

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97124392

C07D405/14 (2006.01)

※申請日期：97.6.27

※IPC 分類：~~C07D, A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并咪唑衍生物

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

史蒂芬妮 杜朗

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東 42 街 235 號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 克里斯多夫 史考特 瓊斯
JONES, CHRISTOPHER SCOTT
2. 蘇珊 拉 葛瑞卡
GRECA, SUSAN LA
3. 李基方
LI, QIFANG
4. 麥可 約翰 慕奇夫
MUNCHHOF, MICHAEL JOHN
5. 羅倫斯 艾倫 瑞特
REITER, LAWRENCE ALAN

國 籍：(中文/英文)

- 1-5.均 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 06 月 29 日；60/947,287
2. 美國；2008 年 04 月 02 日；61/041,645

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎苯并咪唑衍生物，其可在哺乳動物中用於治療異常細胞生長，譬如癌症。本發明亦關於在哺乳動物，尤其是人類中使用此種化合物以治療異常細胞生長之方法，及含有此種化合物之醫藥組合物。

本申請案係主張2007年6月29日提出申請之美國專利申請案號60/947,287與2008年4月2日提出申請之60/041,645之權益，此兩案均據此以其全文併入供參考。

【先前技術】

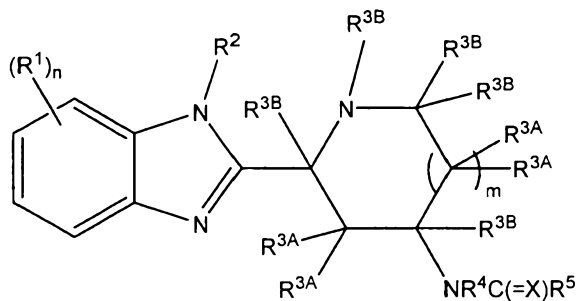
蠅狀(Hh)蛋白質為分泌之形態發生原，其係涉及胚胎發育期間之許多生物學過程。於產後，Hh係在組織等穩性上具有重要角色，且迷行Hh發出訊息係與發展病症及數種癌症類型有關聯。在細胞表面上，Hh訊息係被認為是藉由貼附之12跨膜功能部位蛋白質(Ptc) (Hooper與Scott, Cell, 59: 751-65 (1989); Nakano等人, Nature 341: 508-13 (1989))與平滑化之G-蛋白質-偶合狀受體(Smo) (Alcedo等人, Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel與Tnham, Nature 382: 547-551 (1996))轉接。基因與生物化學證據兩者均支持其中Ptch與Smo為多成份受體複合物之部份之受體模式(Chen與Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Mango等人, Nature 384: 176-9 (1996); Stone等人, Nature 384: 129-34 (1996))。於Hh結合至Ptch時，Ptch對於Smo之正常抑制作用係被解除，允許Smo轉導Hh訊息橫越漿膜。但是，Ptch藉以控制Smo活性之正確機制仍然尚待釐清。

藉由 Smo 所引發之發出訊息級聯反應會造成 Gli 轉錄因子之活化作用，該因子會移位至核中，其係於此處控制標的基因之轉錄。Gli 已被証實會影響 Hh 途徑抑制劑，譬如 Ptc 與 Hip I，在負反饋回路中之轉錄，顯示 Hh 途徑活性之緊密控制係為適當細胞分化與器官形成所需要。Hh 發出訊息途徑之未經控制活化作用係與惡性病徵，特別是腦部、皮膚及肌肉之惡性病徵，以及血管生成有關聯。關於此之解釋係為 Hh 途徑已被証實會藉由涉及細胞循環進展基因之活化作用調節成人中之細胞增生，譬如涉及 G1-S 轉移之環素 D。音波刺蝟狀物 (SHh)，Hh 之一種正交類似物，會阻斷藉由 p21 (環素依賴性激酶之抑制劑) 所媒介之細胞循環遏制。Hh 發出訊息係藉由引致涉及增生之 EGFR 途徑中之成份 (EGF, Her2)，以及涉及血管生成之 PDGF (PDGF α) 與 VEGF 途徑中之成份，而進一步牽連癌徵。在 Ptch 基因中之功能突變損失已在患有基底細胞癌徵候簇 (BCNS)，特徵為多發性基底細胞癌 (BCC) 之遺傳性疾病之病患中被確認。機能障礙 Ptch 基因突變亦與大百分比之偶發性基底細胞癌腫瘤有關聯 (Chidambaram 等人, *Cancer Research* 56: 4599-601 (1996); Gailani 等人, *Nature Genet.* 14: 78-81 (1996); Hahn 等人, *Cell* 85: 841-51 (1996); Johnson 等人, *Science* 272: 1668-71 (1996); Uuden 等人, *Cancer Res.* 56: 4562-5; Wicking 等人, *Am. J. Hum. Genet.* 60: 21-6 (1997))。Ptch 功能之喪失係被認為會造成基底細胞癌中未經控制之 Smo 發出訊息。同樣地，活化 Smo 突變已在偶發性 BCC 腫瘤中被確認 (Xie 等人, *Nature* 391: 90-2 (1998))，強調 Smo 作為 SHh

受體複合物中之發出訊息亞單位之角色。蝟狀發出訊息之各種抑制劑已被研究，譬如環巴胺(Cyclopamine)，一種天然生物鹼，其已被証實會遏制 G0-G1 處之細胞循環，且會引致 SCLC 中之細胞凋零。咸認環巴胺(Cyclopamine)會藉由結合至其七螺旋束而抑制 Smo。弗斯科林(Forskolin)已被証實會藉由活化蛋白質激酶 A (PKA)，而抑制來自 Smo 下游之 Hh 途徑，該激酶會保持 Gli 轉錄因子不活性。儘管有此等及其他化合物之進展，仍然需要蝟狀發出訊息途徑之有效抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物：



1

或藥學上可接受之鹽，其中：

各R¹係獨立選自包括鹵基、-(CH₂)_tOH、-(CH₂)_tCF₃、-(CH₂)_tC≡N、-NO₂、-(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹]₂、-(CH₂)_t(C=O)N[(CH₂)_tR⁹]₂、-(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹](C=O)[(CH₂)_tR⁹]、-(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹]S(O)_w[(CH₂)_tR⁹]、-(CH₂)_tS(O)_wN[(CH₂)_tR⁹]₂、-(CH₂)_tS(O)_w[(CH₂)_tR⁹]、-(CH₂)_tR⁹、-(CH₂)_tO[(CH₂)_tR⁹]、-(CH₂)_t(C=O)[(CH₂)_tR⁹]、-(CH₂)_t(C=O)O[(CH₂)_tR⁹]、-(CH₂)_tO(C=O)[(CH₂)_tR⁹]、-N[(CH₂)_tR⁹](C=O)N[(CH₂)_tR⁹]₂、-(CH₂)_t(C₃-C₁₂)碳環基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)及-(CH₂)_t(4至14員雜環基)，其中各該(CH₂)部份基團可視情

況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_t CF_3$ 及 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ ；

R^2 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q OH$ 、 $-(C=O)O(CH_2)_t$ $(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基 OH 、 $-(CH_2)_p CF_3$ 及 $-(CH_2)_p CN$ ；

各 R^{3A} 係獨立選自包括氫、 $-CN$ 、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(4$ 至 14 員雜環基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(4$ 至 14 員雜環基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4$ 至 14 員雜環基)，其中該雜環基具有 1 至 4 個選自包括 N 、 O 及 S 之環雜原子，且其中各該烷基、環烷基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基；

各 R^{3B} 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-CF_3$ 、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(4$ 至 14 員雜環基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(4$ 至 14 員雜環基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t$

(4至14員雜環基)，其中該雜環基環具有1至4個選自N、O或S之環雜原子，且其中該烷基、環烷基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基；

任何 R^{3A} 與 R^{3B} 或任何兩個 R^{3A} 或任何兩個 R^{3B} 可一起採用，以形成3至9個成員之另一個碳環，於是形成經橋接、稠合或螺環狀系統，該碳環可視情況含有至高2個雙鍵；

在氮上之 R^2 與 R^{3B} 可一起採用，以形成6至9個成員之另一個雜環，於是形成經橋接、稠合或螺環狀系統，該碳環可視情況含有至高2個雙鍵；

R^4 係選自包括氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基OH、 $-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}]_2$ ；

R^5 係選自包括 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})$ 及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9])(4\text{至}14\text{員雜環基})$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，及其中各該 (CH_2) 部份基團、烷基、炔基、烯

基、碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至5個選自 R^6 之取代基取代；

各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{R}^7)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 碳環基(R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})(\text{R}^7)$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SR}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{S}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^6)_2]_t\text{N(R}^7)\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N(R}^7)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)\text{N(R}^7)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ 、 $-\text{C(R}^7)_2\text{SR}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t(\text{S}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{S}(\text{O})_2\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C(R}^7)=\text{NN(R}^7)_2$ 、 $-\text{C(R}^7)=\text{NOR}^7$ 、 $-\text{C(R}^7)_2\text{N(R}^7)\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{N(R}^7)_2$ 及 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{N(R}^7)_2$ ；

各 R^7 係獨立選自 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 碳環基及 $-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基，或在相同氮原子上之兩個 R^7 基團可與氮原子一起採用，以形成5至8員雜環基環，其中該雜環基環具有1至3個選自包括 N 、 O 及 S 之環雜原子，或在相同碳原子上之兩個 R^7 基團可與碳原子一起採用，以形成3至7員碳環基環，且其中各該烷基、烯基、芳基、雜環基及碳環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、

$-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基；

X 係選自包括 O、S 及 NR^8 ；

R^8 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 及 $-S(=O)_2 R^9$ ；

各 R^9 係獨立選自包括 H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t OH$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ ，其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子，或在相同氮原子上之兩個 R^9 基團可與氮原子一起採用，以形成 5 至 8 員雜環基環，其中該雜環基環係視情況具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之其他環雜原子，或在相同碳原子上之兩個 R^9 基團可與碳原子一起採用，以形成 3 至 7 員碳環基環，其中各該烷基、芳基、 (CH_2) 部份基團、碳環基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_t CF_3$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ 及 $-(CH_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ ，其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子；

各 p 為獨立選自 1, 2, 3, 4 或 5 之整數；

各 t 為獨立選自 0, 1, 2, 3, 4 或 5 之整數；

各 m 為獨立選自 0, 1 或 2 之整數；

各 n 為獨立選自 0, 1, 2, 3 或 4 之整數；

各 q 為獨立選自 2, 3, 4 或 5 之整數；且



$-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4$ 至14員雜環基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(4$ 至14員雜環基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4$ 至14員雜環基)，其中各該雜環基具有1至4個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中各該烷基、碳環基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基；

各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-CF_3$ 、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4$ 至14員雜環基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(4$ 至14員雜環基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4$ 至14員雜環基)，其中各該雜環基環具有1至4個選自N、O及S之環雜原子，且其中各該烷基、碳環基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基；或

任何 R^{3A} 與 R^{3B} 或任何兩個 R^{3A} 或任何兩個 R^{3B} 可一起採用，以形成 3 至 9 個成員之另一個碳環，於是形成經橋接、稠合或螺環狀系統，該碳環可視情況含有至高 2 個雙鍵；或

在氮上之 R^2 與 R^{3B} 可一起採用，以形成 6 至 9 個成員之另一個雜環，於是形成經橋接、稠合或螺環狀系統，該雜環可視情況含有至高 2 個雙鍵；

R^4 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q OH$ 、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基 OH、 $-(CH_2)_p CF_3$ 、 $-(CH_2)_p CN$ 、 $-(CH_2)_p NH_2$ 、 $-(CH_2)_p NH(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(CH_2)_p N[(C_1-C_6) \text{ 烷基}]_2$ ；

R^5 係選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(CH_2)_t (C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_p (C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t (4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ 、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t (4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ 及 $-(CH_2)_t (N[(CH_2)_t R^9])(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ ，其中各該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，及其中各該 (CH_2) 部份基團、烷基、炔基、烯基、碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被 1 至 5 個選自 R^6 之取代基取代；

各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-(CH_2)_t (R^7)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-O(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_3-C_{12})$ 碳環基 (R^7)、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t (4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基}) (R^7)$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 、 $-(CH_2)_t (S=O)R^7$ 、 $-(CH_2)_t S(=O)_2 R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)-$

$S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t O(C=O)R^7$
 $-[C(R^7)_2]_t O(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)-$
 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)OR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)-$
 $(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)N(R^7)_2$
 $-(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-O(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ 、 $-C(R^7)_2 SR^7$ 、
 $-[C(R^7)_2]_t (S=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t S(=O)_2 R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、
 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)OR^7$ 、 $-C(R^7)=NN(R^7)_2$
 $-C(R^7)=NOR^7$ 、 $-C(R^7)_2 N(R^7)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)S(=O)_2 N(R^7)_2$
 及 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)N(R^7)_2$ ；

各 R^7 係獨立選自 H、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、
 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(C_6-C_{10})$ 芳基，或在相同氮
 原子上之兩個 R^7 基團可與氮原子一起採用，以形成 5 至 8 員
 雜環基環，其中該雜環基環具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S
 之環雜原子，或在相同碳原子上之兩個 R^7 基團可與碳原子
 一起採用，以形成 3 至 7 員碳環基環，且其中各該烷基、烯
 基、芳基、雜環基及碳環基可視情況被一至三個取代基取
 代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、
 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$
 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$
 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基；

X 係選自包括 O、S 及 NR^8 ；

R^8 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 及
 $-S(=O)_2 R^9$ ；

各 R^9 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t OH$ 、

$-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基及 $-(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，或在相同氮原子上之兩個 R^9 基團可與氮原子一起採用，以形成5至8員雜環基環，其中該雜環基環係視情況具有1至3個選自包括N、O及S之其他環雜原子，或在相同碳原子上之兩個 R^9 基團可與碳原子一起採用，以形成3至7員碳環基環，其中各該烷基、芳基、 (CH_2) 部份基團、碳環基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}]_2$ 及 $-(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子；

各p係獨立為1, 2, 3, 4或5；

各t係獨立為0, 1, 2, 3, 4或5；

各m係獨立為0, 1或2；

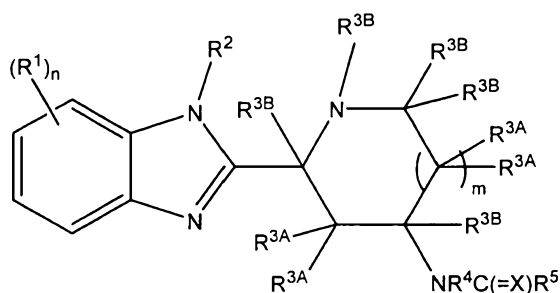
各n係獨立為0, 1, 2, 3或4；

各q係獨立為2, 3, 4或5；且

各w係獨立為0, 1或2；

其條件是式I化合物不為2-胺基-N-[(3R,5S)-5-[5-(苯基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-3-四氫吡咯基]-乙醯胺。

於又另一項具體實施例中，係提供式I化合物：



1

或藥學上可接受之鹽，其中：

各 R^1 係獨立選自包括鹵基、 $-(CH_2)_t OH$ 、 $-(CH_2)_t CF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t (C=O)N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9](C=O)[(CH_2)_t R^9]$ 、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9]S(O)_w - [(CH_2)_t R^9]$ 、 $-(CH_2)_t S(O)_w N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t S(O)_w [(CH_2)_t R^9]$ 、 $-(CH_2)_t R^9$ 、 $-(CH_2)_t O[(CH_2)_t R^9]$ 、 $-(CH_2)_t (C=O)[(CH_2)_t R^9]$ 、 $-(CH_2)_t (C=O)O[(CH_2)_t R^9]$ 、 $-(CH_2)_t O(C=O)[(CH_2)_t R^9]$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9](C=O)N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t (C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(CH_2)_t (4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_t CF_3$ 及 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ ；

R^2 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q OH$ 、 $-(C=O)O(CH_2)_t -$ 、 (C_6-C_{10}) 芳基、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基 OH 、 $-(CH_2)_p CF_3$ 及 $-(CH_2)_p CN$ ；

各 R^{3A} 係獨立選自包括氫、 $-CN$ 、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_3-C_{12})$

碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)，其中各該雜環基具有1至4個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中各該烷基、碳環基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基；

各 $\text{R}^{3\text{B}}$ 係獨立選自包括氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)，其中各該雜環基環具有1至4個選自N、O及S之環雜原子，且其中各該烷基、碳環基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基；或

任何 $\text{R}^{3\text{A}}$ 與 $\text{R}^{3\text{B}}$ 或任何兩個 $\text{R}^{3\text{A}}$ 或任何兩個 $\text{R}^{3\text{B}}$ 可一起採用，以形成3至9個成員之另一個碳環，於是形成經橋接、

稠合或螺環狀系統，該碳環可視情況含有至高2個雙鍵；或

在氮上之 R^2 與 R^{3B} 可一起採用，以形成6至9個成員之另一個雜環，於是形成經橋接、稠合或螺環狀系統，該雜環可視情況含有至高2個雙鍵；

R^4 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q OH$ 、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基OH、 $-(CH_2)_p CF_3$ 、 $-(CH_2)_p CN$ 、 $-(CH_2)_p NH_2$ 、 $-(CH_2)_p NH(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(CH_2)_p N[(C_1-C_6)烷基]_2$ ；

R^5 係選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_p(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_t R^9])(4至14員雜環基)$ ，其中各該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，及其中各該 (CH_2) 部份基團、烷基、炔基、烯基、碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至5個選自 R^6 之取代基取代；

各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-(CH_2)_t(R^7)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基(R^7)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)(R^7)$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 、 $-(CH_2)_t(S=O)R^7$ 、 $-(CH_2)_t S(=O)_2 R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)-S(=O)_2 R^7$ 、 $-S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-(C=O)OR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t O(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t O(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)R^7$ 、

$-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)OR^7$ 、
 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、
 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)N(R^7)_2$ 、 $-(C=O)N(R^7)_2$ 、 $-O(C=O)N(R^7)_2$ 、
 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ 、 $-C(R^7)_2 SR^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t (S=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t S(=O)_2 R^7$
 $-[C(R^7)_2]_t S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)-$
 $(C=O)OR^7$ 、 $-C(R^7)=NN(R^7)_2$ 、 $-C(R^7)=NOR^7$ 、 $-C(R^7)_2 N(R^7)N(R^7)_2$ 、
 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)S(=O)_2 N(R^7)_2$ 及 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)(C=O)N(R^7)_2$;

各 R^7 係獨立選自 H 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 、
 $-(C_2-C_6)$ 炔基 、 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(C_6-C_{10})$ 芳基 ， 或在相同氮
 原子上之兩個 R^7 基團可與氮原子一起採用 ， 以形成 5 至 8 員
 雜環基環 ， 其中該雜環基環具有 1 至 3 個選自包括 N 、 O 及 S
 之環雜原子 ， 或在相同碳原子上之兩個 R^7 基團可與碳原子
 一起採用 ， 以形成 3 至 7 員碳環基環 ， 且其中各該烷基 、 烯
 基 、 芳基 、 雜環基及碳環基可視情況被一至三個取代基取
 代 ， 取代基獨立選自包括鹵基 、 羥基 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 、
 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$
 烷基 、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基 、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基 、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$
 烷基 、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基 ;

X 係選自包括 O 、 S 及 NR^8 ;

R^8 係選自包括氫 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-NO_2$ 及
 $-S(=O)_2 R^9$;

各 R^9 係獨立選自包括氫 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 、 $-(CH_2)_t OH$ 、
 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基 、 $-(CH_2)_t (C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員
 雜環基) ， 其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N 、 O 及 S 之

環雜原子，或在相同氮原子上之兩個 R^9 基團可與氮原子一起採用，以形成5至8員雜環基環，其中該雜環基環係視情況具有1至3個選自包括N、O及S之其他環雜原子，或在相同碳原子上之兩個 R^9 基團可與碳原子一起採用，以形成3至7員碳環基環，其中各該烷基、芳基、 (CH_2) 部份基團、碳環基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 及 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子；

各p係獨立為1, 2, 3, 4或5；

各t係獨立為0, 1, 2, 3, 4或5；

各m係獨立為1或2；

各n係獨立為0, 1, 2, 3或4；

各q係獨立為2, 3, 4或5；且

各w係獨立為0, 1或2。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中4位置具有絕對組態R。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中4位置具有絕對組態R，且2位置具有絕對組態R。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 係獨立選自包括鹵基、 $-(CH_2)_tOH$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC \equiv N$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$ 、

$-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}=\text{O})[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$
 芳基)及 $-(\text{CH}_2)_t$ (4至14員雜環基)，其中各該 (CH_2) 部份基團
 可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括
 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$
 及 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 。

於另一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥
 學上可接受之鹽，其中各 R^1 係獨立選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{OH}$
 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}=\text{O})[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 及
 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}=\text{O})\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況
 被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、
 鹵基、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 及 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 。

於另一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥
 學上可接受之鹽，其中各 R^1 係獨立選自包括鹵基、
 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及
 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至
 兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、鹵基、
 羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 及 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 。

於另一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥
 學上可接受之鹽，其中各 R^1 為鹵基。

於另一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥

學上可接受之鹽，其中各 R^1 為 $-(CH_2)_tCF_3$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 及 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 。

於另一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 為 $-(CH_2)_tC\equiv N$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 及 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 為 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 及 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 為 $-(CH_2)_tR^9$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 及 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 為 $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$ ，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 及 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 。

於另一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q OH$ 、 $-(C=O)O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q O(C_1-C_6)$ 烷基OH、 $-(CH_2)_p CF_3$ 及 $-(CH_2)_p CN$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_q OH$ 、 $-(CH_2)_p CF_3$ 及 $-(CH_2)_p CN$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫、 $-CN$ 、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t O(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中各該烷基、環烷基、芳基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學

上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫、-CN、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中各該烷基、環烷基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫與 $-(C_1-C_6)$ 烷基，其中各該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、-CN、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)及 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至4個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中各該烷基、環烷基、芳基及雜環基可視

情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{S}=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 $\text{R}^{3\text{B}}$ 係獨立選自包括氫、 $-\text{CN}$ 、鹵基、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基)，其中各該烷基、環烷基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{S}=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 $\text{R}^{3\text{B}}$ 係獨立選自包括氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基)，其中各該烷基、環烷基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{S}=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 係獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 係獨立選自包括 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 係獨立選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基，其中該碳環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學

上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 係獨立選自包括 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中該芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係選自包括氫與 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

在一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

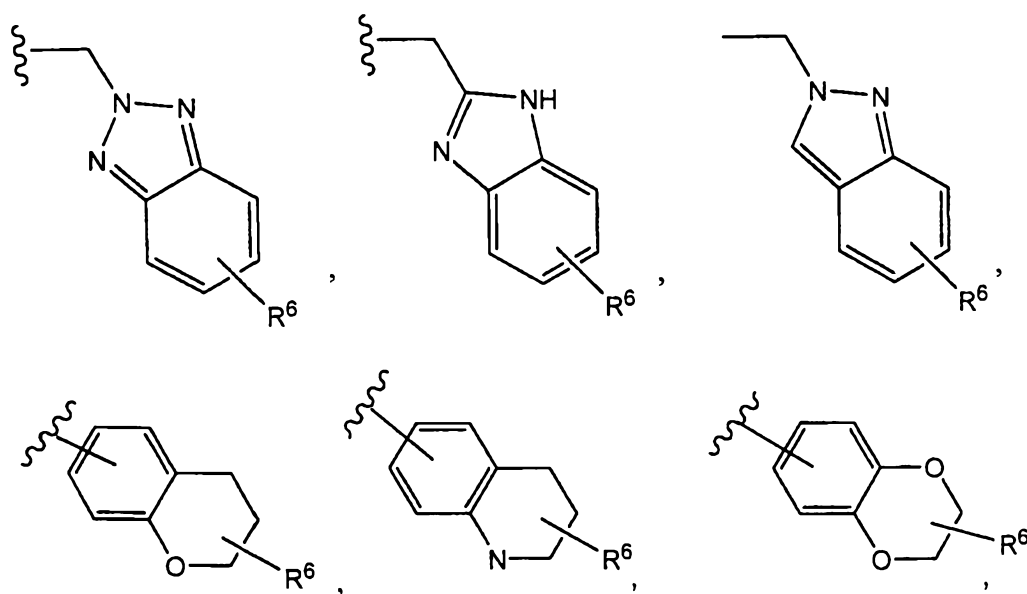
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_p(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 、 $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])(4至14員雜環基)$ 。其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，及其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，且其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

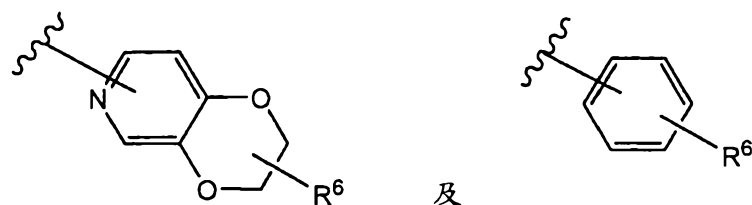
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學

上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t$ (4至14員雜環基)及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，且其中各該芳基與雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

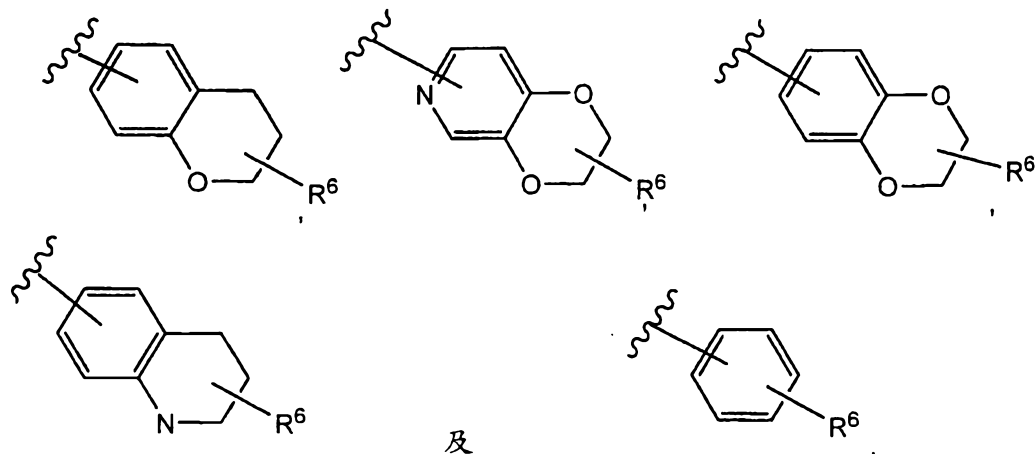
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基，且係選自包括：





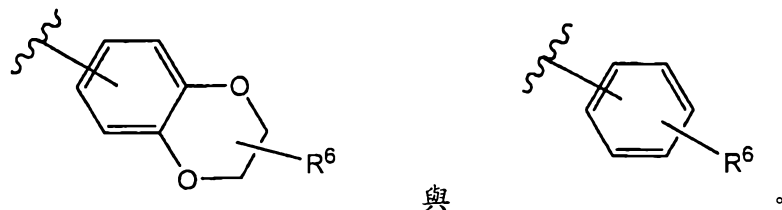
其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，且其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基，係選自包括：



其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，且其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基，係選自包括：



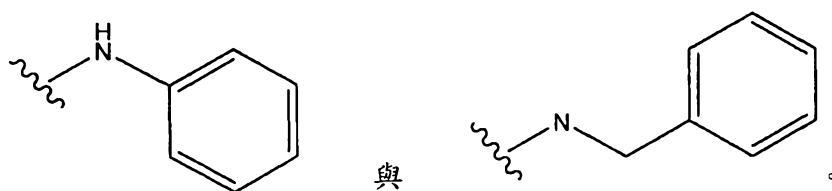
其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，且其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選

自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，且其中各該碳環基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，且其中各該芳基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基，且係選自包括：



其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，且其中各該芳基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-(CH_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})$ ，其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，及其中

各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-(CH₂)_t(N[(CH₂)_tR⁹])(4至14員雜環基)，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，及其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵為-(CH₂)_t(N[(CH₂)_tR⁹])(4至14員雜環基)，係選自包括：



其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，且其中各該雜環基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各R⁶係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、-NO₂、-OR⁷、-(CH₂)_t(R⁷)、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-O(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基(R⁷)、-(CH₂)_tC≡N、-(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₃-C₁₂)碳環基(R⁷)、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基(R⁷)、-(CH₂)_t(4至14員雜環基)(R⁷)、-(CH₂)_tSR⁷、-(C=O)R⁷、-(C=O)OR⁷、-[C(R⁷)₂]_tO(C=O)R⁷、-[C(R⁷)₂]_tO(C=O)N(R⁷)₂、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)-(C=O)R⁷、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂、-[C(R⁷)₂]_tOR⁷、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)(C=O)OR⁷

、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C=O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)\text{N(R}^7)_2$ 、 $-(\text{C=O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{O}(\text{C=O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ 、 $-\text{C(R}^7)_2\text{SR}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)-(\text{C=O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C=O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C(R}^7)=\text{NOR}^7$ 及 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C=O})\text{N(R}^7)_2$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{R}^7)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基 (R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})(\text{R}^7)$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SR}^7$ 、 $-(\text{C=O})\text{R}^7$ 、 $-(\text{C=O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{O}(\text{C=O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{O}(\text{C=O})\text{N(R}^7)_2$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)(\text{C=O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)_2$ 及 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基})(\text{R}^7)$ 、 $-(\text{C=O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SR}^7$ 及 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 係獨立選自包括 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基，或在相同氮原子上之兩個 R^7 基團可與氮原子一起採用，以形成 5 至 8 員雜環基環，其中該雜環基環具有 1 至 3 個選自包括 N 、 O 及 S 之環雜原子，或在相同碳原子上之兩個 R^7 基團可與碳原子一起採用，以形成 3 至 7 員碳環基環，且其中該烷基、環烷基、芳基、雜環基及碳環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括

鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 係獨立選自包括 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基，其中該烷基與芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 為 H 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 為 $-\text{CF}_3$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 為 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^7 為 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基，其中該芳基可視

情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X係選自包括O與S。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為S。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^8 係選自包括氫與 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^9 係獨立選自包括氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基及 $-(\text{CH}_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，或在相同氮原子上之兩個 R^9 基團可與氮原子一起採用，以形成5至8員雜環基環，其中該雜環基環係視情況具有1至3個選自包括N、O及S之其他環雜原子，或在相

同碳原子上之兩個 R^9 基團可與碳原子一起採用，以形成 3 至 7 員碳環基環，其中各該烷基、芳基、 $(CH_2)_t$ 部份基團、碳環基及雜環基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 及 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^9 為 $-(C_1-C_6)$ 烷基，或其中在相同碳原子上之兩個 R^9 基團可與碳原子一起採用，以形成 3 至 7 員碳環基環，其中各 $(CH_2)_t$ 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 及 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子，且其中各該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(C_1-C_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 及 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中該雜環基具有 1 至 3 個選自包括 N、O 及 S 之環雜原子。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^9 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC$

$\equiv \text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中 R^2 係選自包括氫與 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，其中各 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 及 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中 R^2 為氫，其中各 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個取代基取代，取代基獨立選自包括 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、鹵基、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 及 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫與 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，其中各該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中各 R^{3A} 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫與 $-(C_1-C_6)$ 烷基，其中各該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基，其中該烷基、碳環基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 為氫，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基，其中該烷基、碳環基或芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學

上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC\equiv N$ 、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-(CH_2)_tR^9$ 及 $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$ ，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)，其中該烷基、烯基、碳環基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自包括氫與 $-(C_1-C_6)$ 烷基，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)，其中該烷基、烯基、碳環基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)，其中該烷基、烯基、碳環基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{=O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中 R^4 係選自包括氫與 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中 R^4 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 $\text{R}^{3\text{B}}$ 係獨立選自包括氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基)，其中該烷基、烯基、碳環基及芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{=O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基，且其中 R^4 係選自包括氫與 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 $\text{R}^{3\text{B}}$ 係獨立選自包括氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基)，其中該烷基、烯基、碳環基及芳基可視情況被一至

三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基，且其中 R^4 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ ，且其中 R^5 係選自包括 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})$ 及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9])(4\text{至}14\text{員雜環基})$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自包括氫與 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，且其中 R^5 係選自包括 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})$ 及 $-(\text{CH}_2)_t(\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9])(4\text{至}14\text{員雜環基})$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，及其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，且

其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫，且其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]$ (C_6-C_{10})芳基、 $-(CH_2)_t$ (4至14員雜環基)及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])$ (4至14員雜環基)，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫與 $-(C_1-C_6)$ 烷基，其中各該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基，且其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]$ (C_6-C_{10})芳基、 $-(CH_2)_t$ (4至14員雜環基)及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])$ (4至14員雜環基)，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基

及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 為氫，且其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]$ (C_6-C_{10}) 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])$ $(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基及 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)，其中該烷基、碳環基或芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基，且其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]$ (C_6-C_{10}) 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])$ $(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取

代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

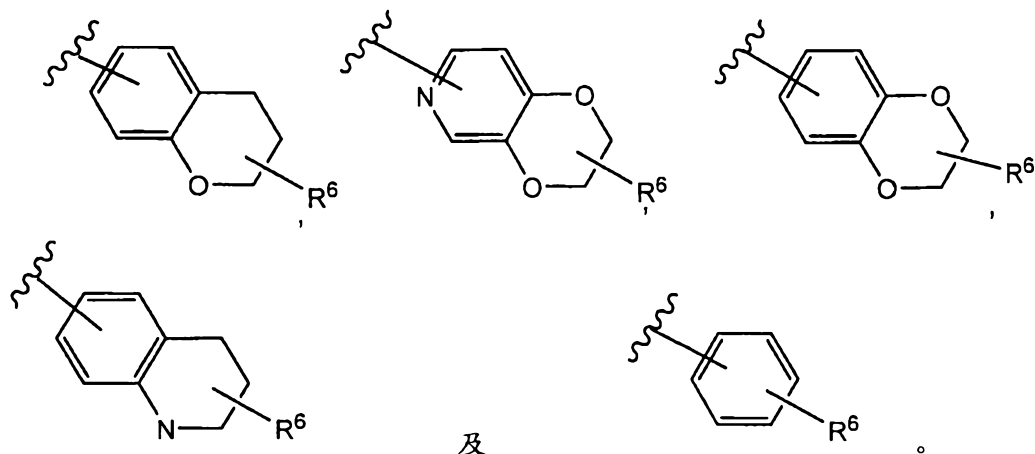
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係選自包括氫與 $-(C_1-C_6)$ 烷基，且其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^4 為氫，且其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])(4至14員雜環基)$ ，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(4至14員雜環基)$ 及 $-(CH_2)_t(N[(CH_2)_tR^9])(4至14員雜環基)$ ，其中

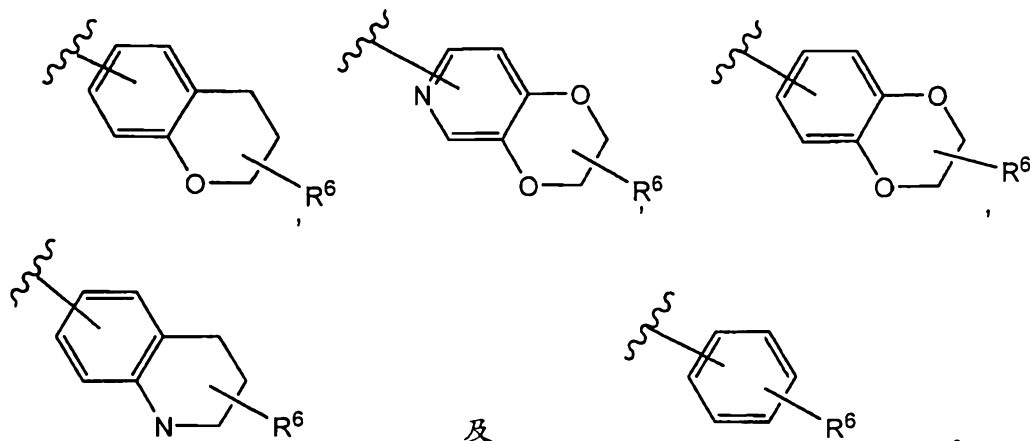
該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該芳基或雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，及其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代，且其中各R⁶係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、-OR⁷、-CF₃、-OCF₃、-(CH₂)_tC≡N、-(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基(R⁷)、-(CH₂)_t(4至14員雜環基)(R⁷)、-(C=O)R⁷、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂、-(CH₂)_tSR⁷及-[C(R⁷)₂]_tOR⁷。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵係選自包括



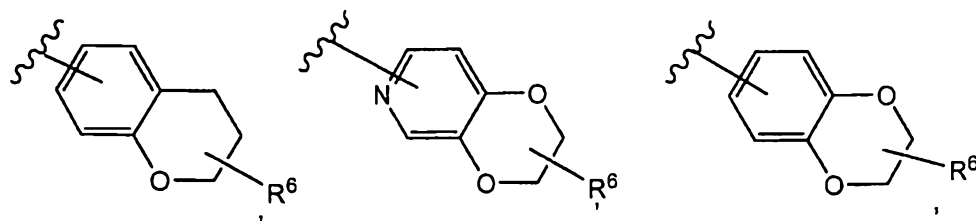
其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代，且其中各R⁶係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、-OR⁷、-CF₃、-OCF₃、-(CH₂)_tC≡N、-(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基(R⁷)、-(CH₂)_t(4至14員雜環基)(R⁷)、-(C=O)R⁷、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂、-(CH₂)_tSR⁷及-[C(R⁷)₂]_tOR⁷。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 $(CH_2)_t$ 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC\equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(CH_2)_t(4\text{至}14\text{員雜環基})(R^7)$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_tSR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_tOR^7$ ，且其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(CH_2)_tCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC\equiv N$ 、 $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-(CH_2)_tR^9$ 及 $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$ 。

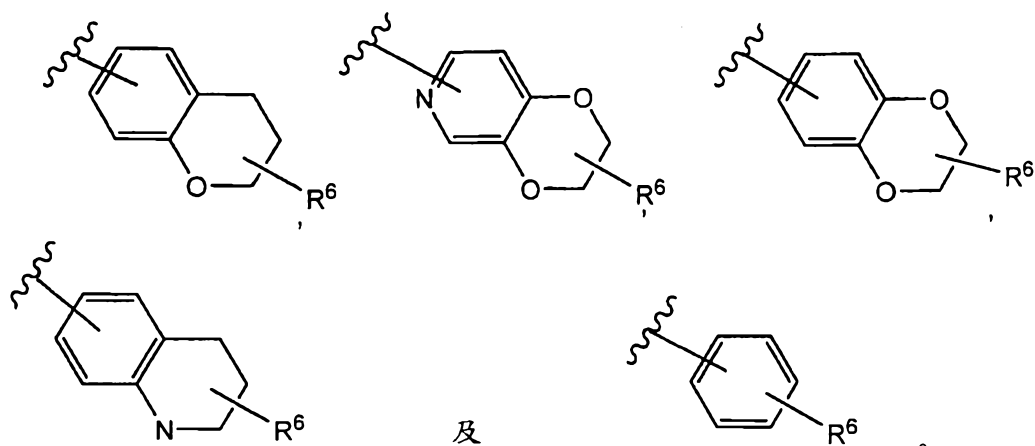
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括





其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4至14員雜環基)(R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ ，且其中 R^2 為氫。

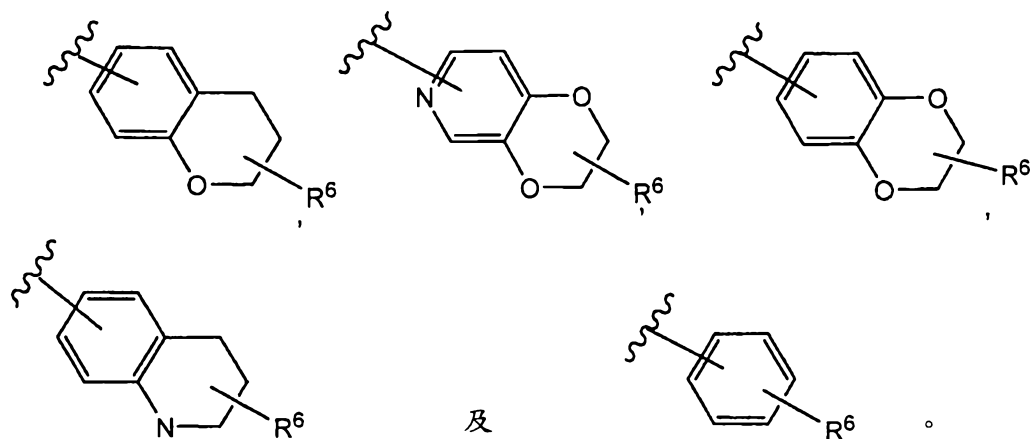
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4至14員雜環基)(R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、

$-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ ，且其中 R^{3A} 為氫。

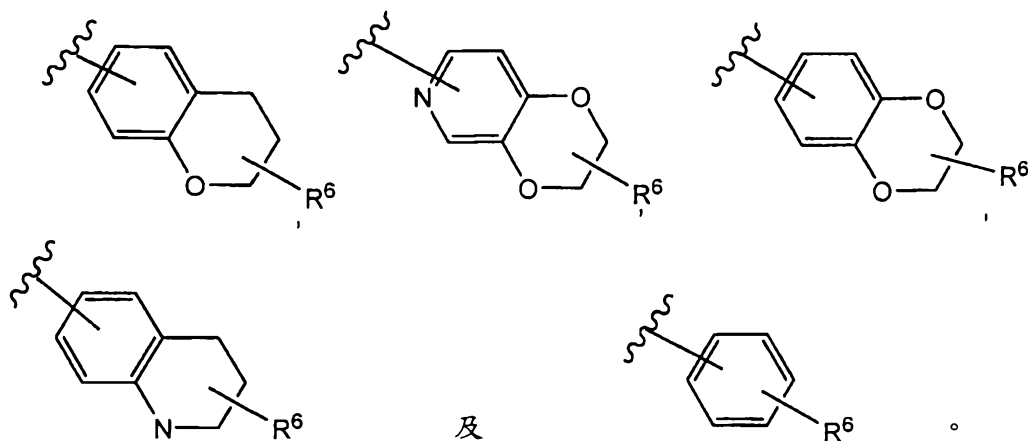
於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 $(CH_2)_t$ 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t (4 \text{ 至 } 14 \text{ 員雜環基}) (R^7)$ 、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ ，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基，其中該烷基、碳環基或芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學

上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括

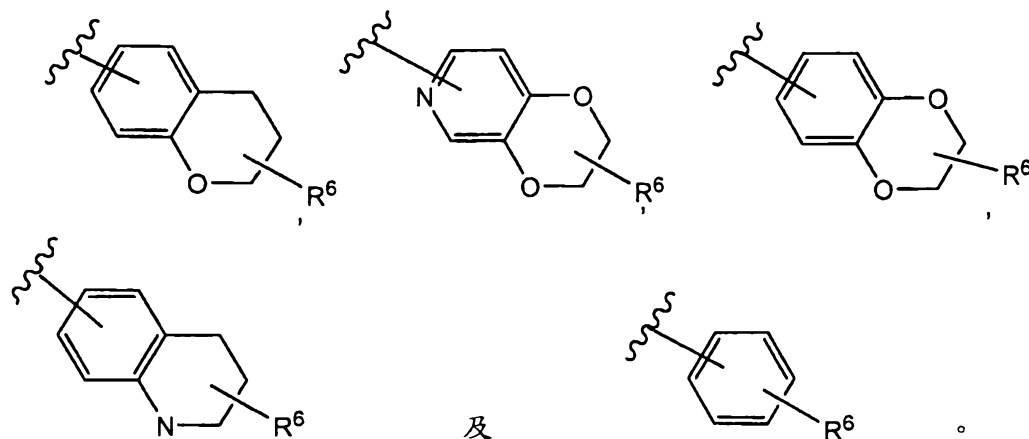


其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 $(CH_2)_t$ 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代，且其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基) (R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_tSR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_tOR^7$ ，及其中 R^4 為氫。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基) (R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_tSR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_tOR^7$ ，且其中各 R^7 係獨立選自包括 H、 $-CF_3$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基及

-(C₃-C₁₂)碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代，且其中各R⁶係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、-OR⁷、-CF₃、-OCF₃、-(CH₂)_tC≡N、-(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基(R⁷)、-(CH₂)_t(4至14員雜環基)(R⁷)、-(C=O)R⁷、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂、-(CH₂)_tSR⁷及-[C(R⁷)₂]_tOR⁷，及其中各R⁷係獨立選自包括H、-CF₃及-(C₁-C₆)烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-N[(CH₂)_tR⁹]₂、-NO₂、-S(C₁-C₆)烷基、-(S=O)(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₆)烷基、-(C=O)O(C₁-C₆)烷基、-C(=O)(C₁-C₆)烷基及-(C₃-C₁₂)碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O，且其中R¹係選自包括鹵基、

$-(\text{CH}_2)_t\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^9$ 及 $-(\text{CH}_2)_t\text{O}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]$ 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O，且其中 R^2 係選自包括氫與 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O，且其中式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^{3A} 係獨立選自包括氫與 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，其中各該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 碳環基。

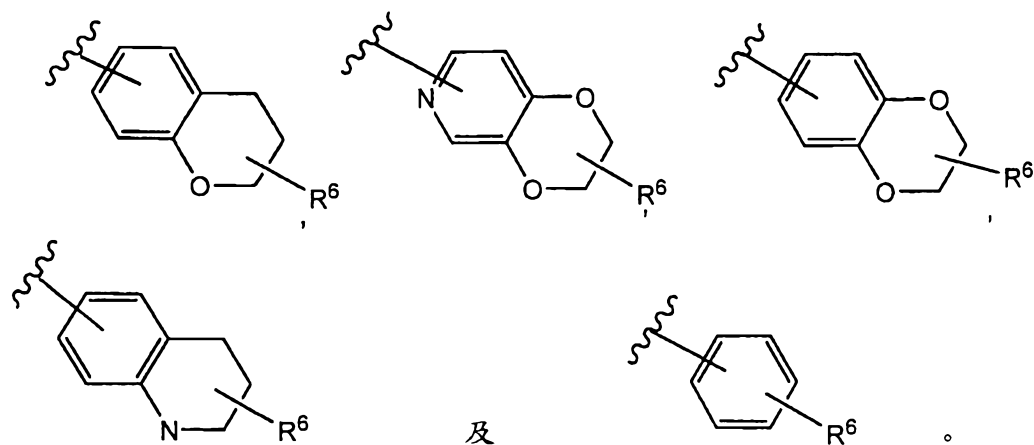
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O，且其中各 R^{3B} 係獨立選自包括氫、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 碳環基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基)，其中該烷基、碳環基或芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 碳環基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O，且其中 R^4 係選自包括氫與

-(C₁-C₆)烷基。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為O，且其中R⁵係選自包括-(CH₂)_t(C₃-C₁₂)碳環基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基、-(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹](C₆-C₁₀)芳基、-(CH₂)_t(4至14員雜環基)及-(CH₂)_t(N[(CH₂)_tR⁹])(4至14員雜環基)，其中該雜環基具有1至3個選自包括N、O及S之環雜原子，且其中該芳基或雜環基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，且其中各該碳環基、芳基及雜環基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代。

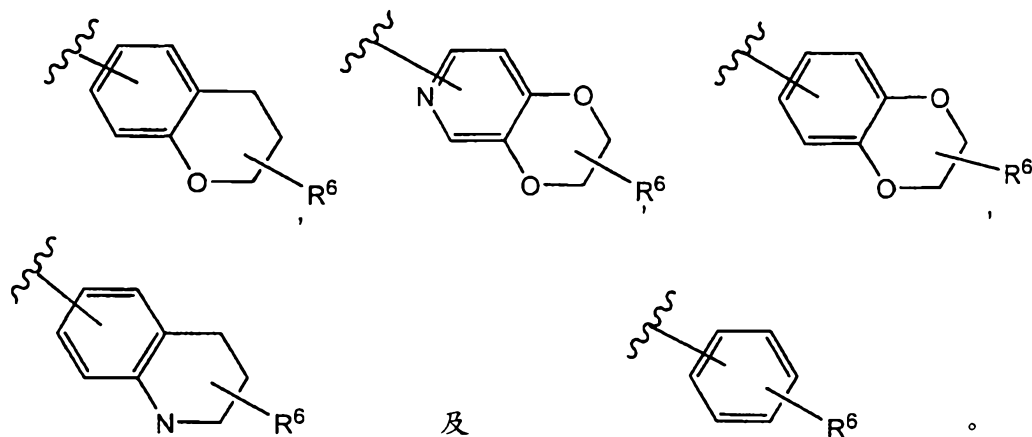
於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R⁵係選自包括：



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代，其中各R⁶係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、-OR⁷、-CF₃、-OCF₃、-(CH₂)_tC≡N、-(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)

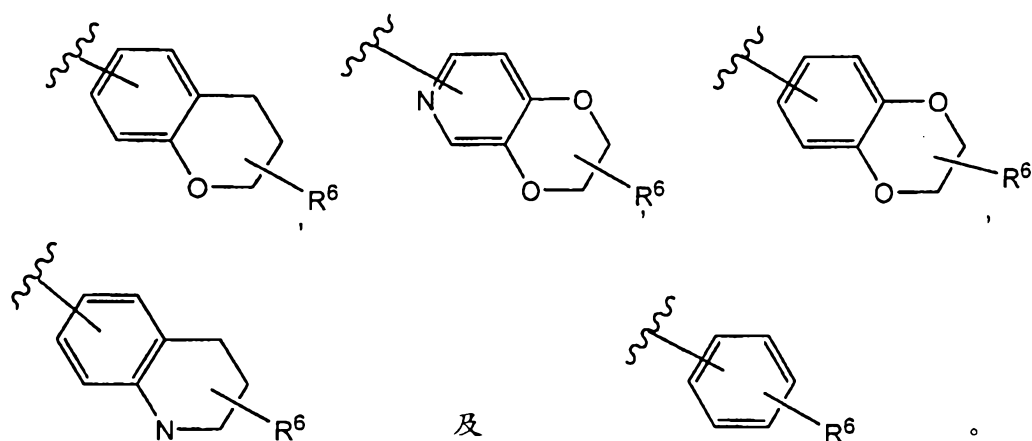
芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基) (R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ ，其中 R^1 係選自包括鹵基、 $-(CH_2)_t CF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(CH_2)_t N[(CH_2)_t R^9]_2$ 、 $-(CH_2)_t R^9$ 及 $-(CH_2)_t O[(CH_2)_t R^9]$ ，且其中 X 為 O。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



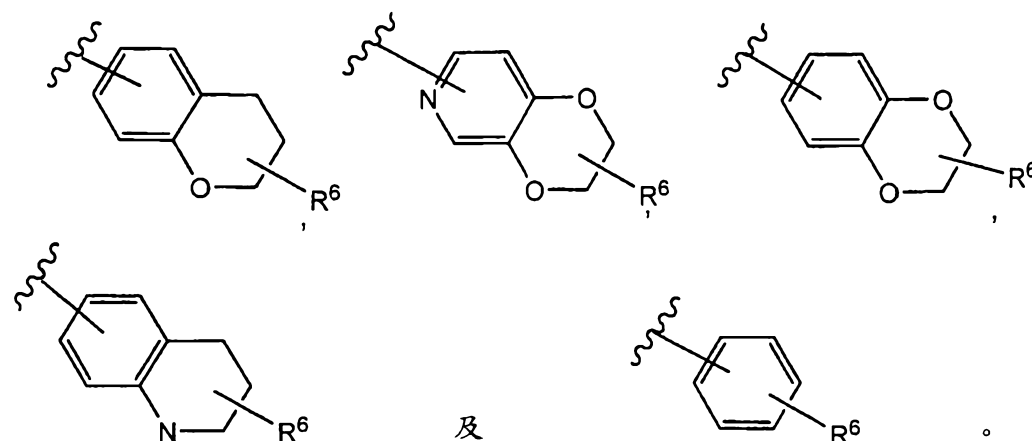
其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基) (R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ ，其中 R^2 為氫，且其中 X 為 O。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被 1 至 3 個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_t C \equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t (C_6-C_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基) (R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_t N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_t SR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_t OR^7$ ，其中 R^{3A} 為氫，且其中 X 為 O。

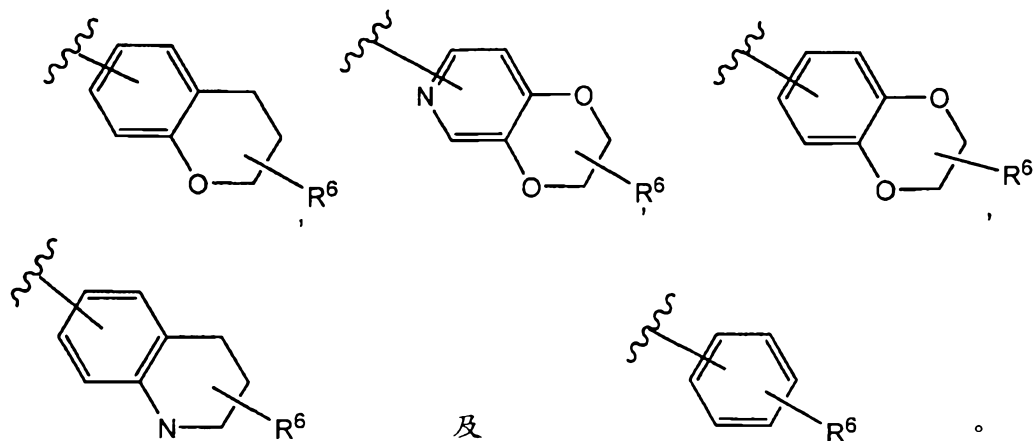
於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取

代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-OR^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_tC\equiv N$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基(R^7)、 $-(CH_2)_t$ (4至14員雜環基)(R^7)、 $-(C=O)R^7$ 、 $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_tSR^7$ 及 $-[C(R^7)_2]_tOR^7$ ，其中各 R^3B 係獨立選自包括氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ 芳基)，其中該烷基、碳環基或芳基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N[(CH_2)_tR^9]_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(S=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C=O)(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_{12})$ 碳環基，且其中X為O。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括

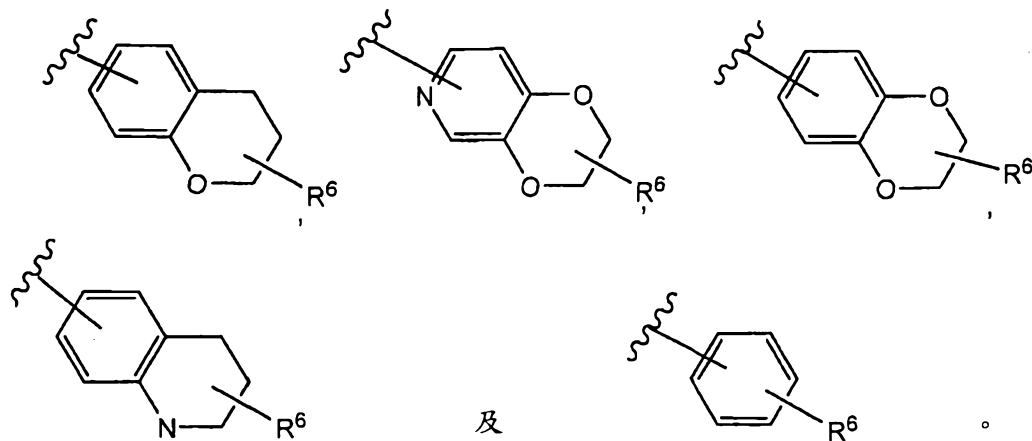


其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中各該 (CH_2) 部份基團可視情況被一至兩個獨立選自 R^6 之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自 R^6 之取代基取代，且其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、

$-\text{OR}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員 雜 環 基 })(\text{R}^7)$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SR}^7$ 及 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ ，其中 R^4 為 氫，及其中 X 為 O 。

於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各 R^6 係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基 (R^7)、 $-(\text{CH}_2)_t(4 \text{ 至 } 14 \text{ 員 雜 環 基 })(\text{R}^7)$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{N(R}^7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{SR}^7$ 及 $-\text{[C(R}^7)_2]_t\text{OR}^7$ ，其中各 R^7 係獨立選自包括 H 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9]_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{S}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基，且其中 X 為 O 。

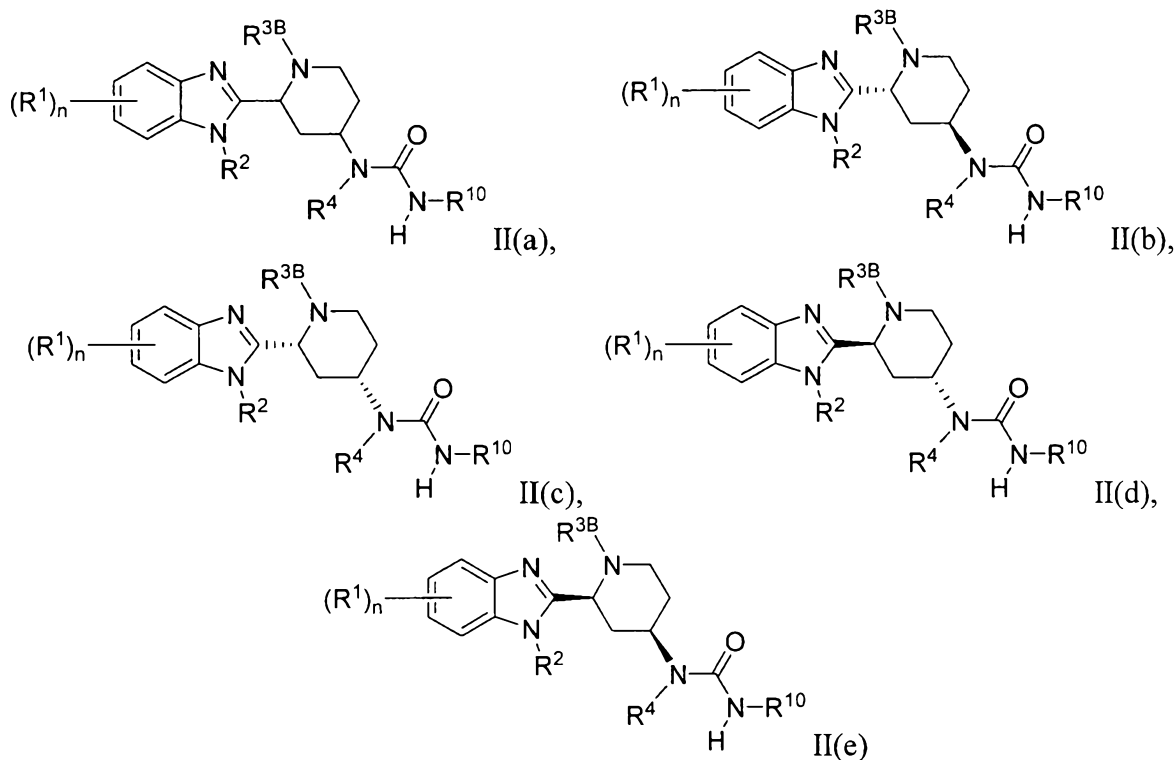
於一項具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自包括



其中該芳基之一或兩個碳原子係視情況被酮基取代，其中

各該(CH₂)部份基團可視情況被一至兩個獨立選自R⁶之取代基取代，其中各該芳基係獨立視情況被1至3個選自R⁶之取代基取代，且其中各R⁶係獨立選自包括疊氮化物、鹵基、-OR⁷、-CF₃、-OCF₃、-(CH₂)_tC≡N、-(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀)芳基(R⁷)、-(CH₂)_t(4至14員雜環基)(R⁷)、-(C=O)R⁷、-[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂、-(CH₂)_tSR⁷及-[C(R⁷)₂]_tOR⁷，其中各R⁷係獨立選自包括H、-CF₃及-(C₁-C₆)烷基，其中該烷基可視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-N[(CH₂)_tR⁹]₂、-NO₂、-S(C₁-C₆)烷基、-(S=O)(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₆)烷基、-(C=O)O(C₁-C₆)烷基、-C(=O)(C₁-C₆)烷基及-(C₃-C₁₂)碳環基，且其中X為O。

於又另一項具體實施例中，係提供式II(a)或II(b)或II(c)或II(d)或II(e)化合物，



其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{3B} 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基或 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{10} 為 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基或 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中各該 (C_6-C_{12}) 芳基與 (4 至 14 員雜環基) 係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2$ (苯基)；

R^4 為 氫 ；

R^{10} 為 苯基、吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基，其中各該苯基、吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於又另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{10} 為 苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於又再另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為氫；

R^{10} 為苯基、3-吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、3-吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步具體實施例係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{10} 為 苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基 ；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2 ； 或

其藥學上可接受之鹽。

本文中所進一步提供者為式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫 ；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{10} 為 苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基 ； 且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d)

或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{10} 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{10} 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

R^{10} 為 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 II(a) 或 II(b) 或 II(c) 或 II(d) 或 II(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

R^{10} 為 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，視情況被 1 至 5 個

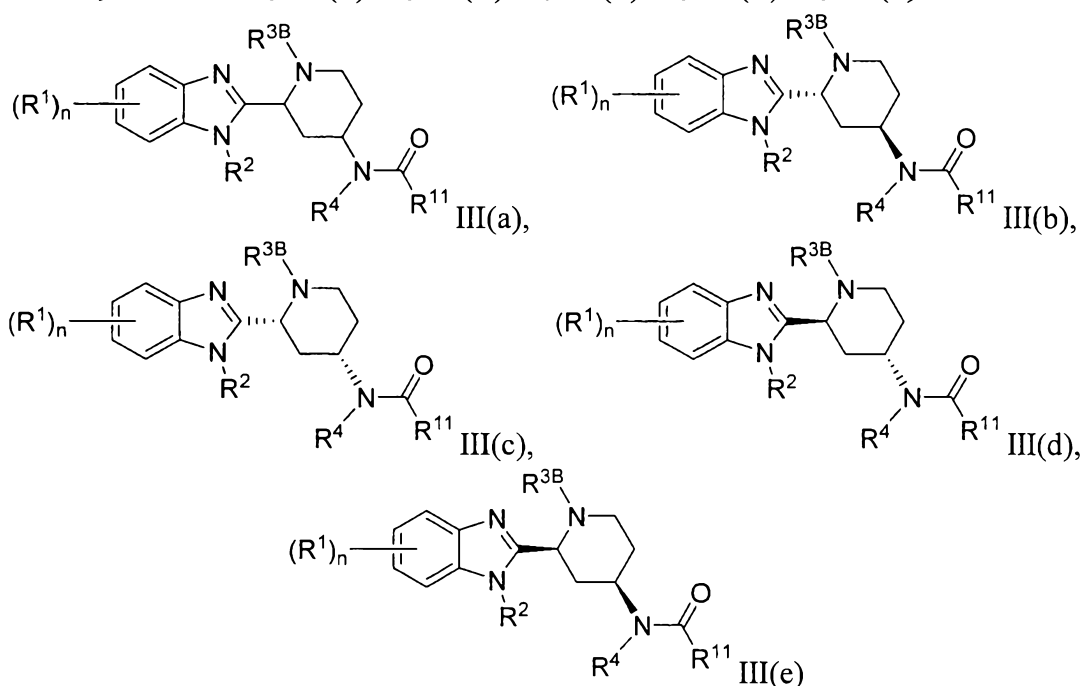
取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，



其中：

各 R^1 係獨立為 鹵基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；

R^2 為 氫 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

R^{3B} 為 氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基 或 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ 碳環基；

R^4 為 氫 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

R^{11} 為 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基 或 $-(\text{CH}_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中各該 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ 芳基 與 (4 至 14 員雜環基) 係視情況被 1 至 5 個取

代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F 、 Cl 、 Br 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2$ (苯基)；

R^4 為 氫；

R^{11} 為 苯基、吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基，其中各該苯基、吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2 ; 或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 為氫 ;

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$;

R^4 為氫 ;

R^{11} 為苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$;

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基 ;

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ; 且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2 ; 或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 為氫 ;

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$;

R^4 為 氫 ；

R^{11} 為 苯 基 、 3-吡 啶 基 或 2,3-二 氫 -1,4-苯 并 二 氧 陸 圓 烯 -6-基，其中各該苯基、3-吡啶基及2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-基係視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4至12員雜環基)及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基 ；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2 ； 或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫 ；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{11} 為 苯 基，視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4至12員雜環基)及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基 ；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2 ; 或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 為氫 ;

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$;

R^4 為氫 ;

R^{11} 為苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$;

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基 ; 且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ; 或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 為氫 ;

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$;

R^4 為氫 ;

R^{11} 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及

-S((C₁-C₆)烷基)；

各 R¹⁶ 與 R¹⁷ 係獨立選自氫與 (C₁-C₆) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R¹ 係獨立為 F、Cl、-CH₃、-OCH₃、-CF₃、-CN 或 -N(CH₃)₂；

R² 為氫；

R^{3B} 為 -CH₃；

R⁴ 為氫；

R¹¹ 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 -CH₃、-CN、-F、-Cl、-Br、-CF₃、-OCF₃、-NR¹⁶R¹⁷、-OCH₃ 及 -NO₂；

各 R¹⁶ 與 R¹⁷ 係獨立選自氫與 (C₁-C₆) 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R¹ 係獨立為 F、Cl、-CH₃、-OCH₃、-CF₃、-CN 或 -N(CH₃)₂；

R² 為氫；

R^{3B} 為 -CH₃；

R⁴ 為氫；

R¹¹ 為 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，視情況被 1 至 5 個

取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 III(a) 或 III(b) 或 III(c) 或 III(d) 或 III(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫；

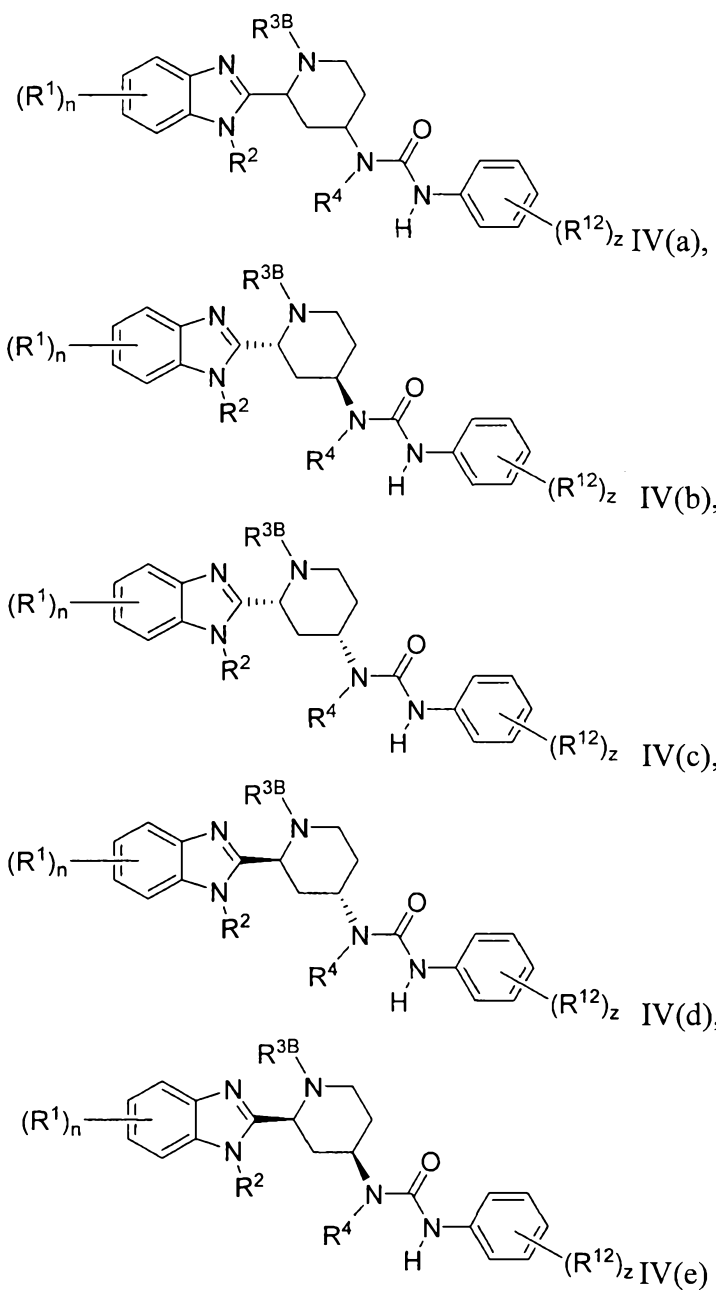
R^{11} 為 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OCH_3$ 及 $-NO_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

亦於本文中所提供者為式 IV(a) 或 IV(b) 或 IV(c) 或 IV(d) 或 IV(e) 化合物，



其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{3B} 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基或 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$

碳環基；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

各 R^{12} 係獨立選自 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；且

z 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 IV(a) 或 IV(b) 或 IV(c) 或 IV(d) 或 IV(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫；

各 R^{12} 係獨立選自 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OCH_3$ 及 $-NO_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

z 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 IV(a) 或 IV(b) 或 IV(c) 或 IV(d) 或 IV(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

R^{12} 為 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{NO}_2$ ；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

z 為 1；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 IV(a) 或 IV(b) 或 IV(c) 或 IV(d) 或 IV(e) 化合物，
其中：

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

R^{12} 為 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

n 為 0；且

z 為 1；或

其藥學上可接受之鹽。

進一步提供式 IV(a) 或 IV(b) 或 IV(c) 或 IV(d) 或 IV(e) 化合物，
其中：

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

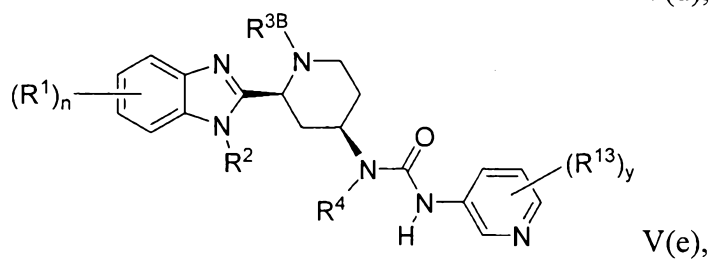
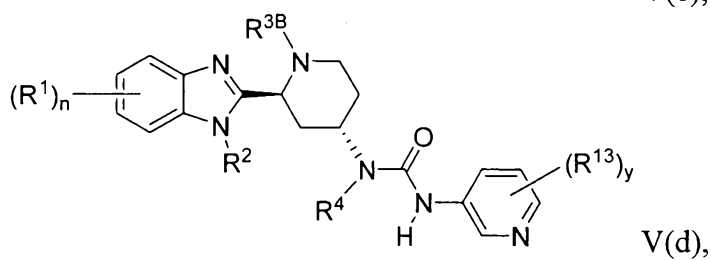
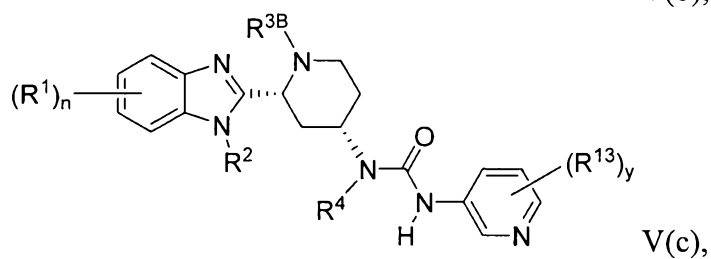
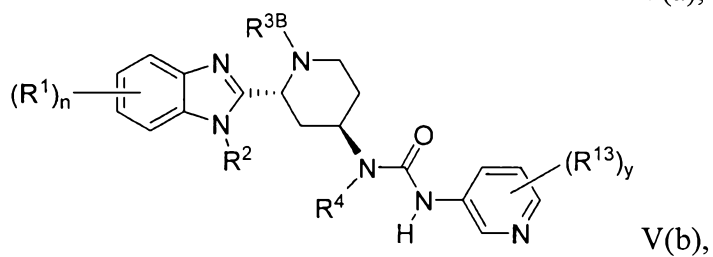
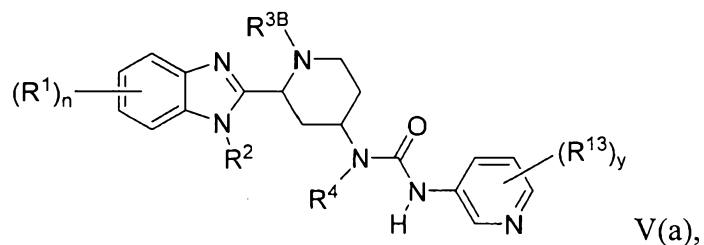
R^{12} 為 $-\text{CN}$ ；

n 為 0；且

z 為 1；或

其藥學上可接受之鹽。

本文中所進一步提供者為式 V(a) 或 V(b) 或 V(c) 或 V(d) 或 V(e) 化合物，



其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{3B} 為 氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基 或 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基；

R^4 為 氫 或 (C_1-C_6) 烷基；

各 R^{13} 係獨立選自 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；

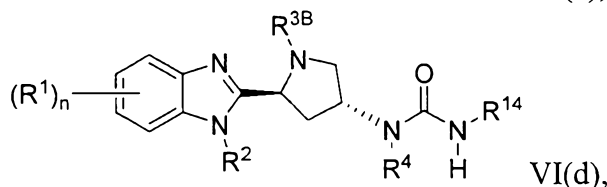
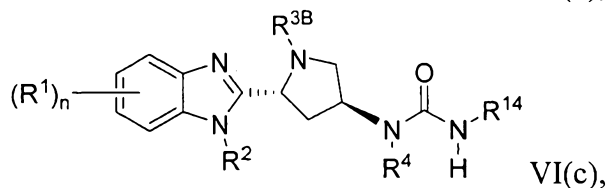
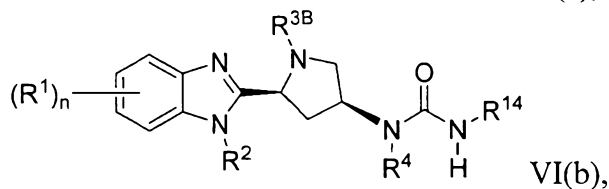
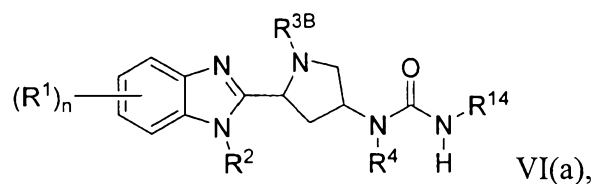
n 為 0, 1, 2, 3 或 4；

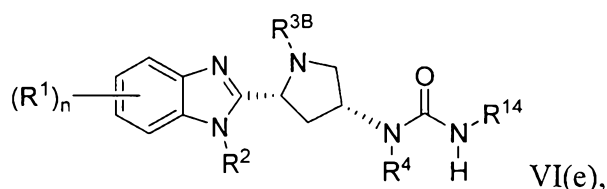
各 t 係獨立為 0, 1 或 2；且

y 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，





其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{3B} 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基、 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基或 $-C(O)O(C_6-C_{12})$ 芳基；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{14} 為 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基或 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中各該 (C_6-C_{12}) 芳基與 (4 至 14 員雜環基) 係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為 氫 ；

R^{3B} 為 氫 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2$ (苯基) ；

R^4 為 氫 ；

R^{14} 為 苯基 、 吡啶基 或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基 ， 其
 中 各 該 苯基 、 吡啶基 及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基 係 視
 情 況 被 1 至 5 個 取 代 基 取 代 ， 其 每 一 個 取 代 基 係 獨 立 選 自
 (C_1-C_6) 烷 基 、 $-CN$ 、 鹵 基 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6)
 烷 氧 基 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳 基 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷 基) 、
 $-C(O)CF_3$ 、 疊 氮 基 、 (4 至 12 員 雜 環 基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷 基) ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係 獨 立 選 自 氫 與 (C_1-C_6) 烷 基 ；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 且

各 t 係 獨 立 為 0, 1 或 2 ； 或

其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 。

於 另 一 項 具 體 實 施 例 中 ， 係 提 供 式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或
 VI(d) 或 VI(e) 化 合 物 ， 其 中 ：

各 R^1 係 獨 立 為 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫 ；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{14} 為 苯基 、 2-吡啶基 、 3-吡啶基 、 4-吡啶基 或 2,3-二氫-1,4-
 苯并二氧陸園烯-6-基 ， 其 中 各 該 苯基 、 2-吡啶基 、 3-吡啶基 、
 4-吡啶基 及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基 係 視 情 況 被 1 至
 5 個 取 代 基 取 代 ， 其 每 一 個 取 代 基 係 獨 立 選 自 (C_1-C_6) 烷 基 、

-CN、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4至12員雜環基)及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為0, 1, 2, 3或4；且

各 t 係獨立為0, 1或2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

R^{14} 為苯基、3-吡啶基或2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、3-吡啶基及2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4至12員雜環基)及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為0, 1, 2, 3或4；且

各 t 係獨立為0, 1或2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或

VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{14} 為 苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{14} 為 苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{14} 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{14} 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個

取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{14} 為 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VI(a) 或 VI(b) 或 VI(c) 或 VI(d) 或 VI(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫 ；

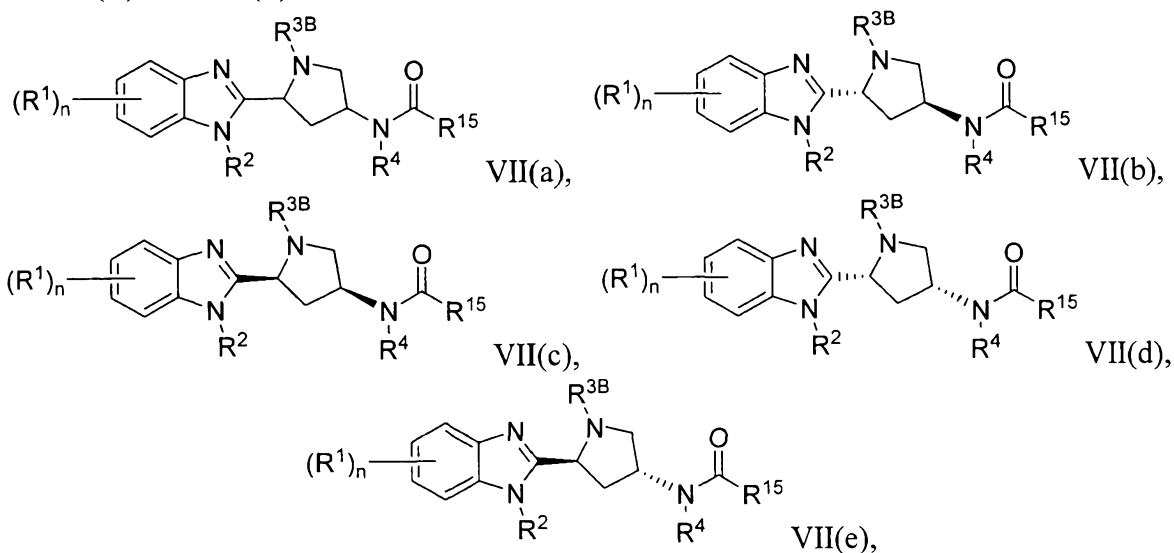
R^{14} 為 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基 ； 且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 或

其藥學上可接受之鹽 。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，



其中：

各 R^1 係獨立為 鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ；

R^2 為 氫 或 (C_1-C_6) 烷基 ；

R^{3B} 為 氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 碳環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基 ；

R^4 為 氫 或 (C_1-C_6) 烷基 ；

R^{15} 為 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基或 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中各該 (C_6-C_{12}) 芳基與 (4 至 14 員雜環基) 係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 氫、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2$ (苯基)；

R^4 為 氫；

R^{15} 為 苯基、吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基，其中各該 苯基、吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為氫；

R^{15} 為苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫 ；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{15} 為 苯基、3-吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、3-吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自 氫 與 (C_1-C_6) 烷基 ；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4 ； 且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2 ； 或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫 ；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{15} 為 苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為氫；

R^{15} 為苯基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OCH_3$ 及 $-NO_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為氫；

R^{15} 為 3-吡啶基，視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

$-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4至12員雜環基)及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為0, 1, 2, 3或4；且

各 t 係獨立為0, 1或2；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式VII(a)或VII(b)或VII(c)或VII(d)或VII(e)化合物，其中：

各 R^1 係獨立為F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為氫；

R^{15} 為3-吡啶基，視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；且

n 為0, 1, 2, 3或4；或

其藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，係提供式VII(a)或VII(b)或VII(c)或VII(d)或VII(e)化合物，其中：

各 R^1 係獨立為F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 為 氫 ；

R^{15} 為 2,3-二 氫 -1,4-苯 并 二 氧 陸 圓 烯 -6-基，視 情 況 被 1 至 5 個 取 代 基 取 代，其 每 一 個 取 代 基 係 獨 立 選 自 (C_1-C_6) 烷 基、 $-CN$ 、鹵 基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷 氧 基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳 基、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷 基})$ 、 $-C(O)CF_3$ 、疊 氮 基、(4 至 12 員 雜 環 基) 及 $-S((C_1-C_6) \text{ 烷 基})$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係 獨 立 選 自 氫 與 (C_1-C_6) 烷 基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係 獨 立 為 0, 1 或 2；或

其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽。

於 另 一 項 具 體 實 施 例 中，係 提 供 式 VII(a) 或 VII(b) 或 VII(c) 或 VII(d) 或 VII(e) 化 合 物，其 中：

各 R^1 係 獨 立 為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^2 為 氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為 氫；

R^{15} 為 2,3-二 氫 -1,4-苯 并 二 氧 陸 圓 烯 -6-基，視 情 況 被 1 至 5 個 取 代 基 取 代，其 每 一 個 取 代 基 係 獨 立 選 自 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OCH_3$ 及 $-NO_2$ ；

各 R^{16} 與 R^{17} 係 獨 立 選 自 氫 與 (C_1-C_6) 烷 基；且

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；或

其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽。

特 別 意 欲 被 涵 蓋 於 本 文 中 的 是，各 式 I、II(a)、II(b)、II(c)、II(d)、II(e)、III(a)、III(b)、III(c)、III(d)、III(e)、IV(a)、IV(b)、

IV(c)、IV(d)、IV(e)、V(a)、V(b)、V(c)、V(d)、V(e)、VI(a)、VI(b)、VI(c)、VI(d)、VI(e)、VII(a)、VII(b)、VII(c)、VII(d)及VII(e)係意欲表示個別具體實施例。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物係選自包括：

5-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丙基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丁基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-

基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圀烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圀烯-6-碳硫醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圀烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

5-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圀烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶

-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

5-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-7-氟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-5-氟基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

7-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

7-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-环丁基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲；

1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氢吡啶-4-基]脲；

1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶

-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯基苯基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲；

1-(4-氯基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-丙基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯基苯基)脲；

5-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-{(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基}-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丙基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯苯基)脲；

1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-

基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(3,5-二氯苯基)脲；

1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氢吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-氟基吡啶-3-基)脲；

1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氢吡啶-4-基]脲；

N-[(2R,4R)-1-甲基-2-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂蒽烯-6-羧酰胺；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(4-异丙基苯基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-

甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丁基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-氟基-4H-1,3-苯并二氧陸圓烯-8-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-甲氧苯基)脲；

1-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-

基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-1-甲基-2-[6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-碳硫醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]吡-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-異丁基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯基苯基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-

基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(3-氰基苯基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-5-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基四氢吡咯-3-基]脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陆圜烯-6-羧酰胺；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[4-(二甲胺基)苯基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-苯基脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

5-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢

吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲；

1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-1-甲基-5-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-3-基]脲；及

5-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；或

其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丙基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]脲，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為N-[(2R,4R)-1-甲基-2-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為5-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為7-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺，或

其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-(4-氰基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]脲，或其藥學上可接受之鹽。

於一項具體實施例中，本發明係關於式I化合物，其中該化合物為1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲，或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其係有效治療異常細胞生長。

於本文中使用的"結晶性與非結晶性形式"、"形式"術語，或任何對式I化合物本身之指稱(除非另有指明)，係意謂包括其任何可接受之結晶性與非結晶性自由態鹼、溶劑合物、水合物、類質同晶型體、多晶型物、鹽或前體藥物。

於一項具體實施例中，異常細胞生長係為癌症。

於一項具體實施例中，癌症係選自包括基底細胞癌、神經管胚細胞癌、肝癌、橫紋肌肉瘤、肺癌、骨癌、胰癌、皮膚癌、頭部或頸部之癌症、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域之癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、女陰癌、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、甲狀旁腺之癌症、腎上腺之癌症、柔軟組織之肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、

慢性或急性白血病、淋巴球淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管之癌症、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠瘤、垂體腺瘤或一或多種前述癌症之組合。

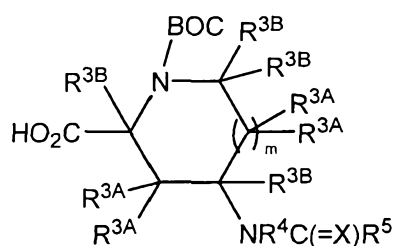
於一項具體實施例中，本發明係關於一種在哺乳動物中治療癌症固態腫瘤之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其係有效治療該癌症固態腫瘤。

於一項具體實施例中，癌症為固態腫瘤，選自包括基底細胞癌、神經管胚細胞癌、肝癌、橫紋肌肉瘤、肺癌、骨癌及胰癌。

本發明亦關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽，其係有效治療異常細胞生長，且併用抗腫瘤劑，選自包括有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗新陳代謝劑、夾入抗生素、生長因子抑制劑、放射、細胞循環抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物回應改變劑、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄性激素劑。

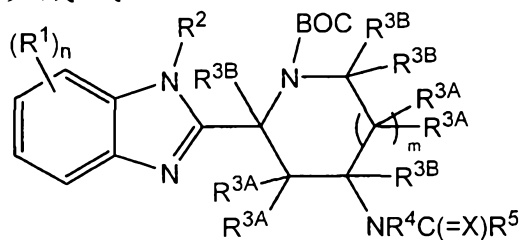
本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含有效量之式I化合物或其藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之載劑。

本發明係提供一種製造式I化合物之方法，其包括使式D化合物：



D

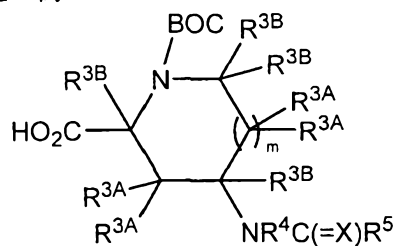
與經取代之苯-1,2-二胺，於偶合試劑存在下反應，而造成苯-1,2-二胺單醯胺之形成，然後將其在酸譬如醋酸存在下加熱至約 100°C，以形成式 F 化合物：



F

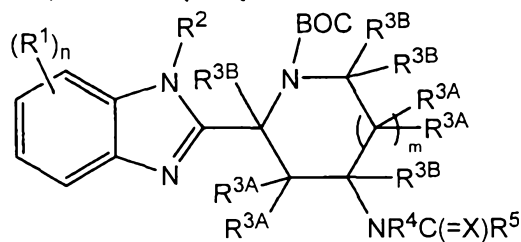
本發明係提供製備式 I 化合物之方法，其包括：

(a) 處理式 D 化合物，



D

(b) 使用 1,2-二胺，而得式 F 化合物，及



F

(c) 使式 F 化合物去除保護。

本發明亦包括以同位素方式標識之化合物，其係與式 I

中所敘述者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一種具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子置換。可被併入本發明化合物中之同位素，其實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，譬如但不限於個別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。本發明之化合物，其前體藥物，及該化合物或該前體藥物之藥學上可接受之鹽，其含有前文所提及之同位素及/或其他原子之其他同位素，均在本發明之範圍內。本發明之某些以同位素方式標識之化合物，例如於其中併入放射性同位素譬如 ^3H 與 ^{14}C 者，可使用於藥物及/或受質組織分佈檢測中。經氘化，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C 同位素，係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素取代，譬如氘，意即 ^2H ，可獲得由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可為較佳。本發明之以同位素方式標識之化合物及其前體藥物，一般可經由進行下文圖式及/或實例與製備中所揭示之程序，經由以易於取得之以同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑而製成。

本發明亦關於本發明化合物之藥學上可接受之酸加成鹽。用以製備本發明前述鹼性化合物之藥學上可接受酸加成鹽之酸類，係為會形成無毒性酸加成鹽者，意即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，譬如但不限於氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、酸性硫酸鹽、磷酸鹽、酸

性磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酸性酒石酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥萆酸鹽[意即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萆甲酸鹽)]。

本發明亦關於本發明化合物之鹼加成鹽。可作為試劑使用以製備於本性上為酸性之本發明化合物之藥學上可接受鹼鹽之化學鹼，係為會與此種化合物形成無毒性鹼鹽者。此種無毒性鹼鹽包括但不限於衍生自此種藥理學上可接受之陽離子者，譬如鹼金屬陽離子(例如鉀與鈉)與鹼土金屬陽離子(例如鈣與鎂)，銨或水溶性胺加成鹽，譬如N-甲基葡萄糖胺-(葡甲胺)與低碳烷醇銨，及藥學上可接受之有機胺類之其他鹼鹽。

於本文中使用之"本發明之化合物"與"本發明化合物"術語，係意謂涵蓋該化合物之藥學上可接受鹽。

於本文中使用之"式I化合物"與"式I化合物或其藥學上可接受之鹽"措辭，係包括其溶劑合物或水合物。

除非另有指出，否則於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"措辭，係包括酸性或鹼性基團之鹽，其可存在於本發明之化合物中。於本性上為鹼性之本發明化合物係能夠與各種無機與有機酸形成極多種鹽。可用以製備此種鹼性化合物之藥學上可接受酸加成鹽之酸類，係為會形成無毒性酸加成鹽者，意即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，譬如其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、酸性硫

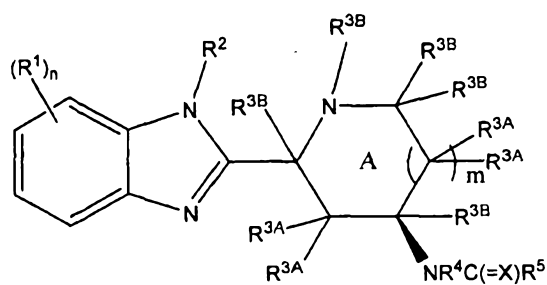
酸鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酸性酒石酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽吡酮酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥苯甲酸鹽[意即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-羧基苯甲酸鹽)]。包含鹼性部份基團(譬如胺基)之本發明化合物，可與除了上文所提及酸類以外之各種胺基酸形成藥學上可接受之鹽。

本發明亦涵蓋含有本發明化合物之前體藥物之醫藥組合物。具有自由態胺基、鹽胺基、羥基或羧基之本發明化合物可被轉化成前體藥物。前體藥物包括其中胺基酸殘基或兩個或多個(例如二、三或四個)胺基酸殘基之多肽鏈係以共價方式經過肽鍵接合至本發明化合物之自由態胺基、羥基或羧基之化合物。胺基酸殘基包括20種天然生成之胺基酸類，通常藉由三個字母符號指稱，且亦包括4-羥脯胺酸、羥離胺酸、鎖鏈素、異鎖鏈素、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。前體藥物亦包括其中碳酸酯類、胺基甲酸酯類、鹽胺類及烷基酯類係以共價方式經過羧基碳前體藥物側鏈結合至本發明化合物之上述取代基之化合物。

本發明亦涵蓋含有保護基之本發明化合物。熟諳此藝者亦將明瞭的是，本發明化合物亦可以可用於純化或儲存之

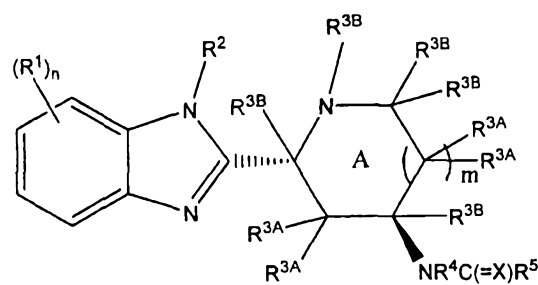
某些保護基製成，且可在投予病患之前被移除。官能基之保護與去除保護係被描述於"有機化學上之保護基"，由 J.W.F. McOmie 編輯，Plenum 出版社(1973)，與"有機合成上之保護基"，第3版，T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) 中。

本發明化合物係包括本發明化合物之所有立體異構物(例如順式與反式異構物)及所有光學異構物(例如 R 與 S 對掌異構物)，以及此種異構物之外消旋、非對映異構及其他混合物。雖然所有立體異構物均被涵蓋在本發明請求項之範圍內，但熟諳此藝者將明瞭的是，特定立體異構物可為較佳。例如，在 A 為六氫吡啶環，且 R^{3A} 與 R^{3B} 為 H 之情況中，較佳化合物係在 4 位置處含有 R 組態，其中 $-N(R^4)C(=X)R^5$ 部份基團係如下文所示經連接於結構(i)中(應注意的是，在環 A 中，N 原子係被標識為位置 1，而其餘位置係以逆時鐘方向方式相對於位置 1 被編號)。當 A 為六氫吡啶環時，最佳化合物係在對 $-N(R^4)C(=X)R^5$ 部份基團之連接點處具有 R 組態，而在對苯并咪唑部份基團之連接點處具有 R 組態，如下文結構(ii)中所示。



(i)

較佳立體化學



(ii)

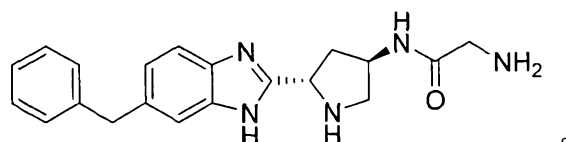
最佳立體化學

本發明之化合物、鹽及前體藥物可以數種互變異構形式

存在，包括烯醇與亞胺形式，及酮基與烯胺形式，以及幾何異構物及其混合物。所有此種互變異構形式均被包含在本發明之範圍內。互變異構物係以互變異構組合之混合物存在於溶液中。在固體形式中，經常為一種互變異構物佔優勢。即使可描述一種互變異構物，本發明亦包括本發明化合物之所有互變異構物。

本發明亦包括本發明之非向性異構物。非向性異構物係指可被分離成旋轉上受限制之異構物之本發明化合物。

"2-胺基-N-[(3R,5S)-5-[5-(苯基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-3-四氫吡咯基]-乙醯胺"一詞係意謂下式化合物：



於本文中使用的"(C₁-C₆)烷基"一詞係意謂飽和單價烴基，含有一至六個碳原子，具有直鏈或分枝狀部份基團。

於本文中使用的"碳環"、"碳環基"、"碳環并"、"碳環族"或"(C₃-C₁₂)碳環基"術語，係意謂具有三至十二個成員之脂族環系統。"碳環"、"碳環基"、"碳環并"或"碳環族"術語，無論是飽和或部份不飽和，亦指視情況經取代之環。此等術語亦包括經稠合至一或多個芳族或非芳族環之脂族環，譬如在十氫萘基或四氫萘基中，其中連接之基團或點係在脂族環上。

於本文中使用的"環烷基"一詞係指單稠合或橋接雙環狀或三環狀碳環族環(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、雙環并[2.2.1]庚烷基、雙環

并[3.2.1]辛烷基及雙環并[5.2.0]壬烷基、正萜基、金剛烷基等);該環可視情況含有1或2個雙鍵。"環烷基"一詞亦包括螺環烷基,包括但不限於藉單一原子接合之多環系統。

於本文中使用的"烷氧基"一詞係意謂O-烷基,其中烷基係如上文定義。

"羧烷基"、"烷氧烷基"及"烷氧羰基"術語,單獨使用或作為較大部份基團之一部份,係包括含有一至六個碳原子之直鏈與分枝鏈兩者。

"烯基"一詞,單獨使用或作為較大部份基團之一部份,係包括直鏈與分枝鏈兩者,含有二至十個碳原子,具有至少一個碳-碳雙鍵。"炔基"一詞,單獨使用或作為較大部份基團之一部份,係包括直鏈與分枝鏈兩者,含有二至十個碳原子,具有至少一個碳-碳參鍵。

"鹵烷基"、"鹵烯基"及"鹵烷氧基"術語係意謂烷基、烯基或烷氧基,視情況被一或多個鹵原子取代。"鹵基"一詞可與"鹵素"一詞交換使用於本文中,意謂F、Cl、Br或I。較佳鹵基為F、Cl及Br。

"雜原子"一詞係意謂氮、氧或硫,且包括氮與硫之任何氧化形式,及任何鹼性氮之四級化形式。"氮"一詞亦包括雜環之可取代氮。以下述作為實例,在具有1至3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部份不飽和環中,氮可為N(譬如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(譬如在四氫吡咯基中)或NOR(譬如在N-取代之四氫吡咯基中)。

"芳基"與"(C₆-C₁₂)芳基"係意謂芳族基團,譬如苯基、萘

基、四氫萘基、氫茛基等。此術語亦包括稠合多環狀芳族環系統，其中芳族環係經稠合至一或多個環。實例包括1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基。亦包含在"芳基"術語之範圍內者，當其在本文中使用时，係為其中芳族環係經稠合至一或多個非芳族環之基團，譬如在氫茛基、啡啶基或四氫萘基中，其中連接之基團或點係在芳族環上。"芳基"一詞亦指視情況經取代之環。"芳基"一詞可與"芳基環"一詞交換使用。

於本文中使用时之"雜環"、"雜環基"或"雜環族"術語，係包括芳族與非芳族環系統，具有四至十四個成員，較佳為五至十個，其中一或多個環碳，較佳為一至四個，係各被雜原子譬如N、O或S置換。非芳族雜環族基團包括僅具有4個原子在其環系統中之基團，但芳族雜環狀基團必須具有至少5個原子在其環系統中。雜環族基團包括苯并稠合環系統。雜環之實例包括3-1H-苯并咪唑-2-酮、(1-取代)-2-酮基-苯并咪唑-3-基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基、4-四氫吡喃基、[1,3]-二氧五環基、[1,3]-二硫五環基、[1,3]-二氧陸環基、2-四氫硫苯基、3-四氫硫苯基、2-嗎福啉基、3-嗎福啉基、4-嗎福啉基、2-硫代嗎福啉基、3-硫代嗎福啉基、4-硫代嗎福啉基、1-四氫吡咯基、2-四氫吡咯基、3-四氫吡咯基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、4-噻唑啶基、二唑酮基、N-取代之二唑酮基、1-鄰苄胺甲內鹽胺基、苯并氧陸環基、苯并[1,3]二氧陸環烯、苯并[1,4]

二氧陸園烯、苯并四氫吡咯基、苯并六氫吡啶基、苯并氧伍園基、苯并硫伍園基、4,5,6,7-四氫吡啶[1,5- α]吡啶及苯并硫陸園基。

亦被包含在"雜環基"或"雜環族"術語之範圍內者，當其在本文中使用时，係為其中非芳族含雜原子環係經稠合至一或多個芳族或非芳族環之基團，譬如在二氫吲哚基、吡嗪基、啡啶基或四氫喹啉基中，其中連接之基團或點係在非芳族含雜原子環上。

"雜環"、"雜環基"或"雜環族"術語，無論是飽和或部份不飽和，亦指視情況經取代之環。

4員雜環族基團之實例為一氫四園基(衍生自一氫四園)。5員雜環族基團之實例為噻唑基，而10員雜環族基團之實例為喹啉基。

非芳族雜環族基團之實例為四氫吡咯基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、硫氧陸園基、六氫吡啶基、一氫四園基、環氧丙烷基、環硫丙烷基、高六氫吡啶基、氧七園基、硫七園基、氧氮七園烯基、二氮七園烯基、硫氮七園烯基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-二氫吡咯基、3-二氫吡咯基、二氫吲哚基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧陸園基、1,3-二氧伍園基、二氫吡啶基、二硫陸園基、二硫伍園基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、四氫吡啶基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、3-氮雙環并[3.1.0]己烷基、3-氮雙環并[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基及喹啉

基、3-呋喃基、3-呋咭基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-嗒咭基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、5-四唑基、2-三唑基、5-三唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、卟唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、吲唑基、異吲哚基、吡啶基或苯并異噁唑基。

"雜芳基"一詞亦指視情況經取代之環。"雜芳基"一詞可與"雜芳基環"一詞或"雜芳族"一詞交換使用。芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或雜芳基(包括雜芳烷基與雜芳基烷氧基等)可含有一或多個 R^5 取代基。

當製備根據本發明之本發明化合物時，其係對熟諳此藝者開放，以例行性地選擇提供對此項目的最良好特徵組合之中間化合物形式。此種特徵包括中間物形式之熔點、溶解度、加工性能及產率，以及所造成關於產物可在單離時被純化之簡易性。

本發明亦關於製造中間化合物之方法，該中間化合物可用於製造本發明之化合物。

如上述，本發明亦關於本發明化合物之藥學上可接受鹽。本發明化合物之藥學上可接受鹽包括其酸加成與鹼鹽。適當酸加成鹽係製自會形成無毒性鹽之酸類。適當酸加成鹽

之非限制性實例包括醋酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、重碳酸鹽/碳酸鹽、酸性硫酸鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、高苯甲酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/氫磷酸鹽/二氫磷酸鹽、焦麩胺酸鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟醋酸鹽及愛克辛諾弗酸鹽。

適當鹼鹽係製自會形成無毒性鹽之鹼類。適當鹼鹽之非限制性實例包括鋁、精胺酸、苺星(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、油胺、鉀、鈉、丁三醇胺及鋅鹽。

酸與鹼之半鹽亦可形成，例如半硫酸鹽與半鈣鹽。

關於適當鹽之回顧，可參閱醫藥鹽手冊：性質、選擇及用途，由Stahl與Wermuth著(Wiley-VCH, 2002)。關於製造本發明化合物之藥學上可接受鹽之方法係為熟諳此藝者所已知。

本發明化合物亦可以未溶劑化合與溶劑化合形式存在。因此，本發明亦關於本發明化合物之水合物與溶劑合物。

"溶劑合物"一詞在本文中係用以描述分子複合物，其包

含本發明化合物及一或多種藥學上可接受之溶劑分子，例如乙醇。

當該溶劑為水時，係採用"水合物"一詞。水合物之一項具體實施例係為定義隔離位置、通道或金屬-離子配位水合物者-參閱醫藥固體中之多晶型現象，由K. R. Morris著(H. G. Brittain編輯, Marcel Dekker, 1995)。隔離位置水合物係為其中水分子係藉由插入有機分子而被隔離，而不會與彼此直接接觸者。在通道水合物中，水分子係位於晶格通道中，於此處其係鄰接其他水分子。在金屬-離子配位水合物中，水分子係被結合至金屬離子。

當溶劑或水係緊密地結合時，複合物將具有定義明確之化學計量，與無關濕度。但是，當溶劑或水係微弱地結合時，譬如在通道溶劑合物與吸濕性化合物中，其水/溶劑含量係依濕度與乾燥條件而定。在此種情況中，非化學計量將為標準。

本發明亦關於本發明化合物之前體藥物。因此，本發明化合物之某些衍生物，其本身可具有極少或無藥理學活性，當被投予進入身體中或於其上時，可例如藉由水解分裂而被轉化成具有所要活性之本發明化合物。此種衍生物係被稱為"前體藥物"。關於前體藥物用途之進一步資訊，可參閱前體藥物作為新穎傳輸系統，第14卷，ACS論集系列(T. Higuchi與W. Stella)，與在藥物設計中之生物可逆載劑，Pergamon出版社，1987(E. B. Roche編著，美國醫藥協會)。

根據本發明之前體藥物可例如經由將存在於本發明化合

物中之適當官能基以熟諳此藝者已知作為"前部份基團"之某些部份基團置換，例如在由H. Bundgaard所著之前體藥物設計(Elsevier, 1985)中所述者。

根據本發明之前體藥物之一些非限制性實例包括

(i) 其中本發明化合物含有羧酸官能基(-COOH)，其酯，例如其中式I化合物之羧酸官能基之氫係被(C₁-C₆)烷基置換之化合物；

(ii) 其中本發明化合物含有醇官能基(-OH)，其醚，例如其中本發明化合物之醇官能基之氫係被(C₁-C₆)烷醯氧基甲基置換之化合物；及

(iii) 其中本發明化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH₂或-NHR，其中R≠H)，其醯胺，例如一種化合物，其中視情況本發明化合物之胺官能基之一或兩個氫係被(C₁-C₆)烷醯基置換之化合物。

根據前文實例及其他前體藥物類型實例之置換基團之其他實例，可參閱前文所提及之參考資料。

再者，某些本發明化合物本身可充作其他本發明化合物之前體藥物。

亦被包含在本發明之範圍內者為本發明化合物之新陳代謝產物，意即在藥物投藥時於活體內形成之化合物。根據本發明之新陳代謝產物之一些實例包括：

(i) 在本發明化合物含有甲基之情況下，為其羥甲基衍生物(例如-CH₃->-CH₂OH)；

(ii) 在本發明化合物含有烷氧基之情況下，為其羥基衍

生物(例如 -OH)；

(iii) 在本發明化合物含有三級胺基之情況下，為其二級胺基衍生物；

(iv) 在本發明化合物含有二級胺基之情況下，為其一級衍生物(例如 -NH₂)；

(v) 在本發明化合物含有苯基部份基團之情況下，為其酚衍生物(例如 -Ph-> -PhOH)；及

(vi) 在本發明化合物含有醯胺基之情況下，為其羧酸衍生物(例如 -CONH₂-> COOH)。

含有一或多個不對稱碳原子之本發明化合物可以兩種或多種立體異構物存在。在本發明之化合物含有烯基或次烯基之情況下，幾何順/反(或 Z/E)異構物係為可能。在結構異構物可經由低能量障壁相互轉化之情況下，可出現互變異構之異構現象("互變異構現象")。其可在含有例如亞胺基、酮基或肟基之本發明化合物中採取質子互變異構現象之形式，或在含有芳族部份基團之化合物中，採取所謂價鍵互變異構現象之形式。其結果是單一化合物可顯示超過一種類型之異構現象。

被包含在本發明之範圍內者為本發明化合物之所有立體異構物、幾何異構物及互變異構形式，包括顯示超過一種類型之異構現象之化合物，及其一或多種之混合物。亦被包含者為酸加成或鹼鹽，其中抗衡離子為光學活性，例如 d-乳酸鹽或 l-離胺酸，或外消旋，例如 dl-酒石酸鹽或 dl-精胺酸。

"立體異構物"一詞係指具有相同化學結構，但關於其原子或基團在空間中之排列不同之化合物。特定言之，"對掌異構物"一詞係指一種化合物之兩種立體異構物，其係為彼此之不可重疊鏡像。於本文中使用的"外消旋"或"外消旋混合物"術語，係指特定化合物之對掌異構物之1:1混合物。另一方面，"非對映異構物"一詞係指包含兩個或多個不對稱中心，且彼此不為鏡像之一對立體異構物間之關係。

本發明化合物可具有不對稱碳原子。本發明化合物之碳-碳鍵結可於本文中使用實線(——)、實楔形(▴)或點楔形(⋯⋯⋯)描繪。利用實線以描繪來自不對稱碳原子之鍵結，係意欲表示包括該碳原子處之所有可能立體異構物。利用無論是實或點楔形以描繪來自不對稱碳原子之鍵結，係意欲表示僅意欲包括所示之立體異構物。本發明化合物可含有一個以上之不對稱碳原子。在此等化合物中，利用實線以描繪來自不對稱碳原子之鍵結，係意欲表示意欲包括所有可能之立體異構物。利用實線以描繪來自本發明化合物中一或多個不對稱碳原子之鍵結，及利用實或點楔形以描繪來自相同化合物中其他不對稱碳原子之鍵結，係意欲表示有非對映異構物之混合物存在。

順/反異構物可藉熟諳此藝者所習知之習用技術分離，例如層析與分級結晶。

製備/單離個別對掌異構物之習用技術，包括自適當光學上純先質之對掌性合成，或外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)之解析，使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)。

或者，外消旋物(或外消旋先質)可與適當光學活性化合物反應，例如醇，或在本發明化合物含有酸性或鹼性部份基團之情況中，為鹼或酸，譬如1-苯基乙胺或酒石酸。所形成之非對映異構混合物可藉由層析及/或分級結晶分離，且非對映異構物之一或兩種係藉由熟練技術人員所習知之方式，被轉化成其相應之純對掌異構物。

本發明之對掌性化合物(及其對掌性先質)可以對掌異構上富含之形式獲得，使用層析，典型上為HPLC，在不對稱樹脂上，以流動相，包含烴，典型上為庚烷或己烷，含有0至50體積%之醇性溶劑，譬如異丙醇，典型上為2%至20%，與0至5體積%之烷基胺，典型上為0.1%二乙胺。溶離液之濃縮係獲得濃化之混合物。

當任何外消旋物結晶時，兩種不同類型之晶體係為可能。第一種類型為上文所指之外消旋化合物(真實外消旋物)，其中晶體之一種均質形式係含有兩種對掌異構物以等莫耳量製成。第二種類型為外消旋混合物或密聚體，其中兩種形式之晶體係以等莫耳量製成，各包含單一對掌異構物。

雖然存在於外消旋混合物中之兩種結晶形式均具有相同物理性質，但其可具有相較於真實外消旋物之不同物理性質。外消旋混合物可藉熟諳此藝者已知之習用技術分離-參閱例如由E. L. Eliel與S. H. Wilen所著之有機化合物之立體化學(Wiley, 1994)。

本發明亦關於在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法。於一項具體實施例中，本發明係關於一種在哺乳動物中治

療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，其係有效治療異常細胞生長。

於另一項具體實施例中，異常細胞生長係為癌症。

於另一項具體實施例中，癌症係選自包括肺癌、骨癌、胰癌、皮膚癌、頭部或頸部之癌症、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域之癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、女陰癌、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、甲狀旁腺之癌症、腎上腺之癌症、柔軟組織之肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管之癌症、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠瘤、垂體腺瘤或一或多種前述癌症之組合。

本發明亦關於在哺乳動物中治療癌症固態腫瘤之方法。於一項具體實施例中，本發明係關於在哺乳動物中治療癌症固態腫瘤，包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，其係有效治療該癌症固態腫瘤。

於另一項具體實施例中，癌症固態腫瘤係為乳房、肺臟、結腸、腦部、前列腺、胃、胰、卵巢、皮膚(黑色素瘤)、內分泌系統、子宮、睪丸或膀胱。

於另一項具體實施例中，本發明係關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，其係有效治療異常細胞生長，且併

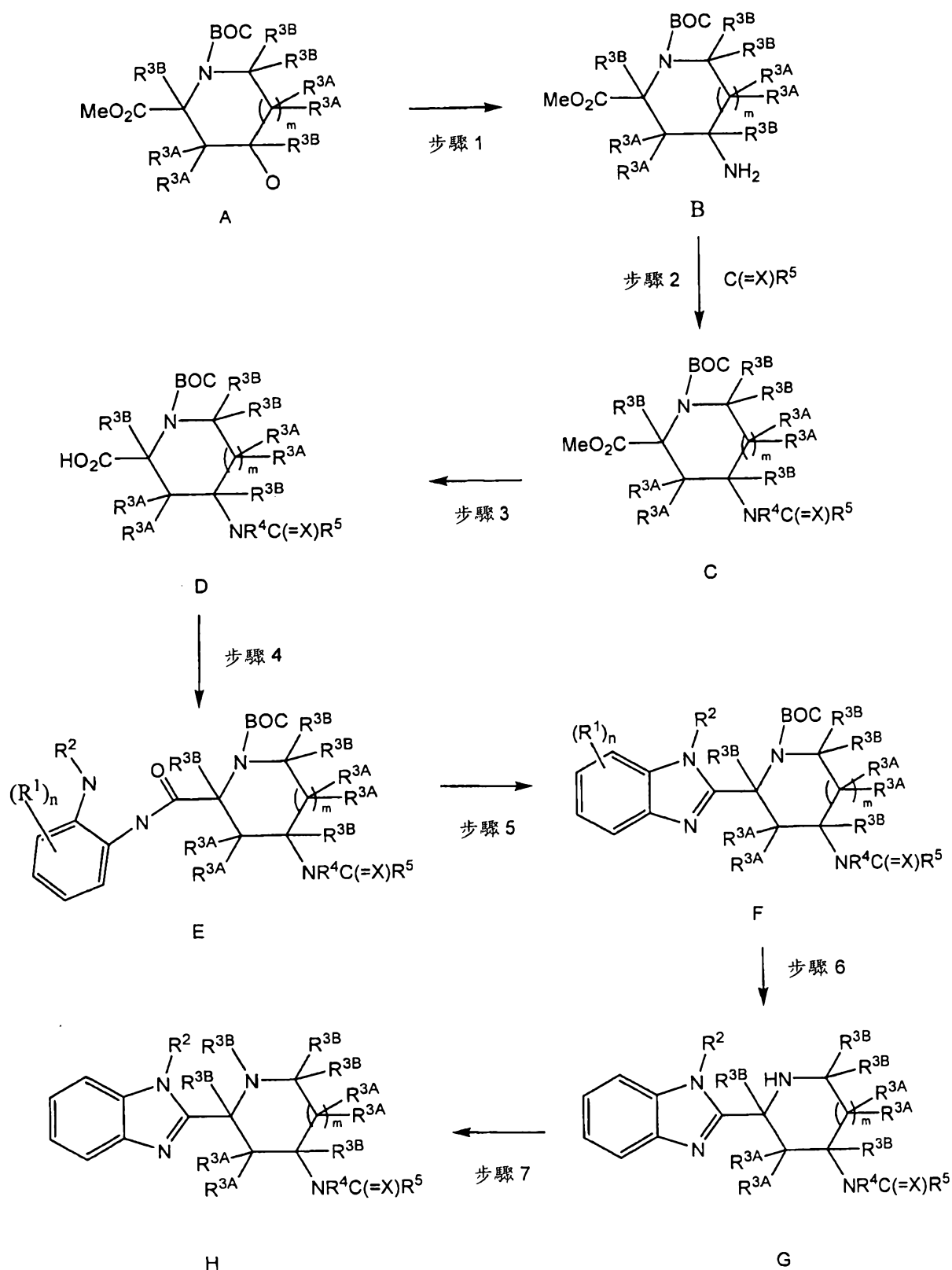
用抗腫瘤劑，選自包括有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗新陳代謝劑、夾入抗生素、生長因子抑制劑、放射、細胞循環抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物回應改變劑、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄性激素劑。

於一項具體實施例中，係提供一種治療外胚層上-、中胚層上-或內胚層上所衍生癌症之方法。

於又另一項具體實施例中，本發明係關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之醫藥組合物，其包含一數量之本發明化合物，其係有效治療異常細胞生長，及藥學上可接受之載劑。

發明詳述

本發明化合物可藉由下述一般方法，及藉由實驗段落中所詳述之方法製成。



圖式 1

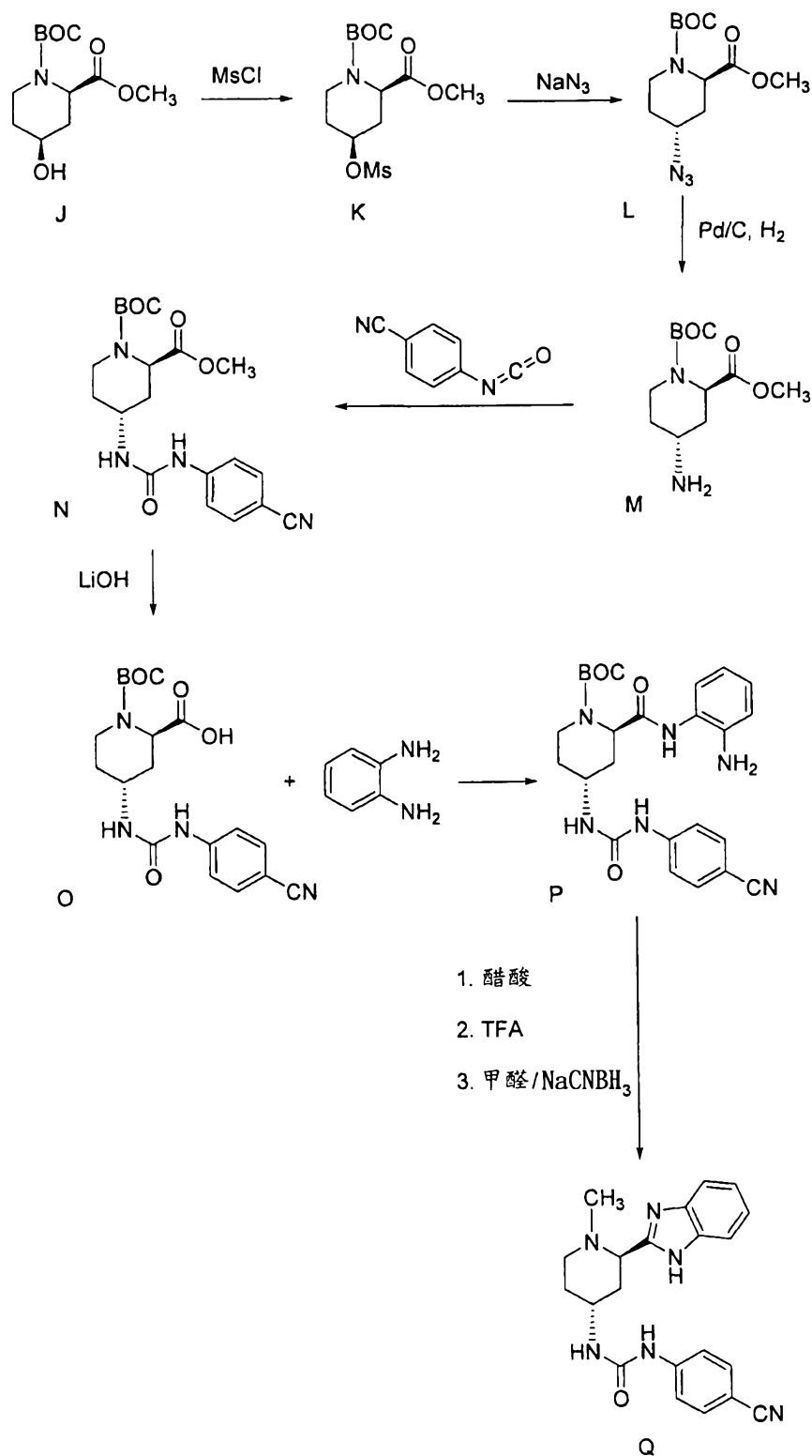
本文所請求之化合物可按圖式 1 中所述製成。於步驟 1 中，化合物 A，其被羧酸酯與經保護胺取代，係與氯化甲

烷磺醯反應，以形成該醇之相應甲烷磺酸酯，然後將其以疊氮化鈉置換，及接著於熟諳此藝者所習知之氮化作用或類似還原性條件下還原。熟諳此藝者將明瞭，此轉變可替代地以數種不同途徑達成，譬如醇之氧化成酮，及使用經保護胺之後續還原胺化作用，接著使該胺去除保護。於步驟2中，連接至化合物B之胺基可與例如經活化之羧酸、異氰酸酯或氯化胺甲醯反應，以產生化合物C之化合物。該羧酸可被活化成為羧酸氯化物，成為混合酐，製自例如氯化三甲基乙醯或氯甲酸異丙酯，或成為活性中間物，譬如經由將羧酸以偶合試劑處理而形成，該試劑譬如N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、丙基膦酸酐或其他熟諳此藝者所習知之形成醯胺試劑。步驟2最好在非質子性溶劑中，譬如四氫呋喃、1,4-二氧陸園或二甲基甲醯胺，且在一範圍之溫度下，但通常為室溫至約80°C下進行。於步驟3中，羧酸酯可藉熟諳此藝者已知之方式被去除保護。例如，乙酯可以氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在例如醇性溶劑譬如乙醇中，或在有機溶劑譬如乙醇、甲醇或四氫呋喃與水之混合物中被皂化。皂化作用可在一範圍之溫度但通常為室溫至約80°C下進行。於步驟4中，化合物D之羧酸係與經取代之苯-1,2-二胺，於偶合試劑存在下反應，該試劑譬如N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、丙基膦酸酐或其他熟諳此藝者所習知之形成醯胺試劑。起始物質係為市購可得，除非實例中另有指明。反應最好在非質子性溶劑中進行，譬如四氫呋喃、1,4-二氧陸園、二甲基甲醯胺

或乙腈。反應可在一範圍之溫度但通常為室溫至約80°C下進行。於步驟5中，所形成之苯-1,2-二胺單鹽胺可接著藉由於酸譬如醋酸存在下加熱至約100°C，或經由以另外數份如上述之偶合劑處理而被環化，以形成苯并咪唑環。接著於步驟6中，將第三-丁氧羰基保護基以氯化氫，在適當溶劑譬如1,4-二氧陸園、醋酸乙酯或二氯甲烷中，或以三氟醋酸，不含溶劑，或在適當溶劑譬如二氯甲烷中移除。步驟6可在一範圍之溫度但通常為約0°C至室溫下進行。熟諳此藝者將明瞭的是，雖然第三-丁氧羰基保護基係示於圖式1中，但胺可以替代方式保護，譬如使用苄氧羰基，其係藉由熟諳此藝者已知之方法移除。於步驟7中，化合物G之胺可被取代，其方式是與醛反應，及使所形成之亞胺以還原劑譬如氰基硼氫化鈉，在溶劑譬如甲醇中，於約0°C至約80°C範圍之溫度下還原。可使用替代還原劑，譬如三乙醯氧基硼氫化鈉，以及其他熟諳此藝者已知者。步驟7亦可經由使化合物G與烷基化劑譬如碘化甲烷反應，伴隨著化合物G中之反應性官能基之適當保護而達成，如熟諳此藝者所已知。

以下述作為實例，實例31之自由態鹼之合成係示於圖式2中，且更詳細地描述於下文。使經保護之酯化合物J（其係為市購可得）與氯化甲烷磺醯及4-N,N-二甲胺基吡啶(DMAP)在吡啶中之混合物反應，以提供化合物K。然後，使化合物K與N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中之疊氮化鈉反應，以提供疊氮基化合物L，接著使用氫與鈀/碳使其還原，而得胺基化合物M。化合物M與四氫呋喃(THF)中之4-異氰酸

基苯甲腈，及於三乙胺存在下之反應，獲得脲衍生物化合物N。然後，使用氫氧化鋰，在THF、甲醇及水之混合物中，使化合物N中之酯皂化，而得其相應之羧酸化合物O。化合物O與1,2-苯二胺之偶合，使用作為偶合劑之六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-磷(BOP)與二異丙基乙胺(DIEA)，係在DMF中進行，以提供醯胺化合物P。化合物P首先與醋酸反應，獲得經BOC-保護之吡啶中間物，接著使其與三氟醋酸反應，以移除BOC基團。然後，使此進一步中間化合物與甲醛，於氰基硼氫化鈉存在下反應，而得最後化合物Q。根據一般熟諳此藝者已知之方法，化合物Q可以自由態鹼形式或鹽形式獲得。先質化合物譬如J與其相應之立體異構物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法製成。



圖式 2

如上述，本發明化合物可作為 SMO 之抑制劑使用。

關於測定此等化合物之活體外活性之方法係描述於下

文：

平滑化(SMO)/音波刺蝟狀物(SHh)短暫轉錄活化作用檢測

於第1天，使 2×10^6 個 C3H10T1/2 細胞(ATCC#CCL-226)分離，並在 T-75 燒瓶(Costar#3376)中，接種於經補充 2 mM L-麩醯胺(Invitrogen#25030-081)、0.1 單位/毫升青黴素與 0.1 微克/毫升鏈黴素(Invitrogen#15140-122)及 10% 牛胎兒血清(FBS，Invitrogen#16140-071)之 12 毫升生長培養基基礎培養基 Eagle (BME，Invitrogen#21010-046)中。使其在 37°C ，5% CO_2 下連附 4 小時。然後，於下述反應中，將細胞使用 Fugene 6 (Roch#11 814 443 001) 轉染：將 48 微升 Fugene 6 與 745 微升 Opti-MEM (Invitrogen#31985-070) 混合，並使其在室溫下靜置 5 分鐘。添加 8 微克 pGL4.14/mGli(CS) DNA (10x 老鼠 Gli 回應元素與最少 CS 啟動子) 與 0.5 微克 pEGFP DNA (Clontech)，溫和地混合，並於室溫下培養 20 分鐘。接著，將此全部轉移感染混合物添加至含有細胞之 T-75 燒瓶中。將細胞在 37°C ，5% CO_2 下培養 18-24 小時。

於第2天，使經轉染之細胞胰蛋白酶化，且在 20,000 個細胞/井之濃度下，於 100 微升/井之生長培養基中，接種至白色 96 井板(Costar#3917)內。於添加經補充 2 mM L-麩醯胺、0.1 單位/毫升青黴素與 0.1 微克/毫升鏈黴素及 0.5% 小牛血清(CS，Invitrogen#26170-043)之血清飢餓培養基 Dulbecco 氏變性 Eagle 培養基(DMEM，Invitrogen#21063-029)之前，將細胞回收，歷經 4 小時。吸出生長培養基，並將細胞以 100 微升飢餓培養基沖洗。然後，將 95 微升飢餓培養基添加至各井中。將細胞在 37°C ，5% CO_2 下培養 20 小時。

於第3天，使細胞在 2 μM 至 2 nM 範圍之最後濃度下服用

待測化合物。使細胞服用化合物後，立即添加重組人類音波刺蝟狀物(SHh，R&D系統#1845-SH)，達最後濃度為250毫微克/毫升。將25微克小玻瓶之SHh以250微升PBS/0.1% BSA重配，而得100毫微克/微升工作儲備液。然後，將此工作儲備液在飢餓培養基中以1:20稀釋。將經轉染細胞在37°C，5% CO₂下，以化合物與SHh培養20小時。

蟲螢光素酶檢測係於第4天，使用雙-Glo蟲螢光素酶檢測系統(Promega#E2940)，根據Promega之擬案進行。簡言之，係構成雙-Glo蟲螢光素酶試劑，並將100微升添加至含有培養基之96井板之各井中。使板在室溫下振盪10分鐘，然後於TopCount (Perkin-Elmer)上讀取。記錄發光。

本發明亦關於一種在哺乳動物包括人類中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之如上文定義之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，其係有效治療異常細胞生長。於此方法之一項具體實施例中，異常細胞生長係為癌症，包括但不限於肺癌、骨癌、胰癌、皮膚癌、頭部或頸部之癌症、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域之癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、女陰癌、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、甲狀旁腺之癌症、腎上腺之癌症、柔軟組織之肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球淋巴瘤、多發性骨髓瘤、膀胱癌、腎臟或尿道之癌症、腎

細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠瘤、垂體腺瘤、神經管胚細胞瘤或一或多種前述癌症之組合。於一項具體實施例中，此方法包括對哺乳動物投予一數量之本發明化合物，其係有效治療該癌症固態腫瘤。於一項具體實施例中，係提供一種在哺乳動物中治療固態與液態腫瘤之方法，其包括對該哺乳動物投予一種本發明之化合物，其係有效治療此種腫瘤。於一項具體實施例中，固態腫瘤係為乳房、肺臟、結腸、腦部、前列腺、胃、胰、卵巢、皮膚(黑色素瘤)、內分泌系統、子宮、睪丸及膀胱癌。

於該方法之另一項具體實施例中，該異常細胞生長係為良性增生疾病，包括但不限於牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

於另一項具體實施例中，係提供一種在哺乳動物中治療多發性骨髓瘤之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，其係有效治療多發性骨髓瘤。

本發明亦關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，其係有效治療異常細胞生長，且併用抗腫瘤劑，選自包括有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗新陳代謝劑、夾入抗生素、生長因子抑制劑、細胞循環抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物回應改變劑、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄性激素劑。

本發明亦關於一種在哺乳動物包括人類中治療異常細胞生長之醫藥組合物，其包含一數量之如上文定義之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，其係有效治療異常細胞生長，及藥學上可接受之載劑。於該組合物之一項具體實施例中，該異常細胞生長係為癌症，包括但不限於基底細胞癌、肺癌、骨癌、胰癌、皮膚癌、頭部或頸部之癌症、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域之癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、女陰癌、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、甲狀旁腺之癌症、腎上腺之癌症、柔軟組織之肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管之癌症、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠瘤、垂體腺瘤或一或多種前述癌症之組合。於該醫藥組合物之另一項具體實施例中，該異常細胞生長係為良性增生疾病，包括但不限於牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

本發明亦關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，其係有效治療異常細胞生長，且併用另一種抗腫瘤劑，選自包括抗轉移性劑、有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗新陳代謝劑、夾入抗生素、生長因子抑制劑、細胞循環抑制劑、

酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物回應改變劑、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄性激素劑。本發明亦意欲涵蓋一種治療異常細胞生長之醫藥組合物，其中組合物包含如上文定義之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，其係有效治療異常細胞生長，及另一種抗腫瘤劑，選自包括有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗新陳代謝劑、夾入抗生素、生長因子抑制劑、細胞循環抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物回應改變劑、抗體、細胞毒素、抗激素及抗雄性激素劑。於一項具體實施例中，係提供一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之本發明化合物，且併用標的療法。

本發明亦關於一種在哺乳動物中抑制幹細胞產生或幹細胞更新之方法，其包括對該哺乳動物以有效抑制幹細胞產生或幹細胞更新之量投予本發明之化合物。

本發明亦關於一種在哺乳動物中治療紅細胞與髓樣血液病症之方法，其包括對該哺乳動物以有效治療此種血液病症之量投予本發明之化合物。

本發明亦關於一種在哺乳動物包括人類中治療與血管生成有關聯病症之方法，其包括對該哺乳動物投予一數量之如上文定義之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，其係有效治療該病症，且併用一或多種上文列示之抗腫瘤劑。此種病症包括癌性腫瘤，譬如黑色素瘤；眼睛病症，譬如與老化有關聯之斑點變性、

假性眼睛組織漿菌病徵候簇及得自增生性糖尿病患者視網膜病之視網膜新血管生成作用；風濕性關節炎；骨質耗損病症，譬如骨質疏鬆症、柏哲德氏病、惡性病症之體液血鈣過高症、得自轉移至骨頭之腫瘤之血鈣過高症及因類皮質糖治療所引致之骨質疏鬆症；冠狀再狹窄；及某些微生物感染，包括與微生物病原有關聯者，該病原選自腺病毒、漢它病毒、伯革多疏螺旋體、耶爾森氏菌屬、百日咳博德特氏菌及組群A鏈球菌屬。

本發明亦關於一種在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法(與醫藥組合物)，其包含一數量之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前體藥物，且併用一數量之一或多種物質，選自抗血管生成劑、訊息轉導抑制劑及抗增生劑，其量係一起有效治療該異常細胞生長。

抗血管生成劑，譬如MMP-2(間質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9(間質金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-II(環氧化酶II)抑制劑，可搭配本發明之化合物使用於本文中所述之方法與醫藥組合物中。可使用COX-II抑制劑之實例包括CELEBREXTM(塞拉庫西比(celecoxib))、貝克斯拉(Bextra)(維德庫西比(valdecoxib))、巴拉庫西比(paracoxib)、維歐克斯(Vioxx)(羅費庫西比(rofecoxib))及阿可西亞(Arcoxia)(依托庫西比(etoricoxib))。可使用間質金屬蛋白酶抑制劑之實例係描述於WO 96/33172(1996年10月24日公告)、WO 96/27583(1996年3月7日公告)、歐洲專利申請案號97304971.1(1997年7月8日提出申請)、歐洲專利申請案號99308617.2(1999年10月29日提出

申請)、WO 98/07697 (1998 年 2 月 26 日公告)、WO 98/03516 (1998 年 1 月 29 日公告)、WO 98/34918 (1998 年 8 月 13 日公告)、WO 98/34915 (1998 年 8 月 13 日公告)、WO 98/33768 (1998 年 8 月 6 日公告)、WO 98/30566 (1998 年 7 月 16 日公告)、歐洲專利公報 606,046 (1994 年 7 月 13 日公告)、歐洲專利公報 931,788 (1999 年 7 月 28 日公告)、WO 90/05719 (1990 年 5 月 31 日公告)、WO 99/52910 (1999 年 10 月 21 日公告)、WO 99/52889 (1999 年 10 月 21 日公告)、WO 99/29667 (1999 年 6 月 17 日公告)、PCT 國際申請案號 PCT/IB98/01113 (1998 年 7 月 21 日提出申請)、歐洲專利申請案號 99302232.1 (1999 年 3 月 25 日提出申請)、英國專利申請案號 9912961.1 (1999 年 6 月 3 日提出申請)、美國臨時申請案號 60/148,464 (1999 年 8 月 12 日提出申請)、美國專利 5,863,949 (1999 年 1 月 26 日頒予)、美國專利 5,861,510 (1999 年 1 月 19 日頒予) 及歐洲專利公報 780,386 (1997 年 6 月 25 日公告) 中, 其全部均以其全文併於本文供參考。較佳 MMP-2 與 MMP-9 抑制劑係為具有極少或無抑制 MMP-1 之活性者。更佳係為相對於其他間質金屬蛋白酶(意即 MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13), 會選擇性地抑制 MMP-2 及 / 或 MMP-9 者。

可與本發明化合物合併使用之 MMP 抑制劑之一些特殊實例係為 AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830 及下列清單中所列舉之化合物：

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-環戊基)-胺基]-丙酸；

3-外向-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-8-氧-雙環并[3.2.1]辛烷-3-羧酸羥基醯胺；

(2R,3R) 1-[4-(2-氯基-4-氟-苄氧基)-苯磺醯基]-3-羥基-3-甲基-六氫吡啶-2-羧酸羥基醯胺；

4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-哌喃-4-羧酸羥基醯胺；

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-環丁基)-胺基]-丙酸；

4-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-哌喃-4-羧酸羥基醯胺；

3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-哌喃-3-羧酸羥基醯胺；

(2R,3R)1-[4-(4-氟基-2-甲基-苄氧基)-苯磺醯基]-3-羥基-3-甲基-六氫吡啶-2-羧酸羥基醯胺；

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-1-甲基-乙基)-胺基]-丙酸；

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(4-羥基胺甲醯基-四氫-哌喃-4-基)-胺基]-丙酸；

3-外向-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺醯胺基]-8-氧-雙環并[3.2.1]辛烷-3-羧酸羥基醯胺；

3-內向-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-8-氧-雙環并[3.2.1]辛烷-3-羧酸羥基醯胺；及

3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸羥基醯胺；

及該化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物及前體藥物。

VEGF 抑制劑，例如 SU-11248、SU-5416 及 SU-6668 (Pfizer 公司，South San Francisco, California, USA)，亦可與本發明之化合物合併。VEGF 抑制劑係描述於例如 WO 99/24440 (1999 年 5 月 20 日公告)、PCT 國際申請案 PCT/IB99/00797 (1999 年 5 月 3 日提出申請)、WO 95/21613 (1995 年 8 月 17 日公告)、WO 99/61422 (1999 年 12 月 2 日公告)、美國專利 5,834,504 (1998 年 11 月 10 日頒予)、WO 98/50356 (1998 年 11 月 12 日公告)、美國專利 5,883,113 (1999 年 3 月 16 日頒予)、美國專利 5,886,020 (1999 年 3 月 23 日頒予)、美國專利 5,792,783 (1998 年 8 月 11 日頒予)、美國專利 6,653,308 (2003 年 11 月 25 日頒予)、WO 99/10349 (1999 年 3 月 4 日公告)、WO 97/32856 (1997 年 9 月 12 日公告)、WO 97/22596 (1997 年 6 月 26 日公告)、WO 98/54093 (1998 年 12 月 3 日公告)、WO 98/02438 (1998 年 1 月 22 日公告)、WO 99/16755 (1999 年 4 月 8 日公告)及 WO 98/02437 (1998 年 1 月 22 日公告)中，其全部均以其全文併於本文供參考。一些特殊 VEGF 抑制劑之其他實例為 IM862 (Cytran 公司，Kirkland, Washington, USA)；阿威斯汀 (Avastin)，一種抗 -VEGF 單株抗體，Genentech 公司，South San Francisco, California；及血管酵素，一種合成核糖酵素，得自 Ribozyme (Boulder, Colorado) 與 Chiro (Emeryville, California)。

ErbB2 受體抑制劑，譬如 GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) 與單株抗體 AR-209 (Aronex 醫藥公司，Woodlands, Texas, USA) 及 2B-1 (Chiro)，可併用本發明之化合物一起投藥。此種 erbB2 抑制劑包括賀西伯亭 (Herceptin)、2C4 及柏圖祖馬伯 (pertuzumab)。

此種 erbB2 抑制劑包括在 WO 98/02434 (1998 年 1 月 22 日公告)、WO 99/35146 (1999 年 7 月 15 日公告)、WO 99/35132 (1999 年 7 月 15 日公告)、WO 98/02437 (1998 年 1 月 22 日公告)、WO 97/13760 (1997 年 4 月 17 日公告)、WO 95/19970 (1995 年 7 月 27 日公告)、美國專利 5,587,458 (1996 年 12 月 24 日頒予)及美國專利 5,877,305 (1999 年 3 月 2 日頒予)中所述者，其每一件均以其全文併於本文供參考。可使用於本發明中之 ErbB2 受體抑制劑亦描述於 1999 年 1 月 27 日提出申請之美國臨時申請案號 60/117,341 與 1999 年 1 月 27 日提出申請之美國臨時申請案號 60/117,346 中，此兩案均以其全文併於本文供參考。其他 erbB2 受體抑制劑包括 TAK-165 (Takeda) 與 GW-572016 (Glaxo-Wellcome)。

各種其他化合物，譬如苯乙烯衍生物，亦已被証實具有酪胺酸激酶抑制性質，且一些酪胺酸激酶抑制劑已被確認為 erbB2 受體抑制劑。又最近，五件歐洲專利公報，意即 EP 0 566 226 A1 (1993 年 10 月 20 日公告)、EP 0 602 851 A1 (1994 年 6 月 22 日公告)、EP 0 635 507 A1 (1995 年 1 月 25 日公告)、EP 0 635 498 A1 (1995 年 1 月 25 日公告)及 EP 0 520 722 A1 (1992 年 12 月 30 日公告)，係指出某些雙環狀衍生物，特別是喹唑啉衍生物，為具有由於其酪胺酸激酶抑制性質所造成之抗癌性質。世界專利申請案 WO 92/20642 (1992 年 11 月 26 日公告)亦指出某些雙-單與雙環狀芳基及雜芳基化合物作為酪胺酸激酶抑制劑，其可用於抑制異常細胞增生。世界專利申請案 WO 96/16960 (1996 年 6 月 6 日公告)、WO 96/09294 (1996 年 3 月 6 日公告)、WO 97/30034 (1997 年 8 月 21 日公告)、WO 98/02434 (1998

年1月22日公告)、WO 98/02437 (1998年1月22日公告)及WO 98/02438 (1998年1月22日公告)亦指出經取代之雙環狀雜芳族衍生物作為酪胺酸激酶抑制劑，其可用於相同目的。指出抗癌化合物之其他專利申請案係為世界專利申請案WO 00/44728 (2000年8月3日公告)、EP 1029853A1 (2000年8月23日公告)及WO 01/98277 (2001年12月12日公告)，其全部均以其全文併於本文供參考。

可與本發明化合物一起使用之其他抗增生劑，係包括酪素法呢基蛋白質轉移酶之抑制劑與受體酪胺酸激酶PDGFr之抑制劑，包括於下列美國專利申請案中所揭示且請求之化合物：09/221946 (1998年12月28日提出申請)；09/454058 (1999年12月2日提出申請)；09/501163 (2000年2月9日提出申請)；09/539930 (2000年3月31日提出申請)；09/202796 (1997年5月22日提出申請)；09/384339 (1999年8月26日提出申請)；及09/383755 (1999年8月26日提出申請)；及在下列美國臨時專利申請案中所揭示且請求之化合物：60/168207 (1999年11月30日提出申請)；60/170119 (1999年12月10日提出申請)；60/177718 (2000年1月21日提出申請)；60/168217 (1999年11月30日提出申請)及60/200834 (2000年5月1日提出申請)。各前述專利申請案與臨時專利申請案均以其全文併於本文供參考。

本發明之化合物亦可與其他可用於治療異常細胞生長或癌症之藥劑一起使用，包括但不限於能夠加強抗腫瘤免疫回應之藥劑，譬如CTLA4 (細胞毒性淋巴細胞抗原4)抗體，

及其他能夠阻斷 CTLA4 之藥劑；以及抗增生劑，譬如其他法呢基蛋白質轉移酶抑制劑，例如在前文"背景"段落中所引述之參考資料內所述之法呢基蛋白質轉移酶抑制劑。可使用於本發明中之特定 CTLA4 抗體係包括在美國臨時申請案 60/113,647 (1998 年 12 月 23 日提出申請) 中所述者，其係以全文併於本文供參考。

本發明之化合物可以單獨療法應用，或可涉及一或多種其他抗腫瘤物質，例如選自以下者，例如有絲分裂抑制劑，例如長春花鹼；烷基化劑，例如順氯胺鉑、草酸鉑、碳氯胺鉑及環磷醯胺；抗新陳代謝劑，例如 5-氟尿嘧啶、卡配西塔賓(capecitabine)、阿拉伯糖胞苷及羥基脲，或例如於歐洲專利申請案號 239362 中所揭示之較佳抗新陳代謝劑之一，譬如 N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-酮基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸；生長因子抑制劑；細胞循環抑制劑；夾入抗生素，例如亞德里亞黴素與博來黴素；酵素，例如干擾素；及抗激素，例如抗雌激素劑，譬如諾伐迪斯(Nolvadex) (他摩西吩(tamoxifen))，或例如抗雄性激素劑，譬如卡索地斯(Casodex) (4'-氟基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)。

本發明化合物可單獨使用或併用多種抗癌劑或支持性護理劑之一或多種。例如，本發明化合物可與細胞毒劑一起使用，例如一或多種選自包括喜樹鹼、伊利諾提肯(irinotecan) HCl (埃普托薩(Camptosar))、約多提卡林(edotecarin)、SU-11248、表紅菌素(Ellence)、多謝他索(docetaxel) (紅豆杉帖里(Taxotere))

、培克里他索 (paclitaxel)、利圖西馬伯 (rituximab) (利圖散 (Rituxan)) 貝發西馬伯 (bevacizumab) (阿威斯汀 (Avastin))、愛馬汀尼伯 (imatinib) 甲烷磺酸鹽 (Gleevac)、鄂比圖斯 (Erbix)、吉非汀尼伯 (gefitinib) (愛瑞沙 (Iressa)) 及其組合。本發明亦意欲涵蓋本發明化合物與激素療法一起使用，例如約克美斯烷 (exemestane) (阿洛馬辛 (Aromasin))、留普隆 (Lupron)、安那史唑 (anastrozole) (阿利米迪斯 (Arimidex))、他摩西吩 (tamoxifen) 檸檬酸鹽 (諾伐迪斯 (Nolvadex))、催斯塔 (Trelstar) 及其組合。再者，本發明係提供本發明化合物單獨或併用一或多種支持性護理產物，例如選自包括非葛拉亭 (Filgrastim) (紐波真 (Neupogen))、翁丹西從 (ondansetron) (Zofran)、弗拉革明 (Fragmin)、普洛利特 (Procrit)、阿洛克西 (Aloxi)、衣曼得 (Emend) 或其組合之產物。此種共同治療可藉由同時、相繼或個別服用個別治療成份之方式達成。

本發明化合物可與抗腫瘤劑、烷基化劑、抗代謝物、抗生素、植物衍生之抗腫瘤劑、喜樹鹼衍生物、酪胺酸激酶抑制劑、抗體、干擾素及/或生物回應改變劑一起使用。關於此點，下述為可與本發明化合物一起使用之二級藥劑實例之非限制性清單。

烷基化劑包括但不限於氮芥 N-氧化物、環磷醯胺、依發斯醯胺 (ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、白血福恩 (busulfan)、米托布朗妥 (mitobronitol)、卡巴醯 (carboquone)、噻替哌 (thiotepa)、蘭尼氮芥 (ranimustine)、尼氮芥 (nimustine)、天莫洛醯胺 (temozolomide)、AMD-473、阿催塔胺 (altretamine)、AP-5280、阿

帕吉昆 (apaziquone)、布洛史塔利辛 (brostallicin)、朋達氮芥 (bendamustine)、亞硝基脲氮芥、雌氮芥 (estramustine)、弗提氮芥 (fotemustine)、葡磷醯胺 (glufosfamide)、依發斯醯胺 (ifosfamide)、KW-2170、馬弗斯醯胺 (mafosfamide) 及絲裂乳酸萘酚 (mitolactol)；鉑配位之烷基化化合物，包括但不限於順氯胺鉑、碳氯胺鉑、依普塔鉑 (eptaplatin)、羅巴鉑胺 (lobaplatin)、臬達鉑胺 (nedaplatin)、草酸鉑或 satrplatin；

抗代謝物包括但不限於胺甲喋呤、6-巰基嘌呤核糖苷、巰基嘌呤、5-氟尿嘧啶 (5-FU)，單獨或併用甲醯四氫葉酸，提佳弗 (tegafur)、UFT、多西弗利叮 (doxifluridine)、卡莫呋 (carmofur)、阿糖胞苷、阿糖胞苷歐可弗斯特 (ocfosfate)、恩諾西塔賓 (enocitabine)、S-1、真西塔賓 (gemcitabine)、弗達拉賓 (fludarabine)、5-氮西替定 (azacitidine)、卡配西塔賓 (capecitabine)、克拉利賓 (cladribine)、可洛法拉賓 (clofarabine)、得西塔賓 (decitabine)、艾弗洛尼辛 (eflornithine)、乙炔基胞嘧啶核糖、阿拉伯糖胞苷、羥基脲、TS-1、苯丙胺酸氮芥、臬拉瑞賓 (nelarabine)、諾拉催西得 (nolatrexed)、歐可弗斯特 (ocfosfate)、二鈉普美催得 (premetrexed)、戊托制菌素 (pentostatin)、佩利崔索 (pelitrexol)、瑞提崔斯得 (raltitrexed)、三阿平 (triapine)、胺三甲喋呤 (trimetrexate)、維達拉賓 (vidarabine)、長春新鹼、威諾賓 (vinorelbine)；或例如於歐洲專利申請案號 239362 中所揭示之較佳抗新陳代謝劑之一，譬如 N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-酮基喹唑啉-6-基甲基)-N-甲胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸；

抗生素包括但不限於：阿可拉紅菌素 (aclarubicin)、放線菌

素 D、阿姆紅菌素 (amrubicin)、安那黴素 (annamycin)、博來黴素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、約薩米如辛 (elsamitrucin)、表紅菌素、加拉紅菌素 (galarubicin)、依達紅菌素、絲裂黴素 C、內莫紅菌素 (nemorubicin)、新制癌菌素、佩普羅黴素 (peplomycin)、皮拉紅菌素 (pirarubicin)、瑞北克黴素 (rebeccamycin)、史替馬拉莫 (stimalamer)、鏈黴亞硝基素、瓦爾紅菌素或吉諾制菌素；

激素療法劑，例如約克美斯烷 (exemestane) (阿洛馬辛 (Aromasin))、留普隆 (Lupron)、安那史唑 (anastrozole) (阿利米迪斯 (Arimidex))、多捨鈣非羅 (doxercalciferol)、發德羅唑 (fadrozole)、弗美斯烷 (formestane)，抗雌激素劑，譬如他摩西吩 (tamoxifen) 檸檬酸鹽 (諾伐迪斯 (Nolvadex)) 與弗爾威斯傳 (fulvestrant)、催斯塔 (Trelstar)、托里米吩 (toremifene)、瑞洛西吩 (raloxifene)、拉索西吩 (lasofoxifene)、列特羅唑 (letrozole) (非馬拉 (Femara))，或抗雄性激素劑，譬如二卡如醯胺 (bicalutamide)、弗如醯胺 (flutamide)、米非普利史東 (mifepristone)、尼如醯胺 (nilutamide)、Casodex® (4'-氟基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺) 及其組合；

植物衍生之抗腫瘤物質包括例如選自有絲分裂抑制劑者，例如長春花鹼、多謝他索 (docetaxel) (紅豆杉帖里 (Taxotere)) 及培克里他索 (paclitaxel)；

細胞毒性拓撲異構酶抑制劑包括一或多種藥劑，選自包括阿卡拉紅菌素 (aclarubicin)、阿蒙那懷 (amonafide)、貝洛提肯 (belotecan)、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、二氟莫

提肯 (diflomotecan)、伊利諾提肯 (irinotecan) HCl (炭普托薩 (Camptosar))、約多提卡林 (edotecarin)、表紅菌素 (Ellence)、衣托糖苷 (etoposide)、也沙提肯 (exatecan)、吉馬提肯 (gimatecan)、留托提肯 (lurtotecan)、絲裂黃酮 (mitoxantrone)、皮拉紅菌素 (pirarubicin)、皮克山從 (pixantrone)、魯比提肯 (rubitecan)、索布唑山 (sobuzoxane)、SN-38、塔弗波苷 (tafluposide) 及拓波提肯 (topotecan) 及其組合；

免疫學劑包括干擾素及許多其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a 或干擾素 γ -n1。其他藥劑包括 PF3512676、非葛拉亭 (filgrastim)、香菇糖、西坐非蘭 (sizofilan)、TheraCys、由苳尼梅斯 (ubenimex)、WF-10、阿迪斯白血球素 (aldesleukin)、阿連圖馬伯 (alemtuzumab)、BAM-002、氮烯咪胺、達可利諸伯 (daclizumab)、丹尼白血球素、堅圖住馬伯歐坐加黴素 (gemtuzumab ozogamicin)、衣利圖莫伯 (ibritumomab)、依米奎莫得 (Imiquimod)、列諾拉斯亭 (lenograstim)、香菇糖、黑色素瘤疫苗 (Corixa)、莫葛拉莫亭 (molgramostim)、OncoVAX-CL、沙葛拉莫斯亭 (sargramostim)、塔索能明 (tasonermin)、提可路金 (tecleukin)、新馬拉辛 (thymalasin)、托西圖莫伯 (tositumomab)、維路利井 (Virulizin)、Z-100、約普圖諸馬伯 (epratuzumab)、米圖莫馬伯 (mitumomab)、歐瑞加馬伯 (oregovomab)、片圖莫馬伯 (pemtumomab)、普羅溫吉 (Provence)；

生物回應改變劑為會改變有生命生物體之防禦機制或生物回應，譬如組織細胞之存活、生長或分化，以導引彼等

具有抗腫瘤活性之藥劑。此種藥劑包括可瑞斯汀(krestin)、香菇糖、西坐非蘭(sizofiran)、皮西班牙尼(picibanil)或由苺尼梅斯(ubenimex)；

其他抗癌劑包括阿利崔替諾因(alitretinoin)、安普利根(ampligen)、阿卓仙坦貝克沙羅汀(atrasentan bexarotene)、博替左米(bortezomib)、伯仙坦(Bosentan)、鈣三醇(calcitriol)、艾克西蘇林(exisulind)、菲那史替來(finasteride)、弗提氮芥(fotemustine)、愛邦宗(ibandronic)酸、米提弗辛(miltefosine)、絲裂黃酮(mitoxantrone)、l-天冬醯胺酶、甲基苺胍、氮烯咪胺、羥基脲、佩加斯巴酶(pegaspargase)、戊托制菌素(pentostatin)、塔坐洛騰(tazarotne)、TLK-286、維爾卡得(Velcade)、塔西發(Tarceva)或崔替諾因(tretinoin)；

其他抗血管生成化合物包括亞西催汀(acitretin)、吩瑞亭奈德(fenretinide)、酞胺哌啶酮、卓列宗(zoledronic)酸、制血管生成素、阿普利定(aplidine)、西蘭太得(cilengtide)、風車子制菌素A-4、內抑制素、鹵發金酮(halofuginone)、瑞比馬斯特(rebimastat)、瑞目維伯(removab)、瑞利米得(Revlimid)、角鯊胺、由克拉因(ukrain)及維他克辛(Vitaxin)；

鉑配位化合物包括但不限於順氯胺鉑、碳氯胺鉑、臬達鉑胺(nedaplatin)或草酸鉑；

喜樹鹼衍生物包括但不限於喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、伊利諾提肯(irinotecan)、SN-38、約多提卡林(edotecarin)及拓波提肯(topotecan)；

酪胺酸激酶抑制劑為愛瑞沙(Iressa)或SU5416；

抗體包括賀西伯亭(Herceptin)、鄂比圖斯(Erbix)、阿威斯汀(Avastin)或利圖西馬伯(Rituximab)；

干擾素包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a或干擾素 γ -n1；

生物回應改變劑為會改變有生命生物體之防禦機制或生物回應，譬如組織細胞之存活、生長或分化，以導引彼等具有抗腫瘤活性之藥劑。此種藥劑包括可瑞斯汀(krestin)、香菇糖、西坐非蘭(sizofiran)、皮西班牙尼(picibanil)或由苺尼梅斯(ubenimex)；及

其他抗腫瘤劑包括絲裂黃酮(mitoxantrone)、l-天冬醯胺酶、甲基苺胼、氮烯咪胺、羥基脲、戊托制菌素(pentostatin)或崔替諾因(tretinoin)。

於本文中使用的"異常細胞生長"，除非另有指出，否則係指與正常調節機制無關之細胞生長(例如接觸抑制之喪失)。這包括以下之異常生長：(1)藉由表現已突變之酪胺酸激酶或過度表現受體酪胺酸激酶而增生之腫瘤細胞(腫瘤)；(2)其他增生疾病之良性與惡性細胞，其中係發生迷行酪胺酸激酶活化作用；(4)藉由受體酪胺酸激酶增生之任何腫瘤；(5)藉由迷行絲胺酸/蘇胺酸激酶活化作用而增生之任何腫瘤；及(6)其他增生疾病之良性與惡性細胞，其中係發生迷行絲胺酸/蘇胺酸激酶活化作用。

本發明化合物為SMO之有效抑制劑，且因此全部均在哺乳動物中，特別是在人類中，適合作為抗增生劑(例如抗癌)、抗腫瘤(例如有效抵抗固態腫瘤)、抗血管生成(例如

停止或防止血管之增生)之治療用途。特定言之，本發明化合物可用於預防與治療多種人類過高增生病症，譬如肝臟、腎臟、膀胱、乳房、胃、卵巢、結腸直腸、前列腺、胰、肺臟、女陰、甲狀腺之惡性與良性腫瘤，肝癌、肉瘤、神經膠質母細胞瘤、頭部與頸部及其他增生症狀，譬如皮膚之良性增生(例如牛皮癬)與前列腺之良性增生(例如BPH)。此外，預期本發明化合物可具有抵抗一範圍之白血病與淋巴樣惡性病症之活性。

於本發明之一項具體實施例中，癌症係選自肺癌、骨癌、胰癌、胃、皮膚癌、頭部或頸部之癌症、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌，婦科，直腸癌，肛門區域之癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、女陰癌、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、食道癌、小腸癌、內分泌系統之癌症、甲狀腺之癌症、甲狀旁腺之癌症、腎上腺之癌症、柔軟組織之肉瘤、尿道癌、陰莖癌，鱗狀細胞、前列腺癌，慢性或急性白血病、淋巴瘤、淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管之癌症、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)之贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤，腦部、垂體腺瘤，或一或多種前述癌症之組合。

於另一項具體實施例中，癌症係選自固態腫瘤，譬如但不限於乳房、肺臟、結腸、腦部(例如神經膠質母細胞瘤)、前列腺、胃、胰、卵巢、皮膚(黑色素瘤)、內分泌系統、子宮、睪丸及膀胱。

本發明之方法包括使用會抑制Smo之小分子，以調節廣

範圍之細胞、組織及器官之修復及/或功能性能，其包括正常細胞、組織及器官，以及具有ptc功能喪失、蝟狀基因功能增進或平滑化基因功能增進之表現型者。例如，主題方法係具有治療與美容應用，其範圍為神經組織、骨頭及軟骨形成與修復之調節，精子發生過程之調節，平滑肌之調節，肺臟、肝臟及源自於原腸之其他器官之調節，造血功能之調節，皮膚與毛髮生長之調節等。再者，主題方法可於培養物中所提供之細胞上(活體外)，或於完整動物中之細胞上(活體內)進行。參閱，例如PCT公報WO 95/18856與WO 96/17924。

於本文中使用之"進行治療"一詞，除非另有指出，否則係意謂逆轉、減輕、抑制此種術語適用之病症或症狀或此種病症或症狀之一或多種病徵之進展，或其預防。於本文中使用之"治療"一詞，除非另有指出，否則係指如剛才於上文"進行治療"中所定義之治療行為。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，伴隨著藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明係進一步關於本發明之醫藥組合物，其包括將如前文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物與藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

於另一項具體實施例中，係提供一種使用任何式I、II(a)、II(b)、II(c)、II(d)、II(e)、III(a)、III(b)、III(c)、III(d)、III(e)、IV(a)、IV(b)、IV(c)、IV(d)、IV(e)、V(a)、V(b)、V(c)、V(d)、

V(e)、VI(a)、VI(b)、VI(c)、VI(d)、VI(e)、VII(a)、VII(b)、VII(c)、VII(d)及VII(e)化合物或其藥學上可接受之鹽，以製備用於治療癌症之藥劑之方法。

對上述治療用途而言，所投予之劑量當然係隨著所採用之化合物、投藥模式、所要之治療及所顯示之病症而改變。式I化合物或藥學上可接受鹽之日服劑量可在1毫克至1克，較佳為1毫克至250毫克，更佳為10毫克至100毫克之範圍內。

本發明亦涵蓋持續釋出組合物。

本發明化合物(後文"活性化合物")之投藥可藉使得化合物能夠傳輸至作用位置之任何方法達成。此等方法包括口腔途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌內、血管內或灌注)、局部及直腸投藥。

活性化合物可以單獨療法應用，或可涉及一或多種其他抗腫瘤物質，例如選自以下者，例如有絲分裂抑制劑，例如長春花鹼；烷基化劑，例如順氯胺鉑、碳氯胺鉑及環磷醯胺；抗新陳代謝劑，例如5-氟尿嘧啶、阿拉伯糖胞苷及羥基脲，或例如於歐洲專利申請案號239362中所揭示之較佳抗新陳代謝劑之一，譬如N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-酮基喹啉-6-基甲基)-N-甲胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸；生長因子抑制劑；細胞循環抑制劑；夾入抗生素，例如亞德里亞黴素與博來黴素；酵素，例如干擾素；及抗激素，例如抗雌激素劑，譬如Nolvadex®(他摩西吩(tamoxifen))，或例如抗雄性激素劑，譬如Casodex®(4'-氫基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-

甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)。此種共同治療可藉由同時、相繼或個別服用個別治療成份之方式達成。

醫藥組合物可呈例如適於口服投藥之形式，作成片劑、膠囊、丸劑、粉末、持續釋出配方、溶液、懸浮液，適於非經腸注射之形式，作成無菌溶液、懸浮液或乳化液，適於局部投藥之形式，作成軟膏或乳膏，或適於直腸投藥之形式，作成栓劑。醫藥組合物可呈適合精確劑量單一投藥之單位劑型。醫藥組合物將包含習用醫藥載劑或賦形劑，與根據本發明之化合物作為活性成份。此外，其可包含其他藥用或醫藥劑、載劑、佐劑等。

舉例之非經腸投藥形式包括活性化合物在無菌水溶液中之溶液或懸浮液，例如丙二醇水溶液或右旋糖溶液。若需要，則此種劑型可經適當地緩衝。

適當醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填料、水及各種有機溶劑。若需要，則醫藥組合物可含有其他成份，譬如矯味劑、黏合劑、賦形劑等。因此，對於口服投藥，含有各種賦形劑譬如檸檬酸之片劑可與各種崩解劑譬如澱粉、海藻酸及某些複合矽酸鹽，及與黏合劑譬如蔗糖、明膠及阿拉伯膠一起採用。此外，潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石，係經常可用於製藥片目的。類似型式之固體組合物亦可被採用於軟與硬充填明膠膠囊中。供其使用之較佳物質包括乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。當含水懸浮液或酏劑為口服投藥所需要時，於其中之活性化合物可與各種增甜或矯味劑、著色物質或染料，及若需要則與乳化

劑或懸浮劑合併，伴隨著稀釋劑，譬如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合。

使用特定量之活性化合物製備各種醫藥組合物之方法係為已知，或為熟諳此藝者所明瞭。例如，參閱 Remington 氏醫藥科學，Mack 出版公司，Easter, Pa., 第 15 版 (1975)。

下文提供之實例與製備係進一步說明並列舉本發明化合物及製備此種化合物之方法。應明瞭的是，本發明之範圍並不以任何方式受限於下述實例與製備之範圍。於下述實例中，除非另有指明，否則具有單一對掌中心之分子係以外消旋混合物存在。除非另有指明，否則具有兩個或多個對掌中心之分子係以非對映異構物之外消旋混合物存在。單一對掌異構物 / 非對映異構物可藉由熟諳此藝者已知之方法獲得。

【實施方式】

實例

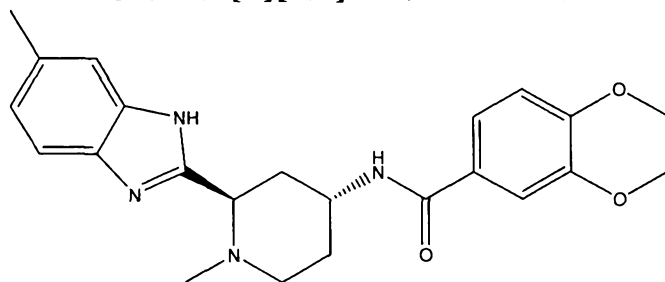
在 HPLC 層析於下文製備與實例中被指稱之情況下，除非另有指出，否則所使用之一般條件係如下。所使用之管柱為 Polaris 5 C18-A 管柱，20 x 2.0 毫米，使用 3.76 分鐘梯度溶離，在 95% A / 5% B (A：98% 水，2% 乙腈，0.01% 甲酸；B：100% 乙腈，0.005% 甲酸) 下開始，在 100% B 下終止，使用 1.0 毫升 / 分鐘流率。化合物係藉由 UV 吸收與電噴霧質量離子化作用偵測。

下文提供之實例與製備係進一步說明並列舉本發明化合物及製備此種化合物之方法。應明瞭的是，本發明之範圍

並不以任何方式受限於下述實例與製備之範圍。於下述實例中，除非另有指明，否則具有單一對掌中心之分子係以外消旋混合物存在。除非另有指明，否則具有兩個或多個對掌中心之分子係以非對映異構物之外消旋混合物存在。單一對掌異構物/非對映異構物可藉由熟諳此藝者已知之方法獲得。

實例 1

N-((2R,4R)-1-甲基-2-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺



(2R,4S)-4-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯：(如 F. Machetti, F. M. Cordero, F. De Sarlo, A. M. Papini, M. C. Alcaro, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2928-2935 中所述者)

將 MsCl (6.61 毫升，85 毫莫耳) 在 0°C 下，逐滴添加至 (2R,4S)-4-羥基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (21 克，81 毫莫耳) 與 DMAP (100 毫克，0.81 毫莫耳) 在吡啶 (50 毫升) 中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌 5 小時，然後在減壓下濃縮，以移除大部份溶劑。添加鹽水 (200 毫升)，並以醋酸乙酯 (2 x 200 毫升) 萃取。使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得標題化合物 26.7 克 (98%)，為無色油。LC-MS：338.1 (t = 1.9 分鐘)。

(2R,4R)-4-疊氮基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯：

將 NaN_3 (15.8 克，243 毫莫耳) 添加至 (2R,4S)-4-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (26.7 克，81 毫莫耳) 在無水 DMF (100 毫升) 中之溶液內。將混合物在 60°C 下加熱 18 小時。將水 (300 毫升) 添加至反應混合物中，並以醋酸乙酯/庚烷 (2:1) (2 x 200 毫升) 萃取。將合併之有機層藉由鹽水洗滌，且以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得無色油 22.5 克 (98%)。LC-MS：285.0 ($t = 2.5$ 分鐘)。

(2R,4R)-4-胺基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯：

使 (2R,4R)-4-疊氮基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (22.5 克，79 毫莫耳) 溶於甲醇 (400 毫升) 中，添加 Pd/C (10%，6 克)，並將裝置以 N_2 與 H_2 沖洗三次。使反應混合物於 50 psi 之壓力下，在室溫下氫化 20 小時，經過矽藻土過濾，及以甲醇沖洗，然後在減壓下濃縮，獲得胺，為無色油 20 克 (96%)。GC-MS：258 ($t = 2.8$ 分鐘)。

(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯：

將 BOP (6.59 克，14.9 毫莫耳) 添加至 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧酸 (2.68 克，14.9 毫莫耳) 與 DIEA (5.3 毫升，30 毫莫耳) 在 DMF (50 毫升) 中之溶液內。接著，將 (2R,4R)-4-胺基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (3.5 克，13.5 毫莫耳) 添加至混合物中，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。添加水 (100 毫升) 以使反應淬滅，並以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取，使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。將殘

留物藉由相關物件(ReadySep, 120 克矽膠裝填), 使用醋酸乙酯/庚烷 20-50% 純化, 獲得醯胺, 為灰白色固體 5.4 克 (95%)。LC-MC: 421.2 ($t = 2.4$ 分鐘)。

(2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-2-羧酸:

將 LiOH (1.23 克, 51.4 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (5.4 克 12.8 毫莫耳) 在 THF/MeOH/水 (3:2:1) (60 毫升) 中之溶液內, 並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。將 1M HCl 溶液添加至反應溶液中, 以調整 pH 至約 3, 以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 及濃縮, 而得酸, 為白色固體 5.0 克 (96%)。LC-MS: 407.3; 405.3 ($t = 2.2$ 分鐘)。

(2R,4R)-2-((2-胺基-4-甲基苯基)胺甲醯基)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯:

將 4-甲苯-1,2-二胺 (1.65 克, 13.5 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-2-羧酸 (5.0 克, 12 毫莫耳)、BOP (5.71 克, 12.9 毫莫耳) 及 DIEA (4.3 毫升, 24.6 毫莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之混合物內, 並將所形成之溶液於室溫下攪拌 8 小時。將水 (100 毫升) 添加至反應混合物中, 然後以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 及濃縮, 而得紅色固體。純化係藉由相關物件(ReadySep, 120 克, 矽膠裝填), 使用甲醇/二氯甲烷 1-5% 達成, 獲得標題化合物, 為褐色固體 4.85

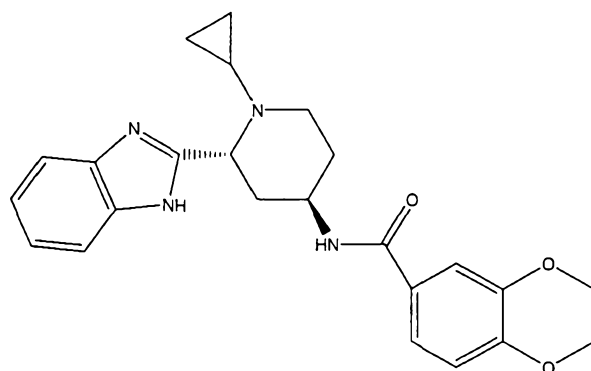
克 (80%)。LC-MS：511.2 ($t = 2.4$ 分鐘)。

N-((2R,4R)-1-甲基-2-(6-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺：

使 (2R,4R)-2-((2-胺基-4-甲基苯基)胺甲醯基)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (4.8 克，9.4 毫莫耳) 溶於醋酸 (10 毫升) 中，並在 65°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物在減壓下濃縮，以移除醋酸。然後，將 TFA (10 毫升) 添加至殘留物中。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物濃縮，以移除 TFA，且進行下一反應，無需進一步純化。將水中之 37% 甲醛溶液 (3.5 毫升，47 毫莫耳) 添加至殘留物在甲醇中之溶液 (50 毫升) 內，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著，在 0°C 下小心地添加 THF 中之 1M 氰基硼氫化鈉 (29 毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後，使溶劑在真空中蒸發。添加飽和碳酸氫鈉溶液 (100 毫升) 與醋酸乙酯 (200 毫升)，並將混合物攪拌約 30 分鐘。分離有機層，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。將產物藉由相關物件 (ReadySep 120 克，矽膠裝填)，使用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2%-6-8% 純化，獲得標題化合物，為灰白色固體 3.0 克 (78%)。LC-MS：407.3, 405.3 ($t = 1.2$ 分鐘)。

實例 2

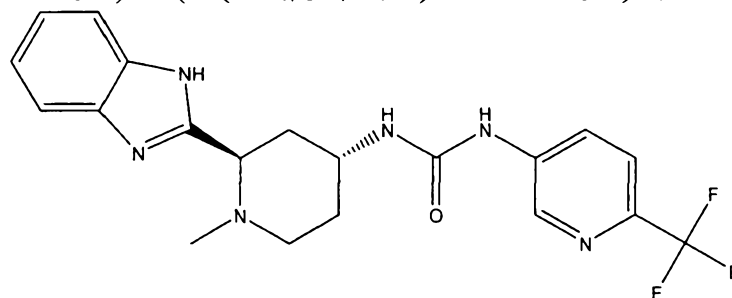
N-((2R,4R)-2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-環丙基六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺：



將醋酸(0.075 毫升，1.3 毫莫耳)添加至 N-((2R,4R)-2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺(50 毫克，0.13 毫莫耳)在甲醇(2 毫升)中之溶液內，然後，將(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(138 毫克，1.79 毫莫耳)添加至反應溶液中，並將反應混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，接著小心地添加氰基硼氫化鈉(37 毫克，0.59 毫莫耳)。將反應混合物在 50°C 下攪拌 24 小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液(10 毫升)與醋酸乙酯(30 毫升)。分離有機層，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮。將產物藉由相關物件(ReadySep，12 克，矽膠裝填)，使用 CH₃OH/CH₂Cl₂ 1%-5% 純化，獲得指稱之化合物，為白色固體 46 毫克(85%)。LC-MS：419.2, 417.3 (t = 1.7 分鐘)。

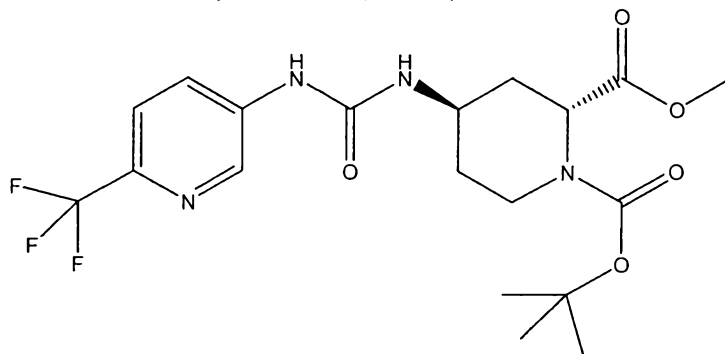
實例 3

1-((2R,4R)-2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲



(2R,4R)-4-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)六氫吡啶-1,2-二羧酸

1-第三-丁基 2-甲酯：



於室溫下，將 CDI (345 毫克，2.13 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液添加至 (2R,4R)-4-胺基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (500 毫克，1.94 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液內。將反應混合物在 70°C 下攪拌 3 小時。然後，將 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (345 毫克，2.13 毫莫耳) 添加至混合物中，並將所形成之溶液在 60°C 下攪拌 24 小時。將水 (50 毫升) 與醋酸乙酯 (50 毫升) 添加至混合物中。分離有機層，並以 MgSO_4 脫水乾燥，及在減壓下濃縮。純化係藉由相關物件 (ReadySep，40 克，矽膠裝填)，使用醋酸乙酯/庚烷 40-60% 達成，獲得 10，為白色固體 550 毫克 (64%)。LC-MS：447.2, 445.3 ($t = 2.5$ 分鐘)。(2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)

六氫吡啶-2-羧酸：

將 LiOH (118 毫克，4.93 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-4-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (550 毫克，1.23 毫莫耳) 在 THF/MeOH/水 (3:2:1) (24 毫升) 中之溶液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。將 1M HCl 溶液添加至反應溶液中，以調整 pH 至約 3，以醋酸乙酯 (2 x

50 毫升) 萃取。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得酸，為白色固體 500 毫克 (94%)。LC-MS：433.2, 431.3；(t = 2.1 分鐘)。

(2R,4R)-2-((2-胺基苯基)胺甲鹽基)-4-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：

將苯-1,2-二胺 (131 毫克，1.21 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)六氫吡啶-2-羧酸 (500 毫克，1.16 毫莫耳)、BOP (563 毫克，1.27 毫莫耳) 及 DIEA (0.403 毫升，2.31 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 8 小時。將水 (20 毫升) 添加至反應混合物中，然後以醋酸乙酯 (2 x 30 毫升) 萃取。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得紅色固體。純化係藉由相關物件 (ReadySep，40 克，矽膠裝填)，使用甲醇/二氯甲烷 1-5% 達成，獲得標題化合物，為白色固體 550 毫克 (91%)。LC-MS：523.3, 521.3；(t = 2.3 分鐘)。

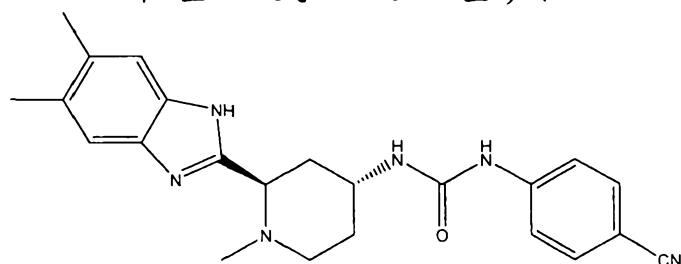
1-((2R,4R)-2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲：

使 (2R,4R)-2-((2-胺基苯基)胺甲鹽基)-4-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (550 毫克，1.05 毫莫耳) 溶於醋酸 (5 毫升) 中，並在 65°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物在減壓下濃縮，以移除醋酸。然後，將 TFA (3 毫升) 添加至殘留物中。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物濃縮，以移除 TFA，且進行下一反應，無需進一步純化。將水中之 37% 甲醛溶液 (0.25 毫升，3.2 毫莫耳) 添加至

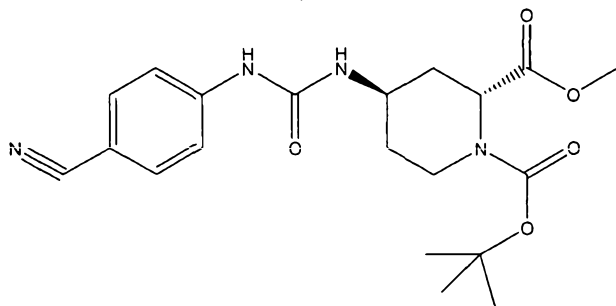
殘留物在甲醇中之溶液(5毫升)內，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時，接著，在0°C下小心地添加THF中之1M氰基硼氫化鈉(3.2毫升，3.2毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時，然後，使溶劑在真空中蒸發。添加飽和碳酸氫鈉溶液(20毫升)與醋酸乙酯(40毫升)，並將混合物攪拌約30分鐘。分離有機層，且以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮。將產物藉由相關物件(ReadySep 40克，矽膠裝填)，使用CH₃OH/CH₂Cl₂ 2%-6-8%純化，獲得標題化合物，為灰白色固體270毫克(52%)。LC-MS：419.2, 417.3 (t = 1.7分鐘)。

實例 4

1-(4-氰基苯基)-3-((2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)脲



(2R,4R)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫吡啶-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯：



將4-異氰酸基苯甲腈(1.17克，8.13毫莫耳)添加至(2R,4R)-4-氨基六氫吡啶-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯(2.0克，7.7毫莫耳)與NEt₃(1.3毫升，9.3毫莫耳)在THF(30毫升)中之溶液

內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌6小時。將甲醇中之1M
 氫(5毫升)添加至反應混合物中，以使過量異氰酸酯淬滅。
 將水(100毫升)與醋酸乙酯(200毫升)添加至混合物中。分離
 有機層，並以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得固體。純化係
 藉由相關物件(ReadySep，80克，矽膠裝填)，使用醋酸乙酯
 /庚烷40-70%達成，獲得尿素，為白色固體2.9克(90%)。
 LC-MS：403.2, 401.3 (t = 2.6分鐘)。

**(2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(4-氟基苯基)脲基)六氫吡啶-2-
 羧酸：**

將LiOH(143毫克，5.96毫莫耳)添加至(2R,4R)-4-(3-(4-氟基苯
 基)脲基)六氫吡啶-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯(1200毫克，
 2.98毫莫耳)在THF/MeOH/水(3:2:1)(24毫升)中之溶液內，並
 將所形成之溶液於室溫下攪拌18小時。將1M HCl溶液添加
 至反應溶液中，以調整pH至約3，以醋酸乙酯(2 x 50毫升)
 萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得酸，為白
 色固體1150毫克(99%)。LC-MS：389.2, 387.3 (t = 2.1分鐘)。

**(2R,4R)-2-((2-胺基-4,5-二甲基苯基)胺甲醯基)-4-(3-(4-氟基苯基)
 脲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：**

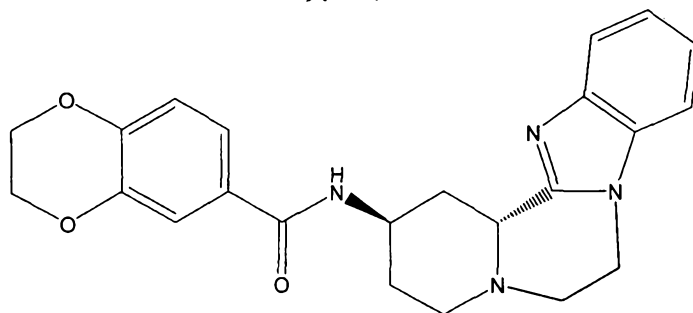
將4,5-二甲苯-1,2-二胺(39毫克，0.286毫莫耳)添加至(2R,4R)-
 1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(4-氟基苯基)脲基)六氫吡啶-2-羧酸
 (100毫克，0.258毫莫耳)、BOP(120毫克，0.27毫莫耳)及DIEA
 (0.09毫升，0.52毫莫耳)在DMF(1毫升)中之混合物內，並將
 所形成之溶液於室溫下攪拌8小時。將水(10毫升)添加至反
 應混合物中，然後以醋酸乙酯(2 x 20毫升)萃取。使有機層

以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得紅色固體。純化係藉由相關物件 (ReadySep，12 克，矽膠裝填)，使用醋酸乙酯/庚烷 50-80% 達成，獲得標題化合物，為白色固體 104 毫克 (80%)。LC-MS：507.3, 505.4 ($t = 2.4$ 分鐘)。

1-(4-氟基苯基)-3-((2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基)脲：

使 (2R,4R)-2-((2-胺基-4,5-二甲基苯基)胺甲鹽基)-4-(3-(4-氟基苯基)脲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (104 毫克，0.205 毫莫耳) 溶於醋酸 (1 毫升) 中，並在 65°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物在減壓下濃縮，以移除醋酸。然後，將 TFA (1 毫升) 添加至殘留物中。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物濃縮，以移除 TFA，且進行下一反應，無需進一步純化。將水中之 37% 甲醛溶液 (0.046 毫升，0.616 毫莫耳) 添加至殘留物在甲醇中之溶液 (2 毫升) 內，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著，在 0°C 下小心地添加 THF 中之 1M 氟基硼氫化鈉 (0.62 毫升，0.62 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後，使溶劑在真空中蒸發。添加飽和碳酸氫鈉溶液 (5 毫升) 與醋酸乙酯 (20 毫升)，並將混合物攪拌約 30 分鐘。分離有機層，且以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。將產物藉由相關物件 (ReadySep 12 克，矽膠裝填)，使用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1-5% 純化，獲得標題化合物，為灰白色固體 71 毫克 (73%)。LC-MS：403.3, 401.4 ($t = 1.8$ 分鐘)。

實例 5



(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：

於 (2R,4R)-2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (200 毫克，0.418 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內，添加 2-(2-溴基乙氧基)-四氫-2H-吡喃 (114 毫克，0.543 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (116 毫克，0.836 毫莫耳)，並將反應混合物在 80°C 下攪拌過夜。將水與醋酸乙酯添加至混合物中，分離有機層，並以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉 HPLC，使用水中之 0.1% $HCOOH/ACN$ 中之 0.1% $HCOOH$ 45-70% 純化，獲得指稱之化合物，為白色固體 90 毫克 (35%)。LC-MS：607.2 ($t = 2.9$ 分鐘)。

(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯：

將 (2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (90 毫克，0.15 毫莫耳) 添加至醋酸 (2 毫升)、THF (1 毫升) 及水 (0.5 毫升) (4:2:1) 之溶液中，將所形成之溶液在 45°C 下攪拌過夜。使反應混合物濃縮，獲得

黃色油，為標題化合物(LC-MS：523.2， $t = 2.3$ 分鐘)，以供下一反應，無需進一步純化。

(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-(甲磺醯基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-1-羧酸

第三-丁酯：

於0°C下，將氯化甲烷磺醯(51.3毫克，0.448毫莫耳)添加至(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-羥乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(78毫克，0.15毫莫耳)與DMAP(3.5毫克)在吡啶(1毫升)中之溶液內，並將所形成之混合物於室溫下攪拌5小時。將水與醋酸乙酯添加至反應混合物中。分離有機層，並以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得黃色固體，將其藉由相關物件(ReadSep，12克，矽膠裝填)，使用醋酸乙酯/庚烷30-70%純化，獲得標題化合物，為白色固體65毫克(73%)。LC-MS：601.1 ($t = 2.6$ 分鐘)。

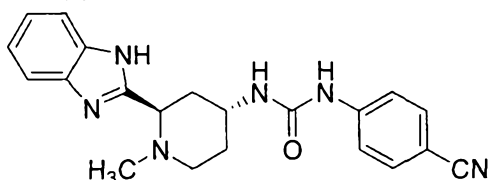
(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-(四氫-2H-呋喃-2-基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶

-1-羧酸第三-丁酯：

使(2R,4R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧陸園烯-6-羧醯胺基)-2-(1-(2-(甲磺醯基氧基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(65毫克，0.11毫莫耳)溶於TFA(1毫升)中，並於室溫下攪拌2小時。使反應混合物濃縮，以移除TFA，使殘留物溶於DMF(1毫升)中，並將K₂CO₃(30毫克，0.22毫莫耳)添加至其中，將所形成之混合物在60°C下攪拌

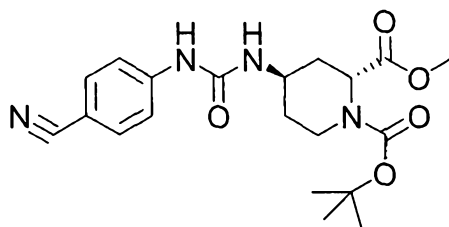
過夜。將水與醋酸乙酯添加至反應混合物中，分離有機層，並以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮。純化係藉由相關物件 (ReadSep, 12 克, 矽膠裝填)，使用 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1-5% 達成，獲得白色固體 30 毫克 (60%)，為標題化合物。LC-MS: 405.2 ($t = 1.4$ 分鐘)。

實例 31 之自由態鹼



(2R,4R)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁

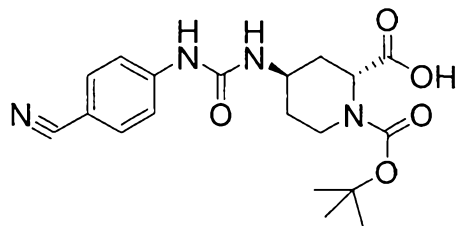
基 2-甲酯



將 4-異氰酸基苯甲腈 (1.17 克, 8.13 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-4-胺基六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (2.0 克, 7.7 毫莫耳) 與 NEt_3 (1.3 毫升, 9.3 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 6 小時。然後，將甲醇中之 1M 氬 (5 毫升) 添加至反應混合物中，以使過量異氰酸酯淬滅。將水 (100 毫升) 與醋酸乙酯 (200 毫升) 添加至混合物中。分離有機層，並以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，而得固體。藉由相關物件純化 (ReadySep, 80 克, 矽膠裝填)，使用醋酸乙酯/庚烷 40-70% 作為溶離劑，提供標題化合物，為白色固體 2.9 克 (90%)。LC-MS: 403.2, 401.3 ($t = 2.6$ 分鐘)。

(2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫吡啶-2-

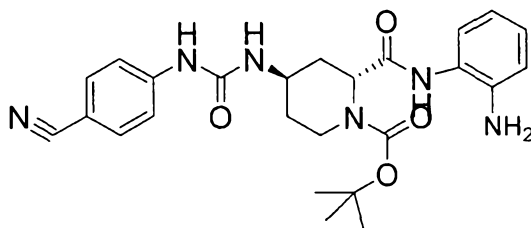
羧酸



將 LiOH (143 毫克，5.96 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫吡啶-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-甲酯 (1200 毫克，2.98 毫莫耳) 在 THF/MeOH/水 (3:2:1) (24 毫升) 中之溶液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。將 1M HCl 溶液添加至反應溶液中，以調整 pH 至約 3，然後，將混合物以醋酸乙酯 (2 x 150 毫升) 萃取，且使合併之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，及濃縮，而得酸，為白色固體 1150 毫克 (99%)。LC-MS: 389.2, 387.3 (t = 2.1 分鐘)。

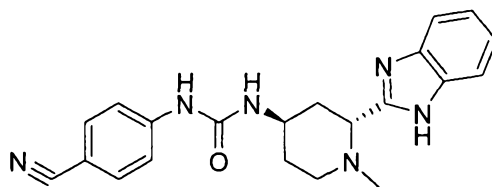
(2R,4R)-2-((2-氨基-苯基)胺甲鹽基)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫

吡啶-1-羧酸第三-丁酯



將 2-氨基-苯基胺 (365 毫克，3.38 毫莫耳) 添加至 (2R,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫吡啶-2-羧酸 (1400 毫克，3.60 毫莫耳)、BOP (1600 毫克，3.6 毫莫耳) 及 DIEA (1.2 毫升，6.9 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之混合物內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 8 小時。將水 (100 毫升) 添加至反應混合物中，然後，將其以醋酸乙酯 (2 x 200 毫升) 萃取。使有機層以

MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得紅色固體。藉由相關物件進一步純化(ReadySep，80克，矽膠裝填)，使用醋酸乙酯/庚烷50-80%作為溶離劑，提供標題化合物，為白色固體1600毫克(93%)。LC-MS：479.1, 477.2 (t = 2.3 分鐘)。



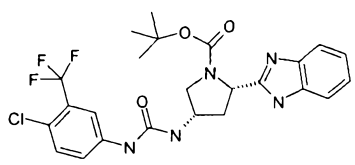
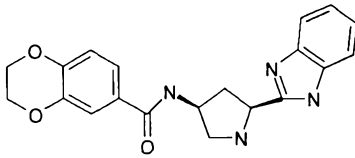
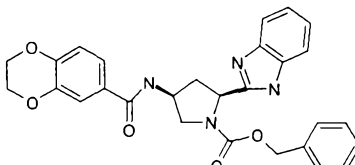
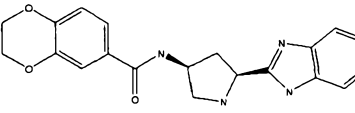
1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲

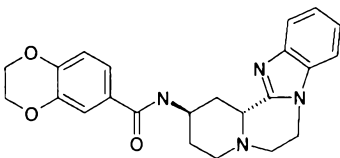
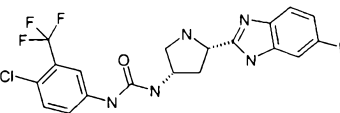
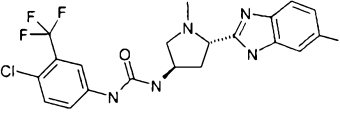
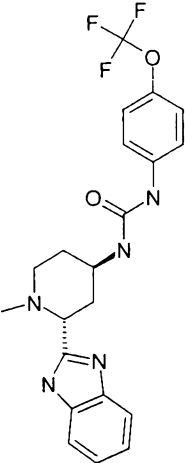
使(2R,4R)-2-((2-氨基-苯基)胺甲鹽基)-4-(3-(4-氰基苯基)脲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1600毫克，3.34毫莫耳)溶於醋酸(10毫升)中，並在65°C下攪拌2小時。使反應混合物在減壓下濃縮，以移除醋酸。將三氟醋酸(10毫升)添加至殘留物中。將所形成之溶液於室溫下攪拌2小時。使反應混合物濃縮，以移除TFA，並將所形成之產物使用於下一步驟，無需進一步純化。將水中之37%甲醛溶液(1.24毫升，16.7毫莫耳)添加至殘留物在甲醇中之溶液(20毫升)內，並將反應混合物於室溫下攪拌1小時，接著，在0°C下添加THF中之1M氰基硼氫化鈉(10.5毫升，10.5毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時，及在真空下蒸發溶劑。添加飽和碳酸氫鈉溶液(50毫升)、水(100毫升)及醋酸乙酯(200毫升)，並將混合物攪拌約30分鐘。分離有機層，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮。將所形成之產物藉由相關物件純化(ReadySep 40克，矽膠裝填)，使用CH₃OH/CH₂Cl₂ 1-5%作為溶離劑，以提供標

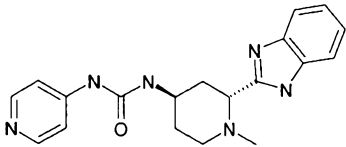
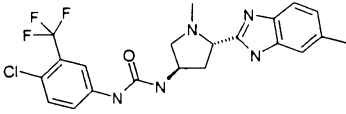
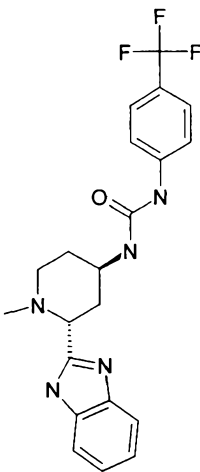
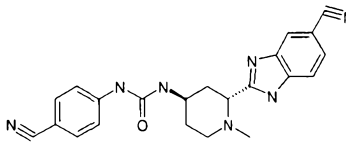
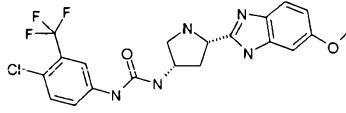
題化合物，為灰白色固體915毫克(73%)。LC-MS：375.3, 373.3 (t = 1.5 分鐘)。¹H NMR (丙酮-D6)： δ 1.81 (m, 2H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.46 (s, 1H)。

列示於下表中之實例係使用類似上述之程序製成。於下表中，係顯示此等結構；若鹽係被結合，則其係在"化合物名稱"欄位中確認。

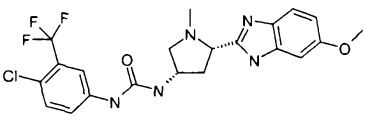
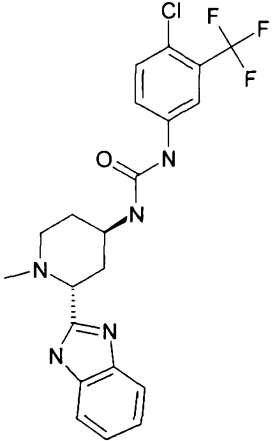
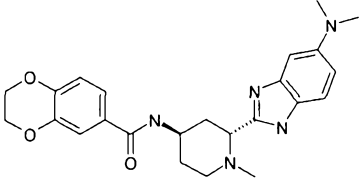
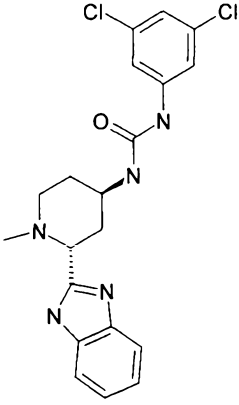
實例#	化合物名稱	結構	SMO 細胞% 抑制 @2 μ M	分析數據	EX# 製備
6	2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-羧酸[1-甲基-2-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-六氫吡啶-4-基]-醯胺鹽酸鹽		105.26	(丙酮-D6) δ 1.97 (m, 2H), 2.16 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.24 (m, 4H), 4.41 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (d, 1H); HPLC Rt = 1.2 MS : [M+H] = 407.3	1
7	1-(4-氰基苯基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		109.08	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 443.2	4

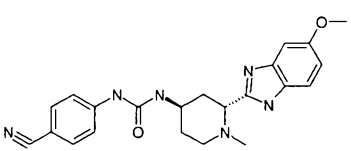
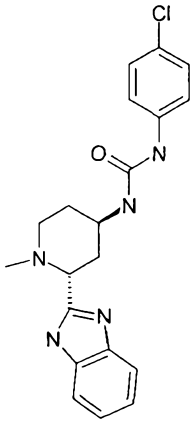
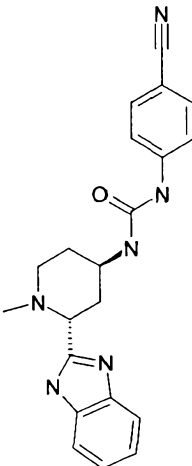
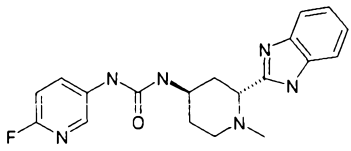
8	(2S,4S)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基]羧基)氨基]四氢吡咯-1-羧酸第三-丁酯		57.10	(CD ₃ OD) δ 1.42 (s, 9H), 2.54 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.70 (d, 1H) HPLC Rt = 2.62 MS : [M+H] = 524.4	4
9	N-[(3S,5S)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)四氢吡咯-3-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧六环-6-羧酰胺		65.00	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 365	1
10	(2S,4S)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧六环-6-基羧基)氨基]四氢吡咯-1-羧酸苄酯		106.29	HPLC Rt = 2.34 MS : [M+H] = 499.3	1
11	N-[(3S,5S)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)四氢吡咯-3-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧六环-6-羧酰胺		110.10	HPLC Rt = 1.67 MS : [M+H] = 365.2	1

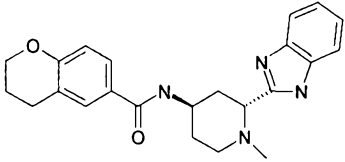
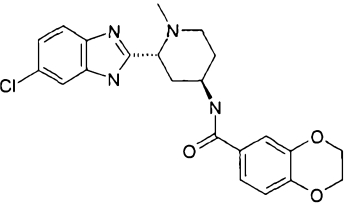
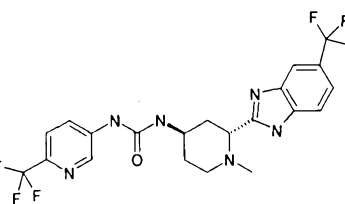
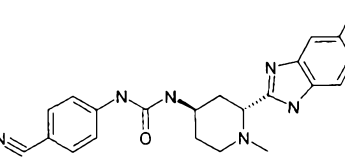
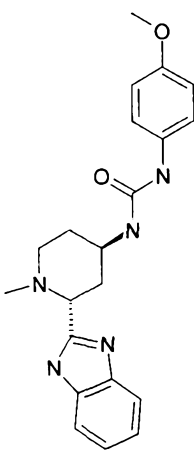
12	N-[(2R,13bR)-1,3,4,6,7,13b-六氫-2H-吡啶并[2',1':3,4]吡啶并[1,2-a]苯并咪唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		64.10	(CD ₃ OD) δ 1.97 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.70 (d, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.2 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.68 (m, 1H) HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 405.2	5
13	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-5-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-3-基]脲		84.20	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 442.2	4
14	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3R,5S)-5-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基四氫吡咯-3-基]脲		81.80	HPLC Rt = 2.2 MS : [M+H] = 456	4
15	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]脲鹽酸鹽		111.40	HPLC Rt = 2 MS : [M+H] = 434.1	4

16	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-吡啶-4-基脲鹽酸鹽		110.60	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 351.2	3
17	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3R,5S)-1-甲基-5-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-3-基]脲		63.20	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 452	4
18	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲鹽酸鹽		109.90	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 418.1	4
19	1-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯基苯基)脲鹽酸鹽		109.48	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 400.2	4
20	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-5-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-3-基]脲		63.00	HPLC Rt = 2.13 MS : [M+H] = 454	4

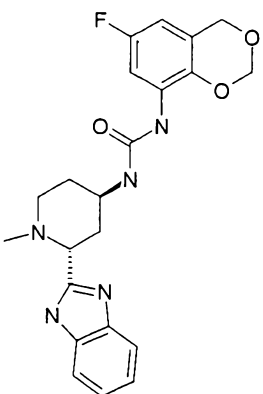
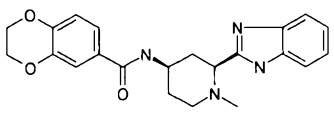
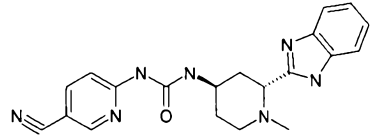
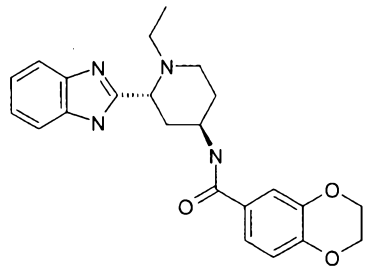
21	N-[(3S,5S)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基四氢吡咯-3-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺		61.80	(CD ₃ OD) δ 2.10 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.55 (b, 1H), 8.3 (d, 1H) HPLC Rt = 1.64 MS : [M+H] = 379.2	1
22	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-1-甲基-5-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)四氢吡咯-3-基]脲		101.87	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 452	4
23	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3R,5S)-1-異丙基-5-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)四氢吡咯-3-基]脲		100.50	HPLC Rt = 2.4 MS : [M+H] = 480	4
24	(2S,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)胺基]羧基)胺基]四氢吡咯-1-羧酸第三-丁酯		63.10	HPLC Rt = 2.4 MS : [M+H] = 524	4

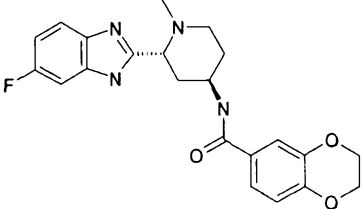
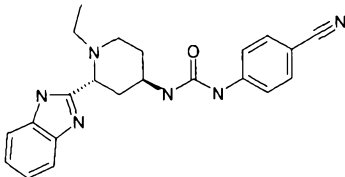
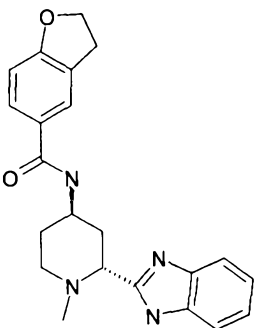
25	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-5-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基四氫吡咯-3-基]脲		105.02	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 468	4
26	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]脲鹽酸鹽		108.61	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 452	4
27	N-{(2R,4R)-2-[5-(二甲胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基六氫吡啶-4-基}-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		108.32	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 436.1	1
28	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(3,5-二氯苯基)脲鹽酸鹽		108.16	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 418	4

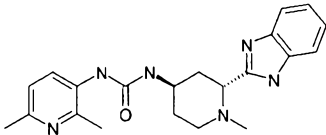
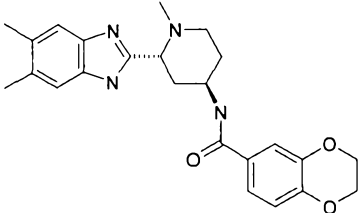
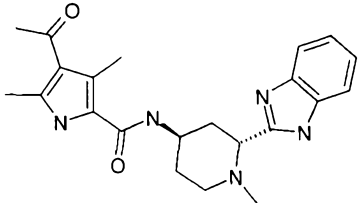
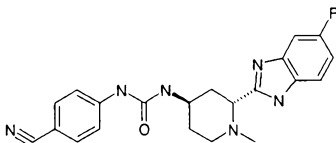
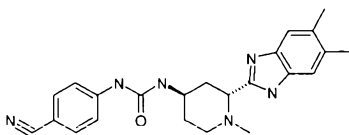
29	1-(4-氯苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		108.08	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 405.3	4
30	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氯苯基)脲鹽酸鹽		107.88	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 384.1	4
31	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氯苯基)脲鹽酸鹽		107.27	(丙酮-D6) δ 1.81 (m, 2H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.46 (s, 1H) HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 375.4	4
32	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-氟基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		107.12	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 369.2	3

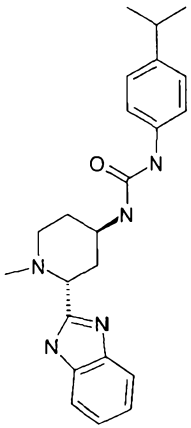
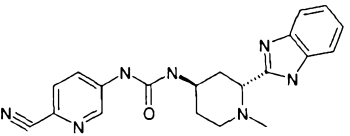
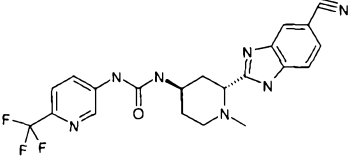
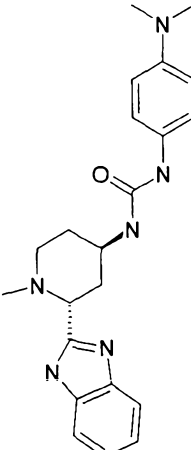
33	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]吡-6-羧醯胺鹽酸鹽		114.00	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 391.3	1
34	N-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		107.04	HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 427.2	1
35	1-{(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基}-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		106.98	HPLC Rt = 2.2 MS : [M+H] = 487.2	3
36	1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		106.56	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 389.3	4
37	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-甲氧苯基)脲鹽酸鹽		106.48	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 380.1	4

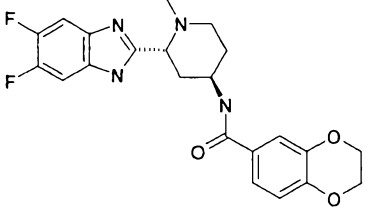
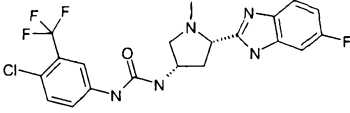
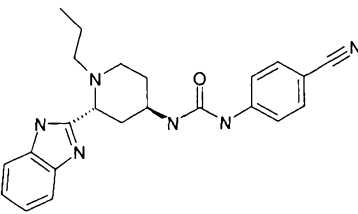
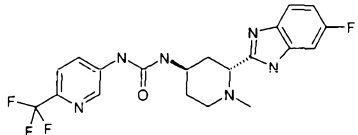
38	N-[(2R,4R)-2-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		106.03	(CD ₃ OD) δ 1.97 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.24 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.0 (b, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (b, 1H) HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 423.3	1
39	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-異丁基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲		105.90	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0.73 (d, 3H), 0.82 (d, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.62 (d, 2H) ; HPLC Rt = 2.6 MS : [M+H] = 417	4
40	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-氟基-5-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		105.85	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 383.3	3

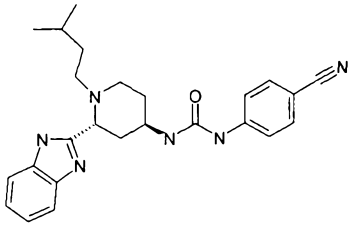
41	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-氟基-4H-1,3-苯并二氧陸園烯-8-基)脲鹽酸鹽		105.81	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 426.3	4
42	N-[(2S,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		105.67	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 393	1
43	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(5-氟基吡啶-2-基)脲鹽酸鹽		105.51	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 376.2	3
44	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		105.48	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 407.2	1

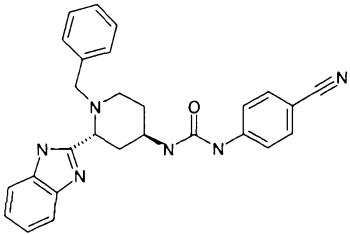
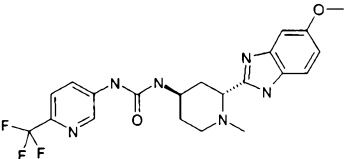
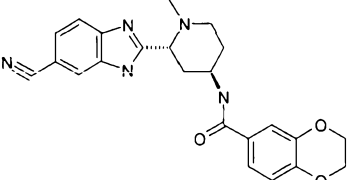
45	N-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸圀烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		105.47	(CD ₃ OD) δ 1.97 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.24 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (b, 1H) HPLC Rt = 1.41 MS : [M+H] = 411.3	1
46	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲		105.42	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.04 (t, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.49-7.62 (m, 6H) ; HPLC Rt = 2.5 MS : [M+H] = 389	4
47	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-羧醯胺鹽酸鹽		105.41	HPLC Rt = 1.31 MS : [M+H] = 377.3	1

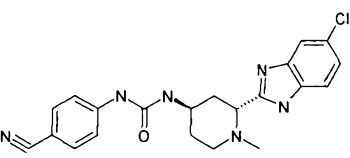
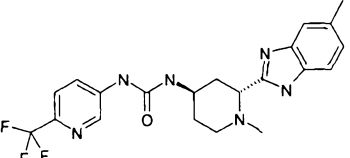
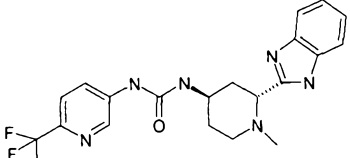
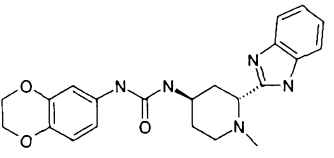
48	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		105.32	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 379.3	3
49	N-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		105.29	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 421.3	1
50	4-乙醯基-N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧醯胺鹽酸鹽		105.07	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 394.3	1
51	1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		105.02	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 393.2	4
52	1-(4-氟基苯基)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		104.97	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 403.3	4

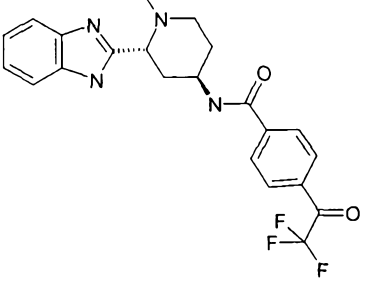
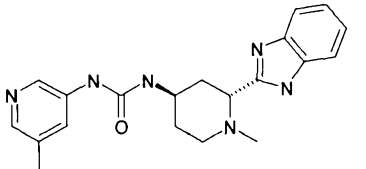
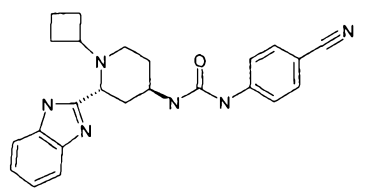
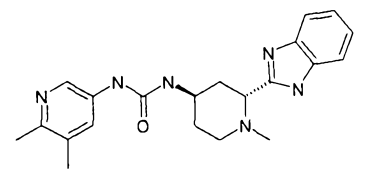
53	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(4-異丙基苯基)脲鹽 酸鹽		104.80	HPLC Rt = 2.1 MS : [M+H] = 392.4	4
54	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-氰基吡啶-3-基)脲鹽 酸鹽		104.76	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 376.2	4
55	1-[(2R,4R)-2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽 酸鹽		104.54	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 444.2	3
56	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[4-(二甲胺基)苯基]脲鹽 酸鹽		104.46	HPLC Rt = 1.14 MS : [M+H] = 393.4	4

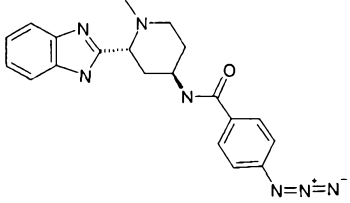
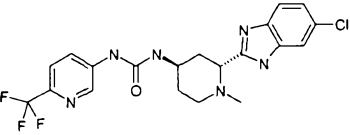
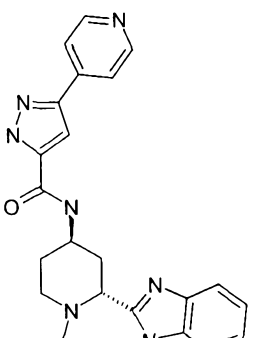
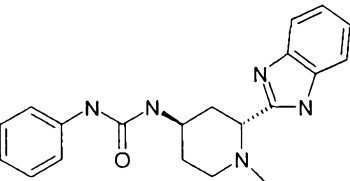
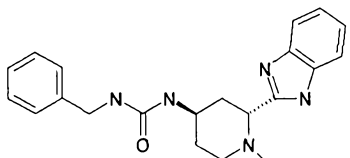
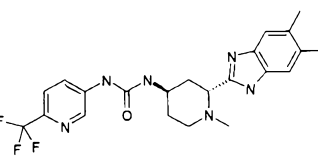
57	N-[(2R,4R)-2-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		104.42	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 429.4	1
58	1-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[(3S,5S)-5-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基四氫吡咯-3-基]脲		104.39	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 456	4
59	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-丙基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯基苯基)脲		104.25	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0.78 (t, 3H), 1.5 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.49-7.62 (m, 6H) ; HPLC Rt = 2.5 MS : [M+H] = 403	4
59	1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		104.06	HPLC Rt = 1.9 MS : [M+H] = 437.2	3

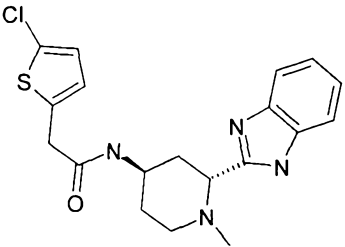
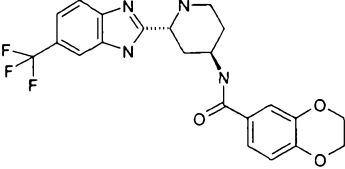
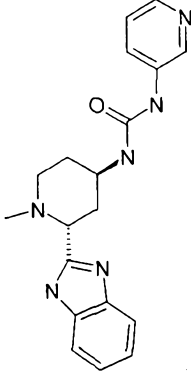
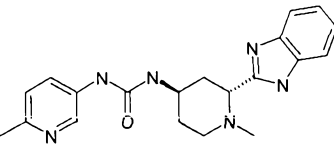
60	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(3-甲基丁基)六氫吡啶-4-基]-3-(4-氯基苯基)脲		104.03	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0.66 (d, 3H), 0.74 (d, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.50-7.60 (m, 6H) ; HPLC Rf : 2.6 分鐘(方法 , 極性/Elmo) ; ESI-MS : 431 (M+H), 429 (M-H) HPLC Rt = 2.6 MS : [M+H] = 431	4
----	--	---	--------	--	---

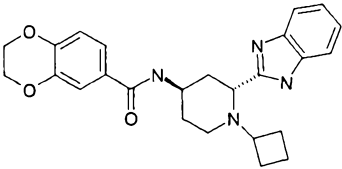
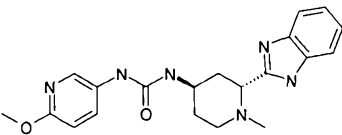
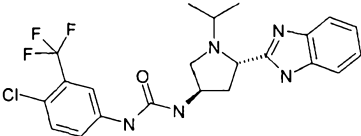
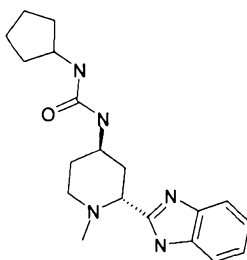
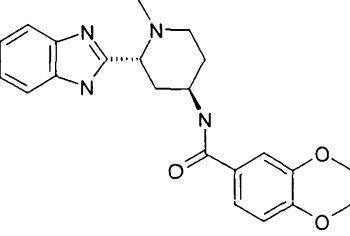
61	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-苄基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲		99.53	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.79 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.32 (dd, 3H), 7.50-7.60 (m, 5H); HPLC R _f : 2.6 分鐘(方法, 極性/Elmo); ESI-MS: 451 (M+H), 449 (M-H) HPLC R _t = 2.6 MS: [M+H] = 451	4
62	1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		103.70	HPLC R _t = 1.8 MS: [M+H] = 449.2	3
63	N-[(2R,4R)-2-(6-氰基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		103.60	HPLC R _t = 1.5 MS: [M+H] = 418.4	1

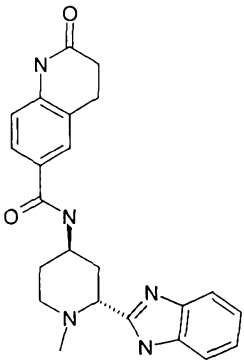
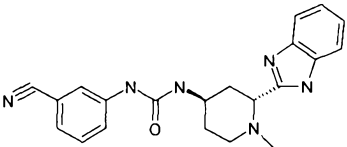
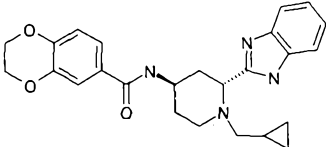
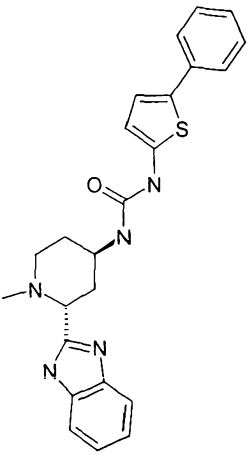
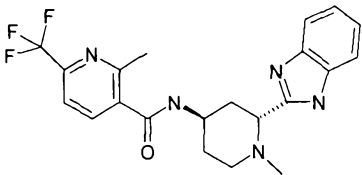
64	1-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲鹽酸鹽		102.82	HPLC Rt = 1.9 MS : [M+H] = 409.2	4
65	1-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氢吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		102.77	(CD ₃ COCD ₃) δ 1.82 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 433.2	3
66	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		102.60	HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 419.2	3
67	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-基)脲鹽酸鹽		102.53	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 408.2	4

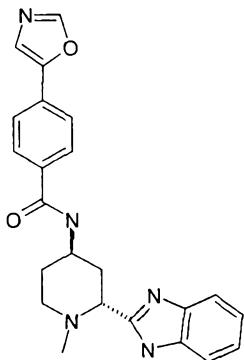
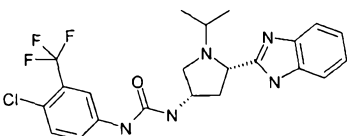
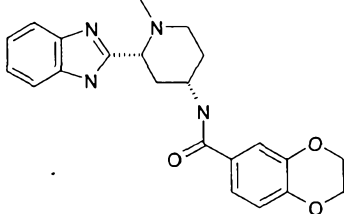
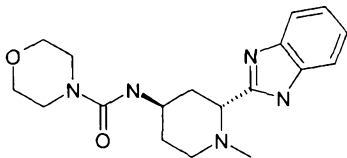
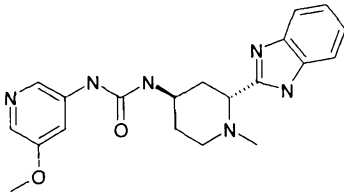
68	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-4-(三氟乙酰基)苯甲醯胺		102.13	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 429.3	1
69	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(5-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		101.73	HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 365.3	3
70	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丁基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲		101.35	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.38 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.50-7.60 (m, 6H) ; HPLC Rf : 2.7 分鐘(方法 , 極性/Elmo) ; ESI-MS : 415 (M+H), 413 (M-H) HPLC Rt = 2.7 MS : [M+H] = 415	4
71	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		101.22	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 379.3	3

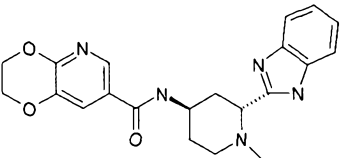
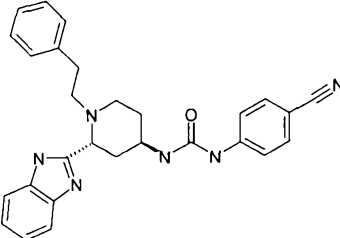
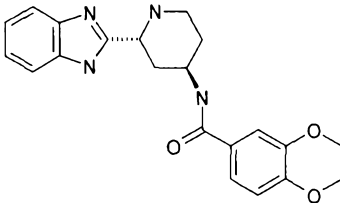
72	4-疊氮基 -N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]苯甲醯胺		101.16	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 376.2	1
73	1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		101.10	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 453.1	3
74	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-羧醯胺鹽酸鹽		100.93	HPLC Rt = 0.8 MS : [M+H] = 400.3	1
75	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-苯基脲鹽酸鹽		100.46	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 350.3	4
76	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-苄脲鹽酸鹽		100.18	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 364.3	4
77	1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲鹽酸鹽		99.95	HPLC Rt = 1.9 MS : [M+H] = 447.2	3

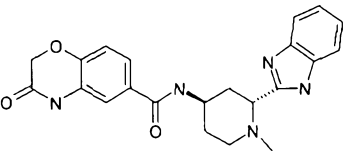
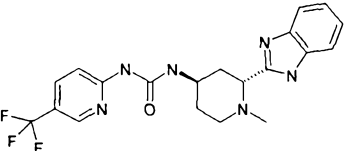
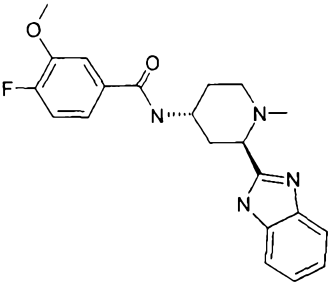
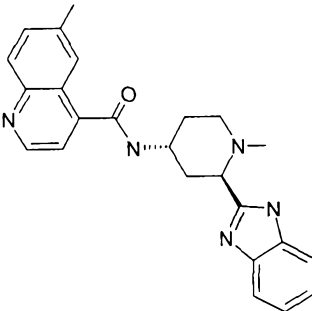
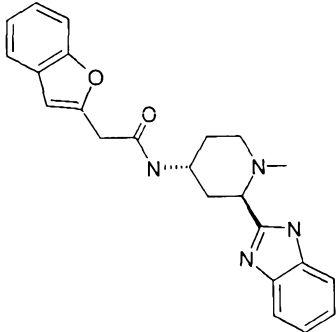
78	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2-(5-氯基-2-噻吩基)乙醯胺鹽酸鹽		99.29	HPLC Rt = 1.63 MS : [M+H] = 389.2	1
79	N-{(2R,4R)-1-甲基-2-[6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基}-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		99.17	(CD ₃ OD) δ 1.97 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.24 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.4 (b, 1H) HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 461.1	1
80	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-吡啶-3-基脲鹽酸鹽		98.03	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 351.3	4
81	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		97.75	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 365.3	3

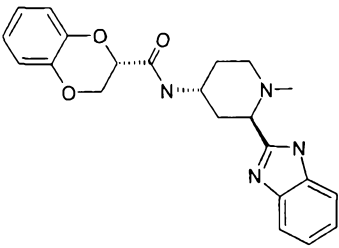
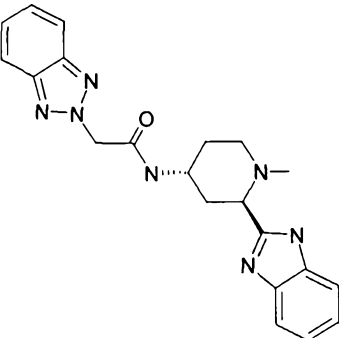
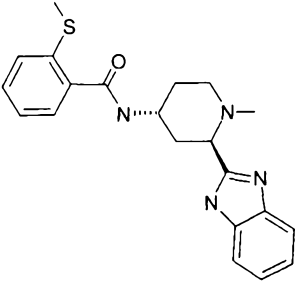
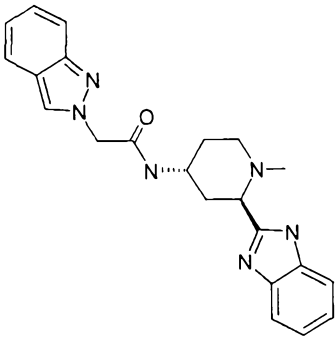
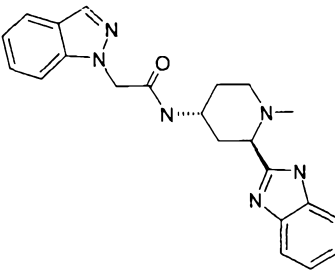
82	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丁基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		96.77	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 433.1	1
83	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		96.06	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 381.2	3
84	1-[(3R,5S)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-異丙基四氫吡咯-3-基]-3-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]脲		95.36	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 466	4
85	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-環戊基脲鹽酸鹽		93.08	HPLC Rt = 0.7 MS : [M+H] = 342.2	4
86	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		93.07	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 393	1

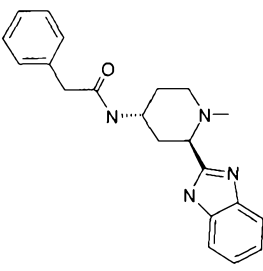
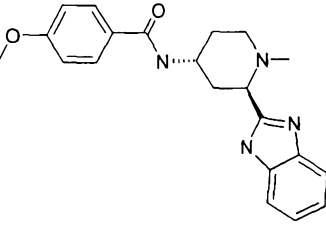
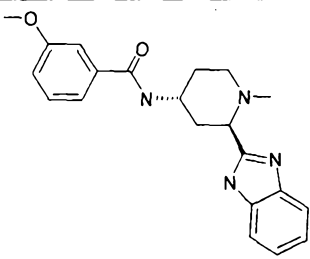
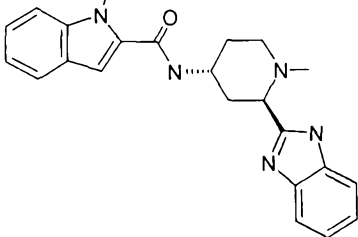
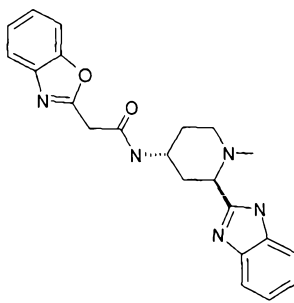
87	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-羧醯胺鹽酸鹽		92.32	HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 404.3	1
88	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(3-氰基苯基)脲鹽酸鹽		92.14	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 375.2	4
89	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(環丙基甲基)六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圀烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		88.20	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 433	1
90	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(5-苯基-2-噻吩基)脲鹽酸鹽		87.90	HPLC Rt = 2.7 MS : [M+H] = 432.1	4
91	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2-甲基-6-(三氟甲基)菸鹼醯胺鹽酸鹽		87.90	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 418.1	1

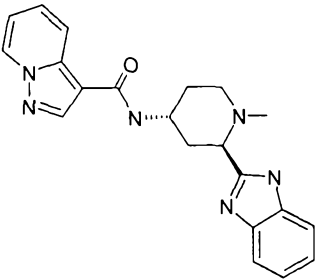
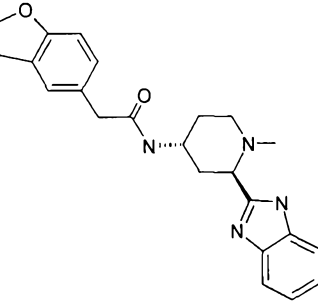
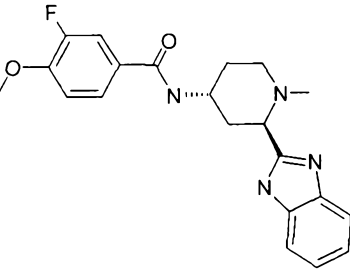
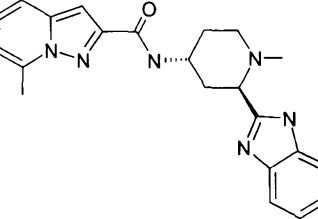
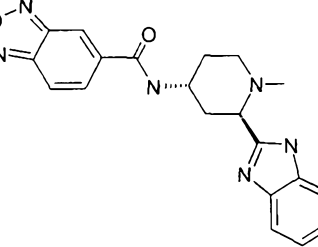
92	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲醯胺鹽酸鹽		86.40	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 402.3	1
93	1-[(3S,5S)-5-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-異丙基四氫吡咯-3-基]-3-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]脲		85.20	HPLC Rt = 2.3 MS : [M+H] = 466	4
94	N-[(2R,4S)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		79.70	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 393.1	1
95	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]嗎福啉-4-羧醯胺鹽酸鹽		78.70	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 344.3	3
96	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		76.30	HPLC Rt = 2.4 MS : [M+H] = 381.2	3

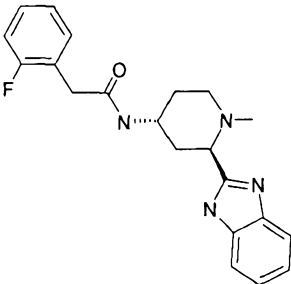
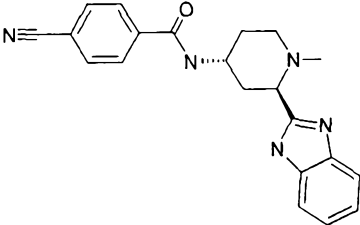
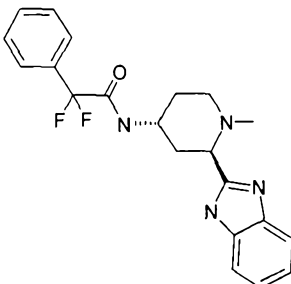
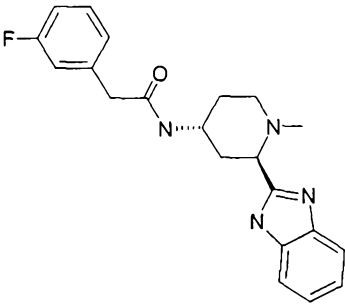
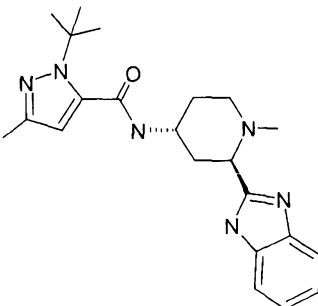
97	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢[1,4]二氧陸園烯并[2,3-b]吡啶-7-羧醯胺鹽		75.40	HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 394.3	1
98	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-苯基乙基)六氢吡啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲		74.50	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.83-1.87 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 3H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 3H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H), 7.49-7.59 (m, 6H) ; HPLC Rt = 2.8 MS : [M+H] = 465	4
99	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		72.00	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 379	1

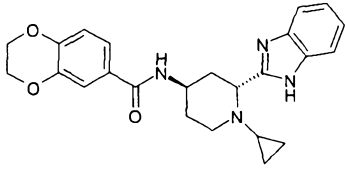
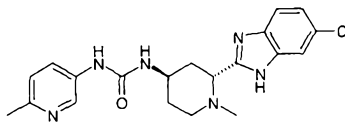
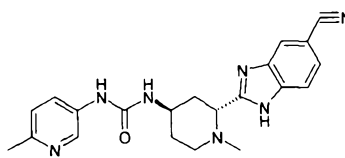
100	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-酮基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并嘧啶-6-羧醯胺鹽酸鹽		63.70	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 406	1
101	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]脲鹽酸鹽		62.50	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 419.2	3
102	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-4-氟基-3-甲氧基苯甲醯胺三氟醋酸鹽		102.0	HPLC Rt = 1.09 MS : [M+H] = 383.23	1
103	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-6-甲基喹啉-4-羧醯胺三氟醋酸鹽		100.0	HPLC Rt = 0.92 MS : [M+H] = 400.27	1
104	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(1-苯并呋喃-2-基)乙醯胺三氟醋酸鹽		99.5	HPLC Rt = 1.16 MS : [M+H] = 389.24	1

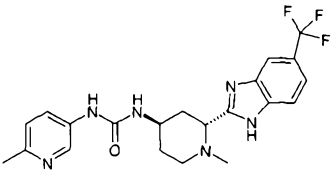
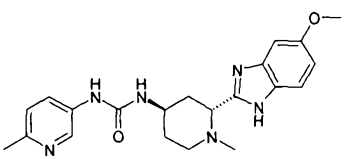
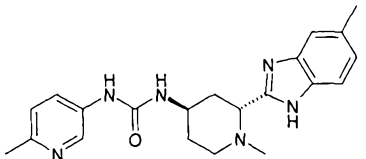
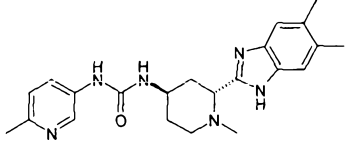
105	(2S)-N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-2-羧醯胺三氟醋酸鹽		97.8	HPLC Rt = 1.13 MS : [M+H] = 393.23	1
106	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(2H-1,2,3-苯并三唑-2-基)乙醯胺三氟醋酸鹽		94.5	HPLC Rt = 1.05 MS : [M+H] = 390.25	1
107	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(甲硫基)苯甲醯胺三氟醋酸鹽		88.3	HPLC Rt = 1.06 MS : [M+H] = 381.21	1
108	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(2H-吲唑-2-基)乙醯胺三氟醋酸鹽		86.4	HPLC Rt = 1.08 MS : [M+H] = 389.26	1
109	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(1H-吲唑-1-基)乙醯胺三氟醋酸鹽		85.2	HPLC Rt = 1.07 MS : [M+H] = 389.25	1

110	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-苯基乙醯胺三氟醋酸鹽		83.2	HPLC Rt = 1.07 MS : [M+H] = 349.23	1
111	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-4-甲氧基苯甲醯胺三氟醋酸鹽		83.2	HPLC Rt = 1.02 MS : [M+H] = 365.24	1
112	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-甲氧基苯甲醯胺三氟醋酸鹽		81.7	HPLC Rt = 1.04 MS : [M+H] = 365.23	1
113	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶-2-羧醯胺三氟醋酸鹽		76.1	HPLC Rt = 1.27 MS : [M+H] = 388.26	1
114	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(1,3-苯并呋唑-2-基)乙醯胺三氟醋酸鹽		75.5	HPLC Rt = 0.94 MS : [M+H] = 408.27	1

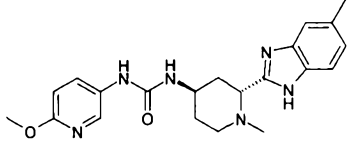
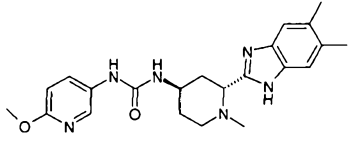
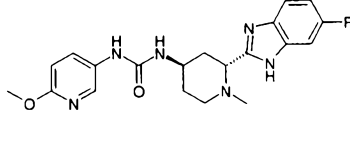
115	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酰胺三氟醋酸鹽		69.6	HPLC Rt = 0.91 MS : [M+H] = 375.25	1
116	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)乙酰胺三氟醋酸鹽		68.2	HPLC Rt = 1.06 MS : [M+H] = 391.27	1
117	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-氟基-4-甲氧基苯甲酰胺三氟醋酸鹽		65.4	HPLC Rt = 1.12 MS : [M+H] = 383.22	1
118	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酰胺三氟醋酸鹽		65.1	HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 389.25	1
119	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,1,3-苯并呔二唑-5-羧酰胺三氟醋酸鹽		64.5	HPLC Rt = 1.11 MS : [M+H] = 377.21	1

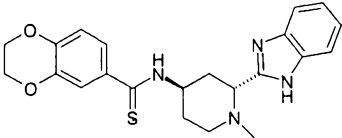
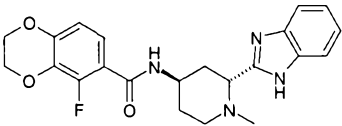
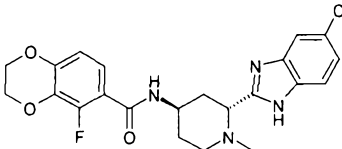
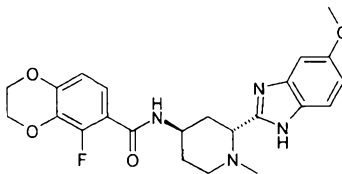
120	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(2-氟苯基)乙醯胺三氟醋酸鹽		63.7	HPLC Rt = 1.07 MS : [M+H] = 367.22	1
121	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-4-氰基苯甲醯胺三氟醋酸鹽		62.3	HPLC Rt = 0.99 MS : [M+H] = 360.23	1
122	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,2-二氟-2-苯基乙醯胺三氟醋酸鹽		57.5	HPLC Rt = 1.22 MS : [M+H] = 385.24	1
123	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺三氟醋酸鹽		52.2	HPLC Rt = 1.08 MS : [M+H] = 367.22	1
124	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-1-第三-丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺三氟醋酸鹽		50.6	HPLC Rt = 1.08 MS : [M+H] = 395.3	1

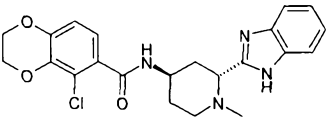
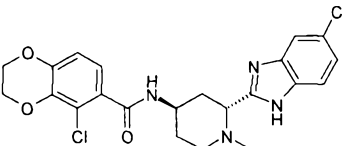
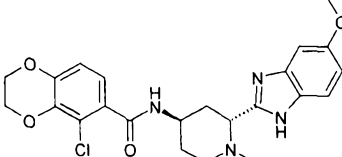
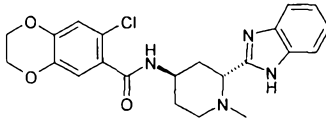
125	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丙基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺鹽酸鹽		102.06	(丙酮-D6)' 0.3-0.5 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (m, 1H) HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 419.2	2
126	1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		110.0	HPLC Rt = 1.8 MS : [M+H] = 399.2	3
127	1-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		103.0	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 390.2	3

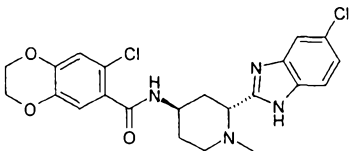
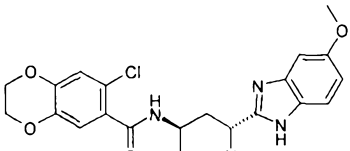
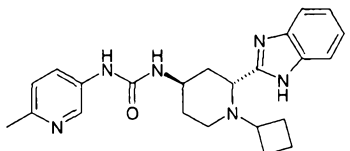
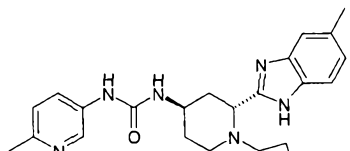
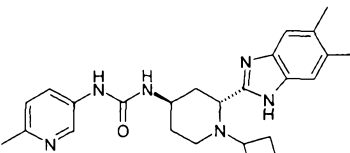
128	1-(6-甲基吡啶-3-基)-3- {(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氢吡啶-4-基} 脲鹽酸鹽		102.34	(丙酮-D6)' 1.8 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 6.4 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H) HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 433.2	3
129	1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		103.83	HPLC Rt = 0.08 MS : [M+H] = 395.2	3
130	1-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		106.1	HPLC Rt = 0.9 MS : [M+H] = 379.2	3
131	1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		104.86	HPLC Rt = 1.00 MS : [M+H] = 393.3	

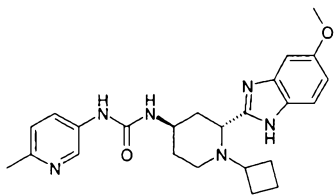
132	1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		107.75	HPLC Rt = 0.4 MS : [M+H] = 383.2	3
133	1-[(2R,4R)-2-(6-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		107.55	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 415	3
134	1-[(2R,4R)-2-(5-氰基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		104.78	HPLC Rt = 1.2 MS : [M+H] = 406.2	3
135	1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		103.51	HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 449.2	3
136	1-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		105.82	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 411.1	3

137	1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-[(2R,4R)-1-甲基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]脲鹽酸鹽		102.48	(丙酮-D6)' 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.8 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.1 (s, 1H) HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 395.1	3
138	1-[(2R,4R)-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		107.67	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 409.2	3
139	1-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)脲鹽酸鹽		106.32	(丙酮-D6)' 1.8 (m, 1H), 1.85-2.0 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (b, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.2 (s, 1H) HPLC Rt = 1.2 MS : [M+H] = 399.2	3

140	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-碳硫醯胺鹽酸鹽		106.94	HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 409.1	1
141	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		85.3	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 411.3	1
142	N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-5-氟基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		100.91	HPLC Rt = 1.7 MS : [M+H] = 445.1	1
143	5-氟-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		83.5	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 441.1	1

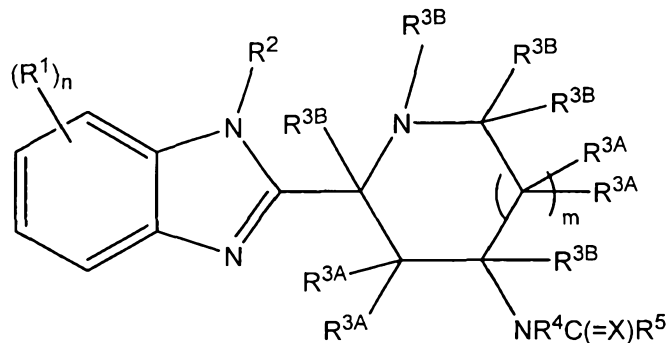
144	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-5-氯基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		107.73	HPLC Rt = 1.2 MS : [M+H] = 427.1	1
145	5-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		106.34	HPLC Rt = 1.5 MS : [M+H] = 461	1
146	5-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		106.53	HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 457.1	1
147	N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氢吡啶-4-基]-7-氯基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		69.5	HPLC Rt = 1.3 MS : [M+H] = 427.1	

148	7-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-氯基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		94.97	HPLC Rt = 1.6 MS : [M+H] = 461	1
149	7-氯-N-[(2R,4R)-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺三氟醋酸鹽		35.3	HPLC Rt = 1.4 MS : [M+H] = 457.1	1
150	1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-環丁基六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲三氟醋酸鹽		106.11	HPLC Rt = 0.9 MS : [M+H] = 405.2	3
151	1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲三氟醋酸鹽		106.65	HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 419.2	3
152	1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲三氟醋酸鹽		106.17	HPLC Rt = 2.0 MS : [M+H] = 433.2	3

153	1-[(2R,4R)-1-環丁基-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)六氫吡啶-4-基]-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲三氟醋酸鹽		106.60	HPLC Rt = 1.1 MS : [M+H] = 435.2	3
-----	--	---	--------	-------------------------------------	---

五、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物

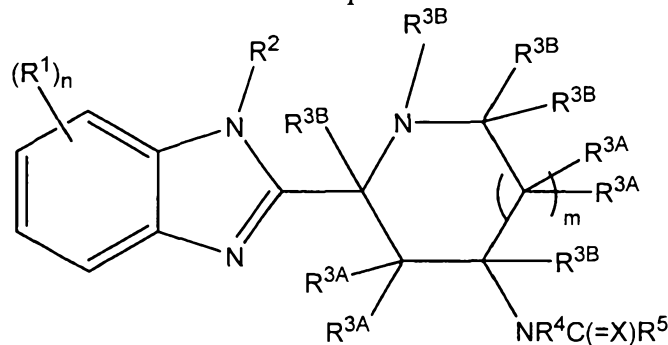


1

或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 , R^2 , R^{3A} , R^{3B} , R^4 , R^5 , X , m 及 n 均如本文定義。此種新穎苯并咪唑衍生物可在哺乳動物中用於治療異常細胞生長，譬如癌症。本發明亦關於在哺乳動物，尤其是人類中使用此種化合物以治療異常細胞生長之方法，及含有此種化合物之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound of the Formula I

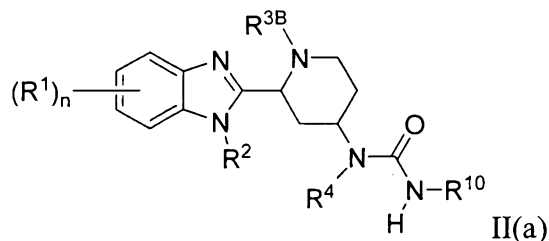


1

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^{3A} , R^{3B} , R^4 , R^5 , X , m , and n are as defined herein. Such novel benzimidazole derivatives are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to a method of using such compounds in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 II(a) 化合物，



其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{3B} 為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、或 $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ 碳環基；

R^4 為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{10} 為 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基或 $-(CH_2)_t$ (4 至 14 員雜環基)，其中各該 (C_6-C_{12}) 芳基與 $(4$ 至 14 員雜環基) 係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、 $(4$ 至 12 員雜環基) 及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為 0, 1, 2, 3 或 4；且

各 t 係獨立為 0, 1 或 2；或

其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或

$-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

R^2 為 氫 ;

$\text{R}^{3\text{B}}$ 為 氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2$ (苯基) ;

R^4 為 氫 ; 且

R^{10} 為 苯基、吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基，其中各該苯基、吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$; 或其藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項 2 之化合物，其中：

各 R^1 係獨立為 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

$\text{R}^{3\text{B}}$ 為 $-\text{CH}_3$; 且

R^{10} 為 苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基及 2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被 1 至 5 個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CN}$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、疊氮基、(4 至 12 員雜環基) 及 $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$; 或

其藥學上可接受之鹽。

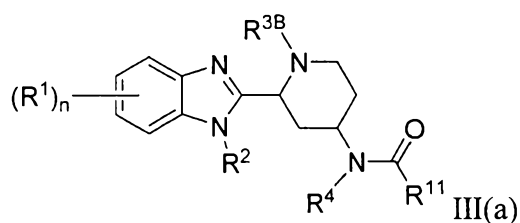
4. 如請求項 3 之化合物，其中 R^{10} 為 苯基、3-吡啶基或 2,3-二氫

-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基，其中各該苯基、3-吡啶基及2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基係視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、-CN、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-NR¹⁶R¹⁷、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NO₂、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)CF₃、疊氮基、(4至12員雜環基)及-S((C₁-C₆)烷基)；或其藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項4之化合物，其中R¹⁰為苯基，視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自 (C_1-C_6) 烷基、-CN、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-NR¹⁶R¹⁷、 (C_1-C_6) 烷氧基、-NO₂、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)CF₃、疊氮基、(4至12員雜環基)及-S((C₁-C₆)烷基)；或其藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項5之化合物，其中R¹⁰為苯基，視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自-CH₃、-CN、-F、-Cl、-Br、-CF₃、-OCF₃、-NR¹⁶R¹⁷、-OCH₃及-NO₂；或其藥學上可接受之鹽。

7. 一種式III(a)化合物，



其中：

各R¹係獨立為鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、-CF₃、-CN或-NR¹⁶R¹⁷；

R²為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^{3B}為氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、或 $-(CH_2)_t$

(C₃-C₁₂)碳環基；

R⁴為氫或(C₁-C₆)烷基；

R¹¹為-(CH₂)_t(C₆-C₁₂)芳基或-(CH₂)_t(4至14員雜環基)，其中各該(C₆-C₁₂)芳基與(4至14員雜環基)係視情況被1至5個取代基取代，其每一個取代基係獨立選自(C₁-C₆)烷基、-CN、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-NR¹⁶R¹⁷、(C₁-C₆)烷氧基、-NO₂、-(CH₂)_t(C₆-C₁₂)芳基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)CF₃、疊氮基、(4至12員雜環基)及-S((C₁-C₆)烷基)；

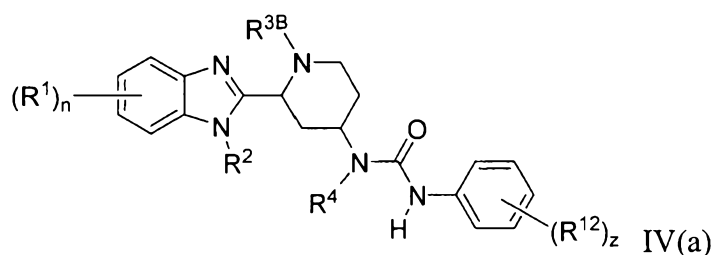
各R¹⁶與R¹⁷係獨立選自氫與(C₁-C₆)烷基；

n為0, 1, 2, 3或4；且

各t係獨立為0, 1或2；或

其藥學上可接受之鹽。

8. 一種式IV(a)化合物



其中：

各R¹係獨立為鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、-CF₃、-CN或-NR¹⁶R¹⁷；

R²為氫或(C₁-C₆)烷基；

R^{3B}為氫、(C₁-C₆)烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₂)芳基、或-(CH₂)_t(C₃-C₁₂)碳環基；

R⁴為氫或(C₁-C₆)烷基；

各R¹²係獨立選自-(CH₂)_t(C₆-C₁₂)芳基、-(CH₂)_t(4至14員雜

環基)、 (C_1-C_6) 烷基、 $-CN$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ 芳基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-C(O)CF_3$ 、疊氮基、(4至12員雜環基)及 $-S((C_1-C_6)$ 烷基)；

各 R^{16} 與 R^{17} 係獨立選自氫與 (C_1-C_6) 烷基；

n 為0, 1, 2, 3或4；

各 t 係獨立為0, 1或2；且

z 為0, 1, 2, 3, 4或5；或

其藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項8之化合物，其中：

R^2 為氫；

R^{3B} 為 $-CH_3$ ；

R^4 為氫；且

各 R^{12} 係獨立選自 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OCH_3$ 及 $-NO_2$ ；或

其藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項9之化合物，其中：

各 R^1 係獨立為鹵基、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{12} 為 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-NO_2$ ；

且

z 為1；或

其藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中：

R^{12} 為 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-CF_3$ ；且

n 為0；或

其藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項 11 之化合物，其中 R^{12} 為 -CN，或其藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項 1 之化合物，其係選自：

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氟基)；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-氟基吡啶-3-基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]吡-6-羧醯胺；

N-[(2R,4R)-2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-1-甲基-2-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]六氫吡啶-4-基]-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]脲；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(4-甲氧基)脲；

N-[(2R,4R)-2-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-羧醯胺；

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-異丁基六氫吡啶-4-基]-3-(4-氟基苯基)脲；及

1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-3-(6-氟基-5-甲基吡啶-3-基)脲；或

其藥學上可接受之鹽。

14. 一種醫藥組合物，其包含有效量之至少一種如請求項1至13中任一項之化合物及藥學上可接受之載劑。

15. 一種使用如請求項1至13中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽以製備藥劑之方法，該藥劑係用於治療癌症。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

