100℃下加熱**106**(53 mg，0.18 mmol)之DMF-DMA溶液(700 μL)2小時，此時LC/MS分析測定無起始物質剩餘。冷卻反應混合物，且用水及EtOAc稀釋。用水(2×20 mL)、鹽水(1×20 mL)洗滌分離之有機相，乾燥($MgSO_4$)且過濾。濃縮產生62 mg(0.18 mmol)油狀物，將其溶解於25:1 EtOH/冰乙酸(1 mL)中，且用水合肼(43 μL，0.90 mmol)處理。幾小時後，再添加水合肼(84 μL，1.8 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著濃縮反應物且將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和$NaHCO_3$(2×20 mL)、鹽水(1×20 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到34 mg金色油狀物，其藉由製備型HPLC純化，得到如HPLC分析所測定呈約4:1吡唑區位異構體混合物形式的**107a**及**107b**。

25.7. 5,5-二甲基-5,6,7,8-四氫-2*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[4,3-*b*]氮呼及6,6-二甲基-2,5,6,8-四氫-4*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[3,4-*c*]氮呼(108a及108b)

向帕爾瓶中饋入**107**(132 mg，0.42 mmol)、10 wt% Pd/C(13 mg)及純EtOH(5 mL)，且置放於35 psi H_2下。震盪隔夜後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且濃縮，得到81 mg呈油狀之**108a**及**108b**(100%)，其在未經純化之情況下使用。

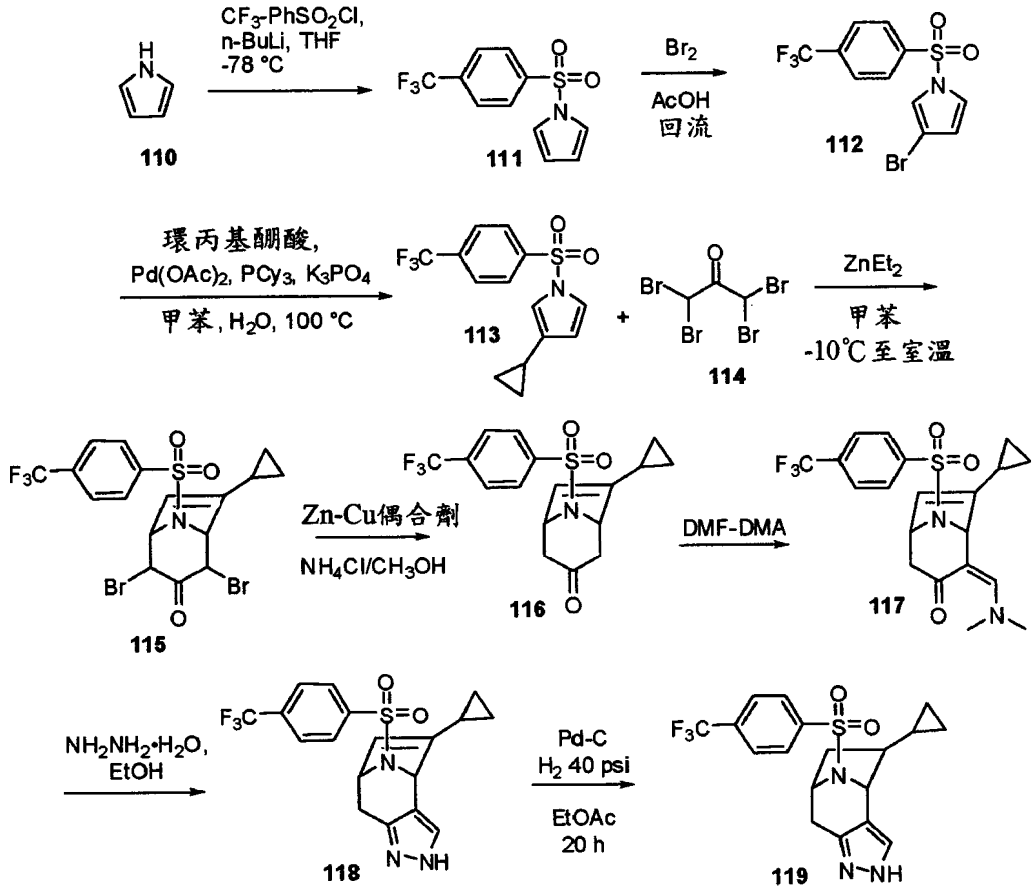
25.8. 5,5-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,6,7,8-

四氫-2*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[4,3-*b*]氮呯及6,6-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2,5,6,8-四氫-4*H*-4,7-環亞胺基吡唑并[3,4-*c*]氮呯(109a及109b)

將吡唑**108a**與**108b**之區位異構體混合物(81 mg，0.45 mmol)溶解於吡啶(4.5 mL)中，且在冰浴中冷卻至0℃，向其中添加4-(三氟甲基)苯磺醯氯(1.1 g，4.54 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。再向反應物中添加4-(三氟甲基)苯磺醯氯(444 mg，1.82 mmol)，且繼續攪拌48小時。接著用EtOAc及水稀釋反應混合物。用水(1×20 mL)、0.5 N HCL(3×15 mL)、水(1×10 mL)、飽和$NaHCO_3$(3×20 mL)、鹽水(1×20 mL)洗滌有機部分，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮成稠的黃色油狀物。藉由製備型薄層層析以3:1己烷/EtOAc溶離純化粗產物，得到呈稠的清澈油狀之雙磺醯化吡唑：$(MH)^+$=595.1。將經純化產物溶解於THF(3 mL)中，向其中添加1N NaOH(1 mL)。強力攪拌兩相溶液隔夜，此時LC/MS分析測定無起始物質剩餘。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc中且用水(3×15)、鹽水(1×10)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到82 mg呈5:1吡唑混合物形式之**109a**及**109b**(85%)。^{1}H-NMR (主要吡唑區位異構體) ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.87(m, 1H), 3.09 (dd, J=16.5, 4.8 Hz, 1H), 2.51 (d, J=16.2 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.55 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

實例26

5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑(119)之合成



26.1. 1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1*H*-吡咯(111)

在-78℃下經10分鐘添加*n*-BuLi(56 mL，89.7 mmol)至1*H*-吡咯(6.02 g，89.7 mmol)於THF(179 mL)中之溶液中。將4-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯(26.3 g，107.6 mmol)溶解於THF(20 mL)中，且經30分鐘添加至反應混合物中。攪拌反應物30分鐘，接著升溫至室溫且再攪拌18小時。用EtOAc稀釋溶液，用鹽水洗滌，且分離有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮，且經矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc

99/1至4/1，v/v)純化，得到化合物**111**(21.4 g，77.7 mmol，87%)。MS(ESI) 276.1 (M+H)。

26.2. 3-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1*H*-吡咯(112)

添加溴(4.12 mL，80.1 mmol)至1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1*H*-吡咯(**111**)(21 g，76.2 mmol)於乙酸(254 mL)中之溶液中，且加熱所得溶液至100℃歷時1小時。用CH_2Cl_2稀釋混合物且緩慢傾倒至冰冷氫氧化鈉水溶液(3 N)中。用氫氧化鈉水溶液(3 N)調節溶液至pH 7，用CH_2Cl_2萃取。分離有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空下濃縮，且經矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc，4/1，v/v)純化，得到化合物**112**(20.4 g，57.6 mmol，75%)。MS(ESI) 354.0 (M+H)。

26.3. 3-環丙基-1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1*H*-吡咯(113)

添加環丙基硼酸(1.6 g，18.7 mmol)、乙酸鈀(II)(323 mg，1.44 mmol)、三環己基膦(808 mg，2.88 mmol)及磷酸鉀(10.7 g，50.5 mmol)至3-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1*H*-吡咯(5.11 g，14.4 mmol)於甲苯/H_2O(75 mL，19/1)中之溶液中。將所得懸浮液排氣，且用氮淨化3次且接著置放於預加熱至100℃之油浴中。攪拌反應物6小時且隨後在真空下濃縮。經矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc，9/1，v/v)純化殘餘物，得到化合物**113**(3.21 g，10.1 mmol，71%)。MS(ESI) 316.1 (M+H)。

26.4. 2,4-二溴-6-環丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(115)

在-10℃下添加二乙基鋅(18.1 mL，18.1 mmol於己烷中之1M溶液)至3-環丙基-1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1*H*-吡咯(3.18 g，10.1 mmol)及四溴丙酮(7.53 g，20.1 mmol)於甲苯中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物17小時且隨後用EtOAc稀釋且用飽和Na_2CO_3水溶液洗滌。分離有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，在真空下濃縮且經矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc，9/1至7/3，v/v)純化，得到化合物**115**(3.31 g，6.25 mmol，62%)。MS(ESI) 530.0 (M+H)。

26.5. 6-環丙基-8-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(116)

添加鋅-銅偶合劑(3.21 g，24.8 mmol)至2,4-二溴-6-環丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(3.29 g，6.21 mmol)於飽和NH_4Cl甲醇溶液(24 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物4小時且隨後經由矽藻土過濾。在真空下濃縮濾液，再溶解於CH_2Cl_2中，且用飽和Na_2CO_3水溶液洗滌。分離有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，在真空下濃縮且經矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc，9/1至1/1，v/v)純化，得到化合物**116**(1.68 g，4.52 mmol，73%)。MS(ESI) 372.1 (M+H)。

26.6. 7-環丙基-2-[(二甲胺基)次甲基]-8-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(117)

將6-環丙基-8-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(1.02 g，2.74 mmol)溶解於DMF-DMA(6 mL)中且加熱至100℃歷時4小時。在真空下濃縮反

應混合物，得到化合物**117**。MS(ESI) 427.1 (M+H)。

26.7. 5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑(118)

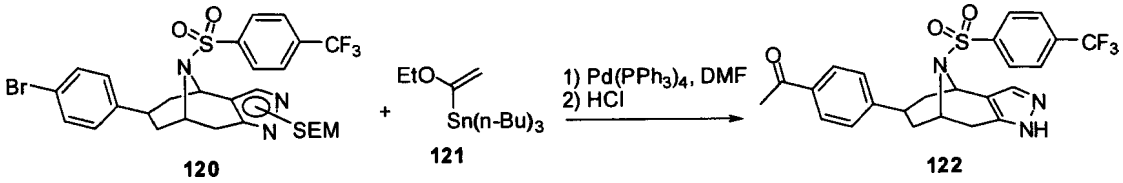
將7-環丙基-2-((二甲胺基)亞甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(1.16 g，2.74 mmol)溶解於乙醇(13 mL)中且添加單水合肼(1.3 mL，27.4 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，接著添加EtOAc。用鹽水洗滌溶液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，在真空下濃縮且經矽膠管柱(溶離劑己烷/EtOAc，3/1至1/1)純化，得到呈區位異構體混合物形式之化合物**118**。MS(ESI) 395.1 (M+H)。

26.8. 5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑(119)

在氫氛圍(30 psi)下攪拌7-環丙基-2-((二甲胺基)亞甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-3-酮(107 mg，0.27 mmol)及Pd/C(20 mg)於EtOAc(2 mL)中之懸浮液18小時。經由矽藻土過濾所得懸浮液且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**119**。MS(ESI) 398.1 (M+H)。

實例27

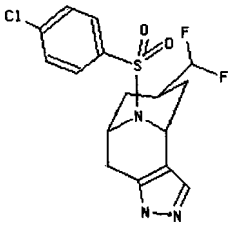
1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑-6-基)苯基]乙酮(122)之合成

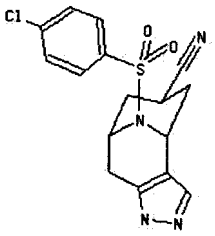
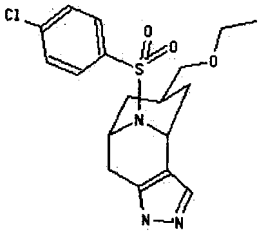


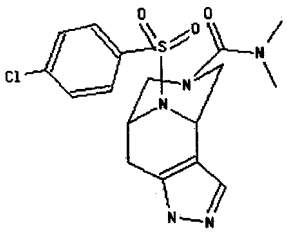
120 121 122

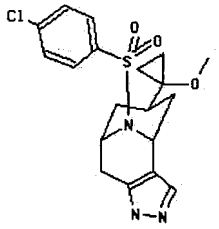
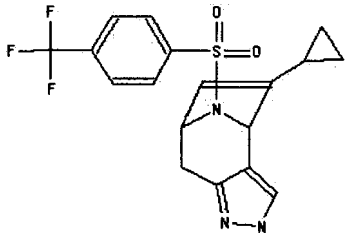
添加肆(三苯基膦)鈀(200 mg，173 μmol)至化合物**120**(170 mg，324 μmol)及三丁基-(1-乙氧基-乙烯基)-錫烷(**121**)(610 mg，1.69 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液中且置放於90℃下預熱之油浴中。攪拌18小時後，使溶液冷卻至周圍溫度且添加10%鹽酸水溶液。再攪拌18小時後，過濾溶液且藉由HPLC純化粗產物，得到標題化合物**122**。

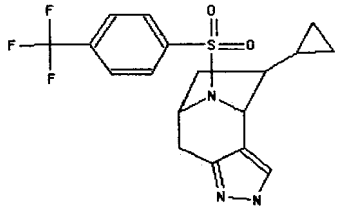
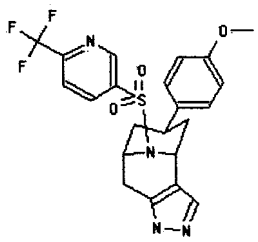
基本上根據上文所述之方法及程序製備表1中之化合物。

實例編號	結構/化合物名稱/質譜(M+H)/^{1}H-NMR(300 MHz)/實驗程序	γAPP IC_{50} (nM)
28	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-1,4,5,7,8,9-六氫-6H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬-6-甲酸乙酯；MS 411.0。藉由用氯甲酸乙酯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬(WO2007/022502)，接著在NaOH下使N-乙基胺甲醯基吡唑水解來製備	C
29	 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(二氟甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 388.0。藉由用4-氯苯磺醯氯使10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)磺醯化，接著用$LiBH_4$還原酯，用戴斯-馬丁高碘烷氧化且處理DAST來製備。接著在NaOH下使N-磺醯基吡唑水解。	D

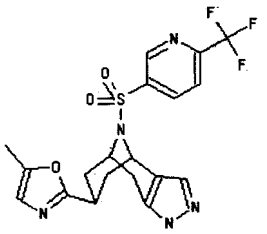
30	1-{10-[(4-氯苯基)磺醯基]-1,4,5,7,8,9-六氫-6H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮呯-6-基}丙-1-酮；MS 395.0。由10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮呯(WO2007/022502)與丙酸酐反應且在NaOH下使N-丙醯基吡唑水解來製備。	B
31	 (±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈；MS 363.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 2.93 (dd, J=17.0, 6.6 Hz, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.32-1.98 (m, 4H)。如實例18中所述製備。	D
32	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-1,4,5,7,8,9-六氫-6H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮呯-6-甲酸2-甲氧基乙酯；MS 441.0。藉由用氯甲酸2-甲氧基乙酯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮呯(WO2007/022502)，接著在NaOH下使N-甲氧基乙基胺甲醯基-吡唑水解來製備。	B
33	 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(乙氧基甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 396.1。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯且用碘乙烷進行烷基化且用4N氯化氫之二噁烷溶液處理來製備。	D
34	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(甲氧基甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 382.1。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯且用碘甲烷進行烷基化且用4N氯化氫之二噁烷溶液處理來製備。	D
35	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-1,4,5,7,8,9-六氫-6H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮呯-6-甲酸丙-2-基酯；MS 425.0。藉由用氯甲酸異丙酯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮呯(WO2007/022502)，接著在NaOH下使N-異丙基胺甲醯基吡唑水解來製備。	A

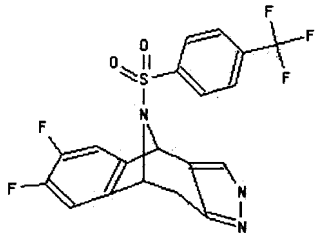
36	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(甲基磺醯基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬；MS 417.0。藉由用甲烷磺醯氯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并-[4,3-d]氮䓬(WO2007/022502)，接著在NaOH下使所得N-磺醯基吡唑水解來製備。	A
37	(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 420.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.43 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.72 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.09 (m, 4H)。如實例16中所述製備。	D
38	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(環丙基磺醯基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬；MS 453.0。藉由用環丙烷磺醯氯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基-吡唑并[4,3-d]氮䓬(WO2007/022502)，接著在NaOH下使所得N-磺醯基吡唑水解來製備。	A
39	 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-N,N-二甲基-1,4,5,7,8,9-六氫-6H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬-6-甲醯胺；MS 410.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.21 (dd, J=13, 3.2 Hz, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.51 (s, 6H)。藉由用N,N-二甲基胺甲醯氯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬(WO2007/022502)，接著在NaOH下使所得N,N-二甲基胺甲醯基吡唑水解來製備。	C
40	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(乙基磺醯基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并[4,3-d]氮䓬；MS 431.0。藉由用乙烷磺醯氯處理10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基吡唑并-[4,3-d]氮䓬(WO2007/022502)，接著在NaOH下使所得N-磺醯基吡唑水解來製備。	A
41	(-)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈；MS 363.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 2.93 (dd, J=17.0, 6.6 Hz, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.32-1.98 (m, 4H)。如實例18中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A

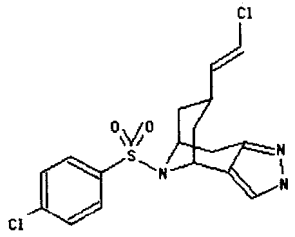
42	(+)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈；MS 363.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 2.93 (dd, J=17.0, 6.6 Hz, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.32-1.98 (m, 4H)。如實例18中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
43	 (±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲氧基環丙基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 408.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.35 (bs, 1H), 4.57 (d, J=7.9 Hz, 1H)), 3.05 (s, 3H), 2.86 (dd, J=17.1, 6.6 Hz, 1H), 2.51 (d J=17.1, 1H), 1.75-1.61 (m, 5H), 0.66-0.63 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。如實例16中所述，使用實例17之化合物**56**來製備。	C
44	 5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[c]吡唑；MS 396.1。主要異構體：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.65 (d, J=16.5 Hz, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.17-0.65 (m, 2H)。次要異構體：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.70 (d, J=5.4 Hz,1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.86 (d, J=16.5 Hz, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.17-0.65 (m, 2H)。如實例26中所述製備。	D

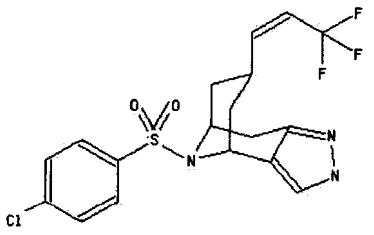
45	 5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[c]吡唑；MS 398.1。主要異構體：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.95 (d, J=5.5 Hz,1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.09 (dd, J=16.7, 4.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J=16.7 Hz, 1H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 0.58-0.42 (m, 2H), 0.27-0.35 (m, 3H)。次要異構體：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 5.13 (d, J=6.4 Hz,1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.23 (d, J=16.7, 1H), 2.52-2.46 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 0.58-0.42 (m, 2H), 0.27-0.35 (m, 3H)。如實例26中所述製備。	D
46	 (±)-6-(4-甲氧基苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 479.1。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.76 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-(4-甲氧基苯基)-戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D
47	5,5-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,6,7,8-四氫-1H-4,7-環亞胺基吡唑并[4,3-b]氮呯；及6,6-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,8-四氫-1H-4,7-環亞胺基吡唑并[3,4-c]氮呯；MS 387.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.87(m, 1H), 3.09 (dd, J=16.5, 4.8 Hz, 1H), 2.51 (d, J=16.2 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.55 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。如實例25中所述製備。	B
48	(±)-6-苯基-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 449.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.64, (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.68 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J=12.8, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-苯基戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D

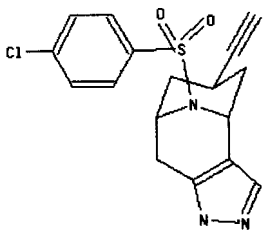
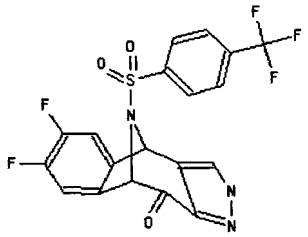
49	(±)-6-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 448.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.86 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3, 2H), 7.22, (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.85 (dd, J=17.1, 7.7 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-苯基戊二醛及4-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯來製備。	D
50	(±)-10-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯基]-6-苯基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 420.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.22, (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.76 (d, J=4.0, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.67 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J=17.0, 7.7 Hz 1H), 2.77 (m, 1H), 2.72 (d, J=17.0 Hz , 2H), 2.15 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例5所述，使用3-苯基戊二醛及5-氯噻吩-2-磺醯氯來製備。	D
51	6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑及6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 452.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.96 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.88 (m, 6H), 2.59 (dd, J=17.1, 12.6 Hz, 2H), 2.02 (m, 8H)。	C
52	(±)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 452.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.71(d, J=9 Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 3.53 (dd, J=5.1, 16.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例8中所述製備。	D
53	(±)-外-6-(4-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 467.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (m, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-(4-氟苯基)戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D
54	(±)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-6-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 524.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 7.32 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.31(br s, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.26 (m, 4H)。	D

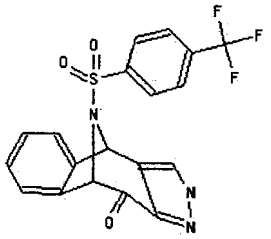
55	 (±)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 454.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.9 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.78 (dd, J=17.3, 7.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 8H)。如實例5中所述，使用3-(5-甲基-噁唑-2-基)戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D
56	(±)-內-6-(4-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 467.1。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.0 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.96 (m, 4H), 5.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.54 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-(4-氟苯基)戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D
57	(±)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 470.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.70 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.38 (br s, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (m, 4H)。	C
58	(±)-6-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-10-[(4-氟苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 454.1。^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 7.76-7.71 (m, 4H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 5.61-5.56 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 2.86 (dd, J=17.6, 7.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J=18.1 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 4H)。藉由用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對10-[(4-氟苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸甲酯(WO 2007022502)進行烷基化，接著在KOH下水解且使用於DMF中之1,2-苯二胺、HBTU及i-Pr_2EtN形成醯胺來製備。接著在微波反應器中於120℃下用於EtOH中之TFA處理醯胺，得到苯并咪唑，使用4N HCl/二噁烷使其脫除烷基。	C
59	(±)-5-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；MS 450.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.86 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.70 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.64 (d, 1H, J=2.6 Hz), 5.04-5.06 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, J=16.4, 5.6 Hz), 2.73 (d, 1H, J=16.3 Hz)。	C

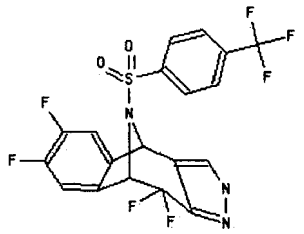
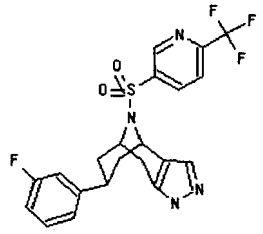
60	6-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；MS 449.9。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.87 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.95-7.01(m, 2H), 6.24 (d, 1H, J=2.4 Hz), 5.50 (d, 1H, J=2.4 Hz), 5.34 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.39 (dd, 1H, J=16.6, 5.7 Hz), 2.89 (d, 1H, J=16.7 Hz)。	C
61	5-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；MS 452.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.80-6.95 (m, 3H), 6.77-6.82 (m, 2H), 5.12 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.76-4.81 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J=16.5 Hz, J=4.4 Hz), 2.73-2.82 (m, 2H), 1.77 (dd, 1H, J=12.3 Hz, J=8.5 Hz)。	D
62	 (±)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；MS 442.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.50 (s, 1H), 6.94-7.01 (dd, 1H, J=8.9, 6.9 Hz), 6.77-6.83 (dd, 1H, J=8.8, 6.9 Hz), 5.84 (s, 1H), 5.39 (d, 1H, J=5.3 Hz), 3.52 (dd, 1H, J=16.6, 5.6 Hz), 2.86 (d, 1H, J=16.6 Hz)。如實例8中所述，使用2-溴-4,5-二氟苯甲醛來製備。	D
63	6-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；MS 452.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.59 (s, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, J=6.5 Hz), 4.68-4073 (m, 1H), 3.95-4.03(m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H)。	B

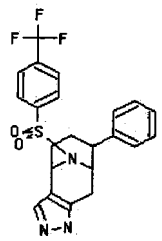
64	 6-[(E)-2-氯乙烯基]-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 398.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.30 (寬單峰，1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (寬單峰，1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.91 (d, J=13.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=13.2及7.2 Hz, 1H), 5.34 (寬單峰，1H), 4.57 (寬單峰，1H), 2.95 (寬單峰，1H), 2.63 (寬多重峰，1H), 2.22 (寬多重峰，1H), 1.78 (寬多重峰，4H)。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并-[c]吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯，用戴斯-馬丁高碘烷氧化且用(氯亞甲基)三苯基-磷烷處理，接著用4N氯化氫之二噁烷溶液處理且層析分離異構體來製備。	D
65	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 432.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.40 (寬單峰，1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (寬單峰，1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.19 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.39 (寬單峰，1H), 4.60 (寬單峰，1H), 2.95 (寬單峰，1H), 2.63 (寬單峰，1H), 2.31 (寬單峰，1H), 1.83 (寬多重峰，4H)。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)-磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]-吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯，用戴斯-馬丁高碘烷氧化且用於THF中之二苯基(2,2,2-三氟乙基)膦氧化物及TBAF處理，接著用4N氯化氫之二噁烷溶液處理且層析分離異構體來製備。	D

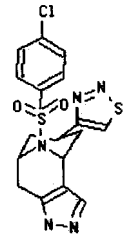
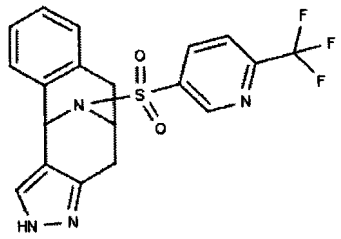
66	 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-[(1Z)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 432.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 3H), 5.75 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.34 (寬單峰，1H), 4.59 (寬單峰，1H), 4.34 (寬單峰，1H), 2.80 (寬多重峰，2H), 2.58 (寬單峰，1H), 1.78 (寬多重峰，4H)。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]-吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯，用戴斯-馬丁高碘烷氧化且用於THF中之二苯基(2,2,2-三氟乙基)-膦氧化物及TBAF處理，接著用4N氯化氫之二噁烷溶液處理且層析分離異構體來製備。	D
67	6-[(Z)-2-氯乙烯基]-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 398.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.13 (寬單峰，1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 (寬單峰，1H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.52 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.35 (寬單峰，1H), 4.59 (寬單峰，1H), 2.92 (寬單峰，1H), 2.70 (寬多重峰，2H), 1.80 (寬多重峰，4H)。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]-吡唑-6-甲酸乙酯(WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯，用戴斯-馬丁高碘烷氧化且用(氯亞甲基)三苯基磷烷處理，接著用4N氯化氫之二噁烷溶液處理且層析分離異構體來製備。	D

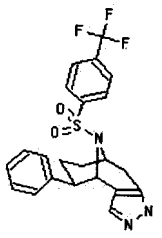
68	 10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-乙炔基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 362.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41 (bs, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 5H)。藉由用SEM-Cl保護10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸乙酯 (WO2007/022502)，接著用$LiBH_4$還原酯，且用戴斯-馬丁高碘烷氧化，得到10-[(4-氯苯基)磺醯基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲醛來製備。接著用於CH_3CN中之(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯及K_2CO_3處理醛，得到10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-乙炔基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑，用4N氯化氫之二噁烷溶液使其脫除保護。	D
69	 (±)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮；MS 456.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.89 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.22-7.28(m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法氧化6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]-磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D
70	(±)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 467.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-(3-氟苯基)戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D

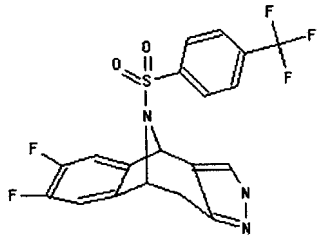
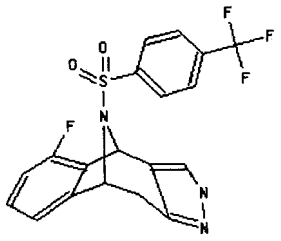
71	 (±)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮；MS 420.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.74 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.42 (s, 1H)。如實例15中所述來製備。	D
72	(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；MS 406.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.72 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.84-6.98 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.39 (d, 1H, J=5.4 Hz), 3.50 (dd, 1H, J=16.2, 5.5 Hz), 2.85 (d, 1H, J=16.2 Hz)。如實例8中所述，接著對掌性層析分離對映異構體來製備。	A
73	(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；MS 406.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.72 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.84-6.98 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.39 (d, 1H, J=5.4 Hz), 3.50 (dd, 1H, J=16.2, 5.5 Hz), 2.85 (d, 1H, J=16.2 Hz)。如實例8中所述，接著對掌性層析分離對映異構體來製備。	D
74	(±)-10,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；MS 442.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.79 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.47 (d, 1H, J=10.6 Hz)。如實例15中所述來製備。	D
75	(±)-7-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 448.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.81 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.56 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, *J*=7.2 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, *J*=7.2 Hz), 5.36 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.43-2.15 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-苯基四氫-2H-哌喃-2,6-二醇及4-三氟甲基苯磺醯氯來製備。	D

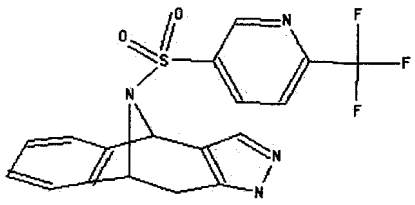
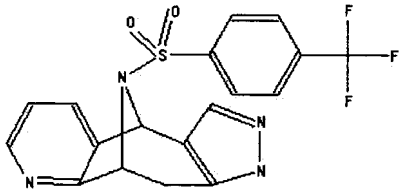
76	(±)-10-[(4-氟苯基)磺醯基]-6-(3-甲基異噁唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 419.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.09 (dd, *J*=18.3, 7.26 Hz, 1H),2.93-2.91 (m, 1H), 2.76 (d *J*=18, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 4H)。藉由用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對10-[(4-氟苯基)磺醯基]-6-乙炔基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑進行烷基化，接著用於CH_2Cl_2中之乙醛肟、NCS及Et_3N處理且用4N HCl/二噁烷脫除保護來製備。	D
77	 (±)-6,7,10,10-四氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；MS 478.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.85 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.44 (d, 1H, J=10.2 Hz)。藉由使用實例15中所述之方法，對6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)-苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行氟化來製備。	D
78	 (+)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 467.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。如實例5中所述，使用3-(3-氟苯基)-戊二醛及6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
79	(-)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 467.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。如上文針對立體異構體所述來製備。	A

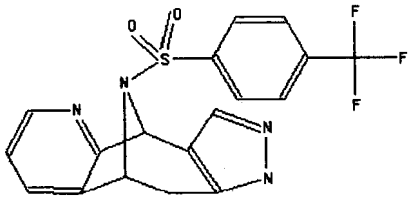
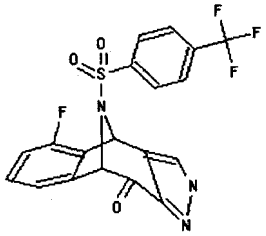
80	(±)-6-(1,3-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；MS 467.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.63 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 2.32 (m, 5H), 1.86 (m, 2H)。	B
81	(±)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；MS 322.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.58 (dd, J=5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.09 (dd, J=16.5, 5.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J=16.5 Hz, 1H)。	C
82	(±)-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 439.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J=8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.02-2.38 (m, 4H)。	B
83	 (-)-7-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 448.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.37 (m, 1H), 4.54 (dd, J=4.6, 7.6 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.44-2.14 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 3H)。如實例5中所述，使用3-苯基四氫-2H-哌喃-2,6-二醇及4-三氟甲基苯磺醯氯，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
84	(+)-7-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 448.0 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.37 (m, 1H), 4.54 (dd, J=4.6, 7.6 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.44-2.14 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 3H)。如上文針對立體異構體所述來製備。	D
85	(±)-6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)-苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 453.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.83 (dd, J=17.4, 7.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.16 (m, 4H)。	A

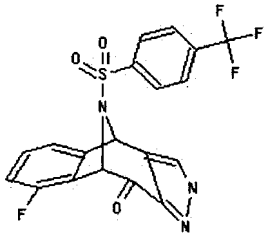
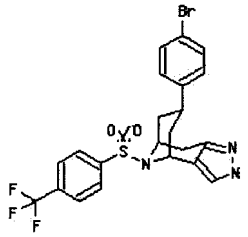
86	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(丙-1-炔-1-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 376.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.29 (bs, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 2.96 (dd, J=17.6, 6.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J=17.6, 1H), 2.35 (bs, 1H), 2.03-1.74 (m, 4H), 1.73 (d, J=2.1 Hz, 3H)。藉由用於THF中之碘甲烷及LHMDS對10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-乙炔基-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑進行烷基化，接著用4N氯化氫之二噁烷溶液脫除保護來製備。	D
87	 (±)-6-(1,2,3-噻二唑-4-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 422.0 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.08 (dd, J=17.6 Hz, 7.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.40-2.17 (m, 4H)。藉由用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸甲酯(WO 2007022502)進行烷基化，接著用於THF及Et_3N中之甲氧基甲胺鹽酸鹽及HATU處理，得到醯胺，用甲基溴化鎂使其轉變成酮來製備。依次用甲苯磺醯肼/HOAc、亞硫醯氯及最終4N HCl/二噁烷處理該酮。	D
88	 (±)-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 421.0。1H NMR (CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.26 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.04-4.98 (br, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.77 (d, J=19 Hz, 1H), 2.46 (d, J=18 Hz, 1H)。如實例11中所述，使用6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯來製備。	D

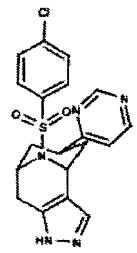
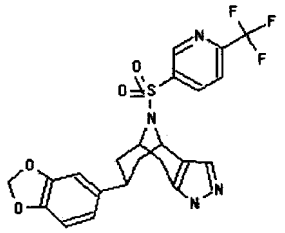
89	 5-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 448.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (異構體混合物) δ 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59-7.39 (m, 12H), 7.37-7.24 (m, 6H), 5.60 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.48 (t, J=6.2 Hz, 1H), 3.10-2.89 (m, 4H), 2.72 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.59 (m, 2H)。	D
90	6-(吡啶-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 449.0。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.44 (m,1H), 8.35 (s,1H), 7.92 (d, J=6.0 Hz, 2H, 主要非對映異構體), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2H，次要非對映異構體), 7.70 (d, J=6.0 Hz, 2H, 主要非對映異構體), 7.63 (d, J=9 Hz, 2H，次要非對映異構體), 7.41-7.30 (m, 1H), 2.71-7.16 (m, 2H), 5.46 (s, 1H，次要非對映異構體), 5.37 (d, J=9 Hz, 1H, 主要非對映異構體), 4.78-4.71(m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.69-2.46 (m, 1H), 2.37-2.27(m, 1H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.08-0.87 (m, 1H)。	C
91	(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,10,11-四氫-4,10-環亞胺基[1,3]苯并間二氧雜環戊烯并[5',6':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 449.9 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=16.9, 5.5 Hz, 1H), 2.88 (d, J=16.7 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用6-溴-3,4-(亞甲基二氧基)-苯甲醛來製備。	D
92	(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 436.1 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.60-5.40 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.36-2.13 (m, 4H)。藉由用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸甲酯(WO 2007022502)進行烷基化，接著用LiOH•H_2O水解，且使用乙醯肼及HATU形成醯肼來製備。接著用於甲苯中之勞森試劑(Lawesson's reagent)及$NaHCO_3$處理醯肼，接著用4N HCl/二噁烷脫除烷基。	B

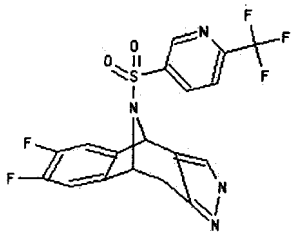
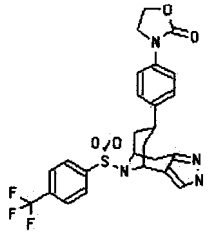
93	(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 405.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.7 Hz, 2H), 5.42-5.44 (m, 1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 2.99 (dd, J=17.7, 8.2, 1H), 2.81 (d, J=17.7 Hz, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H)。藉由用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-乙炔基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑進行烷基化，接著用於DMF/H_2O中之疊氮化鈉及$CuSO_4$處理，接著用4N HCl/二噁烷脫除保護來製備。	D
94	 (-)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 442.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.37 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用2-溴-4,5-二氟苯甲醛，接著對掌性層析分離對映異構體來製備。	A
95	(+)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 442.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.37 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如上文針對(-)-對映異構體所述來製備。	D
96	 (±)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.60 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, J=5.6 Hz), 3.56 (dd, J=16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (d, J=16.2 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用6-氟-2-碘苯甲醛，接著層析分離區位異構體來製備。	D

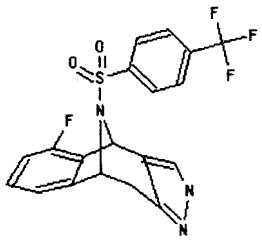
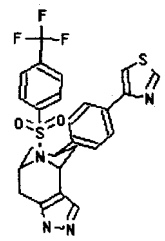
97	(±)-8-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.87-6.97 (m, 1H), 6.55-6.70 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.57 (d, 1H, J=4.5 Hz), 3.53 (dd, J=16.3, 5.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用6-氟-2-碘苯甲醛，接著層析分離區位異構體來製備。	D
98	 (±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 407.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=1.8, 7.8 Hz, 1H),7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.38 (d, 1H, J=5.1 Hz), 3.45 (dd, J=16.8, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.8 Hz, 1H)。如實例9中所述來製備。	D
99	(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[4',3':4,5]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 407.0 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=5.0, 7.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=5.6, 16.4 Hz, 2H)。如實例8中所述，使用2-溴-3-吡啶甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	A
100	 (+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[4',3':4,5]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 407.0。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=5.0, 7.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=5.6, 16.4 Hz, 2H)。如實例8中所述，使用2-溴-3-吡啶甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D

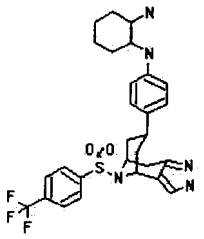
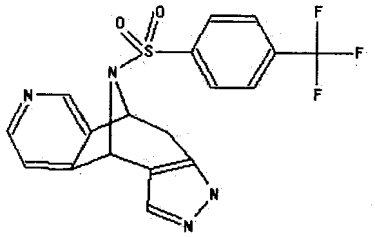
101	 (+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 407.0。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.0, 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.40 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=5.6, 16.4 Hz, 2H)。如實例8中所述，使用2-溴-3-吡啶甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D
102	(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 407.0。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.0, 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.40 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=5.6, 16.4 Hz, 2H)。如實例8中所述，使用2-溴-3-吡啶甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	B
103	 (±)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 438.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.74 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.47 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，氧化5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D

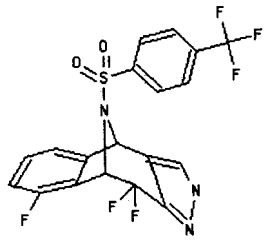
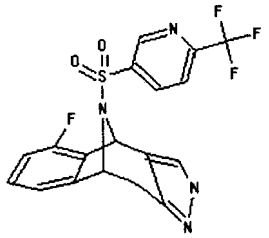
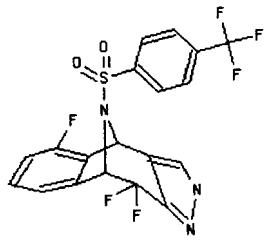
104	 (±)-8-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 438.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.63 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，氧化8-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]-磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并-[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D
105	(±)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.7, 6.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-4,5-二氟苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-4,5-二氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
106	 (±)-6-(4-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 528.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.96 (dd, J=17.4及7.5 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯來製備。	D

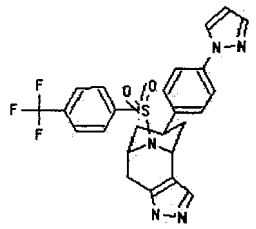
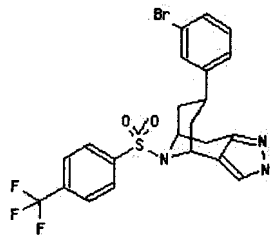
107	 (±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(吡啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 416.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.66 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.15 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 3.04 (dd, J=17.6, 7.7 Hz, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.72 (d, J=18.2 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H)。藉由用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲酸甲酯(WO 2007022502)進行烷基化，接著用於THF及Et_3N中之甲氧基甲胺鹽酸鹽及HATU處理，得到醯胺，用甲基溴化鎂使其轉變成酮來製備。接著用於THF中之甲酸乙酯及NaOEt、甲脒鹽酸鹽及於EtOH中之NaOEt及4N HCl/二噁烷處理該酮。	D
108	 (±)-6-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 493.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例5中所述，使用二醛**100**來製備。	D
109	(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,10,11-四氫-4,10-環亞胺基[1,3]苯并間二氧雜環戊烯并[5',6':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-酮；MS 464.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.42 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J=16.2, 5.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J=16.4 Hz, 1H)。	>100

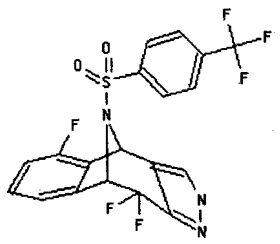
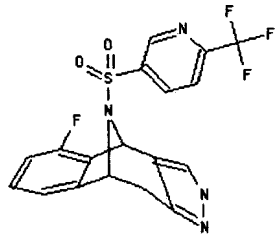
110	 (-)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.7, 6.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用5-(2-溴-4,5-二氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-環己-2-烯酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
111	(+)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.7, 6.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D
112	 (±)-3-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮；MS 533.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 2.96 (dd, J=17.7及7.2 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.00 (寬多重峰，4H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及噁唑啶-2-酮來製備。	D
113	(±)-6-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 514.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (寬多重峰，6H), 5.48 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.90 (dd, J=17.1及7.8 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及咪唑來製備。	D

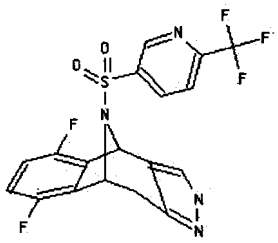
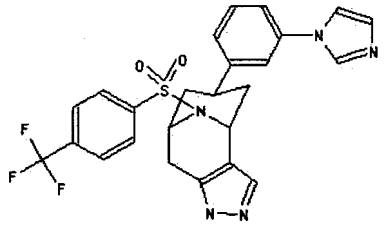
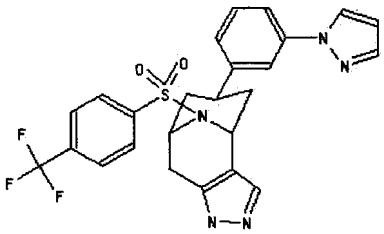
114	 (-)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.60 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, J=5.6 Hz), 3.56 (dd, J=16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (d, J=16.2 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用6-氟-2-碘苯甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	B
115	(+)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.60 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, J=5.6 Hz), 3.56 (dd, J=16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (d, J=16.2 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D
116	 (±)-6-[4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 531.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.24 Hz, 2H), 5.47 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.07 (dd, J=17.6, 7.7 Hz, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 2.0-1.91 (m, 2H)。	D

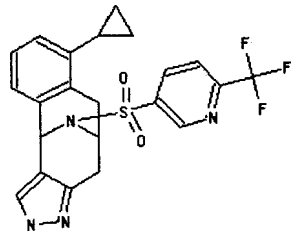
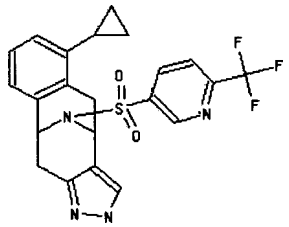
117	 N-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]環己烷-1,2-二胺；MS 560.0。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.33 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 1.70 (寬多重峰，8H), 1.21 (m, 4H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及環己烷-1,2-二胺來製備。	A
118	 (+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[4',3':4,5]環庚并[1,2-c]吡啶；MS 407.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.85 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.52 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=5.6, 16.2 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.2 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用3-溴-4-吡啶-甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D
119	(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-c]吡啶；MS 407.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.38 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=5.6, 16.2 Hz, 1H), 2.81 (d, J=16.2 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用3-溴-4-吡啶甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D
120	(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-c]吡啶；MS 407.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.38 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=5.6, 16.2 Hz, 1H), 2.81 (d, J=16.2 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	A

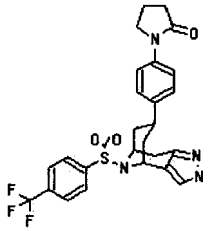
121	 (±)-8,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 460.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.81 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 6.68-6.79 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.66 (d, J=10.2 Hz, 1H)。如實例15中所述，使用(±)-8-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮來製備。	D
122	 (±)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96-7.03(m, 1H), 6.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.66 (t, 1H, J=8.4 Hz), 6.08 (s, 1H), 5.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=16.4, 5.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用6-氟-2-碘苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-6-氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
123	 (±)-5,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 460.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 6.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.49 (d, J=10.6 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法對5-氟-11-{[4-(三氟甲基)-苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行氟化來製備。	D

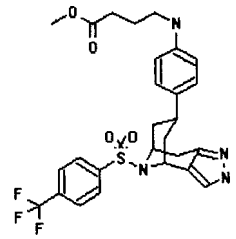
124	 (±)-6-[4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 514.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91-7.89 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.0, 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.72 (bs, 1H), 2.99 (dd, J=17.8, 7.7 Hz, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.22 (dd, J=12.8, 4.5 Hz, 1H), 2.14 (dd, J=12.8, 3.9 Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H)。 如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯來製備。	D
125	 (±)-6-(3-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 526.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 1.16 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.96 (dd, J=17.4及7.8 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。如實例23中所述來製備。	D
126	(±)-6-(1*H*-四唑-5-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 440.1。^{1}H NMR (MeOD) δ 7.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.86 (dd, J=17.5, 7.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J=17.5 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H)。	A

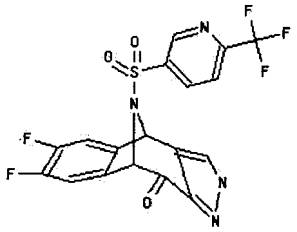
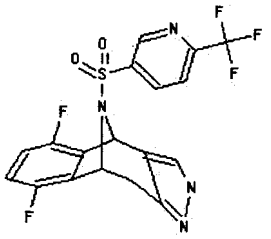
127	 (-)-5,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 460.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 6.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.49 (d, J=10.6 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法對5-氟-11-{[4-(三氟甲基)-苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行氟化，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
128	(+)-5,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 460.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 6.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.49 (d, J=10.6 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D
129	 (-)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96-7.03(m, 1H), 6.91 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.66 (t, 1H, J=8.43 Hz), 6.08 (s, 1H), 5.44 (d, 1H, J=5.6 Hz), 3.50 (dd, J=16.4, 5.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用6-氟-2-碘苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-6-氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	>10
130	(+)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96-7.03(m, 1H), 6.91 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.66 (t, 1H, J=8.43 Hz), 6.08 (s, 1H), 5.44 (d, 1H, J=5.6 Hz), 3.50 (dd, J=16.4, 5.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D

131	 (±)-5,8-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.67 (t, J=5.4 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.61 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.6, 5.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-3,6-二氟苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-3,6-二氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
132	 (±)-6-[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]-磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 514.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.85 (2H), 2.65 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。如實例23中所述使用咪唑來製備。	D
133	 (±)-6-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 514.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.87 (m, 3H), 7.64 (m, 10H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.65 (d, J=17.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。 如實例23中所述來製備。	D

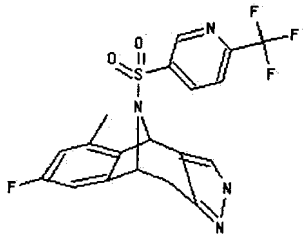
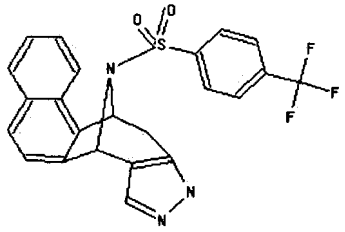
134	 (±)-7-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 461.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.42 (dd, *J*=5.6, 16.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J*=9.9, 18.5 Hz, 1H), 2.95 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 2.38 (d, *J*=18.6 Hz, 1H); 1.32-1.23 (m, 1H); 0.84-0.72 (m, 2H), 0.46-0.37 (m, 1H), 0.30-0.24 (m, 1H)。如實例13中所述來製備。	D
135	 (±)-6-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 461.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J*=1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.53 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J*=6.3, 16.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=5.8, 17 Hz, 1H), 3.00 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=11.4 Hz, 1H); 1.58-1.49 (m, 1H); 0.91-0.77 (m, 2H); 0.51-0.35 (m, 2H)。如實例13中所述來製備。	D
136	(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 419.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.42-5.43 (m, 1H), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 2H), 2.69 (d, J=17.6 Hz, 1H), 1.96-2.16 (m, 4H)。	D
137	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑(對映異構體A)；MS 419.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.45-5.47 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 2H), 2.67 (d, J=17.6 Hz, 1H), 1.92-2.16 (m, 4H)。藉由對掌性分離由外消旋混合物製備。	A

138	10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑(對映異構體B)；MS 419.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.45-5.47 (m, 1H), 4.65-4.68 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.62 (d, J=17.1 Hz, 1H), 1.88-2.18 (m, 4H)。藉由對掌性分離由外消旋混合物製備。	B
139	(-)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 419.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.64 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.22 (s, 1H) 5.40-5.43 (m, 1H), 4.61-4.63 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.05-3.08 (m, 1H), 2.85 (dd, J=17.2, 7.8 Hz, 1H), 2.62 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.00-2.18 (m, 4H)。	>300
140	(+)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 419.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H) 5.41-5.43 (m, 1H), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.80 (d, J=17.8 Hz, 1H), 2.03-2.15 (m, 4H)。	C
141	 (±)-1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]吡咯啶-2-酮；MS 531.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.00 (dd, J=17.4及7.5 Hz, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 1.87 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及吡咯啶-2-酮來製備。	D

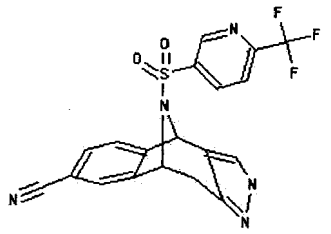
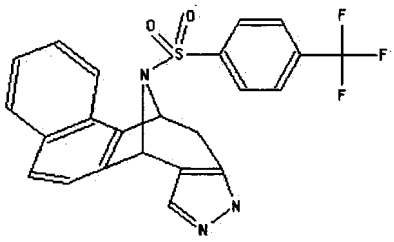
142	 (±)-4-{[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]胺基}丁酸甲酯；MS 563.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.96 (dd, J=16.5及7.2 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.94 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及4-胺基丁酸甲酯來製備。	D
143	(±)-4-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]嗎啉-3-酮；MS 547.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及嗎啉-3-酮來製備。	B
144	(±)-(2-{[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]胺基}-乙氧基)乙酸甲酯；MS 579.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (s, 4H), 5.44 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.87 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.00 (dd, J=17.7及7.8 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及2-(2-胺基乙氧基)乙酸甲酯來製備。	A
145	(±)-(2-{[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]胺基}乙氧基)乙酸；MS 565.0。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.77 (m, 4H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及2-(2-胺基乙氧基)乙酸來製備。	D
146	(±)-N-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]-b-丙胺酸甲酯；MS 549.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.00 (dd, J=17.7及7.8 Hz, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及3-胺基丙酸甲酯來製備。	D

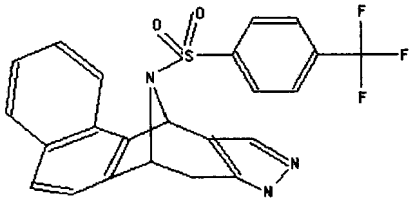
147	(±)-6-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]-磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；MS 515.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.00 (dd, J=17.4及7.5 Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及4H-1,2,4-三唑來製備。	C
148	 (±)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 457.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.43 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，氧化6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基-苯并-[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D
149	 (-)-5,8-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.67 (t, J=5.4 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.61 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.6, 5.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用5-(2-溴-3,6-二氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	C
150	(+)-5,8-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.67 (t, J=5.4 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.61 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.6, 5.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J=16.6 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D

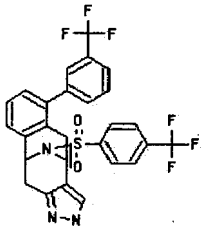
151	(±)-7-氟-5-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 439.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-4-氟-6-甲基苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-4-氟-6-甲基苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
152	(±)-N-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]乙醯胺；MS 505.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.00 (dd, J=17.1, 7.2 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及乙醯胺來製備。	D
153	(±)-1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]氮雜環丁-2-酮；MS 517.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.66 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.10 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。如實例23中所述，使用1-溴-4-(庚-1,6-二烯-4-基)苯及氮雜環丁-2-酮來製備。	D
154	(±)-1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]乙酮；MS 490.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.87 (m, 4H), 7.64 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。如實例27中所述來製備。	C
155	(±)-6-(三氟甲基)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 474.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.45 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 16.5 Hz, 1H), 2.90 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛，接著層析分離區位異構體來製備。	D
156	(±)-7-(三氟甲基)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 474.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.45 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=5.4, 16.5 Hz, 1H), 2.89 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用2-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛，接著層析分離區位異構體來製備。	D

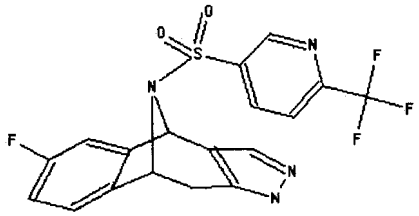
157	(±)-6,7,10,10-四氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 479.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.52 (d, J=10.1 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，對6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并-[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行氟化來製備。	D
158	 (-)-7-氟-5-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 439.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.23 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用5-(2-溴-4-氟-6-甲基苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環-己-2-烯酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	>10
159	(+)-7-氟-5-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 439.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.23 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.33 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D
160	 13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,10,11,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[2',1':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 456.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (非對映異構體) δ 7.71-7.60 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.51 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.2 Hz, 4H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=16.0 Hz, 1H) 2.90 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用1-溴-2-萘-甲醛來製備。	D

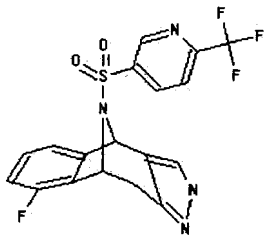
161	(-)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 439.0。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.96 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.74 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.57 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，氧化5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D
162	(±)-7-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 514.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=7.4 Hz,1H), 7.02 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J*=1.4, 7.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.26 (dd, *J*=5.6, 15.9 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.75 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 2.28 (d, *J*=18.6 Hz, 1H)。如實例12中所述來製備。	D
163	(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 419.9。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.53 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.49 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=6.1, 16.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=5.7, 15.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如實例11中所述來製備。	D
164	(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 419.9。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J*=1.5, 7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 3.24 (dd, *J*=6.1, 16.1 Hz, 1H), 3.08 (d, *J*=9.6, 17.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=1.1, 17.3 Hz, 1H); 2.46 (d, *J*=17.9 Hz, 1H)。如實例11中所述來製備。	D
165	(±)-6-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 514.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 5H), 5.59 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.44 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J*=5.7, 16.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J*=5.4, 16.3 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 2.42 (d, *J*=15.7 Hz, 1H)。如實例12中所述來製備。	D
166	5,10,10-三氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 461.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.96 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.54 (d, *J*=10.4 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，對5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并-[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行氟化來製備。	D

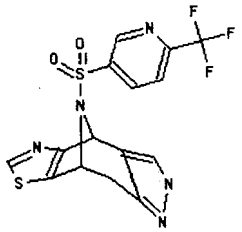
167	 (±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-甲腈；MS 432.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.49 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J*=16.6, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-4-氰基苯甲醛及磺醯胺**23**製備之3-溴-4-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲腈來製備。	D
168	 (+)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,10,11,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[2',1':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 456.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用1-溴-2-萘甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D
169	(-)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,10,11,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[2',1':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 456.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	C

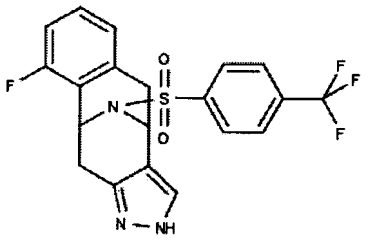
170	 (+)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,8,9,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[1',2':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 456.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.71-7.60 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用1-溴-2-萘甲醛，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D
171	(-)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,8,9,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[1',2':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 456.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.71-7.60 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	C
172	(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-甲腈；MS 432.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.49 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J*=16.6, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用3-溴-4-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲腈，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
173	(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 420.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.44 (s, 1H)。如實例15中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
174	(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-甲腈；MS 432.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.49 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J*=16.6, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (d, *J*=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-4-氰基苯甲醛及磺醯胺**23**製備之3-溴-4-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲腈，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D

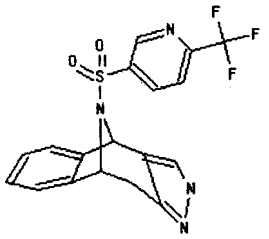
175	(+)-內-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 422.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.82 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.30-5.23 (m, 2H)。如實例15中所述來製備。	D
176	(±)-6-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 7.36 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.38 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-5-氟苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-5-氟苯基)-4-(6-(三氟-甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
177	 (±)-6-[3-(三氟甲基)苯基]-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 564.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.03 (dd, *J*=1.6, 7.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*=5.6, 16.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J*=5.8, 16.5 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 2.38 (d, *J*=17.8 Hz, 1H)。如實例12中所述，使用3-三氟甲基苯基酮酸來製備。	D
178	(±)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 564.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=1.4, 7.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 3.24 (dd, *J*=5.6, 16.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J*=9.5, 18 Hz, 1H), 2.73 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.23 (d, *J*=17.8 Hz, 1H)。如實例12中所述，使用3-三氟甲基苯基酮酸來製備。	D

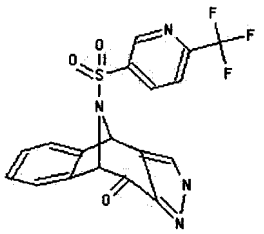
179	 (-)-6-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 7.36 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.38 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用5-(2-溴-5-氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	B
180	(+)-6-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 7.36 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.38 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*=5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*=16.0 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D
181	(±)-9-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 438.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (dt, *J*=5.9, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=5.8, 16.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=5.6, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 2.76 (d, *J*=16.2 Hz, 1H)。如實例11中所述，使用8-氟異喹啉來製備。	D
182	(±)-10-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 438.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (dt, *J*=5.9, 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.71 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 2.76 (d, *J*=17.9 Hz, 1H)。如實例11中所述，使用8-氟異喹啉來製備。	D

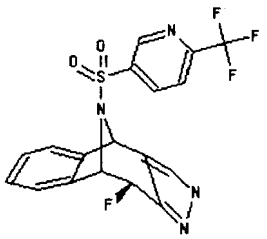
183	 (±)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.9 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=16.5 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-3-氟苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-3-氟苯基)-4-(6-(三氟甲基)-吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
184	(-)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=16.5 Hz, 1H)。如上文針對外消旋混合物所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	B
185	(+)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=16.5 Hz, 1H)。如上文針對外消旋混合物所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
186	(+)-外-10-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.61-5.44 (m, 2H)。如實例15中所述來製備。	D

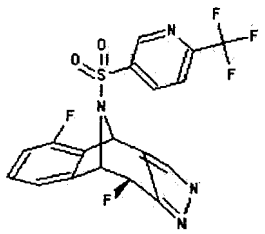
187	 (±)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,8,9-四氫-4,8-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-d][1,3]噻唑；MS 414.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=16.6, 5.5 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=16.6 Hz, 1H)。 如實例9中所述，使用如實例8中所述使用5-溴噻唑-4-甲醛及磺醯胺**23**製備之2-(5-溴噻唑-4-基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮來製備。	C
188	(-)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,8,9-四氫-4,8-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-d][1,3]噻唑；MS 414.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.56 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如上文針對外消旋混合物所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
189	(+)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,8,9-四氫-4,8-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-d][1,3]噻唑；MS 414.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.56 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如上文針對外消旋混合物所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	C

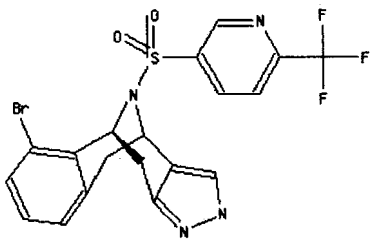
190	 (-)-9-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 438.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (dt, *J*=5.9, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=5.8, 16.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=5.6, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 2.76 (d, *J*=16.2 Hz, 1H)。如實例11中所述，使用8-氟異喹啉，接著對掌性層析分離立體異構體(ChiralPak AD 20×250 nm管柱)來製備。	D
191	(+)-9-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 438.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (dt, *J*=5.9, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=5.8, 16.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=5.6, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 2.76 (d, *J*=16.2 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D
192	(-)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 439.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.97 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.62 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法氧化8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
193	(+)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 439.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.93 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.69 (s, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	B

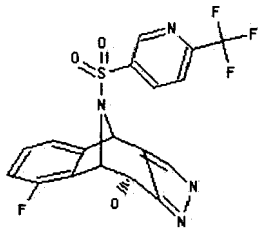
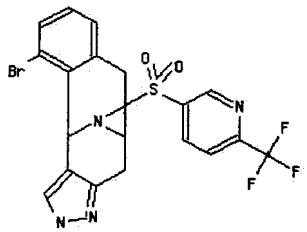
194	(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯；MS 465.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz ,1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.47 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, *J*=5.5, 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用4-溴-3-甲醯基苯甲酸甲酯及磺醯胺**23**製備之4-溴-3-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲酸甲酯來製備。	A
195	(±)-外-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 422.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.81 (s, 1H)。如實例20中所述，使用化合物16來製備。	C
196	 (-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 407.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.40 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J*=16.2, 4.7 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	>30
197	(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 407.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.40 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J*=16.2, 4.7 Hz, 1H), 2.87 (d, *J*=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
198	(±)-外-10-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 424.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 7.76 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 5.60-5.39 (m, 2H)。如實例15中所述來製備。	D

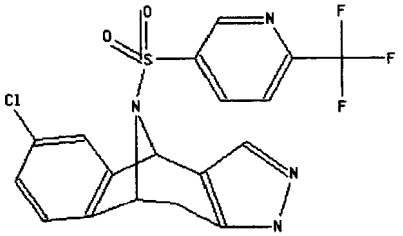
199	內-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 441.0 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H)。藉由使用實例15中所述之方法，還原5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮來製備。	D
200	 (-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 421.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.95 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法氧化11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
201	(+)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 489.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz ,1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.50 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*=5.5, 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。藉由如實例16中針對化合物51所述，用N-羥基乙脒處理(±)-11-{[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
202	(-)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 489.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz ,1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.50 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*=5.5, 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。如上文針對(+)-對映異構體所述來製備。	A

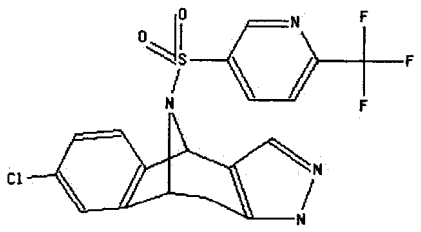
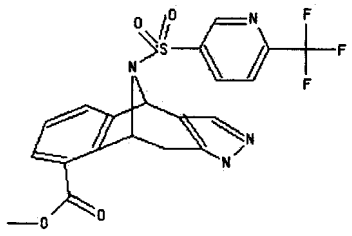
203	(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯；MS 465.1 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz ,1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.47 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, *J*=5.5, 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用4-溴-3-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲酸甲酯，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
204	(±)-7-甲基-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,7,8,9-四氫-1H-4,8-環亞胺基環庚并[1,2-c:5,4-c']二吡唑；MS 411.0 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz ,1H), 7.34 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (dd, *J*=5.5, 16.4 Hz, 1H), 2.90 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。	D
205	(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯；MS 465.1。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz ,1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.47 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, *J*=5.5, 16.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J*=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用4-溴-3-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲酸甲酯，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	C
206	 外-10-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.94 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (dd, *J*=10.6, 1.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J*=52.0, 1.9 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，對11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇進行氟化來製備。	D

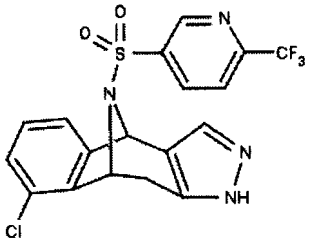
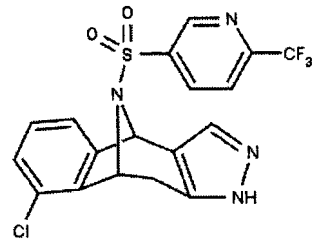
207	 (+)-外-5,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.1。^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.78 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.55 ((dd, *J*=51.7, 1.9 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，對5-氟-11-{[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇進行氟化來製備。	D
208	內-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 423.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$ 以及一滴CD_3OD): δ 8.84 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.35-5.23 (m, 2H)。藉由使用實例15中所述之方法，還原11-{[6-(三氟-甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮來製備。	D
209	(±)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 390.4。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.66 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.42 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=16.7, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-6-氟苯甲醛及4-氯苯磺醯胺製備之2-(2-溴-6-氟苯基)-1-(4-氯苯基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮來製備。	D
210	(±)-5-氟-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 374.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.62 (m, 3H), 6.96 (m, 4H), 6.67 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=16.9, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J=16.7 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-6-氟苯甲醛及4-氟苯磺醯胺製備之2-(2-溴-6-氟苯基)-1-(4-氟苯基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮來製備。	D
211	(±)-5-氟-11-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.59 (at, J=8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=16.2, 5.7 Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.1 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-6-氟苯甲醛及5-(三氟甲基)-2-吡啶磺醯胺製備之2-(2-溴-6-氟苯基)-1-(4-氟苯基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮來製備。	D

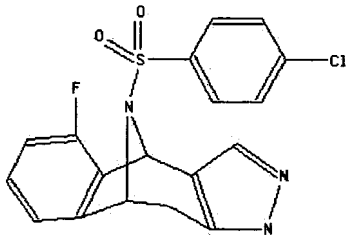
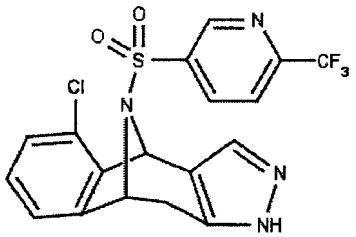
212	 (+)-9-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 499.0 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=16, 5.7 Hz, 1 H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.79 (d, J=16 Hz, 1H)。如實例13中所述，使用化合物45，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
213	(-)-9-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 499.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=16, 5.7 Hz, 1 H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.79 (d, J=16 Hz, 1H)。如實例13中所述，使用化合物45，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	C
214	外-8,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD): δ 8.96 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.71 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.77 (dd, *J*=10.0, 1.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*=51.2, 1.7Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，對8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇進行氟化來製備。	D
215	(+)-8,10,10-三氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 461.1 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)。藉由使用實例15之方法，對8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行氟化來製備。	D

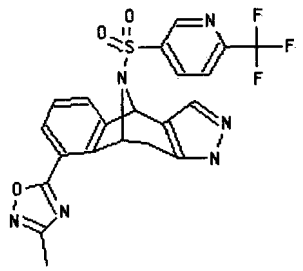
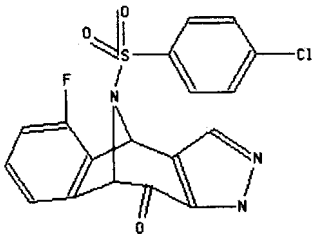
216	 內-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 441.1 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，還原8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮來製備。	C
217	 (-)-10-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 499.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (d J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=6.0, 2.1 Hz, 1H,) 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.83 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.98, (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=16, 6.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=16, 9.9 Hz, 1 H) 2.67 (d, J=15 Hz, 1H), 2.51 (d, J=18 Hz, 1H)。如實例11中所述，使用化合物45，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
218	(+)-10-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；MS 499.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (d J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=6.0, 2.1 Hz, 1H,) 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.83 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.98, (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=16, 6.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=16, 9.9 Hz, 1 H) 2.67 (d, J=15 Hz, 1H), 2.51 (d, J=18 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D

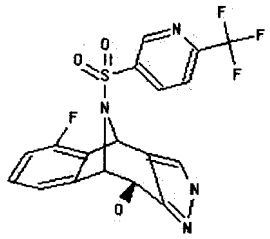
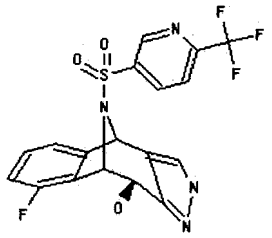
219	(±)-6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-5-氯苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-5-氯苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
220	(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；MS 465.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1H) 7.40 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (dd, *J*=5.4, 16.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=16.8 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用2-溴-3-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲酸甲酯(如實例8中所述，由2-溴-3-甲醯基苯甲酸甲酯及磺醯胺**23**製備)來製備。	D
221	 (-)-6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用5-(2-溴-5-氯苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-環己-2-烯酮，接著層析分離立體異構體來製備。	C
222	(+)-6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如上文針對對映異構體所述來製備。	D

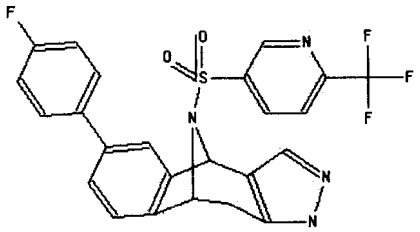
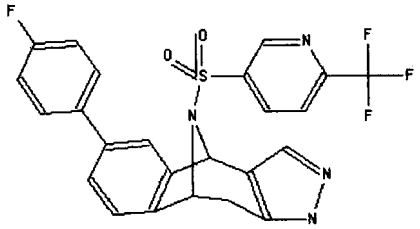
223	 (-)-7-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.38 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J*=16.3 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用2-溴-5-氯苯甲醛及磺醯胺**23**，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	B
224	(+)-7-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.38 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J*=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J*=16.3 Hz, 1H)。如實例8中所述，使用2-溴-5-氯苯甲醛及磺醯胺**23**，接著層析分離區位異構體及立體異構體製備。	D
225	(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-醇；MS 423.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.0 Hz , 3H), 6.32 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.34 (dd, J=16.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2-溴-5-羥基苯甲醛及磺醯胺**23**製備之5-(2-溴-5-羥基苯基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-2-烯酮來製備。	D
226	 (+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；MS 465.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1H) 7.40 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (dd, *J*=5.4, 16.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=16.8 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用2-溴-3-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲酸甲酯，接著對掌性層析分離對映異構體來製備。	D

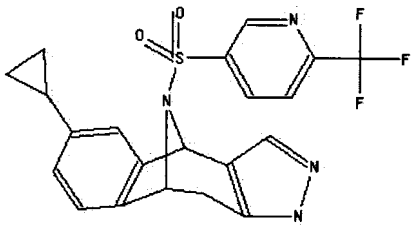
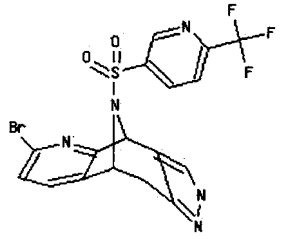
227	(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；MS 465.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1H) 7.40 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (dd, *J*=5.4, 16.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*=16.8 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用2-溴-3-(5-側氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)環己-3-烯基)苯甲酸甲酯，接著對掌性層析分離對映異構體來製備。	C
228	 (+)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.08, (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.49 (d J=5.5 Hz, 1H), 3.47 (dd J=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (d J=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用6-(2-溴-3-氯苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	D
229	 (-)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.08, (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.91 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 5.45 (d J=5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.87 (d J=15.9 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用6-(2-溴-3-氯苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	C

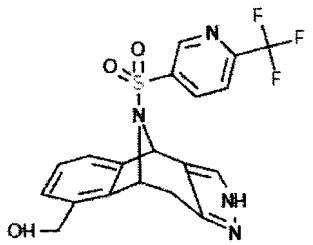
230	 (-)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 390.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.54 (m, 3H), 7.20, (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.32 Hz, 1H), 6.66 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.42 (d J=5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.91 (d J=15.9 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用6-(2-溴-6-氟苯基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	A
231	(+)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 390.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.54 (m, 3H), 7.20, (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.32 Hz, 1H), 6.66 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.42 (d J=5.4 Hz, 1H), 3.58 (dd J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.91 (d J=15.9 Hz, 1H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備。	D
232	 (-)-5-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.08, (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.49 (d J=5.5 Hz, 1H), 3.47 (dd J=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (d J=16.4 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用6-(2-溴-6-氟苯基)-5-(6-(三氟-甲基)吡啶-3-基磺醯基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶，接著層析分離區位異構體及立體異構體來製備。	B
233	(+)-5-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 441.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.08, (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.49 (d J=5.5 Hz, 1H), 3.47 (dd J=16.5, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (d J=16.4 Hz, 1H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備。	D

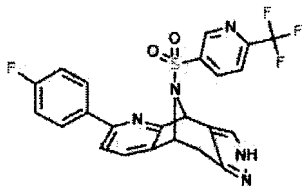
234	 (+)-8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 489.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.85 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.01, (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.16 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.51 (dd J=16.8, 5.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。藉由使11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯與11-{[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]磺醯基}-2-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯(藉由如實例16中所述，用*N*-羥基乙脒對如實例19中所述之11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯進行烷基化，接著用4N HCl/二噁烷脫除烷基且層析分離立體異構體來製備)之混合物縮合來製備。	D
235	(-)-8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 489.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.85 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.01, (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.16 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.51 (dd J=16.8, 5.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。如上文針對(+)-立體異構體所述來製備。	C
236	 (±)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 404.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.57, (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.43 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，氧化(±)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D

237	 (-)-(10S)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.71 (s, 1H)。如實例20中所述來製備。	A
238	(+)-(10S)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 441.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.71 (s, 1H)。如實例20中所述來製備。	D
239	 (-)-(10S)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.74 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.63 (t, J=8.4 Hz,1H), 5.91 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.79 (s, 1H)。如實例20中所述來製備。	A
240	(+)-(10S)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；MS 441.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$以及一滴CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.74 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.63 (t, J=8.4 Hz,1H), 5.91 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.79 (s, 1H)。如實例20中所述來製備。	C

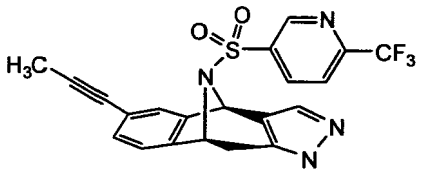
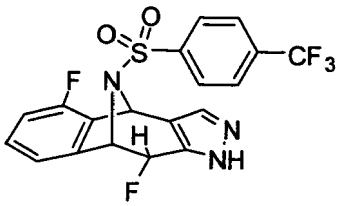
241	 (±)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 501.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.08 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 5.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=16.3, 5.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J=16.1 Hz, 1H)。如實例19中所述來製備。	D
242	(-)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 404.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.56, (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法氧化(±)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
243	(+)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 404.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.56, (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (s, 1H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備。	C
244	 (-)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 501.0。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.09 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 5.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=16.3, 5.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J=16.1 Hz, 1H)。如實例19中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A

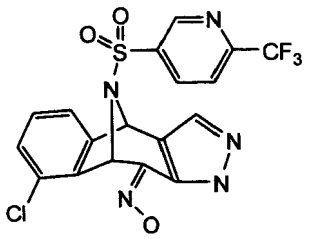
245	(+)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 501.0。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.09 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 5.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=16.3, 5.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J=16.1 Hz, 1H)。如實例19中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	C
246	 (-)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 447.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.34 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=16.3, 5.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.47 (m, 2H)。如實例19中所述，使用環丙基酮酸，接著層析分離立體異構體來製備。	A
247	(+)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 447.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.34 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=16.3, 5.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.47 (m, 2H)。如實例19中所述，使用環丙基酮酸，接著層析分離立體異構體來製備。	D
248	 (+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 488.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=16.6, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J=16.6 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用磺醯胺**23**及3,6-二溴吡啶甲醛(如實例22中所述製備)製備之2-(3,6-二溴吡啶-2-基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D

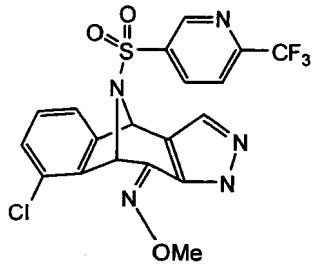
249	(-)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 488.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=16.6, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J=16.6 Hz, 1H)。如上文針對(+)-立體異構體所述來製備。	A
250	(+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 484.9 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J=5.4, 16.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用2,5-二溴苯甲醛及磺醯胺**23**製備之2-(2,5-二溴苯基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮，接著層析分離立體異構體來製備。	D
251	(-)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 484.9 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (dd, J=1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.37 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J=5.4, 16.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J=16.5 Hz, 1H)。如上文針對(+)-立體異構體所述來製備。	C
252	 (±)-(11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-基)甲醇；MS 437.1 ^{1}H NMR (CD_3OD以及一滴DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.73 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40 (dd, J=16.5, 5.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J=16.5 Hz, 1H)。藉由以$LiAlH_4$還原(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯來製備。	D

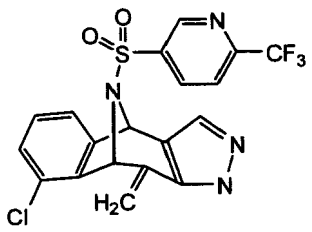
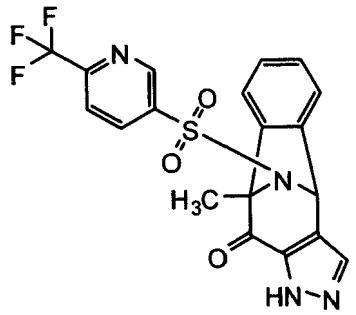
253	(±)-11-{[6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；MS 467.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (dd, J=16.6, 5.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H)。	D
254	 (+)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 502.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (t, J=8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J=16.4 Hz, 1H)。藉由如實例13中所述，使(+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并-[3',4':5,6]環庚并-[1,2-b]吡啶與4-氟苯基硼酸在Pd介導下偶合來製備。	C
255	(+)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 448.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.40 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.4 Hz, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 0.97-0.73 (m, 4H)。藉由如實例13中所述，使(+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并-[1,2-b]吡啶與環丙基硼酸在Pd介導下偶合，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	C
256	(-)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 448.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.40 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.4, 5.5 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.4 Hz, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 0.97-0.73 (m, 4H)。如上文針對(+)-立體異構體所述來製備。	A

257	(±)-8-(氟甲基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 439.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.63 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.5, 5.7 Hz, 1H), 2.95 (d, J=16.5 Hz, 1H)。藉由如實例15中所述，使用DAST對(±)-(11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-基)甲醇進行氟化來製備。	D
258	(±)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 426.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.65 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=16.5, 5.3 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用3-溴-5-氟吡啶甲醛及磺醯胺**23**製備之2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮來製備。	D
259	(-)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 426.1。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.65 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=16.5, 5.3 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如實例9中所述，使用如實例8中所述使用3-溴-5-氟吡啶甲醛及磺醯胺**23**製備之2-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4(1H)-酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
260	(+)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；MS 426.0。^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.65 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=16.5, 5.3 Hz, 1H), 2.83 (d, J=16.3 Hz, 1H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備。	D

261	 (4R,9S)-6-(丙-1-炔-1-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑； MS 445.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (bs, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.38 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=16.5, 5.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H)。藉由用SEM-Cl對6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑進行烷基化，接著與於甲苯中之三丁基丙炔基錫烷在$Pd(PPh_3)_4$存在下進行斯替雷偶合(Stille coupling)來製備。	C
262	 (-)-外-5,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 442.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, J=8.2 Hz, H), 7.53 (d, J=8.2, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.43 (d, J=1.9 Hz, 1H)。如實例15中所述，使用(±)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A
263	(+)-5,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 442.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.2, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.42 (d, J=1.9 Hz, 1H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備。	D
264	(±)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 455.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.58 (s, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法，氧化8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D

265	 (±)-8-氯-N-羥基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-亞胺；MS 470.0。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 14.8 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.92 (m, 4H), 6.63 (s, 1H)。藉由用於CH_3CN/H_2O(3:1)中之羥胺鹽酸鹽及$NaHCO_3$處理(±)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮來製備。	D
266	(±)-8-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 501.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.95 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, J=16.4, 5.7 Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.4 Hz, 1H)。如實例19中所述，使用8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D
267	(4S,9S,10R)-5,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 443.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.65-6.71 (m, 1H), 6.14 (dd, J=52.8, 6.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.53 (d, J=6.2 Hz, 1H)。使用實例15中所述之方法對5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇進行氟化，接著對掌性層析分離立體異構體來製備，為次要組份。	D
268	(4R,9R,10R)-5,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑； MS 443.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.27 (s, 1H), 8.97 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.65 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J=52.1, 1.8 Hz, 1H)。藉由使用實例15中所述之方法對5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇進行氟化，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	A

269	 (±)-8-氯-N-甲氧基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-亞胺；MS 484.2。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (d, J=2.1 Hz, 0.3H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 0.3H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.05 (s, 1), 7.02 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (m, 1.3H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 1H)。藉由用於EtOH/THF(1:1)中之甲氧基胺鹽酸鹽及$NaHCO_3$處理(±)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮來製備。	D
270	(±)-8-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 447.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.87 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=16.2, 5.6 Hz, 1H), 2.99 (d, J=15.7 Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。如實例19中所述，使用環丙基酮酸及8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	D
271	外-10-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 425.0 ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.27 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.71 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J=52.1 Hz, 1H)。如實例15中所述，使用(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]-環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	A

272	 (±)-8-氯-10-次甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 453.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38, (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.49 (s, 1H)。藉由如實例19中所述用三甲基矽烷基乙氧基甲基氯對(±)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并-[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮進行烷基化，接著使用特伯試劑(Tebbe reagent)形成烯烴，且使用4N HCl/二噁烷脫除烷基來製備。	D
273	(±)-5-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 501.2。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.93 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 6H), 6.87 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=16.7, 4.7 Hz, 1H), 3.04 (d, J=16.9 Hz, 1H)。如實例19中所述，使用5-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑來製備。	>100
274	(±)-5-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；MS 447.2 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.07(s, 1H), 5.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=16.2, 5.6 Hz, 1H), 2.92 (d, J=15.7 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.51 (m, 2H)。如實例19中所述，使用5-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑及環丙基硼酸來製備。	D
275	 (-)-9-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 435.1。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.92 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.16 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 1.96 (s, 3H)。如實例21中所述，使用6-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D

276	(+)-9-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 435.1 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.16 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 1.96 (s, 3H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備。	>30
277	(-)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 434.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.29-7.17 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 1.92 (s, 3H)。如實例21中所述，接著對掌性層析分離立體異構體來製備。	D
278	(+)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；MS 434.0 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.29-7.17 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 1.92 (s, 3H)。如上文針對(-)-立體異構體所述來製備	>30

在上表中，「A」表示>1 μM之IC_{50}值；「B」表示500 nM至999 nM之IC_{50}值；「C」表示100 nM至499 nM之IC_{50}值；且「D」表示<100 nM之IC_{50}值。IC_{50}值係使用實例A中所述之檢定得出。

實例A

γ-分泌酶APP檢定

設計γ-分泌酶APP酶檢定來量測APP受質(MBP-C125瑞典融合蛋白)在Aβ40位點的特異性蛋白水解裂解。該檢定使用IMR-32細胞膜之部分純化萃取物作為γ-分泌酶酶製劑且使用含有APP瑞典變異體之C端125個胺基酸之重組融合蛋白(MBP-C125swe)作為受質。此檢定包含兩個步驟，以酶促反應開始，產生裂解產物，用對新抗原決定基Aβ40位點具有特異性之固定抗體捕捉該裂解產物。接著在夾心ELISA檢定中使用對Aβ(17-28)具有特異性之生物素標記報

導抗體偵測捕捉裂解產物。接著添加抗生蛋白鏈菌素連接之鹼性磷酸酶，產生與裂解產物之量成比例的螢光信號。此檢定用以發現γ-分泌酶之小分子抑制劑。

材料及方法：

簡言之，在42℃下使用水製備149 mg/ml BIGCHAP清潔劑溶液，且接著在相同溫度下旋轉30分鐘。使用此BigCHAPS(N,N-雙(3-D-葡糖醯胺基丙基)膽醯胺)清潔劑溫熱溶液來溶解來自Sigma(St. Louis, Mo.)之V型腦萃取物(含有最少40%磷脂醯乙醇胺之脂質)，至8 mg/ml之濃度。接著用Hepes及氯化鈉之預溫熱溶液稀釋含有BigCHAPS及8 mg/ml脂質之此溶液至0.53 mg/ml脂質。使用含有Hepes緩衝劑、氯化鈉、BigCHAPS清潔劑及脂質之此最終溶液產生γ-分泌酶(25個單位)與MBP-C125受質(0.05 mg/ml)兩者之工作溶液。

接著添加γ-分泌酶至96孔微量滴定盤中且接著在37℃下與各種濃度之抑制劑一起培育30分鐘。接著添加MBPC125受質以啟始反應，反應在37℃下進行2個小時。藉由添加SDS至0.1%之最終濃度使反應中止，且接著轉移100 μl反應混合物至捕捉ELISA盤中且在4℃下培育隔夜。使用標準夾心ELISA檢定偵測裂解產物且使用6點標準曲線進行定量。本發明化合物具有小於10 μM之IC_{50}值。

實例B

γ-Notch活體外檢定

此檢定採用與γ-APP活體外酶檢定(下文實例C中所述)中

所用相同但濃度為兩倍高之酶製劑及相同的用於稀釋酶之反應緩衝液及材料。以類似Notch融合蛋白受質置換融合蛋白APP受質，該Notch融合蛋白係在細菌中表現且在與酶一起培育之前經親和層析純化。設計γ Notch檢定來量測Notch受質(Notch ΔE)在Notch受質上對應於全長Notch之Val 1744之位置(亦稱為ε裂解位點)的特異性蛋白水解裂解。由夾心ELISA量測特定產物，該ELISA利用對所裂解NICD產物之N端具有特異性之新抗原決定基特異性捕捉抗體9F3及針對受質C端之HA-標籤的生物素標記報導抗體抗HA生物素(Roche)。

Notch融合蛋白受質之細菌表現及親和純化

使C端依序含有HA及His-6抗原決定基標籤之重組Notch融合蛋白在大腸桿菌(*E. coli.*)中表現，且使用鎳-瓊脂糖管柱及咪唑溶離使用標準程序自溶解產物親和純化。採用此經純化之Notch融合蛋白作為γ分泌酶(由IMR32細胞製備)活體外裂解之受質。構築Notch融合蛋白使得其類似於APP C99片段。因此，Notch融合蛋白包含側接小鼠Notch1跨膜域、以位於跨膜域胺基端之17個殘基開始、亦包含17殘基跨膜域且延伸66個殘基至細胞質域的99個胺基酸。融合蛋白之胺基端開始於小鼠Notch之殘基#1711且C端延伸至殘基#1809，接著為HA標籤之同框抗原決定基標籤融合體及6個組胺酸殘基。併入抗原決定基標籤以分別便於ELISA使用抗HA抗體偵測NICD裂解產物，及易於使用鎳管柱親和層析自大腸桿菌溶解產物純化融合蛋白受質。

在大腸桿菌中表現融合蛋白隔夜後，以鎳-瓊脂糖管柱自溶解產物純化受質。由SDS-PAGE確定自鎳親和管柱溶離之16 kDa Notch融合蛋白受質的純度。接著彙集含有所需蛋白質之溶離份，用3M鹽酸胍、0.1% Triton X-100以及20 mM DTT調節至0.5-0.6 mg/ml最終濃度，且以等分試樣儲存在-80℃下，直至用於酶反應。此蛋白質長期內並不穩定，且甚至在-80℃下會在以上儲存緩衝液中聚集。因此，需要每三個月製備新的製劑，以保持支撐自身篩檢活性之活性剩餘量。

用於ELISA之重組Notch細胞內域(NICD)標準物的細菌表現及純化

自γ-分泌酶產物NICD前方含有啟始甲硫胺酸及腸激酶裂解位點(Met-EK-NICD)且含有羧基端鈣調蛋白結合肽融合標籤及HA抗原決定基標籤的構築體產生呈融合蛋白形式之NICD標準物。使融合蛋白在大腸桿菌中產生，使用鈣調蛋白親和樹脂親和純化且檢定其蛋白質濃度。接著用腸激酶使蛋白質裂解，以產生NICD產物之游離N末端。由SDS-PAGE以12% Tris-甘胺酸凝膠分離經腸激酶裂解之蛋白質。由西方墨點法使用針對HA-標籤之抗體偵測腸激酶裂解產物。使用密度測定法量測EK裂解之效率。計算出EK裂解之NICD標準物的估計濃度(NICD/總HA反應性蛋白質之百分比)。標準物儲存在-40℃下。在各檢定當天，用酪蛋白稀釋劑(Media Facility)以1:1連續稀釋NICD標準物之等分試樣，以產生0-200 ng/ml NICD之標準曲線。

Notch受質與酶之活體外反應

在即將用於NAP-25管柱之前使經純化受質(上文)脫鹽，且使用Biorad DC蛋白質檢定測定其濃度。在最終反應中用γ-分泌酶之1:20稀釋液(0.4 mg/ml最終濃度之V型磷脂溶解於BigCHAP、50 mM MES pH6.0、4 mM DTT、0.02% TX-100中)以1:20稀釋受質且在蛋白酶抑制劑(1 mM 1,10-菲啉、5 μg/ml E64及5 mg/ml亮抑蛋白酶肽(leupeptin))加上或減去一系列γ-分泌酶抑制劑濃度之存在下培育。所有反應物均在96孔盤中於37℃下培育3小時，且接著在室溫下用0.1% SDS中止10分鐘。

接著用具有500 mM NaCl、0.02% TritonX-100之酪蛋白稀釋劑1:1稀釋反應中止之反應物，且於4℃下轉移至9F3塗布之ELISA捕捉盤隔夜。使用NICD標準物(上文部分4.2，在自50 ng/ml之起始濃度的濃度範圍內2倍連續稀釋)來建立標準曲線。使用ELISA偵測方案定量培養盤上捕捉之NICD反應產物及濃度標準物。在ELISA捕捉盤中相繼培育生物素標記之HA抗體(1 μg/ml最終濃度，Roche目錄號1666851)及鹼性磷酸酶結合之抗生蛋白鏈菌素(自儲備液稀釋1000倍，Roche目錄號1089161)，其中在各培育步驟之間進行洗滌步驟(Tris緩衝鹽水、0.1% Tween20)。藉由在室溫下與100微升/孔螢光受質A一起培育15分鐘，使鹼性磷酸酶反應顯色，且使用設定為360 nm激發、460 nm發射之Cytofluor盤讀取器定量螢光程度，其與裂解Notch之量成比例。

實例C

Notch信號傳導檢定

Notch信號傳導檢定為基於螢光素酶報導基因自由SNC雙重細胞檢定產生之細胞溶解產物讀出的讀數。在轉移經調節之培養基(以量測來自與抑制劑一起培育隔夜之SNC細胞的Aβ)後，在PBS中沖洗細胞，溶解，且使用製造商(Promega)提供之方案及試劑檢定其螢光素酶報導基因活性。保持樣品在黑暗中，直至在光度計(Safire盤讀取器，Tecan)中讀取。

細胞培養及抑制劑處理

將用SweAPP及NotchΔE構築體穩定轉染之CHO細胞以每孔15,000個細胞塗鋪於96孔組織培養盤上130 μl培養基/孔中，第二天用化合物處理。在含有2 mM麩醯胺酸、10% FBS、0.5 mg/ml G418、1 mg/ml潮黴素(hygromycin)及2.8 mg/ml嘌呤黴素(puromycin)之DMEM中培養細胞。首先用DMSO將化合物稀釋4倍且接著稀釋10倍，進行6次連續稀釋，呈250X最終濃度儲備液形式。接著使用已預溫至37℃之培養基將化合物添加至細胞中，最終DMSO濃度為0.4%。18小時後，自各孔移除100 μl經調節之培養基且保存用於ELISA檢定。每孔用200微升具有$MgCl_2$及$CaCl_2$之冷PBS洗滌孔。吸出洗滌緩衝液且使細胞於每孔40 μl溶解試劑(20 mM Tris pH 7.5、0.2% TX100、100 mM NaCl、2 mM EDTA、2X完全蛋白酶抑制劑)中溶解30分鐘以完成溶解。接著添加100 μl螢光素酶試劑至所有孔中(Promega目錄號

E1501)，且使用Safire II盤讀取器(Tecan)量測發光。使用Stacatto平台(Caliper Life Sciences)以全自動方式執行此檢定。

Aβ40及Aβ42特異性ELISA

在與測試化合物一起培育隔夜後，自Aβ(X-40)及Aβ(X-42) ELISA檢定之未稀釋孔直接獲取來自用SweAPP及NotchΔE構築體穩定轉染之CHO細胞的經調節之培養基(CM)。Aβ(X-40) ELISA之捕捉抗體為266且報導抗體為生物素標記之2G3(針對Aβ40)。Aβ(X-42) ELISA檢定之捕捉抗體亦為266，其中報導抗體為生物素標記之21F12(針對Aβ42)。使用Aβ(1-40)及Aβ(1-42)合成肽標準曲線來計算CM Aβ濃度。使用GraphPad Prism程式，選擇S形劑量反應可變斜率方程式計算出化合物之IC_{50}測定值。

實例D

同時檢定細胞中γ分泌酶受抑制後Aβ減少及Notch信號傳導的SNC雙重細胞檢定

產生過度表現APP(SWE)、Notch-Δe及Notch細胞內域反應性螢光素酶報導基因的穩定轉染之CHO細胞且發展SNC雙重細胞檢定。

為便於同時測試γ分泌酶抑制劑對兩種受質(APP及Notch)之效能，發展使用穩定表現APPSwe、缺乏胞外域之Notch受質及Notch反應性螢光素酶報導基因之CHO細胞株的雙重檢定。CHOSwe細胞穩定過度表現APP之瑞典FAD同功異型物且由內源性β-及γ-分泌酶活性分泌大量Aβ

肽至經調節之培養基中。以兩步法將Notch細胞內域(NICD)反應性報導基因及組成性γ-分泌酶Notch受質NotchΔE穩定引入CHOSwe細胞中。首先穩定轉染CHOSwe細胞以表現NICD反應性螢光素酶報導基因構築體(pGL2-CBF-Luc)。鑑別大量展示在Notch-ΔE短暫表現後Notch信號傳導對γ-抑制劑敏感之穩定純系(SCH純系)。選擇三個最佳純系SCH-32、SCH-33及SCH-54作為宿主細胞，用於後續穩定表現Notch-ΔE，該穩定表現Notch-ΔE為雙重檢定細胞株產生之最後一步。接著在第二步中，藉由在大鼠Notch-ΔE構築體轉染後在選擇過程中包括γ-分泌酶抑制劑(以抑制Notch/NICD毒性)，來鑑別表現大鼠NotchΔE之穩定細胞株。

用Notch-ΔE表現載體(pIRES-ZEDN)分別轉染SCH-32、SCH-33及SCH-54純系。此載體驅動全長大鼠Notch蛋白質之胞外域脫落後對應於c端產物之截短大鼠Notch構築體的表現。c端產物為γ-分泌酶裂解之組成性受質，該裂解導致細胞質Notch細胞內域(NICD)產物釋放，該產物移位至核且解除CBF阻遏之基因。隨後，在測試化合物存在下再以低密度塗鋪pIRES-ZEDN轉染之細胞，且用三種抗生素(G418(0.5 mg/ml)/Hygro(1 mg/ml)/Puro(2.5 mg/ml))選擇。分離抗生素抗性群落(對雙重檢定組份APP*S*we/*N*otchΔE/*C*BF而言，稱為SNC純系)且擴增以供表徵Aβ分泌及NICD反應性報導基因活性(亦即，測試化合物存在對比不存在情況下之螢光素酶信號)。基於最佳Aβ分泌及報導基因活性之

最佳信號/背景，選擇命名為SNC-204B8之純系作為雙重檢定穩定細胞株，以供隨後對更多γ-分泌酶抑制劑進行概況分析。

典型雙重檢定實驗如下執行：

在第1天，將SNC細胞塗鋪於96孔檢定盤中無抑制劑之培養基中。

在第2天，為細胞補給新鮮培養基(無抑制劑)，且在培養基改變1小時後用0 nM至40,000 nM之濃度範圍內(以10倍遞增稀釋)的測試化合物處理。在37℃下用化合物處理細胞隔夜。

在第3天，執行Notch信號傳導測定及Aβ-ELISA之部分I：為進行Aβ產生檢定，收集經調節之培養基且添加至塗有用於捕捉Aβ之抗體266的盤中隔夜。為進行Notch信號傳導檢定，溶解細胞且使用Promega套組(參見下文)量測溶解產物之螢光素酶活性。

在第4天，使用3D6-生物素/AP-抗生蛋白鏈菌素抗體進行Aβ-ELISA部分II。

實例E

替代性Notch信號傳導檢定

以下參考文獻中所述之檢定系統亦可用以量測本發明化合物對Notch信號傳導之調節(例如抑制)。用於Notch信號傳導之例示性報導基因檢定描述於Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson及S. D. Hayward (1996).「Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed

genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2」；及Lu, F. M.及S. E. Lux, *Mol. Cell Biol.* 1996, 16(3): 952-9,「Constitutively active human Notch1 binds to the transcription factor CBF1 and stimulates transcription through a promoter containing a CBF1-responsive element.」 *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(11): 5663-7中。基於報導基因之另一Notch信號傳導檢定使用如Shawber, C., D. Nofziger, J. J. Hsieh, C. Lindsell, O. Bogler, D. Hayward及G. Weinmaster (1996).「Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway.」 *Development* 122(12): 3765-73中所述之組成性活性大鼠Notch1構築體(ZEDN1)以及如Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson及S. D. Hayward (1996).「Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2.」 *Mol Cell Biol* 16(3): 952-9)中所述之CBF1可阻遏螢光素酶報導基因4xwtCBF1Luc。以上各參考文獻以全文引用的方式併入本文中。

當4xwtCBF1螢光素酶與NotchδE(ZEDN1)共轉染時，NotchδE之γ-分泌酶裂解釋放Notch細胞內域(NICD)，該NICD移位至核且使CBF1介導之轉錄阻遏解阻遏，引起螢光素酶報導基因轉錄。使用市售套組易於在細胞萃取物中檢定螢光素酶活性。報導基因之活性直接與NotchδE之γ分泌酶裂解相關，且因此螢光素酶活性降低為NotchδE之γ分泌酶裂解之抑制提供一便利量度。293sw細胞中化合物抑

制Notch信號傳導與抑制β類澱粉蛋白產生的IC_{50}值之比較用以指導對具有有效抑制β-類澱粉蛋白合成且最低限度地抑制Notch信號傳導之所需性質之化合物的選擇。

Notch選擇性資料

證據表明包含早老素次單元之γ分泌酶複合物介導類澱粉前驅蛋白質(APP)以及Notch家族蛋白質之膜內裂解。意外地，本發明者發現某些本發明化合物雖然有效抑制γ分泌酶介導之APP裂解(抑制β-類澱粉蛋白合成，例如如實例A中所述)，但顯示Notch受質(例如NotchΔE，如實例B中所述)之蛋白水解裂解或對Notch信號傳導(例如如實例C及D中所述)之抑制減少。舉例而言，當本文中所揭示之化合物與已知之γ-分泌酶抑制劑相比時，顯示對APP裂解(亦即，γ分泌酶介導之β-類澱粉蛋白產生)之抑制相比於對Notch裂解之抑制或對Notch信號傳導之抑制具有較高的選擇性。在下文中，可抑制Notch之酶促裂解(例如藉由抑制相應γ分泌酶活性)(例如如實例B中所述)或Notch信號傳導(例如如實例C中所述)的化合物稱為具有「活體外Notch活性」或「Notch活性」。可用於測定Notch活性的檢定為熟習此項技術者所已知。例示性檢定描述於本文實例B、C、D及E中。

本文中所揭示之某些化合物特徵為所需低Notch活性。在一實例中，本發明化合物特徵為相當於大於約20 nM、約30、約40或約50 nM之IC_{50}值的活體外Notch活性(例如如使用實例B中所述之檢定所量測)。在另一實例中，本發明

化合物特徵為相當於大於約100 nM、大於約200 nM、大於約300 nM、大於約400 nM、大於約500 nM、大於約600 nM、大於約700 nM、大於約800 nM、大於約900 nM或大於約1 μM之IC_{50}值的活體外Notch活性。在另一實例中，本發明化合物特徵為相當於大於約2 μM、大於約3 μM、大於約4 μM、大於約5 μM、大於約6 μM、大於約7 μM、大於約8 μM、大於約9 μM或大於約10 μM之IC_{50}值的活體外Notch活性。

在另一實例中，本發明化合物特徵為大於約500、大於約400或大於約300的Notch活性(亦即，Notch IC_{50})與APP活性(亦即，Aβ IC_{50})之比率(例如如分別如實例A及B中所述之活體外檢定所量測；或如實例D中所述之雙重檢定所量測)(例如Notch IC_{50}/Aβ IC_{50}之選擇性比率)。在另一實例中，Notch/APP選擇性比率大於約200、大於約150或大於約100。在另一實例中，Notch/APP選擇性比率大於約90、大於約80、大於約70、大於約60、大於約50、大於約40、大於約30、大於約20或大於約10。在另一實例中，Notch/APP選擇性比率大於約9、大於約8、大於約7、大於約6、大於約5、大於約4、大於約3、大於約2或大於約1。在一特定實施例中，本發明化合物特徵為大於約50之選擇性比率(亦即，Notch IC_{50}/Aβ ED_{50})。例示性化合物及其Notch/APP選擇性比率概述於下表2中。

表 2

對Aβ肽裂解優於Notch裂解之化合物選擇性

化合物名稱	選擇性比率 (Notch IC_{50} / Aβ ED_{50})
(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基異噁唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑	(++++)
(-)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮	(++++)
(-)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮	(++++)
(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(++++)
(±)-10-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯基]-6-苯基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(++++)
(±)-外-6-(4-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(+++)
(+)-內-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇	(+++)
(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈	(+++)
(±)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-6-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(+++)
(+)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑	(+++)
(+)-5,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑	(++)
(±)-6-(1,2,3-噻二唑-4-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(++)
(±)-內-6-(4-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(++)
5-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(++)
(±)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑	(++)
(±)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶	(+)
(±)-6-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(+)
(±)-6-(3-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(+)

(±)-6-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑	(+)
(-)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑	(+)

上表中，(++++)意謂Notch IC_{50}/Aβ EC_{50}之比率(如實例D中所述測定)大於200；(+++)意謂比率為約150至約199；(++)意謂比率為約100至約149；且(+)意謂比率為約50至約99。

本發明及其製備及使用方式及方法現以該等完整、清楚、簡明及精確方式描述，以便使任何熟習其相關技術者能夠對其進行製備及使用。應瞭解上文描述本發明之較佳態樣，且在不悖離如申請專利範圍中闡明之本發明之精神或範疇的情況下可進行修改。為明確指出及清楚主張視為本發明之標的物，以以下申請專利範圍作為本說明書之結束。

201014856

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 98129931

※ 申請日： 98、9、4 ※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/439 (2006.01)

C07D 471/12 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

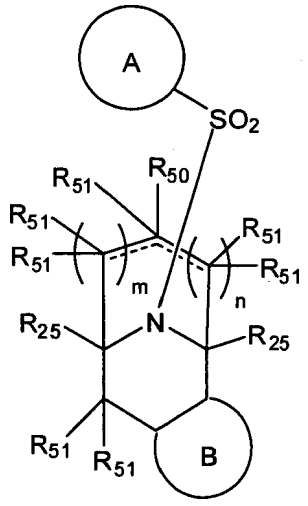
一、發明名稱：（中文/英文）

N-磺醯胺基多環吡唑基化合物

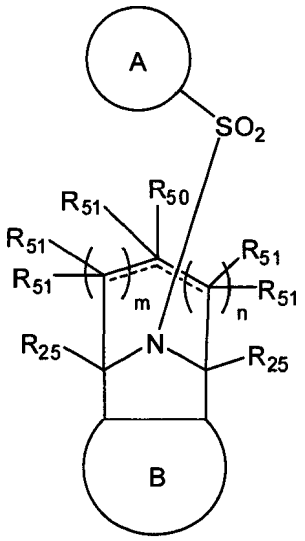
N-SULFONAMIDO POLYCYCLIC PYRAZOLYL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

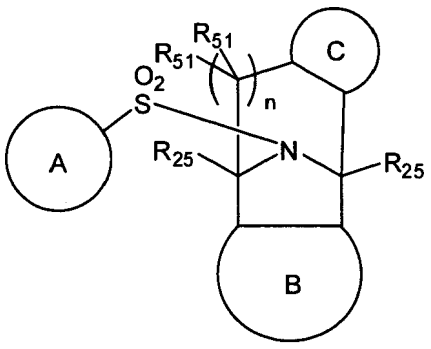
本發明提供一種具有式1、2、3及4之結構的化合物：



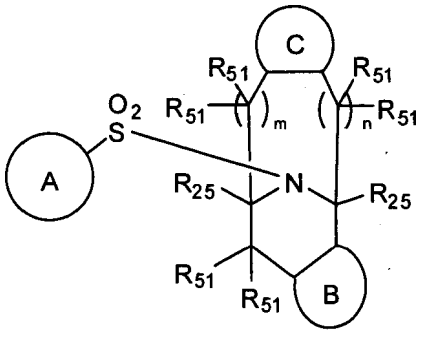
式1



式2



式3

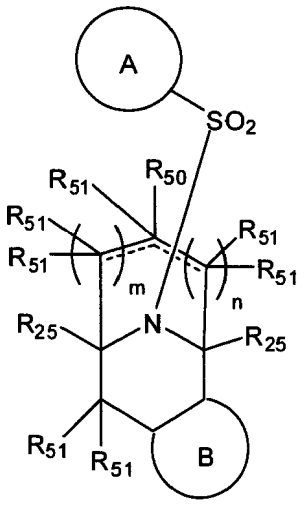


式4

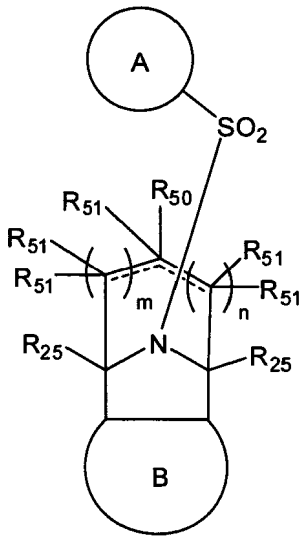
其中A環、B環、C環、m、n、R_{25}、R_{50}及R_{51}係如本說明書中所述。本發明亦提供一種包含式1、2、3及4之化合物的醫藥組合物以及治療認知病症，諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之方法。本發明進一步提供一種可用於製備式1、2、3及4之化合物之中間物。

三、英文發明摘要：

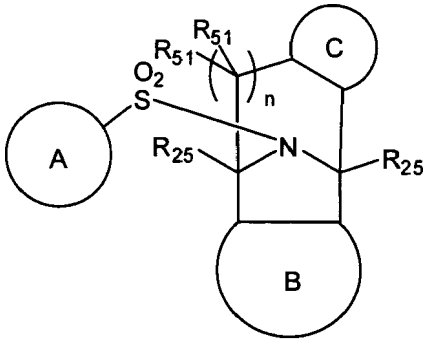
The current invention provides compounds having a structure according to Formulae 1, 2, 3, and 4:



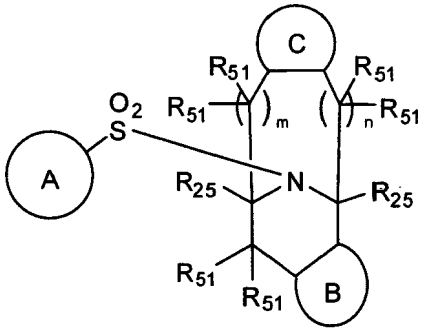
Formula 1



Formula 2



Formula 3

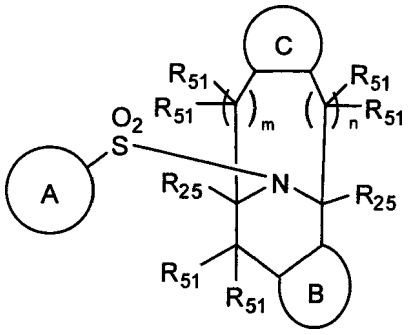


Formula 4

wherein the A-ring, B-ring, C-ring, m, n, R_{25}, R_{50}, and R_{51} are as described in the specification. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising compounds of Formulae 1, 2, 3, and 4, as well as methods of treating cognitive disorders, such as Alzheimer's disease. The invention further provides intermediates useful in preparing the compounds of Formulae 1, 2, 3, and 4.

七、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物：



，

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

m及n獨立地為0或1，其限制條件為m+n為0或1；

該A環為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中各環視情況在可取代位置經鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、芳氧基、-S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、NO_2、CN、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{11}、雜芳基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-$SO_2NR_{11}R_{11}$取代；

該B環為吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基，其各自視情況經C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$或CN取代；

其中該C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之芳基或視情

況經以下基團取代之雜芳基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基烷基、環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、芳氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基烷基、雜芳基(其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基烷基、雜環烷基(其中雜環烷基各自視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、芳基、芳氧基或芳基烷基，其中該等以上基團之該等芳基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；且

其中該C環上之兩個相鄰取代基連同其所連接之碳一起視情況形成各自視情況經一或多個獨立地為烷基、烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中該烷醯基視情況進一步經至多3個鹵原子取代；或該C環之兩個相鄰碳視情況形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環；

R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、-C(O)OR_{11}、-(C_1-C_6烷基)-C(O)OR_{11}、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、-C(O)OR_{11}、-CO$NR_{11}R_{11}$、CN、C_1-C_6烷基-CN或羥基C_1-C_6烷基；

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素、CN、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、OH或C_1-C_4鹵烷基；此外，當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之該碳可形成3至6員環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中該等雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之該氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S

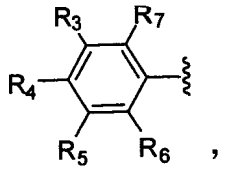
之另一雜原子之3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且

R_{13}為H、芳基或視情況經芳基、羥基或鹵素取代之C_1-C_6烷基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

2. 如請求項1之化合物或鹽，其中

該A環為苯基且具有下式：



，

其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵

素之基團取代；或

R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中該烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代；或

R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環；或

該A環為視情況在可取代位置經以下基團取代之C_3-C_8環烷基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；或

該A環為吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基或咪唑基之雜芳基，其各自視情況在一或多個可取代位置經以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、

$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；

該A環為吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基或硫嗎啉基-S,S-二氧化物之雜環烷基，其中該等以上環各自視情況在可取代位置經以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、$-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代。

3. 如請求項2之化合物或鹽，其中該A環為各自視情況經鹵素或C_1-C_4鹵烷基取代之苯基或吡啶基。

4. 如請求項2之化合物或鹽，其中

該C環為經R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}取代之苯基；或雜芳基，其中該雜芳基視情況經H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、

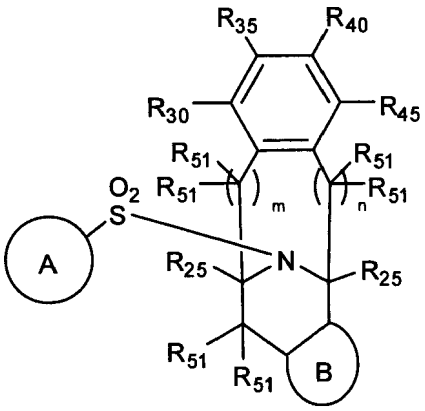
-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基取代，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、芳基烷基、環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、NO_2、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_6烷基-OH、-C_1-C_6烷基-C_1-C_6烷氧基、芳氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、雜芳基烷基、雜芳基(其中雜芳基各自視情況經C_1-C_6烷基取代)、雜環烷基烷基、雜環烷基(其中雜環烷基各自視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代)、芳基、芳氧基或芳基烷基，其中該等以上基團之該等芳基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；且

其中當該C環為芳基或雜芳基時，該C環之兩個相鄰碳視情況形成各自視情況經一或多個獨立地為烷基、烷氧基、鹵素或C_2-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中該烷醯基視情況進一步經至多3個鹵原子取

代；或該C環之兩個相鄰碳視情況形成視情況經1至4個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環。

5. 如請求項4之化合物或鹽，其具有下式：



，

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、鹽或混合物，其中

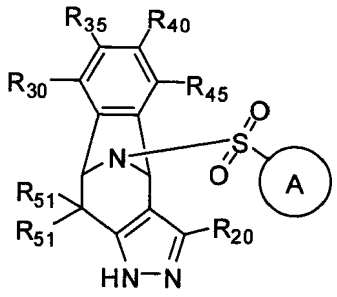
R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、羥基C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基烷基、-C(O)OR_{11}或-C(O)$NR_{11}R_{11}$；且

R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、OH或CF_3；此外，當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團與其所連接之該碳可形成3至6員環烷基或雜環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基。

6. 如請求項5之化合物或鹽，其中該B環為視情況經-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_4烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基C_1-C_4烷基、鹵基、CF_3、OCF_3或CN取

代之吡唑基。

7. 如請求項6之化合物或鹽，其具有下式：



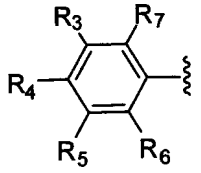
，

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、鹽或混合物，其中

R_{20}為H、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、-$NR_{11}C(O)CH_3$、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、鹵基、CF_3或CN；其中R_{11}為H或C_1-C_6烷基；且

R_{30}、R_{35}、R_{40}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或鹵素之基團取代。

8. 如請求項7之化合物或鹽，其中該A環為：



，

其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-C_1-C_4烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_4烷醯基；或

該A環為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中

R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。

9. 如請求項8之化合物或鹽，其中

該A環為苯基，R_4為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、CF_3、OCF_3或CN；且R_3、R_5、R_6及R_7為氫。

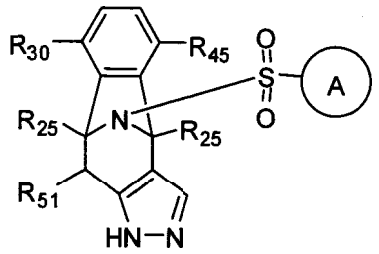
10. 如請求項8之化合物或鹽，其中該A環為視情況經一個鹵素或CF_3取代之吡啶基。

11. 如請求項8之化合物或鹽，其中至少一個R_{51}基團為鹵

素。

12. 如請求項8之化合物或鹽，其中該兩個R_{51}基團均為H、均為鹵素或形成側氧基。

13. 如請求項8之化合物或鹽，其具有下式：



，

包括其立體異構體、互變異構體及立體異構體及/或互變異構體之混合物及/或醫藥用鹽，其中

R_{25}各自獨立地為H或CH_3；

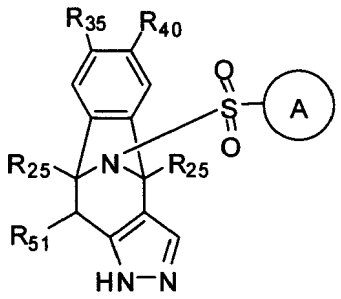
R_{30}及R_{45}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；且

R_{51}為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基

胺基或二烷基胺基、OH或CF_3。

14. 如請求項13之化合物或鹽，其中R_{30}與R_{45}中之至少一者為F；且R_{51}為H、F或OH。

15. 如請求項8之化合物或鹽，其具有下式：



，

包括其立體異構體、互變異構體及立體異構體及/或互變異構體之混合物及/或醫藥用鹽，其中

R_{25}各自獨立地為H或CH_3；

R_{35}及R_{40}獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_2-C_6鹵烯基、C_2-C_6鹵炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-S(O_2)R_{10}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；且

R_{51}為H、C_1-C_4烷基、F、Cl、Br、CN、胺基、單烷基

胺基或二烷基胺基、OH或CF_3。

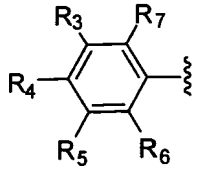
16. 如請求項15之化合物或鹽，其中R_{35}與R_{40}中之至少一者為F；且R_{51}為H、F或OH。

17. 如請求項2之化合物或鹽，其中

該C環為視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代的雜芳基或雜環烷基環：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_2-C_8鹵烯基、C_2-C_8鹵炔基、-C(O)OR_{11}、CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H；且

該B環為視情況經C_1-C_4烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基C_1-C_4烷基、鹵基、CF_3、OCF_3或CN取代之吡唑基。

18. 如請求項17之化合物或鹽，其中該A環為苯基且具有下式：



其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-C_1-C_4烷氧基、苯氧基、$-S(O_2)R_{10}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_4烷醯基；或

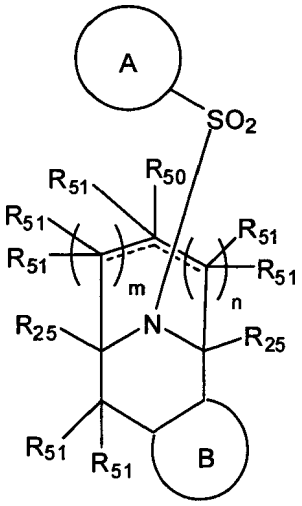
該A環為視情況在一或多個可取代位置經各自獨立之以下基團取代的吡啶基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、$-SO_2$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$，其中

R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H；且

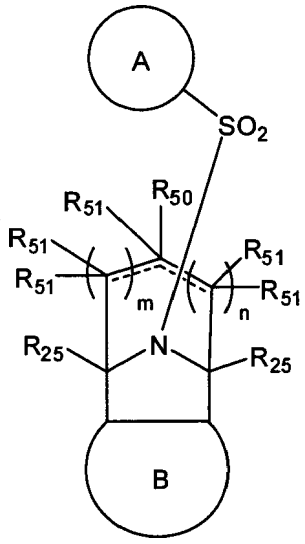
R_{25}各自獨立地為H或CH_3。

19. 如請求項17之化合物或鹽，其中該A環為各自視情況經鹵素或C_1-C_4鹵烷基取代之苯基或吡啶基。

20. 一種具有下式之化合物：



式1



式2

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中

m及n獨立地選自0、1及2，其限制條件為(m+n)為1或2；

該A環為芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其中各環視情況在可取代位置經鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、芳氧基、-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-$OC(O)NR_{11}R_{11}$、NO_2、CN、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{11}、雜芳基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、-OCH_2O-、-OCH_2CH_2O-或-$SO_2NR_{11}R_{11}$取代；

該B環為各自視情況經以下基團取代之吡唑基、二氫吡唑基、吡唑酮基或吡唑啶酮基：-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基、羥基烷基、鹵基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧

基、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$或CN；

R_{50}為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、C_2-C_6烷醯基、$OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$C(O)OR_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、雜芳基、雜環烷基、C_3-C_6環烷基、芳基；其中該等以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基$)$-$C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、=N-NHR_{12}、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、雜芳基、雜環烷基、C_3-C_6環烷基、芳基；其中該等以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代；

R_{25}各自獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_6烷基$)$-$C(O)OR_{11}$、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、$-C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、CN、C_1-C_6烷基-CN或羥基C_1-C_6烷基；

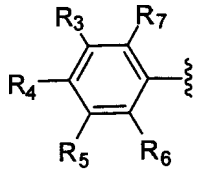
R_{51}各自獨立地為不存在、H、C_1-C_4烷基、鹵素、CN、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、OH或C_1-C_4鹵烷基；此外，當碳原子上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}

基團與其所連接之該碳可形成3至6員環烷基環或雜環烷基環；或當碳上存在兩個R_{51}基團時，該兩個R_{51}基團可形成側氧基；

R_{10}及R_{11}在每次出現時獨立地為C_1-C_6烷基、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基及吡啶基之雜芳基或選自苯基及萘基之芳基，其中該等雜芳基及芳基視情況經1至3個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代；且另外R_{11}可為H；或若氮上存在兩個R_{11}基團，則該兩個R_{11}基團連同其所連接之該氮一起可形成視情況包括諸如NH、NR_{12}、NR_{13}、O或S之另一雜原子之3-8員環；

R_{12}為H、C_1-C_6烷基、芳基或-SO_2-芳基，其中芳基各自視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代。

21. 如請求項20之化合物或鹽，其中該A環為苯基且具有下式：



，

其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_6烷

氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-烷氧基、苯氧基、-S(O_2)R_{10}、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯基或苯基C_1-C_4烷基，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；或

R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1、2、3或4個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素或C_1-C_4烷醯基之基團取代的雜環烷基或雜芳基環，其中該烷醯基視情況經至多3個鹵原子取代；或

R_4及R_5或R_5及R_6與其所連接之碳形成視情況經1至5個獨立地為鹵素、羥基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、CN或NO_2之基團取代的苯并環；或

該A環為視情況在可取代位置經以下基團取代之C_3-C_8環烷基：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、-S($O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-C(O)$NR_{11}R_{11}$、-NR_{11}C(O)R_{10}、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-C(O)$NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或-$SO_2NR_{11}R_{11}$，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-

C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；或

該A環為吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基或咪唑基之雜芳基，其各自視情況在一或多個可取代位置經鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、$-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$取代，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基團取代；或

該A環為吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基或硫嗎啉基-S,S-二氧化物之雜環烷基，其中該等以上環各自視情況在可取代位置經鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、羥基烷基、CN、苯氧基、$-S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6烷基)、$-NR_{11}R_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、C_0-C_3烷基CO_2R_{10}、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、苯基、苯基C_1-C_4烷基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$取代，其中該等以上基團之該等苯基部分視情況經一或多個獨立地為C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4鹵烷基或鹵素之基

團取代。

22. 如請求項20之化合物或鹽，其中該A環為各自視情況經鹵素或C_1-C_4鹵烷基取代之苯基或吡啶基。

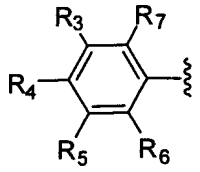
23. 如請求項20之化合物或鹽，其中

R_{50}為C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、C_2-C_6烷醯基、$OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}R_{11}$、$C(O)OR_{11}$-$SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基及萘基之芳基；其中該等以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基視情況經一或多個各自獨立之以下基團取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、羥基、羥基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、鹵基C_2-C_6烯基、鹵基C_2-C_6炔基、$-C(O)OR_{11}$、$-(C_1$-C_4烷基$)$-$C(O)OR_{11}$、$-CONR_{11}R_{11}$、$-OC(O)NR_{11}R_{11}$、$-NR_{11}C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}S(O)_2R_{10}$、$-OS(O)_2R_{10}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{11}C(O)R_{10}$、CN、$=N$-NHR_{12}、$-NR_{11}R_{11}$、$-SO_2NR_{11}R_{11}$、選自吡唑基、噻二唑基、三唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基、選自四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基及咪唑啶基之雜環烷基、C_3-C_6環烷基、選自苯基、苯并[d][1,3]間二氧雜環

戊烯基及萘基之芳基；其中該等以上提及之雜芳基、雜環烷基、環烷基及芳基取代基視情況經一或多個獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6鹵烷氧基或C_1-C_6鹵烷基之基團取代。

24. 如請求項23之化合物或鹽，其中該B環為視情況經-NR_{11}-C_2-C_6烷醯基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4烷氧基、胺基、C_1-C_4烷基胺基、C_1-C_4二烷基胺基、羥基C_1-C_4烷基、鹵基、CF_3、OCF_3或CN取代之吡唑基。

25. 如請求項24之化合物或鹽，其中該A環為：



，

其中

R_3、R_4、R_5、R_6、R_7各自獨立地為H、鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基、CN、羥基、C_1-C_4烷氧基、-C_1-C_3烷基-OH、-C_1-C_3烷基-C_1-C_4烷氧基、苯氧基、-$S(O_2)R_{10}$、-$SO_2NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、-$NR_{11}C(O)R_{10}$、-$NR_{11}SO_2R_{10}$、-O-$C(O)NR_{11}R_{11}$或C_2-C_4烷醯基；或

該A環為視情況在一或多個可取代位置經獨立地為鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、CF_3、OCF_3、羥基、CN、苯氧基、-SO_2-(C_1-C_6烷基)、-$NR_{11}R_{11}$、-$C(O)NR_{11}R_{11}$、

$-NR_{11}C(O)R_{10}$、$-NR_{11}SO_2R_{10}$、$-O-C(O)NR_{11}R_{11}$、C_2-C_6烷醯基、吡啶基、苯基或$-SO_2NR_{11}R_{11}$之基團取代的吡啶基，其中

R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_6烷基或苯基；且另外R_{11}可為H。

26. 如請求項25之化合物或鹽，其中

該A環為苯基，R_4為鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4鹵烷氧基或CN；且R_3、R_5、R_6及R_7為氫。

27. 如請求項25之化合物或鹽，其中該A環為視情況經一個鹵素或CF_3取代之吡啶基。

28. 如請求項25之化合物或鹽，其中至少一個R_{51}基團為鹵素。

29. 如請求項25之化合物或鹽，其中位於該B環α位之該兩個偕R_{51}基團均為H、均為鹵素或形成側氧基。

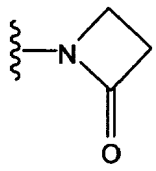
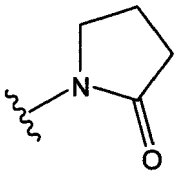
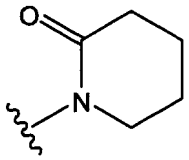
30. 如請求項25之化合物或鹽，其中

R_{50}為$NR_{11}R_{11}$或$-SO_2NR_{11}R_{11}$或$-S(O)_2R_{10}$或

視情況經C_1-C_4烷基取代之噁二唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代之C_3-C_6環烷基；或

視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、鹵素、$-OCH_2O-$、$-OCH_2CH_2O-$、噁唑啶酮基、咪唑基、噻唑基、$-NR_{11}-$環己基(其中該環己基視情況經$NR_{11}R_{11}$、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基取代)、吡唑基、四唑

基、吡咯啶酮基、$-NR_{11}R_{11}$、嗎啉基、、、或C_2-C_6烷醯基之基團取代的苯基；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之吡唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基取代之噻唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基取代之噁唑基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基或鹵素取代之苯并咪唑基；或

視情況經鹵素或C_1-C_4鹵烷基取代之C_2-C_6烯基；或

視情況經一或兩個獨立地為C_1-C_4烷基之基團取代的三唑基；或

視情況經鹵素或C_1-C_4烷氧基取代之C_2-C_6炔基；或

視情況經C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基取代之噻二唑基；或

視情況經一或多個獨立地為C_1-C_4烷基、鹵素或C_1-C_4烷氧基之基團取代的吡啶基；

其中R_{11}為H、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烷醯基，其中R_{11}之該等烷基部分視情況經一或兩個獨立地為$-CO_2$-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基-O-(C_1-C_4烷基)-CO_2H之基團取代。

31. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

32. 一種如請求項1之化合物或鹽之用途，其係用於製造治療神經退化性疾病之藥物。

33. 如請求項32之用途，其中該神經退化性疾病係選自阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)、擴散性路易體型阿茲海默氏症(diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、唐氏症候群(Down syndrome)、癡呆、輕度認知障礙(MCI)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、創傷性腦損傷、腦缺血性腦損傷、缺血性或出血性中風、荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病及腦類澱粉血管病。

34. 如請求項33之用途，其中該神經退化性疾病為阿茲海默氏症或擴散性路易體型阿茲海默氏症，且哺乳動物個體為人類。

35. 一種如請求項20之化合物或鹽之用途，其係用於製造供治療選自以下疾病的藥物：多發性硬化症、癌症、年齡相關黃斑退化、糖尿病性視網膜病及與青光眼或眼外傷相關之視網膜神經退化。

36. 一種如請求項31之醫藥組合物之用途，其係用於製造治療以下疾病之藥物：阿茲海默氏症、擴散性路易體型阿茲海默氏症、帕金森氏症、唐氏症候群、癡呆、輕度認知障礙(MCI)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、創傷性腦損傷、腦缺血性腦損傷、缺血性或出血性中風、荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病、腦類澱粉血管病、多發性硬化症、癌症、年齡相關黃斑退化、糖尿病性視網膜

病及與青光眼或眼外傷相關之視網膜神經退化。

37. 一種醫藥組合物，其包含如請求項20之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

38. 一種如請求項20之化合物或鹽之用途，其係用於製造治療神經退化性疾病之藥物。

39. 如請求項38之用途，其中該神經退化性疾病係選自阿茲海默氏症、擴散性路易體型阿茲海默氏症、帕金森氏症、唐氏症候群、癡呆、輕度認知障礙(MCI)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、創傷性腦損傷、腦缺血性腦損傷、缺血性或出血性中風、荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病及腦類澱粉血管病。

40. 如請求項39之用途，其中該神經退化性疾病為阿茲海默氏症或擴散性路易體型阿茲海默氏症，且哺乳動物個體為人類。

41. 一種如請求項20之化合物或鹽之用途，其係用於製造治療選自以下疾病的藥物：多發性硬化症、癌症、年齡相關黃斑退化、糖尿病性視網膜病及與青光眼或眼睛創傷相關之視網膜神經退化。

42. 一種如請求項37之醫藥組合物之用途，其係用於製造治療以下疾病之藥物：阿茲海默氏症、擴散性路易體型阿茲海默氏症、帕金森氏症、唐氏症候群、癡呆、輕度認知障礙(MCI)、肌萎縮性側索硬化(ALS)、創傷性腦損傷、腦缺血性腦損傷、缺血性或出血性中風、荷蘭型遺傳性腦出血併發類澱粉變性病、腦類澱粉血管病、多發

性硬化症、年齡相關黃斑退化、糖尿病性視網膜病、與青光眼或眼外傷相關之視網膜神經退化或癌症。

43. 一種化合物，其為

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(-)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈；

(+)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-甲腈；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲氧基環丙基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[c]吡唑；

5-環丙基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[c]吡唑；

(±)-6-(4-甲氧基苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

5,5-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-5,6,7,8-四氫-1H-4,7-環亞胺基吡唑并[4,3-b]氮呯；

6,6-二甲基-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,8-四氫-1H-4,7-環亞胺基吡唑并[3,4-c]氮呯；

(±)-6-苯基-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-

4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-10-[(5-氯噻吩-2-基)磺醯基]-6-苯基-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-外-6-(4-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-6-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-內-6-(4-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(1*H*-苯并咪唑-2-基)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(±)-5-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；

6-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；

5-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；

(±)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；

6-(4-氟苯基)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,5,6,7,8-六氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；

(±)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮；

(±)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(±)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑-10(1*H*)-酮；

(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；

(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；

(±)-10,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；

(±)-7-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(3-甲基異噁唑-5-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(±)-6,7,10,10-四氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-*c*]吡唑；

(+)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(-)-6-(3-氟苯基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(±)-6-(1,3-二甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1*H*-4,8-環亞胺基環辛并[*c*]吡唑；

(±)-9-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,7,8-四氫-4,7-環亞胺基環庚并[*c*]吡唑；

(±)-6-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(-)-7-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(+)-7-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]

吡唑；

(±)-6-(1,2,3-噻二唑-4-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

5-苯基-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

6-(吡啶-3-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,10,11-四氫-4,10-環亞胺基[1,3]苯并間二氧雜環戊烯并[5',6':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(-)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6,7-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-8-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[4',3':4,5]環庚并[1,2-b]吡啶；

(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[4',3':4,5]環庚并[1,2-b]吡啶；

(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(±)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(±)-8-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(±)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-(4-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(吡啶-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,10,11-四氫-4,10-環亞胺基[1,3]苯并間二氧雜環戊烯并[5',6':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-酮；

(-)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-3-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮；

(±)-6-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(-)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-5-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-[4-(1,3-噻唑-4-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

N-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]環己烷-1,2-二

胺；

(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[4',3':4,5]環庚并[1,2-c]吡啶；

(+)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-c]吡啶；

(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-c]吡啶；

(±)-8,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-[4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(3-溴苯基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-(1*H*-四唑-5-基)-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(-)-5,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡

唑；

(+)-5,10,10-三氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5,8-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-7-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-環丙基-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-

基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(-)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(+)-10-[(4-氯苯基)磺醯基]-6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]吡咯啶-2-酮；

(±)-4-{[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]胺基}丁酸甲酯；

(±)-4-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]嗎啉-3-酮；

(±)-(2-{[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]胺基}乙氧基)乙酸甲酯；

(±)-(2-{[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]胺基}乙氧基)乙酸；

(±)-N-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]-b-丙胺酸甲酯；

(±)-6-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑；

(±)-6,7-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(-)-5,8-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-5,8-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-7-氟-5-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-N-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]乙醯胺；

(±)-1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]氮雜環丁-2-酮；

(±)-1-[4-(10-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,7,8,9-六

氫-1H-4,8-環亞胺基環辛并[c]吡唑-6-基)苯基]乙酮；

(±)-6-(三氟甲基)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-7-(三氟甲基)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-6,7,10,10-四氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-7-氟-5-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-7-氟-5-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,10,11,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[2',1':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(±)-7-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-

4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-(4-氟苯基)-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

5,10,10-三氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-甲腈；

(+)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,10,11,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[2',1':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,10,11,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[2',1':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,8,9,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[1',2':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-13-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-7,8,9,12-四氫-7,12-環亞胺基萘并[1',2':4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-甲腈；

(-)-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-

4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-7-甲腈；

(+)-內-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(±)-6-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-[3-(三氟甲基)苯基]-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(-)-6-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-9-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-10-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-

四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-外-10-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,8,9-四氫-4,8-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-d][1,3]噻唑；

(-)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,8,9-四氫-4,8-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-d][1,3]噻唑；

(+)-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,8,9-四氫-4,8-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-d][1,3]噻唑；

(-)-9-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(+)-9-氟-12-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(-)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(+)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯；

(±)-外-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-

4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-外-10-氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

內-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(+)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯；

(±)-7-甲基-10-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,7,8,9-四氫-1H-4,8-環亞胺基環庚并[1,2-c:5,4-c']二吡唑；

(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-甲酸甲酯；

外-10-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-外-5,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

內-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(±)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5-氟-11-[(4-氟苯基)磺醯基]-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5-氟-11-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-9-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

(-)-9-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,10,11-四氫-1H-4,10-環亞胺基苯并[5,6]環辛并[1,2-c]吡唑；

外-8,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-8,10,10-三氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

內-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(-)-10-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(+)-10-溴-12-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,5,6,11-四氫-3H-5,11-環亞胺基苯并[4,5]環辛并[1,2-c]吡唑；

(±)-6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；

(-)-6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-7-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-7-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-6-醇；

(+)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；

(-)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；

(+)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-8-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(-)-(10*S*)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(+)-(10*S*)-5-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(-)-(10*S*)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(+)-(10S)-8-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-

1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10-醇；

(±)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(+)-11-[(4-氯苯基)磺醯基]-5-氟-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(-)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-

四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(+)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-6-溴-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-(11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-基)甲醇；

(±)-11-{[6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-8-甲酸甲酯；

(+)-6-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(+)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(-)-6-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(±)-8-(氟甲基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(-)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(+)-7-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基吡唑并[3',4':5,6]環庚并[1,2-b]吡啶；

(4R,9S)-6-(丙-1-炔-1-基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-外-5,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(+)-5,10-二氟-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-8-氯-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(±)-8-氯-N-羥基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-亞胺；

(±)-8-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(4S,9S,10R)-5,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(4R,9R,10R)-5,10-二氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺

醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-8-氯-N-甲氧基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-亞胺；

(±)-8-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

外-10-氟-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-8-氯-10-次甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5-(4-氟苯基)-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(±)-5-環丙基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-1,4,9,10-四氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑；

(-)-9-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(+)-9-甲基-11-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-

酮；

(-)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮；

(+)-9-甲基-11-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4,9-二氫-4,9-環亞胺基苯并[4,5]環庚并[1,2-c]吡唑-10(1H)-酮，

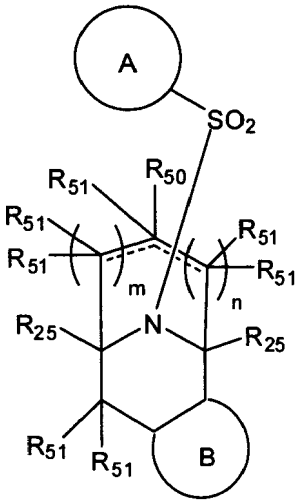
或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

四、指定代表圖：

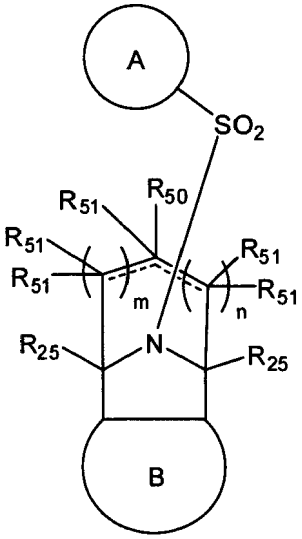
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

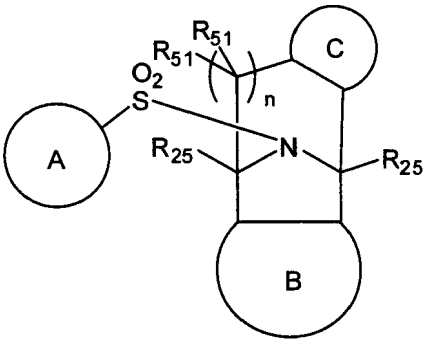
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



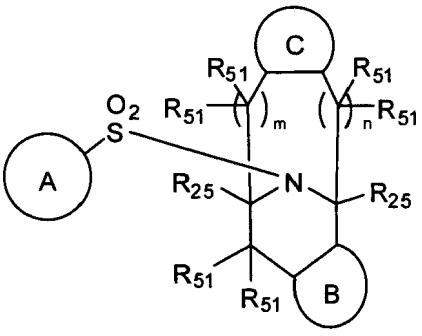
式1



式2



式3



式4