201623231

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201623231 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：104104827 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D205/04 (2006.01)* *C07D211/28 (2006.01)*
C07D211/34 (2006.01) *C07D211/58 (2006.01)*
C07D401/06 (2006.01) *C07D401/12 (2006.01)*
C07D471/10 (2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K31/438 (2006.01) *A61K31/445 (2006.01)*
A61K31/4468 (2006.01) *A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/02/13 美國 61/939,488
2014/10/08 美國 62/061,283

(71)申請人：英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；庫特 裘爾 R COURTER, JOEL R. (US)；何春紅 HE, CHUNHONG (CN)；錢定權 QIAN, DING-QUAN (CN)；沈博 SHEN, BO (CN)；王曉釗 WANG, XIAOZHAO (CN)；姚 文清 YAO, WENQING (US)；張豐雷 ZHANG, FENGLEI (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：0 共 202 頁

(54)名稱

作為ＬＳＤ１抑制劑之環丙胺

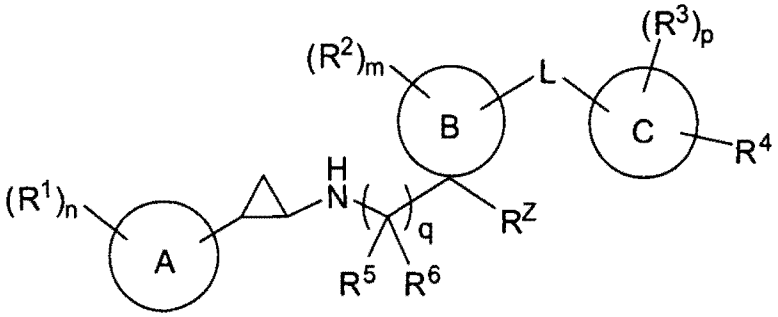
CYCLOPROPYLAMINES AS LSD1 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於環丙胺衍生物，其為適用於治療諸如癌症之疾病的 LSD1 抑制劑。

The present invention is directed to cyclopropylamine derivatives which are LSD1 inhibitors useful in the treatment of diseases such as cancer.

特徵化學式：



I

201623231

發明摘要

※ 申請案號：104104827

※ 申請日： 104.2.12.

※IPC 分類：

C07D 205/04 (2006.01)
C07D 211/28 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

作為 LSD1 抑制劑之環丙胺

CYCLOPROPYLAMINES AS LSD1 INHIBITORS

【中文】

本發明係關於環丙胺衍生物，其為適用於治療諸如癌症之疾病的 LSD1 抑制劑。

【英文】

The present invention is directed to cyclopropylamine derivatives which are LSD1 inhibitors useful in the treatment of diseases such as cancer.

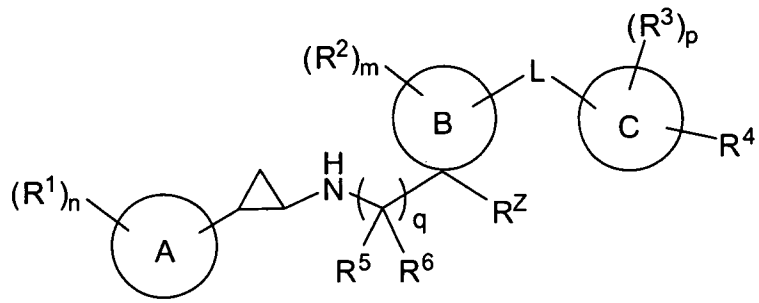
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

作為 LSD1 抑制劑之環丙胺

CYCLOPROPYLAMINES AS LSD1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於選擇性調節去甲基酶的酶抑制劑及其用途。特定實施例涵蓋適合於藉由調節離胺酸特異性去甲基酶-1 (LSD1)來進行治療之化合物及疾病適應症。

【先前技術】

【0002】 表觀遺傳修飾可影響遺傳變異，但在失調時，亦可促使各種疾病產生(Portela, A.及 M. Esteller, *Epigenetic modifications and human disease.* Nat Biotechnol, 2010. 28(10): 第 1057-68 頁；Lund, A.H.及 M. van Lohuizen, *Epigenetics and cancer.* Genes Dev, 2004. 18(19): 第 2315-35 頁)。最近，深入之癌症基因組研究已發現在多種癌症中許多表觀遺傳調節基因常常發生突變或其自身之表現異常(Dawson, M.A.及 T. Kouzarides, *Cancer epigenetics: from mechanism to therapy.* Cell, 2012. 150(1): 第 12-27 頁；Waldmann, T.及 R. Schneider, *Targeting histone modifications--epigenetics in cancer.* Curr Opin Cell Biol, 2013. 25(2): 第 184-9 頁；Shen, H.及 P.W. Laird, *Interplay between the cancer genome and epigenome.* Cell, 2013. 153(1): 第 38-55 頁)。此表示表觀遺傳調節因子起癌症驅動劑的作用或容許腫瘤形成或疾病進展。因此，失調之表觀遺傳調節因子為吸引人之治療標靶。

【0003】 一種與人類疾病有關之特定酶為離胺酸特異性去甲基酶-1(LSD1)，即首次發現之組蛋白去甲基酶(Shi, Y.等人, *Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1.* Cell, 2004. 119(7): 第 941-53 頁)。其由三個主要之結構域組成：N 端 SWIRM，其功能在於核小體靶向；塔形結構域(tower domain)，其涉及蛋白質-蛋白質相互作用，諸如轉錄輔抑制物、RE1 沈默轉錄因子之輔抑制物(CoREST)；及最後之 C 端催化結構域，其序列及結構與黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)依賴性單胺氧化酶

(亦即 MAO-A 及 MAO-B)共有同源性(Forneris, F.等人, *Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition*. J Biol Chem, 2007. 282(28): 第 20070-4 頁; Anand, R.及 R. Marmorstein, *Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes*. J Biol Chem, 2007. 282(49): 第 35425-9 頁; Stavropoulos, P.、G. Blobel 及 A. Hoelz, *Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1*. Nat Struct Mol Biol, 2006. 13(7): 第 626-32 頁; Chen, Y.等人, *Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1)*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(38): 第 13956-61 頁)。LSD1 亦與另一種離胺酸特異性去甲基酶(LSD2)共有相當程度之同源性(Karytinos, A.等人, *A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase*. J Biol Chem, 2009. 284(26): 第 17775-82 頁)。雖然在兩種同功異型物中生物化學作用機制為保守的，但認為受質特異性為不同的而有相對小之重疊。LSD1 及 LSD2 之酶反應依賴於 FAD 之氧化還原過程，且認為對甲基化之離胺酸中質子化氮之需要限制 LSD1/2 對組蛋白 3 之 4 或 9 之位置處(H3K4 或 H3K9)單甲基化及二甲基化之活性。此等機制使得 LSD1/2 不同於其他組蛋白去甲基酶家族(亦即含有十字形結構域(Jumonji domain)之家族)，該等其他組蛋白去甲基酶家族可經由 α-酮戊二酸依賴性反應來脫除單甲基化、二甲基化及三甲基化離胺酸之甲基(Kooistra, S.M.及 K. Helin, *Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012. 13(5): 第 297-311 頁; Mosammaparast, N.及 Y. Shi, *Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases*. Annu Rev Biochem, 2010. 79: 第 155-79 頁)。

【0004】 K3K4 及 H3K9 上之甲基化組蛋白標記一般分別與轉錄活化及轉錄抑制相關聯。作為輔抑制物複合體(例如 CoREST)的一部分，LSD1 據報導可脫除 H3K4 的甲基且抑制轉錄，而 LSD1 於核激素受體複合體(例如雄激素受體)中可脫除 H3K9 的甲基以活化基因表現(Metzger, E.等人, *LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription*. Nature, 2005. 437(7057): 第 436-9 頁; Kahl, P.等人, *Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and f*

our and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recu rrence. Cancer Res, 2006. 66(23): 第 11341-7 頁)。此表明 LSD1 之受質特異性可由所締合之因子決定，從而以背景依賴性方式調節替代性基因表現。除組蛋白蛋白質之外，LSD1 亦可脫除非組蛋白蛋白質之甲基。此等非組蛋白蛋白質包括p53 (Huang, J.等人, *p53 is regulated by the lysine dem ethylase LSD1.* Nature, 2007. 449(7158): 第 105-8 頁)、E2F (Kontaki, H. 及 I. Talianidis, *Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death.* Mol Cell, 2010. 39(1): 第 152-60 頁)、STAT3 (Yang, J.等人, *Reversible methyl ation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(50): 第 21499-504 頁)、Tat (Sakane, N.等人, *Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demeth ylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1).* PLo S Pathog, 2011. 7(8): 第 e1002184 頁)、及肌球蛋白磷酸酶靶次單位 1 (my osin phosphatase target subunit 1，MYPT1)(Cho, H.S.等人, *Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells.* Cancer Res, 2011. 71(3): 第 655-60 頁)。非組蛋白受質之清單隨著功能蛋白質組學研究之技術進步而不斷增長。此等表明 LSD1 之其他致癌作用超出調節染色質重塑以外。LSD1 亦與其他表觀遺傳調節因子締合，諸如 DNA 甲基轉移酶 1 (DNMT1)(Wang, J.等人, *The ly sine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DN A methylation.* Nat Genet, 2009. 41(1): 第 125-9 頁)及組蛋白去乙醯酶(HD AC)複合體(Hakimi, M.A.等人, *A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes.* Proc Natl Aca d Sci U S A, 2002. 99(11): 第 7420-5 頁；Lee, M.G.等人, *Functional inte rplay between histone demethylase and deacetylase enzymes.* Mol Cell Bio l, 2006. 26(17): 第 6395-402 頁；You, A.等人, *CoREST is an integral com ponent of the CoREST- human histone deacetylase complex.* Proc Natl Ac ad Sci U S A, 2001. 98(4): 第 1454-8 頁)。此等締合增強 DNMT 或 HDA C 之活性。LSD1 抑制劑因此可增強 HDAC 或 DNMT 抑制劑之作用。實際

上，臨床前研究早已展示該潛能(Singh, M.M.等人, *Inhibition of LSD1 sen sitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors*. Neuro Oncol, 2 011. 13(8): 第 894-903 頁；Han, H.等人, *Synergistic re-activation of epigen etically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 i n cancer cells*. PLoS One, 2013. 8(9): 第 e75136 頁)。

【0005】 LSD1 已據報導可促成多種生物過程，包括細胞增殖、上皮-間質轉化(EMT)、及幹細胞生物學(胚胎幹細胞及癌症幹細胞兩者)或體細胞之自行更新及細胞轉型(Chen, Y.等人, *Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2012. 22(1): 第 53-9 頁；Sun, G.等人, *Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation.* Mol Cell Biol, 2010. 30(8): 第 1997-2005 頁；Adamo, A.、M.J. Barrero 及 J.C. Izpisua Belmonte, *LSD1 and pluripotency: a new player in the network*. Cell Cycle, 2011. 10(19): 第 3215-6 頁；Adamo, A.等人, *LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells*. Nat Cell Biol, 2011. 13(6): 第 652-9 頁)。詳言之，癌症幹細胞或癌症始原細胞具有一些促成癌細胞之異質性的多潛能幹細胞特性。此種特徵可導致癌細胞對諸如化學療法或放射療法之習知療法較具抗性，且接著在治療後產生復發(Clevers, H., *The cancer stem cell: premises, promises and challenges*. Nat Med, 2011. 17(3): 第 313-9 頁；Beck, B.及 C. Blanpain, *Unravelling cancer stem cell potential*. Nat Rev Cancer, 2013. 13(10): 第 727-38 頁)。據報導 LSD1 可在多種癌症中維持未分化之腫瘤始原細胞或癌症幹細胞表型(Zhang, X.等人, *Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells*. Cell Rep, 2013. 5(2): 第 445-57 頁；Wang, J.等人, *Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties*. Cancer Res, 2011. 71(23): 第 7238-49 頁)。急性骨髓性白血病(AML)為贅生性細胞之實例，該等贅生性細胞保持其一些較低程度分化之幹細胞樣表型或白血病幹細胞(LSC)潛能。包括基因表現陣列及利用新一代定序(ChIP-Seq)進行之染色質免疫沈澱的對 AML 細胞之分析揭露 LSD1 可調節涉及多個致

癌程序以維持 LSC 之一組基因(Harris, W.J.等人, *The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells.* Cancer Cell, 2012. 21(4): 第 473-87 頁；Schenk, T.等人, *Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia.* Nat Med, 2012. 18(4): 第 605-11 頁)。此等發現表明靶向具有幹細胞特性之癌症(諸如 AML)之 LSD1 抑制劑的潛在治療益處。

【0006】 在多種類型之癌症中頻繁地觀測到 LSD1 之過度表現，包括膀胱癌、NSCLC、乳癌、卵巢癌、神經膠質瘤、結腸直腸癌、肉瘤，包括軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤及橫紋肌肉瘤；神經母細胞瘤、前列腺癌、食道鱗狀細胞癌及乳頭狀甲狀腺癌。值得注意的是，研究發現 LSD1 之過度表現與臨床上具有侵襲性之癌症顯著相關，該等癌症例如復發性前列腺癌、NSCLC、神經膠質瘤、乳癌、結腸癌、卵巢癌、食道鱗狀細胞癌及神經母細胞瘤。在此等研究中，使用 LSD1 之小分子抑制劑阻斷 LSD1 基因表現或治療使癌細胞增殖減少及/或誘導細胞凋亡。參見例如 Hayami, S.等人, *Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogen esis through chromatin regulation in various cancers.* Int J Cancer, 2011. 128(3): 第 574-86 頁；Lv, T.等人, *Over-expression of LSD1 promotes proli feration, migration and invasion in non-small cell lung cancer.* PLoS One, 2012. 7(4): 第 e35065 頁；Serce, N.等人, *Elevated expression of LSD1 (L ysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast.* BMC Clin Pathol, 2012. 12: 第 13 頁；Lim, S.等人, *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly exp ressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressiv e biology.* Carcinogenesis, 2010. 31(3): 第 512-20 頁；Konovalov, S.及 I. G arcia-Bassets, *Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibi tors in ovarian cancer cell lines.* J Ovarian Res, 2013. 6(1): 第 75 頁；Sa reddy, G.R.等人, *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of*

gliomas. Oncotarget, 2013. 4(1): 第 18-28 頁；Ding, J.等人, *LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer*. Br J Cancer, 2013. 109(4): 第 994-1003 頁；Bennani-Baiti, I. M.等人, *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma*. Hum Pathol, 2012. 43(8): 第 1300-7 頁；Schulte, J.H.等人, *Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy*. Cancer Res, 2009. 69(5): 第 2065-71 頁；Crea, F.等人, *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer*. Mol Cancer, 2012. 11: 第 52 頁；Suikki, H.E.等人, *Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer*. Prostate, 2010. 70(8): 第 889-98 頁；Yu, Y.等人, *High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437(2): 第 192-8 頁；Kong, L.等人, *Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma*. Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): 第 499-503 頁。

【0007】 最近，報導藉由抑制 LSD1 活性來誘導 CD86 表現(Lynch, J.T.等人, *CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1*. Anal Biochem, 2013. 442(1): 第 104-6 頁)。CD86 表現為涉及抗腫瘤免疫反應之樹狀細胞(DC)成熟之標誌。值得注意的是，CD86 充當共刺激因子以活化 T 細胞增殖(Greaves, P.及 J.G. Gribben, *The role of B7 family molecules in hematologic malignancy*. Blood, 2013. 121(5): 第 734-44 頁；Chen, L.及 D.B. Flies, *Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition*. Nat Rev Immunol, 2013. 13(4): 第 227-42 頁)。

【0008】 除在癌症中起作用之外，LSD1 活性亦與病毒致病有關。特定而言，LSD1 活性似乎與病毒複製及病毒基因表現相關。舉例而言，LSD1 充當共活化因子以誘導各種類型之皰疹病毒自病毒立即早期基因進行基因

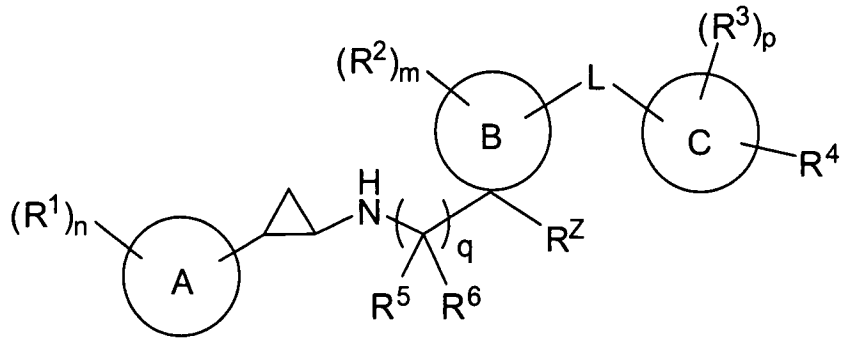
表現，該等皰疹病毒包括單純皰疹病毒(HSV)、水痘帶狀皰狀病毒(VZV)及β-皰疹病毒人類巨細胞病毒(Liang, Y.等人, *Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency*. Sci Transl Med, 2013. 5(167): 第 167ra5 頁；Liang, Y.等人, *Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency*. Nat Med, 2009. 15(11): 第 1312-7 頁)。在此配置中，LSD1 抑制劑藉由阻斷病毒複製及改變病毒相關之基因表現而顯示出抗病毒活性。

【0009】 新近之研究亦已顯示藉由基因缺失或藥理學干預來抑制 LSD1 可使類紅血球中之胎兒球蛋白基因表現增加(Shi, L.等人, *Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction*. Nat Med, 2013. 19(3): 第 291-4 頁；Xu, J.等人, *Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(16): 第 6518-23 頁)。對胎兒球蛋白基因之誘導潛在地在治療上有益於 β-球蛋白病之疾病，包括 β-地中海型貧血及鐮形血球貧血症，其中正常 β-球蛋白(成人血紅蛋白之組分)之產生受損(Sankaran, V.G.及 S.H. Orkin, *The switch from fetal to adult hemoglobin*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(1): 第 a011643 頁；Bauer, D.E.、S.C. Kamran 及 S.H. Orkin, *Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders*. Blood, 2012. 120(15): 第 2945-53 頁)。此外，LSD1 抑制作用可增強其他臨床上使用之療法，諸如羥基脲或阿紮胞苷(azacitidine)。此等藥劑可至少部分地藉由經由不同機制增加 γ-球蛋白基因表現來起作用。

【0010】 總之，LSD1 藉由改變組蛋白及非組蛋白蛋白質上之表觀遺傳標記來促使腫瘤產生。越來越多的資料已證實 LSD1 之基因缺失或藥理學干預在癌細胞中使改變之基因表現正常化，從而誘導向成熟細胞類型分化之程序，減少細胞增殖，以及促進細胞凋亡。因此，LSD1 抑制劑單獨或與公認之治療性藥物組合將有效治療與 LSD1 活性有關之疾病。

【發明內容】

【0011】　本發明尤其係關於式 I 之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成變數係如本文所定義。

【0012】　本發明進一步係關於一種醫藥組合物，其包含式 I 之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0013】　本發明進一步係關於一種抑制 LSD1 之方法，其包括使 LSD1 與式 I 化合物接觸。

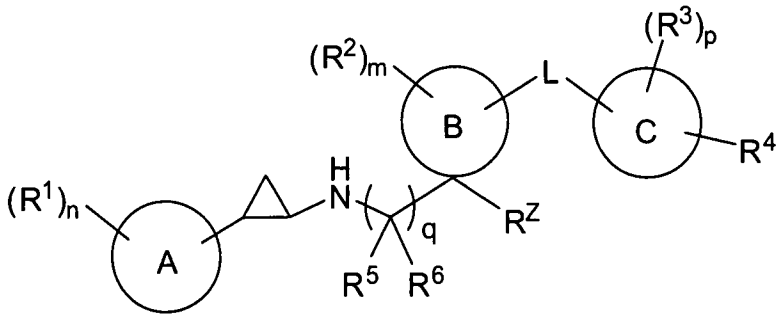
【0014】　本發明進一步係關於一種治療患者之 LSD1 介導之疾病的方法，其包括投與該患者治療有效量之式 I 化合物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0015】　本發明尤其提供 LSD1 抑制性化合物，諸如式 I 化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 C_{6-10} 芳基或包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基；

環 B 為包含碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 10 員雜環烷基；

環 C 為(1) C_{6-10} 芳基、(2) C_{3-10} 環烷基、(3)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、或(4)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基；

其中 L 係取代於環 B 中除環 B 中與 R^Z 鍵結之成環原子之外的任何成環原子上；

L 為 C_{1-4} 伸烷基、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^7-、O、NR^7、-$S(O)_2$-、-S(O)-或-$S(O)_2NR^7$-；

各 R^1 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$；

R^Z 為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、S(O)NR

$^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$或$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$及$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

各R^2係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、CN、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

其中各R^2係取代於環B中除環B中與R^Z鍵結之成環原子之外的任何成環原子上；

各R^3係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選

自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

R^4為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^5及R^6各自獨立地選自H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基及-(C_{1-4}烷基)-OR^{a4}；

R^7為H、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及R^{d3}係獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^c及 R^d連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c1}及 R^{d1}連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}$

R^{d4}，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員

至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

各 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4} 及 R^{e5} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

各 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

各 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

p 為 0、1、2 或 3；且

q 為 0、1 或 2；

其中當環 B 為 6 員雜環烷基，q 為 0 且 L 為 $S(O)_2$ 時，則環 C 不為噻吩基。

【0016】 在一些實施例中，其中當環 B 為 5 員至 6 員雜環烷基，A 為苯基，q 為 1 或 2，且 R^4 為鹵基、C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、5 員至 10 員雜芳基、CN、OR^{a3}、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 或 $S(O)_2R^{b3}$ 時，則 R^Z 不為 H 或 $C(O)OR^{a1}$。

【0017】 在一些實施例中，環 B 為包含碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 4 員至 7 員雜環烷基。

【0018】 在一些實施例中，環 B 為包含碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 10 員雜環烷基，其中該環 B 包含至少一個成環 N 原子。

【0019】 在一些實施例中，環 B 為包含碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 7 員雜環烷基，其中該環 B 包含至少一個成環 N 原子。

【0020】 在一些實施例中，環 B 為包含碳及 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 6 員雜環烷基環，其中該環 B 包含至少一個成環 N 原子。

【0021】 在一些實施例中，環 B 為氮雜環丁烷基或哌啶基環。

【0022】 在一些實施例中，環 B 為氮雜環丁烷基環。

【0023】 在一些實施例中，環 B 為哌啶環。

【0024】 在一些實施例中，環 C 結合至環 B 之成環 N 原子。

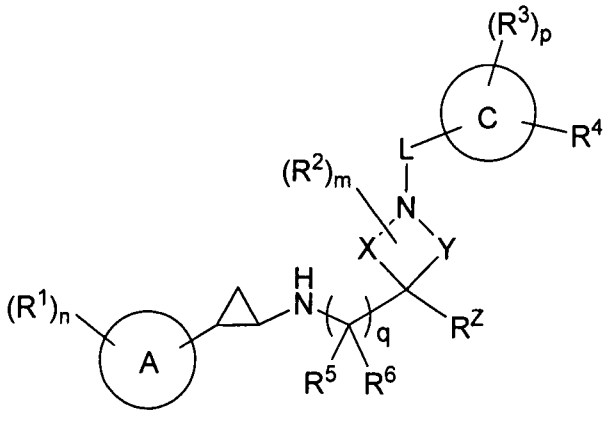
【0025】 在一些實施例中，環 A 為 C_{6-10} 芳基或具有碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基。

【0026】 在一些實施例中，環 B 為具有碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 10 員雜環烷基。

【0027】 在一些實施例中，環 C 為(1) C_{6-10} 芳基、(2) C_{3-10} 環烷基、(3) 具有碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、

或(4)具有碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基。

【0028】 在一些實施例中，本發明之化合物包括式 II 之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 C_{6-10} 芳基或包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基；

環 C 為(1) C_{6-10} 芳基、(2) C_{3-10} 環烷基、(3)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、或(4)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基；

X 為-CH_2-或-CH_2-CH_2-；

Y 為-CH_2-或-CH_2-CH_2-；

L 為 C_{1-4} 伸烷基、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^7-、O、NR^7、-$S(O)_2$-、-S(O)-或-$S(O)_2NR^7$-；

各 R^1 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷

基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$；

R^Z為H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$或$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$及$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

各R^2係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、CN、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

其中各 R^2 係取代於式 II 中含有 X 及 Y 之環中除與 R^Z 鍵結之成環碳原子之外的任何成環碳原子上；

各 R^3 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

R^4 為鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基

取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^5及R^6各自獨立地選自 H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基及-(C_{1-4}烷基)-OR^{a4}；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及R^{d3}係獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^c及R^d連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員

雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c1}及 R^{d1}連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c2}及 R^{d2}連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、

C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^{c3}及R^{d3}連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

各R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基，其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

或任何R^{c4}及R^{d4}連同其所連接之N原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；且

各R^{e}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}及R^{e5}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

各 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

各 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

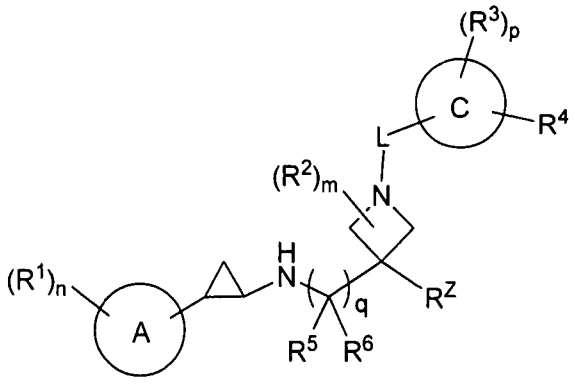
p 為 0、1、2 或 3；且

q 為 0、1 或 2；

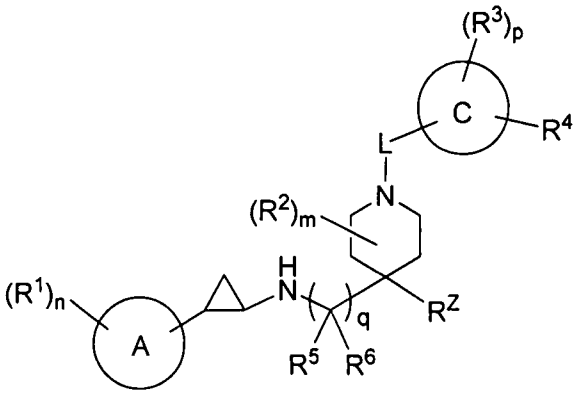
其中當 X 及 Y 均為-CH_2-CH_2-，q 為 0，且 L 為 $S(O)_2$ 時，則環 C 不為噻吩基。

【0029】 在一些實施例中，其中當 X 及 Y 中之一者為-CH_2-CH_2-且 X 及 Y 中之另一者為-CH_2-，A 為苯基，q 為 1 或 2，且 R^4 為鹵基、C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、5 員至 10 員雜芳基、CN、OR^{a3}、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 或 $S(O)_2R^{b3}$ 時，則 R^Z 不為 H 或 $C(O)OR^{a1}$。

【0030】 在一些實施例中，本發明之化合物包括式 IIIa 或 IIIb 之化合物：



IIIa



IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 C_{6-10} 芳基或包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基；

環 C 為(1) C_{6-10} 芳基、(2) C_{3-10} 環烷基、(3)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、或(4)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基；

L 為 C_{1-4} 伸烷基、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^7-、O、NR^7、-$S(O)_2$-、-S(O)-或-$S(O)_2NR^7$-；

各 R^1 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$ 及 S(O)

$_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$；

R^Z 為 H、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

各 R^2 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、CN、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$ 及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)$

R^{b5}、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

其中各R^2係取代於式IIIa中所描繪之氮雜環丁烷環或式IIIb中所描繪之哌啶環中除與R^Z鍵結之成環碳原子之外的任何成環碳原子上；

各R^3係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

R^4為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷

基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^5及R^6各自獨立地選自 H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基及-(C_{1-4}烷基)-OR^{a4}；

R^7為 H 或C_{1-4}烷基；

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及R^{d3}係獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^c及R^d連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)$

$NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}$

R^{d4}，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c3} 及 R^{d3} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

各 R^{a4}、R^{b4}、R^{c4} 及 R^{d4} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、

C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

各R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}及R^{e5}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

各R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$及$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

各R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}及R^{d6}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基，其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

各R^{e6}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

m為0、1或2；

n為0、1、2或3；

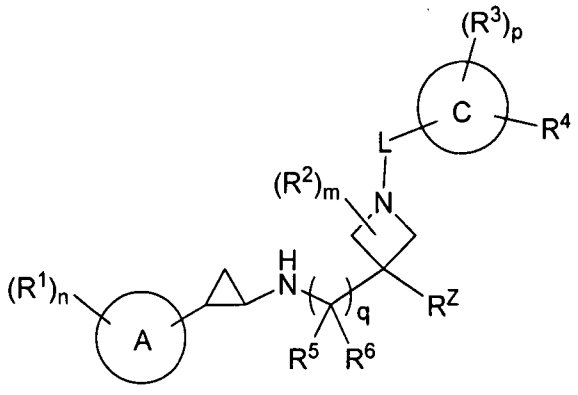
p為0、1、2或3；且

q為0、1或2；

其中在式IIIb中，當q為0且L為$S(O)_2$時，則環C不為噻吩基。

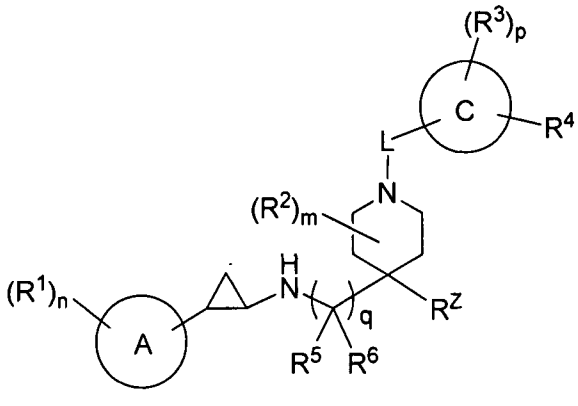
【0031】 在一些實施例中，在式IIIb中，當A為苯基，q為1或2且R^4為鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、5員至10員雜芳基、CN、OR^{a3}、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$或$S(O)_2R^{b3}$時，則R^Z不為H或$C(O)OR^{a1}$。

【0032】 在一些實施例中，本發明之化合物具有式IIIa：



IIIa。

【0033】 在一些實施例中，本發明之化合物具有式 IIIb：



IIIb。

【0034】 在一些實施例中，q 為 0。

【0035】 在一些實施例中，q 為 1。

【0036】 在一些實施例中，環 A 為苯基。

【0037】 在一些實施例中，n 為 0。

【0038】 在一些實施例中，n 為 1。

【0039】 在一些實施例中，n 為 2。

【0040】 在一些實施例中，各 R^1 係獨立地選自鹵基及-O-(C_{1-6}烷基)。

【0041】 在一些實施例中，各 R^1 係獨立地選自 F 及甲氧基。

【0042】 在一些實施例中，R^5 及 R^6 兩者均為 H。

【0043】 在一些實施例中，R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4}烷基。

【0044】 在一些實施例中，R^5 為 H 且 R^6 為甲基。

【0045】 在一些實施例中，L 為-$(CH_2)_r$-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^7-或-$S(O)_2$-，其中 r 為 1、2、3 或 4。

【0046】 在一些實施例中，L 為-CH_2-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NH-

或-$S(O)_2$-。

【0047】 在一些實施例中，L 為-$(CH_2)_r$-、-C(=O)-、-C(=O)NR^7-或-$S(O)_2$-，其中 r 為 1、2、3 或 4。

【0048】 在一些實施例中，L 為-CH_2-、-C(=O)-、-C(=O)NH-或-$S(O)_2$-。

【0049】 在一些實施例中，L 為-CH_2-。

【0050】 在一些實施例中，L 為-C(=O)-。

【0051】 在一些實施例中，L 為-$S(O)_2$-。

【0052】 在一些實施例中，環 C 為苯基。

【0053】 在一些實施例中，環 C 為單環 C_{3-7} 環烷基。

【0054】 在一些實施例中，環 C 為環戊基。

【0055】 在一些實施例中，環 C 為環丁基。

【0056】 在一些實施例中，環 C 為環丙基。

【0057】 在一些實施例中，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 5 員或 6 員雜芳基。

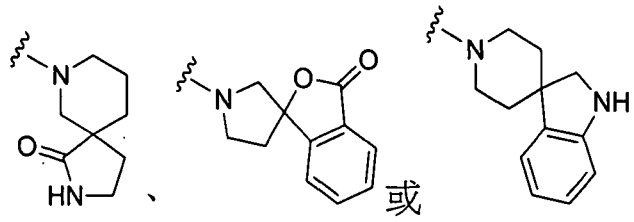
【0058】 在一些實施例中，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 6 員雜芳基。

【0059】 在一些實施例中，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基。

【0060】 在一些實施例中，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 7 員雜環烷基。

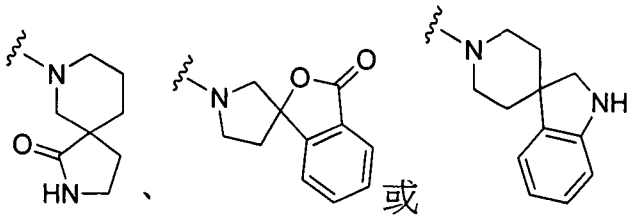
【0061】 在一些實施例中，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 6 員雜環烷基。

【0062】 在一些實施例中，環 C 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、咪唑基、嗒嗪基、吡唑基、嘧啶基、苯基、吡啶基、噠啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、氮雜環丁烷基、



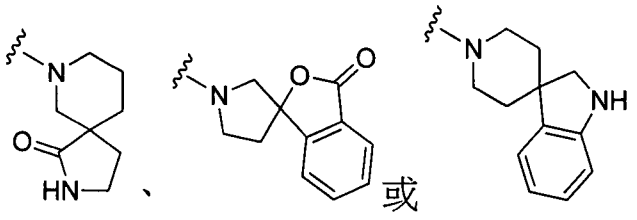
、 或 。

【0063】 在一些實施例中，環 C 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、嘧啶基、苯基、吡啶基、噠啶基、四氫呋喃基、



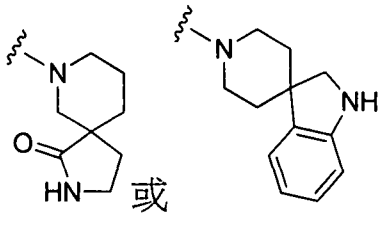
或 。

【0064】 在一些實施例中，環 C 為苯基、吡啶基、噠啶基、四氫呋喃基、



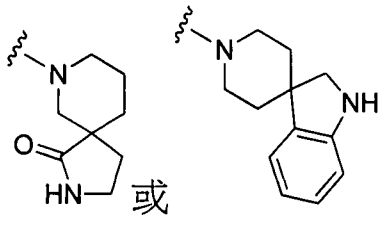
或 。

【0065】 在一些實施例中，環 C 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、嘧啶基、苯基、噠啶基、吡咯啶基、氮雜環丁烷基、



或 。

【0066】 在一些實施例中，環 C 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、嘧啶基、苯基、噠啶基、



或 。

【0067】 在一些實施例中，R^4 為 C_{1-6} 烷基、鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、CN、OR^{a3}、$NR^{c3}R^{d3}$ 或 $C(O)OR^{a3}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a}$

^{3}、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

【0068】 在一些實施例中，R^4為鹵基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、CN、OR^{a3}或$C(O)OR^{a3}$，其中該C_{6-10}芳基及C_{3-10}環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

【0069】 在一些實施例中，R^4為F、CF_3、苯基、經羥基取代之環己基、CN、OCH_3、OCF_3或COOH。

【0070】 在一些實施例中，R^4為$C(O)OR^{a3}$。

【0071】 在一些實施例中，各R^3係獨立地選自鹵基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、CN、OR^{a2}及$C(O)OR^{a2}$，其中該C_{6-10}芳基及C_{3-10}環烷基各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

【0072】 在一些實施例中，p為0。

【0073】 在一些實施例中，p為1。

【0074】 在一些實施例中，R^Z為H、C_{1-4}烷基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-或(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-4}烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-及(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經CN、鹵基、OR^{a1}、$C(O)OR^{a1}$或C_{1-4}氰基烷基取代。

【0075】 在一些實施例中，R^Z為H、C_{1-4}烷基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-4}烷基及C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-各自視情況經CN、鹵基、OR^{a1}或C_{1-4}

氰基烷基取代。

【0076】 在一些實施例中，R^Z 為 C_{1-4} 烷基。

【0077】 在一些實施例中，R^Z 為經氟或氰甲基取代之 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-。

【0078】 在一些實施例中，R^Z 為經甲氧基或 CN 取代之 C_{1-4} 烷基。

【0079】 在一些實施例中，R^Z 為經甲氧基或 F 取代之(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-。

【0080】 在一些實施例中，R^Z 為 H、甲基、氰甲基、甲氧基甲基、4-氟苯基甲基或 4-(氰甲基)苯基甲基。

【0081】 在一些實施例中，R^Z 為 H、甲基、氰甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、4-氟苯基甲基、3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基甲基、3-羧基苯基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、4-氰基-2-氟苯甲基、(苯甲氧基)甲基、(環丁基甲氧基)甲基、(環己氧基)甲基、(5-氟吡啶-2-基)甲基、4-甲氧基苯基甲基、(2-氟苯氧基)甲基、(3-氟苯氧基)甲基、(2-氰基苯氧基)甲基、(3-氰基苯氧基)甲基、(4-氰基苯氧基)甲基、(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基、(5-氟吡啶-2-基)氧基甲基、(5-氟嘧啶-2-基)氧基甲基、(3-氟吡啶-2-基)氧基甲基、(6-(甲胺基羰基)吡啶-3-基)氧基甲基、(6-(甲胺基羰基)吡啶-2-基)氧基甲基或 4-(氰甲基)苯基甲基。

【0082】 在一些實施例中，R^Z 為 H 或經 CN 取代之 C_{1-4} 烷基。

【0083】 在一些實施例中，R^Z 為氰甲基。

【0084】 在一些實施例中，R^Z 為甲氧基甲基。

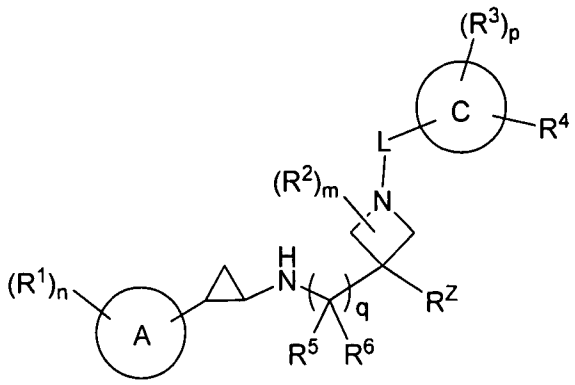
【0085】 在一些實施例中，R^Z 為 H。

【0086】 在一些實施例中，R^Z 為鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、S(O)

R^{b1}、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$。

【0087】 在一些實施例中，m 為 0。

【0088】 在一些實施例中，本發明之化合物為式 IIIa 之化合物：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 C_{6-10} 芳基或包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基；

環 C 為(1) C_{6-10} 芳基、(2) C_{3-10} 環烷基、(3)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、或(4)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基；

L 為 C_{1-4} 伸烷基、-C(=O)-、-C(=O)O-、$-C(=O)NR^7$-、O、NR^7、$-S(O)_2$-、-S(O)-或$-S(O)_2NR^7$-；

各 R^1 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4

員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$；

R^Z為 H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$或$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$及$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

各 R^2係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、CN、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}$

R^{d5}、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

其中各R^2係取代於式IIIa中所描繪之氮雜環丁烷環或式IIIb中所描繪之哌啶環中除與R^Z鍵結之成環碳原子之外的任何成環碳原子上；

各R^3係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$及$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

R^4為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、

$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^5及R^6各自獨立地選自H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基及-(C_{1-4}烷基)-OR^{a4}；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及R^{d3}係獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^c及R^d連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取

代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6

員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^{c3}及R^{d3}連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

各R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基，其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}

鹵烷氧基；

或任何 R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之 N 原子一起形成 3 員、4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4} 及 R^{e5} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

各 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

各 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

p 為 0、1、2 或 3；且

q 為 0、1 或 2。

【0089】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，q 為 1。

【0090】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，環 A 為苯基。

【0091】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，n 為 0。

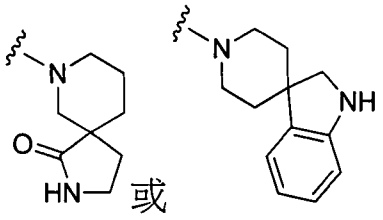
【0092】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，R^5 及 R^6 兩者均為 H。

【0093】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，L 為-CH_2-、-C(=O)-、-C(=O)NH-或-$S(O)_2$-。

【0094】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，環 C 為苯基。

【0095】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基。

【0096】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，環 C 為苯基、哌啶基、



或

。

【0097】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，環 C 為苯基。

【0098】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，R^4 為 C_{1-6} 烷基、鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、CN、OR^{a3}、$NR^{c3}R^{d3}$ 或 $C(O)OR^{a3}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

【0099】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，R^4 為鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、CN、OR^{a3} 或 $C(O)OR^{a3}$，其中該 C_{6-10} 芳基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

【0100】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，p 為 0。

【0101】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，p 為 1。

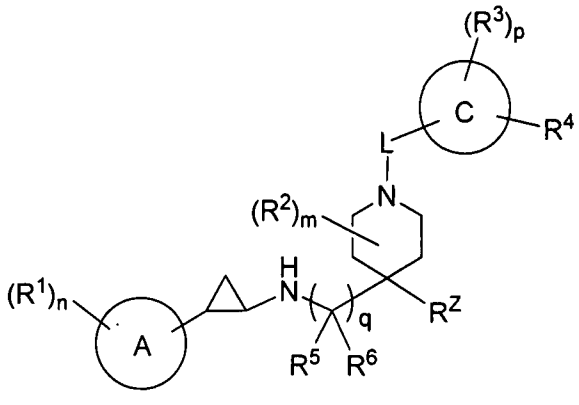
【0102】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式 IIIa，R^Z 為 H、

C_{1-4}烷基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-4}烷基及C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-各自視情況經CN、鹵基、OR^{a1}或C_{1-4}氰基烷基取代。

【0103】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式IIIa，R^Z為H。

【0104】 在一些實施例中，其中該等化合物具有式IIIa，m為0。

【0105】 在一些實施例中，本發明之化合物為式IIIb之化合物：



IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為C_{6-10}芳基或包含碳及1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

環C為(1) C_{6-10}芳基、(2) C_{3-10}環烷基、(3)包含碳及1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基、或(4)包含碳及1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子的4員至20員雜環烷基；

L為C_{1-4}伸烷基、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^7-、O、NR^7、-$S(O)_2$-、-S(O)-或-$S(O)_2NR^7$-；

各R^1係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷

基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$；

R^Z為鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$或$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$及$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

各R^2係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、CN、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

其中各 R^2 係取代於式 IIIa 中所描繪之氮雜環丁烷環或式 IIIb 中所描繪之哌啶環中除與 R^Z 鍵結之成環碳原子之外的任何成環碳原子上；

各 R^3 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；

R^4 為鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基

取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^5及R^6各自獨立地選自 H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基及-(C_{1-4}烷基)-OR^{a4}；

R^7為H或C_{1-4}烷基；

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及R^{d3}係獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^c及R^d連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員

雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c1} 及 R^{d1} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、3 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何 R^{c2} 及 R^{d2} 連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基及 5 員至 6 員雜芳基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、

C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^{c3}及R^{d3}連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

各R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基，其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

或任何R^{c4}及R^{d4}連同其所連接之N原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

各R^{e}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}及R^{e5}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

各 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

各 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

p 為 0、1、2 或 3；且

q 為 0、1 或 2；

其中在式 IIIb 中，當 q 為 0 且 L 為 $S(O)_2$ 時，則環 C 不為噻吩基。

【0106】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，q 為 1。

【0107】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 A 為苯基。

【0108】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，n 為 0。

【0109】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，n 為 1。

【0110】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，n 為 2。

【0111】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，各 R^1 係獨立地選自鹵基及-O-(C_{1-6} 烷基)。

【0112】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，各 R^1 係獨立地選自 F 及甲氧基。

【0113】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^5 及 R^6 兩者均為 H。

【0114】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^5 及 R^6 各自

獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基。

【0115】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^5 為 H 且 R^6 為甲基。

【0116】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，L 為-CH_2-。

【0117】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，L 為-C(=O)-。

【0118】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，L 為-$S(O)_2$-。

【0119】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為苯基。

【0120】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為單環 C_{3-7} 環烷基。

【0121】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0122】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 5 員或 6 員雜芳基。

【0123】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為吡唑基、咪唑基、嘧啶基或嗒嗪基。

【0124】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 6 員雜環烷基。

【0125】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為哌啶基、吡咯啶基、氮雜環丁烷基或哌嗪基。

【0126】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，環 C 為哌啶基、吡咯啶基或哌嗪基。

【0127】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^4 為 C_{1-6} 烷基、鹵基、$NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、CN、-(C_{1-6} 烷基)-CN、-OR^{a3} 或-(C_{1-6} 烷基)-OR^{a3}。

【0128】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^4 為 C_{1-6} 烷基、鹵基、$NR^{c3}R^{d3}$ 或 $C(O)OR^{a3}$。

【0129】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^4 為 $C(O)OR^{a3}$。

【0130】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，p 為 0。

【0131】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為 C_{1-4} 烷基、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-或 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-4} 烷基、(5

員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及 C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-各自視情況經 CN、鹵基、OR^{a1}、$C(O)OR^{a1}$ 或 C_{1-4}氰基烷基取代。

【0132】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為 C_{1-4}烷基或 C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-，其中該 C_{1-4}烷基及 C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-各自視情況經 CN、鹵基、OR^{a1} 或 C_{1-4}氰基烷基取代。

【0133】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為 C1-4 烷基。

【0134】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為經氟或氰甲基取代之 C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-。

【0135】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為經甲氧基或 CN 取代之 C_{1-4}烷基。

【0136】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為經甲氧基或 F 取代之(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-。

【0137】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為甲基、氰甲基、甲氧基甲基、4-氟苯基甲基或 4-(氰甲基)苯基甲基。

【0138】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，R^Z 為甲基、氰甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、4-氟苯基甲基、3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基甲基、3-羧基苯基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、4-氰基-2-氟苯甲基、(苯甲氧基)甲基、(環丁基甲氧基)甲基、(環己氧基)甲基、(5-氟吡啶-2-基)甲基、4-甲氧基苯基甲基、(2-氟苯氧基)甲基、(3-氟苯氧基)甲基、(2-氰基苯氧基)甲基、(3-氰基苯氧基)甲基、(4-氰基苯氧基)甲基、(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基、(5-氟吡啶-2-基)氧基甲基、(5-氟嘧啶-2-基)氧基甲基、(3-氟吡啶-2-基)氧基甲基、(6-(甲胺基羰基)吡啶-3-基)氧基甲基、(6-(甲胺基羰基)吡啶-2-基)氧基甲基或 4-(氰甲基)苯基甲基。

【0139】 在一些實施例中，其中該化合物具有式 IIIb，m 為 0。

【0140】 在一些實施例中，該化合物關於式 I (或式 II、IIIa 及 IIIb 中之任一者)中所描繪之經二取代之環丙基具有反式組態。

【0141】 在式 I、II、IIIa 或 IIIb 之化合物之一些實施例中，連接至環 A 之環丙基上之碳原子的立體組態為 *R* 型，且連接至 NH 鍵聯之環丙基上

之碳原子的立體組態為 *S* 型。

【0142】 在式 I、II、IIIa 或 IIIb 之化合物之一些實施例中，連接至環 A 之環丙基上之碳原子的立體組態為 *S* 型，且連接至 NH 鍵聯之環丙基上之碳原子的立體組態為 *R* 型。

【0143】 在式 I、II、IIIa 或 IIIb 之化合物之一些實施例中，連接至環 A 之環丙基上之碳原子的立體組態為 *R* 型，且連接至 NH 鍵聯之環丙基上之碳原子的立體組態為 *R* 型。

【0144】 在式 I、II、IIIa 或 IIIb 之化合物之一些實施例中，連接至環 A 之環丙基上之碳原子的立體組態為 *S* 型，且連接至 NH 鍵聯之環丙基上之碳原子的立體組態為 *S* 型。

【0145】 在一些實施例中，各 R^a、R^b、R^c 及 R^d 係獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$。

【0146】 在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷

基-視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$。

【0147】 在一些實施例中，各 R^{a3}、R^{b3}、R^{c3} 及 R^{d3} 係獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$。

【0148】 在一些實施例中，各 R^a、R^b、R^c 及 R^d 係獨立地選自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基。

【0149】 在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1} 及 R^{d1} 係獨立地選自 H、

C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該 C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及 C_{1-4}鹵烷氧基。

【0150】 在一些實施例中，各 R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及 R^{d3}係獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該 C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及 C_{1-4}鹵烷氧基。

【0151】 在一些實施例中，各 R^{a}、R^{b}、R^{c}及 R^{d}係獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0152】 在一些實施例中，各 R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}及 R^{d1}係獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0153】 在一些實施例中，各 R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及 R^{d3}係獨立地選自 H 及 C_{1-6}烷基。

【0154】 應瞭解的是，為清楚起見描述於各別實施例之上下文中的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單個實施例中。反之，為簡潔起見描述於單個實施例之上下文中的本發明之各種特徵亦可單獨地或以任何適合之子組合形式提供。

【0155】 除非另外指示，否則本文中所描繪之任何結構或式中穿過環部分之懸浮鍵意欲展示該鍵可連接於環部分之任何成環原子。舉例而言，

在式 I 中之環 A 為萘基的情況下，若存在 R^1 取代基，則該 R^1 取代基可取代於形成萘基之兩個環中之任一者上。

【0156】 對於鍵聯基團 L，列為 L 之選擇的基團並不意欲具有方向性。舉例而言，當 L 為-C(=O)NR^7-時，其意謂包括-C(=O)NR^7-及-NR^7C(=O)-兩者。

【0157】 如本文所用之片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。如本文所用之術語「經取代」意謂氫原子經移除且經取代基置換。應瞭解，在既定原子處之取代由化合價限制。在整個定義中，術語「C_{i-j}」表示包括端點在內之範圍，其中 i 及 j 為整數且表示碳數。實例包括 C_{1-4}、C_{1-6} 及其類似表述。

【0158】 術語「z 員」(其中 z 為整數)通常描述部分中成環原子之數目，其中成環原子之數目為 z。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之實例，吡唑基為 5 員雜芳基環之實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之實例。

【0159】 術語「碳」係指一或多個碳原子。

【0160】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 烷基」係指可為直鏈或分支鏈之具有 i 至 j 個碳之飽和烴基。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6 個碳原子或 1 至 4 個碳原子、或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基之化學基團。

【0161】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 伸烷基」係指可為直鏈或分支鏈之具有 i 至 j 個碳之飽和鍵聯(例如二價)烴基。在一些實施例中，伸烷基含有 1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)諸如亞甲基、伸乙基、1,1-伸乙基、1,2-伸乙基、1,3-伸丙基、1,2-伸丙基、1,1-伸丙基、伸異丙基及其類似基團之化學基團。

【0162】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有 i 至 j 個碳。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基及丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)。在一些實施例中，烷

基具有 1 至 3 個碳原子。

【0163】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「C_{i-j} 烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有 i 至 j 個碳之不飽和烴基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0164】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「C_{i-j} 炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵且具有 i 至 j 個碳之不飽和烴基。例示性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。

【0165】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 烷胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。例示性烷胺基包括甲胺基、乙胺基及其類似基團。

【0166】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「二-C_{i-j}-烷胺基」係指式-N(烷基)$_2$ 之基團，其中該兩個烷基各自獨立地具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，二烷基胺基為-N(C_{1-4} 烷基)$_2$，諸如二甲胺基或二乙胺基。

【0167】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 烷基硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，烷基硫基為 C_{1-4} 烷基硫基，諸如甲硫基或乙硫基。

【0168】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「胺基」係指式-NH_2 之基團。

【0169】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「芳基」係指單環或多環(例如具有 2 個稠合環)芳族烴，諸如(但不限於)苯基、1-萘基、2-萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基為 C_{6-10} 芳基。在一些實施例中，芳基為萘環或苯環。在一些實施例中，芳基為苯基。

【0170】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係

指基團-C(O)-。

【0171】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 氰基烷基」係指經 CN 基團取代之烷基。

【0172】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 環烷基」係指具有 i 至 j 個成環碳原子之非芳族環狀烴部分，其可視情況含有一或多個伸烯基作為環結構之一部分。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)環系統。在環烷基之定義中亦包括具有一或多個與環烷基環稠合(亦即共同具有一鍵)之芳環的部分，例如環戊烷、環戊烯、環己烷之苯并衍生物及其類似物。環烷基之一或多個成環碳原子可經氧化以形成羰基鍵。在一些實施例中，環烷基為 C_{3-10} 環烷基、C_{3-7} 環烷基或 C_{5-6} 環烷基。例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片烷基、降蒎基、降莕基及其類似基團。其他例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0173】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「C_{i-j} 鹵烷氧基」係指具有 i 至 j 個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。例示性鹵烷氧基為 OCF_3。另一例示性鹵烷氧基為 $OCHF_2$。在一些實施例中，鹵烷氧基僅為氟化的。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷氧基為 C_{1-4} 鹵烷氧基。

【0174】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「鹵基」係指選自 F、Cl、I 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，「鹵基」係指選自 F、Cl 或 Br 之鹵素原子。在一些實施例中，鹵基取代基為 F。

【0175】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至 2s+1 個可相同或不同之鹵素原子之烷基，其中「s」為烷基中碳原子之數目，其中烷基具有 i 至 j 個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基僅為氟化的。在一些實施例中，鹵烷基為氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。在一些實施例中，鹵烷基為三氟甲基。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。

【0176】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜芳基」係指單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)芳族雜環部分，其具有一或

多個選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 1、2、3 或 4 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 1、2 或 3 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 1 或 2 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基具有 1 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為 5 員至 10 員或 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為 5 員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為 6 員雜芳基。當雜芳基含有多於一個雜原子環成員時，該等雜原子可相同或不同。雜芳基之環中之氮原子可經氧化以形成 N-氧化物。例示性雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡咯基、吡唑基、唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基、四唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基、三嗪基及其類似基團。

【0177】 5 員雜芳基為具有五個成環原子之雜芳基，其中一或多個成環原子獨立地選自 N、O 及 S。在一些實施例中，5 員雜芳基具有 1、2 或 3 個雜原子環成員。在一些實施例中，5 員雜芳基具有 1 或 2 個雜原子環成員。在一些實施例中，5 員雜芳基具有 1 個雜原子環成員。例示性成環成員包括 CH、N、NH、O 及 S。例示性五員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及 1,3,4-噁二唑基。

【0178】 6 員雜芳基為具有六個成環原子之雜芳基，其中一或多個成環原子為 N。在一些實施例中，6 員雜芳基具有 1、2 或 3 個雜原子環成員。在一些實施例中，6 員雜芳基具有 1 或 2 個雜原子環成員。在一些實施例中，6 員雜芳基具有 1 個雜原子環成員。例示性成環成員包括 CH 及 N。例示性六員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及嗒嗪基。

【0179】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「雜環烷基」係指非芳族雜環系統，其可視情況含有一或多個不飽和基團作為環結構之一部分，且其具有至少一個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1、2、3 或 4 個雜原子環成員。在一些實施例

中，雜環烷基具有 1、2 或 3 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 或 2 個雜原子環成員。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 個雜原子環成員。當雜環烷基在環中含有多於一個雜原子時，該等雜原子可相同或不同。例示性成環成員包括 CH、CH_2、C(O)、N、NH、O、S、S(O)及 $S(O)_2$。雜環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠合環)環系統，包括螺環系統。在雜環烷基之定義中亦包括具有一或多個與非芳環稠合(亦即共同具有一鍵)之芳環的部分，例如 1,2,3,4-四氫-喹啉、二氫苯并呋喃及其類似物。雜環烷基之環中之碳原子或雜原子可經氧化以形成羰基、亞磺醯基或磺醯基(或其他氧化鍵)或氮原子可經四級銨化。在一些實施例中，雜環烷基為 5 員至 10 員、4 員至 10 員、4 員至 7 員、5 員或 6 員雜環烷基。雜環烷基之實例包括 1,2,3,4-四氫-喹啉基、二氫苯并呋喃基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基及哌喃基。

【0180】 本文所述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立構中心)。除非另外指示，否則諸如對映異構體及非對映異構體之所有立體異構體皆為所欲的。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自光學不活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由拆分外消旋混合物或藉由立體選擇性合成來製備。烯烴、C=N 雙鍵及其類似物之多種幾何異構體亦可存在於本文所述之化合物中，且所有該等穩定異構體係涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構體已有所描述且可以異構體之混合物形式或分開之異構形式分離出。

【0181】 當本發明之化合物含有對掌性中心時，該等化合物可為任何可能之立體異構體。在具有單個對掌性中心之化合物中，對掌性中心之立體化學可為(R)型或(S)型。在具有兩個對掌性中心之化合物中，該等對掌性中心之立體化學可各自獨立地為(R)型或(S)型，因此該等對掌性中心之組態可為(R)型及(R)型；(R)型及(S)型；(S)型及(R)型；或(S)型及(S)型。在具有三個對掌性中心之化合物中，該三個對掌性中心各自之立體化學可各自獨立地為(R)型或(S)型，因此該等對掌性中心之組態可為(R)型、(R)型及(R)型；(R)型、(R)型及(S)型；(R)型、(S)型及(R)型；(R)型、(S)型及(S)型；(S)

型、(R)型及(R)型；(S)型、(R)型及(S)型；(S)型、(S)型及(R)型；或(S)型、(S)型及(S)型。

【0182】 可藉由此項技術中已知之多種方法中之任一者對化合物之外消旋混合物進行拆分。例示性方法包括使用對掌性拆分酸進行分級再結晶，該對掌性拆分酸為具有光學活性之成鹽有機酸。適用於分級再結晶法之拆分劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸(諸如 β-樟腦磺酸)之 D 型及 L 型形式。其他適用於分級結晶法之拆分劑包括 α-甲基苯甲胺(例如 *S* 型及 *R* 型形式、或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物之立體異構純形式。

【0183】 亦可藉由在填充有光學活性拆分劑(例如二硝基苯甲醯基苯甘胺酸)之管柱上進行溶離來對外消旋混合物進行拆分。適合之溶離溶劑組合物可由熟習此項技術者確定。

【0184】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵之對換以及質子之并行遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構體，其為具有相同之實驗式及總電荷之異構質子化狀態。例示性質子轉移互變異構體包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對及質子可佔據雜環系統之兩個或多於兩個位置之環狀形式，例如 1H-咪唑及 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三唑、1H-異吲哚及 2H-異吲哚、以及 1H-吡唑及 2H-吡唑。互變異構形式可保持平衡或藉由適當取代而在空間上鎖定成一種形式。

【0185】 本發明之化合物亦可包括中間物或最終化合物中存在之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序，但質量數不同之彼等原子。

【0186】 如本文所用之術語「化合物」意欲包括所描繪之結構的所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。除非另外說明，否則在本文中藉由名稱或結構識別為一種特定之互變異構形式的化合物意欲包括其他互變異構形式(例如在嘌呤環之狀況下，除非另外指示，否則當化合物名稱或結構具有 9H 互變異構體時，應瞭解，亦涵蓋 7H 互變異構體)。

【0187】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可連同諸如水及溶劑之其他物質一起存在(例如水合物及溶劑合物)或可經分離。

【0188】 在一些實施例中，本發明之化合物或其鹽實質上經分離。「實質上分離」意謂該化合物至少部分地或實質上自形成其或偵測到其之環境中分離。部分分離可包括例如富含本發明之化合物的組合物。實質性分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%之本發明化合物或其鹽的組合物。分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

【0189】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，與合理利益/風險比相稱之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0190】 如本文所用之措辭「環境溫度」及「室溫」在此項技術中有所瞭解，且一般係指溫度，例如反應溫度約為進行反應之室內的溫度，例如約 20℃至約 30℃之溫度。

【0191】 本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中藉由使存在之酸或鹼部分轉化成其鹽形式來修飾母化合物。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)諸如胺之鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒之無機酸或有機酸形成之母化合物的習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可由含有鹼性或酸性部分之母化合物，藉由習知化學方法來合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，非水性介質，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(MeCN)較佳。適合之鹽的清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), 第 1418 頁；Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*(1), 1-19；及 Stahl 等人,

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)中。

【0192】 在本文中可使用以下縮寫：AcOH (乙酸)；Ac_2O (乙酸酐)；aq. (水性)；atm. (大氣壓)；Boc (第三丁氧羰基)；BOP (六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)叁(二甲胺基)鏻)；br (寬)；Cbz (羧基苯甲基)；calc. (計算值)；d (雙峰)；dd (雙二重峰)；DBU (1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯)；DCM (二氯甲烷)；DIAD (*N*,*N*'-二異丙基疊氮基二甲酸酯)；DIEA (N,N-二異丙基乙胺)；DIPEA (*N*,*N*-二異丙基乙胺)；DMF (*N*,*N*-二甲基甲醯胺)；EA (乙酸乙酯)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；g (公克)；h (小時)；HATU (六氟磷酸 *N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲鎓)；HCl (鹽酸)；HPLC (高效液相層析)；Hz (赫茲)；J (偶合常數)；LCMS (液相層析-質譜分析)；m (多重峰)；M (莫耳濃度)；*m*CPBA (3-氯過氧苯甲酸)；MS (質譜分析)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；min.(分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；N (當量濃度)；nM (奈莫耳濃度)；NMP (N-甲基吡咯啶酮)；NMR (核磁共振譜法)；OTf (三氟甲烷磺酸酯基)；Ph (苯基)；pM (皮莫耳濃度)；RP-HPLC (逆相高效液相層析)；s (單峰)；t (三重峰或第三)；TBS (第三丁基二甲基矽烷基)；tert (第三)；tt (參三重峰)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳濃度)；wt% (重量百分比)。

合成

【0193】 本發明之化合物(包括其鹽)可使用已知之有機合成技術來製備且可根據多種可能之合成途徑中之任一者來合成。

【0194】 製備本發明之化合物的反應可在適合之溶劑中進行，該等適合之溶劑可容易地由熟習有機合成技術者來選擇。適合之溶劑可在進行反應之溫度下與起始物質(反應物)、中間物或產物實質上不反應，該等溫度例如可在溶劑之凝固溫度至溶劑之沸點溫度範圍內之溫度。既定反應可在一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中進行。視特定之反應步驟而定，適用於特定反應步驟之溶劑可由熟習此項技術者來選擇。

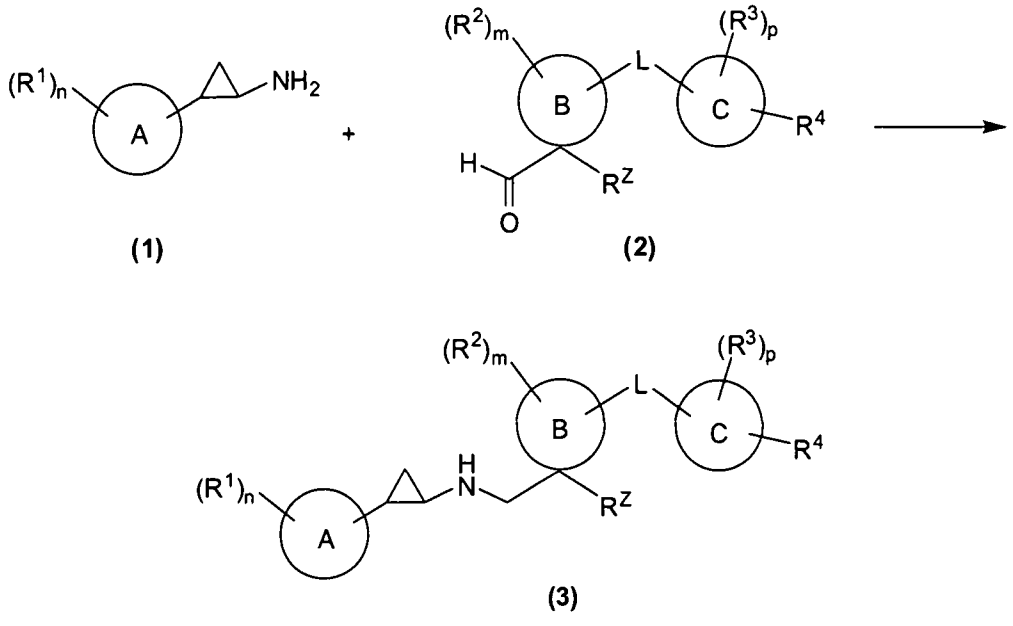
【0195】 本發明化合物之製備可涉及對各種化學基團之保護及脫除保護基。對保護及脫除保護基之需要及對適當之保護基的選擇可容易地由

熟習此項技術者確定。保護基之化學可見於例如 P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, Wiley & Sons, Inc., New York (2006)中，該出版物以全文引用之方式併入本文中。合成流程中之保護基通常由「PG」表示。

【0196】 可根據此項技術中已知之任何適合之方法來監測反應。舉例而言，產物形成可藉由光譜學方式，諸如核磁共振譜法(例如 ^{1}H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度測定法(例如 UV-可見光)、質譜分析，或藉由層析法，諸如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜分析(LCMS)或薄層層析(TLC)來監測。化合物可由熟習此項技術者藉由多種方法來純化，該等方法包括高效液相層析(HPLC)(「*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*」, Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883，該文獻以全文引用之方式併入本文中)及正相二氧化矽層析。

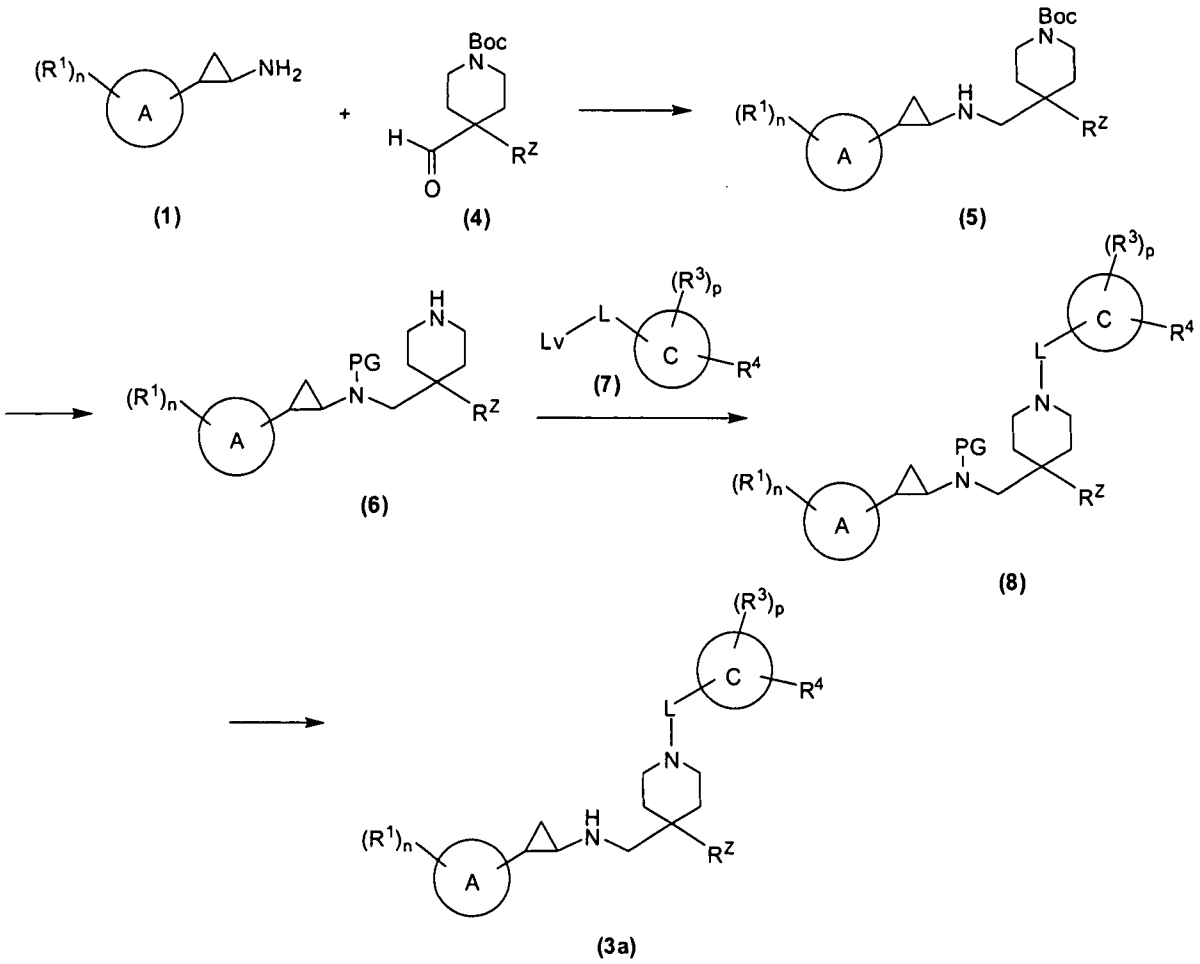
【0197】 式 **3** 之化合物可藉由**流程 1** 中概述之方法來製備。可在諸如 DCM 之適合之溶劑中，使用諸如(但不限於)三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑，視情況在諸如乙酸之酸存在下使式 **1** 之化合物與式 **2** 之醛進行還原胺化，得到式 **3** 之化合物。若化合物 **1** 或 **2** 中之任何官能基經保護以避免任何副反應，則可進行後續之脫除保護基步驟以獲得式 **3** 之最終產物。脫除保護基條件可見於文獻中或詳述於下文所述之特定實例中。式 **1** 或 **2** 之起始物質為市售可得的，或可如本文所述來製備，或遵循文獻中所揭示之方法來製備。

流程 1



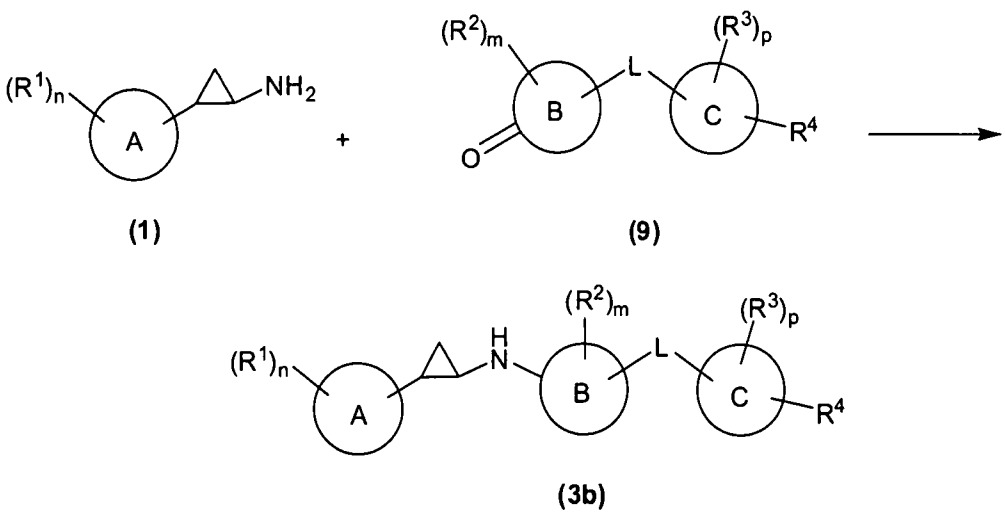
【0198】 或者，可使用如**流程 2** 中所概述之方法，以式 **4** 之醛為起始物來製備式 **3a** 之化合物，該等醛為市售可得的或可如文獻或本文中所述製得。可使用與**流程 1** 中所述之條件相似的條件使式 **1** 之環丙胺衍生物與醛 **4** 進行還原胺化，產生式 **5** 之化合物。接著可使用諸如三氟乙醯基(CF_3CO)、Cbz 或烯丙氧基羰基(Alloc)的適合之保護基保護化合物 **5** 中之游離胺基，繼而使用酸選擇性移除 Boc 保護基，得到式 **6** 之化合物。可在諸如 DIEA 之適合之鹼存在下藉由化合物 **6** 中之哌啶置換式 **7** 之化合物中的離去基團 Lv(Lv 為 Cl、OMs 等)，產生式 **8** 之化合物，可脫除該等式 **8** 化合物之保護基，得到式 **3a** 之化合物。

流程 2



【0199】 式 **3b** 之化合物可藉由**流程 3** 中概述之方法，以式 **1** 化合物及式 **9** 化合物為起始物，藉由在諸如 DCM 或 THF 之適合溶劑中，使用諸如(但不限於)三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑，視情況在諸如乙酸之酸存在下進行還原胺化來製備。若化合物 **1** 或 **9** 中之任何官能基經保護以避免任何副反應，則可進行後續之脫除保護基步驟以獲得式 **3b** 之最終產物。

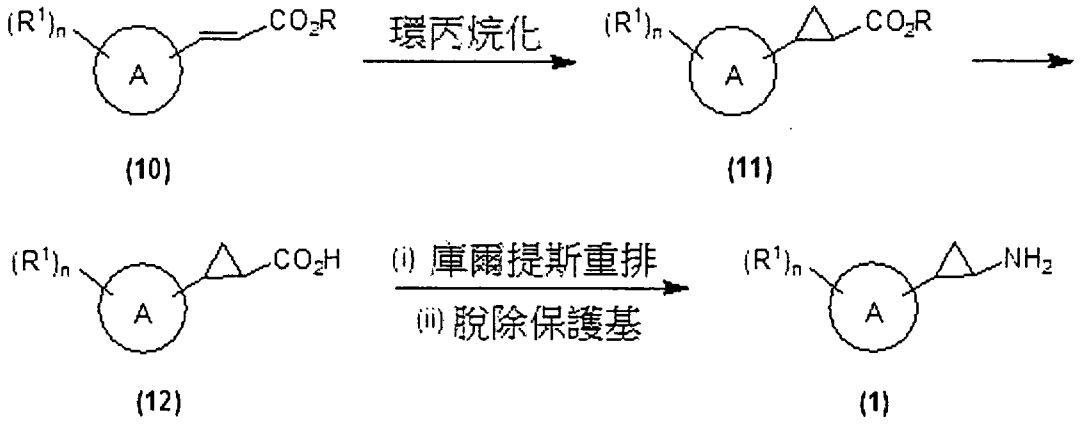
流程 3



【0200】 可使用如**流程 4** 中所概述之方法，以式 **10** 之丙烯酸酯衍生

物(R 為烷基，諸如乙基)為起始物來製備式 **1** 之環丙胺衍生物，該等丙烯酸酯衍生物為市售可得的或使用本文或文獻中之方法製得。可在標準條件(諸如科裏-柴可夫斯基反應(Corey-Chaykovsky reaction))下對化合物 **10** 進行環丙烷化，得到式 **11** 之環丙基衍生物。可將酯皂化，得到式 **12** 之酸，可使該等酸經受標準庫爾提斯重排(Curtius rearrangement)條件，繼而脫除保護基，得到式 **1** 之環丙胺衍生物。

流程 4



使用方法

【0201】 本發明化合物為 LSD1 抑制劑，且因此適用於治療與 LSD1 活性有關之疾病及病症。對於本文所述之用途，可使用任何本發明化合物，包括其任何實施例。

【0202】 在一些實施例中，本發明之化合物對 LSD1 之選擇性高於對 LSD2 之選擇性，意謂與 LSD2 相比，該等化合物以較大之親和力或效力結合至或抑制 LSD1。一般而言，選擇性可為至少約 5 倍、至少約 10 倍、至少約 20 倍、至少約 50 倍、至少約 100 倍、至少約 200 倍、至少約 500 倍或至少約 1000 倍。

【0203】 作為 LSD1 之抑制劑，本發明之化合物適用於治療 LSD1 介導之疾病及病症。術語「LSD1 介導之疾病」或「LSD1 介導之病症」係指任何疾病或病狀，其中 LSD1 起作用或其中該疾病或病狀與 LSD1 之表現或活性有關。本發明之化合物因此可用於治療已知 LSD1 起作用之疾病及病狀或減輕其嚴重程度。

【0204】 可使用本發明化合物治療之疾病及病狀一般包括癌症、發

炎、自體免疫疾病、病毒誘發之發病、β-球蛋白病、及其他與 LSD1 活性有關之疾病。

【0205】 可使用根據本發明之化合物治療之癌症包括例如血液學癌症、肉瘤、肺癌、胃腸癌、生殖泌尿道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症及皮膚癌。

【0206】 例示性血液學癌症包括例如淋巴瘤及白血病，諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套膜細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)(包括復發型或難治型 NHL 及復發性濾泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、自發性血小板增多症(ET))、脊髓發育不良症候群(MDS)及多發性骨髓瘤。

【0207】 例示性肉瘤包括例如軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤、錯構瘤及畸胎瘤。

【0208】 例示性肺癌包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(小支氣管)癌、支氣管腺瘤、軟骨錯構瘤及間皮瘤。

【0209】 例示性胃腸癌包括例如食道癌(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟癌(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、血管活性腸肽瘤)、小腸癌(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸癌(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)及結腸直腸癌。

【0210】 例示性生殖泌尿道癌包括例如腎癌(腺癌、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)[腎母細胞瘤])、膀胱及尿道癌(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)及睪丸癌(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、

脂肪瘤)。

【0211】 例示性肝癌包括例如肝細胞瘤(肝細胞癌)、膽管上皮癌、肝胚細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞性腺瘤及血管瘤。

【0212】 例示性骨癌包括例如成骨肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨纖維瘤(osteochronfroma)(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤。

【0213】 例示性神經系統癌包括例如顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、變形性骨炎)、腦膜癌(腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、腦癌(星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、多形性神經膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓癌(神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤),以及神經母細胞瘤及萊-杜二氏病(Lhermitte-Duclos disease)。

【0214】 例示性婦科癌症包括例如子宮癌(子宮內膜癌)、子宮頸癌(子宮頸癌瘤、腫瘤前子宮頸非典型增生)、卵巢癌(卵巢癌瘤(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤)、粒層-卵泡膜細胞瘤、塞-萊二氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰癌(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道癌(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤))及輸卵管癌(癌瘤)。

【0215】 例示性皮膚癌包括例如黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西肉瘤、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及瘢痕瘤。

【0216】 本發明之化合物可進一步用於治療 LSD1 可過度表現之癌症類型,包括例如乳癌、前列腺癌、頭頸部癌、喉癌、口腔癌及甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌)。

【0217】 本發明之化合物可進一步用於治療遺傳性病症,諸如考登症候群(Cowden syndrome)及班-鄒二氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)。

【0218】 本發明之化合物可進一步用於治療病毒性疾病,諸如單純皰疹病毒(HSV)、水痘帶狀皰狀病毒(VZV)、人類巨細胞病毒、B 型肝炎病毒

(HBV)及腺病毒。

【0219】 本發明之化合物可進一步用於治療β-球蛋白病，包括例如β-地中海型貧血及鐮形血球貧血。

【0220】 如本文所用之術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中使所示部分彙聚在一起。舉例而言，使 LSD1 蛋白與本發明化合物「接觸」包括向具有 LSD1 蛋白之個體或患者(諸如人類)投與本發明之化合物，以及例如將本發明化合物引入含有含 LSD1 蛋白之細胞或純化之製品的樣品中。

【0221】 如本文所用之可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0222】 如本文所用之片語「治療有效量」係指活性化合物或醫藥藥劑引出生物或藥物反應之量，該生物或藥物反應正由研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中尋求。

【0223】 如本文所用之術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指抑制疾病；例如，抑制正遭受或表現出疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即阻止病變及/或症狀進一步發展)或改善疾病；例如，改善正遭受或表現出疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即逆轉病變及/或症狀)，諸如減輕疾病之嚴重程度。

【0224】 如本文所用之術語「預防(preventing)」或「預防(prevention)」係指預防疾病；例如，預防可能易患疾病、病狀或病症，但尚未遭受或表現出疾病之病變或症狀的個體患上該疾病、病狀或病症。

組合療法

【0225】 本發明之化合物可用於組合治療中，其中將本發明之化合物連同其他治療(諸如一或多種其他治療劑之投藥)一起投與。其他治療劑通常為通常用於治療所欲治療之特定病狀的彼等治療劑。其他治療劑可包括例如用於治療 LSD1 介導之疾病、病症或病狀之化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑以及 Bcr-Abl、Flt-3、RAF、FAK、JAK、PIM、PI3K 抑制劑。該一或多種其他醫藥藥劑可同時或依序投與患者。

【0226】 在一些實施例中，本發明之化合物可與靶向表觀遺傳調節因

子之治療劑組合使用。表觀遺傳調節因子之實例包括組蛋白離胺酸甲基轉移酶、組蛋白精胺酸甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白去乙醯酶、組蛋白乙醯酶及 DNA 甲基轉移酶。組蛋白去乙醯酶抑制劑包括例如伏立諾他(vorinostat)。

【0227】 對於治療癌症及其他增生性疾病，本發明之化合物可與化學治療劑或其他抗增生劑組合使用。本發明之化合物亦可與醫學療法組合使用，該醫學療法諸如手術或放射療法，例如 γ-放射、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、近程療法及全身性放射性同位素。適合之化學治療劑之實例包括以下任一者：阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維甲酸(alitretinoin)、別嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿紮胞苷、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、博來黴素(bleomycin)、硼替佐必(bortezombi)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)(靜脈內)、白消安(經口)、卡普睪酮(calusterone)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地尼介白素(denileukin)、地尼介白素融合毒素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、艾庫組單抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)、依託泊苷、依西美坦(exemestane)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟維司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、奧吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)、替伊莫單抗

(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、干擾素 α2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、來那度胺(lenalidomide)、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法侖(melphalan)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸諾龍(nandrolone phenpropionate)、奈拉濱(nelarabine)、諾莫單抗(nofetumomab)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕尼單抗(panitumumab)、帕比司他(panobinostat)、培加帕酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)、噴司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎納克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔單抗(rituximab)、盧佐替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲黴素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、順丁烯二酸舒尼替尼、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊甙(teniposide)、睾內酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他及唑來膦酸鹽(zoledronate)。

【0228】 對於治療癌症及其他增生性疾病，本發明之化合物可與盧佐替尼組合使用。

【0229】 對於治療癌症及其他增生性疾病，本發明之化合物可與靶向療法組合使用，該等靶向療法包括 JAK 激酶抑制劑(盧佐替尼，JAK1 選擇性)、Pim 激酶抑制劑、PI3 激酶抑制劑(包括 PI3K-δ 選擇性抑制劑及廣譜 PI3K 抑制劑)、MEK 抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、b-RAF 抑制劑、mTOR 抑制劑、蛋白酶體抑制劑(硼替佐米、卡非佐米(Carfilzomib))、HDAC

抑制劑(帕比司他、伏立諾他)、DNA 甲基轉移酶抑制劑、地塞米松(dexamethasone)、溴區及額外末端(bromo and extra terminal)家族成員抑制劑及吲哚胺 2,3-二氧酶抑制劑。

【0230】 對於治療自體免疫或發炎性病狀，本發明之化合物可與皮質類固醇組合投與，該皮質類固醇諸如曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松、氟輕鬆(fluocinolone)、可的松(cortisone)、普賴蘇穠(prednisolone)或氟米龍(flumetholone)。

【0231】 對於治療自體免疫或發炎性病狀，本發明之化合物可與免疫抑制劑組合投與，該免疫抑制劑諸如氟西奈德(fluocinolone acetonide)(Retisert®)、利美索龍(rimexolone)(AL-2178、維克索(Vexol)、愛爾康(Alcon))或環孢素(cyclosporine)(Restasis®)。

【0232】 對於治療自體免疫或發炎性病狀，本發明之化合物可與一或多種選自以下之其他藥劑組合投與：Dehydrex™(Holles Labs)、希維胺(Civamide)(Opko)、玻尿酸鈉(維斯美(Vismed)，Lantibio/TRB Chemedia)、環孢素(ST-603，Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(睪酮，Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、依卡倍特鈉(ecabet sodium)(Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate)(Santen)、15-(s)-羥基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西維美林(cevilemine)、多西環素(doxycycline)(ALTY-0501，Alacrity)、米諾環素(minocycline)、iDestrin™(NP50301，Nascent Pharmaceuticals)、環孢素 A(Nova22007，Novagali)、土黴素(oxytetracycline)(耐久黴素(Duramycin)、MOLI1901，Lantibio)、CF101((2S,3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-[6-[(3-碘苯基)甲胺基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧雜環戊烷-2-胺甲醯基，Can-Fite Biopharma)、伏孢素(voclosporin)(LX212 或 LX214，Lux Biosciences)、ARG103(Agentis)、RX-10045(合成性消退素(resolvin)類似物，Resolvyx)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、來格列酮(rivoglitazone)(DE011，Daiichi Sanko)、TB4(RegeneRx)、OPH-01(Ophtalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutec)、催淚蛋白(Lacritin)(Senju)、瑞巴派特(rebamipide)(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(賓夕法尼亞大學(University of Pennsylvania)及坦普爾大學(Temple University))、毛果芸香鹼、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)(AMS981，Novartis)、

氯替潑諾(loteprednol etabonate)、利妥昔單抗、地誇磷索四鈉(diquafosol tetrasodium)(INS365，Inspire)、KLS-0611(Kissei Pharmaceuticals)、去氫表雄固酮、阿那白滯素(anakinra)、依法利珠單抗(efalizumab)、黴酚酸鈉(mycophenolate sodium)、依那西普(etanercept)(Embrel®)、羥氯奎、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)或沙利度胺。

【0233】 在一些實施例中，本發明之化合物可與一或多種選自以下之藥劑組合投與：抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、麻醉劑、包括類固醇及非類固醇消炎劑之消炎劑及抗過敏劑。適合藥物之實例包括胺基糖苷，諸如阿米卡星(amikacin)、慶大黴素(gentamycin)、妥布黴素(tobramycin)、鏈黴素(streptomycin)、奈替米星(netilmycin)及卡那黴素(kanamycin)；氟喹啉酮，諸如環丙沙星(ciprofloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)及依諾沙星(enoxacin)；萘啶(naphthyridine)；磺醯胺；多黏菌素(polymyxin)；氯黴素(chloramphenicol)；新黴素(neomycin)；巴龍黴素(paramomycin)；甲磺酸黏菌素(colistimethate)；桿菌肽(bacitracin)；萬古黴素(vancomycin)；四環素(tetracycline)；利福平(rifampin)及其衍生物(「利福平類」)；環絲胺酸；β-內醯胺；頭孢菌素(cephalosporin)；兩性黴素(amphotericin)；氟康唑(fluconazole)；氟胞嘧啶(flucytosine)；納他黴素(natamycin)；咪康唑(miconazole)；酮康唑(ketoconazole)；皮質類固醇；雙氯芬酸(diclofenac)；氟比洛芬(flurbiprofen)；酮咯酸(ketorolac)；舒洛芬(suprofen)；色甘酸(cromolyn)；洛度沙胺(lodoxamide)；左卡巴斯汀(levocabastin)；奈甲嘧唑啉(naphazoline)；安塔洛林(antazoline)；苯吡胺(pheniramine)；或氮雜內酯類抗生素。

【0234】 藥劑之其他實例(其中一或多者亦可與所提供之化合物組合)包括：阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)之治療，諸如多奈哌齊(donepezil)及利斯的明(rivastigmine)；帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如左旋多巴(L-DOPA)/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、溴隱亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexyphenidyl)及金剛烷胺(amantadine)；治療多發性硬

化(MS)之藥劑，諸如 β 干擾素(例如 Avonex®及 Rebif®)、乙酸格拉默(glatiramer acetate)及米托蒽醌；氣喘之治療，諸如沙丁胺醇(albuterol)及孟魯司特(montelukast)；治療精神分裂症之藥劑，諸如再普樂(zyprexa)、利培酮(risperdal)、思瑞康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇，諸如地塞米松或普賴松(prednisone)、TNF 阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節劑，包括免疫抑制劑，諸如環孢菌素、他克莫司、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO 抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)或抗帕金森氏病劑；治療心血管疾病之藥劑，諸如 β-阻斷劑、ACE 抑制劑、利尿劑、硝酸酯、鈣通道阻斷劑或他汀類(statin)；治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑或生長因子；或治療免疫缺乏病症之藥劑，諸如 γ 球蛋白。

【0235】 用作抗癌劑之生物藥物，諸如抗體及細胞介素可與本發明之化合物組合。另外，調節微環境或免疫反應之藥物可與本發明之化合物組合。該等藥物之實例為抗 Her2 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CTLA1 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 PDL1 抗體及其他免疫治療藥物。

調配物、劑型及投藥

【0236】 當用作藥物時，本發明之化合物可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，視需要局部治療還是全身治療以及所欲治療之部位而定。投藥可為局部(包括經皮、表皮、眼科及向黏膜投藥，包括鼻內、經陰道及經直腸傳遞)、肺部(例如藉由吸入或吹入粉劑或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸投藥。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或腦室內投藥。非經腸投藥可呈單次快速注射給藥之形式，或可例如藉由連續灌注泵來進行。用於局部投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼劑、軟膏劑、洗劑、乳膏劑、凝膠劑、滴劑、

栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知之醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及其類似物可為必要的或所需的。

【0237】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有作為活性成分之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)的組合。在一些實施例中，該組合物適用於局部投藥。在製備本發明之組合物中，通常將活性成分與賦形劑混合、由賦形劑稀釋或包封於該呈例如膠囊、小藥囊、紙材或其他容器形式之載劑內。當賦形劑用作稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、小藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或處於液體介質中)、含有例如至多 10 重量%之活性化合物的軟膏劑、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝之粉劑形式。

【0238】 在製備調配物中，可在與其他成分組合之前將活性化合物研磨以提供適當之粒度。若活性化合物實質上不溶，則可將其研磨至小於 200 篩目之粒度。若活性化合物實質上可溶於水，則可藉由研磨調節粒度以在調配物中提供實質上均勻之分佈，例如約 40 篩目。

【0239】 可使用諸如濕磨之已知研磨程序研磨本發明之化合物以獲得適於錠劑形成及其他調配物類型之粒度。本發明化合物之細粉狀(奈米顆粒狀)製劑可藉由此項技術中已知之方法來製備，例如參見國際申請案第 WO 2002/000196 號。

【0240】 適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂以及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可經調配以在藉由使用此項技術中已知之程序向患者投與後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。

【0241】 組合物可調配成單位劑型，各劑量含有約 5 至約 1,000 mg (1 g)，更通常約 100 mg 至約 500 mg 之活性成分。術語「單位劑型」係指適合

作為單位劑量用於人類受試者及其他哺乳動物之物理個別單元，各單元含有經計算可產生所需治療作用的預定量之活性物質，該活性物質與適合之醫藥賦形劑結合。

【0242】 活性化合物可在廣泛之劑量範圍內具有效性且一般以醫藥學上有效之量投與。然而，將瞭解的是，實際上投與之化合物的量通常將由醫師根據相關情況來確定，該等相關情況包括所欲治療之病狀、所選擇之投藥途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似情況。

【0243】 對於製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配物組合物。當提及此等預調配物組合物為均質時，活性成分通常均勻分散於整個組合物中，以使得可容易地將組合物再分成同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著將此固體預調配物再分成含有例如約 0.1 至約 1000 mg 之本發明之活性成分的上述類型之單位劑型。

【0244】 本發明之錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式配混以提供賦予延長作用之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈處於前者上之包層形式。該兩種組分可由腸溶包衣層分開，該腸溶包衣層用來抵抗在胃中之崩解且允許內部組分完整地通過到達十二指腸中或延遲釋放。多種物質可用於該等腸溶包衣層或包衣，該等物質包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之物質的混合物。

【0245】 可併有本發明之化合物及組合物以用於經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液及含諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油之食用油的調味乳液，以及酏劑及類似之醫藥媒劑。

【0246】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉劑。液體或固體組合物可含有如上文所述之適合之醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，該等組合物係藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與以達成局部或全身作用。可藉由

使用惰性氣體使組合物霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或霧化裝置可連接至面具罩或間歇性正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉劑組合物可經口或經鼻由以適當方式傳遞調配物之裝置投與。

【0247】 局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏劑可含有水及一或多種疏水性載劑，該一或多種疏水性載劑選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林及其類似物。乳膏劑之載劑組合物可基於水以及甘油及一或多種其他組分，例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及鯨蠟硬脂醇。凝膠劑可使用異丙醇及水，適當地結合諸如甘油、羥乙基纖維素及其類似物之其他組分來調配。在一些實施例中，局部調配物含有至少約 0.1 重量%、至少約 0.25 重量%、至少約 0.5 重量%、至少約 1 重量%、至少約 2 重量%、或至少約 5 重量%之本發明化合物。局部調配物可適當地包裝於裝有例如 100 g 之管中，該等管視情況附有關於對所選之適應症(例如銀屑病或其他皮膚病狀)進行治療之說明書。

【0248】 向患者投與之化合物或組合物之量將視正投與何物、投藥目的(諸如防治或治療)、患者狀況、投藥方式及其類似因素而變化。在治療應用中，可向已罹患疾病之患者投與足以治癒或至少部分抑制疾病及其併發症之症狀的量之組合物。有效劑量將視正在治療之疾病病狀而定，以及根據主治臨床醫師之判斷，視諸如以下之因素而定：疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及一般情況及其類似因素。

【0249】 向患者投與之組合物可呈上述醫藥組合物之形式。此等組合物可藉由習知之滅菌技術來滅菌或可經無菌過濾。水溶液可經包裝以原樣使用，或可經凍乾，該凍乾製劑在投藥之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 通常將為 3 至 11，更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解的是，某些上述賦形劑、載劑或穩定劑之使用將引起醫藥鹽之形成。

【0250】 本發明化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投藥方式、患者之健康情況及病狀以及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視多種因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明之化合物可以含有約 0.1%至約 10% w/v 之化合物以用於非經腸投藥之生理緩衝水溶液形

式提供。一些典型之劑量範圍為每天每公斤體重約 1 μg 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每天每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量有可能視諸如以下之變數而定：疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀況、所選擇之化合物之相對生物學功效、賦形劑之調配及其投藥途徑。有效劑量可自源自於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推得到。

【0251】 本發明之組合物可進一步包括一或多種其他醫藥藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，其實例列於上文中。

【0252】 本發明之化合物可與伴隨診斷一起提供或與伴隨診斷組合使用。如本文所用之術語「伴隨診斷」係指適用於確定治療劑之安全及有效使用之診斷裝置。舉例而言，可使用伴隨診斷來制定用於既定受試者之治療劑之劑量，識別用於治療之適當子群，或識別因嚴重副作用之風險增加而不應接受特定治療之群體。

【0253】 在一些實施例中，使用伴隨診斷來監測患者之治療反應。在一些實施例中，使用伴隨診斷來識別有可能得益於既定化合物或治療劑之受試者。在一些實施例中，使用伴隨診斷來識別與參考標準相比因接受治療劑投藥而有增加之不利副作用風險的受試者。在一些實施例中，伴隨診斷為選自 FDA 許可或批准之伴隨診斷裝置之清單的活體外診斷或成像工具。在一些實施例中，伴隨診斷係選自已由裝置與輻射健康中心(Center for Devices and Radiological Health)許可或批准之測試之清單。

標記化合物及分析方法

【0254】 本發明之另一態樣係關於本發明之標記化合物(放射性標記、螢光標記等)，該等標記化合物不僅適用於成像技術中，而且亦適用於在活體外及活體內用於對組織樣品(包括人類)中之 LSD1 進行定位及定量以及用於藉由對標記化合物之結合的抑制來識別 LSD1 配體的分析中。因此，本發明包括含有該等標記化合物之 LSD1 分析。

【0255】 本發明進一步包括本發明之同位素標記化合物。「同位素標記」或「放射性標記」之化合物為一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中存在(亦即天然存在)之原子質量或質量數之原子置換或

取代的本發明化合物。可併入本發明化合物中之適合放射性核種包括(但不限於)^{3}H (對於氚，亦寫成 T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I 及 ^{131}I。併入本發明之放射性標記之化合物中的放射性核種將視放射性標記化合物之特定應用而定。

【0256】 應當瞭解的是，「放射性標記」或「標記化合物」為已併有至少一個放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種選自由 ^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。在一些實施例中，化合物併有 1、2 或 3 個氚原子。

【0257】 本發明可進一步包括將放射性同位素併入本發明化合物中之合成方法。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法在此項技術中為熟知的，且一般技術者將容易地識別出適用於本發明化合物之方法。

【0258】 本發明之標記化合物可用於篩選分析中以識別/評估化合物。舉例而言，經標記的新合成或識別之化合物(亦即測試化合物)結合 LSD1 之能力可藉由經由追蹤標記來監測其在與 LSD1 接觸時出現之濃度變化來評估。舉例而言，可評估測試化合物(經標記)減少已知結合 LSD1 之另一種化合物(亦即標準化合物)之結合的能力。因此，測試化合物與標準化合物競爭結合 LSD1 之能力直接與其結合親和力具有相關性。反之，在一些其他篩選分析中，標準化合物經標記且測試化合物未經標記。因此，監測標記之標準化合物之濃度以評估標準化合物與測試化合物之間的競爭，且因此確定測試化合物之相對結合親和力。

【0259】 將經由特定實例更詳細地描述本發明。以下實例係出於說明性目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地識別出多種非關鍵參數，該等參數可變化或改動以得到基本上相同之結果。如下文所述，發現實例之化合物為 LSD1 之抑制劑。

實例

【0260】 下文提供用於本發明化合物之實驗程序。在 Waters 質量定向分級分離系統上對所製備之一些化合物進行製備型 LC-MS 純化。用於操作此等系統之基本設備設置、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見

例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**)。通常在以下條件下對所分離之化合物進行分析型液相層析-質譜分析(LCMS)以進行純度檢驗：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C_{18} 5 μm 粒度，2.1 × 5.0 mm；緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水，及移動相 B：乙腈；梯度：在 3 分鐘內 2% 至 80%之 B，流速：2.0 mL/分鐘。

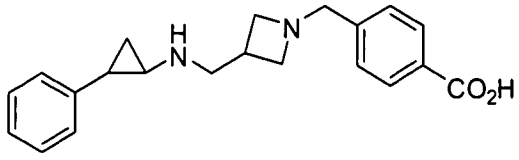
【0261】 亦在製備規模上藉由逆相高效液相層析(RP-HPLC)，使用如實例中所示之 MS 偵測器或急驟層析(矽膠)來分離所製備之一些化合物。典型之製備型逆相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件如下：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C_{18} 5 μm 粒度，19 × 100 mm 管柱，使用以下來溶離：移動相 A：含 0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相 B：乙腈；流速為 30 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法最佳化方案(Compound Specific Method Optimization protocol)針對各化合物使分離梯度最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。通常，在 30 × 100 mm 管柱的情況下所用之流速為 60 mL/分鐘。

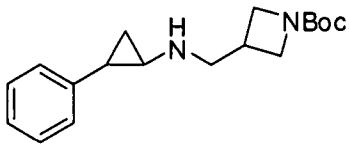
pH = 10 純化：Waters XBridge C_{18} 5 μm 粒度，19 × 100 mm 管柱，使用以下來溶離：移動相 A：含 0.15% NH_4OH 之水及移動相 B：乙腈；流速為 30 mL/分鐘，使用如文獻中所述之化合物特異性方法最佳化方案針對各化合物使分離梯度最佳化[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]。通常，在 30 × 100 mm 管柱的情況下所用之流速為 60 mL/分鐘。

實例 1

4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲酸

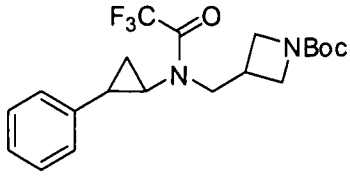


步驟 1：3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



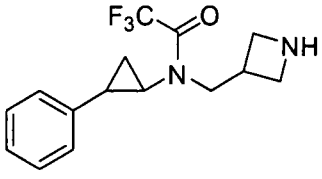
【0262】 向 3-甲醯基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(556 mg，3.00 mmol，Alfa Aesar：目錄號 H52794)及 2-苯基環丙胺鹽酸鹽(600. mg，3.54 mmol，*反式*，*外消旋*，J&W PharmLab：目錄號 20-0073S，批號：JW152-128A)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加乙酸(510 μL，9.0 mmol)。在室溫下將所得黃色溶液攪拌隔夜，接著添加 $Na(OAc)_3BH$ (1.9 g，9.0 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著用 DCM 稀釋，用飽和 Na_2CO_3、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，接著濃縮。經矽膠管柱(用 0%至 100%之 EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之所需產物(513 mg，57%)。$C_{14}H_{19}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 247.1；實驗值 247.2。

步驟 2：3-{[(反-2-苯基環丙基)(三氟乙醯基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



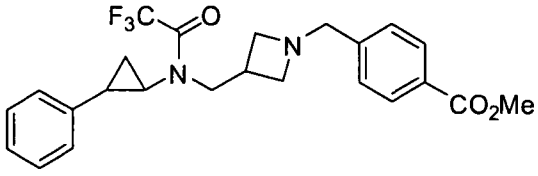
【0263】 在 0℃下向 3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(187 mg，0.618 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.431 mL，3.09 mmol)，繼而逐滴添加三氟乙酸酐(114 μL，0.804 mmol)。在 0℃下將所得黃色溶液攪拌 1 小時，接著用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅且用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，接著濃縮。經矽膠管柱(用 0%至 60%之 EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之所需產物(228 mg，93%)。$C_{16}H_{18}F_3N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 343.1；實驗值 343.2。

步驟 3：N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺



【0264】 向 3-{[(反-2-苯基環丙基)-(三氟乙醯基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(228 mg，0.572 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 TFA (3 mL)。在室溫下將所得淡黃色溶液攪拌 1 小時，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{15}H_{18}F_3N_2O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 299.1；實驗值 299.2。

步驟 4：4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)(三氟乙醯基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲酸甲酯



【0265】 向 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(57 mg，0.19 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (50 mg，0.38 mmol)，繼而添加 4-溴甲基苯甲酸甲酯(52 mg，0.23 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2.5 小時，接著用水稀釋且用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，接著濃縮。經矽膠管柱(用 0%至 60%之 EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到呈澄清油狀之所需產物(27 mg，32%)。$C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 447.2；實驗值 447.2。

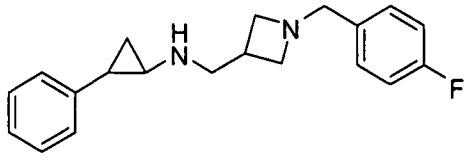
步驟 5：4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲酸

【0266】 向 4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)-(三氟乙醯基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲酸甲酯(27 mg，0.06 mmol)於 THF (1 mL)及 MeOH (1 mL)中之溶液中添加 0.5 M 氫氧化鈉之水溶液(1.2 mL，0.6 mmol)。使所得混合物升溫至 50℃且攪拌 1 小時，此時 LC-MS 指示反應完全，得到所需產物。將反應混合物冷卻至室溫，接著用 MeOH 稀釋且藉由製備型 HPLC (pH

= 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈白色固體狀之呈 TFA 鹽形式之產物。$C_{21}H_{25}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 337.2；實驗值 337.2。

實例 2

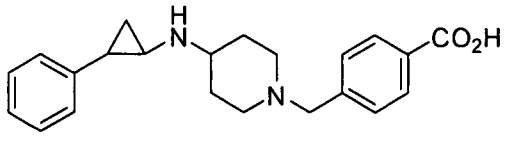
N-{[1-(4-氟苯甲基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺



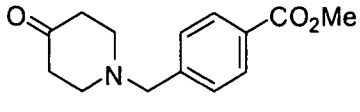
【0267】 此化合物係使用與對於*實例 1* 所述之程序類似之程序，在*步驟 4* 中用 1-(氯甲基)-4-氟-苯替代 4-溴甲基苯甲酸甲酯來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化產物，得到呈白色固體狀之呈 TFA 鹽形式之產物。$C_{20}H_{24}FN_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 311.2；實驗值 311.1。

實例 3

4-({4-[(反-2-苯基環丙基)胺基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸

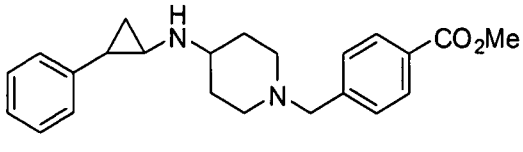


步驟 1：4-[(4-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯



【0268】 在室溫下將哌啶-4-酮鹽酸鹽水合物(154 mg，1.00 mmol，Aldrich，目錄號 151769)、4-溴甲基苯甲酸甲酯(230 mg，1.00 mmol)及 K_2CO_3 (346 mg，2.51 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物攪拌隔夜。用水稀釋反應混合物，接著用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，接著濃縮，得到呈無色油狀之所需產物，該產物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{14}H_{18}NO_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 248.1；實驗值 248.1。

步驟 2：4-({4-[(反-2-苯基環丙基)胺基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸甲酯



【0269】 向 2-苯基環丙胺鹽酸鹽(30. mg，0.17 mmol，*反式*，*外消旋*，Acros，目錄號 130470050)及 4-[(4-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯(43 mg，0.17 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加乙酸(30 μL，0.52 mmol)。

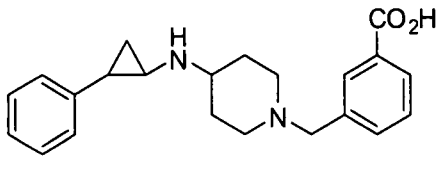
在室溫下將所得黃色溶液攪拌 2 小時，接著添加 $Na(OAc)_3BH$(110 mg，0.52 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著用 DCM 稀釋且用飽和 Na_2CO_3、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{23}H_{29}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 365.2；實驗值 365.1。

步驟 3：4-({4-[(反-2-苯基環丙基)胺基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸

【0270】 將來自*步驟 2* 之粗產物溶解於 THF (1 mL)及 MeOH (1 mL)中，接著添加 2.0 M 氫氧化鈉之水溶液(0.43 mL，0.87 mmol)。在 50℃下將所得混合物攪拌 1 小時，此時 LC-MS 指示反應完全，得到所需產物。將反應混合物冷卻至室溫，接著用 MeOH 稀釋，且藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化，得到呈白色固體狀之呈銨鹽形式之產物。$C_{22}H_{27}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 351.2；實驗值 351.3。

實例 4

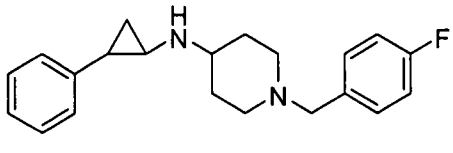
3-({4-[(反-2-苯基環丙基)胺基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸



【0271】 此化合物係使用與對於*實例 3* 所述之程序類似之程序，在*步驟 1* 中用 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯替代 4-溴甲基苯甲酸甲酯來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化產物，得到呈白色固體狀之呈 TFA 鹽形式之所需產物，$C_{22}H_{27}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 351.2；實驗值 351.2。

實例 5

1-(4-氟苯甲基)-N-(反-2-苯基環丙基)哌啶-4-胺

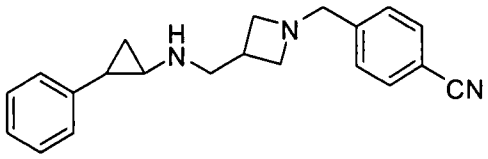


【0272】 此化合物係使用與對於*實例 3* 所述之程序類似之程序，在*步驟 1* 中用 1-(氯甲基)-4-氟-苯替代 4-溴甲基苯甲酸甲酯來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化產物，得到呈黃色油狀之呈游離鹼形

式之產物。$C_{21}H_{26}FN_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 325.2；實驗值 325.2。

實例 6

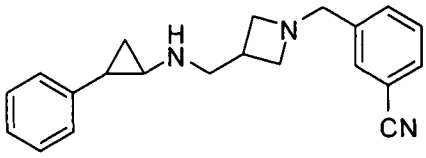
4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲腈



【0273】 向 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(20 mg，0.07 mmol，如*實例 1 步驟 3* 中所述來製備)及 4-甲醯基苯甲腈(13 mg，0.10 mmol)於 THF (1.5 mL)中之溶液中添加乙酸(17 μL，0.30 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(64 mg，0.30 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，接著添加 2 N NaOH 之水溶液(1 mL)及 MeOH (1 mL)。在 40℃下將所得混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫，過濾且藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化，得到所需產物。$C_{21}H_{24}N_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 318.2；實驗值 318.2。

實例 7

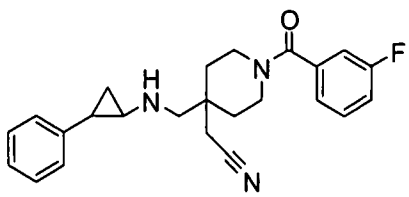
3-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲腈



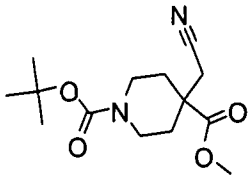
【0274】 此化合物係使用與對於*實例 6* 所述之程序類似之程序，用 3-氰基苯甲醛替代 4-甲醯基苯甲腈來製備。$C_{21}H_{24}N_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 318.2；實驗值 318.3。

實例 8

(1-(3-氟苯甲醯基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-4-基)乙腈

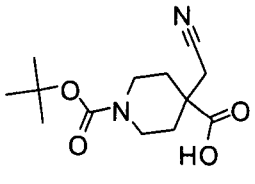


步驟 1：4-(氰甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



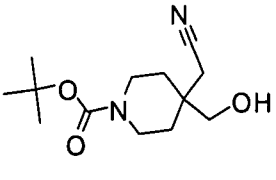
【0275】 在-40℃下向哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(0.97 g，4.0 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加 2.0 M LDA 之 THF 溶液(2.8 mL，5.6 mmol)。在-40℃下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著添加溴乙腈(0.44 mL，6.4 mmol)。在-40℃下將反應混合物攪拌 2 小時，接著用水淬滅。使混合物升溫至室溫，接著用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-30%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{10}H_{15}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 227.1；實驗值 227.2。

步驟 2：1-(第三丁氧羰基)-4-(氰甲基)哌啶-4-甲酸



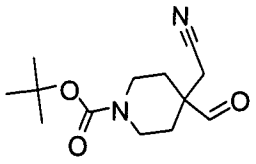
【0276】 向 4-(氰甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(0.60 g，2.1 mmol)於 THF (4.0 mL)/MeOH (4.0 mL)/水(1.0 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(單水合物，0.44 g，11 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，接著用冷 1 N HCl 酸化且用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_9H_{13}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 213.1；實驗值 213.1。

步驟 3：4-(氰甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



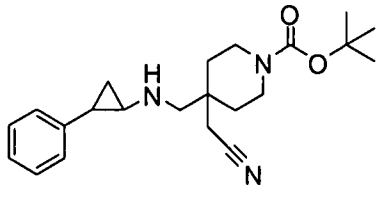
【0277】 在 0℃下向 1-(第三丁氧羰基)-4-(氰甲基)哌啶-4-甲酸(0.50 g，1.9 mmol)及三乙胺(0.52 mL，3.7 mmol)於 THF (6 mL)中之溶液中添加氯甲酸乙酯(0.21 mL，2.2 mmol)。將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著過濾且用 THF (2 mL)洗滌。將濾液冷卻至 0℃，且接著添加於甲醇(1 mL)/水(1 mL)中之四氫硼酸鈉(0.14 g，3.7 mmol)。使混合物升溫至室溫，接著攪拌 30 分鐘。用 EtOAc 稀釋混合物，用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_9H_{15}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 199.1；實驗值 199.1。

步驟 4：4-(氰甲基)-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯



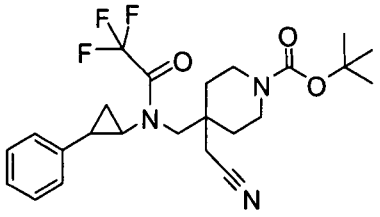
【0278】 向 4-(氰甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(400.0 mg，1.573 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(1.0 g，2.4 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 3 小時，接著添加飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液且攪拌 10 分鐘。用 DCM 稀釋混合物，接著用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且接著濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-30%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_9H_{13}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 197.1；實驗值 197.1。

步驟 5：4-(氰甲基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



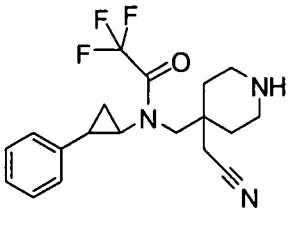
【0279】 向 4-(氰甲基)-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(180.0 mg，0.7134 mmol)及 2-苯基環丙胺(114 mg，0.856 mmol，*反式*，*外消旋*，J&W PharmLab：目錄號 20-0073S)於 DCM (3.0 mL)中之溶液中添加乙酸(0.061 mL，1.1 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(300 mg，1.4 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著用 DCM 稀釋，且用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含甲醇之二氯甲烷(0-8%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{22}H_{32}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 370.2；實驗值 370.3。

步驟 6：4-(氰甲基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)(三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0280】 在 0℃下向 4-(氰甲基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.18 g，0.49 mmol)及 DIEA(0.17 mL，0.97 mmol)於 DCM (2.4 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸酐(0.08 mL，0.58 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 小時，接著用 DCM 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{20}H_{23}F_3N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 410.2；實驗值 410.1。

步驟 7：N-{[4-(氰甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺



【0281】 向 4-(氰甲基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)(三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.16 g，0.34 mmol)於 DCM (0.2 mL)中之溶液中添加 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(0.8 mL，3.2 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{19}H_{23}F_3N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 366.2；實驗值 366.1。

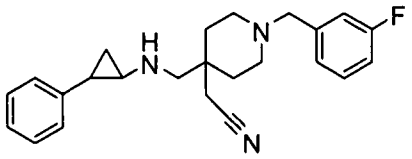
步驟 8：(1-(3-氟苯甲醯基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-4-基)乙腈

【0282】 在 0℃下向 *N*-{[4-(氰甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(15.0 mg，0.0410 mmol)及三乙胺(23 μL，0.16 mmol)於 DCM (0.4 mL)中之溶液中添加 3-氟苯甲醯氯(9.8 μL，0.082 mmol)。將混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(1 mL)及 THF (1 mL)中，接著添加 1 N NaOH (1.0 mL)。在 40℃下將混合物攪拌 2 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式

之所需產物。$C_{24}H_{27}FN_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 392.2；實驗值 392.2。

實例 9

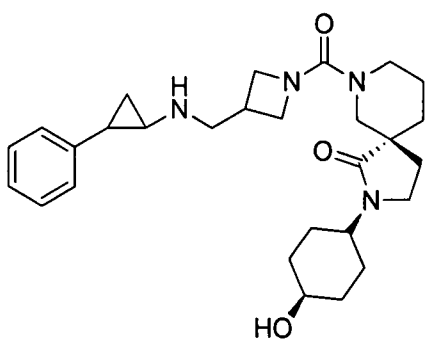
(1-(3-氟苯甲基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-4-基)乙腈



【0283】 向 *N*-{[4-(氰甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-*N*-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(17.9 mg，0.0490 mmol，如*實例 8 步驟 7* 中所述來製備)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 3-氟苯甲醛(12 mg，0.098 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(21 mg，0.098 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，接著用 DCM 稀釋，且用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 THF (1 mL)及甲醇(1 mL)中，接著添加 1 N NaOH (1 mL)。在 40℃下將所得混合物攪拌 4 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{29}FN_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 378.2；實驗值 378.2。

實例 10

(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-7-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮

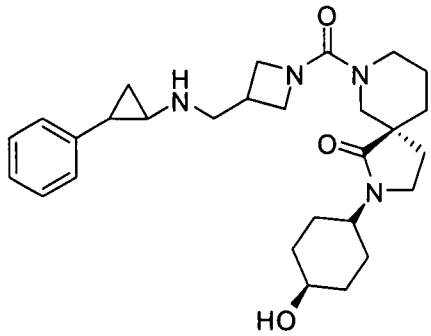


【0284】 向光氣於甲苯中之混合物(15 重量%於甲苯中，60 μL，0.1 mmol，Aldrich，目錄號 748684)中添加(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(20 mg，0.1 mmol，如諸如 WO 2008/157752 之文獻中所揭示來製備)及三乙胺(30 μL，0.2 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液。在室溫下將所

得混合物攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮。向殘餘物中添加 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(20 mg，0.05 mmol，如*實例 1 步驟 3* 中所述來製備)及三乙胺(20 μL，0.1 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著添加 2 N NaOH 之水溶液(1 mL)，繼而添加 MeOH (1 mL)。在 30℃下將所得混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化，得到所需產物。$C_{28}H_{41}N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 481.3；實驗值 481.3。

實例 11

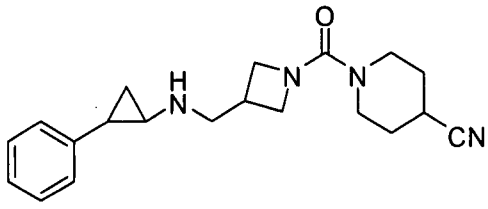
(5S)-2-(順-4-羥基環己基)-7-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮



【0285】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用(5S)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮(使用如諸如 WO 2008/157752 之文獻中所揭示之類似方法來製備)替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{28}H_{41}N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 481.3；實驗值 481.3。

實例 12

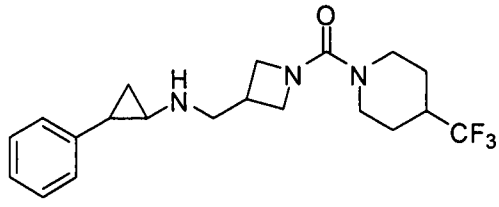
1-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]哌啶-4-甲腈



【0286】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用哌啶-4-甲腈替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{20}H_{27}N_4O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 339.2；實驗值 339.2。

實例 13

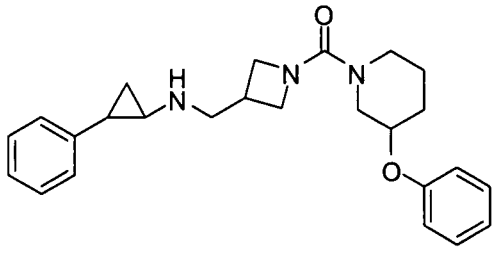
反-2-苯基-N-[(1-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]羰基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]環丙胺



【0287】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用 4-(三氟甲基)哌啶替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{20}H_{27}F_3N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 382.2；實驗值 382.2。

實例 14

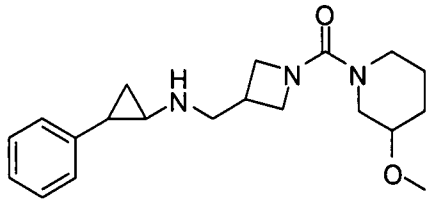
N-({1-[(3-苯氧基哌啶-1-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)-反-2-苯基環丙胺



【0288】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用 3-苯氧基哌啶替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{25}H_{32}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 406.2；實驗值 406.2。

實例 15

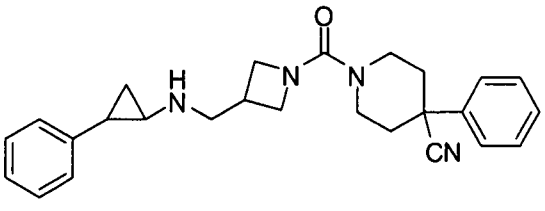
N-({1-[(3-甲氧基哌啶-1-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)-反-2-苯基環丙胺



【0289】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用 3-甲氧基哌啶替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{20}H_{30}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 344.2；實驗值 344.1。

實例 16

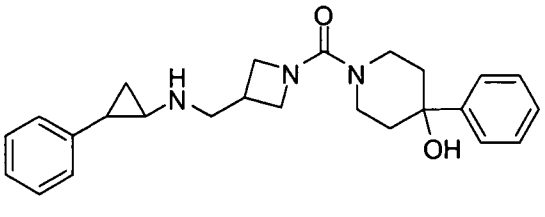
4-苯基-1-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]哌啶-4-甲腈



【0290】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用 4-苯基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{26}H_{31}N_4O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 415.2；實驗值 415.2。

實例 17

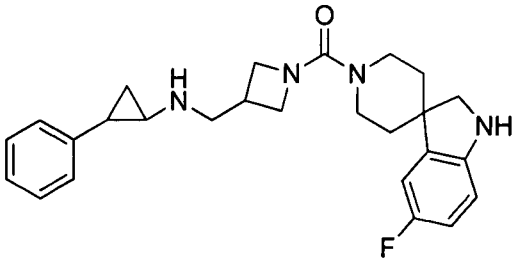
4-苯基-1-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]哌啶-4-醇



【0291】 此化合物係使用與對於*實例 10* 之合成所述之程序類似之程序，用 4-苯基哌啶-4-醇替代(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮來製備。$C_{25}H_{32}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 406.2；實驗值 406.2。

實例 18

N-({1-[(5-氟-1,2-二氫-螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)-反-2-苯基環丙胺

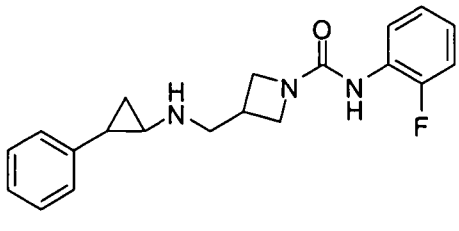


【0292】 向光氣於甲苯中之混合物(15 重量%於甲苯中，60 μL，0.1 mmol，Aldrich，目錄號 748684)中添加 5-氟螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1(2H)-甲酸第

三丁酯鹽酸鹽(30 mg，0.1 mmol，如諸如 WO 2008/157752 之文獻中所揭示來製備)及三乙胺(30 μL，0.2 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮。向殘餘物中添加 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(20 mg，0.05 mmol，如*實例 1 步驟 3* 中所述來製備)及三乙胺(20 μL，0.1 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙腈(1 mL)中，接著添加 TFA (1 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於 THF (1 mL)及 MeOH (1 mL)中，接著添加 2 N NaOH 水溶液(0.5 mL)。在 30℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化，得到所需產物。$C_{26}H_{32}FN_4O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 435.3；實驗值 435.3。

實例 19

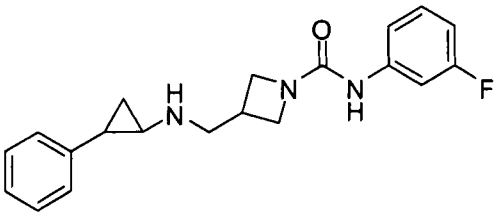
N-(2-氟苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0293】 向 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(20 mg，0.05 mmol，如*實例 1 步驟 3* 中所述來製備)及三乙胺(30 μL，0.2 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加 1-氟-2-異氰酸基苯(10 mg，0.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著添加 2 N NaOH 水溶液(1 mL)，繼而添加 MeOH (1 mL)。在 30℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫，過濾且藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化，得到所需產物。$C_{20}H_{23}FN_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 340.2；實驗值 340.1。

實例 20

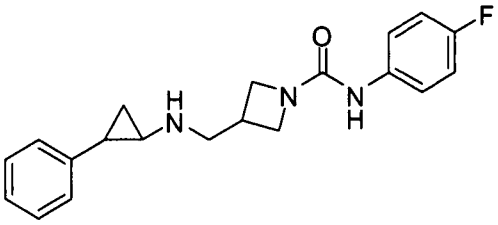
N-(3-氟苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0294】 此化合物係使用與對於*實例 19* 之合成所述之程序類似之程序，用 1-氟-3-異氰酸基苯替代 1-氟-2-異氰酸基苯來製備。$C_{20}H_{23}FN_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 340.2；實驗值 340.1。

實例 21

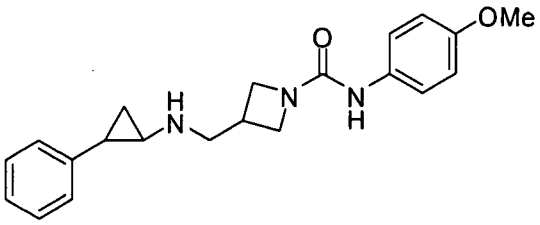
N-(4-氟苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0295】 此化合物係使用與對於*實例 19* 之合成所述之程序類似之程序，用 1-氟-4-異氰酸基苯替代 1-氟-2-異氰酸基苯來製備。$C_{20}H_{23}FN_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 340.2；實驗值 340.1。

實例 22

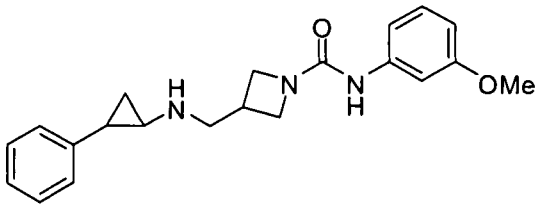
N-(4-甲氧基苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0296】 此化合物係使用與對於*實例 19* 之合成所述之程序類似之程序，用 1-異氰酸基-4-甲氧基苯替代 1-氟-2-異氰酸基苯來製備。$C_{21}H_{26}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 352.2；實驗值 352.2。

實例 23

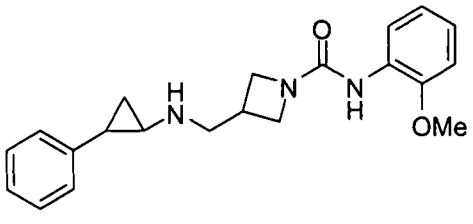
N-(3-甲氧基苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0297】 此化合物係使用與對於*實例 19* 之合成所述之程序類似之程序，用 1-異氰酸基-3-甲氧基苯替代 1-氟-2-異氰酸基苯來製備。$C_{21}H_{26}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 352.2；實驗值 352.2。

實例 24

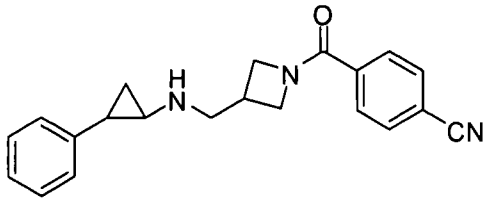
N-(2-甲氧基苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0298】 此化合物係使用與對於*實例 19* 之合成所述之程序類似之程序，用 1-異氰酸基-2-甲氧基苯替代 1-氟-2-異氰酸基苯來製備。$C_{21}H_{26}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 352.2；實驗值 352.1。

實例 25

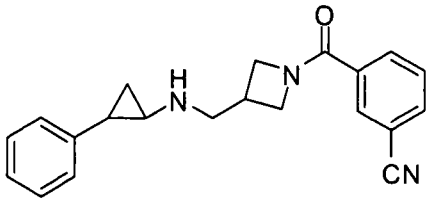
4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯甲腈



【0299】 向 N-(氮雜環丁烷-3-基甲基)-2,2,2-三氟-N-(反-2-苯基環丙基)乙醯胺(20 mg，0.05 mmol，如*實例 1 步驟 3* 中所述來製備)及三乙胺(30 μL，0.2 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加 4-氰基苯甲醯氯(20 mg，0.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著添加 2 N NaOH 之水溶液(1 mL)，繼而添加 MeOH (1 mL)。在 30℃下將所得混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫，過濾且藉由製備型 HPLC (pH = 10，乙腈/水+NH_4OH)純化，得到所需產物。$C_{21}H_{22}N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 332.2；實驗值 332.1。

實例 26

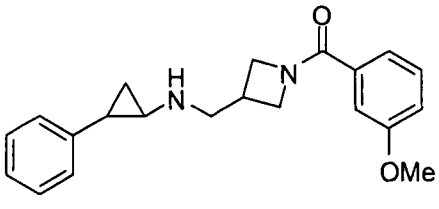
3-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯甲腈



【0300】 此化合物係使用與對於*實例 25* 之合成所述之程序類似之程序，用 3-氰基苯甲醯氯替代 4-氰基苯甲醯氯來製備。$C_{21}H_{22}N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 332.2；實驗值 332.1。

實例 27

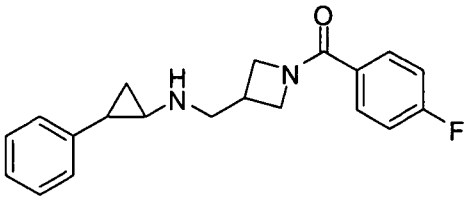
N-{[1-(3-甲氧基苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺



【0301】 此化合物係使用與對於*實例 25* 之合成所述之程序類似之程序，用 3-甲氧基-苯甲醯氯替代 4-氰基苯甲醯氯來製備。$C_{21}H_{25}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 337.2；實驗值 337.1。

實例 28

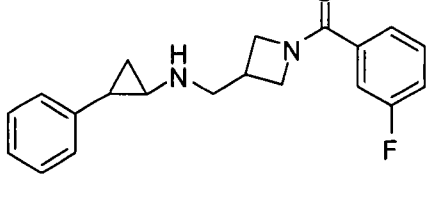
N-{[1-(4-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺



【0302】 此化合物係使用與對於*實例 25* 之合成所述之程序類似之程序，用 4-氟-苯甲醯氯替代 4-氰基苯甲醯氯來製備。$C_{20}H_{22}FN_2O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 325.2；實驗值 325.1。

實例 29

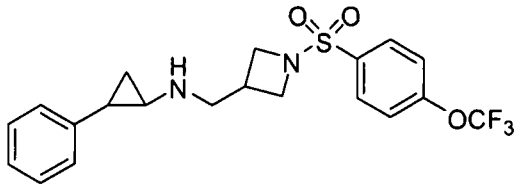
N-{[1-(3-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺



【0303】 此化合物係使用與對於*實例 25* 之合成所述之程序類似之程序，用 3-氟-苯甲醯氯替代 4-氰基苯甲醯氯來製備。$C_{20}H_{22}FN_2O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 325.2；實驗值 325.1。

實例 30

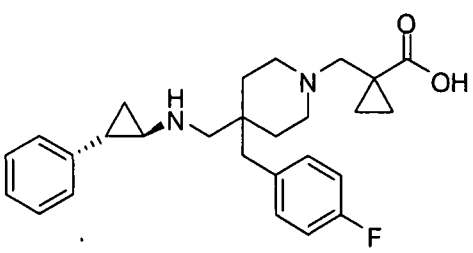
反-2-苯基-N-[(1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]環丙胺



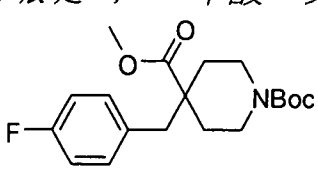
【0304】 此化合物係使用與對於*實例 25* 之合成所述之程序類似之程序，用 4-(三氟甲氧基)苯磺醯氯替代 4-氰基苯甲醯氯來製備。$C_{20}H_{22}F_3N_2O_3S$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 427.1；實驗值 427.0。

實例 31

1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



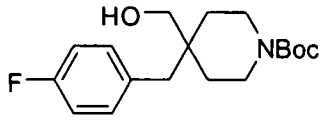
步驟 1：4-(4-氟苯甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



【0305】 在-78℃下向 N,N-二異丙基胺(4.9 mL，35 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M 己烷溶液，14 mL，35 mmol)。使所得混合物升溫至-20℃且攪拌 10 分鐘，接著冷卻至-78℃且緩慢添加哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(AstaTech，目錄號 B56857：6.08 g，25.0 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液。使反應混合物緩慢升溫至-40℃且攪拌 1 小時。接著將混合物冷卻至-78℃且添加 α-溴-4-氟甲苯(4.9 mL，40. mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著用飽和 NH_4Cl 淬滅，使其升溫至室溫

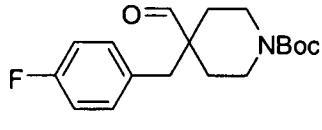
且用乙醚稀釋。接著用水、鹽水洗滌混合物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(6.5 g，74%)。$C_{15}H_{19}FNO_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 296.1；實驗值 296.1。

步驟 2：4-(4-氟苯甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



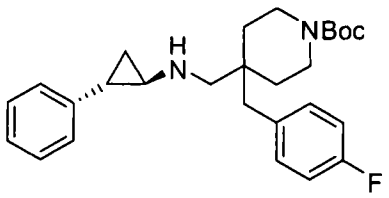
【0306】 在 0℃下向 4-(4-氟苯甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(6.5 g，18 mmol)於四氫呋喃(90 mL)中之溶液中緩慢添加 $LiAlH_4$ (1 M THF 溶液，24 mL，24 mmol)。在 0℃下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著添加水(0.9 mL)，繼而添加 NaOH (15 重量%水溶液，0.9 mL)及水(0.9 mL)。將混合物攪拌 20 分鐘，接著過濾且用 THF 洗滌。濃縮濾液且殘餘物(5.8 g，97%)未經進一步純化即用於下一步中。$C_{14}H_{19}FNO_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 268.1；實驗值 268.1。

步驟 3：4-(4-氟苯甲基)-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯



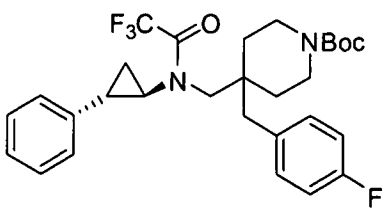
【0307】 在-78℃下經 10 分鐘將二甲亞碸(4.3 mL，60. mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液添加至乙二醯氯(2.6 mL，30 mmol)於二氯甲烷中之溶液中且接著經 25 分鐘使所得混合物升溫至-60℃。緩慢添加 4-(4-氟苯甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.2 g，16 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液，且接著經 30 分鐘使其升溫至-45℃。接著添加 N,N-二異丙基乙胺(21 mL，120 mmol)且經 15 分鐘使混合物升溫至 0℃。將混合物傾倒於冷 1 N HCl 水溶液中且接著用乙醚萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(4.3 g，83%)。$C_{14}H_{17}FNO_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 266.1；實驗值 266.1。

步驟 4：4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



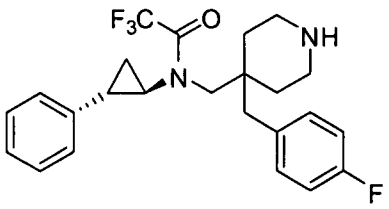
【0308】 向 4-(4-氟苯甲基)-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.2 g，13 mmol)及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(1.96 g，14.7 mmol)(使用如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4429 中所述之程序來製備)於 1,2-二氯乙烷(50 mL)中之溶液中添加乙酸(1.1 mL，20. mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.7 g，27 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 5 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 MeOH 之 DCM (0-6%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(5.0 g，87%)。$C_{27}H_{36}FN_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 439.3；實驗值 439.2。

步驟 5：4-(4-氟苯甲基)-4-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基-(三氟乙醯基)胺基]-甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



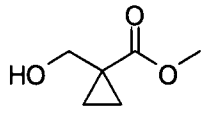
【0309】 在 0℃下將三氟乙酸酐(2.08 mL，14.7 mmol)添加至 4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.3 g，9.8 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(4.3 mL，24 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中。在 0℃下將所得混合物攪拌 1 小時，接著用乙醚稀釋，且用 1 N HCl、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-30%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(4.6 g，88%)。$C_{25}H_{27}F_4N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 479.2；實驗值 479.2。

步驟 6：2,2,2-三氟-N-{[4-(4-氟苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺



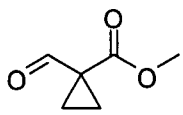
【0310】 將氯化氫(4 M 之 1,4-二噁烷溶液，20 mL，80 mmol)添加至 4-(4-氟苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.6 g，8.6 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{24}H_{27}F_4N_2O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 435.2；實驗值 435.2。

步驟 7：1-(羥甲基)環丙烷甲酸甲酯



【0311】 在 0℃下將氯甲酸異丁酯(0.61 mL，4.7 mmol)添加至 1-(甲氧羰基)環丙烷甲酸(Alfa Aesar，目錄號 H25828：0.57 g，3.9 mmol)及三乙胺(1.1 mL，7.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中。在 0℃下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著過濾且用 THF (2 mL)洗滌。將濾液冷卻至 0℃，且接著添加四氫硼酸鈉(0.30 g，7.9 mmol)於水(2 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。殘餘物(0.46 g)未經進一步純化即用於下一步中。

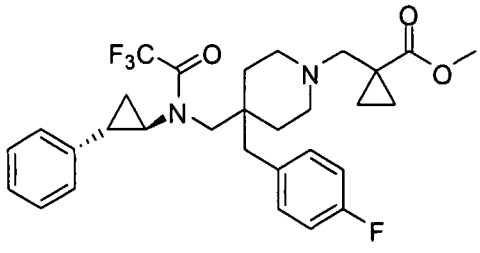
步驟 8：1-甲醯基環丙烷甲酸甲酯



【0312】 在-78℃下經 10 分鐘將於二氯甲烷(0.8 mL)中之二甲亞碸(0.57 mL，8.0 mmol)添加至乙二醯氯(0.34 mL，4.0 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。經 25 分鐘使所得混合物升溫至-60℃，接著緩慢添加 1-(羥甲基)環丙烷甲酸甲酯(0.40 g，3.1 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。經 30 分鐘使混合物升溫至-45℃，接著添加 N,N-二異丙基乙胺(2.8 mL，16 mmol)且經 15 分鐘使混合物升溫至 0℃。將反應混合物傾倒於冷 1 N HCl 水溶液中且用乙醚萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾且濃縮。藉由矽膠管

柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(0.30 g，76%)。

步驟 9：1-[(4-(4-氟苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]-甲基}哌啶-1-基)甲基]環丙烷甲酸甲酯



【0313】 將 N,N-二異丙基乙胺(0.19 mL，1.1 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(4-氟苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*步驟 6*：400.0 mg，0.92 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中。將所得混合物攪拌 5 分鐘，且接著添加 1-甲醯基環丙烷甲酸甲酯(153 mg，1.20 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.58 g，2.8 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 4 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含甲醇之 DCM (0-6%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(0.45 g，89%)。$C_{30}H_{35}F_4N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 547.3；實驗值 547.3。

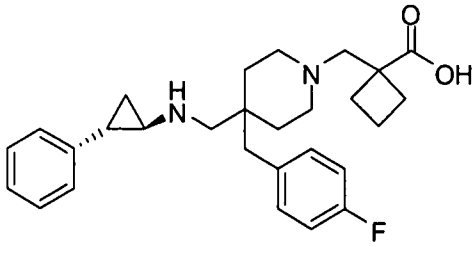
步驟 10：1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0314】 將來自*步驟 9* 之產物溶解於 MeOH/THF (1.0/0.6 mL)中，且接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，3.0 mL)。在 40℃下將反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{34}FN_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 437.3；實驗值 437.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 4H), 3.41 - 3.29 (m, 4H), 3.28 - 3.09 (m, 4H), 2.94 (br, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 2H)。

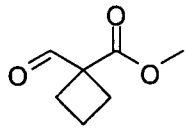
實例 32

1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲

基}環丁烷甲酸



步驟 1：1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯



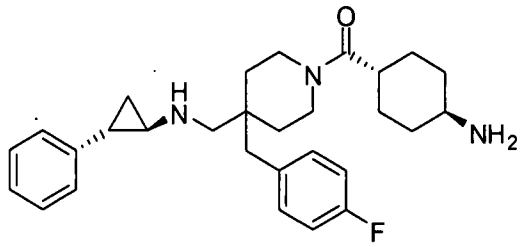
【0315】 在-78℃下向環丁烷-1,1-二甲酸二甲酯(Alfa Aesar，目錄號 L12250：1.0 g，6.0 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加 1.0 M 氫化二異丁基鋁之甲苯溶液(12.0 mL，12.0 mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌 45 分鐘，且藉由緩慢添加 1 M HCl 淬滅。使所得混合物升溫至室溫且再攪拌 30 分鐘。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。經由管柱層析(含 0%至 20% EtOAc 之己烷)純化粗物質，得到呈無色油狀之產物(330 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.48 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.13 - 1.87 (m, 2H)。

步驟 2：1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

【0316】 在室溫下將 1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(20. mg，0.14 mmol)、乙酸(6 μL，0.10 mmol)及 2,2,2-三氟-N-{[4-(4-氟苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 31 步驟 6*：40.0 mg，0.0921 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(64 mg，0.30 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH/THF (0.5/0.5 mL)中且接著添加 6 N NaOH (1.0 mL)。在 40℃下將所得混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{36}FN_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 451.3；實驗值 451.3。

實例 33

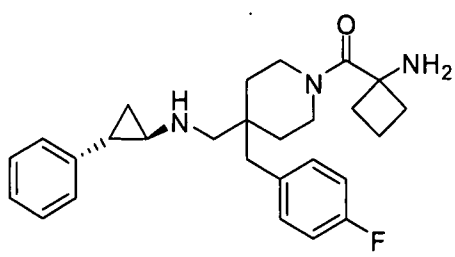
反-4-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環己胺



【0317】 將三乙胺(23 μL，0.16 mmol)添加至反-4-[(第三丁氧羰基)胺基]環己烷甲酸(TCI America，目錄號 B3250：10.0 mg，0.0411 mmol)、2,2,2-三氟-N-{[4-(4-氟苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 31 步驟 6*：14 mg，0.033 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲胺基)鏻(27 mg，0.062 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (0.3 mL)中，且接著添加 TFA (0.3 mL)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於 THF/MeOH (0.2 mL/0.2 mL)中，且接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，0.5 mL)，且在 35℃下將混合物攪拌隔夜。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{39}FN_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 464.3；實驗值 464.3。

實例 34

1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環丁胺

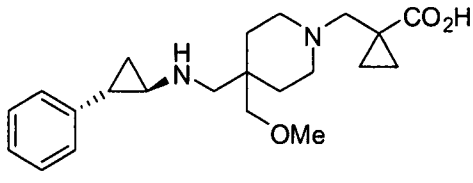


【0318】 此化合物係使用與對於*實例 33* 所述之程序類似之程序，用 1-[(第三丁氧羰基)胺基]環丁烷甲酸(Aldrich，目錄號 630802)替代反-4-[(第三丁氧羰基)胺基]環己烷甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水

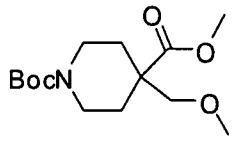
+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{35}FN_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 436.3；實驗值 436.3。

實例 35

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

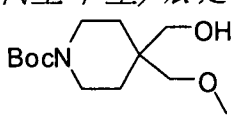


步驟 1：4-(甲氧基甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



【0319】 在-40℃下向哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(AstaTech，目錄號 B56857：2.43 g，10.0 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加二異丙胺鋰(2 M THF 溶液，5.8 mL，12 mmol)。在-40℃下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著添加氯甲基甲醚(1.2 mL，16 mmol)。在-40℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，且使其升溫至室溫。用乙酸乙酯稀釋混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(含 0%至 20% EtOAc 之己烷)純化粗物質，得到所需產物(2.6 g，90%)。$C_9H_{18}NO_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-Boc+2H)^+$: m/z = 188.1；實驗值 188.1。

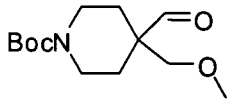
步驟 2：4-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0320】 在 0℃下向 4-(甲氧基甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(2.3 g，8.0 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中緩慢添加 $LiAlH_4$(1 M THF 溶液，10. mL，10. mmol)。在 0℃下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著藉由添加水(0.1 mL)、NaOH (15 重量%水溶液，0.1 mL)及水(0.1 mL)淬滅。將混合物攪拌 10 分鐘，接著過濾且用 THF 洗滌。濃縮濾液且殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_9H_{18}NO_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-tBu+2H)^+$: m/z =

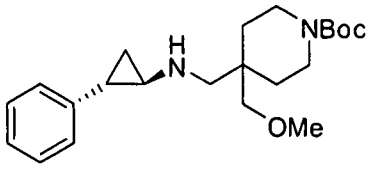
204.1；實驗值 204.1。

步驟 3：4-甲醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



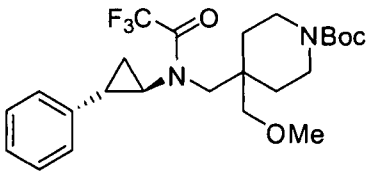
【0321】 在-78℃下經 10 分鐘將於二氯甲烷(2 mL)中之二甲亞碸(1.7 mL，24 mmol)添加至乙二醯氯(1.0 mL，12 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中。經 25 分鐘使所得混合物升溫至-60℃，接著緩慢添加 4-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，6.0 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。經 30 分鐘使混合物升溫至-45℃，接著添加三乙胺(6.7 mL，48 mmol)。經 15 分鐘使混合物升溫至 0℃。接著將反應混合物傾倒於冷 1 N HCl 水溶液中且用乙醚萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 20% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.3 g，84%)。$C_8H_{16}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$(M-Boc+2H)^+$: m/z = 158.1；實驗值 158.1。

步驟 4：4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯



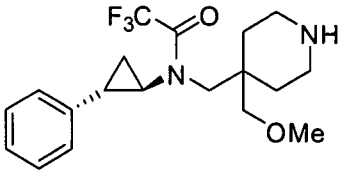
【0322】 在室溫下將 4-甲醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，5.0 mmol)、乙酸(0.43 mL，7.5 mmol)及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(使用如 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 4429 中所述之程序來製備：699 mg，5.25 mmol)於 1,2-二氯乙烷(20 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.1 g，10. mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 8%甲醇之 DCM 溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.7 g，91%)。$C_{22}H_{35}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 375.3；實驗值 375.2。

步驟 5：4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]-(三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



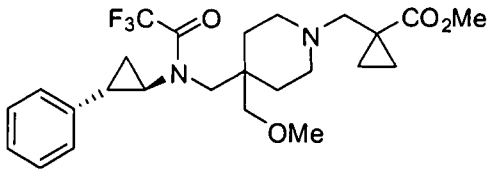
【0323】 在 0℃下將三氟乙酸酐(0.96 mL，6.8 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，4.5 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(1.6 mL，9.1 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 20% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.8 g，84%)。$C_{19}H_{26}F_3N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M-Boc+2H)^+$: m/z = 371.2；實驗值 371.1。

步驟 6：2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺



【0324】 將 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(7 mL，28 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.8 g，3.8 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{19}H_{26}F_3N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 371.2；實驗值 371.2。將粗產物中和，得到產物之游離鹼形式，將其用於獲得 NMR 數據。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 3.79 - 3.58 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 7H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 1.84 - 1.54 (m, 5H), 1.48 - 1.37 (m, 1H)；^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 161.74, 141.21, 129.63, 127.51, 126.73, 119.39, 76.75, 59.28, 53.29, 42.71, 41.54, 39.22, 30.06, 27.95, 20.10。

步驟 7：1-[(4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]-甲基}哌啶-1-基)甲基]環丙烷甲酸甲酯



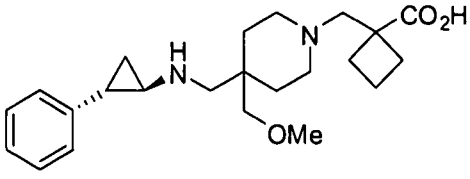
【0325】 在室溫下將 1-甲醯基環丙烷甲酸甲酯(*實例 31 步驟 8*：53 mg，0.41 mmol)、乙酸(17 μL，0.29 mmol)及 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(100.0 mg，0.2700 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(190 mg，0.88 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 6% MeOH 之 DCM 溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{25}H_{34}F_3N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 483.2；實驗值 483.3。

步驟 8：1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

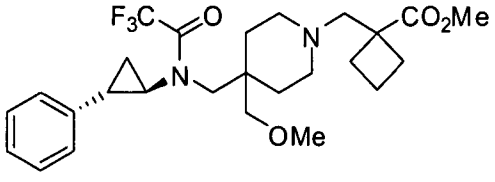
【0326】 將來自*步驟 7* 之產物溶解於 MeOH/THF (0.5/0.5 mL)中，接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，1.0 mL)。在 40℃下將所得混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{33}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 373.2；實驗值 373.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 5H), 3.30 - 3.19 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H)。

實例 36

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



步驟 1：1-[(4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]-甲基}哌啶-1-基)甲基]環丁烷甲酸甲酯



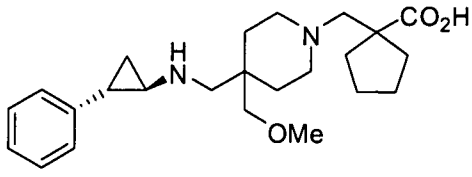
【0327】 在室溫下將 1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(*實例 32 步驟 1*：200 mg，1.4 mmol)、乙酸(60 μL，1.1 mmol)及 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：350 mg，0.95 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之混合物攪拌 2 小時，且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(650 mg，3.1 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 6% MeOH 之 DCM 溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{26}H_{36}F_3N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 497.3；實驗值 497.3。

步驟 2：1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

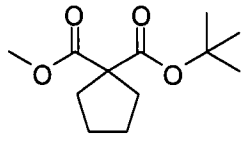
【0328】 將來自*步驟 1* 之產物溶解於 MeOH/THF (2.0/2.0 mL)中，接著添加 6 N NaOH (1.0 mL)。在 40℃下將所得混合物攪拌 36 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{35}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 387.3；實驗值 387.2。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.34 - 3.12 (m, 6H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.22 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)。

實例 37

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環戊烷甲酸

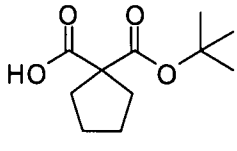


步驟 1：環戊烷-1,1-二甲酸 1-第三丁酯 1-甲酯



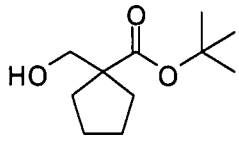
【0329】 將 1,4-二溴丁烷(2.4 mL，20. mmol)添加至丙二酸第三丁酯甲酯(1.74 g，10.0 mmol)、碳酸銫(9.8 g，30. mmol)及四氟硼酸 1-丁基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(0.4 g，2 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物中。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜，接著用乙醚稀釋且過濾。濃縮濾液且將殘餘物溶解於乙醚中，接著用水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 10% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.7 g，75%)。$C_8H_{13}O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 173.1；實驗值 173.1。

步驟 2：1-(第三丁氧羰基)環戊烷甲酸



【0330】 向環戊烷-1,1-二甲酸 1-第三丁酯 1-甲酯(1.7 g，7.4 mmol)於四氫呋喃(10 mL)/甲醇(5 mL)/水(5 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.62 g，15 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 5 小時，接著濃縮以移除大部分溶劑。將殘餘物溶解於水中且用乙醚洗滌。使用冷 1 N HCl 溶液酸化水層，接著用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之 DCM 萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到所需化合物，其未經進一步純化即用於下一步中。$C_7H_{11}O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 159.1；實驗值 159.1。

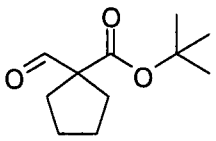
步驟 3：1-(羥甲基)環戊烷甲酸第三丁酯



【0331】 在-20℃下將氯甲酸異丁酯(1.1 mL，8.2 mmol)添加至 1-(第三丁氧羰基)環戊烷甲酸(1.60 g，7.47 mmol)及 4-甲基嗎啉(0.9 mL，8.2 mmol)

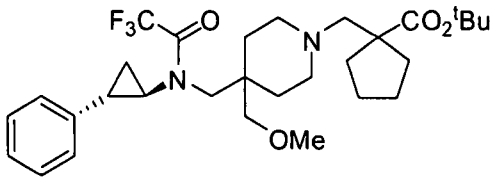
於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中。將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著過濾且用 THF (4 mL)洗滌。將濾液冷卻至-20℃且接著添加於水(4 mL)中之四氫硼酸鈉(0.56 g，15 mmol)。將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_7H_{13}O_3$ 之 LC-MS 計算值 $(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 145.1；實驗值 145.1。

步驟 4：1-甲醯基環戊烷甲酸第三丁酯



【0332】 在-78℃下經 10 分鐘將於二氯甲烷(3 mL)中之二甲亞碸(1.9 mL，26 mmol)添加至乙二醯氯(1.1 mL，13 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中。經 25 分鐘使所得混合物升溫至-60℃，接著緩慢添加 1-(羥甲基)環戊烷甲酸第三丁酯(1.4 g，7.0 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。經 30 分鐘使混合物升溫至-45℃，接著添加 N,N-二異丙基乙胺(9.1 mL，52 mmol)。經 15 分鐘使混合物升溫至 0℃，接著傾倒於冷 1 N HCl 水溶液中且用乙醚萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 20% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.0 g，72%)。$C_7H_{11}O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 143.1；實驗值 143.1。

步驟 5：1-[(4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)-胺基]甲基}哌啶-1-基)甲基]環戊烷甲酸第三丁酯



【0333】 向 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：400 mg，1.00 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.28 mL，1.6 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加 1-甲醯基環戊烷甲酸第三丁酯(280 mg，1.4 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(690 mg，3.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水

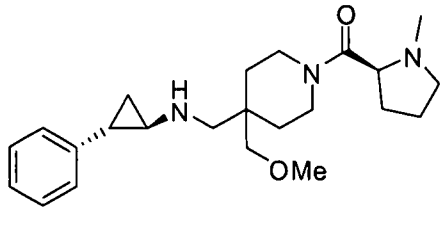
洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含0%至6% MeOH之DCM溶離)純化殘餘物，得到所需產物(0.45 g，75%)。$C_{30}H_{44}F_3N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 553.3；實驗值 553.3。

步驟6：1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環戊烷甲酸

【0334】 向 1-[(4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]-(三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-基)甲基]環戊烷甲酸第三丁酯(450 mg，0.81 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2.0 mL，26 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌4小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於THF/甲醇(2 mL/2 mL)中，且接著添加6 N NaOH (3.0 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜，接著藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 401.3；實驗值 401.2。

實例 38

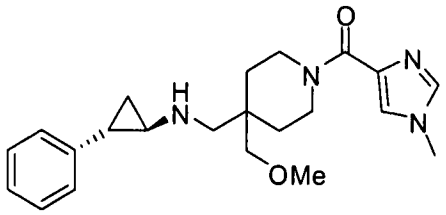
(1R,2S)-N-[(4-(甲氧基甲基)-1-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)甲基]-2-苯基環丙胺



【0335】 向(2S)-1-甲基吡咯啶-2-甲酸(Chem-Impex，目錄號 06356：11 mg，0.088 mmol)、2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例35 步驟6*：16 mg，0.044 mmol)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(46 mg，0.088 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加三乙胺(31 μL，0.22 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌4小時，接著添加NaOH (15重量%，0.5 mL)。在40℃下將混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈TFA鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{36}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 386.3；實驗值 386.2。

實例 39

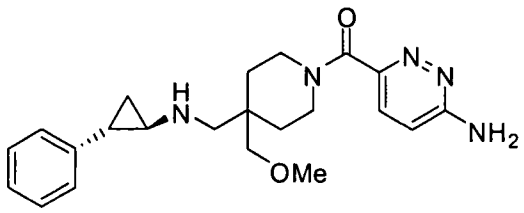
(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0336】 此化合物係使用與對於*實例38*所述類似之程序，用1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸(Combi-Blocks，目錄號 HI-1090)替代(2S)-1-甲基吡咯啶-2-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{31}N_4O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 383.2；實驗值 383.2。

實例 40

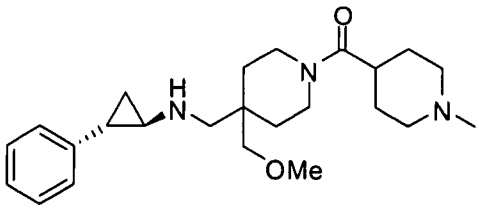
6-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}嗒嗪-3-胺



【0337】 此化合物係使用與對於*實例38*所述類似之程序，用6-胺基嗒嗪-3-甲酸(Chem-Impex，目錄號 19168)替代(2S)-1-甲基吡咯啶-2-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{30}N_5O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 396.2；實驗值 396.2。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 3.80 - 3.47 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 1.72 - 1.54 (m, 5H), 1.35 - 1.20 (m, 1H)。

實例 41

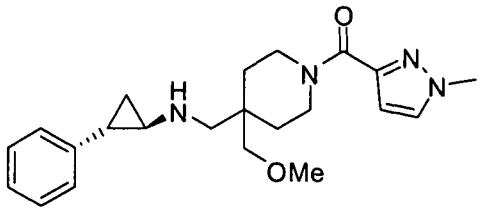
(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0338】 此化合物係使用與對於*實例38*所述類似之程序，用1-甲基哌啶-4-甲酸(AstaTech，目錄號 64217)替代(2S)-1-甲基吡咯啶-2-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{38}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 400.3；實驗值 400.3。

實例 42

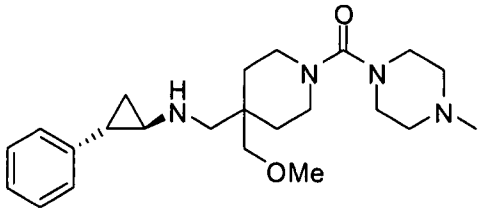
(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0339】 在 0℃下將 1-甲基-1H-吡唑-3-羰基氯(Maybridge，目錄號 CC48302：12 mg，0.081 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例35 步驟6*：15.0 mg，0.040 mmol)及三乙胺(22 μL，0.16 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 3 小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇/THF (1/1 mL)中，且接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，1.5 mL)。在 40℃下將混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{31}N_4O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 383.2；實驗值 383.2。

實例 43

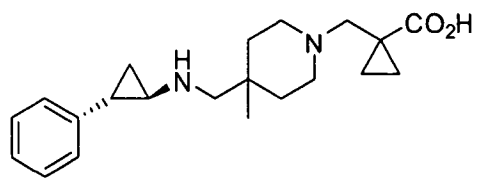
(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



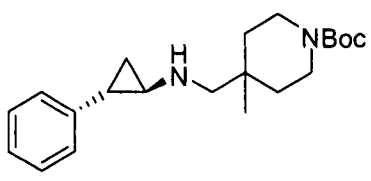
【0340】 在室溫下將 4-甲基哌嗪-1-羰基氯(Aldrich，目錄號 563250：99 μL，0.73 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：90.0 mg，0.243 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.13 mL，0.73 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之溶液中。在 90℃下將所得混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 6% MeOH 之 DCM 溶離)純化殘餘物，得到所需中間物。向該中間物於 MeOH/THF (0.5 mL/0.5 mL)中之溶液中添加 NaOH (15 重量%水溶液，1 mL)。在 40℃下將混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{37}N_4O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 401.3；實驗值 401.3。

實例 44

1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



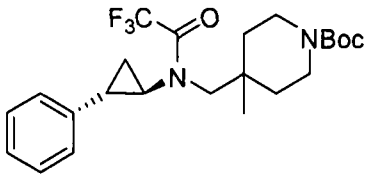
步驟 1：4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0341】 在室溫下將 4-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(Synnovator，目錄號 PBN2011767：2.50 g，11.0 mmol)、乙酸(0.94 mL，16 mmol)及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(1.54 g，11.5 mmol)於 1,2-二氯乙烷(40 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.7 g，22 mmol)。

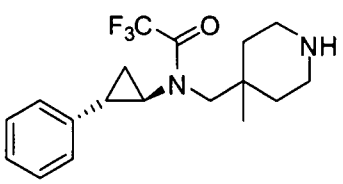
在室溫下將混合物攪拌 2 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 8% MeOH 之 DCM 溶離)純化殘餘物，得到所需產物(3.4 g，90%)。$C_{21}H_{33}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 345.3；實驗值 345.2。

步驟 2：4-甲基-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0342】 在 0℃下將三氟乙酸酐(0.96 mL，6.8 mmol)添加至 4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，4.5 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(1.6 mL，9.1 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 20% EtOAc 之己烷溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.8 g，90%)。$C_{19}H_{24}F_3N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 385.2；實驗值 385.2。

步驟 3：2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]-乙醯胺



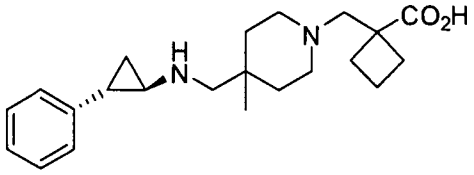
【0343】 向 4-甲基-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)-胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，3.4 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加氯化氫(4 M 1,4-二噁烷溶液，6 mL，24 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{18}H_{24}F_3N_2O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 341.2；實驗值 341.2。

步驟 4：1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0344】 在室溫下將 1-甲醯基環丙烷甲酸甲酯(*實例 31 步驟 8*：10. mg，0.08 mmol)、乙酸(3.3 μL，0.059 mmol)及 2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(20.0 mg，0.0588 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(37 mg，0.18 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH/THF (0.5/0.5 mL)中，且接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，1.0 mL)。在 40℃下將反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{31}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 343.2；實驗值 343.2。

實例 45

1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

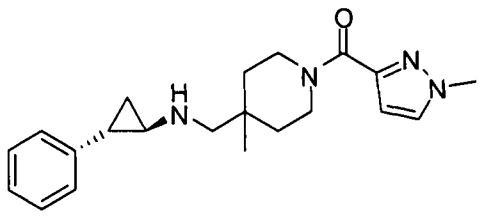


【0345】 在室溫下將 1-甲醯基環丁烷甲酸乙酯(*實例 32 步驟 1*：27.5 mg，0.176 mmol)、乙酸(15 μL，0.26 mmol)及 2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 44 步驟 3*：90.0 mg，0.264 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(110 mg，0.53 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH/THF (0.5/0.5 mL)中，接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，1.0 mL)。在 40℃下將反應混合物攪拌 2 天，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{33}N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 357.3；實驗值 357.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.30 - 3.04 (m, 6H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.89 -

1.73 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.12 (s, 3H)。

實例 46

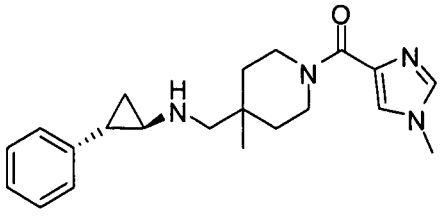
(1R,2S)-N-({4-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0346】 在 0℃下將 1-甲基-1H-吡唑-3-羰基氯(51 mg，0.35 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 44 步驟 3*：60.0 mg，0.176 mmol)及三乙胺(98 μL，0.70 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中。將所得混合物攪拌 30 分鐘，接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇/THF (0.5 mL/0.5 mL)中，接著添加 1 N NaOH (1.0 mL)。在 40 ℃下將混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{29}N_4O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 353.2；實驗值 353.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.76 (br, 2H), 7.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.38 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 1.11 (s, 3H)。

實例 47

(1R,2S)-N-({4-甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺

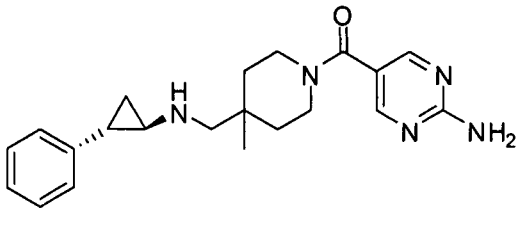


【0347】 將三乙胺(31 μL，0.22 mmol)添加至 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸

(Combi-Blocks，目錄號 HI-1090：11 mg，0.088 mmol)、2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 44 步驟 3*：15 mg，0.044 mmol)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(46 mg，0.088 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 4 小時，接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，0.5 mL)。在 40℃下將反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{29}N_4O$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: m/z = 353.2；實驗值 353.2。

實例 48

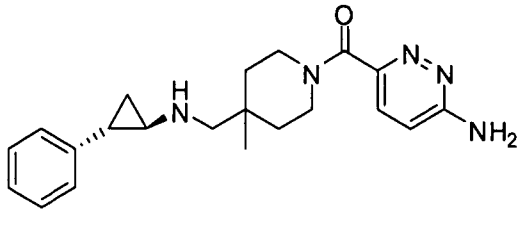
5-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}嘧啶-2-胺



【0348】 此化合物係使用與對於*實例 47* 所述之程序類似之程序，用 2-胺基嘧啶-5-甲酸(Ark Pharm，目錄號 AK-17303)替代 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{28}N_5O$ 之 LC-MS 計算值 $(M+H)^+$: m/z = 366.2；實驗值 366.2。

實例 49

6-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}嗒嗪-3-胺

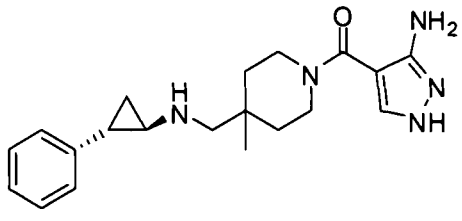


【0349】 此化合物係使用與對於*實例 47* 所述之程序類似之程序，用 6-胺基嗒嗪-3-甲酸(Chem-Impex，目錄號 19168)替代 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到

呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{28}N_5O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 366.2；實驗值 366.3。

實例 50

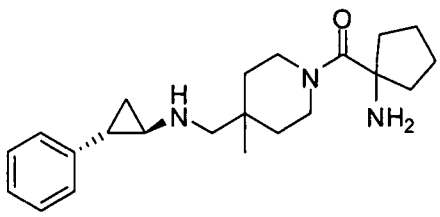
4-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-3-胺



【0350】 此化合物係使用與對於*實例 47* 所述之程序類似之程序，用 3-胺基-1H-吡唑-4-甲酸(Aldrich，目錄號 A77407)替代 1-甲基-1H-咪唑-4-甲酸來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{20}H_{28}N_5O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 354.2；實驗值 354.2。

實例 51

1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環戊胺

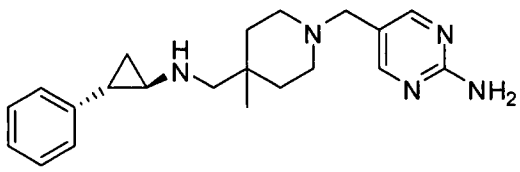


【0351】 將三乙胺(120 μL，0.88 mmol)添加至 1-[(第三丁氧羰基)胺基]環戊烷甲酸(Fluka，目錄號 03583：50. mg，0.22 mmol)、2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 44 步驟 3*：60. mg，0.17 mmol)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(140 mg，0.26 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (0.3 mL)中且接著添加 TFA (0.3 mL)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，接著濃縮且將殘餘物溶解於 THF/MeOH (0.2 mL/0.2 mL)中且接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，0.5

mL)。在35℃下將混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{34}N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 356.3；實驗值 356.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.83 (br, 2H), 8.09 (br, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 3.82 - 3.45 (m, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 6H), 1.62 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.10 (s, 3H)。

實例 52

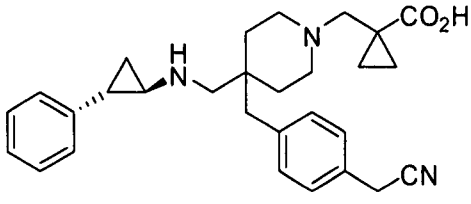
5-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}嘧啶-2-胺



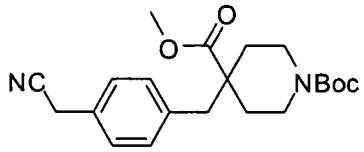
【0352】 在室溫下將 2,2,2-三氟-N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例44 步驟3*：15.0 mg，0.0441 mmol)及 2-胺基嘧啶-5-甲醛(Matrix Scientific，目錄號 008626：11 mg，0.092 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(28 mg，0.13 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 4 小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇/THF (0.4/0.4 mL)中，接著添加 NaOH (15 重量%水溶液，1.5 mL)。在 40℃下將混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{30}N_5$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 352.2；實驗值 352.3。

實例 53

1-{[4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

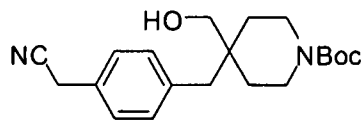


步驟 1：4-[4-(氰甲基)苯甲基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



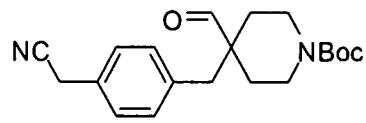
【0353】 在-78℃下向 N,N-二異丙基胺(1.59 mL，11.3 mmol)於四氫呋喃(55 mL)中之溶液中添加 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液(4.35 mL，10.9 mmol)。使此溶液升溫且在 0℃下攪拌 30 分鐘，接著冷卻至-78℃，且添加哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(2.75 g，11.3 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之另一溶液。在-45℃下將所得溶液攪拌 1 小時，且冷卻回至-78℃，之後添加[4-(氯甲基)苯基]乙腈(Enamine LTD，目錄號 EN300-134377：1.50 g，9.06 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之另一溶液。在-78℃下將反應混合物攪拌 1.5 小時，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅且用 EtOAc 稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。經由管柱層析(含 25%至 75% EtOAc 之己烷)純化粗物質，得到呈無色油狀之產物(1.31 g，39%)。$C_{17}H_{21}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 317.1；實驗值 317.2。

步驟 2：4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0354】 在室溫下向 4-[4-(氰甲基)苯甲基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(1.04 g，2.79 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加 2.0 M 四氫硼酸鋰之 THF 溶液(2.8 mL，5.6 mmol)。接著在 65℃下將反應混合物攪拌 2 天，冷卻至室溫，且用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅。用 EtOAc 萃取此混合物，且用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。經由管柱層析(含 0%至 15% MeOH 之 DCM)純化粗物質，得到呈無色油狀之產物(862 mg，90%)。$C_{16}H_{21}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 289.2；實驗值 289.1。

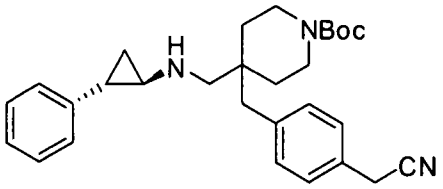
步驟 3：4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0355】 首先在-78℃下向乙二醯氯(0.42 mL，5.0 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中逐滴添加二甲亞碸(0.71 mL，10. mmol)。在-78℃下將所

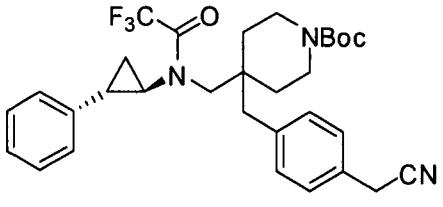
得溶液攪拌 30 分鐘，且接著添加 4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(862.8 mg，2.505 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之另一溶液。攪拌反應混合物，且經 1 小時使其升溫至-40℃，且添加 N,N-二異丙基乙胺(2.6 mL，15 mmol)。再攪拌此混合物且經 1 小時使其升溫至 0℃，且接著用 DCM 稀釋，且傾倒於 1 M HCl 中。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。經由管柱層析(含 0%至 50% EtOAc 之己烷)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之產物(715 mg，84%)。$C_{16}H_{19}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 287.1；實驗值 287.2。

步驟 4：4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基-)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0356】 在室溫下將 4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(715 mg，2.087 mmol)、乙酸(178 μL，3.13 mmol)及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(361 mg，2.71 mmol)於 1,2-二氯乙烷(12 mL)中之混合物攪拌 2 小時，且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(880 mg，4.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅，且用 DCM 稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。經由管柱層析(含 0%至 30% EtOAc 之 DCM)純化粗物質，得到呈無色油狀之產物(659 mg，69%)。$C_{29}H_{38}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 460.3；實驗值 460.3。

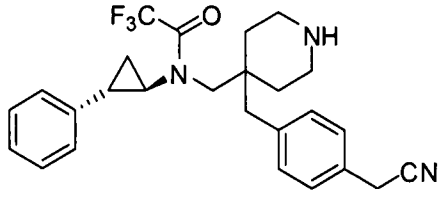
步驟 5：4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]-(三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0357】 在 0℃下向 4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(659 mg，1.43 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.75 mL，4.3 mmol)於二氯甲烷(13 mL)中之溶液中添加三氟乙酸酐(0.31

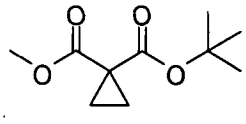
mL，2.2 mmol)。攪拌反應混合物且使其經 2 小時緩慢升溫至室溫。用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅所得混合物，且用 DCM 稀釋。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。經由管柱層析(含 25%至 75% EtOAc 之己烷)純化粗物質，得到呈微黃色油狀之產物(760 mg，95%)。$C_{27}H_{29}F_3N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值 $(M-^tBu+2H)^+$: m/z = 500.2；實驗值 500.2。

步驟 6：N-({4-[4-(氰甲基)苯甲基]哌啶-4-基}甲基)-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺鹽酸鹽



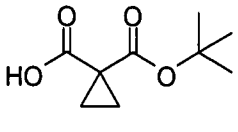
【0358】 在 0℃下向 4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(760. mg，1.37 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加 4.0 M 氯化氫之 1,4-二噁烷溶液(1.7 mL，6.8 mmol)。接著在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 小時，接著濃縮，得到呈微黃色固體狀之粗產物(鹽酸鹽)，其未經進一步純化即用於下一步中。$C_{26}H_{29}F_3N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值 456.2。

步驟 7：環丙烷-1,1-二甲酸 1-第三丁酯 1-甲酯



【0359】 向丙二酸第三丁酯甲酯(7.6 g，44 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(70. mL)中之溶液中添加 1-溴-2-氯-乙烷(7.2 mL，87 mmol)、碳酸鉀(15 g，110 mmol)及四氟硼酸 1-丁基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(2 g，9 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 48 小時，接著用水淬滅且用乙醚萃取。用水及鹽水洗滌合併之萃取物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。

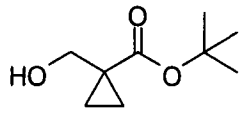
步驟 8：1-(第三丁氧羰基)環丙烷甲酸



【0360】 向環丙烷-1,1-二甲酸 1-第三丁酯 1-甲酯(8.6 g，43 mmol)於

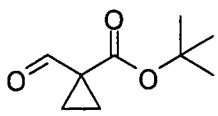
四氫呋喃(60 mL)、甲醇(30 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(3.6 g，86 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，接著濃縮以移除大部分溶劑。將殘餘物溶解於水中且用乙醚萃取。棄去乙醚萃取物。用冷 6 N HCl 水溶液將水層酸化至 pH 2，接著用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到所需化合物(6.5 g，81%)，其未經進一步純化即用於下一步中。

步驟 9：1-(羥甲基)環丙烷甲酸第三丁酯



【0361】 在 0℃下將氯甲酸異丁酯(5.9 mL，45 mmol)添加至 1-(第三丁氧羰基)環丙烷甲酸(6.5 g，35 mmol)及三乙胺(9.7 mL，70. mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液中。在 0℃下將所得混合物攪拌 60 分鐘，接著過濾且用 THF (10 mL)洗滌。將濾液冷卻至 0℃，且接著添加四氫硼酸鈉(2.6 g，70. mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(10 mL)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，接著用乙醚稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-15%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(4.4 g，73%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56 (s, 2H), 2.39 (br, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)。

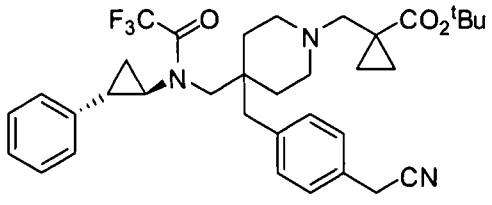
步驟 10：1-甲醯基環丙烷甲酸第三丁酯



【0362】 在-78℃下經 10 分鐘將二甲亞碸(7.2 mL，100 mmol)添加至乙二醯氯(4.32 mL，51.1 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。在-78℃下將所得混合物攪拌 10 分鐘，接著緩慢添加 1-(羥甲基)環丙烷-甲酸第三丁酯(4.4 g，26 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液。在-78℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著添加 N,N-二異丙基乙胺(36 mL，200 mmol)且使混合物緩慢升溫至室溫。將反應混合物傾倒於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中且用 DCM 萃取。用水及鹽水洗滌合併之萃取物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由矽

膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-10%)溶離)純化殘餘物，得到所需產物(3.1 g，71%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

步驟 11：1-[(4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基]-(三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-基)甲基]環丙烷甲酸第三丁酯



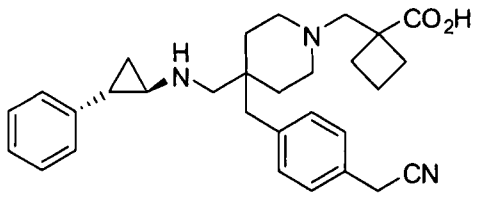
【0363】 在室溫下將 N-({4-[4-(氰甲基)苯甲基]哌啶-4-基}甲基)-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺鹽酸鹽(*步驟 6*：400.0 mg，0.8130 mmol)、1-甲醯基環丙烷甲酸第三丁酯(346 mg，2.03 mmol)及乙酸(139 μL，2.44 mmol)於二氯甲烷(7.5 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時，且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(431 mg，2.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應混合物，且用 EtOAc 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層且濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之 DCM (0-50%)溶離)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之所需產物。$C_{35}H_{43}F_3N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 610.3；實驗值 610.3。

步驟 12：1-{[4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0364】 將來自*步驟 11* 之產物溶解於 DCM (6 mL)中，接著添加 TFA (3 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於 THF/MeOH (1.0 mL/1.0 mL)中，接著添加 1 M NaOH (1.5 mL)。在室溫下將此混合物攪拌 3.5 小時，接著經由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{36}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 458.3；實驗值 458.2。

實例 54

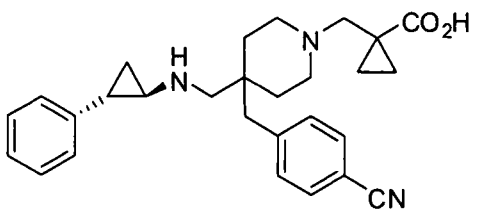
1-{[4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0365】 在室溫下將 N-({4-[4-(氰甲基)苯甲基]哌啶-4-基}甲基)-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 53 步驟 6*：105 mg，0.230 mmol)、1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(*實例 32 步驟 1*：59.6 μL，0.461 mmol)及乙酸(39 μL，0.69 mmol)於二氯甲烷(3.5 mL)中之混合物攪拌 1.5 小時，且接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(122 mg，0.576 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅，且用 DCM 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠管柱急驟層析(梯度溶離，含 0%至 5% MeOH 之 DCM)純化粗物質，得到呈黃色油狀之粗中間物 1-((4-(4-(氰甲基)苯甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸甲酯。將該中間物溶解於 MeOH/THF (1.5 mL/1.5 mL)中，且接著將 6 M NaOH (1.5 mL)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 5 小時，接著用 MeOH 稀釋且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{30}H_{38}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 472.3；實驗值 472.3。

實例 55

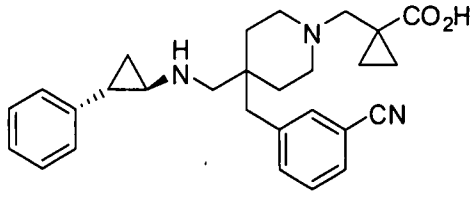
1-{[4-(4-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



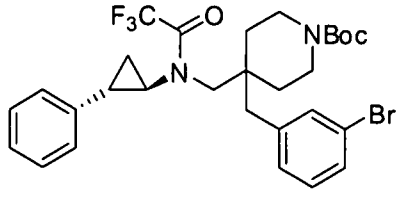
【0366】 此化合物係使用與對於*實例 53* 所述類似之程序，用對氰基苯甲基溴替代[4-(氯甲基)苯基]乙腈來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{34}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 444.3；實驗值 444.3。

實例 56

1-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

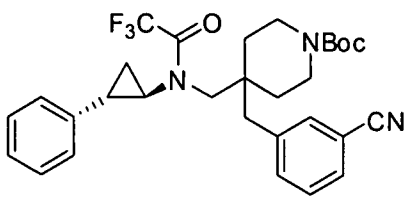


步驟 1：4-(3-溴苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



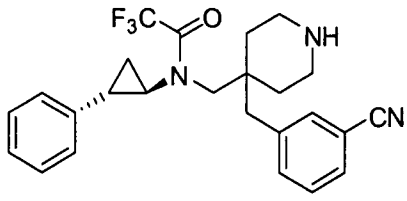
【0367】 此化合物係使用與對於*實例 53 步驟 1-5* 所述類似之程序，在*步驟 1* 中用 1-溴-3-(溴甲基)苯替代[4-(氯甲基)苯基]乙腈來製備。$C_{25}H_{27}BrF_3N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 539.1；實驗值 539.1。

步驟 2：4-(3-氰基苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0368】 用氮氣吹掃 4-(3-溴苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.57 g，6.00 mmol)、與二氯甲烷復合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(1:1)(1.2 g，1.44 mmol)、氰化鋅(2.25 g，19.2 mmol)及鋅(392 mg，6.00 mmol)於 DMF (25 mL)中之混合物，接著在 140℃下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用 Et_2O 稀釋且用水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用 20%-50% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到所需產物(2.24 g，69%產率)。$C_{26}H_{27}F_3N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$(M-{}^tBu+2H)^+$: m/z = 486.2；實驗值 486.2。

步驟 3：N-{[4-(3-氰基苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺



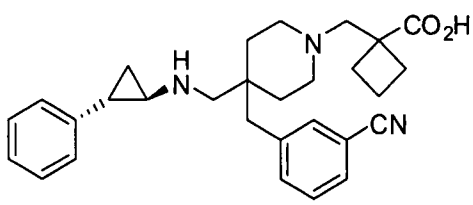
【0369】 將 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(3.97 mL，15.9 mmol)添加至 4-(3-氰基苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.23 g，2.27 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中。在室溫下將所得溶液攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{25}H_{27}F_3N_3O$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 442.2；實驗值 442.2。

步驟 4：1-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0370】 此化合物係使用與對於*實例 53 步驟 11-12* 所述類似之程序，以 *N-{[4-(3-氰基苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺*為起始物來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{34}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 444.3；實驗值 444.3。

實例 57

1-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

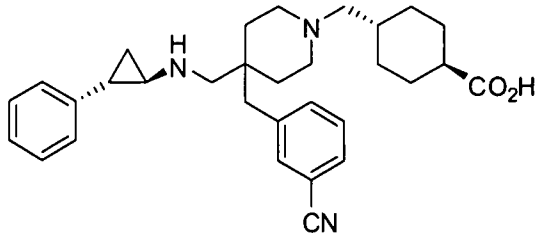


【0371】 此化合物係使用與對於*實例 54* 所述類似之程序，以 *N-{[4-(3-氰基苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(實例 56 步驟 3)*為起始物來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{36}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 458.3；實驗值 458.3。

實例 58

反-4-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-

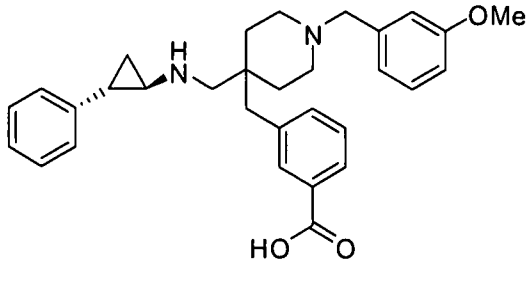
基]甲基}環己烷甲酸



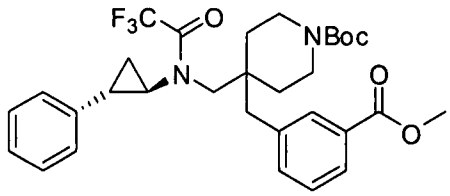
【0372】 將乙酸(3.6 μL，0.063 mmol)添加至 N-{[4-(3-氰基苯甲基)哌啶-4-基]甲基}-2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺鹽酸鹽(*實例 56 步驟 3*：15.0 mg，0.0314 mmol)及反-4-甲醯基環己烷甲酸甲酯(*Ark Pharm，目錄號 AK-50935*：8.0 mg，0.047 mmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(13 mg，0.063 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 2 小時，接著用 DCM 稀釋且用水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾且在真空中濃縮。將粗中間物反-4-((4-(3-氰基苯甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環己烷甲酸甲酯溶解於 MeOH (0.2 mL)及 THF (0.2 mL)中，接著將 4.0 M 氫氧化鈉之水溶液(78 μL，0.31 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著用 MeOH 稀釋且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{31}H_{40}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$(M+H)^+$: m/z = 486.3；實驗值 486.3。

實例 59

3-{[1-(3-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-4-基]甲基}苯甲酸

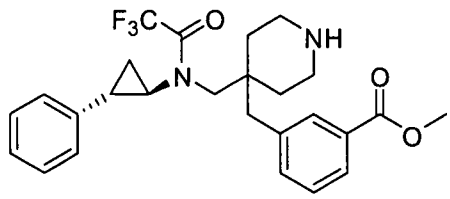


步驟 1：4-[3-(甲氧羰基)苯甲基]-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0373】 在一氧化碳之正壓下使 4-(3-溴苯甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(*實例 56 步驟 1*：399 mg，0.67 mmol)、與二氯甲烷復合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(1:1)(82 mg，0.10 mmol)及三乙胺(0.18 mL，1.34 mmol)於甲醇(2.50 mL)中之混合物回流 7 小時。將所得混合物冷卻至室溫，用 DCM 稀釋，接著經由矽藻土墊過濾。在真空中濃縮濾液，且藉由矽膠層析(用 15%-35% EtOAc/己烷溶離)純化粗殘餘物，得到所需產物(291 mg，75%產率)。$C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 475.2；實驗值 475.2。

步驟 2：3-[(4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯



【0374】 將氯化氫(3 M 之 MeOH 溶液，1.35 mL，4.05 mmol)添加至 4-[3-(甲氧羰基)苯甲基]-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)-胺基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(291 mg，0.51 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中。在室溫下將所得溶液攪拌 1 小時，且接著在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 475.2；實驗值 475.2。

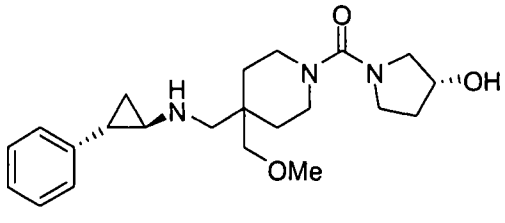
步驟 3：3-{[1-(3-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-4-基]甲基}苯甲酸

【0375】 將乙酸(3.1 μL，0.055 mmol)添加至 3-[(4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-4-基)甲基]苯甲酸甲酯(14 mg，0.027 mmol)及 3-甲氧基-苯甲醛(5.01 μL，0.0411 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液中。接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(12 mg，0.055 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 2 小時，接著用 DCM 稀釋且用水及鹽

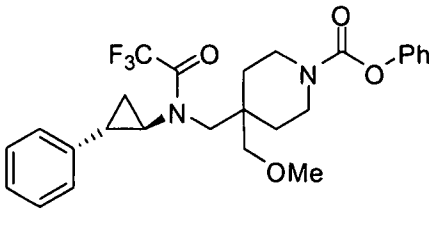
水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾且在真空中濃縮。將中間物 3-((1-(3-甲氧基苯甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酸甲酯溶解於 MeOH (0.3 mL)及 THF (0.3 mL)中，接著將 4.0 M 氫氧化鈉之水溶液(68 μL，0.27 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著用 MeOH 稀釋且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{31}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 485.3；實驗值 485.3。

實例 60

(3R)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-3-醇



步驟 1：4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸苯酯



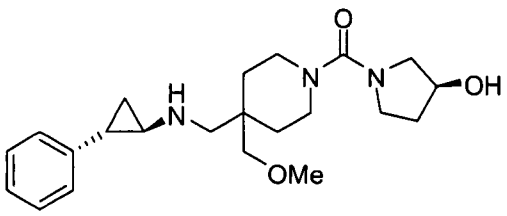
【0376】 在 0℃下將氯甲酸苯酯(45.7 μL，0.364 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：90 mg，0.24 mmol)及三乙胺(0.10 mL，0.73 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中且將所得反應混合物攪拌 1 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用 0%至 30% EtOAc/己烷進行梯度溶離)純化粗殘餘物，得到所需產物。$C_{26}H_{30}F_3N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 491.2；實驗值 491.2。

步驟 2：(3R)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-3-醇

【0377】 將(3R)-吡咯啶-3-醇(16 mg，0.18 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)-4-{[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]甲基}哌啶-1-甲酸苯酯(18 mg，0.037 mmol)及三乙胺(15 μL，0.11 mmol)於二甲亞碸(0.5 mL)中之溶液中。在 135℃下將所得混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需中間物 2,2,2-三氟-N-((1-((R)-3-羥基吡咯啶-1-羰基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)甲基)-N-((1S,2R)-2-苯基環丙基)乙醯胺。將該中間物溶解於 MeOH/THF (0.2 mL/0.2 mL)中，且接著添加 6 N NaOH (0.6 mL)。在 30℃下將所得混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{34}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 388.3；實驗值 388.2。

實例 61

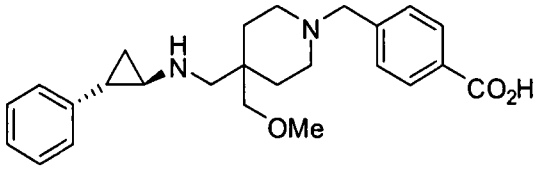
(3S)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-3-醇



【0378】 此化合物係使用與對於*實例 60* 所述類似之程序，在*步驟 2* 中用(3S)-吡咯啶-3-醇替代(3R)-吡咯啶-3-醇來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{34}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 388.3；實驗值 388.2。

實例 62

4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}苯甲酸

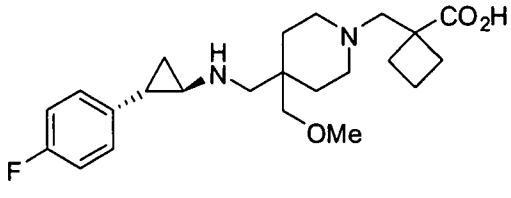


【0379】 在室溫下將 4-甲氧羰基苯甲醛(20 mg，0.12 mmol)、乙酸(5 μL，0.088 mmol)及 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲

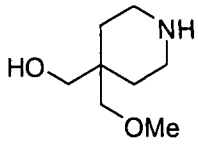
基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例35 步驟6*：30.0 mg，0.0810 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之混合物攪拌 2 小時，且接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(56 mg，0.26 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜。用二氯甲烷稀釋反應混合物，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗 4-((4-(甲氧基甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯溶解於 MeOH/THF (0.1 mL/0.1 mL)中且接著添加 6 N NaOH (0.6 mL)。在 40℃下將反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{25}H_{33}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 409.2；實驗值 409.3。

實例 63

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

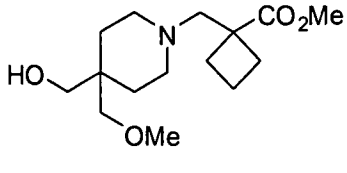


步驟 1：[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲醇



【0380】 將 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(4.0 mL，16 mmol)添加至 4-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(*實例35 步驟2*：1.0 g，3.8 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之溶液中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 30 分鐘，且接著在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_8H_{18}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 160.1；實驗值 160.2。

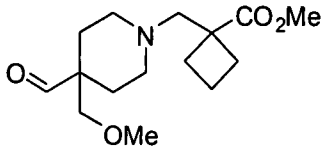
步驟 2：1-{[4-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸甲酯



【0381】 將 N,N-二異丙基乙胺(0.82 mL，4.71 mmol)添加至[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲醇(0.50 g，3.1 mmol)(鹽酸鹽，來自*步驟 1* 之粗產物)於

二氯甲烷(20 mL)中之混合物中，接著添加 1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(0.68 g，4.8 mmol)。在室溫下將所得反應混合物攪拌 1 小時，且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.0 g，9.4 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用 0%至 10% MeOH/CH_2Cl_2 進行梯度溶離)純化產物，得到所需產物。$C_{15}H_{28}NO_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 286.2；實驗值 286.1。

步驟 3：1-{[4-甲醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸甲酯



【0382】 在-78℃下經 10 分鐘將於二氯甲烷(0.4 mL)中之二甲亞碸(0.28 mL，4.0 mmol)添加至乙二醯氯(0.17 mL，2.0 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之溶液中。使混合物經 25 分鐘升溫至-60℃，接著緩慢添加 1-{[4-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸甲酯(0.29 g，1.0 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之溶液，且接著使其經 30 分鐘升溫至-45℃。接著添加 N,N-二異丙基乙胺(1.4 mL，7.9 mmol)且使反應混合物經 15 分鐘升溫至 0℃。將反應混合物傾倒於冷水中且用二氯甲烷萃取。經 Na_2SO_4 乾燥合併之萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用 0%至 10 % MeOH/CH_2Cl_2 進行梯度溶離)純化產物，得到所需產物。$C_{15}H_{26}NO_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 284.2；實驗值 284.2。

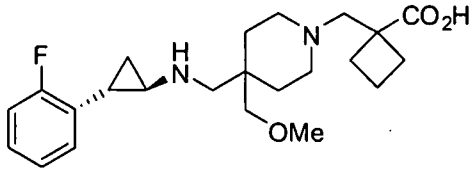
步驟 4：1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

【0383】 將 N,N-二異丙基乙胺(35 μL，0.20 mmol)添加至(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙胺鹽酸鹽(Enamine，*目錄號 EN300-189082*：19 mg，0.10 mmol)於二氯甲烷(0.7 mL)中之混合物中，繼而添加 1-{[4-甲醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸甲酯(42 mg，0.15 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(69 mg，0.33 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。

分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將中間物1-((4-((((1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙基)胺基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸甲酯溶解於 MeOH/THF (0.1 mL/0.2 mL)中，接著添加 6 N NaOH (0.5 mL)。在 30℃下將混合物攪拌隔夜，冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{34}FN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 405.3；實驗值 405.2。

實例 64

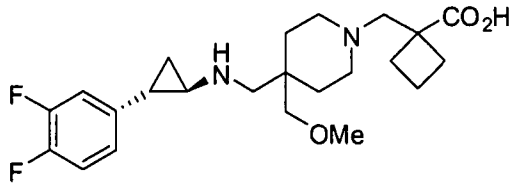
1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0384】 此化合物係使用與對於*實例 63* 所述類似之程序，在*步驟 4* 中用(1R,2S)-2-(2-氟苯基)環丙胺鹽酸鹽(Enamine，*目錄號 EN300-189085*)替代(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙胺鹽酸鹽來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{34}FN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 405.3；實驗值 405.3。

實例 65

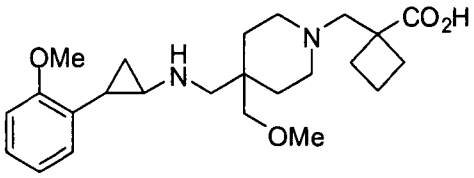
1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0385】 此化合物係使用與對於*實例 63* 所述類似之程序，在*步驟 4* 中用(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)環丙胺鹽酸鹽(AstaTech，*目錄號 65978*)替代(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙胺鹽酸鹽來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{33}F_2N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 423.2；實驗值 423.2。

實例 66

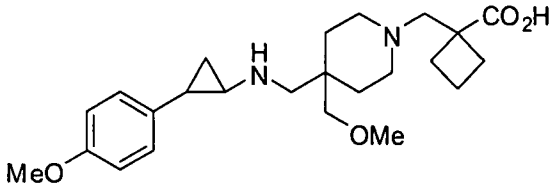
1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[2-(2-甲氧基苯基)環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0386】 此化合物係使用與對於*實例 63* 所述類似之程序，在*步驟 4* 中用 2-(2-甲氧基苯基)環丙胺鹽酸鹽(Enamine，目錄號 *EN300-70572*)替代(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙胺鹽酸鹽來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{37}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 417.3；實驗值 417.3。

實例 67

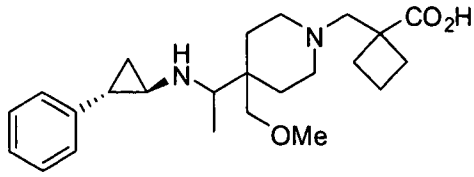
1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[2-(4-甲氧基苯基)環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



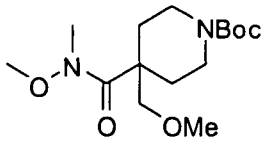
【0387】 此化合物係使用與對於*實例 63* 所述類似之程序，在*步驟 4* 中用 2-(4-甲氧基苯基)環丙胺鹽酸鹽(Enamine，目錄號 *EN300-72215*)替代(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙胺鹽酸鹽來製備。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{37}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 417.3；實驗值 417.2。

實例 68

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-(1-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}乙基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

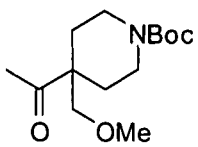


步驟 1：4-(甲氧基甲基)-4-{[甲氧基(甲基)胺基]羰基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



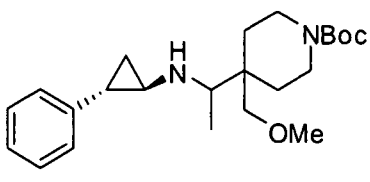
【0388】 在-30℃下將 2.0 M 氯化異丙基鎂之 THF 溶液(3.0 mL，6.0 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(*實例 35 步驟 1*：0.86 g，3.0 mmol)及 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.44 g，4.5 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之混合物中。使所得混合物升溫至 0℃且在該溫度下攪拌 4 小時。用乙酸乙酯稀釋混合物，用飽和 $NaHCO_3$、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用 0%至 30% EtOAc/CH_2Cl_2 進行梯度溶離)純化產物，得到所需產物(0.8 g，84%)。$C_{10}H_{21}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M-Boc+2H]^+$: m/z = 217.2；實驗值 217.2。

步驟 2：4-乙醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0389】 在 0℃下將溴化甲基鎂(3.0 M 乙醚溶液，2.0 mL，6.0 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)-4-{[甲氧基(甲基)胺基]羰基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.95 g，3.0 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中。使混合物升溫至室溫且攪拌 5 小時。用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅混合物，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(用 0%至 30% EtOAc/己烷進行梯度溶離)純化粗殘餘物，得到所需產物(0.65 g，80%)。$C_9H_{18}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M-Boc+2H]^+$: m/z = 172.1；實驗值 172.1。

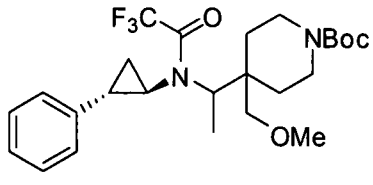
步驟 3：4-(甲氧基甲基)-4-(1-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0390】 在室溫下將 4-乙醯基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.27 g，1.0 mmol)、乙酸(85 μL，1.5 mmol)及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(0.173 g，1.30 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物攪拌 2 小時，接著將三乙醯氧基硼

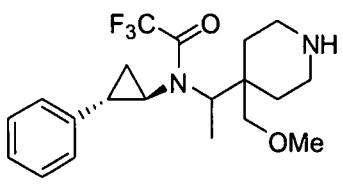
氫化鈉(0.64 g，3.0 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(用 0%至 8% $MeOH/CH_2Cl_2$ 進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{23}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 389.3；實驗值 389.3。

步驟 4：4-(甲氧基甲基)-4-{1-[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]乙基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0391】 在 0℃下將三氟乙酸酐(0.065 mL，0.46 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)-4-(1-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.31 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.16 mL，0.93 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 1 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 NaHCO3 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用 0%至 20% EtOAc/己烷進行梯度溶離)純化粗殘餘物，得到所需產物。$C_{20}H_{28}F_3N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M-Boc+2H]^+$: m/z = 385.2；實驗值 385.1。

步驟 5：2,2,2-三氟-N-{1-[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]乙基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺



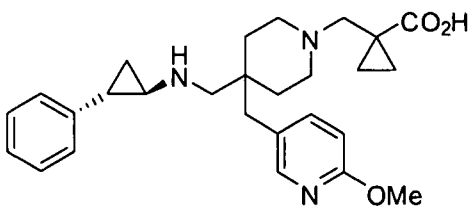
【0392】 將 4.0 M 氯化氫之二噁烷溶液(0.5 mL，2 mmol)添加至 4-(甲氧基甲基)-4-{1-[[(1R,2S)-2-苯基環丙基](三氟乙醯基)胺基]乙基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(80.0 mg，0.165 mmol)於二氯甲烷(0.4 mL)中之溶液中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 30 分鐘且接著在減壓下濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{20}H_{28}F_3N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 385.2；實驗值 385.1。

步驟 6：1-{[4-(甲氧基甲基)-4-(1-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}乙基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

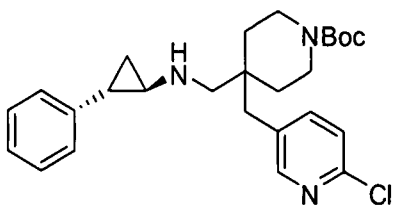
【0393】 將 1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(*實例 32 步驟 1*：22 mg，0.16 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{1-[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]乙基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(40.0 mg，0.104 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(27 μL，0.16 mmol)於二氯甲烷(0.8 mL)中之混合物中。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(72 mg，0.34 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用 1 N NaOH、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗中間物 1-((4-(甲氧基甲基)-4-(1-(2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)乙基)-哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸甲酯溶解於 MeOH/THF (0.2 mL/0.2 mL)中，且接著將 6 N NaOH (0.6 mL)添加至反應混合物中。在 40℃下將所得反應混合物攪拌 2 天，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 401.3；實驗值 401.2。

實例 69

1-{[4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



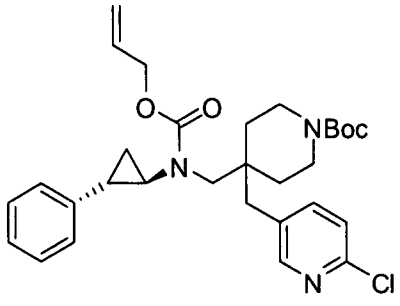
步驟 1：4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0394】 此化合物係使用與對於*實例 31 步驟 1-4* 所述類似之程序，在*步驟 1* 中用 2-氯-5-(氯甲基)吡啶(Aldrich，目錄號 516910)替代 α-溴-4-氟甲苯來製備。$C_{26}H_{35}ClN_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 456.2；實驗值

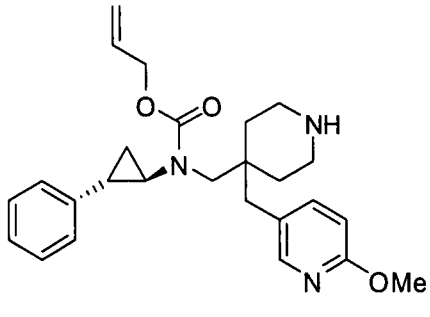
456.2。

步驟 2：4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0395】 向 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，2.4 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加氯甲酸烯丙酯(0.38 mL，3.6 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.84 mL，4.8 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌 1 小時，且接著在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 30% EtOAc 之己烷進行梯度溶離)純化粗殘餘物，得到所需產物。$C_{26}H_{31}ClN_3O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M-^tBu+2H]^+$: m/z = 484.2；實驗值 484.2。

步驟 3：({4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯



【0396】 在 80℃下將 4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg，0.65 mmol)及甲醇鈉(25 重量%之 MeOH 溶液，1.48 mL，6.48 mmol)於甲醇(0.5 mL)中之混合物攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著用 DCM 稀釋，用水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 30% EtOAc 之己烷進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需中間物 4-((((烯丙氧基)羰基)((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。將該中間物溶解於

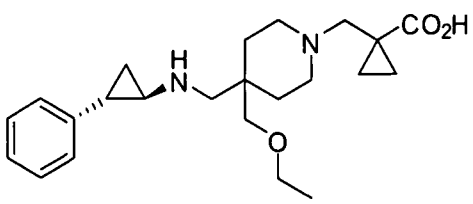
DCM (2 mL)中，接著添加 TFA (2 mL)。在室溫下將所得反應混合物攪拌 2 小時，接著濃縮且粗標題產物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{26}H_{34}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 436.3；實驗值 436.2。

步驟 4：1-{[4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0397】 在室溫下將 1-甲醯基環丙烷甲酸第三丁酯(*實例 53 步驟 10*：18 mg，0.10 mmol)、三乙胺(19 μL，0.14 mmol)及({4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯(30 mg，0.069 mmol)於二氯甲烷(0.8 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(29 mg，0.14 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 THF (2 mL)中，接著添加肆(三苯基膦)鈀(0)(6 mg，0.005 mmol)及 N-乙基乙胺(56 μL，0.54 mmol)。用氮氣吹掃混合物，接著在 85℃下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮，得到中間物 1-((4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-4-((((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸第三丁酯，其未經純化即進一步使用。將該中間物溶解於 DCM (1 mL)中，接著添加 TFA (1 mL)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時，接著在真空中濃縮且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化殘餘物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 450.3；實驗值 450.2。

實例 70

1-{[4-(乙氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

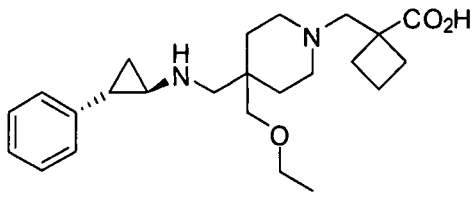


【0398】 此化合物係使用與對於*實例 35* 所述類似之程序，在*步驟 1* 中用(氯甲氧基)-乙烷替代氯甲基甲醚來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙

腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{35}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 387.3；實驗值 387.2。

實例 71

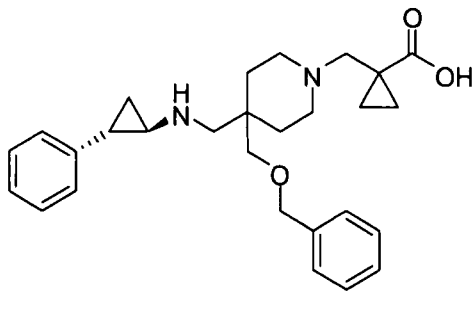
1-{[4-(乙氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0399】 此化合物係使用與對於*實例 36* 所述類似之程序，用(氯甲氧基)-乙烷替代氯甲基甲醚來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 401.3；實驗值 401.2。

實例 72

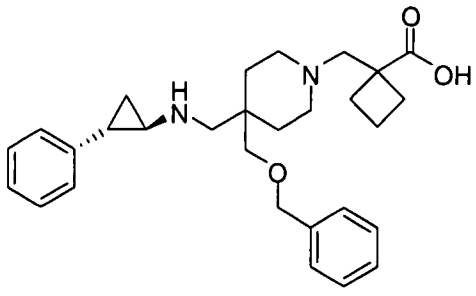
1-{[4-[(苯甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0400】 此化合物係使用與對於*實例 31* 所述類似之程序，*在步驟 1* 中用苯甲基氯甲醚替代 α-溴-4-氟甲苯來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 449.3；實驗值 449.3。

實例 73

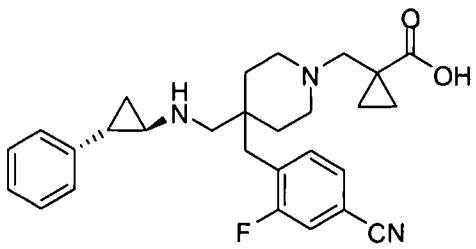
1-{[4-[(苯甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0401】 此化合物係使用與對於*實例 32* 所述類似之程序，用苯甲基氯甲醚替代 α-溴-4-氟甲苯來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{39}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$: m/z = 463.3；實驗值 463.3。

實例 74

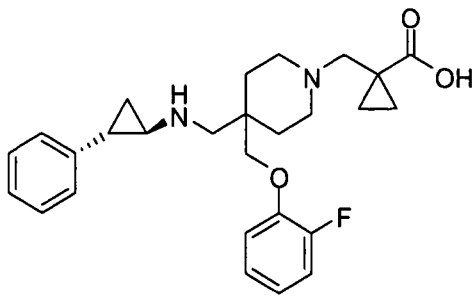
1-{[4-(4-氰基-2-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



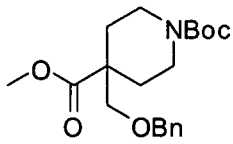
【0402】 此化合物係使用與對於*實例 53* 所述類似之程序，在*步驟 1* 中用 4-(溴甲基)-3-氟苯甲腈(AstaTech，目錄號 54500)替代[4-(氯甲基)苯基]乙腈來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{33}FN_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 462.3；實驗值 462.3。

實例 75

1-{[4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

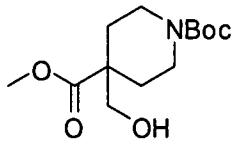


步驟 1：4-[(苯甲氧基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



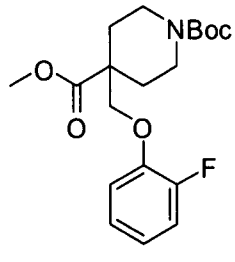
【0403】 此化合物係使用與對於*實例31 步驟1* 所述類似之程序，用苯甲基氯甲醚替代 α-溴-4-氟甲苯來製備。$C_{15}H_{22}NO_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 264.2；實驗值 264.2。

步驟2：4-(羥甲基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯



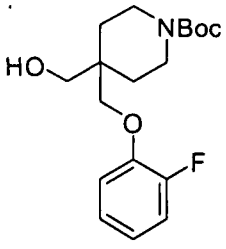
【0404】 將鈀(10 重量%/碳，880 mg，0.83 mmol)添加至 4-[(苯甲氧基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(2.1 g，5.8 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中。在氫氣之正壓下在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著經由矽藻土過濾且用 DCM 洗滌。在真空中濃縮濾液且殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_8H_{16}NO_3$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 174.1；實驗值 174.2。

步驟3：4-[(2-氟苯氧基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯



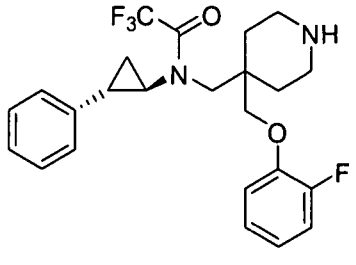
【0405】 向 4-(羥甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(555 mg，2.03 mmol)、2-氟-苯酚(Aldrich，目錄號 F12804)(0.16 mL，1.8 mmol)及三苯基膦(530 mg，2.0 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.40 mL，2.0 mmol)。將所得反應混合物加熱至 65℃且攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(用 0%至 25% EtOAc/己烷進行梯度溶離)純化殘餘物，得到呈澄清油狀之所需產物(524 mg，77%)。$C_{14}H_{19}FNO_3$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 268.1；實驗值 268.2。

步驟4：4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0406】 向 4-[(2-氟苯氧基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(524 mg，1.43 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液中添加 2.0 M 四氫硼酸鋰之 THF 溶液(1.4 mL，2.8 mmol)。將所得反應混合物加熱至 70℃且攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅，用 EtOAc 稀釋且用水及鹽水洗滌有機相。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{13}H_{19}FNO_2$ 之 LC-MS 計算值 $[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 240.1；實驗值 240.2。

步驟 5：2,2,2-三氟-N-({4-[(2-氟苯氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺



【0407】 此化合物係使用與對於*實例 31 步驟 3-6* 所述類似之程序，在*步驟 3* 中用 4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(來自*步驟 4*)替代 4-(4-氟苯甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯來製備。$C_{24}H_{27}F_4N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 451.2；實驗值 451.3。

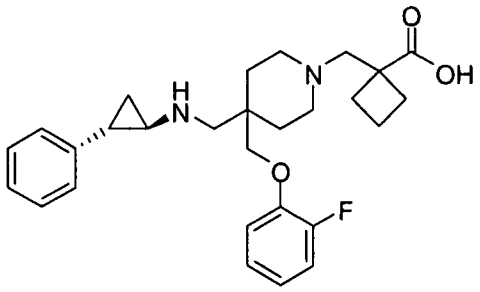
步驟 6：1-{[4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0408】 向 2,2,2-三氟-N-({4-[(2-氟苯氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(31 mg，0.069 mmol)及 1-甲醯基環丙烷甲酸第三丁酯(*實例 53 步驟 10*：18 mg，0.10 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中添加乙酸(4.3 μL，0.075 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌 2 小時，繼而將三乙醯氧基硼氫化鈉(48 mg，0.23 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用 DCM 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水

及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((2-氟苯氧基)甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸第三丁酯溶解於 DCM (2 mL)中，接著添加三氟乙酸(0.62 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1.5 小時，且接著在真空中濃縮。將粗 1-((4-((2-氟苯氧基)甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)-哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸溶解於 MeOH/THF (0.5/0.5 mL)中且接著添加 1 N NaOH (0.75 mL)。在 50℃下將所得反應混合物攪拌 4 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{34}FN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 453.3；實驗值 453.2。

實例 76

1-{[4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

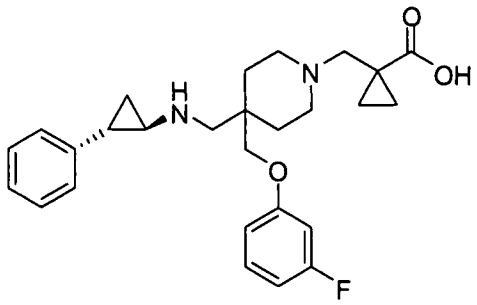


【0409】 向 2,2,2-三氟-N-({4-[(2-氟苯氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 75 步驟 5*：35 mg，0.077 mmol)及 1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(*實例 32 步驟 1*：16 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之溶液中添加乙酸(4.7 μL，0.083 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，且接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(53 mg，0.25 mmol)。在室溫下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著用 DCM 稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((2-氟苯氧基)甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸甲酯溶解於 MeOH (0.5 mL)及 THF (0.5 mL)中，接著添加 6 N NaOH (0.5 mL)。在 40℃下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，

得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{36}FN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 467.3；實驗值 467.3。

實例 77

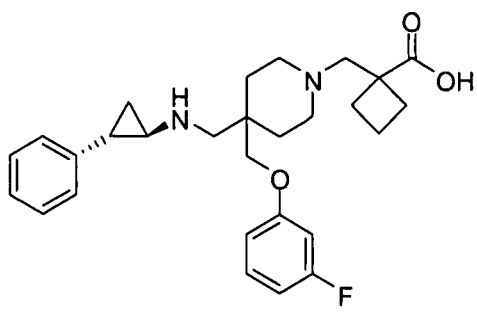
1-{[4-[(3-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0410】 此化合物係使用與對於*實例 75* 所述類似之程序(在*步驟 3* 中使用 3-氟-苯酚(Aldrich，目錄號 F13002)替代 2-氟-苯酚)來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{34}FN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 453.3；實驗值 453.2。

實例 78

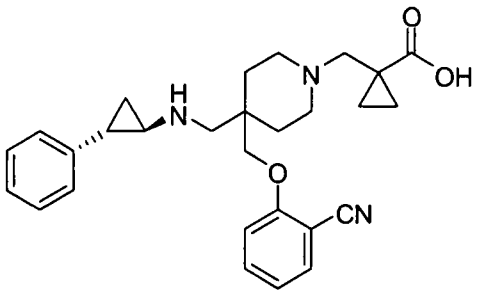
1-{[4-[(3-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0411】 此化合物係使用與對於*實例 76* 及*實例 75* 所述類似之程序(在步驟 3 中使用 3-氟-苯酚替代 2-氟-苯酚)來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{36}FN_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 467.3；實驗值 467.3。

實例 79

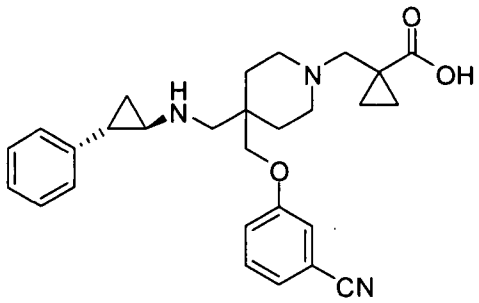
1-{[4-[(2-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0412】 此化合物係使用與對於*實例 75* 所述類似之程序，在*步驟 3* 中使用 2-羥基苯甲腈(Aldrich，目錄號 141038)替代 2-氟-苯酚來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{34}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 460.3；實驗值 460.3。

實例 80

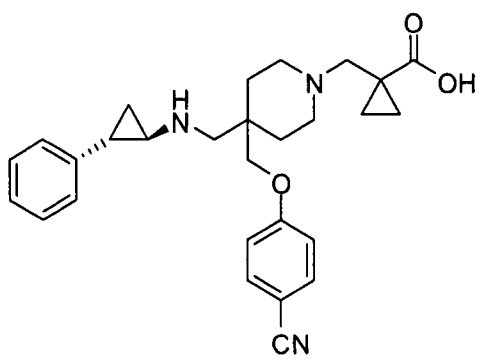
1-{[4-[(3-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0413】 此化合物係使用與對於*實例 75* 所述類似之程序，在*步驟 3* 中使用 3-羥基苯甲腈(Aldrich，目錄號 C93800)替代 2-氟-苯酚來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{34}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 460.3；實驗值 460.3。

實例 81

1-{[4-[(4-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

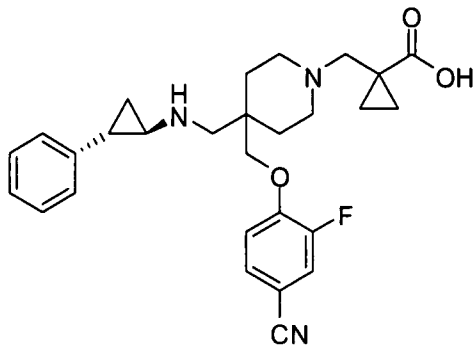


【0414】 此化合物係使用與對於*實例 75* 所述類似之程序，在*步驟 3*

中使用 4-羥基苯甲腈(Aldrich，目錄號 C94009)替代 2-氟-苯酚來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{34}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 460.3；實驗值 460.2。

實例 82

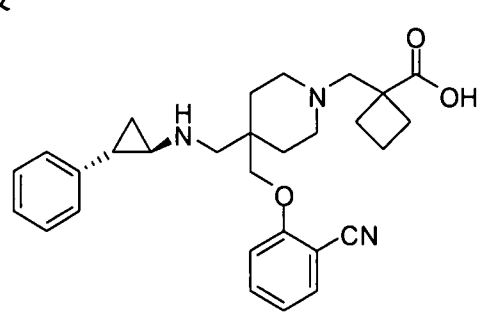
1-{[4-[(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0415】 此化合物係使用與對於*實例 75* 所述類似之程序，在*步驟 3* 中使用 3-氟-4-羥基苯甲腈(Oakwood，目錄號 013830)替代 2-氟-苯酚來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{33}FN_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 478.3；實驗值 478.2。

實例 83

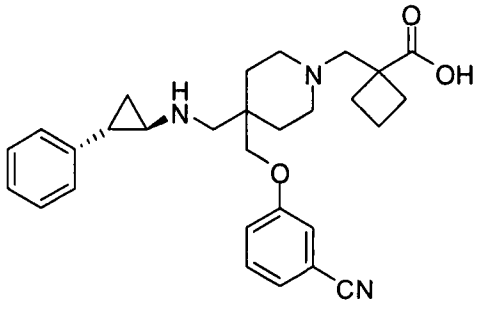
1-{[4-[(2-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0416】 此化合物係使用與對於*實例 76* 及*實例 75* 所述類似之程序(在*步驟 3* 中使用 2-氰基苯酚(Aldrich，目錄號 141038)替代 2-氟-苯酚)來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 474.3；實驗值 474.3。

實例 84

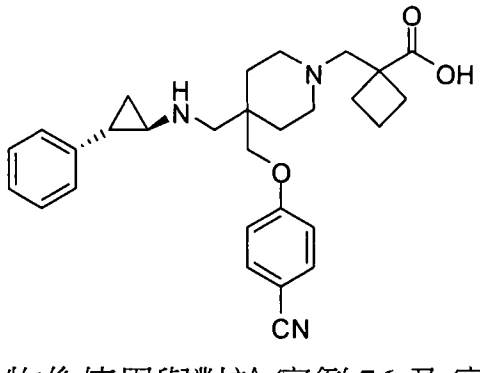
1-{[4-[(3-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0417】 此化合物係使用與對於*實例 76* 及*實例 75* 所述類似之程序(在*步驟 3* 中使用 3-氰基苯酚(Aldrich，目錄號 C93800)替代 2-氟-苯酚)來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 474.3；實驗值 474.3。

實例 85

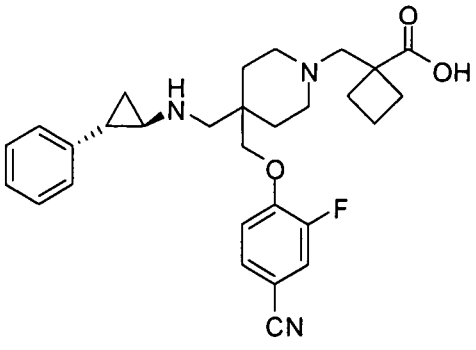
1-{[4-[(4-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0418】 此化合物係使用與對於*實例 76* 及*實例 75* 所述類似之程序(在*步驟 3* 中使用 4-氰基苯酚(Aldrich，目錄號 C94009)替代 2-氟-苯酚)來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 474.3；實驗值 474.3。

實例 86

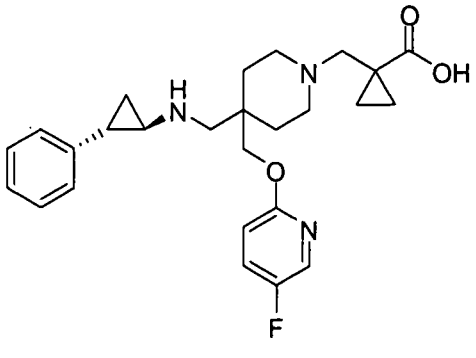
1-{[4-[(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



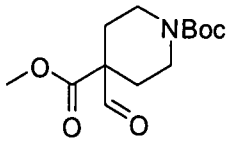
【0419】 此化合物係使用與對於*實例 76* 及*實例 75* 所述類似之程序(在*步驟 3* 中使用 3-氟-4-羥基苯甲腈(Oakwood，目錄號 013830)替代 2-氟-苯酚)來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{35}FN_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 492.3；實驗值 492.3。

實例 87

1-{[4-{[(5-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



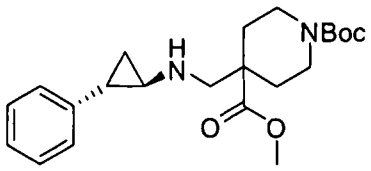
步驟 1：4-甲醯基哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



【0420】 在-78℃下經 20 分鐘將於二氯甲烷(17 mL)中之二甲亞碸(2.5 mL，35 mmol)添加至乙二醯氯(1.5 mL，17 mmol)於二氯甲烷(17 mL)中之溶液中且接著經 25 分鐘使反應混合物升溫至-60℃。緩慢添加於 DCM (30 mL)中之 4-(羥甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(*實例 75 步驟 2*：2.39 g，8.74 mmol)且接著使反應混合物升溫至-45℃且在該溫度下攪拌 1 小時。添加三乙胺(9.8 mL，70. mmol)且接著經 1 小時使反應混合物升溫至 0℃。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應混合物，且用 DCM 萃取。用鹽水洗滌合併之

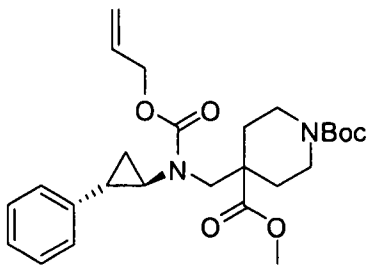
有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到所需粗產物，其未經進一步純化即用於下一步中。$C_8H_{14}NO_3$ 之 LC-MS 計算值$[M-Boc+2H]^+$: m/z = 172.1；實驗值 172.2。

步驟 2：4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



【0421】 在室溫下將(1R,2S)-2-苯基環丙胺(1.30 g，9.79 mmol)、4-甲醯基哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(2.37 g，8.74 mmol)及乙酸(2.0 mL，35 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之混合物攪拌 4 小時，接著冷卻至室溫且將三乙醯氧基硼氫化鈉(4.1 g，19 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，且用 DCM 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 5% MeOH 之 DCM 進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{22}H_{33}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 389.2；實驗值 389.1。

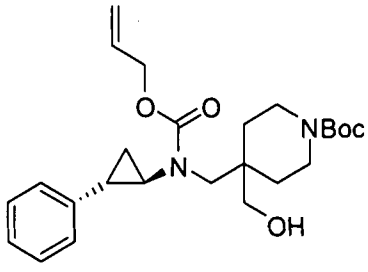
步驟 3：4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯



【0422】 在 0℃下將氯甲酸烯丙酯(1.4 mL，13 mmol)添加至來自*步驟 2* 之產物及三乙胺(3.0 mL，22 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫且在該溫度下攪拌隔夜。用飽和 $NaHCO_3$ 淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含乙酸乙酯之己烷(0-25%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{21}H_{29}N_2O_4$ 之 LC-MS 計算值

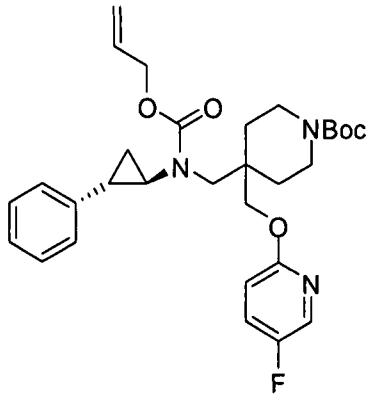
$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 373.2；實驗值 373.2。

步驟 4：4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0423】 在-78℃下將四氫鋁酸鋰(1 M THF 溶液，4.5 mL，4.5 mmol)添加至 4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(2.13 g，4.51 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至-20℃且在該溫度下攪拌 0.5 小時。用 $NaHCO_3$ (水溶液)淬滅混合物，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EA 之己烷(0-40%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物(1.04 g，52%)。$C_{20}H_{29}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 345.2；實驗值 345.2。

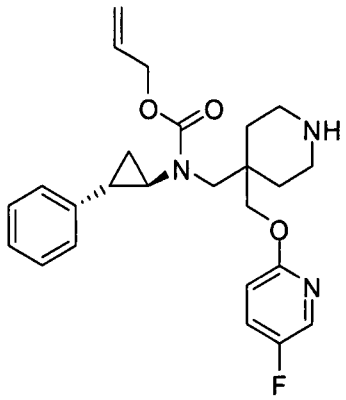
步驟 5：4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-{[(5-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0424】 在室溫下向 4-({[(烯丙氧基)羰基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(208 mg，0.468 mmol)、5-氟吡啶-2-醇(Aldrich，目錄號 753181)(106 mg，0.936 mmol)及三苯基膦(245 mg，0.936 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.19 mL，0.94 mmol)。在 50℃下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著在真空中濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 35% EtOAc 之己烷進行梯度溶離)

純化粗殘餘物，得到所需產物(249 mg，99%)。$C_{26}H_{31}FN_3O_5$ 之 LC-MS 計算值$[M-^tBu+2H]^+$: m/z = 484.2；實驗值 484.2。

步驟 6：[(4-{[(5-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}哌啶-4-基)甲基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯



【0425】 將來自*步驟 5* 之產物溶解於二氯甲烷(2.0 mL)中，接著添加三氟乙酸(2.0 mL)。在室溫下將所得反應混合物攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 DCM 中，接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中和。用鹽水洗滌有機層，接著經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{25}H_{31}FN_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 440.2；實驗值 440.3。

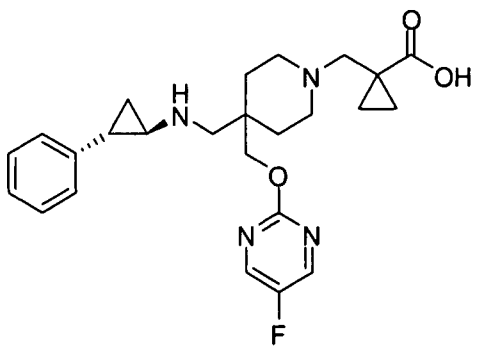
步驟 7：1-{[4-{[(5-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0426】 向 1-甲醯基環丙烷甲酸第三丁酯(*實例 53 步驟 10*：27 mg，0.16 mmol)及[(4-{[(5-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}哌啶-4-基)甲基][(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯(47 mg，0.11 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加乙酸(6.6 μL，0.12 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(45 mg，0.21 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((((烯丙氧基)羰基)((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)-4-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸第三丁酯溶解於四氫呋喃(2.0 mL)中，添加肆(三苯基膦)鈀(0)(10 mg，0.009 mmol)及 N-乙基乙胺(0.06 mL，0.6 mmol)。用氮氣吹掃反應混合物，接著在 85℃下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著

過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-((((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中，且添加三氟乙酸(1.5 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，接著濃縮且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{26}H_{33}FN_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 454.3；實驗值 454.2。

實例 88

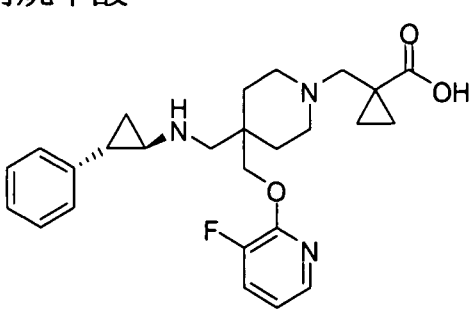
1-{[4-{[(5-氟嘧啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0427】 此化合物係使用與對於*實例 87* 所述類似之程序，在*步驟 5* 中用 5-氟嘧啶-2-醇(Aldrich，目錄號 656445)替代 5-氟吡啶-2-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{25}H_{32}FN_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 455.2；實驗值 455.3。

實例 89

1-{[4-{[(3-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

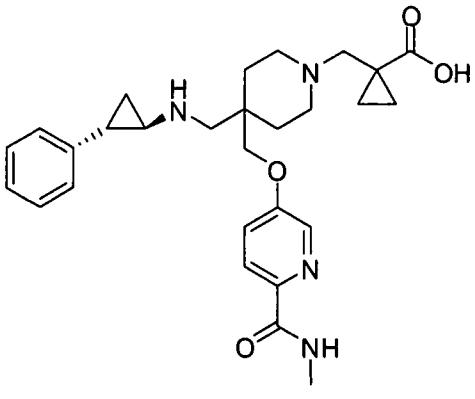


【0428】 此化合物係使用與對於*實例 87* 所述類似之程序，在*步驟 5* 中用 3-氟吡啶-2-醇(AstaTech，目錄號 22417)替代 5-氟吡啶-2-醇來製備。用

製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{26}H_{33}FN_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 454.3；實驗值 454.2。

實例 90

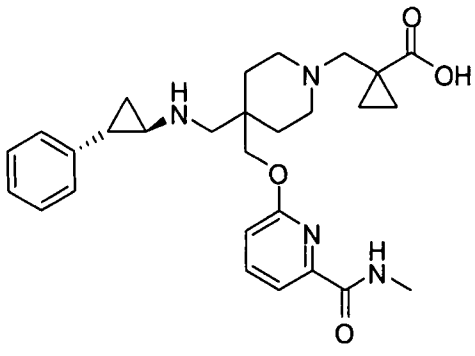
1-{[4-[({6-[(甲胺基)羰基]吡啶-3-基}氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0429】 此化合物係使用與對於*實例 87* 所述類似之程序，在*步驟 5* 中用 5-羥基-N-甲基吡啶甲醯胺(AstaTech，目錄號 24328)替代 5-氟吡啶-2-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{37}N_4O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 493.3；實驗值 493.3。

實例 91

1-{[4-[({6-[(甲胺基)羰基]吡啶-2-基}氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



步驟 1：6-羥基-N-甲基吡啶甲醯胺

【0430】 在室溫下將 6-羥基吡啶-2-甲酸甲酯(*Aldrich，目錄號 ANV00114*：412 mg，2.69 mmol)及甲胺(40 重量%水溶液，4.0 mL，36 mmol)之混合物攪拌 5 天，接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。

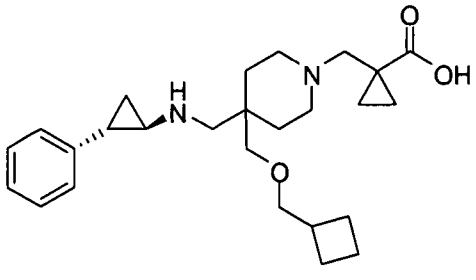
$C_7H_9N_2O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 153.1；實驗值 153.1。

步驟 2：1-{[4-[({6-[(甲胺基)羰基]吡啶-2-基}氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

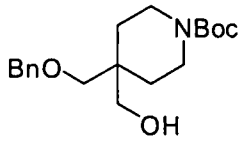
【0431】 此化合物係根據*實例 87* 之程序，在*步驟 5* 中用 6-羥基-N-甲基吡啶甲醯胺(來自*步驟 1* 之產物)替代 5-氟吡啶-2-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{37}N_4O_4$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 493.3；實驗值 493.3。

實例 92

1-{[4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

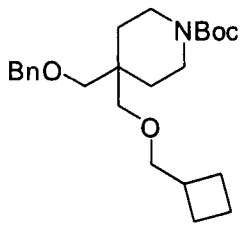


步驟 1：4-[(苯甲氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



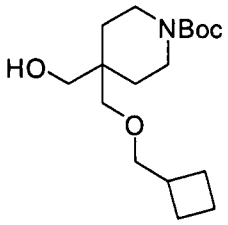
【0432】 在-78℃下將四氫鋁酸鋰(1 M THF 溶液，28 mL，28 mmol)添加至 4-[(苯甲氧基)甲基]哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯(*實例 75 步驟 1*：10.0 g，27.5 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至-20℃且在該溫度下攪拌 0.5 小時。用 $NaHCO_3$ (水溶液)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 EtOAc 之己烷(0-40%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物(4.3 g，46%)。$C_{14}H_{22}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M-Boc+2H]^+$: m/z = 236.2；實驗值 236.1。

步驟 2：4-[(苯甲氧基)甲基]-4-[(環丁基甲氧基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



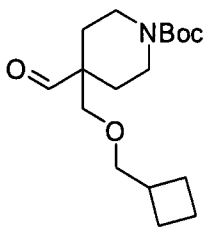
【0433】 向 4-[(苯甲氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.0 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加 NaH(60 重量%於礦物油中，180 mg，4.5 mmol)，在室溫下將溶液攪拌 30 分鐘，接著添加(溴甲基)環丁烷(Aldrich，目錄號 441171)(670 μL，6.0 mmol)。在 140℃下將所得反應混合物攪拌 4 天，接著冷卻至室溫且用水淬滅且用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌合併之萃取物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物(130 mg，11%)。$C_{19}H_{30}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 304.2；實驗值 304.2。

步驟 3：4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0434】 向 4-[(苯甲氧基)甲基]-4-[(環丁基甲氧基)甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.32 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加鈀/活性碳(10 重量%，30 mg)。在室溫下在氫氣之正壓下將反應混合物攪拌 2 小時，接著經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{12}H_{24}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 214.2；實驗值 214.2。

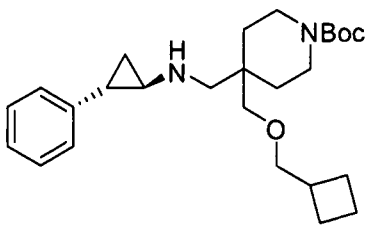
步驟 4：4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0435】 在-78℃下經 5 分鐘將二甲亞碸(140 μL，1.9 mmol)添加至乙二醯氯(81 μL，0.96 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中且將所得反應混合物攪拌 10 分鐘，接著緩慢添加 4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-

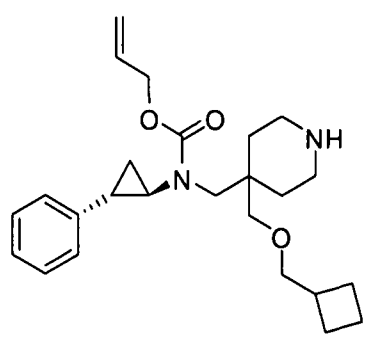
甲酸第三丁酯(100 mg，0.32 mmol)於二氯甲烷(0.8 mL)中之溶液。在-75℃下將反應混合物攪拌 60 分鐘，接著添加 N,N-二異丙基乙胺(0.67 mL，3.8 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫，接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌合併之萃取物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{12}H_{22}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M-Boc+2H]^+$: m/z = 212.2；實驗值 212.1。

步驟 5：4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0436】 在室溫下將 4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(來自*步驟 4* 之粗產物：100 mg，0.32 mmol)、乙酸(27 μL，0.48 mmol)及(1R,2S)-2-苯基環丙胺(52 mg，0.38 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物攪拌 1 小時。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.64 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用二氯甲烷稀釋反應混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、1 N NaOH、水及鹽水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{26}H_{41}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 429.3；實驗值 429.3。

步驟 6：({4-[(環丁基甲氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯



【0437】 向 4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.33 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加氯甲酸烯丙酯(69 μL，0.65 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.11 mL，0.65

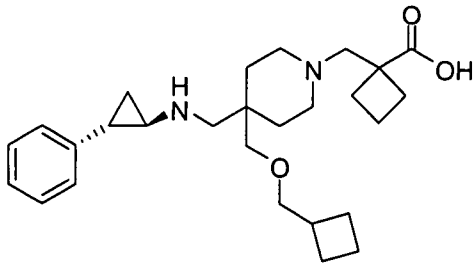
mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌 1 小時，且接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需中間物(4-((((烯丙氧基)羰基)((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)-4-((環丁基甲氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，150 mg)。將該中間物溶解於 DCM (1 mL)中，接著添加 TFA (1 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，且接著濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{25}H_{37}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$: m/z = 413.3；實驗值 413.2。

步驟 7：1-{[4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0438】 在室溫下將 1-甲醯基環丙烷甲酸第三丁酯(12 mg，0.073 mmol)、三乙胺(14 μL，0.097 mmol)及({4-[(環丁基甲氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯(20.0 mg，0.0485 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(20. mg，0.097 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((((烯丙氧基)羰基)((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)-4-((環丁基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸第三丁酯溶解於 THF (2 mL)中，接著添加肆(三苯基膦)鈀(0)(6 mg，0.005 mmol)及 N-乙基乙胺(56 μL，0.54 mmol)。用氮氣吹掃所得反應混合物，接著在 85℃下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((環丁基甲氧基)甲基)-4-((((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丙烷甲酸第三丁酯溶解於 DCM (1 mL)中，接著添加 TFA (1 mL)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時，且接著濃縮。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化殘餘物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{26}H_{39}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值 $[M+H]^+$: m/z = 427.3；實驗值 427.2。

實例 93

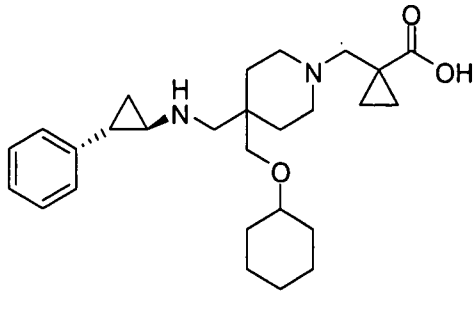
1-{[4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



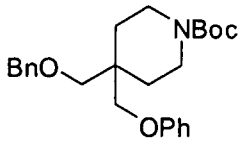
【0439】 在室溫下將 1-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(*實例 32 步驟 1*：10 mg，0.073 mmol)、三乙胺(14 μL，0.097 mmol)及({4-[(環丁基甲氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯(*實例 92 步驟 6*：20 mg，0.049 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之混合物攪拌 1 小時，接著將三乙醯氧基硼氫化鈉(20 mg，0.097 mmol)添加至反應混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、水及鹽水洗滌。分離各層且經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((((烯丙氧基)羰基)((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)-4-((環丁基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸甲酯溶解於 THF (2 mL)中，接著添加肆(三苯基膦)鈀(0)(6 mg，0.005 mmol)及 N-乙基乙胺(56 μL，0.54 mmol)。用氮氣吹掃所得反應混合物，接著在 85℃下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，過濾且在真空中濃縮。將粗 1-((4-((環丁基甲氧基)甲基)-4-((((1R,2S)-2-苯基環丙基)胺基)甲基)哌啶-1-基)甲基)環丁烷甲酸甲酯溶解於 THF (1 mL)及 MeOH (1 mL)中，接著將於水(0.5 mL)中之單水合氫氧化鋰(20 mg)添加至所得溶液中。在 40℃下將所得反應混合物攪拌 5 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{41}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 441.3；實驗值 441.3。

實例 94

1-{[4-[(環己氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

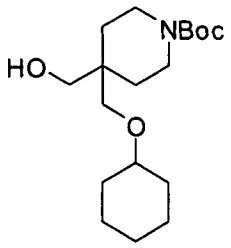


步驟 1：4-[(苯甲氧基)甲基]-4-(苯氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0440】 在室溫下向 4-[(苯甲氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(*實例 53 步驟 1*：450 mg，1.34 mmol)、苯酚(252 mg，2.68 mmol)及三苯基膦(704 mg，2.68 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(560 μL，2.7 mmol)。在 65℃下將反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用含 EtOAc 之己烷(0-20%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物(530 mg，96%)。$C_{20}H_{26}NO_2$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}Boc+2H]^+$: m/z = 312.2；實驗值 312.1。

步驟 2：4-[(環己氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0441】 向 4-[(苯甲氧基)甲基]-4-(苯氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(530 mg，1.3 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加鈀(10 重量%/活性碳，138 mg，0.13 mmol)。在室溫下在氫氣之正壓下將反應混合物攪拌 2 小時，接著經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。將粗 4-(羥甲基)-4-(苯氧基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於 MeOH (20 mL)中，接著將銥(5 重量%/活性碳，535 mg，0.26 mmol)添加至所得溶液中。在室溫下在 45 psi 氫氣下將所得反應混合物攪拌 3 天。經由矽藻土墊過濾混合物且在減壓下濃縮。*步驟 2* 之粗標題產物未經進一步純化即用於下一步中。$C_{14}H_{26}NO_4$ 之 LC-MS 計算值$[M\text{-}^tBu+2H]^+$: m/z = 272.2；實驗值 272.1。

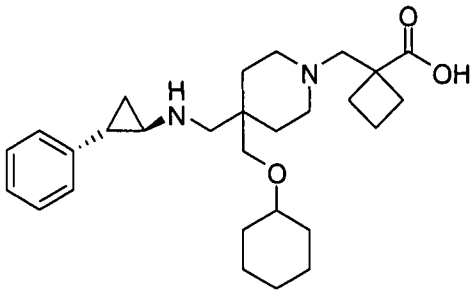
步驟 3：1-{[4-[(環己氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0442】 此化合物係使用與對於*實例 92 步驟 4-7* 所述類似之程序，以 *4-[(環己氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯*為起始物來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式

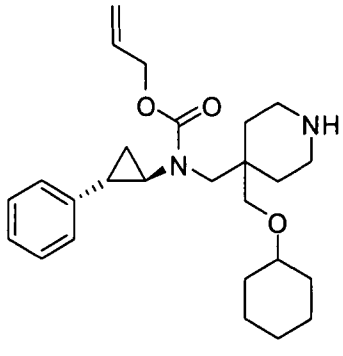
之所需產物。$C_{27}H_{41}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 441.3；實驗值 441.3。

實例 95

1-{[4-[(環己氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



步驟 1：({4-[(環己氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯



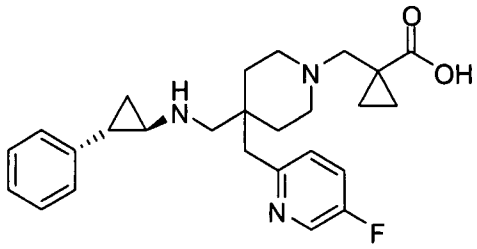
【0443】 此化合物係使用與對於*實例 92 步驟 4-6* 所述類似之程序，以 4-[(環己氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯*(實例 94 步驟 2)*為起始物替代 4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯來製備。$C_{26}H_{39}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 427.3；實驗值 427.3。

步驟 2：1-{[4-[(環己氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

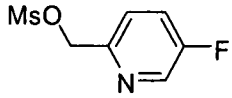
【0444】 此化合物係使用與對於*實例 93* 所述類似之程序，以({4-[(環己氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯為起始物替代({4-[(環丁基甲氧基)甲基]哌啶-4-基}甲基)[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基甲酸烯丙酯來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{43}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 455.3；實驗值 455.3。

實例 96

1-{[4-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



步驟 1：甲烷磺酸(5-氟吡啶-2-基)甲酯



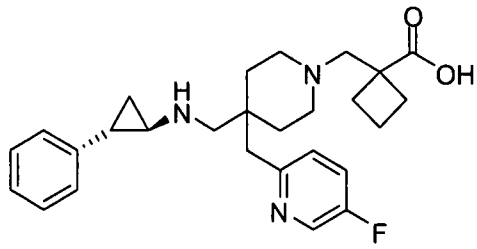
【0445】 在 0℃下將甲烷磺醯氯(0.91 mL，12 mmol)添加至(5-氟吡啶-2-基)甲醇(Pharmablock，目錄號 PB112906)(1.00 g，7.87 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(2.0 mL，12 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含乙酸乙酯之己烷(0-55%)進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物(0.63 g，39%)。$C_7H_9FNO_3S$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 206.0；實驗值 206.1。

步驟 2：1-{[4-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸

【0446】 此化合物係使用與對於*實例 31* 所述類似之程序，在*步驟 1* 中用甲烷磺酸(5-氟吡啶-2-基)甲酯替代 α-溴-4-氟甲苯來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{26}H_{33}FN_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 438.3；實驗值 438.2。

實例 97

1-{[4-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸

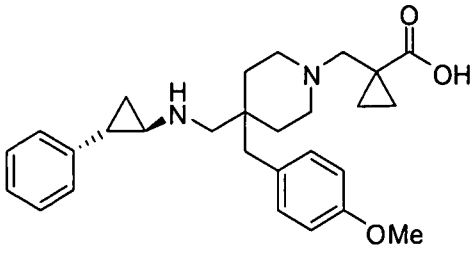


【0447】 此化合物係使用與對於*實例 32* 及*實例 31* 所述類似之程序，

在*實例31之步驟1*中用甲烷磺酸(5-氟吡啶-2-基)甲酯替代α-溴-4-氟甲苯來製備。用製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈TFA鹽形式之所需產物。$C_{27}H_{35}FN_3O_2$之LC-MS計算值$[M+H]^+$: m/z = 452.3；實驗值452.2。

實例98

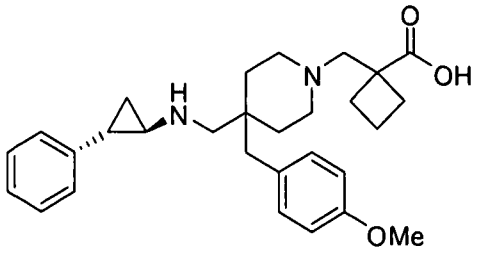
1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸



【0448】 此化合物係使用與對於*實例31*所述類似之程序，在*步驟1*中用對甲氧基苯甲基氯替代α-溴-4-氟甲苯來製備。用製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈TFA鹽形式之所需產物。$C_{28}H_{37}N_2O_3$之LC-MS計算值$[M+H]^+$: m/z = 449.3；實驗值449.2。

實例99

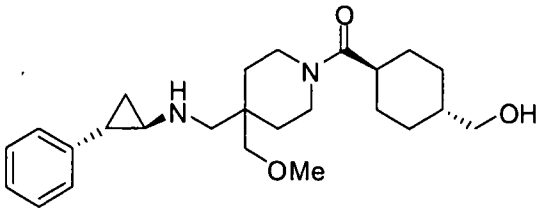
1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸



【0449】 此化合物係使用與對於*實例32*及*實例31*所述類似之程序，在*實例31之步驟1*中用對甲氧基苯甲基氯替代α-溴-4-氟甲苯來製備。用製備型HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈TFA鹽形式之所需產物。$C_{29}H_{39}N_2O_3$之LC-MS計算值$[M+H]^+$: m/z = 463.3；實驗值463.3。

實例100

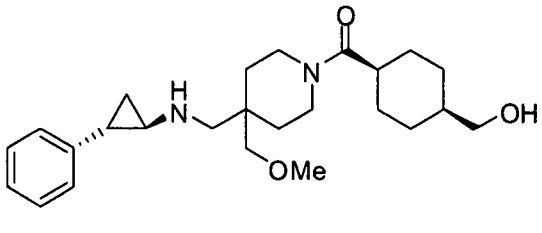
(反-4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環己基)甲醇



【0450】 將六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲胺基)鏻(33 mg，0.075 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：20 mg，0.06 mmol)、反-4-(羥甲基)環己烷甲酸(*TCI America，目錄號 H1243*：13 mg，0.080 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之混合物中，繼而添加三乙胺(26 μL，0.18 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗 2,2,2-三氟-N-((1-(4-(羥甲基)-環己烷羰基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)甲基)-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺溶解於 THF (1 mL)中，接著添加 2 N NaOH (1 mL)。在 60℃下將反應混合物攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，分離有機相，用 TFA 酸化，且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{25}H_{39}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 415.3；實驗值 415.3。

實例 101

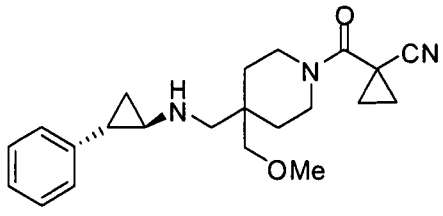
(順-4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環己基)甲醇



【0451】 此化合物係使用與對於*實例 100* 所述類似之程序，用順-4-(羥甲基)環己烷甲酸(*TCI America，目錄號 H1242*)替代反-4-(羥甲基)環己烷甲酸來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{25}H_{39}N_2O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 415.3；實驗值 415.3。

實例 102

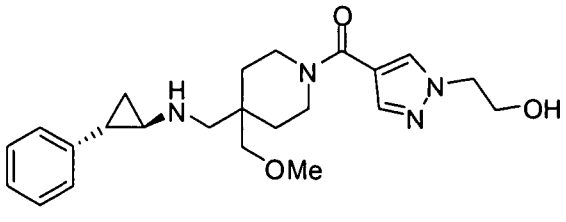
1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環丙烷甲腈



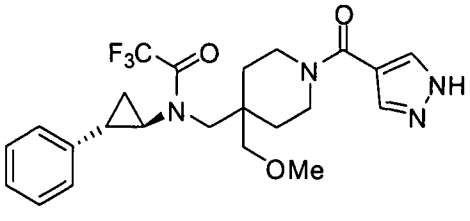
【0452】 此化合物係使用與對於*實例 100* 所述類似之程序，用 1-氰基環丙烷甲酸(*Aldrich，目錄號 343390*)替代反-4-(羥甲基)環己烷甲酸來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{30}N_3O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 368.2；實驗值 368.1。

實例 103

2-(4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)乙醇



步驟 1：2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)-1-(1H-吡唑-4-基羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺



【0453】 將 N,N-二異丙基乙胺(0.59 mL，3.4 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：0.50 g，1.3 mmol)、1H-吡唑-4-甲酸(*Ark Pharm，目錄號 AK-25877*：0.18 g，1.6 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基叁(二甲胺基)鏻(0.71 g，1.6 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱急驟層析(用含 0%至 5% MeOH 之 DCM 進行梯度溶離)純化殘餘物，得到所需產物。$C_{23}H_{28}F_3N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$:

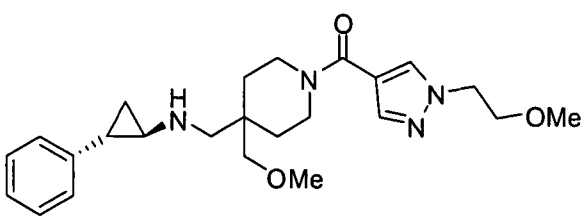
m/z = 465.2；實驗值 464.9。

步驟 2：2-(4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)乙醇

【0454】 在 100℃下加熱 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)-1-(1H-吡唑-4-基羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(50. mg，0.11 mmol)、2-溴乙醇(30 mg，0.2 mmol)、碳酸銫(70. mg，0.22 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗 2,2,2-三氟-N-((1-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-羰基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)甲基)-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺溶解於 THF (2 mL)中，接著添加 2 N NaOH (2 mL)。在 80℃下將反應混合物攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化殘餘物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{33}N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 413.3；實驗值 413.0。

實例 104

(1R,2S)-N-{[1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-2-苯基環丙胺

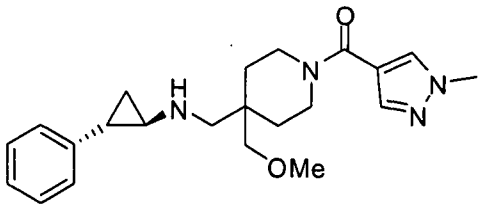


【0455】 此化合物係使用與對於*實例 103* 所述類似之程序，在*步驟 2* 中用 1-溴-2-甲氧基乙烷替代 2-溴乙醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{35}N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 427.3；實驗值 427.0。

實例 105

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}

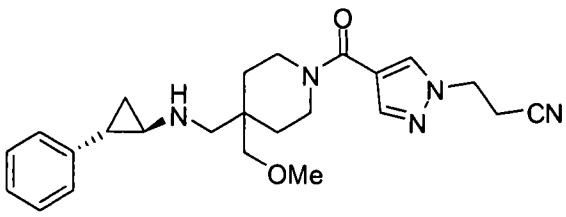
甲基)-2-苯基環丙胺



【0456】 此化合物係使用與對於*實例 103* 所述類似之程序，在*步驟 2* 中用碘甲烷替代 2-溴乙醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{22}H_{31}N_4O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 383.2；實驗值 383.2。

實例 106

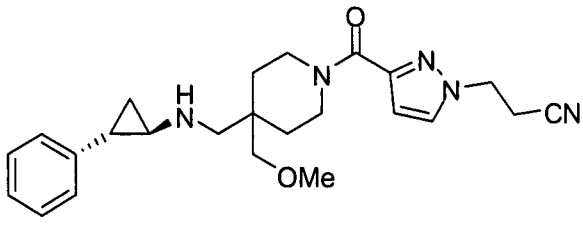
3-(4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)丙腈



【0457】 在 80℃下將 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)-1-(1H-吡唑-4-基羰基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 103 步驟 1*：30. mg，0.064 mmol)及 2-丙烯腈(4.5 mg，0.084 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之反應混合物攪拌 2 天。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且接著用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗 N-((1-(1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-羰基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)甲基)-2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺溶解於 MeOH (1 mL)及 THF (1 mL)中，接著添加單水合氫氧化鋰(0.0083 g，0.20 mmol)於水(1 mL)中之溶液。在 60℃下將所得反應混合物攪拌隔夜，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{32}N_5O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 422.3；實驗值 422.2。

實例 107

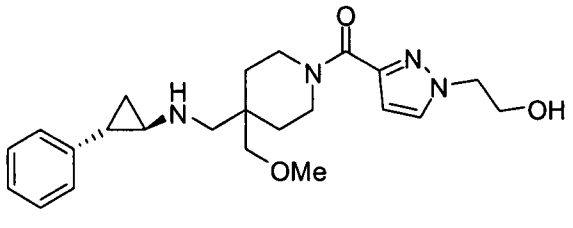
3-(3-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)丙腈



【0458】 此化合物係使用與對於*實例106*及*實例103 步驟1*所述類似之程序，在*實例 103 之步驟 1* 中用 1H-吡唑-3-甲酸替代 1H-吡唑-4-甲酸來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{32}N_5O_2$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 422.3；實驗值 422.2。

實例 108

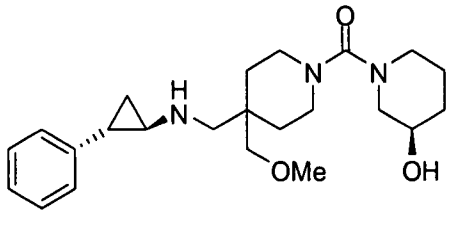
2-(3-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)乙醇



【0459】 此化合物係使用與對於*實例 103* 所述類似之程序，用 1H-吡唑-3-甲酸替代 1H-吡唑-4-甲酸來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{33}N_4O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 413.3；實驗值 413.2。

實例 109

(3R)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-3-醇

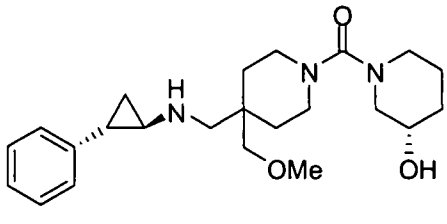


【0460】 在 0℃下將光氣(15 重量%於甲苯中，80 μL，0.1 mmol)添加至 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例35 步驟6*：30 mg，0.08 mmol)及三乙胺(30 μL，0.2 mmol)於乙腈(1.2 mL)中之混合物中。在室溫下將所得反應混合物攪拌 1 小時，接著在

減壓下濃縮。將粗 4-(甲氧基甲基)-4-((2,2,2-三氟-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺基)甲基)哌啶-1-羰基氯溶解於乙腈(1 mL)中，接著添加(3R)-哌啶-3-醇(*PharmaBlock，目錄號 PB00798*：12 mg，0.12 mmol)及三乙胺(20 μL，0.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著添加 2 N NaOH (1 mL)。在 60℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 402.3；實驗值 402.3。

實例 110

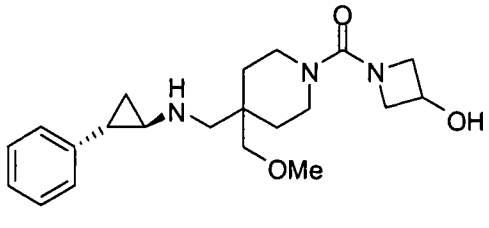
(3S)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-3-醇



【0461】 此化合物係使用與對於*實例 109* 所述類似之程序，用(3S)-哌啶-3-醇(*PharmaBlock，目錄號 PB00799*)替代(3R)-哌啶-3-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 402.3；實驗值 402.2。

實例 111

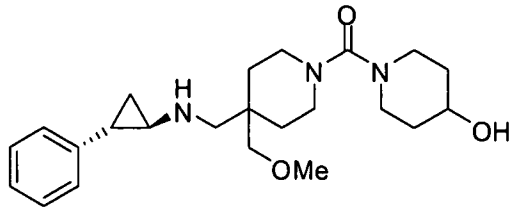
1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}氮雜環丁烷-3-醇



【0462】 此化合物係使用與對於*實例 109* 所述類似之程序，用氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(*Oakwood，目錄號 013898*)替代(3R)-哌啶-3-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{32}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 374.2；實驗值 374.2。

實例 112

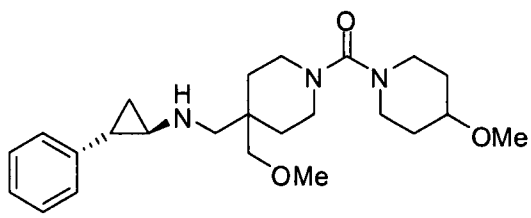
1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-4-醇



【0463】 此化合物係使用與對於*實例 109* 所述類似之程序，用 4-羥基哌啶(*Aldrich，目錄號 128775*)替代(3R)-哌啶-3-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{23}H_{36}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 402.3；實驗值 402.3。

實例 113

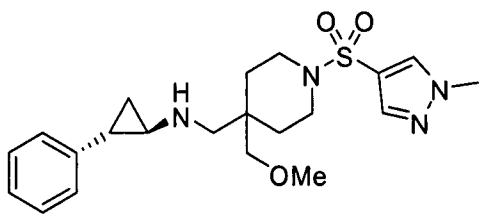
(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0464】 此化合物係使用與對於*實例 109* 所述類似之程序，用 4-甲氧基哌啶(*Acros Organics，目錄號 39339*)替代(3R)-哌啶-3-醇來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{24}H_{38}N_3O_3$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 416.3；實驗值 416.3。

實例 114

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺

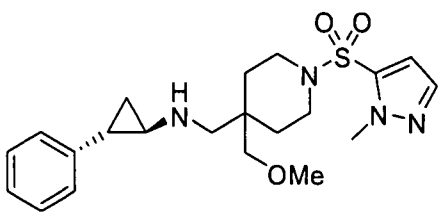


【0465】 向 2,2,2-三氟-N-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1R,2S)-2-苯基環丙基]乙醯胺(*實例 35 步驟 6*：30 mg，0.08 mmol)

及 N,N-二異丙基乙胺(30 μL，0.2 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之溶液中添加 1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯(*ChemBridge*，*目錄號 4035233*：18 mg，0.097 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗 2,2,2-三氟-N-((4-(甲氧基甲基)-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-N-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醯胺溶解於 THF (1 mL)中，接著添加 1.0 M 氫氧化鈉之水溶液(1 mL，1 mmol)。在 80℃下將反應混合物攪拌 1 小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{31}N_4O_3S$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 419.2；實驗值 419.2。

實例 115

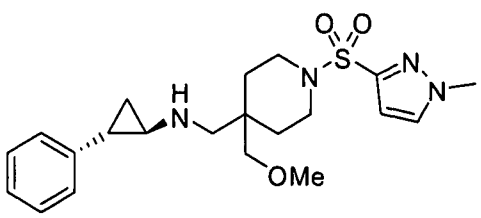
(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0466】 此化合物係使用與對於*實例 114* 所述類似之程序，用 1-甲基-1H-吡唑-5-磺醯氯(*MayBridge*，*目錄號 CC62303*)替代 1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{31}N_4O_3S$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 419.2；實驗值 419.2。

實例 116

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺醯基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺



【0467】 此化合物係使用與對於*實例 114* 所述類似之程序，用 1-甲基

-1H-吡唑-3-磺醯氯(*MayBridge，目錄號 CC48303*)替代 1-甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯來製備。用製備型 HPLC (pH = 2，乙腈/水+TFA)純化反應混合物，得到呈 TFA 鹽形式之所需產物。$C_{21}H_{31}N_4O_3S$ 之 LC-MS 計算值$[M+H]^+$: m/z = 419.2；實驗值 419.1。

實例 A：LSD1 組蛋白去甲基酶生物化學分析

【0468】 LANCE LSD1/KDM1A 去甲基酶分析：在 25℃下將 10 μL 之於分析緩衝液(50 mM Tris (pH 7.5)、0.01% Tween-20、25 mM NaCl、5 mM DTT)中之 1 nM LSD-1 酶(ENZO BML-SE544-0050)與點樣於黑色 384 孔聚苯乙烯培養盤中之 0.8 μL 化合物/DMSO 一起預先培育 1 小時。藉由添加 10 μL 含有 0.4 μM 經生物素標記之組蛋白 H3 肽受質之分析緩衝液來開始反應：ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(生物素)SEQ ID NO:1(AnaSpec 64355)，且在 25℃下培育 1 小時。藉由添加 10 μL 補充有 1.5 nM Eu-抗未經修飾之 H3K4 抗體(PerkinElmer TRF0404)及 225 nM LANCE Ultra 抗生蛋白鏈菌素(PerkinElmer TRF102)以及 0.9 mM 反苯環丙胺(Tranylcypromine)-HCl(Millipore 616431)之 1 X LANCE 偵測緩衝液(PerkinElmer CR97-100)使反應停止。在停止反應後，將培養盤培育 30 分鐘且在 PHERAstar FS 培養盤讀數器(BMG Labtech)上讀數。IC_{50} 為 1 μM 或小於 1 μM 之化合物被認為具有活性。實例化合物之 IC_{50} 數據提供於表 1 中(+係指 $IC_{50} \leq 100$ nM；++係指 $IC_{50} > 100$ nM 且 ≤ 500 nM)。

表 1

實例編號	IC_{50} (nM)
1	++
2	+
3	++
4	++
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+

實例編號	IC_{50} (nM)
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+

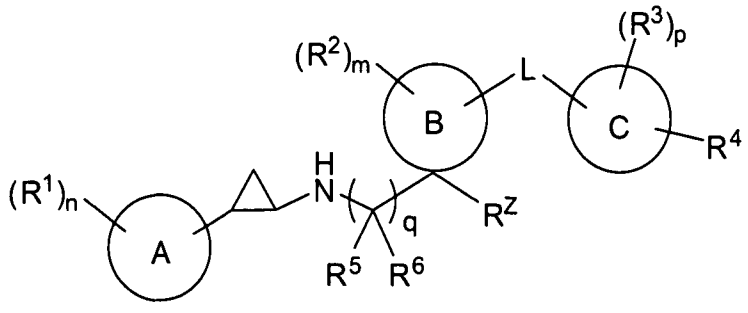
實例編號	IC_{50} (nM)
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+

實例編號	IC_{50} (nM)
113	+
114	+
115	+
116	+

【0469】 除本文所述之修改之外，對本發明之各種修改對於熟習此項技術者而言將根據上述描述而為顯而易見的。該等修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中所引用之包括所有專利、專利申請案及出版物之各參考文獻以全文引用之方式併入本文中。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為 C_{6-10} 芳基或包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基；

環 B 為包含碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 10 員雜環烷基；

環 C 為(1) C_{6-10} 芳基、(2) C_{3-10} 環烷基、(3)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 員至 10 員雜芳基、或(4)包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基；

其中 L 係取代於環 B 中除環 B 中與 R^Z 鍵結之成環原子之外的任何成環原子上；

L 為 C_{1-4} 伸烷基、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^7-、O、NR^7、-$S(O)_2$-、-S(O)-或-$S(O)_2NR^7$-；

各 R^1 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)R^b$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$ 及 $S(O)_2NR^cR^d$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳

基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^a、SR^a、$C(O)R^b$、$C(O)NR^cR^d$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^b$、$OC(O)NR^cR^d$、$C(=NR^e)NR^cR^d$、$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$、NR^cR^d、$NR^cC(O)R^b$、$NR^cC(O)OR^a$、$NR^cC(O)NR^cR^d$、$NR^cS(O)R^b$、$NR^cS(O)_2R^b$、$NR^cS(O)_2NR^cR^d$、$S(O)R^b$、$S(O)NR^cR^d$、$S(O)_2R^b$及$S(O)_2NR^cR^d$；

R^Z為H、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-、(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$或$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{3-10}$環烷基、5員至10員雜芳基、4員至10員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5員至10員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4員至10員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經1、2、3或4個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$及$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$；

各R^2係獨立地選自鹵基、C_{1-6}烷基、CN、OR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$及$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a5}、SR^{a5}、$C(O)R^{b5}$、$C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(O)OR^{a5}$、$OC(O)R^{b5}$、$OC(O)NR^{c5}R^{d5}$、$C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}C(O)R^{b5}$、$NR^{c5}C(O)OR^{a5}$、$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$、$NR^{c5}S(O)R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$、$NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)R^{b5}$、$S(O)NR^{c5}R^{d5}$、$S(O)_2R^{b5}$

及 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$；

其中各 R^2 係取代於環 B 中除環 B 中與 R^Z 鍵結之成環原子之外的任何成環原子上；

各 R^3 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$；R^4 為鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})R^{b3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5

員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$及$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$；

R^5及R^6各自獨立地選自 H、鹵基、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基及-(C_{1-4}烷基)-OR^{a4}；

R^7為 H、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基；

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}及R^{d3}係獨立地選自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、C_{3-10}環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-、C_{3-10}環烷基-C_{1-4}烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4}烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4}烷基-視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^c及R^d連同其所連接之 N 原子一起形成 4 員、5 員、6 員或 7 員雜環烷基，該雜環烷基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4 員至 7 員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5 員至 6 員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e}$

$^{4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、3員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^{c2}及R^{d2}連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基及5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員

雜環烷基、C_{6-10}芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

或任何R^{c3}及R^{d3}連同其所連接之N原子一起形成4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、4員至7員雜環烷基、C_{6-10}芳基、5員至6員雜芳基、C_{1-6}鹵烷基、鹵基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{3-7}$環烷基、4員至7員雜環烷基、$C_{6-10}$芳基及5員至6員雜芳基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}氰基烷基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、$C(O)R^{b4}$、$C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$C(O)OR^{a4}$、$OC(O)R^{b4}$、$OC(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)R^{b4}$、$NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(O)OR^{a4}$、$C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)R^{b4}$、$S(O)NR^{c4}R^{d4}$、$S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$、$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$及$S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$；

各R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基，其中該C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基及C_{2-4}炔基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

或任何R^{c4}及R^{d4}連同其所連接之N原子一起形成3員、4員、5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}烷基胺基、二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}鹵烷基及C_{1-4}鹵烷氧基；

各R^{e}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}及R^{e5}係獨立地選自H、C_{1-4}烷基及CN；

各 R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}、R^{d5} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基視情況經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、$C(O)R^{b6}$、$C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$C(O)OR^{a6}$、$OC(O)R^{b6}$、$OC(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)R^{b6}$、$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(O)OR^{a6}$、$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)R^{b6}$、$S(O)NR^{c6}R^{d6}$、$S(O)_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O_2R^{b6}$、$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 及 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$；

各 R^{a6}、R^{b6}、R^{c6} 及 R^{d6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、胺基、鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

各 R^{e6} 係獨立地選自 H、C_{1-4} 烷基及 CN；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

p 為 0、1、2 或 3；且

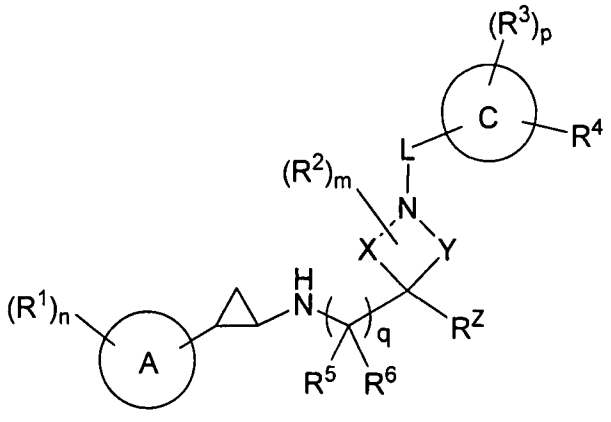
q 為 0、1 或 2；

其中當環 B 為 6 員雜環烷基，q 為 0，且 L 為 $S(O)_2$ 時，則環 C 不為噻吩基；且

其中當環 B 為 5 員至 6 員雜環烷基，A 為苯基，q 為 1 或 2，且 R^4 為鹵基、C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、5 員至 10 員雜芳基、CN、OR^{a3}、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 或 $S(O)_2R^{b3}$ 時，則 R^Z 不為 H 或 $C(O)OR^{a1}$。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 為包含碳及 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 4 員至 7 員雜環烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 II：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

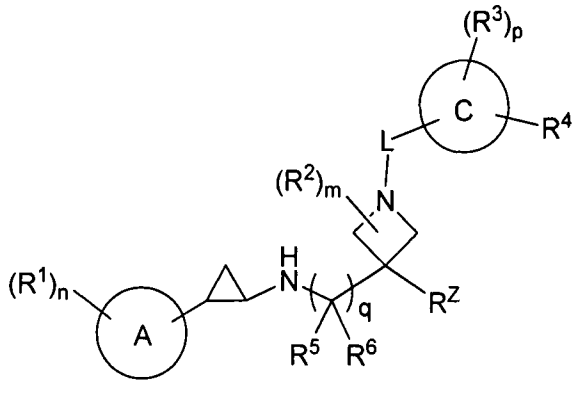
X 為-CH_2-或-CH_2-CH_2-；且

Y 為-CH_2-或-CH_2-CH_2-；

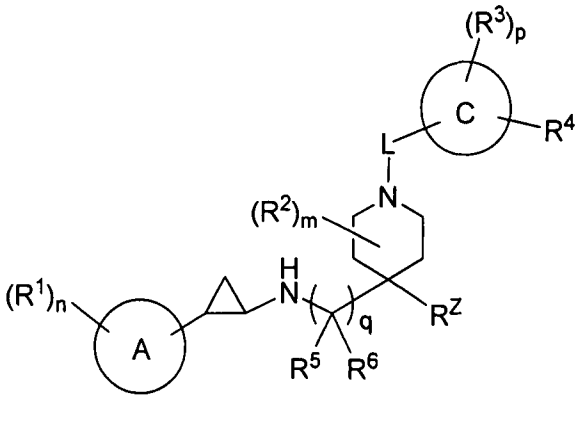
其中各 R^2 係取代於式 II 中含有 X 及 Y 之環中除與 R^Z 鍵結之成環碳原子之外的任何成環碳原子上；

其中當 X 及 Y 均為-CH_2-CH_2-，q 為 0，且 L 為 $S(O)_2$ 時，則環 C 不為噻吩基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 IIIa 或 IIIb：



IIIa



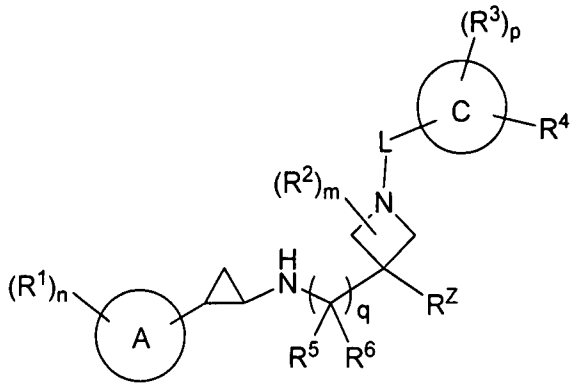
IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

其中各 R^2 係取代於式 IIIa 中所描繪之氮雜環丁烷環或式 IIIb 中所描繪之哌啶環中除與 R^Z 鍵結之成環碳原子之外的任何成環碳原子上；

其中在式 IIIb 中，當 q 為 0 且 L 為 $S(O)_2$ 時，則環 C 不為噻吩基。

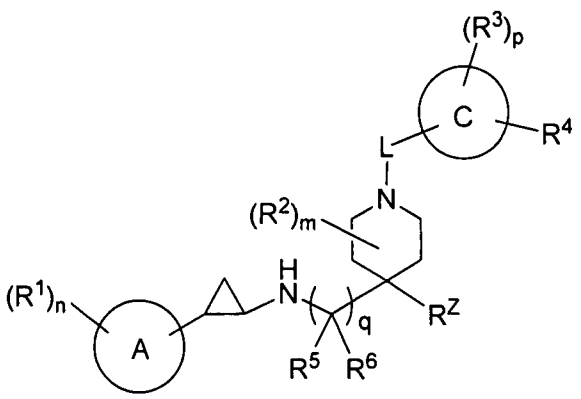
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 4 項之化合物，其具有式 IIIa：



IIIa

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如申請專利範圍第 1 項或第 4 項之化合物，其具有式 IIIb：



IIIb

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為 0。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為 1。

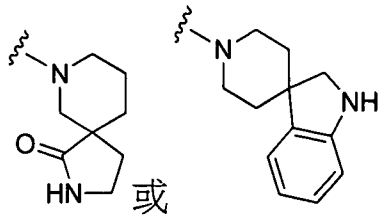
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A 為苯基。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽，其中 n 為 0。

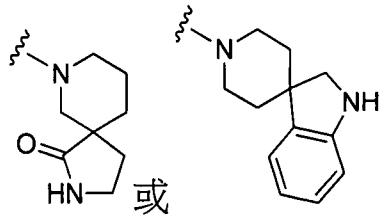
11. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 1。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 2。
13. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 係獨立地選自鹵基及-O-(C_{1-6} 烷基)。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^1 係獨立地選自 F 及甲氧基。
15. 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^6 兩者均為 H。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^6 各自獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基。
17. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H 且 R^6 為甲基。
18. 如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為-$(CH_2)_r$-、-C(=O)-、-C(=O)NR^7-或-$S(O)_2$-，其中 r 為 1、2、3 或 4。
19. 如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為-CH_2-、-C(=O)-、-C(=O)NH-或-$S(O)_2$-。
20. 如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為-CH_2-。
21. 如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為-C(=O)-。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 17 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L 為-$S(O)_2$-。
23. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為苯基。
24. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為單環 C_{3-7} 環烷基。

25. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為環戊基。
26. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為環丁基。
27. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為環丙基。
28. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 5 員或 6 員雜芳基。
29. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的單環 6 員雜芳基。
30. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為包含碳及 1、2、3 或 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 4 員至 20 員雜環烷基。
31. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、咪唑基、嗒嗪基、吡唑基、嘧啶基、苯基、噠啶基、吡咯啶基、氮雜環丁烷基、



或 。

32. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 C 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、咪唑基、嗒嗪基、吡唑基、嘧啶基、苯基、噠啶基、



或 。

33. 如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基、鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、CN、OR^{a3}、$NR^{c3}R^{d3}$ 或 $C(O)OR^{a3}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

34. 如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、CN、OR^{a3} 或 $C(O)OR^{a3}$，其中該 C_{6-10} 芳基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}S(O)R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$ 及 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$。

35. 如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為 $C(O)OR^{a3}$。

36. 如申請專利範圍第 1 項至第 35 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^3 係獨立地選自鹵基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、CN、OR^{a2} 及 $C(O)OR^{a2}$，其中該 C_{6-10} 芳基及 C_{3-10} 環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$ 及 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$。

37. 如申請專利範圍第 1 項至第 36 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 p 為 0。

38. 如申請專利範圍第 1 項至第 36 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 p 為 1。
39. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 H、C_{1-4} 烷基或 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-或(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-4} 烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-及(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 CN、鹵基、OR^{a1}、$C(O)OR^{a1}$ 或 C_{1-4} 氰基烷基取代。
40. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 H、C_{1-4} 烷基或 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-，其中該 C_{1-4} 烷基及 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 CN、鹵基、OR^{a1} 或 C_{1-4} 氰基烷基取代。
41. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 C_{1-4} 烷基。
42. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為經氟或氰甲基取代之 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-。
43. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為經甲氧基或 CN 取代之 C_{1-4} 烷基。
44. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為經甲氧基或 F 取代之(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-。
45. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 H、甲基、氰甲基、甲氧基甲基、4-氟苯基甲基或 4-(氰甲基)苯基甲基。
46. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 H、甲基、氰甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、4-氟苯基甲基、3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基甲基、3-羧基苯基甲基、6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、4-氰基-2-氟苯甲基、(苯甲氧基)甲基、(環丁基甲氧基)甲基、(環己氧基)甲基、(5-氟吡啶-2-基)甲基、4-甲氧基苯基甲基、(2-氟苯氧基)甲基、(3-氟苯氧基)甲基、(2-氰基苯氧基)甲基、(3-氰基苯氧基)甲基、(4-氰基苯氧基)甲基、(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基、(5-氟吡啶-2-基)氧基甲基、(5-氟嘧啶-2-基)氧基甲基、(3-氟吡啶-2-基)氧基甲

基、(6-(甲胺基羰基)吡啶-3-基)氧基甲基、(6-(甲胺基羰基)吡啶-2-基)氧基甲基或 4-(氰甲基)苯基甲基。

47. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 H 或經 CN 取代之 C_{1-4} 烷基。

48. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為氰甲基。

49. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為甲氧基甲基。

50. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為 H。

51. 如申請專利範圍第 1 項至第 38 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^Z 為鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-、(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})R^{b1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 或 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$，其中該 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{6-10} 芳基、C_{3-10} 環烷基、5 員至 10 員雜芳基、4 員至 10 員雜環烷基、C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-、C_{3-10} 環烷基-C_{1-4} 烷基-、(5 員至 10 員雜芳基)-C_{1-4} 烷基-及(4 員至 10 員雜環烷基)-C_{1-4} 烷基-各自視情況經 1、2、3 或 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 鹵烷基、C_{1-4} 氰基烷基、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$ 及 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$。

52. 如申請專利範圍第 1 項至第 51 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為 0。

53. 如申請專利範圍第 1 項至第 52 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其關於式 I 中所描繪之經二取代之環丙基具有反式組態。

54. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲酸；

N-{[1-(4-氟苯甲基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺；

4-({4-[(反-2-苯基環丙基)胺基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸；

3-({4-[(反-2-苯基環丙基)胺基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸；

1-(4-氟苯甲基)-N-(反-2-苯基環丙基)哌啶-4-胺；

4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲腈；

3-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]苯甲腈；

(1-(3-氟苯甲醯基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-4-基)乙腈；

(1-(3-氟苯甲基)-4-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}哌啶-4-基)乙腈；

(5R)-2-(順-4-羥基環己基)-7-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；

(5S)-2-(順-4-羥基環己基)-7-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2,7-二氮雜螺[4.5]癸-1-酮；

1-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]哌啶-4-甲腈；

反-2-苯基-N-[(1-{[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]羰基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]環丙胺；

N-({1-[(3-苯氧基哌啶-1-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)-反-2-苯基環丙胺；

N-({1-[(3-甲氧基哌啶-1-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)-反-2-苯基環丙胺；

4-苯基-1-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]哌啶-4-甲腈；

4-苯基-1-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]哌啶-4-醇；

N-({1-[(5-氟-1,2-二氫-螺[吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)-反-2-苯基環丙胺；

N-(2-氟苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(3-氟苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(4-甲氧基苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(3-甲氧基苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

N-(2-甲氧基苯基)-3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

4-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯甲腈；

3-[(3-{[(反-2-苯基環丙基)胺基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯甲腈；

N-{[1-(3-甲氧基苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺；

N-{[1-(4-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺；

N-{[1-(3-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-反-2-苯基環丙胺；及

反-2-苯基-N-[(1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]環丙胺；

或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

55. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

反-4-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環己胺；

1-{[4-(4-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環丁胺；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環戊烷甲酸；

(1R,2S)-N-[(4-(甲氧基甲基)-1-{[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]羰基}哌啶-4-基)甲基]-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

6-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}嗒嗪-3-胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基哌啶-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

(1R,2S)-N-({4-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-甲基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

5-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}嘧啶-2-胺；

6-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}嗒嗪-3-胺；

4-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-3-胺；

1-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環戊胺；

5-{[4-甲基-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}嘧啶-2-胺；

1-{[4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

56. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺醯基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺醯基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-({4-(甲氧基甲基)-1-[(4-甲氧基哌啶-1-基)羰基]哌啶-4-基}甲基)-2-苯基環丙胺；

(1R,2S)-N-{[1-{[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]甲基}-2-苯基環丙胺；

(3R)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-3-醇；

(3S)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-3-醇；

(3S)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-3-醇；

(順-4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環己基)甲醇；

(反-4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環己基)甲醇；

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)環丙基]胺基}甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(4-氰基-2-氟苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(4-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(4-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(乙氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(乙氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}氮雜環丁烷-3-醇；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}環丙烷甲腈；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}哌啶-4-醇；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[2-(2-甲氧基苯基)環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[2-(4-甲氧基苯基)環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-(甲氧基甲基)-4-(1-{[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}乙基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[({6-[(甲胺基)羰基]吡啶-2-基}氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[({6-[(甲胺基)羰基]吡啶-3-基}氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(2-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(2-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(3-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(3-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(3-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(3-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(4-氰基-2-氟苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(4-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(4-氰基苯氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(苯甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(苯甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(環丁基甲氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[(環己氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-[(環己氧基)甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-[4-(氰甲基)苯甲基]-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丁烷甲酸；

1-{[4-{[(3-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-{[(5-氟吡啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

1-{[4-{[(5-氟嘧啶-2-基)氧基]甲基}-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環丙烷甲酸；

2-(3-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)乙醇；

2-(4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)乙醇；

3-(3-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-(4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}-1H-吡唑-1-基)丙腈；

3-{[1-(3-甲氧基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-4-基]甲基}苯甲酸；

(3R)-1-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]羰基}吡咯啶-3-醇；

4-{[4-(甲氧基甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}苯甲酸；及

反-4-{[4-(3-氰基苯甲基)-4-({[(1R,2S)-2-苯基環丙基]胺基}甲基)哌啶-1-基]甲基}環己烷甲酸；

或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

57. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 56 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。
58. 如申請專利範圍第 57 項之醫藥組合物，其進一步包含另一治療劑。
59. 一種抑制 LSD1 之方法，其包括使如申請專利範圍第 1 項至第 56 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與該 LSD1 接觸。
60. 一種抑制 LSD1 之方法，其包括使如申請專利範圍第 57 項之醫藥組合物與該 LSD1 接觸。
61. 一種治療疾病之方法，其包括向患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 56 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病為癌症。
62. 如申請專利範圍第 61 項之方法，其中該癌症為血液學癌症。
63. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該血液學癌症係選自急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套膜細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金淋巴瘤、原發性骨髓纖維化(PMF)、真性紅血球增多症(PV)、自發性血小板增多症(ET)、脊髓發育不良症候

群(MDS)或多發性骨髓瘤。

64. 如申請專利範圍第 61 項之方法，其中該癌症為肉瘤、肺癌、胃腸癌、生殖泌尿道癌、肝癌、骨癌、神經系統癌、婦科癌症或皮膚癌。

65. 一種治療疾病之方法，其包括向患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 58 項之醫藥組合物，其中該疾病為癌症。

66. 一種治療疾病之方法，其包括向患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 56 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該疾病為病毒性疾病或 β-球蛋白病。

67. 一種治療疾病之方法，其包括向患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 58 項之醫藥組合物，其中該疾病為病毒性疾病或 β-球蛋白病。