



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940533 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098105505

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D261/14 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/54 (2006.01)

A61K31/4523(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/21 美國 61/030,386

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：希利洛 皮耶 法蘭西斯柯 CIRILLO, PIER FRANCESCO (US)；希克 尤金 理查
查 HICKEY, EUGENE RICHARD (US)；萊瑟 多莉絲 RIETHER, DORIS (AT)；
耳曼 莫妮卡 ERMANN, MONIKA (AT)；木胥 殷諾森 MUSHI, INNOCENT (TZ)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 80 頁

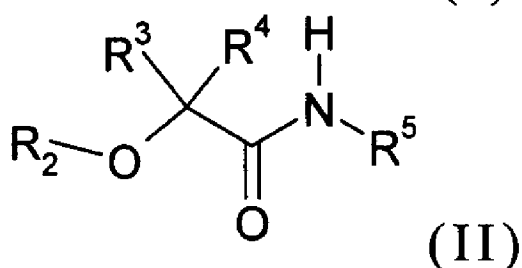
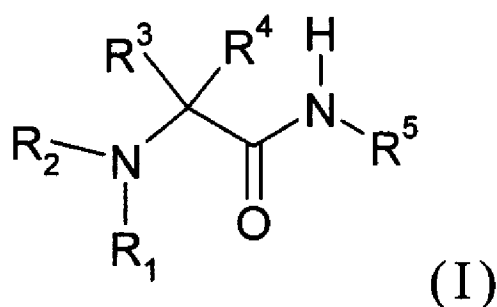
(54)名稱

調節 C B 2 受體之胺及醚化合物

AMINE AND ETHER COMPOUNDS WHICH MODULATE THE CB2 RECEPTOR

(57)摘要

本發明揭示調節 CB2 受體之化合物。該等化合物係用來治療 CB2 受體介導的疾病，例如疼痛。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940533 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098105505

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D261/14 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/54 (2006.01)

A61K31/4523(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/21 美國 61/030,386

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：希利洛 皮耶 法蘭西斯柯 CIRILLO, PIER FRANCESCO (US)；希克 尤金 理查 HICKEY, EUGENE RICHARD (US)；萊瑟 多莉絲 RIETHER, DORIS (AT)；
耳曼 莫妮卡 ERMANN, MONIKA (AT)；木胥 殷諾森 MUSHI, INNOCENT (TZ)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 80 頁

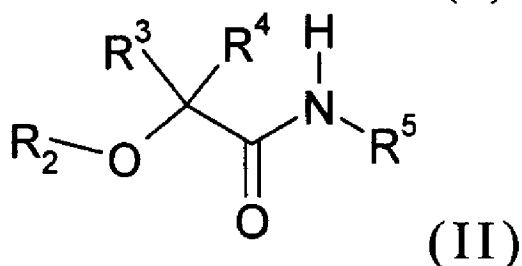
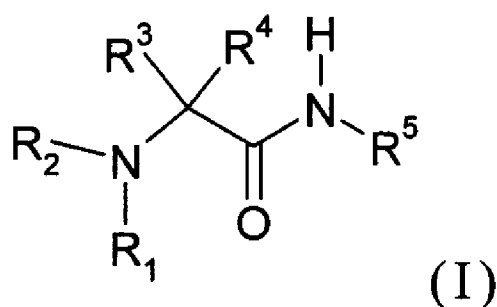
(54)名稱

調節 C B 2 受體之胺及醚化合物

AMINE AND ETHER COMPOUNDS WHICH MODULATE THE CB2 RECEPTOR

(57)摘要

本發明揭示調節 CB2 受體之化合物。該等化合物係用來治療 CB2 受體介導的疾病，例如疼痛。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於調節CB2受體之新穎化合物及其作為藥物之用途。

【先前技術】

大麻素類係一組發現於大麻(*Cannabis sativa*)(亦稱為marijuana)中的約60種不同化合物，其中大麻酚、大麻二酚及 Δ^9 -四氫大麻酚(THC)係最具代表性的分子。大麻之治療應用可追溯到中國的古王朝，且其包含用於從食欲不振、嘔吐、痛性痙攣、月經疼痛、痙攣狀態至風濕病範圍內各種疾病之應用。在很長歷史上，已使用大麻研發出若干種藥品。舉例而言，基於THC及其類似物大麻隆(nabilone)之屈大麻酚(Marinol)及納比隆(Cesamet)分別係用作止吐藥及食欲刺激藥。儘管大麻具有臨床益處，但其治療用途受其精神活性作用(包括幻覺、成癮及依賴)限制。Mechoulam R編寫之 *Cannabinoids as Therapeutic Agents*, Boca Raton, FL; CRC Press(1986)提供了大麻醫療用途之論述。

大麻素類之生理作用由至少兩種G-蛋白偶聯受體CB1及CB2介導。放射自顯影術研究已表明，CB1受體主要在中樞神經系統中，具體而言大腦皮層、大腦海馬、基底神經節及小腦中表現。其亦發現於生殖系統及其他周邊組織(包含免疫系統之周邊組織)中，但濃度較少。CB1受體可調控神經遞質自突觸前神經元之釋放，且據信，其介導大

麻之大部分精神愉悅及其他中樞神經系統效應，例如 THC 誘發之環僵直性昏厥、可動性減少及體溫降低，吾人發現此等效應在 CB1 基因缺失小鼠中完全不存在 (Zimmer 等人，Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1999) 96:5780-5785)。

CB2 受體幾乎僅見於免疫系統中，其中脾臟中密度最大。據估計，免疫細胞中 CB2 之表現程度比 CB1 高約 10-100 倍。在免疫系統內，CB2 見於各種細胞類別 (包括 B 細胞、NK 細胞、單核細胞、小神經膠質細胞、嗜中性粒細胞、T 細胞、樹枝狀細胞及肥大細胞) 中，此表明可經由 CB2 調節劑調控各種免疫功能 (Klein 等人，The cannabinoid system and immune system. *J Leukoc Biol* (2003) 74:486-496)。此可由以下發現證實：在缺乏 CB2 小鼠中不存在 THC 之免疫調節效應 (Bicklet 等人，Immunomodulation by cannabinoid is absent in mice deficient for the cannabinoid CB2 receptor. *Eur J Pharmacol* (2000) 396:141-149)。業內已研發出 CB2 選擇性配體並在各種炎症環境中測試了其效應。舉例而言，在具有炎症之動物模型中，CB2 選擇性激動劑、逆激動劑及拮抗劑已顯示可有效地抑制炎症 (Hanus 等人，HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1999) 96:14228-14233, Ueda 等人，Involvement of cannabinoid CB(2)

receptor-mediated response and efficacy of cannabinoid CB(2) receptor inverse agonist, JTE-907, in cutaneous inflammation in mice. *Eur J Pharmacol.* (2005) 520:164-171 及 Smith 等人，The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models *Eur J Pharmacol.* (2001) 432:107-119.)。此外，CB2選擇性激動劑在具有多發性硬化症之動物模型中可抑制疾病嚴重程度及痙攣狀態 (Baker 等人，Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* (2000) 404:84-87. Arevalo-Martin 等人，Therapeutic action of Cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis *J Neurosci.* (2003) 23:2511-2516.)。綜上所述，該等結果表明如下觀點：CB2受體調節劑可用於治療炎症性醫療病況。

除炎症以外，亦已證實CB2激動劑可抑制疼痛及嘔吐。舉例而言，CB2選擇性激動劑可減弱由熱或其他刺激引發之疼痛響應 (Malan 等人，CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. *Pain.* (2001) 93:239-45 及 Nackley 等人，Selective activation of cannabinoid CB(2) receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* (2003) 119:747-57.)。業內亦已證實：CB2活化作用可抑制神經性疼痛響應 (Ibrahim 等人，Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in

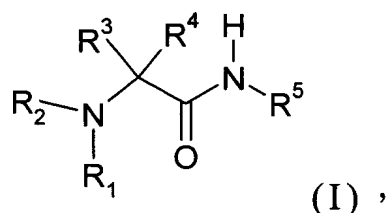
the CNS. Proc Natl Acad Sci U S A. (2003) 100:10529-33.)。最後，與在大腦中未發現CB2之早期資訊相反，近期文件表明CB2係以脾臟濃度之約1.5%在大腦中表現。CB2活化作用可藉由關於內生性大麻素止吐效應之此文件來證實 (Van Sickle 等人，Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science. 2005 310:329-332.)。上述結果證實了CB2激動劑可用於治療炎症及神經性疼痛以及嘔吐。

【發明內容】

本發明提供與CB2受體結合並調節CB2受體之新穎化合物。本發明亦提供藉由投與治療量的該等化合物來治療炎症之方法及醫藥組合物。最後，本發明提供藉由投與治療量作為CB2激動劑之新穎化合物來治療疼痛之方法及醫藥組合物。

【實施方式】

在本發明最廣泛的一般性態樣中，其提供式I化合物，其中



R¹ 係氫、C₁₋₁₀烷基或C₃₋₁₀環烷基，各自皆可視情況經鹵代或經1-3個視情況經鹵代之C₁₋₁₀烷基取代；

R² 係C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、芳基磺醯基、芳基羰基、C₁₋₁₀醯基、C₃₋₁₀環烷基羰基、雜環基羰基、雜芳基羰基

基、雜環基、苄基、苯乙基、芳基或雜芳基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 醯基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、氧代基、雜環基、芳基及雜芳基，只要可能 R^2 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、芳基、氧代基或羥基取代；

或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成單環、二環或螺環雜環或單環或二環雜芳基環，各自皆可視情況經1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、芳基、氧代基、羥基或鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R^3 及 R^4 獨立係氫或可視情況經鹵代之 C_{1-6} 烷基，限制條件係 R^3 與 R^4 不能同時為氫；或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之3-至6-員環烷基或雜環；

R^5 係芳基或5-至6-員雜芳基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、雜環基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、芳氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、芳基、噻吩基及吡啶基；

R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第一次級態樣中，本發明提供式I之化合物，其中，

R¹ 係氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基，各自皆可視情況經鹵代或經1-3個視情況經鹵代之C₁₋₆烷基取代；

R² 係硫嗎啉基羰基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基羰基、嗎啉基羰基、苯基磺醯基、苯基羰基、苯基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₅烷基、C₁₋₅環烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷硫基、C₁₋₅烷基磺醯基、C₁₋₅烷氧基羰基、C₁₋₅烷基胺基、C₃₋₆環烷基胺基、C₁₋₅二烷基胺基、C₁₋₅烷基胺基羰基、C₁₋₅醯基胺基、C₁₋₅二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基，只要可能每個R²取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個C₁₋₅烷基取代，

R³及**R⁴**各自係可視情況經鹵代之甲基，或者R³及R⁴與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R⁵ 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基C₁₋₄烷基、苯基、噻吩基及吡啶基，**R⁵**上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之C₁₋₄烷基取代。

在另一次級態樣中，本發明提供式I之化合物，其中，

R¹ 係氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基，各自皆可視情況經鹵代或經1-3個視情況經鹵代之C₁₋₆烷基取代；

R² 係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基羰基、苯基磺醯基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基或六氫吡啉基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₅烷基、C₁₋₅環烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷硫基、C₁₋₅烷基磺醯基、C₁₋₅烷氧基羰基、C₁₋₅烷基胺基、C₃₋₆環烷基胺基、C₁₋₅二烷基胺基、C₁₋₅烷基胺基羰基、C₁₋₅醯基胺基、C₁₋₅二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、氧代基、苯基及選自四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啉基及六氫吡嗪基之雜環基，

只要可能每個R²取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個C₁₋₅烷基、C₁₋₅醯基、甲基磺、氰基、苯基、氧代基或羥基取代；

或者R¹及R²與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啉基、六氫吡嗪基、氮雜環丁基、苯并咪唑基、吡唑基、咪唑基、三嗪基、吲唑基、吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚基、異二氫吲哚基、及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基、1-氮雜-螺[4.5]癸-1-基、1-氮雜-螺[4.4]壬-1-基、2-氮雜-螺[4.4]壬-2-基、2-氮雜-螺[5.5]十一碳-2-基、1-氮雜-螺[5.5]十一碳-1-基，各自皆可視情況經1至3個C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆醯

基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、苯基、氧代基、羥基及鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代； R^3 及 R^4 各自係各自皆可視情況經鹵代之甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基、 C_{1-4} 烷基、苯基、噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

在另一次級態樣中，本發明提供式I之化合物，其中，

R^1 係氫或可視情況經鹵代之 C_{1-3} 烷基；

R^2 係視情況獨立地經1至3個鹵素、1個 C_{3-7} 環烷基或1個選自下列之雜環基取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基，其可視情況經鹵代或經 C_{1-4} 烷基取代；

或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、氮雜環丁基、吡啶基、二氫吡啶基、異吡啶基、異二氫吡啶基及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基，各自皆可視情況經1至3個 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及鹵素取代，只要

可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R^3 及 R^4 各自係甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；

R^5 係吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基、 C_{1-4} 烷基、苯基噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

在再一次級態樣中，本發明提供式I之化合物，其中， R^3 及 R^4 各自係甲基；

R^5 係吡啶基、吡唑基、三唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、異丁基、新戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、三氟甲基或視情況經氟原子取代之苯基。

在又一次級態樣中，本發明提供式I之化合物，其中， R^2 係視情況經1個選自下列之雜環基取代之甲基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基，其可視情況經鹵代或經 C_{1-4} 烷基或甲基磺醯基取代；

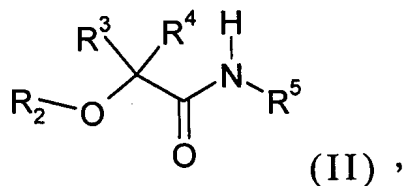
或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶

基、六氫吡啶基、氮雜環丁基、吡啶基及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基，各自皆可視情況經1至3個C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R⁵ 係吡啶基、三唑基或異噁唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、第三丁基、新戊基、環己基、三氟甲基及視情況經氯原子取代之苯基。

在另一次級態樣中，本發明提供式I之化合物，其中，**R¹**及**R²**與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、氮雜環丁基、吡啶基及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基，各自皆可視情況經1至3個C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代。

在本發明第二最廣泛的一般性態樣中，其提供式II之化合物，其中，



R² 係C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、雜環基、苄基、苯乙基、芳基或雜芳基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基磺醯基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基胺基、C₁₋₆二烷基胺基、C₁₋₆烷基胺基羰基、C₁₋₆醯基胺基、C₁₋₆二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氟

基、硝基、氧代基、雜環基、芳基及雜芳基，只要可能 R^2 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹼基、 C_{1-6} 烷基磺鹼基、氰基、芳基、氧代基或羥基取代；

R^3 及 R^4 獨立係氫或可視情況經鹵代之 C_{1-6} 烷基，限制條件係 R^3 及 R^4 不能同時為氫；或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之3-至6-員環烷基或雜環；

R^5 係芳基或5-至6-員雜芳基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、雜環基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、芳氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、芳基、噻吩基及吡啶基，

R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

在第一次級態樣中，本發明提供式II之化合物，其中，
 R^2 係苯基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 環烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、 C_{1-5} 烷基磺鹼基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基、 C_{1-5} 烷基胺基羰基、 C_{1-5} 鹼基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基；

只要可能每個 R^2 取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 鹼基、 C_{1-6} 烷基磺鹼基、氰基、苯基、氧代基或

羥基取代；

R^3 及 R^4 各自係各自皆可視情況經鹵代之甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基C₁₋₄烷基、苯基、噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之C₁₋₄烷基取代。

在另一次級態樣中，本發明提供式II之化合物，其中，
 R^2 係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啶基或六氫吡啶基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₅烷基、C₁₋₅環烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷硫基、C₁₋₅烷基磺醯基、C₁₋₅烷氧基羰基、C₁₋₅烷基胺基、C₃₋₆環烷基胺基、C₁₋₅二烷基胺基、C₁₋₅烷基胺基羰基、C₁₋₅醯基胺基、C₁₋₅二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、氧代基、苯基及選自四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基及六氫吡嗪基之雜環基，

只要可能每個 R^2 取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個C₁₋₅烷基、C₁₋₅醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、氰基、苯基、氧代基或

羥基取代；

R^3 及 R^4 各自係各自皆可視情況經鹵代之甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基C₁₋₄烷基、苯基、噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之C₁₋₄烷基取代。

在再一次級態樣中，本發明提供式II之化合物，其中，

R^2 係C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基，其視情況獨立地經1至3個鹵素、C₃₋₇環烷基或1個選自下列之雜環基取代：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基，其可視情況經鹵代或經C₁₋₄烷基取代；

R^3 及 R^4 各自係甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；

R^5 係吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基C₁₋₄烷基、苯基噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視

情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之C₁₋₄烷基取代。

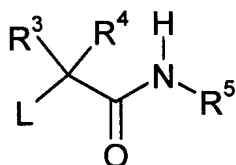
在又一次級態樣中，本發明提供式II之化合物，其中，
R² 係視情況經1個選自下列之雜環基取代之甲基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡啶基，其可視情況經鹵代或經C₁₋₄烷基取代；

R³及**R⁴**各自係甲基；

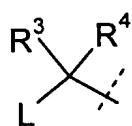
R⁵ 係吡啶基、吡啶基、三唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、異丁基、新戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、三氟甲基或視情況經氯原子取代之苯基。

在另一次級態樣中，本發明提供式II之化合物，其中，
R⁵ 係吡啶基、三唑基或異噁唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、第三丁基、新戊基、環己基、三氟甲基及視情況經氯原子取代之苯基。

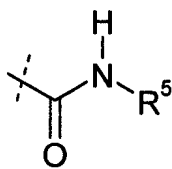
在另一次級態樣中，本發明提供式III之化合物：



其中對於式(III)



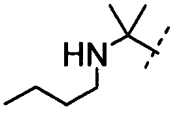
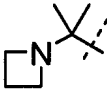
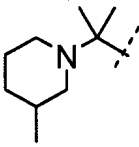
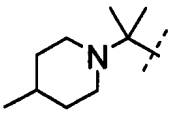
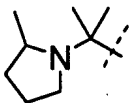
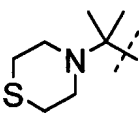
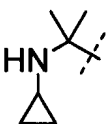
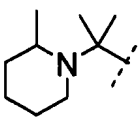
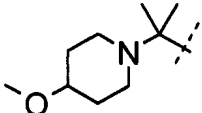
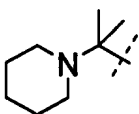
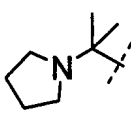
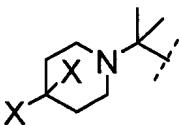
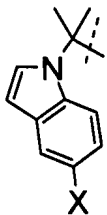
係獨立地選自表I中A欄之成員，且

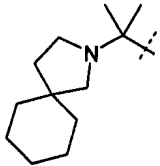
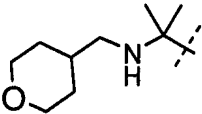
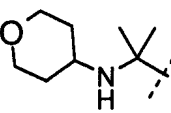
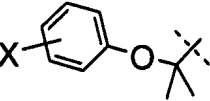
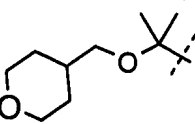
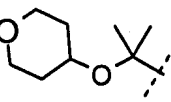
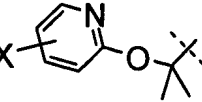
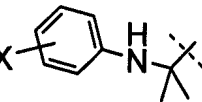
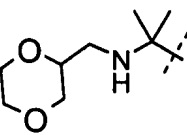
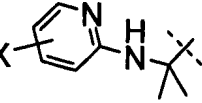
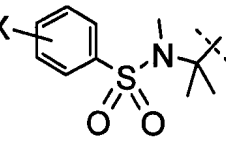
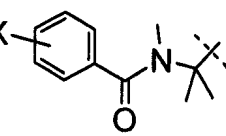


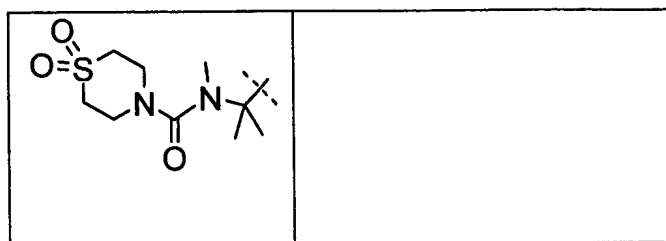
係獨立地選自表I中B欄之成員：

表 I

A	B
Chemical structure of a 4-methoxyphenyl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a tert-butyl group.	Chemical structure of a 5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.
Chemical structure of an isopropyl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a tert-butyl group.	Chemical structure of a 4-R-pyridin-2-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group. R=視情況經鹵代之 -CH₃
Chemical structure of a 1-ethyl-2-tert-butylpiperidin-4-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.	Chemical structure of a 5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.
Chemical structure of a 1-tert-butylpiperidin-4-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.	Chemical structure of a 1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.
Chemical structure of a 1-tert-butylpiperidin-4-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.	Chemical structure of a 1-R'-1H-1,2,4-triazol-5-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group. R'=視情況經鹵代之 C₁₋₃烷基
Chemical structure of a 1-tert-butylpiperidin-4-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.	
Chemical structure of a 1-tert-butylpiperidin-4-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.	
Chemical structure of a 1-tert-butylpiperidin-4-yl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a hydrogen atom and a carbonyl group.	

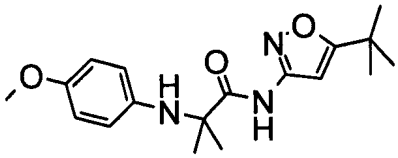
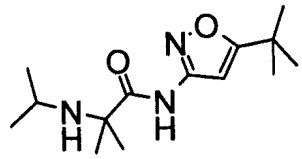
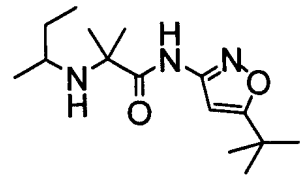
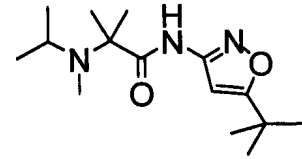
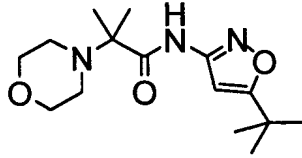
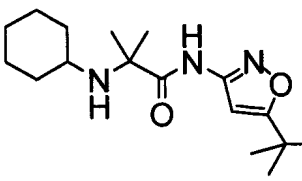
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

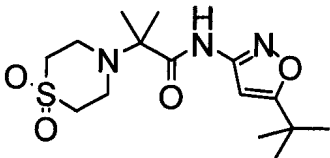
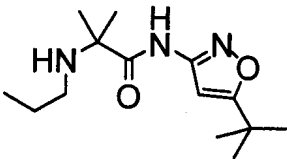
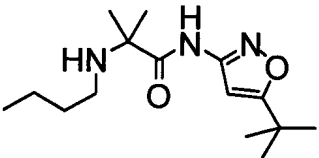
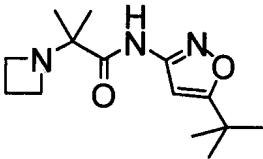
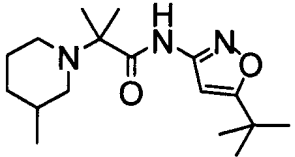
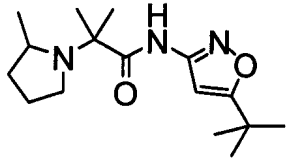
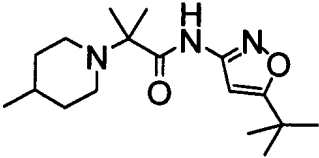
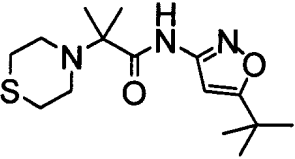
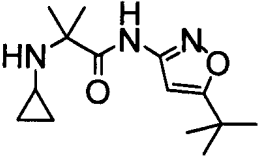
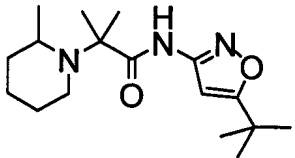


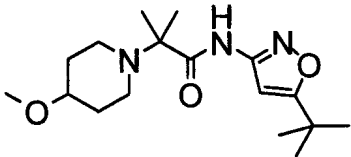
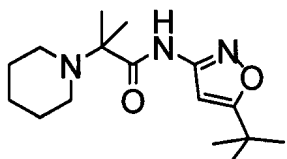
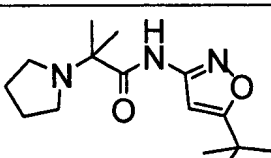
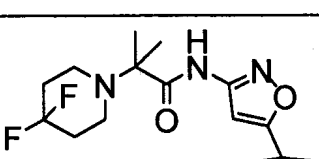
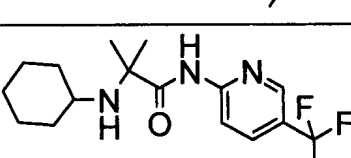
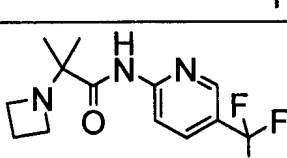
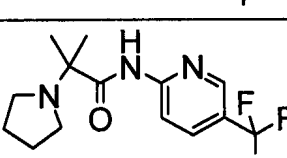
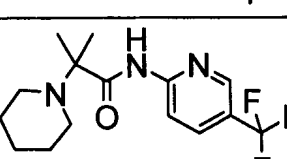
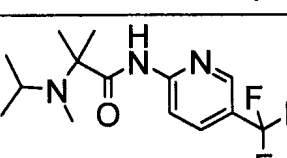
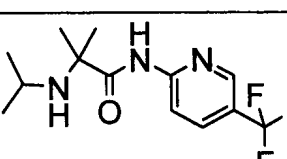
其中X在每一情況下皆為鹵素或可視情況經鹵代之CH₃；
或其醫藥上可接受之鹽。

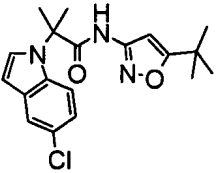
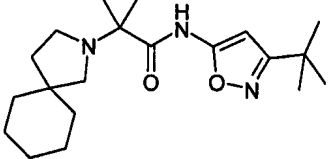
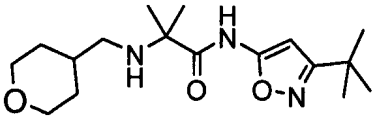
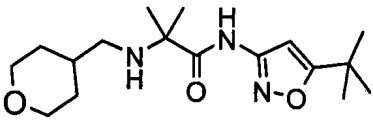
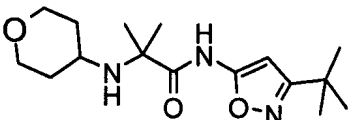
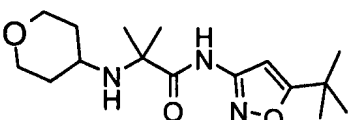
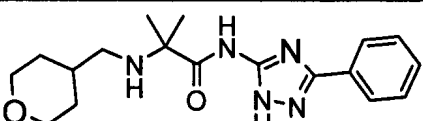
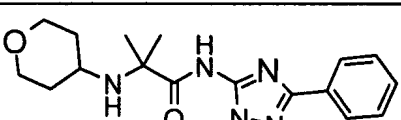
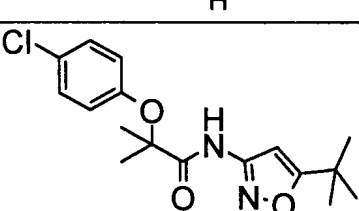
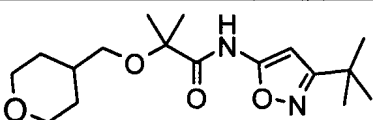
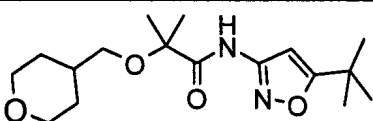
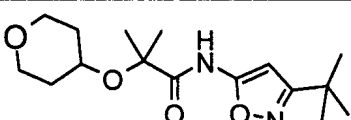
在另一實施例中，本發明提供表II中之化合物，其可根據業內所習知之普通方案、實例及方法來製備。

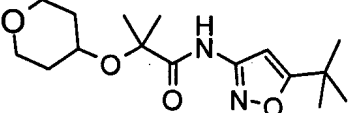
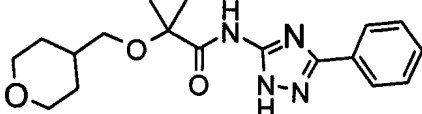
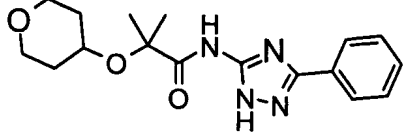
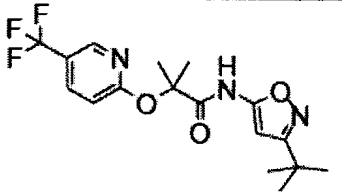
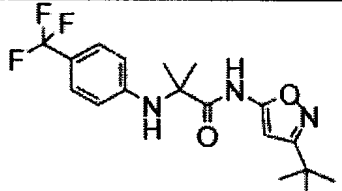
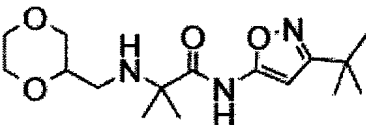
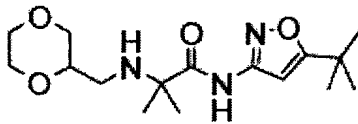
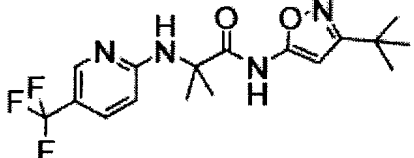
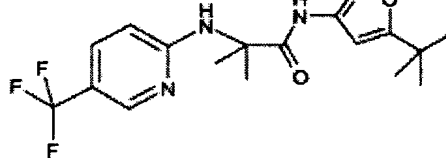
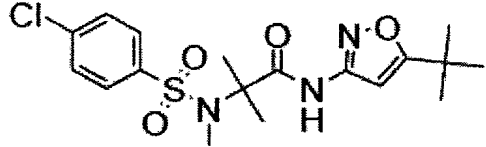
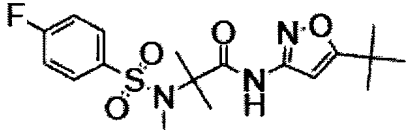
表 II

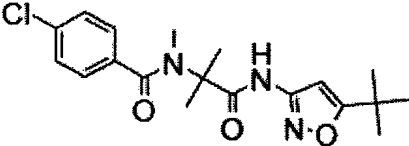
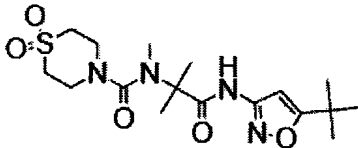
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基氨基)-2-甲基-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-異丙基氨基-2-甲基-丙醯胺
	2-第二-丁基氨基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(異丙基-氨基)-2-甲基-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-嗎啉-4-基-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基氨基-2-甲基-丙醯胺

	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(1,1-二氧代基-1λ ⁶ -硫嗎啉-4-基)-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-丙基胺基-丙醯胺
	2-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺
	2-氮雜環丁-1-基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(3-甲基-六氮吡啶-1-基)-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(2-甲基-吡咯啉-1-基)-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲基-六氮吡啶-1-基)-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-硫嗎啉-4-基-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基胺基-2-甲基-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(2-甲基-六氮吡啶-1-基)-異丁醯胺

	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-六 氫吡啶-1-基)-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-六氫吡啶-1- 基-異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-吡咯啶-1-基- 異丁醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4,4-二氟-六氫 吡啶-1-基)-異丁醯胺
	2-環己基胺基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2- 基)-丙醯胺
	2-氮雜環丁-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異 丁醯胺
	2-吡咯啶-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異丁 醯胺
	2-六氫吡啶-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異 丁醯胺
	2-(異丙基-甲基-胺基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基- 吡啶-2-基)-丙醯胺
	2-異丙基胺基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2- 基)-丙醯胺

	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(5-氯-吡啶-1-基)-異丁醯胺
	2-(2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基)-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-異丁醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺
	2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺
	2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺

	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺
	2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺
	2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-[[[1,4]二噁烷-2-基甲基]-胺基]-2-甲基-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[[[1,4]二噁烷-2-基甲基]-胺基]-2-甲基-丙醯胺
	N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺
	N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺

	N-[1-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-4-氯-N-甲基-苯甲醯胺
	1,1-二氧代基-1λ6-硫嗎啉-4-甲酸 [1-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-甲基-醯胺

或其醫藥上可接受之鹽。

在以上化合物中，以下係較佳之CB2激動劑：

表 III

化合物	CB2 EC50 (nM)
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基)胺基)-2-甲基-丙醯胺	8.7
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-異丙基)胺基)-2-甲基-丙醯胺	100
2-第二-丁基)胺基-N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	177
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(異丙基-甲基)胺基)-2-甲基-丙醯胺	8.4
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-嗎啉-4-基)異丁醯胺	45
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基)胺基)-2-甲基-丙醯胺	9.5
2-丁基)胺基-N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	96
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	0.34
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-異丁醯胺	24
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	2.6
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-硫嗎啉-4-基)異丁醯胺	9.9
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基)胺基)-2-甲基-丙醯胺	235
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	1.2
N-(5-(3-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	0.21

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-六氫吡啶-1-基-異丁醯胺	0.55
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-吡咯啉-1-基-異丁醯胺	23
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	24
2-環己基胺基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	469
2-六氫吡啶-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異丁醯胺	127
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(5-氯-吡啶-1-基)-異丁醯胺	0.22
2-(2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基)-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-異丁醯胺	0.45
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺	14
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙醯胺	2.4
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	8.1
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺	125
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺	29
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺	35
2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺	98
2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺	260
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-丙醯胺	1.1
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-丙醯胺	0.78
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-丙醯胺	20

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺	0.36
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺	0.13
N-[1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-4-氯-N-甲基-苯甲醯胺	124
1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉-4-甲酸[1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-甲基-醯胺	39
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	8.1
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	50
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺	107
N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺	123
2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	51
2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺	235
N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-丙醯胺	0.1

在本申請案中上文所揭示之所有化合物中，在命名與結構衝突的情況下，應瞭解化合物由結構來定義。

本發明亦係關於醫藥製劑，其包含作為活性物質且視情況與習用賦形劑及/或載劑組合之一或多種本發明化合物、或其醫藥上可接受之衍生物。

本發明化合物亦包含其同位素標記之形式。但除該活性

藥劑之一或多個原子由原子量或質量數不同於自然界中通常所發現的該原子之原子量或質量數的原子或多個原子替代外，本發明組合之同位素標記形式的活性藥劑與該活性藥劑相同。容易購得且根據公認程序可納入本發明組合之活性藥劑中之同位素的實例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯等同位素，例如分別係 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl 。本發明組合之活性藥劑、其前藥或任一者之含有一或多個上述同位素及/或其他原子之其他同位素的醫藥上可接受之鹽涵蓋於本發明範圍內。

本發明包含含有一或多個不對稱碳原子之任何上述化合物之用途，其可以外消旋異構體及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個別非對映異構體之形式存在。同分異構體應定義為對映異構體及非對映異構體。該等化合物之所有此等異構體形式皆明確納入於本發明中。各立體異構碳可呈R或S構型或構型組合。

本發明某些化合物可以一種以上互變異構體形式存在。本發明包含使用所有此等互變異構體之方法。

除非另有說明，否則在本說明書中本文所用所有術語皆應在如業內所習知之其普通含義中來理解。舉例而言，" C_{1-4} 烷氧基"係具有末端氧之 C_{1-4} 烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。當結構上可能時且除非另有說明，否則所有烷基、烯基及炔基皆應理解為具支鏈或不具支鏈。其他更具體定義如下：

碳環包含含有3至12個碳原子之烴環。該等碳環可係芳香族或非芳香族環系統。非芳香族環系統可為單-或多不飽和。較佳之碳環包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、苯基、二氫茛基、茛基、苯并環丁基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、十氫萘基、苯并環庚基及苯并環庚烯基。某些關於環烷基之術語(例如環丁基(cyclobutanyl與cyclobutyl))可互換使用。

術語"雜環"係指穩定非芳香族4-8員(但較佳為5或6員)單環或非芳香族8-11員二環或螺環雜環基團，其可係飽和或不飽和的。各雜環皆由碳原子及一或多個、較佳地1至4個選自氮、氧及硫之雜原子組成。雜環可藉由任一環原子連接，其導致形成穩定結構。

術語"雜芳基"應理解為意指含有1-4個雜原子(例如，N、O及S)之芳香族5-8員單環或8-11員二環。

除非另有說明，否則雜環及雜芳基包含(但不限於)(例如)氮雜環丁基、呋喃基、吡喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嘌呤基、喹啉基、二氫-2H-喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、引咗基、噻吩并[2,3-d]嘧啶

基、吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、異二氫吡啶基、苯并呋喃基、苯并吡喃基及苯并間二氧雜環戊烯基、或2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基、1-氮雜-螺[4.5]癸-1-基、1-氮雜-螺[4.4]壬-1-基、2-氮雜-螺[4.4]壬-2-基、2-氮雜-螺[5.5]十一碳-2-基、1-氮雜-螺[5.5]十一碳-1-基。

本文所用術語"雜原子"應理解為意指除碳以外之原子，例如O、N、S及P。

在所有烷基或碳鏈中，一或多個碳原子視需要可經雜原子取代：O、S或N。應瞭解，若N未經取代則其為NH，且亦應瞭解在具支鏈或不具支鏈碳鏈中雜原子可取代末端碳原子或內部碳原子。如上文所述，此等基團可經諸如氧代等基團取代以產生諸如(但不限於)：烷氧基羰基、鹽基、鹽胺基及硫代等定義。

本文所用術語"芳基"應理解為意指如本文所定義之芳香族碳環或雜芳基。除非另有說明，否則各芳基或雜芳基皆包含其部分或完全氫化衍生物。舉例而言，喹啉基可包含十氫喹啉基及四氫喹啉基，萘基可包含其氫化衍生物，例如四氫萘基。本文所述芳基及雜芳基化合物之其他部分或完全氫化衍生物對普通熟習此項技術者應顯而易見。

本文所用"氮"及"硫"包含氮及硫之任何氧化形式及任何鹼性氮之四級化形式。舉例而言，對於-S-C₁₋₆烷基，除非另有說明，否則其應理解為包含-S(O)-C₁₋₆烷基及-S(O)₂-C₁₋₆烷基。

術語"烷基"係指含有1至10個碳原子之飽和脂肪族基團

或含有2至12個碳原子之單-或多不飽和脂肪族烴基。單-或多不飽和脂肪族烴基團分別含有至少1個雙鍵或三鍵。"烷基"係指具直鏈及不具支鏈之烷基。應瞭解，使用"烷基(alk或alkyl)"前綴之任何組合術語係指根據"烷基"之上述定義的類似者。舉例而言，術語(例如)"烷氧基"、"烷硫基"係指經由氧或硫原子與第二基團連接之烷基。"烷醯基"係指與羰基($C=O$)連接之烷基。

本發明說明書中所用術語"鹵素"應理解為意指溴、氯、氟或碘，較佳為氟。定義"經鹵代"、"經部分或完全鹵代"；"部分或完全氟化"；"經一或多個鹵素原子取代"包含(例如)一或多個碳原子上之單、二或三鹵素衍生物。對於烷基而言，非限制性實例可為 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 等。

本文所述各烷基、碳環、雜環或雜芳基或其類似者應理解為可視情況經部分或完全鹵代。

如彼等熟習此項技術者所瞭解，本發明化合物僅為彼等涵蓋"化學上穩定"者。舉例而言，具有"懸垂化合價"或"碳負離子"之化合物不係本文所揭示之本發明方法所涵蓋之化合物。

本發明包含式(I)化合物之醫藥上可接受之衍生物。"醫藥上可接受之衍生物"係指任一醫藥上可接受之鹽或酯、或在投與患者後能(直接或間接)提供可用於本發明之化合物之任何其他化合物、或其藥理活性代謝產物或其藥理活性殘餘物。藥理活性代謝產物應瞭解為意指能以酶方式或化學方式代謝之任一本發明化合物。此包含(例如)本發明

化合物之羥基化或氧化衍生物。

醫藥上可接受之鹽包含彼等衍生自醫藥上可接受之無機酸及有機酸及鹼者。適宜酸之實例包含鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、甲苯對硫酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。其他酸(例如草酸)儘管自身並非醫藥上可接受的，但在獲得化合物及其醫藥上可接受之酸加成鹽中可用來製備用作中間體之鹽。衍生自適宜鹼之鹽包含鹼金屬(例如鈉)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽、銨鹽及 $N-(C_1-C_4\text{烷基})_4^+$ 鹽。

此外，本發明化合物之前藥之應用亦在本發明範圍內。前藥包含在簡單化學轉化後經修飾可產生本發明化合物之彼等化合物。簡單化學轉化包含水解、氧化及還原。具體而言，當將前藥投與患者時，前藥可轉化為上文所揭示化合物，由此賦予期望藥理效應。

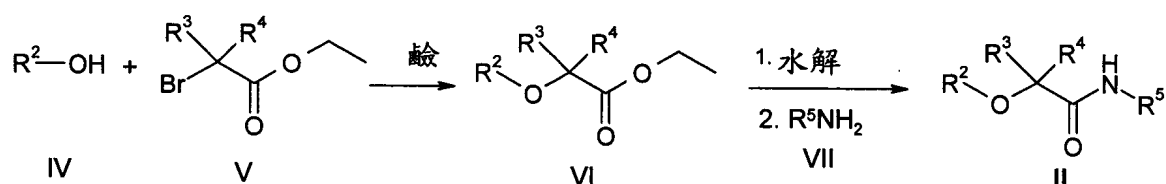
式I化合物可使用下文所述常用合成方法來製備，此亦構成本發明之一部分。

通用合成方法

本發明亦提供若干用來製備式(I)及式(II)化合物之方法。式(III)可由相同方案來製備。在所有方案中，除非另有說明，否則下文式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 皆應具有上文所述本發明式(I)、式(II)及式(III)中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之含義。最適宜的反應條件及反應時間可視所用具體反應物而變化。除非另有說明，否則溶劑、溫度、壓力及其他

反應條件可由普通熟習此項技術者容易地選擇。具體程序提供於合成實例部分中。通常，若需要，可藉由薄層層析(TLC)監控反應進展，且中間體及產物可藉由在矽膠上層析及/或藉由重結晶來純化。下文實例係說明性實例，且如熟習此項技術者所瞭解，可根據需要在無需過多實驗時改良用於各化合物之具體試劑或條件。下文反應圖中所用起始材料及中間體可購得或由彼等熟習此項技術者自市售材料容易地製備。

式(II)化合物可根據下文反應圖1或2來合成：



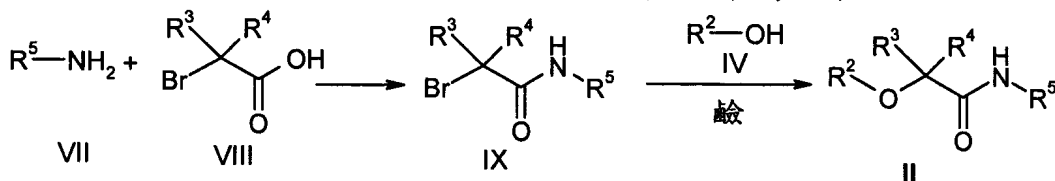
反應圖1

如反應圖1中所述，在適宜鹼(例如氫氧化鉀)存在下於適宜溶劑中式(IV)之羥基化合物與式(V)之溴酯的反應提供式(VI)化合物。在適宜溶劑中藉助適宜鹼式(VI)酯之水解得到相應的酸。該酸與諸如亞硫醯氯或草醯氯等試劑之反應得到相應的醯氯。在適宜鹼(例如，N,N-二異丙基乙基胺)存在下於適宜溶劑(例如四氫呋喃)中該醯氯與胺 R^5NH_2 (VII)之反應提供式(II)化合物。

或者，上文所得酸亦可在標準偶聯條件下與相應胺 R^5NH_2 (VII)偶聯以提供式(II)化合物。在該等合成中，可使用業內習知之標準肽偶聯反應(參見，例如 M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis,

Springer-Verlag)。適宜偶聯條件之實例係使用 EDC、HOBT 及鹼(例如，二異丙基乙基胺)繼而使用期望胺在適宜溶劑(例如，DMF)中處理該羧酸溶液。

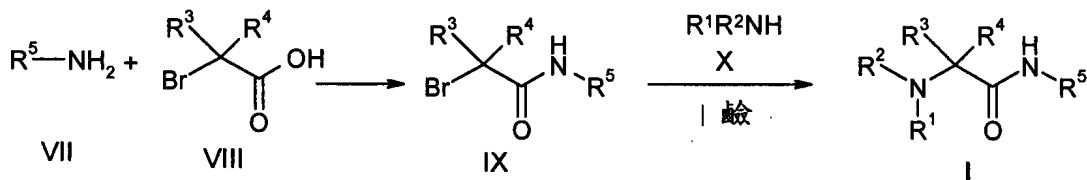
式(II)化合物亦可如反應圖2中所示來製備。



反應圖2

如反應圖2中所示，在反應圖1中所述條件下胺 R^5NH_2 (VII) 與式(VIII)之溴酸之反應提供式(IX)之醯胺。在適宜鹼(例如氫化鈉)存在下於適宜溶劑中式(IX)之醯胺與羥基化合物 R^2OH (IV) 之反應提供式(II)化合物。

式(I)化合物可根據反應圖3來製備。



反應圖3

如反應圖3中所示，在反應圖1中所述條件下胺 R^5NH_2 (VII) 與式(VIII)之溴酸之反應提供式(IX)之醯胺。在適宜鹼(例如氫化鈉、碳酸鉍、N-甲基嗎啉)存在下於適宜溶劑(例如，四氫呋喃、乙腈/水、二氯乙烷)中式(IX)之醯胺與胺 R^1R^2NH (X) 之反應提供式(I)化合物。

式(III)化合物可由反應圖1、2或3中所述之方法來合成。

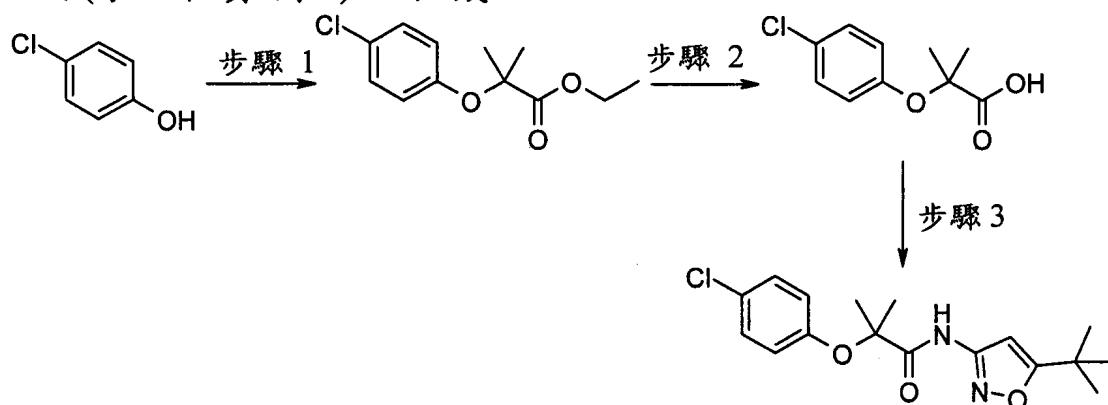
可藉由業內所習知及闡述於下文實例中之方法進一步修

飾式(I)、式(II)及式(III)之初始產物並用來製備本發明另外化合物。

實驗程序式(II)

方法 A

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙醯胺(表2中實例1)之合成



步驟1：2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙基酯之合成

在室溫下向4-氯酚(3克，23.3毫莫耳)溶於乙醇(100毫升)之溶液中添加氫氧化鉀(1.3克，23.3毫莫耳)。將懸浮液在約35°C下溫熱15分鐘以完全溶解，然後引入 α -溴異丁酸乙基酯(3.46毫升，23.3毫莫耳)。隨後將反應加熱至回流，並在此狀態將其保持16小時。於此時間後，將混合物冷卻至室溫並過濾。用額外之乙醇(10毫升)洗滌所收集固體且在減壓下濃縮經合併濾液。將殘餘物溶於DCM(60毫升)中並用水洗滌(x2)。將有機相乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮以提供呈澄清無色液體之標題化合物(2.30克，40%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d): δ ppm 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.58 (6H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.78 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=9.1$ Hz); m/z : 243/245

[M+H⁺]

步驟2：2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙酸之合成

在室溫下向2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙基酯(2.0克，8.24毫莫耳)溶於四氫呋喃(16毫升)之溶液中添加水(4毫升)隨後添加氫氧化鋰單水合物(0.69克，16.4毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌16小時。於此時間後，用水稀釋混合物並用DCM洗滌。將含水相分離、用1M HCl水溶液酸化至pH約2且隨後用DCM萃取(x2)。將經合併有機萃取物用鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾且在減壓下濃縮以得到呈白色固體之標題化合物(1.45克，82%)。1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d): δ ppm 1.62 (6H, s), 6.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.0 Hz)。

步驟3 醯胺鍵形成：N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙醯胺(表2中實例1)之合成

在室溫下於氮氣下向2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙酸(0.20克，0.93毫莫耳)溶於DCM(3毫升)之溶液中添加亞硫醯氯(0.41毫升，5.58毫莫耳)。將反應振盪16小時。於此時間後，在減壓下濃縮混合物且粗材料未經進一步純化即被使用。

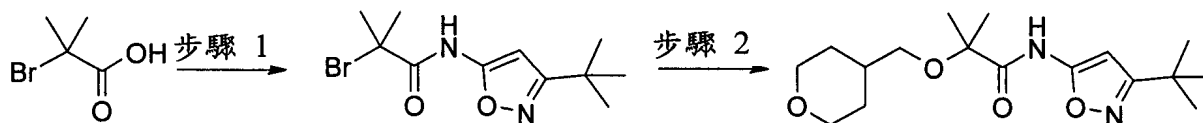
在室溫下向3-胺基-5-第三丁基異噁唑(78毫克，0.57毫莫耳)溶於THF(3毫升)之溶液中添加醯氯(約0.46毫莫耳)隨後添加N,N-二異丙基乙基胺(117微升，0.68毫莫耳)。將所產生混合物振盪16小時且隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶於DCM(3毫升)中且隨後用飽和NaHCO₃水溶液洗滌、乾燥

(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 之純化可提供標題化合物(35毫克，23%)。

表 1 中方法 A 之實例係根據類似程序來製備。

方法 B

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺(表 2 中實例 2)之合成

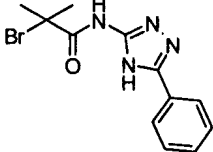


步驟 1：2-溴-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺之合成

在氮氣下向含有存於 DCM(300 毫升)中之 2-溴-2-甲基-丙酸(15.0 克，89.8 毫莫耳)的燒瓶添加 DMF(0.5 毫升)及草醯氯(46.3 毫升，0.54 莫耳)。將反應混合液在室溫下攪拌 16 小時，且隨後在減壓下對其實施濃縮。將粗醯氯再次溶於 DCM(300 毫升)中，引入 N,N-二異丙基乙基胺(46.9 毫升，0.27 莫耳)及 3-第三-丁基-異噁唑-5-基胺(12.6 克，89.8 毫莫耳)。將反應在室溫下攪拌 16 小時。於此時間後，用飽和 NaHCO_3 水溶液、鹽水洗滌混合物，且將有機層分離、乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮。藉由使用庚烷/異丙醇重結晶對粗產物實施純化以得到標題化合物(11.0 克，43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 1.33 (9 H, s), 2.04 (6 H, s), 6.32 (1 H, s), 9.05 (1 H, br s)。

根據該程序合成以下醯胺：

表 1

結構	名稱	產率[%]	m/z[M+H ⁺]
	2-溴-2-甲基-N-(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-丙醯胺	39	309/311

步驟 2：N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺(表 2 中實例 1)之合成

在室溫下向(四氫-吡喃-4-基)-甲醇(4毫升)之溶液中添加 NaH(55 毫克 60%分散液存於油中，1.4 毫莫耳)。將反應溫熱至 50℃ 且攪拌 30 分鐘。於此時間後，添加 2-溴-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺(0.20 克，0.69 毫莫耳)並引入 THF(2 毫升)。將反應在 60℃ 下攪拌 5 小時，然後藉由添加甲醇將其淬滅。在減壓下除去溶劑且藉由製備型 HPLC 對剩餘粗殘餘物實施純化以得到標題化合物(38 毫克，17%)。m/z 289 [M+H⁺]。

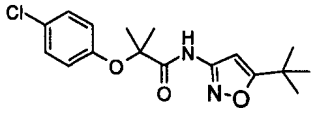
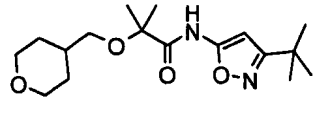
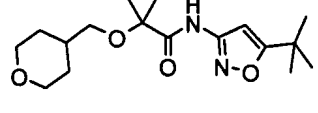
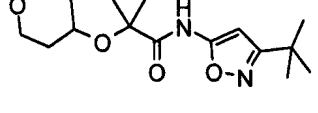
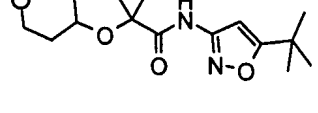
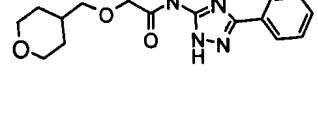
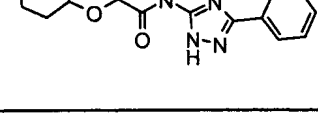
方法 B⁺，步驟 2：N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-丙醯胺(實例 8)之合成

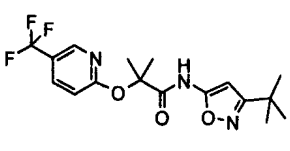
向 2-溴-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺(0.53 克，1.78 毫莫耳)及 5-三氟甲基-2-吡啶酚(0.30 克，1.84 毫莫耳)溶於乙腈/水(95/5，15 毫升)之溶液中添加氧化銀(I)(0.85 克，3.68 毫莫耳)。將反應加熱至 60℃ 並保持 18 小時。冷卻後，經由 Na₂SO₄ 塞/脫脂棉過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液以得到褐色油，用庚烷/乙酸乙酯對其實施研磨以得到灰色粉末。藉由管柱層析(二氧化矽，洗提液庚烷、2.5-20% 乙酸乙酯)之進一步純化可得到呈白色

固體之N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-丙醯胺(33毫克, 5%)。m/z 372 [M+H⁺]

表2中方法B之實例可根據類似程序來製備。

表2：實例

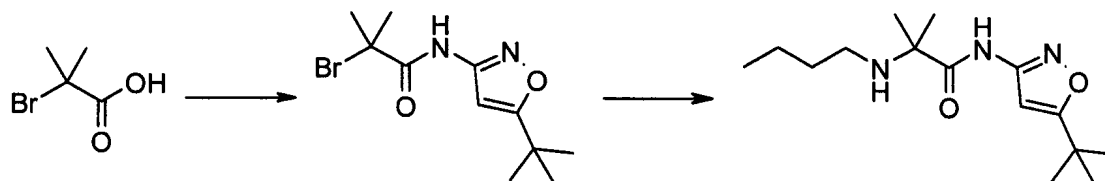
#	結構	名稱	m/z[M+H ⁺]	方法
1		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙醯胺	337/339	A
2		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	325	B
3		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	325	B
4		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺	311	B
5		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺	311	B
6		2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺	345	B
7		2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺	331	B

8		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-丙醯胺	372	B ⁺
---	---	--	-----	----------------

實驗程序式(I)

方法 C

2-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺
(表 4 中實例 17)之合成



步驟 1：2-溴-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺之合成

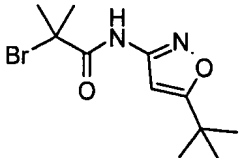
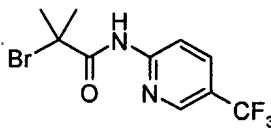
在氮氣下向含有 2-溴-2-甲基-丙酸 (5.0 克，29.9 毫莫耳) 之燒瓶內添加 DMF (0.1 毫升) 及亞硫醯氯 (10 毫升)。將反應混合物加熱至 60℃，並在此狀態將其保持 2 小時。於此時間後，將反應冷卻至室溫並在加壓下濃縮。粗醯氯未經進一步純化即被使用。

在室溫下向 3-胺基-5-第三丁基異噁唑 (4.19 克，29.9 毫莫耳) 及 N,N-二異丙基胺 (5.2 毫升，29.9 毫莫耳) 溶於 DCM (20 毫升) 中之溶液中逐滴添加呈溶於 DCM (15 毫升) 中之溶液形式的醯氯 (約 29.9 毫莫耳)。將反應攪拌 16 小時。於此時間後，用飽和 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌混合物 (x 2)，且將有機層分離、乾燥 (MgSO₄) 並在減壓下濃縮。藉由在二氧化矽上層析用 0% 至 25% 乙酸乙酯 / DCM 洗提對粗產物實施純化以得到標題化合物 (8.49 克，97%)。m/z 289/291

$[M+H^+]$.

使用類似程序合成列於表3中之醯胺。

表3

結構	名稱	產率[%]	m/z[M+H ⁺]
	2-溴-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	97	289/291
	2-溴-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	42	311/313

步驟2：2-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺(表4中實例17)之合成

在室溫下且於氮氣下經10分鐘向正丁基胺(51毫克，0.69毫莫耳)溶於THF(2毫升)之溶液中逐份添加NaH(33毫克，1.38毫莫耳)。完成添加後，將2-溴-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺(0.10克，0.35毫莫耳)引入反應中且將所產生混合物攪拌16小時。隨後在減壓下除去溶劑，且使殘餘物在DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間分配。將有機相分離、用鹽水洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾並在減壓下濃縮。藉由質量觸發製備型HPLC純化粗產物。將純化化合物溶於DCM中且經2小時用Ambersep 900-OH樹脂對其游離鹼化。於此時間後，過濾懸浮液並在減壓下濃縮濾液以得到標題化合物(35.4毫克，37%)。

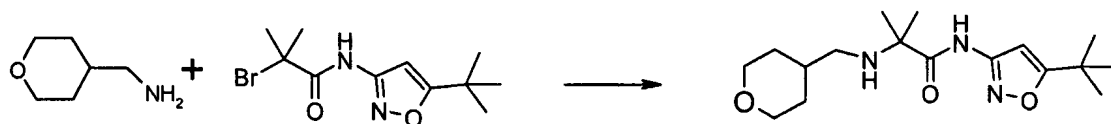
列於表5中的方法C之實例係根據類似程序來製備，只是需注意以下修改：對於實例9及10，反應係在80℃下實施且純化步驟係藉由在二氧化矽上層析使用DCM作為洗提液

來達成。對於實例 14-16、18-22、26、36，在 HPLC 純化後，使用 1M NaOH 水溶液使產物游離鹼化。對於實例 35，純化步驟係藉由在二氧化矽上層析使用庚烷及 20% DCM 作為洗提液來達成。對於實例 40-47，將反應加熱至 50°C 直至完成轉化。對於實例 36、40、43-45，藉由在二氧化矽上層析使用庚烷及 0-50% 乙酸乙酯作為洗提液來實施純化。實例 41-42 及 47 係藉由管柱層析(二氧化矽，洗提液：庚烷、0-50% 乙酸乙酯)、隨後質量觸發型 LC(中性條件)來純化。實例 40、43、45 及 46 之鹽酸鹽係藉由用 1M HCl 溶液於醚中研磨來形成。

列於表 4 中的方法 C 之實例係根據該程序來製備。。

方法 D

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺(實例 38，表 4)之合成



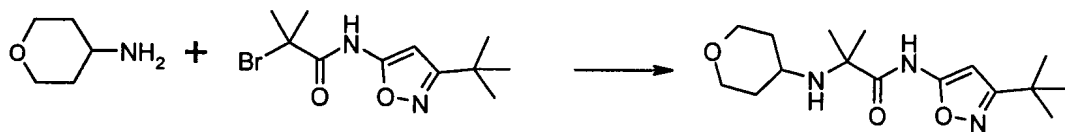
向 2-溴-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺(0.25 克，0.87 毫莫耳，根據方法 C 步驟 1 來製備)及 1-四氫-2H-吡喃-4-基甲烷-胺(0.20 克，1.73 毫莫耳)溶於乙腈/水(95/5，4 毫升)之溶液中添加氧化銀(I)(0.80 克，3.68 毫莫耳)。將反應加熱至 60°C 持續 18 小時。冷卻後，經由 Na₂SO₄ 塞/脫脂棉過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液以得到褐色油，藉由質量觸發製備型 LC(中性條件)對其實施純化以得到 N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-[(四氫-

吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺(28毫克, 10%)。m/z 324 [M+H⁺]。標題化合物之鹽酸鹽係藉由用1M HCl溶液在醚中研磨而形成。

列於表4中的方法D之實例係根據該程序來製備。

方法E

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺(實例39, 表4)之合成

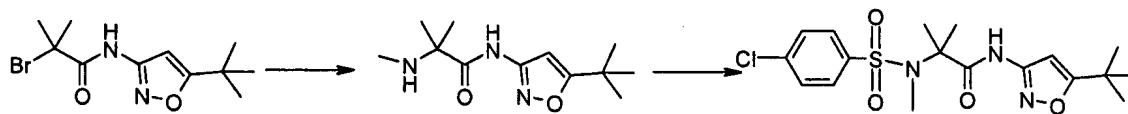


向2-溴-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺(根據方法B步驟1來製備, 2.0克, 6.92毫莫耳)溶於無水THF(40毫升)之溶液中添加4-胺基四氫吡喃(0.70克, 6.92毫莫耳)及Cs₂CO₃。將該反應加熱至60℃持續48小時。冷卻後, 使反應混合物在DCM(100毫升)與水(100毫升)之間分配。將有機層分離且用Na₂SO₄進行乾燥。過濾及濃縮濾液可得到黃色油。將油溶於DCM中並用1M HCl水溶液萃取。用5M NaOH水溶液鹼化酸性含水萃取物並用DCM(3x100毫升)萃取。用Na₂SO₄乾燥經合併有機萃取物, 過濾並在減壓下濃縮濾液以得到N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺(0.89克, 42%)。m/z 310 [M+H⁺]。在乙醚(2.89毫升)中用1M HCl溶液處理後達成至其鹽酸鹽之轉化。

列於表4中的方法E之實例係根據該程序來製備。

方法F

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺(實例48, 表4)

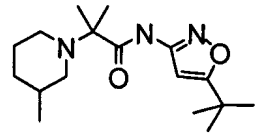
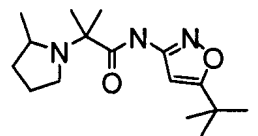
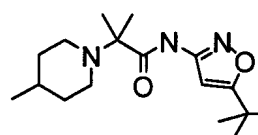
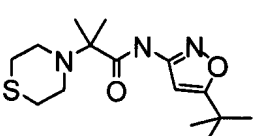
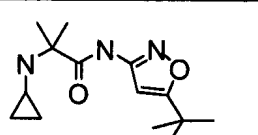
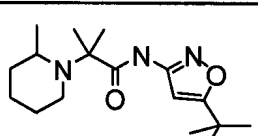
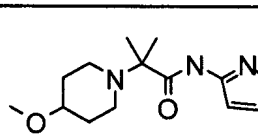
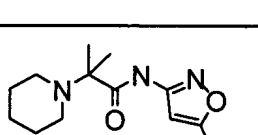
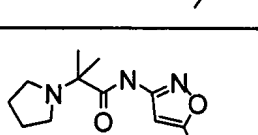
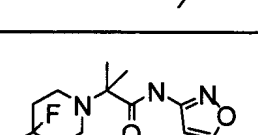
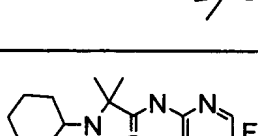


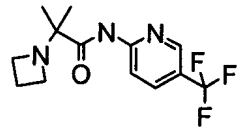
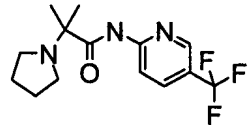
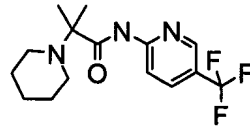
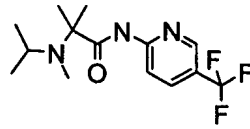
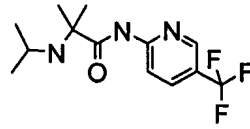
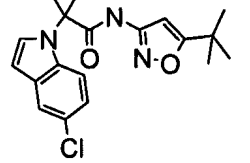
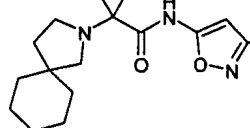
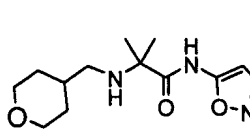
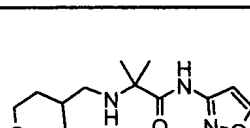
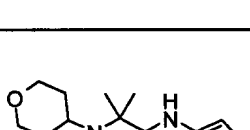
向2-溴-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-丙醯胺(根據方法B步驟1來製備, 1.45克, 1.5毫莫耳)溶於無水二氯乙烷(25毫升)之溶液中添加甲基胺鹽酸鹽(0.66克, 10.0毫莫耳)及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(3.81克, 25.0毫莫耳)。將反應加熱至85°C持續16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度後, 用飽和NaHCO₃(25毫升)對其實施洗滌。用二氯甲烷(25毫升)萃取水層。將經合併有機層用MgSO₄乾燥、過濾並在減壓下濃縮濾液。藉由在二氧化矽上層析用0%至10%甲醇/DCM洗提而對粗產物實施純化, 以得到N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基胺基-2-甲基-丙醯胺(0.21克, 17%)。向N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基胺基-丙醯胺(36毫克, 0.15毫莫耳)溶於無水二氯乙烷(1毫升)之溶液中添加N-甲基嗎啉(82微升, 0.75毫莫耳)及4-氯苯磺醯氯(63毫克, 0.30毫莫耳)。將反應在減壓下濃縮以得到黃色油, 藉由質量觸發製備型HPLC對其實施純化以得到N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺(32毫克, 52%)。m/z 414 [M+H⁺]

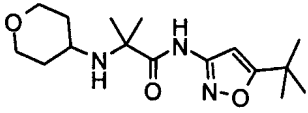
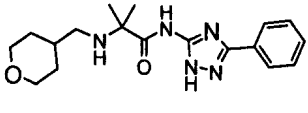
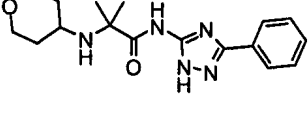
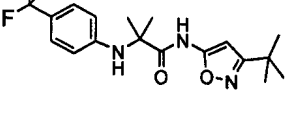
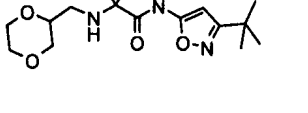
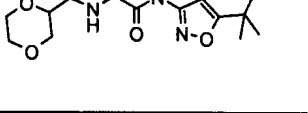
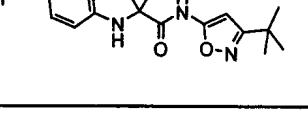
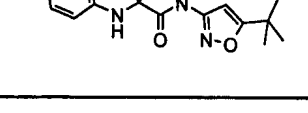
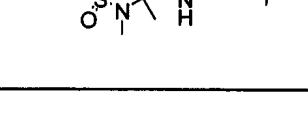
列于表4中的方法F之實例係根據該程序來製備。

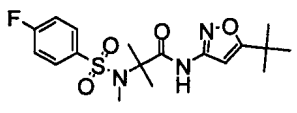
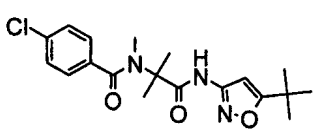
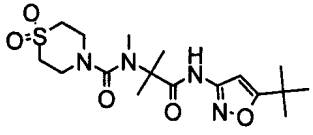
表 4：實例

#	結構	名稱	m/z[M+H ⁺]	方法
9		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基胺基)-2-甲基-丙醯胺	332	C
10		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-異丙基胺基-2-甲基-丙醯胺	268	C
11		2-第二-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	282	C
12		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(異丙基-甲基-胺基)-2-甲基-丙醯胺	282	C
13		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-嗎啉-4-基-異丁醯胺	296	C
14		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基胺基-2-甲基-丙醯胺	308	C
15		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(1,1-二氧代基-1λ ⁶ -硫嗎啉-4-基)-異丁醯胺	344	C
16		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-丙基胺基-丙醯胺	268	C
17		2-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺	282	C
18		2-氮雜環丁-1-基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-異丁醯胺	266	C

19		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2- (3-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	308	C
20		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2- (2-甲基-吡咯啶-1-基)-異丁醯胺	294	C
21		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2- (4-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	308	C
22		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-硫 嗎啉-4-基-異丁醯胺	312	C
23		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環 丙基胺基-2-甲基-丙醯胺	266	C
24		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2- (2-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺	308	C
25		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2- (4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-異丁 醯胺	324	C
26		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-六 氫吡啶-1-基-異丁醯胺	294	C
27		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-吡 咯啶-1-基-異丁醯胺	280	C
28		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2- (4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-異丁 醯胺	330	C
29		2-環己基胺基-2-甲基-N-(5-三氟甲 基-吡啶-2-基)-丙醯胺	330	C

30		2-氮雜環丁-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異丁醯胺	288	C
31		2-吡咯啉-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異丁醯胺	302	C
32		2-六氫吡啶-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異丁醯胺	316	C
33		2-(異丙基-氨基)-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	304	C
34		2-異丙基氨基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺	290	C
35		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(5-氯-咪唑-1-基)-異丁醯胺	360/362	C
36		2-(2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基)-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-異丁醯胺	348	C
37		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙醯胺	324	C
38		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙醯胺	324	D
39		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氨基)-丙醯胺	310	E

40		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺	310	C
41		2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-[(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基]-丙醯胺	344	C
42		2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-丙醯胺	330	C
43		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基胺基)-丙醯胺	370	C
44		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-[[([1,4]二噁烷-2-基甲基)-胺基]-2-甲基-丙醯胺	326	C
45		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[[([1,4]二噁烷-2-基甲基)-胺基]-2-甲基-丙醯胺	326	C
46		N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-丙醯胺	371	C
47		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-丙醯胺	371	C
48		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺	414	F

49		N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺	398	F
50		N-[1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-4-氯-N-甲基-苯甲醯胺	379	F
51		1,1-二氧代基-1λ ⁶ -硫嗎啉-4-甲酸[1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-甲基-醯胺	401	F

生物學特性之評定

藉助下文所述分析評定式I、II及III化合物之生物學特性。

A. 人類CB1及CB2受體結合：

實驗方法：

購買CB2膜且其係自經人類CB2受體cDNA穩定地轉染之HEK293 EBNA細胞製得(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)。自經人類CB1受體及Gα16 cDNA穩定地共轉染之HEK細胞分離CB1膜。在室溫下，於含有50 mM Tris(pH 7.5)、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.8%脂肪酸游離牛血清白蛋白之分析用緩衝液中，使該膜製備物與閃爍珠粒(Ysi-Poly-L-離胺酸SPA珠粒，GE Healthcare)結合4小時。藉由在分析緩衝液中洗滌來移除未結合膜。以15 ug膜/孔(CB2)或2.5 ug/孔(CB1)及1毫克SPA珠粒/孔之數量向96-孔分析平板中加入膜-珠粒混合物。以介於 1×10^{-5} M至 1×10^{-10} M間之劑量-響應濃度向膜-珠粒混合物中加入化合物及最

終濃度為 0.25% 之 DMSO。藉由以 1.5 nM (CB2) 或 2.5 nM (CB1) 最終濃度添加 ^3H -CP55940 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) 來引發競爭反應。將反應物在室溫下培育 18 小時並使用 TopCount NXT 平板讀數器讀數。於不存在及存在 1.25 μM Win 55212 (Sigma) 時測定總結合及非特異性結合。藉助 XLFit 4.1 四參數對數模型計算每一化合物之 IC_{50} 值，其係對放射性標記配體與受體間之特異性結合之抑制可達 50% 的化合物濃度。藉助 Cheng-Prusoff 等式將 IC_{50} 值轉化成抑制常數 (K_i) 值。

B. 受 CB2R 介導之 cAMP 合成調節：

按照下列實驗方法評定本發明化合物之 CB2 激動或逆激動活性。據推斷，由上述結合分析證明可結合 CB2 但未由此分析證明呈現 CB2R 介導之 cAMP 合成調節的化合物為 CB2 拮抗劑。

實驗方法：

以 5000 個細胞/孔之密度在 384 孔板中植入表現人類 CB2R 之 CHO 細胞 (Euroscreen) 並將其於 37°C 下培育過夜。在移除介質後，使用經含有 1 mM IBMX、0.25% BSA 及 10 μM 福司柯林 (Forskolin) 之刺激緩衝液稀釋的測試化合物處理該等細胞。將被分析物在 37°C 下培育 30 分鐘。細胞受到裂解並按照製造商之方案使用 DiscoverX-XS cAMP 套組量測 cAMP 濃度。在此配置中，激動劑會使福司柯林誘導之 cAMP 生成減少而逆激動劑會使福司柯林誘導之 cAMP 生成進一步增加。按照下列計算激動劑之 EC_{50} 。由福司柯林生

成的cAMP最大量與由1uM CP55940抑制之cAMP量之比被定義為100%。每一測試化合物之EC50值被確定為其使50%福司柯林刺激的cAMP合成受到抑制之濃度。藉助四參數對數模型分析數據。(205型XL套組4.0)。

C. 受CB1R介導之cAMP合成調節：

按照下列實驗方法評定本發明化合物之CB1激動或逆激動活性。據推斷，由上述結合分析證明可結合CB1但未由此分析證明呈現CB1R介導之cAMP合成調節的化合物為CB1拮抗劑。

實驗方法：

以5000個細胞/孔之密度在384孔板中植入表現人類CB1R之CHO細胞(Euroscreen)並將其於37°C下培育過夜。在移除介質後，使用經含有1 mM IBMX、0.25% BSA及10 uM福司柯林之刺激緩衝液稀釋的測試化合物處理該等細胞。將被分析物於37°C下培育30分鐘。細胞受到裂解並按照製造商之方案使用DiscoverX-XS cAMP套組，測cAMP濃度。在此配置中，激動劑會使福司柯林誘導之cAMP生成減少而逆激動劑會使福司柯林誘導之cAMP生成進一步增加。按照下列計算激動劑之EC50。由福司柯林生成的cAMP最大量與由1 uM CP55940抑制之cAMP量之比被定義為100%。每一測試化合物之EC50值定為其使50%福司柯林刺激的cAMP合成受到抑制之濃度。藉助四參數對數模型分析數據。(XL套組4.0之205型)。

具有激動劑活性之化合物

藉助使用上述分析，發現化合物呈現激動劑活性，且因此其尤其適用於治療疼痛以及治療炎症。

治療用途

如由上述分析可證實，本發明化合物可用來調節CB2受體功能。根據此事實，該等化合物在治療受CB2受體功能介導或可受益於CB2受體功能調節之病狀及病況方面具有治療用途。

由於本發明化合物可調節CB2受體功能，因此其具有非常有用的消炎活性及免疫抑制活性且其可作為藥品(特定言之，呈下文所述醫藥組合物形式)用於患者以治療病狀及病況。

如上文所述，作為CB2激動劑之彼等化合物亦可用於治療疼痛。

本發明激動劑化合物可作為藥品用於患者以治療伴隨有炎症反應之下列病狀或適應症：

(i) 肺病：例如，氣喘、支氣管炎、過敏性鼻炎、肺氣腫、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、鴿屎病、農民肺病、慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘(包括過敏性氣喘(異位性或非異位)以及運動誘發的支氣管收縮、職業性氣喘、病毒性或細菌性氣喘加重、其他非過敏性氣喘及"嬰兒喘鳴症候群")、塵肺病(包括礬土肺病、煤肺病、石棉肺病、石末肺病、鳥毛塵肺病、鐵末肺病、矽肺病、煙草塵肺病及棉塵肺病)；

(ii) 風濕性疾病或自身免疫疾病或肌骨路疾病：各

種形式之風濕性疾病，尤其是類風濕性關節炎、急性風濕熱及風濕性多肌痛；反應性關節炎；風濕性軟組織疾病；其他成因之發炎性軟組織疾病；退化性關節疾病(關節病)之關節炎症狀；腱炎、滑囊炎、骨關節炎、創傷性關節炎；任何成因之膠原性疾病，例如全身性紅斑狼瘡、硬皮症、多發性肌炎、皮肌炎、薛格連氏(Sjögren)症候群、斯蒂爾(Still)病、費爾蒂(Felty)症候群；及骨質疏鬆症以及其他骨質吸收疾病；

(iii) 過敏性疾病：各種形式之過敏性反應，例如血管神經性水腫、枯草熱、蟲咬、對藥品、血液衍生物、造影劑等之過敏性反應、過敏性休克(anaphylactic shock、anaphylaxis)、風疹、血管神經性水腫及接觸性皮炎；

(iv) 血管疾病：結節性全身動脈炎、結節性多動脈炎、結節性動脈周圍炎、顳肌動脈炎、韋格納(Wegner)肉芽腫病、巨細胞關節炎、動脈粥樣硬化、再灌注損傷及結節性紅斑；

(v) 皮膚疾病：例如，皮炎、乾癬；曬傷、燒傷、濕疹；

(vi) 腎臟病：例如，腎病症候群；及所有類別之腎炎，例如腎小球腎炎；胰腺炎；

(vii) 肝病：例如，急性肝細胞衰變；各種成因之急性肝炎，例如病毒型、毒型、藥品誘發型；及慢性侵襲性及/或慢性間歇性肝炎；

- (viii) 胃腸疾病：例如，炎症性腸病、刺激性腸症候群、節段性腸炎(克隆氏(Crohns)病)、潰瘍性結腸炎；胃炎；口瘡潰瘍、乳糜瀉、節段性回腸炎、胃食管返流疾病；
- (ix) 神經保護：例如，在治療中風後神經變性中；心動停搏；肺旁路術；創傷性大腦損傷；脊髓損傷或諸如此類；
- (x) 眼疾病：過敏性角膜炎、葡萄膜炎或虹膜炎；結膜炎；瞼炎；視神經神經炎；脈絡膜炎；青光眼及交感性眼炎；
- (xi) 耳、鼻及喉(ENT)區域之疾病：例如，耳鳴；過敏性鼻炎或枯草熱；外耳炎；接觸性濕疹、感染等造成者；及中耳炎；
- (xii) 神經疾病：例如，腦水腫，尤其是腫瘤相關腦水腫；多發性硬化；急性腦脊髓炎；腦膜炎；急性脊髓損傷；創傷；癡呆症，尤其是退化性癡呆症(包括老年性癡呆、阿茲海默氏(Alzheimer's)病；帕金森氏(Parkinson's)病及克-雅二氏(Creutzfeldt-Jacob)病、亨廷頓(Huntington's)舞蹈症、皮克氏(Pick's)病；運動神經元病)、血管性癡呆(包括多發梗塞性癡呆)以及與顱內佔位性病變相關之癡呆症；感染及相關性病狀(包括HIV感染)；格林-巴利(Guillain-Barre)症候群；重症肌無力、中風；及各種形式之癲癇發作，例如，點頭狀痙攣症；
- (xiii) 血液疾病：後天性溶血性貧血；再生障礙性貧

血及原發性血小板減少症；

(xiv) 腫瘤疾病：急性淋巴細胞性白血病；何傑金氏(Hodgkin's)病、惡性淋巴瘤；淋巴肉芽腫病；淋巴肉瘤；惡性實體腫瘤；廣泛轉移；

(xv) 內分泌疾病：內分泌性眼病；內分泌性眼眶病；甲狀腺中毒危象；de Quervain甲狀腺炎；淋巴細胞性甲狀腺炎；巴塞多病(Morbus Basedow)；亞急性肉芽腫性甲狀腺炎；淋巴瘤性甲狀腺腫；及格雷夫斯(Graves)病；I型糖尿病(胰島素依賴性糖尿病)；

(xvi) 器官及組織移植術及移植物抗宿主疾病；

(xvii) 嚴重休克狀態：例如，敗血症性休克、過敏性休克及全身炎症反應症候群(SIRS)；

(xviii) 急性疼痛，例如牙痛、手術期間疼痛、手術後疼痛、創傷性疼痛、肌肉痛、灼傷皮膚痛、日光灼傷痛、三叉神經痛、日光灼傷痛；胃腸道或子宮痙攣、絞痛；

(xix) 內臟痛，例如與下列相關之疼痛：慢性骨盆腔疼痛、胰腺炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎、腎絞痛、心絞痛、痛經、月經、婦科疼痛、刺激性腸症候群(IRS)、非潰瘍性消化不良、非-心臟性胸痛、心肌局部缺血；

(xx) 神經性疼痛，例如腰背痛、非-皰疹性神經痛、皰疹後神經痛、糖尿病性神經病變、神經損傷、後天性免疫不全症候群(AIDS)相關性神經性疼痛、頭部外傷、

疼痛性創傷性單神經病、毒素及化學治療引發的疼痛、幻肢痛、痛性多發性神經病、丘腦疼痛症候群、中風後疼痛、中樞神經系統損傷、外科手術後疼痛、殘肢疼痛、反覆性運動疼痛、由乳房切除術後症候群引發的疼痛、多發性硬化、根部撕裂、胸廓切開術後症候群、痛覺過敏相關性神經性疼痛及異常性疼痛。

(xxi) 由諸如下列等病症引發或與該等相關之發炎性/傷害性疼痛：骨關節炎、類風濕性關節炎、風濕性疾病、腱鞘炎、痛風、外陰疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉損傷、纖維肌肉疼痛)、腱炎、骨關節炎、幼年型關節炎、脊椎炎、痛風關節炎、乾癬性關節炎、肌肉骨格疼痛、纖維肌肉疼痛、扭傷及勞損、交感神經維持性疼痛、肌炎、偏頭痛相關性疼痛、牙痛、流行性感冒及其他病毒性感染，例如普通感冒、風濕熱、全身性紅斑狼瘡；

(xxii) 由諸如下列等腫瘤引發或與該等相關之癌症疼痛：淋巴細胞性白血病；何傑金氏病、惡性淋巴瘤；淋巴肉芽腫病；淋巴肉瘤；惡性實體腫瘤；廣泛轉移；

(xxiii) 頭痛，例如叢集性頭痛、有先兆及無先兆之偏頭痛、緊張型頭痛、不同起因之頭痛、頭痛病症(包括預防型及急性應用型)；

(xxiv) 各種其他病狀或病況，包括經皮穿刺冠狀動脈成形術後再狹窄症、急性及慢性疼痛、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、充血性心力衰竭、心肌梗塞、熱損傷、創傷繼發性多器官損傷、壞死性小腸結腸炎及與血液透

析、白血球分離術及粒細胞輸注相關之症候群、類肉瘤病、齒齦炎、發熱、與燒傷、扭傷或骨折相關之創傷引發的水腫、腦水腫及血管性水腫、糖尿病例如糖尿病性血管病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病、毛細血管後阻力或與胰島炎相關之糖尿病症候群(例如，高血糖症、多尿症、蛋白尿及亞硝酸鹽和舒血管素尿排泄增加)。

其他適應症包括：癲癇症、敗血症性休克(例如，作為抗低血容量劑及/或抗低血壓劑)、癌症、敗血症、骨質疏鬆症、良性前列腺增生症及膀胱機能亢進、搔癢症、白癜風、普通胃腸病症、呼吸時內臟功能障礙、生殖泌尿、胃腸或血管區域損傷、創傷、燒傷、組織損傷及手術後發熱、瘙癢相關症候群。

除可用於人類治療以外，該等化合物亦可用於伴侶動物、境外動物及家畜(包含哺乳動物、齧齒類動物及諸如此類)等獸類治療。

為了治療上述疾病及病況，本發明化合物治療有效劑量通常係介於約0.01毫克-約100毫克/公斤體重/劑量之間，較佳地約0.1毫克-約20毫克/公斤體重/劑量。舉例而言，對於投與70公斤個體而言，本發明化合物之劑量範圍可為約0.7毫克-約7000毫克/劑量，較佳地為約7.0毫克-約1400毫克/劑量。可能需要在一定程度上優化投藥之途徑以確定最佳給藥量及方式。每日可投與活性成份1-6次。

通用投與及醫藥組合物

當作為醫藥品使用時，本發明化合物通常以醫藥組合物形式投與。此等組合物可藉助醫藥技術中熟知之程序製備且其包括至少一種本發明化合物。本發明化合物亦可單獨投與或與佐劑一起投與，該等佐劑可增強本發明化合物穩定性、在某些實施例中有助於投與含有該等之醫藥組合物、促進溶解或分散、升高抑制活性、提供輔助療法及諸如此類。本發明化合物可獨立地使用或結合本發明其他活性物質使用，視情況亦可結合其他藥理活性物質使用。概言之，本發明化合物可以治療有效量或醫藥有效量投與，但為了診斷或其他目的時其可以更低量投與。

呈純淨形式或呈適當醫藥組合物形式之本發明化合物的投與可使用任一公認的醫藥組合物投與模式實施。因此，可以固體、半固體、凍乾粉末或液體劑型(例如，舉例而言，錠劑、栓劑、丸劑、軟彈性膠囊及硬明膠膠囊、粉劑、溶液、懸浮液或氣溶膠或諸如此類)形式，較佳以適用於方便投與精確劑量之單位劑型(例如)經口、經頰內(例如，經舌下)、經鼻、非經腸、局部、經皮、經陰道或經直腸投與。該等醫藥組合物通常包含習用醫藥載劑或賦形劑及作為活性藥劑之本發明化合物，且除此之外，其亦可包含其他醫用藥劑、醫藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑或其組合。此等醫藥上可接受之賦形劑、載劑或添加劑以及製備適於各種投與模式之醫藥組合物的方法為彼等熟習此項技術者所熟知。當前技術可參見(例如)*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，A.

Gennaro (編輯), Lippincott Williams & Wilkins(2000) ; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (編輯), Gower(1995) ; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (編輯), American Pharmaceutical Ass'n (2000) ; H.C. Ansel及N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5版, Lea及Febiger, 1990 ; 該等文獻之全文以引用方式併入本文中以助於闡述先前技術。

如熟習此項技術者所預計, 需選擇具體醫藥調配物中所用本發明化合物之形式(例如, 鹽), 其應具有可有效地實施調配所需之適宜物理特性(例如, 水溶性)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號)

※ 申請案號：98105505

※ 申請日：98.2.20

※IPC 分類：C

C07D	417/12	2006.01
C07D	261/14	2006.01
C07D	405/12	2006.01
A61K	31/42	2006.01
A61K	31/5377	2006.01
A61K	31/54	2006.01
A61K	31/4523	2006.01
A61P	29/00	2006.01
A61P	11/00	2006.01
A61P	37/00	2006.01
A61P	9/00	2006.01
A61P	35/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

調節CB2受體之胺及醚化合物

AMINE AND ETHER COMPOUNDS WHICH MODULATE THE CB2 RECEPTOR

二、中文發明摘要：

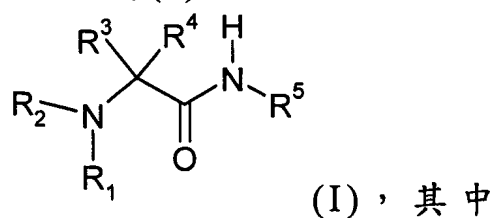
本發明揭示調節CB2受體之化合物。該等化合物係用來治療CB2受體介導的疾病，例如疼痛。

三、英文發明摘要：

Compounds which modulate the CB2 receptor are disclosed. The compounds are useful for treating CB2 receptor-mediated diseases such as pain.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



R^1 係氫、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 環烷基，各自皆可視情況經鹵代或經1-3個視情況經鹵代之 C_{1-10} 烷基取代；

R^2 係 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、芳基磺醯基、芳基羰基、 C_{1-10} 醯基、 C_{3-10} 環烷基羰基、雜環基羰基、雜芳基羰基、雜環基、苄基、苯乙基、芳基或雜芳基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{1-6} 醯基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、氧代基、雜環基、芳基及雜芳基，只要可能 R^2 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、芳基、氧代基或羥基取代；

或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成單環、二環或螺環雜環或單環或二環雜芳基環，各自皆可視情況經1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、芳基、氧代基、羥基或鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R^3 及 R^4 獨立係氫或可視情況經鹵代之 C_{1-6} 烷基，限制條

件係 R^3 及 R^4 不能同時為氫；或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之3-至6-員環烷基或雜環，；

R^5 係芳基或5-至6-員雜芳基，各自皆經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、雜環基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、芳氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、芳基、噻吩基及吡啶基；

R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中，

R^1 係氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基，各自皆可視情況經鹵代或經1-3個視情況經鹵代之 C_{1-6} 烷基取代；

R^2 係硫嗎啉基羰基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基羰基、嗎啉基羰基、苯基磺醯基、苯基羰基、苯基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 環烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、 C_{1-5} 烷基磺醯基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基、 C_{1-5} 烷基胺基羰基、 C_{1-5} 醯基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基，

只要可能每個 R^2 取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-5} 烷基取代，

R^3 及 R^4 各自係可視情況經鹵代之甲基，或者 R^3 及 R^4 與其

所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基C₁₋₄烷基、苯基、噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之C₁₋₄烷基取代。

3. 如請求項2之化合物，其中，

R^1 係氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基，各自皆可視情況經鹵代或經1-3個視情況經鹵代之C₁₋₆烷基取代；

R^2 係C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基羰基、苯基磺醯基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啶基或六氫吡啶基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代：C₁₋₅烷基、C₁₋₅環烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷硫基、C₁₋₅烷基磺醯基、C₁₋₅烷氧基羰基、C₁₋₅烷基胺基、C₃₋₆環烷基胺基、C₁₋₅二烷基胺基、C₁₋₅烷基胺基羰基、C₁₋₅醯基胺基、C₁₋₅二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、氧代基、苯基及選自四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基及六氫吡嗪基之雜環基，

只要可能每個 R^2 取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個C₁₋₅

烷基、 C_{1-5} 醯基、甲基碲、氰基、苯基、氧代基或羥基取代；

或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、氮雜環丁基、苯并咪唑基、吡唑基、咪唑基、三嗪基、吲唑基、吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚基、異二氫吲哚基及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基、1-氮雜-螺[4.5]癸-1-基、1-氮雜-螺[4.4]壬-1-基、2-氮雜-螺[4.4]壬-2-基、2-氮雜-螺[5.5]十一碳-2-基、1-氮雜-螺[5.5]十一碳-1-基，各自皆可視情況經1至3個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、苯基、氧代基、羥基及鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R^3 及 R^4 各自係各自皆可視情況經鹵代之甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、苯基、噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

4. 如請求項3之化合物，其中，

R^1 係氫或可視情況經鹵代之 C_{1-3} 烷基；

R^2 係視情況獨立地經1至3個鹵素、1個 C_{3-7} 環烷基或1個選自下列之雜環基取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基- $1\lambda^6$ -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基，其可視情況經鹵代或經 C_{1-4} 烷基取代；

或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：硫嗎啉基、1,1-二氧代基- $1\lambda^6$ -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基、氮雜環丁基、吡啶基、二氫吡啶基、異吡啶基、異二氫吡啶基及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基，各自皆可視情況經1至3個 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R^3 及 R^4 各自係甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；

R^5 係吡啶基、吡咯基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、苯基噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

5. 如請求項4之化合物，其中，

R^3 及 R^4 各自係甲基；

R^5 係吡啶基、吡唑基、三唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、異丁基、新戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、三氟甲基或視情況經氟原子取代之苯基。

6. 如請求項5之化合物，其中，

R^2 係視情況經1個選自下列之雜環基取代之甲基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基，其可視情況經鹵代或經 C_{1-4} 烷基或甲基磺醯基取代；

或者 R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶基、六氫吡啶基、氮雜環丁基、吡啶基及2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基，各自皆可視情況經1至3個 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及鹵素取代，只要可能每個環取代基各可視情況進一步經鹵代；

R^5 係吡啶基、三唑基或異噁唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、第三丁基、新戊基、環己基、三氟甲基及視情況經氟原子取代之苯基。

7. 如請求項6之化合物，其中，

R^1 及 R^2 與其所連接之氮原子一起形成選自下列之環：硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啶

基、芳氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、芳基、噻吩基及吡啶基，

R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

9. 如請求項8之化合物，其中，

R^2 係苯基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 環烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、 C_{1-5} 烷基磺醯基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基、 C_{1-5} 烷基胺基羰基、 C_{1-5} 醯基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基；

只要可能每個 R^2 取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、苯基、氧代基或羥基取代；

R^3 及 R^4 各自係各自皆可視情況經鹵代之甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、苯基、噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情

況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

10. 如請求項9之化合物，其中，

R^2 係 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基或六氫吡啉基，各自皆可視情況獨立地經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 環烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、 C_{1-5} 烷基磺醯基、 C_{1-5} 烷基羰基、 C_{1-5} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基、 C_{1-5} 烷基胺基羰基、 C_{1-5} 醯基胺基、 C_{1-5} 二烷基胺基羰基、羥基、鹵素、氰基、硝基、氧代基、苯基及選自四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啉基及六氫吡嗪基之雜環基，只要可能每個 R^2 取代基皆可視情況經鹵代或經1至3個 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、氰基、苯基、氧代基或羥基取代；

R^3 及 R^4 各自係各自皆可視情況經鹵代之甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成各自皆可視情況經鹵代之環丙基或環丁基環；

R^5 係苯基、萘基、吡啉基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、苯基、噻吩基及吡啉基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

11. 如請求項10之化合物，其中，

R^2 係可視情況獨立地經1至3個鹵素、 C_{3-7} 環烷基或1個選自下列之雜環基取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基，其可視情況經鹵代或經 C_{1-4} 烷基取代；

R^3 及 R^4 各自係甲基或乙基，或者 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成環丙基或環丁基環；

R^5 係吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基，各自經1至3個選自下列之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、苯氧基、鹵素、氰基、二甲基胺基 C_{1-4} 烷基、苯基噻吩基及吡啶基， R^5 上每個取代基各可視情況經鹵代或經1至3個可視情況經鹵代之 C_{1-4} 烷基取代。

12. 如請求項11之化合物，其中，

R^2 係視情況經1個選自下列之雜環基取代之甲基：四氫吡喃基、二噁烷基、四氫呋喃基、硫嗎啉基、1,1-二氧代基-1 λ^6 -硫嗎啉基、嗎啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡唑基，其可視情況經鹵代或經 C_{1-4} 烷基取代；

R^3 及 R^4 各自係甲基；

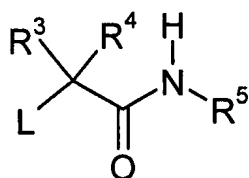
R^5 係吡啶基、吡唑基、三唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基或噻唑基，各自經1至2個選自下列之取代

基取代：甲基、乙基、異丙基、第三丁基、異丁基、新戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、三氟甲基或視情況經氯原子取代之苯基。

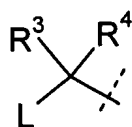
13. 如請求項12之化合物，其中，

R^5 係吡啶基、三唑基或異噁唑基，各自經1至2個選自下列之取代基取代：甲基、乙基、第三丁基、新戊基、環己基、三氟甲基及視情況經氯原子取代之苯基。

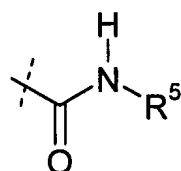
14. 一種式(III)化合物



其中對於式(III)



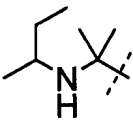
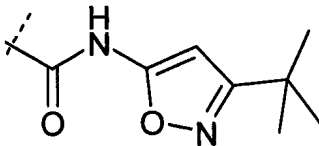
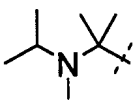
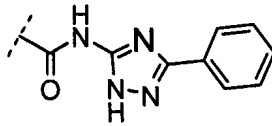
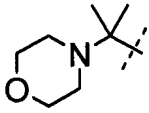
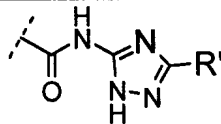
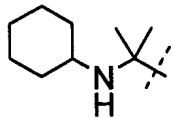
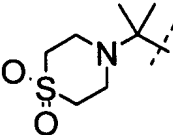
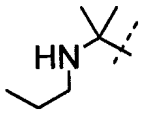
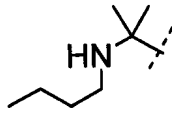
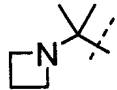
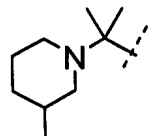
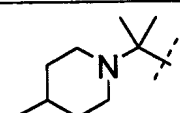
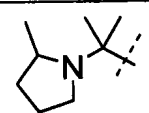
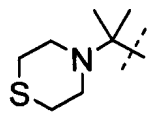
係獨立地選自表I中A欄之成員，且

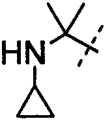
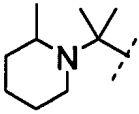
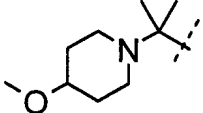
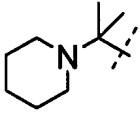
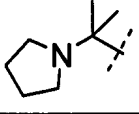
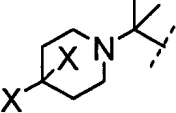
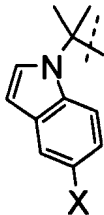
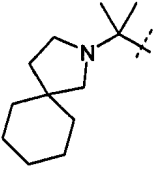
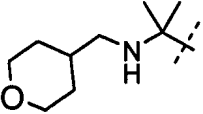
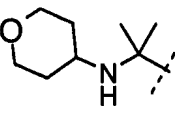
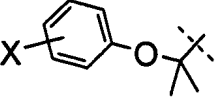
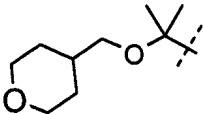
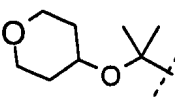


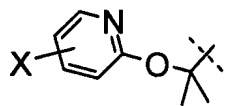
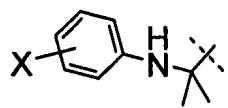
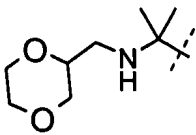
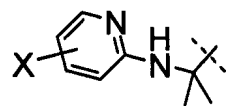
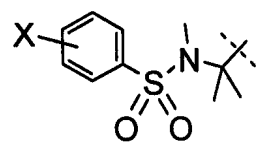
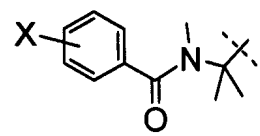
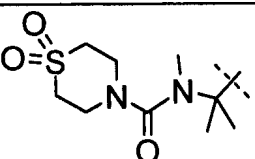
係獨立地選自表I中B欄之成員：

表 I

A	B
	R=視情況經鹵代之 -CH ₃

	
	
	 R'=視情況經鹵代之 C ₁₋₃ 烷基
	
	
	
	
	
	
	
	
	

其中X在每一情況下皆係鹵素或可視情況經鹵代之CH₃；
或其醫藥上可接受之鹽。

15. 一種選自下列之化合物：

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基胺基)-2-
甲基-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-異丙基胺基-2-甲基-丙醯
胺

2-第二-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-
丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(異丙基-甲基-胺基)-2-
甲基-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-嗎啉-4-基-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環己基胺基-2-甲基-丙醯胺

2-丁基胺基-N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(2-甲基-吡咯啶-1-基)-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-硫嗎啉-4-基-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-環丙基胺基-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-六氫吡啶-1-基-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-吡咯啶-1-基-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-異丁醯胺

2-環己基胺基-2-甲基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

2-六氫吡啶-1-基-N-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-異丁醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(5-氯-吡啶-1-基)-異丁醯

胺

2-(2-氮雜-螺[4.5]癸-2-基)-N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-

異丁醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基

甲基)-胺基]-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-丙

醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基

甲氧基)-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-[(四氫-吡喃-4-基

甲基)-胺基]-丙醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基

胺基)-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基

胺基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-[(四氫-吡喃-4-

基甲基)-胺基]-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-

基胺基)-丙醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯

基胺基)-丙醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡

啶-2-基胺基)-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡

啉-2-基胺基)-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-[(4-氯-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙醯胺

N-[1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-4-氯-N-甲基-苯甲醯胺

1,1-二氧代基-1λ⁶-硫嗎啉-4-甲酸[1-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基胺甲醯基)-1-甲基-乙基]-甲基-醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺

N-(5-第三-丁基-異噁唑-3-基)-2-甲基-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基甲氧基)-丙醯胺

2-甲基-N-(5-苯基-2H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-丙醯胺

N-(3-第三-丁基-異噁唑-5-基)-2-甲基-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-丙醯胺

或其醫藥上可接受之鹽。

16. 一種醫藥組合物，其包括治療有效量的如請求項1至15中任一項之化合物。
17. 一種如請求項1至15中任一項之化合物之用途，其係用來製造用於治療動物個體疼痛之藥物。
18. 一種如請求項1至15中任一項之化合物之用途，其係用來製造用於治療動物個體下列疾病之藥物：肺病、風濕性疾病、自身免疫疾病、肌骨路疾病、過敏性疾病、過敏性反應、血管疾病、皮膚病、腎臟病、肝病、胃腸疾病、神經變性眼病、耳、鼻及喉疾病、神經疾病、血液疾病、腫瘤、內分泌疾病、器官及組織移植及移植物抗宿主病、嚴重休克狀態、急性疼痛、內臟疼痛、胃腸道或子宮痙攣、絞痛、神經性疼痛、炎症及傷害性疼痛、癌症疼痛、頭痛、再狹窄症、動脈粥樣硬化、再灌注損傷、充血性心力衰竭、心肌梗塞、熱損傷、創傷繼發性多器官損傷、壞死性小腸結腸炎及與血液透析、白血球分離術、粒細胞輸注相關之症候群、類肉瘤病、齒齦炎或發熱。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：