



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I659945 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：103103690

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07C235/64 (2006.01)

C07D213/79 (2006.01)

A61K31/196 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/31 美國

61/759,062

(71)申請人：維泰克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：哈迪達 儒雅 莎拉 賽賓娜 HADIDA-RUAH, SARA SABINA (US)；安德森 寇里 ANDERSON, COREY (US)；阿魯穆格 維札亞拉克斯米 ARUMUGAM, VIJAYALAKSMI (US)；亞斯甘 尤莉安娜 露希 ASGIAN, IULIANA LUCI (US)；貝爾 布萊恩 李察 BEAR, BRIAN RICHARD (US)；特明 安德亞斯 P. TERMIN, ANDREAS P. (US)；強森 詹姆斯 菲利浦 JOHNSON, JAMES PHILIP (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101855210A

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：47 項 圖式數：0 共 188 頁

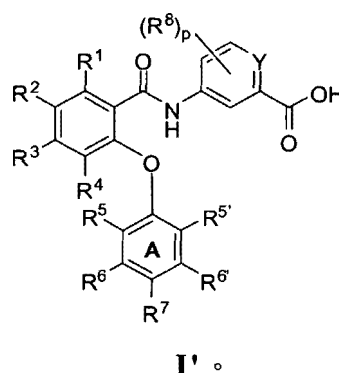
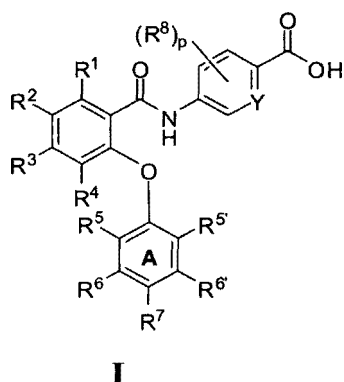
(54)名稱

作為鈉通道調節劑之醯胺

AMIDES AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

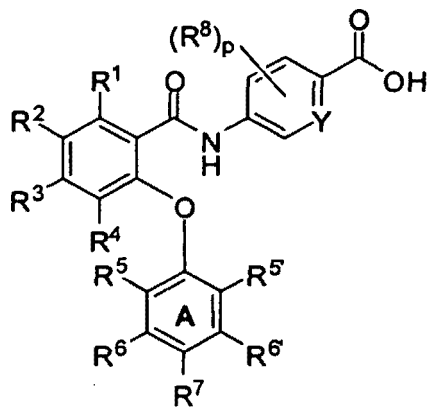
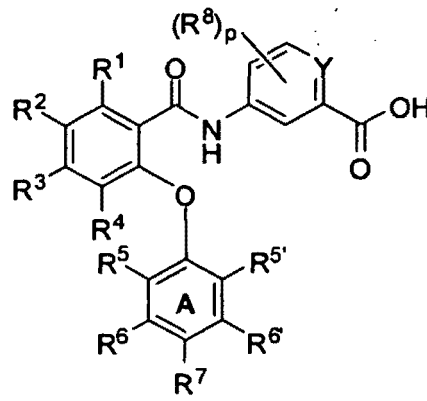
(57)摘要

本發明係關於用作鈉通道抑制劑之式 I 及 I' 之醯胺化合物或其醫藥上可接受之鹽：



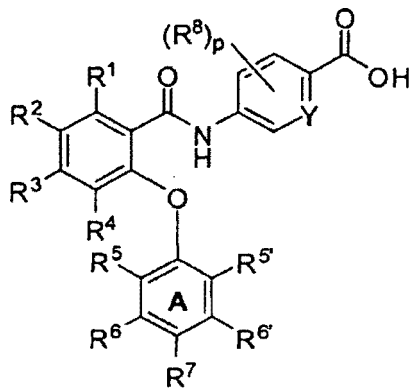
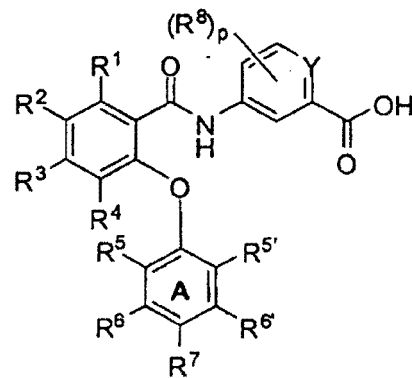
本發明亦提供包含本發明該等化合物之醫藥上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症(包括疼痛)之方法。

The invention relates to amide compounds of formula I and I' or pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as inhibitors of sodium channels:

**I****I'**

The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders, including pain.

特徵化學式：

**I****I'**

I659945

發明摘要

※ 申請案號： 103103690

C07C 235/64 (2006.01)

※ 申請日： 103/01/29

C07D 213/79 (2006.01)

※IPC 分類：**A61K 31/196** (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

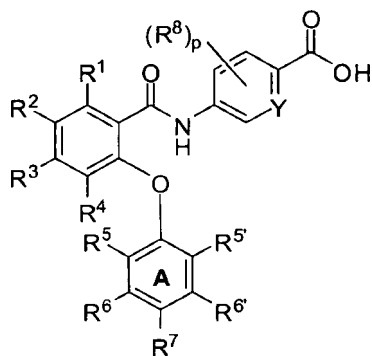
【發明名稱】

作為鈉通道調節劑之醯胺

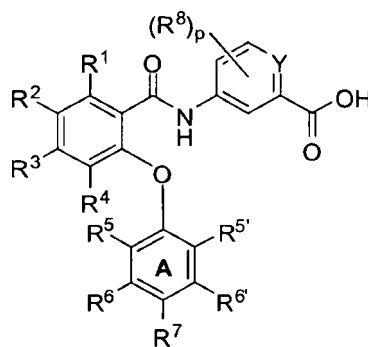
AMIDES AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

【中文】

本發明係關於用作鈉通道抑制劑之式I及I'之醯胺化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

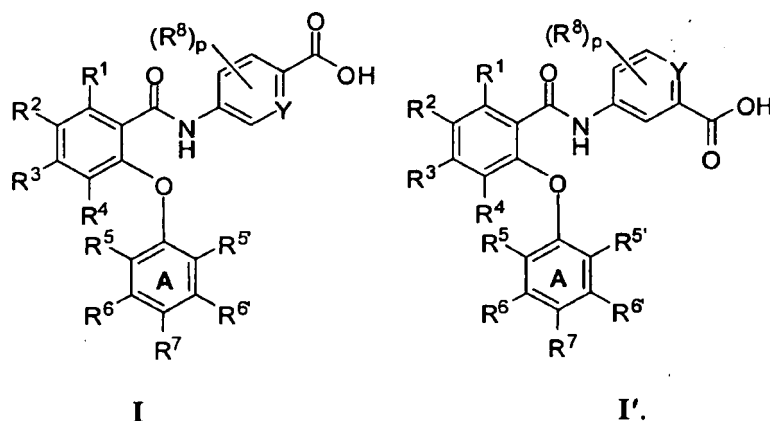


I'。

本發明亦提供包含本發明該等化合物之醫藥上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症(包括疼痛)之方法。

【英文】

The invention relates to amide compounds of formula I and I' or pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as inhibitors of sodium channels:



The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders, including pain.

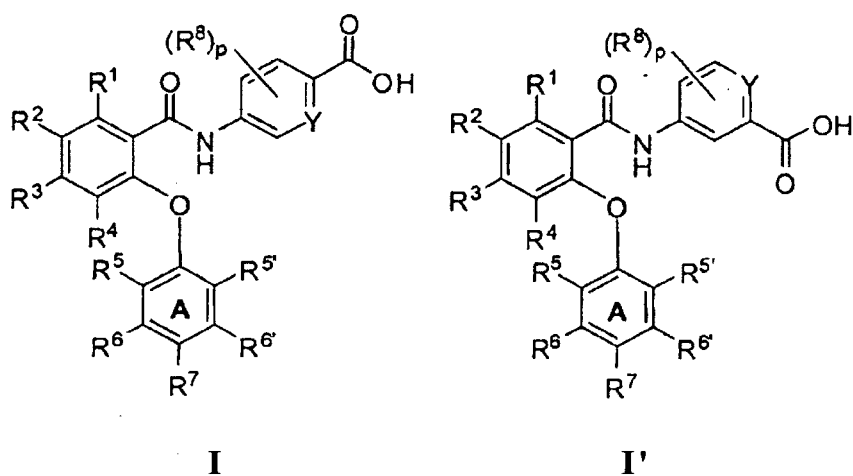
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為鈉通道調節劑之醯胺

AMIDES AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

【技術領域】

本發明係關於用作鈉通道抑制劑之化合物。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥上可接受之組合物及使用該等組合物治療包括疼痛之各種病症之方法。

【先前技術】

疼痛係允許健康動物避免組織損害及防止受傷組織之進一步損害之保護機制。然而，存在許多持續疼痛而超出其有用性之情況或患者將自抑制疼痛獲得益處之情況。神經病變疼痛係一種由對感覺神經之損傷引起之慢性疼痛形式(Dieleman, J.P.等人，Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): 第681頁至第688頁)。神經病變疼痛可分為兩類，即由對神經之廣泛性代謝損害引起之疼痛及由離散神經損傷引起之疼痛。代謝性神經病變包括皰疹後神經病變、糖尿病神經病變及藥物引起之神經病變。離散神經損傷適應症包括截斷術後疼痛、外科後神經損傷疼痛及神經擠壓損傷(如神經病變背痛)。

電壓門控型鈉通道(Voltage-gated sodium channel, Na_v)在疼痛信號傳導中起關鍵作用。 Na_v 係電信號傳導之關鍵生物媒介，此乃因其係許多可興奮細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動態電勢之快速上升之主要媒介者。該等通道在正常生理中之作用之證據、由鈉通道基因突變造成之病理狀態、動物模型中之臨床前研究及

已知鈉通道調節劑之臨床藥理均表明 Na_v 在痛覺中起主要作用(Rush, A.M.及T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $\text{Na}_v1.8$ Sodium Channels*. Mol Interv, 2007. 7(4): 第192頁至第195頁)；England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (12), 第1849頁至第1864頁(2008)；Krafte, D. S.及Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 8 (1), 第50頁至第56頁(2008))。 Na_v 係許多可興奮細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動態電勢之快速上升之主要媒介者，且因此對於彼等細胞中信號傳導之起始甚為重要(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 第三版(Sinauer Associates公司, Sunderland, MA, 2001))。由於 Na_v 在神經元信號之起始及傳播中所起之作用，減少 Na_v 電流之拮抗劑可防止或減少神經信號傳導，且 Na_v 通道早已視為在觀測到過度興奮之情況中減少疼痛之可能標靶(Chahine, M.、Chatelier, A.、Babich, O.及Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (2), 第144頁至第158頁(2008))。若干臨床上有用之止痛劑已鑑別為 Na_v 通道之抑制劑。局部麻醉藥(例如利多卡因(lidocaine))藉由抑制 Na_v 通道來止痛，且亦已提出其他化合物(例如卡巴馬平(carbamazepine)、樂命達(lamotrigine)及已證明可有效減少疼痛之三環抗抑鬱劑)藉由鈉通道抑制起作用(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, 第3頁至第9頁(2002)；Wang, G. K.、Mitchell, J.及Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222 (2), 第79頁至第90頁(2008))。

Na_v形成電壓門控型離子通道超家族之亞家族，並包含9種同種型，指定為Nav1.1至Nav1.9。九種同種型之組織定位極為不同。Nav1.4係骨骼肌之主要鈉通道，且Nav1.5係心肌細胞之主要鈉通道。Na_v 1.7、1.8及1.9主要定位至外周神經系統，而Na_v 1.1、1.2、1.3及1.6為在中央神經系統及外周神經系統二者中發現之神經元通道。九種同種型之功能性質類似，但其電壓依賴性質及動力學性質之細節不同(Catterall, W. A.、Goldin, A. L.及Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* **57** (4), 第397頁(2005))。

發現其之後，立即鑑別Na_v1.8通道為止痛之可能標靶(Akopian, A.N.、L. Sivilotti及J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): 第257頁至第262頁)。自此以來，顯示Na_v1.8為維持小DRG神經元中之動態電勢激發之鈉電流之最有意義載體(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. **22**(23): 第10277頁至第10290頁)。Na_v1.8對於受損神經元(如驅動神經病變疼痛之彼等)中之自發性激發係必要的(Roza, C.等人，The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Na_v1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): 第921頁至第926頁；Jarvis, M.F.等人，A-803467, a potent and selective Na_v1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 2007. **104**(20): 第8520頁至第8525頁；Joshi, S.K.等人，Involvement of the TTX-resistant sodium channel

Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): 第75頁至第82頁；Lai, J.等人，Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Na_v1.8. *Pain*, 2002. **95**(1-2): 第143頁至第152頁；Dong, X.W. 等人，Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na_v1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): 第812頁至第821頁；Huang, H.L. 等人，Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. **4**: 第33頁；Black, J.A.等人，Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. **64**(6): 第644頁至第653頁；Coward, K. 等人，Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): 第41頁至第50頁；Yiangou, Y.等人，SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. **467**(2-3): 第249頁至第252頁；Ruangsri, S. 等人，Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Na_v1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*. **286**(46): 第39836頁至第39847頁)。表現Na_v1.8之小DRG神經元包括對於疼痛信號傳導甚為重要之痛覺感受器。Na_v1.8係調介背根節之小神經元中之大振幅動態電勢之主要通道(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. **22**(23): 第10277頁至第10290頁)。Na_v1.8對於痛覺

感受器中之快速重複動態電勢及受損神經元之自發性活動係必要的。

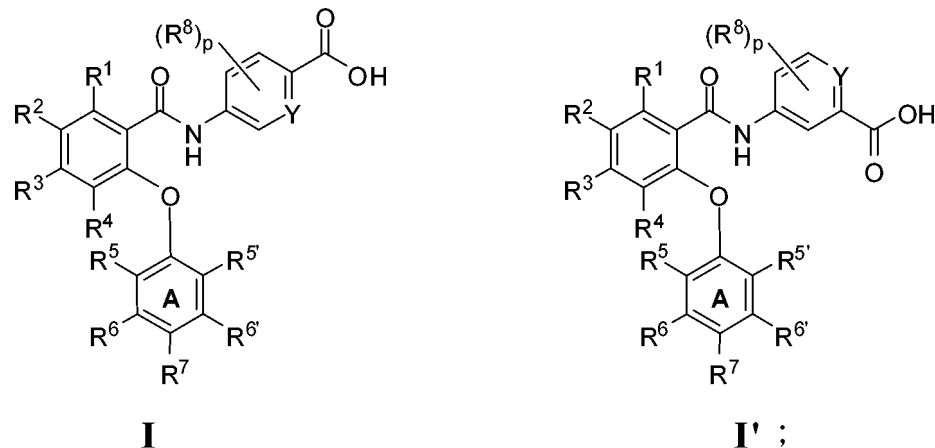
(Choi, J.S.及S.G. Waxman, Physiological interactions between $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol.***106**(6): 第3173頁至第3184頁；Renganathan, M.、T.R. Cummins及S.G. Waxman, Contribution of $\text{Na}_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. **86**(2)：第629頁至第640頁；Roza, C.等人，The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): 第921頁至第926頁)。在去極化或受損DRG神經元中， $\text{Na}_v1.8$ 似乎為過度興奮之主要驅動物(Rush, A.M.等人，A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. **103**(21): 第8245頁至第8250頁)。在一些動物疼痛模型中，已顯示 $\text{Na}_v1.8$ mRNA表現位準在DRG中有所增加(Sun, W.等人，Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. **135**(Pt 2): 第359頁至第375頁；Strickland, I.T.等人，Changes in the expression of $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. **12**(5): 第564頁至第572頁；Qiu, F.等人，Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.* **512**(2): 第61頁至第66頁)。

已知 Na_v 抑制劑之主要缺點係其治療窗口較差，且此可能係其缺乏同種型選擇性之結果。由於 $\text{Na}_v1.8$ 主要侷限於感受疼痛之神經元，

故選擇性 $\text{Na}_v1.8$ 阻斷劑不太可能誘導非選擇性 Na_v 阻斷劑常見之不良事件。因此，業內仍需要研發其他 Na_v 通道拮抗劑，較佳地更具 $\text{Na}_v1.8$ 選擇性、更強力且副效應較少之彼等。

【發明內容】

現已發現本發明之化合物及其醫藥上可接受之鹽及組合物可用作電壓門控型鈉通道之抑制劑。該等化合物具有通式**I**或式**I'**：



或其醫藥上可接受之鹽。

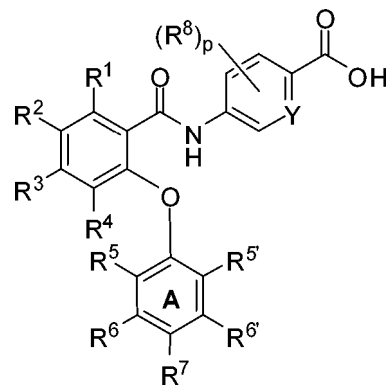
該等化合物及醫藥上可接受之組合物可用於治療包括(但不限於)以下之各種疾病、病症或病狀或減輕其嚴重性：慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁或心律不整。

【圖式簡單說明】

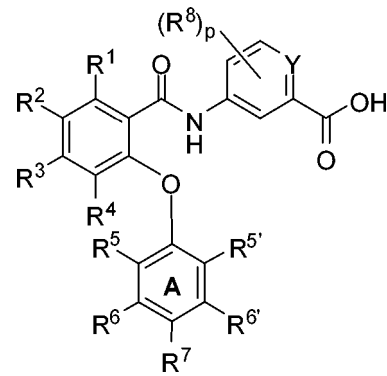
無

【實施方式】

在一態樣中，本發明提供式**I**或式**I'**之化合物：



I



I' ;

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N

R¹係H、鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R²係H、鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R³係H、鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁴係H、鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁵係H、鹵素、CN或-X-R^x；

R^{5'}係H、鹵素、CN或-X-R^x；

R⁶係H、鹵素、CN或-X-R^x；

R^{6'}係H、鹵素、CN或-X-R^x；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X 係鍵或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3-C_8 環脂族，其中該 C_3-C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

p 係0至4且包括0及3之整數；且

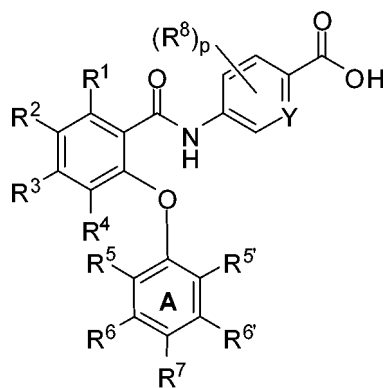
前提條件係排除以下化合物：

3-甲基-4-[(2-苯氧基苯甲醯基)胺基]-苯甲酸；

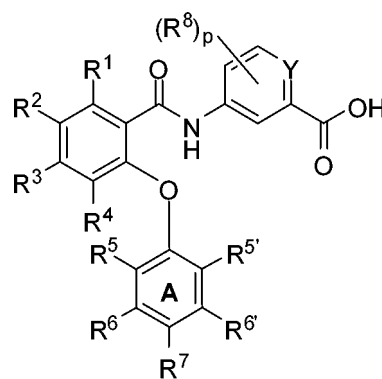
4-[(2-苯氧基苯甲醯基)胺基]-苯甲酸；及

5-氯-2-甲氧基-4-[(2-苯氧基苯甲醯基)胺基]-苯甲酸。

在另一態樣中，本發明提供式I或式I'之化合物：



I



I' ;

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y 係C或N

R^1 係H、鹵素、CN或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置

換；

R^2 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^4 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{5'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^6 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{6'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

出於本發明之目的，根據元素週期表，CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版來鑑別化學元素。另外，有機化學之一般原則係闡述於「Organic Chemistry,」 Thomas Sorrell, University

Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry,」第5版: Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，其全部內容均以引用方式併入本文中。

如本文所闡述，本發明之化合物可視需要經一或多個取代基取代，如本文所概述，或如由本發明之特定類別、亞類及種類所例示。如本文中所闡述，式I或式I'中之變量 R^1 至 R^8 涵蓋具體基團，例如烷基及環烷基。如熟習此項技術者將認識到，本發明所預期之取代基之組合係可形成穩定或化學上可行之化合物之彼等組合。本文所使用之術語「穩定」係指如下化合物：在出於本文所揭示之一或多個目的而經受允許其產生、檢測、且較佳其回收、純化及使用之條件時，其並不發生實質性變化。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物係如下化合物：其在40°C或更低之溫度下、在不存在水分或其他化學反應條件下保持至少一週時並不發生實質性變化。

片語「視情況經取代」可與片語「經取代或未經取代」互換使用。一般而言，術語「經取代」(不論前面是否存在術語「視需要」)係指用指定取代基基團置換給定結構中之氫基團。具體取代基係闡述於上文定義中及下文對化合物及其實例之說明中。除非另有所指，否則視需要經取代之基團可在該基團之每一可取代位置處具有取代基，且在任一給定結構中之一個以上之位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。環取代基(例如雜環烷基)可結合至另一環(例如環烷基)，以形成螺-雙環系統，例如兩個環共享一個共同原子。如熟習此項技術者將認識到，本發明所預期之取代基之組合係可形成穩定或化學上可行之化合物之彼等組合。

本文所使用之片語「最多」係指0或等於或小於在片語後面之數之任一整數。例如，「最多4」意指0、1、2、3及4中之任一者。

本文所使用之術語「脂肪族」、「脂肪族基團」或「烷基」意指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(即，無支鏈)或具支鏈、經取代或未經取代之烴鏈。除非另有說明，否則脂族基團含有1個至20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1個至10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1個至8個脂族碳原子。在再其他實施例中，脂族基團含有1個至6個脂族碳原子，且在又其他實施例中，脂族基團含有1個至4個脂族碳原子。適宜脂族基團包括(但不限於)直鏈或具支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基。

術語「環脂族」或「環烷基」意指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但並非芳香族的且與分子之其餘部分具有單一附接點的單環烴環或多環烴環系統。本文所使用之術語「多環系統」包括形成至少兩個環之雙環及三環4員至12員結構，其中兩個環共用至少一個原子(例如共用2個原子)，包括稠合、橋接或螺環系統。

本文所使用之術語「鹵素」或「鹵基」意指F、Cl、Br或I。

除非另有說明，否則本文所使用之術語「雜環」、「雜環基」、「雜環脂族」、「雜環烷基」或「雜環的」意指其中一或多個環成員中之一或多個環原子係獨立選擇之雜原子之非芳香族、單環、雙環或三環系統。雜環的環可為飽和的，或可含有一或多個不飽和鍵。在一些實施例中，「雜環」、「雜環基」、「雜環脂族」、「雜環烷基」或「雜環的」基團具有3個至14個環成員，其中一或多個環成員係獨立地選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且環系統中之每個環含有3個至7個環成員。

術語「雜原子」意指氧、硫、氮、磷或矽(包括：氮、硫、磷或矽之任一氧化形式；任一鹼性氮之四級銨化形式或；雜環之可取代氮，例如N(如3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH(如吡咯啉基中)或NR⁺(如N-取代之吡咯啉基中))。

本文所使用之術語「不飽和」意指部分具有一或多個不飽和單元但並非芳香族的。

本文所使用之術語「烷氧基」或「硫代烷基」係指藉助氧(「烷氧基」)或硫(「硫代烷基」)原子附接至主碳鏈之如先前所定義之烷基。

單獨使用或作為較大部分(如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳基氧基烷基」中)之一部分使用之術語「芳基」係指具有總共5個至14個環碳原子之單環、雙環及三環系統，其中該系統中之至少一個環係芳香族的，且其中該系統中之每個環含有3個至7個環碳原子。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

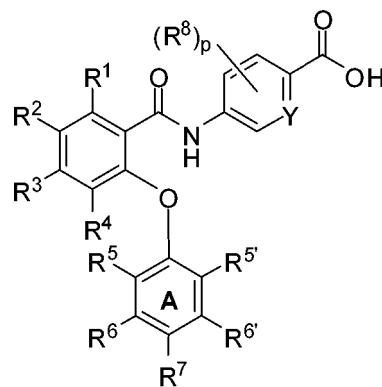
單獨使用或作為較大部分(如「雜芳烷基」或「雜芳基烷氧基」中)之一部分使用之術語「雜芳基」係指具有總共5個至14個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中之至少一個環係芳香族的，該系統中之至少一個環含有一或多個雜原子，且其中該系統中之每個環含有3個至7個環成員。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳香族」互換使用。

除非另有說明，否則本文所繪示之結構亦意欲包括該結構之所有異構體(例如鏡像異構體、非鏡像異構體及幾何(或構象))形式；例如，每一不對稱中心之R及S構形，(Z)及(E)雙鍵異構體，及(Z)及(E)構象異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及鏡像異構體、非鏡像異構體及幾何(構象)混合物均屬於本發明範圍內。除非另有說明，否則本發明化合物之所有互變異構體形式均屬於本發明範圍內。因此，本發明之範圍內包括式I及式I'之化合物之互變異構體。若適當，該等結構亦包括式I及式I'之化合物或鹽之兩性離子形式。

另外，除非另有說明，否則本文所繪示之結構亦意欲包括僅在存在一或多個同位素富集或同位素標記之原子時不同之化合物。同位

素標記之化合物可具有一或多個經具有自然界中常見之原子質量或質量數之原子置換之原子。式I及式I'之化合物中所存在之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 及 ^{18}F 。某些同位素標記之式I及式I'之化合物除用作治療劑以外亦可在藥物及/或基質組織分佈分析中用作分析工具或在其他生物分析中用作探針。在本發明之一態樣中，考慮到其易於檢測可使用氘化(例如 ^3H)及碳-14 (例如 ^{14}C)同位素。在本發明之另一態樣中，用諸如氘(例如 ^2H)等較重同位素置換一或多個氫原子可提供某些治療優勢。

在各式及各圖中，諸如下式中橫斷環並鍵結至R基團之直線：



意指R基團，即R⁸基團可如化學價允許來鍵結至該環之任一碳。

在如(例如) X、R^x、R¹、R²、R³、R⁴或R⁸之術語之定義中，當CH₂單元(或可互換地，亞甲基單元)可經-O-置換時，其意欲包括任何CH₂單元，包括末端甲基內之CH₂。例如，CH₂CH₂CH₂OH係屬於C₁-C₆烷基定義內，其中最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，此乃因末端甲基之CH₂單元已經-O-置換。

在一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中R¹係H。在另一實施例中，R¹係鹵素。在另一實施例中，R¹係

CN。在另一實施例中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^1 係 CF_3 。在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中 R^2 係H。在另一實施例中， R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係H、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中 R^3 係H。在另一實施例中， R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。在另一實施例中， R^3 係第三丁基、Cl、 CF_3 或 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中 R^4 係H。在另一實施例中， R^4 係鹵素。在另一實施例中， R^4 係CN。在另一實施例中， R^4 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^4 係 CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中 R^5 係H。在另一實施例中， R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實

施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係CH₃。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中， R^5 係OCH₃。在另一實施例中， R^5 係CH₂OH。在另一實施例中， R^5 係OCF₃。在另一實施例中， R^5 係OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中 $R^{5'}$ 係H。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係Cl。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係F。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CN。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CH₃。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCH₃。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CH₂OH。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCF₃。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義， R^6 係H。在另一實施例中， R^6 係鹵素。在另一實施例中， R^6 係Cl。在另一實施例中， R^6 係F。在另一實施例中， R^6 係CN。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中

該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R⁶係CH₃。在另一實施例中，R⁶係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁶係OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中R^{6'}係H。在另一實施例中，R^{6'}係鹵素。在另一實施例中，R^{6'}係Cl。在另一實施例中，R^{6'}係F。在另一實施例中，R^{6'}係CN。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R^{6'}係CH₃。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R^{6'}係OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中R⁷係H。在另一實施例中，R⁷係鹵素。在另一實施例中，R⁷係Cl。在另一實施例中，R⁷係F。在另一實施例中，R⁷係CN。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R⁷係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中，R⁷係CF₃。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₃、

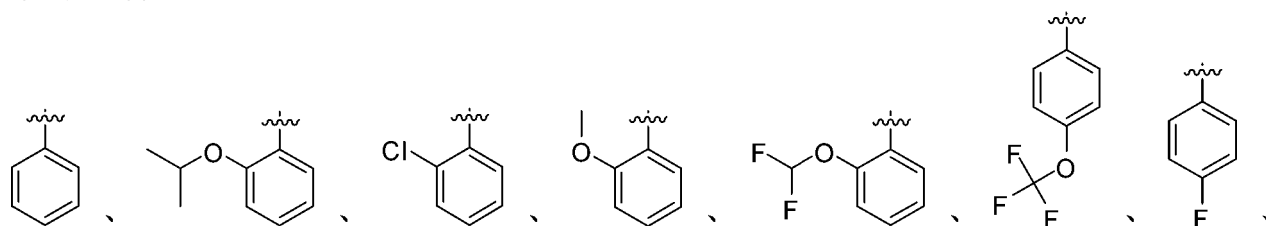
OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。

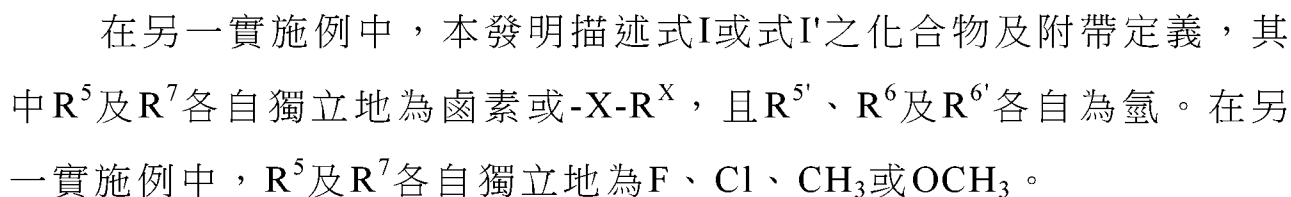
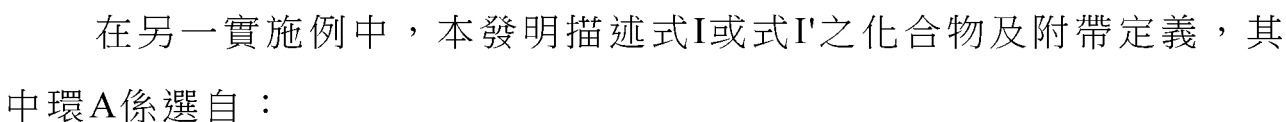
在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物，其中 R^7 係- $\text{X}-\text{R}^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係- $\text{X}-\text{R}^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中 R^7 係- $\text{X}-\text{R}^X$ ，其中X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係- $\text{X}-\text{R}^X$ ，其中X係 OCH_2 ，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係OH。

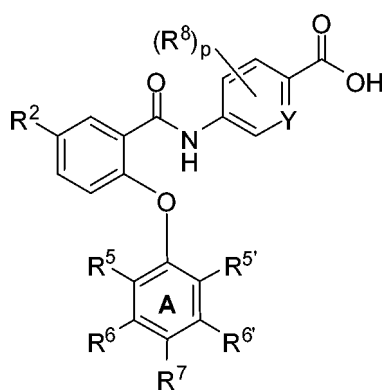
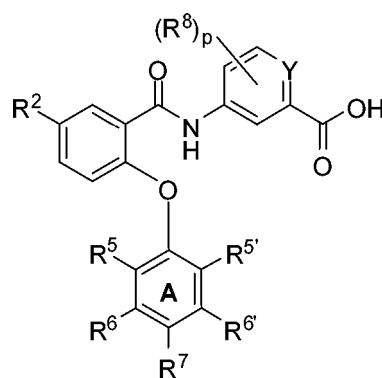
在另一實施例中，本發明描述式I或式I'之化合物及附帶定義，其中環A係選自：





在一實施例中，本發明特徵為式I或式I'之化合物及附帶定義，其中Y係N。在另一實施例中，Y係C。

在另一態樣中，本發明提供式**I-A**或式**I'-A**之化合物：

**I-A****I'-A**

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N

R²係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁵係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R^{5'}係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R⁶係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R^{6'}係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R⁷係H、鹵素、CN或-X-R^X；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^X不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式式I-A或式I'-A之化合物及附帶

定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶定義，其中 R^5 係H。在另一實施例中， R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶定義，其中 $R^{5'}$ 係H。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係Cl。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係F。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CN。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6

烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R^{5'}係CH₃。在另一實施例中，R^{5'}係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R^{5'}係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中，R^{5'}係OCH₃。在另一實施例中，R^{5'}係CH₂OH。在另一實施例中，R^{5'}係OCF₃。在另一實施例中，R^{5'}係OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或之式I'-A化合物及附帶定義，R⁶係H。在另一實施例中，R⁶係鹵素。在另一實施例中，R⁶係Cl。在另一實施例中，R⁶係F。在另一實施例中，R⁶係CN。在另一實施例中，R⁶係-X-R^X。在另一實施例中，R⁶係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中，R⁶係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R⁶係CH₃。在另一實施例中，R⁶係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁶係OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶定義，其中R^{6'}係H。在另一實施例中，R^{6'}係鹵素。在另一實施例中，R^{6'}係Cl。在另一實施例中，R^{6'}係F。在另一實施例中，R^{6'}係CN。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R^{6'}係CH₃。在另一實施例中，R^{6'}係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R^{6'}係OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶

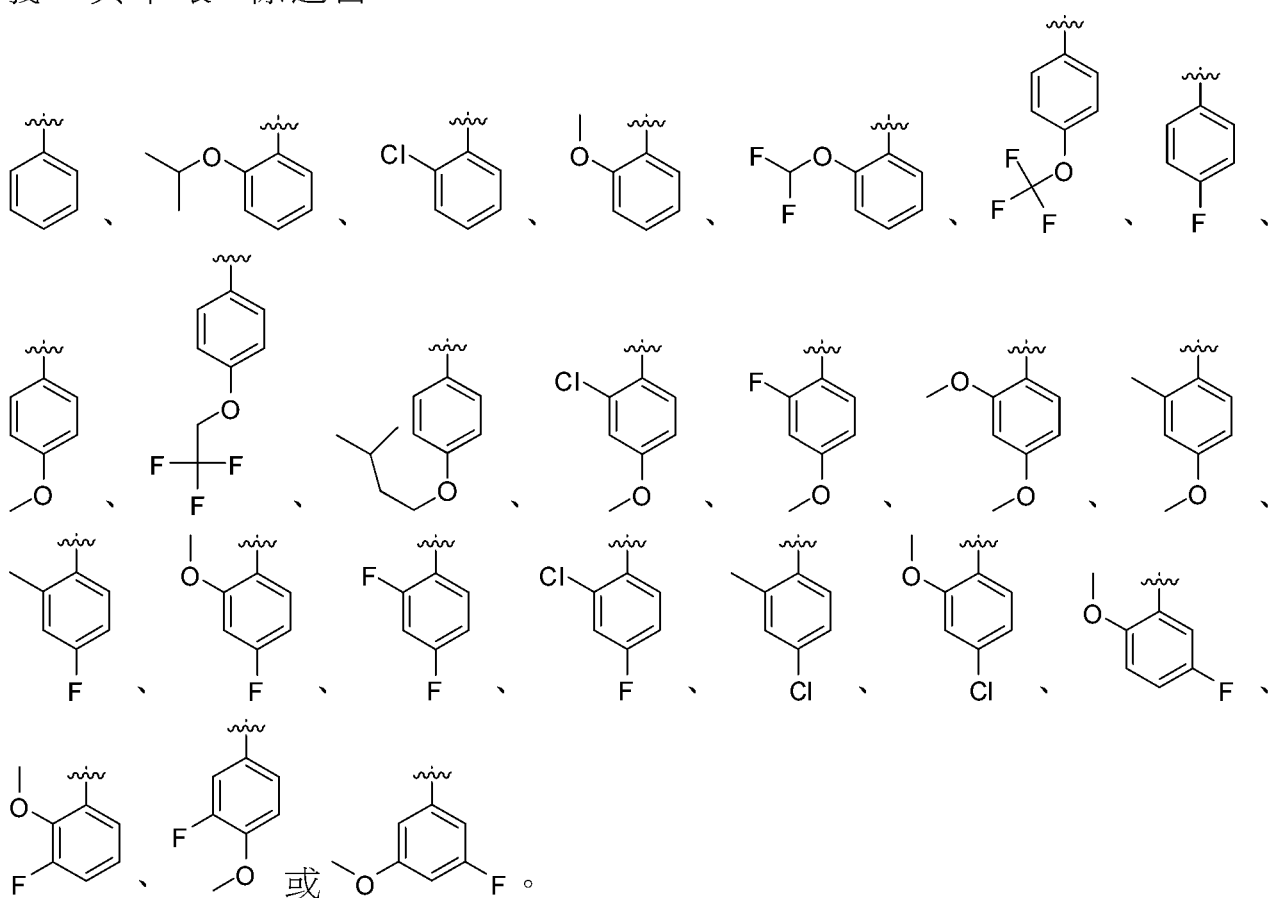
定義，其中 R^7 係H。在另一實施例中， R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中， R^7 係CF₃。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

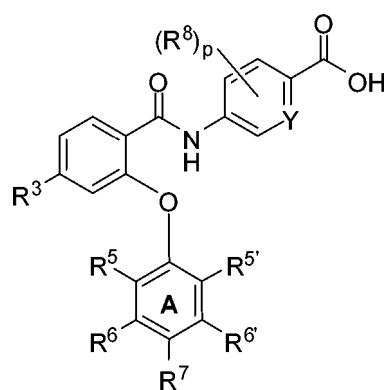
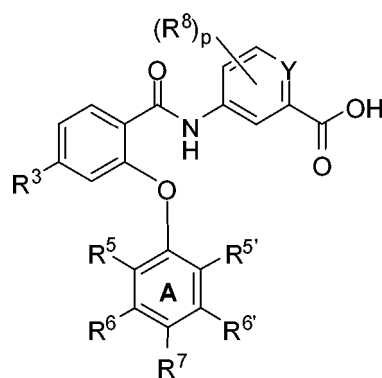
在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係OCH₂，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-A或式I'-A之化合物及附帶

在另一實施例中，本發明描述式I-A或式I'-A之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式**I-B**或式**I'-B**之化合物：

**I-B****I'-B**

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R³係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁵係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R^{5'}係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R⁶係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R^{6'}係H、鹵素、CN或-X-R^X；

R⁷係H、鹵素、CN或-X-R^X；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^X不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定

義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。在另一實施例中， R^3 係第三丁基、Cl、 CF_3 或 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中 R^5 係H。在另一實施例中， R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。在另一實施例中， R^5 係F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中 $R^{5'}$ 係H。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係Cl。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係F。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CN。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，

$R^{5'}$ 係 CH_3 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經 $-O-$ 置換。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 OCH_3 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 CH_2OH 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 OCF_3 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $OCHF_2$ 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義， R^6 係 H 。在另一實施例中， R^6 係鹵素。在另一實施例中， R^6 係 Cl 。在另一實施例中， R^6 係 F 。在另一實施例中， R^6 係 CN 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^6 係 CH_3 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經 $-O-$ 置換。在另一實施例中， R^6 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中 $R^{6'}$ 係 H 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 Cl 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 F 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 CN 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 CH_3 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經 $-O-$ 置換。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 H 。在另一實施例中， R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7

係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中， R^7 係CF₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。在另一實施例中， R^7 係F、Cl、CH₃或OCH₃。

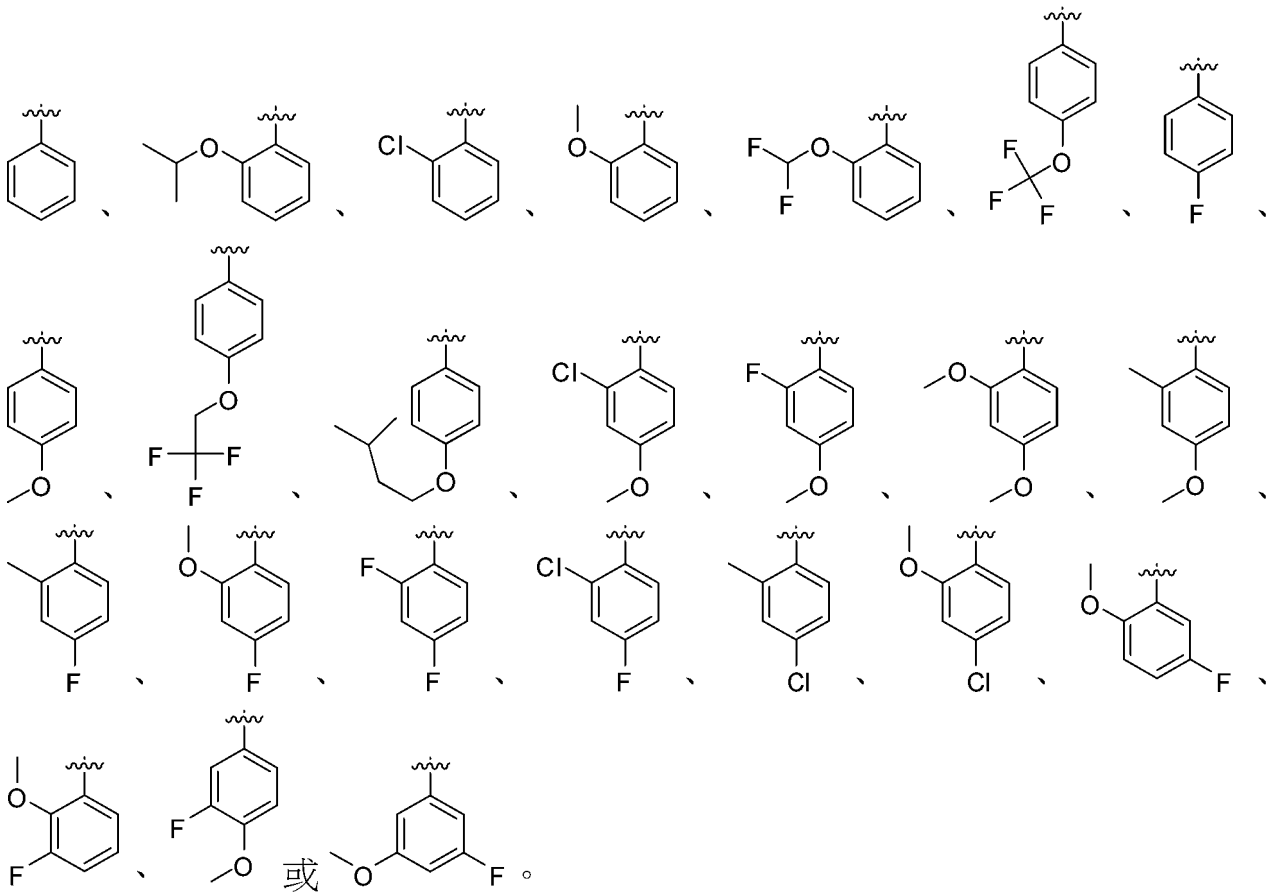
在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係OCH₂，且 R^X 係環丙基。

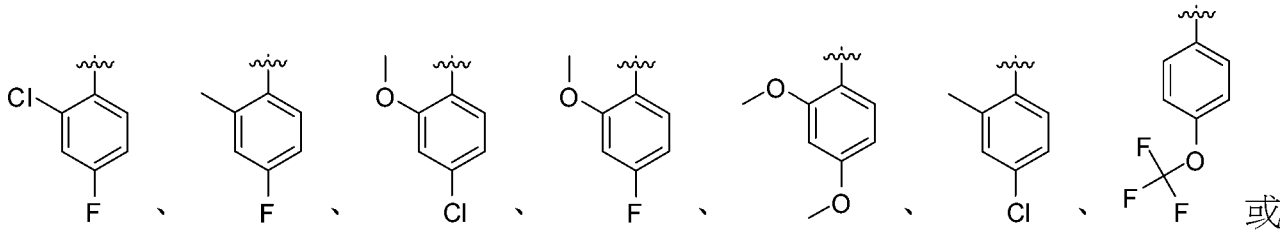
在另一實施例中，本發明特徵為式I-B或式I'-B之化合物及附帶定

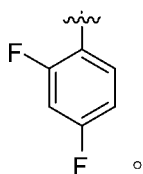
義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-B或式I'-B之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



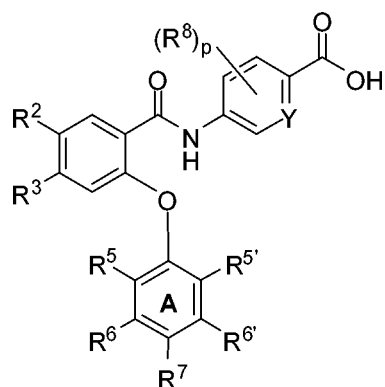
在另一實施例中，環A係選自：



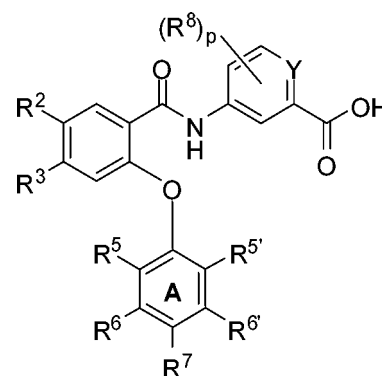


在另一實施例中， R^5 及 R^7 各自獨立地為F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 。

在另一態樣中，本發明提供式**I-C**或式**I'-C**之化合物：



I-C



I'-C

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{5'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^6 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{6'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩

個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且
 p 係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係H、鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。在另一實施例中， R^3 係第三丁基、Cl、 CF_3 或 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中 R^5 係H。在另一實施例中， R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一

實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係CH₃。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中， R^5 係OCH₃。在另一實施例中， R^5 係CH₂OH。在另一實施例中， R^5 係OCF₃。在另一實施例中， R^5 係OCHF₂。在另一實施例中， R^5 係F、Cl、CH₃或OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中 $R^{5'}$ 係H。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係Cl。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係F。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CN。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CH₃。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCH₃。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CH₂OH。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCF₃。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義， R^6 係H。在另一實施例中， R^6 係鹵素。在另一實施例中， R^6 係Cl。在另一實施例中， R^6 係F。在另一實施例中， R^6 係CN。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存

在。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^6 係 CH_3 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^6 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中 $R^{6'}$ 係H。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係Cl。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係F。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係CN。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 CH_3 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中 R^7 係H。在另一實施例中， R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6

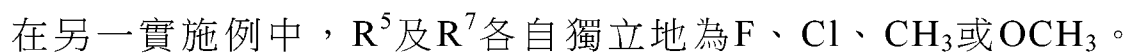
烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。在另一實施例中，R⁷係F、Cl、CH₃或OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物，其中R⁷係-X-R^X，其中X係鍵，且R^X係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中X係鍵，且R^X係環丙基。

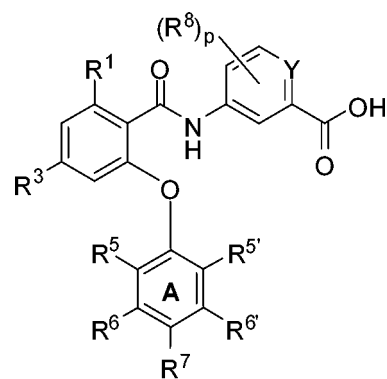
在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中R⁷係-X-R^X，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且R^X係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中X係OCH₂，且R^X係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-C或式I'-C之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式**I-D**或式**I'-D**之化合物：



I-D

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^1 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{5'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^6 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{6'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中 R^1 係鹵素。在另一實施例中， R^1 係CN。在另一實施例

中， R^1 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^1 係 CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中 R^5 係H。在另一實施例中， R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中 $R^{5'}$ 係H。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係Cl。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係F。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係CN。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，

$R^{5'}$ 係 CH_3 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經 $-O-$ 置換。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 OCH_3 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 CH_2OH 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 OCF_3 。在另一實施例中， $R^{5'}$ 係 $OCHF_2$ 。

在另一實施例中，本發明特徵為式 I-D 或之式 I'-D 化合物及附帶定義， R^6 係 H 。在另一實施例中， R^6 係鹵素。在另一實施例中， R^6 係 Cl 。在另一實施例中， R^6 係 F 。在另一實施例中， R^6 係 CN 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代。在另一實施例中， R^6 係 CH_3 。在另一實施例中， R^6 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經 $-O-$ 置換。在另一實施例中， R^6 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式 I-D 或式 I'-D 之化合物及附帶定義，其中 $R^{6'}$ 係 H 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係鹵素。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 Cl 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 F 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 CN 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 CH_3 。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經 $-O-$ 置換。在另一實施例中， $R^{6'}$ 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式 I-D 或式 I'-D 之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 H 。在另一實施例中， R^7 係鹵素。在另一實施例中，

R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中， R^7 係CF₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

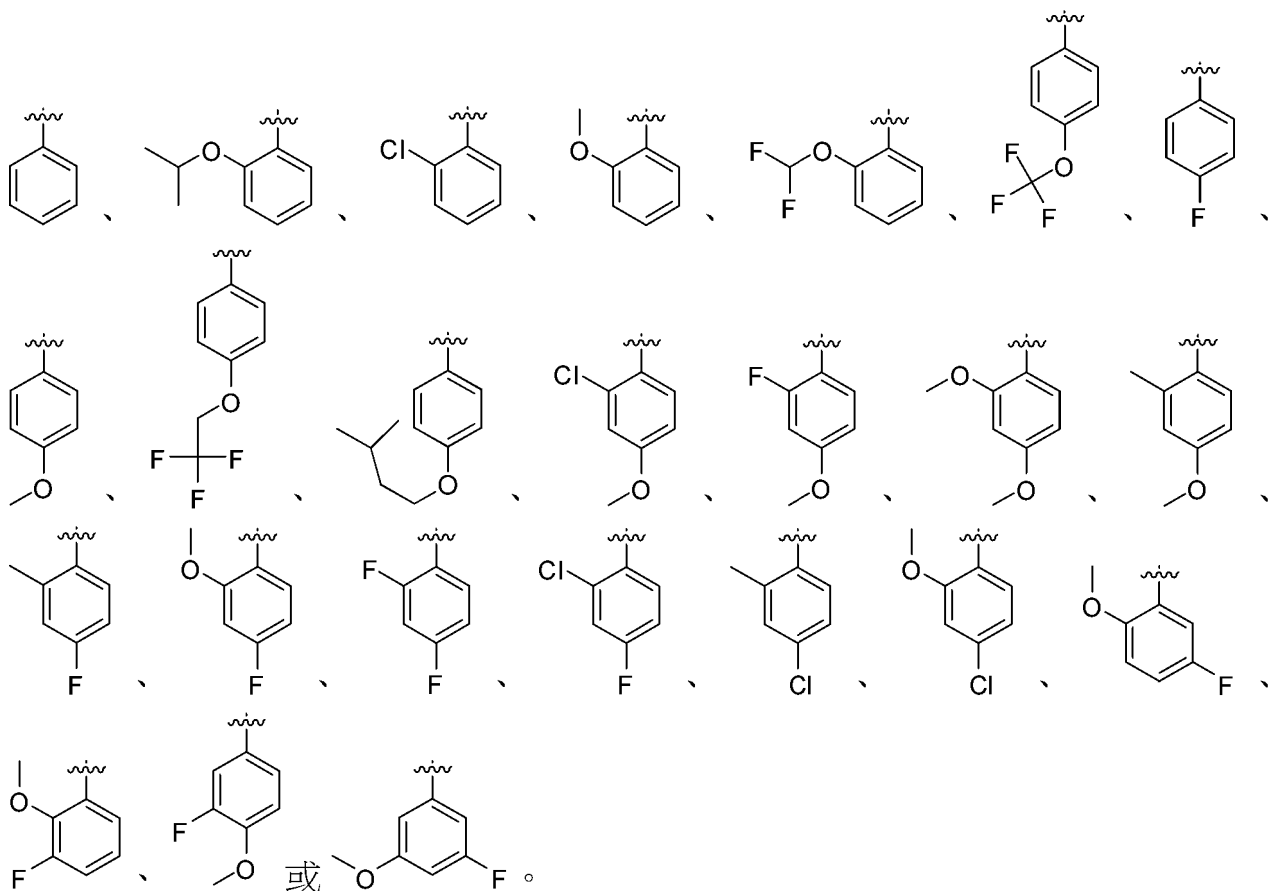
在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係OCH₂，且 R^X 係環丙基。

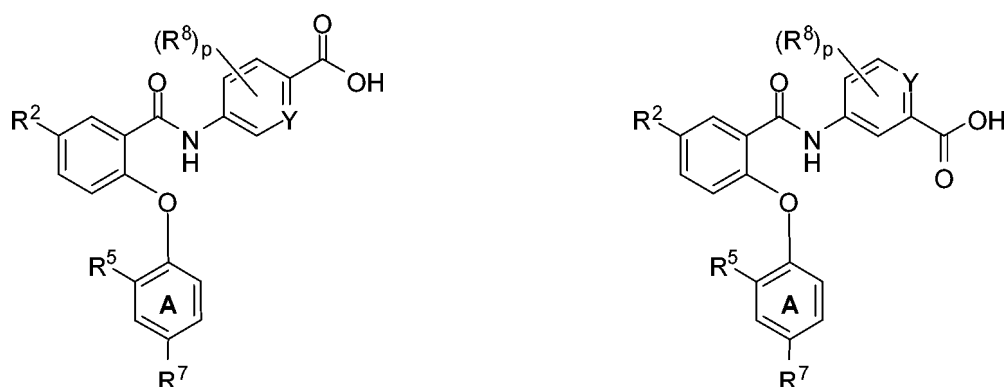
在另一實施例中，本發明特徵為式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。

在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-D或式I'-D之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-E或式I'-E之化合物



I-E

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3-C_8 環脂族，其中該 C_3-C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

I'-E

在另一實施例中，本發明特徵為式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，其中 R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係CH₃。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中， R^5 係OCH₃。在另一實施例中， R^5 係CH₂OH。在另一實施例中， R^5 係OCF₃。在另一實施例中， R^5 係OCHF₂。

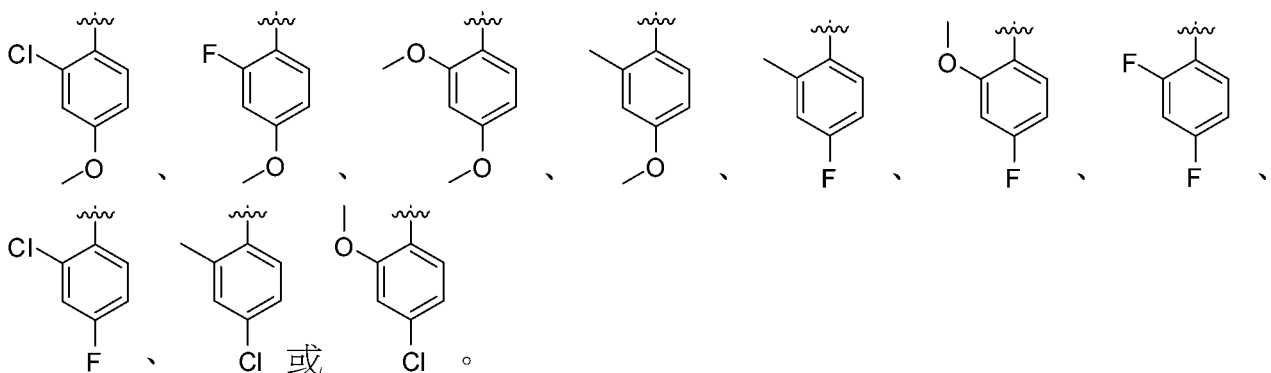
在另一實施例中，本發明特徵為式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中， R^7 係CF₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-E或式I'-E之化合物，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係 C_3-C_8 環脂族，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

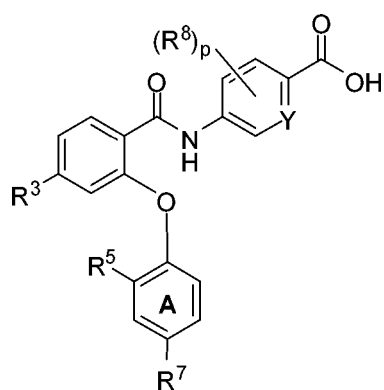
在另一實施例中，本發明描述式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^X 係 C_3-C_8 環脂族，且該 C_3-C_8 環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係 OCH_2 ，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係OH。

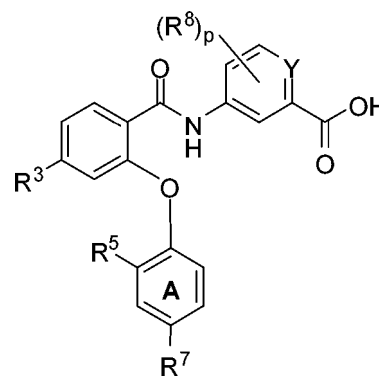
在另一實施例中，本發明描述式I-E或式I'-E之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-F或式I'-F之化合物：



I-F



I'-F

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R³係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁵係鹵素、CN或-X-R^X；

R⁷係鹵素、CN或-X-R^X；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^X不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，其中R³係鹵素。在另一實施例中，R³係Cl。在另一實施例中，R³

係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係CF₃。在另一實施例中， R^3 係CF₂CF₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，其中 R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X-R^X。在另一實施例中， R^5 係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中， R^5 係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係CH₃。在另一實施例中， R^5 係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃或OCH(CH₃)₂。在另一實施例中， R^5 係OCH₃。在另一實施例中， R^5 係CH₂OH。在另一實施例中， R^5 係OCF₃。在另一實施例中， R^5 係OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X-R^X。在另一實施例中， R^7 係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中， R^7 係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中， R^7 係CF₃。在另一實施例中， R^7 係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6

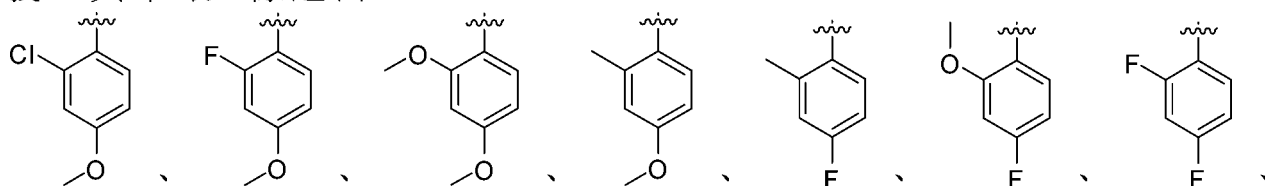
個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

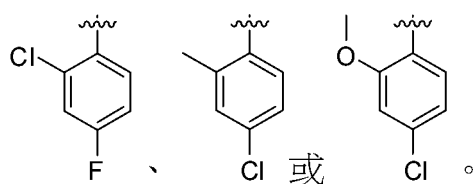
在另一實施例中，本發明特徵為式I-F或式I'-F之化合物，其中R⁷係-X-R^X，其中X係鍵，且R^X係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中X係鍵，且R^X係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，其中R⁷係-X-R^X，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且R^X係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^X，其中X係OCH₂，且R^X係環丙基。

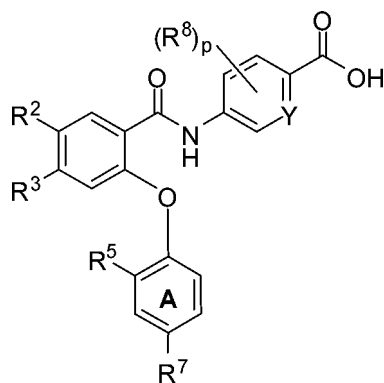
在另一實施例中，本發明特徵為式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，其中p係0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-F或式I'-F之化合物及附帶定義，其中環A係選自：

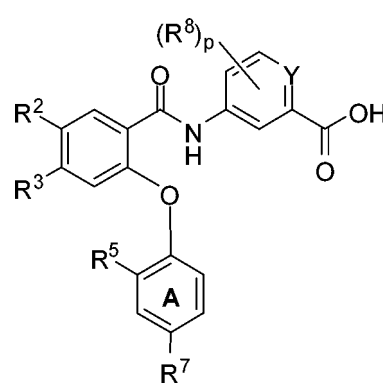




在另一態樣中，本發明提供式 **I-G** 或式 **I'-G** 之化合物：



I-G



I'-G

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中 R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或

$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 OCHF_2 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ 。在另一實施例中， R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中 R^{X} 不存在。在另一實施例中， R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中 R^{X} 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中 R^{X} 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中 R^{X} 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。

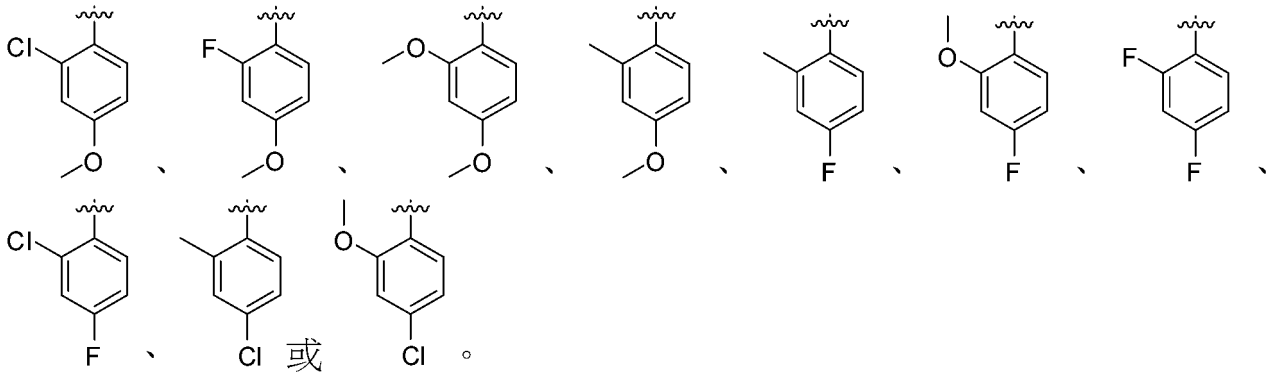
在另一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物，其中 R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中X係鍵，且 R^{X} 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中X係鍵，且 R^{X} 係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$ ，其中X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^{X} 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及

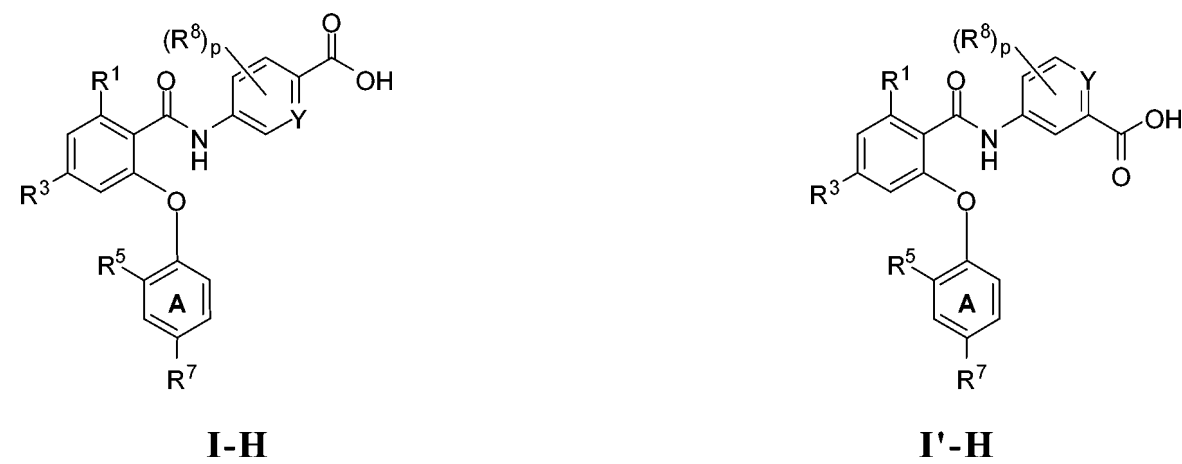
C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係OCH₂，且R^x係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-G或式I'-G之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-H或式I'-H之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^1 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中 R^1 係鹵素。在另一實施例中， R^1 係CN。在另一實施例中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^1 係 CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3

係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中 R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。

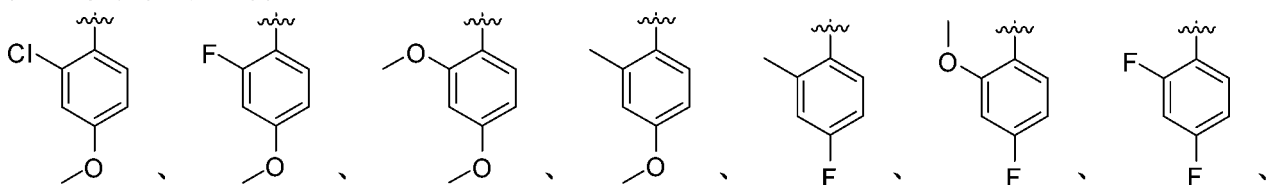
在另一實施例中， R^7 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

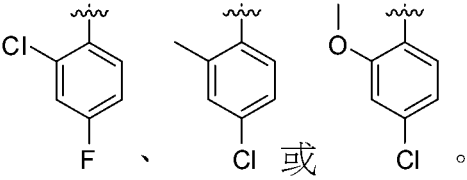
在另一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係 OCH_2 ，且 R^X 係環丙基。

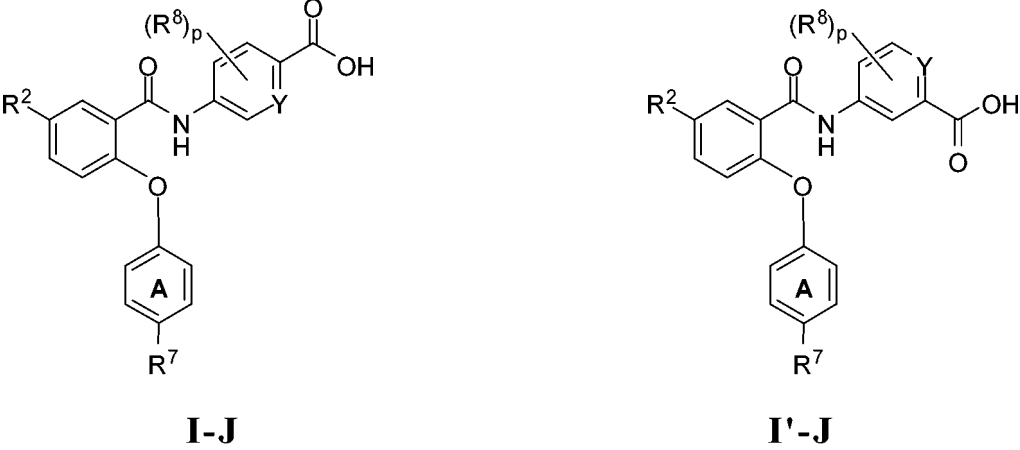
在另一實施例中，本發明特徵為式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-H或式I'-H之化合物及附帶定義，其中環A係選自：





在另一態樣中，本發明提供式**I-J**或式**I'-J**之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R²係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁷係鹵素、CN或-X-R^x；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^x不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式式**I-J**或式**I'-J**之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-J或式I'-J之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-J或式I'-J之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

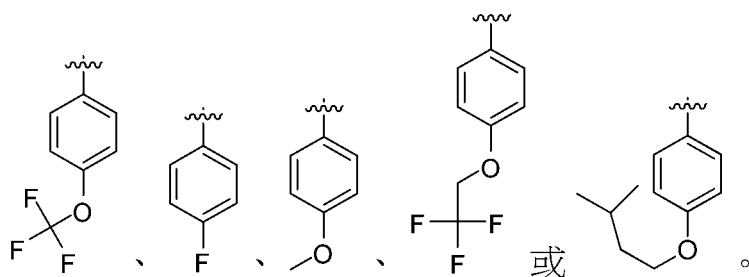
在另一實施例中，本發明特徵為式I-J或式I'-J之化合物，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係

-X-R^x，其中X係鍵，且R^x係環丙基。

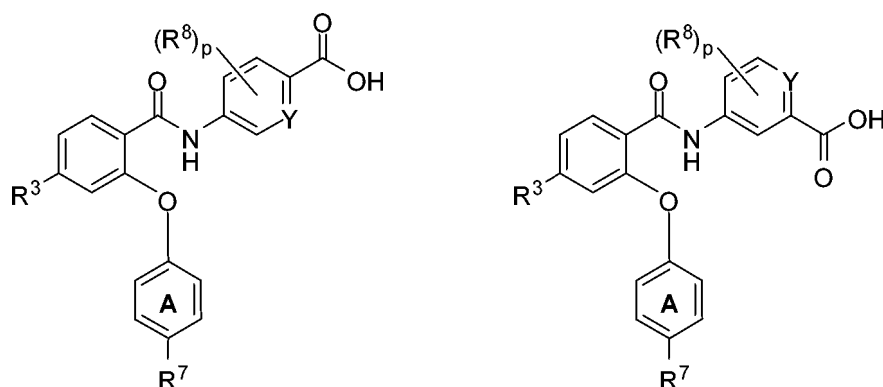
在另一實施例中，本發明描述式I-J或式I'-J之化合物及附帶定義，其中R⁷係-X-R^x，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且R^x係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係OCH₂，且R^x係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-J或式I'-J之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

在另一實施例中，本發明描述式I-J或式I'-J之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-K或式I'-K之化合物：



I-K**I'-K**

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^3 係鹵素、CN或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3-C_8 環脂族，其中該 C_3-C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-K或式I'-K之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-K或式I'-K之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-K或式I'-K之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ 。

在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中， R^7 係CF₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中， R^7 係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

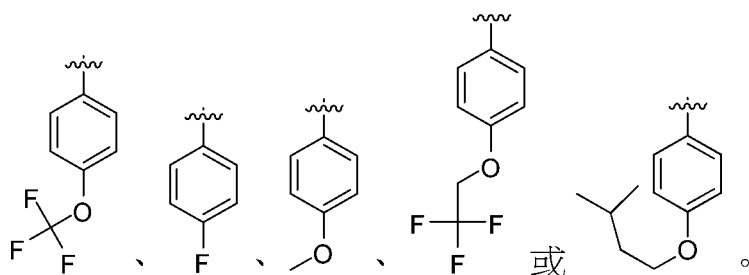
在另一實施例中，本發明特徵為式I-K或式I'-K之化合物，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-K或式I'-K之化合物及附帶定義，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且 R^X 係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係OCH₂，且 R^X 係環丙基。

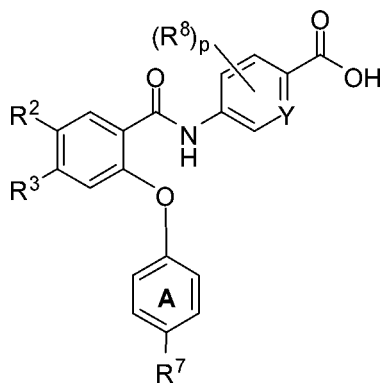
在另一實施例中，本發明特徵為式I-K或式I'-K之化合物及附帶定義，其中p係0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素

取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

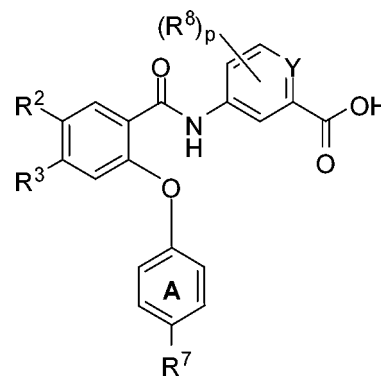
在另一實施例中，本發明描述式I-K或式I'-K之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-L或式I'-L之化合物：



I-L



I'-L

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R²係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R³係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁷係鹵素、CN或-X-R^x；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3-C_8 環脂族，其中該 C_3-C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且
 p 係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-

$X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

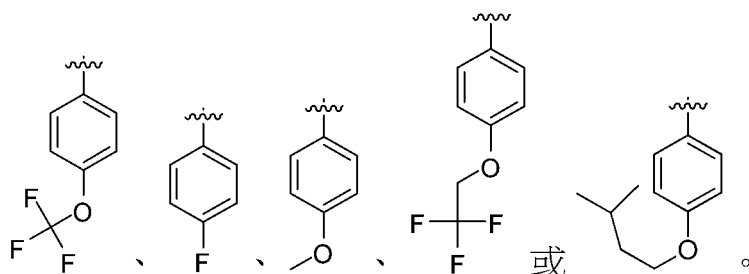
在另一實施例中，本發明特徵為式I-L或式I'-L之化合物，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 X 係鍵，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 X 係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 X 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中 X 係 OCH_2 ，且 R^X 係環丙基。

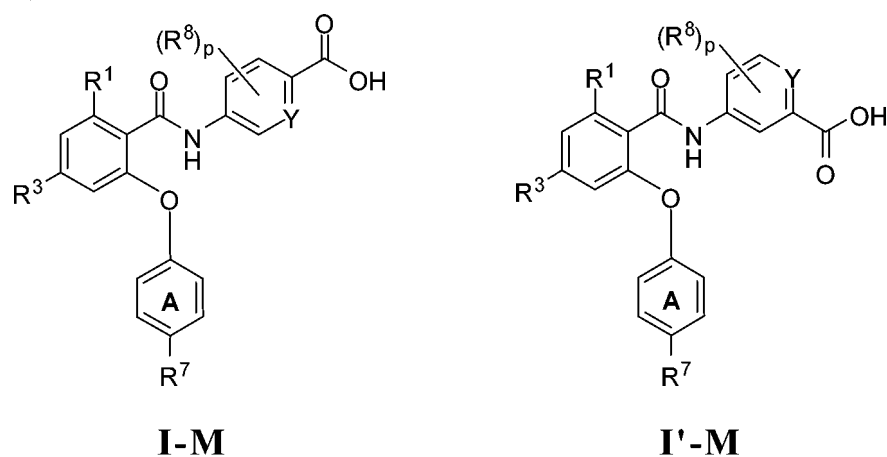
在另一實施例中，本發明特徵為式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，其中 p 為0。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 Cl 。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例

中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 OH 。

在另一實施例中，本發明描述式I-L或式I'-L之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-M或式I'-M之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y 係C或N；

R^1 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^7 係鹵素、CN或 $-X-R^x$ ；

X 係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，其中 R^1 係鹵素。在另一實施例中， R^1 係CN。在另一實施例中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^1 係 CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基

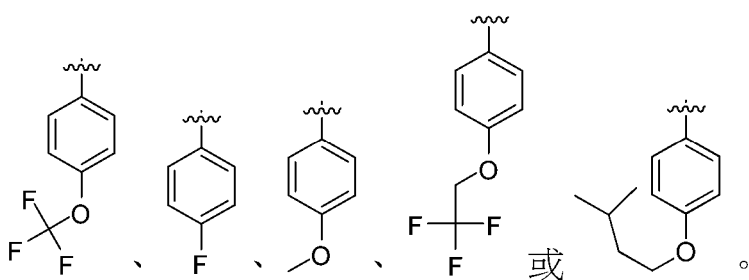
係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-M或式I'-M之化合物，其中R⁷係-X-R^x，其中X係鍵，且R^x係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係鍵，且R^x係環丙基。

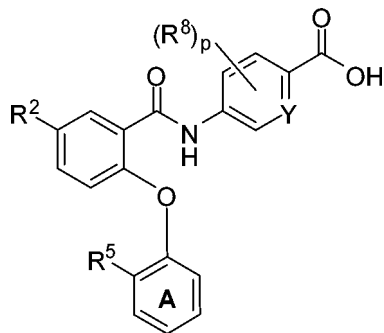
在另一實施例中，本發明描述式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，其中R⁷係-X-R^x，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且R^x係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係OCH₂，且R^x係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

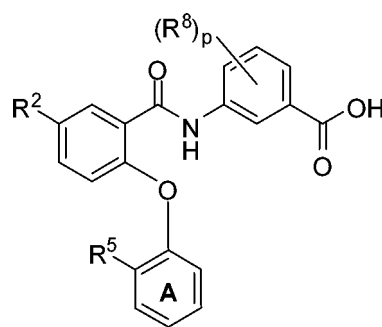
在另一實施例中，本發明描述式I-M或式I'-M之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式 **I-N** 或式 **I'-N** 之化合物：



I-N



I'-N

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y 係 C 或 N；

R^2 係鹵素、CN 或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經 -O- 置換；

R^5 係鹵素、CN 或 $-X-R^X$ ；

X 係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經 -O- 置換；

R^X 不存在，或為 H 或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經 -O- 置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經 0 個至 3 個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經 0 個至 6 個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經 -O- 置換；且

p 係 0 至 4 且包括 0 及 4 之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式 **I-N** 或式 **I'-N** 之化合物及附帶

定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

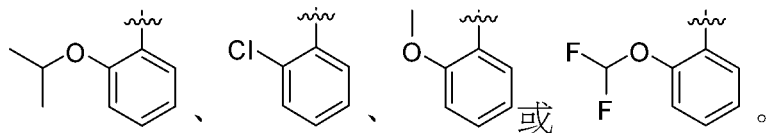
在另一實施例中，本發明特徵為式I-N或式I'-N之化合物及附帶定義，其中 R^2 係鹵素。在另一實施例中， R^2 係Cl。在另一實施例中， R^2 係F。在另一實施例中， R^2 係CN。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^2 係 CF_3 。在另一實施例中， R^2 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^2 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^2 係F、Cl、CN、 CF_3 或 OCF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-N或式I'-N之化合物及附帶定義，其中 R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。

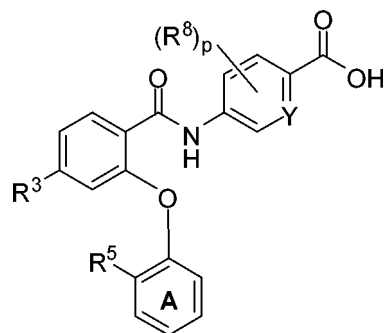
在另一實施例中，本發明特徵為式I-N或式I'-N之化合物及附帶定義，其中p係0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例

中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 OH 。

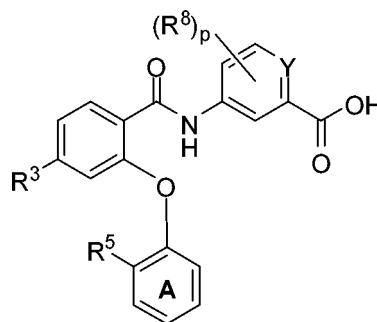
在另一實施例中，本發明描述式I-N或式I'-N之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-O或式I'-O之化合物：



I-O



I'-O

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y 係C或N；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係鹵素、CN或 $-X-R^x$ ；

X 係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^x 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-O或式I'-O之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

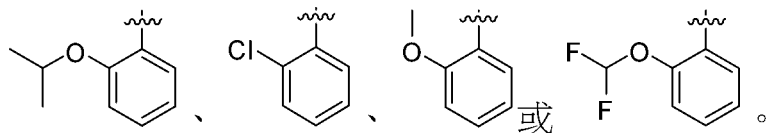
在另一實施例中，本發明特徵為式I-O或式I'-O之化合物及附帶定義，其中 R^3 係鹵素。在另一實施例中， R^3 係Cl。在另一實施例中， R^3 係F。在另一實施例中， R^3 係CN。在另一實施例中， R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^3 係第三丁基。在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。在另一實施例中， R^3 係 CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-O或式I'-O之化合物及附帶定義，其中 R^5 係鹵素。在另一實施例中， R^5 係Cl。在另一實施例中， R^5 係F。在另一實施例中， R^5 係CN。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ 。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^5 係 CH_3 。在另一實施例中， R^5 係 $-X-R^X$ ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。

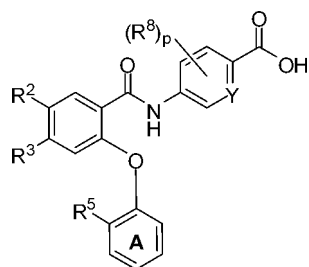
在另一實施例中，本發明特徵為式I-O或式I'-O之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例

中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中， p 係1至4之整數，且 R^8 係 OH 。

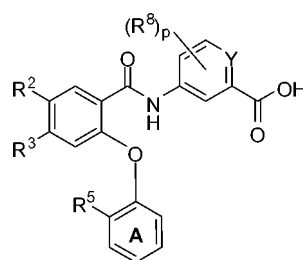
在另一實施例中，本發明描述式I-O或式I'-O之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-P或式I'-P之化合物：



I-P



I'-P

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y 係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X 係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取

代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且
p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-P或式I'-P之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-P或式I'-P之化合物及附帶定義，其中R²係鹵素。在另一實施例中，R²係Cl。在另一實施例中，R²係F。在另一實施例中，R²係CN。在另一實施例中，R²係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R²係CF₃。在另一實施例中，R²係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R²係OCF₃。在另一實施例中，R²係F、Cl、CN、CF₃或OCF₃。

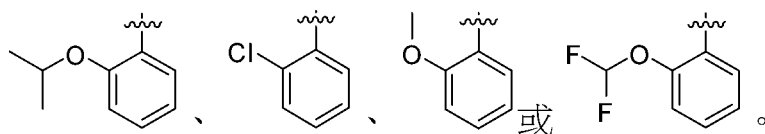
在另一實施例中，本發明特徵為式I-P或式I'-P之化合物及附帶定義，其中R³係鹵素。在另一實施例中，R³係Cl。在另一實施例中，R³係F。在另一實施例中，R³係CN。在另一實施例中，R³係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R³係第三丁基。在另一實施例中，R³係CF₃。在另一實施例中，R³係CF₂CF₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-P或式I'-P之化合物及附帶定義，其中R⁵係鹵素。在另一實施例中，R⁵係Cl。在另一實施例中，R⁵係F。在另一實施例中，R⁵係CN。在另一實施例中，R⁵係-X-R^X。在另一實施例中，R⁵係-X-R^X，其中R^X不存在。在另一實施例中，R⁵係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R⁵係CH₃。在另一實施例中，R⁵係-X-R^X，其中R^X不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在

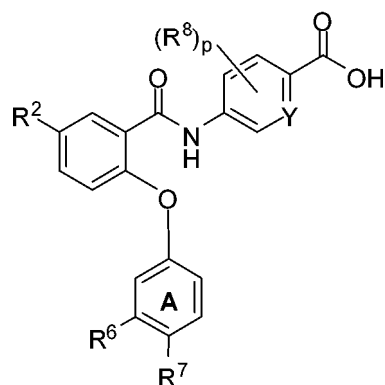
另一實施例中， R^5 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 或 $OCH(CH_3)_2$ 。
 在另一實施例中， R^5 係 OCH_3 。在另一實施例中， R^5 係 CH_2OH 。在另一實施例中， R^5 係 OCF_3 。在另一實施例中， R^5 係 $OCHF_2$ 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-P或式I'-P之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係OH。

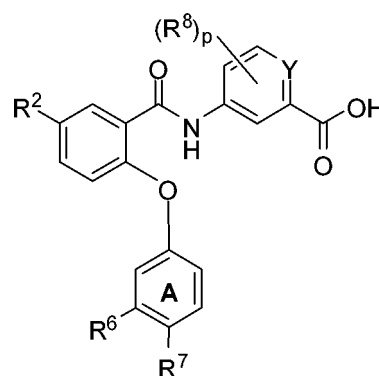
在另一實施例中，本發明描述式I-P或式I'-P之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-Q或式I'-Q之化合物：



I-Q



I'-Q

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵

素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁶係鹵素、CN或-X-R^x；

R⁷係鹵素、CN或-X-R^x；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^x不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，其中R²係鹵素。在另一實施例中，R²係Cl。在另一實施例中，R²係F。在另一實施例中，R²係CN。在另一實施例中，R²係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R²係CF₃。在另一實施例中，R²係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R²係OCF₃。在另一實施例中，R²係F、Cl、CN、CF₃或OCF₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，R⁶係鹵素。在另一實施例中，R⁶係Cl。在另一實施例中，R⁶係F。在另一實施例中，R⁶係CN。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x，其中R^x不存在。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6

個鹵素取代。在另一實施例中， R^6 係 CH_3 。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^6 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ 或 $OCHF_2$ 。

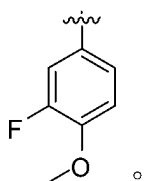
在另一實施例中，本發明特徵為式I-Q或式I'-Q之化合物，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係 C_3 - C_8 環脂族，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，其中 R^7 係-X- R^X ，其中X係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^X

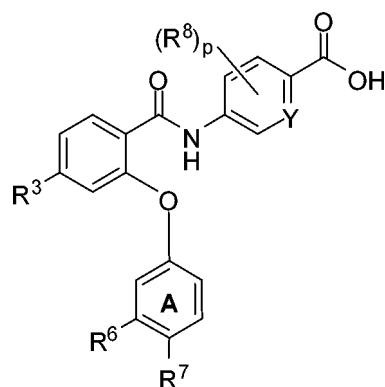
係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係OCH₂，且R^x係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係CH₃。在另一實施例中，p係1至4之整數，且R⁸係OH。

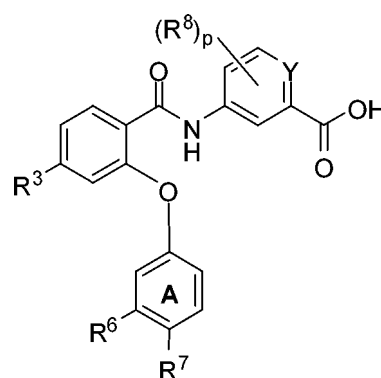
在另一實施例中，本發明描述式I-Q或式I'-Q之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-R或式I'-R之化合物：



I-R



I'-R

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R³係鹵素、CN或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵

素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁶係鹵素、CN或-X-R^x；

R⁷係鹵素、CN或-X-R^x；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^x不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，其中R³係鹵素。在另一實施例中，R³係Cl。在另一實施例中，R³係F。在另一實施例中，R³係CN。在另一實施例中，R³係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R³係第三丁基。在另一實施例中，R³係CF₃。在另一實施例中，R³係CF₂CF₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，R⁶係鹵素。在另一實施例中，R⁶係Cl。在另一實施例中，R⁶係F。在另一實施例中，R⁶係CN。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x，其中R^x不存在。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R⁶係CH₃。在另一實施例中，R⁶係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6

個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁶係OCH₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，其中R⁷係鹵素。在另一實施例中，R⁷係Cl。在另一實施例中，R⁷係F。在另一實施例中，R⁷係CN。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中R^x不存在。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R⁷係CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃或異丙基。在另一實施例中，R⁷係CF₃。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之兩個不相鄰CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中R^x不存在，且X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R⁷係OCH₃、OCH₂CH₃、OCH₂CH₂CH₃、OC(CH₃)₃、OCH₂CH₂CH(CH₃)₂或CH₂CH₂OCH₃。在另一實施例中，R⁷係OCF₃、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂CH₂CF₃或OCHF₂。

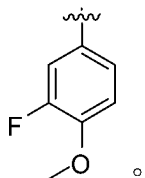
在另一實施例中，本發明特徵為式I-R或式I'-R之化合物，其中R⁷係-X-R^x，其中X係鍵，且R^x係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係鍵，且R^x係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，其中R⁷係-X-R^x，其中X係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換，且R^x係C₃-C₈環脂族，且該C₃-C₈環脂族係經最多0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代。在另一實施例中，R⁷係-X-R^x，其中X係OCH₂，

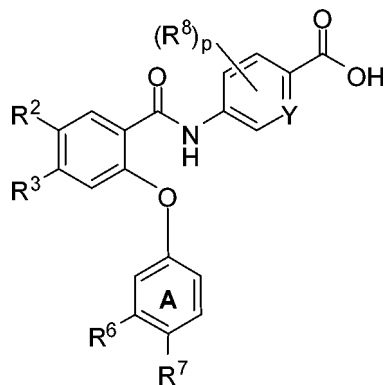
且 R^x 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係OH。

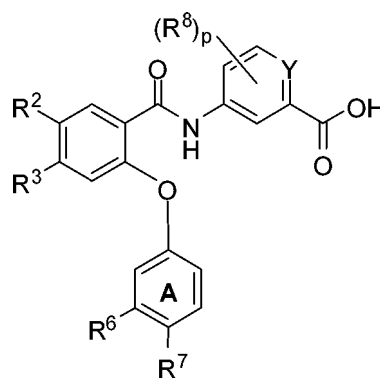
在另一實施例中，本發明描述式I-R或式I'-R之化合物及附帶定義，其中環A係選自：



在另一態樣中，本發明提供式I-S或式I'-S之化合物：



I-S



I'-S

或其醫藥上可接受之鹽，

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵

素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R⁶係鹵素、CN或-X-R^x；

R⁷係鹵素、CN或-X-R^x；

X係鍵或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；

R^x不存在，或為H或C₃-C₈環脂族，其中該C₃-C₈環脂族之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換，且該C₃-C₈環脂族係經0個至3個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且

p係0至4且包括0及4之整數。

在一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，Y係C。在另一實施例中，Y係N。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，其中R²係鹵素。在另一實施例中，R²係Cl。在另一實施例中，R²係F。在另一實施例中，R²係CN。在另一實施例中，R²係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R²係CF₃。在另一實施例中，R²係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之一個CH₂單元係經-O-置換。在另一實施例中，R²係OCF₃。在另一實施例中，R²係F、Cl、CN、CF₃或OCF₃。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，其中R³係鹵素。在另一實施例中，R³係Cl。在另一實施例中，R³係F。在另一實施例中，R³係CN。在另一實施例中，R³係C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中，R³係第三丁基。在另一實施例中，R³係CF₃。在另一實施例中，R³係

CF_2CF_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義， R^6 係鹵素。在另一實施例中， R^6 係Cl。在另一實施例中， R^6 係F。在另一實施例中， R^6 係CN。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^6 係 CH_3 。在另一實施例中， R^6 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^6 係 OCH_3 。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，其中 R^7 係鹵素。在另一實施例中， R^7 係Cl。在另一實施例中， R^7 係F。在另一實施例中， R^7 係CN。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基係經0個至6個鹵素取代。在另一實施例中， R^7 係 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或異丙基。在另一實施例中， R^7 係 CF_3 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基之兩個不相鄰 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一實施例中， R^7 係-X- R^X ，其中 R^X 不存在，且X係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中， R^7 係 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在另一實施例中， R^7 係 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 OCHF_2 。

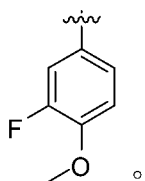
在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物，其中 R^7

係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係 C_3-C_8 環脂族，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係鍵，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明描述式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，其中 R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換，且 R^X 係 C_3-C_8 環脂族，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代。在另一實施例中， R^7 係 $-X-R^X$ ，其中X係 OCH_2 ，且 R^X 係環丙基。

在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，其中p為0。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係鹵素。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係Cl。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係 CH_3 。在另一實施例中，p係1至4之整數，且 R^8 係OH。

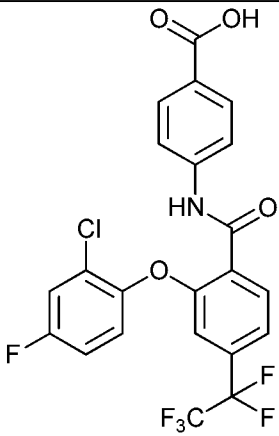
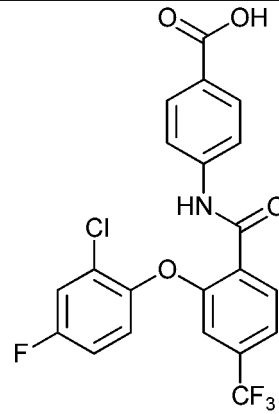
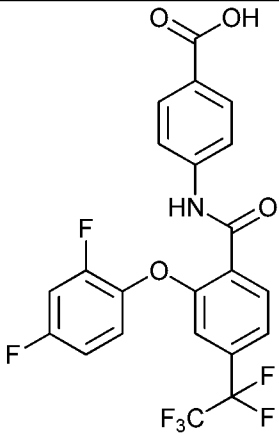
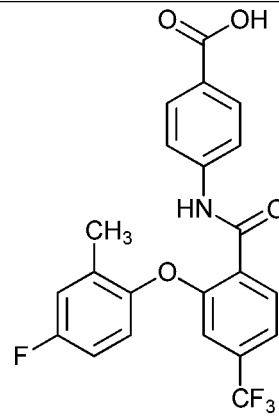
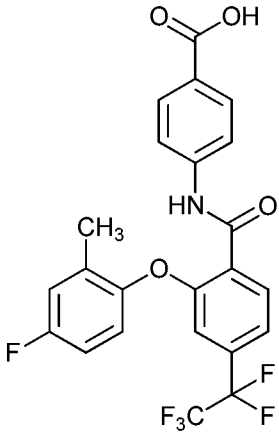
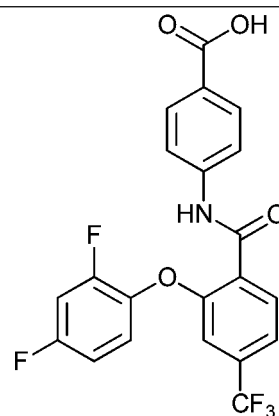
在另一實施例中，本發明特徵為式I-S或式I'-S之化合物及附帶定義，其中環A係選自：

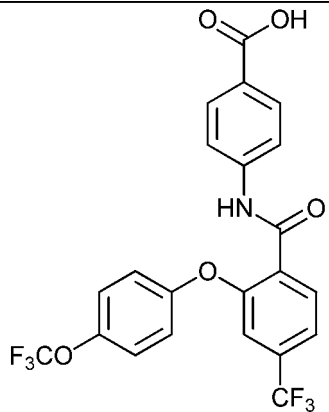
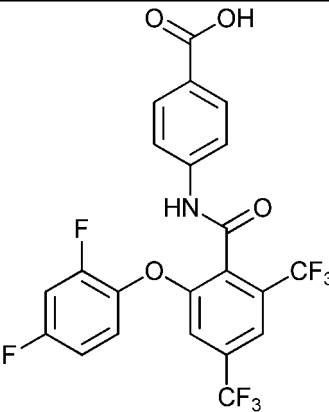
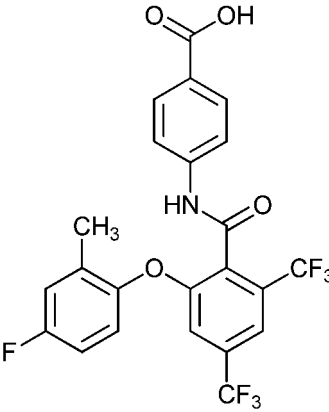
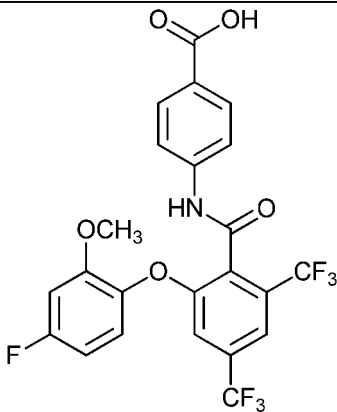
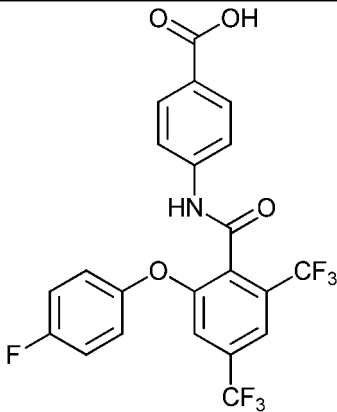
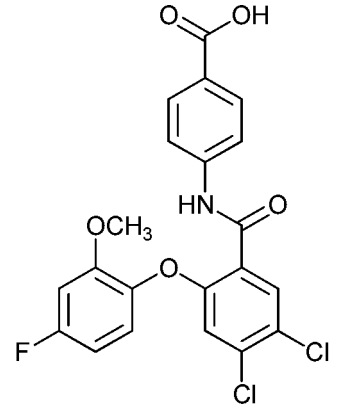


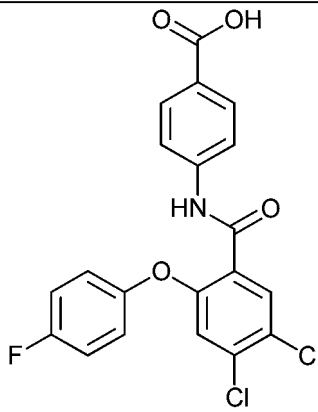
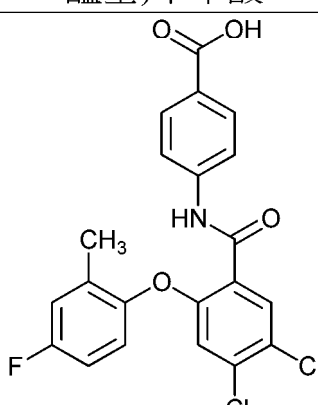
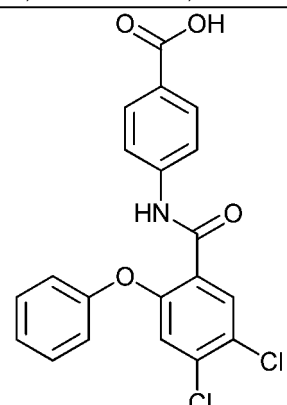
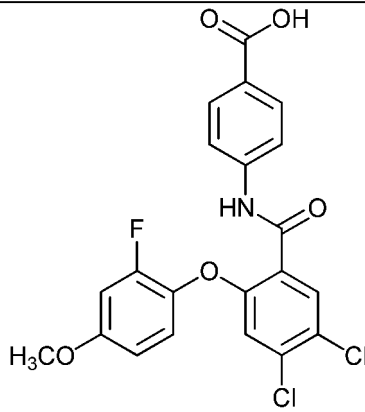
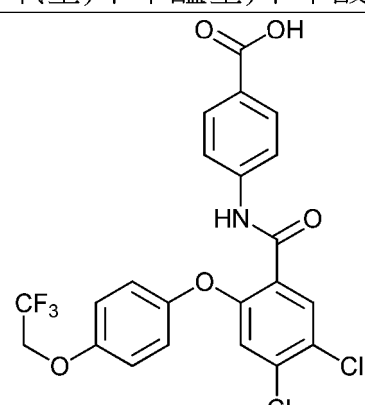
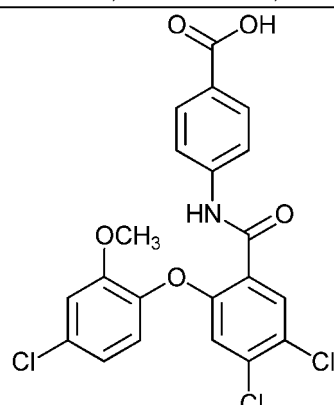
在另一實施例中，該化合物或其醫藥上可接受之鹽係選自表1。

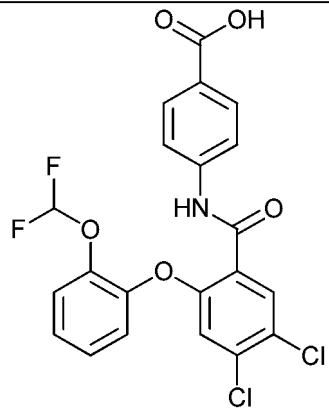
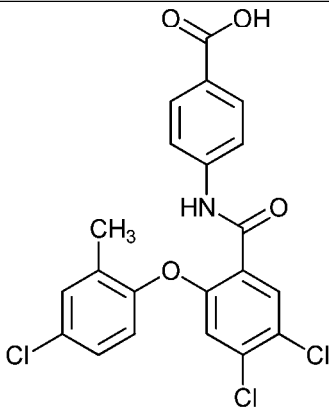
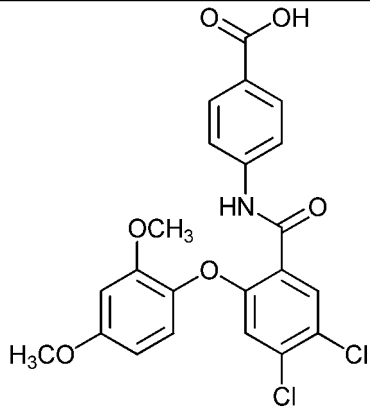
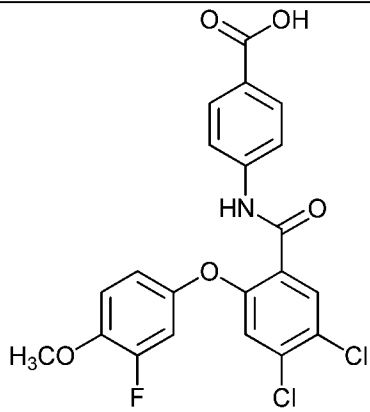
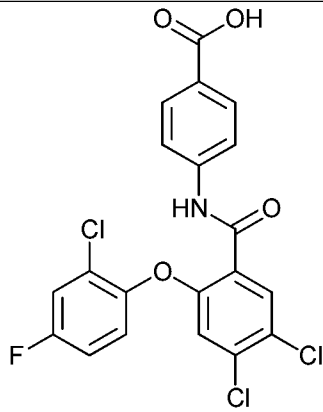
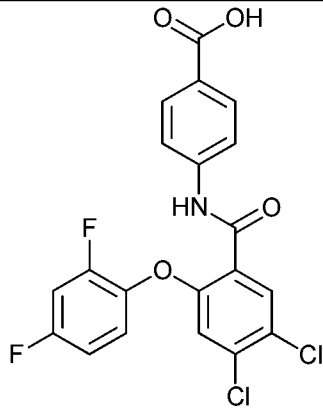
在另一實施例中，本發明特徵為式I或I'-之化合物，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽係選自表1。使用Cambridge Soft/Chem Office 2010之ChemBioDrawUltra 12.0版生成表1中之化合物名稱。

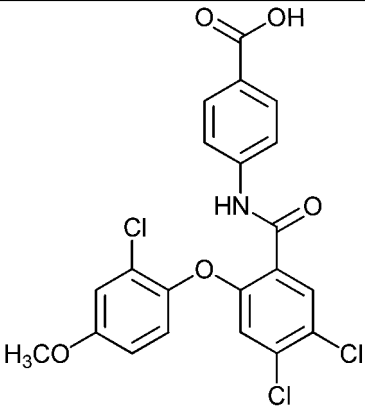
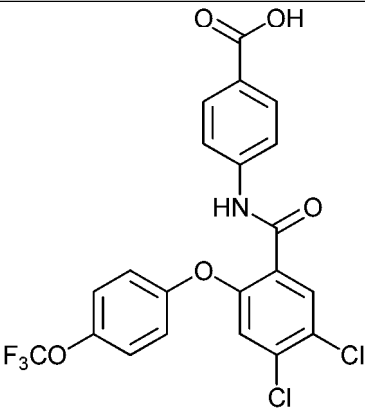
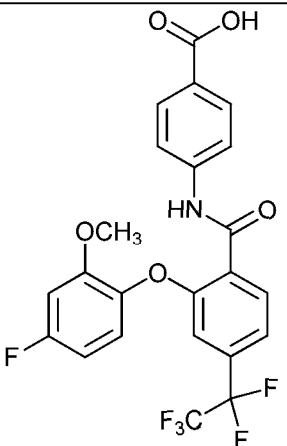
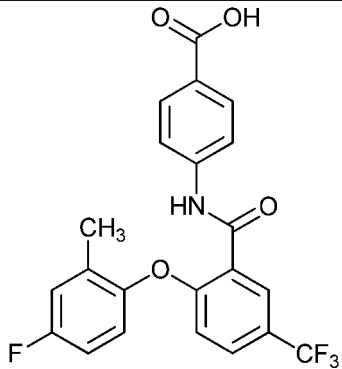
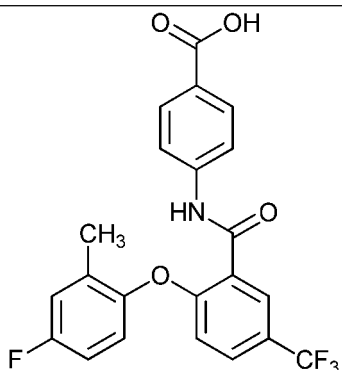
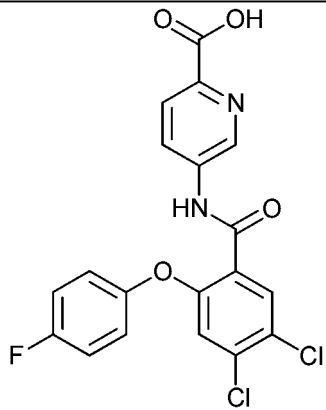
表1 化合物編號、結構及化學名稱

1	 <p>4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸</p>	4	 <p>4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
2	 <p>4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸</p>	5	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
3	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸</p>	6	 <p>4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>

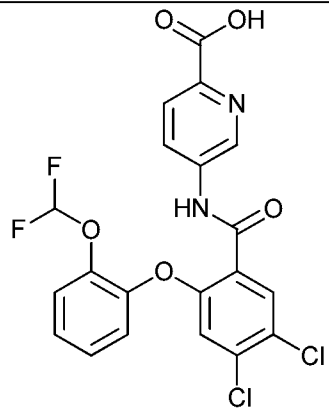
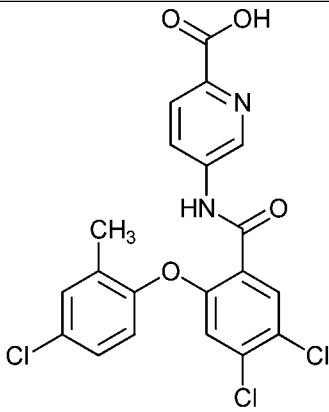
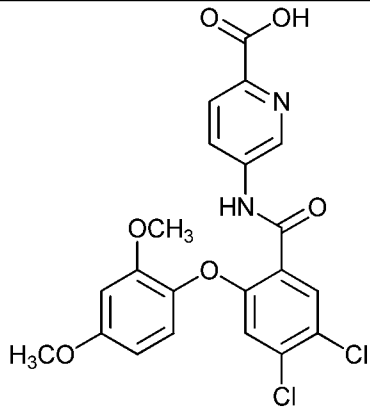
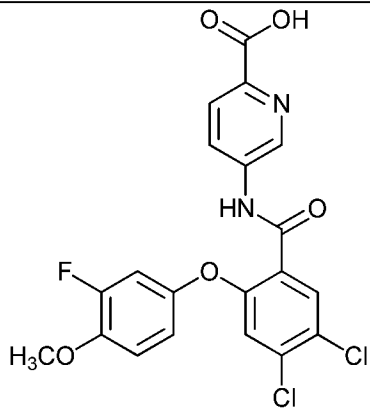
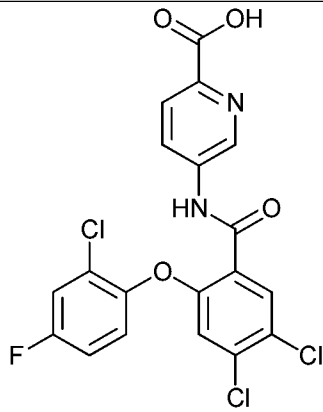
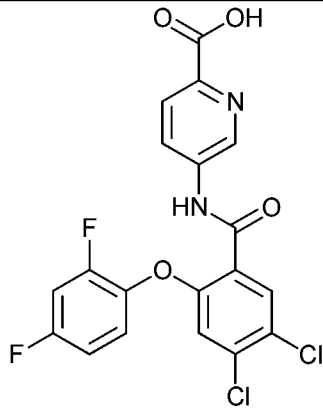
7	 <p>4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
8	 <p>4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
9	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
10	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
11	 <p>4-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸</p>
12	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸</p>

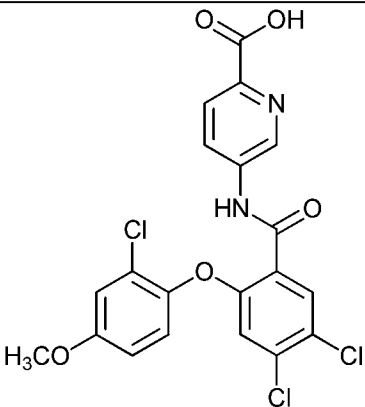
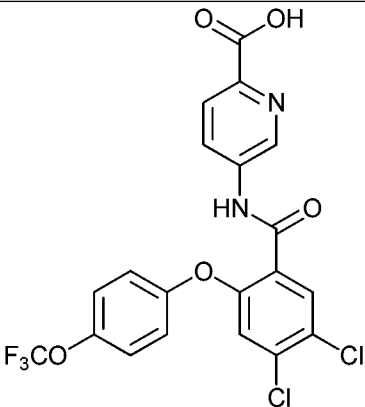
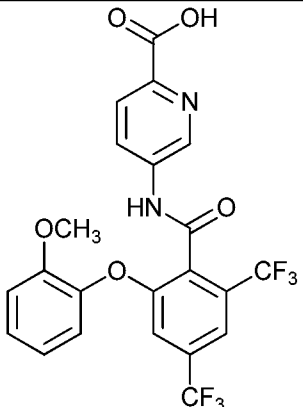
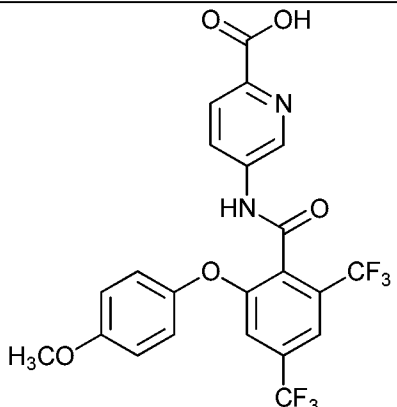
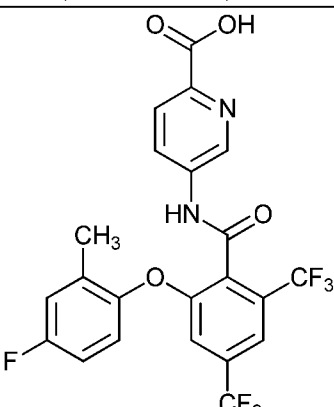
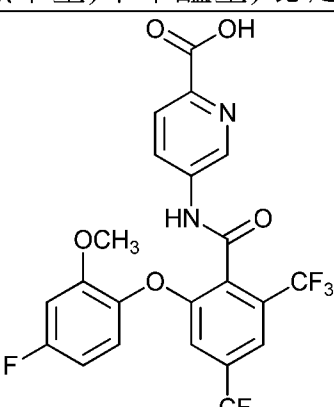
13	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
14	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
15	 <p>4-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲酰基)苯甲酸</p>
16	 <p>4-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
17	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
18	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>

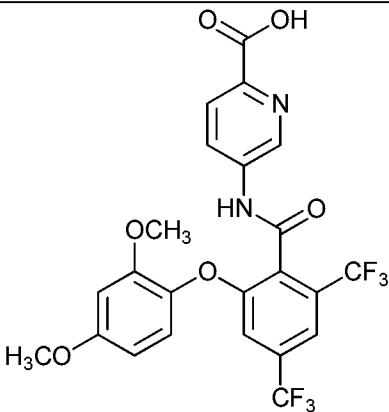
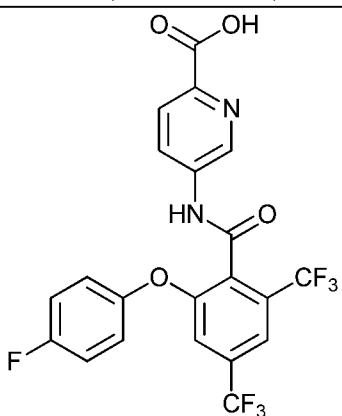
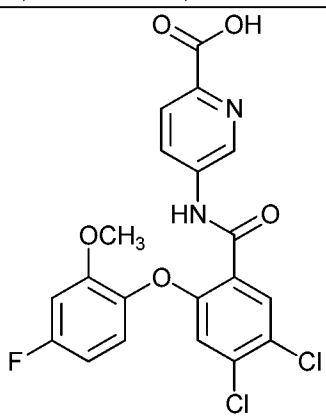
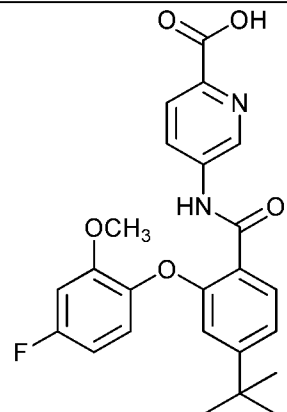
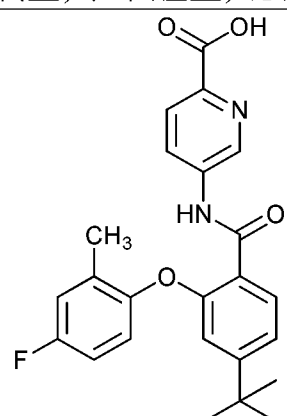
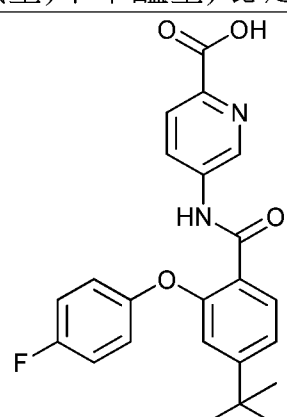
19	 <p>4-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
20	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
21	 <p>4-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
22	 <p>4-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
23	 <p>4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
24	 <p>4-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>

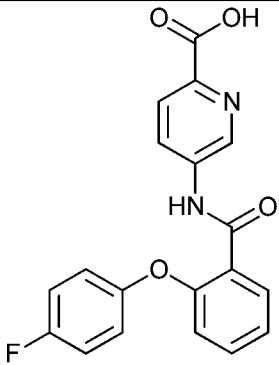
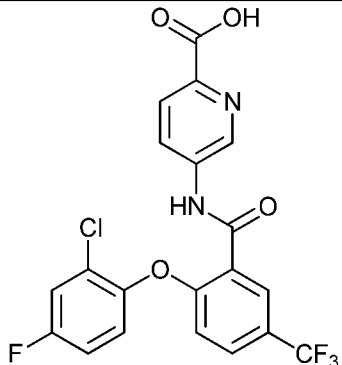
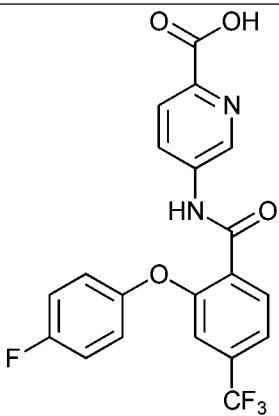
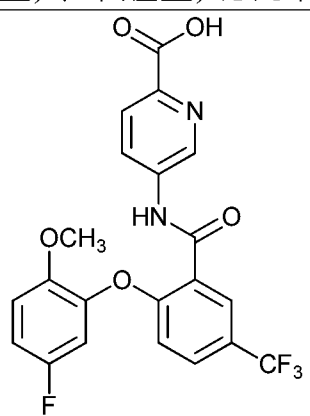
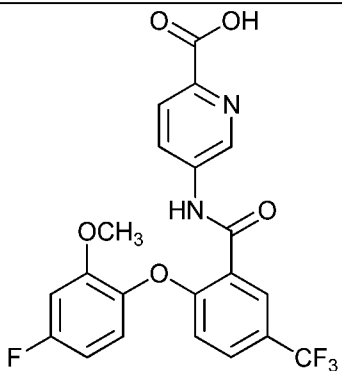
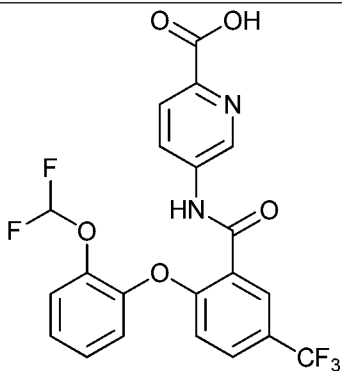
25	 <p>4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
26	 <p>4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
27	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
28	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
29	 <p>4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)苯甲酸</p>
30	 <p>5-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>

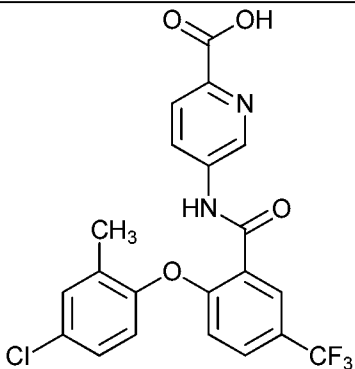
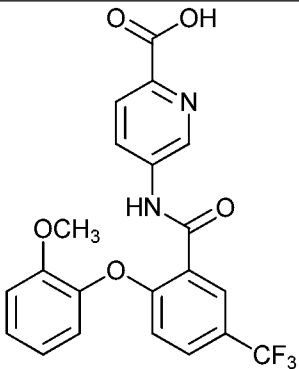
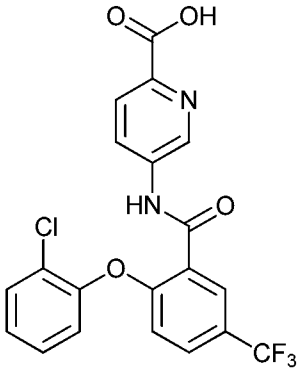
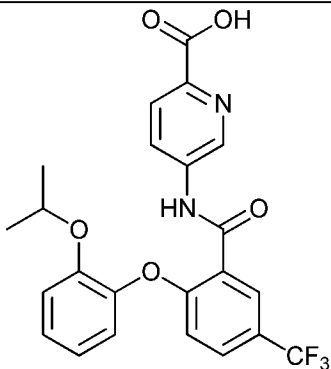
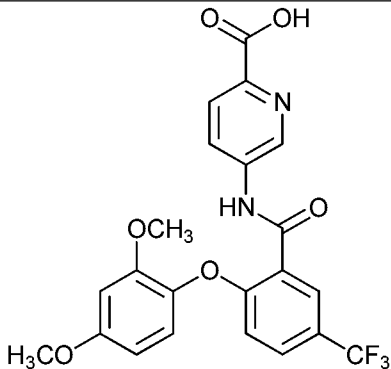
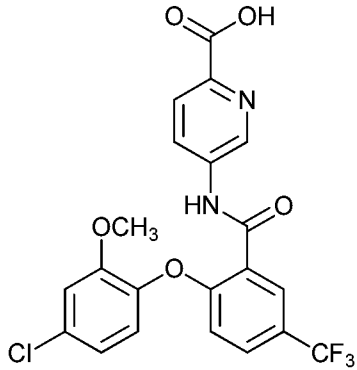
31	<p>5-(4,5-二氯-2-(4-(異戊基氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
32	<p>5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
33	<p>5-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
34	<p>5-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
35	<p>5-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
36	<p>5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>

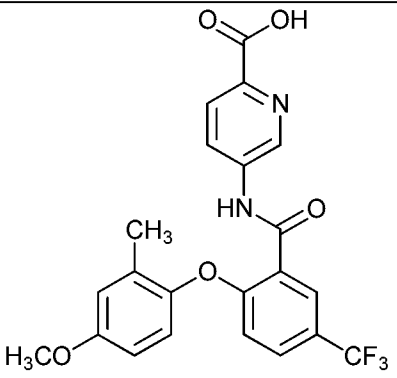
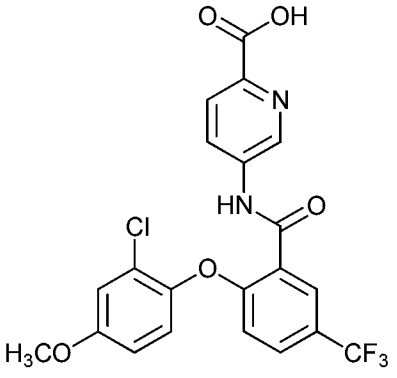
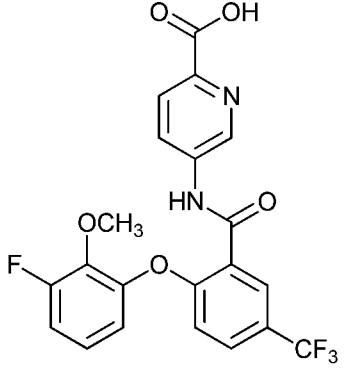
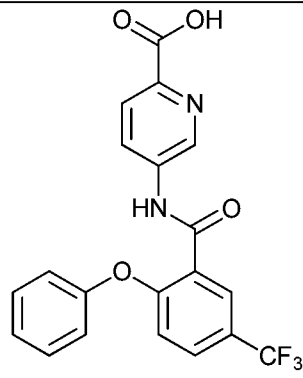
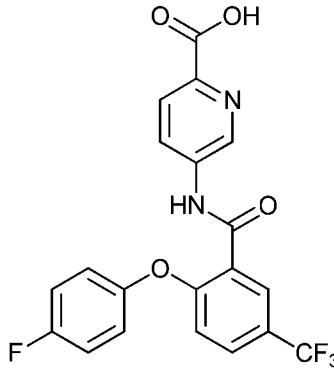
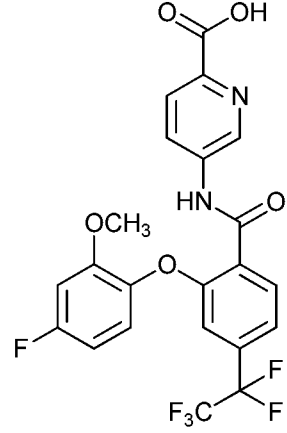
37	 <p>5-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
38	 <p>5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
39	 <p>5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
40	 <p>5-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
41	 <p>5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
42	 <p>5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>

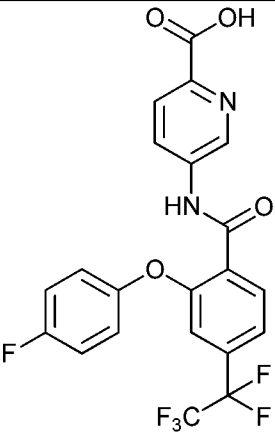
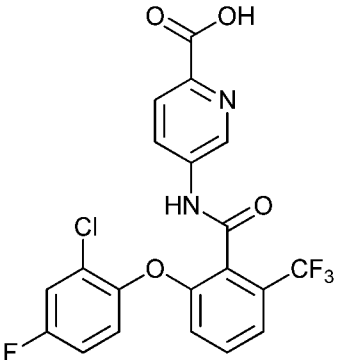
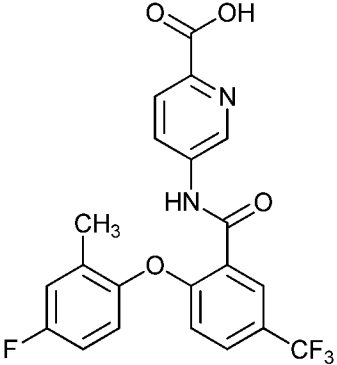
43	 <p>5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
44	 <p>5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
45	 <p>5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
46	 <p>5-(2-(4-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
47	 <p>5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
48	 <p>5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>

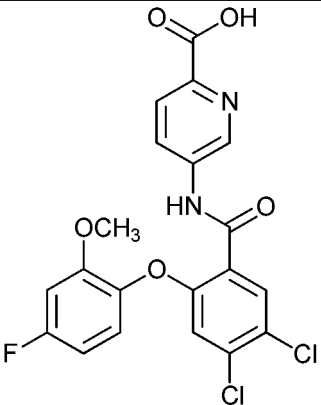
49	 <p>5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
50	 <p>5-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
51	 <p>5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
52	 <p>5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
53	 <p>5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>
54	 <p>5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸</p>

55	 <p>5-(2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基)吡啶 甲酸</p>
58	 <p>5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟 甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
56	 <p>5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
59	 <p>5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-5- (三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
57	 <p>5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5- (三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
60	 <p>5-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-5- (三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>

61	 <p>5-(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
62	 <p>5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
63	 <p>5-(2-(2-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
64	 <p>5-(2-(2-異丙氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
65	 <p>5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
66	 <p>5-(2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>

67	 <p>5-(2-(4-甲氧基-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
68	 <p>5-(2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
69	 <p>5-(2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
70	 <p>5-(2-苯氧基-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
71	 <p>5-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
72	 <p>5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>

73	<div></div> <p>5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
74	<div></div> <p>5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
75	<div></div> <p>5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>

76	<div></div> <p>5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰基)吡啶甲酸</p>
----	---

在一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

在另一實施例中，該化合物係4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸。

在另一實施例中，該化合物係5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸。

鹽、組合物、用途、調配物、投與及其他藥劑

醫藥上可接受之鹽及組合物

如本文所論述，本發明提供為電壓門控型鈉通道之抑制劑之化合物，且因此本發明化合物可用於治療包括(但不限於)以下之疾病、病症及病狀：慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群、失禁或心律不整。因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥上可接受之組合物，其中該等組合物包含任一本文所闡述化合物，且視情況包含醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，該等組合物視情況進一步包含一或多種其他治療劑。在一實施例中，該醫藥組合物包含治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑或媒劑。

亦應瞭解，某些本發明化合物可以用於治療之游離形式存在，或若適當以其醫藥上可接受之衍生物形式存在。根據本發明，醫藥上可接受之衍生物包括(但不限於)醫藥上可接受之鹽、酯、該等酯之鹽或任一在向有需要之個體投與後能夠直接或間接提供如本文原本所闡述之化合物或其代謝物或殘餘物之其他加合物或衍生物。

本文所使用之術語「醫藥上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範圍內適於與人類及低等動物組織接觸使用而無過高毒性、刺激性、過敏反應及諸如此類且與合理益處/風險比相稱之彼等鹽。「醫藥上可接受之鹽」意指本發明化合物之任一如下無毒鹽或酯鹽：其在向接受者投與後能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。本文所使用之術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意指其代謝物或殘餘物亦係電壓門控型鈉通道之抑制劑。

醫藥上可接受之鹽為本技術領域內所熟知。例如，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19中詳細闡述醫藥上可接受之鹽，該文獻以引用方式併入本文中。本發明化合物之醫藥上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等。醫藥上可接受之無毒酸加成鹽之實例係無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(例如，乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或藉由使用本技術領域內所用之其他方法(例如，離子交換)與胺基形成之鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-

苯磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦預期本文所揭示化合物之任一鹼性含氮基團之四級銨化。可藉由該四級銨化獲得水或油可溶性或可分散性產物。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類。若適當，其他醫藥上可接受之鹽包含無毒銨、四級銨及胺陽離子，其係使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根等抗衡離子來形成。

如本文所闡述，本發明之醫藥上可接受之組合物另外包含醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文所使用，其包括適於所期望特定劑型之任一種及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散液或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及諸如此類。Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing公司，Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥上可接受之組合物之各種載劑及製備其之已知技術。任一習用載劑介質之使用均涵蓋於本發明範圍內，但若該習用載劑介質與本發明化合物不相容則屬例外，例如產生任何不期望之生物效應或另外以有害方式與醫藥上可接受之組合物中之任何其他組份相互作用。一些可用作醫藥上可接受之載劑之材料之實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(例如，人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如，磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸

鎂)、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖(例如，乳糖、葡萄糖及蔗糖)；澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；油，例如花生油、棉籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；二醇；例如丙二醇或聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無致熱源之水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒相容性潤滑劑(例如，月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)，且根據配方設計師之判斷，該組合物中亦可存在著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。

在另一態樣中，本發明特徵為包含本發明化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明特徵為包含治療有效量之式I或式I'化合物之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑或媒劑的醫藥組合物。

化合物及醫藥上可接受之鹽及組合物之用途

在另一態樣中，本發明特徵為抑制個體之電壓門控型鈉通道之方法，其包含向個體投與式I或式I'化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。在另一態樣中，電壓門控型鈉通道係Nav1.8。

在又一態樣中，本發明特徵為治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重性之方法，其包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明特徵為治療個體之腸痛或減輕其嚴重性之方法，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛或克隆氏病(Crohn's disease)疼痛，其中該方法包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重性之方法，其包含投與有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之腸痛或減輕其嚴重性之方法，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛或克隆氏病疼痛。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之神經病變疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中神經病變疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病神經痛、痛性HIV相關性感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻覺痛、痛性神經瘤；外傷性神經瘤；莫頓氏神經瘤(Morton's neuroma)；神經擠壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛；神經撕脫傷、臂神經叢撕脫傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法引起之神經痛、癌症化學療法引起之神經痛、抗反轉錄病毒療法引起之神經痛；脊髓損傷後疼痛、原發性小纖維神經病變、原發性感覺神經病變或三叉自主神經頭痛。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中該肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、冷痛、燒傷疼痛或牙痛。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中該發炎性疼痛包含類風濕性疼痛、間質性膀胱炎疼痛或外陰痛。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之原發性疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中該原發性疼痛包含纖維肌痛。

在另一實施例中，本發明提供治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重性之方法，其中利用一或多種在利用本發明之化合物或醫藥組合物治療之同時、之前或之後投與之其他治療劑治療該個體。

在又一態樣中，本發明特徵為治療個體之神經病變疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中神經病變疼痛包含皰疹後神經痛、糖尿病神經痛、痛性HIV相關性感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻覺痛、痛性神經瘤、外傷性神經瘤、莫頓氏神經瘤；神經擠壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛；神經撕除傷、臂神經叢撕脫傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法引起之神經痛、癌症化學療法引起之神經痛、抗反轉錄病毒療法引起之神經痛；脊髓損傷後疼痛、原發性小纖維神經病變、原發性感覺神經病變或三叉自主神經頭痛，其中該方法包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明特徵為治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、冷痛、燒傷疼痛或牙痛，其中該方法包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明特徵為治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重性之方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛、間質性膀胱炎疼痛或外陰痛，其中該方法包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明特徵為治療個體之原發性疼痛或減輕其

嚴重性之方法，其中原發性疼痛包含纖維肌痛，其中該方法包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明特徵為其中利用之一或多種在利用有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物治療之同時、之前或之後投與其他治療劑治療個體的方法。

在另一態樣中，本發明特徵為抑制個體之電壓門控型鈉通道之方法，其包含向個體投與式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。在另一態樣中，電壓門控型鈉通道係Nav1.8。

在另一態樣中，本發明特徵為抑制生物樣品之電壓門控型鈉通道之方法，其包含使生物樣品與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物接觸。在另一態樣中，電壓門控型鈉通道係Nav1.8。

在另一態樣中，本發明特徵為治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重性之方法：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、頭痛群、三叉神經痛、疱疹神經痛、一般性神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經變性病、精神病症、焦慮症、抑鬱症、雙極性情感病症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、運動失調、多發性硬化症、刺激性腸症候群、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病神經病變、神經根痛、坐骨神經痛、背痛、頭痛、頸痛、激痛、頑固性疼痛、感覺接受性疼痛、突發性疼痛、外科後疼痛、癌症疼痛、中風、大腦局部缺血、外傷性腦損傷、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、壓力引起之心絞痛、運動引起之心絞痛、心悸、高血壓或異常胃腸蠕動，其包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明特徵為治療個體之以下疼痛或減輕其嚴

重性之方法：股骨癌症疼痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經病變下背痛；肌筋膜疼痛症候群；纖維肌痛；顳顎關節疼痛；慢性內臟痛、腹痛；胰臟疼痛；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛、頭痛群；慢性及急性神經病變疼痛、皰疹後神經痛；糖尿病神經病變；HIV相關性神經病變；三叉神經痛；夏馬杜三氏神經病變；遺傳性感覺神經病變；外周神經損傷；痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化學療法引起之神經病變疼痛；放射療法引起之神經病變疼痛；乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；複雜性區域疼痛症候群；幻覺痛；頑固性疼痛；急性疼痛、急性手術後疼痛；急性肌肉骨骼疼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷/運動疼痛；急性內臟痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸阻塞；疝；胸痛、心痛；骨盆痛、腎絞痛、急性產科疼痛、陣痛；剖腹產術疼痛；急性發炎性、燒傷及外傷疼痛；急性間歇性疼痛、子宮內膜組織異位症；急性帶狀皰疹疼痛；鎌狀細胞貧血症；急性胰臟炎；突發性疼痛；頷面疼痛，包括竇炎疼痛、牙痛；多發性硬化症(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻風病疼痛；貝塞特氏病(Behcet's disease)疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎疼痛；格巴二氏疼痛(Guillain-Barre pain)；下肢疼痛足趾運動症；黑格隆德氏症候群(Haglund syndrome)；肢端紅痛症疼痛；法布瑞氏病(Fabry's disease)疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病，包括尿失禁、膀胱機能亢進；膀胱疼痛症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型及II型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、瘙癢、耳鳴或心絞痛引起之疼痛，其包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明特徵為治療個體之神經病變疼痛或減輕其嚴重性之方法，其包含投與有效量之式I或式I'化合物之化合物、其

醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物。在一態樣中，神經病變疼痛係選自皰疹後神經痛、糖尿病神經痛、痛性HIV相關性感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻覺痛、痛性神經瘤、外傷性神經瘤、莫頓氏神經瘤、神經擠壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛、神經撕脫傷、臂神經叢撕脫、複雜性區域疼痛症候群、藥物療法引起之神經痛、癌症化學療法引起之神經痛、抗反轉錄病毒療法引起之神經痛、脊髓損傷後疼痛、原發性小纖維神經病變、原發性感覺神經病變或三叉自主神經頭痛。

藥品製造

在一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於抑制電壓門控型鈉通道之藥品之用途。在另一態樣中，電壓門控型鈉通道係Nav1.8。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途：慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群、失禁或心律不整。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療個體之腸痛或減輕其嚴重性之藥品之用途，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛或克隆氏病疼痛。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療個體之神經病變疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途，其中神經病變疼痛包含皰疹後神經痛、糖尿病神經痛、痛性HIV相關性感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻覺痛、痛性神經瘤、外傷性神經瘤、莫頓氏神經瘤；神經擠壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛；神經撕脫

傷、臂神經叢撕脫傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法引起之神經痛、癌症化學療法引起之神經痛、抗反轉錄病毒療法引起之神經痛；脊髓損傷後疼痛、原發性小纖維神經病變、原發性感覺神經病變或三叉自主神經頭痛。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途，其中肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、冷痛、燒傷疼痛或牙痛。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛、間質性膀胱炎疼痛或外陰痛。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療個體之原發性疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途，其中原發性疼痛包含纖維肌痛。

在又一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造與一或多種在利用該化合物或醫藥組合物治療之同時、之前或之後投與之其他治療劑組合之藥品的用途。

在另一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療以下疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、發炎性疼痛、關節炎、偏頭痛、頭痛群、三叉神經痛、皰疹神經痛、一般性神經痛、癲癇、癲癇狀態、神經變性病、精神病症、焦慮症、抑鬱症、雙極性情感病症、肌強直、心律不整、運動障礙、神經內分泌病症、運動失調、多發性硬化症、刺激性腸症候群、失禁、內臟痛、骨關節炎疼痛、皰疹後神經痛、糖尿病神經病變、神經根痛、坐骨神經痛、背痛、頭痛、頸痛、激痛、頑固性疼痛、感覺接受性疼痛、突發性疼痛、外科後疼痛、癌

症疼痛、中風、大腦局部缺血、外傷性腦損傷、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、壓力引起之心絞痛、運動引起之心絞痛、心悸、高血壓或異常胃腸蠕動。

在另一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療以下疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途：股骨癌症疼痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經病變下背痛；肌筋膜疼痛症候群；纖維肌痛；顳顎關節疼痛；慢性內臟痛、腹痛；胰臟疼痛；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛，包括頭痛群；慢性及急性神經病變疼痛、疱疹後神經痛；糖尿病神經病變；HIV相關性神經病變；三叉神經痛；夏馬杜三氏神經病變；遺傳性感覺神經病變；外周神經損傷；痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化學療法引起之神經病變疼痛；放射療法引起之神經病變疼痛；乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；複雜性區域疼痛症候群；幻覺痛；頑固性疼痛；急性疼痛、急性手術後疼痛；急性肌肉骨骼疼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷/運動疼痛；急性內臟痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸阻塞；疝；胸痛、心痛；骨盆腔痛、腎絞痛、急性產科疼痛、陣痛；剖腹產術疼痛；急性發炎性、燒傷及外傷疼痛；急性間歇性疼痛、子宮內膜組織異位症；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞貧血症；急性胰臟炎；突發性疼痛；頷面疼痛，包括竇炎疼痛、牙痛；多發性硬化症(MS)疼痛；疼痛型抑鬱症；麻風病疼痛；貝塞特氏病疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎疼痛；格巴二氏疼痛；下肢疼痛足趾運動症；黑格隆德氏症候群；肢端紅痛症疼痛；法布瑞氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖器疾病，包括尿失禁；膀胱機能亢進；膀胱疼痛症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型及II型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、瘙癢、耳鳴或心絞痛

引起之疼痛。

在另一態樣中，本發明提供本文中所闡述之化合物或醫藥組合物用於製造用於治療神經病變疼痛或減輕其嚴重性之藥品之用途。在一態樣中，神經病變疼痛係選自皰疹後神經痛、糖尿病神經痛、痛性HIV相關性感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻覺痛、痛性神經瘤、外傷性神經瘤、莫頓氏神經瘤、神經擠壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛、神經撕脫傷、臂神經叢撕脫、複雜性區域疼痛症候群、藥物療法引起之神經痛、癌症化學療法引起之神經痛、抗反轉錄病毒療法引起之神經痛、脊髓損傷後疼痛、原發性小纖維神經病變、原發性感覺神經病變或三叉自主神經頭痛。

醫藥上可接受之鹽及組合物之投與

在本發明之某些實施例中，該化合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之組合物之「有效量」係可有效治療慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群、失禁或心律不整中之一或多者或減輕其嚴重性之量。

根據本發明方法，該等化合物及組合物可使用有效治療一或多種本文中所列舉之疼痛或非疼痛疾病或減輕其嚴重性之任何量及任何投與途徑投與。視個體之物種、年齡及一般狀況、感染嚴重性、特定藥劑、其投與模式及諸如此類而定，所需確切量可隨個體而變化。本發明化合物較佳調配為劑量單位形式以便於投與及統一劑量。本文所使用之表述「劑量單位形式」係指適於欲治療患者之藥劑之物理離散單位。然而，應瞭解，本發明化合物及組合物之總日用量可由主治醫生在合理醫學判斷範圍內決定。任一特定個體或生物體之具體有效劑量可取決於多種因素，包括所治療病症及病症之嚴重性；所用具體

化合物之活性；所用具體組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。本文所使用之術語「個體」或「患者」意指動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

視所治療感染之嚴重性而定，本發明之醫藥上可接受之組合物可以以下方式向人類及其他動物投與：經口、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、局部(如藉由粉劑、軟膏或滴劑)、經口腔(如經口噴霧或鼻噴霧)或諸如此類。在某些實施例中，本發明化合物可以約0.01 mg/kg個體體重/天到約50 mg/kg個體體重/天且較佳約1 mg/kg個體體重/天到約25 mg/kg個體體重/天之劑量量每天一或多次經口或非經腸投與以獲得期望治療效應。

用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物外，液體劑型可含有本技術領域內常用之惰性稀釋劑(例如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，例如，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定而言為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及山梨醇酐之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，例如，潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如，無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於無毒之非腸道可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如存於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，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，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和不揮發性油。另外，在可注射製劑中可使用諸如油酸等脂肪酸。

可注射調配物可(例如)藉由經細菌截留濾器過濾或藉由納入滅菌劑來進行滅菌，該等滅菌劑呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

為延長本發明化合物之效應，通常期望自皮下或肌內注射來減緩該化合物之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。因此，化合物之吸收速率取決於其溶解速率，此溶解速率進而可取決於晶體大小及結晶形式。另一選擇為，藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現非經腸投與化合物形式之延遲吸收。藉由在生物可降解聚合物(例如，聚乳酸-聚乙交酯)中形成化合物之微囊基質來製備可注射之儲積物形式。視化合物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦可藉由將化合物裝入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲積物可注射調配物。

用於直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與適宜無刺激性賦形劑或載劑(例如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此其可在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物係與至少一種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑(例如，檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a) 填充劑或增量劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗

糖及阿拉伯膠，c) 保濕劑，例如甘油，d) 崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e) 溶液阻滯劑，例如石蠟，f) 吸收促進劑，例如四級銨化合物，g) 潤濕劑，例如鯨蠟硬脂醇及甘油單硬脂酸酯，h) 吸收劑，例如高嶺土及膨潤土，及i) 潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用類似類型之固體組合物作為填充劑。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可使用包膜及包殼製備，例如腸溶包膜及醫藥調配技術中熟知之其他包膜。其可視需要含有遮光劑且亦可為視需要以延遲方式僅(或優先)在腸道之某一部分中釋放活性成份的組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑的軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用相似類型之固體組合物作為填充劑。

活性化合物亦可呈具有一或多種上述賦形劑之微囊化形式。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可使用包膜及包殼來製備，例如腸溶包膜、釋放控制包膜及醫藥調配技術中熟知之其他包膜。在該等固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(例如，蔗糖、乳糖或澱粉)混合。該等劑型除惰性稀釋劑以外亦可如同通常實踐一般包含其他物質，例如壓錠潤滑劑及其他壓錠助劑(例如硬脂酸鎂及微晶纖維素)。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，該等劑型亦可包含緩衝劑。其可視需要含有遮光劑且亦可為視需要以延遲方式僅(或優先)在腸道之某一部分中釋放活性成份的組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包含軟膏、膏糊、乳膏、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。若需要，可在無菌條件下將活性組份與醫藥上可接受之載劑及任一所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明範圍內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其具有向身體提供化合物之受控遞送之額外優點。該等劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中製得。亦可使用吸收促進劑來增加該化合物經過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

如上文所概述，本發明化合物可用作電壓門控型鈉通道之抑制劑。在一實施例中，本發明之化合物及組合物為 $\text{Na}_v1.8$ 之抑制劑，且因此，不希望受任何特定理論限制，該等化合物及組合物特別用於治療疾病、病狀或病症(其中該疾病、病狀或病症涉及 $\text{Na}_v1.8$ 之激活或活性過高)或減輕其嚴重性。當特定疾病、病狀或病症中涉及 $\text{Na}_v1.8$ 之激活或活性過高時，該疾病、病狀或病症亦可稱為「 $\text{Na}_v1.8$ 介導之疾病、病狀或病症」。因此，在另一態樣中，本發明提供治療疾病、病狀或病症(其中該疾病狀態涉及 $\text{Na}_v1.8$ 之激活或活性過高)或減輕其嚴重性之方法。

本發明中用作 $\text{Na}_v1.8$ 抑制劑之化合物之活性可根據本文實例中概述之方法或根據熟習此項技術者可利用之方法分析。

其他治療劑

亦應瞭解，本發明之化合物及醫藥上可接受之組合物可用於組合療法，即，該等化合物及醫藥上可接受之組合物可與一或多種其他期望治療劑或醫學程序同時、之前或之後投與。在組合方案中使用之特定療法(治療劑或程序)組合將考慮期望治療劑及/或程序之相容性及欲達成之期望治療效應。亦應瞭解，所用療法可對相同病症達成期望

效應(例如，本發明化合物可與用於治療相同病症之另一藥劑同時投與)，或其可達成不同效應(例如，控制任何不良效應)。如本文中所使用，通常投與以治療或預防特定疾病或病狀之其他治療劑稱為「適於所治療疾病或病狀」。例如，實例性之其他治療劑包括(但不限於)：非類鴉片止痛劑(吲哚，例如依託度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin)；萘基烷酮，例如萘丁美酮(Nabumetone)；昔康(oxicam)，例如吡羅昔康(Piroxicam)；對胺基苯酚衍生物，例如乙醯氨酚(Acetaminophen)；丙酸，例如非諾洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉、奧沙普嗪(Oxaprozin)；水楊酸鹽，例如阿司匹林(Aspirin)、三水楊酸膽鹼鎂、二氟尼柳(Diflunisal)；芬那酸(fenamate)，例如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)；及吡唑，例如苯基丁氮酮)；或類鴉片(麻醉藥)激動劑(例如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左旋嗎泛(Levorphanol)、嗎啡(Morphine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡(Morphine)、羥考酮(Oxycodone)、羥嗎啡酮(Oxymorphone)、丙氧酚(Propoxyphene)、丁丙諾啡(Buprenorphine)、布托啡諾(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、納布芬(Nalbuphine)及鎮痛新(Pentazocine))。另外，可與投與一或多種本發明化合物聯合使用非藥物止痛方法。例如，亦可使用麻醉(脊椎內輸注、神經阻斷術)、神經外科(CNS路徑之神經松解術)、神經刺激術(經皮神經電刺激、背柱刺激)、理療(物理療法、矯形裝置、透熱療法)或心理學(認知方法-催眠術、生物反饋或行為方法)方法。其他適當治療劑或方法係概述於The Merck Manual，第19版，Robert S. Porter及Justin L. Kaplan, Merck Sharp &Dohme公司(即Merck & Co.公司之子公司)，2011及食品與藥物管理局(Food and Drug

Administration)網站www.fda.gov中，其全部內容以引用方式併入本文中。

在另一實施例中，其他適當治療劑係選自以下：

(1) 類鴉片止痛劑，例如嗎啡、海洛因(heroin)、氫嗎啡酮、經嗎啡酮、左旋嗎泛、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、嚟啖、芬太尼、古柯鹼(cocaine)、可待因、二氫可待因、經考酮、氫可酮(hydrocodone)、丙氧酚、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮、納曲酮(naltrexone)、丁丙諾啡、布托啡諾、納布芬或鎮痛新；

(2) 非類膽固醇抗炎藥(NSAID)，例如阿司匹林、待克菲那(diclofenac)、二氟尼柳、依託度酸、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟苯沙酸(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬、奧沙拉嗪(olsalazine)、奧沙普嗪、苯基丁氮酮、吡羅昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸(zomepirac)；

(3) 巴比妥鹽(barbiturate)鎮靜劑，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫阿米妥(thiamylal)或戊硫巴比妥(thiopental)；

(4) 具有鎮靜劑作用之苯并二氮呋，例如氯二氮平(chlordiazepoxide)、氯拉酸(clorazepate)、安定(diazepam)、氟安定(flurazepam)、氯經安定(lorazepam)、去甲經安定(oxazepam)、經基安定(temazepam)或三唑他(triazolam)；

(5) 具有鎮靜劑作用之組胺(H₁)拮抗劑，例如苯海拉明

(diphenhydramine)、吡拉明(pyrilamine)、普敏太定(promethazine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯環嗪(chlorcyclizine)；

(6) 鎮靜劑，例如格魯米特(glutethimide)、美普巴邁(meprobamate)、安眠酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone)；

(7) 骨骼肌鬆弛劑，例如貝可芬(baclofen)、卡利普多(carisoprodol)、舒肉筋新錠(chlorzoxazone)、環苯紫林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或奧芬那君(orphenadrine)；

(8) NMDA受體拮抗劑，例如右美沙芬(dextromethorphan) ((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡烷)或其代謝物右啡烷(dextrorphan) ((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡烷)、氯胺酮(ketamine)、美金剛(memantine)、吡咯并喹啉奎寧(pyrroloquinoline quinine)、順式-4-(膦醯基甲基)-2-六氫吡啶甲酸、布他品(budipine)、EN-3231 (MorphiDex®)、嗎啡與右美沙芬之組合調配物)、妥泰(topiramate)、奈拉美生(neramexane)或培淨福太(perzinfotel)，包括NR2B拮抗劑，例如艾芬地爾(ifenprodil)、曲索羅地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羥基-1-六氫吡啶基]-1-羥乙基-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮；

(9) α -腎上腺素，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索羅辛(tamsulosin)、可樂定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、右美托咪啶(dexmedetomidine)、莫達非尼(modafinil)或4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

(10) 三環抗抑鬱劑，例如地昔帕明(desipramine)、米帕明(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

(11) 抗痙攣劑，例如卡巴馬平(Tegretol®)、樂命達、妥泰、拉科醯胺(lacosamide) (Vimpat®)或偉伯拉特(valproate)；

(12) 速激肽(tachykinin，NK)拮抗劑，特定而言NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如(αR,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮雜環辛並[2,1-g][1,7]-蔡啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞吡坦(aprepitant)、蘭奈吡坦(lanepitant)、達吡坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基胺基]-2-苄基六氫吡啶(2S,3S)；

(13) 毒蕈鹼拮抗劑，例如奧昔布寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯銨(tropium chloride)、達非那新(darifenacin)、索非那新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；

(14) COX-2選擇性抑制劑，例如塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、戊地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依託昔布(etoricoxib)或羅美昔布(lumiracoxib)；

(15) 煤焦油止痛劑，特定而言撲熱息痛(paracetamol)；

(16) 安定藥，例如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、佩吩嗪(perphenazine)、硫利噻嗪(thioridazine)、美索達嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氯紮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齊拉西酮(ziprasidone)、喹硫平(quetiapine)、舍吲哚(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索奈哌唑(sonopiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊洛培酮(iloperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、聯苯蘆諾(bifeprunox)、阿森奈平(asenapine)、魯拉西酮(lurasidone)、胺磺必利(amisulpride)、巴拉裏酮(balaperidone)、巴林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奧沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麥

克林坦(meclizine)、Miraxion®或沙立佐坦(sarizotan)；

(17) 第I型類香草素受體激動劑(例如樹膠脂毒素(resiniferatoxin)或西維麥德(civamide))或拮抗劑(例如辣椒平(capsazepine)，GRC-15300)；

(18) β -腎上腺素，例如普萘洛爾(propranolol)；

(19) 局部麻醉劑，例如美西律(mexiletine)；

(20) 皮質類固醇，例如地塞米松(dexamethasone)；

(21) 5-HT受體激動劑或拮抗劑，特定而言5-HT_{1B/1D}激動劑，例如依來曲普坦(eltriptan)、舒馬曲普坦(sumatriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)或利紮曲普坦(rizatriptan)；

(22) 5-HT_{2A}受體拮抗劑，例如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-六氫吡啶甲醇(MDL-100907)；

(23) 膽鹼性(菸鹼)止痛劑，例如異丙克蘭(ispronicline) (TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮雜環丁基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或菸鹼；

(24) 特拉嗎竇® (Tramadol®)、特拉嗎竇ER (Ultram ER®)、他噴他竇(Tapentadol) ER (Nucynta®)；

(25) PDE5抑制劑，例如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-六氫吡嗪基-磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或他達拉非(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-六氫吡嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮雜環丁基)-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-氮雜環丁基)-2,6-二氫-7H-吡啶并

[4,3-*d*]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基六氫吡嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[(2*S*)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-基]-*N*-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺、3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-5-基)-*N*-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

(26) α -2- δ 配體，例如加巴潘汀(gabapentin) (Neurontin®)、加巴潘汀 GR (Gralise®)、加巴潘汀恩那卡比(gabapentin, enacarbil) (Horizant®)、普瑞巴林(pregabalin) (Lyrica®)、3-甲基加巴潘汀、(1[α],3[α],5[α])(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基甲基-5-甲基-庚酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2*S*,4*S*)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2*S*,4*S*)-4-(3-氟苄基)-脯胺酸、[(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲基胺、(3*S*,4*S*)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3*R*,4*R*,5*R*)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3*R*,4*R*,5*R*)-3-胺基-4,5-二甲基-辛酸；

(27) 大麻，例如KHK-6188；

(28) 代謝型麩胺酸亞型1受體(mGluR1)拮抗劑；

(29) 血清素再吸收抑制劑，例如舍曲林(sertraline)、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀(fluxetine)、諾氟西汀(norfluoxetine，氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、西酞普蘭(citalopram)、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、依地普蘭(escitalopram)、*d*,1- 氟 苯 丙 胺 (*d*,1-fenfluramine)、非 莫 西 汀 (femoxetine)、伊福西汀(ifoetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利

托西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、萘法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(sericlamine)及曲唑酮(trazodone)；

(30) 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再吸收抑制劑，例如馬普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、經丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米賽林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代謝物羥基安非他酮、諾米芬新(nomifensine)及維洛沙秦(viloxazine) (Vivalan®)，尤其選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑，例如瑞波西汀(reboxetine)，特定而言(S,S)-瑞波西汀；

(31) 血清素-去甲腎上腺素雙重再吸收抑制劑，例如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代謝物O-去甲基文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、杜洛西汀(duloxetine) (Cymbalta®)、米那普侖(milnacipran)及丙米嗪(imipramine)；

(32) 誘導型氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑，例如S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)-胺基]乙基]-4,4-二側氧基-L-半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱胺酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亞胺基乙基)胺基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶甲腈；2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苯甲腈、(2S,4R)-2-胺基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄基胺基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或胍基乙基二硫化物；

(33) 乙醯基膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈哌齊(donepezil)；

(34) 前列腺素E2亞型4 (EP4)拮抗劑，例如*N*-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯基]乙基}胺基)-羰基]-4-甲基苯磺醯胺或4-[(15)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}胺基)乙基]苯甲酸；

(35) 白三烯B4拮抗劑；例如1-(3-聯苯-4-基甲基-4-羥基-吡喃-7-基)-環戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5*E*-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870；

(36) 5-脂肪抑制劑，例如齊留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2*H*-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹啉(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；

(37) 鈉通道阻斷劑，例如利多卡因、利多卡因加四卡因(tetracaine)乳膏(ZRS-201)或乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate)；

(38) $\text{Na}_v1.7$ 阻斷劑，例如XEN-402，且例如WO2011/140425；WO2012/106499；WO2012/112743；WO2012/125613或PCT/US2013/21535中所揭示之彼等，每一申請案之全部內容均以引用方式併入本文中。

(39) $\text{Na}_v1.8$ 阻斷劑，例如WO2008/135826及WO2006/011050中所揭示之彼等，每一申請案之全部內容均以引用方式併入本文中。

(40) 組合之 $\text{Na}_v1.7$ 及 $\text{Na}_v1.8$ 阻斷劑，例如DSP-2230或BL-1021；

(41) 5-HT3拮抗劑，例如昂丹司瓊(ondansetron)；

(42) TPRV 1受體激動劑，例如辣椒素(NeurogesX®、Qutenza®)；及其醫藥上可接受之鹽及溶劑合物；

(43) 菸鹼受體拮抗劑，例如伐侖克林(varenicline)；

(44) N型鈣通道拮抗劑，例如Z-160；

(45) 神經生長因子拮抗劑，例如他尼珠單抗(tanezumab)；

(46)_肽鏈內切酶刺激物，例如森瑞博特酶(senrebotase)；

(47) 血管收縮素II拮抗劑，例如EMA-401；

在一實施例中，其他適當治療劑係選自V-116517、普瑞巴林、受控釋放普瑞巴林、依佐加濱(Ezogabine) (Potiga®)。氯胺酮/阿米替林局部乳膏(Amiket®)、AVP-923、吡侖帕奈(Perampanel) (E-2007)、拉非醯胺(Ralfinamide)、經皮布比卡因(bupivacaine) (Eladur®)、CNV1014802、JNJ-10234094 (卡司百麥特(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

存在於本發明組合物中之其他治療劑之量將不超過在包含該治療劑作為唯一活性藥劑之組合物中正常投與之量。本文所揭示組合物中之其他治療劑之量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中所正常存在量之約10%至100%之範圍內。

亦可將本發明化合物或其醫藥上可接受之組合物納入用於包覆可植入醫學裝置(例如義肢、人工瓣、血管移植物、支架及導管)之組合物中。因此，在另一態樣中，本發明包括用於塗覆可植入裝置之組合物，該組合物包含上文所概述且在本文中以類別及亞類闡述之本發明化合物及適於塗覆該可植入裝置之載體。在又一態樣中，本發明包括塗覆有組合物之可植入裝置，該組合物包含上文所概述且在本文中以類別及亞類闡述之本發明化合物及適於塗覆該可植入裝置之載體。適宜包衣及經包覆可植入裝置之一般製備係闡述於美國專利6,099,562；5,886,026；及5,304,121中。包衣通常係生物相容性聚合材料，例如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。該等包衣可視情況進一步由氟聚矽氧、多糖、聚乙二醇、磷脂或其組合之適宜頂塗覆蓋以使該組合物具有受控釋放特性。

本發明之另一態樣係關於抑制生物樣品或個體中之 $\text{Na}_v1.8$ 活性，

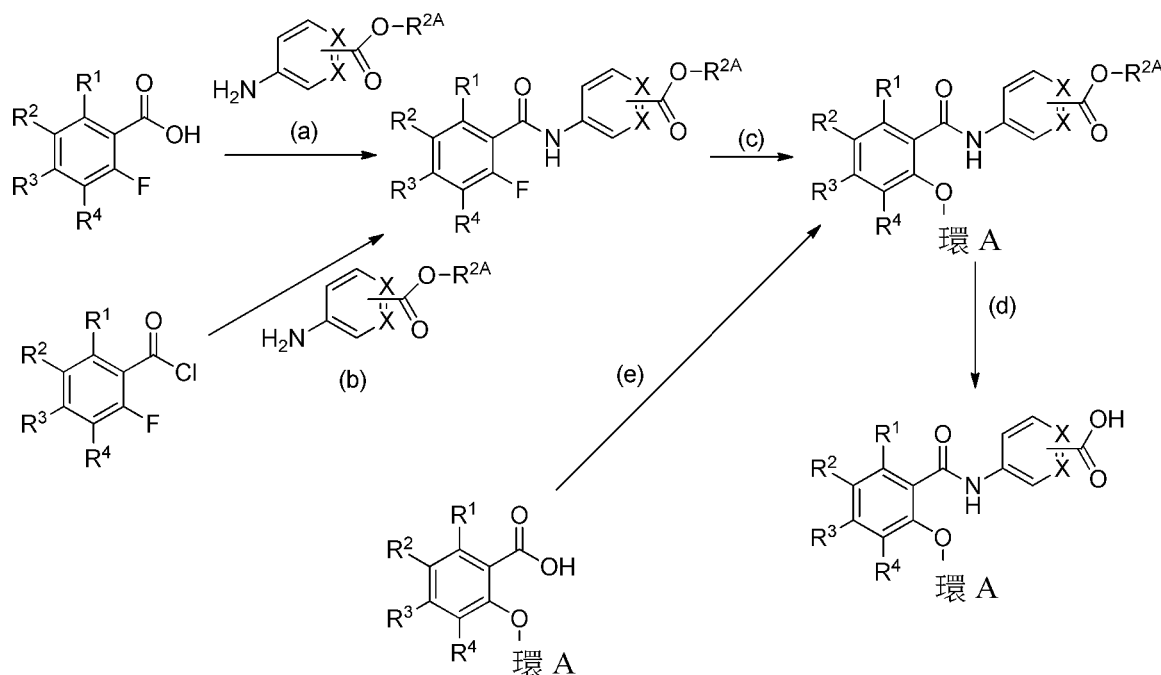
該方法包含向該個體投與式I或式I'化合物或包含該化合物之組合物或使該生物樣品與其接觸。本文所使用之術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之生檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

抑制生物樣品中之 $\text{Na}_v1.8$ 活性可用於熟習此項技術者所已知之各種目的。該等目的之實例包括(但不限於)生物及病理現象中之鈉通道之研究；及新鈉通道抑制劑之比較評價。

反應圖及實例

本發明化合物可容易地使用以下方法來製備。下文反應圖1中闡釋製備本發明化合物之一般方法。

反應圖1：式I或式I'之化合物之一般製備



$\text{X} = \text{N}, \text{C}$

環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 係如本文中所定義。 R^{2A} 係於下文中定義。

(a) 偶合劑(即HATU、EDCI、HOBT)、鹼(即N-甲基-嗎啉)、溶劑(即DMF、二氯甲烷)；(b) 鹼(即吡啶)、溶劑(即二氯甲烷、DMF)；(c) 環A-OH、鹼(即 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3)、 ΔT ；(d) 酯水解 $\text{R}^{2A} =$ 烷基(即

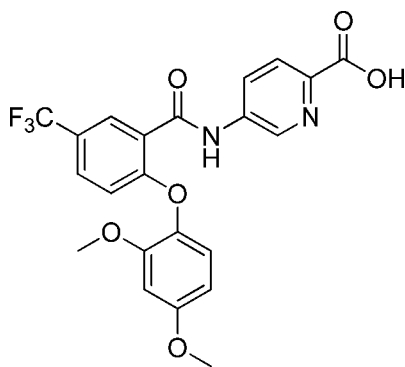
Me、Et)、鹼水溶液(即NaOH、LiOH)、溶劑(即MeOH、二噁烷)；
R^{2A}= tBu、酸(即三氟乙酸)、溶劑(即二氯甲烷)；(e) 偶合劑(即HATU、EDCI、HOBT)、鹼(即N-甲基-嗎啉)、溶劑(即DMF、二氯甲烷)

實例

一般方法. 以存於諸如二甲亞砜-d₆ (DMSO)等適當氘化溶劑中之溶液形式獲得¹H NMR (400 MHz)光譜。使用Applied Biosystems API EX LC/MS系統獲得質譜(MS)。藉由逆相HPLC使用來自Phenomenex之Kinetix C18管柱(50×2.1 mm, 1.7 μm粒子) (pn: 00B-4475-AN))及經3分鐘自1%至99%流動相B之雙重梯度運行測定化合物純度及滯留時間。流動相A = H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。流動相B = CH₃CN (0.05% CF₃CO₂H)。流速= 2 mL/min, 注射體積= 3 μL, 且管柱溫度= 50°C。使用粒徑為230目至400目之矽膠60實施矽膠層析。吡啶、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、四氫呋喃(THF)、二甲基甲醯胺(DMF)、乙腈(ACN)、甲醇(MeOH)及1,4-二噁烷係來自Baker或Aldrich, 且在一些情形下該等試劑係保持在乾氮下之Aldrich Sure-Seal瓶。除非另有所示, 否則所有反應均進行磁力攪拌。

實例1

5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(**65**)之製備



在0°C下將2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯氯(2.98 mL, 19.72 mmol)存於

二氯甲烷(22.3 mL)中之溶液逐滴添加至5-胺基吡啶-2-甲酸甲酯(3.0 g, 19.72 mmol)、吡啶(4.80 mL, 59.16 mmol)及二氯甲烷(89.4 mL)之混合物中。1.5小時將該混合物自冰浴去除，並在室溫下攪拌0.5小時。將該混合物傾倒至1 N HCl (50 mL)及二氯甲烷(50 mL)中。分離各層，且將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。使產物於己烷中成漿以去除雜質。藉由過濾利用己烷沖洗來分離固體，從而產生呈灰白色固體之5-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(5.16 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z計算值342.06，觀測值343.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.54分鐘(3分鐘運行)。

向存於N-甲基吡咯啉酮(1 mL)中之5-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-羧酸甲酯(51.3 mg, 0.15 mmol)中添加2,4-二甲氧基苯酚(23.1 mg, 0.45 mmol)、碳酸銨(146.6 mg, 0.45 mmol)，且在100℃下將該混合物加熱50分鐘，從而產生5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸甲酯，其未經進一步純化即用於下一步驟。

將氫氧化鈉(150 μL, 3M)及甲醇(150 μL)添加至先前步驟中製得之5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸甲酯中，且在50℃下將該反應攪拌3小時。將該反應混合物過濾，並藉由逆相製備型層析利用含有HCl作為改質劑之10%至99%乙腈存於水中之梯度進行純化，從而產生5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸鹽酸(**65**) (37.3 mg, 49%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.69 (m, 2H), 6.61

(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值462.10，觀測值463.5 (M+1)+；滯留時間：1.81分鐘(3分鐘運行)。

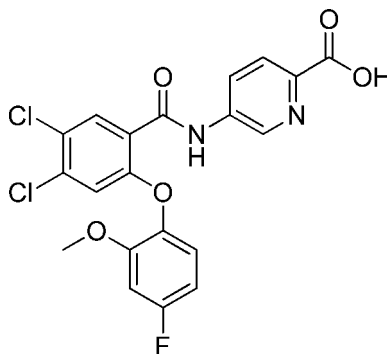
使用與上文針對化合物**65**所闡述程序類似之程序自以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物名稱	醇
66	5-(2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氯-2-甲氧基-苯酚
67	5-(2-(4-甲氧基-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-甲氧基-2-甲基-苯酚
58	5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-氯-4-氟-苯酚
57	5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟-2-甲氧基-苯酚
75	5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚
69	5-(2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	3-氟-2-甲氧基-苯酚
68	5-(2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-氯-4-甲氧基-苯酚
61	5-(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氯-2-甲基-苯酚
71	5-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟苯酚
62	5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-甲氧基苯酚
63	5-(2-(2-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-氯苯酚
60	5-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-(二氟甲氧基)苯酚

59	5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	5-氟-2-甲氧基-苯酚
64	5-(2-(2-異丙氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-異丙氧基苯酚
70	5-(2-苯氧基-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	苯酚

實例2

5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(**51**)之製備



在0℃下將4,5-二氯-2-氟-苯甲醯氯(4.35 g, 19.13 mmol)存於二氯甲烷(40 mL)中之溶液逐滴添加至5-胺基吡啶-2-甲酸甲酯(2.91 g, 19.13 mmol)、吡啶(4.64 mL, 57.39 mmol)及二氯甲烷(60 mL)之混合物中。攪拌該混合物，並使其經2小時升溫至室溫。將該混合物傾倒至1 N HCl (50 mL)及二氯甲烷(50 mL)中。分離兩個層。用二氯甲烷(3×200 mL)萃取水層。將合併之有機層用水(1×150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。使產物於己烷中成漿以去除雜質。藉由使用己烷之過濾分離，從而產生呈奶油色固體之固體5-[(4,5-二氯-2-氟-苯甲醯基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(5.33 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z計算值342.00，觀測值343.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.72分鐘(3分鐘運行)。

將5-[(4,5-二氯-2-氟-苯甲醯基)胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(50 mg, 0.14 mmol)、4-氟-2-甲氧基-苯酚(18.27 μL, 0.16 mmol)及K₂CO₃ (60.41 mg,

0.44 mmol)合併於DMF (0.5 mL)中，並在70℃下加熱1.5小時，以形成5-[[4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸甲酯。然後添加水性NaOH (145.7 μ L，3 M，0.44 mmol)，並持續加熱30 min。HPLC純化(1%至99% CH₃CN / 5 mM HCl)提供呈白色固體之5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸(**51**) (35.28 mg, 54%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z計算值450.02，觀測值451.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.61分鐘(3分鐘運行)。

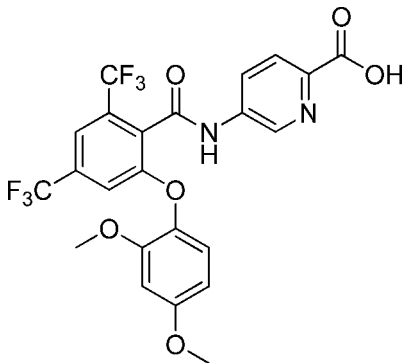
使用與上文針對化合物**51**所闡述程序類似之程序自以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物名稱	醇
32	5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚
41	5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-氯-4-氟-苯酚
39	5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2,4-二甲氧基苯酚
44	5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-(三氟甲氧基)苯酚
42	5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2,4-二氟苯酚
40	5-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	3-氟-4-甲氧基-苯酚
30	5-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟苯酚
36	5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氯-2-甲氧基-苯酚

	基)吡啶甲酸	
37	5-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-(二氟甲氧基)苯酚
35	5-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚
34	5-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-氟-4-甲氧基-苯酚
43	5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-氯-4-甲氧基-苯酚
38	5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氯-2-甲基-苯酚
33	5-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲醯基)吡啶甲酸	苯酚
31	5-(4,5-二氯-2-(4-(異戊基氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-異戊醇

實例3

5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸 (49)之製備



在0℃下將2-氟-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯氯(1.0 g, 3.39 mmol)及二氯甲烷(5.0 mL)之溶液逐滴添加至5-胺基吡啶-2-甲酸甲酯(619.9 mg, 4.07 mmol)、吡啶(824.1 μL, 10.18 mmol)存於二氯甲烷(20.00 mL)中之混合物中。使該混合物升溫至室溫，並在該溫度下攪拌過夜。將該混合物傾倒至1 N HCl及二氯甲烷中。分離各層，且將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到淺棕色固體。於管柱層析上利用10%至100%存於己烷中之乙酸乙酯溶析來純化產物，從而獲得

呈白色固體之5-[[2-氟-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(850 mg, 61%)。ESI-MS m/z 計算值410.05，觀測值411.0 (M+1)⁺；滯留時間：0.62分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm。

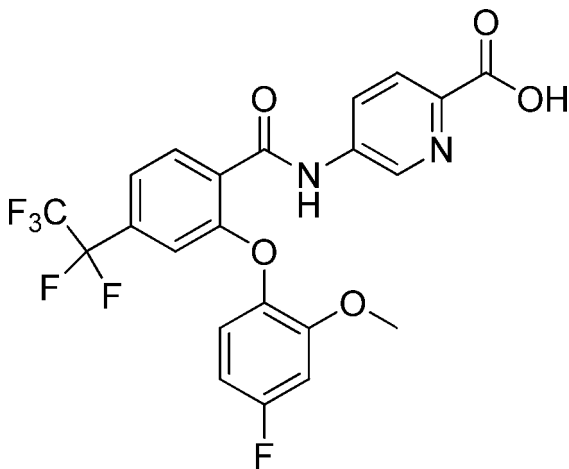
將5-[[2-氟-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸甲酯(60 mg, 0.15 mmol)、2,4-二甲氧基苯酚(24.80 mg, 0.16 mmol)及K₂CO₃ (60.66 mg, 0.44 mmol)合併於DMF (0.4 mL)中，並在70°C下加熱。在完成反應(藉由HPLC)後，添加5 M NaOH水溶液(87.8 μ L, 0.44 mmol)，且將該反應加熱至50°C，並藉由HPLC監測，直至反應完全為止。在25°C下將該反應冷卻，過濾，並藉由逆相HPLC使用1%至99% ACN存於水中之梯度並使用HCl作為改質劑進行純化，從而產生5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(**49**) (18 mg, 22%)。ESI-MS m/z 計算值530.09，觀測值531.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.54分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.3 Hz, 6H) ppm。

使用與上文針對化合物**49**所闡述程序類似之程序自以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物名稱	醇
50	5-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟苯酚
48	5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟-2-甲氧基-苯酚
47	5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚
46	5-(2-(4-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	4-甲氧基苯酚
45	5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸	2-甲氧基苯酚

實例 4

5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟以及)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(72)之製備



在 25℃ 下將 2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酸(80.48 mg, 0.31 mmol)、5-胺基吡啶-2-甲酸乙酯(57.0 mg, 0.34 mmol)、HATU (130.4 mg, 0.34 mmol)及N-甲基嗎啉(68.57 μ L, 0.62 mmol)存於DMF (1 mL)中之溶液攪拌16小時。將該反應混合物傾倒至水中，並用乙酸乙酯(3 \times)萃取。將有機物合併在一起，用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發，從而得到呈橙色蠟狀固體之5-[[2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)

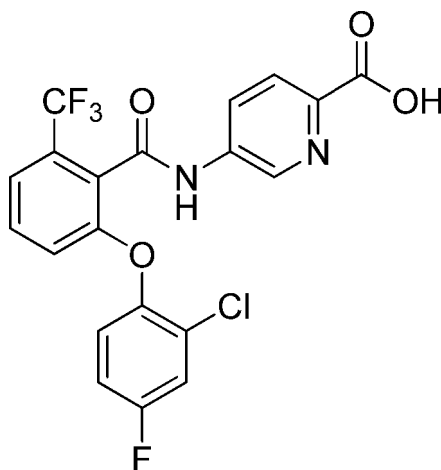
苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸乙酯(110 mg, 87%)。ESI-MS m/z 計算值406.07，觀測值407.3 (M+1)+；滯留時間：1.64分鐘(3分鐘運行)。

在90℃下將存於NMP (0.4 mL)中之5-[[2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸乙酯(40.63 mg, 0.10 mmol)、4-氟-2-甲氧基苯酚(42.64 mg, 0.30 mmol)及Cs₂CO₃ (97.75 mg, 0.30 mmol)攪拌1小時。添加3 M NaOH水溶液(100 μL)及MeOH (0.2 mL)，且在40℃下將該混合物攪拌1 h。將該混合物用甲醇稀釋，過濾，並藉由逆相HPLC使用ACN存於水中之梯度(1%至99%)並使用HCl作為改質劑進行純化，從而得到5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(**72**) (20.42 mg, 36%)。ESI-MS m/z 計算值500.08，觀測值501.3 (M+1)+；滯留時間：1.69分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm。

如上文針對化合物**72**所闡述自4-氟苯酚製備5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)吡啶甲酸(**73**)。

實例5

5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(**74**)之製備



向2-氯-4-氟-苯酚(20.97 g, 143.10 mmol)及2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛(25 g, 130.1 mmol)存於DMF (125.0 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (46.62 g, 143.1 mmol)，且在 100°C 下將該反應混合物攪拌1小時。將該反應混合物傾倒至水(500 mL)中，並用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將有機物合併在一起，用水、鹽水($2\times$)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發，從而得到紅色油狀物，其在靜置過夜後固化。然後將材料與熱己烷一起研磨，並冷卻至 25°C 。將漿液過濾，並用冷己烷洗滌，從而得到呈灰白色固體之2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(32.7 g, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) ppm。

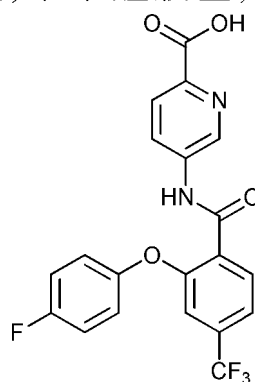
向2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(31 g, 97.29 mmol)存於tBuOH (155.0 mL)、水(100.8 mL)、 CH_3CN (155.0 mL)及2-甲基-2-丁烯(51.45 mL, 486.4 mmol)中之溶液中添加磷酸二氫鈉(35.02 g, 291.9 mmol)，且將該混合物冷卻至 0°C 。以一份添加亞氯酸鈉(26.40 g, 291.9 mmol)，且在 25°C 下將該混合物攪拌1小時。用1 N HCl將該反應之pH調整至2至3，且分離各層。用EtOAc ($3\times$)萃取水層。將所有有機層合併在一起，且添加固體亞硫酸鈉(約5 g)，接著添加鹽水(50 mL)及1 N NaOH (10 mL)，且振盪該混合物直至黃色消失為止。分離各層，且將有機物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，經短二氧化矽塞過濾，並蒸發至乾燥，從而得到呈油狀物之2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸(40 g, 98%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS m/z 計算值334.00，觀測值335.1 ($\text{M}+1$) $^+$ ；滯留時間：1.58分鐘(3分鐘運行)。

在 100°C 下將2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲酸(33.46 mg, 0.10 mmol)、5-胺基吡啶-2-甲酸乙酯(19.94 mg, 0.12 mmol)、HATU

(41.83 mg, 0.11 mmol)及N-甲基嗎啉(21.99 μ L, 0.20 mmol)之溶液攪拌8小時。添加NaH (16.00 mg, 0.40 mmol)，且在100°C下將該混合物攪拌10 min。將該混合物過濾，並藉由逆相HPLC使用乙腈存於水中之梯度(1%至99%)並使用HCl作為改質劑進行純化，從而得到呈白色固體之5-[[2-(2-氯-4-氟-苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲酸(**74**) (2.52 mg, 5%)。ESI-MS m/z 計算值454.03，觀測值455.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.42分鐘(3分鐘運行)。

實例6

5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸(**56**)之製備



向2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(1.0 g, 5.20 mmol)及4-氟苯酚(583.5 mg, 5.20 mmol)存於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加碳酸二鉀(1.7 g, 5.20 mmol)，且在100°C下將該混合物加熱1小時。將該反應冷卻至室溫。用乙酸乙酯(5 mL)及水(10 mL)稀釋該反應。將有機層用水(2×10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，從而產生褐色油狀物，將其藉由管柱層析使用乙酸乙酯存於己烷中之梯度(0%至25%)進行純化，從而產生2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(1.16 g, 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 5H) ppm。

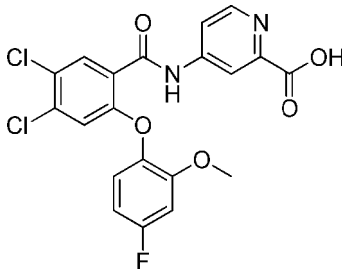
向2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(1.16 g, 4.08 mmol)存於tBuOH (11.60 mL)、水(7.30 mL)、乙腈(7.30 mL)中之溶液中添加磷酸

二氫鈉(1.47 g, 12.25 mmol)、2-甲基-2-丁烯(2.16 mL, 20.42 mmol)及亞氯酸鈉(1.11 g, 12.25 mmol)，且在25℃下將該反應混合物攪拌2小時。將該反應用1 N HCl酸化，並用乙酸乙酯稀釋。添加硫化鈉以去除微黃色。分離2個層，且用乙酸乙酯將水層再萃取2次。將有機物合併在一起，經MgSO₄乾燥，過濾並蒸發，從而得到呈黃色固體之2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(1.0 g, 82%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.14 - 7.01 (m, 2H) ppm。

在40℃下將5-胺基吡啶甲酸甲酯(15.2 mg, 0.1 mmol)、2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(33.0 mg, 0.12 mmol)、N-甲基嗎啉(22 μL, 0.2 mmol)及HATU (45.6 mg, 0.12 mmol)存於DMF (0.4 mL)中之溶液攪拌16小時。添加NaOH水溶液(166.7 μL, 3M)及甲醇(0.2 mL)，且在40℃下將該混合物攪拌1小時。將該反應混合物用MeOH稀釋，過濾，並藉由逆相HPLC使用ACN存於水中之梯度(1%至99%)並使用HCl作為改質劑進行純化，從而得到5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸(**56**) (9.95 mg, 33%)。ESI-MS m/z計算值420.07，觀測值421.29 (M+1)⁺；滯留時間：1.60分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 - 12.96 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 5H) ppm。

實例7

4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸(**76**)之製備



將4,5-二氯-2-氟-苯甲酸(50 mg, 0.24 mmol)、HATU (100.0 mg, 0.26 mmol)及N-甲氧基甲胺(鹽酸) (23.33 mg, 0.24 mmol)合併於DMF (1.0 mL)中，並用DIEA (83.33 μ L, 0.48 mmol)處理。在10 min後，完成反應。將該反應用二乙醚稀釋，並用50%飽和NaHCO₃ (2 \times)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。使用0%至30%之乙酸乙酯/己烷之梯度之矽膠層析提供呈無色油狀物之4,5-二氯-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺(50 mg, 83%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H) ppm。

在-78 $^{\circ}$ C下向4,5-二氯-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺(5.1 g, 20.23 mmol)存於THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加鋁氫化鋰存於THF中之溶液(12.14 mL, 2 M, 24.28 mmol)。在-78 $^{\circ}$ C下3 h後，添加50 mL水，接著添加50 mL之1 N HCl。使該反應升溫至25 $^{\circ}$ C，並攪拌1 h。將該反應用水稀釋，並用二乙醚萃取。將該醚經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，從而提供粗4,5-二氯-2-氟-苯甲醛，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。

將粗4,5-二氯-2-氟-苯甲醛、4-氟-2-甲氧基-苯酚(2.31 mL, 20.23 mmol)及K₂CO₃ (5.59 g, 40.46 mmol)合併於DMF (100 mL)中，並在70 $^{\circ}$ C下加熱約30 min，然後在55 $^{\circ}$ C下加熱過夜。將該反應冷卻，用水(500 mL)稀釋，並用二乙醚萃取。將醚層經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0%至40%)之矽膠層析提供呈結晶白色固體之4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醛(3.30 g, 51%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm。

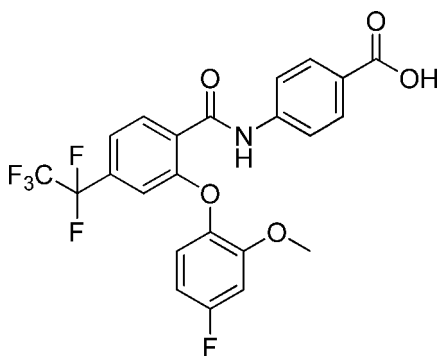
向4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醛(3.3 g, 10.47 mmol)存於tBuOH (33.00 mL)、水(19.80 mL)及乙腈(19.80 mL)中之溶液中添

加磷酸二氫鈉(655.9 μ L, 10.47 mmol)、2-甲基丁-2-烯(5.54 mL, 52.35 mmol)及亞氯酸鈉(2.84 g, 31.41 mmol)。在25°C下將該反應混合物攪拌1 h。將該反應混合物用1 N HCl酸化，並用乙酸乙酯稀釋。添加亞硫酸鈉以去除淡黃色。分離兩個層，且用乙酸乙酯(3 \times 25 mL)萃取水層。將有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將固體與己烷一起研磨，並過濾，從而提供呈白色固體之4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酸(2.94 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.37 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm。

將4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲酸(40 mg, 0.12 mmol)、4-胺基吡啶甲酸甲酯(36.5 mg, 0.24 mmol)及HATU (45.9 mg, 0.12 mmol)合併於DMF (1 mL)中，並在50°C下加熱2小時。將該反應用10滴3 M NaOH處理，並在50°C下加熱16 h。將該反應過濾，並藉由逆相HPLC使用含有HCl (5 mM)作為改質劑之乙腈存於水中之梯度(10%至99%)進行純化，從而產生4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸(**76**) (3.80 mg, 7%)。ESI-MS m/z 計算值450.02，觀測值451.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.47分鐘(3分鐘運行)。

實例8

4-(2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**27**)之製備

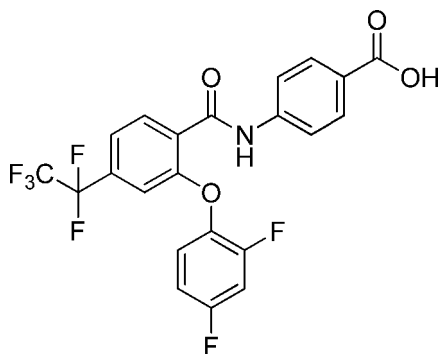


向2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酸(152.1

mg, 0.10 mmol)、4-胺基苯甲酸第三丁酯(21.26 mg, 0.11 mmol)及 HATU (41.83 mg, 0.11 mmol)存於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉(24.18 μ L, 0.22 mmol)，且在25 $^{\circ}$ C下將該混合物攪拌16小時。將該混合物傾倒至水中，並用乙酸乙酯(3 \times)萃取。將有機物合併在一起，蒸發，並吸收於二氯甲烷(0.25 mL)中。添加TFA (0.25 mL, 3.245 mmol)，且在25 $^{\circ}$ C下將反應混合物攪拌1 h。將該混合物用MeOH稀釋，過濾，並藉由逆相HPLC使用含有HCl作為改質劑之乙腈存於水中之梯度(1%至99%)進行純化，從而得到呈白色固體之4-[[2-(4-氟-2-甲氧基-苯氧基)-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸(**27**) (5.16 mg, 10%)。ESI-MS m/z 計算值499.07，觀測值500.3 (M+1) $^{+}$ ；滯留時間：1.82分鐘(3分鐘運行)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm。

實例9

4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**2**)之製備



在25 $^{\circ}$ C下在N₂氛圍下將4-溴-2-氟-苯甲酸(3.5 g, 15.98 mmol)溶解於DMSO (70.00 mL)中。將1,1,1,2,2,2-五氟-2-碘乙烷罐冷卻，且然後在N₂下將過量傾倒至反應燒瓶中。添加活化銅混合物(奈米粒子< 100nm) (8.528 g, 134.2 mmol)，且在N₂下將反應燒瓶密封，並在100

℃下於油浴中加熱30分鐘，然後將溫度升高至120℃，並攪拌48 hr。48小時後，將該反應混合物冷卻至25℃。過濾該反應混合物，且用40 ml DMSO洗滌銅濾餅。將濾液用乙酸乙酯(450 ml)稀釋，並再過濾，以除去任何剩餘銅鹽。向濾液中添加1000 ml水，且用乙酸乙酯將該混合物萃取3次。將有機層用水及鹽水洗滌3次，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並蒸發至乾燥，從而得到2.8 g粗產物，將其藉由管柱層析於矽膠上使用乙酸乙酯及己烷之梯度(0%至40%)進行純化。獲得呈灰白色固體之2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酸(1.80 g, 44%)。

向2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酸(1 g, 3.87 mmol)中添加亞硫醯氯(3.67 mL, 50.36 mmol)，且在60℃下將該反應攪拌22小時。在真空下去除過量亞硫醯氯，從而產生呈黏性黃色液體之2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯氯(1 g, 93%)。

在0℃下將2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯氯(0.46 g, 1.66 mmol)存於二氯甲烷(6.34 mL)中之溶液逐滴添加至4-胺基苯甲酸第三丁酯(321.4 mg, 1.66 mmol)、吡啶(403.5 μL, 4.99 mmol)及二氯甲烷(4.2 mL)之混合物中。攪拌該反應並經18小時使其升溫至室溫。向該反應中，添加水(5 mL)。分離兩個層。將有機層用水(2×10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下蒸發，從而產生4-[[2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸第三丁酯(0.7 g, 97%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。ESI-MS m/z計算值433.11，觀測值434.3 (M+1)+；滯留時間：2.27分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H) ppm。

在100℃下將4-[[2-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸第三丁酯(130 mg, 0.30 mmol)、2,4-二氟苯酚(39.03 mg, 0.3 mmol)、碳酸鉀(41.16 mg, 0.3 mmol)及N-甲基吡咯啉酮(2 mL)之混合

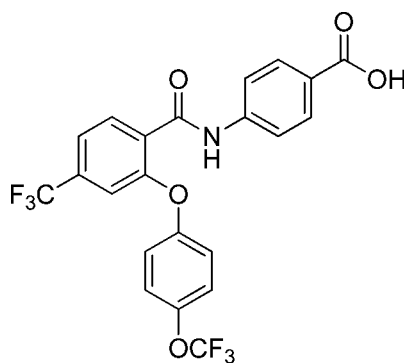
物攪拌3小時。將該反應過濾，並未經進一步純化即用於下一步驟。

將先前步驟中所獲得之酯溶解於二氯甲烷(1 mL)中。添加2,2,2-三氟乙酸(4 mL, 52.50 mmol)，並在40℃下將該反應攪拌18小時。在減壓下蒸發過量TFA及二氯甲烷。將粗產物過濾，並藉由逆相製備型層析利用含有HCl作為改質劑之30%至99%乙腈存於水中之梯度進行純化，從而產生4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**2**) (31.8 mg, 22%)。ESI-MS m/z 計算值487.07，觀測值488.5 (M+1)⁺；滯留時間：2.01分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (s, 1H) ppm。

遵循與上文針對化合物**2**所報導程序類似之程序自4-氟-2-甲基苯酚製備4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**3**)。

實例10

4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**7**)之製備



在0℃下將2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯氯(3 g, 13.24 mmol)存於二氯甲烷(27.6 mL)中之溶液逐滴添加至4-胺基苯甲酸第三丁酯(2.0 g, 13.24 mmol)、吡啶(3.21 mL, 39.72 mmol)及二氯甲烷(41.4 mL)之混合物中。攪拌該反應並經2小時使其升溫至室溫。向該反應中，添加水(30 mL)。將固體藉由過濾分離，用水(2×30 mL)及己烷(2×30 mL)洗

滌，從而產生呈白色固體之4-[(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯(3.811 g, 84%)。ESI-MS m/z計算值341.07，觀測值342.2 (M+1)+；滯留時間：1.64分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm。

向4-[(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯(102.4 mg, 0.3 mmol)中添加4-三氟甲氧基苯酚(38.9 mg, 0.3 mmol)、碳酸鉀(41.46 mg, 0.3 mmol)及N-甲基吡咯啉酮(2 mL)，並在100℃下將該反應攪拌3小時。將該反應過濾，並未經進一步純化即用於下一步驟。

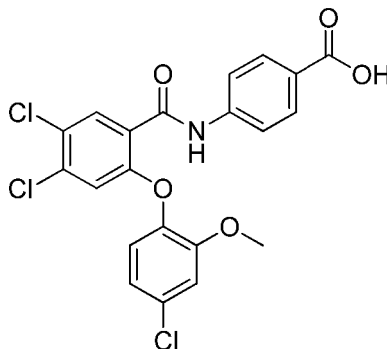
向來自先前步驟之酯中添加氫氧化鋰(2 M, 450 μL, 0.9 mmol)及甲醇(300 μL)，且在50℃下將該反應攪拌3小時。將該反應過濾，並藉由逆相製備型層析利用含有HCl作為改質劑之30%至99%乙腈存於水中之梯度進行純化，從而產生4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸(7) (53.8 mg, 37%)。ESI-MS m/z計算值485.07，觀測值486.3 (M+1)+；滯留時間：2.05分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H) ppm。

使用與上文針對化合物7所闡述程序類似之程序自以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物名稱	醇
4	4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸	2-氯-4-氟-苯酚
5	4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚
6	4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸	2,4-二氟苯酚

實例11

4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸(**18**)之製備



在0℃下將4,5-二氯-2-氟-苯甲醯氯(794.5 mg, 3.49 mmol)存於二氯甲烷(7.3 mL)中之溶液逐滴添加至4-胺基苯甲酸甲酯(528.0 mg, 3.49 mmol)、吡啶(847.6 μ L, 10.48 mmol)及二氯甲烷(11.0 mL)之混合物中。攪拌該反應並經1.5小時使其升溫至室溫。向該反應中，添加水(10 mL)。將固體藉由過濾分離，用水(2 \times 10 mL)及己烷(2 \times 10 mL)洗滌，從而產生呈淺粉色固體之4-[(4,5-二氯-2-氟-苯甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯(955 mg, 80%)。ESI-MS m/z 計算值341.00，觀測值342.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.75分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm。

在80℃下將4-[(4,5-二氯-2-氟-苯甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯(34.21 mg, 0.1 mmol)、4-氯-2-甲氧基苯酚(12.16 μ l, 0.1 mmol)、碳酸鉀13.82 mg, 0.1 mmol)及N-甲基吡咯啉酮(1 mL)之混合物加熱2.5小時。添加甲醇(100 μ L)及氫氧化鈉(3M, 100 μ L, 0.3 mmol)，且在50℃下將該反應攪拌2小時。另外添加100 μ L之MeOH及100 μ L之3M NaOH，且將該等反應再加熱1小時。將該反應混合物過濾，並藉由逆相製備型層析利用含有HCl作為改質劑之10%至99%乙腈存於水中之梯度進行純化，從而產生4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**18**) (11.78 mg, 25%)。ESI-MS m/z 計算值464.99，觀測值466.3

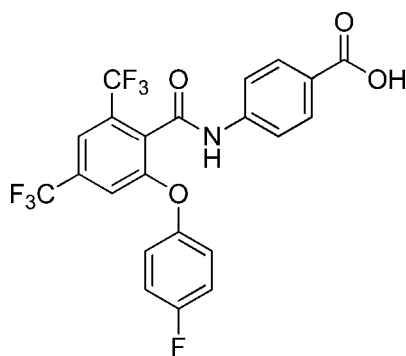
(M+1)+；滯留時間：2.20分鐘(3分鐘運行)。

使用與上文針對化合物**18**所闡述程序類似之程序自以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物名稱	醇
12	4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氟-2-甲氧基-苯酚
14	4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚
26	4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	4-(三氟甲氧基)苯酚
20	4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氯-2-甲基-苯酚
21	4-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	2,4-二甲氧基苯酚
23	4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	2-氯-4-氟-苯酚
24	4-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	2,4-二氟苯酚
13	4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氟苯酚
17	4-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚
19	4-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	2-(二氟甲氧基)苯酚
22	4-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	3-氟-4-甲氧基-苯酚
25	4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	2-氯-4-甲氧基-苯酚
16	4-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸	2-氟-4-甲氧基-苯酚
15	4-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲醯基)苯甲酸	苯酚

實例12

4-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**11**)之製備



在0℃下向4-胺基苯甲酸甲酯(514.6 mg, 3.40 mmol)及二-異丙基乙胺(1.77 mL, 10.18 mmol)存於DMF (10 mL)中之溶液中添加2-氟-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯氯(1 g, 3.39 mmol)存於二氯甲烷中之溶液。10 min後完成反應。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用水(2×200 mL)、1 N HCl (2×50 mL)及鹽水洗滌，然後經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。使用乙酸乙酯/己烷之梯度(0%至100%)之矽膠層析提供呈灰白色固體之4-[[2-氟-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯(459 mg, 33%)。ESI-MS m/z計算值409.05，觀測值410.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.86分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 3.42 (s, 3H) ppm。

將4-氟苯酚(12.05 mg, 0.1075 mmol)、4-[[2-氟-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯(40 mg, 0.09774 mmol)及K₂CO₃ (40.52 mg, 0.29 mmol)合併於DMF (0.5 mL)中，並在90℃下加熱10 min，從而導致完全轉化成4-[[2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯。添加NaOH (97.73 μL of 3 M, 0.29 mmol)，且在90℃下將該反應加熱2小時，然後在50℃下加熱過夜。另外添加NaOH [2×NaOH (97.73 μL, 3 M, 0.29 mmol)，6當量]，且在90℃下將該反應加熱5小時。使用乙腈存於水中之梯度(10%至99%) (其中5 mM HCl 作為改質劑)之HPLC純化提供呈白色固體之4-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸(**11**)。ESI-MS m/z計算值487.06，觀測值

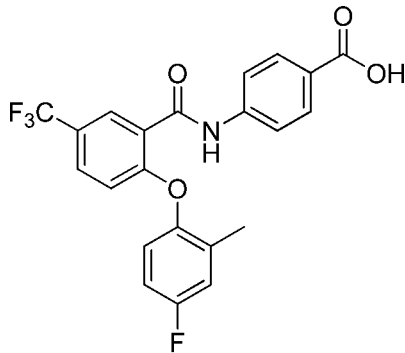
488.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.84分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 4H) ppm。

使用與上文針對化合物**11**所闡述程序類似之程序自以下醇製備以下化合物。

化合物編號	產物名稱	醇
10	4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氟-2-甲氧基-苯酚
9	4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸	4-氟-2-甲基-苯酚
8	4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸	2,4-二氟苯酚

實例13

4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸(**28**)之製備



將三乙胺(177.4 ml, 1.27 mmol)添加至2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(100 mg, 0.32 mmol)、HATU (121 mg, 0.32 mmol)及4-胺基苯甲酸第三丁酯(61.49 mg, 0.32 mmol)存於DMF (1 mL)中之溶液中，且在室溫下將該反應攪拌過夜。將該反應過濾，並藉由逆相LC-MS使用乙腈存於水中之梯度(10%至99%)並使用HCl作為改質劑進行純化，從而產生4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)苯

甲酸第三丁酯(43.8 mg, 28%)。ESI-MS m/z計算值489.16，觀測值490.3 (M+1)+；滯留時間：2.46分鐘(3分鐘運行)。

將4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸第三丁酯(43.8 mg, 0.09 mmol)懸浮於二氯甲烷(1.45 mL)中，且添加TFA (1.45 mL)，且在室溫下將該混合物攪拌0.5 h。將該反應過濾，並藉由逆相HPLC使用乙腈存於水中之梯度(10%至99%)並使用HCl作為改質劑進行純化，從而產生4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸(**28**) (24.71 mg, 67%)。ESI-MS m/z計算值433.09，觀測值434.3 (M+1)+；滯留時間：2.00分鐘(3分鐘運行)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 3H), 7.18 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm。

本發明化合物之分析數據提供於下表2中。藉由逆相HPLC使用來自Phenomenex之Kinetix C18管柱(50×2.1 mm，1.7 μm粒子) (pn: 00B-4475-AN))及經3分鐘自1%至99%流動相B之雙重梯度運行測定質譜(例如表2中之M+1數據)。流動相A = H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。流動相B = CH₃CN (0.05% CF₃CO₂H)。流速= 2 mL/min，注射體積= 3 μL，且管柱溫度= 50℃。

表2. 分析數據

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
1	2.08	504.1	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H) ppm。

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
2	2.02	488.5	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (s, 1H) ppm °
3	2.12	484.5	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm °
4	1.96	454.3	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 3H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H) ppm °
5	1.99	434.3	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm °
6	1.91	438.5	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 3H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H) ppm °
7	2.05	486.3	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H) ppm °
8	1.84	506.1	(DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.19 (tdd, J = 9.4, 3.0, 1.6 Hz, 1H) ppm °
9	1.91	502.3	(DMSO-d ₆) δ 12.83 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
10	1.86	518.3	(DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.8, 8.1, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm °
11	1.84	488.3	(DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 4H) ppm °
12	2.08	450.3	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm °
13	2.07	420.1	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H) ppm °
14	2.1	434.3	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm °
15	2.04	402.3	(DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm °
16	2.08	450.3	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm °
17	2.18	500.1	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.75 (q, J = 8.9 Hz, 2H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
18	2.2	466.3	(DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm °
19	2.06	468.1	(DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.14 (m, 6H) ppm °
20	2.24	450.5	(DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H) ppm °
21	2.14	462.3	(DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.65 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) ppm °
22	2.06	450.3	(DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.05 (m, 3H), 7.07 - 6.82 (m, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm °
23	2.1	454.3	(DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (s, 1H) ppm °
24	2.06	438.1	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 1H) ppm °
25	2.15	466.3	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm °
26	2.18	486.5	(DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.05 (m, 2H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
27	1.82	500.3	(DMSO-d ₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm °
28	1.86	450.3	
29	2	434.3	(DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 3H), 7.18 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm °
30	1.94	421.1	(DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 - 7.10 (m, 5H) ppm °
31	2.09	397.3	
32	2.04	435.3	
33	1.95	403.5	(DMSO-d ₆) δ 13.03 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm °
34	1.97	451.3	
35	2.11	501.3	
36	2.07	467.1	(DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm °
37	1.99	469.3	
38	2.12	451.3	
39	2.02	463.3	
40	1.95	451.3	

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
41	2.01	455.1	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (s, 1H) ppm °
42	1.94	439.3	(DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.01 (m, 1H) ppm °
43	2.04	467.1	
44	2.1	487.3	
45	1.61	501.4	(DMSO-d6) δ 11.44 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.9, 5.0, 1.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm °
46	1.51	501.3	(DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm °
47	1.6	503	(DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (qd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm °
48	1.54	519.3	(DMSO-d6) δ 11.42 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.88 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ° [1]
49	1.54	531.3	(DMSO-d6) δ 11.41 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.3 Hz, 6H) ppm °
50	1.51	489	(DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 - 7.91 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 4H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
51	1.61	451.1	(DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ° [1], 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ? 10.68 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm ° (對於鈉鹽) (DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm ° (對於游離鹼)
52	1.8	439.36	
53	1.89	423.37	
54	1.79	409.39	(DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H) ppm °
55	1.27	353.1	
56	1.6	421.29	(DMSO-d6) δ 13.15 - 12.96 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 5H) ppm °
57	1.81	451.3	(DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
58	1.84	455.5	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm °
59	1.79	451.3	(DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm °
60	1.81	469.5	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.23 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 6.97 (m, 6H) ppm °
61	1.95	451.3	(DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm °
62	1.77	433.3	(DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm °
63	1.8	437.1	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm °
64	1.95	461.3	(DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.46 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
65	1.81	463.5	(DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.69 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm °
66	1.88	467.3	(DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm °
67	1.87	447.3	(DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm °
68	1.85	467.3	(DMSO-d6) δ 13.07 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm °
69	1.78	451.3	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.0 Hz, 3H) ppm °
70	1.76	403.5	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm °
71	1.78	421.3	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm °

化合物編號	LCMS 滯留時間(分鐘)	MS (M+1)	¹ H-NMR (400 MHz)
72	1.69	501.3	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm。
73	1.65	471.5	
74	1.42	455.3	
75	1.62	435.3	
76	1.48	451.1	

檢測及量測化合物之*Nav*抑制性質之分析

利用電刺激之E-VIPR光學膜電勢分析方法

鈉通道為可藉由施加電場誘導膜電壓變化來激活之電壓依賴性蛋白質。電刺激儀器及使用方法係闡述於PCT/US01/21652離子通道分析方法中，其以引用方式併入本文中並稱為E-VIPR。該儀器包含微量滴定板處理器、用於激發香豆素染料而同時記錄香豆素及奧斯若(oxonol)發射之光學系統、波形生成器、電流或電壓控制放大器及將電極插入孔中之裝置。在整合式電腦控制下，此儀器將使用者程序化之電刺激方案傳遞至微量滴定板之孔內之細胞。

在E-VIPR上分析之前24小時，將表現人類Nav1.8之HEK細胞以15,000個細胞/孔至20,000個細胞/孔接種於384孔聚離胺酸包覆板中。使HEK細胞於補充有10% FBS（胎牛血清，優級；GibcoBRL編號16140-071)及1% Pen-Strep（青黴素-鏈黴素；GibcoBRL編號15140-122)之培養基(確切組合物係針對每一細胞類型及NaV亞型)中生長。使細胞在90%濕度及5% CO₂下於蓋子帶有通氣孔之燒瓶中生長。

試劑及溶液：

100 mg/mL Pluronic F-127 (Sigma編號P2443)，存於無水DMSO中
化合物板：384孔圓底板，例如Corning 384孔聚丙稀圓底編號
3656

細胞板：384孔組織培養物處理板，例如Greiner編號781091-1B
10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora編號00-100-010)，存於無水DMSO中
10 mM CC2-DMPE (Aurora編號00-100-008)，存於無水DMSO中
200 mM ABSC1，存於H₂O中

Bath1緩衝液：葡萄糖 10 mM (1.8 g/L)、氯化鎂(無水) 1 mM (0.095 g/L)、氯化鈣 2 mM (0.222 g/L)、HEPES 10 mM (2.38 g/L)、氯化鉀 4.5 mM (0.335 g/L)、氯化鈉 160 mM (9.35 g/L)。

己基染料溶液：Bath1緩衝液+ 0.5% β -環糊精(在使用前製備此，Sigma編號C4767)、8 μ M CC2-DMPE + 2.5 μ M DiSBAC₆(3)。為製備該溶液，所添加之10% Pluronic F127儲備溶液之體積等於CC2-DMPE + DiSBAC₆(3)之體積。製備順序係先混合Pluronic及CC2-DMPE，然後添加DiSBAC₆(3)並同時渦旋，然後添加Bath1 + β -環糊精。

分析方案：

1)將化合物(存於純淨DMSO中)預點滴至化合物板中。將媒劑對照(純淨DMSO)、陽性對照(20 mM DMSO儲備溶液四卡因，在分析中最終為125 μ M)及測試化合物以存於純淨DMSO中160 \times 期望最終濃度添加至每一孔中。最終化合物板體積為80 μ L (自1 μ L DMSO點之80倍中間稀釋；在轉移至細胞板後為160倍最終稀釋)。分析中所有孔之最終DMSO濃度為0.625%。

2) 製備己基染料溶液。

3) 製備細胞板。在分析當天，抽吸培養基，並用100 μ L之Bath1溶液將細胞洗滌三次，在每一孔中維持25 μ L殘餘體積。

4)將25 μ L/孔之己基染料溶液分散至細胞板中。在室溫或環境條

件下培育20分鐘至35分鐘。

5) 將 80 μL /孔之 Bath1 分散至化合物板中。添加酸性黃 17 (1 mM)，且將氯化鉀自 4.5 mM 變成 20 mM，此取決於 NaV 亞型及分析敏感度。

6) 用 100 μL /孔之 Bath1 將細胞板洗滌三次，留下 25 μL 之殘餘體積。然後將 25 μL /孔自化合物板轉移至細胞板中。在室溫/環境條件下培育 20 分鐘至 35 分鐘。

7) 在 E-VIPR 上對板讀數。使用電流控制放大器，以遞送 10 秒之刺激波脈衝及 200 Hz 之掃描速率。實施刺激前記錄並持續 0.5 秒，以獲得未經刺激強度基線。刺激波形之後為 0.5 秒之刺激後記錄，以檢查至靜態之鬆弛。

數據分析

分析數據，並記錄為 460 nm 及 580 nm 通道中所量測之發射強度之正規化比率。隨時間變化之反應係記錄為使用下式所獲得之比率：

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460 \text{ nm}} - \text{背景}_{460 \text{ nm}})}{(\text{強度}_{580 \text{ nm}} - \text{背景}_{580 \text{ nm}})}$$

藉由計算初始 (R_i) 及最終 (R_f) 比率來進一步簡化該數據。該等數據為在刺激前時期之一部分或全部時期期間及在刺激時期期間之樣品點期間之平均比率數值。然後計算對刺激之反應 $R = R_f/R_i$ ，並記錄為隨時間變化。

藉由在具有期望性質之化合物(例如四卡因)之存在下(陽性對照)及在藥理學藥劑之不存在下(陰性對照)實施分析來獲得對照反應。如上文計算對陰性(N)及陽性(P)對照之反應。化合物拮抗劑活性 A 係定義為：

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

其中R係測試化合物之比率反應

測試化合物之Nav活性及抑制之電生理學分析

使用膜片箝製電生理學評估鈉通道阻斷劑在背根神經節神經元中之效力及選擇性。將大鼠神經元自背根神經節分離，並在NGF (50 ng/ml) (培養基係由補充有B27、麩醯胺酸及抗生素之NeurobasalA組成)之存在下維持培養2天至10天。目測鑑別小直徑神經元(痛覺感受器，直徑為8 μm至12 μm)，並用連接至放大器之細尖玻璃電極(Axon Instruments)進行探測。使用「電壓箝製」模式並將細胞保持在-60 mV下來評估化合物之IC₅₀。另外，採用「電流箝製」模式測試化合物阻斷因應電流注入而生成動態電勢之效力。該等實驗之結果有助於界定化合物之效力概況。

如使用本文所闡述之分析所量測且如下表3中所呈現，本文表1中所例示之化合物對Nav1.8鈉通道具有活性。

表3. Nav1.8 IC₅₀活性

化合物編號	Nav1.8 IC ₅₀ (μM)	化合物編號	Nav1.8 IC ₅₀ (μM)
1	0.017	16	0.115
2	0.032	17	0.062
3	0.022	18	0.011
4	0.058	19	0.066
5	0.06	20	0.024
6	0.145	21	0.027
7	0.037	22	0.078
8	0.405	23	0.033
9	0.13	24	0.053
10	0.037	25	0.092
11	0.305	26	0.024
12	0.011	27	0.02
13	0.058	28	0.34
14	0.015	29	0.245
15	0.29	30	0.034

化合物編號	Nav1.8 IC ₅₀ (μ M)
31	1
32	0.011
33	0.19
34	0.052
35	0.05
36	0.039
37	0.046
38	0.074
39	0.015
40	0.034
41	0.012
42	0.031
43	0.065
44	0.02
45	0.064
46	0.066
47	0.042
48	0.014
49	0.006
50	0.13
51	0.009
52	0.031
53	0.046

化合物編號	Nav1.8 IC ₅₀ (μ M)
54	0.18
55	4.35
56	0.25
57	0.096
58	0.08
59	0.74
60	0.65
61	0.145
62	0.37
63	0.43
64	0.755
65	0.039
66	0.068
67	0.079
68	0.135
69	0.135
70	0.985
71	0.285
72	0.035
73	0.11
74	0.405
75	0.108
76	0.012

IonWorks分析。實施此分析以測定本發明化合物對非Nav1.8通道之活性。使用自動化膜片箝製系統**IonWorks** (Molecular Devices Corporation公司)記錄鈉電流。自組織培養物收穫表現Nav亞型之細胞，並將其以每mL Bath1 50萬個至400萬個細胞置於懸浮液中。**IonWorks**儀器以與傳統膜片箝製分析類似之方式(但以384孔格式進行)量測鈉電流因應所施加電壓箝製之變化。使用**IonWorks**，以電壓箝製模式藉由在添加測試化合物之前及之後將細胞自實驗特異性保持

電勢去極化至約0 mV之測試電勢來測定劑量-反應關係。在測試電勢下量測化合物對電流之影響。

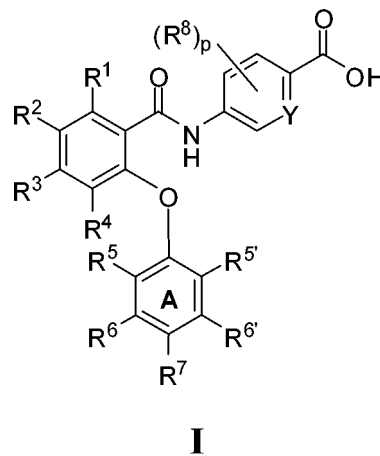
如熟習此項技術者所瞭解，可對本文中所闡述之實施例進行許多修改及改變，而不背離本發明範圍。本文中所闡述之具體實施例僅作為實例提供。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N

R^1 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^2 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^4 係H、鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{5'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^6 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{6'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3-C_8 環脂族，其中該 C_3-C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3-C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1-C_4 烷基之取代基取代；

R^8 係鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1-C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

p係0至4且包括0及4之整數；且

前提條件係排除以下化合物：

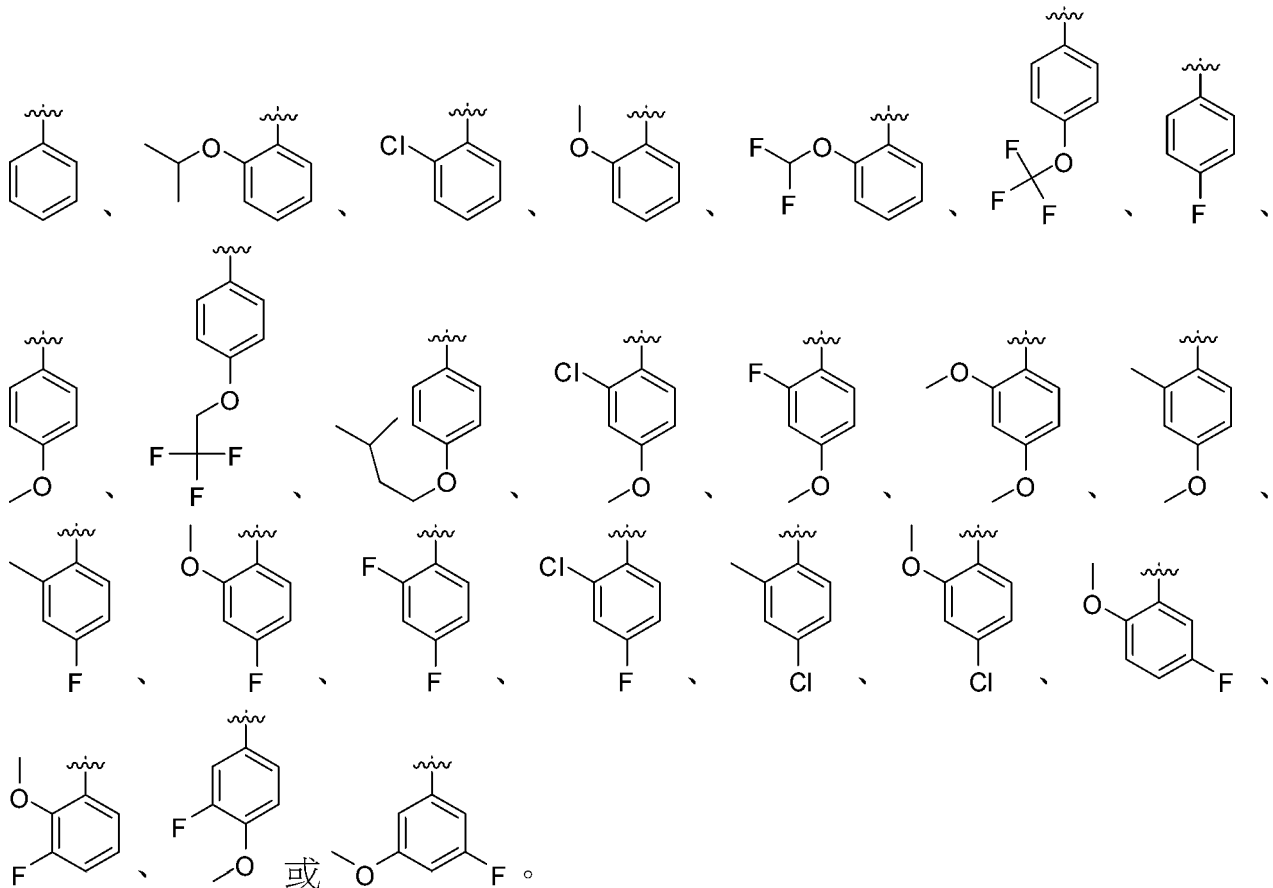
3-甲基-4-[(2-苯氧基苯甲醯基)胺基]-苯甲酸；

4-[(2-苯氧基苯甲醯基)胺基]-苯甲酸；及

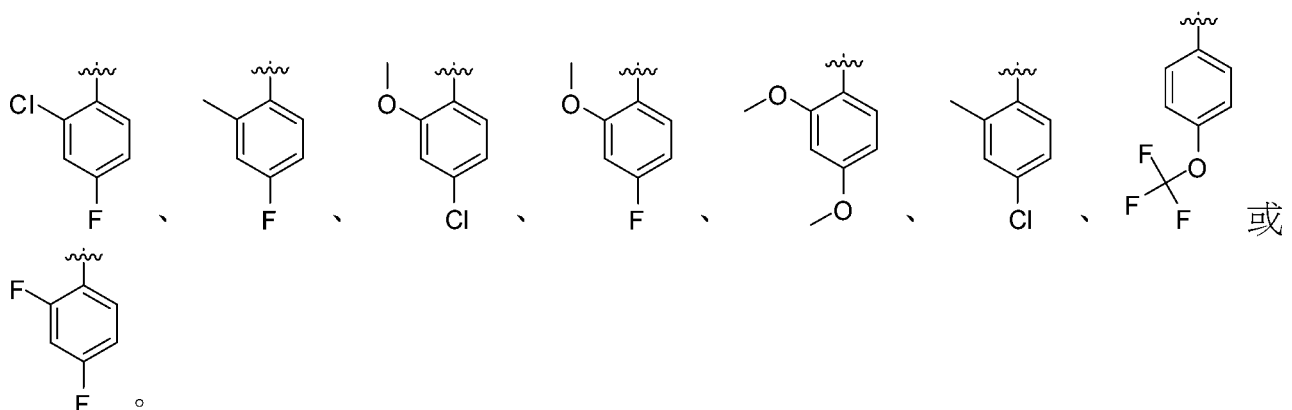
5-氯-2-甲氧基-4-[(2-苯氧基苯甲醯基)胺基]-苯甲酸。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係H或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。
3. 如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係 CF_3 。
4. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係H、鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1-C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O置換。
5. 如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 。
6. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係鹵素或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。
7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係第三丁基、Cl、 CF_3 或 CF_2CF_3 。

8. 如請求項1、6或7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^7 各自獨立地為鹵素或 $-X-R^X$ ，且 $R^{5'}$ 、 R^6 及 $R^{6'}$ 各自為氫。
9. 如請求項8之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^7 各自獨立地為F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 。
10. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係：

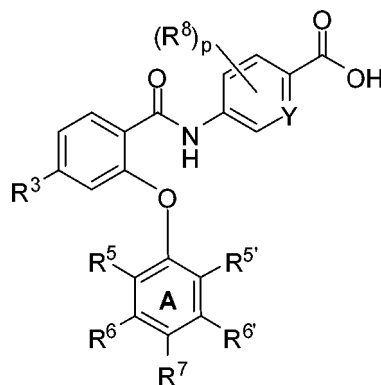


11. 如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係：



12. 如請求項1至7、10及11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p為0。

13. 如請求項1至7、10及11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y為N。
14. 如請求項1至7、10及11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係C。
15. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式**I-B**：

**I-B**

其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{5'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^6 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{6'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

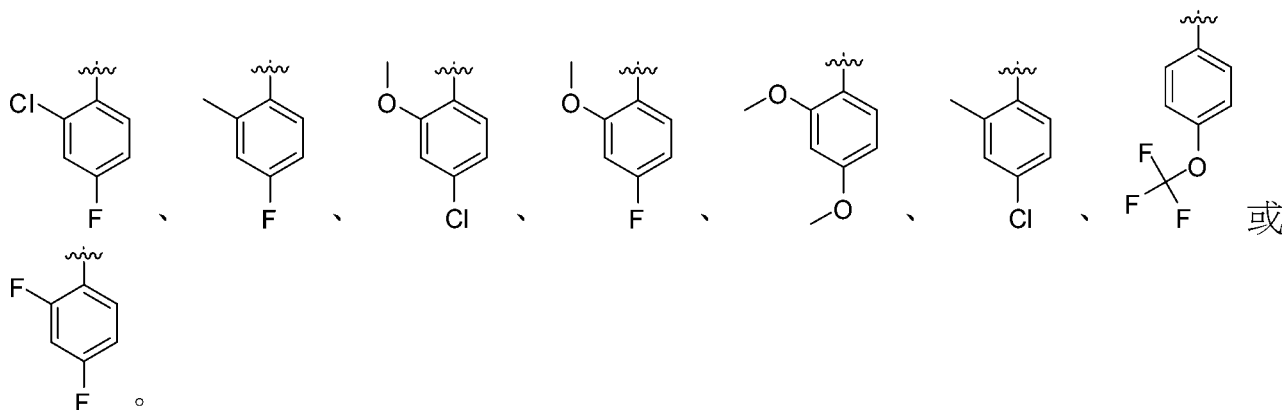
X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3

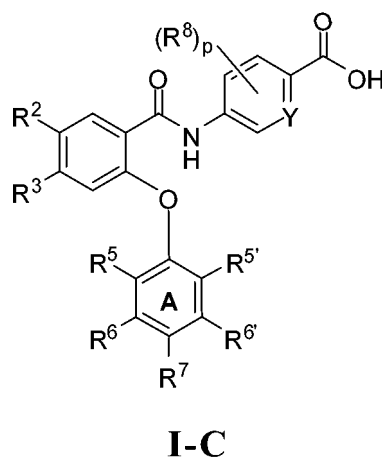
個選自鹵素及C₁-C₄烷基之取代基取代；

R⁸係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該C₁-C₆烷基之最多兩個不相鄰CH₂單元可經-O-置換；且p係0至4且包括0及4之整數。

16. 如請求項15之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係鹵素或C₁-C₆烷基，其中該C₁-C₆烷基係經0個至6個鹵素取代。
17. 如請求項15或16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R³係第三丁基、Cl、CF₃或CF₂CF₃。
18. 如請求項15或16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R⁵及R⁷各自獨立地為F、Cl、CH₃或OCH₃。
19. 如請求項15之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係選自：



20. 如請求項15或16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p為0。
21. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式I-C：



其中，每次出現時獨立地：

Y係C或N；

R^2 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^3 係鹵素、CN或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^5 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{5'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^6 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

$R^{6'}$ 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

R^7 係H、鹵素、CN或 $-X-R^X$ ；

X係鍵或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；

R^X 不存在，或為H或 C_3 - C_8 環脂族，其中該 C_3 - C_8 環脂族之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換，且該 C_3 - C_8 環脂族係經0個至3個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基之取代基取代；

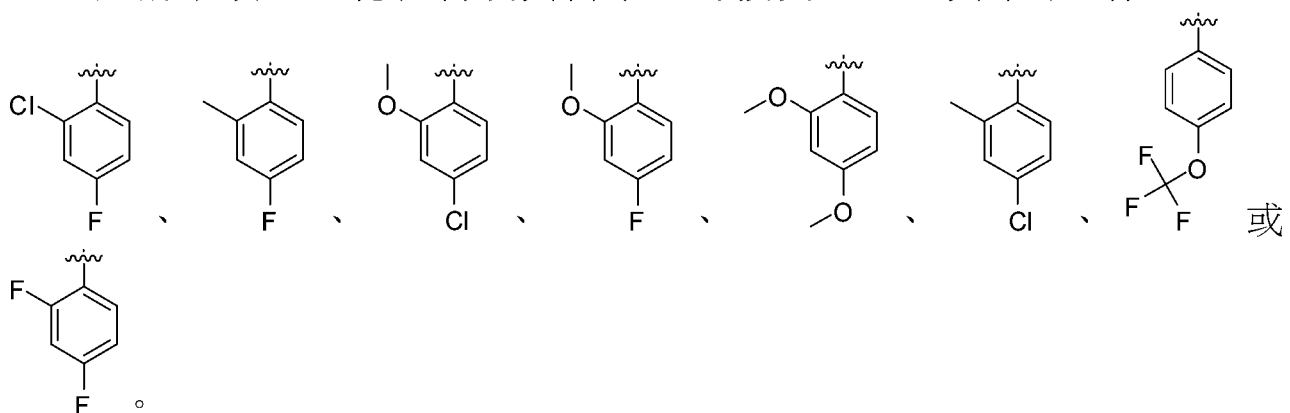
R^8 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，其中該 C_1 - C_6 烷基之最多兩個不相鄰 CH_2 單元可經-O-置換；
且

p係0至4且包括0及4之整數。

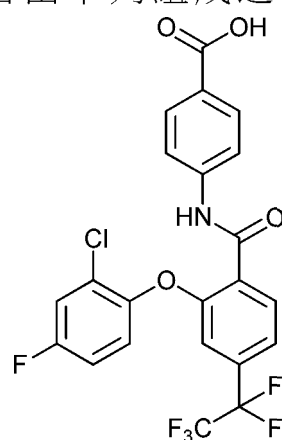
22. 如請求項21之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係鹵素或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代，且其中該 C_1 - C_6 烷基之一個 CH_2 單元係經-O-置換。
23. 如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 係F、Cl、

CF_3 或 OCF_3 。

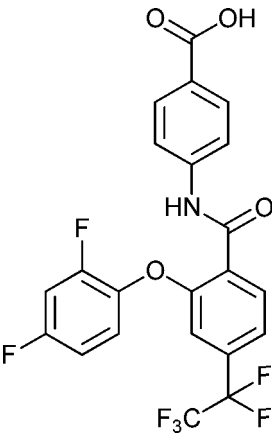
24. 如請求項21至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基係經0個至6個鹵素取代。
25. 如請求項21至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係第三丁基、 Cl 、 CF_3 或 CF_2CF_3 。
26. 如請求項21至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^7 各自獨立地為 F 、 Cl 、 CH_3 或 OCH_3 。
27. 如請求項21之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係



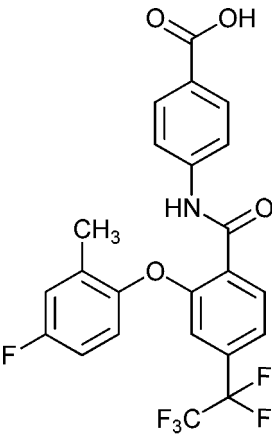
28. 如請求項21至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 p 為0。
29. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物或醫藥上可接受之鹽係選自由下列組成之群：



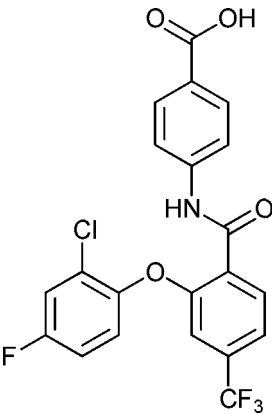
4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸；



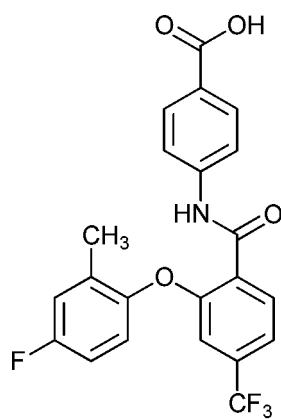
4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸；



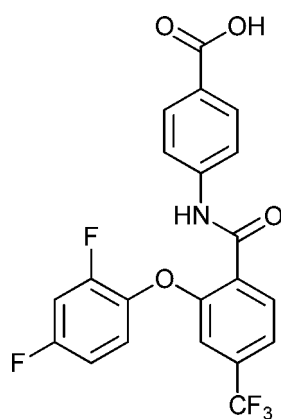
4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸；



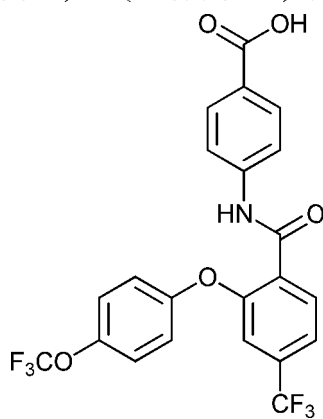
4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



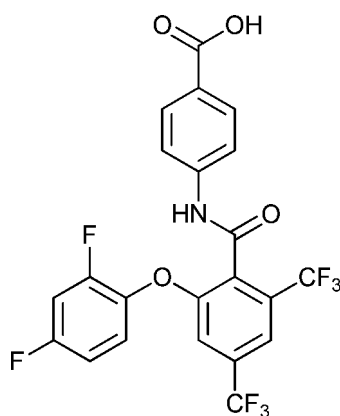
4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



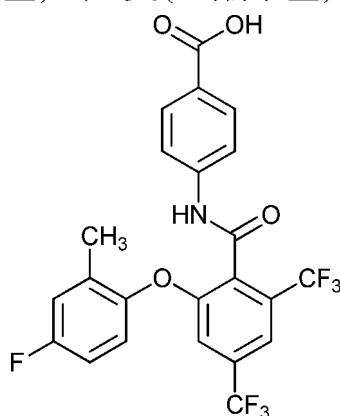
4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



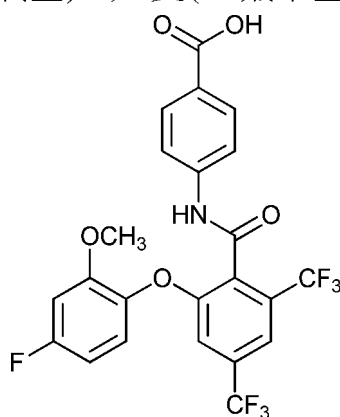
4-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



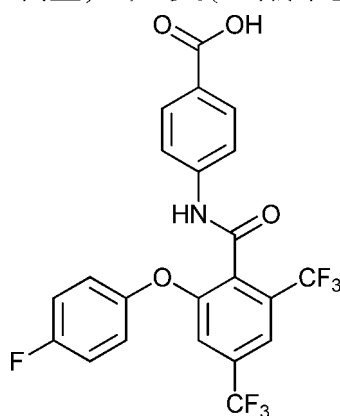
4-(2-(2,4-二氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



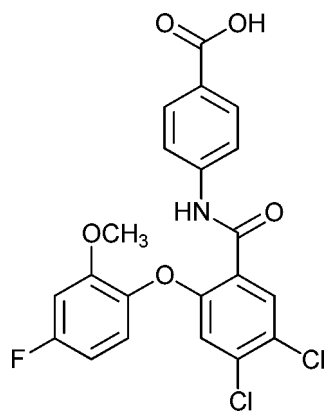
4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



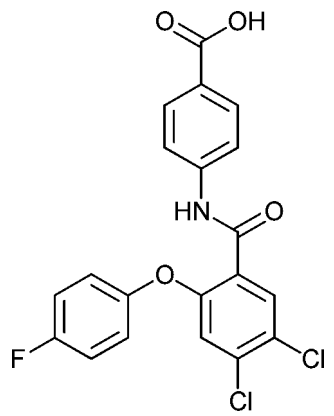
4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



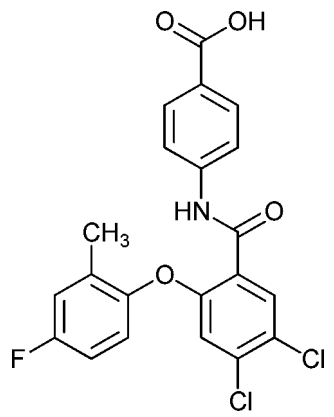
4-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



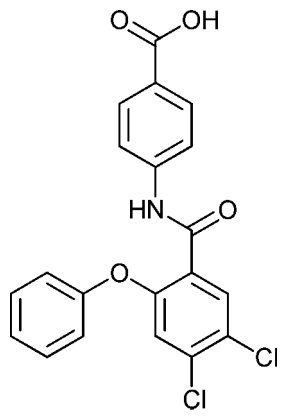
4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



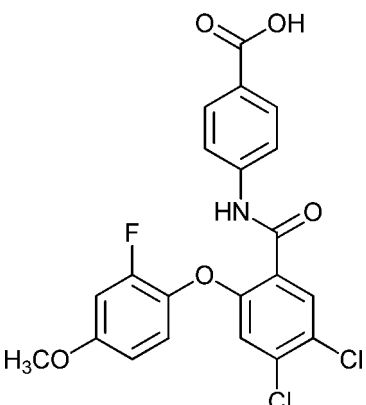
4-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



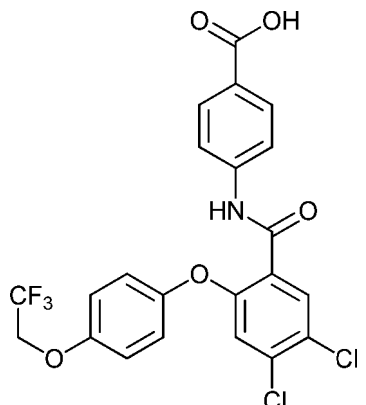
4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



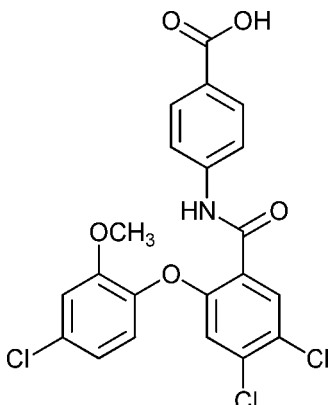
4-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲醯基)苯甲酸；



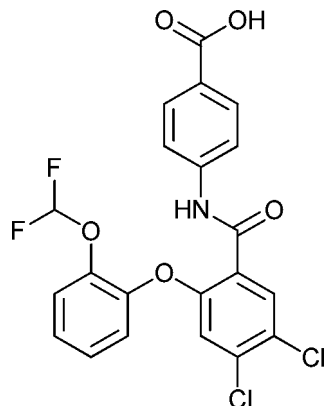
4-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



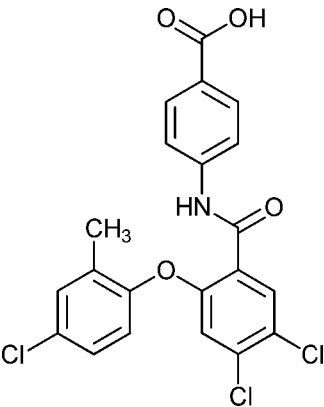
4-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



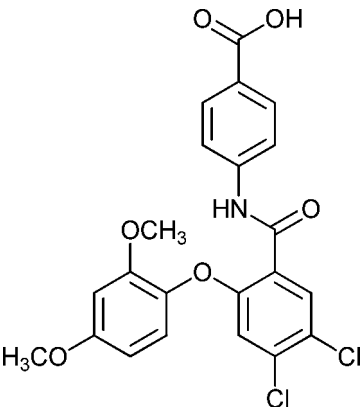
4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



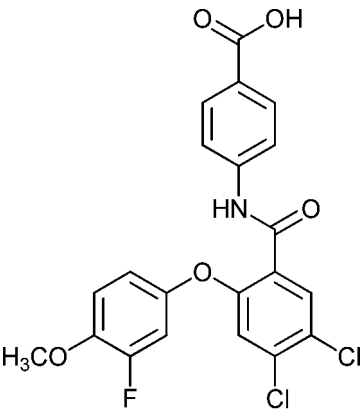
4-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



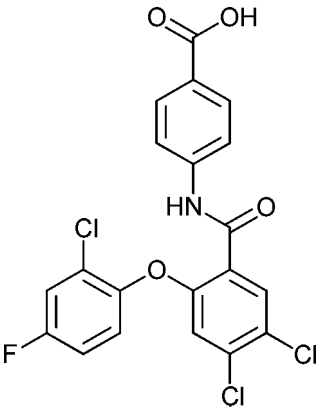
4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



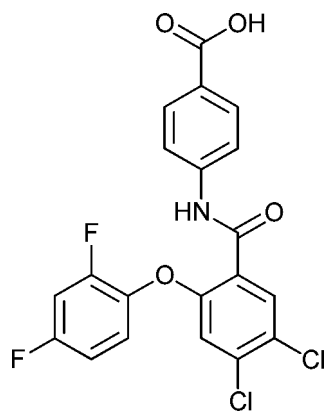
4-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



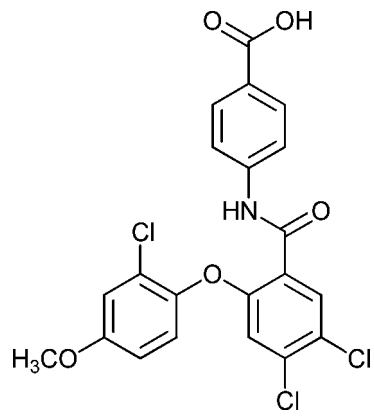
4-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



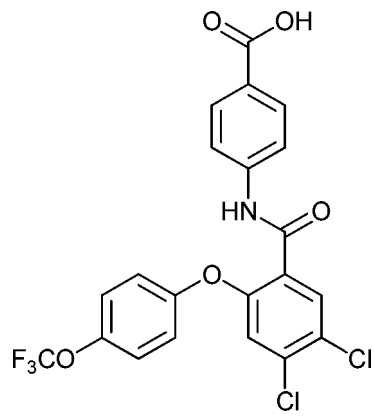
4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



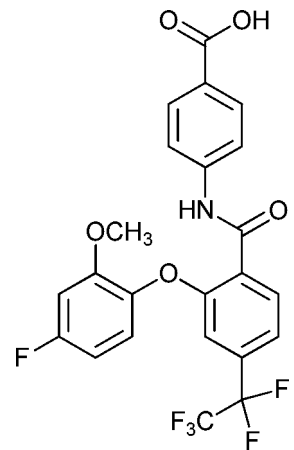
4-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



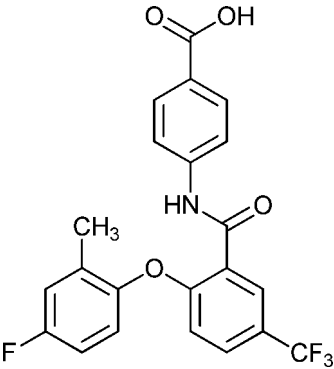
4-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



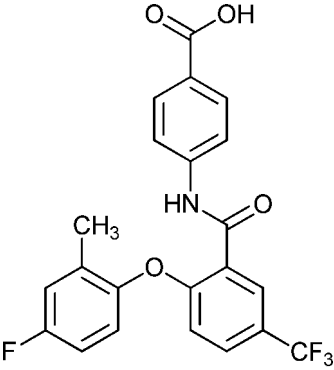
4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)苯甲酸；



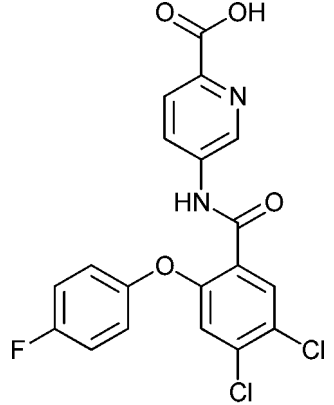
4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)苯甲酸；



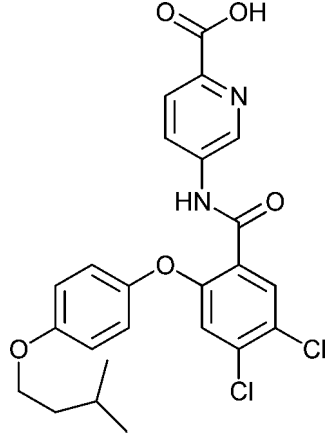
4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



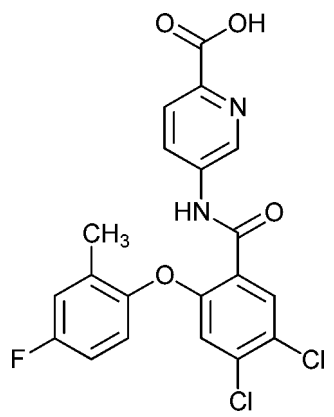
4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)苯甲酸；



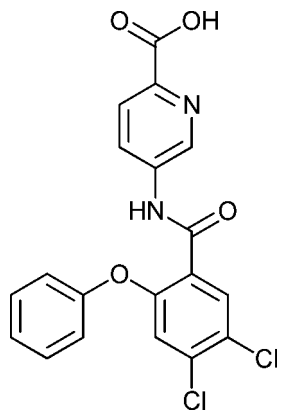
5-(4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



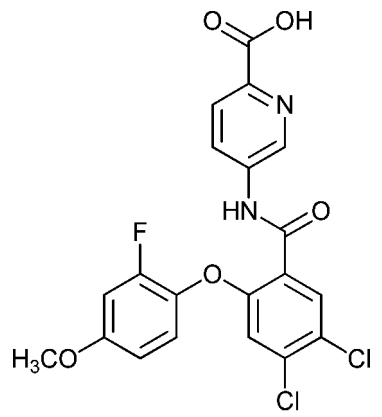
5-(4,5-二氯-2-(4-(異戊基氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



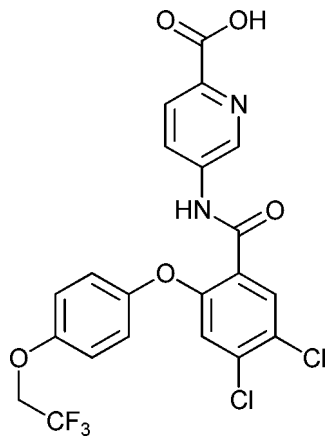
5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



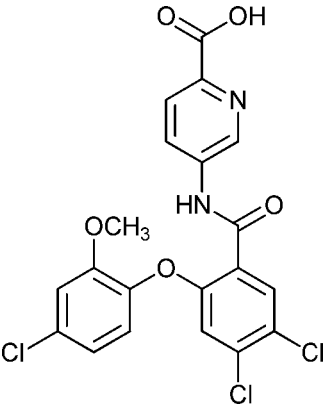
5-(4,5-二氯-2-苯氧基苯甲醯基)吡啶甲酸；



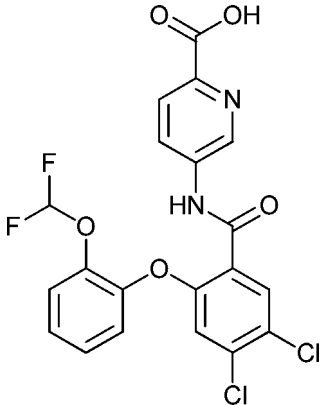
5-(4,5-二氯-2-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



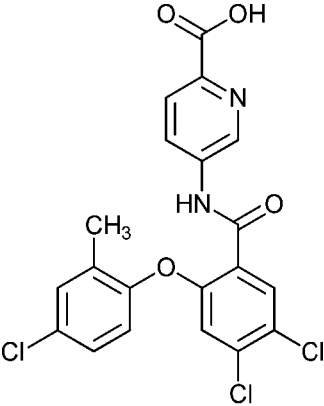
5-(4,5-二氯-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



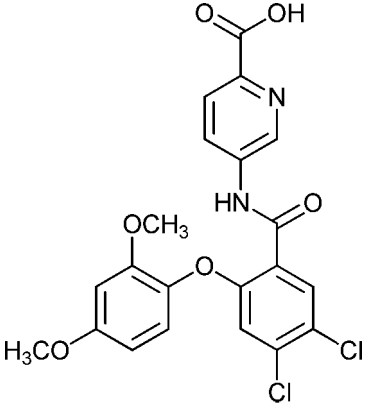
5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



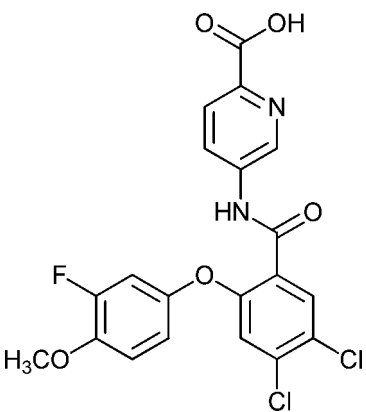
5-(4,5-二氯-2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



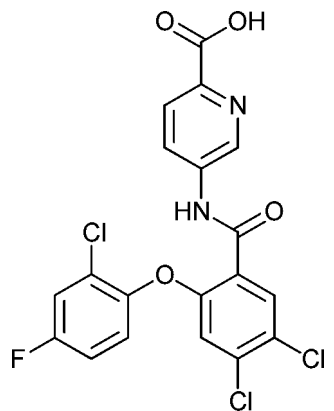
5-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



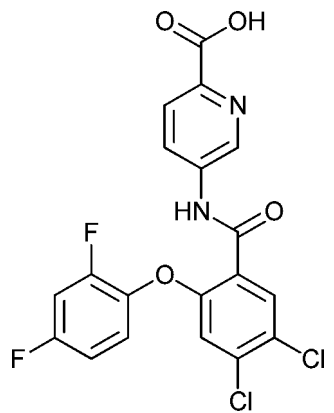
5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



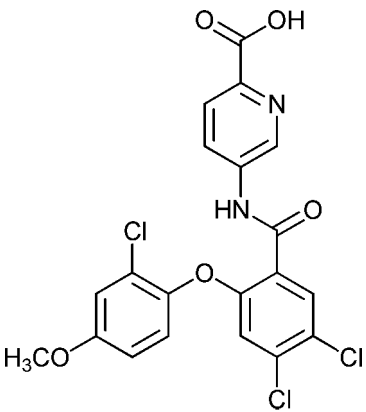
5-(4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



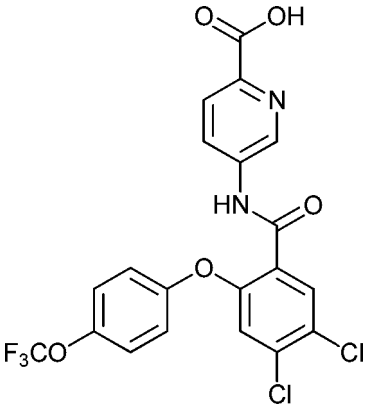
5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



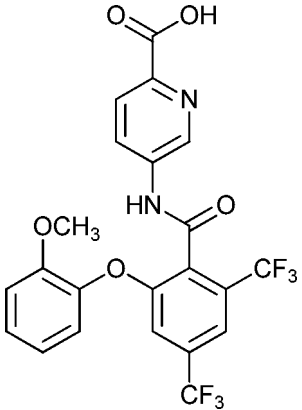
5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



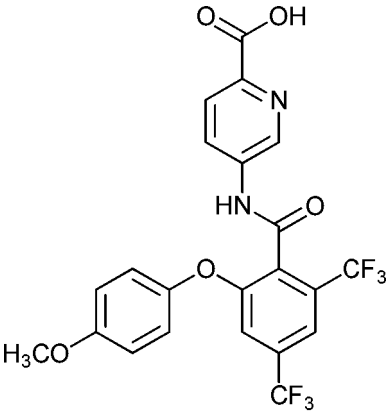
5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



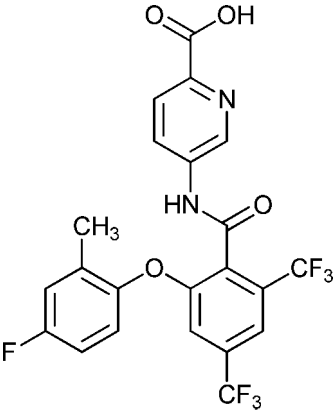
5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



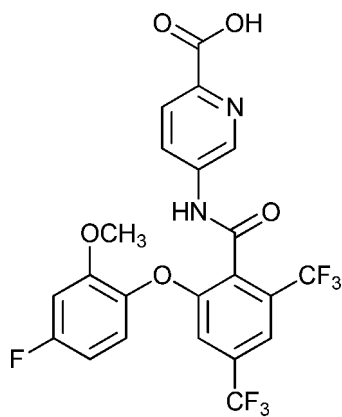
5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



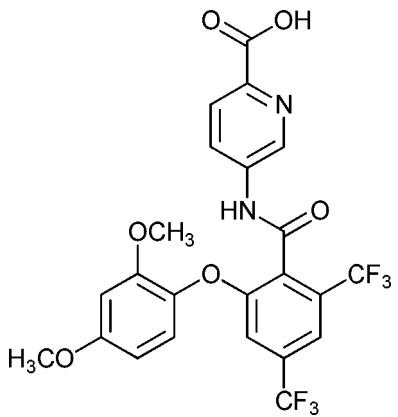
5-(2-(4-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



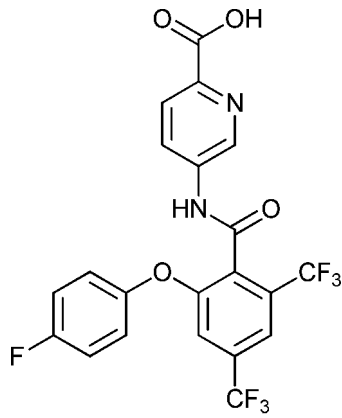
5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



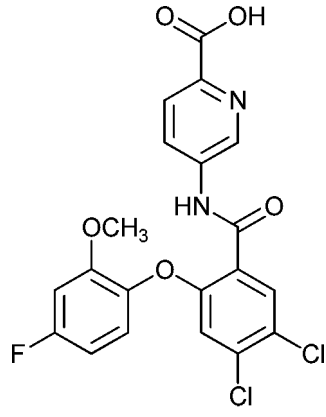
5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



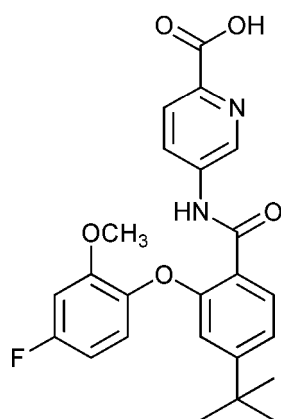
5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



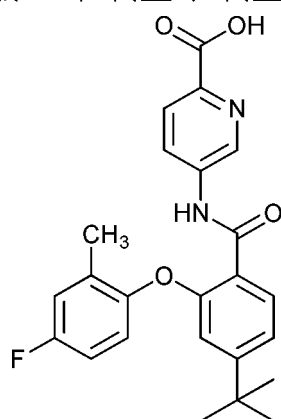
5-(2-(4-氟苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



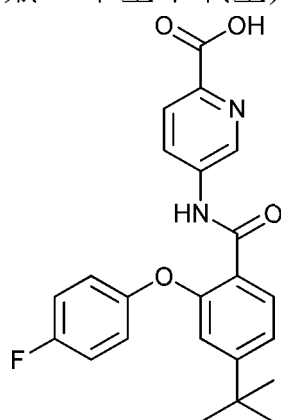
5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



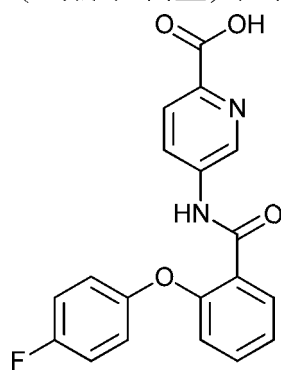
5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



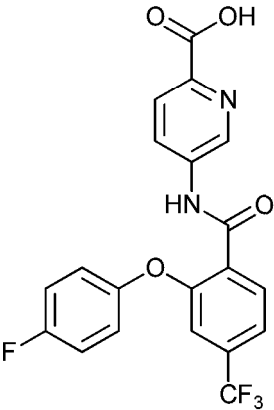
5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



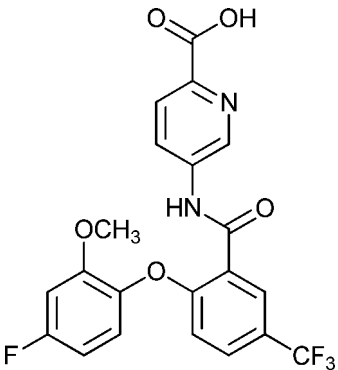
5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



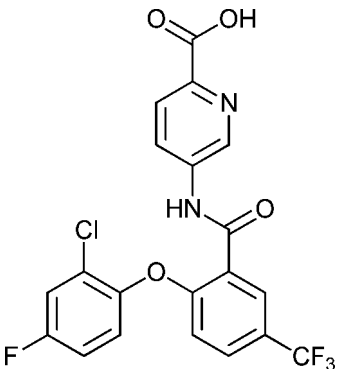
5-(2-(4-氟苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



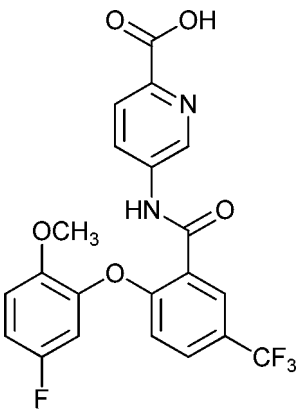
5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



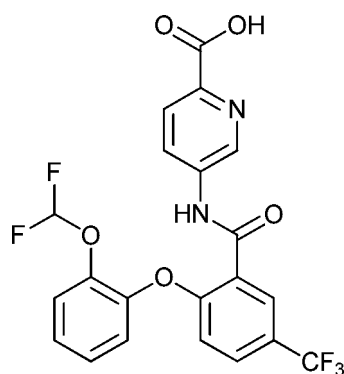
5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



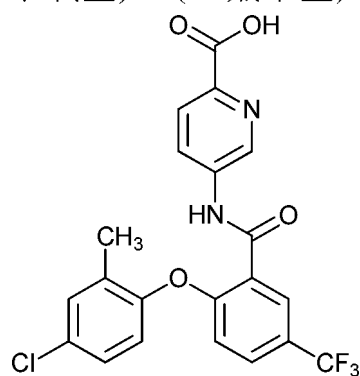
5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



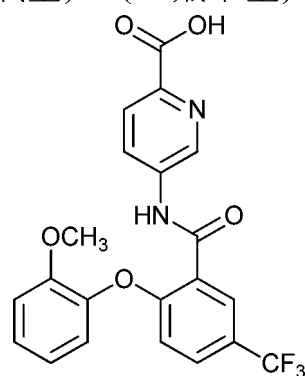
5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



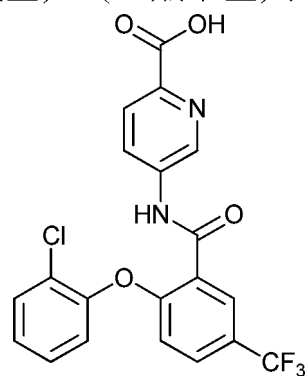
5-(2-(2-(二氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



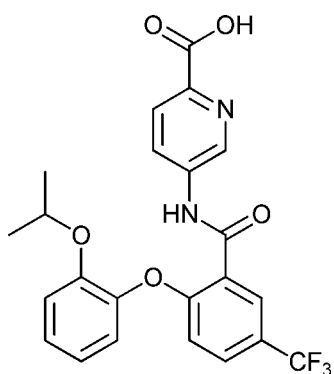
5-(2-(4-氯-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



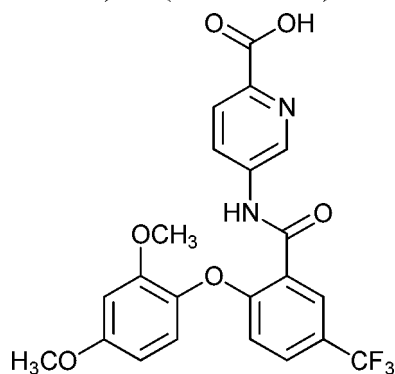
5-(2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



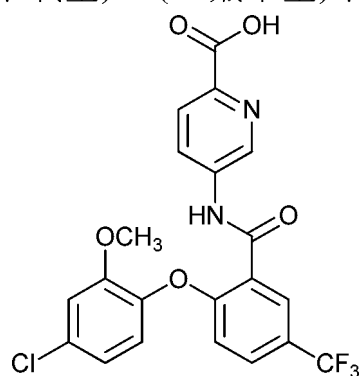
5-(2-(2-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



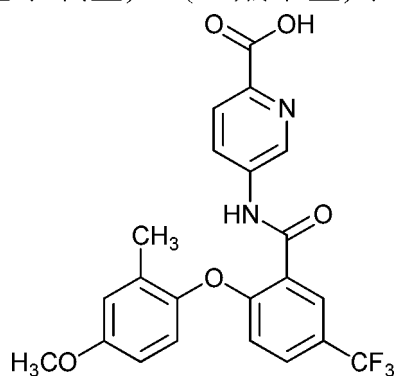
5-(2-(2-異丙氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



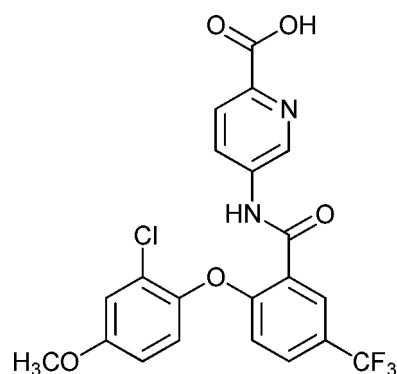
5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



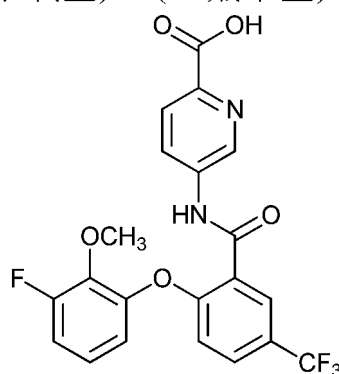
5-(2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



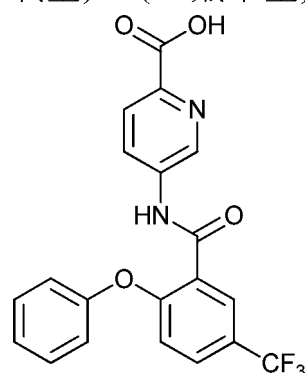
5-(2-(4-甲氧基-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



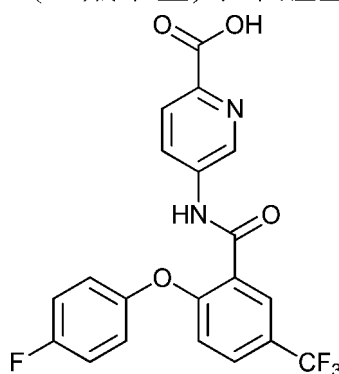
5-(2-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



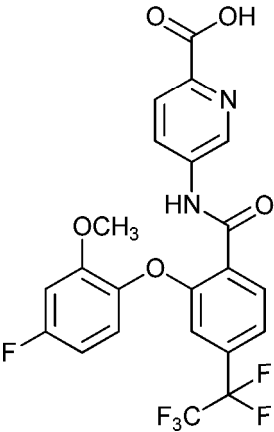
5-(2-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



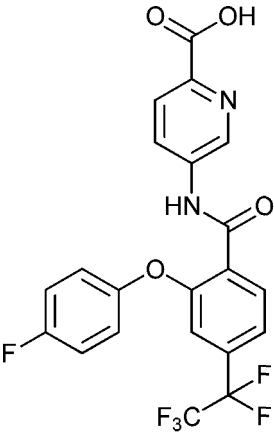
5-(2-苯氧基-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



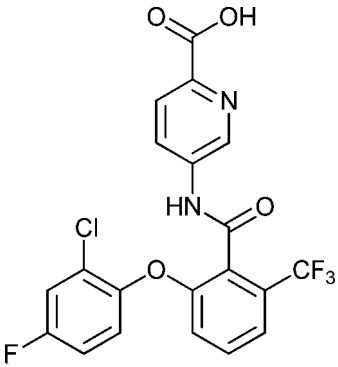
5-(2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



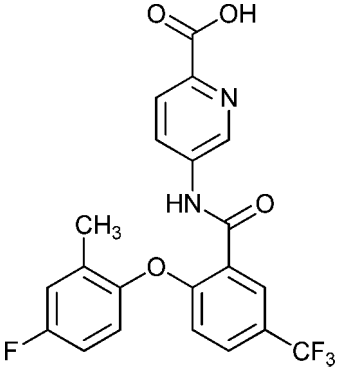
5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



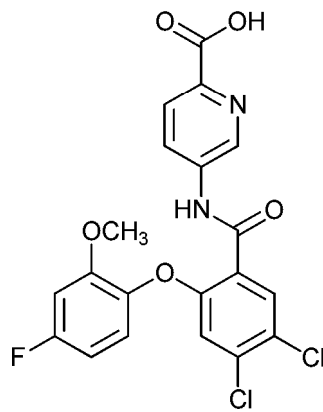
5-(2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



5-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；



5-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶甲酸；及



5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯基)吡啶甲酸；
或其醫藥上可接受之鹽。

30. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種醫藥上可接受之載劑或媒劑。
31. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及一或多種醫藥上可接受之載劑或媒劑。
32. 一種如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項30或31之醫藥組合物的用途，其係用於製備抑制個體之電壓門控型鈉通道的藥物。
33. 如請求項32之用途，其中該電壓門控型鈉通道係Nav1.8。
34. 一種如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項30或31之醫藥組合物的用途，其係用於製備治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病變疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、原發性疼痛、外科後疼痛、內臟痛、多發性硬化症、夏馬杜三氏症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁或心律不整或減輕其嚴重性的藥物。
35. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之腸痛或減輕其嚴重性，其中該腸痛包含發炎性腸病疼痛或克隆氏病(Crohn's disease)疼痛。

36. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之神經病變疼痛或減輕其嚴重性，其中該神經病變疼痛包含皰疹後神經痛、糖尿病神經痛、痛性HIV相關性感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻覺痛、痛性神經瘤；外傷性神經瘤；莫頓氏神經瘤(Morton's neuroma)；神經擠壓損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根痛、坐骨神經痛；神經撕脫傷、臂神經叢撕脫傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法引起之神經痛、癌症化學療法引起之神經痛、抗反轉錄病毒療法引起之神經痛；脊髓損傷後疼痛、原發性小纖維神經病變、原發性感覺神經病變或三叉自主神經頭痛。
37. 如請求項36之用途，其中該神經病變疼痛包含原發性小纖維神經病變。
38. 如請求項36之用途，其中該神經病變疼痛包含皰疹後神經痛。
39. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重性，其中該肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、冷痛、燒傷疼痛或牙痛。
40. 如請求項39之用途，其中該肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛。
41. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重性，其中該發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛、間質性膀胱炎疼痛或外陰痛。
42. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之原發性疼痛或減輕其嚴重性，其中該原發性疼痛包含纖維肌痛。
43. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重性。
44. 如請求項43之用途，其中該急性疼痛包含急性手術後疼痛。
45. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之外科後疼痛或減輕其嚴重性。

46. 如請求項34之用途，其中該藥物係用於治療個體之內臟痛或減輕其嚴重性。
47. 如請求項32至46中任一項之用途，其中該藥物係用於與一或多種其他治療劑投與，該其他治療劑係在利用該化合物或其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物治療之同時、之前或之後投與。