發明專利說明書 200418807

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：P212891

※ 申請日期：P2.12.17　　※IPC 分類：C07D235/30, A61K31/4184

壹、發明名稱：（中文/英文）

類香草醇受體配體及其用於治療之用途

VANILLOID RECEPTOR LIGANDS AND THEIR USE IN TREATMENTS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：（中文/英文）

史都華 L. 瓦特

STUART L. WATT

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州千橡市安美基中心大道 1 號

ONE AMGEN CENTER DRIVE THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　　U.S.A.

參、發明人：（共 12 人）

姓　名：（中文/英文）

1.巴蘭 茄納拉

BALAN, CHENERA

2.包 雲慶 丫.

BO, YUNXIN 丫.

3.多明哥茲 西力亞

DOMINGUEZ, CELIA

4.富齊 克里思多夫 H.

FOTSCH, CHRISTOPHER H.

5.高里 維潔 凱紗維

GORE, VIJAY KESHAV

6.馬 福 范

MA, VU VAN

7.諾曼 馬克 亨利

NORMAN, MARK HENRY

8.歐甘諾夫 維希爾 I.

OGNYANOV, VASSIL I.

9.曠 穎欣

QIAN, YI-XIN

10.王 刊宏

WANG, XIANGHONG

11.希 倪

XI, NING

12.盧 信敏

XU, SHIMIN

住居所地址：（中文/英文）

1.美國加州千橡市羅戴歐街 4586 號

4586 VIA RODEO, THOUSAND OAKS, CA 91320, U.S.A.

2.美國加州千橡市加利維克盧路 419 號

419 CALLE VERACRUZ, THOUSAND OAKS, CA 91320, U.S.A.

3.美國加州千橡市喜達克里夫路 963 號

963 CEDARCLIFF COURT, THOUSAND OAKS, CA 91362, U.S.A.

4.美國加州千橡市木林街 533 號
533 TIMBERWOOD, THOUSAND OAKS, CA 91360, U.S.A.
5.美國加州千橡市印侃托街 4302 號
4302 VIA ENCANTO, THOUSAND OAKS, CA 91320, U.S.A.
6.美國加州半村市桑併街 1379 號
1739 SUNBEAM LANE, SIMI VALLEY, CA 93065, U.S.A.
7.美國加州千橡市維納斯街 130 號
130 VENUS STREET, THOUSAND OAKS, CA 91360, U.S.A.
8.美國加州千橡市西馬歇羅路 902 號
902 WEST MARCELLO AVENUE, THOUSAND OAKS, CA 91320, U.S.A.
9.美國加州千橡市木林街 508 號
508 TIMBERWOOD AVENUE, THOUSAND OAKS, CA 91360, U.S.A.
10.美國加州姆爾帕克市溫泉鄉路 11621 號
11621 COUNTRY SPRINGS COURT, MOORPARK CA 93021, U.S.A.
11.美國加州千橡市木林街 565 號
565 TIMBERWOOD AVENUE, THOUSAND OAKS, CA 91360, U.S.A.
12.美國加州姆爾帕克市春天路 600 號
600 SPRING ROAD, APT. 106 MOORPARK, CA 93021, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

1.印度	INDIA
2.中國	PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
3.美國	U.S.A.
4.美國	U.S.A.
5.印度	INDIA
6.越南	VIETNAM
7.美國	U.S.A.
8.美國	U.S.A.
9.中國	PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
10.中國	PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
11.中國	PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
12.美國	U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☑ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1.美國；2002 年 10 月 17 日；60/419,791

2.美國；2003 年 10 月 16 日；

3.

4.

5.

☑ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 10 月 17 日；60/419,791

2.美國；2003 年 10 月 16 日；

本案優先權之主張應不予受理

3.

4.

5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種醫療性苯並咪唑及含其之組合物。

【先前技術】

類香草醇受體1(VR1)為辣椒素(辣椒中之活性成分)之分子目標。Julius等人提出VR1之分子選殖法(Caterina等人，1997)。VR1為一種非選擇性陽離子通道，其係被一系列不同刺激活化或敏化，包括辣椒素與樹脂毒性(外因性活化劑)、熱與酸刺激、及脂質雙層代謝、anandamide (Premkumar等人，2000, Szabo等人，2000, Gauldie等人，2001, Olah等人，2001)與脂氧化酶代謝物(Hwang等人，2000)。VR1高度表現在大老鼠、小白鼠與人類(Caterina 等人，1997)(Onozawa等人，2000, Mezey等人，2000, Helliwell等人，1998, Cortright等人，2001)之初級感覺神經元中。此等感覺神經元刺激許多內臟器官，包括皮膚、骨骼、膀胱、胃腸道、與肺臟;VR1亦表現在其他神經元與非神經元組織，包括(但不限於)：CNS細胞核、腎臟、胃與T-細胞(Nozawa等人，2001, Yiangou等人，2001, Birder等人，2001)。於此等不同細胞與器官中之表現可能賦與其基本性質如：細胞訊號及細胞分化。

進行VR1之分子選殖之前，使用辣椒素之實驗顯示有辣椒素敏感性受體之存在，可提高人類、大老鼠與小白鼠之感覺神經元活性(Holzer, 1991; Dray, 1992, Szallasi與Blumberg 1996, 1999)。辣椒素於人體中之急性活化結果為於注射部位之疼痛及於其他物種中提高對感覺刺激之行為敏感度

(Szallasi與Blumberg, 1999)。辣椒素施用至人類皮膚上時會引起疼痛反應，其特徵為不僅在投藥位置會感受熱與疼痛，而且擴大痛覺過敏與異常性疼痛之區域，其係人類神經病變疼痛之兩種特性(Holzer, 1991)。總言之，VR1之活性提高似乎在建立及維持疼痛症狀上扮演重要角色。局部或皮內注射辣椒亦顯示可造成局部血管舒張及水腫(Szallasi與Blumberg 1999, Singh等人，2001)。此證據證實辣椒素透過其活化VR1之作用可以調節感覺神經之傳入與傳出功能。涉及疾病之感覺神經因此可被影響類香草醇受體功能之分子修飾，以提高或降低感覺神經之活性。

VR1基因被破壞之小白鼠已顯示對熱與酸刺激之感覺敏感度下降(Caterina等人，2000))。此點支持一個觀念，即VR1不僅產生疼痛反應(亦即經由熱、酸或辣椒素刺激)，而且維持感覺神經之基本活性。此證據與證實辣椒素敏感性神經涉及疾病之研究結果吻合。人類與其他物種之初級感覺神經可因持續之辣椒素刺激而不活化。此範例造成受體活化，誘發初級感覺神經之去敏化作用-此等活體內感覺神經活性降低之結果，使得該個體對接續之疼痛刺激較不敏感。因此，辣椒素與樹脂毒素(VR1之外因性活化劑)產生去敏化作用，因此可用於許多疾病之活體內模式中證實其觀念之試驗(Holzer, 1991, Dray 1992, Szallasi與Blumberg 1999)。

參考文獻

Birder-LA. Kanai-AJ. de-Groat-WC. Kiss-S. Nealen-ML.

Burke-NE.Dineley-KE. Watkins-S. Reynolds-IJ. Caterina-MJ. (2001)類香草醇受體之表現顯示膀胱表皮細胞之感覺角色。PNAS 98: 23: 13396-13401。

Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., and Julius, D, (1997).辣椒素受體:疼痛途徑中之一種熱活化離子通道。Nature 389: 816-824.

Caterina-MJ. Leffler-A. Malmberg-AB. Martin-WJ. Trafton-J. Petersen-Zeitz KR. Koltzenburg-M. Basbaum-AI. Julius-D (2000)辣缺乏辣椒素受體之小白鼠之感受傷害與疼痛感覺受損。Science-(WASH-DC). 288: 5464: 306-313。

Cortright-DN. Crandall-M. Sanchez-JF. Zou-T. Krause-JE.White-G (2001)。人類VR1之組織分佈與功能特性。Biochemical and Biophysical Research Communications 281: 5: 1183-1189。

Dray, A.,(1992).似辣椒素分子之醫療潛力。Life Sciences 51: 1759-1765。

Gauldie-SD. McQueen-DS. Pertwee-R. Chessell-IP. (2001) Anandamide 活化正常與關節炎大老鼠膝部關節之周邊傷害感受器。British Journal of Pharmacology 132: 3: 617-621。

Helliwell-RJA. McLatchie-LM. Clarke-M. Winter-J. Bevan-S. McIntyre-P (1998)辣椒素敏感性與類香草醇(辣椒素)受體(VR1)mRNA於成年大老鼠感覺神經節中之表現相關。Neuroscience Lett. 250: 3: 177-180。

Holzer, P. (1991) 辣椒素:細胞目標。細感覺神經元之作用與

選擇性之機轉。Pharmacological reviews 43: 2: 143-201。

Hwang-SW. Cho-H. Kwak-J. Lee-SY. Kang-CJ. Jung-J. Cho-S.Min-KH. Suh-YG. Kim-D. Oh-U. (2000)脂氧化酶產物：內因性似辣椒素物質對辣椒素受體之直接活化作用。PNAS97: 11: 6155-6160。

Mezey-E. Toth-ZE. Cortright-DN. Arzubi-MK. Krause-JE. Elde-R.Guo-A. Blumberg-PM. Szallasi-A (2000)大老鼠與人類中樞系統中類香草醇受體亞型1之mRNA(VR1)分佈及似VR1之免疫活性。PNAS 97: 7: 3655-3660。

Nozawa-Y. Nishihara-K. Yamamoto-A. Nakano-M. Ajioka-H.Matsuura-N.(2001)大老鼠胃中類香草醇受體之分佈與特性。Neuroscience Letters 309: 1: 33-36。

Olah-Z. Karai-L. ladarola-MJ. (2001) Anandamide於酸性pH下，於背根神經節神經與異位表現VR1之細胞中活化類香草醇受體1(VRI)。Journal of Biological Chemistry 276: 33, 31163-31170。

Onozawa-K. Nakamura-A. Tsutsumi-S. Yao-J. Ishikawa-R. Kohama-K. (2000)辣椒素受體於大老鼠之多種器官中之組織分佈。Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Phys.-Biol. Sci. 76: 5: 68-72。

Premkumar-LS. Ahern-GP. (2000)蛋白質激酶C對類香草醇受體通道活性之誘導作用。Nature (London) 408:6815: 985-990。

Singh-LK. Pang-X. Alexacos-N. Letoumeau-R. Theoharides-TC. (1999)急性固定化壓力經由促腎上腺皮質激素釋放激素、神經加壓素與P物質啟動皮膚肥大細胞去粒

化作用:與神經性皮膚病變之相關性。Brain Behav. Immun. 13: 3: 225-239。

Szallasi, A. Blumberg-PM (1996)類香草醇受體:加強其作為醫療目標之新觀點。Pain 68: 195-208。

Szallasi-A. Blumberg-PM.(1999)類香草醇(辣椒素)受體與機轉。Pharmacol. Rev. 51: 2: 159-211。

Szabo-T. Wang-J. Gonzalez-A. Kedei-N. Lile-J. Treanor-J. Blumberg-PM.(2000)人類類香草醇受體1-型(hVR1)之醫藥特徵。Society for Neuroscience Abstracts. 26: 1-2: 634.18。

Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A.I.,與 Julius, D., (1998).選殖之辣椒素受體整合多重產生疼痛之刺激。Neuron 21: 531-543。

Yiangou-Y. Facer-P. Dyer-NHC. Chan-CLH. Knowles-C.Williams-NS. Anand-P. (2001)類香草醇受體1於發炎之人類腸部中之免疫反應性。Lancet (North American Edition) 357: 9265: 1338-1339。

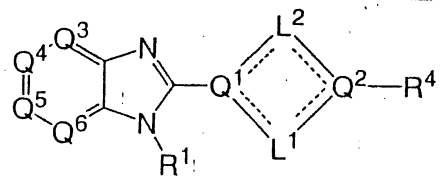
Yiangou-Y. Facer-P. Ford-A. Brady-C. Wiseman-O. Fowler-CJ. Anand-P. (2001)人類膀胱中辣椒素受體VR1與ATP-限制之離子通道P2X3。BJU International 87: 9: 774-779。

Wang-H. Bian-D. Zhu-D. Zajic-G. Loeloff-R. Lile-J. Wild-K. Treanor-J.Curran-E. (2000)大老鼠脊柱與DRG中，發炎誘發向上調節之VR1與加強之傷害感受過程具有相關性。Society for Neuroscience Abstracts 26: 1-2: 632.15。

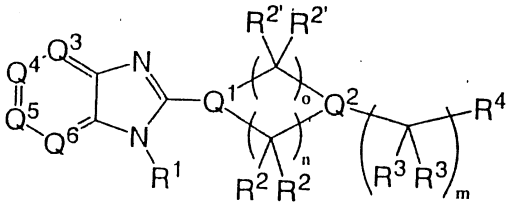
【發明內容】

本發明包含一種新穎之化合物，適用於治療疾病，如：類香草醇受體所媒介疾病與其他疾病，如：發炎或神經病變疼痛與涉及感覺神經功能之疾病，如：氣喘、類風濕關節炎、骨關節炎、發炎腸部病變、尿失禁、偏頭痛與乾癬。特定言之，本發明化合物適用於治療急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變。因此，本發明亦包括一種該化合物之醫藥組合物，使用本發明化合物及組合物治療類香草醇受體所媒介疾病之方法，如：發炎或神經病變疼痛、氣喘、類風濕關節炎、骨關節炎、發炎腸部病變、尿失禁、偏頭痛與乾癬疾病，及適用於製造本發明化合物之中間物與製法。

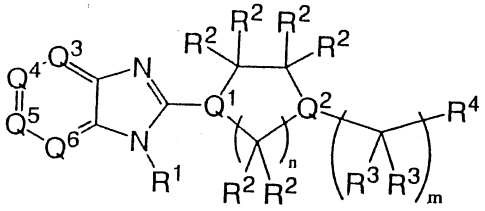
本發明化合物係由下列通式代表：



或



或，兩者擇一，

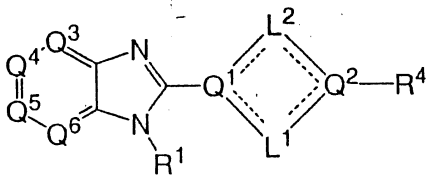


或其醫藥上可接受之鹽，其中m、n、o、Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Q^5、Q^6、R^1、R^2、$R^{2'}$、R^3、R^4如本文中定義。

上文僅概述本發明某些方面，並無意以任何方式限制本發明。所有專利案、專利申請案與本文中摘錄之其他文獻之揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

【實施方式】

本發明一方面係有關一種如下通式之化合物：



或其任何醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1為1、2或3個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經R^2取代；

L^2為1、2或3個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經$R^{2'}$取代；其中L^1與L^2鏈中碳原子總數為4

或5;其中當L^1為一碳鏈，及Q^1與Q^2均為N時，則L^1為羰基，且當L^2為一碳鏈且Q^1與Q^2均為N時，則L^2為羰基；

m分別獨立為0、1或2；

Q^1為N或$C(R^2)$；

Q^2為N或$C(R^2)$；其中Q^1與Q^2中至少一個為N；

Q^3為N或$C(R^5)$；

Q^4為N或$C(R^6)$；

Q^5為N或$C(R^{6'})$；

Q^6為N或$C(R^{5'})$；

R^1為H或$-(C(R^2)(R^2))_m-R^g$；

R^2分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a；其中任何兩個取代在同一碳原子上之R^2基團可再經氧代基取代；

$R^{2'}$分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a；

其中任何兩個取代在同一碳原子上之$R^{2'}$可再經氧代基取代；

R^4為苯基或萘基，其中苯基與萘基經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基

NR^aR^g、$-NR^gC_{2-6}$烷基OR^h與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^g；或R^4為R^c，其係經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^gC_{2-6}$烷基$OR^h$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$；

R^5為H、R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、

$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;或$R^5$為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;

$R^{5'}$為H、R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、

$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;或$R^{5'}$為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與

$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^g;

R^6為H、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$;

$R^{6'}$為H、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$;其中$R^6$與$R^{6'}$中至少一個不為H;

R^a分別獨立為H或R^b;

R^b分別獨立為苯基、苯甲基或C_{1-6}烷基，該苯基、苯甲基與C_{1-6}烷基係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)C_{1-4}$烷基;

R^c分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10或11員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代；

R^d分別獨立為C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；

R^e分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代，且再經0或1個選自R^g之取代基取代；

R^f分別獨立為R^c，其係經1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代；

R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;及

R^h分別獨立為R^e或H。

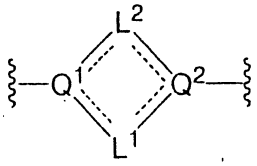
與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，L^1為2或3個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經R^2取代。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，L^1為2個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經R^2取代。

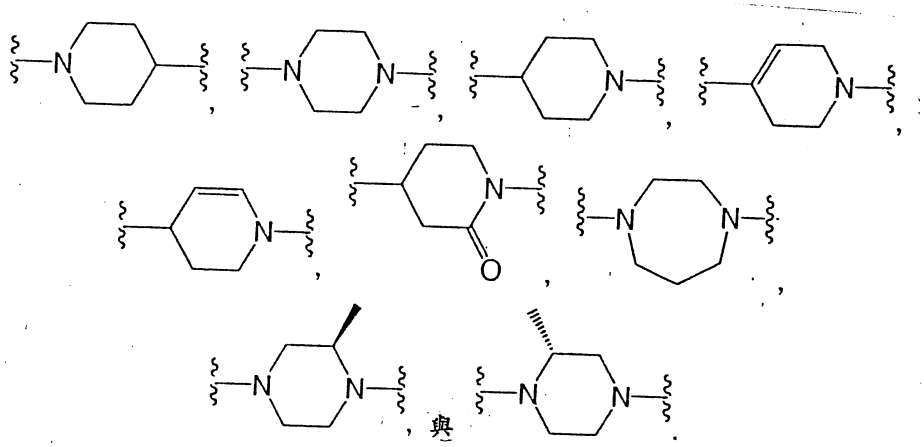
與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，L^2為2或3個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經$R^{2'}$取代。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，L^2為2個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經$R^{2'}$取代。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，如下式基團



係選自：



與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，m分別獨立為0。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，m分別獨立為1或2。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^1為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^2為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^4為$C(R^6)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^5為$C(R^{6'})$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^6為$C(R^{5'})$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^1為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^1為$-R^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^1為$-(C(R^2)(R^2))-R^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^1為$-(C(R^2)(R^2))_2-R^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^2為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{2'}$為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為苯基或萘基，其中苯基與萘基經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷

基 NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基 OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基 NR^aR^g、$-NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^g、$-NR^gC_{2-6}$烷基 OR^h與$-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^g。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為R^c，其係經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基 NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基 OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基 NR^aR^h、$-NR^aC_{2-6}$烷基 OR^h、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、

$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^gC_{2-6}$烷基$OR^h$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為R^c，其係經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、

$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^gC_{2-6}$烷基$OR^h$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為R^c。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5為R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、

$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^h、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;或$R^5$為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、

$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5為R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5為鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、

或-NR^aC_{2-6}烷基OR^g。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-$C(=O)R^e$、-$C(=O)OR^e$、-$C(=O)NR^eR^a$、-$C(=NR^a)NR^hR^a$、-OR^h、-$OC(=O)R^e$、-$OC(=O)NR^aR^h$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^h、-OC_{2-6}烷基OR^h、-SR^h、-$S(=O)R^e$、-$S(=O)_2R^e$、-$S(=O)_2NR^aR^h$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、-$NR^aR^h$、-$N(R^a)C(=O)R^e$、-$N(R^a)C(=O)OR^e$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、-$N(R^a)S(=O)_2R^e$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、-$NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、-$NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、-$C(=O)R^g$、-$C(=O)OR^g$、-$C(=O)NR^gR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^g$、-$OR^g$、-$OC(=O)R^g$、-$OC(=O)NR^aR^g$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、-$OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、-$OC_{2-6}$烷基$OR^g$、-$SR^g$、-$S(=O)R^g$、-$S(=O)_2R^g$、-$S(=O)_2NR^aR^g$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、-$NR^aR^g$、-$N(R^a)C(=O)R^g$、-$N(R^a)C(=O)OR^g$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、-$N(R^a)S(=O)_2R^g$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、-$NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與-$NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實

施例中，$R^{5'}$為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{5'}$為R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;或$R^{5'}$為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、

$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{5'}$為R^e或C_{1-4}鹵烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{5'}$為鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、

$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^h、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{5'}$為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、

$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^h、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^6為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^6為C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^6為R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實

施例中，$R^{6'}$為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{6'}$為C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)N\ R^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，$R^{6'}$為R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^b分別獨立為苯基、苯甲基或C_{1-6}烷基，該苯基、苯甲基與C_{1-6}烷基係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)C_{1-4}$烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^b分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)C_{1-4}$烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^b分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列

之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、-OC_{1-4}烷基、-NH_2、-NHC_{1-4}烷基、-$N(C_{14}$烷基$)C_{1-4}$烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^b分別獨立為C_{1-6}烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^e分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自R^d之取代基取代，且再經0或1個選自R^g之取代基取代。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^e分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個選自R^d之取代基取代，且再經1個選自R^g之取代基取代。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^e分別獨立為C_{1-6}烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^aR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^a$、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-$OC(=O)NR^aR^a$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^b$、-$N(R^a)C(=O)OR^b$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、

$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、

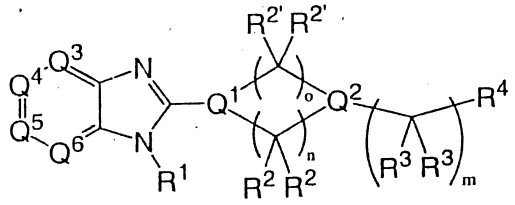
-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^b$、-$N(R^a)C(=O)OR^b$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^b$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與-$NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g為苯基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^aR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^a$、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-$OC(=O)NR^aR^a$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^b$、-$N(R^a)C(=O)OR^b$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^b$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與-$NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g為苯基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^aR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^a$、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-$OC(=O)NR^aR^a$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

另一項具體實施例涉及一種如下結構式化合物：



或其任何醫藥上可接受之鹽，其中：

n為1、2或3，o為1、2或3;其中n+o=4或5，當n為1且Q^1與Q^2均為N時，則兩個R^2基團共同為氧代基，且當o為1且Q^1與Q^2均為N時，則兩個$R^{2'}$基團共同為氧代基;

m分別獨立為0、1或2;

Q^1為N或$C(R^2)$;

Q^2為N或$C(R^2)$;其中Q^1與Q^2中至少一個為N;

Q^3為N或$C(R^5)$;

Q^4為N或$C(R^6)$;

Q^5為N或$C(R^6)$;

Q^6為N或$C(R^5)$;

R^1為H或$-(C(R^2)(R^2))_m-R^g$;

R^2分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、

$-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之R^2可再經氧代基取代;

$R^{2'}$分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之$R^{2'}$可再經氧代基取代;

R^3分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之R^3可再經氧代基取代;

R^4為苯基或萘基，其中苯基與萘基經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、

$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；或$R^4$為$R^c$，其係經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；

R^5分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a、C_{1-3}烷基R^c、C_{1-3}烷基R^f與R^e；或R^5為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；

R^6分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)N R^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、

-NR^aC_{2-6}烷基OR^a與R^e;

R^a分別獨立為H或R^b;

R^b分別獨立為苯基、苯甲基或C_{1-6}烷基，該苯基、苯甲基與C_{1-6}烷基係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、-OC_{1-4}烷基、-NH_2、-NHC_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)C_{1-4}烷基;

R^c分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代;

R^d分別獨立為C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)N R^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)$_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^b$、-S(=O)$_2NR^aR^a$、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)R^b、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)OR^b、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)$_2R^b$、-N(R^a)S(=O)$_2NR^aR^a$、-NR^aC_{2-6}烷基NR^aR^a或-NR^aC_{2-6}烷基OR^a;

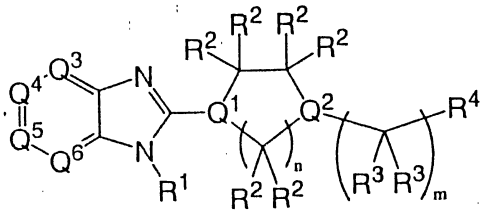
R^e分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代；

R^f分別獨立為R^c，其係經1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代；及

R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、

O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

另一項具體實施例涉及一種如下結構式化合物：



或其任何醫藥上可接受之鹽，其中：

n為2或3，

m分別獨立為0、1或2;

Q^1為N或$C(R^2)$;

Q^2為N或$C(R^2)$; 其中Q^1與Q^2中至少一個為N;

Q^3為N或$C(R^5)$;

Q^4為N或$C(R^6)$;

Q^5為N或$C(R^6)$;

Q^6為N或$C(R^5)$;

R^1為H或$-(C(R^2)(R^2))_m-R^g$;

R^2分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之R^2可再經氧代基取代;

R^3分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之R^3可再經氧代基取代;

R^4為苯基或萘基，其中苯基與萘基經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；或$R^4$為$R^c$，其係經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；

R^5分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$、$C_{1-3}$烷基$R^c$、$C_{1-3}$烷基$R^f$與$R^e$；或$R^5$為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、

8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；

R^6分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；

R^a分別獨立為H或R^b；

R^b分別獨立為苯基、苯甲基或C_{1-6}烷基，該苯基、苯甲基

與C_{1-6}烷基係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)C_{1-4}$烷基；

R^c分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代；

R^d分別獨立為C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；

R^e分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代；

R^f分別獨立為R^c，其係經1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代；及

R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、

$-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^1為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^2為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^1為N，Q^2為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3、Q^4、Q^5與Q^6中任一者為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為N;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為N;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為N;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為N;Q^4為N;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為N;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為N;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為N;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為N;Q^5為N;及Q^6為$C(R^5)$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為$C(R^6)$;Q^5為N;及Q^6為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3為$C(R^5)$;Q^4為N;Q^5為$C(R^6)$;及Q^6為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，Q^3、Q^4、Q^5與Q^6中任二者為N。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^1為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^1為$-(C(R^2)(R^2))_m-R^g$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環，其含有1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2或3個選自下

列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^g分別獨立為萘基或苯基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^2分別為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^2基團為選自：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、

-O(C_{1-7}烷基)、-N(C_{1-7}烷基)R^a、氧代基或C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-NR^aR^a、-$N(R^a)C(=O)R^b$、-$N(R^a)C(=O)OR^b$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)$-NR^aR^a、-$N(R^a)S(=O)_2R^b$、-$N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與-NR^aC_{2-6}烷基OR^a。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^2基團為C_{1-8}烷基或C_{1-4}鹵烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，其中一個R^2基團選自：C_{1-8}烷基與C_{1-4}鹵烷基，其餘R^2基團為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，取代在同一碳原子上之兩個R^2或$R^{2'}$基團為氧代基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^3分別為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^3基團為選自：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、-O(C_{1-7}烷基)、-N(C_{1-7}烷基)R^a、氧代基或C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-NR^aR^a、-$N(R^a)C(=O)R^b$、-$N(R^a)C(=O)OR^b$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)$-NR^aR^a、-$N(R^a)S(=O)_2R^b$、-$N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與-NR^aC_{2-6}烷基OR^a。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實

施例中，至少一個R^3基團為選自：C_{1-8}烷基與C_{1-4}鹵烷基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，其中一個R^3基團選自：C_{1-8}烷基與C_{1-4}鹵烷基，其餘R^3基團為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，取代在同一碳原子上之兩個R^3基團為氧代基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為苯基或萘基，其中苯基與萘基經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為苯基，其係經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、

$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為苯基，其係經1, 2或3個選自C_{1-4}鹵烷基與鹵基之取代基取代。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為2,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、2-溴苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、2-氯-6-三氟甲基苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、2-甲基苯基、2-三氟甲基-4-氯苯基、2-三氟甲基-6-氯苯基、2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基或3-三氟甲基-4-氯苯基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為R^c，其係經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、

-NR^aC_{2-6}烷基NR^aR^a與-NR^aC_{2-6}烷基OR^a與R^e；其中R^4不為咪唑-5-基或4-C_{1-8}烷基咪唑-5-基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)N\ R^aR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^a$、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-$OC(=O)NR^aR^a$、-$OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-$S(=O)R^b$、-$S(=O)_2R^b$、-$S(=O)_2NR^aR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、-$S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=O)R^b$、-$N(R^a)C(=O)OR^b$、-$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、-$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、-$N(R^a)S(=O)_2R^b$、-$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、-$NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與-$NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$；其中$R^4$不為咪唑-5-基或4-$C_{1-8}$烷基咪唑-5-基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為不飽和6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-$C(=O)R^b$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^aR^a$、-$C(=NR^a)NR^aR^a$、-OR^a、-$OC(=O)R^b$、-$OC(=O)NR^aR^a$、

-OC(=O)N(R^a)S(=O)$_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^b$、-S(=O)$_2NR^aR^a$、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)R^b、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)OR^b、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)$_2R^b$、-N(R^a)S(=O)$_2NR^aR^a$、-$NR^a$$C_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與-$NR^a$$C_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為不飽和6員單環，其含有1、2或3個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)$_2R^b$、-OC_{2-6}烷基NR^aR^a、-OC_{2-6}烷基OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^b$、-S(=O)$_2NR^aR^a$、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)R^b、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)OR^b、-S(=O)$_2$N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)$_2R^b$、-N(R^a)S(=O)$_2NR^aR^a$、-$NR^a$$C_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與-$NR^a$$C_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為不飽和6員單環，其含有1或2個N原子，且該環經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、-OR^a、-NR^aR^a。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為吡啶或嘧啶，其中吡啶或嘧啶經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為不飽和5員單環，其含有1、2或3個選自：N、O、與S之原子，但不超過一個氮，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、

$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a與R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為飽和或不飽和6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^4為飽和或不飽和9-或10-員雙環，其含有1、2、3或4個N原子，其中該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a與R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$、$C_{1-3}$烷基$R^c$、$C_{1-3}$烷基$R^f$與$R^e$；或$R^5$為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與

$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a與R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^5分別為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^5為C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$、$C_{1-3}$烷基$R^c$、$C_{1-3}$烷基$R^f$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^5為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、

$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^a與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a與R^e。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^5為不飽和5-、6-或7-員單環，其含有0、1、2或3個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^5為不飽和6-員單環，其含有0、1或2個N原子，其中該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^5為飽和或不飽和6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自：N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，R^6分別為H。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^6為選自：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$

烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^6為選自：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基與鹵基。

與上述及下文中任一項具體實施例有關之另一項具體實施例中，至少一個R^6為選自：C_{1-4}鹵烷基基與鹵基。

本發明另一方面係有關治療下列疾病之方法：急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變，其包括投與依據上述任何具體實施例之

化合物之步驟。

本發明另一方面係有關一種醫藥組合物，其包含依據上述任一項具體實施例之化合物與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

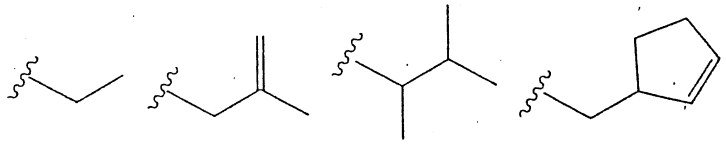
本發明另一方面係有關一種以依據上述任一項具體實施例之化合物作為醫藥之用途。

本發明另一方面係有關以依據上述任一項具體實施例之化合物於製造醫藥，供治療下列疾病上之用途：急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變。

本發明通常具有數個不對稱中心，典型地以消旋混合物型式表示。本發明包括消旋混合物、部份消旋混合物與分離之對映異構物與非對映異構物。

除非另有說明，否則本說明書與申請專利範圍中出現之術語適用於下列定義：

"$C_{\alpha-\beta}$烷基"指包含至少α個碳原子，至多β個碳原子之分支、環狀或線性或此三種之任何組合之烷基，其中α與β代表整數。本節中所述之烷基亦可包含1或2個雙鍵或參鍵。C_{1-6}烷基實例包括(但不限於)下列：

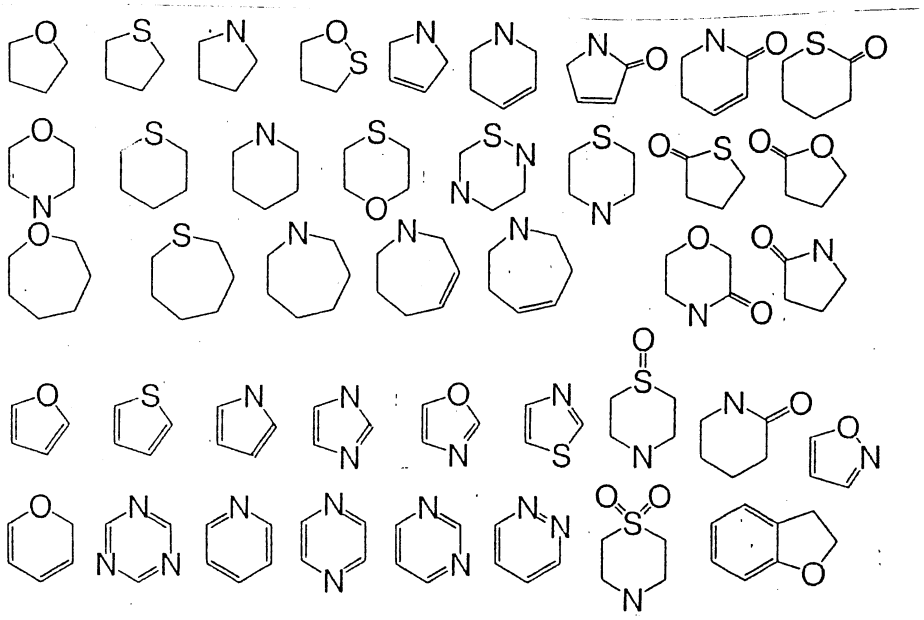


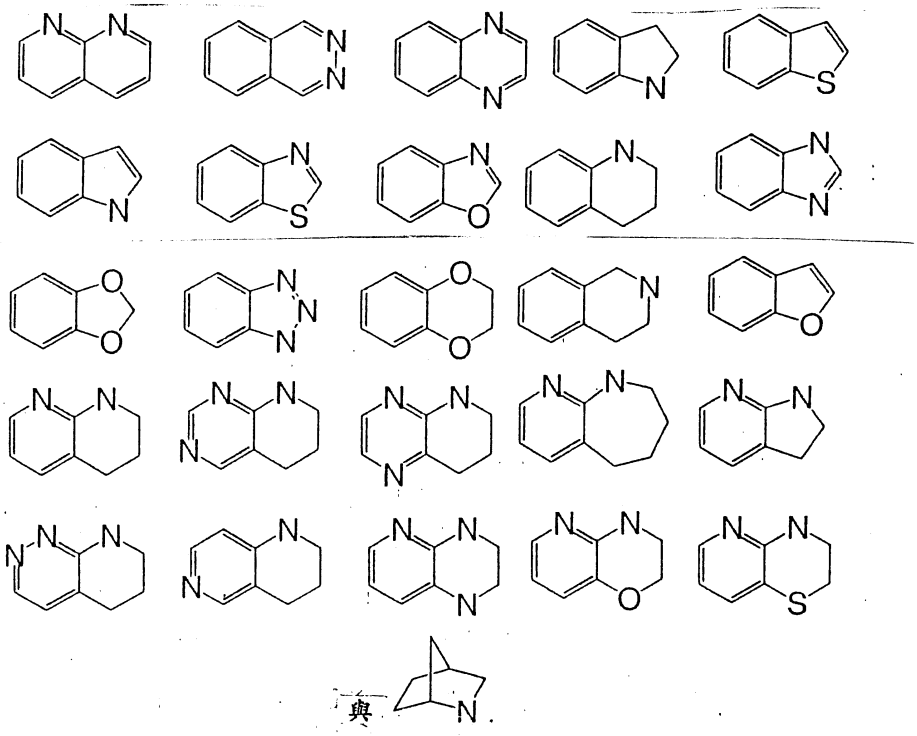
"苯並基"單純或組合時，指二價C_4H_4=，其中一種表示法為-CH=CH-CH=CH-，當鄰接另一個環時，則形成似苯環，例如：四氫萘、吲哚，等等。

"鹵基"或"鹵素"指選自：F、Cl、Br與I之鹵原子。

"C_{v-w}鹵烷基"指如上述烷基中，附接在烷基鏈上之任何數量(至少一個)氫原子被F、Cl、Br或I置換。

"雜環"指環中包含至少一個碳原子與至少另一個選自：N、O與S之原子。可出現在申請專利範圍中之雜環實例包括(但不限於)下列：





"可利用之氮原子"為彼等為雜環一部份且以兩個單鍵結合之氮原子(例如：六氫吡啶)，留下一個可經例如：H或CH_3取代之外鍵。

"醫藥上可接受之鹽"指依一般方法製備之鹽，且係習此相關技藝之人士習知者。"醫藥上可接受之鹽"包括無機與有機酸之鹼性鹽類，包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、蘋果酸、乙酸、草酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、富馬酸、琥珀酸、馬來酸、水楊酸、苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸，等等。當本發明化合物包括酸性官能基如：羧基時，則羧基之合適之醫藥上可接受之陽離子對係習此相關技藝之人士習知者，包括鹼金屬、鹼土金屬、銨、四級銨陽離子，等等。有關"醫藥上可接受之鹽"之進一步資料可參見上述及Berge 等人, J. Pharm. Sci.66:1 (1977)。

"飽和或不飽和"包括經氫飽和之取代基、經氫完全不飽和之取代基、與經氫部份飽和之取代基。

"脫離基"通指很容易被親核物置換之基團，如：胺、硫醇

或醇親核物。此等脫離基係相關技藝習知。此等脫離基實例包括(但不限於)：N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基苯並三唑、鹵離子、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根，等等。若適當時，本文將指明較佳脫離基。

"保護基"通指相關技藝已知用於保護所選用之反應基免於進行不期望之反應(如：親核性、親電子性、氧化、還原，等等反應)之基團，如：羧基、胺基、羥基、氫硫基，等等。若適當時，本文將指明較佳保護基。胺基保護基團實例包括(但不限於)：芳烷基、經取代之芳烷基、環烯基烷基與經取代之環烯基烷基、烯丙基、經取代之烯丙基、醯基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、矽烷基，等等。芳烷基實例包括(但不限於)：苯甲基、鄰甲基苯甲基、三苯甲基與二苯甲基，其可視需要經鹵素、烷基、烷氧基、羥基、硝基、醯胺基、醯基，等等取代，及鹽類，如：鏻與銨鹽。芳基實例包括苯基、萘基、茚滿基、蒽基、9-(9-苯基芴基)、菲基、杜烯基，等等。

環烯基烷基或經取代之環烯基烷基(較佳為包含6-10個碳原子)實例包括(但不限於)：環己烯基甲基，等等。合適之醯基、烷氧羰基與芳烷氧羰基實例包括苯甲氧羰基、第三丁氧羰基、異丁氧羰基、苯甲醯基、經取代之苯甲醯基、丁醯基、乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、酞醯基，等等。可使用保護基之混合物來保護相同之胺基，如：一級胺基可經芳烷基及芳烷氧羰基保護。胺基保護基亦可與其所附接之氮形成雜環，例如：1,2-雙(亞甲基)苯、酞醯亞胺

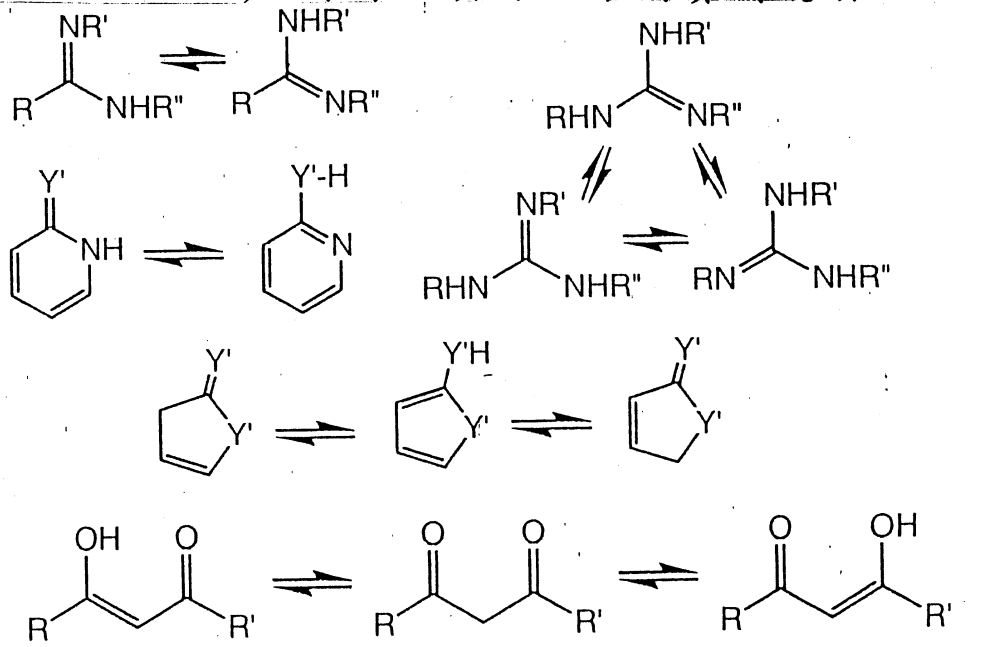
基、琥珀醯亞胺基、馬來醯亞胺基，等等，其中此等雜環基可再包含結合之芳基與環烷基環。此外，雜環基可為單-、二-或三-取代，如：硝基酞醯亞胺基。亦可透過形成加成鹽，保護胺基對抗不期望之反應(如：氧化)，如：鹽酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽，等等。許多胺基保護基團亦適合保護羧基、羥基與氫硫基。例如：芳烷基。烷基亦適合保護羥基與氫硫基，如：第三丁基。

矽烷基為矽原子可視需要經一個或多個烷基、芳基與芳烷基取代。合適之矽烷基保護基包括(但不限於)：三甲矽烷基、三乙矽烷基、三異丙矽烷基、第三丁基二甲矽烷基、二甲基苯矽烷基、1,2-雙(二甲矽烷基)苯、1,2-雙(二甲矽烷基)乙烷與二苯基甲矽烷基。胺基之矽烷化結果形成單-或二矽烷基胺基。胺基醇化合物之矽烷化結果形成N,N,O-三矽烷基衍生物。自矽烷基醚官能基脫除矽烷基官能基之方法很容易採用例如：金屬氫氧化物或氟化銨試劑完成，其可為分離反應步驟或在與醇基反應期間於原位形成。合適之矽烷化劑為例如：三甲矽烷基氯、第三丁基二甲矽烷基氯、苯基二甲矽烷基氯、二苯基甲矽烷基氯或其與咪唑或DMF之組合產物。胺之矽烷化法及脫除矽烷基保護基之方法係習此相關技藝之人士咸了解者。由相應之胺基酸、胺基酸醯胺或胺基酸酯製備此等胺衍生物之方法係習此相關有機化學技藝(包括胺基酸/胺基酸酯或胺基醇化學)之人士習知者。

保護基可在不會影響分子中其餘部份之條件下脫除。此

等方法係相關技藝已知之方式且包括酸水解法、氫解法，等等。較佳方法涉及脫除保護基，如：苯甲氧羰基之脫除法為利用鈀/碳，於合適溶劑系統中(如：醇、乙酸，等等，或其混合物)進行氫解反應。第三丁氧羰基保險基之脫除法為利用無機或有機酸，如：HCl或三氟乙酸，於合適之溶劑系統中(如：二噁烷或二氯甲烷)中進行。所得之胺基鹽很容易中和釋出游離胺。羧基保護基，如：甲基、乙基、苯甲基、第三丁基、4-甲氧苯基甲基，等等之脫除法為於習此相關技藝之人士已知之水解與氫解條件下脫除。

應注意，本發明化合物可能包含可出現互變異構型之基團，如：環狀與無環狀脒與胍基團，經雜原子取代之雜芳基(Y'=O、S、NR)，等等，其係以下列實例說明：



雖然僅指明、說明、展示其中一種形式與/或主張其中一種形式之專利權，但此等指明、說明、展示與/或主張之專利權均包括所有互變異構型。

本發明化合物之前藥亦包括在本發明範圍內。前藥為一

種活性或無活性化合物，當投與前藥給患者後，會透過活體內生理作用(如：水解、代謝，等等)轉化成本發明化合物。涉及製造及使用前藥之適當性與技術係習此相關技藝之人士習知者。有關涉及酯之前藥之一般討論參見Svensson與Tunek之"Drug Metabolism Reviews 165(1988)"與Bundgaard之"Design of Prodrugs, Elsevier (1985)"。遮蔽之羧酸根陰離子實例包括多種酯，如：烷基酯(例如：甲酯、乙酯)、環烷基酯(例如：環己基酯)、芳烷基酯(例如：苯甲基酯、對甲氧苯甲基酯)與烷基羰氧烷基酯(例如：特戊醯氧甲基酯)。胺呈芳基羰氧基甲基取代之衍生物被遮蔽，於活體內經酯酶裂解釋出游離藥物與甲醛(Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。此外，含酸性NH基團(如：咪唑、亞胺、吲哚，等等)之藥物已被N-醯氧甲基遮蔽(Bundgaard之Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。羥基已呈酯與醚遮蔽。EP 039,051 (Sloan 與Little, 4/11/81)揭示曼尼希鹼(Mannich-base)羥肟酸前藥、其製法與用途。

本說明書與申請專利範圍包含採用"選自： . . .與. . ."及"為 . . .或. . ."(有時候稱為馬庫斯族群(Markush groups))之語法所列出之物種。當申請案採用此語法時，除非另有說明，否則包括整個族群或其中任何單一成員或其任何次族群。此語法之用法僅供短期之目的使用，並無意以任何方式限制個別組員或次族群可能依需要脫除此族群。

實驗

除非另有說明，否則所有材料均自商品取得，未再純化

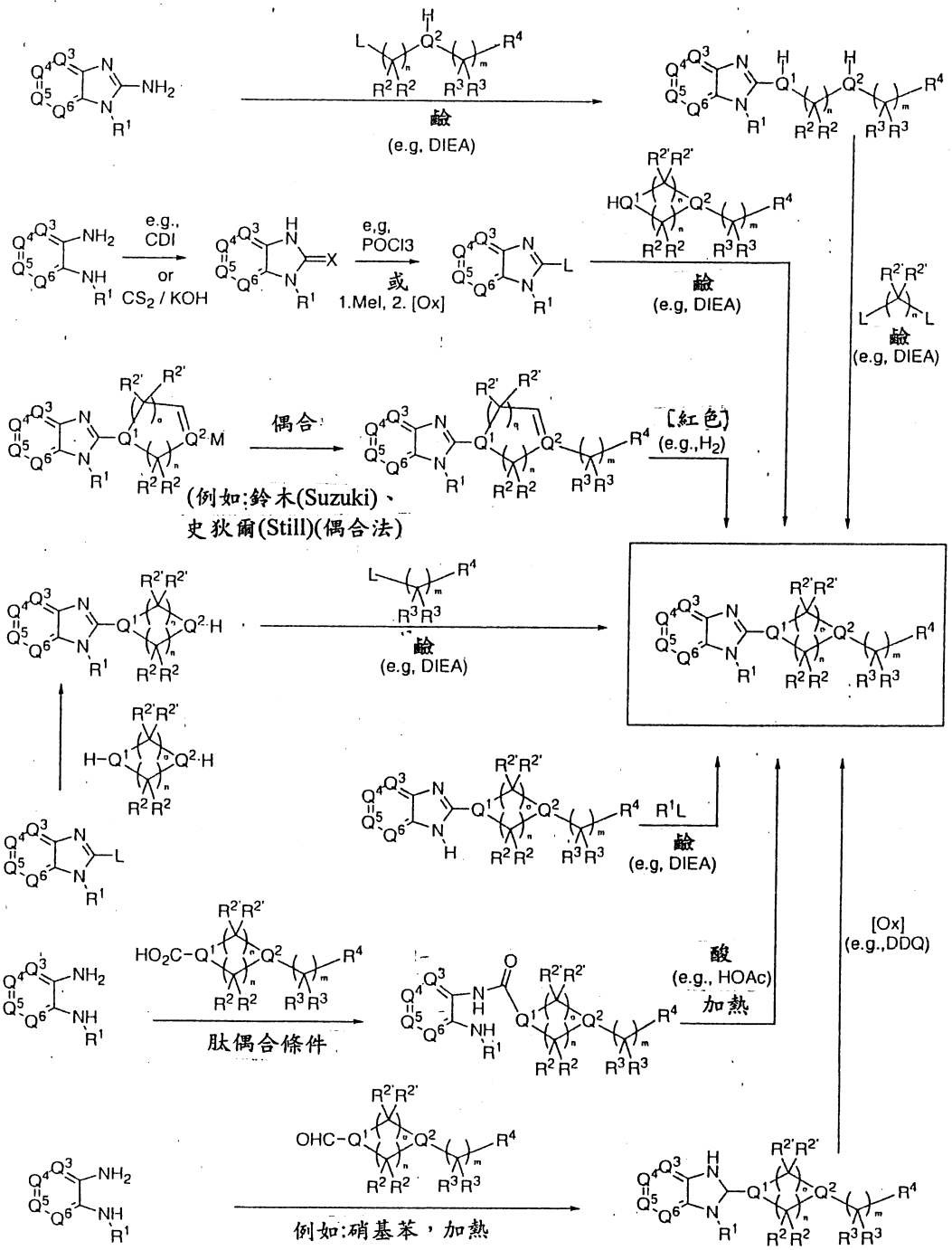
即使用。所有份量數均以重量計，溫度為攝氏度數，除非另有說明。所有微波協助之反應均使用Smith合成儀(來自瑞典Personal Chemistry, Uppsala)進行。所有化合物之NMR光譜均與其指定之結構一致。熔點係於Buchi裝置上測定，且未經校正。質譜數據係由電子噴灑離子化技術測定。所有實例經高效液相層析法測得之純度均高於90%。除非另有說明，否則反應係於室溫下進行。

採用下列縮寫：

DMSO -	二甲亞碸
DMF -	N,N-二甲基甲醯胺
THF -	四氫呋喃
Et_2O -	乙醚
EtOAc -	乙酸乙酯
MeOH -	甲醇
EtOH -	乙醇
MeCN -	乙腈
MeI -	碘甲烷
NMP -	1-甲基-2-吡咯啶酮
DCM -	二氯甲烷
TFA -	三氟乙酸
Sat. -	飽和
h -	小時
min -	分鐘

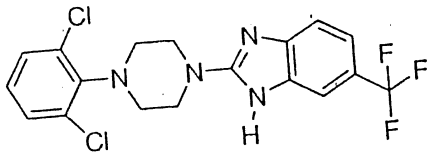
一般反應圖 I

反應圖 1


鹼
(e.g. DIEA)
e.g., CDI or CS2 / KOH
e,g, POCl3
或
1.MeI, 2. [Ox]
鹼
(e.g, DIEA)
鹼
(e.g, DIEA)
偶合
(例如:鈴木(Suzuki)、
史狄爾(Still)(偶合法)
[紅色]
(e.g.,H2)
鹼
(e.g, DIEA)
R1L
鹼
(e.g, DIEA)
肽偶合條件
酸
(e.g., HOAc)
加熱
[Ox]
(e.g.,DDQ)
例如:硝基苯，加熱

實例1

2-[4-(2,6-二氯苯基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑



(a)1-(2,6-二氯苯基)六氫吡呯

取含2,6-二氯苯基苯胺(810 mg, 5 mmol, Aldrich)與雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(823 mg, 5 mmol, Aldrich)之混合物於200℃下經微波照射10分鐘。反應混合物冷卻至室溫後，以5N NaOH(5 mL)處理，以EtOAc(2 x 20 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以10% MeOH/CH_2Cl_2 + 1%氨(30%水溶液)溶離，產生標題化合物。MS(ESI, 陽離子) m/z: 231 (M+1)。

(b)5-三氟甲基-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取含4-三氟甲基-1,2-苯二胺(8.8 g, 50 mmol, Lancaster)與1,1'-羰基二咪唑(9.0 g, 55 mmol, Aldrich)之THF(50 mL)混合物於室溫下攪拌16小時。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以EtOAc溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z 203 (M+1)。

(c)2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

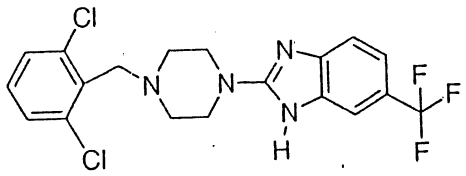
取含上述步驟(b)之二氫苯並咪唑-2-酮(2.02 g, 10 mmol)之$POCl_3$ (30 mL)溶液於95℃下加熱16小時。反應混合物冷卻於室溫，真空排除溶劑，所得之油狀殘質於50℃下與甲苯共

沸蒸餾(3 x 50 mL)。粗產物溶於EtOAc (50 mL)中，以鹽水(10 mL)洗滌，然後經硫酸鈉脫水與過濾。真空排除溶劑，殘質自EtOAc/己烷中再結晶，產生標題化合物。

(d)2-[4-(2,6-二氯苯基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(c)之苯並咪唑(75 mg, 0.34 mmol)、上述步驟(a)之六氫吡呯(90 mg, 0.39 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.58 mmol, Aldrich)之DMSO(2 mL)混合物於80℃下攪拌24小時。混合物冷卻至室溫，加水(10 mL)，混合物經EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合併之有機相經水(2 x 10 mL)與鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以20% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之 之白色固體。M.p. 263-265℃。MS (ESI, 陽離子) m/z= 415(M+1)。

實例2



2-[4-(2,6-二氯苯甲基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)2-六氫吡呯-1-基-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

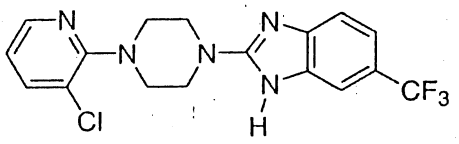
取含2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(221 mg, 1mmol，實例1c)、六氫吡呯(172 mg, 2 mmol, Aldrich)與DMSO (2 mL)之混合物於80℃下攪拌24小時。混合物冷卻至室溫，加水(10 mL)，以EtOAc(2 x 20 mL)萃取混合物。合併之有機相經水(2

x 5 mL)與鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以10% MeOH/CH_2Cl_2 +1%氨(30%水溶液)溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 271 (M+1)。

(b)2-[4-(2,6-二氯苯甲基)六氫吡呾-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(a)之苯並咪唑(96 mg, 0.36 mmol)、2,6-二氯苯甲基溴(86 mg, 0.36 mmol, Aldrich)與$NaHCO_3$(151 mg, 1.8 mmol)之DMF(2 mL)混合物於室溫下攪拌16小時。加水(10 mL)，然後以EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合併之有機相經水(5 mL)與鹽水(5 mL)洗滌後，經硫酸鈉脫水，與過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以40% EtOAc/己烷溶離。材料自EtOAc/己烷中再結晶，產生標題化合物之白色固體。M.p. 254-256℃. MS (ESI, 陽離子) m/z：429 (M+1)。

實例3



2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呾-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呾-1-羧酸第三丁酯

取含2,3-二氯吡啶(10 g, 67.5 mmol, Aldrich)、1-六氫吡呾羧酸第三丁酯(12.58 g, 67.5 mmol, Aldrich)、銅粉(0.5 g, 7.8 mmol)與K_2CO_3 (9.33 g, 67.5 mmol)之DMF(100 mL)混合物於120℃下攪拌16小時。反應混合物冷卻至室溫，真空濃縮，殘質溶於EtOAc(200 mL)中。有機溶液經飽和$NaHCO_3$水溶液

(50 mL)與鹽水(50 mL)洗滌，以硫酸鈉脫水，與過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以15% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之橙色油狀物。MS (ESI, 陽離子)m/z：298 (M+1)。

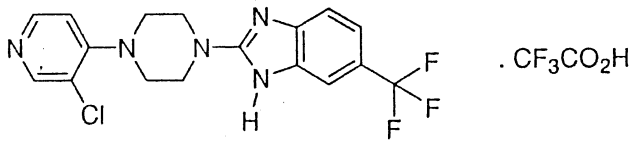
(b)1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄鹽酸鹽

在含上述步驟(a)之酯(2.98 g, 10 mmol)之MeOH(5 mL)混合物中添加飽和氯化氫之EtOAc(50 mL)溶液，混合物於室溫下攪拌4小時。真空排除溶劑，殘質經EtOAc洗滌，風乾，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 198 (M+1)。

(c)2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(b)之鹽酸鹽(0.564 g, 2.4 mmol)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.27 g, 1.22 mmol, 實例1c)與N,N-二異丙基乙胺(0.84 mL, 4.8 mmol, Aldrich)之MeCN(1 mL)混合物於180℃與攪拌下經微波照射20分鐘。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以30% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之白色固體。M.p. 208-210℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 382 (M+1)。

實例4



2-[4-(3-氯吡啶-4-基)六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)3,4-二氯吡啶

滴加N,N-二異丙基乙胺(14 mL, 0.1 mol, Aldrich)至含正丁基鋰(40 mL, 2.5M己烷溶液, Aldrich)之THF/己烷(140 mL / 60 mL)混合物於-78℃下攪拌。添加3-氯吡啶(9.4 mL, 0.1 mol, Aldrich)，反應混合物於-78℃下攪拌2小時，然後經1,1,2-三氯三氟乙烷(12 mL, 0.1 mol, Aldrich)於-78℃下處理。經飽和$NaHCO_3$水溶液(100 mL)中止反應，以EtOAc (2 x 100 mL)萃取。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水，過濾，與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(10% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之橙色油狀物。MS (ESI, 陽離子)m/z：150 (M+l)。

(b)l-(3-氯吡啶-4-基)六氫吡咔-4-羧酸第三丁酯

取上述步驟(a)之吡啶(5 g, 3.38 mmol)與六氫吡咔羧酸第三丁酯(6.29 g, 3.38 mmol, Aldrich)於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之橙色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 298 (M+l)。

(c)l-(3-氯吡啶-4-基)六氫吡咔三氟乙酸鹽

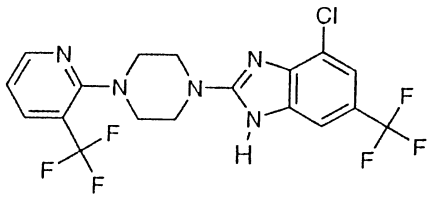
取含上述步驟(b)酯(5 g, 16.79 mmol)之1:1 CF_3COOH/CH_2Cl_2(50 mL)混合物於室溫下攪拌2小時。真空排除溶劑，產生標題化合物之橙色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 198(M+l)。

(d)2-[4-(3-氯吡啶-4-基)六氫吡咔-l-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含上述步驟(c)之六氫吡咔(0.9 g, 1.67 mmol)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.370 g, 1.67 mmol, 實例lc)與N,N-二

異丙基乙胺(1.16 mL, 6.68 mmol, Aldrich)之混合物於實例3c之條件下反應，產物經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物。M.p. 159-161℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 382 (M+1)。

實例5



4-氯-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)4-氯-6-三氟甲基-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取3-氯-4,5-二胺基三氟化物(10 g, 47.48 mmol, Lancaster)於實例1b之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：237 (M+1)。

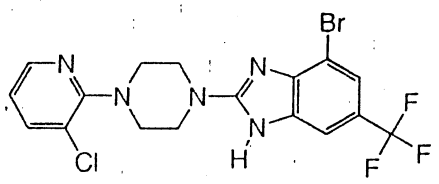
(b)2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(10.2 g, 43.1 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 255 (M+1)。

(c)4-氯-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(69.3 mg, 0.3 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(128 mg, 0.5 mmol, Fluorochem)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 204℃. MS (ESI, 陽離子) m/z：450 (M+1)。

實例6



4-溴-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)4-溴-6-三氟甲基-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取3-溴-4,5-二胺基苯並三氟化物(9.9 g, 38.8 mmol, Apollo)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 281 (M+1)。

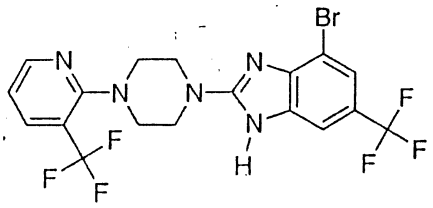
(b) 4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(7.42 g, 26.4 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 299 (M+1)。

(c)4-溴-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(210 mg, 0.7 mmol)、1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡咔鹽酸鹽(187 mg, 0.8 mmol, 實例3b)與N,N-二異丙基乙胺(0.28 mL, 1.6 mmol, Aldrich)於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 461 (M+1)。

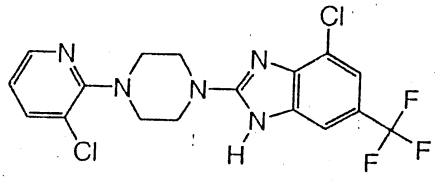
實例7



4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑

取1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(128 mg, 0.5 mmol, Fluorochem)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(210 mg, 0.7 mmol, 實例6b)於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p.196℃. MS (ESI, 陽離子) m/z:494(M+1)。

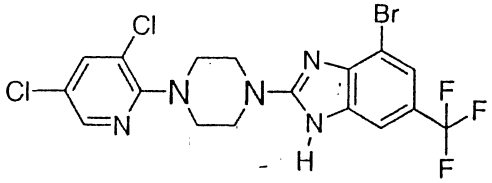
實例8



4-氯-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯鹽酸鹽(99 mg, 0.5 mmol, 實例3b)與2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(76 mg, 0.3 mmol, 實例5b)與N,N-二異丙基乙胺(0.17 mL, 1 mmol, Aldrich)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：416 (M+1)。

實例9



4-溴-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)1-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯

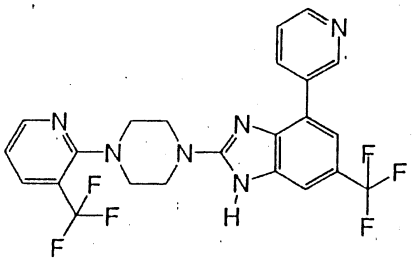
取六氫吡呯(256 mg, 3.0 mmol, Aldrich)與2,3,5-三氯吡啶(364 mg, 20 mmol, Aldrich)於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 232 (M+1)。

(b)4-溴-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲

基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之六氫吡啡(162 mg, 0.7 mmol)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(168 mg, 0.56 mmol, 實例6b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 176-179℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 495 (M+1)。

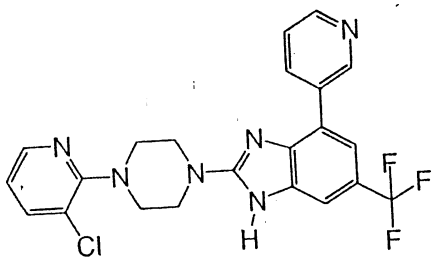
實例10



4-吡啶-3-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-1H-苯並咪唑

取含4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-1H-苯並咪唑(99 mg, 0.2 mmol, 實例7)、(3-吡啶基)甲硼烷二乙酯(37 mg, 0.25 mmol, Aldrich)、$Pd(PPh_3)_4$(23 mg, 0.02 mmol,Aldrich)、Na_2CO_3(32 mg, 0.3 mmol)與二甲氧乙烷(1 mL)混合物於200℃與攪拌下經微波照射40分鐘。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以60% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 493 (M+1)。

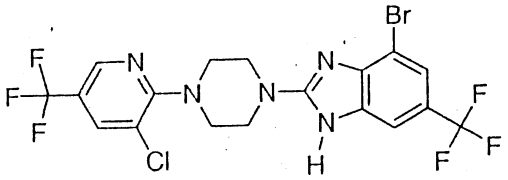
實例11



2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-4-吡啶-3-基-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(92 mg, 0.2 mmol, 實例6c)於實例10之條件下反應，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 459 (M+1)。

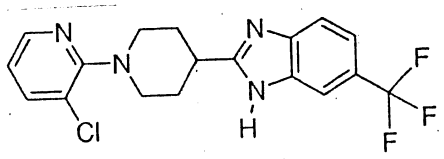
實例12



4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(212 mg, 0.8 mmol, ABCR)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(210 mg, 0.7 mmol, 實例6b)於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 530 (M+1)。

實例13



2-[1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸甲酯

取2,3-二氯吡啶(1.48 g, 10 mmol, Aldrich)與六氫吡啶-4-羧酸甲酯(1.43 g, 10 mmol, Aldrich)於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之無色黏稠油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 256 (M+1)。

(b)1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸

取含上述步驟(a)之酯(1.77 g, 6.9 mmol)與5N NaOH(4 mL)

之THF/MeOH (20 mL/30 mL)混合物於室溫下攪拌16 小時。真空排除有機溶劑，水相經10% HCl酸化至約pH 2，然後冷凍乾燥，產生標題化合物，未再進一步純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 241 (M+1)。

(c)N-(2-胺基-4-三氟甲基苯基)-1-[1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基]甲醯胺與N-(2-胺基-5-三氟甲基苯基)-1-[1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基]甲醯胺

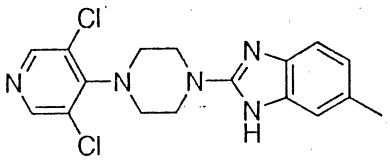
在含上述步驟(b)之酸(0.48 g, 2 mmol)之DMF(20 mL)溶液中添加3,4-二胺基苯並三氟化物(0.354 g, 2 mmol, Lancaster)後，添加N,N-二異丙基乙胺 (0.516 g, 4 mmol, Aldrich)與O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N'N'-四甲基糖醛鎓六氟磷酸鹽(0.912 g, 2.4 mmol, Aldrich)。反應混合物於室溫下攪拌16小時，然後真空濃縮。殘質溶於EtOAc中，有機溶液經飽和$NaHCO_3$與鹽水洗滌，經$MgSO_4$脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠層析法純化，以己烷/EtOAc(3:7)溶離，產生標題化合物之紫色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：399 (M+1)。

(d)2-[1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(c)之醯胺之AcOH/甲苯(30 mL/3 mL)混合溶液於75℃下，於開放之100 mL圓底燒瓶中攪拌3小時。反應冷卻至室溫，真空排除溶劑。殘質溶於EtOAc中，有機溶液經飽和$NaHCO_3$與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠層析法純化，以EtOAc/己烷(1:3)溶離，產生標題化合物之褐色固體。M.p. 74℃. MS (ESI, 陽離子) m/z:

381 (M+l)。

實例14



2-[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯-l-基]-6-甲基-1H-苯並咪唑

(a)5-甲基-l,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取4-甲基苯-l,2-二胺(14.36 g, 0.117 mol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：149 (M+l)。

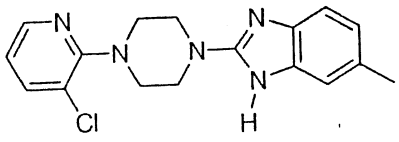
(b)2-氯-6-甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(4.5 g, 0.03 mol)於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之粉紅色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 167 (M+l)。

(c)2-[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯-l-基]-6-甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(0.287 g, 1.73 mmol)與l-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯(0,4 g, 1.73 mmol, Maybridge)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 251-254℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 362 (M+l)。

實例15

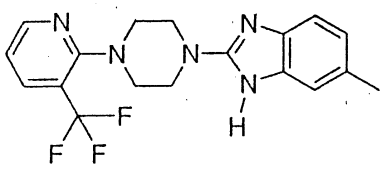


2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-l-基]-6-甲基]-1H-苯並咪唑

取2-氯-6-甲基-1H-苯並咪唑(0.202 g, 1.59 mmol, 實例

14b)、1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄鹽酸鹽(0.373 g,1.22 mmol,實例3b)與N,N-二異丙基乙胺(0.56 mL, 3.2 mmol, Aldrich)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 258-259℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 328 (M+1)。

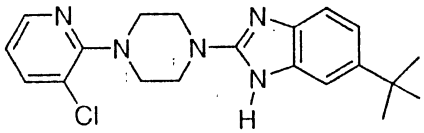
實例16



6-甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑

取2-氯-6-甲基-1H-苯並咪唑(0.261 g, 1.57 mmol, 實例14b)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡哄(0.54 g, 1.6 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 216-217℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 362(M+1)。

實例17



6-第三丁基-2-[4-(3-氯吡啶-4-基)六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)5-第三丁基-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取4-第三丁基苯-1,2-二胺(5 g, 30.5 mmol, Maybridge)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 191 (M+1)。

(b)6-第三丁基-2-氯-1H-苯並咪唑

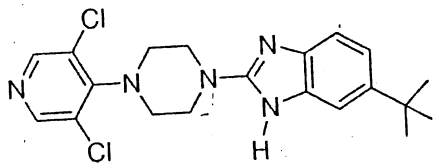
取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(5.4 g, 28 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI,

陽離子) m/z：209 (M+1)。

(c)6-第三丁基-2-[4-(3-氯吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(0.209 g,1 mmol)、1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯鹽酸鹽(0.304 g, 1.3 mmol, 實例3b)與N,N-二異丙基乙胺(0.45 mL, 2.6 mmol, Aldrich)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI，陽離子) m/z: 371 (M+1)。

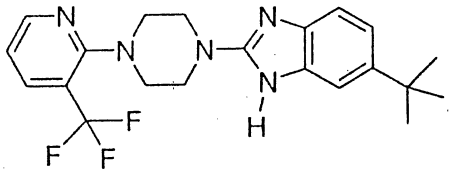
實例18



6-第三丁基-2-[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取6-第三丁基-2-氯-1H-苯並咪唑(209 mg,1 mmol, 實例17b)與1-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯(464 mg, 2 mmol, Maybridge)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：404 (M+1)。

實例19

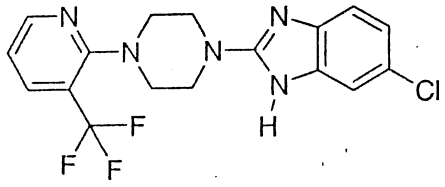


6-第三丁基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取6-第三丁基-2-氯-1H-苯並咪唑(0.209 g,1mmol，實例17b)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(0.346 g, 1.65 mmol,

Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.P. 247-249℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 404(M+1)。

實例20



6-氯-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)5-氯-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取4-氯苯-1,2-二胺(10 g, 0.07 mol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之紅色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 169 (M+1)。

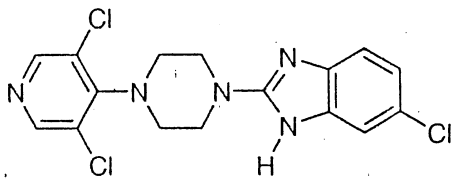
(b)2,5-二氯-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(6.5 g, 38.7 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：187 (M+1)。

(c)6-氯-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(0.186 g, 0.995 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(0.23 g, 0.995 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 228-231℃. MS (ESI, 陽離子) m/z：382 (M+1)。

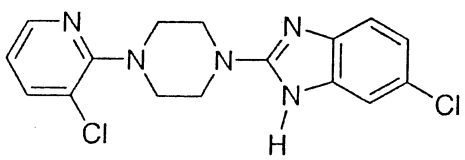
實例21



6-氯-2-[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取2,5-二氯-1H-苯並咪唑(0.37 g, 1.98 mmol, 實例20b)與1-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯(0.46 g, 1.98 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 258-260℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 382 (M+1)。

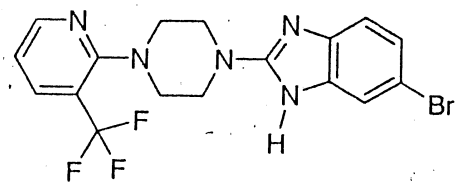
實例22



6-氯-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取2,5-二氯-1H-苯並咪唑(0.244 g, 1.3 mmol，實例20b)、1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯鹽酸鹽(0.4 g, 1.7 mmol, 實例3b)與N,N-二異丙基乙胺(0.59 mL, 3.4 mmol, Aldrich)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 214-215℃. MS (ESI, 陽離子) m/z：348 (M+1)。

實例23



6-溴-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)5-溴-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取4-溴苯-1,2-二胺(10 g, 53.4 mmol, Indofine)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之灰色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 214 (M+1)。

(b)5-溴-2-氯-1H-苯並咪唑

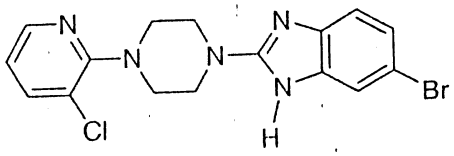
取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(4.2 g, 20 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之灰色固體。MS (ESI, 陽

離子) m/z: 232 (M+1)。

(c)6-溴-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(0.115 g, 0.5 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(0.231 g, 1 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 426 (M+1)。

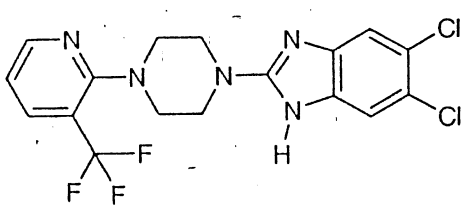
實例24



6-溴-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取5-溴-2-氯-1H-苯並咪唑(0.115 g, 0.5 mmol, 實例23b)、1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯(0.198 g, 1 mmol, 實例3b)與N,N-二異丙基乙胺(0.35 mL, 2 mmol, Aldrich)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 207-208℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 394 (M+1)。

實例25



5,6-二氯-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)5,6-二氯-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取4,5-二氯苯-1,2-二胺(10 g, 56.5 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI,

陽離子) m/z: 204 (M+1)。

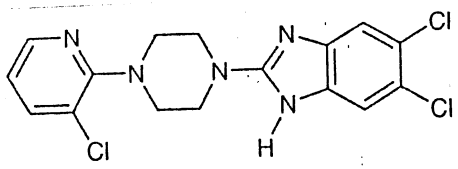
(b)2,5,6-三氯-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(10 g, 49 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。

(c)5,6-二氯-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(0.110 g, 0.5 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(0.231 g, 1 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：416 (M+1)。

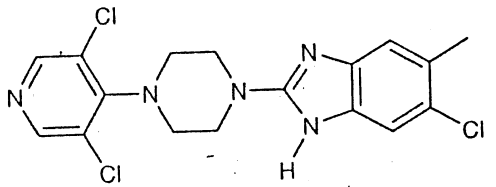
實例26



2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5,6-二氯-1H-苯並咪唑

取2,5,6-三氯-1H-苯並咪唑(0.110 g, 0.5 mmol，實例25b)、1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯鹽酸鹽(0.234 g, 1 mmol，實例3b)與N,N-二異丙基乙胺(0.35 mL, 2 mmol, Aldrich)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 382 (M+1)。

實例27



6-氯-2-[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-5-甲基-1H-苯並咪唑

(a)5-氯-6-甲基-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮

取4-氯-5-甲基苯-1,2-二胺(10 g, 64 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 204 (M+1)。

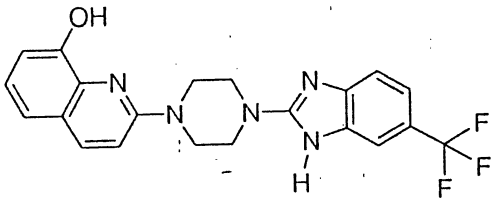
(b)2,5-二氯-6-甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(10.6 g, 58 mmol, Aldrich)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 201 (M+1)。

(c)6-氯-2-[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-5-甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(0.201 g, 1 mmol)與1-(3,5-二氯吡啶-4-基)六氫吡呯(0.462 g, 2 mmol, Maybridge)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 396 (M+1)。

實例28



2-[4-(8-羥基喹啉-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)2-氯-8-羥基喹啉

取含2,8-二羥基喹啉(4 g, 24.8 mmol, Fluka)與磷醯氯(20 mL, Aldrich)之混合物於100℃下攪拌1小時。此澄清溶液冷卻至室溫，慢慢攪拌倒至含NH_4OH(150 mL)與碎冰(200 g)之混合物中。濾出白色固體沉澱，溶於濃 HC1(200 mL)中，

於100℃下攪拌1小時。冷卻至室溫之酸溶液經NH_4OH中和，產生之白色沉澱經過濾，以水洗滌，及乾燥，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：180(M+1)。

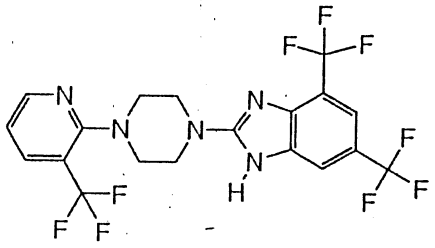
(b)1-(8-羥基喹啉-2-基)六氫吡啡

取上述步驟(a)之喹啉(0.18 g, 1 mmol)與六氫吡啡(0.172g, 2 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。

(c)2-[4-(8-羥基喹啉-2-基)六氫吡啡-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之六氫吡啡(0.329 g, 1.67 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.370 g, 1.67 mmol, 實例1c)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。M.p. 191-193℃.MS (ESI, 陽離子) m/z：414 (M+1)。

實例29



4,6-雙(三氟甲基)-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)1,3-二氫-4,6-雙(三氟甲基)苯並咪唑-2-酮

取3,5-雙(三氟甲基)-1,2-二胺基苯(10 g, 41 mmol, ABCR)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 271 (M+1)。

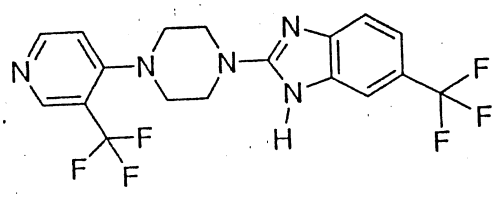
(b)4,6-雙(三氟甲基)-2-氯-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(6 g, 22 mrnol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 289 (M+1)。

(c)4,6-雙(三氟甲基)-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(115 mg, 0.4 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(140 mg, 0.6 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 142 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z：484 (M+1)。

實例30



6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)4-(3-三氟甲基吡啶-4-基)六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯

取4-氯-3-三氟甲基吡啶(2.05 g, 9.4 mmol, Matrix Scientific)與1-六氫吡呯羧酸第三丁酯(2.1 g, 11.3 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生粗產物，經矽膠管柱層析法純化(60% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：332 (M+1)。

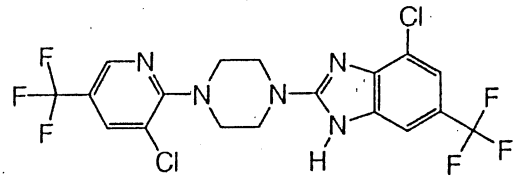
(b)1-(3-三氟甲基吡啶-4-基)六氫吡呯三鹽酸鹽

取上述步驟(a)之酯(1.9 g, 5.7 mmol)，於實例3b之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 232 (M+1)。

(c)6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之六氫吡呯(0.55 g, 1.81 mmol)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.4 g, 1.81 mmol, 實例1c)與N,N-二異丙基乙胺(0.63 mL, 3.62 mmol, Aldrich)於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。M.p. 220-224℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 416 (M+1)。

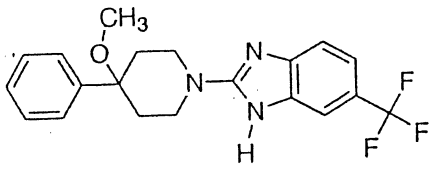
實例31



4-氯-6-三氟甲基-2-[4-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(186 mg, 0.7 mmol, ABCR)與2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(127 mg, 0.5 mmol, 實例5b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 484 (M+1)。

實例32



2-(4-甲氧基-4-苯基六氫吡啶-1-基)-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

取含4-羥基-4-苯基六氫吡啶(5.42 g, 30.5 mmol, Aldrich)與二碳酸二第三丁酯(6.67 g, 30.5 mmol, Aldrich)於CH_2Cl_2(200 mL)溶液於室溫下攪拌16小時。真空排除溶劑，殘質懸

浮於2% EtOAc/己烷溶液(50 mL)中，過濾及風乾，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 278 (M+l)。

(b)4-甲氧基-4-苯基六氫吡啶-l-羧酸第三丁酯

在含上述步驟(a)之酯(4.3 g, 15.5 mol)之DMF (30mL)溶液中添加NaH (60%礦物油中, 0.93 g, 23.2 mmol)，混合物於0℃下攪拌1小時。於0℃下攪拌滴加MeI(1.16 mL, 18.6 mmol, Aldrich)，混合物於室溫下攪拌18小時。反應混合物經EtOAc(50 mL)稀釋，以飽和NH_4Cl(25 mL)與鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以10% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之淺黃色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z：292 (M+l)。

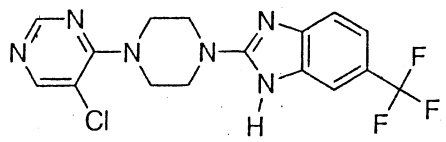
(c)4-甲氧基-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

取上述步驟(b)之酯(8.6 g)與飽和氯化氫之EtOAc(100 mL)溶液於室溫下攪拌1小時。真空排除溶劑，殘質經EtOAc洗滌，真空乾燥，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 192 (M+l)。

(d)2-(4-甲氧基-4-苯基六氫吡啶-l-基)-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(c)之六氫吡啶(0.39 g, 1.72 mmol)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.38 g, 1.72 mmol, 實例lc)與N,N-二異丙基乙胺(0.59 mL, 3.4 mmol, Aldrich)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 376 (M+l)。

實例33



2-[4-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)5-氯-3H-嘧啶-4-酮

添加4(3H)-嘧啶酮(2.98 g, 31 mmol, Aldrich)至含氯(2.2 g, 31 mmol)之AcOH (50 mL)溶液中(其製法為於室溫下通入氯氣10分鐘)。混合物於室溫下攪拌5小時，然後真空蒸發溶劑，濃縮至體積30 mL。濾出固體沉澱，於40℃下乾燥24小時，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 131 (M+1)。

(b)4,5-二氯嘧啶

取含上述步驟(a)之嘧啶-4-酮(3.5 g, 26.8 mmol)之磷醯氯(50 mL)溶液加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫，真空蒸發溶劑，殘質溶於EtOAc (100 mL)中。有機溶液經飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)與鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化，以10% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之橙色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z： 131 (M+1)。

(c)4-(5-氯-嘧啶-4-基)-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(b)之嘧啶(1.75 g, 1.2 mmol)與1-六氫吡呯羧酸第三丁酯(2.235 g, 0.012 mol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之橙色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 299 (M+1)。

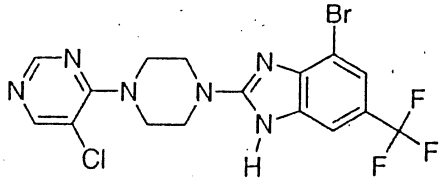
(d)1-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡呯三氟乙酸鹽

取含上述步驟(c)之酯(1.8 g, 6 mmol)之1:1 CF_3CO_2H/CH_2Cl_2混合物(60 mL)溶液於室溫下攪拌1小時。真空排除溶劑，產生標題化合物之橙色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 199 (M+1)。

(e)2-[4-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取上述步驟(d)之六氫吡咔(0.62 g, 1.45 mmol)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.32 g, 1.45 mmol, 實例1c)與N,N-二異丙基乙胺 (0.76 mL, 4.35 mmol, Aldrich)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) w/z: 383 (M+1)。

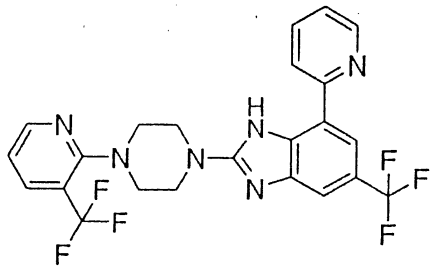
實例34



4-溴-2-[4-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取1-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡咔三氟乙酸鹽(0.414 g, 0.97 mmol, 實例33d)、4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.29 g, 0.97 mmol, 實例9b)與N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL, 2.91 mmol, Aldrich)，於實例1d之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：461 (M+1)。

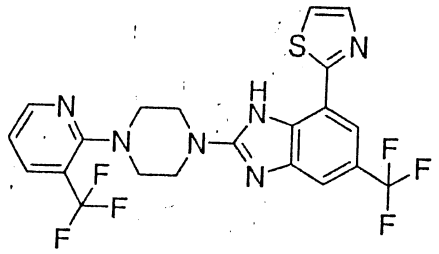
實例35



7-吡啶-2-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑

取含4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(148 mg, 0.3 mmol, 實例7), 2-三丁基錫烷基吡啶(148 mg, 0.5 mmol, Frontier)、$Pd(PPh_3)_4$(46 mg, 0.04 mmol, Aldrich)與1,4-二噁烷(1 mL)混合物於140℃與攪拌下經微波照射60分鐘。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以60% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 493 (M+1)。

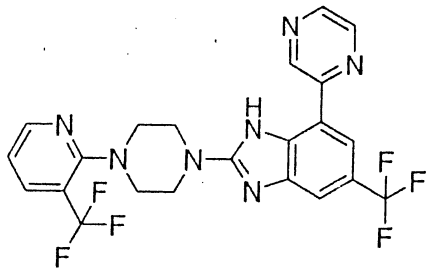
實例36



7-噻唑-2-基-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(148 mg, 0.3 mmol, 實例7)與2-三丁基錫烷基噻唑(Matrix Scientific)，於實例35之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 499 (M+1)。

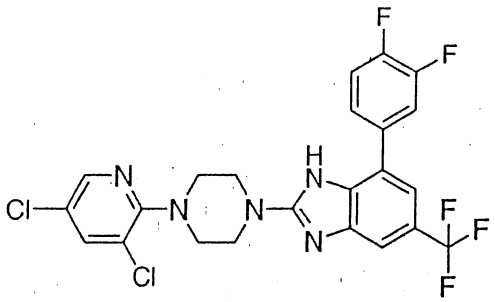
實例37



7-吡咁-2-基-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咁-1-基]-1H-苯並咪唑

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡咁-1-基]-1H-苯並咪唑(實例7)與2-三丁基錫烷基吡咁(Matrix Scientific)，於實例35之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：494(M+1)。

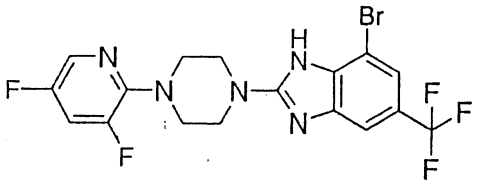
實例38



2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡咁-1-基]-7-(3,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡咁-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(99 mg, 0.2 mmol, 實例9)與3,4-二氟苯基二羥硼酸(40 mg, 0.25 mmol, Aldrich)，於實例10之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：528 (M+1)。

實例39



7-溴-2-[4-(3,5-二氟吡啶-2-基)六氫吡咁-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

(a)4-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-六氫吡咁-1-羧酸第三丁酯

取含2,3,5,6-四氟吡啶(755 mg, 5 mmol, Aldrich)、1-Boc-六氫吡啩(558 mg, 3 mmol, Aldrich)與N,N-二異丙基乙胺(1 mL, 5.8 mmol, Aldrich) 之NMP(5 mL)混合物於150℃下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，加水(25 mL)，混合物經EtOAc(2 x 40 mL)萃取。合併之有機相經鹽水(50 mL)洗滌，然後經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化，以20% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 318 (M+1)。

(b)4-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-六氫吡啩-1-羧酸第三丁酯

(類似Hee-Gweon Woo; Bo-Hye, Kim與Sun-Jung Song, Bull. Korean Chem. Soc. 1999, 20, 865-866之製程)。添加上述步驟(a)之4-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-六氫吡啩-1-羧酸第三丁酯(950 mg, 3 mmol)至含雙(環戊二烯基)鈦化二氯(37 mg, 0.15 mmol, Aldrich)與紅鋁(Red-Al)(1.32 mL, Aldrich)之甲苯(3 mL)混合物中。反應混合物於室溫下攪拌3小時，加水(50 mL)中止反應。混合物經EtOAc (2 x 40 mL)萃取，合併之有機相經鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠層析法純化，以20% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子)m/z：300 (M+1)。

(c)1-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-六氫吡啩

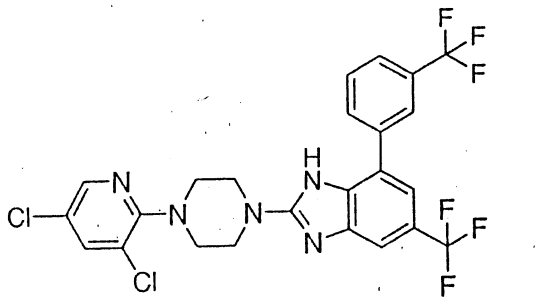
取含上述步驟(b)之4-(3,5-二氟-吡啶-2-基)-六氫吡啩-1-羧酸第三丁酯(140 mg, 0.47 mmol)與4 M HCl之二㗁烷溶液(1 mL, Aldrich)混合物於室溫下攪拌30小時。真空蒸發溶劑，

殘質溶於EtOAc(30 mL)中。溶液依序經1N NaOH(20 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空排除溶劑。殘質經矽膠層析法純化，以10% MeOH之CH_2Cl_2 溶液溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：200 (M+1)。

(d)7-溴-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(c)之六氫吡呯(80 mg, 0.4 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(44 mg, 0.2 mmol, 實例1c)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：462 (M+1)。

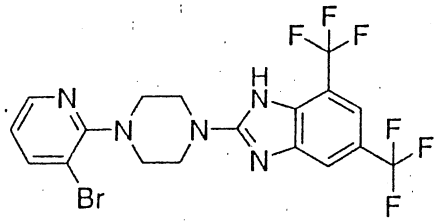
實例40



2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(99 mg, 0.2 mmol, 實例 9)與3-三氟甲基苯基二羥硼酸(48 mg, 0.25 mmol, Aldrich)，於實例10之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 560 (M+1)。

實例41



2-[4-(3-溴吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5,7-雙(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

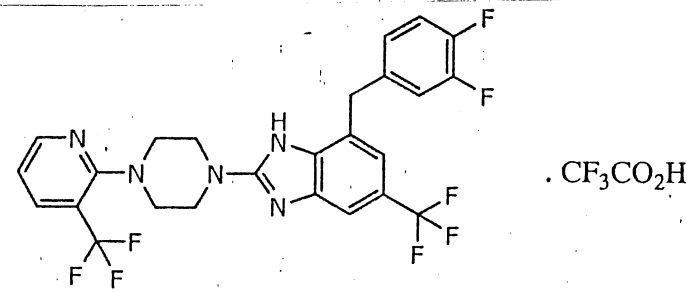
(a)1-(3-溴-吡啶-2-基)-六氫吡呯

取含3-溴-2-氯吡啶(0.96 g, 5 mmol, Aldrich)、六氫吡呯(0.86 g, 10 mmol, Aldrich)與N,N-二異丙基乙胺(1 mL, 5.8 mmol, Aldrich)之混合物於200℃之微波合成儀中加熱40分鐘。反應混合物濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化，以10% MeOH之二氯甲烷溶離，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：242(M+1)。

(b)2-[4-(3-溴吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5,7-雙(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之六氫吡呯(97 mg, 0.4 mmol)與6-雙(三氟甲基)-2-氯-1H-苯並咪唑(86 mg, 0.3 mmol, 實例29b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。M.p. 166 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 494 (M+1)。

實例42

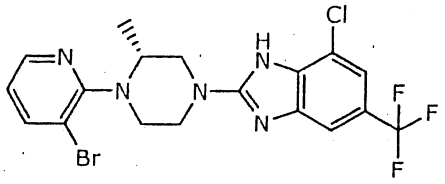


7-(3,4-二氟苯甲基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡

咁-1-基]-1H-苯並咪唑(148 mg, 0.3 mmol, 實例7)、0.5 M 3,4-二氟苯甲基鋅化溴之THF溶液(2 mL, 1 mmol, Aldrich)與$Pd(PPh_3)_4$(35 mg, 0.03 mmol, Aldrich)之混合物回流加熱12小時。真空排除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：542 (M+1)。

實例43



. CF_3CO_2H

2-[(3R)-4-(2-溴苯基)-3-甲基六氫吡咁-1-基]-7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咁與(3R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡咁

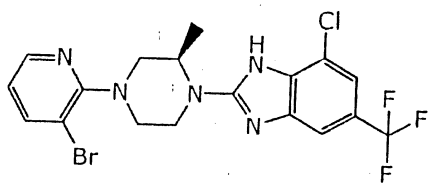
取含3-溴-2-氯吡啶(2 g, 9 mmol, Aldrich)、(R)-(-)-2-甲基六氫吡咁(1.5 g. 15 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(1 mL, 5.8 mmol)之NMP (1 mL)混合物於240℃之微波合成儀中加熱60分鐘。反應混合物濃縮，經矽膠層析法純化，以10% MeOH之二氯甲烷溶液溶離，產生0.5g(22%)(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咁。MS (ESI, 陽離子). MS m/z：256 (M+1)，與0.75 g(33%) (3R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡咁。MS m/z: 256 (M+1)。

(b)2-[(3R)-4-(2-溴苯基)-3-甲基六氫吡咁-1-基]-7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取上述步驟(a)之(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡咁

(77 mg, 0.3 mmol)與2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(51 mg, 0.2 mmol, 實例5b)，於實例3c之條件下反應，產生粗產物。經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 474 (M+1)。

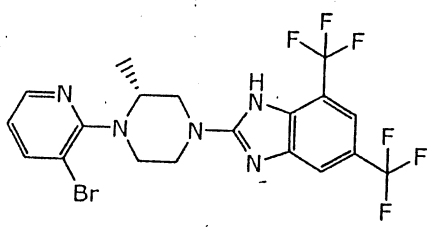
實例44



2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯(77 mg, 0.3 mmol,實例43a)與2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(51 mg, 0.2 mmol, 實例5b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 474 (M+1)。

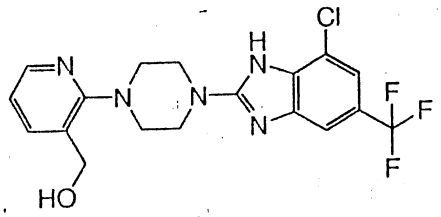
實例45



2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5,7-雙(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯(77 mg, 0.3 mmol, 實例43a)與2-氯-4,6-雙-三氟甲基-1H-苯並咪唑(58 mg, 0.2 mmol, 實例29b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：508 (M+1)。

實例46



(2-{4-[7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇

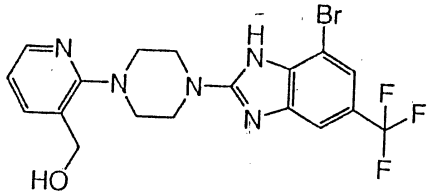
(a)(2-六氫吡呯-1-基吡啶-3-基)甲醇

取含(2-氟-吡啶-3-基)甲醇(1 g, 8 mmol, Asymchem)、六氫吡呯(1.3 g, 15 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(1 mL, 5.8 mmol, Aldrich)之混合物於實例43a之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：194 (M+1)。

(b)(2-{4-[7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇

取上述步驟(a)之六氫吡呯(97 mg, 0.5 mmol)與2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(85 mg, 0.33 mmol, 實例5b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 252 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 412 (M+1)。

實例47

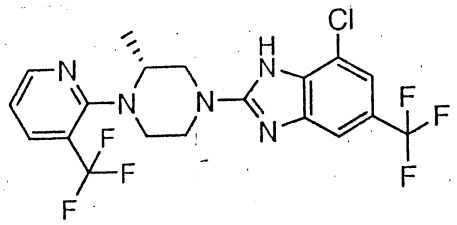


(2-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇

取(2-六氫吡呯-1-基吡啶-3-基)甲醇(0.48 g, 2.5 mmol, 實例46a)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.60 g, 2 mmol, 實例6b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色

非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：456 (M+1)。

實例48



7-氯-2-{(3R)-3-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

(a)7-氯-2-[(3R)-3-甲基六氫吡咔-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

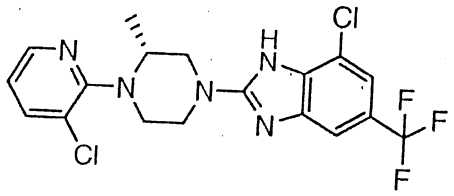
取含2,4-二氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.51 g, 2 mmol, 實例5b)、(R)-(-)-2-甲基六氫吡咔(0.25 g. 2.5 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL, 2.9 mmol)之NMP(5 mL)混合物於120℃下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，加水(10 mL)稀釋，以EtOAc(2 x 20 mL)萃取。合併之有機相經鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠層析法純化，以10% MeOH之二氯甲烷溶液溶離，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：319 (M+1)。

(b)7-氯-2-{(3R)-3-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(a)之六氫吡咔(80 mg, 0.25 mmol)、2-氯-3-三氟甲基-吡啶(54 mg, 0.3 mmol, Aldrich)與N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL, 2.9 mmol, Aldrich)於250℃之微波合成儀中加熱120分鐘。加水(10 mL)，混合物經EtOAc(2 x 20 mL)萃取。合併之有機相經鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠層析法純化，以35% EtOAc/己烷

溶離，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 464 (M+1)。

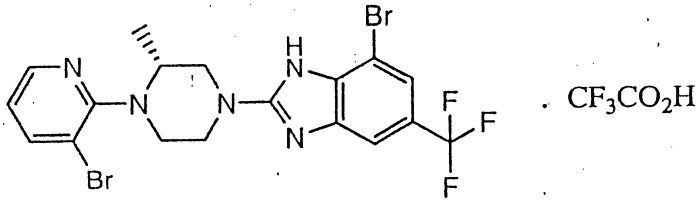
實例49



7-氯-2-[(3R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並三唑

取含2,3-二氯-吡啶(44 mg, 0.3 mmol, Aldrich)、7-氯-2-[(3R)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(80 mg,0.25 mmol, 實例48a)與N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.58 mmol, Aldrich)混合物，於實例48b之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 430 (M+1)。

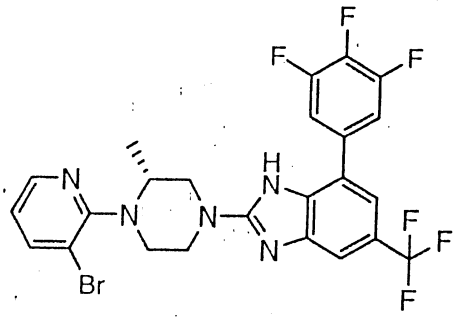
實例50



7-溴-2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(145 mg, 0.5 mmol, 實例6b)與(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯(154 mg, 0.6 mmol, 實例43a)，於實例3c之條件下反應，粗產物經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 518 (M+1)。

實例51



2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並三唑

(a)6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮

取含4-溴-6-三氟甲基-1,3-二氫苯並咪唑-2-酮(1.12 g, 4 mmol, 實例6a)、3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(1.1 g, 6 mmol, Lancaster)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (35 mg, 0.05 mmol, Aldrich)、Na_2CO_3 H_2O (1 g, 8 mmol)、二甲氧乙烷(7 mL)、水(3 mL)與EtOH(2 mL)之混合物於120℃之微波合成儀中加熱10分鐘。加水(10 mL)，混合物經EtOAc(2 x 20 mL)萃取。合併之有機相經鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠層析法純化，以35% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之淺褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 333 (M+1)。

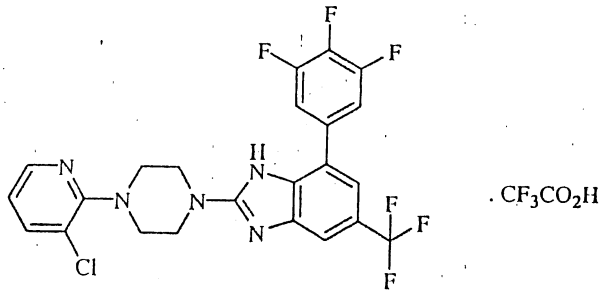
(b)2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(1.1 g, 3.3 mmol)與$POCl_3$，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 350 (M+1)。

(c)2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(105 mg, 0.3 mmol)與(2R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡哄(77 mg, 0.3 mmol, 實例43a)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：570 (M+1)。

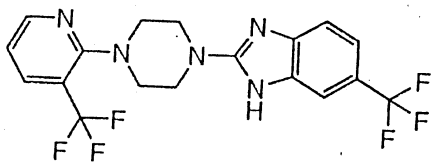
實例52



2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取4-溴-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(92 mg, 0.2 mmol, 實例9)與3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(52 mg, 0.3 mmol, Lancaster)，於實例10之條件下反應，產生粗產物，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 512 (M+1)。

實例53

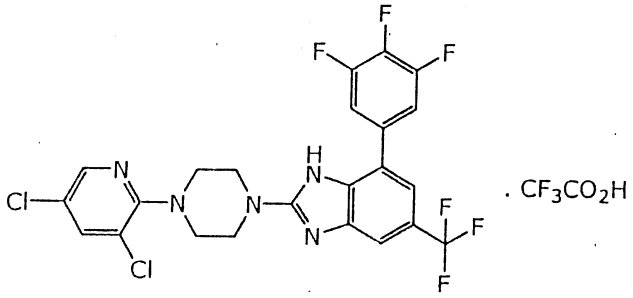


5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)(2-吡啶基)]六氫吡哄基}苯並咪唑

取1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡哄(Maybridge)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(實例1c)於實例3c之條件下反應，

製備標題化合物，MS (ESI, 陽離子) m/z：416(M+1)。M.p. 221-224℃。

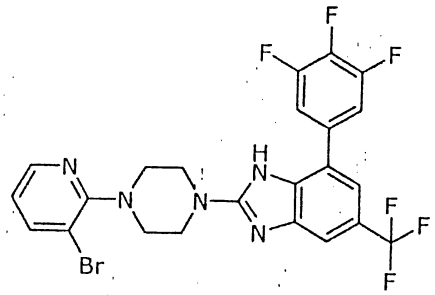
實例54



2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡咔-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取4-溴-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(296 mg, 0.6 mmol, 實例9)與3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(161 mg, 0.9 mmol, Lancaster)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 546(M+1)。

實例55

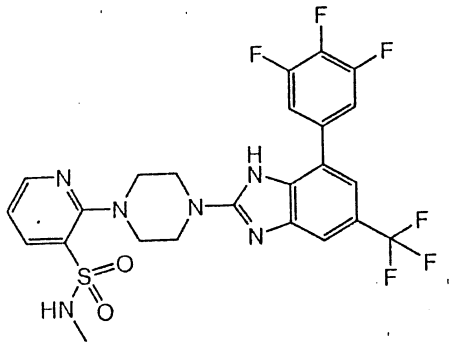


2-[4-(3-溴吡啶-2-基)六氫吡咔-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(140 mg, 0.4 mmol, 實例51b)與1-(3-溴-吡啶-2-基)-六氫吡咔(120 mg, 0.5 mmol, 實例41a)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：

556 (M+1)。

實例56



N-甲基-2-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-磺醯胺

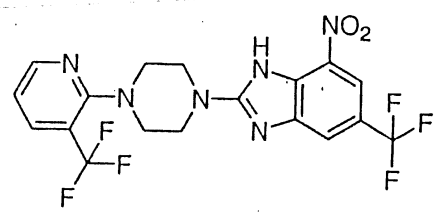
(a)2-六氫吡咔-1-基-吡啶-3-磺酸甲基醯胺

取含2-氯-N-甲基-3-吡啶磺醯胺(1 g, 4.8 mmol, Specs)、六氫吡咔(0.43 g, 5 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(1 mL, 5.8 mmol, Aldrich)，於實例41a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 257 (M+1)。

(b)N-甲基-2-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-磺醯胺

取上述步驟(a)之六氫吡咔(128 mg, 0.5 mmol)與2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(140 mg,0.4 mmol, 實例51b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：571 (M+1)。

實例57



7-硝基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡

哄-1-基}-1H-苯並咪唑

(a)3-硝基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

於氫蒙氣下，添加4-胺基-3,5-二硝基苯並三氟化物(25 g, 100 mmol, Aldrich)至含10% Pd/C(4 g)之EtOH(150 mL)懸浮液中。反應混合物於室溫下攪拌4小時，經寅氏鹽(Celite^R)填料過濾，濾液減壓蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化，以45% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z：222 (M+1)。

(b)4-硝基-6-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮

取3-硝基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(2.2 g, 10 mmol)與1,1'-羰基二咪唑(1.78 g,11 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 248 (M+1)。

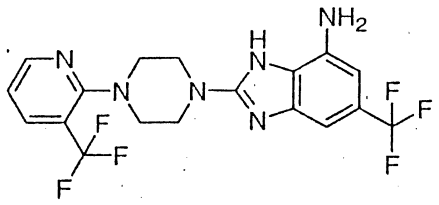
(c)2-氯-4-硝基-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑-2-酮(1.8 g, 7.3 mmol)與$POCl_3$，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 266 (M+1)。

(d)7-硝基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑

取上述步驟(c)之苯並咪唑(1.5 g, 5.7 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡哄(1.8 g, 7.8 mmol, Matrix)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之橙色固體。M.p. 192℃。MS (ESI, 陽離子) m/z: 461 (M+1)。

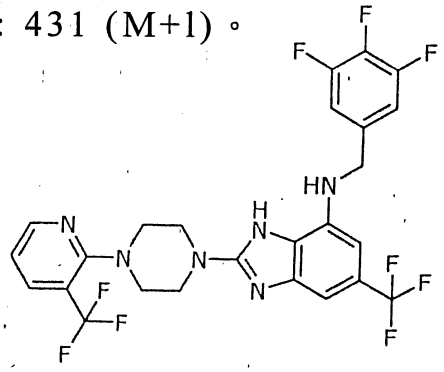
實例58



5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺

取7-硝基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑(1.8 g, 3.9 mmol, 實例57d)，於實例57a之條件下反應，產生標題化合物之灰白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 431 (M+1)。

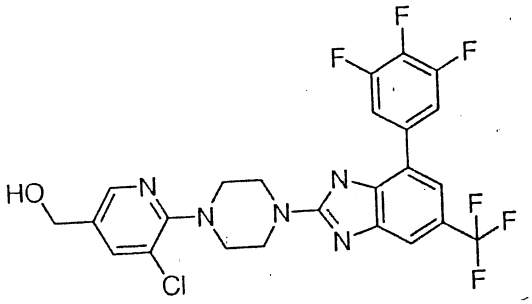
實例59



N-(3,4,5-三氟苯甲基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺

一次添加全量$NaBH(OAc)_3$(211 mg,1 mmol, Aldrich)至含5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺(215 mg, 0.5 mmol, 實例58)與3,4,5-三氟-苯甲醛(88 mg, 0.55 mmol, Aldrich)之氯仿(2 mL)混合物中。反應混合物於室溫下攪拌2小時，真空濃縮。殘質溶於EtOAc(30 mL)中，依序經1N NaOH (15 mL)與鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，真空蒸發溶劑。殘質經矽膠層析法純化，以25% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 575 (M+1)。

實例60



(5-氯-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲醇

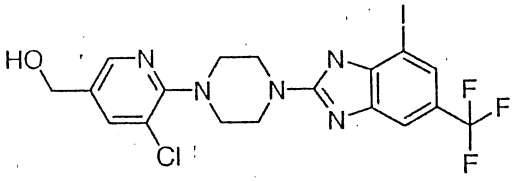
(a)(5-氯-6-六氫吡咔-1-基-吡啶-3-基)甲醇

取含5,6-二氯-3-吡啶甲醇(0.71 g, 4 mmol, TCI-US)、六氫吡咔(0.52 g, 6 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(1 mL, 5.8 mmol, Aldrich)之混合物於實例43a之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：228 (M+1)。

(b)(5-氯-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲醇

取上述步驟(a)之六氫吡咔(114 mg, 0.5 mmol)與2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(140 mg, 0.4 mmol, 實例51b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：542 (M+1)。

實例61



(5-氯-6-{4-[7-碘-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲醇

a)4-胺基-6-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮

取4-硝基-6-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮(1.7 g, 7 mmol, 實例57b)，於實例57a之條件下反應，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：218 (M+1)。

(b)4-碘-6-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮

(類似Heterocycles, 2001, 55, 461-464中說明之製程)。在含上述步驟(a)之4-胺基-6-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮(0.76 g, 3.5 mmol)之20 mL DCM 溶液中添加CsI(0.91 g, 3.5 mmol)、I_2(0.44 g, 1.75 mmol)與CuI(0.2 g, 1.06 mmol)。在混合物中添加亞硝酸異戊酯(2.8 mL, Aldrich)，反應混合物於60℃下攪拌加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫，過濾，濾液經EcOAc(60 mL)稀釋。溶液經25% NH_4OH(2 x 30 mL)、5% $Na_2S_2O_4$(20 mL)與鹽水洗滌，經$MgSO_4$脫水與過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以30%EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 329(M+1)。

(c)2-氯-4-碘-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

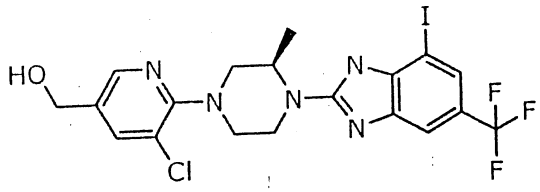
取4-碘-6-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮(328 mg, 1 mmol)與$POCl_3$於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 347(M+1)。

(d)(5-氯-6-{4-[7-碘-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇

取上述步驟(c)之苯並咪唑(69 mg, 0.2 mmol)與(5-氯-6-六氫吡呯-1-基-吡啶-3-基)甲醇(68 mg, 0.3 mmol, 實例60c)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之黃色非晶形固體。

MS (ESI, 陽離子) m/z：538 (M+1)。

實例62



(5-氯-6-{(3R)-4-[7-碘-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇

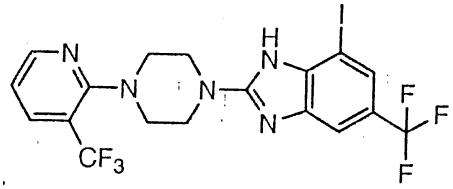
(a){5-氯-6-[(3R)-3-甲基六氫吡呯-1-基]吡啶-3-基}甲醇

取含5,6-二氯-3-吡啶甲醇(0.35 g, 2 mmol, TCI-US)與(R)-(-)-2-甲基六氫吡呯(0.3 g, 3 mmol, Aldrich)，於實例43a之條件下反應，產生標題化合物之淺褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 242 (M+1)。

(b)(5-氯-6-{(3R)-4-[7-碘-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇

取上述步驟(a)之六氫吡呯(73 mg, 0.3 mmol)與2-氯-4-碘-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(69 mg, 0.2 mmol, 實例61c)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：552 (M+1)。

實例63

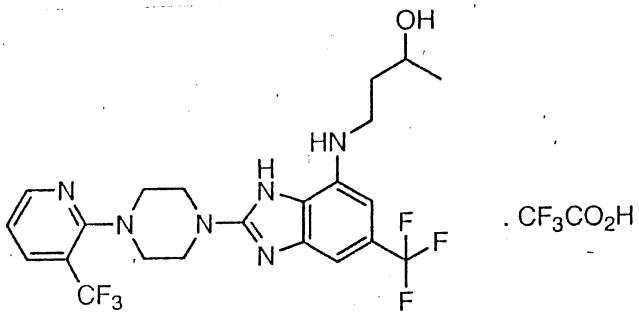


7-碘-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-IH-苯並咪唑

取5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺(215 mg, 0.5 mmol, 實例58)，於實

例61b之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS(ESI, 陽離子) m/z：542 (M+1)。

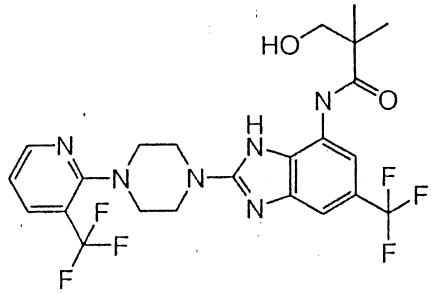
實例64



4-[(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)胺基]丁-2-醇三氟乙酸鹽

在含5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺(86 mg, 0.2 mmol, 實例58)與3-羥基丁醛(26.4, 0.3 mmol, Pfaltz & Bauer)之二氯甲烷(2 mL)混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(127 mg, 0.6 mmol)與一滴乙酸。反應混合物於室溫下攪拌12小時，加二氯甲烷(10 mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以60% EtOAc/己烷溶離，產生粗產物，再經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：503 (M+1)。

實例65

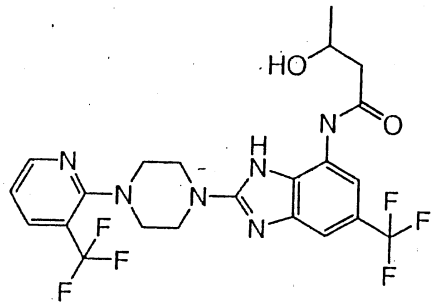


3-羥基-2,2-二甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡

啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)丙醯胺

在25-mL圓底燒瓶中添加5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺(108 mg, 0.25 mmol, 實例58)、2,2-二甲基-3-羥基丙酸(47 mg, 0.4 mmol, Aldrich)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(76 mg, 0.4 mmol, Aldrich)與二氯甲烷(5 mL)。反應混合物於室溫下攪拌36小時，經飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以50% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：531(M+1)。

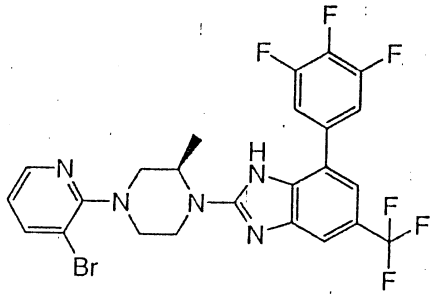
實例66



3-羥基-N-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)丁醯胺二-三氟乙酸鹽

取5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-胺(43 mg, 0.1 mmol, 實例58)與3-羥基丁酸(10 mg, 0.1 mmol, Aldrich)，於實例65之條件下反應，粗產物經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 517 (M+1)。

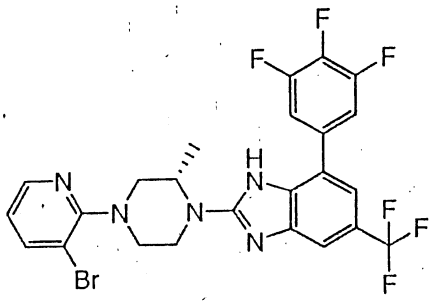
實例67



2-[(2R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(52 mg, 0.15 mmol, 實例51b)與(3R)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡啡(48 mg, 0.2 mmol, 實例43a)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 570 (M+1)。

實例68



2-[(2S)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

(a)(3S)-1-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡啡

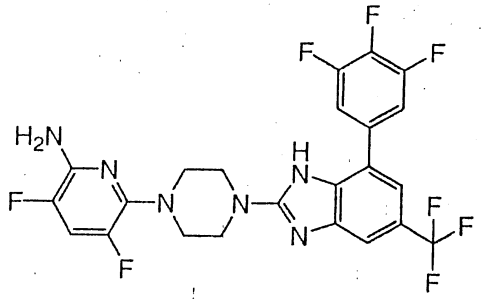
取含3-溴-2-氯吡啶(0.76 g, 4 mmol, Aldrich)與(S)-(+)-2-甲基六氫吡啡(0.6 g, 6 mmol, Aldrich)之混合物於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之淺褐色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 256 (M+1)。

(b)2-[(2S)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之六氫吡啡(51 mg, 0.2 mmol)與2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(53 mg, 0.15 mmol,

實例51b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 570 (M+1)。

實例69



3,5-二氟-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-2-胺

(a)4-(6-胺基-3,5-二氟吡啶-2-基)六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯

取含4-(3,5,6-三氟-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯(1.59 g, 5 mmol, 實例39a)、酞醯亞胺化鉀(0.93 g, 5 mmol, Aldrich)之DMF(20 mL)混合物於140℃下攪拌加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，加水(60 mL)稀釋，以EtOAc(2 x 70 mL)萃取。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水，過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以20% EtOAc之己烷溶液溶離，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：315 (M+1)。

(b)3,5-二氟-6-六氫吡呯-1-基吡啶-2-胺

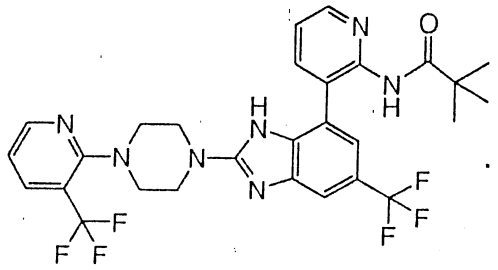
取4-(6-胺基-3,5-二氟吡啶-2-基)六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯(133 mg, 0.42 mmol)於實例39c之條件下反應，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：215 (M+1)。

(c)3,5-二氟-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-2-胺

取上述步驟(a)之六氫吡呯(74 mg, 0.35 mmol)與2-氯-6-(三

氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(87 mg, 0.25 mmol. 實例51b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：529 (M+1)。

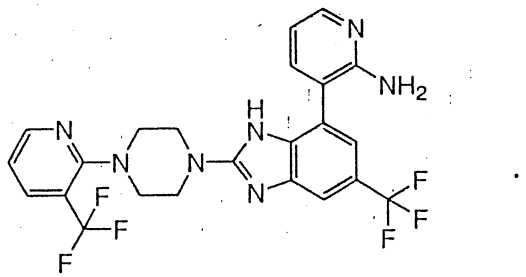
實例70



2,2-二甲基-N-[3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)吡啶-2-基]丙醯胺三氟乙酸鹽

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑 (495 mg, 1 mmol, 實例7)與2,2-二甲基-N-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)吡啶-2-基]丙醯胺(456 mg , 1.5 mmol, CBRD)於實例54之條件下反應，粗產物經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 592 (M+1)。

實例71

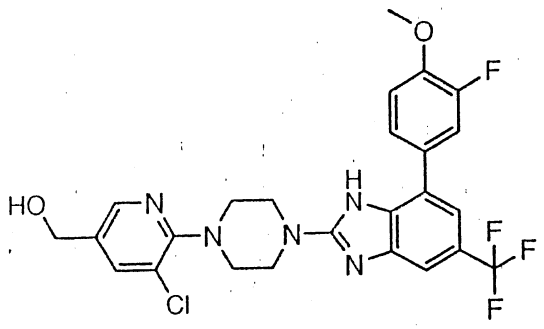


3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽

取含2,2-二甲基-N-[3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)

吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)吡啶-2-基]丙醯胺三氟乙酸鹽(118 mg, 0.2 mmol, 實例70)、4 N HCl之二噁烷溶液(4 mL)與水(4 mL)之混合物於80℃下攪拌加熱一夜。混合物冷卻至室溫，真空濃縮，殘質溶於EtOAc (50 mL)中。溶液經2 N NaOH (2 x 20 mL)與飽和NaCl(40 mL)洗滌，經$MgSO_4$ 脫水，過濾。濾液真空蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：508 (M+1)。

實例72



(5-氯-6-{4-[7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇

(a)(6-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1－基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇

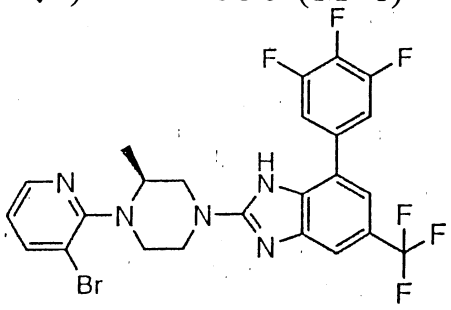
取4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(180 mg, 0.6 mmol, 實例6b)與(5-氯-6-六氫吡啡-1-基-吡啶-3-基)甲醇(228 mg, 1 mmol, 實例60a)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：490 (M+1)。

(b)(5-氯)-6-{4-[7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇

取上述步驟(a)之(6-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

-2-基]六氫吡呾-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇(98 mg, 0.2 mmol)與3-氟-4-甲氧基苯基二羥硼酸(43 mg, 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：536 (M+1)。

實例73



2-[(3S)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呾-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

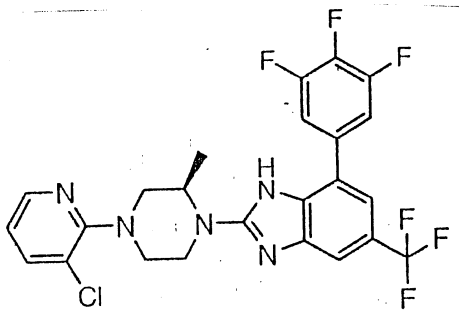
(a)2-[(3S)-3-甲基六氫吡呾-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(350 mg, 1 mmol, 實例51b)與(S)-(+)-2-甲基六氫吡呾(150 mg, 1.5 mmol, Aldrich)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之淺褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：415 (M+1)。

(b)2-[(3S)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呾-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並三唑

取上述步驟(a)之六氫吡呾(41 mg, 0.1 mmol)與3-溴-2-氯吡啶(19 mg, 0.1 mmol, Aldrich)，於實例48b之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI,陽離子) m/z：570 (M+1)。

實例74



2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

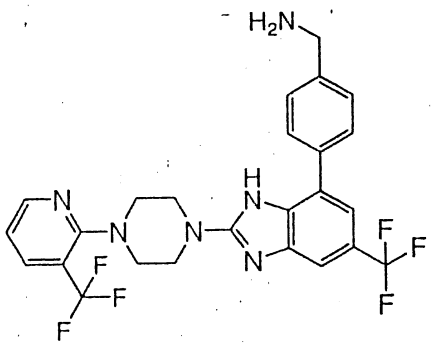
(a)(3R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡啡

取含2,3-二氯吡啶(0.74 g, 5 mmol, Aldrich)與(R)-(-)-2-甲基六氫吡啡(0.6 g, 6 mmol, Aldrich)之混合物，於實例43a之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 212 (M+1)。

(b)2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之六氫吡啡(84 mg, 0.4 mmol)與2-氯-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(105 mg, 0.3 mmol, 實例51b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：526 (M+1)。

實例75

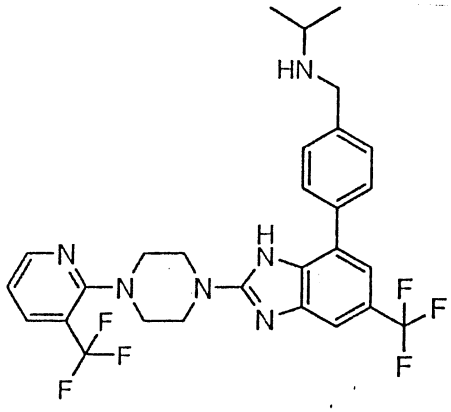


4-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-3H-苯並咪唑-4-基}-苯甲基胺

標題化合物之製法係由4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲

基-吡啶-2-基)-六氫吡呾-1-基]-1H-苯並咪唑(實例7)與4-胺基甲基苯基二羥硼酸鹽酸鹽(Acros)，於實例51a之條件下反應，單離出白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：521 (M+1)。

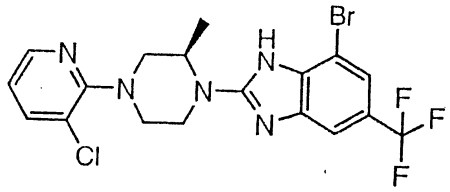
實例76



N-異丙基-N-[4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呾-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯甲基]胺

在含4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呾-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯甲基胺(172 mg, 0.33 mmol, 實例75)與丙酮(1 mL)之氯仿(5 mL)混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(211 mg, 1 mmol)與一滴乙酸。混合物於室溫下攪拌2小時，添加二氯甲烷(30 mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水與過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以5%MeOH之二氯甲烷溶離，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：563 (M+1), (ESI, 陰離子)

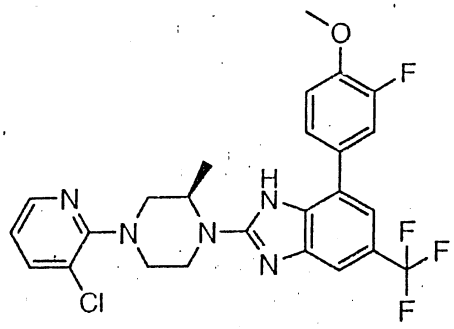
實例77



7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(1.2 g, 4 mmol, 實例6b)與(3R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯(0.95 g, 4.5 mmol, 實例74a)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 474 (M+1)。

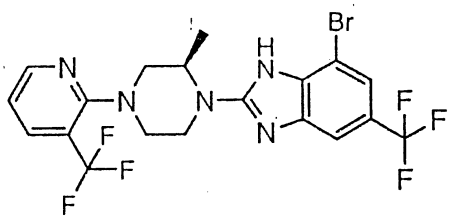
實例78



2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(95 mg, 0.2 mmol, 實例77)與3-氟-4-甲氧基苯基二羥硼酸(43 mg, 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 520 (M+1)。

實例79



7-溴-2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

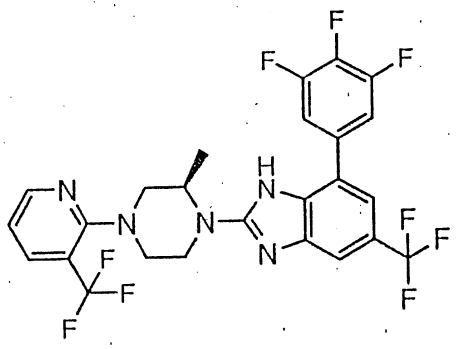
(a)(3R)-3-甲基-1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯

取含2-氯-3-三氟甲基吡啶(1.45 g, 8 mmol, Aldrich)與(R)-(-)-2-甲基六氫吡啡(1.0 g, 10 mmol, Aldrich)，於實例43a之條件下反應，產生標題化合物之灰白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 246 (M+1)。

(b)7-溴-2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之六氫吡啡(0.37 g, 1.5 mmol)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.36 g, 1.2 mmol, 實例6b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 508 (M+1)。

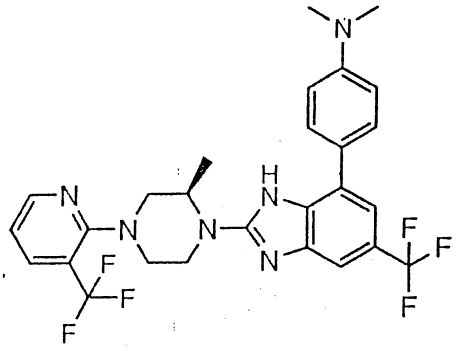
實例80



2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取7-溴-2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(152 mg, 0.3 mmol, 實例79)與3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(88 mg, 0.5 mmol, Lancaster)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 560 (M+1)。

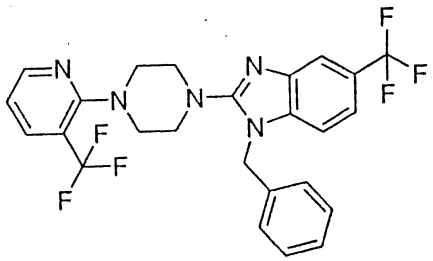
實例81



N,N-二甲基-4-[2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-7-基]苯胺

取7-溴-2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(152 mg, 0.3 mmol, 實例79)與4-二甲基胺基苯基二羥硼酸(83 mg, 0.5 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 549 (M+1)。

實例82

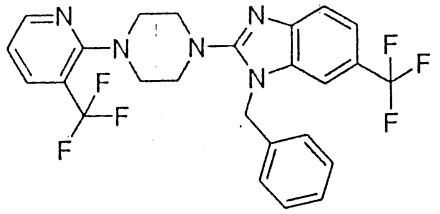


1-苯甲基-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-1H-苯並咪唑

於0℃下，在含5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)(2-吡啶基)]六氫吡啡基}苯並咪唑(415 mg, 1.0 mmol, 實例53)之無水DMF(5 mL, Aldrich)溶液中添加氫化鈉(72 mg, 50%礦物油中, 1.5 mmol, Aldrich)。反應混合物於室溫下攪拌0.5小時。混合物冷卻至0℃後，經苯甲基溴(171 mg, 1.0 mmol, Aldrich)處理，於室溫下攪拌16小時。然後經飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)中止反應，以EtOAc(2 x 50 mL)萃取。合併之有機萃液

經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(25% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：506.2 (M+1)。

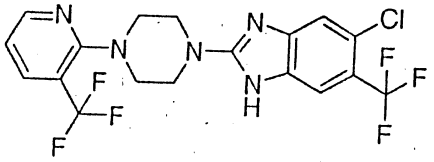
實例83



1-苯甲基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

標題化合物係呈實例82之第二反應產物製得，單離出白色固體。收量84.3 mg (16.7%)。M.p. 154.3-157.1 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 506.2 (M+1)。

實例84



5-氯-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)5-氯-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

在含5-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯基胺(2 g, 8.3 mmol, Oakwood)之EtOAc(26 mL)與EtOH(13 mL)溶液中添加氯化錫(II)二水合物(13.1 g, 45 mmol, Aldrich)。反應混合物於70℃下攪拌1小時。將淺黃色反應溶液倒至碎冰(50 mL)中，使用飽和$NaHCO_3$水溶液小心中和。所得懸浮液經EtOAc (3 x 60 mL)萃取。合併之有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾，濾液真空蒸發，產生標題化合物之白色固體，未再純化即用於下一

個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z：211.4 (M+1)。

(b)5-氯-6-三氟甲基-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮

取上述步驟(a)之苯-1,2-二胺(1.68 g, 8.0 mmol)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 237.6 (M+1)。

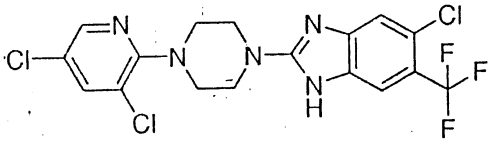
(c)2,5-二氯-6-(三氟甲基)苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑-2-酮(1.43 g, 6.0 mmol)與$POCl_3$，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 254.9 (M+1)。

(d)5-氯-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(c)之苯並咪唑(255 mg, 1.0 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(231 mg, 1.0 mmol, Oakwood)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 206.4-208.1℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 450.4 (M+1)。

實例85

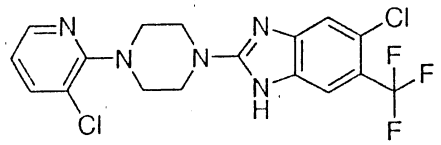


5-氯-2-[4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取2,5-二氯-6-(三氟甲基)苯並咪唑(255 mg, 1.0 mmol,實例84c)與1-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯(232 mg, 1.0 mmol, 實例 9a)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 193.5-196.4 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 452.0,454.1

(M+1)。

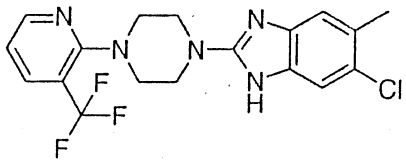
實例86



5-氯-2-[4-(3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取2,5-二氯-6-(三氟甲基)苯並咪唑(255 mg, 1.0 mmol, 實例84c)與1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄鹽酸鹽(233 mg, 1.0 mmol, 實例3b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 208.9-211.0℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 416.3, 420.1 (M+1)。

實例87



6-氯-5-甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)5-氯-6-甲基-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮

取5-氯-4-甲基苯-1,2-二胺(10 g, 64 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之深褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 183.0 (M+1)。

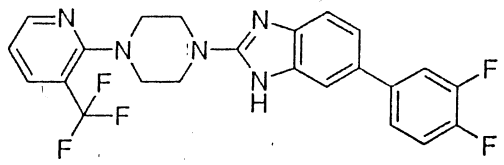
(b)2,6-二氯-5-甲基苯並咪唑

取上述步驟(a)之苯並咪唑-2-酮(10.6 g, 58 mmol)與$POCl_3$，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：201.3 (M+1)。

(c)6-氯-5-甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(b)之苯並咪唑(201 mg, 1.0 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(231 mg, 1.0 mmol, Oakwood)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 396.1 (M+1)。

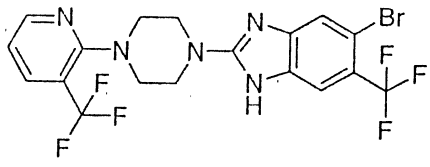
實例88



6-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

在含3,4-二氟苯基二羥硼酸(111 mg, 0.7 mmol, Aldrich)與6-溴-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(213 mg, 0.5 mmol, 實例23c)之乙二醇二甲醚(2 mL)混合物中添加氯化鋰(63 mg, 1.5 mmol, Aldrich)與2M碳酸鈉水溶液(0.75 mL, 1.5 mmol)。通入氮氣至混合物中10分鐘，添加肆(三苯基膦)鈀(58 mg, 0.05 mmol, Aldrich)。反應混合物於80℃與氮蒙氣下攪拌16小時，冷卻至室溫，經EtOAc (50 mL)稀釋，經寅氏鹽填料過濾，濾液經水與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(55% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 460.2 (M+1)。

實例89



5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)N-[4-溴-3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

取含4-溴-3-(三氟甲基)苯基胺(7.2 g, 30 mmol, Aldrich)與乙酸酐(29 mL)之混合物於室溫下攪拌16小時。反應混合物真空蒸發，產生標題化合物產物之白色固體，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 484.0 (M+1)。

(b)N-[4-溴-2-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

於0℃下，在含上述步驟(a)之乙醯胺(8.46 g, 30 mmol)之濃硫酸(32.5 mL)溶液中攪拌滴加濃HNO_3(4.1 mL, 90%, J.T.Baker)。所得溶液於室溫下攪拌3小時，倒至碎冰(80 mL)中。混合物經$NaHCO_3$固體小心中和，以EtOAc (3 x 200 mL)萃取。合併之有機萃液經水與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(25 % EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陰離子) m/z：325.0 (M-1)。

(c)4-溴-2-硝基-5-(三氟甲基)苯基胺

於室溫下，在含上述步驟(b)之乙醯胺(4.5 g, 14 mmol)之MeOH(8 mL)溶液中添加3N NaOH水溶液(50 mL)。反應混合物於90℃下攪拌2小時，冷卻至室溫，以EtOAc(4 x 50 mL)萃取。合併之有機萃液經1% HC1水溶液與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(15% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陰離子)m/z: 282.9 (M-1)。

(d)5-溴-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

取上述步驟(c)之4-溴-2-硝基-5-(三氟甲基)苯基胺(3.3 g, 10 mmol)，於實例84a之條件下反應，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：257.0 (M+1)。

(e)5-溴-6-甲基-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮

取上述步驟(d)之5-溴-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(1.25 g, 5 mmol)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：283.0 (M+1)。

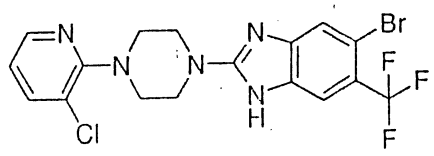
(f)5-溴-2-氯-6-(三氟甲基)苯並咪唑

取上述步驟(e)之5-溴-6-甲基-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮(1.36 g, 4.85 mmol)與$POCl_3$，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 300.8, 302.7 (M+1)。

(g)5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(f)之苯並咪唑(1.2 g, 4.0 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(1.4 g, 6.0 mmol, Oakwood)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI,陽離子) m/z: 496.0 (M+1)。

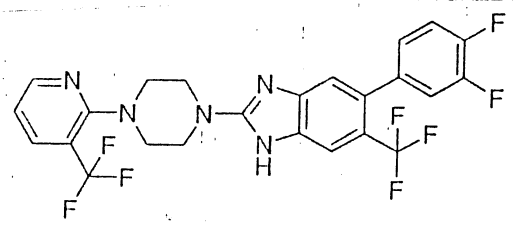
實例90



5-溴-2-[4-(3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取5-溴-2-氯-6-(三氟甲基)苯並咪唑(100 mg, 0.3 mmol, 實例89f)與1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡哄鹽酸鹽(186 mg, 0.61 mmol, 實例3b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：461.7,464.0 (M+1)。

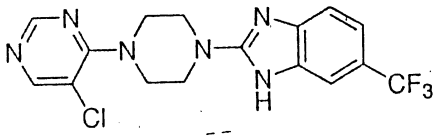
實例91



5-(3,4-二氟-苯基))-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑

取5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑(250 mg, 0.5 mmol, 實例89g)與3,4-二氟苯基二羥硼酸(95 mg, 0.60 mmol, Aldrich)，於實例88之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 528.0 (M+1)。

實例92

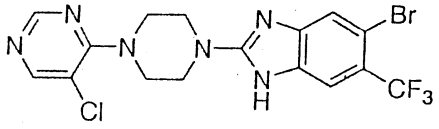


2-[4-(5-氯-嘧啶-4-基)-六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含1-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡哄三氟乙酸鹽(0.62 g, 1.45 mmol, 實例33d)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.32 g, 1.45 mmol, 實例1c)與i-Pr_2NEt(0.76 mL, 4.35 mmol)之DMSO(10 mL)溶液於80℃下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，經EtOAc(50 mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$(25 mL)與鹽水(25 mL)

洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(50% EtOAc之己烷溶液至EtOAc)，產生標題化合物之白色固體。M.p. 66.6-66.7℃。MS (ESI, 陽離子) m/z: 383 (M+1)。分析 $C_{16}H_{14}ClF_3N_6 \cdot 0.75H_2O$: 計算值：C, 48.43; H, 3.97; N, 20.84。實測值：C, 48.30; H,3.86; N, 20.47。

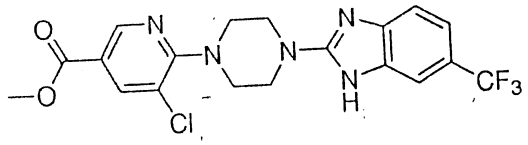
實例93



5-溴-2-[4-(5-氯-嘧啶-4-基)-六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取5-氯-4-六氫吡咔-1-基-嘧啶三氟乙酸鹽(0.32 g, 0.75 mmol, 實例33d)與5-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.226 g, 0.75 mmol, 實例89f)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 229.7-233.2℃。MS (ESI, 陽離子) m/z: 461.0 (M+1)。

實例94



5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-菸酸甲酯

(a)4-(5-羧基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取5,6-二氯-菸酸(5.0 g, 0.026 mol, Aldrich)與六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(4.87 g, 0.026 mol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之黃色半固體，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI,陰離子)m/z: 340(M-1)。

(b)4-(3-氯-5-甲氧基羰基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

於室溫下，在含上述步驟(a)之4-(5-羧基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(1.1 g, 3.22 mmol)與K_2CO_3(0.67 g, 4.83 mmol)之DMF(10 mL)混合物中攪拌滴加MeI(0.3 mL, 4.83 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌16小時，添加20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中止反應，以EtOAc(50 mL)萃取。有機萃液經鹽水(20mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(梯度溶離：30%至50% EtOAc之己烷溶液)，產生標題化合物之白色固體。

(c)5-氯-6-六氫吡咔-1-基-菸酸甲酯HC1鹽

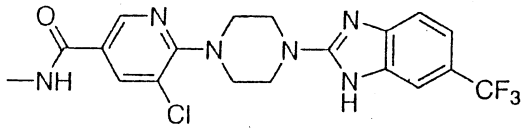
取含上述步驟(b)之4-(3-氯-5-甲氧基羰基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯與飽和HC1之EtOAc溶液(20 mL)於室溫下攪拌2小時。溶液真空濃縮，以50%EtOAc之己烷溶液洗滌，真空乾燥，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 256(M+1)。

(d)5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-菸酸甲酯

取含上述步驟(c)之5-氯-6-六氫吡咔-1-基-菸酸甲酯HC1鹽(0.13 g, 0.4 mmol)、2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(88 mg, 0.4 mmol, 實例1c)與i-Pr_2NEt(0.21 mL, 1.2 mmol)之二噁烷(2 mL)溶液於190℃下經微波照射45分鐘。溶液冷卻至室溫，以EtOAc (100mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)與鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽

膠管柱層析法純化(30% EtOAc之己烷溶液)，產生標題化合物之白色固體。M.p. 152.8-159.3 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z：440 (M+1)。分析：$C_{19}H_{17}ClF_3N_5O_2$: 計算值：C, 51.89; H, 3.90; N, 15.92; Cl,8.06。實測值：C, 51.72; H, 3.86; N, 15.92, Cl, 8.16。

實例95



5-氯-N-甲基-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-菸醯胺

(a)4-(3-氯-5-五氟苯基氧羰基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

於0℃下，在含4-(5-羧基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(0.6 g, 1.7 mmol, 實例94a)與2,3,4,5,6-五氟苯酚(0.33 g, 1.76 mmol, Aldrich)之EtOAc(15 mL)溶液中添加1,3-二環己基碳化二亞胺(0.351 g, 1.7 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌16小時，以EtOAc(50 mL)稀釋，經寅氏鹽填料過濾，濾液經飽和$NaHCO_3$溶液(25 mL)與鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空乾燥蒸發，產生標題化合物之黃色蠟狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：508 (M+1)。

(b)4-(3-氯-5-甲基胺甲醯基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

取含上述步驟(a)之4-(3-氯-5-五氟苯基氧羰基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(0.9 g, 1.77 mmol)與2M

$MeNH_2$之THF(9 mL, 18 mmol, Aldrich)混合物於室溫下攪拌6小時。溶液真空濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化(梯度溶離：30%至50% EtOAc之己烷溶液)，產生標題化合物之無色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：355(M+1)。

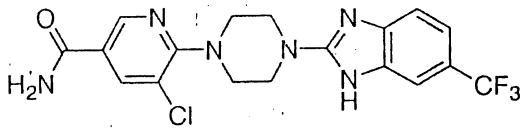
(c)5-氯-N-甲基-6-六氫吡咔-1-基-菸醯胺HC1鹽

取含上述步驟(b)之4-(3-氯-5-甲基胺甲醯基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(0.31 g, 0.87 mmol)與飽和HC1之EtOAc溶液(10 mL)混合物於室溫下攪拌3小時。溶液真空濃縮，經50%EtOAc之己烷溶液洗滌，真空乾燥，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 256 (M+1)。

(d)5-氯-N-甲基-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]–菸醯胺

取上述步驟(c)之5-氯-N-甲基-6-六氫吡咔-1-基-菸醯胺HC1鹽(0.12 g, 0.37 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(82 mg, 0.37 mmol, 實例1c)，於實例94d之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：439 (M+1)。

實例96



5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-菸醯胺

(a)5,6-二氯-菸醯氯

取含5,6-二氯-菸酸(7.0 g, 0.036 mol, Aldrich)、$(COCl)_2$(50

mL, Aldrich)與DMF(2滴)之混合物於室溫下攪拌4小時。溶液真空蒸發，產生標題化合物之橙色固體。

(b)5,6-二氯-菸醯胺

在含上述步驟(a)之5,6-二氯-菸醯氯(1.73 g, 8.22 mmol)之CH_2Cl_2(50 mL)之溶液中添加含28% NH_4OH水溶液(20 mL)、水(20 mL)與CH_2Cl_2(50 mL)之混合物，於室溫下激烈攪拌2小時。分離有機相，以鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 191 (M+1)。

(c)4-(5-胺甲醯基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(b)之菸醯胺(1.3 g, 6.8 mmol)與六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(1.27 g, 6.8 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：341 (M+1)。

(d)5-氯-6-六氫吡咔-1-基-菸醯胺三氟乙酸鹽

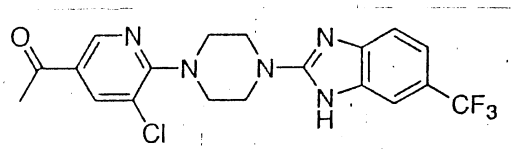
取上述步驟(c)之4-(5-胺甲醯基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(0.8 g, 2.35 mmol)，於實例4c之條件下反應，產生標題合物之橙色油狀物。

(e)5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-菸醯胺

取上述步驟(d)之5-氯-6-六氫吡咔-1-基-菸醯胺三氟乙酸鹽(0.3 g, 0.64 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.141 g, 0.64 mmol, 實例1c)，於實例94d之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 424

(M+1)。

實例97



1-{5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-乙酮

(a)5,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基-菸醯胺

滴加含5,6-二氯-菸醯氯(3.24 g, 0.0154 mol, 實例96a)之CH_2Cl_2(20 mL)溶液至含O,N-二甲基-羥基胺HCl鹽(1.5 g, 15.4 mmol, Aldrich)、10% K_2CO_3水溶液(20 mL)與CH_2Cl_2(50 mL)混合物中，於室溫下激烈攪拌3小時。分離有機相，以鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(EtOAc)，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 257 ($M + Na^+$)。

(b)4-[3-氯-5-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-吡啶-2-基]-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(a)之5,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基-菸醯胺(3.2 g, 1.36 mmol)與六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(2.53 g, 1.36 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：385 (M+1)。

(c)4-(5-乙醯基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

於0℃下，在含上述步驟(b)之4-[3-氯-5-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-吡啶-2-基]-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(1.0 g, 2.6 mmol)之無水THF(20 mL)溶液中攪拌添加MeMgBr(2.6 mL, 3M Et_2O溶液, 7.8 mmol, Aldrich)。反應混合物於室溫下攪拌

4小時，倒至飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)中。添加EtOAc(50 mL)後，混合物經鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與真空濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(70% EtOAc之己烷溶液)，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：340 (M+1)。

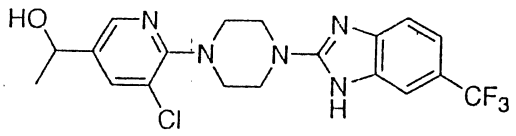
(d)1-(5-氯-6-六氫吡咔-1-基-吡啶-3-基)-乙酮鹽酸鹽

取含上述步驟(c)之4-(5-乙醯基-3-氯-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(0.65 g, 1.92 mmol)與飽和HCl之EtOAc溶液(50 mL)混合物於室溫下攪拌4小時。溶液真空蒸發，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 240 (M+1)。

(e)1-{5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-乙酮

取上述步驟(d)之1-(5-氯-6-六氫吡咔-1-基-吡啶-3-基)-乙酮鹽酸鹽 (0.6 g, 1.92 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.423 g, 1.92 mmol, 實例1c)，於實例94d之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 424 (M+1)。

實例98

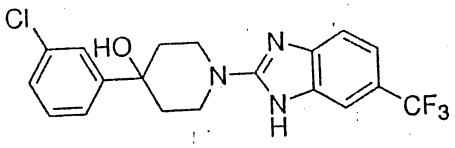


1-{5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇

於0℃下，在含1-{5-氯-6-[4-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-乙酮(0.3 g, 0.71 mmol,

實例97e)之MeOH(20 mL)溶液中，分批攪拌添加$NaBH_4$(0.037 g, 1.0 mmol, Aldrich)。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，以20 mL飽和$NaHCO_3$水溶液中止反應，以EtOAc (50 mL)稀釋。分離有機相，以鹽水(20 mL)洗滌，以Na_2SO_4脫水，過濾與真空濃縮。殘質自1:1 EtOAc/己烷混合物中再結晶，產生標題化合物之白色泡沫狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：426 (M+1)。

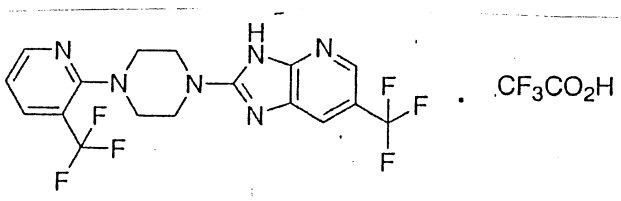
實例99



4-(3-氯-苯基)-1-(6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啶-4-醇

取4-(3-氯-苯基)-六氫吡啶-4-醇(0.25 g, 1.18 mmol, Aldrich)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(0.26 g, 1.18 mmol, 實例1c)，於實例94d之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。M.p. 246.7-247.4℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 424 (M+1)。

實例100



6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶三氟乙酸鹽

(a) 3-硝基-5-三氟甲基-吡啶-2-基胺

在250-mL圓底燒瓶中添加5-三氟甲基-吡啶-2-基胺(8.3 g, 51.2 mmol. Matrix Scientific)與H_2SO_4(49 mL)。所得混合物冷

卻至0℃，滴加HNO_3(8.2 mL)。混合物加熱至80℃ 48小時，冷卻至室溫，滴加至激烈攪拌之冰-水(500 mL)中。添加後，混合物經10N NaOH鹼化至pH 9，以EtOAc (2 x 500 mL)萃取。合併之有機萃液經$MgSO_4$脫水，過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:2)溶離，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 208 (M+1)。

(b)5-三氟甲基-吡啶-2,3-二胺

取含上述步驟(a)之3-硝基-5-三氟甲基-吡啶-2-基胺(1.2 g, 5.59 mmol)、氯化錫(II)二水合物(3.9 g, 17.3 mmol, Aldrich)、與DMF (19 mL)之混合物加熱至60℃ 4小時。反應混合物冷卻至室溫，添加$NaHCO_3$ (150 mL)。混合物攪拌0.5小時，以EtOAc(300 mL)稀釋，攪拌0.5小時，過濾。分離有機層，水層經EtOAc (2 x 300 mL)萃取。合併之有機萃液經$MgSO_4$脫水，與過濾。真空排除溶劑，產生標題化合物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 178 (M+1)。

(c)6-三氟甲基-1,3-二氫-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮三氟乙酸鹽

取含上述步驟(b)之5-三氟甲基-吡啶-2,3-二胺與N,N-羰基二咪唑(938 mg, 579 mmol, Aldrich)之THF(10 mL)混合物於室溫下攪拌16小時。反應混合物加水(20 mL)稀釋，以EtOAc(2 x 30 mL)萃取。合併之有機萃液真空濃縮，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物。MS (ESI 陽離子) m/z: 204 (M+1)。

(d)2-氯-6-三氟甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶

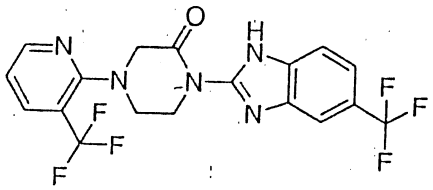
取含上述步驟(c)之6-三氟甲基-1,3-二氫-咪唑並[4,5-b]吡

啶-2-酮(161 mg, 0.789 mmol)之$POCl_3$(5 mL)溶液於95℃下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫，真空排除溶劑，所得之油狀殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:3)溶離，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI 陽離子) m/z: 222 (M+1)。

(e)6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

取含上述步驟(d)之2-氯-6-三氟甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶(45 mg, 0.203 mmol)、1-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄(47 mg, 0.203 mmol, Fluorochem)、三乙胺(59 μL, 0.406 mmol, Aldrich)與碘化亞銅(I)(1 mg, 0.005 mmol, Aldrich)之3-甲基-丁-1-醇(0.5 mL, Aldrich)混合物於220℃下經微波照射0.5小時。反應混合物冷卻至室溫，過濾。濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 417(M+1)。

實例101



1-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-2-酮

(a)2-氯-5-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基-乙氧甲基)-1H-苯並咪唑

取含2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(1 g, 4.52 mmol, 實例1c)、三乙胺(1.3 mL, 9.04 mmol, Aldrich)與(2-氯甲氧基-乙基)-三甲基-矽烷(881 μL, 4.98 mmol, Aldrich)之二氯甲烷(30

mL)混合物於室溫下攪拌16小時。加水(150 mL)，混合物經二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取。合併之有機萃液經$MgSO_4$脫水，過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以己烷/EtOAc(10:1)溶離，產生標題化合物之橙色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 351 (M+1)。

(b)4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-2-酮

取含六氫吡啡-2-酮(4.85 g, 48.47 mmol, Avocado Research)、2-氯-3-三氟甲基-吡啶(8.8 g, 48.47 mmol, TCI America)與二異丙基乙胺(11 mL, 58.16 mmol, Aldrich)之DMSO(160 mL)混合物於120℃下加熱16小時。混合物冷卻至室溫，以水(500 mL)稀釋，以EtOAc (2 x 500 mL)萃取。合併之有機萃液經$MgSO_4$脫水，過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以二氯甲烷/MeOH (15:1)溶離，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 206 (M+1)。

(c)4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-1-[5-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基-乙氧甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-2-酮

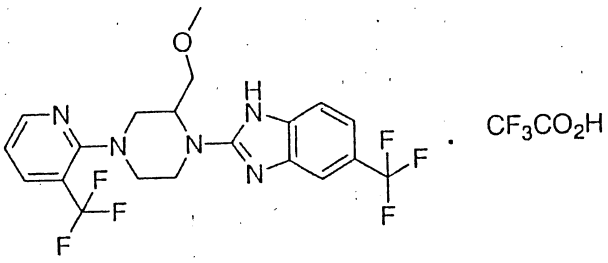
取含上述步驟(a)之2-氯-5-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基-乙氧甲基)-1H-苯並咪唑(716 mg, 2 mmol)、上述步驟(b)之4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-2-酮(500 mg, 2 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)氯仿加合物(207 mg, 0.2 mmol, Strem Chemicals)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(213 mg, 0.4 mmol, Aldrich)與碳酸銫(978 mg, 3 mmol, Aldrich)之1,4-二噁烷(2 mL)混合物於160℃下經微波照射1.5小時。混合物冷卻至室溫，過濾，濾液經製備性HPLC純化(

梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之褐色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 560 (M+1)。

(d)1-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-2-酮

取含上述步驟(c)之4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-1-[5-三氟甲基-1-(2-三甲矽烷基-乙氧甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呯-2-酮(114 mg, 0.2 mmol)之30%TFA之二氯甲烷溶液(3 mL)之溶液於室溫下攪拌5小時。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:3)溶離，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI,陽離子) m/z: 430 (M+1)。

實例102



2-[2-甲氧基甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)3-甲氧基甲基-六氫吡呯-1-羧酸苯甲基酯三氟乙酸鹽

取含碘甲烷(356 μL, 5.71 mmol, Aldrich)與氫化鈉(137 mg, 5.71 mmol, Aldrich)之DMF(19 mL)混合物於室溫下攪拌10分鐘。滴加含2-羥甲基-六氫吡呯-1,4-二羧酸4-苯甲基酯1-第三丁酯(2 g, 5.71 mmol, Monomerchem Inc.)之DMF(19 mL)溶液，混合物於室溫下攪拌0.5小時。反應混合物加水(300 mL)稀釋，以EtOAc(2 x 400 mL)萃取。合併之有機萃液真空濃縮，殘質溶於30% TFA之二氯甲烷(40 mL)溶液中。溶液於室

溫下攪拌0.5小時，真空排除溶劑。添加甲醇(10 mL)至殘質中，過濾混合物。濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙溶液)，產生標題化合物之無色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 265 (M+1)。

(b)3-甲氧基甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咁-1-羧酸苯甲基酯三氟乙酸鹽

取2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(703 mg, 3.18 mmol, 實例1c)與上述步驟(a)之3-甲氧基甲基-六氫吡咁-1-羧酸苯甲基酯三氟乙酸鹽(840 mg, 3.18 mmol)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之黃色油狀物。MS(ESI, 陽離子) m/z: 449 (M+1)。

(c)2-(2-甲氧基甲基-六氫吡咁-1-基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

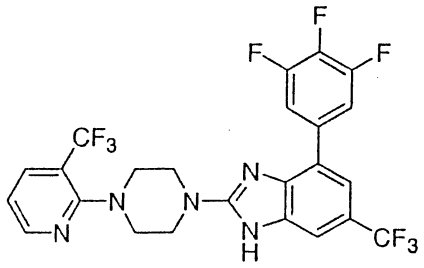
在含上述步驟(b)之3-甲氧基甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咁-1-羧酸苯甲基酯三氟乙酸鹽(216 mg, 0.482 mmol)之甲醇(3.2 mL, Aldrich)溶液中添加鈀(10重量%)/活性碳(30 mg, Aldrich)。混合物於氫蒙氣下攪拌16小時，經寅氏鹽填料過濾。濾液真空濃縮，產生標題化合物之黃色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 315 (M+1)。

(d)2-[2-甲氧基甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咁-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取上述步驟(c)之2-(2-甲氧基甲基-六氫吡咁-1-基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽與2-氯-3-三氟甲基-吡啶(100

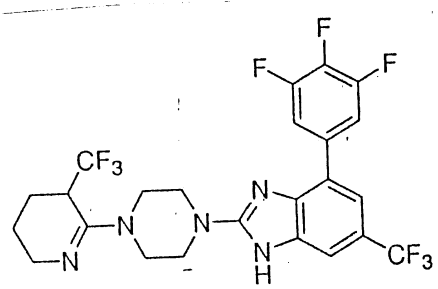
mg, 0.55 mmol, TCI America)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS(ESI, 陽離子) m/z: 460 (M+1)。

實例103



6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(1.99 g, 4 mmol, 實例7)與3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(1.1 g, 6 mmol, Lancaster)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI,陽離子) m/z：546 (M+1)。

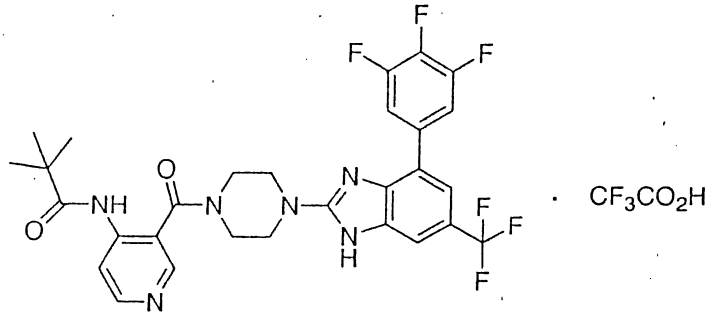


6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑(42 mg, 0.08 mmol)之MeOH (4.5 mL)與無水HCl(0.175 mL, 0.70 mmol, 4M二㗁烷溶液, Aldrich)溶液與10 % Pd/C(20 mg, Aldrich)，於氫蒙氣與室溫下攪拌18小時。經寅氏鹽填料過濾排除鈀觸媒。濾液

真空濃縮，殘質溶於MeOH (0.75 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：550 (M+1)。

實例104



2,2-二甲基-N-(3-{4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-羰基}-吡啶-4-基)-丙醯胺三氟乙酸鹽

(a)2-六氫吡啡-1-基-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑

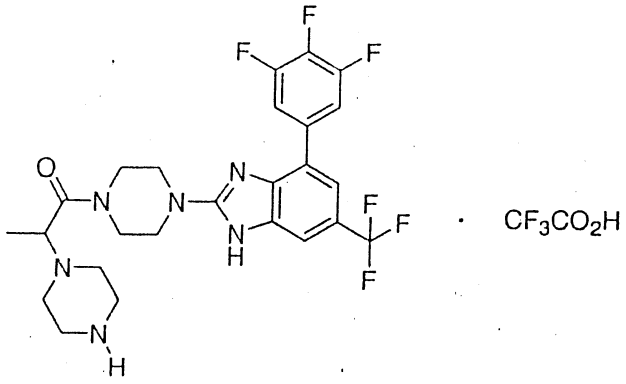
取六氫吡啡(429 mg, 4.99 mmol, Aldrich)與2-氯-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(582 mg, 1.66 mmol, 實例51b)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 401 (M+1)。

(b)2,2-二甲基-N-(2-{4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-羰基}-吡啶-3-基)-丙醯胺三氟乙酸鹽

取含上述步驟(a)之2-六氫吡啡-1-基-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(50 mg, 0.13 mmol)、3-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-2-羧酸(42 mg, 0.19 mmol, Maybridge)、PS-碳化二亞胺(146 mg, 0.187 mmol, Argonaut Technologies Inc.)與HOAt(8.5 mg, 0.062 mmol, Perseptive

Biosystems)之1:1 DMF/二氯甲烷溶液(0.9 mL)之混合物於室溫下攪拌16小時。混合物過濾，樹脂經MeOH/二氯甲烷溶液(1:1) (2 x 2 mL)洗滌。濾液真空濃縮，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 605 (M+1)。

實例105

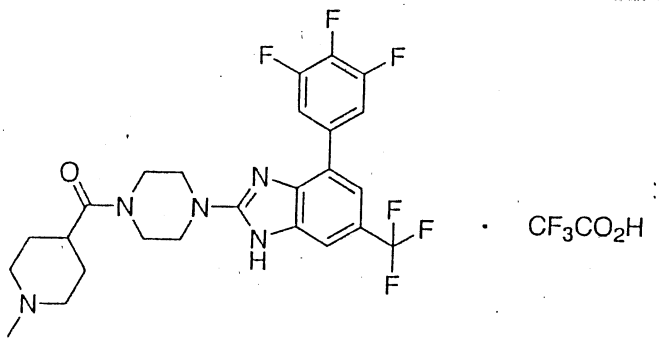


2-六氫吡咔-1-基-1-{4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-丙-1-酮三氟乙酸鹽

取含2-六氫吡咔-1-基-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(100 mg, 0.25 mmol, 實例104a)、2-(1-第三丁氧羰基六氫咔-4-基)丙酸鹽酸鹽(110 mg, 0.38 mmol, Chess)、PS-碳化二亞胺(292 mg, 0.38 mmol, Argonaut Technologies Inc.)、二異丙基乙胺(65 μL, 0.38 mmol, Aldrich)與HOAt (26 mg, 0.19 mmol, Perseptive Biosystems)之1:1 DMF/二氯甲烷(1.8 mL)混合物，於實例104b之條件下反應，產生無色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 641 (M+1)。固體溶於30% TFA之二氯甲烷溶液(1 mL)中，溶液於室溫下攪拌0.5小時。真空排除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色固體。

MS (ESI, 陽離子) m/z: 541 (M+1)。

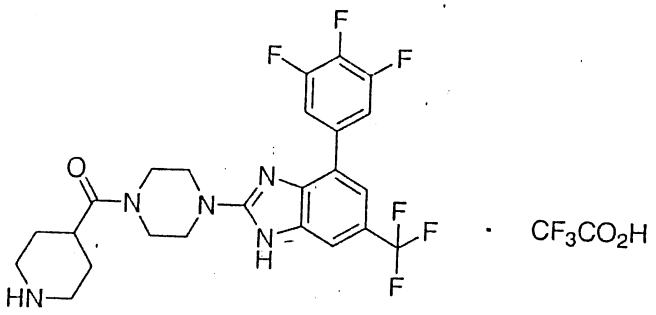
實例106



(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-{4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-甲酮三氟乙酸鹽

取2-六氫吡咔-1-基-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(100 mg, 0.25 mmol, 實例104a)與1-甲基-六氫吡啶-4-羧酸鹽酸鹽(67.5 mg, 0.38 mmol, Chess)，於實例104b之條件下反應，產生標題化合物之無色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 526 (M+1)。

實例107

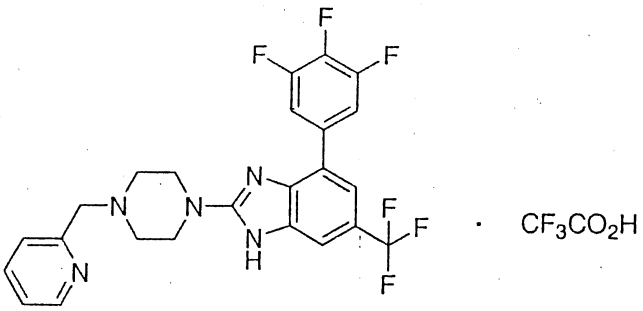


六氫吡啶-4-基-{4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-甲酮三氟乙酸鹽

取2-六氫吡咔-1-基-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(100 mg, 0.25 mmol, 實例104a)與六氫吡啶-1,4-二羧酸單第三丁酯(86 mg, 0.38 mmol, Carbogen)，於實例104b之條件下反應，產生標題化合物之無色固體。MS

(ESI, 陽離子) m/z: 512 (M+1)。

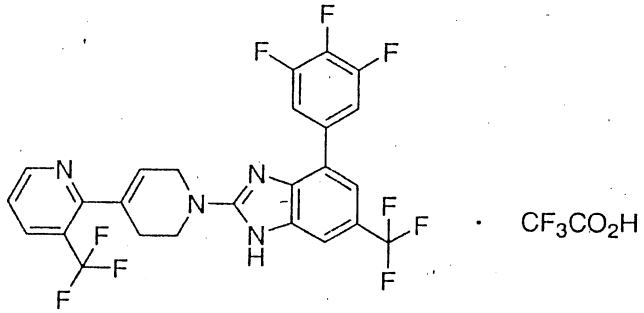
實例108



2-(4-吡啶-2-基甲基-六氫吡啡-1-基)-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含2-六氫吡啡-1-基-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(160 mg, 0.4 mmol, 實例104a)、2-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽(66 mg, 0.4 mmol, Aldrich)與K_2CO_3(61 mg, 0.44 mmol)之DMF(2.7 mL)混合物於室溫下攪拌16小時。真空排除溶劑，添加MeOH (1 mL)至殘質中。混合物過濾，濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 492 (M+1)。

實例109



3-三氟甲基-1'-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1',2',3',6'-四氫-[2,4']聯吡啶三氟乙酸鹽

(a)4-三氟甲磺醯氧基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯

在500-mL圓底燒瓶中添加THF(42 mL)與二異丙基胺(4 mL, 27.6 mmol, Aldrich)。反應混合物冷卻至-78℃，於氮蒙氣下，以20分鐘滴加正丁基鋰(1.6 M己烷溶液, 17 mL,

Aldrich)。於-78℃下攪拌45分鐘後，以25分鐘時間滴加含N-Boc-4-六氫吡啶酮(5 g, 25 mmol, Aldrich)之THF(42 mL)溶液。於-78℃下攪拌20分鐘後，添加N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(9.8 g, 27.6 mmol, Aldrich)之THF(42 mL)溶液，混合物於0℃下攪拌3.5小時。然後滴加THF/H_2O (1:1)溶液(100 mL)，混合物於室溫下攪拌16小時。真空排除溶劑，殘質經矽膠層析法純化，以己烷/EtOAc (7:1)溶離，產生標題化合物之黃色油狀物。

(b)4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯

取含上述步驟(a)之4-三氟甲磺醯氧基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(2 g, 6 mmol)、雙(四甲基乙二醯)二硼(1.7 g, 6.6 mmol, Lancaster)、乙酸鉀(1.76 g, 18 mmol, Aldrich)、[1,1-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(147 mg, 0.18 mmol, Aldrich)與1,1-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵(100 mg, 0.18 mmol, Strem chemicals)之1,4-二噁烷(36 mL)混合物於80℃下加熱16小時。混合物冷卻至室溫，過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠層析法純化，以EtOAc/己烷(1:15)溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 310(M+1)。

(c)3-三氟甲基-1',2',3',6'-四氫-[2,4']-聯吡啶三氟乙酸鹽

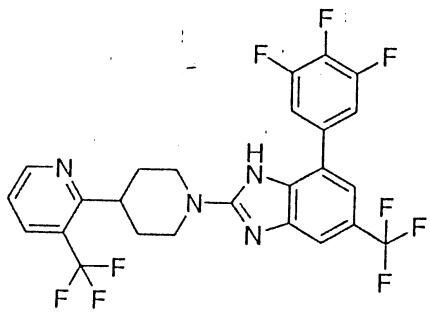
取含2-氯-3-三氟甲基-吡啶(400 mg, 1.3 mmol, TCI America)、上述步驟(b)之4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(234 mg, 1.3

mmol)、二氯-雙(參苯基膦)鈀(II)(180 mg, 0.258 mmol, Strem Chemicals)、Na_2CO_3(544 mg, 5.18 mmol)之7:3:2二甲氧乙烷/H_2O/EtOH(8 mL)混合物於140℃下經微波照射0.5小時。混合物冷卻至室溫，過濾，以二氯甲烷(2 x 100 mL)洗滌。濾液真空濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:3)溶離，產生中間物固體。MS (ESI, 陽離子) m/z:329 (M+1)。固體溶於30 % TFA之二氯甲烷溶液(10 mL)中，混合物於室溫下攪拌0.75小時。真空排除溶劑，產生標題化合物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 229 (M+1)。

(d)3-三氟甲基-1'-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1',2',3',6'-四氫-[2,4']聯吡啶三氟乙酸鹽

取上述步驟(c)之3-三氟甲基-1',2',3',6'-四氫-[2,4']聯吡啶三氟乙酸鹽與2-氯-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(400 mg, 1.14 mmol, 實例51b)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之黃色固體。MS(ESI, 陽離子) m/z: 543 (M+1)。

實例110

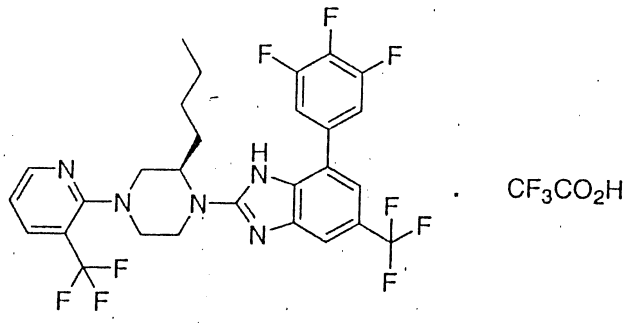


3-三氟甲基-1'-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1',2',3',4',5',6'-六氫-[2,4']聯吡啶

取含3-三氟甲基-1'-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1',2',3',6'-四氫-[2,4']聯吡啶三氟乙

酸鹽(192 mg, 0.354 mmol, 實例109d)與鈀(10重量%)/活性碳(20 mg, Aldrich)之甲醇(2 mL)混合物於氫蒙氣與室溫下攪拌32小時。混合物經寅氏鹽填料過濾，濾液真空濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:1)溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 545 (M+1)。

實例111



2-[(2R)-2-丁基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)N-{[(9H-芴-9-基甲基)氧]羰基}-D-正白胺醯基甘胺酸甲酯

取含fmoc-D-Nle-OH (10 g, 28.3 mmol, Novabiochem)與PS-碳化二亞胺(33 g, 42.45 mmol, 1.28 mmol/g, Argonaut Technologies Inc.)之二氯甲烷(250 mL)混合物於室溫下攪拌0.5小時。然後添加甘胺酸甲酯鹽酸鹽(5.3 g, 42.45 mmol, Aldrich)、HOAt (3.8 g, 28.3 mmol, Perseptive Biosystems)與二異丙基乙胺(16 mL, 84.9 mmol, Aldrich)，混合物於室溫下攪拌16小時。混合物過濾，樹脂經二氯甲烷(2 x 70 mL)洗滌。濾液真空濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:2)溶離，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽

離子) m/z: 425 (M+1)。

(b)(3R)-3-丁基-2,5-六氫吡咔二酮

取含上述步驟(a)之N-{[(9H-芴-9-基甲基)氧]羰基}-D-正白胺醯基甘胺酸甲酯(2 g, 4.7 mmol)之7:3二氯甲烷/六氫吡啶混合物(30 mL)之溶液於室溫下攪拌0.75小時。反應混合物經二氯甲烷(200 mL)稀釋，過濾固體沉澱，以冷DCM(2 x 50 mL)洗滌，真空乾燥，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 171(M+1)。

(c)(2R)-2-丁基六氫吡咔

在已冷卻至-78℃之含上述步驟(b)之(3R)-3-丁基-2,5-六氫吡咔二酮(600 mg, 2.52 mmol)之THF(10 mL)溶液中滴加氫化鋰鋁(21 mL, 21.1 mmol, 1M THF溶液, Aldrich)。混合物於室溫下攪拌1小時，然後回流加熱16小時。混合物冷卻至0℃，以硫酸鈉十水合物中止反應，直到氣體停止釋出為止。混合物於室溫下攪拌3小時，過濾，濾塊經THF(2 x 10 mL)洗滌。濾液真空濃縮，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 143 (M+1)。

(d)(3R)-3-丁基-1-(3-(三氟甲基)-2-吡啶基)六氫吡咔三氟乙酸鹽

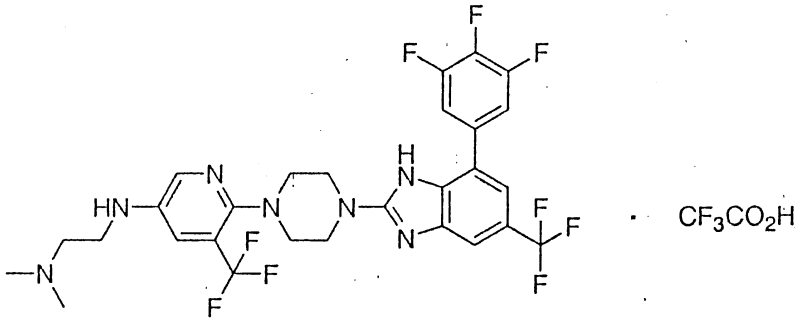
取含上述步驟(c)之(2R)-2-丁基六氫吡咔(381 mg, 2.68 mmol)、2-氯-3-三氟甲基-吡啶(486 mg, 2.68 mmol, TCI America)與三乙胺(425 μL, 2.9 mmol, Aldrich)之3-甲基-丁-1-醇(5 mL)之混合物於180℃下經微波照射1小時。混合物冷卻至室溫，過濾。濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%

三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 288 (M+1)。

(e)2-[(2R)-2-丁基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取上述步驟(d)之(3R)-3-丁基-1-(3-(三氟甲基)-2-吡啶)六氫吡啡三氟乙酸鹽(220 mg, 0.76 mmol)與2-氯-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(100 mg, 0.285 mmol, 實例51b)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 602 (M+1)。

實例112



N,N-二甲基-N'-(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-乙烷-1,2-二胺三氟乙酸鹽

(a)1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡

於室溫下，在含1-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡(8 g, 34.6 mmol, Oakwood)之二氯甲烷(230 mL)溶液中攪拌滴加溴(3.92 mL, 76.12 mmol, Aldrich)。所得混合物於室溫下攪拌16小時，過濾沉澱，以EtOAc (2 x 100 mL)洗滌，真空乾燥，產生標題化合物之黃色固體，未再純化即用於下一個步

驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 310 (M+1)。

(b)4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

於0℃下，攪拌滴加含雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯(8.2 g, 38.06 mmol, Aldrich)之二氯甲烷(100 mL)溶液至含上述步驟(a)之1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔與二異丙基乙胺(9.6 mL, 51.9 mmol, Aldrich)之二氯甲烷(130 mL)混合物中。反應混合物於0℃下攪拌3小時，真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化(梯度溶離：EtOAc之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 410 (M+1)。

(c)4-[5-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取含上述步驟(b)之4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(174 mg, 0.42 mmol)、N-(2-胺基乙基)-N,N-二甲基胺(56 μL, 0.51 mmol, Aldrich)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)氯仿加合物(22 mg, 0.021 mmol, Strem Chemicals)、聯苯-2-基-二-第三丁基磷烷(13 mg, 0.042 mmol, Strem Chemicals)、第三丁醇鈉(65 mg, 0.63 mmol, Aldrich)之甲苯(2 mL)混合物於150℃下經微波照射0.5小時。混合物冷卻至室溫，過濾。濾液經矽膠管柱層析法純化，以5%-100% (2M NH_3之MeOH溶液)之二氯甲烷溶液溶離，產生標題產物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 418 (M+1)。

(d)N,N-二甲基-N'-(6-六氫吡咔-1-基-5-三氟甲基-吡啶

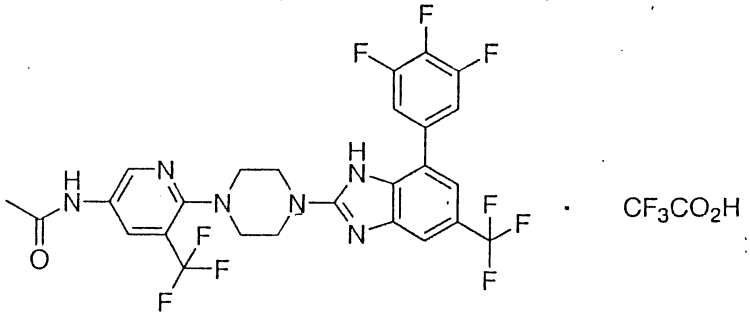
-3-基)-乙烷-1,2-二胺三氟乙酸鹽

取含上述步驟(c)之4-[5-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯之30% TFA之二氯甲烷溶液(10 mL)之混合物於室溫下攪拌0.5小時。真空排除溶劑，產生標題化合物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 318(M+1)。

(e)N,N-二甲基-N'-(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-啶-3-基)-乙烷-1,2-二胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(d)之N,N-二甲基-N'-(6-六氫吡啡-1-基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙烷-1,2-二胺三氟乙酸與2-氯-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(46 mg, 0.131 mmol, 實例51b)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 632 (M+1)。

實例113



N-(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-乙醯胺三氟乙酸鹽

(a)4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸苯甲基酯

於0℃下，攪拌滴加氯甲酸苯甲基酯(806 μL, 5.7 mmol,

Aldrich)至含1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯(1.6 g, 5.2 mmol, 實例112a)與二異丙基乙胺(1.1 mL, 6.24 mmol, Aldrich)之二氯甲烷(35 mL)混合物中。混合物於室溫下攪拌16小時。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化(2%-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之橙色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 444 (M+1)。

(b)4-(5-乙醯基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸苯甲基酯

取含上述步驟(a)之4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸苯甲基酯(300 mg, 0.677 mmol)、乙醯胺(60 mg, 1 mmol, Aldrich)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)氯仿加合物(70 mg, 0.068 mmol, Strem Chemicals)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(78 mg, 0.135 mmol, Aldrich)與碳酸銫(331 mg, 1.01 mmol, Aldrich)之1,4-二噁烷(4 mL)混合物於170℃下經微波照射0.5小時。混合物冷卻至室溫，過濾。濾液經矽膠管柱層析法純化(2%-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之淺褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 423 (M+1)。

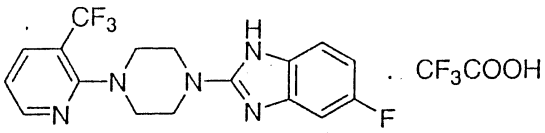
(c)N-(6-六氫吡呯-1-基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醯胺

取上述步驟(b)之4-(5-乙醯基胺基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸苯甲基酯，於實例110之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 289 (M+1)。

(d)N-(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呯-1-基}-吡啶-3-基)-乙醯胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(c)之N-(6-六氫吡咔-1-基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醯胺與2-氯-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(134 mg, 0.382 mmol, 實例51b)，於實例100e之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 603 (M+1)。

實例114



5-氟-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)5-氟-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮

取3,4-二胺基-1-氟苯(1.205 g, 9.6 mmol, Lancaster)與1,1'-羰基二咪唑(1.549 g, 9.6 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 153 (M+1)。

(b)2-氯-5-氟-1H-苯並咪唑

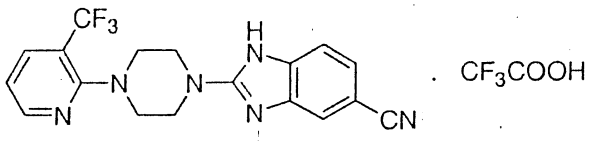
取上述步驟(a)之二氫苯並咪唑-2-酮(572 mg, 3.8 mmol)與$POCl_3$(6 mL)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 171 (M+1)。

(c)5-氟-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含上述步驟(b)之氯苯並咪唑(170 mg, 1.0mmol)、1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡咔(347 mg, 1.5 mmol)與碳酸氫鈉(250 mg, 2.9 mmol)之異戊醇(2 mL)混合物於150℃之微波合

成儀中加熱10分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(3 mL)稀釋，過濾，濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 366 (M+1)。

實例115



2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-5-腈三氟乙酸鹽

(a)2-氧代-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-5-腈

取3,4-二胺基苯基氰(3.171 g, 23.8 mmol, Oakwood)與1,1'-羰基二咪唑(3.862 g, 23.8 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 160(M+1)。

(b)2-氯-1H-苯並咪唑-5-腈

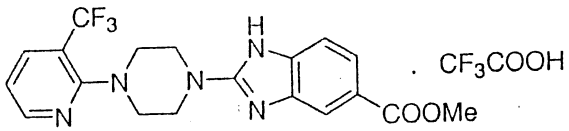
取含上述步驟(a)之二氫苯並咪唑-2-酮(854 mg, 5.4 mmol)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 178 (M+1)。

(c)2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-5-腈三氟乙酸鹽

取含上述步驟(b)之氯苯並咪唑(310 mg, 1.7 mmol)、1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(405 mg, 1.8 mmol)與碳酸氫鈉(370 mg, 4.4 mmol)之異戊醇(2.5 mL)混合物於實例114c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離

子) m/z: 373 (M+1)。

實例116



2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯三氟乙酸鹽

(a)2-氧代-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯

取3,4-二胺基苯甲酸甲酯(1.251 g, 7.5 mmol, Lancaster)與1,1'-羰基二咪唑(2.128 g, 13.1 mmol, Aldrich)，於實例1b之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 193 (M+1)。

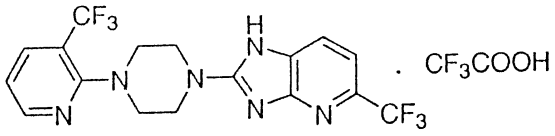
(b)2-氯-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯

取含上述步驟(a)之二氫苯並咪唑-2-酮(263 mg, 1.4 mmol)於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 211 (M+1)。

(c)2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1 H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯三氟乙酸鹽

取含上述步驟(b)之氯苯並咪唑(218 mg, 1.04 mmol)、1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(360 mg, 1.6 mmol, Fluorochem)與碳酸氫鈉(135 mg, 1.6 mmol)之異戊醇(2.2 mL)混合物，於實例114c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：406 (M+1)。

實例117



5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶三氟乙酸鹽

(a)N^2-(4-甲氧基-苯甲基)-6-三氟甲基-吡啶-2,3-二胺

取含3-胺基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(416 mg, 2.1 mmol, Matrix)、4-甲氧基-苯甲基胺(294 mg, 2.1 mmol, Aldrich)與碳酸氫鈉(265 mg, 3.2 mmol)之異戊醇(0.6 mL)混合物於220℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物隨後冷卻至室溫，以MeOH(5 mL)稀釋，過濾，濾液真空蒸發。殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 298 (M+1)。

(b)6-三氟甲基-吡啶-2,3-二胺

取含上述步驟(a)之N^2-(4-甲氧基-苯甲基)-6-三氟甲基-吡啶-2,3-二胺(220 mg, 0.7 mmol)之1:1 TFA/DCM(4 mL)溶液於室溫下攪拌90 分鐘。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(2 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：178 (M+1)

(c)5-三氟甲基-1,3-二氫-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮

取含上述步驟(b)之吡啶-2,3-二胺(160 mg, 0.9 mmol)與N.N'-二琥珀醯亞胺碳酸酯(250 mg, 0.9 mmol, Aldrich)之MeCN(5 mL)混合物於室溫下攪拌13小時。再加一批N,N'-二琥珀醯亞胺碳酸酯(125 mg, 0.5 mmol, Aldrich)，反應混合物

於75℃下加熱90分鐘。反應混合物冷卻至室溫，添加二氯甲烷(20 mL)。濾出沉澱，真空乾燥，產生標題化合物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 204 (M+1)。

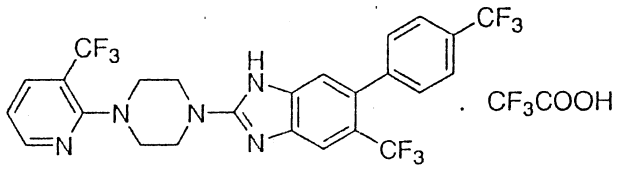
(d)2-氯-5-三氟甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶

取上述步驟(c)之產物與$POCl_3$(1.5 mL)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 222 (M+1)。

(e)5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶三氟乙酸鹽

取含上述步驟(d)之氯苯並咪唑(165 mg, 0.7 mmol)、1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯(260 mg, 1.1 mmol, Fluorochem)與碳酸氫鈉(160 mg, 1.9 mmol)之異戊醇(2.3 mL)混合物，於實例114c之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 417 (M+1)。

實例118

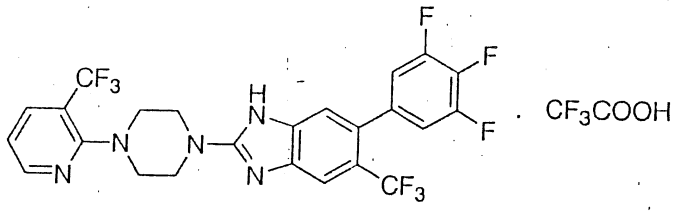


5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含6-溴-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(120 mg, 0.24 mmol, 實例89g)、4-(三氟甲基)苯基二羥硼酸(60 mg, 0.32 mmol, Aldrich)、肆(三苯基膦)鈀(0)(28 mg, 0.02 mmol, Aldrich)、碳酸鈉(0.25 mL, 2M水溶液)之二噁烷(1.75 mL)混合物於微波合成儀中加熱

至170℃ 20分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc (10 mL)稀釋，經Varian Chem-Elut®(3 mL)矽藻土卡管過濾，濾液真空蒸發。殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：560 (M+1)。

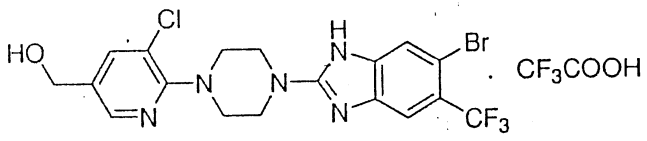
實例119



5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含6-溴-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫呯-1-基]-1H-苯並咪唑(150 mg, 0.3 mmol, 實例89g)、3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(65 mg, 0.37 mmol, Aldrich)，於實例118之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS(ESI, 陽離子) m/z: 546 (M+1)。

實例120

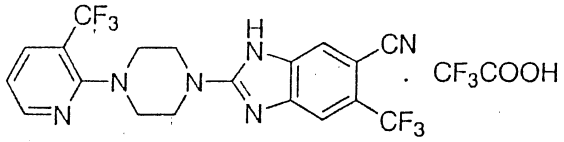


{6-[4-(6-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇三氟乙酸鹽

取含6-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(396 mg, 1.32 mmol, 實例89f)、(5-氯-6-六氫吡呯-1-基-吡啶-3-基)-甲醇(288 mg, 1.3 mmol, 實例60a)與碳酸氫鈉(249 mg, 2.96 mmol)之異戊醇(2.25 mL)混合物於190℃之微波合成儀中加熱33分

鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(4 mL)稀釋，過濾。濾液製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 490 (M+1)。

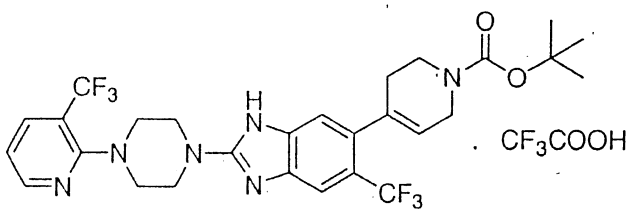
實例121



5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-6-腈三氟乙酸鹽

取含6-溴-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(123 mg, 0.25 mmol, 實例89g)與氰化亞銅(205 mg, 2.29 mmol, Aldrich)之N-甲基吡咯啶酮(2 mL)混合物於220℃之微波合成儀中加熱10分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(5 mL)稀釋，過濾。濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 441 (M+1)。

實例122

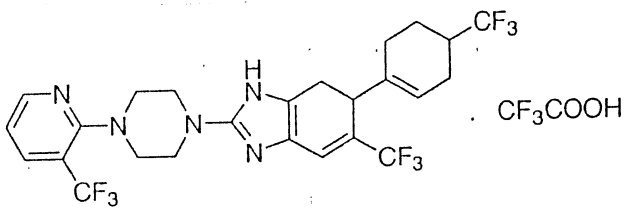


4-{5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-6-基}-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽

取6-溴-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡

哄-1-基]-1H-苯並咪唑(136 mg, 0.28 mmol, 實例89g)與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(99 mg, 0.32 mmol, Chemshop)，於實例118之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS(ESI, 陽離子) m/z: 597 (M+1)。

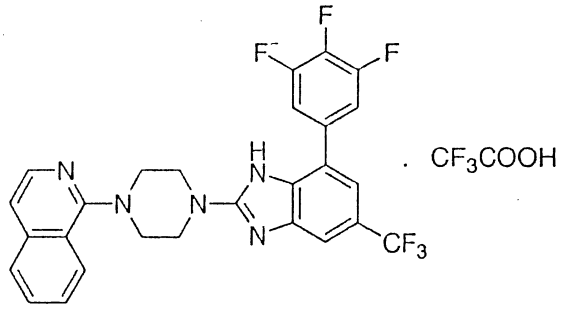
實例123



5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取6-溴-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑(91 mg, 0.18 mmol, 實例89g)與4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-[1,3,2]二氧硼戊環(73 mg, 0.26 mmol, Chemshop)，於實例118之條件下反應，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 564(M+1)。

實例124

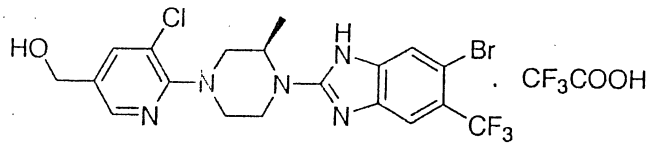


1-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡哄-1-基}-異喹啉三氟乙酸鹽

取含2-六氫吡哄-1-基-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑 (79 mg, 0.20 mmol, 實例104a)、1-氯異喹

啉(67 mg, 0.41 mmol, Lancaster)與碳酸氫鈉(25 mg, 0.30 mmol)之異戊醇(1.0 mL)混合物於185℃之微波合成儀中加熱26分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(2 mL)稀釋，過濾，濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1% 三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：528 (M+1)。

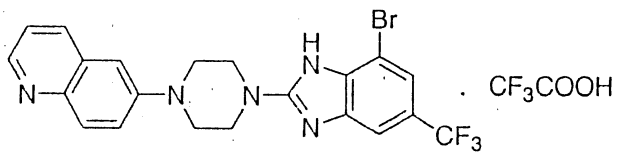
實例125



{6-[4-(6-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇三氟乙酸鹽

取含6-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(99 mg, 0.33 mmol, 實例89f)、{5-氯-6-[(3R)-3-甲基六氫吡咔-1-基]吡啶-3-基}甲醇(76 mg, 0.31 mmol, 實例62a)與N,N-二異丙基乙胺(67 mg, 0.52 mmol)之EtOH (0.8 mL)混合物於180℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(2 mL)稀釋，與經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 504 (M+1)。

實例126



6-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-喹啉三氟乙酸鹽

(a)4-喹啉-6-基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

取含6-溴喹啉(328 mg, 1.6 mmol, TCI America)、1-BOC-六氫吡啡(340 mg, 1.8 mmol, Aldrich)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (75 mg, 0.1 mmol, Strem)、消旋性-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(91 mg, 0.15 mmol, Strem)與第三丁醇鈉(252 mg, 2.7 mmol, Aldrich)之甲苯(4 mL)混合物於150℃之微波合成儀中加熱13分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc(5 mL)稀釋，經寅氏鹽填料過濾，濾液真空濃縮，殘質溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z:314 (M+1)。

(b)6-六氫吡啡-1-基-喹啉三氟乙酸鹽

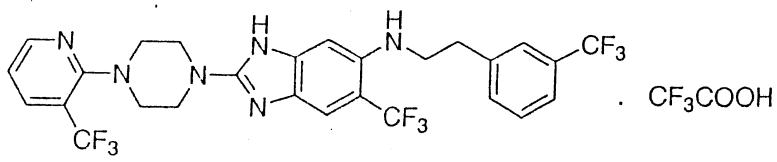
取上述步驟(a)之產物經1:1 TFA/DCM(15 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 214 (M+1)。

(c)6-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-喹啉三氟乙酸鹽

取含上述步驟(b)之6-六氫吡啡-1-基-喹啉三氟乙酸鹽(125 mg, 0.59 mmol)、7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(225 mg, 0.75 mmol, 實例6b)與碳酸氫鈉(225 mg, 2.68 mmol)之異戊醇(2.5 mL)混合物於180℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(2 mL)稀釋，過濾。濾液經製

備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 476 (M+1)。

實例127



[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

(a)5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧甲基)-1H-苯並咪唑

在含6-溴-5-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(203 mg, 0.41 mmol, 實例89g)之二氯甲烷(6 mL)溶液中添加N,N-二異丙基乙胺 (148 mg, 1.15 mmol)後，添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(94 mg, 0.57 mmol, Aldrich)。反應混合物於室溫下攪拌16小時。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以EtOAc/己烷(1:3)溶離，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：624 (M+1)。

(b)[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-[6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑-5-基]-胺

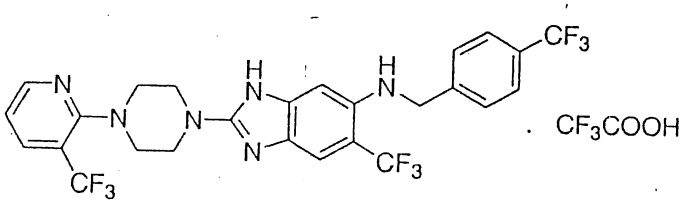
取含上述步驟(a)之產物(88 mg, 0.14 mmol)、2-(3-三氟甲基苯基)乙胺(45 mg, 0.24 mmol, Trans World Chemicals)、參(

二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)(8 mg, 0.01 mmol, Strem)、2-(二-第三丁基膦基)聯苯(8 mg, 0.03 mmol, Strem)與第三丁醇鈉(31 mg, 0.33 mmol, Aldrich)之甲苯(2 mL)混合物於150℃之微波合成儀中加熱14分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc(5 mL)稀釋，經寅氏鹽填料過濾，濾液真空濃縮，殘質溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS(ESI, 陽離子) m/z：733 (M+1)。

(c)[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(b)之產物經1:1 TFA/二氯甲烷(3 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS(ESI, 陽離子) m/z：603 (M+1)。

實例128



(4-三氟甲基-苯甲基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

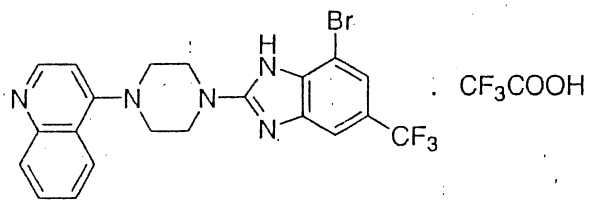
(a)(4-三氟甲基-苯甲基)-[6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑-5-基]-胺三氟乙酸鹽

取5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑(88 mg,0.14 mmol, 實例127a)與4-(三氟甲基)苯甲基胺(37 mg, 0.21 mmol, Aldrich)，於實例127b之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：719 (M+1)。

(b)(4-三氟甲基-苯甲基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(a)之產物經TFA/DCM(1:1)(3 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 589 (M+1)。

實例129



4-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-嗎啉三氟乙酸鹽

(a)4-嗎啉-4-基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽

取含4-羥基嗎啉(300 mg, 2.07 mmol, Aldrich)之DMF(3 mL)溶液經氫化鈉(69 mg, 2.88 mmol, Aldrich)處理，所得漿物於45℃下攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，添加N-苯基三氟甲磺醯亞胺(885 mg, 2.48 mmol, Aldrich)，混合物攪拌48小時。添加1-BOC-六氫吡啡(775 mg, 4.16 mmol, Aldrich)至

混合物中，續攪拌24小時。真空排除溶劑，殘質溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之淺黃色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 314 (M+1)。

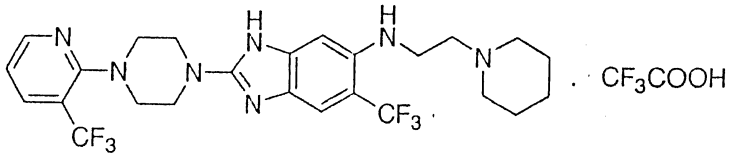
(b)4-六氫吡呯-1-基-喹啉三氟乙酸鹽

取上述步驟(a)之產物經1:1 TFA/DCM(10 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 214 (M+1)。

(c)4-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呯-1-基]-喹啉三氟乙酸鹽

取含上述步驟(b)之4-六氫吡呯-1-基-喹啉(110 mg, 0.52 mmol)、7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(178 mg, 0.59 mmol, 實例89f)與碳酸氫鈉(172 mg, 2.05 mmol)之異戊醇(2 mL)混合物於180℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(3.5 mL)稀釋，過濾，濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：476 (M+1)。

實例130



(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡

啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

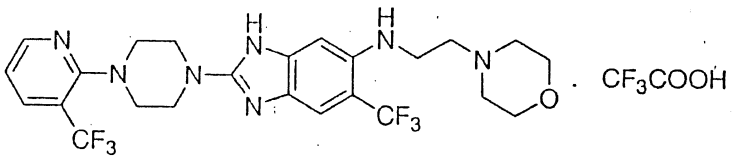
(a)(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-[6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑-5-基]-胺三氟乙酸鹽

取5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑(99 mg, 0.16 mmol, 實例127a)與1-(2-胺基乙基)六氫吡啶(36 mg, 0.28 mmol, Aldrich) 於實例127b之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物，即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子)m/z: 672(M+1)。

(b)(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(a)之產物經1:1 TFA/二氯甲烷(3 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子)m/z: 542(M+1)。

實例131



(2-嗎啉-4-基-乙基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

(a)(2-嗎啉-4-基-乙基)-[6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶

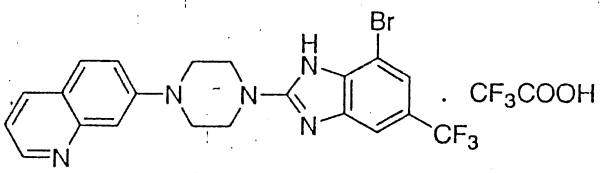
-2-基)-六氫吡啡-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑-5-基]胺三氟乙酸鹽

取5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑(99 mg, 0.15 mmol, 實例127a)與4-(2-胺基乙基)嗎啉(60 mg, 0.46 mmol, Aldrich)，於實例127b之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物，即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 674 (M+1)。

(b)(2-嗎啉-4-基-乙基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(a)之產物經TFA/DCM(1:1)(3 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：544(M+1)。

實例132



7-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-喹啉三氟乙酸鹽

(a)三氟甲磺酸喹啉-7-基酯三氟乙酸鹽

取含7-羥基喹啉(324 mg, 2.23 mmol, Acros)之DMF(5 mL)溶液經氫化鈉(75 mg, 3.13 mmol, Aldrich)處理，所得漿物於45℃下攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，添加N-苯基三

氟甲磺醯亞胺(955 mg, 2.67 mmol, Aldrich)，續攪拌20小時。反應混合物經MeOH(5 mL)中止反應，真空排除溶劑。所得膠狀殘質溶於MeOH(3 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：278 (M+1)。

(b)4-喹啉-7-基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽

取含上述步驟(a)之產物(155 mg, 0.56 mmol)、1-BOC-六氫吡啡(176 mg, 0.95 mmol, Aldrich)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)(34 mg, 0.04 mmol, Strem)、2-(二-第三丁基膦基)聯苯(31 mg, 0.1 mmol, Strem)與第三丁醇鈉(77 mg, 0.8 mmol, Aldrich)之甲苯(2 mL)混合物於150℃之微波合成儀中加熱14分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷(5 mL)稀釋，經寅氏鹽填料過濾，濾液真空濃縮，殘質溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色非晶形固體，即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z：314 (M+1)。

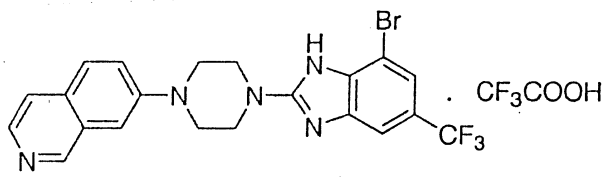
(c)7-六氫吡啡-1-基-喹啉三氟乙酸鹽

取上述步驟(b)之產物經1:1 TFA/二氯甲烷(5 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：214 (M+1)。

(d)7-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-喹啉三氟乙酸鹽

取含上述步驟(c)之7-六氫吡呾-1-基-喹啉(75 mg, 0.35 mmol)、7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(130 mg, 0.43 mmol, 實例6b)與碳酸氫鈉(141 mg, 1.7 mmol)之異戊醇(2 mL)混合物於180℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(3.5 mL)稀釋，過濾，濾液經製備性HPLC純化(梯度溶離： 0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 476 (M+1)。

實例133



7-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呾-1-基]-異喹啉三氟乙酸鹽

(a)三氟-甲磺酸異喹啉-7-基酯

取7-羥基異喹啉(331 mg, 2.28 mmol, Lancaster)經氫化鈉(75 mg, 3.13 mmol, Aldrich)與N-苯基三氟甲磺醯亞胺(960 mg, 2.69 mmol, Aldrich)，於實例132a之條件下處理，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 278 (M+1)。

(b)4-異喹啉-7-基-六氫吡呾-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(a)之產物(300 mg, 1.1 mmol)與1-BOC-六氫吡呾(307 mg, 1.6 mmol, Aldrich)，於實例132b之條件下反應，產生標題化合物之黃色非晶形固體，即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 314 (M+1)。

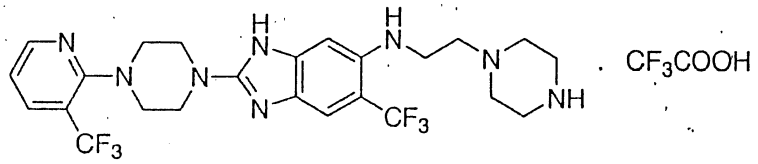
(c)7-六氫吡呾-1-基-異喹啉三氟乙酸鹽

取上述步驟(b)之產物經1:1 TFA/二氯甲烷(5 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 214 (M+1)。

(d)7-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-異喹啉三氟乙酸鹽

取含上述步驟(c)之7-六氫吡啡-1-基-異喹啉(45 mg, 0.21 mmol)與7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(87 mg, 0.29 mmol. 實例6b)，於實例132d之條件下反應，產生標題化合物之黃色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：476(M+1)。

實例134



(2-六氫吡啡-1-基-乙基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

(a)4-{2-[6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑-5-基胺基]-乙基}-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽

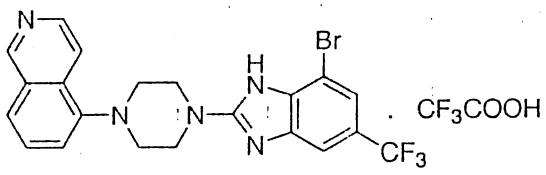
取5-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑(105 mg, 0.17 mmol, 實例127a)與4-N-(2-胺基乙基)-1-N-BOC-六氫吡啡(70 mg, 0.31 mmol, Aldrich)，於實例127b之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色油狀物，即用於下一個步驟。

MS (ESI, 陽離子) m/z: 773 (M+1)。

(b)(2-六氫吡呾-1-基-乙基)-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呾-1-基]-3H-苯並咪唑-5-基}-胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(a)之產物經TFA/DCM(1:1)(3 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(4 mL)，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 543 (M+1)。

實例135



5-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呾-1-基]-異喹啉三氟乙酸鹽

(a)三氟甲磺酸異喹啉-5-基酯

取5-羥基異喹啉(278 mg, 1.92 mmol, Aldrich)經氫化鈉(60 mg, 2.5 mmol, Aldrich)與N-苯基三氟甲磺醯亞胺(765 mg, 2.14 mmol, Aldrich)，於實例132a之條件下處理，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 278 (M+1)。

(b)4-異喹啉-5-基-六氫吡呾-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(a)之產物(209 mg, 0.75 mmol)與1-BOC-六氫吡呾(210 mg, 1.1 mmol, Aldrich)，於實例132b之條件下反應，產生標題化合物之黃色 非晶形固體，即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z：314 (M+1)。

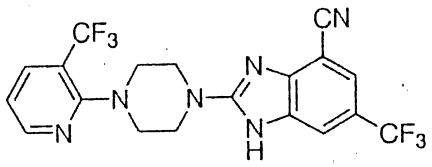
(c)5-六氫吡呾-1-基-異喹啉三氟乙酸鹽

取上述步驟(b)之產物經1:1 TFA/二氯甲烷(5 mL)處理，於室溫下攪拌12小時。反應混合物濃縮成膠狀殘質，溶於MeOH(2 mL)中，經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 214 (M+1)。

(d)5-[4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呾-1-基]-異喹啉三氟乙酸鹽

取含上述步驟(c)之5-六氫吡呾-1-基-異喹啉(23 mg, 0.1 mmol)與7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(36 mg, 0.12 mmol, 實例6b)混合物，於實例132d之條件下反應，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 476 (M+1)。

實例136

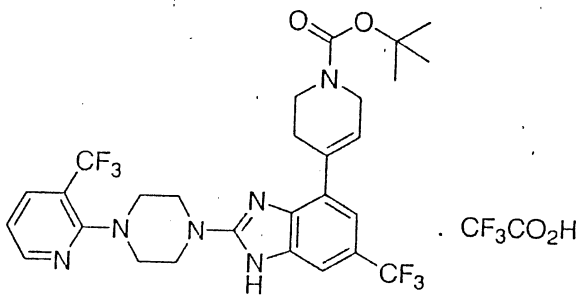


6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呾-1-基]-1H-苯並咪唑-4-腈

取含4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呾-1-基]-1H-苯並咪唑 (100 mg, 0.2 mmol, 實例7)與氰化亞銅(48 mg, 0.5 mmol), Aldrich)之N-甲基吡咯啶酮(2 mL)混合物於200℃之微波合成儀中加熱10分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(5 mL)稀釋，過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以20%乙酸乙酯/己烷為溶離液，

產生標題化合物之褐色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 441.3 (M+1)。

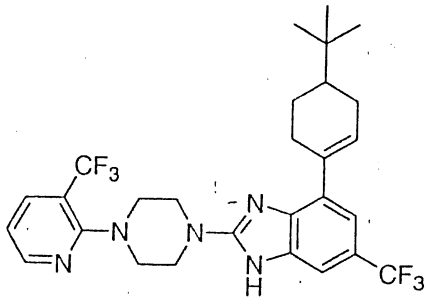
實例137



4-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-4-基}-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(50 mg, 0.1 mmol)與4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.32 mmol, ChemShop)，於實例10之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 597 (M+1)。M.p. 228.3-238.9℃ (分解)。

實例138



4-(4-第三丁酯-環己-1-烯基)-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

(a)三氟甲磺酸4-第三丁基-環己-1-烯基酯

於-78℃攪拌下，以30分鐘時間，在含4-第三丁基環己酮(6.24 mmol, 40 mmol, Aldrich)之THF (100 mL)中添加雙-三甲矽烷基胺化鋰(40 mL, 1M THF溶液, Aldrich)。於78℃下攪拌

1小時後，以30分鐘時間添加含N-苯基三氟甲磺醯亞胺(14.28 g, 40 mmol, Aldrich)之THF(100 mL)溶液。反應混合物於-78℃下攪拌2小時，以6小時慢慢回升至室溫。反應混合物經EtOAc萃取，合併之有機萃液經水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化(10%乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物之油狀物。

(b)2-(4-第三丁基-2-環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環

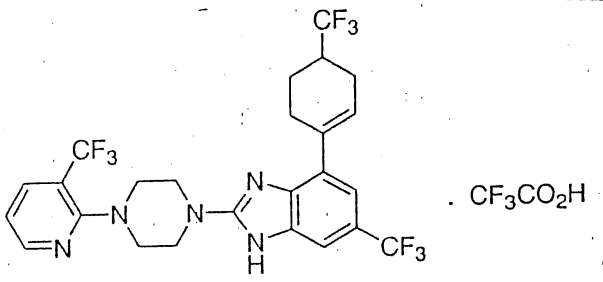
在含上述步驟(a)之三氟甲磺酸酯之二㗁烷(100 mL)溶液中添加雙硼四甲基乙二酸酯(5.6 g, 22 mmol, Aldrich)、乙酸鉀(6 g, 61 mmol)、$PdCl_2$(dppf)(315 mg, 0.6 mml, Strem)、dppf(332 mg, 0.6 mmol, Strem)，該內容物經氮氣沖刷。反應混合物於80℃下加熱一夜。真空排除溶劑，殘質經EtOAc萃取，以水洗滌。分離有機層，經硫酸鈉脫水，過濾。濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化(10%乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 265.2 (M+1)。

(c)4-(4-第三丁基-環己-1-烯基)-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咁-1-基]-1H-苯並咪唑

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咁-1-基]-1H-苯並咪唑(250 mg, 0.5 mmol, 實例7)與上述步驟(b)之2-(4-第三丁基-環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環(200 mg, 0.76 mmol)，於實例10之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 552

(M+1)。M.p. 96-97.7℃ 。

實例139



6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

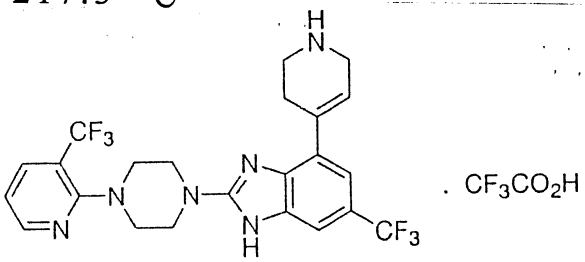
(a)4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-[1,3,2]二氧硼戊環

取4-三氟甲基環己酮(Matrix)於實例138a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：277.2 (M+1)。

(b)6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑(100 mg, 0.5 mmol, 實例7)與上述步驟(a)之4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-[1,3,2]二氧硼戊環(200 mg, 0.72 mmol)，於實例10之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：564.4 (M+1)。M.p. 213.4-217.3 ℃ 。

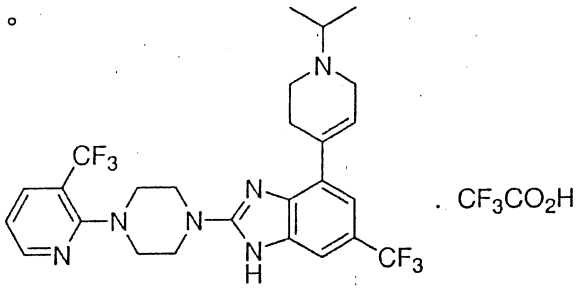
實例140



4-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

在4-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑-4-基}-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯三氟乙酸鹽(15 mg, 實例137)中添加1:1 TFA/二氯甲烷混合物(1 mL)。使反應混合物靜置在25℃下4小時。真空排除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：564.4 (M+1)。

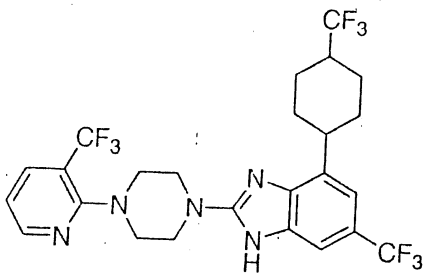
實例141



4-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取含4-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽(400 mg, 0.8 mmol, 實例140)、丙酮(0.5 mL, 6.7 mmol)與2滴冰醋酸之DMF(2 mL)混合物於100℃之微波合成儀中加熱5分鐘。反應混合物冷卻至室溫，添加三乙醯氧基氫硼化物(460 mg, 2.17 mmol, Aldrich)，混合物於100℃之微波合成儀中加熱10分鐘。反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc(100 mL)稀釋，以水洗滌。分離有機層，經硫酸鈉脫水與過濾。濾液蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 539 (M+1)。

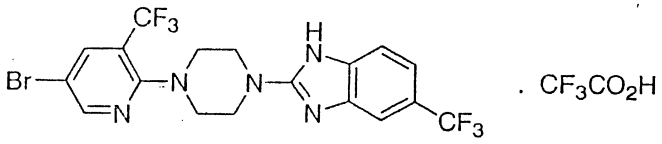
實例142



6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-環己基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-環己-1-烯基)-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(10 mg, 實例139b)於乙醇(1 mL)中，使用10% Pd/C (10 mg, Aldrich)為觸媒，進行催化性氫化反應。於室溫與1大氣壓氫氣下進行反應2天。經寅氏鹽填料濾出觸媒，濾塊經甲醇洗滌，濾液真空蒸發，產生標題化合物之膜狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：565(M+1)。

實例143



2-[4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯

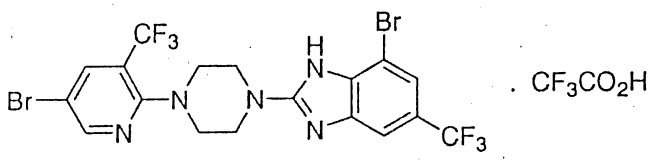
在含1-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯(230 mg, 1 mmol, Oakwood產物)之二氯甲烷(5 mL)懸浮液中添加含溴之二氯甲烷溶液(1.5 mL, 1 M, 1.5 mmol)。反應混合物於25℃下攪拌2小時。濾出沉澱之黃色固體，以少量甲醇洗滌，真空乾

燥，產生標題化合物之黃色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 311 (M+1)。

(b)2-[4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

在含上述步驟(a)之1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔(155 mg, 0.5 mmol)之異戊醇(2 mL)溶液中添加7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(100 mg, 0.43 mmol, ChemShop)。反應混合物於180℃之微波合成儀中加熱5分鐘。反應混合物冷卻至室溫，過濾。濾液真空蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：494 (M+1)。

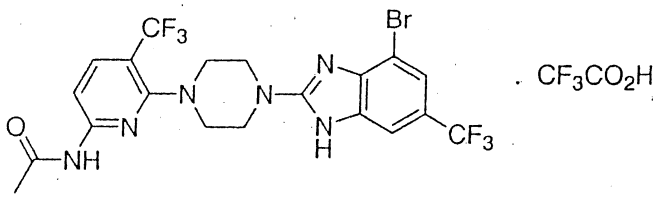
實例144



7-溴-2-[4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

取1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔(78 mg, 0.25 mmol, 實例143a)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(75 mg, 0.25 mmol, 實例6b)，於實例143b之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z：574 (M+1)。M.p. 174.2-175.1℃。

實例145



N-{6-[4-(4-溴-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-5-三氟甲基-吡啶-2-基}-乙醯胺三氟乙酸鹽

(a)(6-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯甲基)-胺三氟乙酸鹽

取含2,6-二氯-3-三氟甲吡啶(1.08 gm, 5 mmol, Lancaster)、4-甲氧基苯甲基胺(700 mg, 5 mmol, Aldrich)與碳酸氫鈉(430 mg, 5 mmol)之異戊醇(5 mL)混合物於150℃之微波合成儀中加熱15分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，以MeOH(10 mL)稀釋，過濾。濾液真空蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 317 (M+1)。

(b)N-(6-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-N-(4-甲氧基-苯甲基)-乙醯胺三氟乙酸鹽

在上述步驟(a)之4-甲氧基苯甲基胺(200 mg, 0.63 mmol)中添加乙酸酐(2 mL)。反應混合物於200℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，真空蒸發。殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 359 (M+1)。

(c)N-(4-甲氧基-苯甲基)-N-(6-六氫吡啡-1-基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙醯胺三氟乙酸鹽

在含上述步驟(b)之N-(6-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-N-(4-甲氧基-苯甲基)-乙醯胺(145 mg, 0.40 mmol)之

N-甲基吡咯啶酮(2 mL)溶液中添加六氫吡咔(130 mg, 1.5 mmol)。反應混合物於220℃之微波合成儀中加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，過濾，濾液真空蒸發。殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1% 三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 409 (M+1)。

(d)N-{6-[4-(4-溴-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-吡啶-2-基}-N-(4-甲氧基-苯甲基)-乙醯胺三氟乙酸鹽

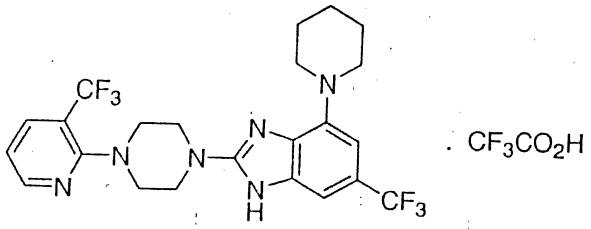
取含上述步驟(c)之N-(4-甲氧基-苯甲基)-N-(6-六氫吡咔-1-基-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙醯胺(50 mg, 0.12 mmol)與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(60 mg, 0.19 mmol, 實例6b)之異戊醇(0.5 mL)混合物於180℃之微波合成儀中加熱20分鐘。反應混合物冷卻至室溫及過濾。濾液真空蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：671 (M+1)。

(e)N-{6-[4-(4-溴-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-吡啶-2-基}-乙醯胺三氟乙酸鹽

取上述步驟(d)之N-{6-[4-(4-溴-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-吡啶-2-基}-N-(4-甲氧基-苯甲基)-乙醯胺(20 mg, 0.03 mmol)，於室溫下，經三氟乙酸(0.5 mL)處理一夜。反應混合物真空蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標

題化合物之無色膜。MS (ESI, 陽離子) m/z: 551 (M+1)。

實例146



4-六氫吡啶-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

(a)4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑

取4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑(2 g, 4 mmol, 實例7)之CH_2Cl_2(20 mL)與2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基氯(660 mg, 4 mmol, Aldrich)，於實例127a之條件下反應，產生標題化合物之淺褐色油狀物。MS (ESI, 陽離子)m/z: 564.4 (M+1)。

(b)4-六氫吡啶-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑

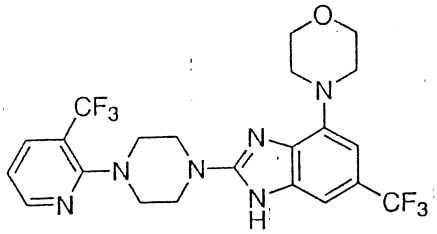
取上述步驟(a)之4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑(160 mg, 0.26 mmol)與六氫吡啶(84 mg, 1 mmol)，於實例127b之條件下反應，產生標題化合物之油狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z：629 (M+1)。

(c)4-六氫吡啶-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

在含上述步驟(b)之4-六氫吡啶-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡哄-1-基]-1-(2-三甲基

矽烷基-乙氧甲基)-1H-苯並咪唑(30 mg, 0.047 mmol)之CH_2Cl_2(1 mL)溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。反應混合物於室溫下靜置8小時。真空排除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之無色膜狀物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 499 (M+1)。

實例147



4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

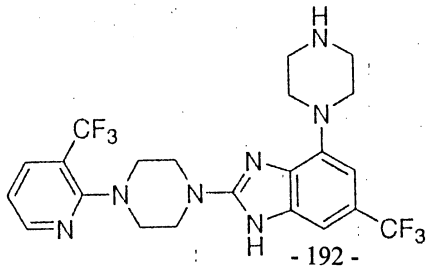
(a)4-嗎啉-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑

取實例146a之4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑與嗎啉，於實例127b之條件下反應，產生標題化合物。

(b)4-嗎啉-4-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之4-嗎啉-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑與三氟乙酸，於實例146c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 501 (M+1)。

實例148



4-六氫吡咔-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑

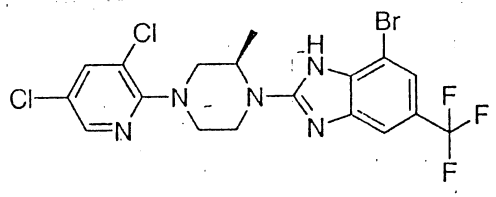
(a)4-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑-4-基}-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取實例146a之4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯並咪唑與六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯，於實例127b之條件下反應，產生標題化合物。

(b)4-六氫吡咔-1-基-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑

取上述步驟(a)之4-{6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-基]-1H-苯並咪唑-4-基}-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯與三氟乙酸，於實例146c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 500 (M+1)。

實例149



4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

(a)(3R)-1-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-3-甲基-六氫吡咔

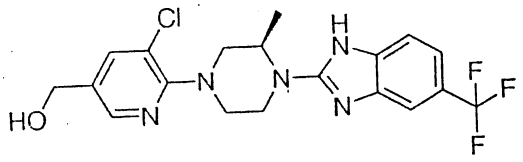
取2,3,5-三氯-吡啶(910 mg, 5.0 mmol, Aldrich)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡咔(700 mg, 7.0 mmol, Aldrich)，於實

例3a之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子)m/z: 247 (M+1)。

(b)4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡咔-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(a)之六氫吡咔(148 mg, 0.6 mmol)與7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑 (150 mg, 0.5 mmol, 實例6b)之二噁烷(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。 Mp: 135-137 ℃. MS (ESI, 陽離子) m/z: 510 (M+1)。

實例150



{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇

(a){5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇

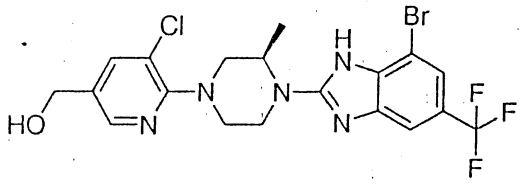
取含(5,6-二氯-吡啶-3-基)-甲醇(356 mg, 2.0 mmol, Aldrich)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡咔(240 mg, 2.4 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 242 (M+1)。

(b){5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇

取含上述步驟(a)之{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(96 mg, 0.4 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(71 mg, 0.32 mmol, 實例1c)之二噁烷(2 mL)混

合物，於實例3c之條件下反應產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 426 (M+1)。

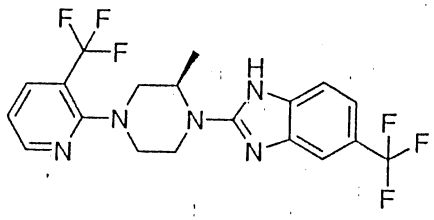
實例151



{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇

取含7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(96 mg, 0.32 mmol, 實例6b)與{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(96 mg, 0.4 mmol, 實例150a)之二噁烷(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：506 (M+1)。

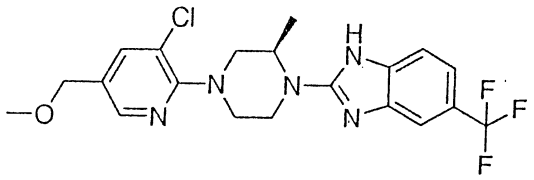
實例152



2-[(2R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(176 mg, 0.8 mmol, 實例1c)與(3R)-3-甲基-1-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡(245 mg, 1.0 mmol, 實例79a)之二噁烷(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：430 (M+1)。

實例153



2-[(2R)-4-(3-氯-5-甲氧基甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-三氟甲基-1 H-苯並咪唑

(a)2,3-二氯-5-甲氧基甲基-吡啶

於室溫下，在含(5,6-二氯-吡啶-3-基)-甲醇(356 mg, 2.0 mmol, Aldrich)與碘甲烷(0.25 mL, 4.0 mmol, Aldrich)之DMF(3.0 mL)溶液中攪拌分批添加NaH(120 mg, 3.0 mmol, Aldrich, 60%礦物油中之勻散液)。攪拌混合物30分鐘，添加飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)，混合物經EtOAc萃取(2 x 30 mL)。合併之有機相經水(5 mL)與鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以20% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 192 (M+1)。

(b)(3R)-1-(3-氯-5-甲氧基甲基-吡啶-2-基)-3-甲基-六氫吡呯

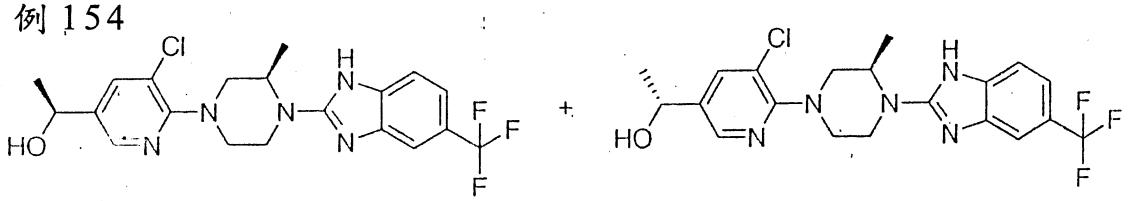
取含上述步驟(a)之2,3-二氯-5-甲氧基甲基-吡啶(370 mg, 1.93 mmol)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡呯(231 mg, 2.3 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 256 (M+1)。

(c)2-[(2R)-4-(3-氯-5-甲氧基甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取含上述步驟(b)之(3R)-1-(3-氯-5-甲氧基甲基-吡啶-2-基)-3-甲基-六氫吡呯(153 mg, 0.6 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(153 mg, 0.48 mmol, 實例1c)之二噁烷(2

mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 440 (M+1)。

實例154



(1S)-1-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呯-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呯-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇

(a)5,6-二氯-吡啶-3-甲醛

取含(5,6-二氯-吡啶-3-基)-甲醇(1.78 g, 10 mmol, TCI-US)與MnO_2 (17.39 g, 200 mmol, Aldrich)之1:1 CH_2Cl_2/己烷(10 mL)混合物於室溫下攪拌1小時。濾出觸媒，以50% EtOAc/己烷洗滌。濾液蒸發，殘質真空乾燥，產生標題產物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z：176 (M+1)。

(b)(1S,1R)-1-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-乙醇

於0℃下攪拌滴加MeMgBr(2.5 mL, 7.5 mmol, 3.0 M之醚溶液, Aldrich)至含上述步驟(a)之5,6-二氯-吡啶-3-甲醛(880 mg, 5.0 mmol) in THF (20 mL, Aldrich)溶液中。混合物於0℃下攪拌30分鐘，添加飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)，混合物經EtOAc(2 x 40 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化，以40% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合

物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 192 (M+1)。

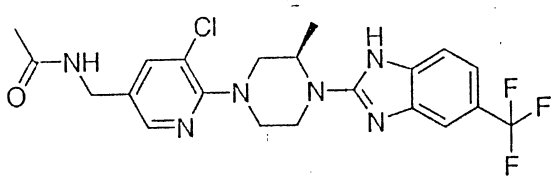
(c)(1S)-1-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基]-乙醇與(1R)-1-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基]-乙醇

取上述步驟(b)之1-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-乙醇(192 mg, 1.0 mmol)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡啡(110 mg, 1.1 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之非對映異構物混合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 256 (M+1)。

(d)(1S)-1-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇

取上述步驟(c)之非對映異構物混合物(128 mg, 0.5 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(88 mg, 0.4 mmol, 實例1c)於乙醇(2 mL)中，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之非對映異構物混合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 440 (M+1)。

實例155



N-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基甲基}-乙醯胺

(a)5-溴甲基-2,3-二氯-吡啶

於室溫下，攪拌分批添加CBr_4(497 mg, 1.5 mmol, Aldrich)至含(5,6-二氯-吡啶-3-基)-甲醇(178 mg, 1.0 mmol, TCI-US)

與PPh_3(393 mg, 1.5 mmol, Aldrich)之CH_3CN(3 mL)溶液中。混合物於室溫下攪拌30分鐘，真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以10%EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：242(M+1)。

(b)2-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮

取含上述步驟(a)之5-溴甲基-2,3-二氯-吡啶(121 mg, 0.5 mmol)與酞醯亞胺化鉀(139 mg, 0.75 mmol, Aldrich)之DMF(1 mL)混合物於室溫下攪拌30分鐘。加水(5 mL)，以EtOAc(2 x 20 mL)萃取混合物。合併之有機萃液經水(5 mL)與鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發。殘質懸浮於20% EtOAc/己烷，與過濾。固體經20% EtOAc/己烷洗滌，真空乾燥，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子)m/z: 307 (M+1)。

(c)(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)甲基胺

取含上述步驟(b)之2-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(307 mg, 1.0 mmol)與甲基胺(1.0 mL, 2.0 mmoL, 2.0 M之THF溶液, Aldrich) 之EtOH(10 mL)混合物於室溫下攪拌4天。真空排除溶劑，產生標題化合物，未再純化即用於下一個步驟。

(d)N-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-乙醯胺

於室溫下，在上述步驟(c)之胺(1.77 g, 10 mmol)與Et_3N(2.78 mL, 20 mmol, Aldrich)中攪拌滴加Ac_2O。混合物於室溫下攪拌30分鐘，以EtOAc (30 mL)稀釋，以水(20 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，

殘質經矽膠管柱層析法純化，以80% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：219 (M+1)。

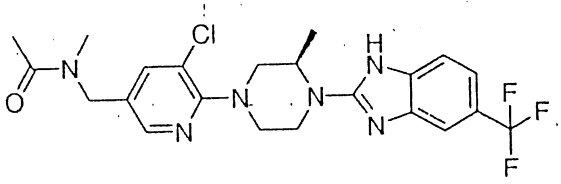
(e)N-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基甲基}-乙醯胺

取含上述步驟(d)之N-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-乙醯胺(250 mg, 1.14 mmol)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡啡(126 mg, 1.26 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 283 (M+1)。

(f)N-{5-氯-6-[3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基甲基}-乙醯胺

取含2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(88 mg, 0.4 mmol, 實例1c)與上述步驟(e)之N-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基甲基}-乙醯胺(141 mg, 0.5 mmol)之乙醇(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：467 (M+1)。

實例156



N-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基甲基}-N-甲基-乙醯胺

(a)N-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-N-甲基-乙醯胺

於室溫下，攪拌分批添加NaH(41 mg, 1.0 mmol, Aldrich, 60%礦物油勻散液)至含N-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-乙醯胺(150 mg, 0.68 mmol. 實例155d)與碘甲烷(0.063 mL, 1.0

mmol, Aldrich)之DMF(3.0 mL)溶液中。混合物於室溫下攪拌30分鐘，以EtOAc(30 mL)稀釋，以水(20 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以80% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 233 (M+1)。

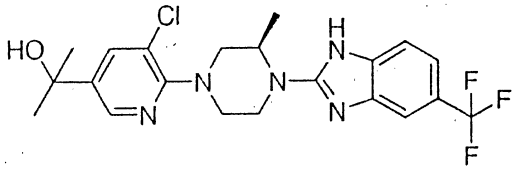
(b)N-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基甲基]-N-甲基-乙醯胺

取含上述步驟(a)之N-(5,6-二氯-吡啶-3-基甲基)-N-甲基-乙醯胺(233 mg, 1.0 mmol)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡咔(110 mg, 1.1 mmol, Aldrich)之混合物，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 297 (M+1)。

(c)N-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基甲基}-N-甲基-乙醯胺

取含2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(88 mg, 0.4 mmol, 實例1c)與上述步驟(b)之N-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基甲基]-N-甲基-乙醯胺(148 mg, 0.5 mmol)之乙醇(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。MS(ESI, 陽離子) m/z: 481 (M+1)。

實例157



2-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-丙-2-醇

(a)1-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-乙酮

取含(1S,1R)-1-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-乙醇(384 mg, 2.0 mmol, 實例154b)與MnO_2(3.48 g, 40 mmol, Aldrich)混合物，於實例154a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：190 (M+1)。

(b)2-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-丙-2-醇

取上述步驟(a)之1-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-乙酮(300 mg, 1.58 mmol) 與MeMgBr(0.79 mL, 2.4 mmol, 3.0M之醚溶液, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子)m/z: 206 (M+1)。

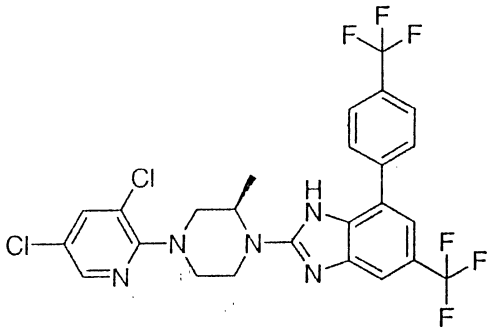
(c)2-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基]-丙-2-醇

取含上述步驟(b)之2-(5,6-二氯-吡啶-3-基)-丙-2-醇(140 mg, 0.68 mmol)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡咔(75 mg, 0.75 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：270 (M+1)。

(d)2-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基}-丙-2-醇

取含2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(58 mg, 0.26 mmol, 實例1c)與上述步驟(c)之2-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基]-丙-2-醇(90 mg, 0.33 mmol)之乙醇(1 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 454(M+1)。

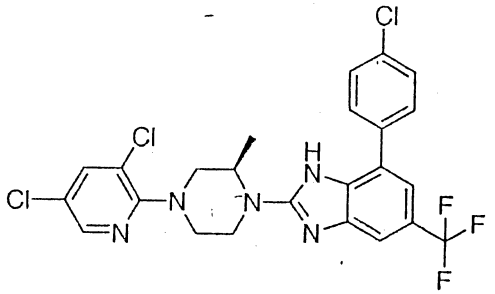
實例158



2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡哄-1-基]-5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑

取含4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(204 mg, 0.4 mmol, 實例149b)、4-三氟甲基苯基二羥硼酸(152 mg, 0.8 mmol, Aldrich)、$Pd(PPh_3)_4$(46 mg, 0.04 mmol, Aldrich)與Na_2CO_3(2 mL, 0.8 mmol, 0.4 M水溶液)之MeCN(4 mL)混合物於90℃下攪拌加熱16小時。加水(10 mL)，混合物經EtOAc(2 x 30 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以10% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 574 (M+1)。

實例159

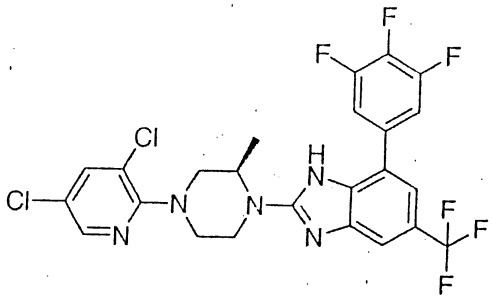


7-(4-氯-苯基)-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡哄-1-基]-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(204 mg, 0.4 mmol, 實例149b)與4-氯苯基二羥硼酸(124 mg, 0.8 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子)

m/z:504 (M+1)。

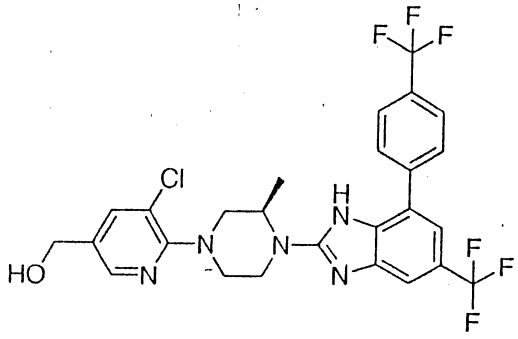
實例160



2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(204 mg, 0.4 mmol, 實例149b)與4,5,6-三氟苯基二羥硼酸(141 mg, 0.8 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z:504 (M+1)。

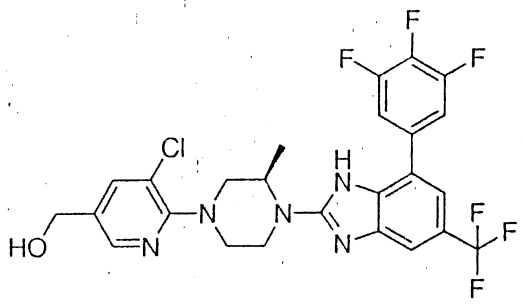
實例161



(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

取{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(152 mg, 0.3 mmol, 實例151)與4-三氟甲基苯基二羥硼酸(114 mg, 0.6 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 570 (M+1)。

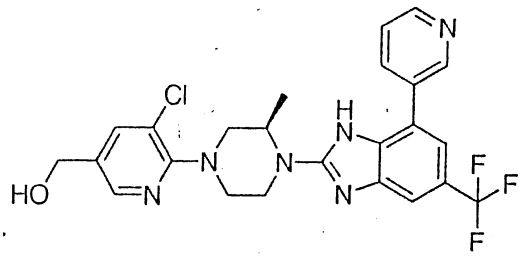
實例162



(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

取{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(152 mg, 0.3 mmol, 實例151)與4,5,6-三氟苯基二羥硼酸(106 mg, 0.6 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 556 (M+1)。

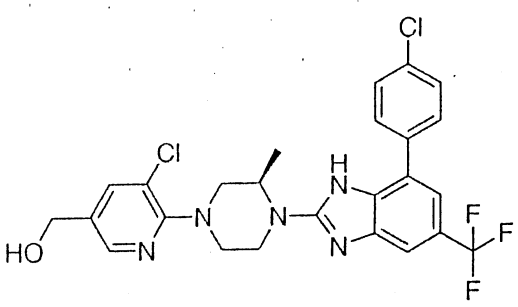
實例163



{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(7-吡啶-3-基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇

取{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(152 mg, 0.3 mmol, 實例151)與3-二乙基冰片烷基-吡啶(118 mg, 0.6 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 503 (M+1)。

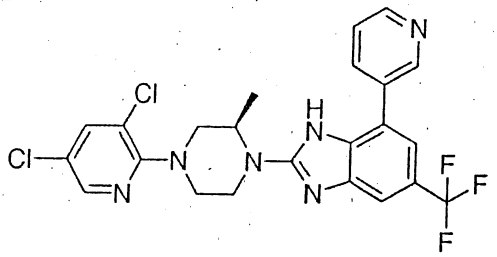
實例164



(5-氯-6-{(3R)-4-[7-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡呯-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

取{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(152 mg, 0.3 mmol, 實例151)與4-氯苯基二羥硼酸(94 mg, 0.6 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z: 536 (M+1)。

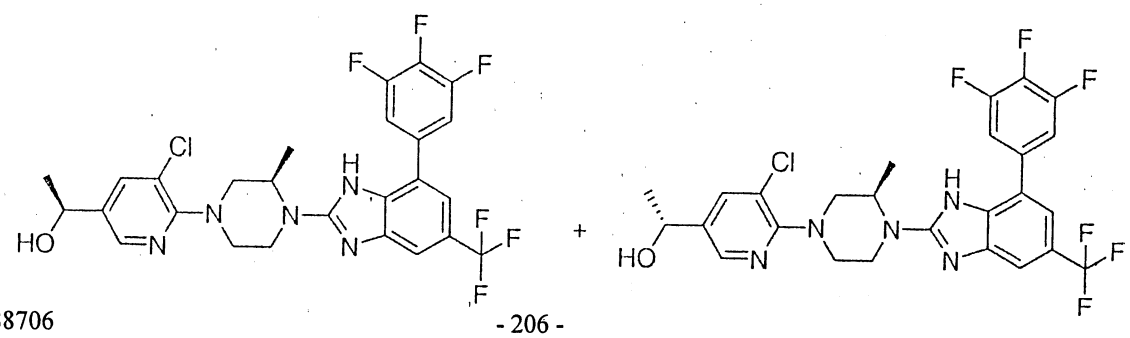
實例165



2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-7-啶-3-基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(204 mg, 0.4 mmol, 實例149b)與3-二乙基冰片烷基-吡啶(118 mg, 0.8 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：510 (M+1)。

實例166



(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇與(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇

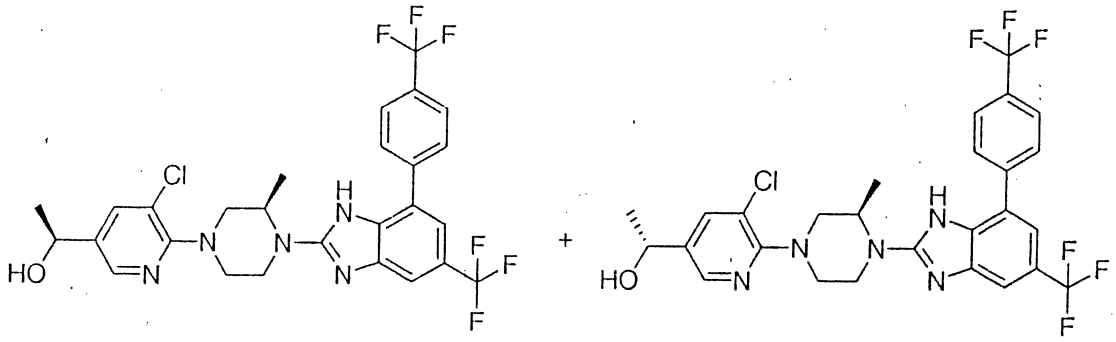
(a)(1S)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇

取7-溴-2-氯-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(902 mg, 3.0 mmol, 實例6b)與(1S)-1-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基]-乙醇與(1R)-1-[5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-吡啶-3-基]-乙醇之非對映異構物混合物(766 mg, 3.0 mmol, 實例154c)，於乙醇(2 mL)中，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：518(M+1)。

(b)(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇與(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇

取上述步驟(a)之非對映異構物混合物(104 mg, 0.2 mmol)與4,5,6-三氟苯基二羥硼酸(70 mg, 0.4 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/z：570 (M+1)。

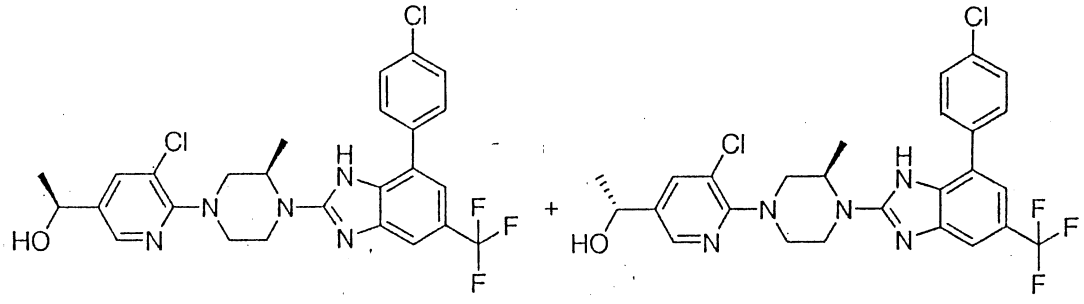
實例167



(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呾-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇與(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呾-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇

取含(1S)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呾-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呾-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇之非對映異構物混合物(104 mg, 0.2 mmol, 實例166a)與4-三氟甲基苯基二羥硼酸(76 mg,0.4 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS: (ESI, 陽離子) m/z: 584(M+1)。

實例168

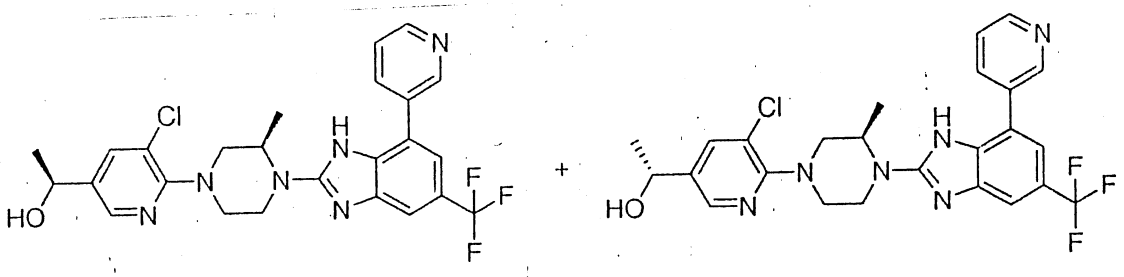


(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-4-[7-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-苯並三唑-2-基]-3-甲基-六氫吡呾-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇與

(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-4-[7-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡呯-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇

取含(1S)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇非對映異構物之混合物(104 mg, 0.2 mmol, 實例166a)與4-氯苯基二羥硼酸(63 mg, 0.4 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。 MS (ESI, 陽離子)m/z: 550 (M+1)。

實例169

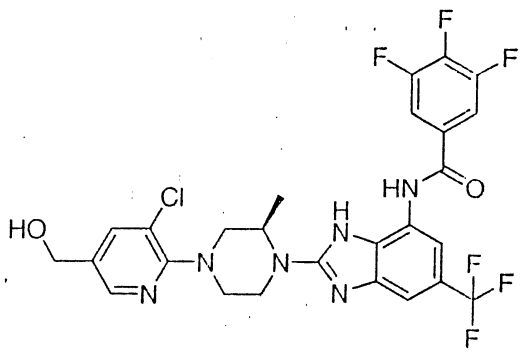


(1S)-1-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(7-吡啶-3-基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呯-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(7-吡啶-3-基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡呯-1-基]-吡啶-3-基}-乙醇

取含(1S)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{6-[(3R)-4-(7-溴-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇之非對映異構物之混合物(104 mg, 0.2 mmol, 實例166a)與3-二乙基

冰片烷基-吡啶(59 mg, 0.4 mmol, Aldrich)，於實例158之條件下反應，產生32 mg (31%)產物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/z： 517(M+1)。

實例170



N-{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-3,4,5-三氟-苯醯胺

(a)3,4,5-三氟-N-(2-氧代-6-三氟甲基-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-4-基)-苯醯胺

取4-胺基-6-三氟甲基-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮(2.17 g, 10 mmol, 實例61a)與3,4,5-三氟-苯甲酸(1.94 g, 11 mmol, Aldrich)，於實例65之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 376 (M+1), (ESI, 陰離子) m/z: 374 (M-1)。

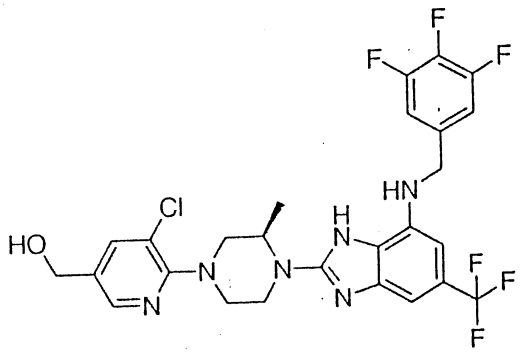
(b)N-(2-氯-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基)-3,4,5-三氟-苯醯胺

取上述步驟(c)之3,4,5-三氟-N-(2-氧代-6-三氟甲基-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-4-基)-苯醯胺(1.12 g, 3.0 mmol)與$POCl_3$(5 mL, Aldrich)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 393.7 (M+1), (ESI, 陰離子) m/z: 392 (M-1)。

(c)N-{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥基甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-3,4,5-三氟-苯醯胺

取含{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡哄-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(530 mg, 2.2 mmol, 實例150a)與上述步驟(d)之N-(2-氯-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基)-3,4,5-三氟-苯醯胺(787 mg, 2.0 mmol)之EtOH(2 mL, Aldrich)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 599 (M+1)。

實例171

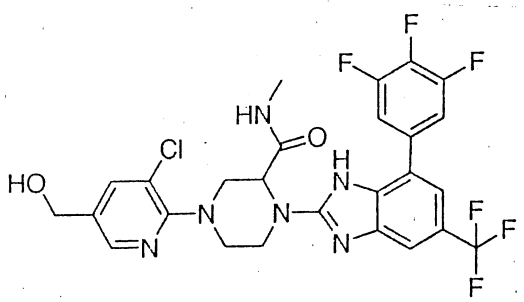


(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[7-(3,4,5-三氟-苯甲基胺基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡哄-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

於0℃下，在含N-{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡哄-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-3,4,5-三氟-苯醯胺(120 mg, 0.2 mmol, 實例170c)之THF(1 mL)溶液中攪拌滴加BH_3.THF(0.6 mL, 0.6 mmol, Aldrich)。混合物回流加熱5小時，冷卻至室溫，以1:1 MeOH與1N NaOH之混合物(2 mL)稀釋。混合物於室溫下攪拌30分鐘，以EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，殘質經

矽膠管柱層析法純化，以5% MeOH/CH_2Cl_2溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 586 (M+1)。

實例172



4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-1-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-2-羧酸甲基醯胺

(a)六氫吡咔-1,2,4-三羧酸1,4-二苯甲基酯

於0℃下，以5分鐘時間攪拌滴加氯甲酸苯甲基酯(3.1 mL, 22 mmol, Aldrich)至含六氫吡咔-2-羧酸二鹽酸鹽(2.03 g, 10 mmol, Aldrich)與Na_2CO_3(4.24 g, 40 mmol)之水(10 mL)混合物中。混合物於0℃下攪拌1小時，添加2N HCl(10 mL)，混合物經EtOAc(3 x 40 mL)萃取。合併之有機萃液經水(10 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，產生標題化合物之膠狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/e: 399 (M+1)。

(b)2-甲基胺甲醯基-六氫吡咔-1,4-二羧酸二苯甲基酯

取上述步驟(a)之六氫吡咔-1,2,4-三羧酸1,4-二苯甲基酯與甲基胺(5.5 mL, 11 mmol, Aldrich)，於實例61a之條件下反應，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 412(M+1)。

(c)六氫吡咔-2-羧酸甲基醯胺

取含上述步驟(b)之2-甲基胺甲醯基-六氫吡咔-1,4-二羧酸

二苯甲基酯(1.64 g, 4.0 mmol)與10% Pd/C (42 mg, 0.04 mmol, Aldrich)之乙醇(10 mL)懸浮液於氫蒙氣與室溫下激烈攪拌4小時。經寅氏鹽填料濾出觸媒，濾塊經EtOH洗滌。濾液真空蒸發，產生標題化合物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/e: 144 (M+1)。

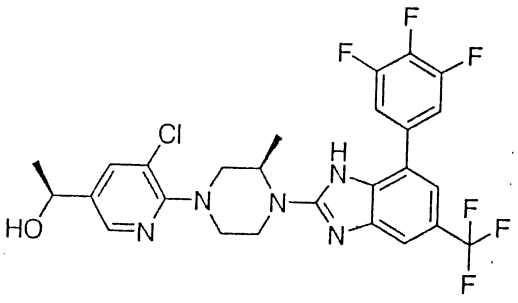
(d)4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-2-羧酸甲基醯胺

取上述步驟(c)之六氫吡咔-2-羧酸甲基醯胺(570 mg, 4.0 mmol)與(5,6-二氯-吡啶-3-基)-甲醇 (710 mg, 4.0 mmol, TCI-US)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色膠狀物。MS ESI, 陽離子) m/e: 285 (M+1)。

(e)4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-1-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-2-羧酸甲基醯胺

取含上述步驟(d)之4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-2-羧酸甲基醯胺(114 mg, 0.4 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(140 mg, 0.4 mmol, 實例51b)之EtOH(1 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS ESI, 陽離子) m/e: 599 (M+1)。

實例173

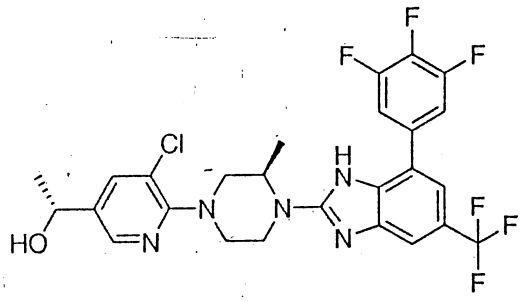


(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇

取(1S)-1-{ 6-[(3R)-4-(4-溴-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑

-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇與(1R)-1-{6-[(3R)-4-(4-溴-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-乙醇之非對映異構物之混合物(416 mg, 0.8 mmol, 實例166a)與3,4,5-三氟苯基二羥硼酸(282 mg, 1.6 mmol, Lancaster)，於實例158之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。於Chiralcel OD管柱上進行製備性HPLC，以9:1己烷/EtOH溶離，分離該混合物，產生快速流出之標題化合物。隨機指定其組態為(1S)。(ESI, 陰離子) m/z: 570 (M-1)。

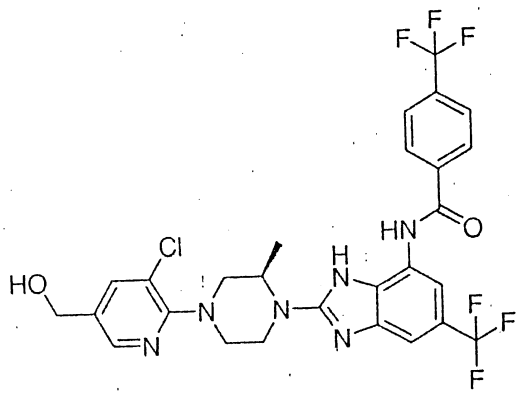
實例174



(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-乙醇

標題化合物之單離法為由實例173產物之非對映異構物混合物進行製備性HPLC分離法。(1R)組態係依據實例173中所示非對映異構物隨機指定之(1S)組態決定。(ESI, 陰離子) m/z: 570 (M-1)。

實例175



N-{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-4-三氟甲基-苯醯胺

(a){5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(7-硝基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇

取含{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(1.21 g, 5.0 mmol, 實例150a)與2-氯-7-硝基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑(1.33 g, 5.0 mmol, 實例57c)之EtOH (4 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 471 (M+1)。

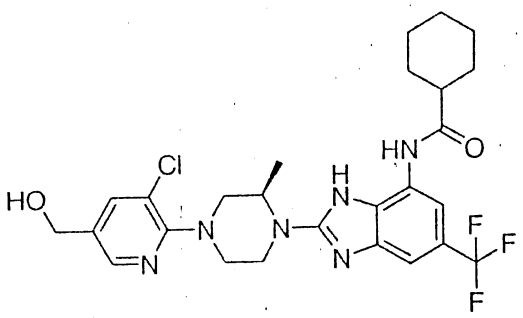
(b){6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇

取上述步驟(a)之{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(7-硝基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(942 mg, 2.0 mmol)，於實例57a之條件下進行氫化反應，產生847 mg(96%)標題化合物之黃色 膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e:441 (M+1)。

(c)N-{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-4-三氟甲基-苯醯胺

取上述步驟(b)之{6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(221 mg, 0.5 mmol)與4-三氟甲基-苯甲酸(105 mg, 0.55 mmol, Aldrich)，於實例65之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 613 (M+1)。

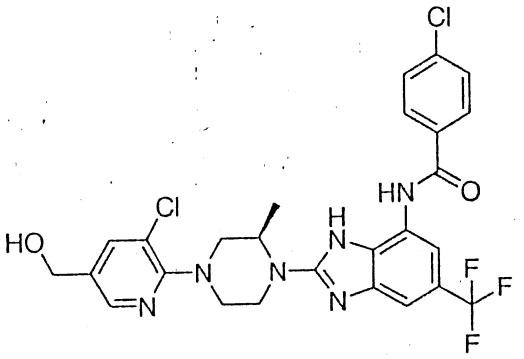
實例176



環己烷羧酸{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-醯胺

取{6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(221 mg, 0.5 mmol, 實例175b)與環己烷羧酸(71 mg, 0.55 mmol, Aldrich)，於實例65之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 551 (M+1)。

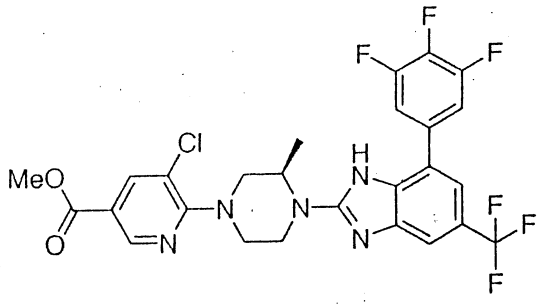
實例177



4-氯-N-{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-苯醯胺

取{6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(221 mg, 0.5 mmol, 實例175b)與4-氯-苯甲酸(86 mg, 0.55 mmol, Aldrich)，於實例65之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 579 (M+1)。

實例178



5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呾-1-基}-菸酸甲酯

(a)5,6-二氯-菸酸甲酯

取含5,6-二氯-菸酸(1.92 g, 10 mmol, Aldrich)與對甲苯磺酸單水合物(190 mg, 1.0 mmol, Aldrich)之甲醇(5 mL, Aldrich)溶液回流加熱25小時。反應混合物冷卻至室溫，真空排除溶劑，殘質溶於EtOAc (50 mL)。溶液經飽和$NaHCO_3$(20 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以30% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之白色固體。MS(ESI, 陽離子) m/e: 205 (M+1)。

(b)5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡呾-1-基]-菸酸甲酯

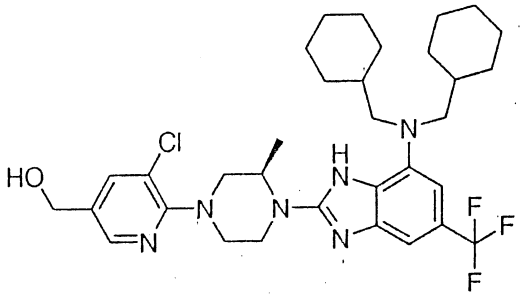
取上述步驟(a)之5,6-二氯-菸酸甲酯(1.23 g, 6.0 mmol)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡呾(667 mg, 6.6 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS(ESI, 陽離子) m/e: 270 (M+1)。

(c)5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呾-1-基}-菸酸甲酯

取上述步驟(b)之5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡呾-1-基]-菸酸甲酯(271 mg, 1.0 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟

-苯基)-1H-苯並咪唑(350 mg, 1.0 mmol, 實例51b)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS(ESI, 陽離子) m/e: 584 (M+1)。

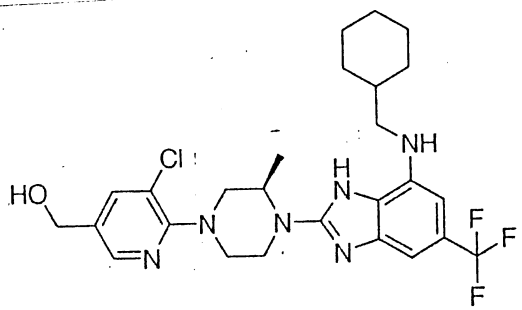
實例179



(6-{(3R)-4-[7-(雙-環己基甲基-胺基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡呯-1-基}-5-氯-吡啶-3-基)-甲醇

取{6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(221 mg, 0.5 mmol, 實例175b)與環己烷甲醛(62 mg, 0.55 mmol, Aldrich)，於實例59之條件下反應，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 633 (M+1)。

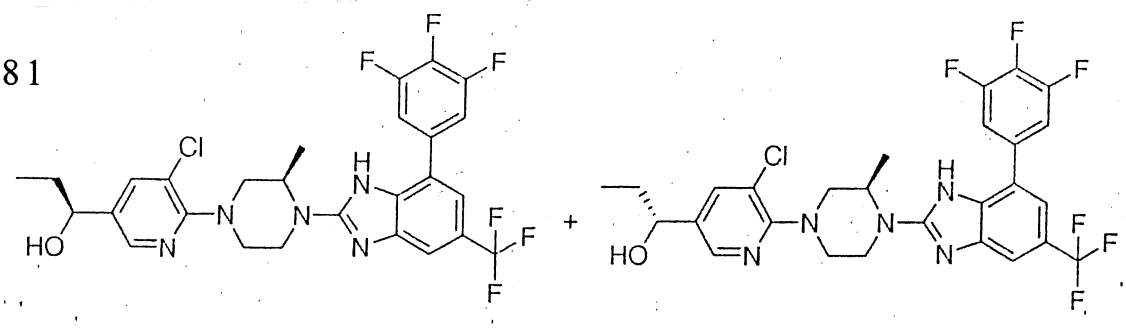
實例180



(5-氯-6-{(3R)-4-[7-(環己基甲基-胺基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基-六氫吡呯-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

標題化合物係呈實例179反應之第二產物形成，單離出淺黃色固體。收量112 mg (42%). MS (ESI, 陽離子) m/e: 537 (M+1)。

實例181



(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-丙-1-醇

(a)5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-甲醛

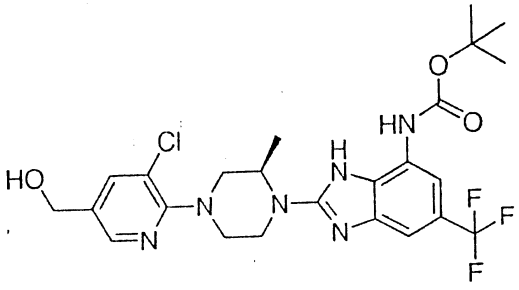
取(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇(110 mg, 0.2 mmol, 實例162)與MnO_2(348 mg, 4.0 mmol, Aldrich)，於實例154a之條件下反應，產生標題化合物之膠狀物，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/e: 554 (M+1)。

(b)(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-丙-1-醇

取上述步驟(a)之5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-

吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.16 mmol)之THF(2 mL)溶液與C_2H_5MgBr，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 584 (M+1)。

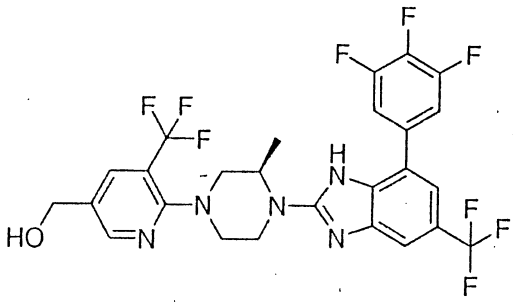
實例182



{2-[(2R)-4-(3-氯-5-羥甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-胺甲酸第三丁酯

於室溫下，在含{6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡呯-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(221 mg, 1.0 mmol, 實例175b)與1N NaOH (I mL)之THF(5 mL)混合物中，一次攪拌添加全量二碳酸二-第三丁酯 (131 mg, 0.6 mmol, Aldrich)。混合物於室溫下攪拌30 分鐘，以水(20 mL)稀釋，以EtOAc(2 x 40 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以60% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 541 (M+1)。

實例183



(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呯-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇

(a)(3R)-3-甲基-1-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡

取2-氯-3-三氟甲基-吡啶(7.26 g, 40 mmol, TCI-US)與(R)-(-)-2-甲基-六氫吡啡(4.45 g, 44 mmol, Aldrich)，於實例3a之條件下反應，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 246(M+1)。

(b)(2R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(a)之(3R)-3-甲基-1-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡(7.38 g, 30 mmol)與二碳酸二-第三丁酯，於實例182之條件下反應，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 346 (M+1)。

(c)(2R)-4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

於室溫下，以5分鐘時間攪拌滴加溴(1.52 mL, 29.7 mmol, Aldrich)至含上述步驟(b)之(2R)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(9.34 g, 27 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中。混合物於室溫下攪拌30分鐘，真空排除溶劑，殘質溶於EtOAc(200 mL)中。溶液經飽和$NaHCO_3$(50 mL)與鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以10% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 426 (M+1)。

(d)(2R)-4-[5-(2-甲氧基羰基-乙烯基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-2-甲基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

取含上述步驟(c)之(2R)-4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(8.48 g, 20 mmol)、丙烯酸甲酯(1.9 g, 22 mmol, Aldrich)、乙酸鈀(49 mg, 2.0 mmol, Aldrich)與苯甲基三乙基銨化氯(456 mg, 2.0 mmol, Aldrich)之DMF(20 mL)混合物於40℃下攪拌18小時。反應混合物冷卻至室溫，加水(50 mL)稀釋，以EtOAc(2 x 80 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以20% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子)m/e: 430 (M+1)。

(e)(2R)-4-(5-甲醯基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取含上述步驟(d)之(2R)-4-[5-(2-甲氧基羰基-乙烯基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-2-甲基-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(6.02 g, 14 mmol)、OsO_4(4.43 mL, 0.7 mmol, 4%水溶液, Aldrich)與N-甲基嗎啉N-氧化物(1.96 g, 16.8 mmol, Aldrich)之丙酮(16 mL)混合物於室溫下攪拌5小時。在混合物中添加飽和$NaHSO_3$水溶液(910 mL)，混合物經EtOAc(2 x 40 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4脫水，與過濾。濾液真空蒸發，殘質溶於二氯甲烷(20 mL)中。在溶液中一次添加全量$Pb(OAc)_4$(7.44g, 16.8 mmol, Aldrich)，混合物於0℃下攪拌30分鐘。混合物經己烷(10 mL)稀釋，經寅氏鹽填料過濾，濾塊經50% EtOAc/己烷洗滌。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以30% EtOAc/

己烷溶離，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 374 (M+1)。

(f)(2R)-4-(5-羥甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯

於0℃下，在含上述步驟(e)之(2R)-4-(5-甲醯基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(4.48 g, 12 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中分批攪拌添加$NaBH_4$(542 mg, 14.4 mmol, Aldrich)。混合物於0℃下攪拌30分鐘，真空排除溶劑。殘質溶於EtOAc(60 mL)中，以水(20 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾。真空排除溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以50% EtOAc/己烷溶離，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 376 (M+1)。

(g){5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇

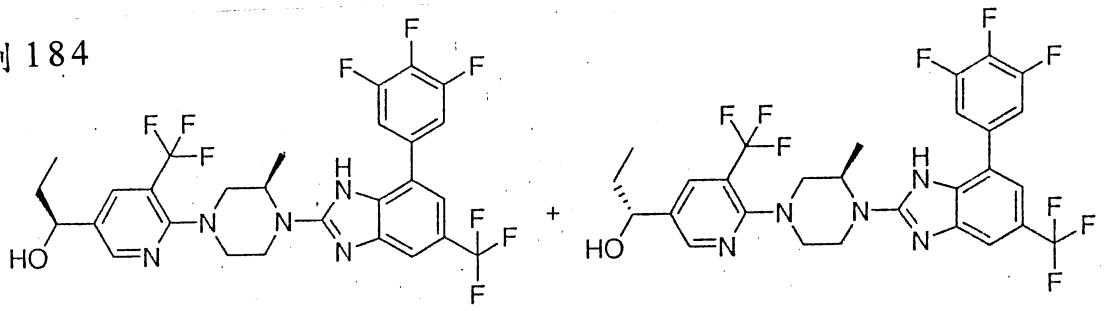
於0℃下，以10分鐘時間，在含上述步驟(f)之4-(5-羥甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-羧酸第三丁酯(3.75 g, 10 mmol)之二氯甲烷(10 mL)攪拌溶液中滴加三氟乙酸(10 mL, Aldrich)。混合物於室溫下攪拌16小時，以甲苯(20 mL)稀釋。真空排除溶劑，殘質溶於EtOAc (100 mL)中，以飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 30 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。真空蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化，以90:10:1 MeOH/CH_2Cl_2/氫氧化銨混合物溶離，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 276 (M+1)。

(h)(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-

苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇

取含上述步驟(g)之{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(825 mg, 3.0 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(1.05 g, 3.0 mmol, 實例51b)之EtOH (5 mL)混合物於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 590 (M+1)。

實例184



(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇

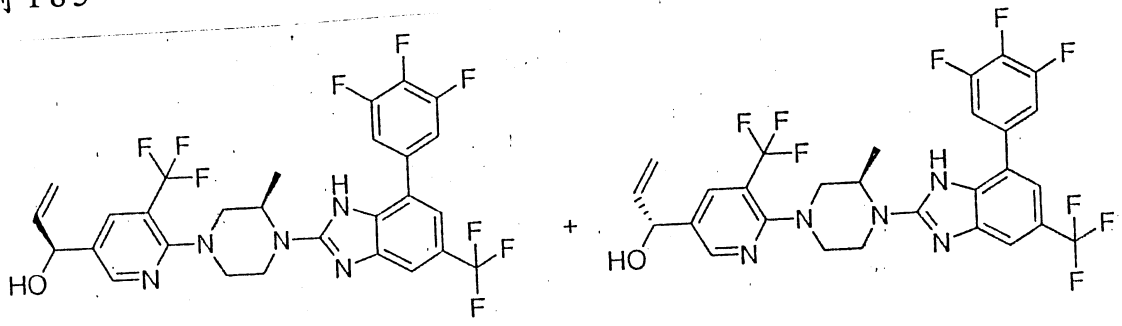
(a)6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛

取(6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇(1.18 g, 2.0 mmol, 實例183h)與MnO_2(3.48, 40 mmol, Aldrich)，於實例154a之條件下反應，產生標題化合物之白色固體，未再純化即用於下一個步驟。MS (ESI, 陽離子) m/e: 588 (M+1)。

(b)(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇

取上述步驟(a)之6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.15 mmol)與C_2H_5MgBr，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 618 (M+1)。

實例185

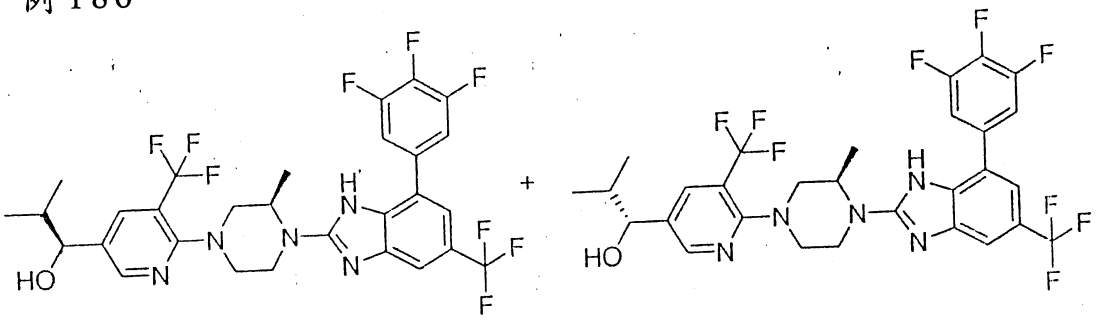


(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-2-烯-1-醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-2-烯-1-醇

取6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.15 mmol, 實例184a)之THF(2 mL)溶液與C_2H_3MgBr(0.19 mL, 0.19 mmol, Aldrich)，於實例154b之條

件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (陽離子) m/e: 616 (M+1)。

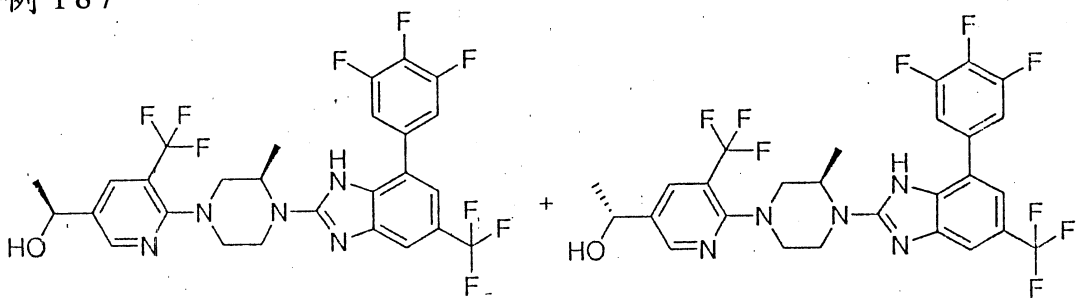
實例186



(1S)-2-甲基-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-2-甲基-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇

取6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.15 mmol, 實例184a)與C_3H_7MgBr (0.09 mL, 0.18 mmol, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 632 (M+1)。

實例187

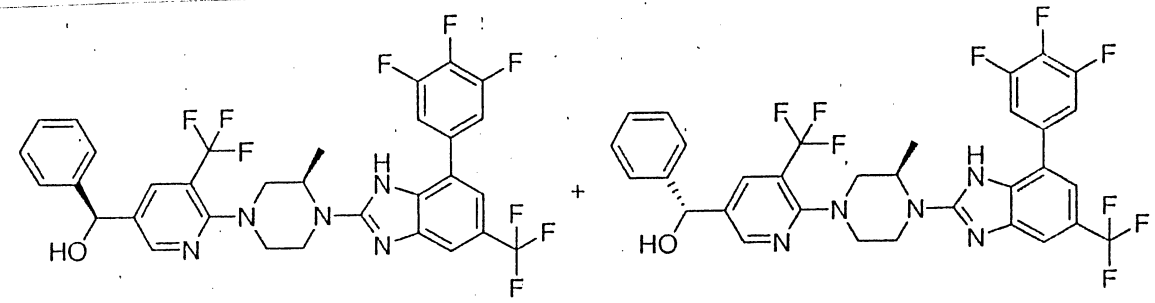


(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯

基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醇

取6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.15 mmol, 實例 184a)之THF(2 mL, Aldrich)與CH_3MgBr(0.06 mL, 0.19 mmol, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS(ESI, 陽離子)m/e: 604 (M+1)。

實例188

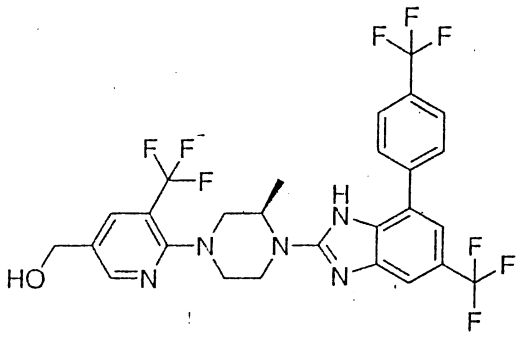


(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-1-苯基-甲醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-I-苯基-甲醇

取6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(88 mg, 0.15 mmol, 實例184a)與C_6H_5MgBr(0.19 mL, 0.19 mmol, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生

標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 666 (M+1)。

實例189



(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇

(a)6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮

取4-溴-6-三氟甲基-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮(562 mg, 2.0 mmol, 實例6a)與4-三氟甲基苯基二羥硼酸(760 mg, 4.0 mmol, Aldrich)，於實例10之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陰離子) m/z: 345 (M-1)。

(b)2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑

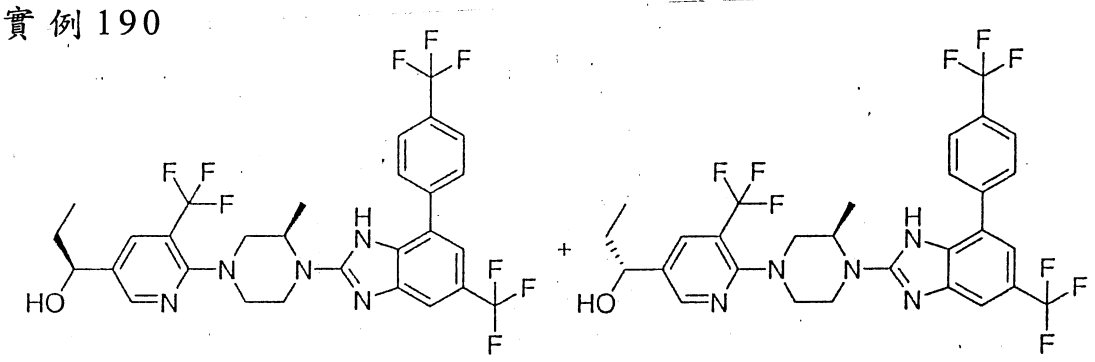
取上述步驟(a)之6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮(8.6 g, 25 mmol)與$POCl_3$(50 mL, Aldrich)，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 364 (M+1)。

(c)(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇

取上述步驟(b)之2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯

基)-1H-苯並咪唑(1.09 g, 3.0 mmol)與{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-六氫吡啡-1-基]-吡啶-3-基}-甲醇(723 mg, 3.0 mmol, 實例183g)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS ESI,(陽離子) m/e: 570 (M+1)。

實例190



(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇

(a)6-{3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛

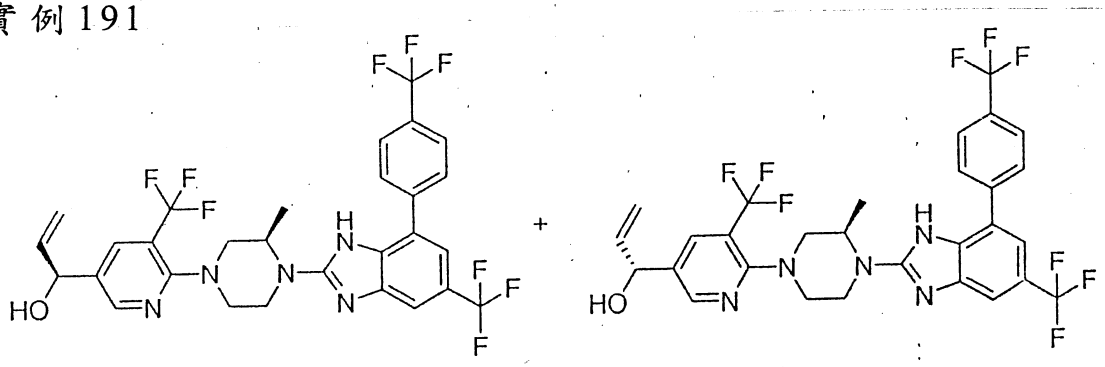
取(6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇(422 mg, 0.7 mmol, 實例189c)與MnO_2(1.22 g, 14 mmol, Aldrich)，於實例154a之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS ESI, 陽離子m/e: 602 (M+1)。

(b)(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基

-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-1-醇

取上述步驟(a)之6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(90 mg, 0.15 mmol)與C_2H_5MgBr(0.19 mL, 0.19 mmol, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 632 (M+1)。

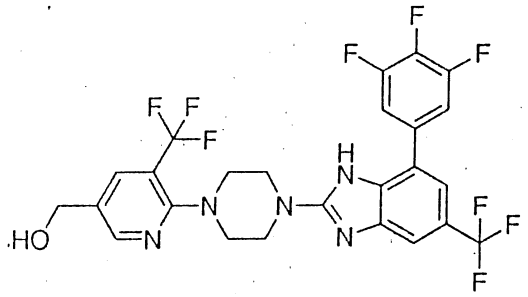
實例191



(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-2-烯-1-醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-丙-2-烯-1-醇

取6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(90 mg, 0.15 mmol, 實例190a)與C_2H_3MgBr(0.19 mL, 0.19 mmol, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 630 (M+1)。

實例192



(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡呯-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

(a)4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯

取1-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯(3.4 g, 11 mmol, 實例143a)與二碳酸二-第三丁酯，於實例182之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e:310 (M-Bu+1)。

(b)4-[5-(2-甲氧基羰基-乙烯基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(a)之4-(5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯(3.7 g, 9.0 mmol)與丙烯酸甲酯，於實例183d之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 316 (M-Bu+1)。

(c)4-(5-甲醯基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(b)之4-[5-(2-甲氧基羰基-乙烯基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-六氫吡呯-1-羧酸第三丁酯(2.5 g, 6.0 mmol)與OsO_4(1.9 mL, 0.3 mmol, Aldrich)反應，產生二醇中間物，經$Pb(OAc)_4$(3.19 g, 7.2 mmol, Aldrich)，於實例183e之條件

下處理，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 260(M-Bu+1)。

(d)4-(5-羥甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯

取上述步驟(c)之4-(5-甲醯基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(1.44 g, 4.0 mmol)與$NaBH_4$(180 mg, 4.8 mmol, Aldrich)，於實例183f之條件下反應，產生標題化合物之膠狀物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 262 (M-Bu+1)。

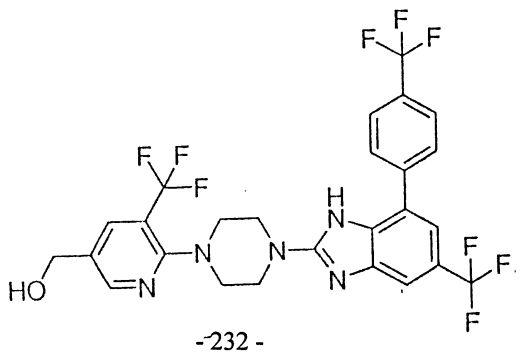
(e)(6-六氫吡咔-1-基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇

取上述步驟(d)之4-(5-羥甲基-3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡咔-1-羧酸第三丁酯(1.08 g, 3.0 mmol)與TFA(10 mL, Aldrich)，於實例183g之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 262 (M+1)。

(f)(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡咔-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

取含上述步驟(e)之(6-六氫吡咔-1-基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇(131 mg, 0.5 mmol)與2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(175 mg, 0.5 mmol, 實例51b)之EtOH(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 576 (M+1)。

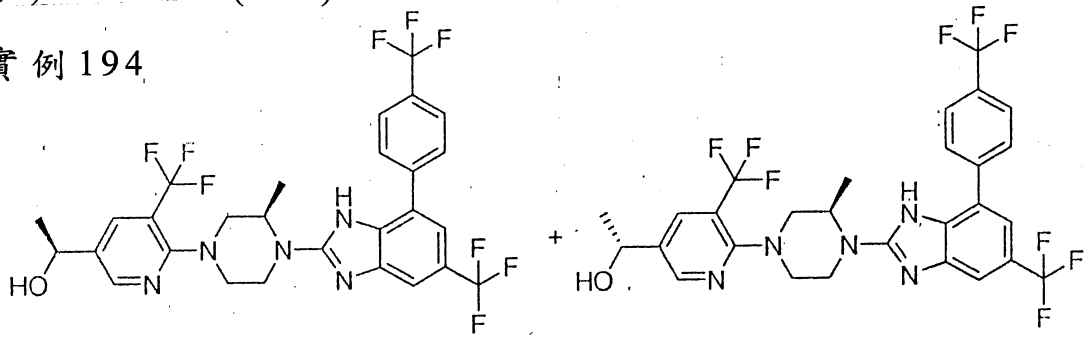
實例193



(5-三氟甲基-6-{4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-吡啶-3-基)-甲醇

取含(6-六氫吡啡-1-基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲醇(131 mg, 0.5 mmol, 實例192e)與2-氯-6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(181 mg, 0.5 mmol, 實例189b)之EtOH(2 mL)混合物，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 590 (M+1), (ESI,陰離子)m/z: 588 (M-1)。

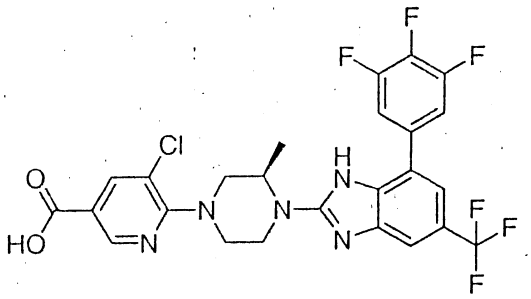
實例194



(1S)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醇與(1R)-1-(6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙醇

取6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(90 mg, 0.15 mmol, 實例190a)與CH_3MgBr (0.07 mL, 0.19 mmol, Aldrich)，於實例154b之條件下反應，產生標題化合物，為非對映異構物之混合物。MS (ESI, 陽離子) m/e: 618 (M+1)。

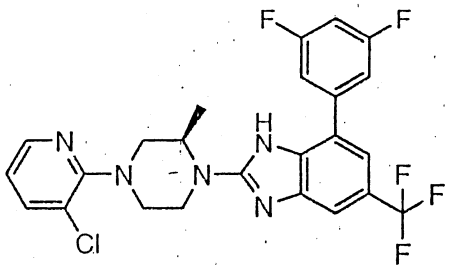
實例195



5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-菸酸

取含5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-三氟甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-六氫吡啡-1-基}-菸酸甲酯(58 mg, 0.1 mmol, 實例178c)與1N NaOH(0.11 mL)之THF(1 mL)混合物於50℃下攪拌16小時。添加1N HCl (0.11 mL)，混合物經EtOAc(2 x 20 mL)萃取。合併之有機萃液經鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，與過濾。濾液真空蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化，以10% MeOH/EtOAc溶離，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/e: 570 (M+1)。

實例196

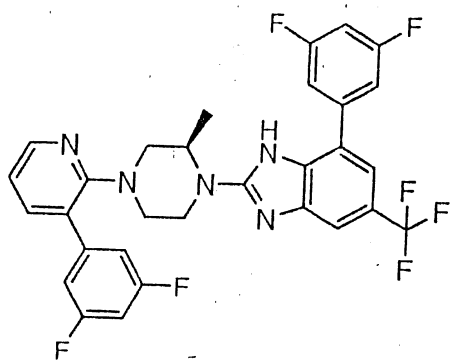


2-[(2R)-4-(3-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-7-(3,5-二氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(95 mg, 0.2 mmol, 實例 77)與3,5-二氟-苯基二羥硼酸(39 mg , 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固

體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 508 (M+1)。

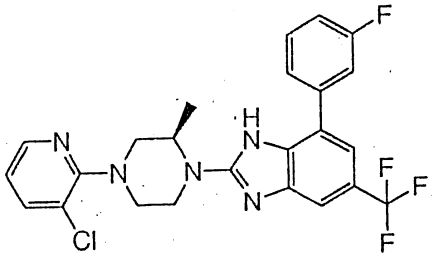
實例197



7-(3,5-二氟-苯基)-2-{(2R)-4-[3-(3,5-二氟-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-六氫吡呯-1-基}-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

標題化合物係呈實例196之反應副產物單離出。MS (ESI, 陽離子) m/z：586 (M+1)。

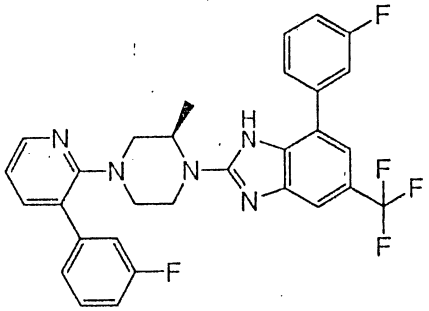
實例198



2-[(2R)-4-(3-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-7-(3-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑 (95 mg, 0.2 mmol, 實例77)與3-氟-苯基二羥硼酸(35 mg , 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 490 (M+1)。

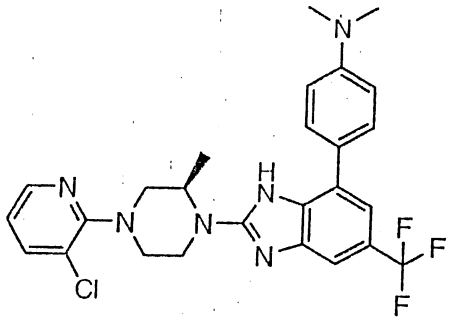
實例199



7-(3-氟-苯基)-2-{(2R)-4-[3-(3-氟-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-六氫吡啡-1-基}-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

標題化合物係呈實例198之反應副產物單離出。MS (ESI, 陽離子) m/z：550(M+1)。

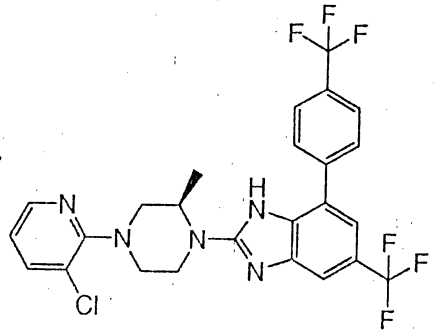
實例200



(4-{2-[(2R)-4-(3-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基}-苯基)-二甲基-胺

取7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑 (95 mg, 0.2 mmol, 實例77)與4-(N,N-二甲基胺基)苯基二羥硼酸(41 mg , 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 515 (M+1)。

實例201

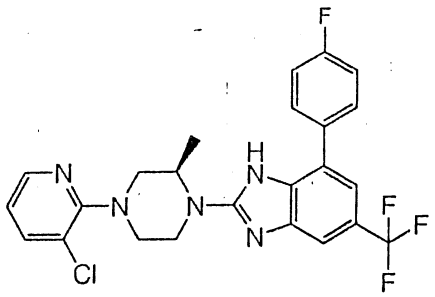


2-[(2R)-4-(3-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡啡-1-基]-5-三氟

甲基-7-(4-三氟甲基-苯基)-1H-苯並咪唑

取7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(95 mg, 0.2 mmol, 實例77)與4-(三氟甲基)苯基二羥硼酸(47 mg, 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 515 (M+1)。

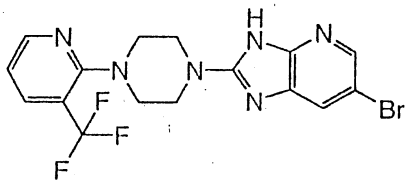
實例202



2-[(2R)-4-(3-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-六氫吡呯-1-基]-7-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑

取7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑(95 mg, 0.2 mmol, 實例77)與4-氟-苯基二羥硼酸(35 mg, 0.25 mmol, Aldrich)，於實例51a之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 490 (M+1)。

實例203



5-溴-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶

(a)6-溴-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮

取含2,3-二胺基-5-溴吡啶(0.94 g, 5 mmol, Aldrich)與二琥珀醯亞胺碳酸酯(1.28 g, 5 mmol, Aldrich)之氯仿(50 mL)混合物回流加熱12小時。真空排除溶劑，殘質自40% EtOAc/己烷中再結晶純化，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 214 (M+1)。

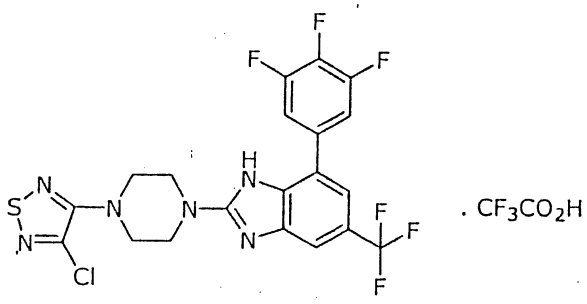
(b)6-溴-2-氯-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

取上述步驟(a)之吡啶-2-酮(1 g, 4.7 mmol)與$POCl_3$，於實例1c之條件下反應，產生標題化合物之褐色固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 232 (M+1)。

(c)5-溴-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶

取上述步驟(b)之咪唑並[4,5-b]吡啶(46 mg, 0.2 mmol)與1-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡哄(69 mg, 0.3 mmol, Maybridge)，於實例3c之條件下反應，產生標題化合物之白色非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z：427 (M+1)。

實例204



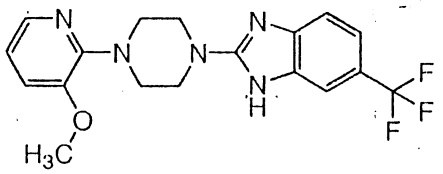
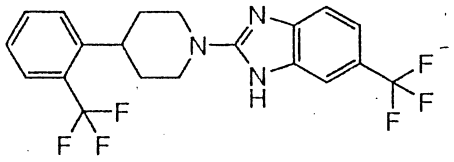
2-[4-(4-氯-[1,2,5]噻唑-3-基)-六氫吡哄-1-基]-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑三氟乙酸鹽

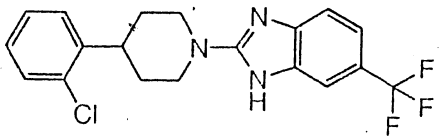
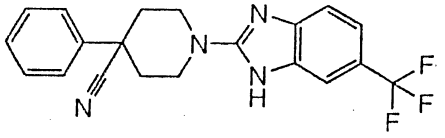
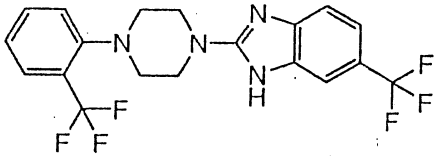
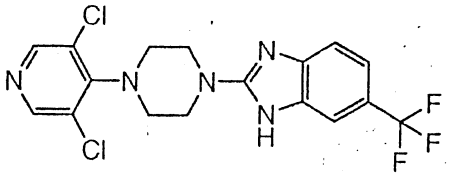
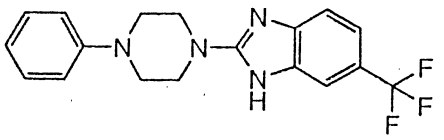
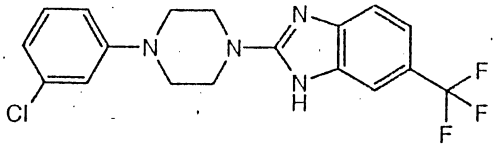
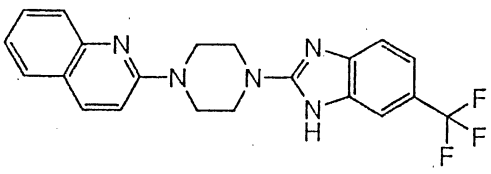
取含3,4-二氯-[1,2,5]噻二唑(30 μL, 0.32 mmol, Aldrich)、

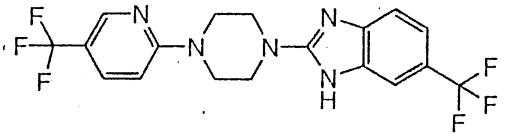
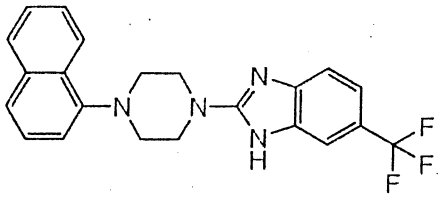
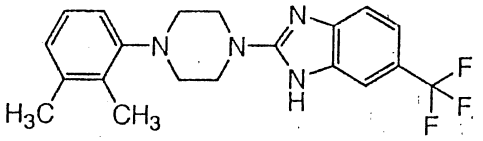
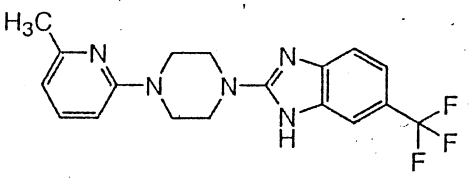
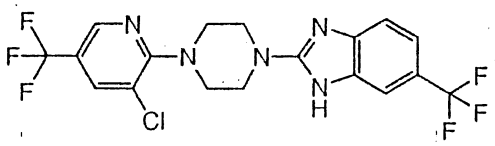
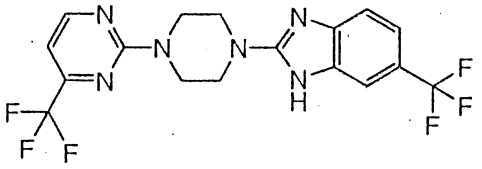
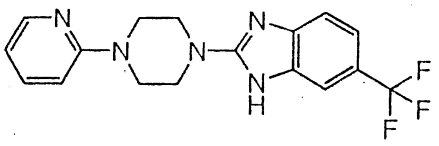
2-六氫吡咁-1-基-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑(65 mg, 0.16 mmol, 實例104a)與N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL, 0.58 mmol)之4:1二噁烷/DMSO(2.5 mL)混合物於190℃之微波合成儀中加熱15分鐘。混合物冷卻至室溫，過濾。濾液真空蒸發，殘質經製備性HPLC純化(梯度溶離：0.1%三氟乙酸之乙腈溶液)，產生標題化合物之非晶形固體。MS (ESI, 陽離子) m/z: 519 (M+1)。

其他實例

表1.下列實例係由2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(實例1c)與市售商品六氫吡咁，實例1d之一般製程製備。

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
205		259	378 (M+1)
206		274-275	414 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
207		221-224	381 (M+1)
208		215-216	371 (M+1)
209		268-269	415 (M+1)
210		非晶型固體	416 (M+1)
211		非晶型固體	347 (M+1)
212		非晶型固體	381 (M+1)
213		非晶型固體	398 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
214		214	416 (M+1)
215		258-261	397 (M+1)
216		272-273	375 (M+1)
217		非晶型固體	362 (M+1)
218		非晶型固體	450 (M+1)
219		非晶型固體	417 (M+1)
220		245	348 (M+1)

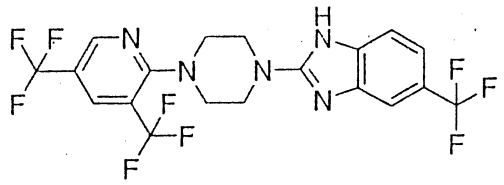
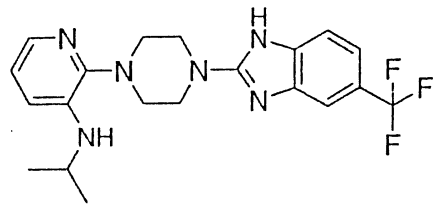
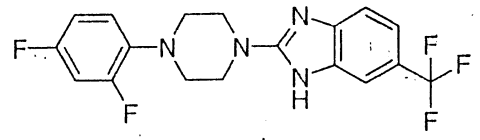
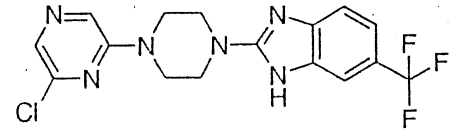
實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
221		非晶型固體	484 (M+1)
222		非晶型固體	405 (M+1)
223		非晶型固體	383.4
224		非晶型固體	383.6

表2.下列實例係由2-六氫吡咯-1-基-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(實例2a)與市售商品試劑，依據實例2b與/或實例3a之一般製程製備。

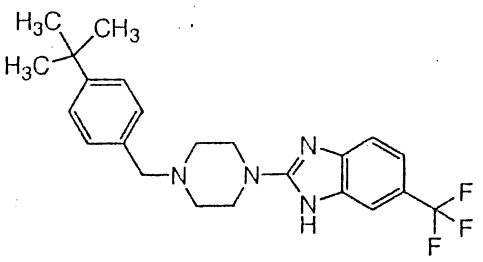
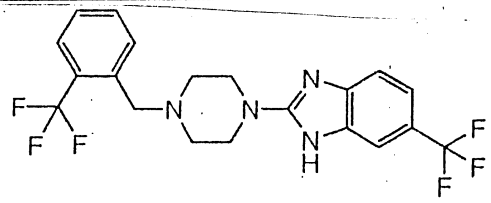
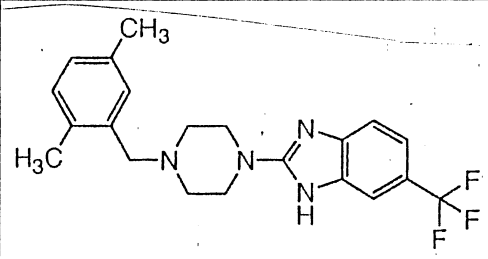
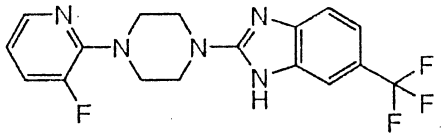
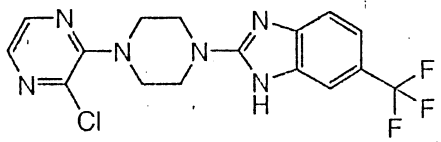
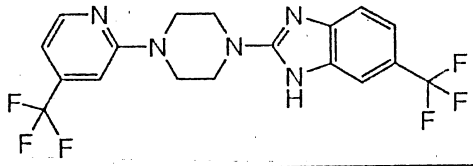
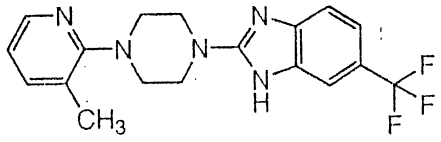
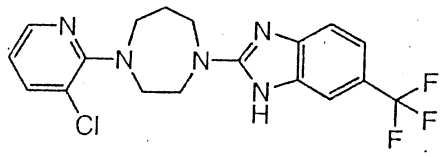
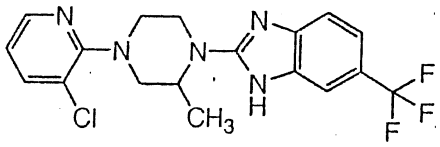
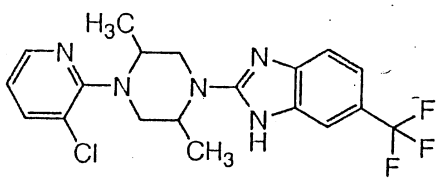
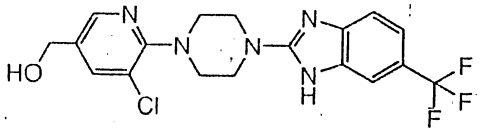
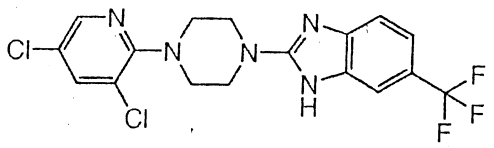
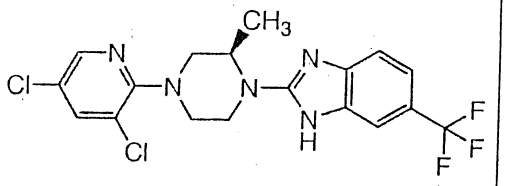
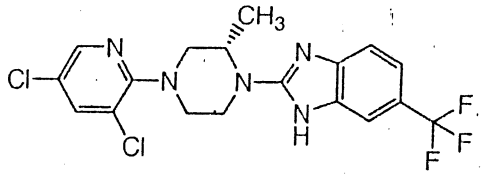
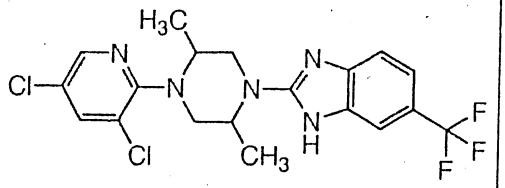
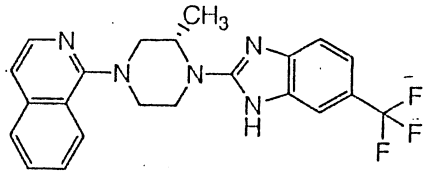
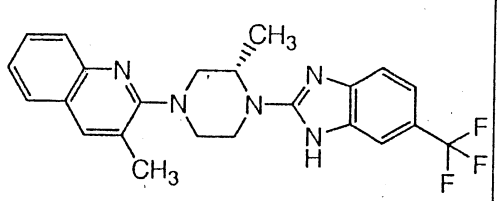
實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
225		209-211	417 (M+1)
226		242-244	429 (M+1)
227		非晶型固體	389 (M+1)
228		非晶型固體	366 (M+1)
229		非晶型固體	383 (M+1)
230		非晶型固體	416 (M+1)
231		非晶型固體	362 (M+1)

表3.下列實例係由市售商品2-氯吡啶、六氫吡咔與2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(實例1c)，依據實例9之一般製程製備。

實例	結構式	熔點(℃)	M.S.(ESI) *m/z*
232		非晶型固體	396 (M+1)
233		186-188	396 (M+1)
234		179-181	410 (M+1)
235		162-165	412 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S.(ESI) *m/z*
236		129-131	416 (M+1)
237		184-189	430 (M+1)
238		183-188	430 (M+1)
239		151-153	444 (M+1)
240		187-190	411 (M+1)
241		154	426 (M+1)

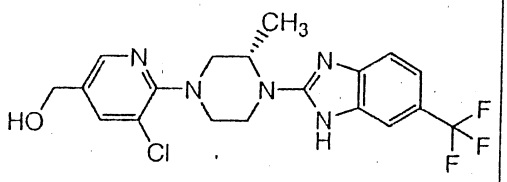
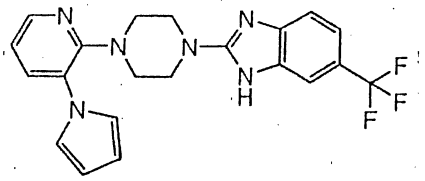
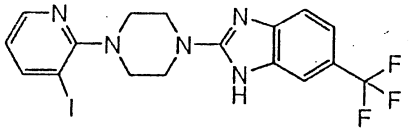
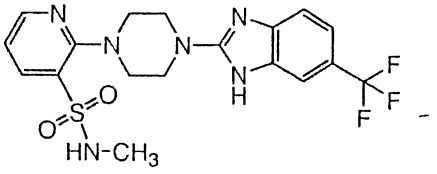
實例	結構式	熔點(℃)	M.S.(ESI) *m/z*
242		181	426 (M+1)
243		非晶型固體	413 (M+1)
244		非晶型固體	474 (M+1)
245		非晶型固體	441 (M+1)

表4.下列實例係由市售商品2-氯吡啶、六氫吡咔與4-溴-2-氯-6-三氟甲基-1H-苯並咪唑(實例6b)，依據實例9之一般製程製備。

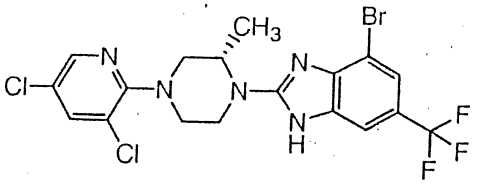
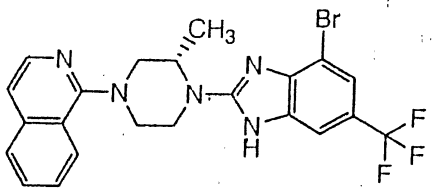
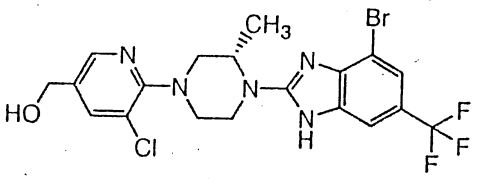
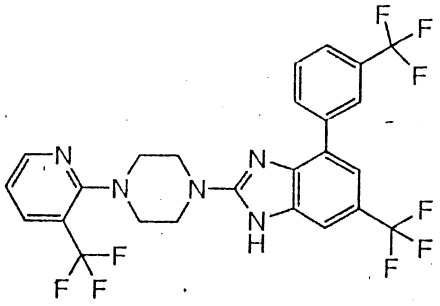
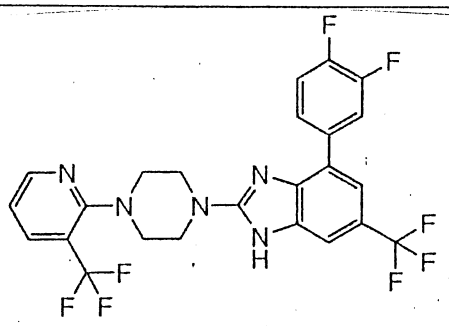
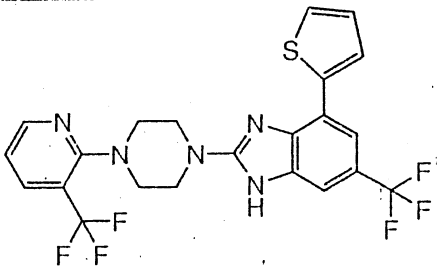
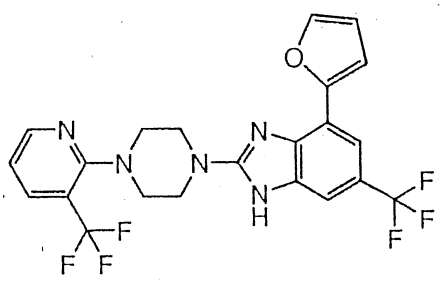
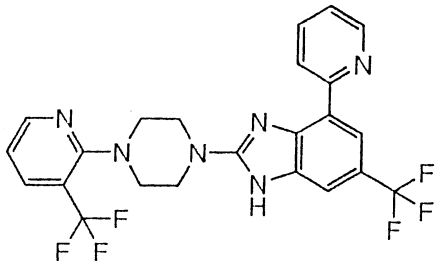
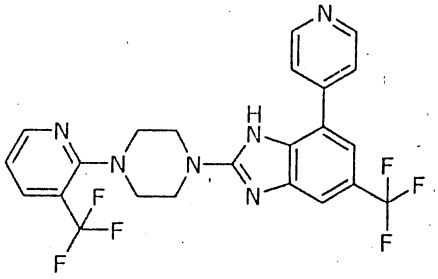
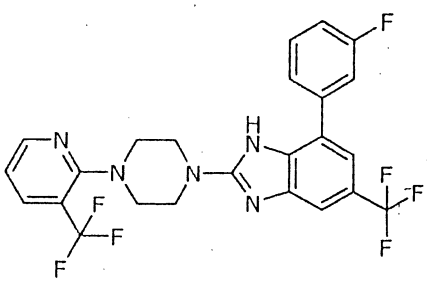
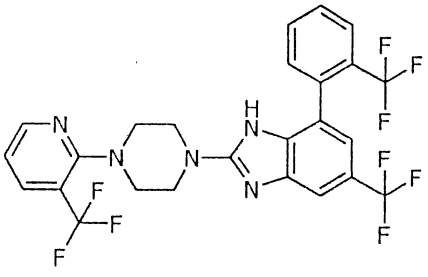
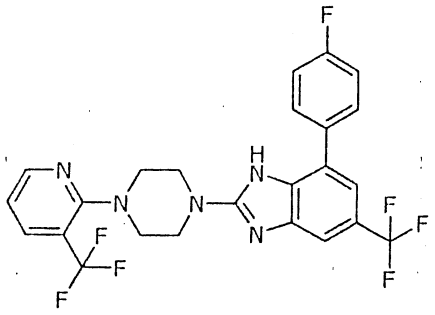
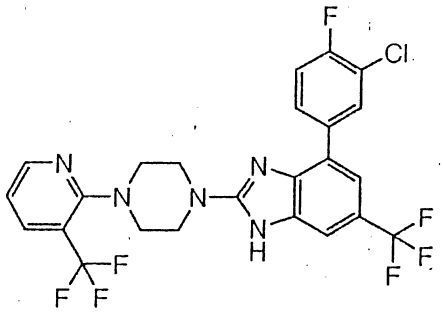
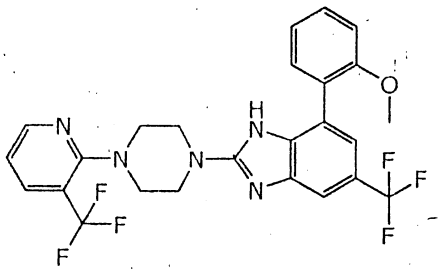
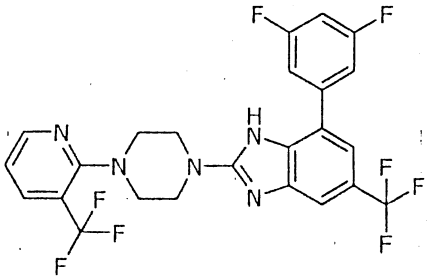
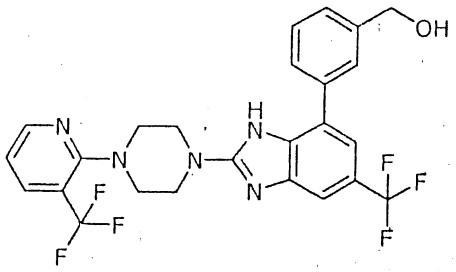
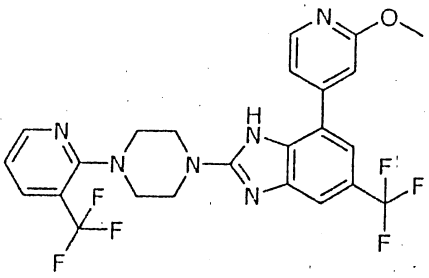
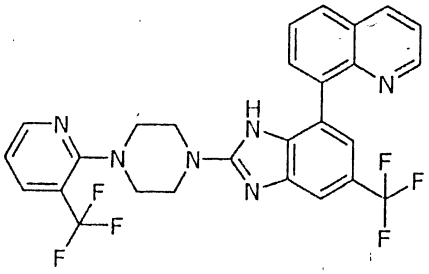
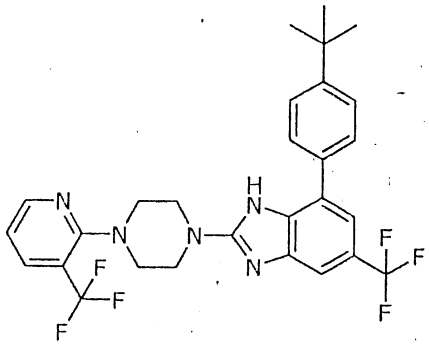
實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
246		127-130	510 (M+1)
247		178-181	492 (M+1)
248		175	506 (M+1)

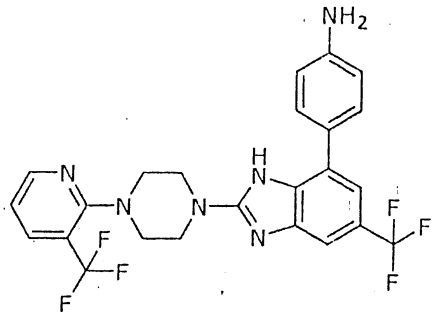
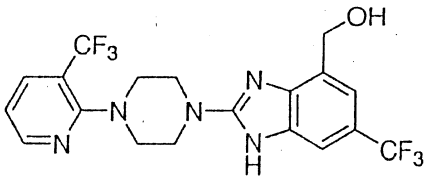
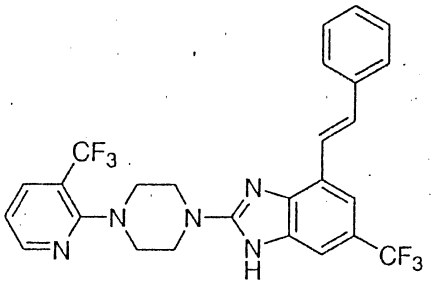
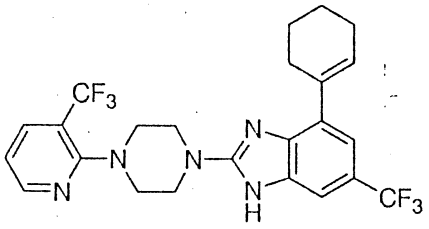
表5.下列實例係由市售商品二羥硼酸、4-溴-6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-1H-苯並咪唑(實例7)及以$Pd(PPh_3)_4$或$PdCl_2(PPh_3)_2$為觸媒，類似實例10或實例51a之一般製程製備。

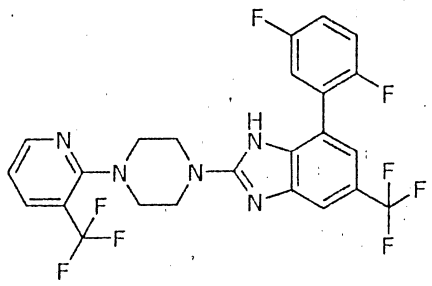
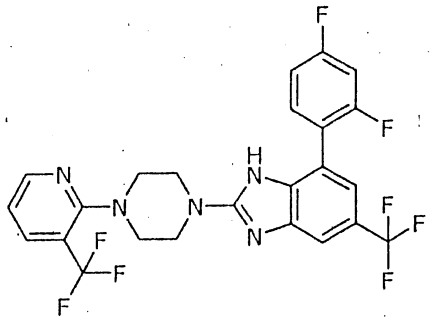
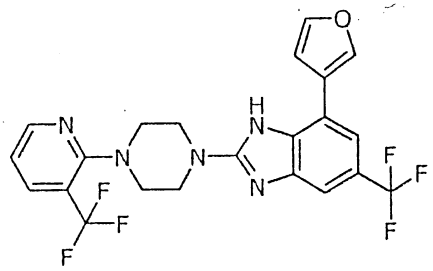
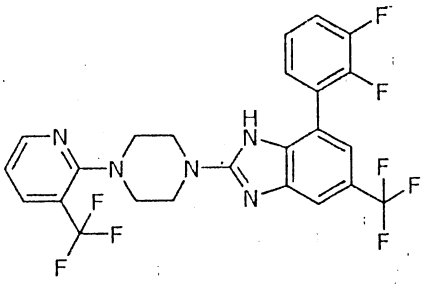
實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
249		非晶型固體	560 (M+1)
250		非晶型固體	528 (M+1)
251		非晶型固體	498 (M+1)
252		非晶型固體	482 (M+1)

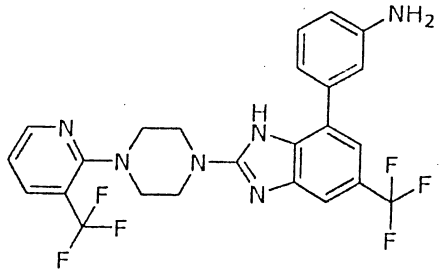
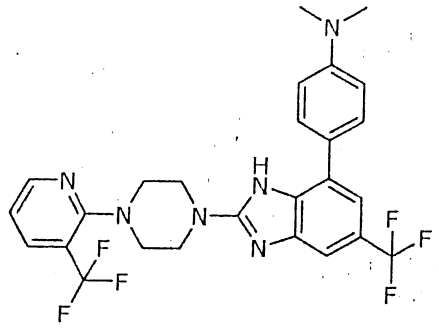
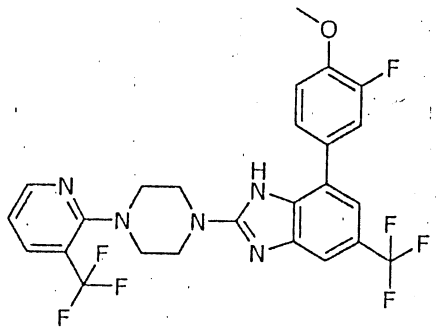
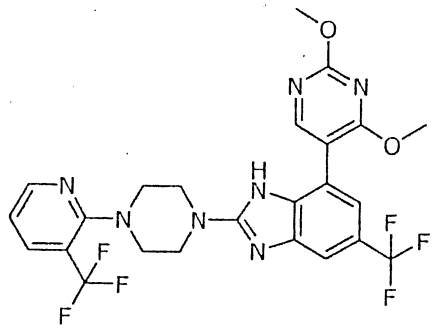
實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
253		非晶型固體	493 (M+1)
254		非晶型固體	493 (M+1)
255		非晶型固體	510 (M+1)
256		非晶型固體	560 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
257		非晶型固體	510 (M+1)
258		非晶型固體	544 (M+1)
259		非晶型固體	522 (M+1)
260		非晶型固體	528 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
261		非晶型固體	522 (M+1)
262		非晶型固體	523 (M+1)
263		非晶型固體	543 (M+1)
264		非晶型固體	548 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
277		非晶型固體	507 (M+1)
278		180-212 (decomp.)	522 (M+1)
279		117.9-118	518 (M+1)
280		180-183	496 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
273		非晶型固體	528 (M+1)
274		非晶型固體	528 (M+1)
275		非晶型固體	482 (M+1)
276		非晶型固體	528 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
269		非晶型固體	507 (M+1)
270		非晶型固體	535 (M+1)
271		非晶型固體	540 (M+1)
272		非晶型固體	554 (M+1)

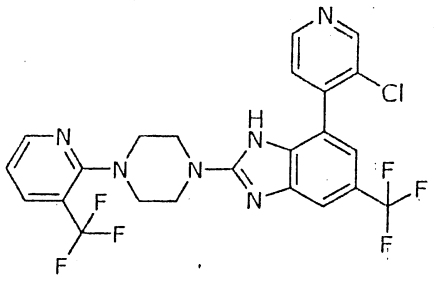
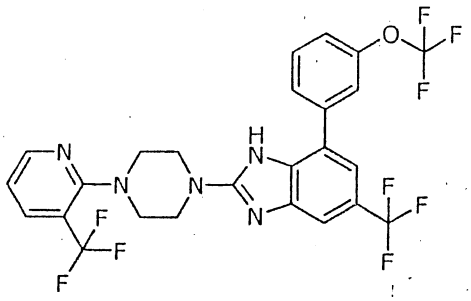
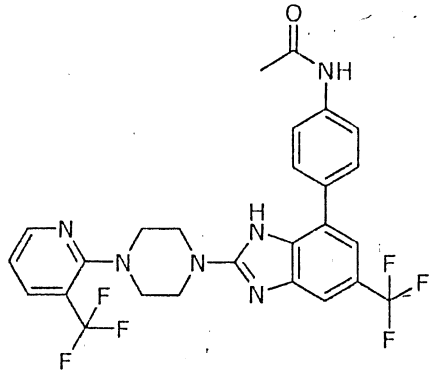
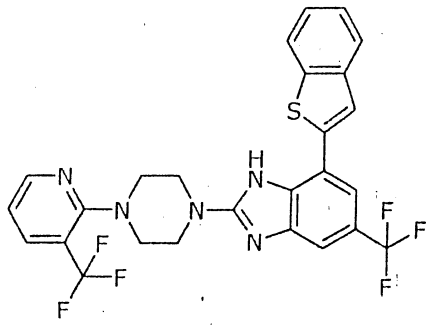
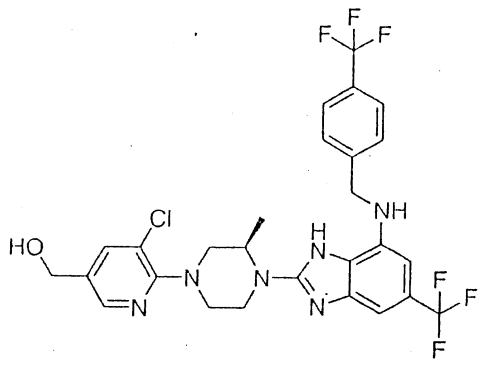
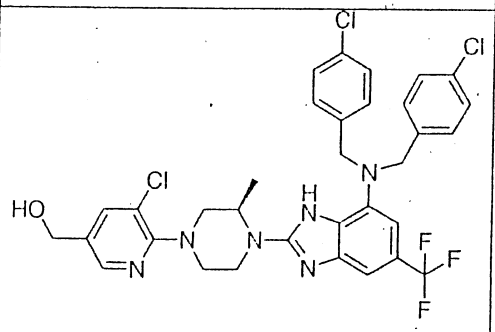
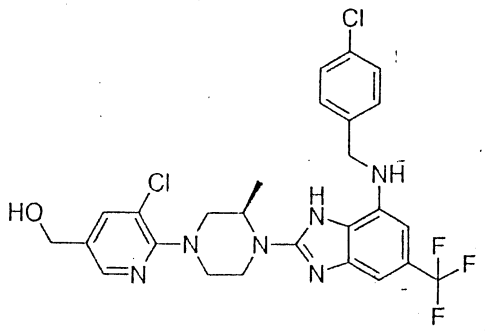
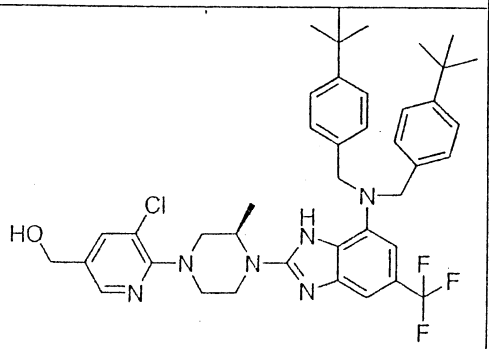
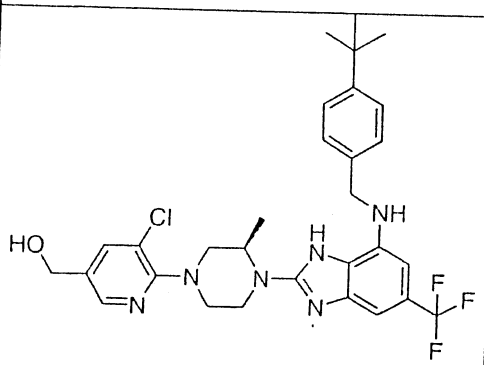
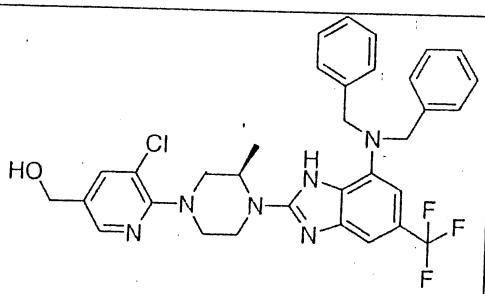
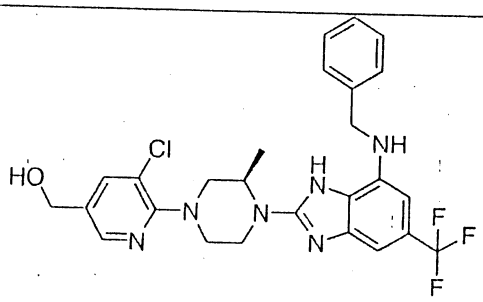
實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
265		非晶型固體	527 (M+1)
266		非晶型固體	576 (M+1)
267		非晶型固體	549 (M+1)
268		非晶型固體	548 (M+1)

表6.下列實例係由市售醛商品與{6-[(3R)-4-(7-胺基-5-三氟甲基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基-六氫吡咔-1-基]-5-氯-吡啶-3-基}-甲醇(實例175b)，類似實例179之一般製程製備。

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
281		非晶型固體	599 (M+1)
282		非晶型固體	691 (M+1)
283		非晶型固體	565 (M+1)
284		非晶型固體	733 (M+1)

實例	結構式	熔點(℃)	M.S. (ESI) *m/z*
285		非晶型固體	587 (M+1)
286		非晶型固體	621 (M+1)
287		非晶型固體	621 (M+1)

辣椒素於初級背根神經節神經元中誘發Ca^{2+}流入

自按計畫受孕，最後經麻醉之Sprague-Dawley大老鼠(Charles River,Wilmington, MA)取出19天大之胚胎(El9)背根神經節(DRG)，收集在冰冷之L-15培養基中(Life Technologies, Grand Island, NY)(含5%加熱去活性之馬血清(Life Technologies))。隨後使用木瓜蛋白酶解離系統

200418807

(Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ)解離DRG形成單一細胞懸浮液。解離之細胞於200 x g下離心5分鐘，集結成塊後，再懸浮於EBSS(含1 mg/ml卵類黏蛋白抑制劑、1 mg/ml卵清蛋白與0.005% DNase)中。細胞懸浮液經含10 mg/ml卵類黏蛋白抑制劑、10 mg/ml卵清蛋白之梯度溶液，於200 x g下離心6分鐘，以去除細胞碎片;經88 μm尼龍篩網(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)過濾排除任何結塊。採用細胞計數器計算細胞數，接種細胞至塗覆聚鳥胺酸100 μg/ml (Sigma)與小白鼠昆布胺酸1 μg/ml (Life Technologies)之含完全培養基之96孔分析板中，每孔10 x 10^3個細胞。完全培養基係由最基本培養基(MEM)與漢氏(Ham's) F12(1:1)、青黴素(100 U/ml)與鏈黴素(100 μg/ml)及神經生長因子(10 ng/ml)、10%加熱去活性之馬血清(Life Technologies)組成。培養基保持在37℃、5% CO_2與100%濕度下，為了控制非神經元細胞之生長，培養基中包含5-氟-2'-去氧尿嘧啶核苷(75 μM)與尿嘧啶核苷(180 μM)。於此等細胞分析法中使用辣椒素刺激(0.01-10 μM)或酸刺激(添加30mM Hepes/Mes，緩衝至pH 4.1)活化VR1。亦於分析法中測試化合物，以分析其於VR1之促效劑性質。

辣椒素擷抗劑分析法:取E-19 DRG細胞之5天培養物與一系列VR1擷抗劑濃度，於HBSS(補充BSA 0.1 mg/ml與1 mM Hepes之pH 7.4漢克氏(Hanks)緩衝生理食鹽水溶液)中，於37℃下培養15分鐘。細胞隨後接受VR1促效劑(即辣椒素200nM)，於含0.1 mg/ml BSA、15 mM Hepes之pH 7.4活化緩

衝液及含10 μCi/ml $^{45}Ca^{2+}$(Amersham)之漢氏(Ham's)F12於37℃下處理2分鐘。

酸擷抗劑分析法:化合物與E-19 DRG細胞預培養2分鐘後，添加鈣-45之30 mM Hepes/Mes緩衝液(最終分析液pH 5)，然後靜置2分鐘後，洗除化合物。最終45Ca(Amersham CES3-2mCi)為10 μCi/mL。

促效劑分析法:化合物與E-19 DRG細胞於鈣-45之存在下培養2分鐘後，洗除化合物。最終$^{45}Ca^{2+}$(Amersham CES3-2mCi)為10 μCi/mL。

化合物洗除法與分析法:繼功能分析法之後，立即使用ELX405分析板洗滌器(Bio-Tek Instruments Inc.)洗滌分析板。以不含Mg2+/Ca2+，含0.1 mg/mL BSA之PBS洗滌3次。每次洗滌之間均吸淨。採用MicroBeta Jet (Wallac Inc.)讀取分析板讀數。然後使用適當計算法計算化合物活性。

$^{45}Ca^{2+}$分析法

採用於CMV發動子下穩定表現人類VR1或大老鼠VR1之中國倉鼠卵巢細胞株分析化合物。細胞可於生長培養基中培養，於70%融合度下，使用胰蛋白酶進行例行傳代，先塗覆在分析板上24 小時後，才分析化合物。

可能之生長培養基:

DMEM，高葡萄糖(Gibco 11965-084)。

10%透析之血清(Hyclone SH30079.03)。

1X非必需胺基酸(Gibco 11140-050)。

1X麩醯胺-Pen-Strep (Gibco 10378-016)。

健大黴素，450 μg/mL(Gibco 10131-035)。

於100% DMSO中稀釋化合物，於幾種濃度之對數單位[40 μM-2pM]下測試活性。化合物可進一步於HBSS緩衝液(pH 7.4)(0.1 mg/mL BSA)中稀釋後，才分析。最終DMSO濃度為0.5%。每個分析板以僅使用緩衝液及已知之擷抗劑化合物(卡巴平(capsazepine)或一種已說明之VR1擷抗劑)作為對照組。

此等細胞分析法中係使用辣椒素刺激(0.1-1 μM)或酸刺激(添加30 mM Hepes/Mes，緩衝至pH 4.1)活化VR1。亦於分析法中測試化合物，以分析其於VR1之促效劑性質。

辣椒素擷抗劑分析法:化合物可與細胞(表現人類或大老鼠VR1)預培養2分鐘後，添加鈣45與辣椒素，然後再靜置2分鐘後，洗除化合物。辣椒素(0.5 nM)可含在漢氏F12 (0.1 mg/mL BSA、15 mM Hepes，pH 7.4)中添加。最終^{45}Ca(Amersham CES3-2mCi)為10 μCi/mL。

酸擷抗劑分析法:化合物可與細胞(表現人類或大老鼠VR1)預培養2分鐘後，添加含鈣45之30 mM Hepes/Mes緩衝液(最終分析法pH 5)，然後再靜置2分鐘後，洗除化合物。最終^{45}Ca(Amersham CES3-2mCi)為10 μCi/mL。

促效劑分析法: 化合物可與細胞(表現人類或大老鼠VR1)於鈣-45之存在下培養2分鐘後，洗除化合物。最終^{45}Ca(Amersham CES3-2mCi)為10 μCi/mL。

化合物洗除法與分析法:繼功能分析法之後，立即使用ELX405分析板洗滌器(Bio-Tek Instruments Inc.)洗滌分析

板。以不含Mg^{2+}/Ca^{2+}，含0.1 mg/mL BSA之PBS洗滌3次。每次洗滌之間均吸淨。採用MicroBeta Jet (Wallac Inc.)讀取分析板讀數。然後使用適當計算法計算化合物活性。

適用之核酸序列與蛋白質可參見美國專利案Nos.6,335,180、6,406,908與6,239,267，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

處理類香草醇-受體-疾病，如：急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變時，本發明化合物可經口、非經腸式、經吸入噴霧、經直腸或局部投與含有一般醫藥上可接受之載劑、輔劑與媒劑之單位劑量調配物。本文所採用非經腸式一詞意指經皮下、經靜脈內、經肌內、經胸骨內、輸液技術或經腹膜內。

本文中疾病與病變之處理法亦包括預防性投與本發明化

合物、其醫藥上可接受之鹽或醫藥組合物給被認為需要此等預防性處理之個體(亦即動物，以哺乳動物較佳，以人類最佳)，例如：，疼痛、發炎，等等。

使用本發明化合物與/或組合物處理類香草醇-受體所媒介疾病、癌症與/或高血糖之劑量療程係依據多種因素而定，包括疾病種類、患者之年齡、體重、性別、醫學病症、病症嚴重性、投藥途徑及所使用之特定化合物。因此，劑量療程可有很大變化，但可採用標準方法例行決定。劑量為每公斤體重每天約0.01 mg至30 mg，較佳為約0.1 mg至10 mg/kg，更佳約0.25 mg至1 mg/kg，即適用於本文所揭示之所有方法。

本發明之醫藥活性化合物可依據一般藥學方法處理，製成投與患者(包括人類與其他哺乳動物)之藥劑。

經口投藥時，醫藥組合物可呈例如：膠囊、錠劑、懸浮液或液體。醫藥組合物最好呈含有指定量活性成分之單位劑型。例如：此等之活性成分含量可為約1至2000 mg，較佳為約1至500 mg，更佳為約5至150 mg。適合人類或其他哺乳動物之每日劑量可隨患者之條件有很大變化，但仍可採用例行方法決定。

活性成分亦可呈使用合適載劑(包括生理食鹽水、右旋糖或水)之組合物注射投藥。非經腸式之每日劑量療程為每公斤體重約0.1 mg至30 mg，較佳為約0.1 mg至10 mg/kg，更佳約0.25 mg至1 mg/kg。

注射製劑，如：無菌注射用水性或油性 懸浮液，可依據

已知方式，使用合適勻散劑或濕化劑與懸浮劑調配。無菌之注射製劑亦可為含於無毒性非經腸式可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，例如：1,3-丁二醇溶液。可接受之媒劑與溶劑中，可使用水、林格氏溶液(Ringer's solution)、與等張性氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌之固定油類作為溶劑或懸浮介質。此目的可使用任何品牌之固定油類，包括合成之單或二-甘油酯。此外，脂肪酸如：油酸亦均適用於製備注射劑

經直腸投藥之栓劑製法為混合藥劑與於室溫下呈固態，但於直腸溫度下卻呈液態之合適之無刺激性賦形劑，如：可可奶油與聚乙二醇，因此將會於直腸中融化釋出藥物。

本發明化合物之合適活性成分局部劑量為0.1 mg至150 mg，每天投與1至4次，以1或2次較佳。局部投藥時，活性成分可占調配物0.001%至10% w/w，例如：1%至2%重量比，但可高達10% w/w，但不超過5% w/w較佳，以占調配物0.1%至1%更佳。

適合局部投藥之調配物包括適合滲透皮膚之液體或半液體製劑(例如：擦劑、洗液、油膏、乳霜或糊劑)與適合投藥至眼睛、耳朵或鼻子之滴劑。

本發明投藥時，通常併用一種或多種適合指定投藥途徑之輔劑。化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉、烷酸之纖維素酯類、硬脂酸、滑石、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸與硫酸之鈉與鈣鹽、金合歡膠、明膠、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶、與/或聚乙烯醇混合，壓錠或包埋後，供一般投藥用。或者，本

發明化合物可溶於生理食鹽水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、花生油、棉籽油、芝麻油、黃耆膠與/或多種不同緩衝液中。其他輔劑與投藥模式係相關技藝已知者。載劑或稀釋劑可包含定時釋放之材料，如：單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，可單獨使用或與蠟組合使用，或相關技藝已知之其他材料。

醫藥組合物可製成固體型式(包括粒劑、散劑或栓劑)或液體形式(例如：溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可進行一般醫藥操作法，如：殺菌與/或可包含一般輔劑，如：防腐劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、緩衝劑，等等。

經口投藥之固體劑型可包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑與粒劑。此等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑混合，如：蔗糖、乳糖或澱粉。此等劑型亦可在一般操作中包括除了惰性稀釋劑以外之其他物質，例如：潤滑劑，如：硬脂酸鎂。膠囊、錠劑與丸劑之劑型亦可包含緩衝劑。錠劑與丸劑亦可使用腸溶性包依製備。

經口投藥用液體劑型可包括醫藥上可接受之乳液、溶液、懸浮液、糖漿、酏劑，其中包含相關技藝上常用之惰性稀釋劑，如：水。此等組合物亦可包含輔劑，如：濕化劑、甜味劑、調味劑與香料。

本發明化合物可擁有一個或多個不對稱碳原子，因此可呈光學異構物型及其消旋或非消旋混合物。光學異構物之製法為依據一般方法解析消旋混合物，例如：形成非對映異構性鹽類、以光學活性酸或鹼處理。適當酸實例為酒石

酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸與樟腦磺酸，然後結晶分離非對映異構物之混合物，自此等鹽類中釋出光學活性鹼。另一種分離光學異構物之方法涉及選用對掌性層析管柱，儘可能分離對映異構物。另一種方法涉及由本發明化合物與活化型之純光學性酸或純光學性異氰酸酯反應，合成共價非對映異構性分子。所合成之非對映異構物可依據一般方法分離，如：層析法、蒸餾法、結晶法或昇華法，然後水解釋出純對映異構性化合物。本發明光學活性化合物同樣可使用活性起始物製得。此等異構物可呈游離酸、游離鹼、酯或鹽型。

同樣地，本發明化合物亦可呈異構物型，亦即相同分子式，但其中原子之相對排列不同。特定言之，本發明化合物之伸烷基取代基通常且最好依此等各基團之定義指示排列及嵌入分子中。由左向右讀數。然而，有時候，習此相關技藝之人士咸了解，本發明化合物有可能製成取代基取向與分子中其他原子相反之化合物。亦即，所嵌入之取代基可能與上述相同，但其嵌入分子中之取向則相反。習此相關技藝之人士咸了解，本發明化合物之此等異構型均在本發明之範圍內。

本發明化合物可呈無機或有機酸所衍生之鹽型使用。該鹽類包括(但不限於)下列：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡糖酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸

鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、2-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽與十一碳烷酸鹽。此外，含鹼性氮基團可經如：低碳數烷基鹵化物試劑四級化，如；甲基、乙基、丙基與丁基氯化物、溴化物與碘化物;二烷基硫酸酯，如：二甲基、二乙基、二丁基與二戊基硫酸酯、長鏈鹵化物如：癸基、月桂基、肉豆蔻基與硬脂基氯化物、溴化物與碘化物、芳烷基鹵化物，如：苯甲基與苯乙基溴化物，等等。藉以得到水或油可溶或可勻散之產物。

可用於形成醫藥上可接受之酸加成鹽之酸類實例包括無機酸如：鹽酸、硫酸與磷酸，及有機酸如：草酸、馬來酸、琥珀酸與檸檬酸。其他實例包括與鹼金屬或鹼土金屬形成之鹽類，如：鈉、鉀、鈣或鎂，或與有機鹼形成鹽類。

本發明範圍亦包括含羧酸或羥基之基團之醫藥上可接受之酯，包括本發明化合物之代謝不安定之酯或其前藥型。代謝不安定之酯係指可提高該化合物之相應非酯化型之血中濃度且延長其藥效之化合物。前藥指投藥時不呈活性型之分子，但經過活體內活性或生物轉形作用，如：代謝作用，例如：酵素性或水解性裂解，可轉呈醫療活性之型式。有關涉及酯之前藥之一般討論可參見Svensson與Tunek之Drug Metabolism Reviews 165 (1988)與 Bundgaard之

Design of Prodrugs, Elsevier (1985)。受遮蔽之羧酸根陰離子實例包括多種酯，如：烷基酯(例如：甲酯、乙酯)、環烷基酯(例如：環己基酯)、芳烷基酯(例如：苯甲基酯、對甲氧基苯甲基酯)與烷基羰氧烷基酯(例如：特戊醯氧甲基酯)。胺之遮蔽法為呈芳羰氧基甲基取代之衍生物，其於活體內經酯酶裂解，釋出游離藥物與甲醛(Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。此外，含酸性NH基團之藥物如：咪唑、亞胺、吲哚，等等，其已使用N-醯氧甲基遮蔽(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。羥基呈酯與醚型遮蔽。EP 039,051 (Sloan與Little, 4/11/81)揭示曼尼希鹼(Mannich-base)羥基肪酸前藥，其製法與用途。本發明化合物之酯類可包括例如：甲酯、乙酯、丙酯與丁酯，及由酸性部份基團與含羥基部份基團之間形成之其他合適酯類。代謝不安定之酯類可包括例如：甲氧基甲酯、乙氧基甲酯、異丙氧基甲酯、α-甲氧基乙酯，如：α-((C1-C4)烷基氧)乙基酯，例如：甲氧基乙酯、乙氧基乙酯、丙氧基乙酯、異丙氧基乙酯，等等；2-氧代-1,3-二氧戊烯環-4-基甲基酯，如：5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊烯環-4-基甲基酯，等等；C1-C3烷基硫甲基酯，例如：甲基硫甲酯、乙基硫甲酯、異丙基硫甲酯，等等；醯基氧甲基酯，例如：特戊醯氧甲基酯、α-乙醯氧甲基酯，等等；乙氧羰基-1-甲基酯；或α-醯氧基-α-取代之甲基酯，例如：α-乙醯氧乙基酯。

此外，本發明化合物可呈結晶固體，其係自一般溶劑中結晶，如：乙醇、N,N-二甲基-甲醯胺，等等。因此，本發

明化合物之結晶型可呈母化合物或其醫藥上可接受之鹽之多晶型、溶合物與/或水合物。所有此等型式同樣均在本發明範圍內。

雖然本發明化合物可呈單獨活性醫藥劑投藥，但亦可與一種或多種本發明化合物或其他製劑組合使用。當呈組合投藥時，醫療劑可調配物成分開之組合物，於相同或相異時間投藥，或醫療劑可調配物成單一組合物投藥。

上述僅供說明本發明，並無意將本發明限制在所揭示之化合物中。習此相關技藝之人士咸了解，可在附錄之申請專利範圍所定義之本發明範圍與性質內進行變化與修改。

習此相關技藝之人士由上述說明即可了解本發明之基本特性且可在不偏離其精神與範圍內配合多種不同用途與條件進行多種不同變化與修改。

伍、中文發明摘要：

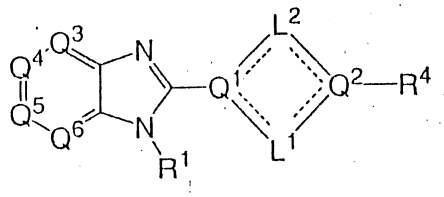
本發明係有關一種醫療性苯並咪唑及含其之組合物，供治療急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變。

陸、英文發明摘要：

Therapeutic benzimidazoles and compositions containing them, for the treatment of acute, inflammatory and neuropathic pain, dental pain, general headache, migraine, cluster headache, mixed-vascular and non-vascular syndromes, tension headache, general inflammation, arthritis, rheumatic diseases, osteoarthritis, inflammatory bowel disorders, inflammatory eye disorders, inflammatory or unstable bladder disorders, psoriasis, skin complaints with inflammatory components, chronic inflammatory conditions, inflammatory pain and associated hyperalgesia and allodynia, neuropathic pain and associated hyperalgesia and allodynia, diabetic neuropathy pain, causalgia, sympathetically maintained pain, deafferentation syndromes, asthma, epithelial tissue damage or dysfunction, herpes simplex, disturbances of visceral motility at respiratory, genitourinary, gastrointestinal or vascular regions, wounds, burns, allergic skin reactions, pruritus, vitiligo, general gastrointestinal disorders, gastric ulceration, duodenal ulcers, diarrhea, gastric lesions induced by necrotising agents, hair growth, vasomotor or allergic rhinitis, bronchial disorders or bladder disorders.

拾、申請專利範圍：

1. 一種具如下結構之化合物，



或其任何醫藥上可接受之鹽，其中：

L^1為1、2或3個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經R^2取代；

L^2為1、2或3個碳原子之飽和、不飽和或部份飽和鏈，於其各開放位置上經$R^{2'}$取代；其中L^1與L^2鏈中碳原子總數為4或5；其中當L^1為一碳鏈，及Q^1與Q^2均為N時，則L^1為羰基，且當L^2為一碳鏈且Q^1與Q^2均為N時，則L^2為羰基；

m分別獨立為0、1或2；

Q^1為N或$C(R^2)$；

Q^2為N或$C(R^2)$；其中Q^1與Q^2中至少一個為N；

Q^3為N或$C(R^5)$；

Q^4為N或$C(R^6)$；

Q^5為N或$C(R^{6'})$；

Q^6為N或$C(R^{5'})$；

R^1為H或$-(C(R^2)(R^2))_m-R^g$；

R^2分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、

$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之R^2基團可再經氧代基取代;

$R^{2'}$分別獨立為H、C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、$-O(C_{1-7}$烷基)、$-N(C_{1-7}$烷基)R^a、或C_{1-6}烷基，其係經1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、氰基、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)-NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)C_{2-6}$烷基NR^aR^a、與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^a;其中任何兩個取代在同一碳原子上之$R^{2'}$可再經氧代基取代;

R^4為苯基或萘基，其中苯基與萘基經1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷

基 OR^h 、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^g$ 、 $-C(=O)NR^aR^g$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^g$ 、 $-OR^g$ 、 $-OC(=O)R^g$ 、 $-OC(=O)NR^aR^g$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$ 、 $-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^g 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^g 、 $-SR^g$ 、 $-S(=O)R^g$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^g$ 、 $-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$ 、 $-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$ 、 $-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$ 、 $-NR^aR^g$ 、 $-N(R^g)C(=O)R^e$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^g$ 、 $-N(R^g)C(=O)OR^h$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^g$ 、 $-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$ 、 $-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$ 、 $-N(R^g)S(=O)_2R^e$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^g$ 、 $-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$ 、 $-NR^hC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^g 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^g 、 $-NR^gC_{2-6}$ 烷基 OR^h 與 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基 OR^g；或 R^4 為 R^c，其係經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c 、 R^e 、鹵基、C_{1-4} 鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^aR^h$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^h$ 、 $-OR^h$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-OC(=O)NR^aR^h$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$ 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 NR^aR^h 、 $-OC_{2-6}$ 烷基 OR^h 、 $-SR^e$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-S(=O)_2R^e$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^h$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$ 、 $-NR^aR^h$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^e$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^h$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^e$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ 烷基

NR^aR^h、$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^h、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-NR^gC_{2-6}$烷基$OR^h$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$；

R^5為H、R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基

NR^aR^h、 $-NR^aC_{2-6}$烷基OR^h、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;或$R^5$為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、

$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-OC_{2-6}$烷基OR^g、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^g$;

$R^{5'}$為H、R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、

$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^g、或$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^g;或$R^{5'}$為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^e、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^e$、$-C(=O)NR^eR^a$、$-C(=NR^a)NR^hR^a$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^h$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^e$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、

$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^g與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^g;

R^6為H、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OH$、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$;

$R^{6'}$為H、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OH$、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$;其中$R^6$與$R^{6'}$中至少一個不為H;

R^a分別獨立為H或R^b；

R^b分別獨立為苯基、苯甲基或C_{1-6}烷基，該苯基、苯甲基與C_{1-6}烷基係經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}鹵烷基、$-OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)C_{1-4}$烷基；

R^c分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有1、2、3或4個選自N、O與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代；

R^d分別獨立為C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$或$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；

R^e分別獨立為C_{1-6}烷基，其係經0、1、2或3個分別獨立選自R^d之取代基取代，且再經0或1個選自R^g之取代基取代；

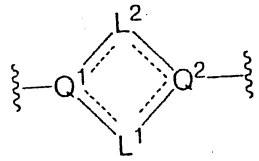
R^f分別獨立為R^c，其係經1、2或3個分別獨立選自R^d

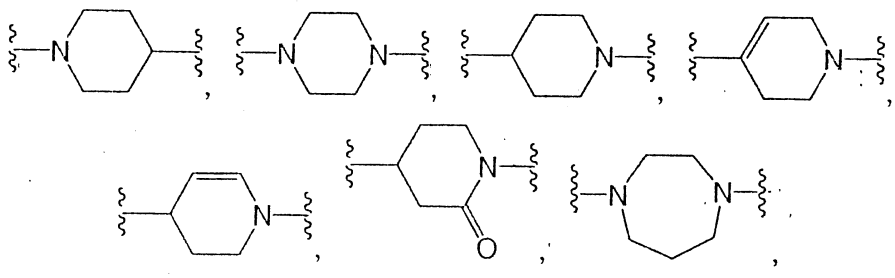
之取代基取代；

R^g分別獨立為飽和或不飽和5-、6-或7-員單環或6-、7-、8-、9-、10-或11-員雙環，其含有0、1、2、3或4個選自N、O、與S之原子，其中環之碳原子經0、1或2個氧代基取代，且該環經0、1、2或3個選自下列之取代基取代：C_{1-8}烷基、C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、硝基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-OR^a$、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$與$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$；及

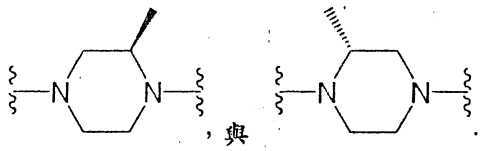
R^h分別獨立為R^e或H。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中如下式基團





係選自：



，與

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中Q^3為$C(R^5)$，Q^4為$C(R^6)$，Q^5為$C(R^{6'})$及Q^6為$C(R^{5'})$。

4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中R^4為R^c，其係經0、1、2、3或4個選自下列之取代基取代：R^c、R^e、鹵基、C_{1-4}鹵烷基、氰基、硝基、$-C(=O)R^e$、$-C(=O)OR^h$、$-C(=O)NR^aR^h$、$-C(=NR^a)NR^aR^h$、$-OR^h$、$-OC(=O)R^e$、$-OC(=O)NR^aR^h$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^h、$-OC_{2-6}$烷基OR^h、$-SR^e$、$-S(=O)R^e$、$-S(=O)_2R^e$、$-S(=O)_2NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^h$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^aR^g$、$-C(=NR^a)NR^aR^g$、$-OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-OC(=O)NR^aR^g$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-OC(=O)N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-OC_{2-6}$烷基$NR^aR^g$、$-OC_{2-6}$烷基$OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-S(=O)_2NR^aR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)R^e$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)OR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^g$、$-S(=O)_2N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=O)R^e$、$-N(R^a)C(=O)R^g$、

$-N(R^g)C(=O)OR^h$、$-N(R^a)C(=O)OR^g$、$-N(R^g)C(=O)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^g$、$-N(R^g)C(=NR^a)NR^aR^h$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^g$、$-N(R^g)S(=O)_2R^e$、$-N(R^a)S(=O)_2R^g$、$-N(R^g)S(=O)_2NR^aR^h$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^g$、$-NR^hC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-NR^aC_{2-6}$烷基NR^aR^g、$-NR^gC_{2-6}$烷基OR^h與$-NR^aC_{2-6}$烷基OR^g。

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中R^5為R^e。

6. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中$R^{5'}$為R^e。

7. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中R^6為選自C_{1-4}鹵烷基、鹵基、氰基、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、-OH、$-OC_{2-6}$烷基、$-OC(=O)R^b$、$-OC(=O)NR^aR^a$、$-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-OC_{2-6}$烷基NR^aR^a、$-OC_{2-6}$烷基OR^a、$-SR^a$、$-S(=O)R^b$、$-S(=O)_2R^b$、$-S(=O)_2NR^aR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$、$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-NR^aR^b$、$-N(R^a)C(=O)R^b$、$-N(R^a)C(=O)OR^b$、$-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$、$-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$、$-N(R^a)S(=O)_2R^b$、$-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$NR^aR^a$、$-NR^aC_{2-6}$烷基$OR^a$與$R^e$。

8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中R^6為選自C_{1-4}鹵烷基、鹵基與R^e。

9. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中R^6為選自C_{1-4}鹵烷基與C_{2-5}烷基。

10. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中R^6為選自三氟

甲基與第三丁基。

11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自：

7-吡啶-2-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(1,3-噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-吡呯-2-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-7-(3,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

7-溴-2-[4-(3,5-二氟吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑；

2-[4-(3-溴吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-5,7-雙(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

7-(3,4-二氟苯甲基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

2-[(3R)-4-(2-溴苯基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-[(2R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5,7-雙

(三氟甲基)-1H-苯並咪唑;

(2-{4-[7-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇;

(2-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇;

7-氯-2-{(3R)-3-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑;

7-氯-2-[(3R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑;

7-溴-2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑;

2-[(3R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑;

2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑;

2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑;

2-[4-(3-溴吡啶-2-基)六氫吡啡-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑;

N-甲基-2-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-磺醯胺;

7-硝基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑;

5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-

基}-1H-苯並咪唑-7-胺；

N-(3,4,5-三氟苯甲基l)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-l-基}-1H-苯並咪唑-7-胺；

(5-氯-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-l-基}吡啶-3-基)甲醇；

(5-氯-6-{4-[7-碘-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-l-基}吡啶-3-基)甲醇；

(5-氯-6-{(3R)-4-[7-碘-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-l-基}吡啶-3-基)甲醇；

7-碘-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-l-基}-1H-苯並咪唑；

4-[(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-l-基}-1H-苯並咪唑-7-基)胺基]丁-2-醇；

3-羥基-2,2-二甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-l-基}-1H-苯並咪唑-7-基)丙醯胺；

3-羥基-N-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-l-基}-1H-苯並咪唑-7-基)丁醯胺；

2-[(2R)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-l-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

2-[(2S)-4-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-l-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

3,5-二氟-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-l-基}吡啶-2-胺；

2,2-二甲基-N-[3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶

-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)吡啶-2-基]丙醯胺；

3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)吡啶-2-胺；

(5-氯-6-{4-[7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

2-[(3S)-4-(3-溴吡啶-2-基)-3-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯甲基胺；

N-異丙基-N-[4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯甲基]胺；

7-溴-2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

6-三氟甲基-2-[4-(3-三氟甲基-3,4,5,6-四氫-吡啶-2-基)-六氫吡呯-1-基]-4-(3,4,5-三氟-苯基)-1H-苯並咪唑；

2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡呯-1-基]-7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

7-溴-2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

N,N-二甲基-4-[2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-7-基]胺；

1-苯甲基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

1-苯甲基-6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-氯-6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-氯-2-[4-(3,5-二氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

5-氯-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

6-氯-5-甲基-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

6-(3,4-二氟苯基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-溴-6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-溴-2-[4-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

5-(3,4-二氟苯基)-6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

2-[4-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡咔-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

5-溴-2-[4-(5-氯嘧啶-4-基)六氫吡咔-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

5-氯-6-{4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}菸酸甲酯；

5-氯-N-甲基-6-{4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}菸醯胺；

5-氯-6-{4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}菸醯胺；

1-(5-氯-6-{4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)乙酮；

1-(5-氯-6-{4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)乙醇；

4-(3-氯苯基)-1-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啶-4-醇；

6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶；

1-[5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-2-酮；

2-{2-(甲氧甲基)-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1,2,3,4-四氫喹喔啉；

2,2-二甲基-N-[3-({4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}羰基)吡啶-4-基]丙醯胺；

2-[4-(2-六氫吡呯-1-基丙醯基)六氫吡呯-1-基]-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

2-{4-[(1-甲基六氫吡啶-4-基)羰基]六氫吡呯-1-基}-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

2-[4-(六氫吡啶-4-基羰基)六氫吡呯-1-基]-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

2-[4-(吡啶-2-基甲基)六氫吡呯-1-基]-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

3-(三氟甲基)-1'-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶；

5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-1-基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

2-{(2R)-2-丁基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

N~1~,N~1~-二甲基-N~2~-(5-(三氟甲基)-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)乙烷-1,2-二胺；

N-(5-(三氟甲基)-6-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)乙醯胺；

5-氟-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-

苯並咪唑；

2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-5-腈；

2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲酯；

5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶；

5-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

(6-{4-[6-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-6-腈；

4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯；

5-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

1-{4-[5-(三氟甲基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡呯-1-基}異喹啉；

(6-{(3R)-4-[6-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

6-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}喹啉；

6-(三氟甲基)-N-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-5-胺；

6-(三氟甲基)-N-[4-(三氟甲基)苯甲基]-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-5-胺；

4-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}喹啉；

N-(2-六氫吡啶-1-基乙基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-6-胺；

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-6-胺；

7-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}喹啉；

7-{4-[7-溴-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}異喹啉；

N-(2-六氫吡啡-1-基乙基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-6-胺；

5-{4-[4-溴-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}異喹啉；

6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啡-1-基}-1H-苯並咪唑-4-腈；

4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡

哄-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯；

7-(4-第三丁基環己-1-烯-1-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-(三氟甲基)-7-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(1-異丙基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-(三氟甲基)-7-[4-(三氟甲基)環己基]-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

2-{4-[5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

4-溴-2-{4-[5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

N-[6-{4-[4-溴-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡哄-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙醯胺；

7-六氫吡啶-1-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-嗎啉-4-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡哄-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-六氫吡咔-1-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

4-溴-2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

(6-{(3R)-4-[4-溴-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡咔-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

2-{(2R)-2-甲基-4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-{(2R)-4-[3-氯-5-(甲氧甲基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡咔-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)乙醇；

N-[(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲基]乙醯胺；

N-[(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲基]-N-甲基乙醯胺；

2-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)丙-2-醇；

2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑；

4-(4-氯苯基)-2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

[5-氯-6-((3R)-3-甲基-4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)吡啶-3-基]甲醇；

(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[4-吡啶-3-基-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

5-氯-6-{(3R)-4-[4-(4-氯苯基)-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

2-[(2R)-4-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡啡-1-基]-4-吡啶-3-基-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)乙醇；

1-[5-氯-6-((3R)-3-甲基-4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)吡啶-3-基]乙醇；

1-(5-氯-6-{(3R)-4-[4-(4-氯苯基)-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)乙醇；

1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[4-吡啶-3-基-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)乙醇：

N-[2-{(2R)-4-[3-氯-5-(羥甲基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡

咔-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-7-基]-3,4,5-三氟苯醯胺；

(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[4-[(3,4,5-三氟苯甲基)胺基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

4-[3-氯-5-(羥甲基)吡啶-2-基]-N-甲基-1-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-2-羧醯胺；

(1S)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)乙醇；

(1R)-1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-基)乙醇；

N-[2-{(2R)-4-[3-氯-5-(羥甲基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡咔-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-4-基]-4-(三氟甲基)苯醯胺；

N-[2-{(2R)-4-[3-氯-5-(羥甲基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡咔-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-4-基]環己烷羧醯胺；

4-氯-N-[2-{(2R)-4-[3-氯-5-(羥甲基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡咔-1-基}-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-4-基]苯醯胺；

5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯

基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}菸酸甲酯；

(6-{(3R)-4-[7-[雙(環己基甲基)胺基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡啡-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

5-氯-6-{(3R)-4-[7-[(環己基甲基)胺基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

1-(5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)丙-1-醇；

2-{(2R)-4-[3-氯-5-(羥甲基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-7-基胺甲酸第三丁酯；

[6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇；

1-[6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙-1-醇；

1-[6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙-2-烯-1-醇；

2-甲基-1-[6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲

基)吡啶-3-基]丙-1-醇；

1-[6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙醇；

[6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基](苯基)甲醇；

[6-((3R)-3-甲基-4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇；

1-[6-((3R)-3-甲基-4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙-1-醇；

1-[6-((3R)-3-甲基-4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙-2-烯-1-醇；

(5-(三氟甲基)-6-{4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡啡-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

[5-(三氟甲基)-6-(4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)吡啶-3-基]甲醇；

1-[6-((3R)-3-甲基-4-{6-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑-2-基}六氫吡啡-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙醇；

5-氯-6-{(3R)-3-甲基-4-[6-(三氟甲基)-4-(3,4,5-三氟苯

基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}菸酸；

2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-7-(3,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

7-(3,5-二氟苯基)-2-{(2R)-4-[3-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡咔-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-7-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

7-(3-氟苯基)-2-{(2R)-4-[3-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-2-甲基六氫吡咔-1-基}-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

4-[2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-7-基]-N,N-二甲基苯胺；

2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-5-(三氟甲基)-7-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯並咪唑；

2-[(2R)-4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基六氫吡咔-1-基]-7-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

5-溴-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶；

2-[4-(4-氯-[1,2,5]噻二唑-3-基)-六氫吡咔-1-基]-5-三氟甲基-7-(3,4,5-三氟苯基)-1H-苯並咪唑；

6-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

N-異丙基-2-{4-[5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]六氫吡咔-1-基}吡啶-3-胺；

2-[4-(2,4-二氟苯基)六氫吡咔-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-

苯並咪唑；

2-[4-(6-氯吡啶-2-基)六氫吡呯-1-基]-6-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑；

7-吡啶-4-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

5-(三氟甲基)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(3-氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(2-甲氧苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(3,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

[3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯基]甲醇；

7-(6-甲氧吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

8-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)喹啉；

7-(4-第三丁基苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)

吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(3-氯吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-[3-(三氟甲氧基)苯基]-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

N-[4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯基]乙醯胺；

7-(1-苯並噻吩-2-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

3-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯胺；

N,N-二甲基-4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯胺；

7-(3-氟-4-甲氧苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(2,5-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(3-呋喃基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡咔-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-(2,3-二氟苯基)-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶

-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯胺；

[4-(5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑-7-基)苯基]甲醇；

7-[(E)-2-苯基乙烯基]-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

7-環己-1-烯-1-基-5-(三氟甲基)-2-{4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡呯-1-基}-1H-苯並咪唑；

{5-氯-6-[(3R)-3-甲基-4-(6-(三氟甲基)-4-{[4-(三氟甲基)苯甲基]胺基}-1H-苯並咪唑-2-基)六氫吡呯-1-基]吡啶-3-基}甲醇；

(6-{(3R)-4-[7-[雙(4-氯苯甲基)胺基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

(5-氯-6-{(3R)-4-[7-[(4-氯苯甲基)胺基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇；

(6-{(3R)-4-[7-[雙(4-第三丁基苯甲基)胺基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

(6-{(3R)-4-[7-[(4-第三丁基苯甲基)胺基]-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇；

(5-氯-6-{(3R)-4-[7-(二苯甲基胺基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}吡啶-3-基)甲醇;與(6-{(3R)-4-[7-(苯甲基胺基)-5-(三氟甲基)-1H-苯並咪唑-2-基]-3-甲基六氫吡呯-1-基}-5-氯吡啶-3-基)甲醇;或其醫藥上可接受之鹽類。

12. 一種用於治療急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

13. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

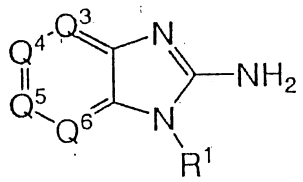
14. 一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物之

用途，係作為醫藥。

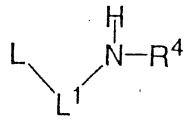
15. 一種製造治療急性、發炎與神經病變性疼痛、牙齒疼痛、一般頭痛、偏頭痛、簇頭痛、混合血管與非血管症候群、緊張性頭痛、一般發炎、關節炎、風濕病、骨關節炎、發炎腸部病變、發炎眼睛病變、發炎性或不穩定性膀胱病變、乾癬、出現發炎成分之皮膚病、慢性發炎病症、發炎疼痛及相關之痛覺過敏與異常性疼痛、神經病變疼痛與相關之痛覺過敏與異常性疼痛、糖尿病性神經病變疼痛、灼痛、交感神經維持之疼痛、傳入神經阻滯症候群、氣喘、上皮組織傷害或功能障礙、單純疱疹、呼吸、生殖泌尿、胃腸或血管區域之內臟蠕動障礙、傷口、燒燙傷、過敏性皮膚反應、搔癢、白斑、一般胃腸病變、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、下痢、因壞死劑誘發之胃損傷、毛髮生長、血管舒縮或過敏性鼻炎、支氣管病變或膀胱病變之醫藥之方法，其係使用根據申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物。

16. 一種製造根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，其包括之步驟為：

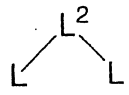
由



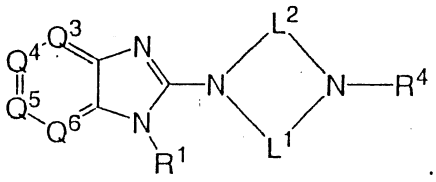
與



及適當鹼反應，其中L為脫離基；並使反應產物與



及適當鹼反應，產生



。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：　（　無　）

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

