

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96121362

※ 申請日期：96.6.13

※IPC 分類：C07D 401/14 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

CGRP受體拮抗劑

CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS

C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 L 奈斯比

NESBITT, STEPHEN L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 寇里 唐 格狄野雷茲
GUTIERREZ, COREY DON
2. 安德瑞斯 特米
TERMIN, ANDREAS
3. 海利 班契
BINCH, HAYLEY
4. 莎拉 哈迪達-儒雅
HADIDA-RUAH, SARA
5. 伯拉摩德 喬許伊
JOSHI, PRAMOD
6. 丹尼爾 伯格洛
BERGERON, DANIELE
7. 俞尚嬉
YOO, SANGHEE
8. 裘 柯米
COME, JON
9. 索加斯 那莎庫瑪
NANTHAKUMAR, SUGANTHI
10. 曹景蓉
CAO, JINGRONG

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|-------------------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 美國 | U.S.A.與德國 GERMANY |
| 3. 英國 | U.K. |
| 4. 西班牙 | SPAIN |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 美國 | U.S.A. |
| 7. 韓國 | REPUBLIC OF KOREA |
| 8. 美國 | U.S.A. |
| 9. 美國 | U.S.A. |
| 10. 中華人民共和國 | P.R.C. |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月13日；60/813,178

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於CGRP受體拮抗劑、其醫藥組合物及其用於治療CGRP受體介導之疾病及病狀之方法。

【先前技術】

CGRP(抑鈣素基因相關肽)為天然存在之37胺基酸肽，其藉由抑鈣素信使RNA之組織特異性交替加工而產生且廣泛分布於中樞及外周神經系統中。CGRP主要位於感覺傳入神經元及中樞神經元中且介導若干種生物作用，包括血管擴張。CGRP以 α -形式及 β -形式表現，該等 α -形式及 β -形式在大鼠與人類中分別存在一及三個胺基酸不同。CGRP- α 及CGRP- β 呈現相似生物特性。CGRP當自細胞中釋放時可藉由與主要偶聯以活化腺苷酸環化酶之特異細胞表面受體結合來引發其生物反應。若干組織及細胞中之CGRP受體(包括腦、心血管、內皮及平滑肌來源之彼等CGRP受體)已得到鑑別且得到藥理學評估。

CGRP為有效血管擴張劑，其與腦血管病症(諸如偏頭痛及叢集性頭痛)之病理有關。在臨床研究中，發現偏頭痛發作期間在頸靜脈中存在高含量之CGRP (Goadsby等人，Ann. Neurol., 1990, 28, 183-187)。CGRP活化顱內血管平滑肌上之受體，導致血管擴張增強，咸信此為偏頭痛發作期間頭痛之主要根源(Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。腦膜中動脈(硬腦

膜中之主動脈)係受來自含有若干神經肽(包括CGRP)之三叉神經節中之感覺纖維神經支配。貓體內之三叉神經節刺激導致CGRP含量增加,而人類體內三叉神經系統之活化導致臉部潮紅及外頸靜脈中CGRP含量升高(Goadsby等人, *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 193-196)。電刺激大鼠之硬腦膜可增加腦膜中動脈之直徑、增強藉由先前投與CGRP (8-37)(肽CGRP拮抗劑)阻斷之效應(Williamson等人, *Cephalalgia*, 1997, 17, 525-531)。三叉神經節刺激可增加大鼠體內受CGRP (8-37)抑制之臉部血液流動(Escott等人, *Brain Res.* 1995, 669, 93-99)。電刺激狢猿之三叉神經節產生可經非肽CGRP拮抗劑BIBN4096BS阻斷之脸部血液流動增加(Doods等人, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 129, 420-423)。因此可經CGRP拮抗劑減弱、阻止或抵消CGRP之血管效應。在新近報導之臨床試驗中,報導CGRP受體拮抗劑BIBN 4096 BS可有效治療偏頭痛之急性發作(Olesen等人, *N. Engl. J. Med.* 2004, 350:1104-1110)。

CGRP介導之大鼠腦膜中動脈之血管擴張表明可敏化三叉神經神經核尾之神經元(Williamson等人, *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin and Adrenomedullin*, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。類似地,偏頭痛期間硬腦膜血管之膨脹可敏化三叉神經神經元。偏頭痛(包括顱外痛及脸部觸摸痛)之某些相關症狀可為三叉神經神經元敏化之結果(Burstein等人, *Ann. Neurol.* 2000, 47, 614-624)。CGRP拮抗劑可有利於減弱、

阻止或抵消神經元敏化之效應。

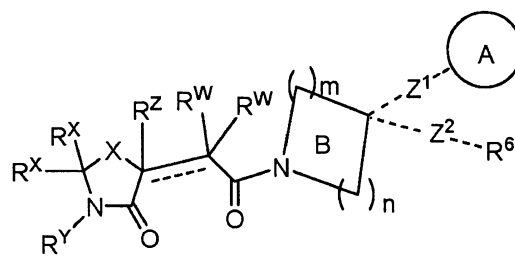
本發明化合物充當CGRP拮抗劑之能力使其成為適用於人類及動物(但尤其人類)之CGRP相關病症的藥劑。該等病症包括：偏頭痛及叢集性頭痛(Doods, Curr. Opin. Inves. Drugs, 2001, 2 (9), 1261-1268 ; Edvinsson 等人 , Cephalalgia, 1994, 14, 320-327)；慢性緊張性頭痛(Ashina 等人 , Neurology, 2000, 14, 1335-1340)；疼痛(Yu 等人 , Eur. J. Pharm., 1998, 347, 275-282)；慢性疼痛(Hulsebosch 等人 , Pain, 2000, 86, 163-175)；神經原性炎症及炎症性疼痛(Holzer, Neurosci., 1988, 24, 739-768 ; Delay-Goyet 等人 , Acta Physiol. Scand., 1992, 146, 537-538 ; Salmon 等人 , Nature Neurosci., 2001, 4 (4), 357-358)；眼痛(May 等人 , Cephalalgia, 2002, 22, 195-196)；牙痛(Awawdeh 等人 , Int. Endocrin. J., 2002, 35, 30-36)；非胰島素依賴性糖尿病(Molina 等人 , Diabetes, 1990, 39, 260-265)；血管病症；炎症(Zhang 等人 , Pain, 2001, 89, 265)、關節炎、支氣管反應過度、哮喘(Foster 等人 , Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404 ; Schini 等人 , Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490 ; Zheng 等人 , J. Virol., 1993, 67, 5786-5791)；休克、敗血症(Beer 等人 , Crit. Care Med., 2002, 30 (8), 1794-1798)；鴉片戒斷症候群(Salmon 等人 , Nature Neurosci., 2001, 4 (4), 357-358)；嗎啡耐受症(Menard 等人 , J. Neurosci., 1996, 16 (7), 2342-2351)；男女潮熱(Chen 等人 , Lancet, 1993, 342, 49 ; Spetz 等人 , J.

Urology, 2001, 166, 1720-1723); 過敏性皮炎(Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43 (3), 137-143); 牛皮癬; 腦炎、腦外傷、局部缺血、中風、癲癇症及神經變性疾病(Rohrenbeck等人, Neurobiol. of Disease 1999, 6, 15-34); 皮膚病(Geppetti及Holzer編, Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, Fla.)、神經原性皮膚赤紅、皮膚玫瑰色及紅疹; 耳鳴(Herzog等人, J. Membrane Biology, 2002, 189 (3), 225); 炎症性腸病、大腸急躁症(Hoffman等人, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422)及膀胱炎。其中急性治療或預防性治療頭痛(包括偏頭痛及叢集性頭痛)尤其重要。

本發明係關於適用作CGRP受體之配位體的化合物, 詳言之, CGRP受體之拮抗劑、其醫藥組合物及其用途。

【發明內容】

本發明提供式I化合物:



I

或其醫藥學上可接受之鹽。

該等化合物適用作CGRP受體之拮抗劑且因此適用於治療CGRP介導之病狀。本發明亦提供其醫藥組合物及其用途。

【實施方式】

化合物及定義：

本發明之化合物包括上文一般性所述之彼等化合物且藉由本文中所揭示之種類、亞類及物質進一步說明。除非另有說明，否則如本文中所用而應用以下定義。

為本發明之目的起見，化學元素係根據元素週期表 (Periodic Table of the Elements, CAS 版，Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版) 鑑別。此外，有機化學之一般原理描述於 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及 "March's Advanced Organic Chemistry", 第 5 版，Smith, M.B. 及 March, J. 編，John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容以引用方式併入本文中。

如本文所述，本發明之化合物視情況可經一或多個取代基 (諸如上文一般性說明或如本發明之特定種類、亞類及物質所例示) 取代。應瞭解短語 "視情況經取代" 可與短語 "經取代或未經取代" 互換使用。一般而言，術語 "經取代" 無論是否冠之以術語 "視情況" 均係指給定結構中之氫基經特定取代基置換。除非另有說明，否則視情況經取代之基團可在該基團之各可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中具一個以上位置可經一個以上選自特定基團之取代基取代時，每個位置處之取代基可相同或不同。本發明所設想之取代基組合較佳為可形成穩定化合物或化學上可行之化合物的彼等取代基組合。如本文中所使用，術語

"穩定"係指當經受容許其製備、偵測及較佳其回收、純化之條件時實質上不改變且用於本文中所揭示之一或多種目的之化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物為當在40°C或40°C以下之溫度、無水分存在下或在其他化學反應性條件下保持至少一週時實質上不改變的化合物。

如本文中所使用，術語"脂族"或"脂族基"意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之經取代或未經取代之直鏈(亦即非支鏈)或支鏈烴鏈；或完全飽和或含有一或多個不飽和但非芳族單元(本文中亦稱為"碳環"、"環脂族"或"環烷基")、與分子中其餘部分具有單個連接點之單環烴或雙環烴。除非另有說明，否則脂族基含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。在一些實施例中，"環脂族"(或"碳環"或"環烷基")係指完全飽和或含有一或多個不飽和但非芳族單元、與分子其餘部分具有單個連接點之單環C₃-C₈烴或雙環或三環C₈-C₁₄烴，其中該雙環系統中之任何個別環具有3-7個成員。適當脂族基包括(但不限於)：經取代或未經取代之直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基及其組合，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。適當環脂族基包括環烷基、雙環環烷基(例如，十氫萘)、橋式雙環烷基(諸如降萘基或[2.2.2]雙環辛基)或橋式三環烷

基(諸如金剛烷基)。

如本文中所使用，術語"雜脂族"意謂其中一或兩個碳原子獨立地置換為氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者的脂族基。雜脂族基可為經取代或未經取代之支鏈或非支鏈環基或非環基且包括"雜環"、"雜環基"、"雜環脂族"或"雜環基"基團。

如本文中所使用，術語"雜環"、"雜環基"、"雜環脂族"或"雜環基"意謂一或多個環原子為經獨立選擇之雜原子的非芳族、單環、雙環或三環系統。在一些實施例中，"雜環"、"雜環基"、"雜環脂族"或"雜環基"具有三至十四個環成員，其中一或多個環成員為獨立選自氧、硫、氮或磷之雜原子；且系統中各環含有3至7個環成員。

術語"雜原子"意謂氧、硫或氮(包括其任何氧化形式，例如 $S=O$ 、 SO_2 等；任何鹼性氮之季銨化形式；或雜環之可取代氮，例如 N(如 3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯啉基中)或 NR^+ (如 N-取代之吡咯啉基中))之一或多者。

術語"鹵代脂族"及"鹵代烷氧基"意謂視情況經一或多個鹵原子取代之脂族基或烷氧基。術語"鹵素"或"鹵基"意謂 F、Cl、Br 或 I。鹵代脂族之實例包括 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2$ -或全鹵代烷基，諸如 $-CF_2CF_3$ 。

單獨使用或作為更大部分之部分(如在"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中)使用的術語"芳基"係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中至少一環為芳族的且其中該系統中各環含有3至7個環成

員。術語"芳基"可與"芳基環"互換使用。術語"芳基"亦係指如下文所定義之雜芳基環系統。

單獨使用或作為更大部分之部分(如在"雜芳烷基"或"雜芳基烷氧基"中)使用的術語"雜芳基"係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中該系統中至少一環為芳族的，該系統中至少一環含有一或多個雜原子，且其中該系統中各環含有3至7個環成員。"雜芳基"可與術語"雜芳基環"或術語"雜芳族"互換使用。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其類似基團)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳基烷氧基及其類似基團)可含有一或多個取代基。芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適當取代基係選自鹵基； $-R^\circ$ ； $-OR^\circ$ ； $-SR^\circ$ ；1,2-甲二氧基；1,2-乙二氧基；視情況經 R° 取代之苯基(Ph)；視情況經 R° 取代之 $-O(Ph)$ ；視情況經 R° 取代之 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；視情況經 R° 取代之 $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^\circ)_2$ ； $-NRC(O)R^\circ$ ； $-NRC(O)N(R^\circ)_2$ ； $-NRCO_2R^\circ$ ； $-NR^\circ NRC(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ NRC(O)N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ NRCO_2R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-CO_2R^\circ$ ； $-C(O)R^\circ$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ； $-S(O)_2R^\circ$ ； $-SO_2N(R^\circ)_2$ ； $-S(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ； $-C(=S)N(R^\circ)_2$ ； $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ；或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$ ，其中各獨立出現之 R° 係選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基、未經取代之5-6員雜芳基或雜環、苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$ ，或者儘管上文已有定義，但同一取代基或不同取代基上兩個獨立出

現之 R° 與各 R° 基團所結合之原子一起形成具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員環烷基、雜環基、芳基或雜芳基環。 R° 之脂族基上之可選取代基係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族基})_2$ 、鹵基、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $O(\text{鹵代 } C_{1-4} \text{脂族基})$ 或鹵代 C_{1-4} 脂族基，其中 R° 之上述各 C_{1-4} 脂族基未經取代。

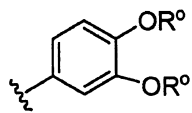
脂族或雜脂族基或非芳族雜環可含有一或多個取代基。脂族或雜脂族基或非芳族雜環之飽和碳上之適當取代基係選自以上對於芳基或雜芳基之不飽和碳所列舉之彼等取代基且另外包括以下基團： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{烷基})$ 、 $=NNHSO_2(\text{烷基})$ 或 $=NR^*$ ，其中各 R^* 獨立地選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基。 R^* 之脂族基上之可選取代基係選自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族基})_2$ 、鹵基、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $O(\text{鹵代 } C_{1-4} \text{脂族基})$ 或鹵代 (C_{1-4} 脂族基)，其中 R^* 之上述各 C_{1-4} 脂族基未經取代。

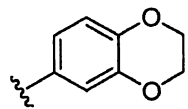
非芳族雜環之氮上之可選取代基係選自 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中 R^+ 為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之 $-O(Ph)$ 、視情況經取代之 $-CH_2(Ph)$ 、視情況經取代之 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、視情況

經取代之 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 或具有一至四個獨立選自氧、氮或硫之雜原子之未經取代之 5-6 員雜芳基或雜環，或者儘管上文有定義，但同一取代基或不同取代基上獨立出現之兩個 R^+ 與各 R^+ 基團所結合之原子一起形成具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員環烷基、雜環基、芳基或雜芳基環。 R^+ 之脂族基或苯基環上之可選取代基係選自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ 、鹵基、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{O}(\text{鹵代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 或鹵代 $(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ ，其中 R^+ 之上述各 C_{1-4} 脂族基未經取代。

術語"螺環系統"係指包含兩個或兩個以上環之部分，其中至少一環經由共用碳環原子與另一環具有兩個連接點。

在一些實施例中，如上文詳述，獨立出現之兩個 R° (或 R^+ ，或本文中類似定義之其他任何可變基團) 與各可變基團所結合之原子一起形成具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員環烷基、雜環基、芳基或雜芳基環。獨立出現之兩個 R° (或 R^+ ，或本文中類似定義之其他任何可變基團) 與各可變基團所結合之原子一起形成之例示性環包括(但不限於)以下：a) 獨立出現之兩個與同一原子結合且與彼原子一起形成環的 R° (或 R^+ ，或本文中類似定義之其他任何可變基團)，例如 $\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ，其中出現之兩個 R° 與氮原子一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或嗎啉-4-基；及 b) 獨立出現之兩個與不同原子結合且與彼等原子一起形成環的 R° (或 R^+ ，或本文中類似定義之其他任何可變基團)，例如

其中苯基經出現之兩個 OR° 取代 ，該等出現之兩個 R° 與其所結合之氧原子一起形成稠合之6員含氧環：

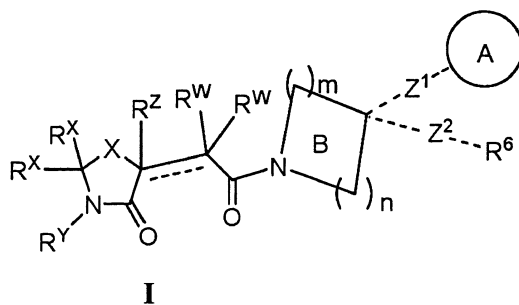


。應瞭解，當獨立出現之兩個 R° (或 R^+ ，或本文中類似定義之其他任何可變基團) 與各可變基團所結合之原子一起時可形成其他各種環，且上文詳述之實例並非意欲限制。

除非另有說明，否則本文中所示之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映、非對映及幾何(或構型))形式；例如各不對稱中心之R構型及S構型；(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構型異構體。因此，單獨立體化學異構體以及該等化合物之對映體、非對映體及幾何體(或構型體)混合物均在本發明範圍內。除非另有說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明範圍內。此外，除非另有說明，否則本文中所示之結構亦意欲包括僅因存在一或多個經同位素濃化之原子而不同之化合物。舉例而言，具有該等結構(除氫置換為氘或氚，或碳置換為 ^{13}C 濃化碳或 ^{14}C 濃化碳之外)之化合物均在本發明範圍內。該等化合物在生物檢定中適用作(例如)分析工具或探針。

術語"芳基-C1-C6脂族基-"及其類似術語意謂芳基經C1至C6脂族基連接子與核心分子連接。舉例而言，術語"芳基-C2-烷基-"意謂 $-CH_2CH_2Ph$ 基團或苯基乙基與核心分子連接。

在一實施例中，本發明提供式I化合物：



其中：

X為S、SO或SO₂；

Z¹為一鍵或NR⁷、O、S、CH₂、C(O)、NR⁷C(O)NR⁷，其中R⁷為氫、C1-C4脂族基或C(O)C1-C4脂族基；

Z²為一鍵、O、CH₂O或C(O)；

環A為苯基或4-7員雜環或雜芳基環或10-14員雙環雜芳基環或雜環，其中該雜環或雜芳基環具有1-4個選自O、N或S之雜原子；其中環A視情況經至多5個R¹取代基取代；

其中：

Z²為一鍵，Z¹為一鍵、NR⁷、O、S、CH₂、C(O)、NR⁷C(O)NR⁷；或

其中：

Z¹、Z²及R⁶不存在，環A不為芳族且環A與環B一起形成螺環系統；

R⁶為氫或C1-C4脂族基；

m為1-3；

n為1-3；其限制條件為m+n≤4；

R^Y為芳基、雜芳基、環脂族基、C1-C6脂族基、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-、雜環基-C1-C6脂

族基-或環脂族基-C1-C6脂族基-；其中 R^Y 視情況經至多5個 R^2 取代基取代；

R^X 為氫、芳基、雜芳基、C1-C6脂族基、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-，其中 R^X 視情況經至多5個 R^3 取代基取代；

或兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成3-9員單環、9-14員雙環或12-14員三環芳基、雜芳基或雜環系統，其中各雜芳基或雜環具有至多3個選自O、S及N之雜原子；其中由兩個 R^X 形成之該環系統視情況經至多5個 R^4 取代基取代；

R^Z 不存在，為氫、CN、C1-C6脂族基、鹵基-C1-C6脂族基、O-C1-C6脂族基、O-(鹵基-C1-C6脂族基)、鹵基、芳基-C1-C6脂族基或雜芳基-C1-C6脂族基；

==為單鍵或雙鍵；其限制條件為當其為雙鍵時，則 R^Z 及 $-R^W$ 不存在；

各 R^W 不存在、獨立地為氫、鹵基、側氧基、C1-C6脂族基、鹵基-C1-C6脂族基、-O-C1-C6脂族基、-O-(鹵基-C1-C6脂族基)、芳基、芳基-C1-C6脂族基-、C3-C7環脂族基；或

兩個 R^W 一起形成視情況經取代之C3-C7環脂族基或雜環，其中該雜環具有至多3個選自O、S及N之雜原子；其中由兩個 R^W 形成之該環視情況經至多5個 R^5 取代基取代；

其中各自出現之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地為 $Q-R^M$ ；

其中Q為一鍵或為C1-C6脂族鏈，其中Q中至多兩個不相

鄰亞甲基單元視情況且獨立地置換為CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S或NR；

其中各自出現之R^M獨立地選自R'、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、C(O)C(O)R'或C(O)CH₂C(O)R'；

其中各自出現之R獨立地選自氫或視情況經出現之0-5個R^K取代之C₁₋₆脂族基；且各自出現之R^K獨立地選自-R^V、鹵素、-NO₂、-CN、-OR^V、-SR^V、-N(R^V)₂、-NR^VCOR^V、-NR^VCON(R^V)₂、-NR^VCO₂R^V、-COR^V、-CO₂R^V、-OCOR^V、-CON(R^V)₂、-C(=N-CN)、-OCON(R^V)₂、-SOR^V、-SO₂R^V、-SO₂N(R^V)₂、-NR^VSO₂R^V、-NR^VSO₂N(R^V)₂、-COCOR^V、-COCH₂COR^V、-OP(O)(OR^V)₂、-P(O)(OR^V)₂、-OP(O)₂OR^V、-P(O)₂OR^V、-PO(R^V)₂或-OPO(R^V)₂，其中R^V為氫或未經取代之C₁₋₆脂族基；且其中各自出現之R'獨立地為氫、視情況經出現之0-5個R^{M1}取代之C₁₋₆脂族基；且各自出現之R^{M1}獨立地選自-R^T、鹵素、-NO₂、-CN、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、-NR^TCOR^T、-NR^TCON(R^T)₂、-NR^TCO₂R^T、-COR^T、-CO₂R^T、-OCOR^T、-CON(R^T)₂、-C(=N-CN)、-OCON(R^T)₂、-SOR^T、-SO₂R^T、-SO₂N(R^T)₂、-NR^TSO₂R^T、-NR^TSO₂N(R^T)₂、-COCOR^T、-COCH₂COR^T、-OP(O)(OR^T)₂、

$-P(O)(OR^T)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^T$ 、 $-PO(R^T)_2$ 或 $-OPO(R^T)_2$ ，其中 R^T 為氫或未經取代之 C_{1-6} 脂族基；或 R' 為具有 0-3 個獨立氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環，或具有 0-5 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 8-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和雙環系統，其中該單環或雙環視情況經出現之 0-5 個 R^U 取代；且各自出現之 R^U 獨立地選自視情況經出現之 0-3 個 $-R^{Q1}$ 取代且具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環，或 R^U 為 $-R^Q$ 、鹵素、 $=O$ 、 $=NR^Q$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^Q$ 、 SR^Q 、 $-N(R^Q)_2$ 、 $-NR^QCOR^Q$ 、 $-NR^QCON(R^Q)_2$ 、 $-NR^QCO_2R^Q$ 、 $-COR^Q$ 、 $-CO_2R^Q$ 、 $-OCOR^Q$ 、 $-CON(R^Q)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^Q)_2$ 、 $-SOR^Q$ 、 $-SO_2R^Q$ 、 $-SO_2N(R^Q)_2$ 、 $-NR^QSO_2R^Q$ 、 $-NR^QSO_2N(R^Q)_2$ 、 $-COCOR^Q$ 、 $-COCH_2COR^Q$ 、 $-OP(O)(OR^Q)_2$ 、 $-P(O)(OR^Q)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^Q$ 、 $-P(O)_2OR^Q$ 、 $-PO(R^Q)_2$ 或 $-OPO(R^Q)_2$ ，其中 R^Q 及 R^{Q1} 為氫或未經取代之 C_{1-6} 脂族基；或 R 及 R' (出現之兩個 R 或出現之兩個 R') 與其所結合之原子一起形成具有 0-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環或雙環，其中該單環或雙環視情況經出現之 0-5 個 R^{T1} 取代；且各自出現之 R^{T1} 獨立地選自 $-R^S$ 、鹵素、 $=O$ 、 $=NR^S$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^S$ 、 $-SR^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-NR^SCOR^S$ 、 $-NR^SCON(R^S)_2$ 、 $-NR^SCO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-OCOR^S$ 、 $-CON(R^S)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^S)_2$ 、 $-SOR^S$ 、 $-SO_2R^S$ 、 $-SO_2N(R^S)_2$ 、 $-NR^SSO_2R^S$ 、 $-NR^SSO_2N(R^S)_2$ 、 $-COCOR^S$ 、 $-COCH_2COR^S$ 、

$-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{S}})_2$ ，其中 R^{S} 為氫或未經取代之 C_{1-6} 脂族基。

在式I之一實施例中， Z^2 為一鍵， R^6 為氫且 Z^1 為一鍵。

在式I之另一實施例中， Z^2 為一鍵， R^6 為氫且 Z^1 為 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 。

在式I之一實施例中， $\text{Z}^2\text{-R}^6$ 不為氫且 Z^1 為一鍵。

在式I之一實施例中， $\text{Z}^2\text{-R}^6$ 不為氫且 Z^1 為 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 。

在式I之一實施例中， --- 為單鍵。

在式I之一實施例中， --- 為單鍵且兩個 R^{W} 均為氫。

在式I之一實施例中， R^{Z} 若存在則為 C1-C6 烷基、鹵基- C1-C6 烷基-或 $-\text{O-C1-C6}$ 烷基。

在式I之一實施例中， R^{Z} 若存在則為氟基、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 或 OEt 。

在式I之一實施例中，至少一 R^{W} 為 C1-C6 烷基、鹵基- C1-C6 烷基或 $-\text{O-C1-C6}$ 烷基。

在式I之一實施例中，至少一 R^{W} 為氟基、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 或 OEt 。

在式I之一實施例中，一 R^{W} 為氫且另一 R^{W} 為 C1-C6 烷基、鹵基- C1-C6 烷基-或 $-\text{O-C1-C6}$ 烷基。

在式I之一實施例中，一 R^{W} 為氫且另一 R^{W} 為氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 或 OEt 。

在式I之一實施例中， R^{Y} 為視情況經鹵基、 OH 、 $-\text{C1-C4}$

烷氧基、-C1-C4烷氧羰基或二(C1-C4烷基)胺基-之一或更多者取代之C1-C6脂族基。

在式I之一實施例中， R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或2,2,3,3,3-五氟-丙基。

在式I之一實施例中， R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或2-甲基-丙基。

在式I之一實施例中， R^Y 為C3-C8環脂族基或經C3-C8環脂族基取代之C1-C6脂族基-。

在式I之一實施例中， R^Y 為C3-C6環烷基或經C3-C6環烷基取代之C1-C6烷基-。

在式I之一實施例中， R^Y 為環丙基、環己基、環己基甲基-、環丙基甲基-或環己基乙基-。

在式I之一實施例中， R^Y 為吡啶基(C1-C6)烷基-、四氫呋喃基(C1-C6烷基)-、或N-(C1-C4烷基)-吡咯啶基-(C1-C6烷基)-。

在式I之一實施例中，四氫呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或2-(N-甲基)-吡咯啶-2-基-乙基-。

在式I之一實施例中， R^Y 為苯基或經苯基取代之C1-C6脂族基-，其視情況各經至多5個 R^2 取代基取代， R^2 取代基獨立地選自鹵素或具有1-3個選自N、O或S之雜原子的5-6員雜環。

在式I之一實施例中， R^Y 為苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-嗎啉并苯基-、2-哌啶基苯基-或苯基乙基-。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經至多5個 R^3 取代基取代之芳基或雜芳基環， R^3 取代基獨立地選自C1-C6脂族基、苯基、鹵素、C3-C6環脂族基或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多3個 R^U 取代基取代，其中該雜芳基或雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為具有至多2個 R^3 取代基之苯基或吡啶基， R^3 取代基獨立地選自鹵素或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多2個 R^U 取代基取代，其中該雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為在2位置經4-7員雜環取代且在3位置經鹵素取代的苯基。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為苯基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、

吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啉-1-基)哌啉、吡啶基(1-甲基哌啉-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為吡啶基或經以下基團取代之吡啶基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啉-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啉-1-基)哌啉、吡啶基(1-甲基哌啉-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6脂族基、氰基、鹵基、鹵基-C1-C6脂族基-、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6脂族基)胺基-、-O-C1-C6脂族基、-S(O)-C1-C6脂族基或-S(O)₂-C1-C6脂族基。

在式I之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經至多五個 R^3 取代基取代且具有至多三個選自O、N或S之雜原子的C3-C7環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基環或雜芳基環稠合。

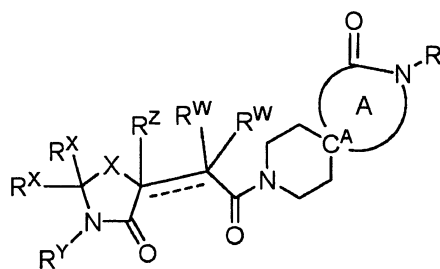
在式I之一實施例中，該 R^X 係選自環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2*H*-哌喃基、四氫-2*H*-噻喃基、

9H-第-9-基或哌啶基。

在式I之一實施例中，兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成3-9員單環、9-14員雙環或12-14員三環芳基、雜芳基或雜環系統，其中各雜芳基或雜環具有至多3個選自O、S及N之雜原子；其中由兩個 R^X 形成之該環系統視情況經至多5個 R^4 取代基取代；

在I之一實施例中，該環系統係選自9H-第-9-基、四氫-2H-哌喃-4-基、四氫-2H-噻喃-4-基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己烯基、哌啶基或1-苄基-哌啶-4-基。

在式I之另一實施例中，該化合物具有式I-A：



I-A

其中：

環A為4-7員雜環，其經由碳原子 C^A 與該哌啶環形成螺環系統，式中環A視情況與視情況經至多5個 R^1 取代基取代之苯基或雜芳基環稠合；

其中該環A除氮環原子外亦具有至多兩個選自O、N或S之其他環雜原子；

其中環A除側氧基外亦視情況經至多5個 R^1 取代基取代；

R^1 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^W 及X如本文中所定義。

在式I-A之一實施例中， $\equiv$ 為單鍵，且 R^Z 若存在則為

氫。

在式 I-A 之一實施例中， $\equiv$ 為單鍵且 R^Z 為 C1-C6 烷基、鹵基-C1-C6 烷基-或 -O-C1-C6 烷基。

在式 I-A 之一實施例中， R^Z 若存在則為氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

在式 I-A 之一實施例中，至少一 R^W 為 C1-C6 烷基、鹵基-C1-C6 烷基-或 -O-C1-C6 烷基。

在式 I-A 之一實施例中，至少一 R^W 為氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

在式 I-A 之一實施例中， $\equiv$ 為單鍵，一 R^W 為氫且另一 R^W 為 C1-C6 烷基、鹵基-C1-C6 烷基或 -O-C1-C6 烷基。

在式 I-A 之一實施例中，一 R^W 為氫且另一 R^W 為氟基、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

在式 I-A 之一實施例中， $\equiv$ 為單鍵且各 R^W 為氫。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為視情況經鹵基、OH、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)胺基-之一或多者取代的 C1-C6 脂族基。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為 C3-C8 環脂族基或經 C3-C8 環脂族基取代之 C1-C6 脂族基-。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為 C3-C6 環烷基或經 C3-C6 環烷基取代之 C1-C6 烷基-。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為環丙基、環己基、環己基甲基-、環丙基甲基-或環己基乙基-。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為吡啶基 (C1-C6) 烷基-、四氫呋喃基 (C1-C6 烷基)-、N-(C1-C4 烷基)-吡咯啶基-(C1-C6 烷基)-。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為四氫呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯啶-2-基-乙基-。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為苯基或經苯基取代之 C1-C6 脂族基-，其視情況經至多 5 個 R^2 取代基取代， R^2 取代基獨立地選自鹵素或具有 1-3 個選自 N、O 或 S 之雜原子的 5-6 員雜環。

在式 I-A 之一實施例中， R^Y 為苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-嗎啉并苯基-、2-哌啶基苯基-或苯基乙基-。

在式 I-A 之一實施例中， --- 為單鍵， $\text{---}R^X$ 為氫且另一 R^X

為視情況經至多5個 R^3 取代基取代之芳基或雜芳基環， R^3 取代基獨立選自C1-C6脂族基、苯基、鹵素、C3-C6環脂族基或具有至多3個 R^U 取代基之4-7員雜環，其中該雜芳基或雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

在式I-A之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為具有至多2個 R^5 取代基之苯基或吡啶基， R^5 取代基獨立選自鹵素或具有至多2個 R^U 取代基之4-7員雜環，其中該雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

在式I-A之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為在2位置經4-7員雜環取代且在3位置經鹵素取代的苯基。

在式I-A之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為苯基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啶-1-基、3-二甲胺基-吡咯啶-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

在式I-A之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為吡啶基或經以下基團取代之吡啶基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶

基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啶-1-基、3-二甲胺基-吡咯啶-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

在式 I-A 之一實施例中，一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6脂族基、氰基、鹵基、鹵基-C1-C6脂族基-、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6脂族基)胺基-、-O-C1-C6脂族基、-S(O)-C1-C6脂族基或-S(O)₂-C1-C6脂族基。

在式 I-A 之一實施例中，至少一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經至多五個 R^3 取代基取代且具有至多三個選自 O、N 或 S 之雜原子的 C3-C7 環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基環或雜芳基環稠合。

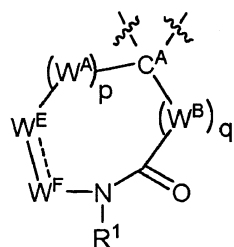
在式 I-A 之一實施例中，該 R^X 係選自環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2H-哌喃基、四氫-2H-噻喃基、9H-芴-9-基或哌啶基。

在式 I-A 之一實施例中， $\equiv$ 為單鍵，兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成 3-9 員單環、9-14 員雙環或 12-14 員三環芳基、雜芳基或雜環系統，其中各雜芳基或雜環具有至多 3 個選自 O、S 及 N 之雜原子；其中由兩個 R^X 形成之該環系統視情況經至多 5 個 R^4 取代基取代；

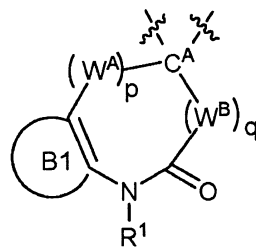
在 I-A 之一實施例中，該環系統係選自 9H-芴-9-基、四氫-2H-哌喃-4-基、四氫-2H-噻喃-4-基、環丁基、環戊

基、環己基、環庚基、環己烯基、哌啶基或1-苄基-哌啶-4-基。

在式I或I-A之一實施例中，環A係選自：

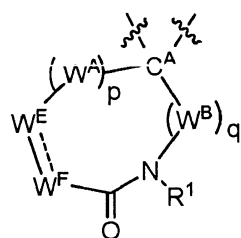


A-i



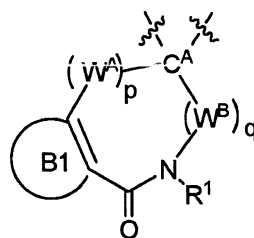
A-ii

;



A-iii

或



A-iv

;

其中：

p 為 0-2；

q 為 0-2；其限制條件為 $p+q \leq 2$ ；

W^A 及 W^B 各獨立地選自 NR^1 、O、S、SO、 SO_2 、 $C(R^1)_2$ 或 $=CR^1$ (當 p 或 q 為 2 時)；

W^E 為 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

W^F 不存在或係選自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

其限制條件為 W^E 與 W^F 不同時為 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

環 B1 為視情況經至多 5 個 R^1 取代基取代之苯基或 5-6 員雜芳基環；且

R^1 如本文中所定義。

在式I或I-A之另一實施例中，環A具有式A-i。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，環 A 具有式 A-ii。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，環 A 具有式 A-iii。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，環 A 具有式 A-iv。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^E 與 W^F 均為 $=C(R^1)$ 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^E 為 $=C(R^1)$ - 且 W^F 為 $=N-$ 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，p 為 0 且 q 為 0。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，p 為 1 且 q 為 0。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，p 為 0 且 q 為 2。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^A 為 NR^1 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^A 為 O。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^A 為 $C(R^1)_2$ 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^A 為 $C(R^1)_2$ 且 R^1 為 氫。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^B 為 NR^1 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^B 為 O。

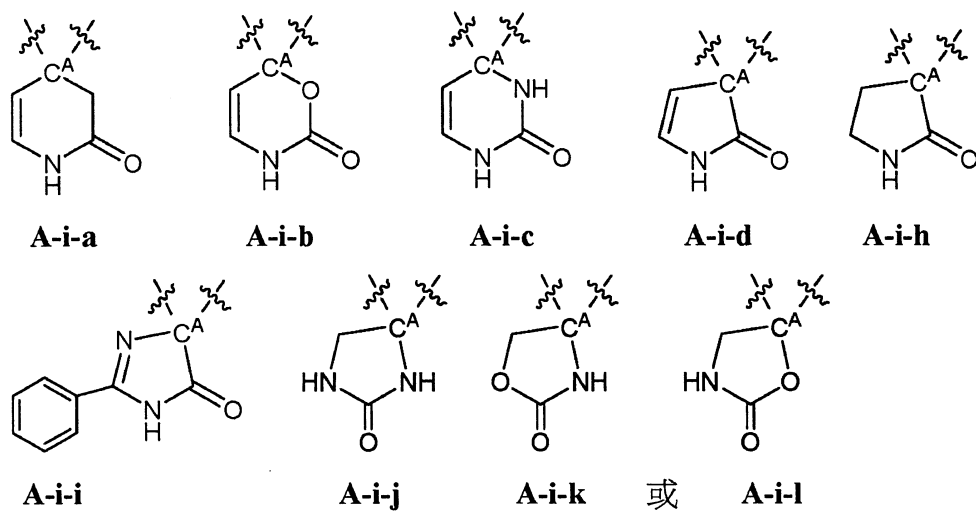
在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^B 為 $C(R^1)_2$ 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中， W^B 為 $C(R^1)_2$ 且 R^1 為 氫。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，p 為 2 且 W^A 為 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

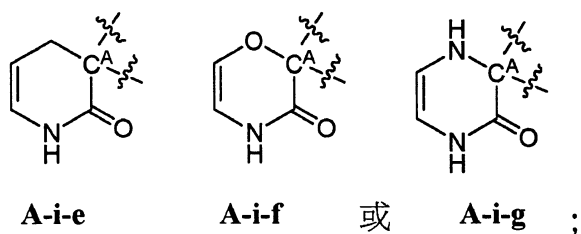
在式 I 或 I-A 之一實施例中，q 為 2 且 W^B 為 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

在式 I 或 I-A 之一實施例中，環 A 係選自：



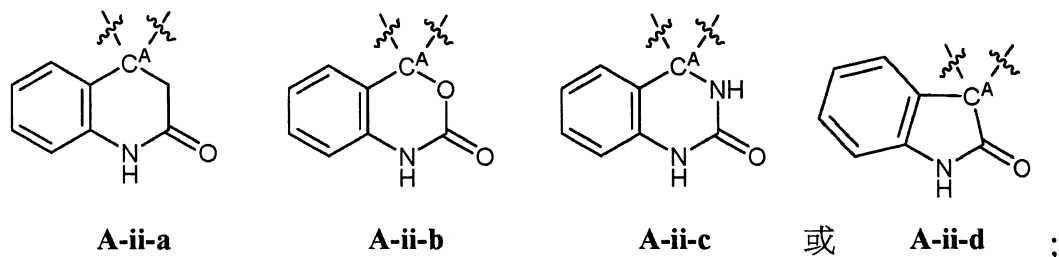
其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在式I或I-A之一實施例中，環A係選自：



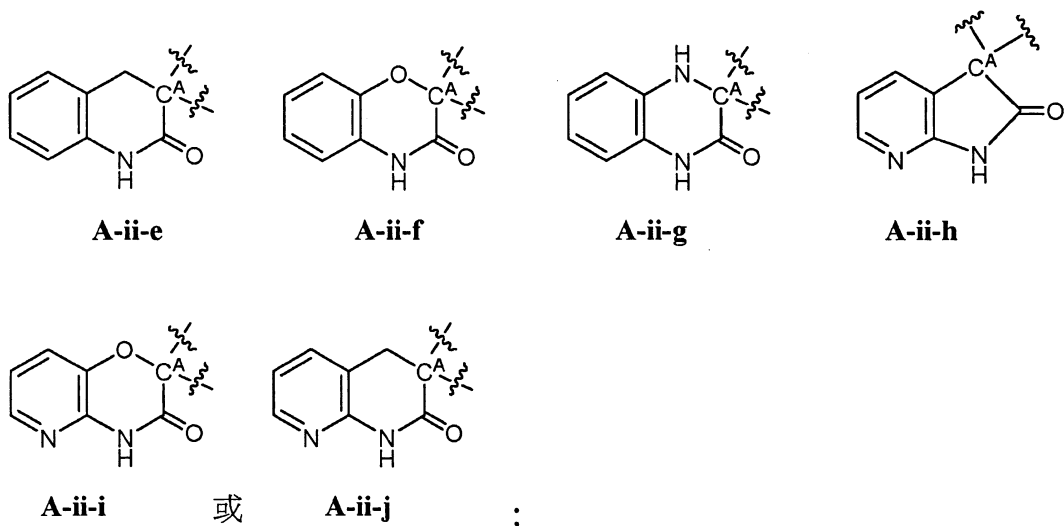
其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在式I或I-A之一實施例中，環A係選自：



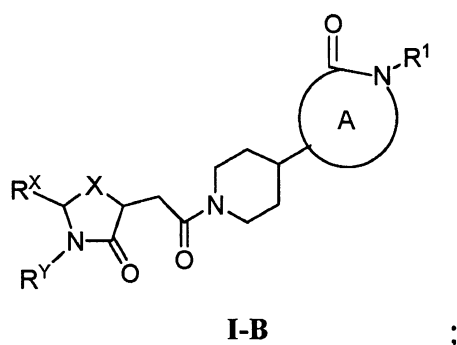
其中該環系統視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在式I或I-A之一實施例中，環A係選自：



其中該環系統視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在式I或I-A之另一實施例中，該化合物具有式I-B：



其中環A為視情況與視情況經至多5個 R^1 取代基取代之苯基或雜芳基環稠合之4-7員雜環；

其中該環A除氮環原子外亦含有至多兩個選自O、N或S之額外環雜原子；

其中環A除側氧基外亦視情況經至多5個 R^1 取代基取代；
 R^1 、 R^X 、 R^Y 及X如本文中所定義。

在式I-B之一實施例中， R^Y 為視情況經一或多個鹵基、OH、C1-C4烷氧基、C1-C4烷氧羰基或二-(C1-C4烷基)胺基-取代之C1-C6脂族基。

在式I-B之一實施例中， R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙

基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或2,2,3,3,3-五氟-丙基。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或2-甲基-丙基。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為 C3-C8 環脂族基或經 C3-C8 環脂族基取代之 C1-C6 脂族基-。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為 C3-C6 環烷基或經 C3-C6 環烷基取代之 C1-C6 烷基-。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為環丙基、環己基、環己基甲基-、環丙基甲基-或環己基乙基-。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為吡啶基(C1-C6)烷基-、四氫呋喃基(C1-C6烷基)-、N-(C1-C4烷基)-吡咯啶基-(C1-C6烷基)-。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為四氫呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或2-(N-甲基)-吡咯啶-2-基-乙基-。

在式 I-B 之一實施例中， R^Y 為苯基或經苯基取代之 C1-C6 脂族基-，其視情況各經至多 5 個 R^2 取代基取代， R^2 取代基

獨立地選自鹵素或具有1-3個選自N、O或S之雜原子的5-6員雜環。

在式I-B之一實施例中， R^Y 為苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-嗎啉并苯基-、2-哌啶基苯基-或苯基乙基-。

在式I-B之一實施例中， R^X 為視情況經至多5個 R^3 取代基取代之芳基或雜芳基環， R^3 取代基獨立地選自C1-C6脂族基、苯基、鹵素、C3-C6環脂族基或具有至多3個 R^U 取代基之4-7員雜環，其中該雜芳基或雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

在式I-B之一實施例中， R^X 為具有至多2個 R^3 取代基之苯基或吡啶基， R^3 取代基獨立選自鹵素或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多2個 R^U 取代基取代，其中該雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

在式I-B之一實施例中， R^X 為在2位置經4-7員雜環取代且在3位置經鹵素取代之苯基。

在式I-B之一實施例中， R^X 為吡啶基、苯基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-

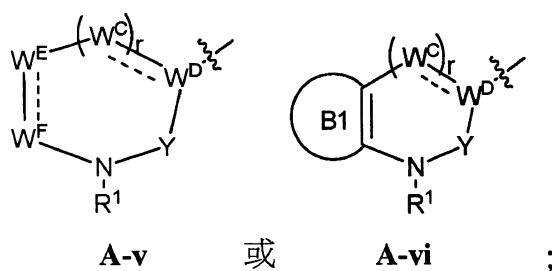
1-基。

在式 I-B 之一實施例中， R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6 脂族基、氰基、鹵基、鹵基-C1-C6 脂族基-、芳基-C1-C6 脂族基-、雜芳基-C1-C6 脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)胺基-、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或 -S(O)₂-C1-C6 脂族基。

在式 I-B 之一實施例中， R^X 為視情況經至多五個 R^3 取代基取代且具有至多三個選自 O、N 或 S 之雜原子的 C3-C7 環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基環或雜芳基環稠合。

在式 I-B 之一實施例中，該稠環係選自環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2H-呋喃基、四氫-2H-噻喃基、9H-芴-9-基或呋啉基。

在式 I-B 之一實施例中，環 A 係選自：



其中：

W^C 為 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 或 $=CR^1-$ ；

r 為 0-2；

W^D 為 N 或 $=C-$ ；

W^E 為 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

W^F 不存在或係選自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；
其限制條件為 W^E 與 W^F 不同時為 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

Y 為 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

環 $B1$ 為視情況經至多 5 個 R^1 取代基取代之苯基或 5-6 員雜芳基環；且 $\equiv$ 為單鍵或雙鍵；

R^1 如本文中所定義。

在式 I-B 之一實施例中， W^C 為 $-C(R^1)_2$ 。

在式 I-B 之另一實施例中， W^C 為 $=CR^1-$ 。

在式 I-B 之一實施例中， W^C 為 $C(O)$ 。

在式 I-B 之一實施例中， r 為 0。

在式 I-B 之一實施例中， r 為 1。

在式 I-B 之一實施例中， r 為 2。

在式 I-B 之一實施例中， W^D 為 N 。

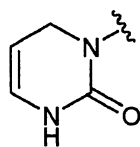
在式 I-B 之一實施例中， W^D 為 $=C-$ 。

在式 I-B 之一實施例中， Y 為 $C(O)$ 。

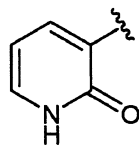
在式 I-B 之一實施例中， Y 為 $S(O)$ 。

在式 I-B 之一實施例中， Y 為 $S(O)_2$ 。

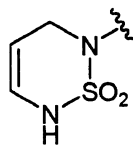
在式 I-B 之一實施例中，環 A 係選自：



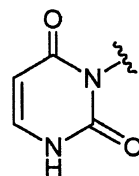
A-v-a



A-v-b

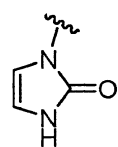


A-v-c

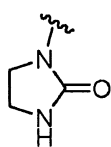


A-v-d

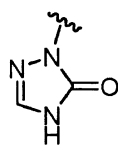
;



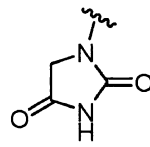
A-v-e



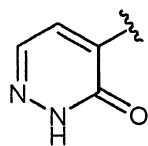
A-v-f



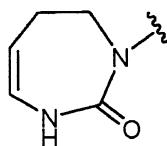
A-v-g



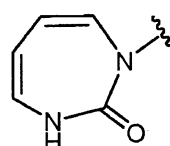
A-v-h



A-v-i



A-v-j



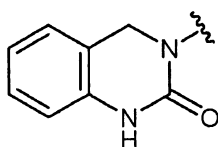
A-v-k

或

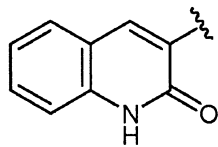
;

其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

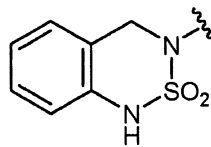
在式 I-B 之一實施例中，環 A 係選自：



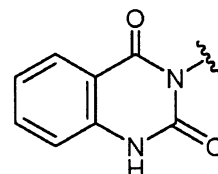
A-vi-a



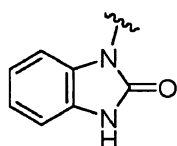
A-vi-b



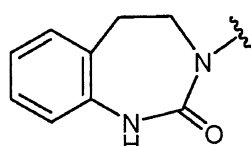
A-vi-c



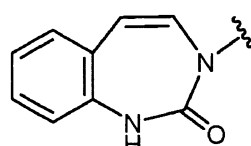
A-vi-d



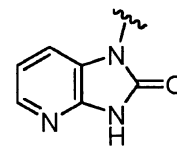
A-vi-e



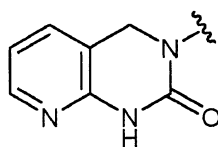
A-vi-f



A-vi-g



A-vi-h



或 A-vi-I

;

其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在式 I-B 之一實施例中，環 A 視情況經至多5個選自以下基團之取代基取代：C1-C6脂族基、C1-C6脂族基-氧基、C1-C6鹵代脂族基、CN、鹵基、側氧基、視情況經取代之 C3-C7環脂族基，或選自以下基團之視情況經取代之環：

苯基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、嘧啶基、嘧啶基、嘧啶基、嘧啶基或嗎啉基。

在式 I-B 之一實施例中， R^1 中之 Q 為一鍵。

在式 I-B 之一實施例中， R^1 中之 $Q-R^M$ 為 $Q-R'$ 。

在式 I-B 之一實施例中，Q 存在且 R 為氫。

在式 I-B 之一實施例中，Q 存在且 R 為 C1-C6 脂族基。

在式 I-B 之一實施例中，R 為甲基、乙基、丙基或丁基。

在式 I-B 之一實施例中， R' 為氫。

在式 I-B 之一實施例中， R' 為視情況經至多 3 個選自以下基團之取代基取代之 C1-C8 脂族基：鹵基、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 或 $OCHF_2$ ，其中該 C1-C8 脂族基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為 $-CO-$ 、 $-CONH(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-OCON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-SO_2N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $N(C1-C4 \text{ 烷基})SO_2-$ 或 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})SO_2N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 。

在式 I-B 之一實施例中， R' 為具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環，其中 R' 視情況經至多 3 個選自鹵基、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 或 C1-C6 烷基之取代基取代，其中該 C1-C6 烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為 $-CO-$ 、 $-CONH(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、

-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

在式I-B之一實施例中，R'為具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和雙環系統，其中R'視情況經至多3個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂或C1-C6烷基之取代基取代，其中該C1-C6烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為-CO-、-CONH(C1-C4烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)-、-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

在式I-B之一實施例中，出現之兩個R'與其所結合之原子一起形成具有0-4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之3-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環或雙環，其中R'視情況經至多3個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂或C1-C6烷基之取代基取代，其中該C1-C6烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為-CO-、-CONH(C1-C4烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)-、-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

在一實施例中，本發明之化合物包括表1及表1A中之彼等化合物。

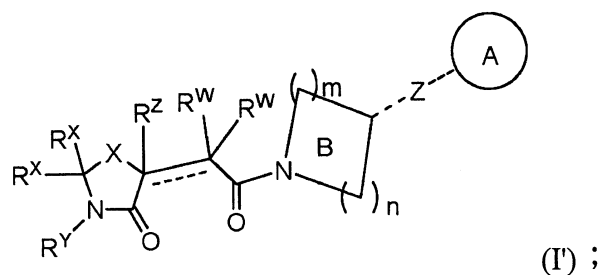
在另一實施例中，本發明之化合物包括表1中之彼等化合物。

在另一實施例中，本發明之化合物包括表1A中之彼等化合物。

在另一實施例中，本發明之化合物包括表1A及表1中之彼等化合物，其例外為第85、97及105號化合物。

在另一實施例中，本發明之化合物包括表1中之彼等化合物，其例外為第85、97及105號化合物。

在一實施例中，本發明提供式I'化合物：



其中：

X為S、SO或SO₂；

Z存在或不存在；

其中：

當Z存在時，則環A經由單鍵與環B連接；

當Z不存在時，則環A與環B一起形成螺環系統；

環A為4-7員雜環或雜芳基環或10-14員雙環雜環，其中環A具有1-4個選自O、N或S之雜原子；

其中環A視情況經至多5個R¹取代基取代；

m 為 1-3；

n 為 1-3；其限制條件為 $m+n \leq 4$ ；

R^Y 為芳基、雜芳基、環脂族基、C1-C6脂族基、芳基-脂族基或環脂族基-脂族基；其中 R^Y 視情況經至多 5 個 R^2 取代基取代；

R^X 為氫、鹵基、芳基、雜芳基、C1-C6脂族基、芳基-C1-C6脂族基、雜芳基-C1-C6脂族基，其中 R^X 視情況經至多 5 個 R^3 取代基取代；

或兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成 3-9 員環脂族基或雜環，其中該雜環具有至多 3 個選自 O、S 及 N 之雜原子；其中該環視情況經至多 3 個 R^3 取代基取代；

其中由兩個 R^X 形成之該環視情況經至多 5 個 R^4 取代基取代；

R^Z 不存在，為氫、CN、C1-C6脂族基、鹵基-C1-C6脂族基、O-C1-C6脂族基、O-(鹵基-C1-C6脂族基)、鹵基、芳基-C1-C6脂族基或雜芳基-C1-C6脂族基；

$\equiv$ 為單鍵或雙鍵；其限制條件為當其為雙鍵時，則 R^Z 及 R^W 不存在；

R^W 獨立地為氫、鹵基、側氧基、C1-C6脂族基、鹵基-C1-C6脂族基、O-C1-C6脂族基、O-(鹵基-C1-C6脂族基)、芳基、芳基-C1-C6脂族基、C3-C7環脂族基；或

兩個 R^W 一起形成視情況經取代之 C3-C7環脂族基或雜環，其中該雜環具有至多 3 個選自 O、S 及 N 之雜原子；其中由兩個 R^W 形成之該環視情況經至多 5 個 R^5 取代基取代；

其中各自出現之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地為 $Q-R^M$ ；

其中Q為一鍵或為C₁-C₆脂族鏈，其中Q中至多兩個不相鄰亞甲基單元視情況置換為CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S或NR；

其中各自出現之 R^M 獨立地選自 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ ，其中各自出現之 R 獨立地選自氫或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；

其中各自出現之R'獨立地選自氫或選自以下基團之視情況經取代之基團：C₁₋₈脂族基、C₆₋₁₀芳基、具有5-10個環原子之雜芳基環或具有3-10個環原子之雜環，或其中R及R'與其所結合之原子一起或出現之兩個R'與其所結合之原子一起形成具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員環烷基、雜環基、芳基或雜芳基環。

在一實施例中， $\equiv$ 為雙鍵且 R^Z 及 $-R^W$ 不存在；

在另一實施例中， $\equiv$ 為單鍵。在另一實施例中， $-R^W$ 為氫且另一 R^W 不為氫。在另一實施例中，兩 R^W 均為氫。

在一實施例中， m 為1且 n 為1。在另一實施例中， m 為1且 n 為2。或， m 為2且 n 為1。或， m 為2且 n 為2。

在另一實施例中， R^Z 為C1-C6烷基或鹵基-C1-C6烷基。

或， R^Z 為-O-C1-C6烷基。例示性 R^Z 包括氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt等。

在另一實施例中， R^W 為C1-C6烷基或鹵基-C1-C6烷基。或， R^W 為-O-C1-C6烷基。例示性 R^W 包括氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt等。

在另一實施例中，兩個 R^W 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C3-C9環烷基或3-9員雜環。例示性該等環包括環丙基、環戊基或環己基。

在一實施例中， R^Y 為視情況經一或多個鹵基、OH、C1-C4烷氧基、C1-C4烷氧羰基或二-(C1-C4烷基)胺基取代之C1-C6脂族基。例示性實施例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或2,2,3,3,3-五氟-丙基。

在另一實施例中， R^Y 為C3-C8環脂族基或經C3-C8環脂族基取代之C1-C6脂族基。在一實施例中， R^Y 為C3-C6環烷基或經C3-C6環烷基取代之C1-C6烷基。例示性實施例包括環丙基、環己基、環己基甲基、環丙基甲基或環己基乙基。

在另一實施例中， R^Y 為吡啶基(C1-C6)烷基、四氫呋喃基(C1-C6烷基)、N-(C1-C4烷基)-吡咯啶基-(C1-C6烷基)。

例示性實施例包括四氫呋喃-2-基甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-乙基、吡啶-2-基-乙基、吡啶-4-基-甲基、1H-吡啶-5-基或2-(N-甲基)-吡啶-2-基-乙基。

在另一實施例中， R^Y 為視情況經取代之苯基或經(視情況經取代之苯基)取代之C1-C6脂族基。例示性實施例包括苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基或苯基乙基。

在一實施例中，兩 R^X 均為氫。

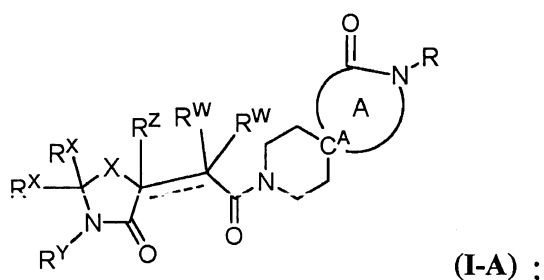
在一實施例中， R^X 為苯基或雜芳基，諸如吡啶基，其中該苯基或雜芳基視情況經具有至多三個選自O、S或N之雜原子的視情況經取代之3-7員雜環基或雜芳基環取代。例示性 R^X 包括苯基、吡啶基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡啶-1-基、咪唑-1-基或吡啶基。

在另一實施例中， R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6脂族基、氟基、鹵基、鹵基-C1-C6脂族基、芳基-C1-C6脂族基、雜芳基-C1-C6脂族基、芳烷氧基、二(C1-C6脂族基)胺基、O-C1-C6脂族基、S(O)-C1-C6脂族基或S(O)₂-C1-C6脂族基。

在另一實施例中， R^X 為具有至多三個選自O、N或S之雜原子的視情況經取代之C3-C7環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基或雜芳基環稠合。例示性環包括環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2*H*-哌喃基、四氫-2*H*-噻喃基、9*H*-芴-9-基、哌啶基等。

在另一實施例中，兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3-9員環脂族基或雜環基單環、雙環或三環。例示性實施例包括9H-芡-9-基、四氫-2H-哌喃-4-基、四氫-2H-噻喃-4-基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己烯基、哌啶基或1-苄基-哌啶-4-基。

在另一實施例中，本發明提供式I'-A化合物：



其中：

環A為4-7員雜環，其經由碳原子 C^A 與該哌啶環形成螺環系統，其中該雜環視情況與視情況經取代之苯基或雜芳基環稠合；

其中該環A除氮環原子外亦含有至多兩個選自O、N或S之其他環雜原子；

其中環A除側氧基外亦視情況經至多5個 R^1 取代基取代；

R^1 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^W 及X如上文所定義。

在一實施例中， $\equiv$ 為雙鍵且 R^Z 及 $-R^W$ 不存在；

在另一實施例中， $\equiv$ 為單鍵。

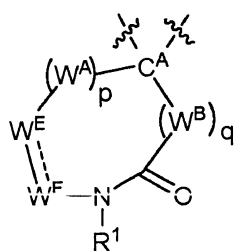
在另一實施例中， R^Z 為C1-C6烷基或鹵基-C1-C6烷基。或， R^Z 為-O-C1-C6烷基。例示性 R^Z 包括甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt等。

在另一實施例中， R^W 為C1-C6烷基或鹵基-C1-C6烷基。

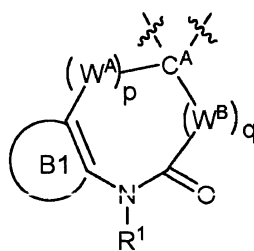
或， R^W 為-O-C1-C6烷基。例示性 R^W 包括甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt等。

在另一實施例中，兩個 R^W 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之C3-C9環烷基或3-9員雜環。例示性該等環包括環丙基、環戊基或環己基。

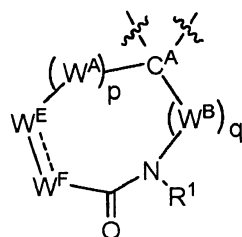
在一實施例中，環A係選自：



A-i

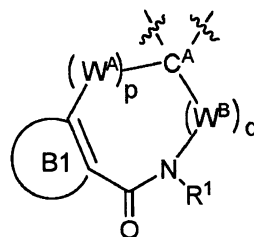


A-ii;



A-iii

或



A-iv ;

其中：

p 為0-2；

q 為0-2；其限制條件為 $p+q \leq 2$ ；

W^A 及 W^B 各獨立地選自 NR^1 、O、S、SO、 SO_2 、 $C(R^1)_2$ 或 $=CR^1$ (當 p 或 q 為2時)；

W^E 為 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

W^F 不存在或係選自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

其限制條件為 W^E 與 W^F 不同時為 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

環B1為視情況經取代之苯基或5-6員雜芳基環；

R^1 如上文所定義。

在一實施例中，環A具有式A-i。在另一實施例中，環A具有式A-ii。或，環A具有式A-iii。或，環A具有式A-iv。

在一實施例中， W^E 與 W^F 均為 $=C(R^1)$ 。在另一實施例中， W^E 為 $=C(R^1)-$ 且 W^F 為 $=N-$ 。

在一實施例中，p為0且q為0。在另一實施例中，p為1且q為0。在另一實施例中，p為0且q為1。在又一實施例中，p與q均為1。或，p為0且q為2。或，p為2且q為0。

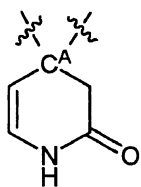
在一實施例中， W^A 為 NR^1 。在另一實施例中， W^A 為O。或， W^A 為 $C(R^1)_2$ 。在一實施例中， R^1 為氫。

在一實施例中， W^B 為 NR^1 。在另一實施例中， W^B 為O。或， W^B 為 $C(R^1)_2$ 。在一實施例中， R^1 為氫。

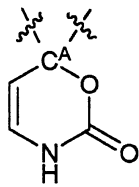
在另一實施例中，p為2且 W^A 為 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

在另一實施例中，q為2且 W^B 為 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

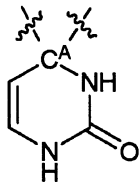
在一實施例中，環A係選自：



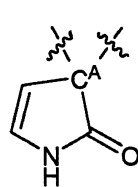
A-i-a



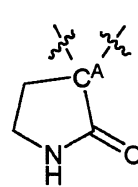
A-i-b



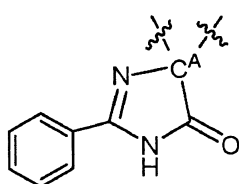
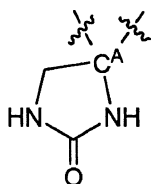
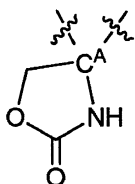
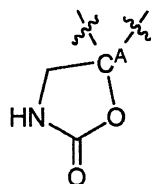
A-i-c



A-i-d



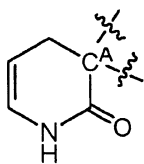
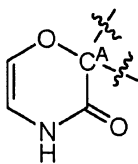
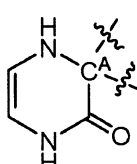
A-i-h

**A-i-i****A-i-j****A-i-k****A-i-l**

;

其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

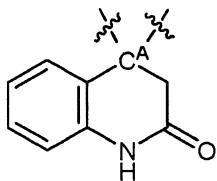
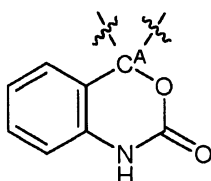
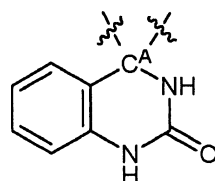
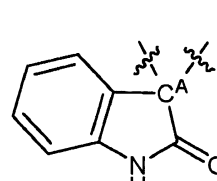
在另一實施例中，環A係選自：

**A-i-e****A-i-f****A-i-g**

;

其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

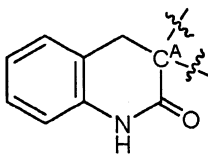
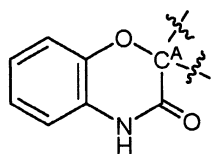
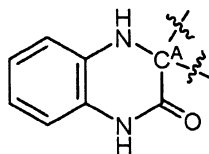
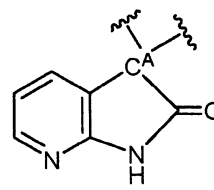
在另一實施例中，環A係選自：

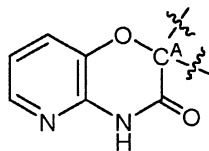
**A-ii-a****A-ii-b****A-ii-c****A-ii-d**

;

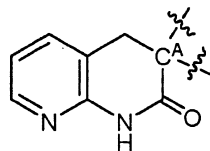
其中該環系統視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在另一實施例中，環A係選自：

**A-ii-e****A-ii-f****A-ii-g****A-ii-h**



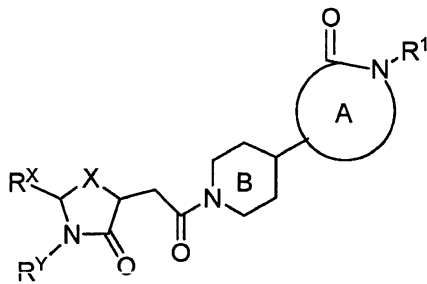
A-ii-i



A-ii-j

其中該環系統視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在另一實施例中，本發明之化合物具有式I'-B：



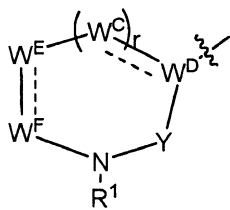
(I-B) ;

其中該環A除氮環原子外亦含有至多兩個選自O、N或S之額外環雜原子；

其中環A除側氧基外亦視情況經至多5個 R^1 取代基取代；

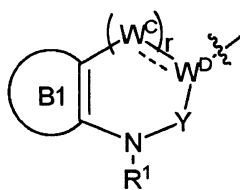
R^1 、 R^X 、 R^Y 及X如上文所定義。

在一實施例中，環A係選自：



A-v

或



A-vi

;

其中：

W^C 為 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 或 $=CR^1-$ ；

r 為0-2；

W^D 為N或 $=C-$ ；

W^E 為 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

W^F 不存在或係選自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

其限制條件為 W^E 與 W^F 不同時為 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

Y 為 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

環 $B1$ 為視情況經取代之苯基或雜芳基環；

$==$ 為單鍵或雙鍵；

R^1 如上文所定義。

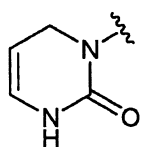
在一實施例中， W^C 為 $-C(R^1)_2$ 。或， W^C 為 $=CR^1-$ 。或， W^C 為 $C(O)$ 。

在一實施例中， r 為 0。或， r 為 1。或， r 為 2。

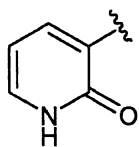
在另一實施例中， W^D 為 N 。或， W^D 為 $=C-$ 。

在一實施例中， Y 為 $C(O)$ 。或， Y 為 $S(O)$ 。或， Y 為 $S(O)_2$ 。

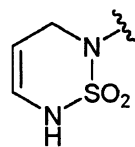
在一實施例中，環 A 係選自：



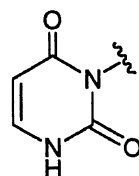
A-v-a



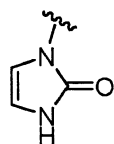
A-v-b



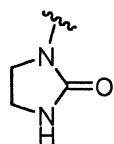
A-v-c



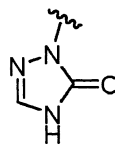
A-v-d



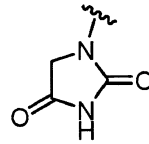
A-v-e



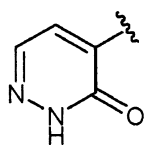
A-v-f



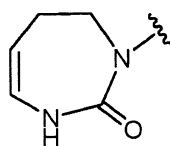
A-v-g



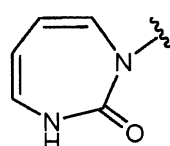
A-v-h



A-v-i



A-v-j

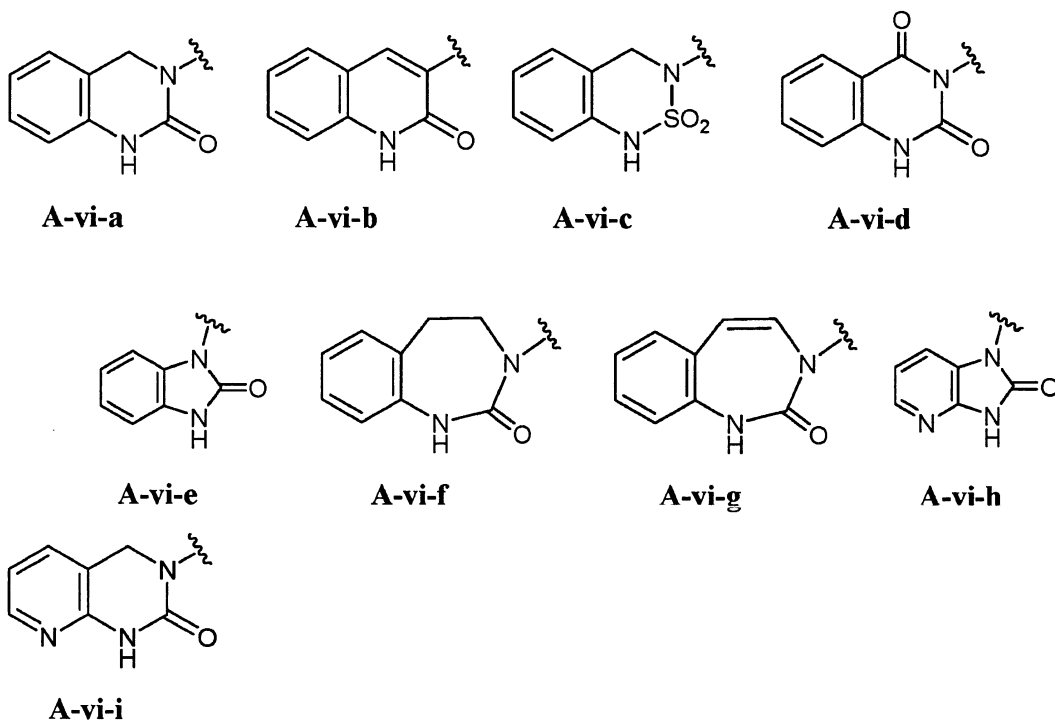


A-v-k

;

其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在一實施例中，環A係選自：



其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

在一實施例中，環A視情況經至多5個選自以下基團之取代基取代：C1-C6脂族基、C1-C6脂族基-氧基、C1-C6鹵代脂族基、CN、鹵基、側氧基、視情況經取代之C3-C7環脂族基，或選自以下基團之視情況經取代之環：苯基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、嘧啶基或嗎啉基。

在一實施例中，Q不存在。在其他實施例中， $Q-R^M$ 為 R^1 。

在一實施例中，R為氫。或，R為C1-C6脂族基。例示性R包括C1-C6烷基，例如甲基、乙基、丙基或丁基。

在一實施例中，R'為氫。

在一實施例中，R'為視情況經至多3個選自以下基團之取代基取代之C1-C8脂族基：鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃或OCHF₂，其中該C1-C8脂族基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為-CO-、-CONH(C1-C4烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)-、-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

在一實施例中，R'為具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環，其中R'視情況經至多3個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂或C1-C6烷基之取代基取代，其中該C1-C6烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為-CO-、-CONH(C1-C4烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)-、-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

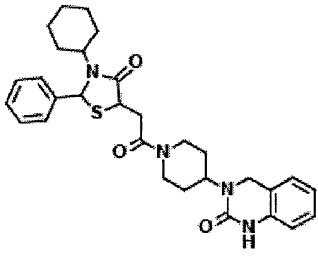
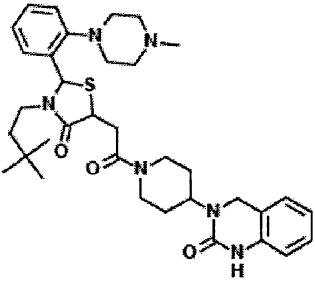
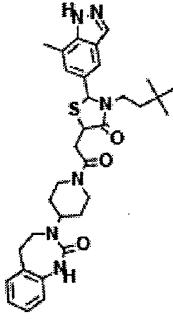
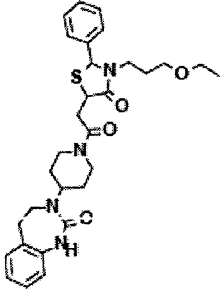
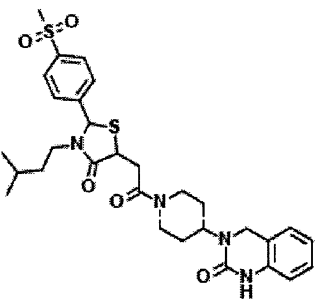
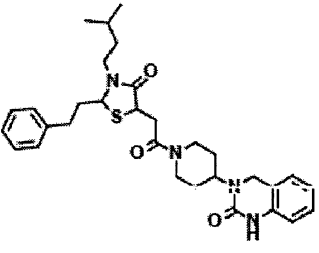
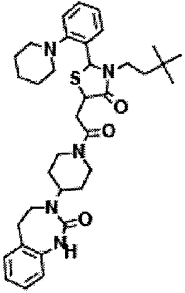
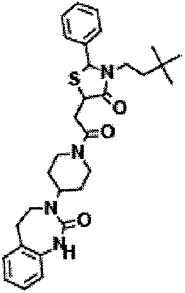
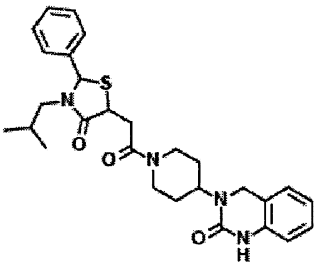
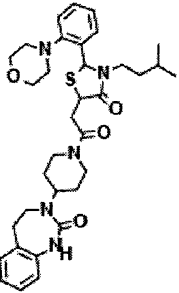
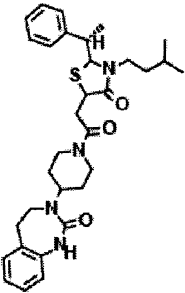
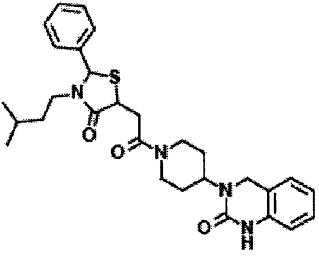
在一實施例中，R'為具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和雙環系統，其中R'視情況經至多3個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂或C1-C6烷基之取代基取代，其中該C1-C6烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為-CO-、

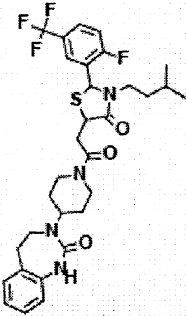
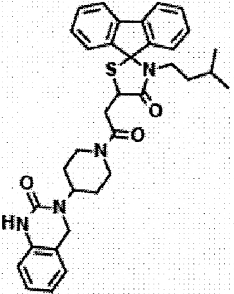
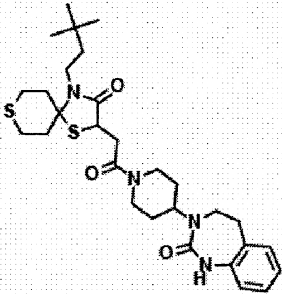
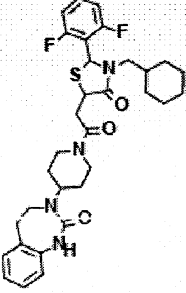
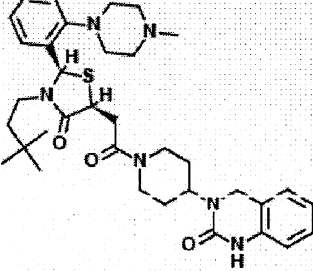
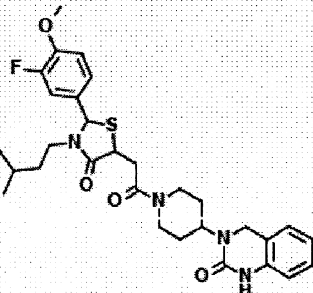
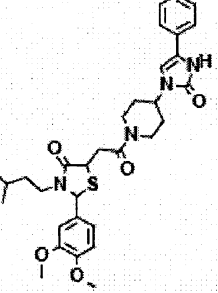
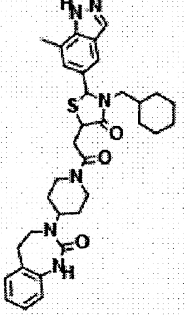
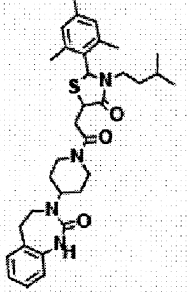
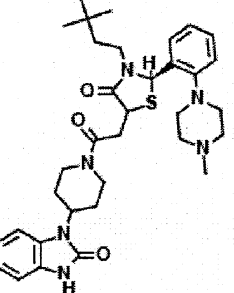
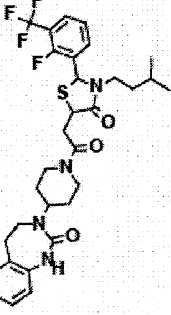
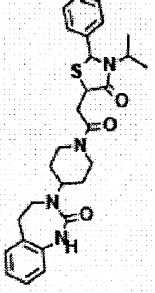
-CONH(C1-C4烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)-、-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

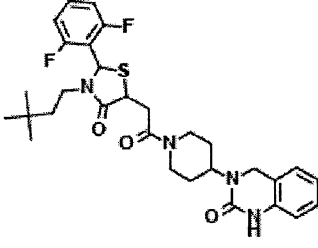
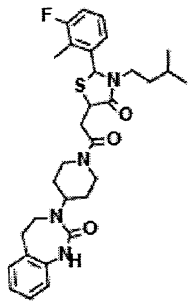
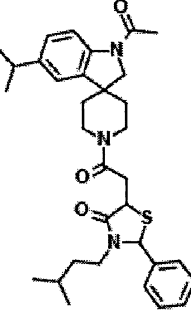
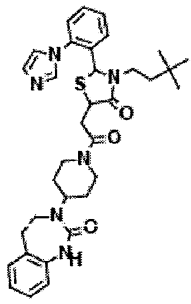
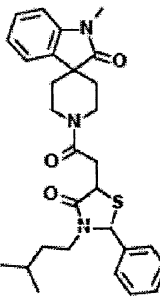
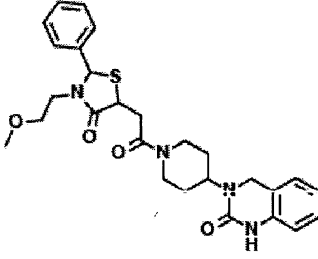
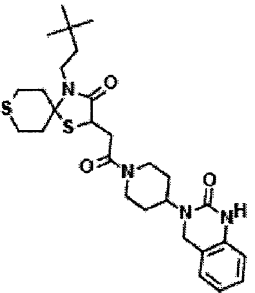
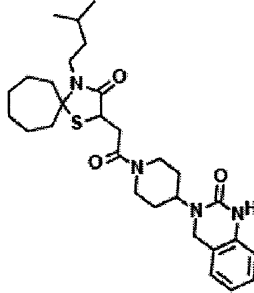
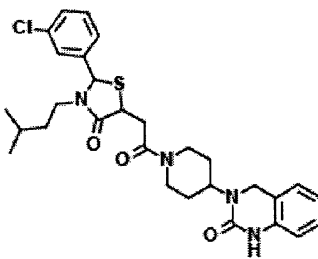
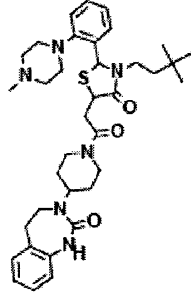
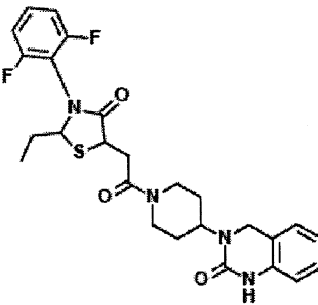
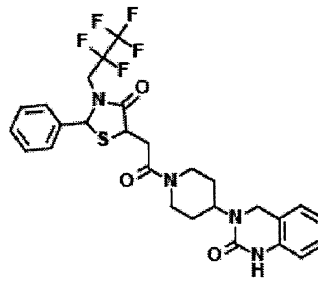
在一實施例中，出現之兩個R'與其所結合之原子一起形成具有0-4個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之3-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環或雙環，其中R'視情況經至多3個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂或C1-C6烷基之取代基取代，其中該C1-C6烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為-CO-、-CONH(C1-C4烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)-、-OCON(C1-C4烷基)-、-N(C1-C4烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4烷基)-、-SO₂N(C1-C4烷基)-、N(C1-C4烷基)SO₂-或-N(C1-C4烷基)SO₂N(C1-C4烷基)-。

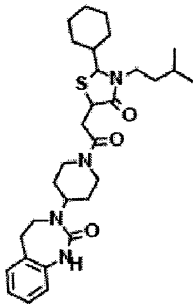
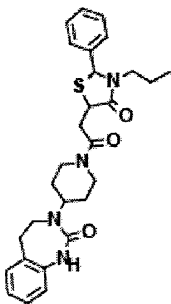
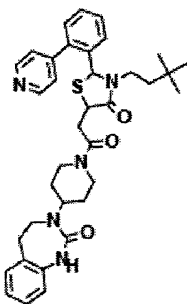
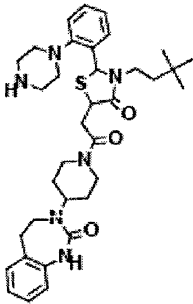
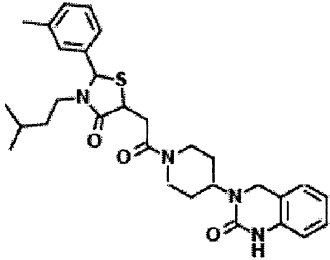
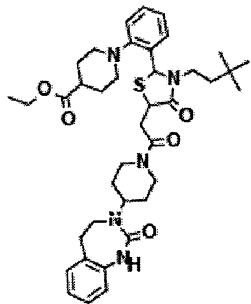
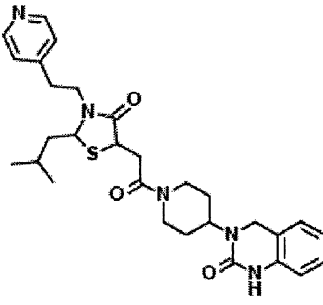
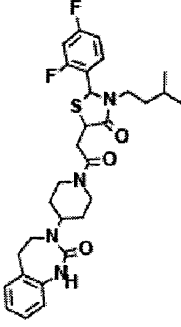
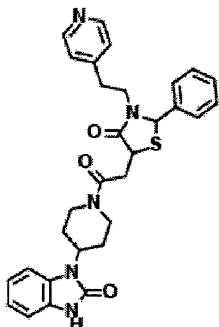
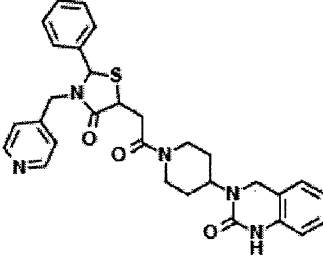
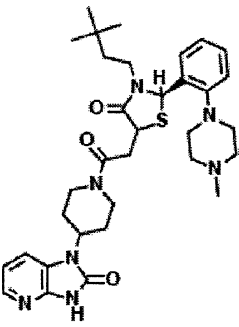
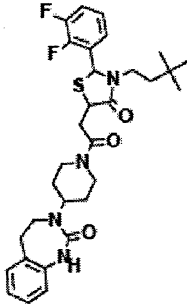
本發明之例示性化合物展示於下表1及表1A中。

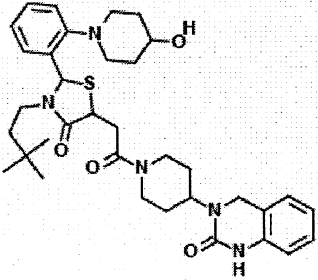
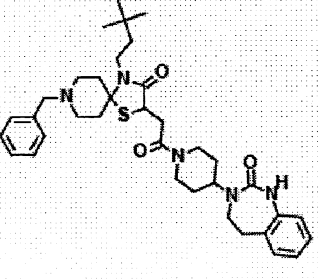
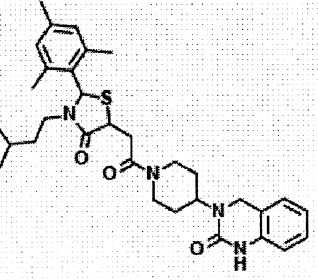
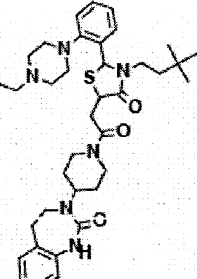
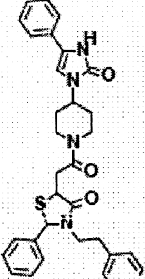
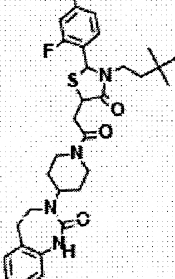
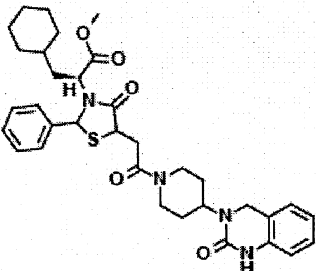
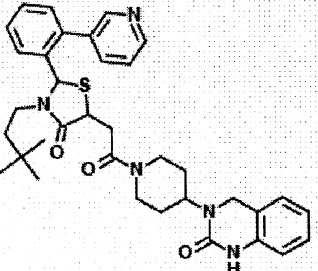
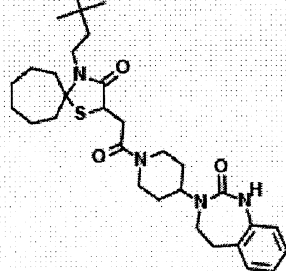
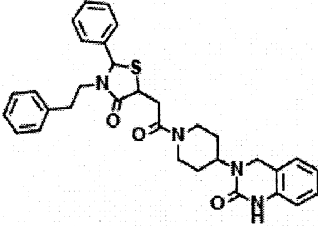
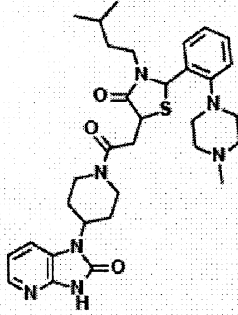
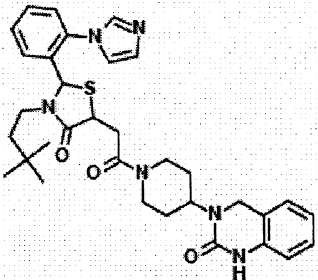
表1：

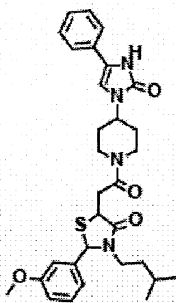
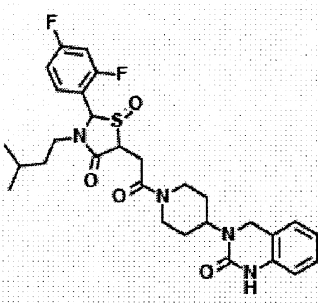
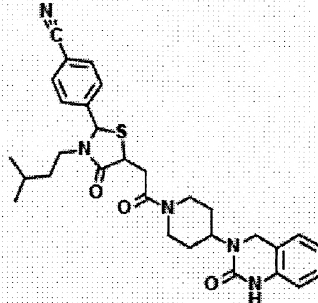
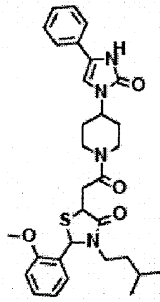
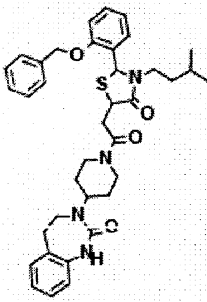
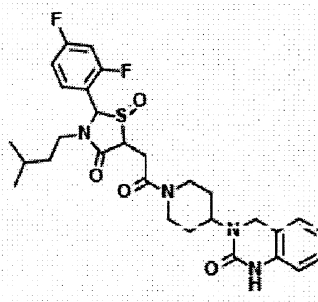
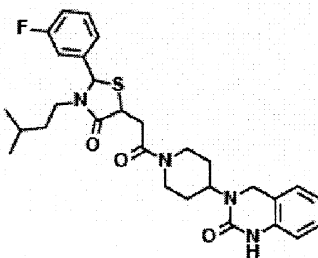
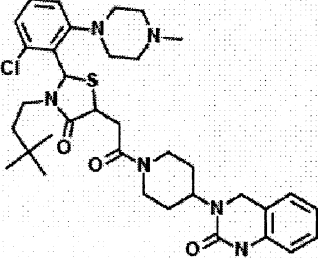
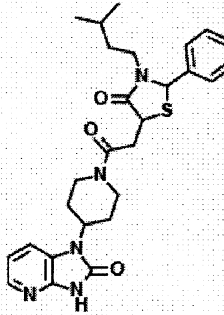
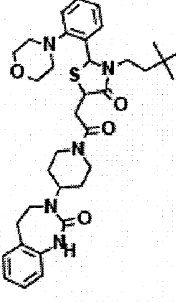
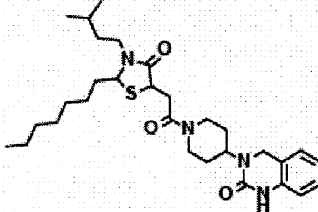
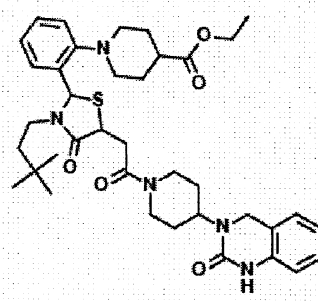
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

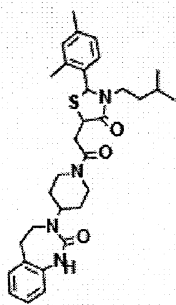
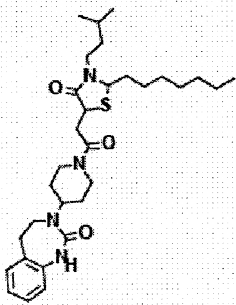
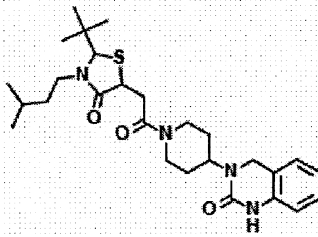
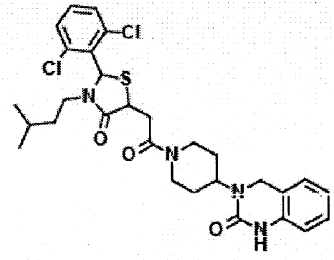
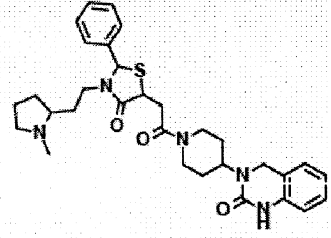
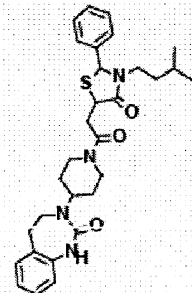
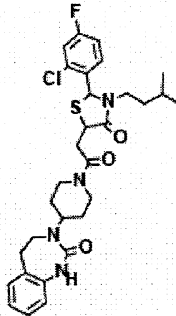
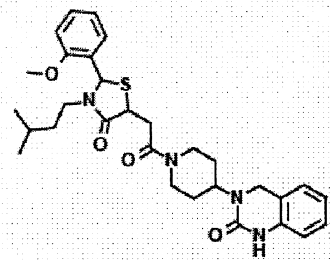
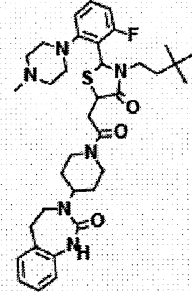
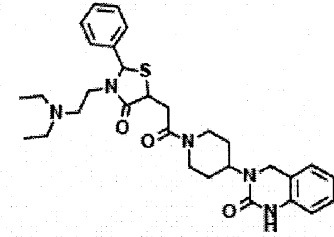
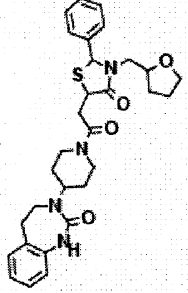
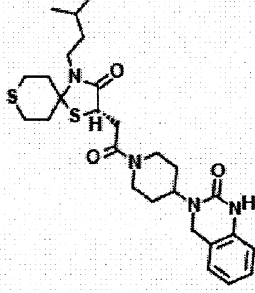
13 	14 	15 
16 	17 	18 
19 	20 	21 
22 	23 	24 

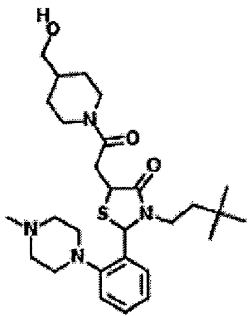
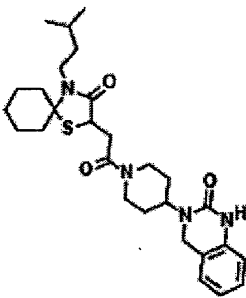
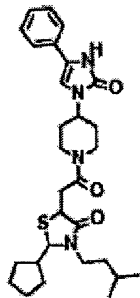
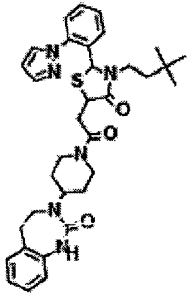
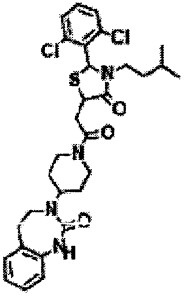
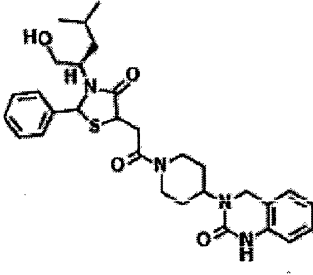
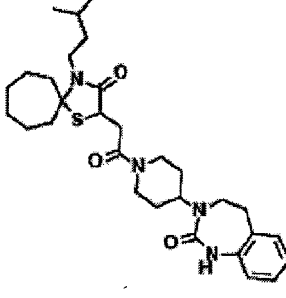
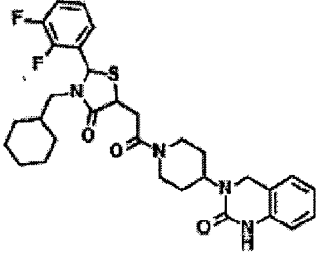
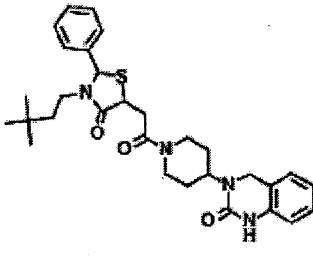
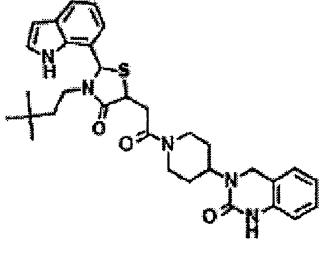
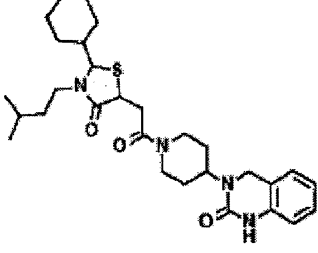
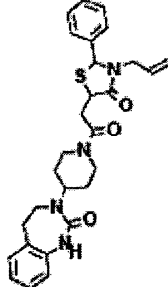
25 	26 	27 
28 	29 	30 
31 	32 	33 
34 	35 	36 

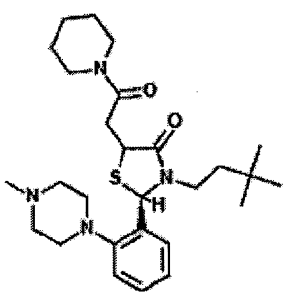
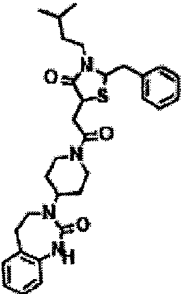
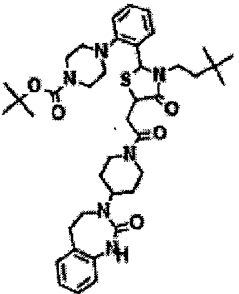
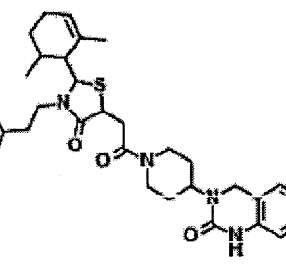
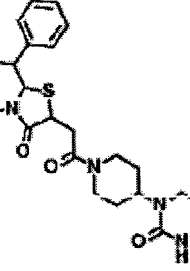
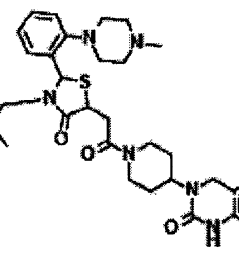
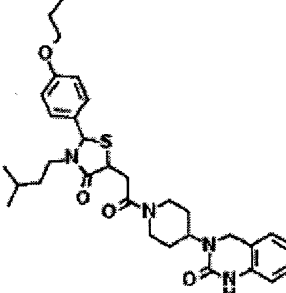
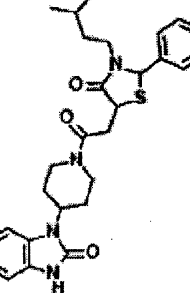
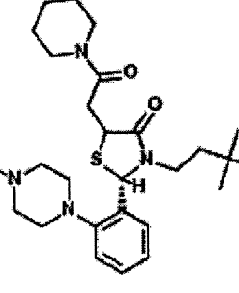
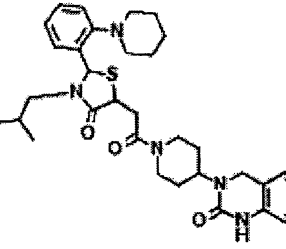
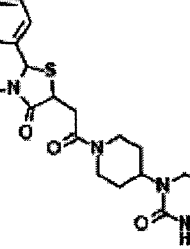
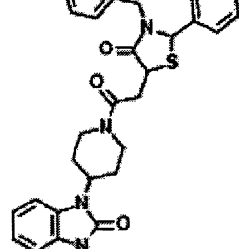
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

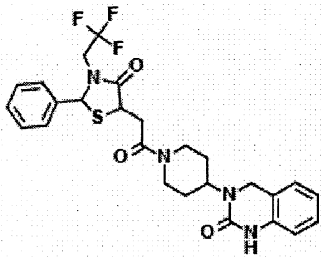
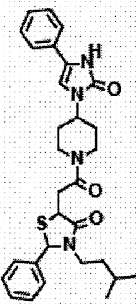
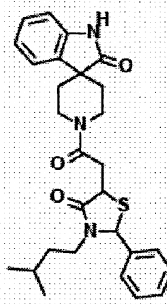
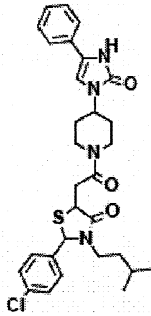
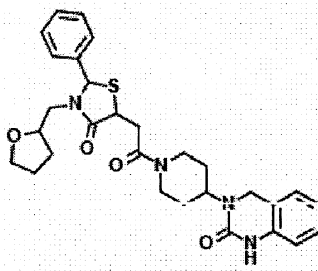
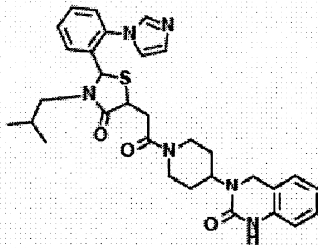
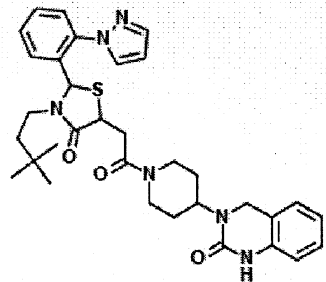
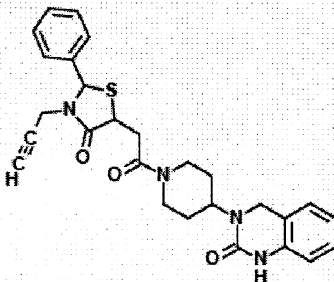
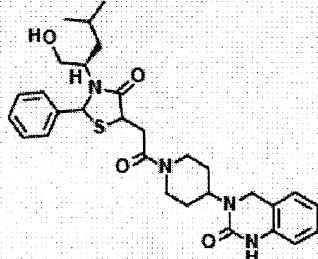
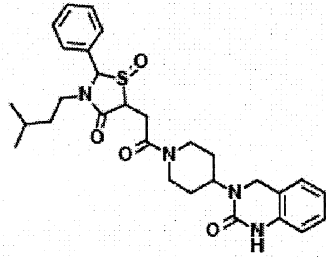
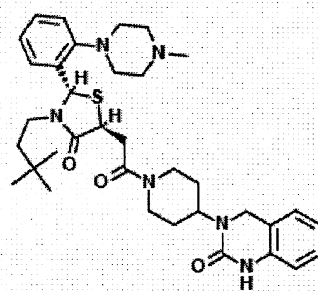
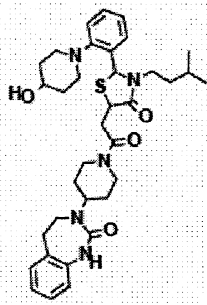
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

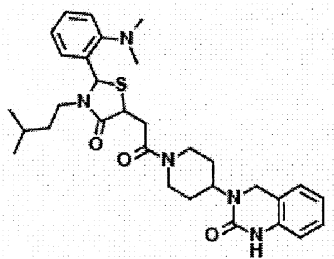
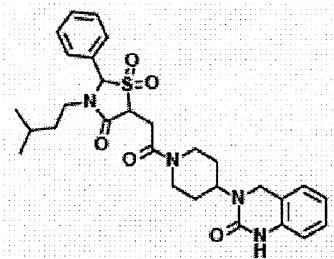
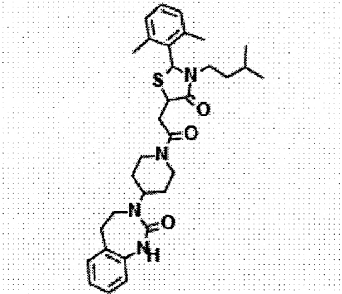
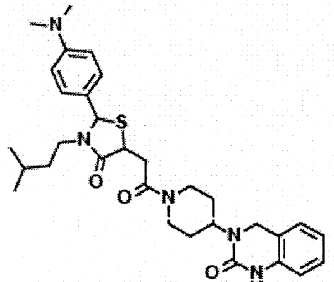
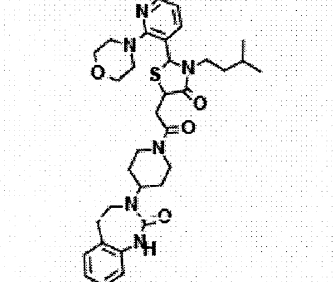
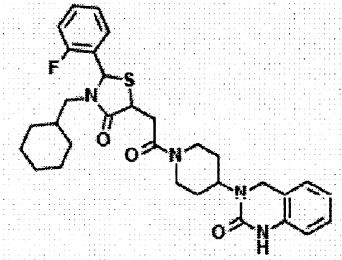
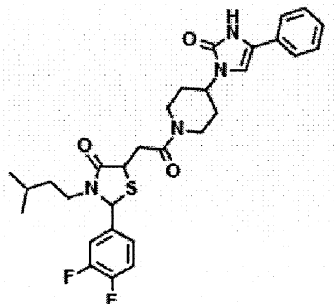
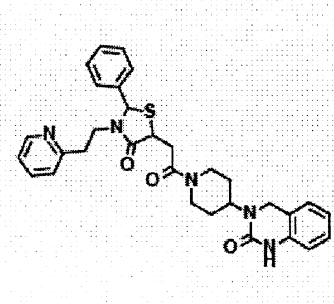
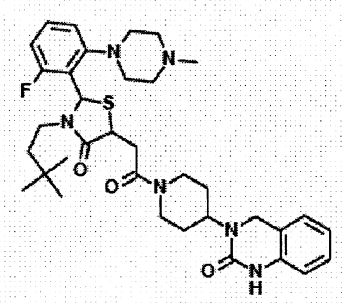
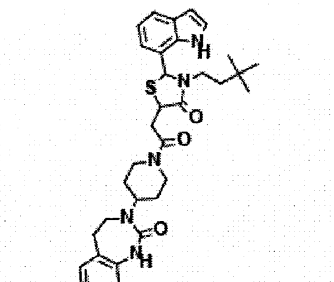
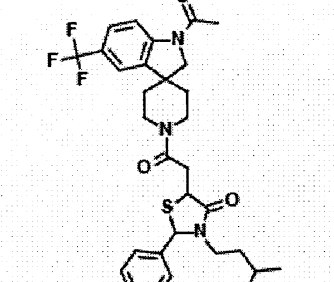
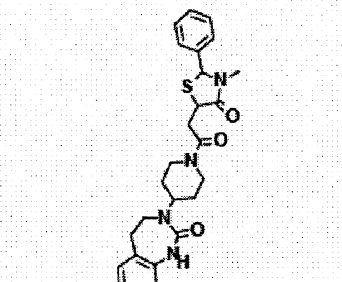
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

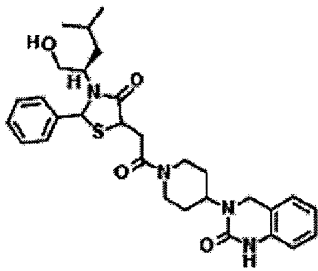
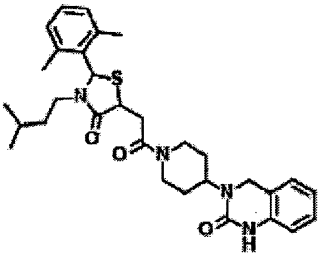
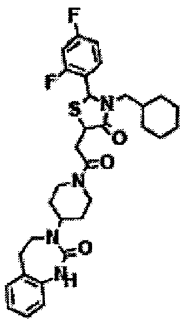
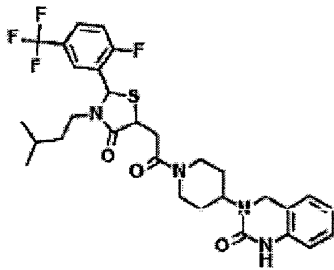
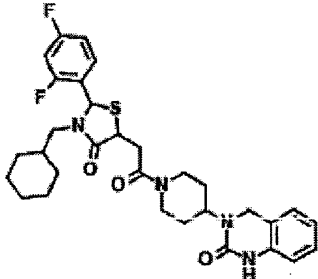
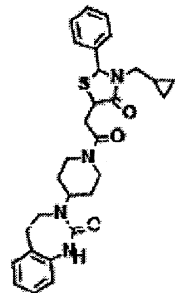
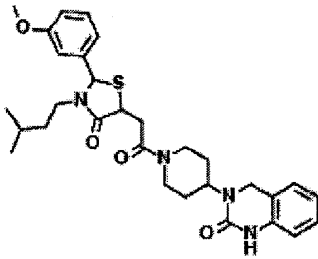
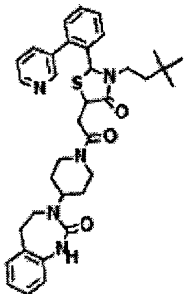
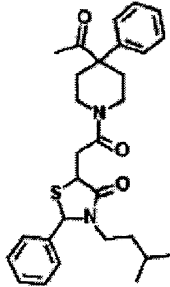
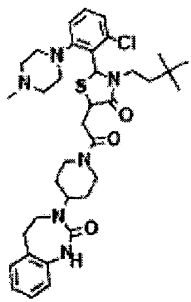
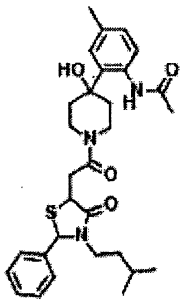
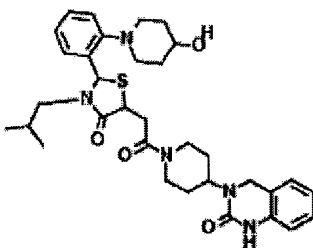
73 	74 	75 
76 	77 	78 
79 	80 	81 
82 	83 	84 

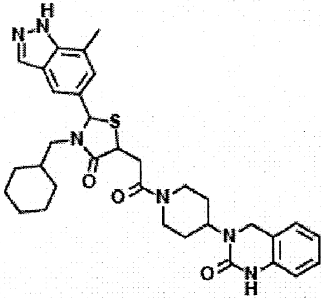
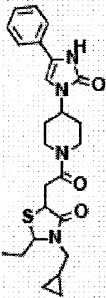
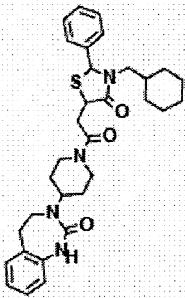
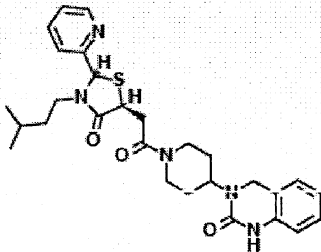
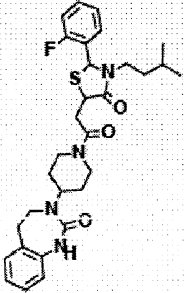
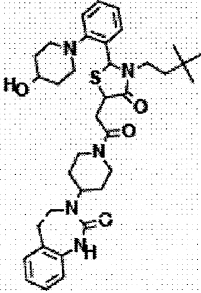
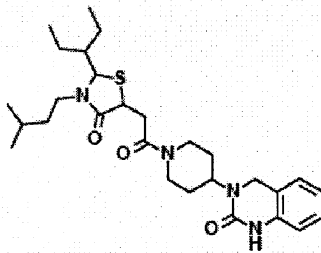
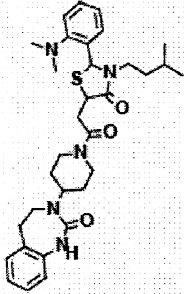
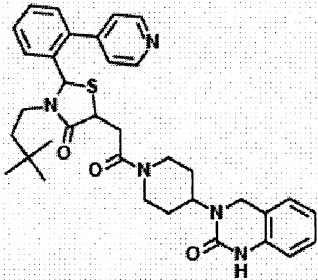
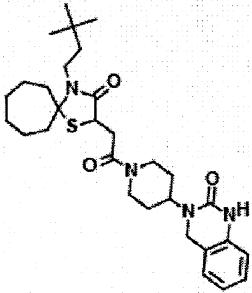
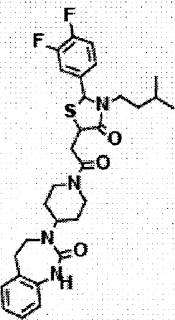
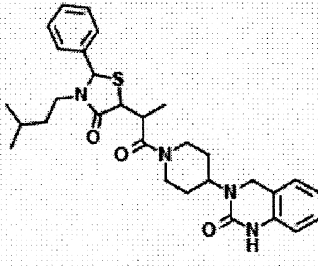
85 	86 	87 
88 	89 	90 
91 	92 	93 
94 	95 	96 

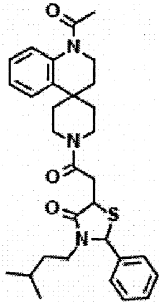
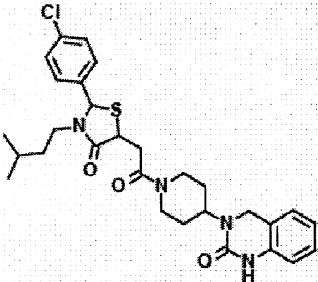
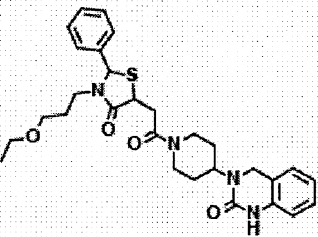
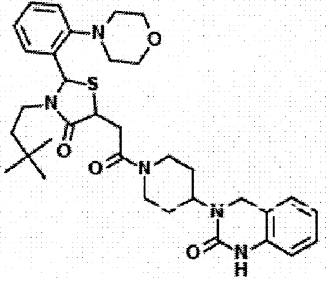
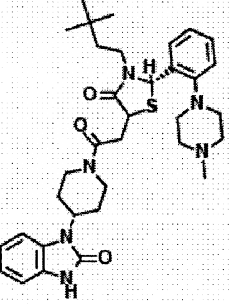
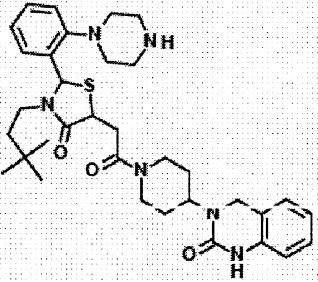
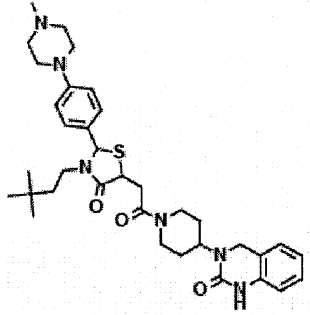
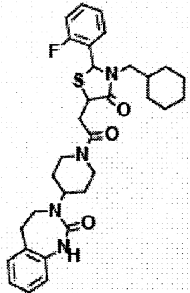
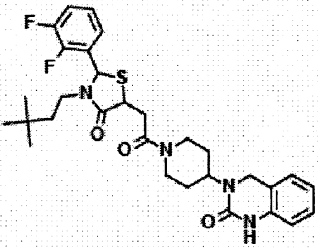
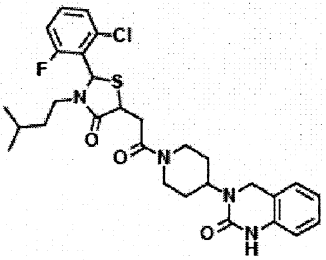
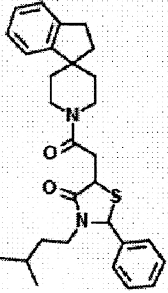
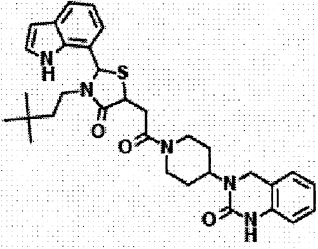
97 	98 	99 
100 	101 	102 
103 	104 	105 
106 	107 	108 

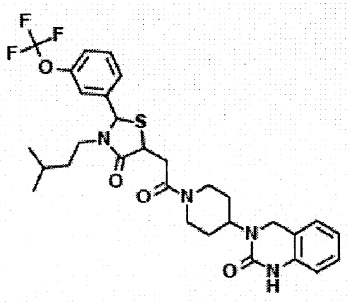
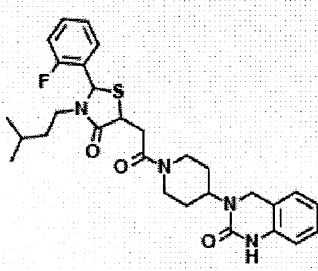
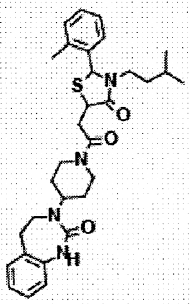
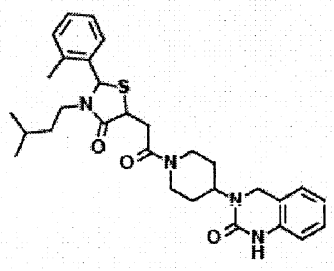
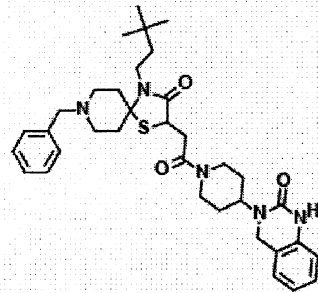
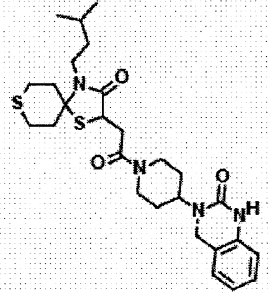
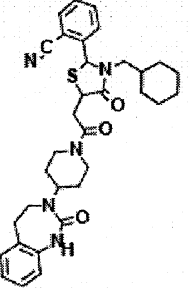
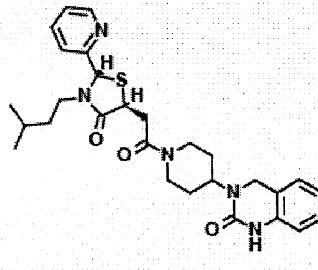
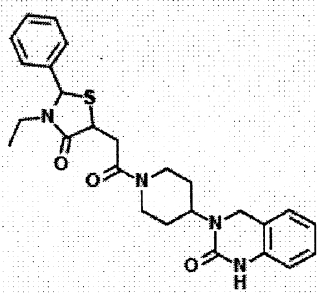
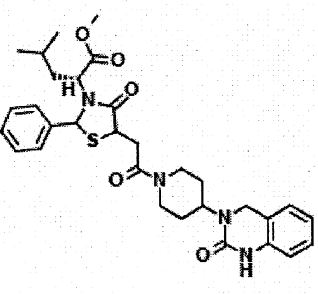
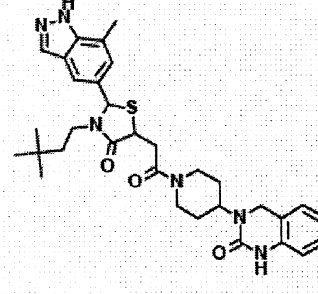
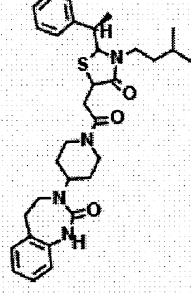
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

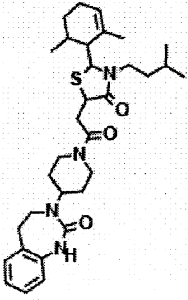
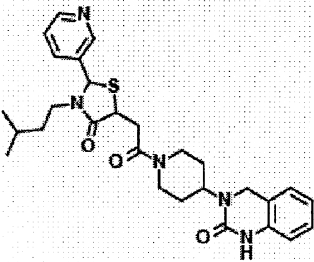
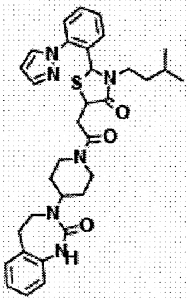
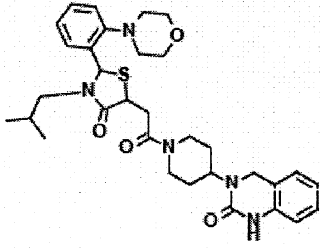
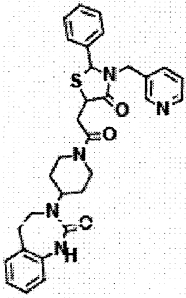
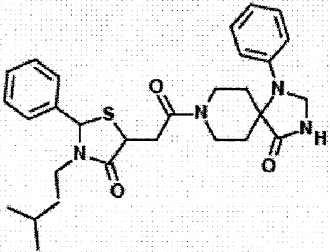
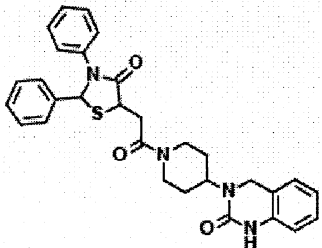
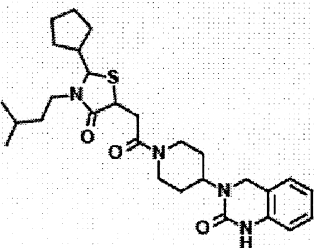
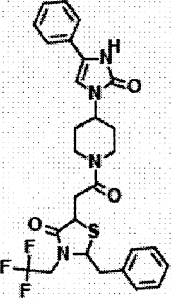
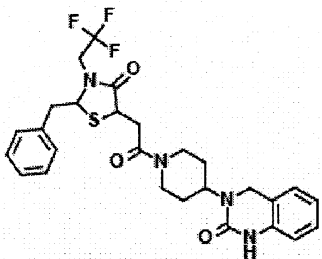
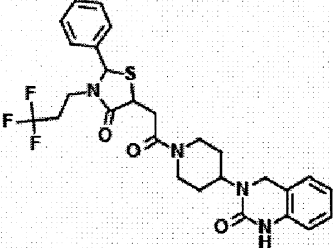
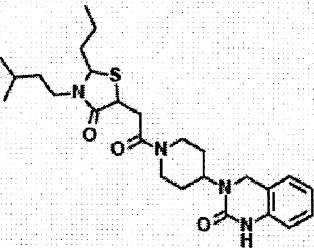
121 	122 	123 
124 	125 	126 
127 	128 	129 
130 	131 	132 

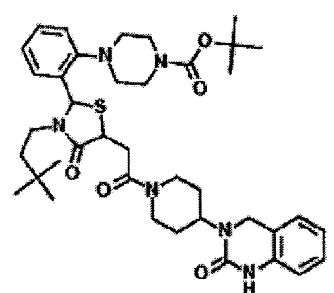
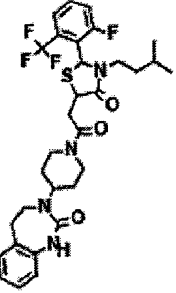
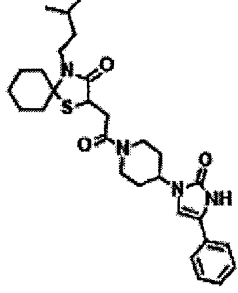
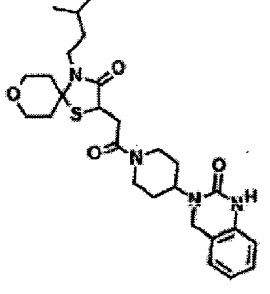
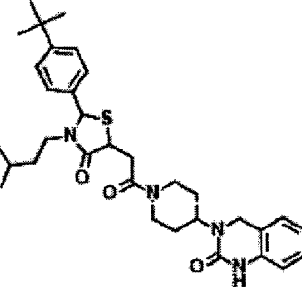
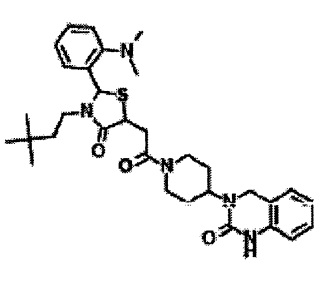
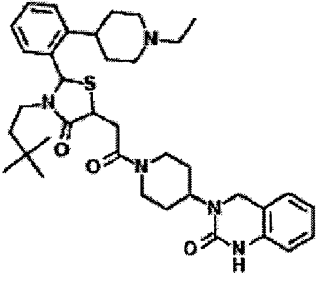
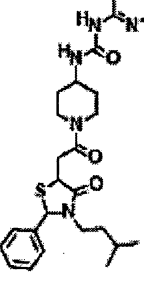
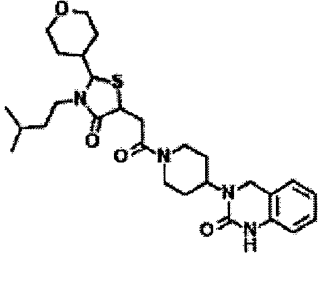
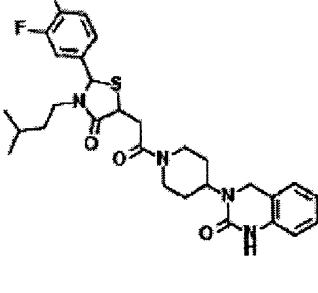
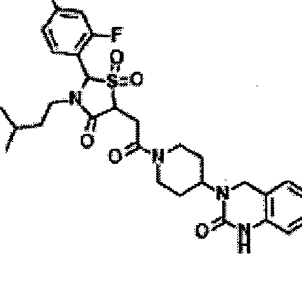
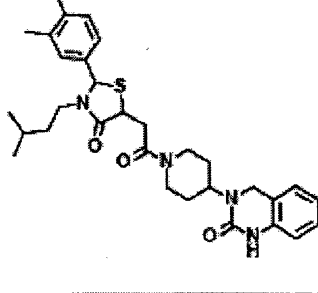
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

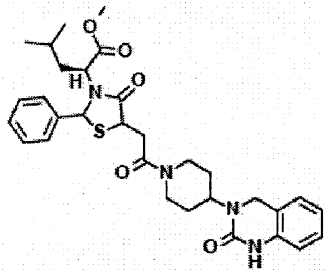
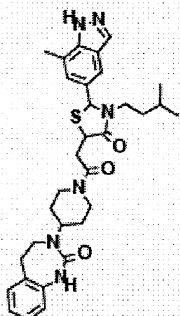
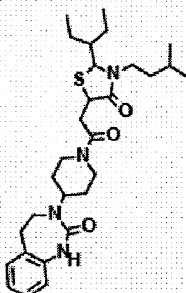
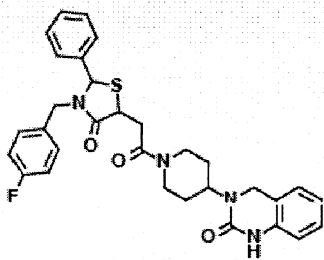
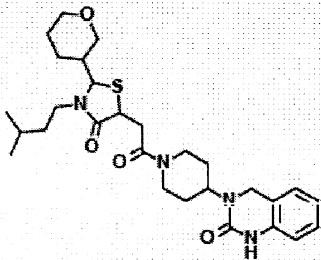
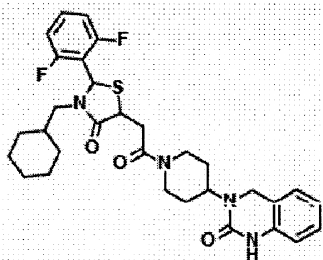
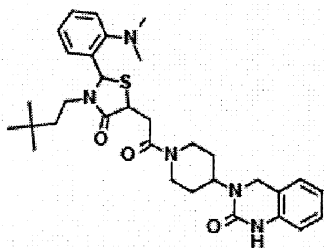
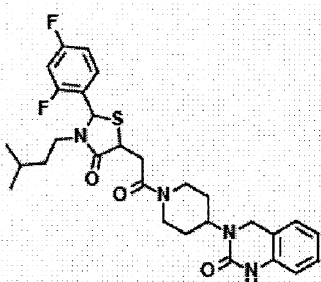
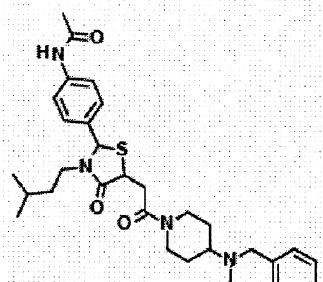
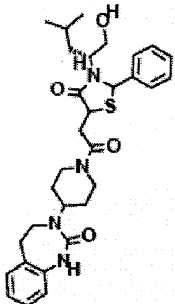
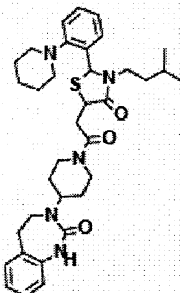
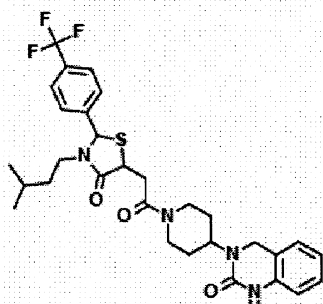
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

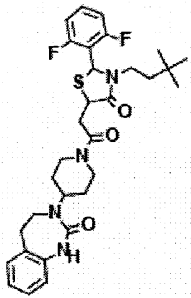
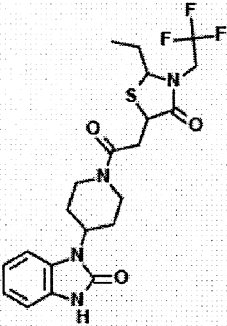
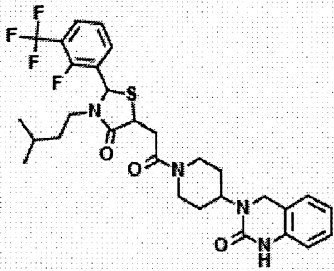
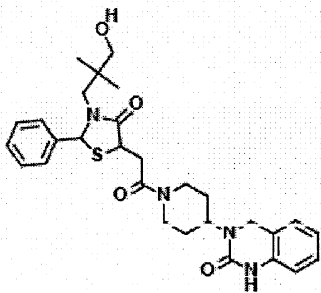
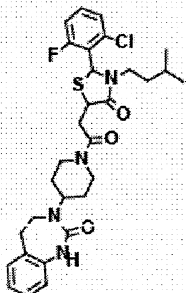
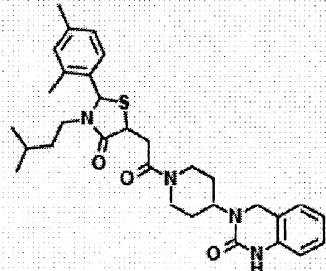
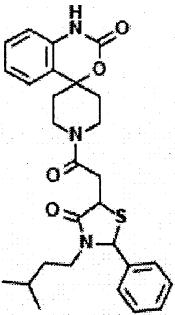
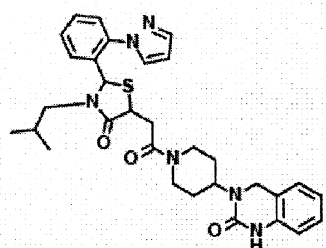
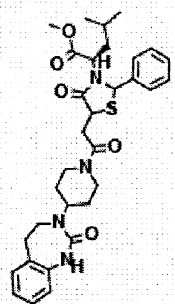
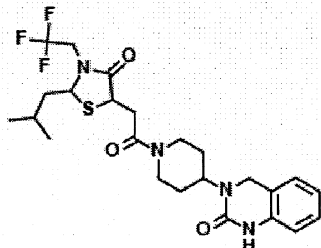
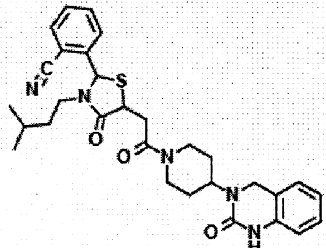
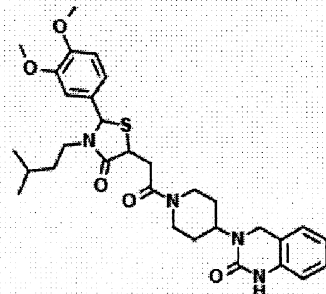
157 	158 	159 
160 	161 	162 
163 	164 	165 
166 	167 	168 

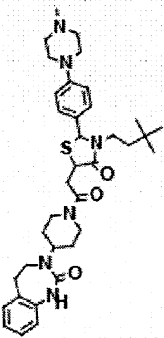
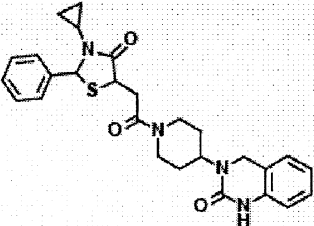
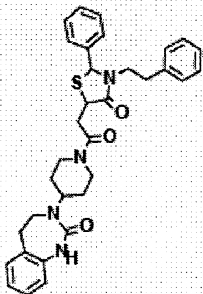
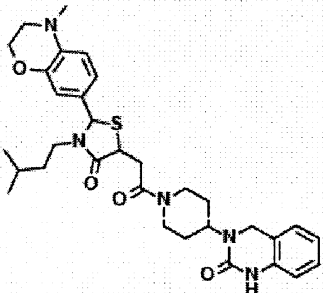
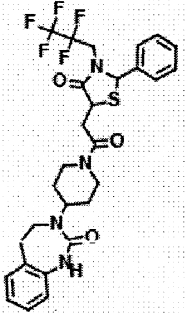
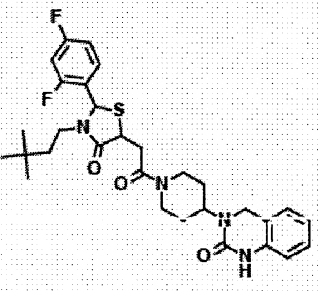
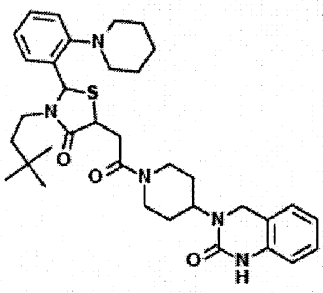
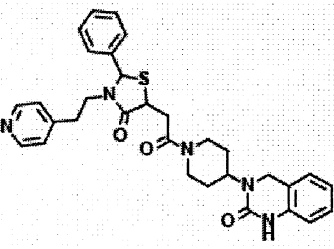
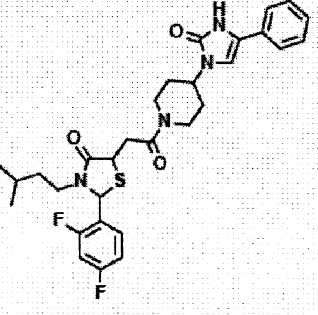
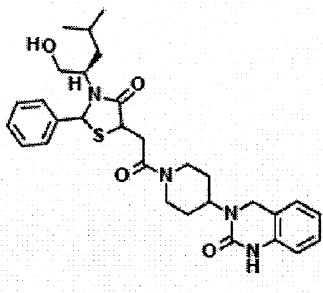
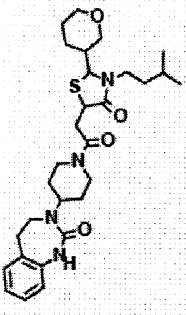
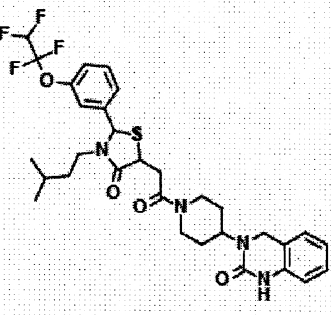
169 	170 	171 
172 	173 	174 
175 	176 	177 
178 	179 	180 

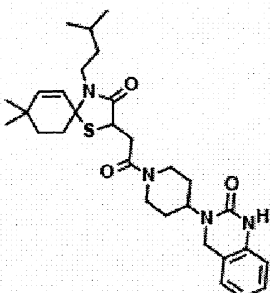
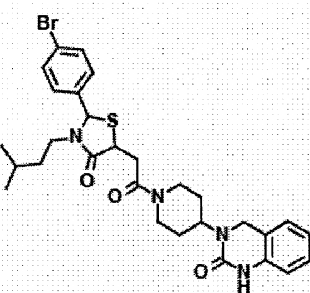
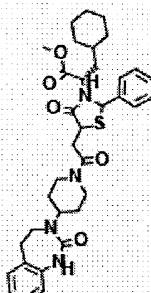
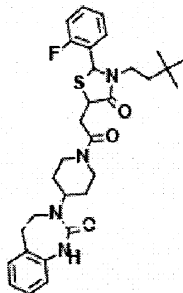
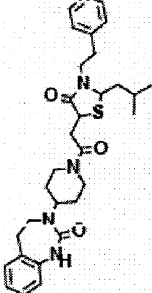
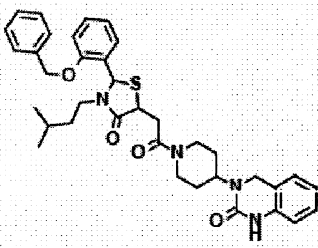
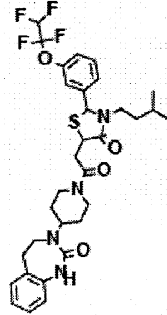
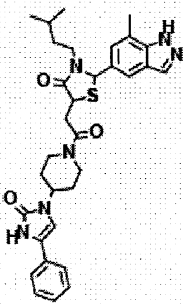
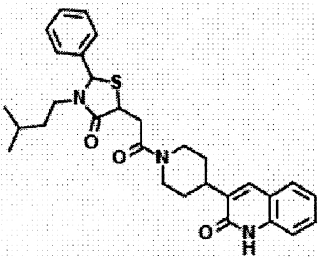
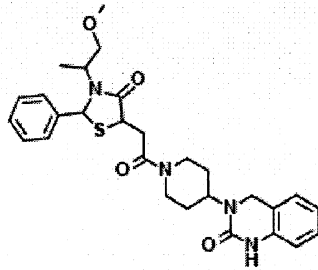
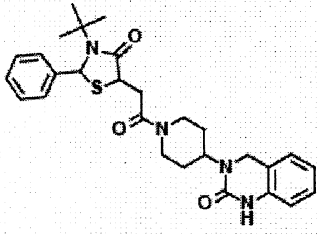
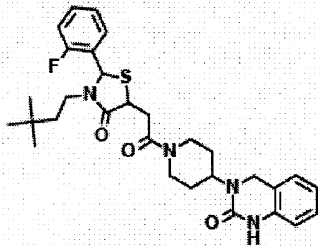
181 	182 	183 
184 	185 	186 
187 	188 	189 
190 	191 	192 

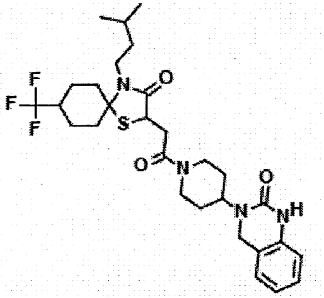
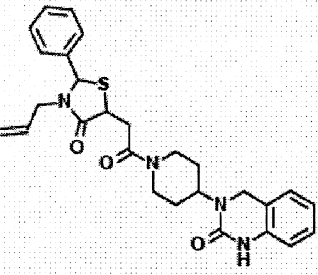
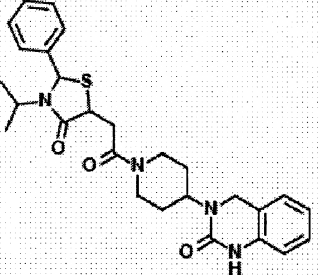
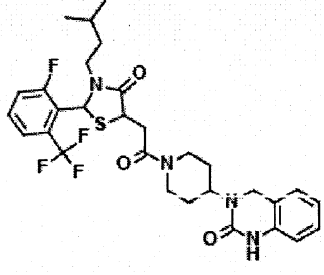
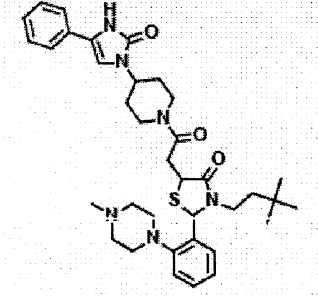
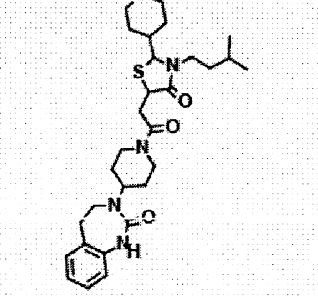
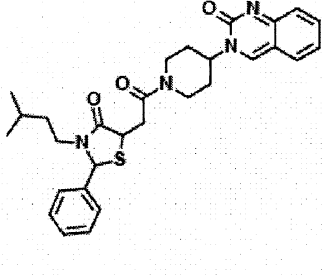
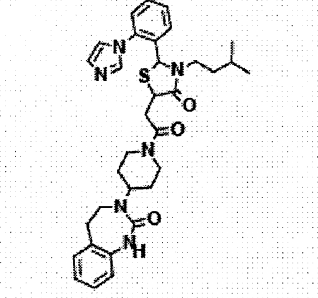
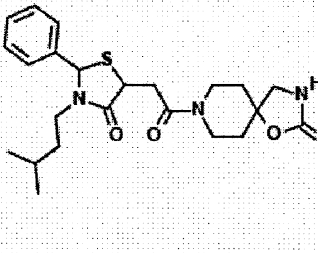
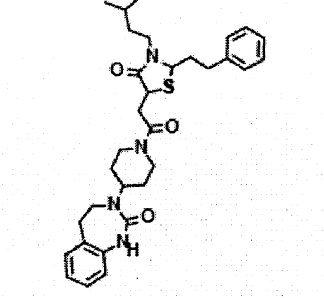
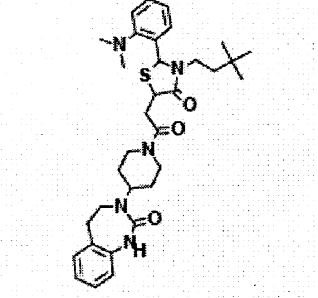
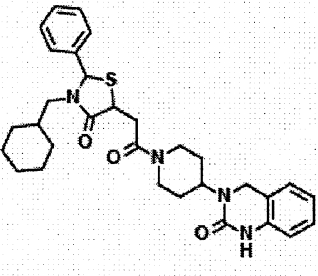
193 	194 	195 
196 	197 	198 
199 	200 	201 
202 	203 	204 

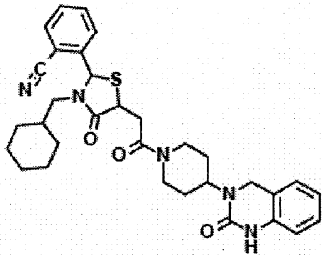
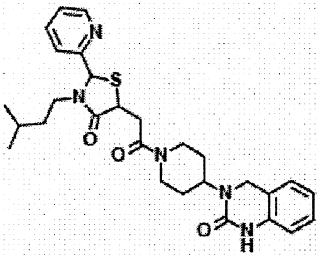
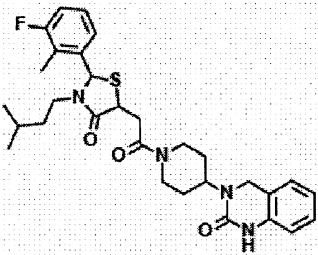
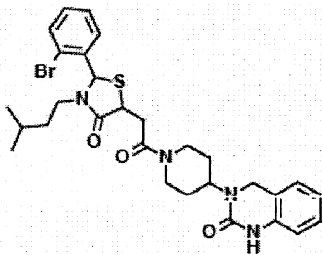
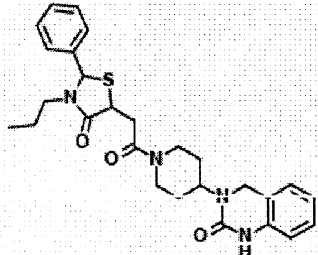
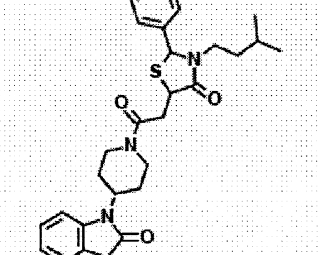
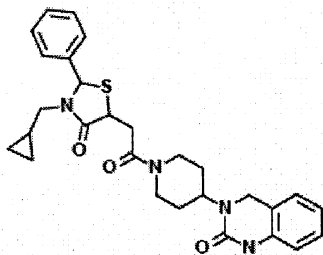
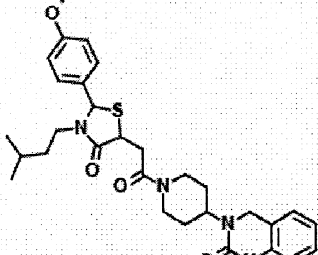
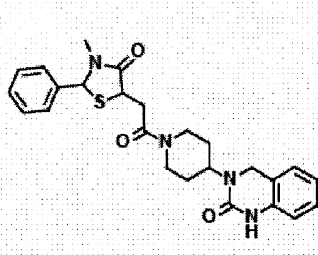
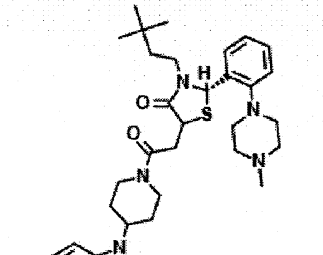
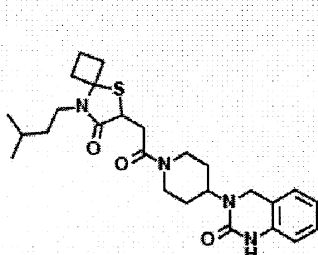
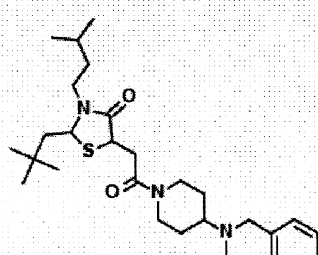
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		

241 	242 	243 
244 	245 	246 
247 	248 	249 
250 	251 	252 

253 	254 	255 
256 	257 	258 
259 	260 	261 
262 	263 	264 

265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		

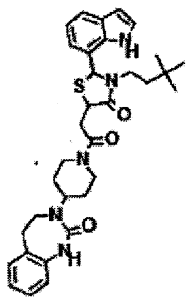
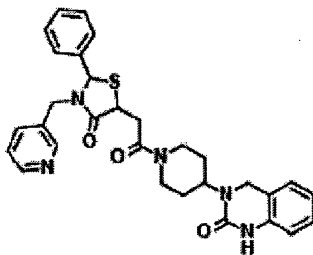
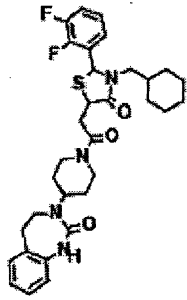
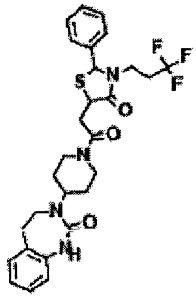
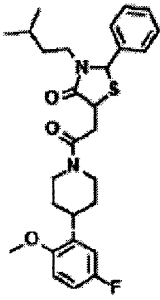
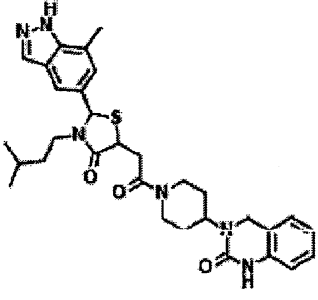
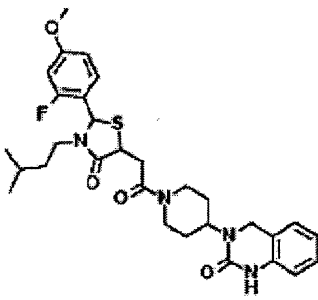
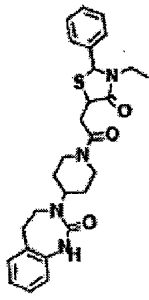
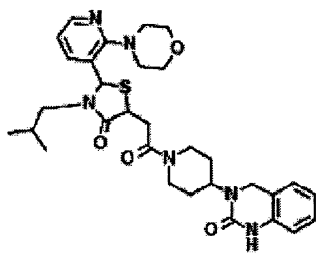
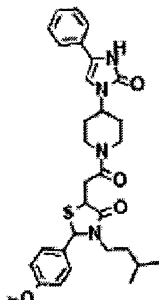
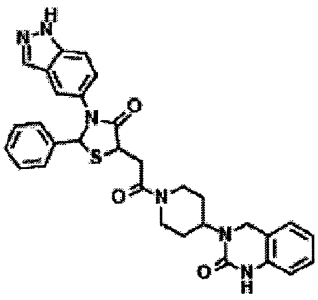
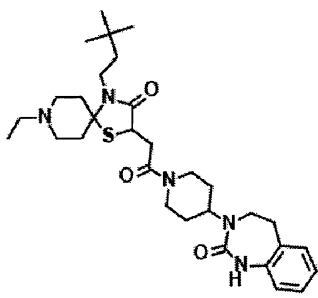
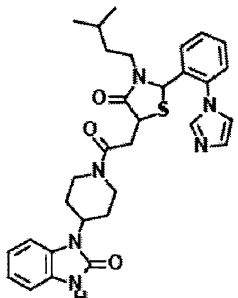
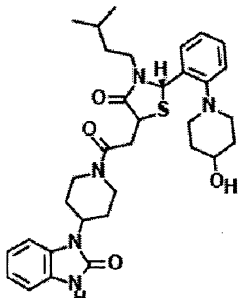
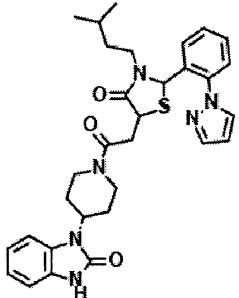
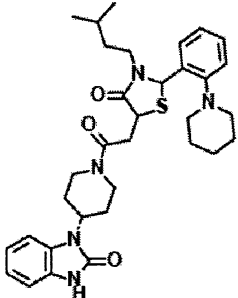
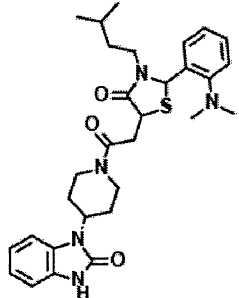
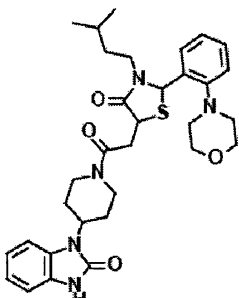
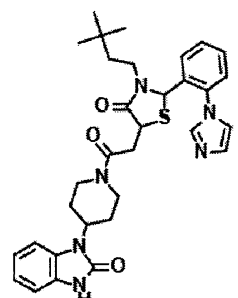
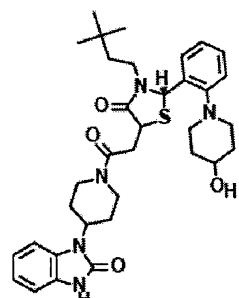
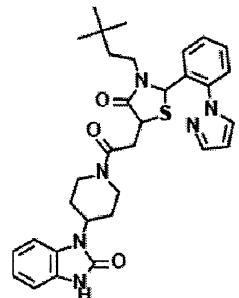
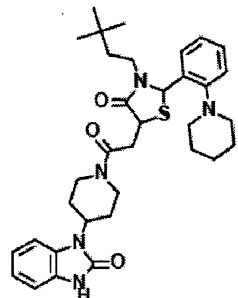
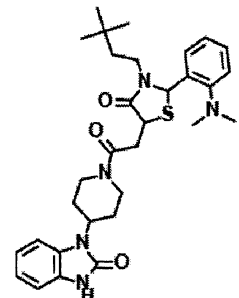
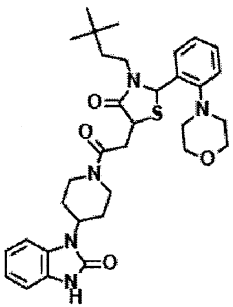
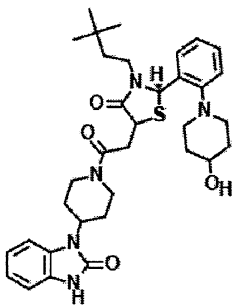
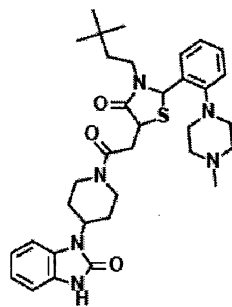
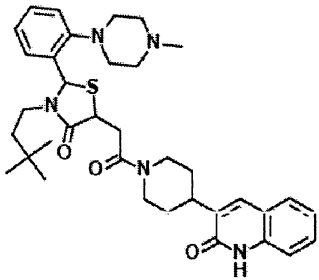
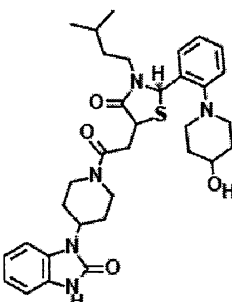
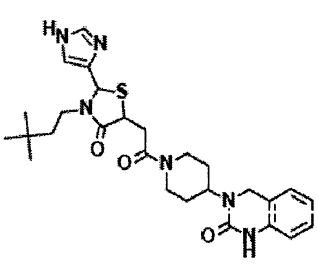
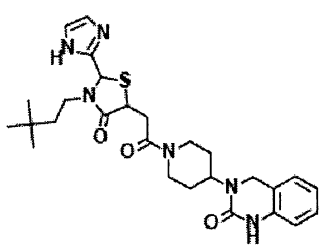
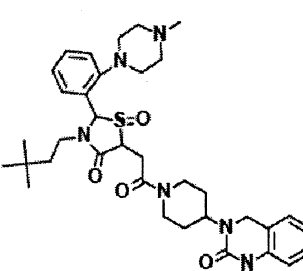
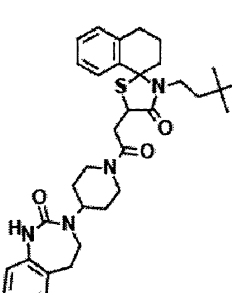
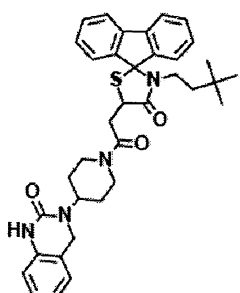
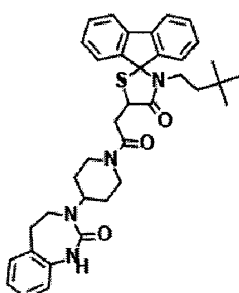
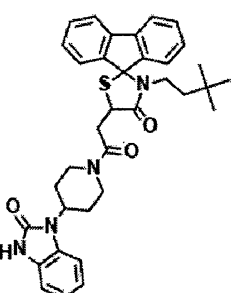
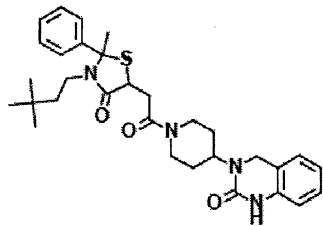
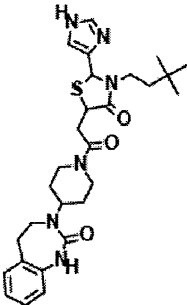
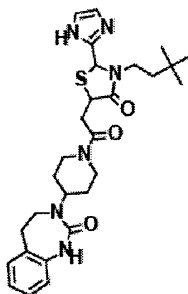
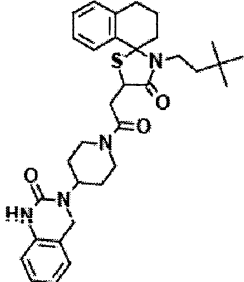
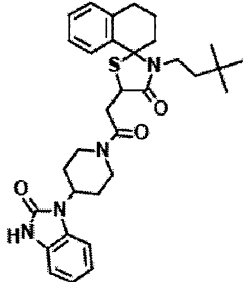
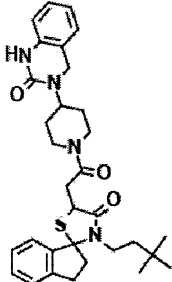
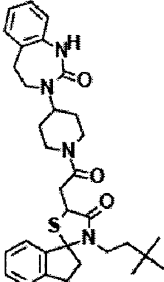
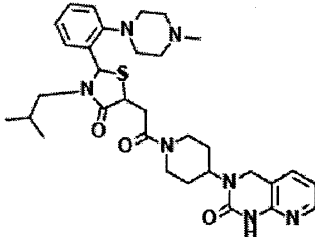
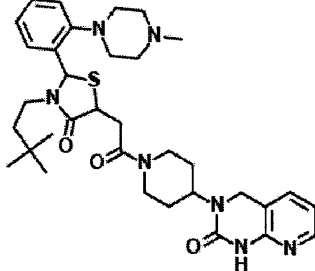
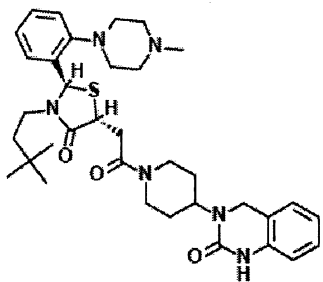
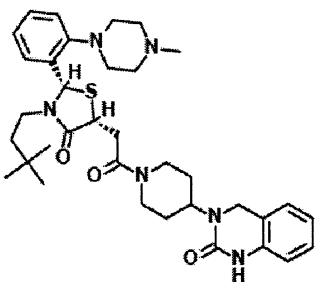
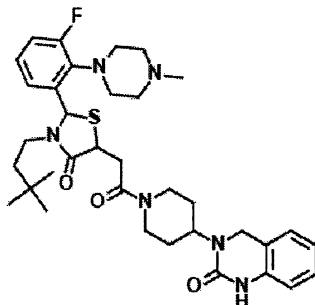
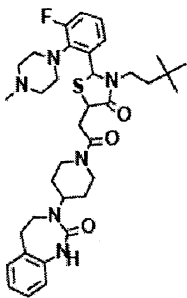
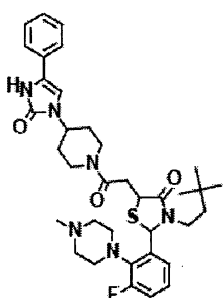
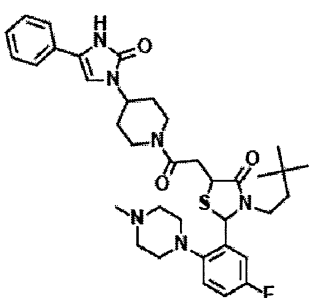
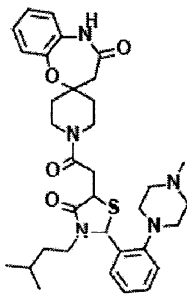
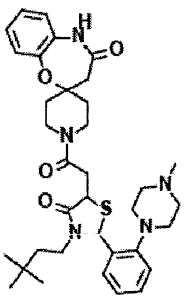
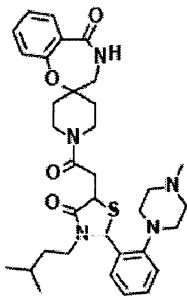
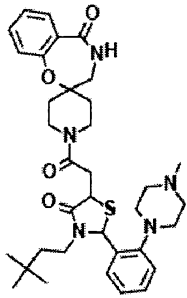
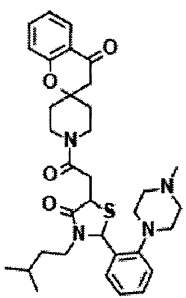
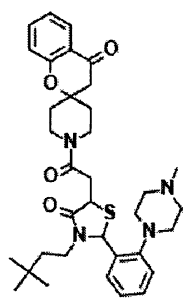
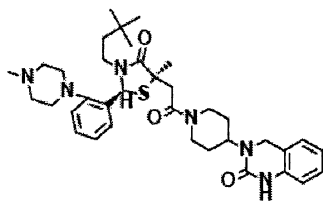
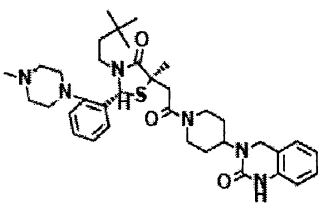
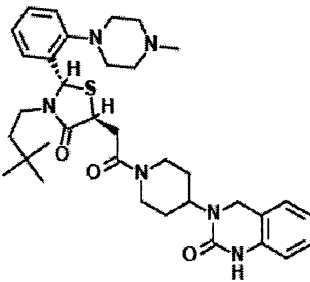
277 	278 	279 
280 	281 	282 
283 	284 	285 
286 	287 	

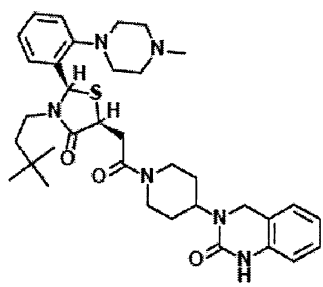
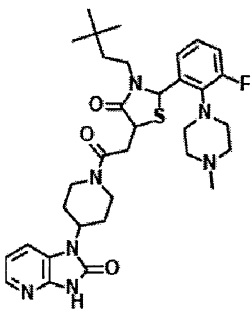
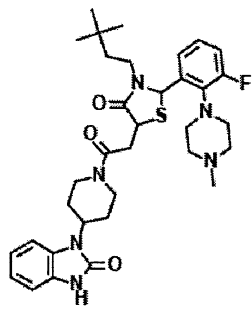
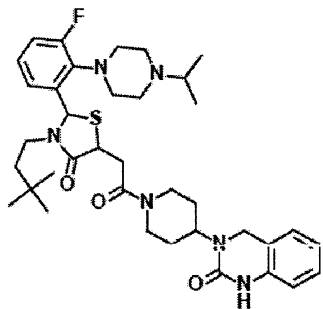
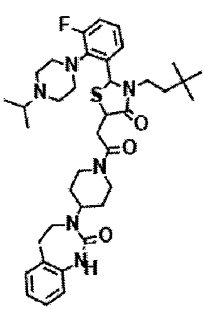
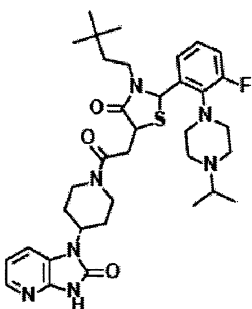
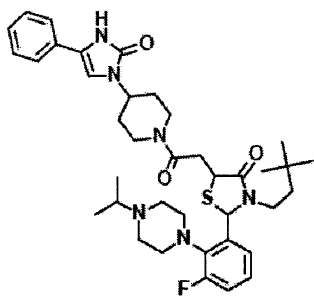
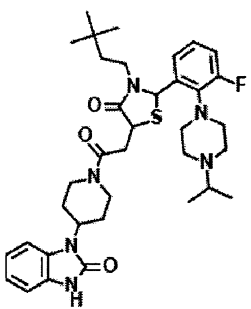
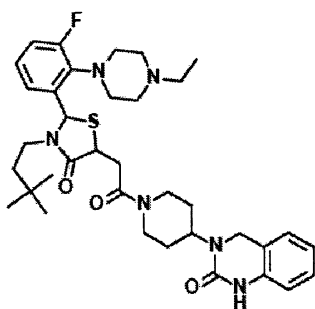
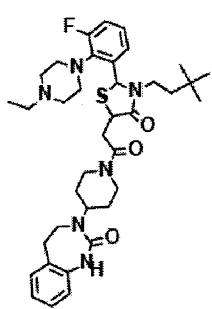
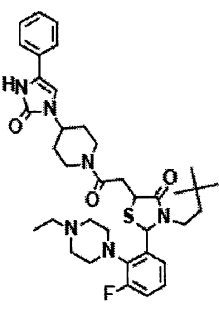
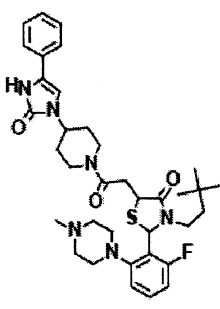
表 1A :

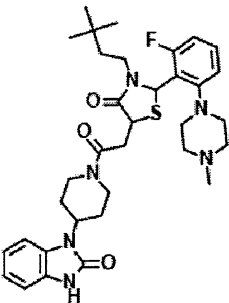
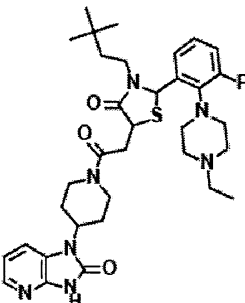
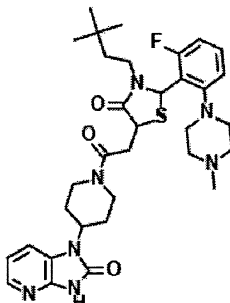
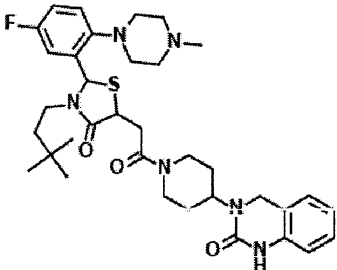
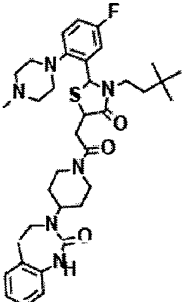
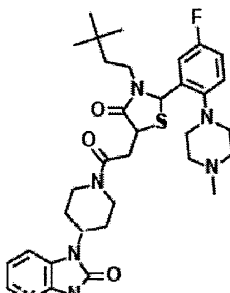
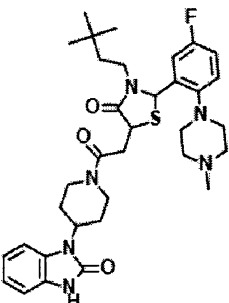
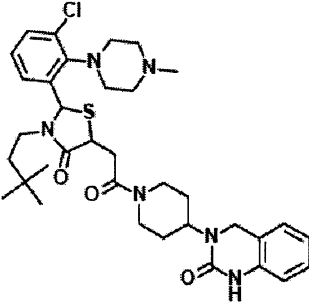
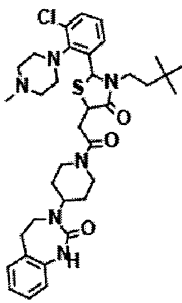
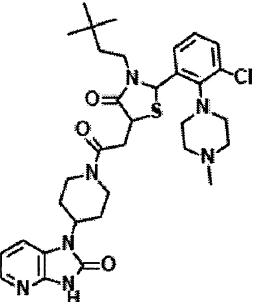
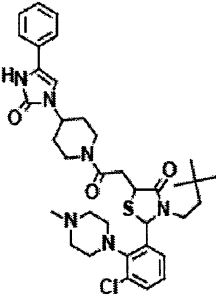
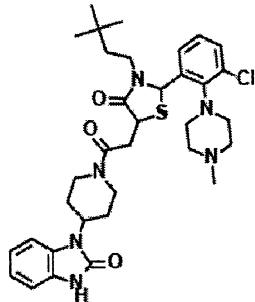
288	289	290
		
291	292	293
		
294	295	296
		
297	298	299
		

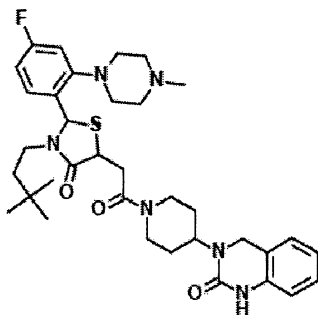
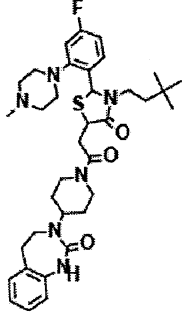
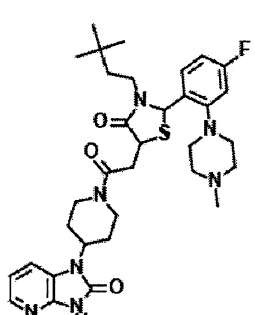
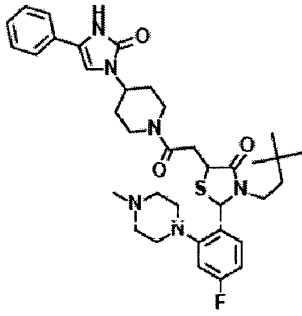
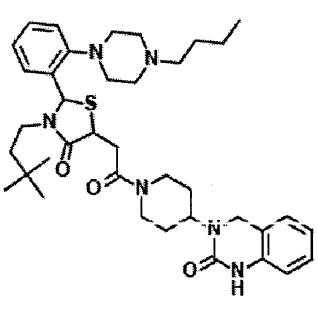
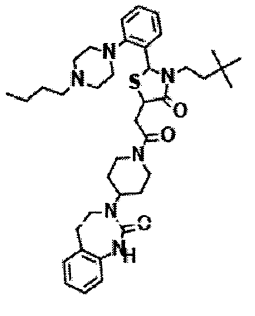
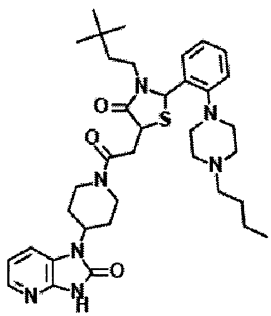
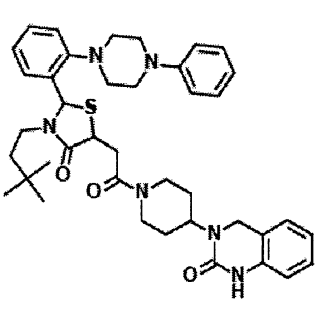
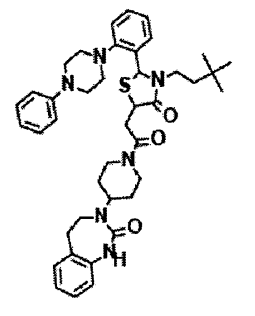
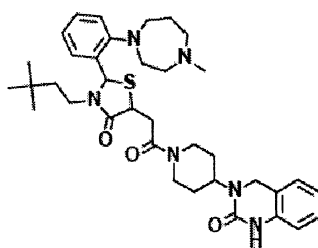
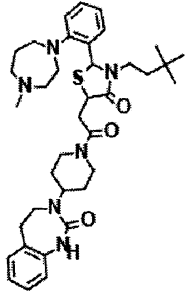
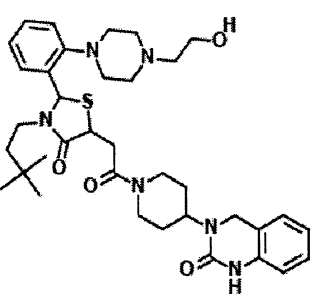
300 	301 	302 
303 	304 	305 
306 	307 	308 
309 	310 	311 

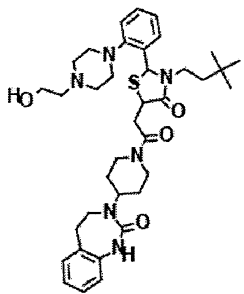
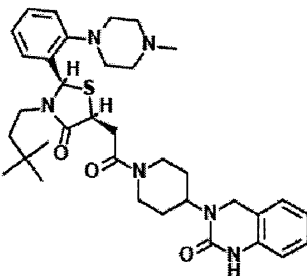
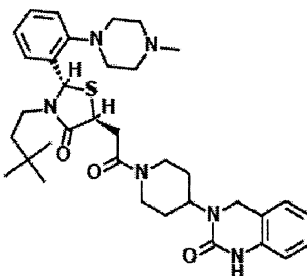
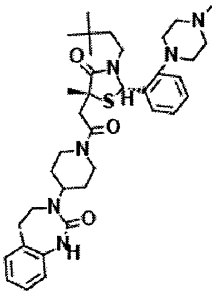
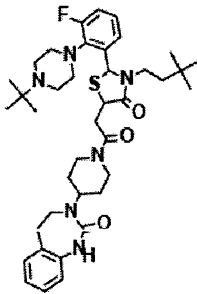
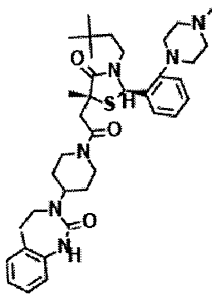
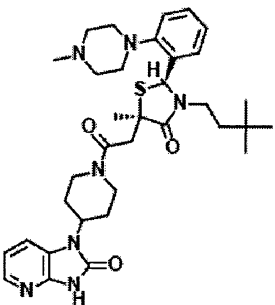
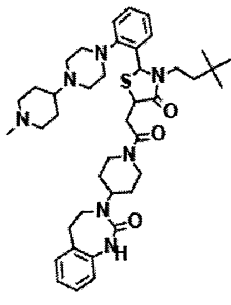
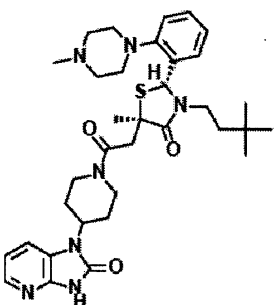
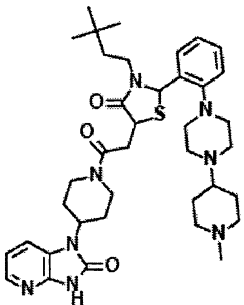
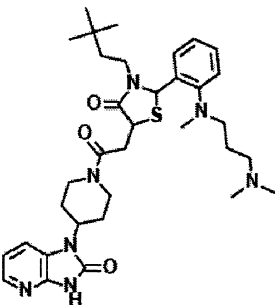
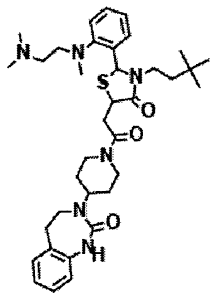
312	313	314
		
315	316	317
		
318	319	320
		
321	322	323
		

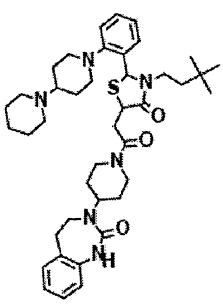
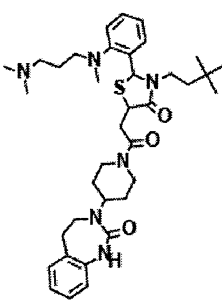
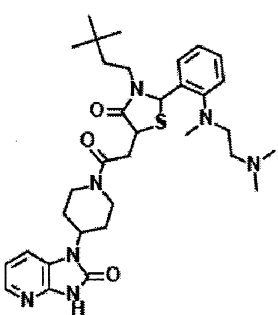
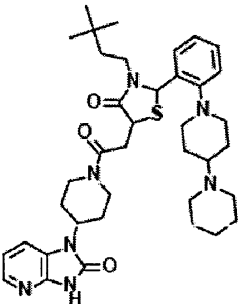
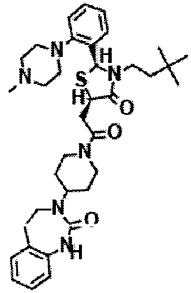
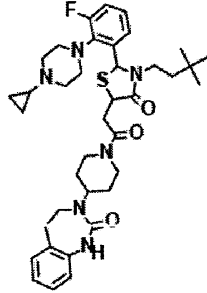
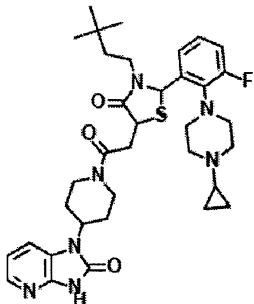
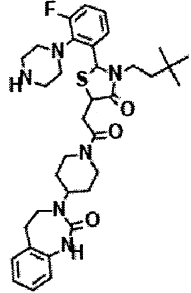
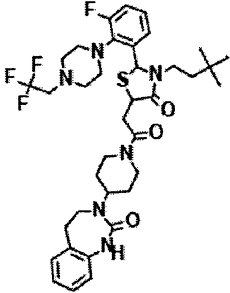
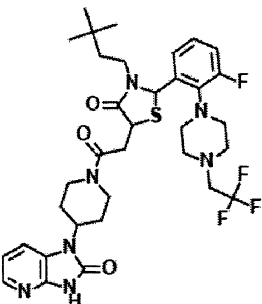
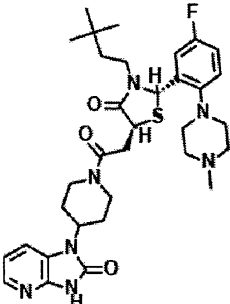
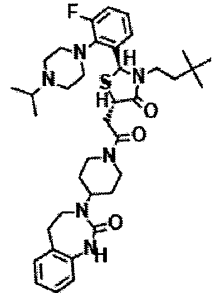
324	325	326
		
327	328	329
		
330	331	332
		
333	334	335
		

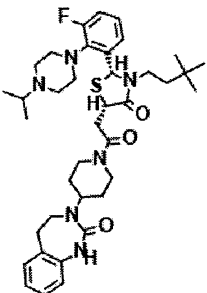
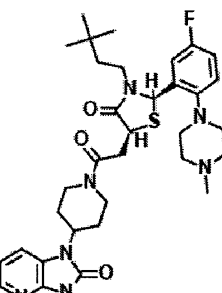
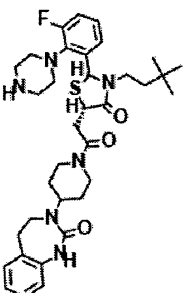
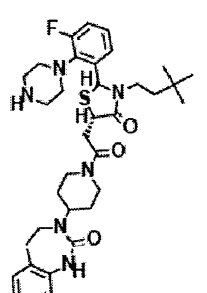
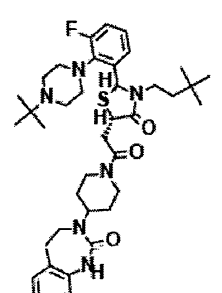
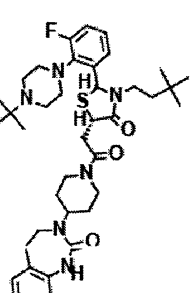
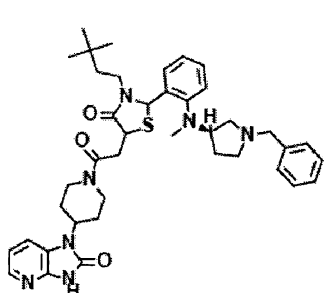
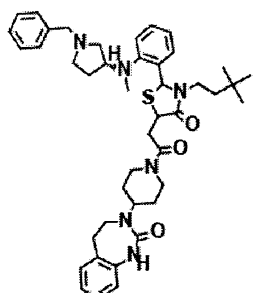
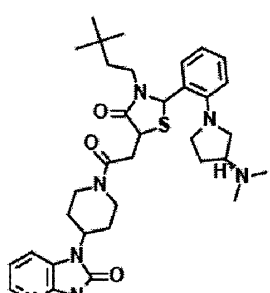
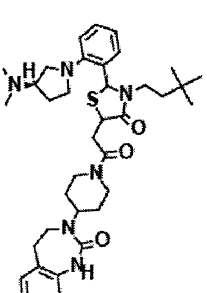
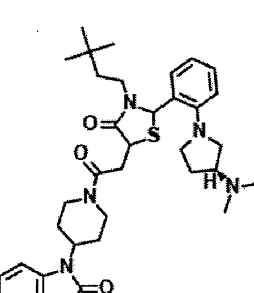
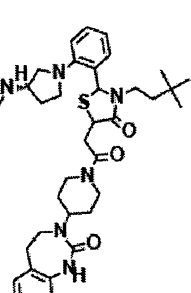
336	337	338
		
339	340	341
		
342	343	344
		
345	346	347
		

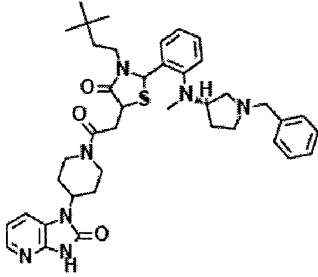
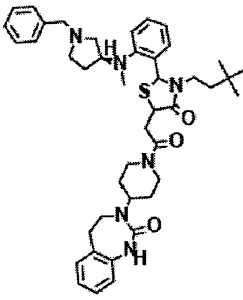
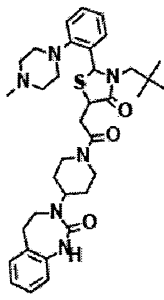
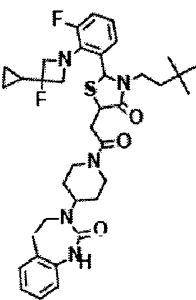
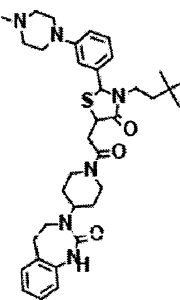
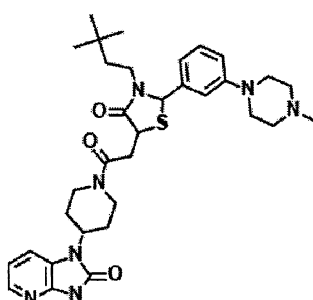
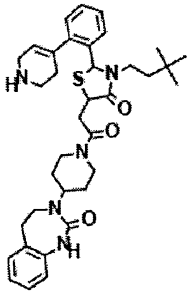
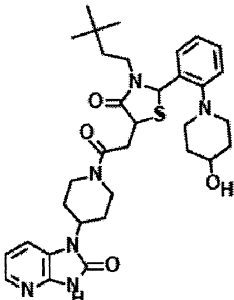
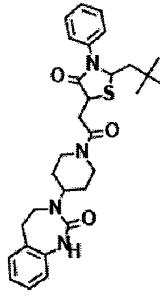
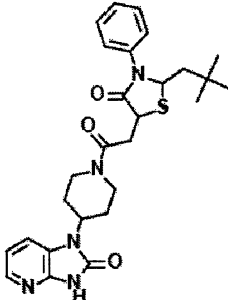
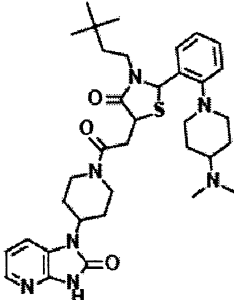
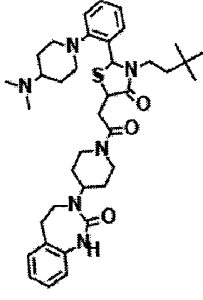
348	349	350
		
351	352	353
		
354	355	356
		
357	358	359
		

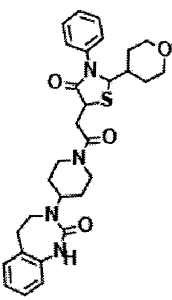
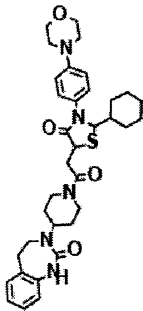
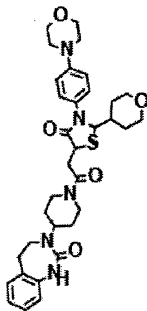
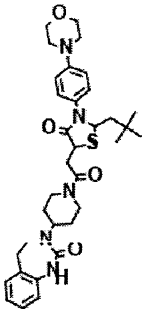
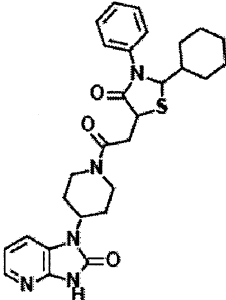
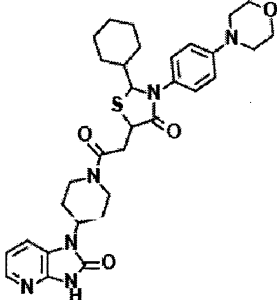
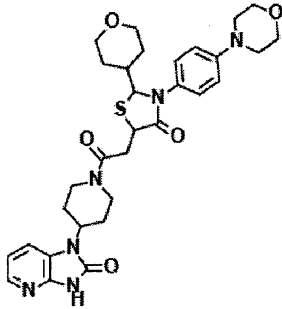
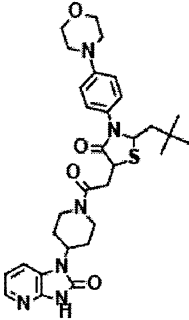
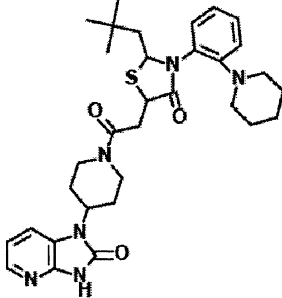
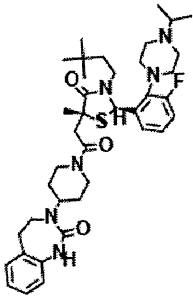
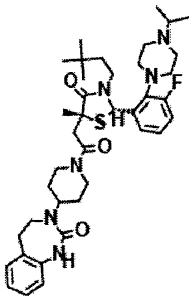
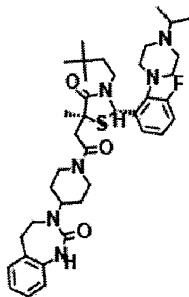
360	361	362
		
363	364	365
		
366	367	368
		
369	370	371
		

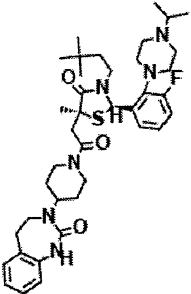
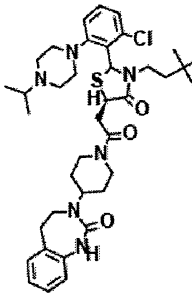
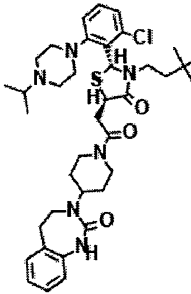
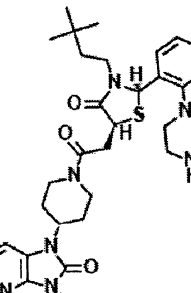
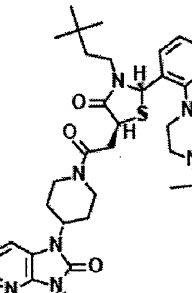
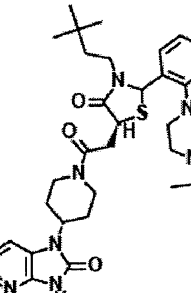
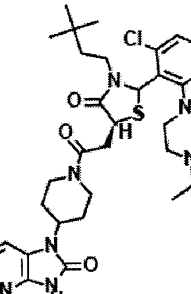
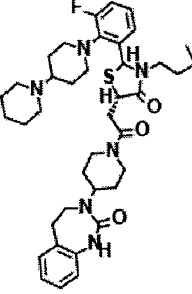
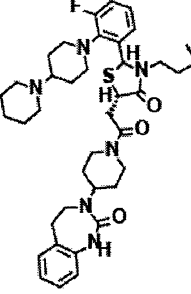
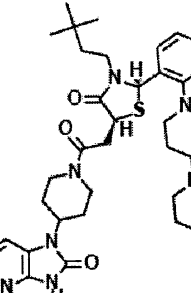
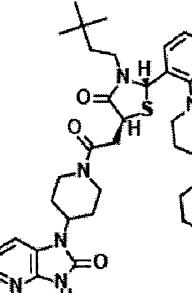
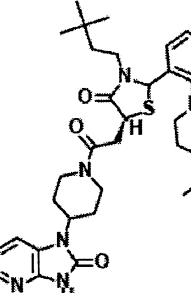
372	373	374
		
375	376	377
		
378	379	380
		
381	382	383
		

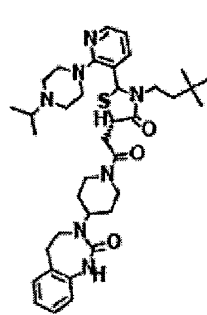
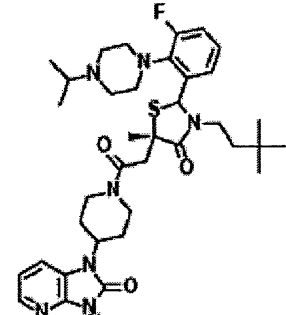
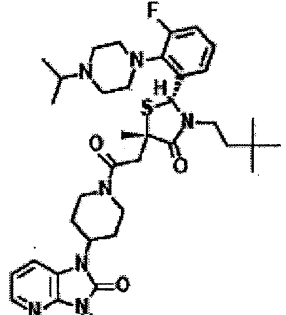
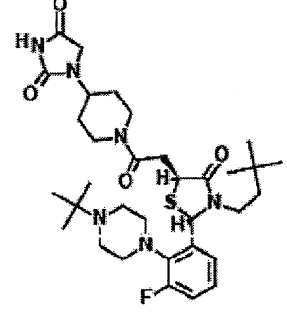
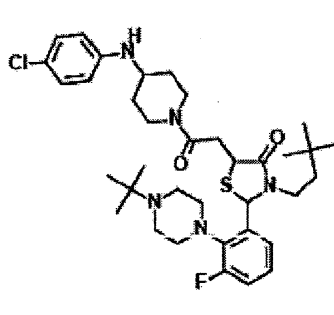
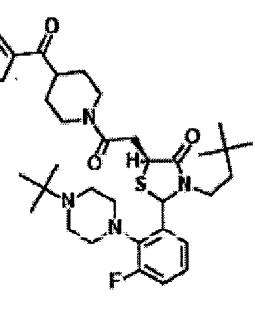
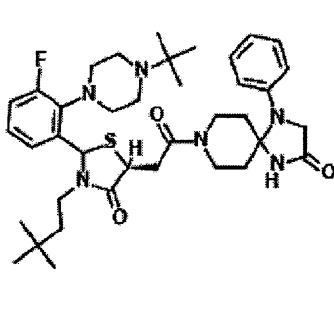
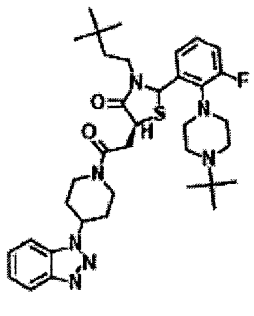
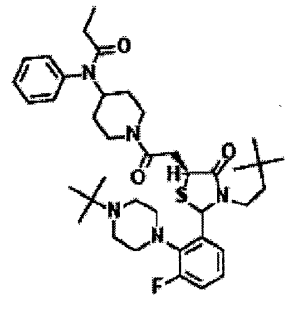
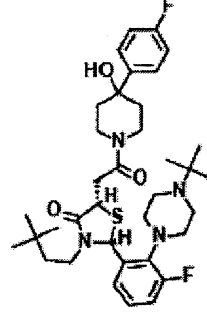
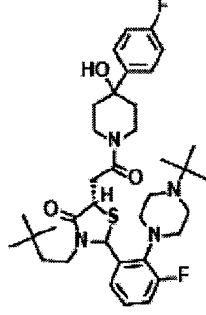
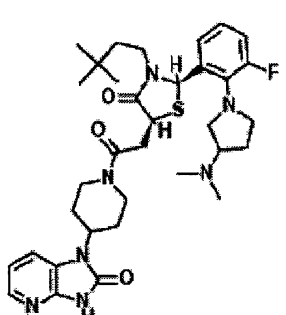
384	385	386
		
387	388	389
		
390	391	392
		
393	394	395
		

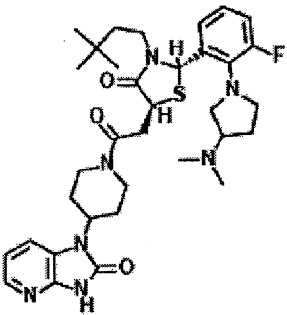
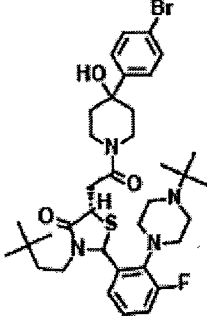
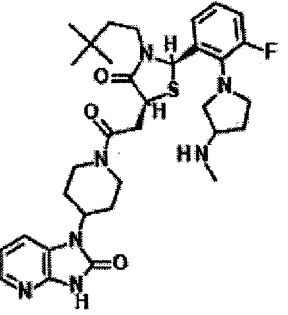
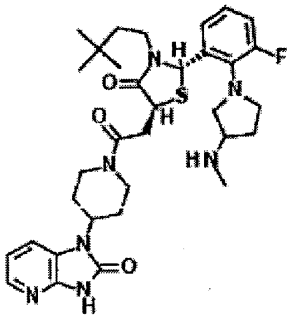
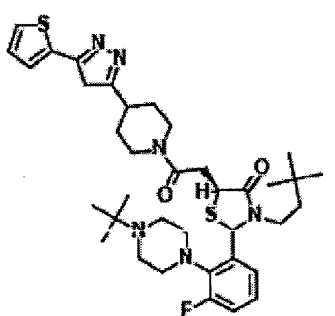
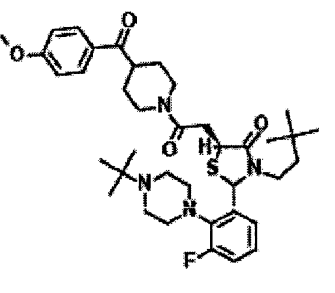
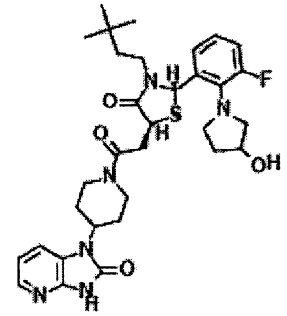
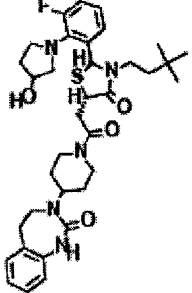
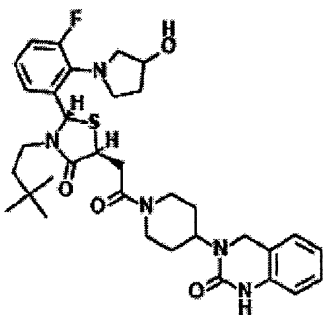
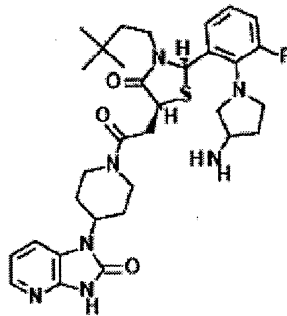
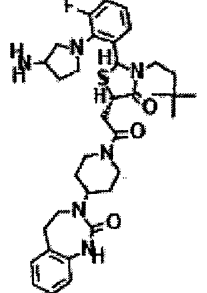
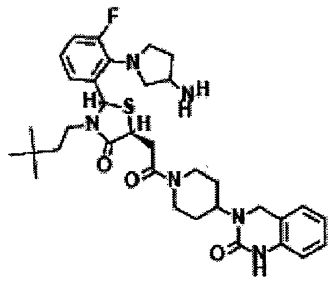
396 	397 	398 
399 	400 	401 
402 	403 	404 
405 	406 	407 

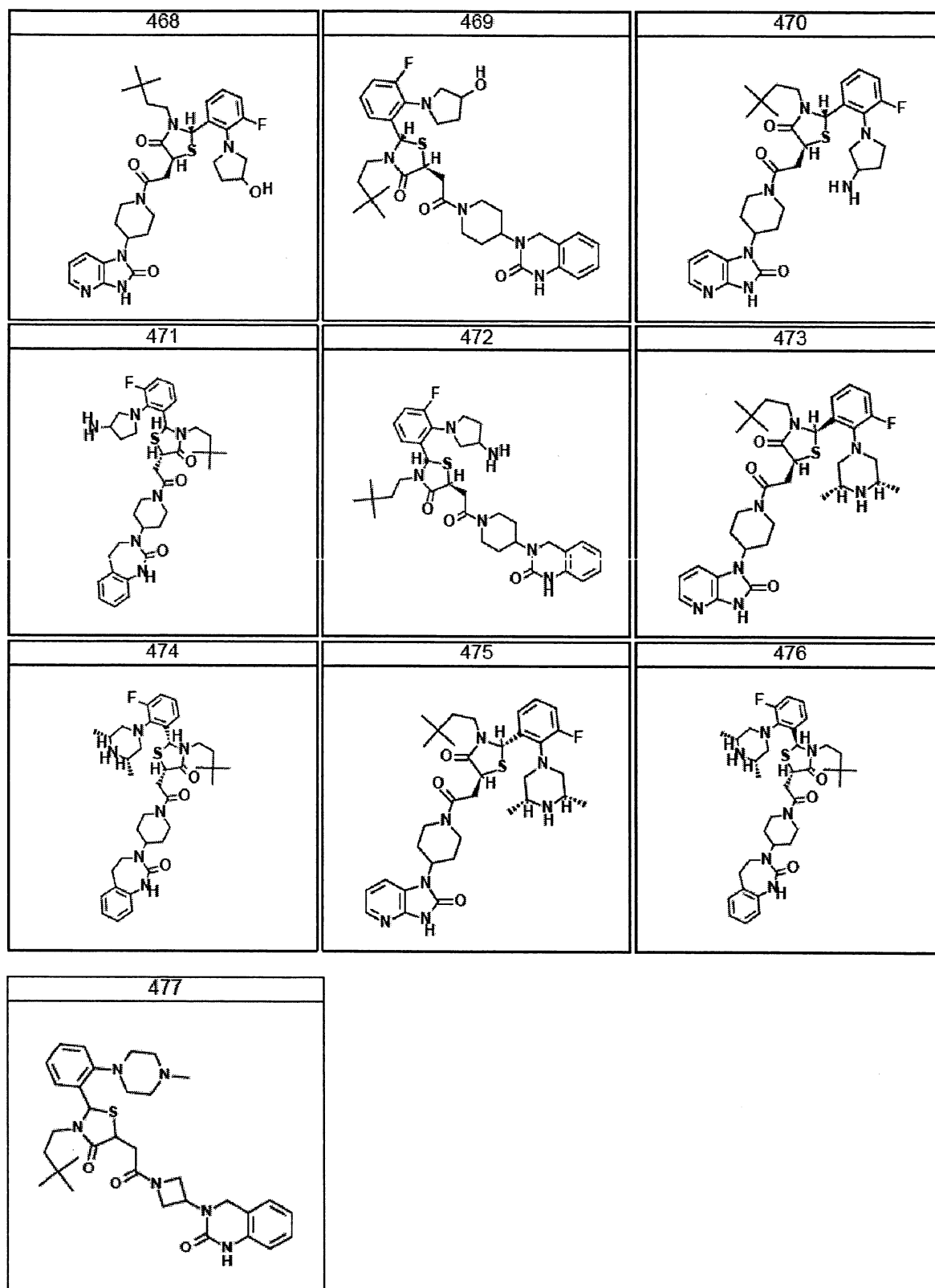
408	409	410
		
411	412	413
		
414	415	416
		
417	418	419
		

420	421	422
		
423	424	425
		
426	427	428
		
429	430	431
		

432 	433 	434 
435 	436 	437 
438 	439 	440 
441 	442 	443 

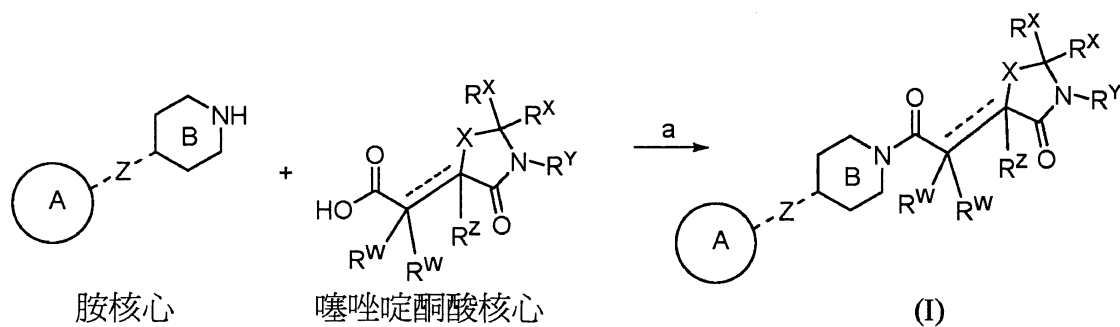
444 	445 	446 
447 	448 	449 
450 	451 	452 
453 	454 	455 

456 	457 	458 
459 	460 	461 
462 	463 	464 
465 	466 	467 



本發明之化合物易藉由此項技術中熟知之方法製備。為說明起見，以下展示用於製備本發明化合物之合成流程。

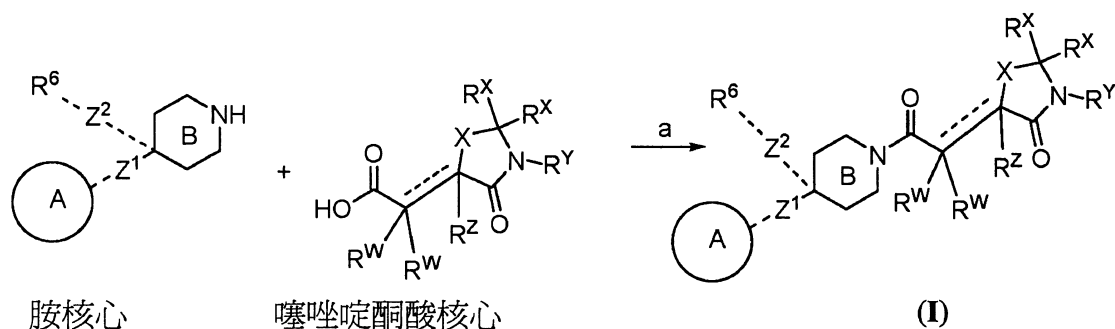
流程1：式I化合物之製備：



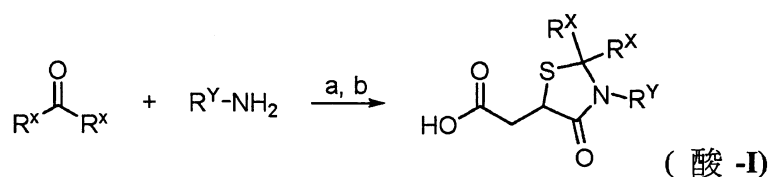
a) HATU, D^i PEA, DMF, RT, 16 小時

式 I 化合物如以上流程 1 中所示加以製備，其中將含有環 A 之胺核心及噻唑啉酮酸核心在適當條件下組合產生式 I 化合物。

流程 1A：式 I 化合物之製備：



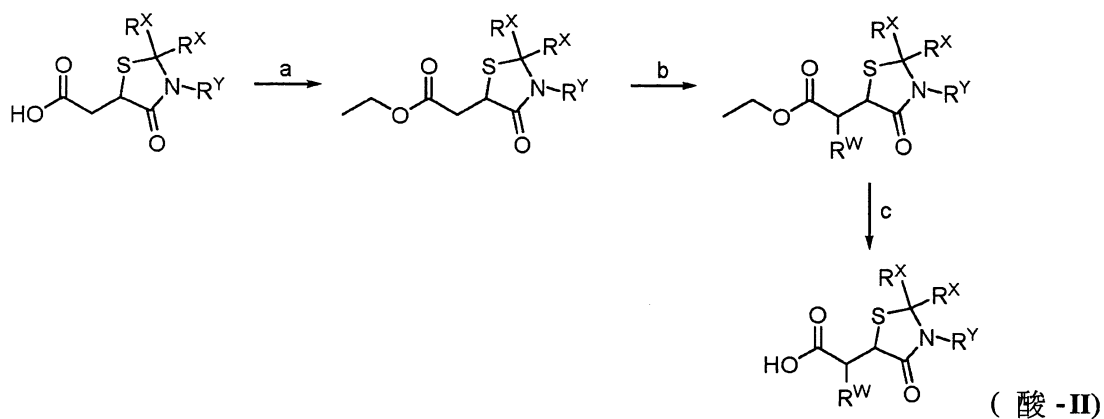
流程 2：噻唑啉酮核心酸(酸-I)之製備：



a) DMF 或 甲苯 或 苯，4 Å 分子篩，80°C，1-2 小時

b) 巰基丁二酸，80°C，16 小時

流程 3：噻唑啉酮核心酸(酸-II)之製備：

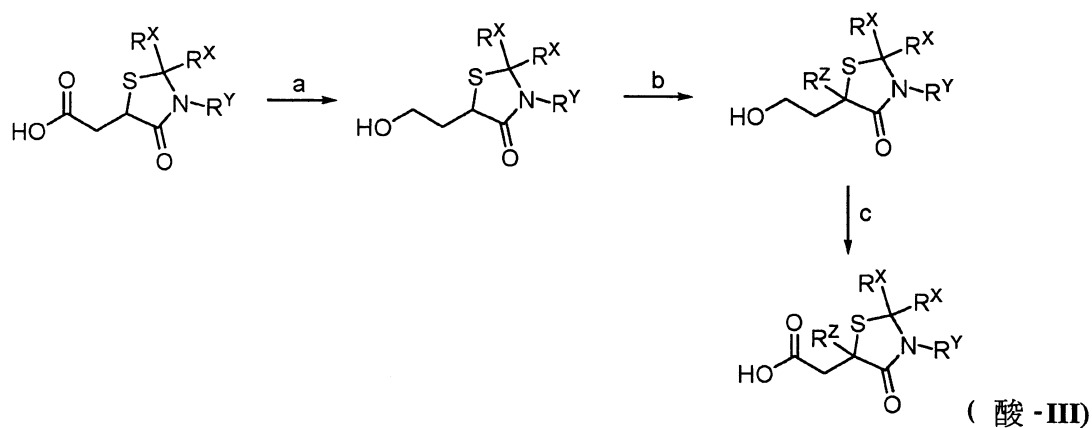


a) EtOH/H₂SO₄ , 80°C , 24小時

b) LiHMDS , THF , 15分鐘 , 接著 R^W-LG , 0°C 至室溫 ,
16小時

NaOH(水溶液) , MeOH ; 其中 LG 為適當離去基團。

流程 4：噻唑啉酮核心酸(酸-III)之製備：

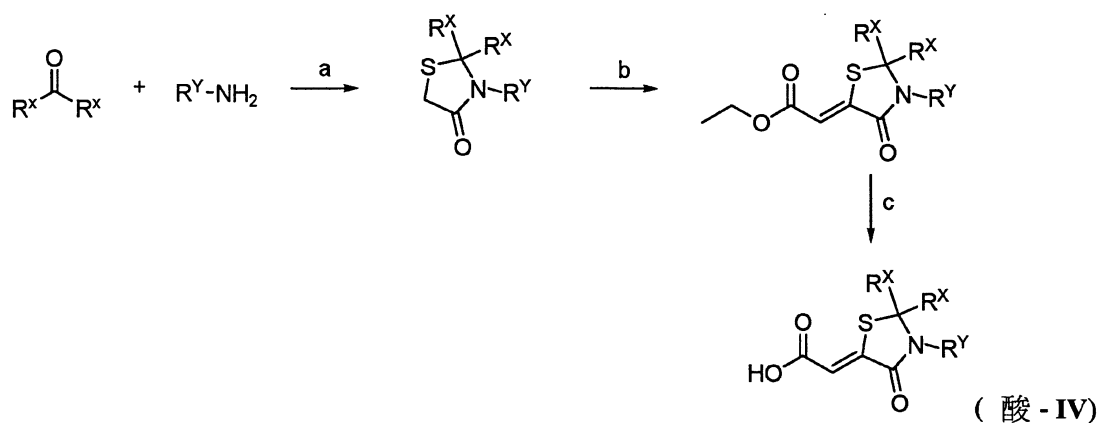


a) BOP , DⁱPEA , THF , 6小時 , 接著 NaBH₄ , 室溫

b) LiCl , LiHMDS , R^Z-LG , -78°C 至 -40°C ; 其中 LG 為適
當離去基團

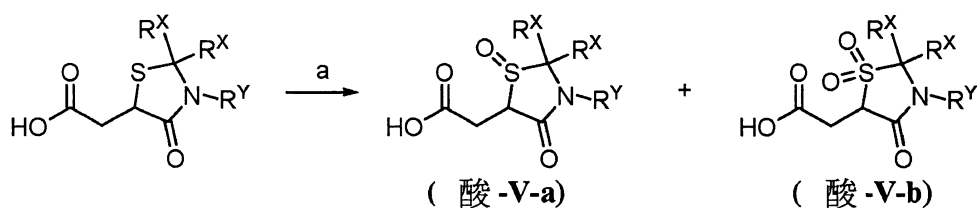
c) Jones 氧化 , 0°C

流程 5：噻唑啉酮核心酸(酸-IV)之製備：



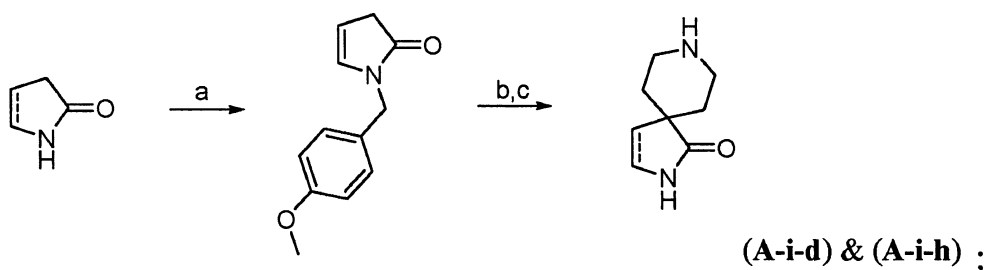
- a) THF/三甲氧基原甲酸酯，硫代乙酸，80℃，16小時或 DMF，2小時，80℃；接著硫代乙酸，80℃，16小時。
- b) LDA，-78℃至室溫；接著乙醛酸乙酯，室溫，16小時
- c) NaOH(水溶液)，MeOH。

流程 6：噻唑啉酮核心酸(酸 V)之製備：



- a) mCPBA，CHCl₃，0℃至室溫，16小時

流程 7：胺核心(C-A-i-d)之製備：

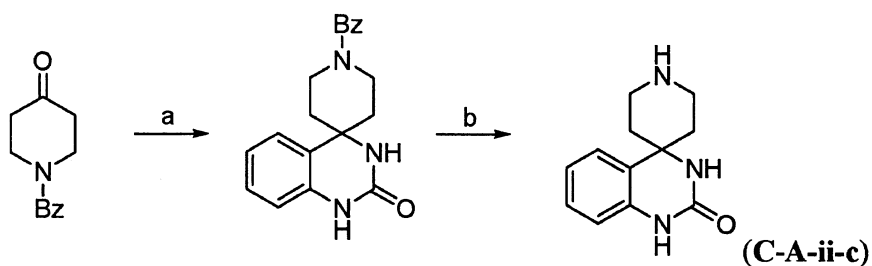


- a) 4-甲氧基苄基氯，TEA，DMF
- b) 雙(2-氯乙基)胺基甲酸第三丁酯，LDA，THF
- c) TFA/DCM

其中環 A 為 A-i-e(參見上文)之胺核心 C-A-i-e 可使用流程

7之方法製備。

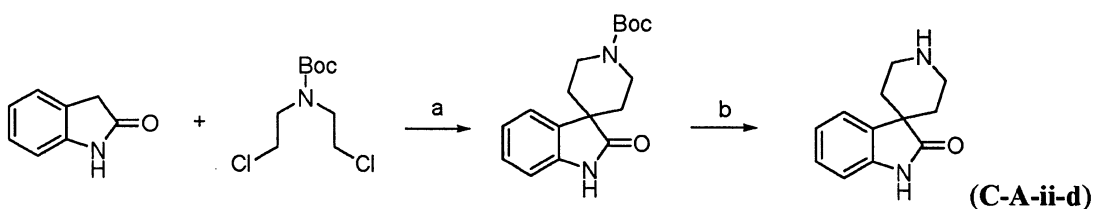
流程 8：胺核心 C-A-ii-c 之製備：



a) 多磷酸，100℃；接著苯脲，150℃

b) MeOH，HCl，Pd/C，H₂

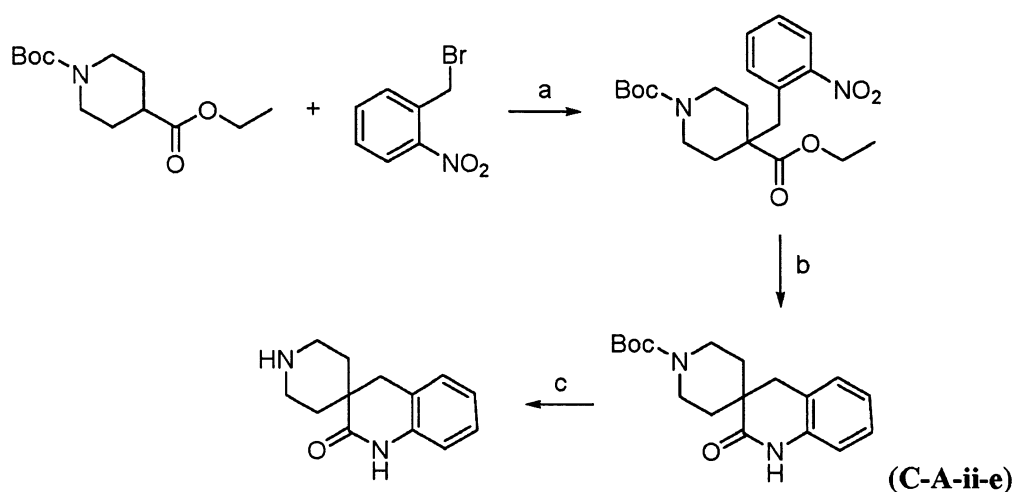
流程 9：胺核心 C-A-ii-d 之製備：



a) LiHMDS

b) TFA/DCM

流程 10：胺核心 C-A-ii-e 之製備：

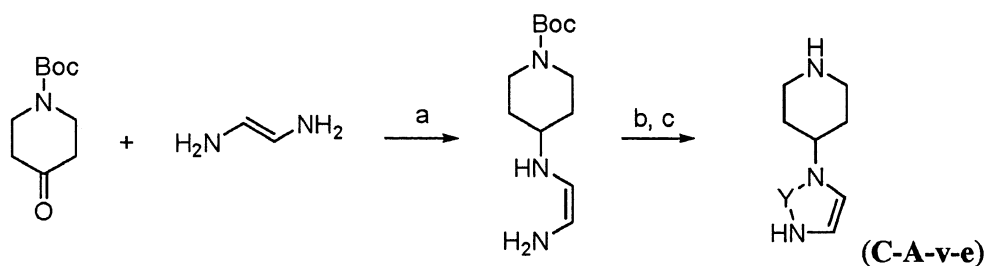


a) NaHMS

b) H₂，Pd/C

c) HCl

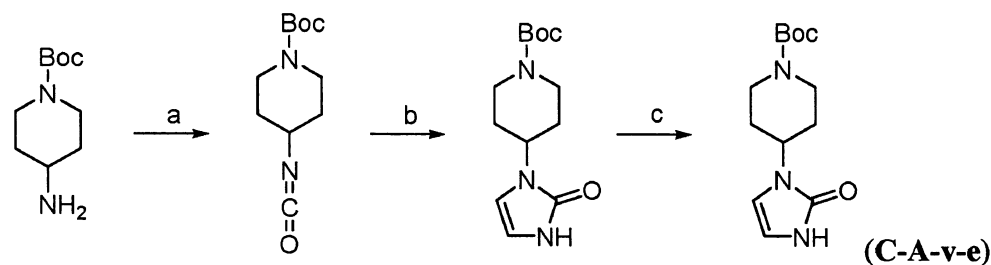
流程 11：胺核心 C-A-v-e 之製備：

a) NaBH_4CN b) CDI 或 SOCl_2 或 1,1'-磺醯基二咪唑

c) TFA/DCM

分別含有環 A 實施例 A-v-a、A-v-c 及 A-v-f 之胺核心 C-A-v-a、C-A-v-c 及 C-A-v-f 可使用流程 11 之方法容易地製備。

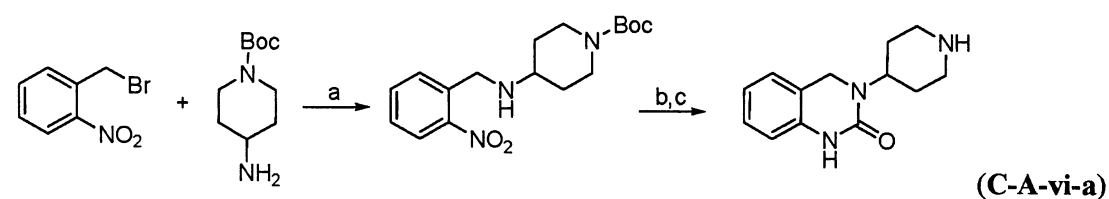
流程 12：胺核心 C-A-v-e 之替代製備

a) COCl_2

b) 胺基乙醛縮二甲醇

c) TFA/DCM

流程 13：胺核心 C-A-vi-a 之製備：

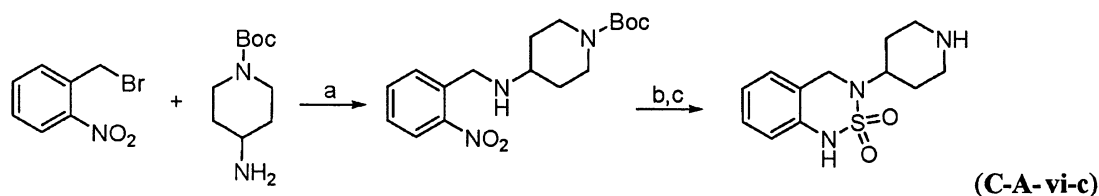


a) TEA, DCM, 室溫, 16 小時

b) CDI, THF/DCM, 16 小時。

c) TFA/DCM

流程 14：胺核心 C-A-vi-c 之製備：

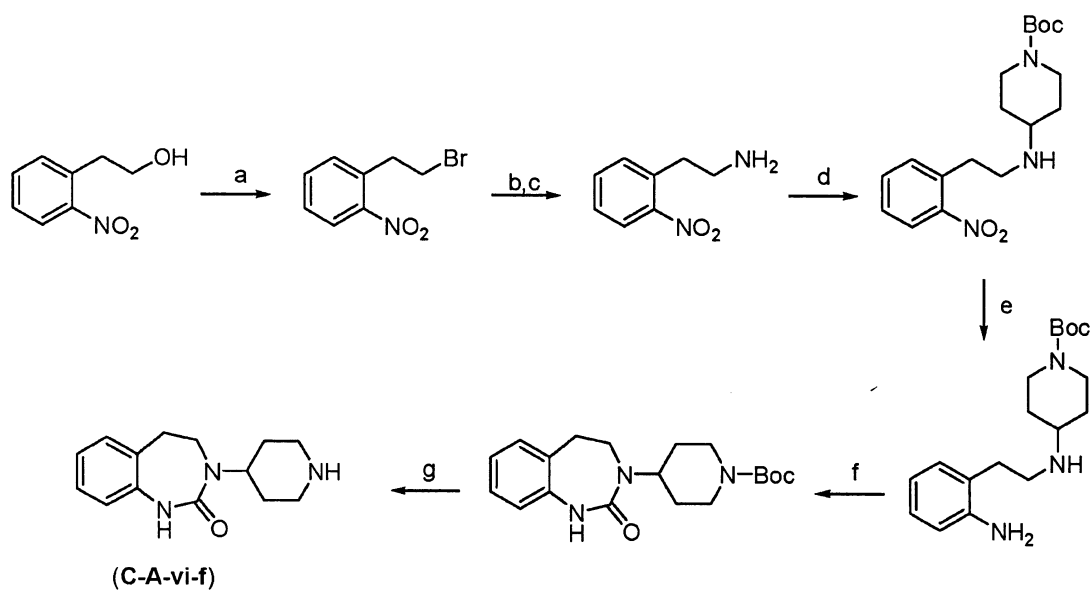


a) TEA, DCM, 室溫, 16 小時

b) 1,1'-磺醯基二咪唑, THF/DCM

c) TFA/DCM

流程 15：胺核心 C-A-vi-f 之製備：



a) PPh_3 , CBr_4 , DCM, 0°C 至室溫, 隔夜

b) NaN_3 , H_2O , CH_3CN

c) 1) PPh_3 , 甲苯, 室溫, 16 小時；

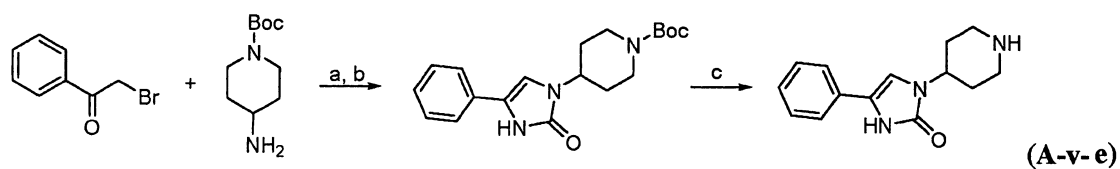
2) 乙酸/乙酸中 48% HBr , 100°C , 1 小時

d) 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,
AcOH, DMF

e) CDI, THF

f) TFA/DCM

流程 16：胺核心 A-v-e 之製備：

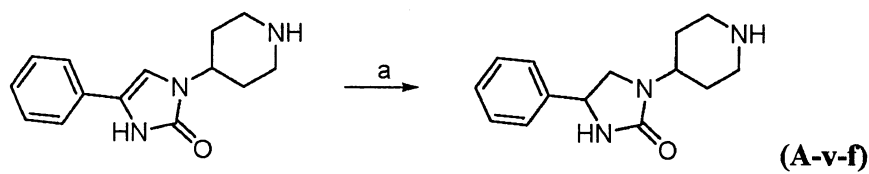


a) DCM, D^i PEA

b) NaOCN, AcOH,

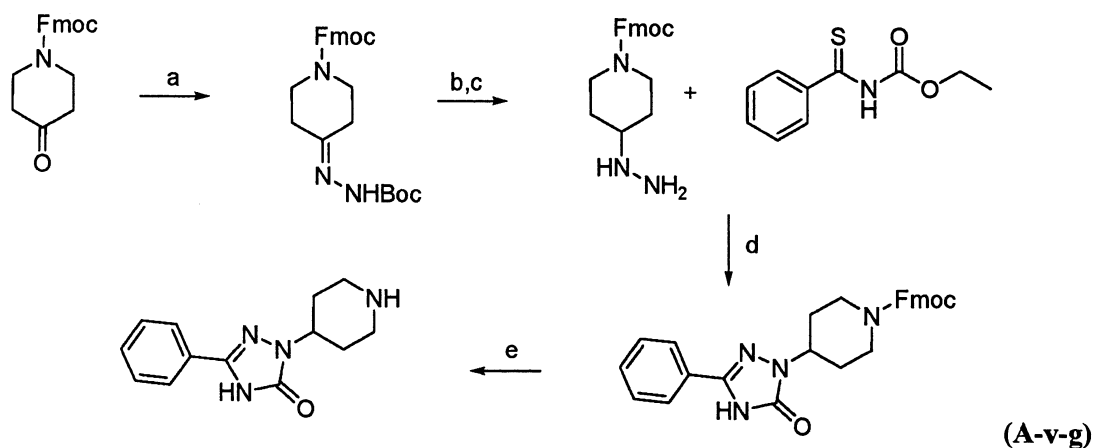
c) TFA/DCM

流程 17：胺核心 A-v-f 之製備：



a) H_2 , Pd/C, MeOH

流程 18：胺核心 A-v-g 之製備：



a) $H_2NNHBoc$, EtOH

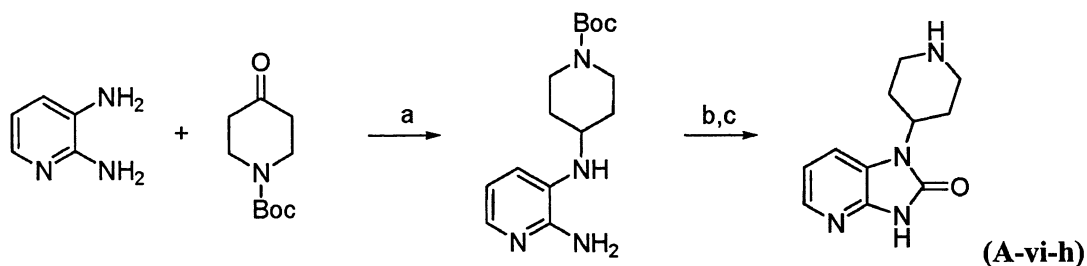
b) PtO_2 , AcOH, H_2

c) TFA

d) D'PEA, THF

e) Et₂NH, THF

流程 19：胺核心 A-vi-h 之製備：

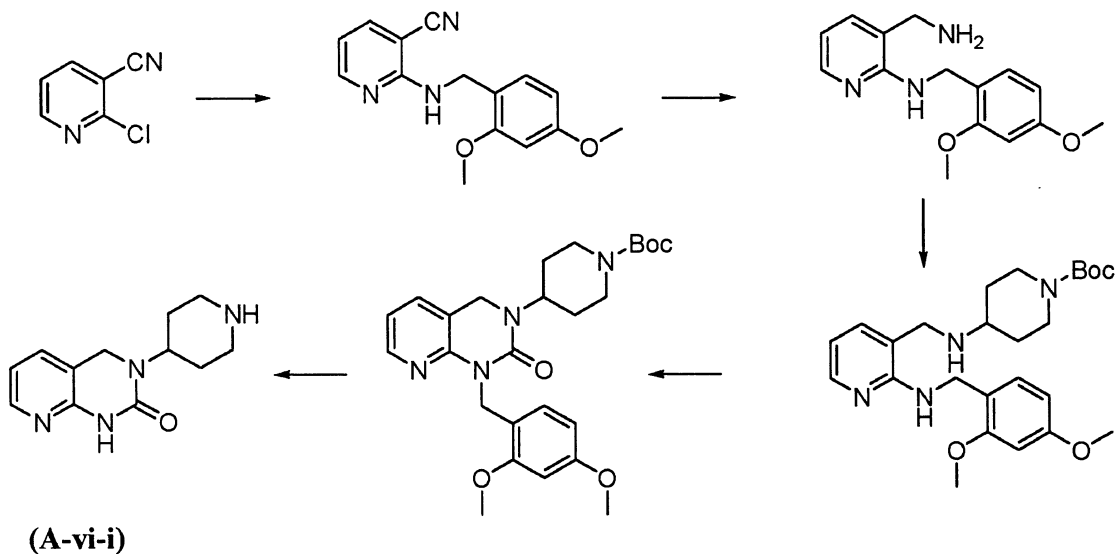


a) NaBH(OAc)₃, DCE

b) CDI, CH₃CN

c) HCl, Et₂O

流程 20：胺核心 A-vi-i 之製備：



a) 2,4-二甲氧基苯甲胺, DMA, TEA

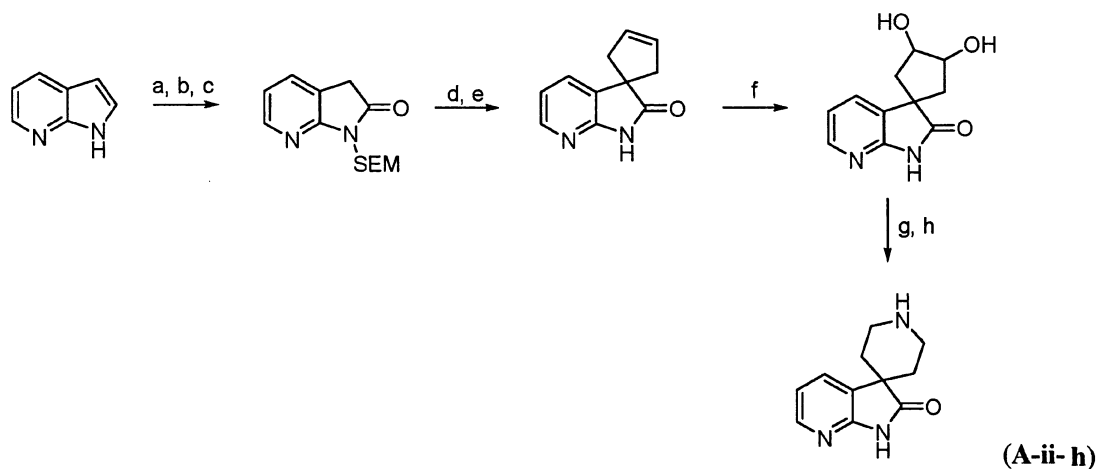
b) LiAlH₃, THF

c) 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯, NaBH(OAc)₃,
AcOH, DCE

d) CDI, DMF

e) TFA/DCM

流程 21：胺核心 A-ii-h 之製備：



a) NaH, SEM-Cl, DMF

b) 吡啶氫溴酸鹽高溴化物, 二噁烷

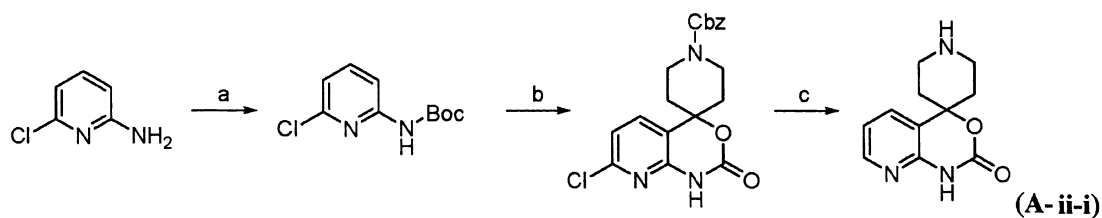
c) Zn, AcOH

d) 順-1,4-二氯丁-2-烯, Cs₂CO₃, DMF

e) TFA/DCM

f) OSO₄, Me₃N-O, DCMg) NaIO₄, EtOH, H₂Oh) NH₄OH, H₂, Pd/C

流程 22：胺核心 A-ii-i 之製備：

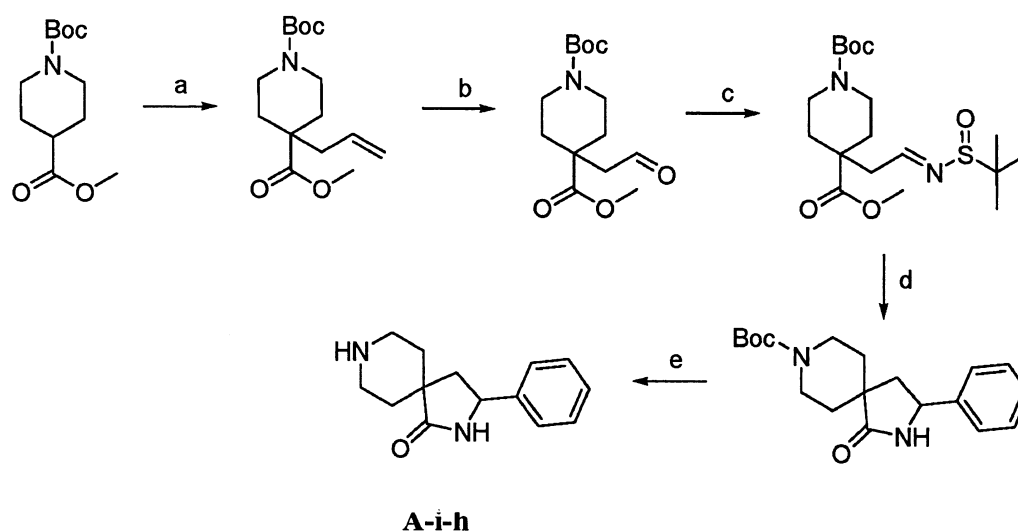
a) NaHMDS, BOC₂O, THF

b) nBuLi, TMEDA, 4-側氧基吡啶-1-甲酸苄酯, THF

c) H₂, Pd/C

d) EtOH

流程 23：胺核心 A-i-h 之製備：

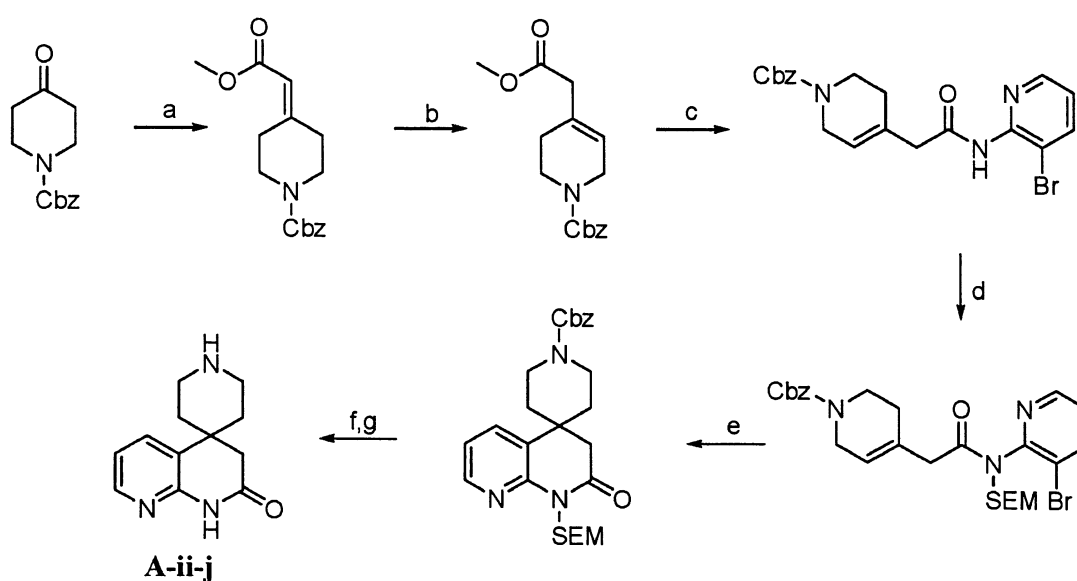


a) KHMDS, 3-溴丙烯, THF

b) O₃, MeOH, DCM, 接著 Me₂Sc) ^tBuSONH₂, CuSO₄, DCEd) PhLi, Et₂O

e) HCl, MeOH

流程 24：胺核心 A-ii-j 之製備：



a) (2-甲氧基-2-側氧基乙基)(三苯基)氯化磷，苯

b) DBU，DMF

c) 3-溴-2-氨基吡啶， AlMe_3 ，DCE

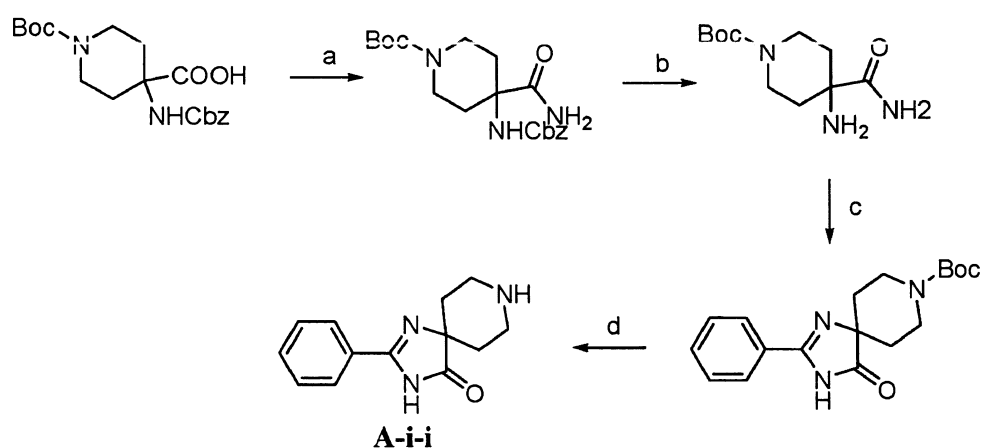
d) NaH，SEM-Cl，THF

e) $\text{Pd}(\text{tBu}_3)_2$ ，二環己基甲胺，二噁烷

f) TFA

g) H_2 ，Pd/C

流程 25：胺核心 A-i-i 之製備：



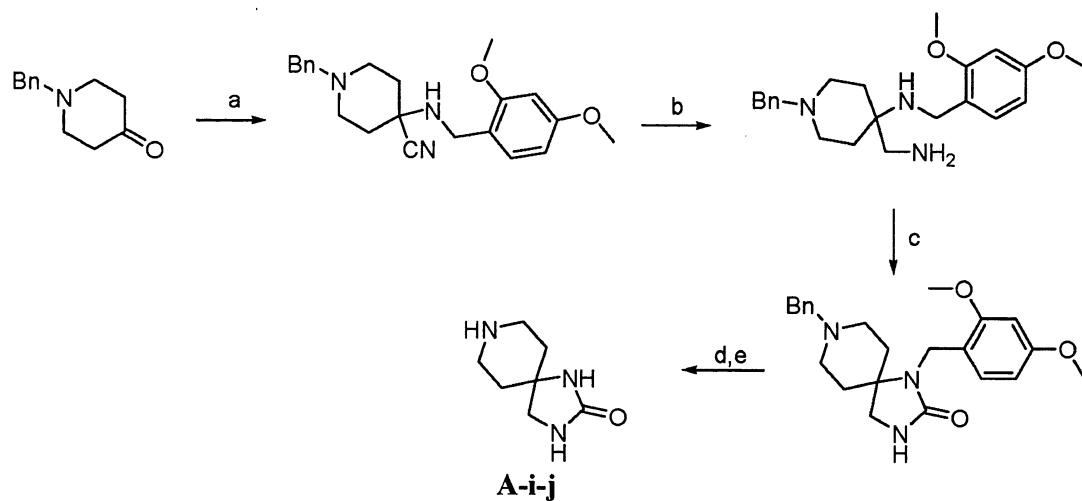
a) EDC，HOBt， NH_3 ，TEA，DMF

b) H_2 ，Pd/C，EtOH

c) 1-(三甲氧基甲基)苯，甲苯

d) TFA/DCM

流程 26：胺核心 A-i-j 之製備：



a) 2,4-二甲氧基苯甲胺，TMSCN

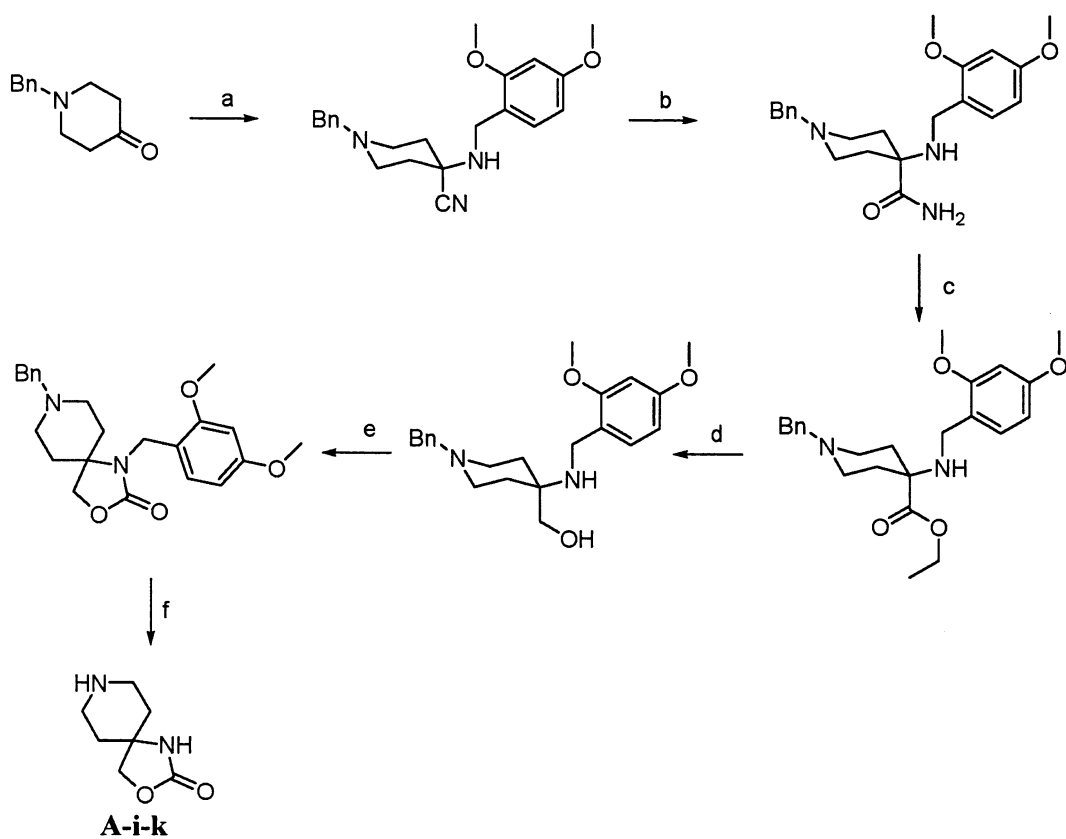
b) H_2 ，Rh/氧化鋁

c) CDI

d) TFA/DCM

e) H_2 ，Pd/C

流程 27：胺核心 A-i-k 之製備：



a) 2,4-二甲氧基苯甲胺，TMSCN

b) H_2SO_4

c) 1) KOH

2) H_2SO_4 ，KOH

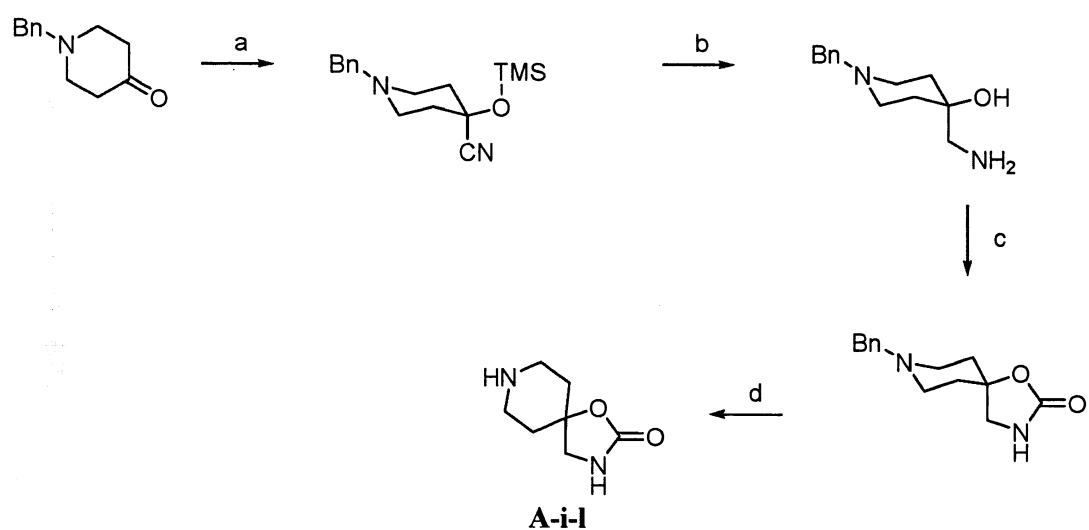
d) LiAlH_4

e) CDI

f) 1) TFA/DCM

2) H_2 ，Pd/C

流程 28：胺核心 A-i-l 之製備：



a) TMSCN

b) LiAlH_4

c) COCl_2

d) 1) TFA/DCM

2) H_2 ，Pd/C

胺核心 A-i-a 可根據 WO2005097795 中所揭示之方法製備。胺核心 A-ii-a 可根據 US2006293281 中所揭示之方法製備。

備。稠合6員環為吡啶基的胺核心A-ii-a可根據WO 2007016087中所揭示之方法製備。胺核心A-v-b可根據WO 2006044504中所揭示之方法製備。胺核心A-v-i可根據WO 2006044504中所揭示之方法製備。呈鹽酸鹽之胺核心A-vi-b可根據WO 2005056550中所揭示之方法製備。胺核心A-vi-d可根據*Chem. Pharm. Bull.*, 34 (5), 第1907-1916頁(1986)中所揭示之方法製備。胺核心A-vi-e可為市售的。胺核心A-v-h可根據WO2007016087中所揭示之方法製備。本文流程、實驗或參考文獻中未描述之其他胺核心可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

亦應瞭解，本發明之某些化合物可作為游離形式存在以供處理，或若適當則作為其醫藥學上可接受之衍生物存在。根據本發明，醫藥學上可接受之衍生物包括(但不限於)：醫藥學上可接受之鹽、酯、該等酯之鹽，或任何其他投與有需要之患者後能夠直接或間接形成如本文中所述之化合物或其代謝物或殘餘物的加合物或衍生物。

如本文中所使用，術語"醫藥學上可接受之鹽"係指在正確醫療判斷範圍內適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似方面且與合理益處/風險比相對應的彼等鹽。"醫藥學上可接受之鹽"意謂本發明化合物之任何無毒鹽或本發明化合物之酯之鹽，其投與受者後能夠直接或間接形成本發明化合物或其活性代謝物或殘餘物。如本文中所使用，術語"其活性代謝物或殘餘物"意謂其代謝物或殘餘物亦為CGRP之拮抗劑。

此項技術中已熟知醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，S.M. Berge等人於*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳述醫藥學上可接受之鹽，其以引用方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括由適當無機及有機酸及鹼所衍生之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)或使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)所形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、灑石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。由適當鹼衍生之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦涵蓋本文所揭示化合物之任何含鹼性氮基團之季銨化反應。水

溶性或油溶性或可分散性產物可藉由該季銨化反應獲得。典型鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。若適當，則其他醫藥學上可接受之鹽包括使用平衡離子(諸如鹵離子、氫氧根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)所形成之無毒性銨、季銨及胺陽離子。

如上所述，本發明之醫藥學上可接受之組合物另外包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文中所使用，其包括適於所要特定劑型的溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物之任何及所有。Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物的各種載劑及其已知的製備技術。除非任何習知載劑介質與本發明化合物不相容，諸如與醫藥學上可接受之組合物之其他任何成分以有害方式產生任何非所要生物效應或相互作用，否則其用途涵蓋於本發明之範圍內。可用作醫藥學上可接受之載劑之物質的某些實例包括(但不限於)：離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；聚丙烯酸鹽；蠟；聚乙

烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素鈉及乙酸纖維素鈉；黃蓍粉；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及十二烷酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒相容性潤滑劑，諸如十二烷基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、脫模劑、包覆劑、甜味劑、調味劑及芳香劑，防腐劑及抗氧化劑亦可根據配方師之判斷而存在於組合物中。

視所治療感染之嚴重程度而定，本發明之醫藥學上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏劑或滴劑)、經頰(如經口或經鼻噴霧)或類似方式投與人類及其他動物。在某些實施例中，本發明之化合物可以每日每公斤受檢者體重約0.01 mg至約50 mg且較佳約1 mg至約25 mg之劑量水準經口或非經腸投藥一或多次，以獲得所要治療效果。

適於經口投藥之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異

丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、種子油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑根據已知技術加以調配。無菌可注射製劑亦可為可接受之無毒非經腸稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油通常用作溶劑或懸浮介質。為此，可使用任何溫和固定油，包括合成性甘油單酯或甘油二酯。此外，可使用諸如油酸之脂肪酸製備可注射劑。

可注射調配物可如下滅菌：例如經滯留細菌之過濾器過濾來滅菌，或藉由合併使用前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。

為延長本發明化合物之效果，通常需要減緩皮下或肌內注射之化合物的吸收。此舉可藉由利用具有不良水溶性之晶體或非晶形物質之液體懸浮液來完成。接著化合物之吸收率視其溶解速率而定，此又視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非

經腸投與化合物形式之延遲吸收。可注射儲槽形式藉由以生物可降解性聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)形成化合物之微囊基質來形成。化合物釋放速率視化合物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定可加以控制。其他生物可降解性聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦藉由將化合物捕集於與身體組織相容之微脂粒或微乳液中來製備。

適於經直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，栓劑可藉由將本發明化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔內融化而釋放出活性化合物。

適於經口投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物係與至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收加速劑，諸如季銨化合物；g)濕潤劑，諸如十六烷醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基

硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

亦可使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可用包衣及外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)製備。其視情況可含有遮光劑且亦可具有使得其視情況僅在或優先在腸道某部分中以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包封組成之實例包括聚合物及蠟。亦可使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

亦可利用如上所述之一或多種賦形劑使活性化合物為微囊密封之形式。錠劑、糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可用包衣及外殼(諸如腸溶衣、釋放控制型包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)製備。在該等固體劑型中，可使活性化合物與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。按照慣例，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該等劑型亦可包含緩衝劑。其視情況可含有遮光劑且亦可具有使得其視情況僅在或優先在腸道某部分中以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包封組成之實例包括聚合物及蠟。

適於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏劑、膏劑、乳膏劑、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。將活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑如所需加以混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範圍內。此外，本發明涵蓋經皮貼片之使用，其額外優勢為可使化合物控制傳遞至身體。該等劑型係藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿越皮膚之通量。吸收速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來加以控制。

亦應瞭解，本發明化合物及醫藥學上可接受之組合物可用於組合治療，亦即該等化合物及醫藥學上可接受之組合物可與其他一或多種所要治療劑或醫療程序同時或在其之前或之後投藥。用於組合方案中之特定治療(治療劑或程序)組合應考量所要治療劑及/或程序之相容性及欲獲得之所要治療效果。亦應瞭解，所用療法可針對同一病症達到所要效果(例如，本發明化合物可與用於治療相同病症之另一藥劑同時投藥)，或其可達到不同效果(例如，控制任何副作用)。如本文中所使用，其他常用於治療或預防特定疾病或病狀之治療劑稱作"專用於所治療之疾病或病狀"。舉例而言，例示性其他治療劑包括(但不限於)：非鴉片樣止痛藥類(吲哚，諸如依託度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美汀(Tolmetin)；萘基烷酮，諸如萘丁美酮(Nabumetone)；昔康(oxicam)類，

諸如吡羅昔康(Piroxicam)；對胺基苯酚衍生物，諸如乙醯胺苯酚(Acetaminophen)；丙酸類，諸如非諾洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉(Naproxen sodium)、噁丙嗪(Oxaprozin)；水楊酸鹽類，諸如阿斯匹靈(Asprin)、三水楊酸膽鹼鎂、二氟尼柳(Diflunisal)；芬那酸(fenamate)類，諸如甲氯滅酸(meclofenamic acid)、甲滅酸(Mefenamic acid)；及吡唑，諸如苯丁唑酮(Phenylbutazone))；或鴉片樣物質(麻醉藥)促效劑類(諸如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左啡諾(Levorphanol)、派替啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡(Morphine)、氧可酮(Oxycodone)、氧嗎啡酮(Oxymorphone)、丙氧芬(Propoxyphene)、丁丙諾啡(Buprenorphine)、布托啡諾(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、納布啡(Nalbuphine)及噴他佐辛(Pentazocine))。此外，非藥物止痛方法可與本發明之一或多種化合物之投藥結合使用。舉例而言，亦可使用麻醉學(脊柱內輸注、神經阻滯)、神經外科學(CNS通道之神經松解術)、神經刺激(經皮膚電神經刺激、脊柱刺激)、物理治療(物理療法、矯形裝置、透熱療法)或心理學(認知方法-催眠術、生物反饋，或行為方法)方法。其他適當治療劑或方法一般描述於The Merck Manual，第17版，Mark H. Beers 及 Robert Berkow 編，Merck Research Laboratories, 1999以及食品與藥物管理局(Food and Drug

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

其他治療劑存在於本發明組合物中之量不超過通常以包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物所投藥之量。較佳地，其他治療劑在本發明所揭示之組合物中之量之範圍為彼藥劑通常存在於包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%。

本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物亦可併入適於塗覆可植入醫療器件的組合物中，可植入醫療器件諸如修復體、人工瓣膜、血管移植體、血管內支架及導管。因此在另一態樣中，本發明包括適於塗覆可植入器件的組合物，該組合物包含上文一般性描述及本文中各種類及各亞類之本發明化合物及適於塗覆該可植入器件之載劑。在又一態樣中，本發明包括塗有一種組合物的可植入器件，該組合物包含如上文一般性描述及本文中各種類及各亞類之本發明化合物以及適於塗覆該可植入器件之載劑。適當包衣及經塗佈可植入器件之一般製法描述於美國專利6,099,562；5,886,026及5,304,121中。該等包衣通常為生物相容性聚合物材料，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己酸內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯醋酸乙烯酯及其混合物。該等包衣視情況可由適當氟聚矽氧、多醣、聚乙二醇、磷脂或其組合進一步覆蓋以賦予組合物之控制釋放特性。

本發明之化合物適用於在需要該拮抗作用之患者(諸如

哺乳動物)中拮抗CGRP受體的方法，該方法包含投與有效量之化合物。本發明係關於本文中所揭示之化合物作為CGRP受體之拮抗劑的用途。除靈長類動物(尤其人類)外，其他各種哺乳動物可根據本發明之方法加以治療。

本發明之另一實施例係關於一種治療、控制、改善或減輕一患者之CGRP受體相關疾病或病症之風險的方法，該方法包含將治療有效量之化合物(其為CGRP受體之拮抗劑)投與該患者。

本發明另外係關於一種製備可拮抗人類及動物中之CGRP受體活性之藥物的方法，該方法包含將本發明之化合物與醫藥載劑或稀釋劑組合。

以該等方法治療之受檢者通常為需要拮抗CGRP受體活性的雄性或雌性哺乳動物，例如人類。術語"治療有效量"意謂正由研究員、獸醫、內科醫生或其他臨床醫師尋求之該化合物可誘發組織、系統、動物或人類之生物或醫療反應之量。如本文中所使用，術語"治療"係指治療及預防所提及病狀或所提及病狀之預防性療法，尤其對於易感染該疾病或病症之患者而言。

本發明化合物充當CGRP拮抗劑之能力使得其成為適用於人類及動物(但尤其人類)之CGRP相關病症的藥劑。

本發明化合物可用於治療、預防、改善、控制或減輕以下一或多種病狀或疾病之風險：頭痛；偏頭痛；叢集性頭痛；慢性緊張性頭痛；疼痛；慢性疼痛；神經原性炎症及炎症性疼痛；神經性疼痛；眼痛；牙痛；糖尿病；非胰島

素依賴性糖尿病；血管病症；炎症；關節炎；支氣管反應性過度、哮喘；休克；敗血症；鴉片劑戒斷症候群；嗎啡耐受症；男女潮熱；過敏性皮炎；腦炎；腦外傷；癲癇症；神經變性疾病；皮膚疾病；神經原性皮膚赤紅、皮膚玫瑰色及紅疹；耳鳴；炎症性腸病、大腸急躁症、膀胱炎；及其他藉由拮抗CGRP受體可治療或預防之病狀。其中急性治療或預防性治療頭痛(包括偏頭痛及叢集性頭痛)尤其重要。

本發明化合物另外適用於預防、治療、控制、改善或減輕本文中所述之疾病、病症及病狀之風險的方法中。

本發明化合物另外適合與其他藥劑組合用於預防、治療、控制、改善或減輕上述疾病、病症及病狀之風險的方法中。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療、預防、控制、改善或減輕疾病或病狀之風險，其中式I化合物或其他藥物對該等疾病或病狀具有效用，其中藥物組合總體上比單獨藥物更安全或更有效。該(等)其他藥物可藉由常用投藥途徑且以常用量與式I化合物同時或依序投藥。當式I化合物與一或多種其他藥物同時使用時，含有該等其他藥物及式I化合物之單位劑型之醫藥組合物較佳。然而，組合療法亦可包括將式I化合物及一或多種其他藥物按照不同交疊進程投藥之療法。本發明亦涵蓋，當與一或多種其他活性成分組合使用時，本發明化合物及其他活性成分可以比每一者單獨使用時之劑量低之劑量使

用。因此，本發明之醫藥組合物包括除式I化合物外亦含有一或多種其他活性成分的彼等組合物。

舉例而言，本發明化合物可配合以下藥劑使用：消炎藥或止痛劑或防偏頭痛劑，諸如麥角胺(ergotamine)或5-HT.sub.1促效劑，尤其5-HT.sub.1B/1D促效劑，例如舒馬曲坦(sumatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、佐米曲坦(zolmitriptan)、依來曲坦(eltriptan)、阿莫曲坦(almotriptan)、夫羅曲坦(frovatriptan)、達尼曲坦(donitriptan)及利紮曲坦(rizatriptan)；環加氧酶抑制劑，諸如選擇性環加氧酶-2抑制劑，例如羅非考昔(rofecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、塞來考昔(celecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或帕瑞考昔(paracoxib)；非類固醇消炎劑或細胞激素抑制性消炎劑，例如配合以下化合物，諸如阿斯匹靈、布洛芬、酮洛芬、非諾洛芬、萘普生、吲哚美辛、舒林酸、美洛昔康(meloxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、酮洛來克(ketorolac)、依託度酸、甲滅酸、甲氯滅酸、氟滅酸(flufenamic acid)、托滅酸(tolfenamic acid)、雙氯芬酸(diclofenac)、噁丙嗪、阿紮丙脞(apazone)、尼美舒利(nimesulide)、萘丁美酮(nabumetone)、替尼達普(tenidap)、依那西普(etanercept)、托美汀(tolmetin)、苯丁唑酮、羥保泰松(oxyphenbutazone)、二氟尼柳、雙水楊酸酯(salsalate)、奧沙拉秦(olsalazine)或柳氮磺胺吡啶

(sulfasalazine)及其類似物；或類固醇止痛藥。類似地，本發明化合物可與止痛藥共同投藥，止痛藥諸如乙醯胺苯酚、非那西汀(phenacetin)、可待因、芬太尼(fentanyl)、舒芬太尼(sufentanil)、美沙酮、乙醯美沙酮(acetyl methadol)、丁丙諾啡(buprenorphine)或嗎啡。

此外，本發明化合物可與以下藥劑共同使用：介白素抑制劑，諸如介白素-1抑制劑；NK-1受體拮抗劑，例如阿瑞匹坦(aprepitant)；NMDA拮抗劑；NR2B拮抗劑；緩激肽-1受體拮抗劑；腺苷A1受體促效劑；鈉通道阻斷劑，例如拉莫三嗪(lamotrigine)；鴉片促效劑，諸如左旋乙醯美沙酮(levomethadyl acetate)或乙酸美沙多(methadyl acetate)；脂氧合酶抑制劑，諸如5-脂氧合酶之抑制劑； α 受體拮抗劑，例如吲哚哌胺(indoramin)； α 受體促效劑；類香草素受體拮抗劑；mGluR5促效劑、拮抗劑或增效劑；GABA A受體調節劑，例如乙醯高牛磺酸鈣(acamprosate calcium)；煙鹼拮抗劑或促效劑，包括煙鹼；葷毒鹼促效劑或拮抗劑；選擇性血清素再攝取抑制劑，例如費洛克汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、度洛西汀(duloxetine)、依他普侖(escitalopram)或西酞普蘭(citalopram)；三環抗抑鬱藥，例如阿密曲替林(amtiripityline)、多塞平(doxepin)、普羅替林(protipityline)、地昔帕明(desipramine)、曲米帕明(trimipramine)或米帕明(imipramine)；白細胞三烯拮抗劑，例如孟魯司特(montelukast)或紮魯司特(zafirlukast)；

氧化氮之抑制劑或氧化氮合成抑制劑。

本發明化合物亦可與以下藥劑結合使用：麥角生物鹼，例如麥角胺(ergotamine)、麥角新鹼(ergonovine)、麥角新鹼、甲基麥角新鹼(methylergonovine)、甲麥角林(metergoline)、甲磺酸麥角鹼(ergoloid mesylate)、二氫麥角胺(dihydroergotamine)、二氫麥角柯寧鹼(dihydroergocornine)、二氫麥角克鹼(dihydroergocristine)、二氫麥角隱亭(dihydroergocryptine)、二氫-I-麥角隱亭(dihydro-I-ergocryptine)、二氫- θ -麥角隱亭(dihydro-.theta.-ergocryptine)、麥角毒鹼(ergotoxine)、麥角柯寧鹼(ergocornine)、麥角克鹼(ergocristine)、麥角隱亭(ergocryptine)、I-麥角隱亭(I-ergocryptine)、 θ -麥角隱亭(.theta.-ergocryptine)、麥角生鹼(ergosine)、麥角甾烷(ergostane)、溴麥角環肽(bromocriptine)或美西麥角(methysergide)。

此外，本發明化合物可與以下藥劑結合使用： β -腎上腺素拮抗劑，諸如噻嗎洛爾(timolol)、普萘洛爾(propanolol)、阿替洛爾(atenolol)或納多洛爾(nadolol)及其類似藥劑；MAO抑制劑，例如苯乙肼(phenelzine)；鈣離子通道阻斷劑，例如氟桂嗪(flunarizine)、尼莫地平(nimodipine)、洛美利嗪(lomerizine)、維拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)或加巴噴丁(gabapentin)；神經安定藥，諸如奧氮平(olanzapine)及喹硫平(quetiapine)；抗驚厥

藥，諸如妥比那梅(topiramate)、唑尼沙胺(zonisamide)、托拉博沙(tonabersat)、卡拉博沙(carabersat)或雙丙戊酸鈉(divalproex sodium)；血管緊張素II拮抗劑，例如洛沙坦(losartan)及坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)；血管緊張素轉化酶抑制劑，諸如賴諾普利(lisinopril)；或A型肉毒桿菌毒素。

本發明化合物可與以下藥劑結合使用：增效劑，諸如咖啡鹼(caffeine)、H₂-拮抗劑、聚二甲矽氧烷(simethicone)、氫氧化鋁或氫氧化鎂；解充血藥，諸如苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、假麻黃鹼(pseudoephedrine)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、腎上腺素、萘唑啉(naphazoline)、賽洛唑啉(xylometazoline)、環己丙甲胺(propylhexedrine)或左旋脫氧麻黃素(levo-desoxy-ephedrine)；止咳藥，諸如可待因、氫可酮(hydrocodone)、卡臘米芬(caramiphen)、維靜寧(carbetapentane)或右甲嗎喃(dextromethorphan)；利尿劑；促動力劑，諸如甲氧氯普胺(metoclopramide)或多潘立酮(domperidone)；及鎮靜性或非鎮靜性抗組織胺。

在一尤其較佳實施例中，本發明化合物與以下藥劑結合使用：防偏頭痛劑，諸如麥角胺；5-HT_{1B/1D}促效劑，尤其5-HT_{1B/1D}促效劑，詳言之，舒馬曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依來曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦、達尼曲坦及利紫曲坦；及環加氧酶抑制劑，諸如選擇性環加氧酶-2抑制劑，詳言之，羅非考昔、依託考昔、塞來考昔、

美洛昔康、伐地考昔或帕瑞考昔。

上述組合不僅包括本發明化合物與另一活性化合物之組合，而且包括與兩種或兩種以上其他活性化合物之組合。同樣，本發明化合物可與用於預防、治療、控制、改善或減輕本發明化合物所適用之疾病或病狀之風險的其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由常用途徑且以常用量、與本發明化合物同時或依序投藥。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，除本發明化合物外亦含有該等其他藥物之醫藥組合物較佳。因此，本發明之醫藥組合物包括除本發明化合物外亦含有一或多種其他活性成分的彼等組合物。

本發明化合物與其他活性成分之化合物重量比可變且視各成分之有效劑量而定。通常應使用各有效成分之有效劑量。因此，例如當本發明化合物與另一藥劑組合時，本發明化合物與其他藥劑之重量比通常在約1000:1至約1:1000或約200:1至約1:200之範圍內。本發明化合物與其他活性成分之組合通常亦在上述範圍內，但在各種情況下應使用各活性成分之有效劑量。

在該等組合中，本發明化合物與其他活性劑可分開或聯合投藥。此外，一種成分可在其他藥劑投與之前、同時或之後且經由相同或不同的投藥途徑投藥。

本發明化合物可經口、非經腸(例如肌內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、藉由吸入噴霧、經鼻、陰道、直腸、舌下或局部投藥途徑投

藥，且可單獨或共同調配成含有適於各種投藥途徑之醫藥學上可接受之習知無毒載劑、佐劑及媒劑的適當單位劑量調配物。除治療溫血動物外，本發明化合物對人類使用亦有效。

為更透徹瞭解本文中所述之本發明而闡述以下實例。應瞭解該等實例僅為說明性目的且不應視為以任何方式限制本發明。

實例

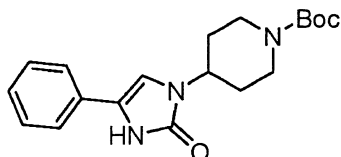
通用 LC/MS 方法

LC/MS 數據使用以下各物獲得：PE Sciex API-150-EX LC/MS，Shimadzu LC-8A 泵，Gilson 215 自動取樣器，Gilson 819 注射模組，3.0 mL/min 流速，10-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA) 梯度，Phenomenex Luna 5u C18 柱 (50×4.60 mm)，Shimadzu SPD-10A UV/Vis 偵測器，Cedex 75 ELSD 偵測器。

分離非對映體混合物之質譜方法：

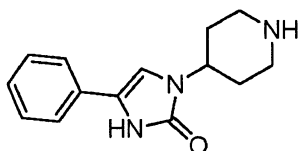
使用 Gilson 322 泵、Gilson 215 液體處理器、Gilson 819 注射模組，利用半製備型 Gilson HPLC 純化本發明之各種非對映體混合物。使用 Gilson 156 UV/Vis 偵測器監測，在 Agilent Zorbax, SB-C18 柱 (21.2×100 mm, 5 μm) 上使用 20-70% CH₃CN (0.1% TFA)/H₂O (0.1% TFA) 之梯度，流速為 15.0 mL/min。

4-(1,2-二氫-2-側氧基-5-苯基咪唑-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



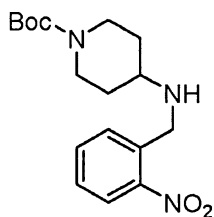
如 J. Med. Med. Chem., 2005, 48, 5921 中所述合成 4-(1,2-二氫-2-側氧基-5-苯基咪唑-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。經 1 小時將 2-溴-1-苯乙酮 (5 g, 25 mmol) 於 DCM (10 ml) 中之溶液逐滴添加至 4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (6 g, 30 mmol) 與 DIPEA (9.84 ml, 57.5 mmol) 於 DCM (50 ml) 中之經攪拌溶液中，接著將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加氰酸鈉 (3.41 g, 52.5 mmol)，接著將反應混合物冷卻至 0°C，用乙酸使 pH 值為 pH 4，且將反應混合物在 0°C 至室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中且用 DCM 萃取 (3 次)。將有機物組合，用水 (3 次)、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 且蒸乾。將殘餘物用醚濕磨，過濾且將固體用醚洗滌以得到淺黃色固體 (4.04 g, 47%)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=344; t_R=3.01。

5-苯基-3-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



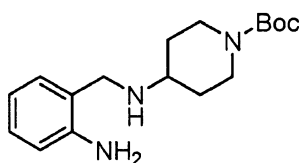
將 TFA (4 ml) 添加至 4-(1,2-二氫-2-側氧基-5-苯基咪唑-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (4 g) 於 DCM (20 ml) 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。蒸發得到所要產物之 TFA 鹽 (定量)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=244; t_R=1.06。

4-(2-硝基苄基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



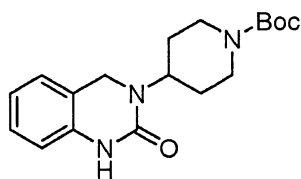
將 1-(溴甲基)-2-硝基苯 (13.2 g, 61 mmol) 於 DCM (60 ml) 中之溶液逐滴添加至 4-氨基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (14.6 g, 73 mmol) 與 TEA (13.4 ml, 91 mmol) 於 DCM (100 ml) 中之溶液中，接著將反應混合物再攪拌 16 小時。接著將反應混合物倒入水中，且將各層分離。接著用 DCM 萃取水層 (2 次)。將有機層組合，用水 (2 次)、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且蒸乾。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且經由二氧化矽大塞過濾。將二氧化矽用 EtOAc 洗滌直至 TLC 分析展示無其他物質溶離為止。蒸發得到橙色油狀產物 (24 g, 74%)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z ($M+H$)⁺ (觀測值) = 336; t_R = 2.23。

4-(2-氨基苄基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



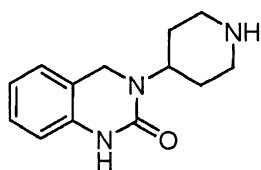
將 4-(2-硝基苄基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (24 g, 71.6 mmol) 於 MeOH (150 ml) 中之溶液在氫氣氛下攪拌 24 小時。將反應混合物過濾且蒸發以得到粗胺，粗胺無需進一步純化便可使用。

4-(1,2-二氫-2-側氧基喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



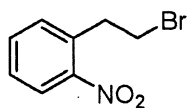
經1小時將CDI(7.7 g, 47.5 mmol)於1:1 DCM:THF (100 ml)中之溶液逐滴添加至4-(2-硝基苄基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(13.2g, 43.2 mmol)於THF (400 ml)中之溶液中，接著將反應混合物再攪拌16小時。將反應混合物蒸發以得到油，當用EtOAc處理該油時，可使所要產物沈澱。將沈澱物用冷EtOAc洗滌且乾燥以得到黃色固體(3.5 g)。LC/MS(10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=332 ; t_R=3.01。

3,4-二氫-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮



將TFA(15 ml)添加至4-(1,2-二氫-2-側氧基喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.5 g, 10.6 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物蒸發，接著與EtOH共蒸發(2次)，以得到所要產物之TFA鹽(定量)。LC/MS (10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=232 ; t_R=0.38。

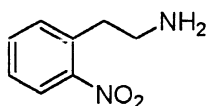
1-(2-溴乙基)-2-硝基苯



在0℃下將CBr₄(49.5 g, 150 mmol)逐份添加至1-(2-羥乙

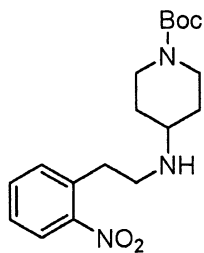
基)-2-硝基苯(21 ml, 150 mmol)與三苯基磷(39.2 g, 150 mmol)於DCM (400 ml)中之溶液中，且將反應混合物在0℃至室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用飽和Na₂CO₃水溶液中止，將各層分離且將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且蒸乾。將殘餘物用EtOAc處理且將所沈澱之Ph₃O過濾且將溶劑移除。將此舉重複兩次以上。柱層析(0%至10% EtOAc於Hx中)純化得到油，靜置固化。

2-(2-硝基苯基)乙胺



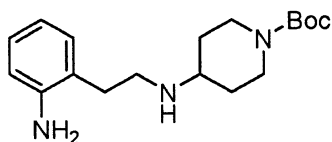
將NaN₃(6 g, 91.6 mmol)於水(20 ml)中之溶液添加至1-(2-溴乙基)-2-硝基苯(6.96 g, 30.5 mmol)於CH₃CN中之溶液中，且將反應混合物回流20小時。將溶液冷卻且用DCM萃取(3次)。將有機物組合，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且蒸乾。將殘餘物溶解於甲苯(160 ml)中，且向其中添加PPh₃ (8 g, 30.5 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將溶劑蒸乾，且在100℃下將殘餘物用乙酸(30 ml)及乙酸(30 ml)中之48% HBr處理1小時。將反應混合物冷卻，濃縮且用DCM萃取。用NaOH(水溶液)使水溶液pH值為約10，且用EtOAc萃取(3次)。將有機物組合，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且蒸乾(4.2 g)。

4-(2-硝基苯乙胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



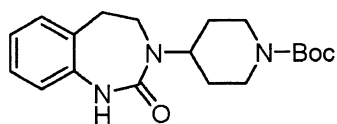
藉由添加乙酸，使2-(2-硝基苯基)乙胺(4 g, 24 mmol)與4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.8 g, 24 mmol)於MeOH (48 ml)中之經攪拌溶液pH值為5。添加NaBH₃CN (2.3 g, 36 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將溶劑蒸發且將殘餘物溶解於EtOAc及飽和Na₂CO₃水溶液中。將各層分離，且將有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且蒸乾。藉由柱層析(0%至7% MeOH於DCM中)純化得到所要產物。LC/MS (10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=350; *t_R*=2.22。

4-(2-氨基苯乙胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



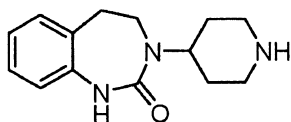
將10% Pd/C (1.05 g)添加至4-(2-硝基苯乙胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(10.5 g)於EtOH (180 ml)中之溶液中，且將反應混合物在室溫下、在H₂氣氛下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且將所得溶液蒸乾，得到所要產物(9.6 g)。LC/MS (10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=320; *t_R*=2.06。

4-(1,2,4,5-四氫-2-側氧基苯并[d][1,3]二氮呋-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



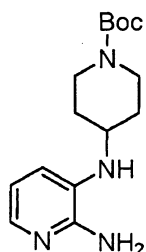
將 CDI (4.86 g, 30 mmol) 逐份添加至 4-(2-氨基苯乙胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (6.9 g, 30 mmol) 於 DMF (110 ml) 中之溶液中，接著將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將有機物組合，用水、鹽水洗滌且蒸乾，以得到所要產物。LC/MS (10% 至 99%): M/Z ($M+H$)⁺(觀測值)=346 ; t_R =3.24。

4,5-二氫-3-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]二氮呋-2(3H)-酮



將 TFA (5 ml) 添加至 4-(1,2,4,5-四氫-2-側氧基苯并[d][1,3]二氮呋-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (10 g, 2.89 mmol) 於 DCM (5 ml) 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物蒸發，接著與 EtOH 共蒸發 (2 次)，以得到所要產物之 TFA 鹽 (定量)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z ($M+H$)⁺(觀測值)=246 ; t_R =1.75。

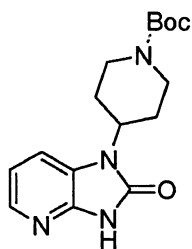
4-(2-氨基吡啶-3-基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (5.75 g, 28.8 mmol) 添加至 2,3-二氨基吡啶 (3.0 g, 27.5 mmol) 於 DCE (45 ml) 中之

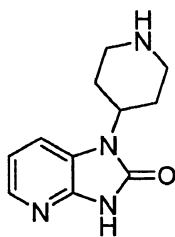
溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，隨後逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8.7 g, 41.7 mmol)，且在室溫下繼續攪拌直至藉由 LCMS 判斷反應完成為止。將反應用 5% NaOH 中止，將各層分離且將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥。蒸發得到褐色固體狀之所要產物 (4.96 g)。LC/MS (10%至99%): M/Z ($M+H$)⁺(觀測值)=293 ; t_R =2.31。

4-(2,3-二氫-2-側氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



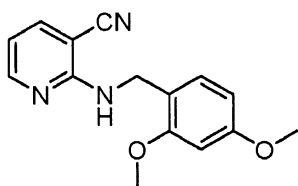
在室溫下將 CDI (4.2 g, 25.7 mmol) 逐份添加至 4-(2-氨基吡啶-3-基氨基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (3.0 g, 10.3 mmol) 於 CH_3CN (206 ml) 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物蒸乾且將殘餘物溶解於 DCM 及水中。將各層分離，且將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 且蒸乾。藉由柱層析 (1-10% MeOH 於 DCM 中) 純化，得到米色固體狀之所要固體 (3.55 g)。LC/MS (10%至99%): M/Z ($M+H$)⁺(觀測值)=319 ; t_R =2.31。

1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮



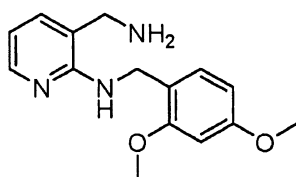
將 4-(2,3-二氫-2-側氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (3.39 g, 10.7 mmol) 於 2 N HCl 之 Et₂O (20 ml) 中之溶液在 0°C 至室溫下攪拌 2 小時。將溶劑蒸發且將殘餘物用 Et₂O 濕磨，用 Et₂O 洗滌且乾燥以得到所要產物之雙-HCl 鹽 (2.62 g)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=219 ; t_R=0.36。

2-(2,4-二甲氧基苄基胺基)吡啶-3-腈



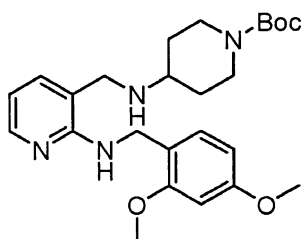
將 2,4-二甲氧基苯甲醛 (5.2 ml, 34.6 mmol) 及 TEA (4.8 ml, 34.6 mmol) 添加至 2-氯-3-氰基吡啶 (4.0 g, 28.9 mmol) 於 DMA (58 ml) 中之溶液中且將反應混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物倒入水中且用 Et₂O 萃取。將有機物組合，乾燥 (Na₂SO₄) 且蒸乾。柱層析 (0.5% 至 5% EtOAc (具有 0.1% TEA) 於 DCM 中) 得到所要產物。LC/MS (10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=270 ; t_R=3.05。

N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-(胺基甲基)吡啶-2-胺



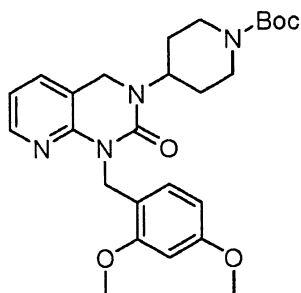
將 2-(2,4-二甲氧基苄基胺基)吡啶-3-甲腈 (0.55 g, 2.04 mmol) 與 LiAlH_4 (2.2 ml, 1 N, 4.4 mmol) 之溶液在室溫下攪拌直至藉由 LCMS 判斷反應完成為止。將反應用飽和 Na_2CO_3 水溶液中止且將各層分離。將有機層乾燥 (Na_2SO_4) 且減壓移除溶劑，得到所要產物，其無需進一步純化便可使用。LC/MS (10% 至 99%): M/Z ($M+H$)⁺ (觀測值) = 274 ; t_R = 0.28。

4-((2-(2,4-二甲氧基苄基胺基)吡啶-3-基)甲胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



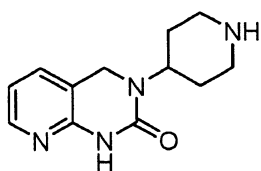
將 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.43 g, 2.04 mmol) 添加至 N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-(胺基甲基)吡啶-2-胺 (2.04 mmol) 與 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.41 g, 2.04 mmol) 於 DCE (8 ml) 與 AcOH (115 μL , 2.04 mmol) 中之經攪拌溶液中，且在室溫下攪拌反應物直至藉由 LCMS 判斷反應完成為止。將反應混合物用 DCM 及飽和 Na_2CO_3 水溶液稀釋，將各層分離且將有機層乾燥 (Na_2SO_4) 且蒸乾。藉由柱層析 (MeOH/DCM) 純化，得到所要產物 (0.64 g, 69%)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z ($M+H$)⁺ (觀測值) = 457 ; t_R = 2.19。

4-(1-(2,4-二甲氧基苄基)-1,2-二氫-2-側氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

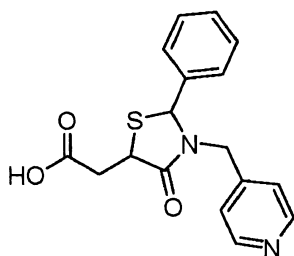


將 CDI (1.23 g, 7.6 mmol) 逐份添加至 4-((2-(2,4-二甲氧基苄基胺基)吡啶-3-基)甲胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (2.89 g, 6.33 mmol) 於 DMF (42 ml) 中之溶液中且將反應混合物在 120°C 下攪拌 2 小時。添加另一份 CDI (0.82 g) 且將反應混合物在 130°C 下攪拌 6 小時，接著在室溫下攪拌 16 小時。將反應物用水稀釋且用 DCM 萃取。將有機物組合，乾燥 (Na₂SO₄) 且蒸乾。藉由柱層析 (10 至 80% EtOAc 於 Hx 中) 純化，得到所要產物 (1.17 g)。LC/MS (10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=483 ; t_R=3.58。

3,4-二氫-3-(哌啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮



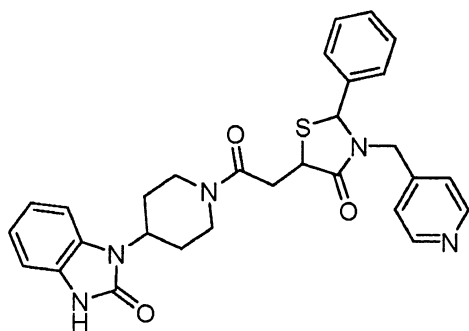
2-(4-側氧基-2-苯基-3-((吡啶-4-基)甲基)噻唑啶-5-基)乙酸



將具有 4 Å 分子篩之苯甲醛 (0.75 mmol, 79.6 mg) 與 2-(吡啶-4-基)乙胺 (97.3 mg, 0.9 mmol) 於 DMF (0.5 ml) 中之溶液

在 80℃ 下加熱 2 小時。添加 巯基丁二酸 (1.13 mmol, 168 mg) 於 DMF (0.2 ml) 中之溶液且將反應物在 80℃ 下再加熱 16 小時。將反應混合物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將有機層用 1 N HCl、水洗滌且蒸乾以得到所要產物，其無需進一步純化便可使用。LC/MS(10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺ (obs)=329 ; t_R=1.95。

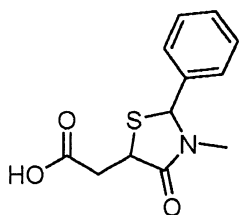
1-(1-(2-(4-側氧基-2-苯基-3-((吡啶-4-基)甲基)噻唑啉-5-基)乙醯基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(化合物 #45)



將 HATU (0.18 mmol, 68 mg) 添加至 2-(4-側氧基-2-苯基-3-((吡啶-4-基)甲基)噻唑啉-5-基)乙酸 (0.15 mmol, 49 mg)、1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (0.15 mmol, 33 mg) 及 D^IPEA (0.375 mmol, 65.3 μl) 於 4:1 CH₃CN:DMF(0.5 ml) 中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。藉由使用 10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA) 之製備型逆相 HPLC 純化得到標題化合物。LC/MS(10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=528.1 ; t_R=2.28。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (d, J=6.3 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 5H),

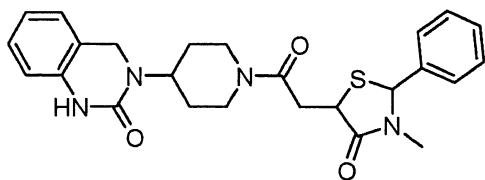
7.06-6.92 (m, 4H), 5.55-5.53 (m, 1H), 4.55 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.45 -4.42 (m, 3H), 4.07 (d, m, 2H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.88 (m, 2H) ppm。

2-(3-甲基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸



將具有 4 Å 分子篩之苯甲醛 (0.75 mmol, 79.6 mg) 及甲胺鹽酸鹽 (60.8 mg, 0.9 mmol) 於 DMF (0.5 ml) 中之溶液在 80°C 下加熱 2 小時。添加 巰基丁二酸 (1.13 mmol, 168 mg) 於 DMF (0.2 ml) 中之溶液且將反應物在 80°C 下再加熱 16 小時。將反應混合物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。將有機層用 1 N HCl、水洗滌且蒸乾以得到所要產物，其無需進一步純化便可使用。

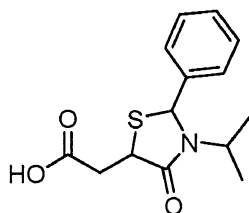
3,4-二氫-3-(1-(2-(3-甲基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙醯基)哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮(化合物 #273)



將 HATU (0.18 mmol, 68 mg) 添加至 2-(3-甲基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸 (0.2 mmol, 50 mg)、3,4-二氫-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮 TFA 鹽 (0.15 mmol, 49 mg) 及 D¹PEA (0.375 mmol, 65.3 μl) 於 4:1 CH₃CN:DMF (0.5 ml) 中

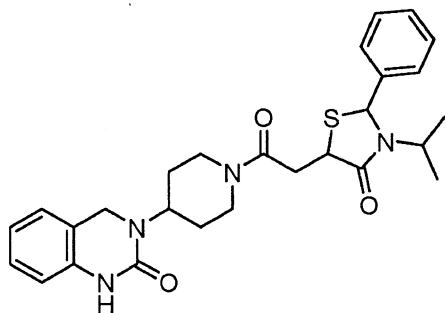
之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。藉由使用10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)之製備型逆相HPLC純化得到標題化合物。LC/MS (10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=465.5 ; t_R =2.18。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 (m, 5H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.61 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.46-5.41 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.26 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.89 -2.73 (m, 1H), 1.69 (m, 3H) ppm。

2-(3-異丙基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸



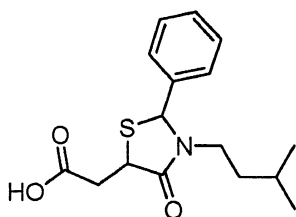
將具有4Å分子篩之苯甲醛(0.75 mmol, 79.6 mg)與異丙胺(53.1 mg, 0.9 mmol)於DMF (0.5 ml)中之溶液在80℃下加熱2小時。添加巰基丁二酸(1.13 mmol, 168 mg)於DMF (0.2 ml)中之溶液且將反應物在80℃下再加熱16小時。將反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。將有機層用1 N HCl、水洗滌且蒸乾以得到所要產物，其無需進一步純化便可使用。

3,4-二氫-3-(1-(2-(3-異丙基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙醯基)哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮(化合物#255)



將 HATU (0.18 mmol, 68 mg) 添加至 2-(3-異丙基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸 (0.2 mmol, 56 mg)、1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (0.15 mmol, 33 mg) 及 D¹PEA (0.375 mmol, 65.3 μ l) 於 4:1 CH₃CN:DMF (0.5 ml) 中之溶液在室溫下攪拌 16 小時。藉由使用 10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA) 之製備型逆相 HPLC 純化得到標題化合物。LC/MS (10% 至 99%): M/Z (M+H)⁺ (觀測值) = 493.5 ; t_R = 3.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.20 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 3H), 0.94 (m, 3H)。

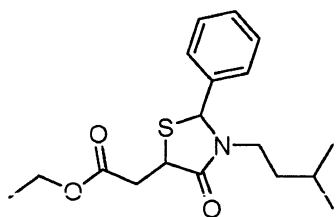
2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸



將苯甲醛 (5.06 ml, 50 mmol) 與異戊胺 (5.82 ml, 50

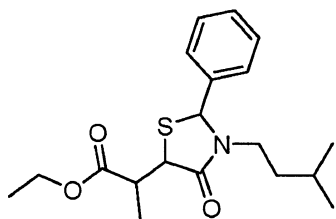
mmol)之溶液在80℃下攪拌2小時，隨後添加巰基丁二酸(7.51 g, 50 mmol)，且在80℃下再攪拌16小時。將反應混合物倒入水中且用EtOAc萃取。將有機物組合，乾燥且蒸乾。藉由柱層析(EtOAc/Hx)純化得到黃色油狀所要產物(11.3 g)。

2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸乙酯



將2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸(2.2 g, 7.2 mmol)於EtOH (20 ml)及H₂SO₄ (1 ml)中之溶液回流16小時。將溶液蒸乾且將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和Na₂CO₃水溶液(3次)、鹽水洗滌且蒸發以得到油狀所要產物。

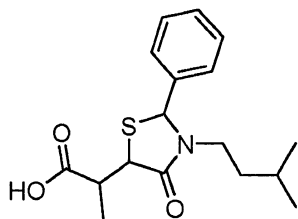
2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)丙酸乙酯



在0℃下將LiHMDS (0.28 ml, 1 N, 0.28 mmol)逐滴添加至2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)乙酸乙酯(84 mg, 0.25 mmol)於THF中之經攪拌溶液中且將反應混合物在0℃至室溫下攪拌16小時。將反應混合物倒入1 N HCl中且用EtOAc萃取(4次)。將有機物組合，乾燥(MgSO₄)且蒸

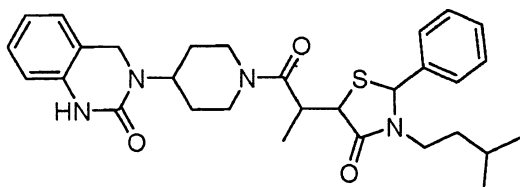
乾。藉由製備型 TLC (7:1 ; Hx:EtOAc) 純化得到油狀所要產物 (12 mg)。

2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)丙酸



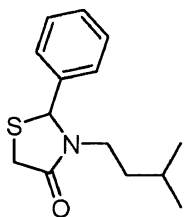
將 2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)丙酸 (12 mg, 0.034 mmol) 與 NaOH 水溶液 (0.068 ml, 1 N, 0.068 mmol) 於 MeOH (0.2 ml) 中之溶液在 60°C 下攪拌 16 小時。將溶液用 1 N HCl (0.068 ml, 1 N) 中和，移除溶劑，且粗產物無需進一步純化便可使用。

3-(1-(2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)丙醯基)-哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮 (化合物 #156)



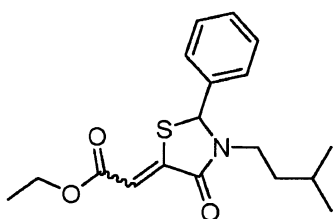
將 HATU (17 mg, 0.044 mmol) 添加至 2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基噻唑啉-5-基)丙酸 (11 mg, 0.034 mmol)、3,4-二氫-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮 TFA (17 mg, 0.051 mmol) 及 DIPEA (24 μ l, 0.14 mmol) 於 DMF (0.2 ml) 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。藉由使用 10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA) 之製備型逆相 HPLC 純化得到標題化合物。

3-異戊基-2-苯基噻唑啉-4-酮



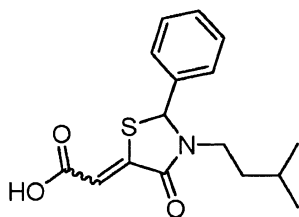
將異戊胺(0.58 ml, 5 mmol)、苯甲醛(1 ml, 10 mmol)及巯基乙酸(1.05 ml, 15 mmol)於THF (7 ml)中之溶液在75℃下攪拌16小時。將RM倒入水中且用EtOAc萃取(3次)。將有機物組合，用1 N HCl (2次)、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且蒸乾。藉由柱層析(10-25% EtOAc於Hx中)純化得到油狀所要產物(1.07 g, 86%)。

2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基亞噻唑啉-5-基)乙酸乙酯



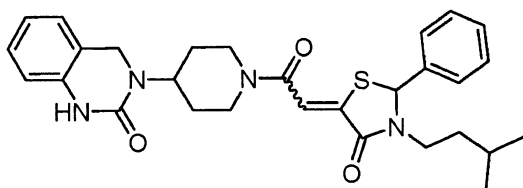
在-78℃下將LDA (1.1 ml, 約1 M於THF中；由nBuLi及二異丙胺新製成)添加至3-異戊基-2-苯基噻唑啉-4-酮(0.25 g, 1 mmol)於THF中之經攪拌溶液中且將反應混合物溫至室溫。添加乙醛酸乙酯(0.24 ml, 約50% w/v於甲苯中, 1.2 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物倒入1 N HCl中且用EtOAc萃取(3次)。將有機物組合，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且蒸乾。藉由柱層析(5至15% EtOAc於Hx中)純化得到油狀所要產物。

2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基亞噻唑啉-5-基)乙酸



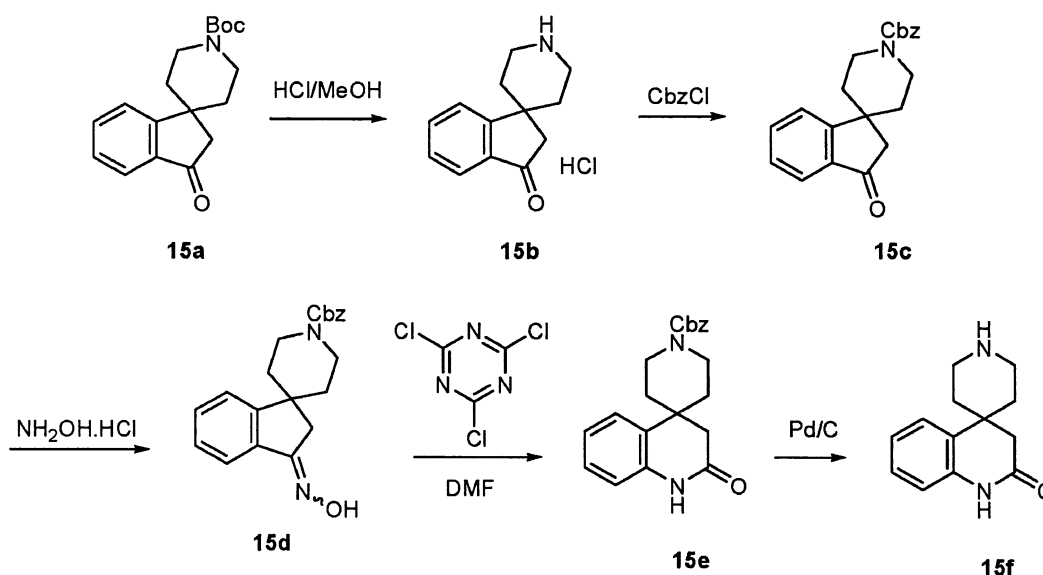
將2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基亞噻唑啉-5-基)乙酸乙酯 (0.031 g, 0.1 mmol)與NaOH水溶液(0.3 ml, 1 N)於MeOH中之溶液在40℃下攪拌2小時。添加HCl (0.5 ml, 1 N)且將MeOH蒸發。添加水及EtOAc且將各層分離。用EtOAc萃取水層(2次)，將所有有機層組合，乾燥(MgSO₄)且蒸乾以得到橙色油狀所要產物(11 mg, 36%)。

3,4-二氫-3-(1-(2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基亞噻唑啉-5-基)乙醯基)哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮



將HATU (16 mg, 0.043 mmol)添加至2-(3-異戊基-4-側氧基-2-苯基亞噻唑啉-5-基)乙酸(11 mg, 0.036 mmol)、3,4-二氫-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮TFA (18 mg, 0.054 mmol)及DⁱPEA (22 μl, 0.14 mmol)於DMF(0.2 ml)中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌16小時。藉由使用10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)之製備型逆相HPLC純化得到標題化合物。

製備A：1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-2'(3'H)-酮之合成



將 3-側氧基-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (20 g, 66.4 mmol) 與 MeOH/HCl (2.5 mol/L, 100 mL) 之混合物攪拌隔夜。蒸發後，藉由石油醚洗滌殘餘物以得到螺[茚-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮鹽酸鹽 (15.4 g, 97.6%)。

在 0°C 下將 Cbz-Cl (4.66 g, 27.33 mmol) 逐滴添加至螺[茚-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮鹽酸鹽 (5.0 g, 24.84 mmol) 與 Et₃N (7.54 g, 74.53 mmol) 於 CH₂Cl₂ (50 mL) 中之溶液中。將反應物溫至室溫且攪拌隔夜。將沈澱物過濾，用 Et₂O 洗滌且乾燥以得到 3-側氧基-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯 (6.1 g, 產率 99%)。

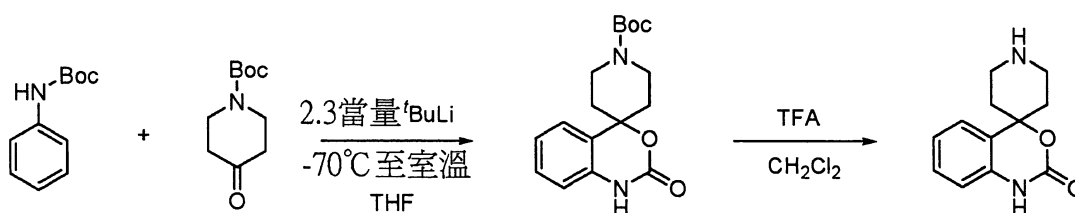
將 3-側氧基-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯 (3 g, 10.3 mmol) 於含有 NH₂OH·HCl (1.43 g, 20.6 mmol) 及 NaOAc (1.52 g, 18.53 mmol) 之 EtOH (30 mL) 中之溶液在回流下加熱 1.5 小時。蒸發移除溶劑，且使殘餘物於 CH₂Cl₂ 與水之間分溶。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 3-(羥亞胺基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-

甲酸苄酯 (3.14 g, 產率 99%), 其可直接用於下一步驟中。

在維持於 25°C 之情況下, 將 2,4,6-三氯-[1,3,5]-三嗪 (1.32 g, 7.16 mmol) 添加至 DMF (9.6 mL) 中。由 TLC 監控反應直至 TCT 耗盡為止。接著添加 DMF (17 mL) 中之 3-(羥亞胺基)-2,3-二氫螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯 (1.6 g, 4.77 mmol)。添加後, 將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水。用 EtOAc 萃取混合物。將經組合之有機層用飽和 Na₂CO₃ 洗滌, 再用 1 N HCl 及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以獲得 2'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1-甲酸苄酯 (260 mg, 產率 16%)。

將 2'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1-甲酸苄酯 (1.2 g, 3.4 mmol) 與 Pd/C (200 mg) 於 MeOH (20 mL) 中之混合物在室溫下、在大氣壓下氫化 3 h。將催化劑過濾且減壓濃縮濾液。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化兩次以得到作為 TFA 鹽之 1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-2'(3'H)-酮 (110 mg, 11%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.29-7.45 (m, 3 H), 3.45 (d, *J*=12.3 Hz, 2 H), 3.20 (t, *J*=12.3 Hz, 2 H), 2.96 (s, 2 H), 2.10-2.21 (m, 2 H), 1.70 (d, *J*=14.1 Hz, 2 H)。MS (ESI) *m/z* 217.06 [M+H]⁺。

製備 B: 螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,4'-哌啶]-2(1H)-酮之合成

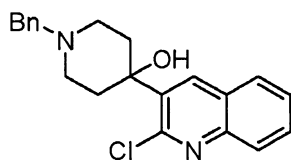


將 N-Boc-苯胺 (16.12 g, 83.4 mmol) 溶於無水四氫呋喃 (120 mL) 中且冷卻至 -70°C 。在 -70°C 下在氮氣氛下，向此溶液中逐滴添加第三丁基鋰於戊烷 (110 mL, 187 mmol) 中之 1.7 M 溶液。在 -70°C 下 30 分鐘後，將溶液溫至 -20°C ，且在彼溫度下維持 2 小時。再將溶液冷卻至 -70°C 且用 N-Boc-4-哌啶酮 (15.98 g, 80.2 mmol) 於無水四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液逐滴處理。將溶液緩慢溫至室溫，用第三丁醇鉀 (25 mg) 處理且在室溫下、在氮氣氛下攪拌隔夜。將溶液用乙醚 (300 mL) 稀釋，於冰水浴中冷卻且用 1.0 N HCl (水溶液) 調整至 pH 7。將各層分離且將水層用乙醚 (100 mL) 萃取一次。將彙集之有機層用 H_2O 及飽和鹽水洗滌，接著經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。減壓濃縮濾液以得到 39.09 g 淺黃色黏油狀粗產物。將粗產物經由矽膠急驟層析 (25-50% 乙酸乙酯於己烷中) 純化以得到淺黃色固體狀 2-側氧基-1,2-二氫螺[苯并[d][1,3]噁嗪-4,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (8.687 g, 34% 產率)。LC/MS m/z 319.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，滯留時間 2.72 min (RP- C_{18} , 10-99% $\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%$ TFA); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (br s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.12 (br d, $J=9.9$ Hz, 2H), 3.36 (br t, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.13 (br d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

將 2-側氧基-1,2-二氫螺[苯并[d][1,3]噁嗪-4,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯 (6.71 g, 21.1 mmol) 溶於二氯甲烷 (50 mL) 中，用三氟乙酸 (20 mL) 處理且在室溫下攪拌 45 分鐘。將

反應物在減壓下濃縮，再溶於乙腈中且減壓下再濃縮。將粗 TFA 鹽於冰水浴中冷卻，溶於冰冷飽和鹽水 (20 mL) 及 H₂O (50 mL) 中，且用冰冷的 35% NaOH (水溶液) 鹼化。將少量產物 (用 50 mL 乙酸乙酯萃取所得) 添加至水層中以引發結晶。將所得懸浮液冷卻於冰水浴中，過濾，用冰冷 H₂O 沖洗且乾燥以得到 3.071 g 白色結晶固體狀螺 [苳并 [d][1,3] 噁嗪 -4,4'-吡啶]-2(1H)-酮游離鹼。經由用乙酸乙酯 (10×50 mL) 萃取母液且隨後用乙腈濕磨粗游離鹼獲得額外 800 mg 游離鹼 (總產率 = 84%)。LC/MS *m/z* 219.2 [M+H]⁺，滯留時間 0.58 min (RP-C₁₈, 10-99% CH₃CN/0.05% TFA); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (br s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.84 (m, 4H)。

1-苳基-4-(2-氯喹啉-3-基)吡啶-4-醇

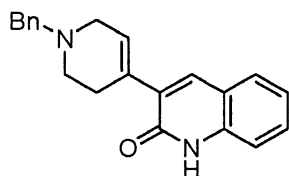


在 -78°C 下將 2-氯喹啉 (1.0 g, 6.11 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液逐滴添加至 LDA (3.4 mL, 2 M 於庚烷/THF 中) 於 THF (5 mL) 中之溶液中，且將反應混合物在 -78°C 攪拌 1 小時，接著逐滴添加 1-苳基吡啶-4-酮 (1.22 g, 6.22 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液。將反應混合物在 -78°C 至室溫下攪拌兩小時，冷卻到 -20°C，用水中止且用 EtOAc 萃取。將有機物組合，乾燥 (Na₂SO₄) 且蒸乾。藉由柱層析 (1 至 15%

MeOH於DCM中)純化得到所要產物。LC/MS(10%至99%):

M/Z (M+H)⁺(觀測值)=353; t_R =2.24。

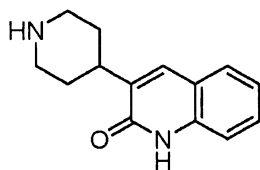
3-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮



將1-苄基-4-(2-氯喹啉-3-基)哌啶-4-醇(1 g, 2.84 mmol)於6 N HCl (9 ml)中之溶液在100℃下加熱8小時。將反應混合物冷卻, 添加水且將沈澱產物過濾且乾燥(0.27 g)。

LC/MS(10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=317; t_R =2.18。

3-(哌啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮



在40℃下將3-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮(0.25 g, 0.29 mmol)與10% Pd/C (130 mg)於MeOH (20 ml)中之溶液攪拌6小時。將催化劑過濾且將溶劑蒸發, 得到所要產物。LC/MS (10%至99%): M/Z (M+H)⁺(觀測值)=229; t_R =1.27。

本發明之某些化合物的分析資料展示於下表2中。

表2

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
1	533.5	3.36
2	633.	1.45
3	603.5	3.35
4	551.5	3.22
5	599.5	3.07
6	549.5	1.98
7	632.7	2.34
8	549.5	3.63
9	507.5	3.24
10	620.5	1.89
11	563.5	3.77
12	521.	3.31
13	621.5	3.77
14	595.5	3.8
15	559.3	3.72
16	597.5	3.62
17	633.	1.47
18	569.5	3.37
19	593.5	3.17
20	615.5	3.23
21	577.7	3.94
22	619.7	1.39
23	621.5	3.8
24	507.3	3.25
25	571.5	3.72
26	567.5	3.72
27	562.4	3.28
28	615.7	1.41
29	506.4	2.96
30	509.7	2.91
31	545.7	3.64
32	527.3	1.98
33	555.3	3.55
34	647.	1.46
35	529.3	3.12
36	583.3	1.86
37	541.7	3.8
38	507.5	3.25
39	626.7	1.53
40	633.5	1.42
41	535.5	3.54
42	704.7	2.23
43	536.3	2.24
44	571.3	3.57

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
45	542.5	2.13
46	542.5	2.39
47	620.5	1.27
48	585.3	3.82
49	634.5	1.74
50	632.7	1.49
51	563.7	2.08
52	661.7	1.47
53	568.5	2.22
54	585.3	3.84
55	619.5	3.68
56	612.5	1.52
57	555.5	2.13
58	555.3	3.37
59	606.4	2.39
60	601.5	1.37
61	563.5	3.34
62	573.4	3.06
63	546.5	3.27
64	563.5	3.36
65	641.3	3.89
66	573.4	3.05
67	539.5	3.45
68	667.5	1.42
69	508.6	3.1
70	634.5	1.93
71	543.5	2.31
72	690.5	2.16
73	563.5	3.82
74	557.5	4.15
75	501.5	3.5
76	589.5	1.98
77	562.5	2.41
78	535.5	3.51
79	587.3	3.79
80	551.5	3.47
81	665.7	1.46
82	550.5	2.42
83	549.5	3.12
84	531.	1.78
85	517.5	1.21
86	513.3	3.53
87	525.5	3.5
88	615.5	1.88

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
89	603.5	3.77
90	551.5	3.22
91	541.5	2.05
92	583.5	3.6
93	535.5	3.51
94	574.5	2.
95	527.3	1.96
96	505.3	3.2
97	487.5	1.41
98	549.7	3.63
99	733.7	2.26
100	553.5	2.08
101	549.5	1.89
102	619.5	2.58
103	579.5	3.64
104	507.	3.22
105	487.5	1.37
106	604.7	2.21
107	507.5	3.27
108	528.1	2.28
109	533.3	3.11
110	533.	3.28
111	492.5	3.43
112	567.5	3.53
113	535.5	2.95
114	587.5	1.32
115	601.5	1.84
116	489.5	3.
117	551.5	3.12
118	537.4	2.95
119	633.	1.41
120	634.5	1.74
121	564.7	1.84
122	553.6	3.16
123	563.7	3.79
124	564.7	2.91
125	621.5	3.22
126	565.5	3.55
127	569.5	3.44
128	556.5	2.39
129	651.5	1.39
130	588.5	2.13
131	588.4	3.22
132	479.3	3.02

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
133	551.5	3.22
134	549.5	1.98
135	597.5	3.65
136	607.3	1.96
137	583.5	3.58
138	519.5	3.28
139	551.5	3.44
140	626.5	1.58
141	493.1	3.76
142	681.7	1.47
143	538.7	3.52
144	620.7	1.68
145	601.5	3.15
146	469.5	2.56
147	561.5	3.7
148	522.	1.52
149	553.5	3.57
150	648.7	1.79
151	515.7	1.96
152	578.5	1.89
153	612.5	1.46
154	541.7	2.06
155	571.5	3.6
156	535.	3.52
157	534.4	2.77
158	555.3	3.6
159	537.5	3.06
160	620.5	1.89
161	619.7	1.38
162	619.7	1.36
163	633.5	1.37
164	579.5	3.62
165	571.5	3.75
166	573.5	1.91
167	477.3	4.08
168	574.5	2.05
169	605.5	3.61
170	539.5	3.38
171	549.5	3.62
172	535.5	3.45
173	618.7	1.41
174	531.5	3.37
175	586.5	3.47
176	522.	1.52

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
177	479.5	3.
178	579.5	3.39
179	589.5	3.3
180	563.7	3.67
181	567.5	3.95
182	522.5	2.54
183	601.7	1.83
184	606.5	1.83
185	556.5	2.48
186	521.6	2.67
187	527.3	3.19
188	513.5	3.52
189	559.3	3.13
190	547.3	3.15
191	547.5	1.74
192	487.5	1.82
193	719.7	2.21
194	621.5	3.79
195	525.5	3.41
196	515.7	3.07
197	577.7	3.84
198	578.5	1.64
199	647.7	1.41
200	510.8	2.76
201	529.5	1.56
202	557.5	3.44
203	589.4	3.21
204	549.5	3.58
205	579.5	3.39
206	589.7	3.15
207	529.5	3.79
208	559.5	3.38
209	529.5	1.61
210	583.5	3.53
211	578.5	1.92
212	557.5	3.44
213	578.4	2.95
214	565.5	3.22
215	618.7	2.28
216	589.5	3.57
217	585.3	3.77
218	471.3	2.79
219	607.5	1.99
220	537.5	3.

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
221	587.5	3.7
222	549.5	1.98
223	508.2	2.53
224	587.5	1.78
225	593.5	3.53
226	513.3	3.29
227	546.5	3.28
228	581.3	3.27
229	647.7	1.42
230	491.3	2.97
231	569.5	3.5
232	592.5	3.38
233	597.3	1.91
234	571.5	3.77
235	618.7	2.28
236	556.5	2.2
237	569.5	3.43
238	551.5	3.13
239	543.5	3.3
240	637.4	3.61
241	539.5	3.57
242	601.3	3.64
243	633.5	3.8
244	567.5	3.79
245	550.5	2.53
246	627.5	2.06
247	651.5	3.69
248	587.5	3.02
249	518.2	3.49
250	523.5	3.04
251	507.5	3.24
252	553.3	3.72
253	581.3	3.6
254	491.3	3.06
255	493.5	3.1
256	607.5	1.98
257	645.7	1.38
258	543.5	3.25
259	519.	3.07
260	601.5	1.34
261	446.5	3.03
262	563.7	3.75
263	592.7	1.98
264	547.5	3.57

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
265	572.7	3.4
266	522.5	2.96
267	553.5	1.91
268	601.3	3.61
269	493.3	3.13
270	506.4	2.77
271	505.5	3.14
272	551.5	3.41
273	465.5	2.88
274	620.7	1.24
275	485.5	3.31
276	515.7	1.98
277	588.7	2.05
278	542.5	2.35
279	597.5	3.65
280	561.5	1.78
281	499.1	3.98
282	575.5	3.05
283	569.5	3.45
284	493.5	3.13
285	607.5	1.54
286	563.5	3.32
287	567.5	2.85
288	570.5	1.33
289	573.5	1.27
290	606.5	1.62
291	573.5	1.73
292	590.7	2.16
293	550.5	1.79
294	592.7	1.79
295	587.5	1.34
296	620.7	1.71
297	587.5	1.79
298	604.5	2.23
299	564.5	1.88
300	606.5	1.86
301	620.7	1.78
302	619	1.42
303	630	1.49
304	606.5	1.71
305	525.5	1.24
306	525.5	1.25
307	649.7	1.41
308	589.5	2.13

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
309	609.5	2.18
310	623.7	2.23
311	595.5	2.12
312	549.7	2
313	539.5	1.32
314	539.6	1.31
315	575.7	2.08
316	561.5	2.02
317	561.5	2.04
318	575.5	2.09
319	620.4	1.61
320	634.4	1.68
321	633.7	1.47
322	633.7	1.5
323	651.5	1.42
324	665.5	1.48
325	663.7	1.42
326	663.7	1.45
327	620.5	1.32
328	634.7	1.41
329	620.5	1.3
330	634.5	1.35
331	605.5	1.48
332	619.7	1.56
333	647.7	1.41
334	647.7	1.49
335	633.5	1.45
336	633.5	1.47
337	638.5	1.26
338	637.5	1.39
339	679.7	1.49
340	693.7	1.52
341	666.5	1.34
342	691.5	1.51
343	665.7	1.41
344	665.5	1.42
345	679.7	1.46
346	677.7	1.44
347	663.7	1.39
348	637.7	1.34
349	652.5	1.26
350	638.5	1.18
351	651.5	1.46
352	665.5	1.49

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
353	638.5	1.26
354	637.7	1.42
355	667.5	1.47
356	681.7	1.52
357	654.7	1.29
358	679.7	1.46
359	653.7	1.41
360	651.5	1.45
361	665.5	1.5
362	638.5	1.29
363	663.7	1.44
364	675.7	1.56
365	689.5	1.63
366	662.5	1.38
367	695.7	2.02
368	709	2.01
369	647.7	1.52
370	661.7	1.55
371	663.7	1.45
372	677.7	1.5
373	633	1.42
374	633	1.42
375	661.6	1.53
376	707	1.56
377	661.6	1.61
378	634.6	1.26
379	730.9	1.31
380	634.6	1.37
381	703.9	1.16
382	636.7	1.33
383	649.7	1.48
384	715.7	1.61
385	663.7	1.54
386	622.7	1.28
387	688.7	1.43
388	647.7	1.43
389	691.7	1.53
390	664.7	1.32
391	651.7	1.47
392	733.7	2.07
393	706.7	1.82
394	638.5	0.95
395	693.6	1.63
396	693.6	1.7

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
397	638.5	1.24
398	651.7	1.47
399	651.7	1.47
400	707.7	1.58
401	707.7	1.53
402	710.9	1.5
403	737.7	1.68
404	634.5	1.32
405	661.7	1.49
406	634.5	1.3
407	661.5	1.49
408	710.7	1.51
409	737.7	1.69
410	633.5	1.4
411	680.7	2.29
412	647.7	1.5
413	620.5	1.27
414	630	1.5
415	621.6	1.59
416	535.5	1.92
417	508.6	1.62
418	648.7	1.3
419	675.7	1.52
420	549.6	1.51
421	632.4	1.88
422	634.6	1.44
423	620.6	1.83
424	520.4	1.65
425	605.4	1.52
426	607.4	1.12
427	593.4	1.52
428	591.6	1.7
429	707.4	1.77
430	707.4	1.91
431	707.4	1.77
432	707.4	1.87
433	709	1.49
434	709	1.49
435	623	1.21
436	680	1.29
437	680	1.29
438	682	1.3
439	733.6	1.68
440	733.6	1.7

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
441	706.6	1.45
442	706.4	1.5
443	649.7	1.21
444	676.5	1.44
445	680	1.48
446	680	1.33
447	645.5	1.98
448	672.6	2.42
449	669.5	3.2
450	693.6	2.75
451	664.5	2.98
452	694.7	3.12
453	657	3.05
454	657.5	3.1
455	652.5	1.98
456	652.5	1.98
457	717.1	2.68
458	638.5	1.94
459	638.5	2

化合物#	LC/MS M+1	LC/RT min
460	695.2	2.3
461	681.3	2.45
462	625.4	2.87
463	652.4	3.31
464	637.3	3.29
465	624.5	1.91
466	651.2	2.13
467	637.5	1.97
468	625.4	2.94
469	638.5	3.2
470	624.5	1.98
471	651.2	2.21
472	637.2	2.13
473	652.5	1.94
474	679.5	2.13
475	652.5	1.98
476	679.5	2.16
477	605	1.36

使用 SK-N-MC-BLA(4C10)量測 CGRP 功能性拮抗作用：

使用重組 SK-N-MC 細胞株以基於細胞之轉錄檢定法鑑定 CGRP 功能性拮抗作用之特性。為將轉錄報導系統導入，用含有位於 cAMP 反應性啟動子下游之 β -內醯胺酶基因之逆轉錄病毒載體轉導 SK-N-MC 細胞株。藉由作為內源 CGRP 受體活化之下游事件之 cAMP 增強來引發 β -內醯胺酶之表現。使用螢光活化細胞分選術 (FACS)、基於 CGRP 誘發之 β -內醯胺酶活性來分離單個純系。使用螢光能量轉移 (FRET) 染料 CCF4 量測 β -內醯胺酶活性。CCF4 為 β -內醯胺酶之底物 (Zlokarnik G 等人, Science, 279 (5347):84-88, 1998) 且分裂成螢光信號與親本不同之產物。利用先前公開之值，針對不同濃度之 CGRP 及一貫藥理學選擇適於劑量依賴型 β -內醯胺酶表現的 4C10 純系。為評估化合物於

SK-N-MC(4C10)細胞株中之功能性拮抗劑活性，評估化合物在CGRP存在下對 β -內鹼胺酶表現之抑制。

將SK-N-MC (4C10)於補充有1 mM非必需胺基酸溶液(Invitrogen)、100單位/毫升青黴素-鏈黴素(Invitrogen)、1 mM丙酮酸鈉(Invitrogen)及10%胎牛血清之最低必需培養基(MEM)(Invitrogen)中培養。對於 β -內鹼胺酶檢定而言，使用低濃度血清(1% FBS於MEM中)。檢定前一天，將30,000個細胞塗覆於塗有聚-D-離胺酸之384孔培養盤(Becton Dickinson)之各孔中。添加200 pM CGRP之前，將SK-N-MC(4C10)用化合物預培育30分鐘。將檢定物在37°C下培育3小時以使 β -內鹼胺酶表現。添加CCF4染料且在室溫下培育2小時。使用螢光板讀取器(拓撲互補板讀取器(tcPR))在400 nm激發波長及460 nm發射波長下讀取產物之螢光信號且在535 nm下讀取親本之螢光信號。將460至535 nm下各值之比率用於計算活化百分比。使用MOD3執行曲線擬合及IC₅₀計算。

I¹²⁵-CGRP結合置換檢定以計算化合物之K_i

經純化之SK-N-MC膜係購自Perkin Elmer。將膜快速解凍且置於冰上。將化合物用CGRP結合溶液(25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 0.1% BSA及0.05% Tween)稀釋。將膜用結合溶液1:20倍稀釋且用Tissue Matster-50均質機(Omni International)均化30秒。將均化膜添加至結合溶液中之化合物中。在室溫下培育10分鐘後，將最終濃度為46 pM之I¹²⁵-碘酪胺鹽基-抑鈣素-基因相關肽(GE

healthcare)添加至膜及化合物中。在室溫下培育2小時後，藉由經0.5% PEI處理之GF/C濾板(Perkin Elmer)快速過濾來終止反應，且使用細胞收集器(Tomtec)將濾板用冰冷洗滌溶液(50 mM Tris HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂及0.1% BSA)洗滌。在Topcount(Packard)上讀取過濾板之放射性。以對照反應測定非特異性結合，其中在添加I¹²⁵-CGRP前，將1 μM未標記之CGRP用膜預培育。在化合物不存在下，以膜與I¹²⁵-CGRP之對照反應測定總結合性。使用非特異性對照反應及完全結合對照反應計算I¹²⁵-CGRP置換為化合物之百分比。使用MOD3執行曲線擬合。使用針對膜之CGRP之Kd及用於檢定之I¹²⁵-CGRP之量，藉由Cheng及Prusoff等式(Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973)計算化合物之Ki。

在上述I¹²⁵-CGRP結合檢定中及CGRP功能性拮抗檢定中發現表1之本發明例示性化合物為CGRP拮抗劑。

本發明所選化合物之IC₅₀及Ki數據展示於下表3中。在表3中，IC₅₀行與Ki行之符號具有以下含義："A"意謂<1 μM；"B"意謂介於1 μM與5 μM之間；"C"意謂>5 μM且"ND"意謂無數據。

表3

化合物 #	IC50	Ki
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	ND
5	B	ND
6	A	ND
7	A	ND
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	ND
12	A	A
13	A	ND
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	ND	A
18	B	ND
19	C	C
20	A	A
21	A	ND
22	B	ND
23	A	ND
24	B	ND
25	A	ND
26	A	ND
27	C	ND
28	A	A
29	C	ND
30	B	A
31	A	ND
32	A	ND
33	A	A
34	A	ND
35	B	ND
36	A	ND
37	A	A
38	A	ND
39	ND	ND

化合物 #	IC50	Ki
40	ND	ND
41	A	A
42	ND	ND
43	B	A
44	A	A
45	C	ND
46	B	ND
47	A	ND
48	A	A
49	A	A
50	ND	ND
51	A	ND
52	ND	ND
53	C	C
54	A	A
55	B	ND
56	ND	ND
57	A	ND
58	A	A
59	A	ND
60	A	A
61	B	C
62	A	A
63	A	A
64	B	A
65	A	ND
66	A	A
67	A	A
68	ND	ND
69	A	ND
70	A	A
71	C	ND
72	ND	ND
73	A	ND
74	B	ND
75	B	ND
76	A	A
77	C	ND
78	A	A

化合物 #	IC50	Ki
79	A	A
80	A	A
81	ND	ND
82	B	ND
83	A	ND
84	A	A
85	C	ND
86	B	ND
87	B	B
88	A	A
89	A	ND
90	B	ND
91	A	ND
92	A	ND
93	A	A
94	C	ND
95	A	ND
96	B	ND
97	C	ND
98	B	ND
99	ND	ND
100	A	ND
101	C	ND
102	A	A
103	C	ND
104	C	C
105	C	C
106	A	A
107	A	A
108	C	ND
109	B	A
110	C	C
111	C	ND
112	C	ND
113	A	A
114	A	A
115	A	A
116	B	A
117	B	ND

化合物#	IC50	Ki
118	B	A
119	ND	A
120	A	A
121	A	ND
122	C	A
123	A	ND
124	B	ND
125	A	ND
126	A	ND
127	B	C
128	B	A
129	ND	ND
130	B	ND
131	C	ND
132	B	ND
133	C	ND
134	A	ND
135	A	ND
136	A	ND
137	A	ND
138	A	ND
139	B	ND
140	ND	ND
141	C	ND
142	ND	ND
143	C	ND
144	A	A
145	A	A
146	C	ND
147	A	A
148	B	A
149	A	A
150	A	A
151	A	ND
152	A	ND
153	ND	ND
154	A	ND
155	A	ND
156	A	ND
157	C	ND
158	B	ND
159	A	A
160	A	A
161	A	ND
162	ND	ND
163	ND	ND
164	B	ND
165	A	ND
166	A	ND
167	C	ND
168	B	ND
169	B	A

化合物#	IC50	Ki
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	ND	ND
174	A	A
175	A	A
176	B	A
177	B	ND
178	B	ND
179	A	ND
180	B	ND
181	A	ND
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	ND
186	C	ND
187	B	A
188	A	A
189	C	ND
190	C	B
191	A	ND
192	A	ND
193	ND	ND
194	A	A
195	B	C
196	B	ND
197	C	ND
198	A	A
199	ND	ND
200	C	ND
201	B	ND
202	A	A
203	B	A
204	B	B
205	B	ND
206	A	ND
207	A	ND
208	A	A
209	A	ND
210	A	ND
211	B	A
212	A	A
213	B	ND
214	B	ND
215	A	ND
216	ND	ND
217	A	ND
218	C	ND
219	B	ND
220	ND	ND
221	A	ND

化合物#	IC50	Ki
222	A	ND
223	C	ND
224	A	A
225	A	A
226	B	A
227	A	A
228	B	ND
229	ND	ND
230	C	B
231	A	ND
232	B	ND
233	A	ND
234	A	ND
235	B	ND
236	B	A
237	A	C
238	B	ND
239	A	ND
240	B	A
241	B	ND
242	B	ND
243	B	ND
244	A	A
245	C	ND
246	A	ND
247	B	ND
248	A	C
249	A	ND
250	C	ND
251	C	B
252	A	ND
253	B	ND
254	B	ND
255	B	A
256	A	A
257	A	ND
258	B	ND
259	A	A
260	A	A
261	C	ND
262	B	ND
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	ND
268	A	A
269	B	ND
270	C	ND
271	A	A
272	B	ND
273	B	ND

化合物#	IC50	Ki
274	A	ND
275	C	ND
276	B	ND
277	A	ND
278	A	A
279	A	A
280	A	ND
281	C	ND
282	A	A
283	B	A
284	B	ND
285	A	ND
286	B	C
287	B	B
288	A	A
289	A	A
290	A	A
291	A	ND
292	B	ND
293	A	ND
294	A	ND
295	A	A
296	A	A
297	A	A
298	A	ND
299	A	A
300	A	ND
301	A	A
302	A	A
303	A	A
304	ND	A
305	B	ND
306	C	C
307	A	A
308	A	ND
309	B	ND
310	A	ND
311	B	ND
312	A	ND
313	A	ND
314	C	ND
315	A	A
316	C	ND
317	B	A
318	A	ND
319	A	ND
320	A	ND
321	A	ND
322	B	ND
323	A	ND
324	A	A
325	A	ND

化合物#	IC50	Ki
326	ND	ND
327	ND	ND
328	A	A
329	ND	ND
330	B	A
331	A	A
332	C	ND
333	B	ND
334	A	ND
335	A	A
336	A	A
337	ND	ND
338	A	ND
339	ND	ND
340	C	C
341	A	A
342	B	ND
343	ND	ND
344	A	ND
345	A	A
346	A	ND
347	A	A
348	B	C
349	A	A
350	A	A
351	B	A
352	A	ND
353	A	A
354	A	A
355	ND	ND
356	A	ND
357	A	A
358	C	ND
359	ND	ND
360	A	ND
361	B	ND
362	B	ND
363	A	A
364	C	ND
365	A	A
366	A	ND
367	A	A
368	ND	ND
369	B	ND
370	A	ND
371	A	A
372	C	ND
373	B	ND
374	B	B
375	A	A
376	A	ND
377	B	ND

化合物#	IC50	Ki
378	A	ND
379	A	ND
380	A	A
381	C	ND
382	A	ND
383	B	ND
384	C	ND
385	B	ND
386	ND	ND
387	A	ND
388	C	ND
389	A	A
390	C	ND
391	C	C
392	C	ND
393	A	ND
394	A	A
395	C	ND
396	B	ND
397	C	C
398	C	ND
399	C	ND
400	A	A
401	A	A
402	A	A
403	B	A
404	B	ND
405	B	A
406	ND	A
407	A	A
408	A	ND
409	C	A
410	A	ND
411	B	ND
412	A	ND
413	A	ND
414	B	C
415	B	A
416	ND	ND
417	B	ND
418	C	ND
419	B	ND
420	C	ND
421	A	ND
422	A	ND
423	A	ND
424	A	ND
425	A	ND
426	B	ND
427	ND	ND
428	C	ND
429	ND	ND

化合物#	IC50	Ki
430	C	ND
431	A	A
432	A	A
433	C	ND
434	A	A
435	B	A
436	A	A
437	A	A
438	A	ND
439	A	ND
440	ND	ND
441	A	ND
442	A	ND
443	A	ND
444	C	ND
445	B	ND

化合物#	IC50	Ki
446	A	A
447	A	A
448	A	ND
449	ND	ND
450	ND	ND
451	B	ND
452	A	ND
453	A	ND
454	C	ND
455	B	ND
456	B	A
457	A	A
458	A	A
459	A	A
460	ND	ND
461	A	A

化合物#	IC50	Ki
462	A	A
463	B	A
464	B	ND
465	B	ND
466	A	ND
467	B	ND
468	A	ND
469	A	A
470	A	A
471	A	A
472	A	ND
473	C	ND
474	B	A
475	A	A
476	C	ND
477	C	A

五、中文發明摘要：

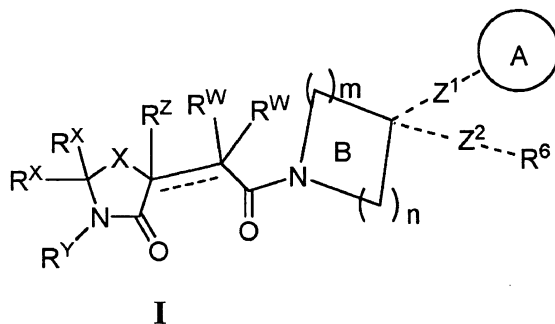
本發明係關於CGRP受體拮抗劑、其醫藥組合物及其用於治療CGRP受體介導之疾病及病狀之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to CGRP receptor antagonists, pharmaceutical compositions thereof, and methods therewith for treating CGRP receptor-mediated diseases and conditions.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



其中：

X為S、SO或SO₂；

Z¹為一鍵或NR⁷、O、S、CH₂、C(O)、NR⁷C(O)NR⁷，

其中R⁷為氫、C1-C4脂族基或C(O)C1-C4脂族基；

Z²為一鍵、O、CH₂O或C(O)；

環A為苯基或4-7員雜環基或雜芳基環或10-14員雙環雜芳基或雜環，其中該雜環基或雜芳基環具有1-4個選自O、N或S之雜原子；其中環A視情況經至多5個R¹取代基取代；

其中：

Z²為一鍵，Z¹為一鍵、NR⁷、O、S、CH₂、C(O)、NR⁷C(O)NR⁷；或

其中：

Z¹、Z²及R⁶不存在，環A不為芳族性且環A與環B一起形成螺環系統；

R⁶為氫或C1-C4脂族基；

m為1-3；

n為1-3；其限制條件為m+n≤4；

R^Y 為芳基、雜芳基、環脂族基、C1-C6脂族基、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-、雜環基-C1-C6脂族基-或環脂族基-C1-C6脂族基-；其中 R^Y 視情況經至多5個 R^2 取代基取代；

R^X 為氫、芳基、雜芳基、C1-C6脂族基、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-，其中 R^X 視情況經至多5個 R^3 取代基取代；

或兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成3-9員單環、9-14員雙環或12-14員三環芳基、雜芳基或雜環系統，其中各雜芳基或雜環具有至多3個選自O、S及N之雜原子；其中由兩個 R^X 形成之該環系統視情況經至多5個 R^4 取代基取代；

R^Z 不存在，為氫、CN、C1-C6脂族基、鹵基-C1-C6脂族基、O-C1-C6脂族基、O-(鹵基-C1-C6脂族基)、鹵基、芳基-C1-C6脂族基或雜芳基-C1-C6脂族基；

$\equiv$ 為單鍵或雙鍵；其限制條件為當其為雙鍵時，則 R^Z 及一 R^W 不存在；

各 R^W 不存在或獨立地為氫、鹵基、側氧基、C1-C6脂族基、鹵基-C1-C6脂族基、-O-C1-C6脂族基、-O-(鹵基-C1-C6脂族基)、芳基、芳基-C1-C6脂族基-、C3-C7環脂族基；或

兩個 R^W 一起形成視情況經取代之C3-C7環脂族基或雜環，其中該雜環具有至多3個選自O、S及N之雜原子；其中由兩個 R^W 形成之該環視情況經至多5個 R^5 取代基取

代；

其中各自出現之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地為 $Q-R^M$ ；

其中 Q 為一鍵或為C1-C6脂族鏈，其中 Q 中至多兩個不相鄰亞甲基單元視情況且獨立地置換為CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S或NR；

其中各自出現之 R^M 獨立地選自 R' 、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、C(O)C(O)R'或C(O)CH₂C(O)R'；

其中各自出現之 R 獨立地選自氫或視情況經出現之0-5個 R^K 取代之C₁₋₆脂族基；且各自出現之 R^K 獨立地選自 $-R^V$ 、鹵素、-NO₂、-CN、-OR^V、-SR^V、-N(R^V)₂、-NR^VCOR^V、-NR^VCON(R^V)₂、-NR^VCO₂R^V、-COR^V、-CO₂R^V、-OCOR^V、-CON(R^V)₂、-C(=N-CN)、-OCON(R^V)₂、-SOR^V、-SO₂R^V、-SO₂N(R^V)₂、-NR^VSO₂R^V、-NR^VSO₂N(R^V)₂、-COCOR^V、-COCH₂COR^V、-OP(O)(OR^V)₂、-P(O)(OR^V)₂、-OP(O)₂OR^V、-P(O)₂OR^V、-PO(R^V)₂或-OPO(R^V)₂，其中 R^V 為氫或未經取代之C₁₋₆脂族基；且

其中各自出現之 R' 獨立地為氫、視情況經出現之0-5個 R^{M1} 取代之C₁₋₆脂族基；且各自出現之 R^{M1} 獨立地選自 $-R^T$ 、鹵素、-NO₂、-CN、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、

$-\text{NR}^{\text{T}}\text{COR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}}\text{CON}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{T}}$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 、
 $-\text{SOR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{T}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 、
 $-\text{COCOR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{T}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{T}})_2$ 、
 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{T}})_2$ ，其中
 R^{T} 為氫或未經取代之 C_{1-6} 脂族基；或 R' 為具有 0-3 個獨立
選自氮、氧或硫之雜原子之 3-8 員飽和、部分不飽和或完全
不飽和單環，或具有 0-5 個獨立選自氮、氧或硫之雜原
子之 8-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和雙環系統，
其中該單環或雙環視情況經出現之 0-5 個 R^{U} 取代；且各
自出現之 R^{U} 獨立地選自視情況經出現之 0-3 個 $-\text{R}^{\text{Q}1}$ 取代且
具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員飽和、
部分不飽和或完全不飽和單環，或 R^{U} 為 $-\text{R}^{\text{Q}}$ 、鹵素、
 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 、
 $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{COR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{CON}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{Q}}$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 、
 $-\text{SOR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 、
 $-\text{COCOR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{Q}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{Q}})_2$ 、
 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{Q}}$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ ，其中
 R^{Q} 及 $\text{R}^{\text{Q}1}$ 為氫或未經取代之 C_{1-6} 脂族基；或 R 及 R' 、出現
之兩個 R 或出現之兩個 R' 與其所結合之原子一起形成
具有 0-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之 3-12 員飽和、
部分不飽和或完全不飽和單環或雙環，其中該單環或雙
環視情況經出現之 0-5 個 $\text{R}^{\text{T}1}$ 取代；且各自出現之 $\text{R}^{\text{T}1}$ 獨立

地選自 $-R^S$ 、鹵素、 $=O$ 、 $=NR^S$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^S$ 、 $-SR^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-NR^SCOR^S$ 、 $-NR^SCON(R^S)_2$ 、 $-NR^SCO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-OCOR^S$ 、 $-CON(R^S)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^S)_2$ 、 $-SOR^S$ 、 $-SO_2R^S$ 、 $-SO_2N(R^S)_2$ 、 $-NR^SSO_2R^S$ 、 $-NR^SSO_2N(R^S)_2$ 、 $-COCOR^S$ 、 $-COCH_2COR^S$ 、 $-OP(O)(OR^S)_2$ 、 $-P(O)(OR^S)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^S$ 、 $-P(O)_2OR^S$ 、 $-PO(R^S)_2$ 或 $-OPO(R^S)_2$ ，其中 R^S 為氫或未經取代之 C_{1-6} 脂族基。

2. 如請求項1之化合物，其中 Z^2 為一鍵， R^6 為氫且 Z^1 為一鍵。
3. 如請求項1之化合物，其中 Z^2 為一鍵， R^6 為氫且 Z^1 為 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)$ 或 $NR^7C(O)NR^7$ 。
4. 如請求項1之化合物，其中 Z^2-R^6 不為氫且 Z^1 為一鍵。
5. 如請求項1之化合物，其中 Z^2-R^6 不為氫且 Z^1 為 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)$ 或 $NR^7C(O)NR^7$ 。
6. 如請求項1之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵。
7. 如請求項1之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵且兩 R^W 均為氫。
8. 如請求項1-7中任一項之化合物，其中 R^Z 若存在則為 $C1-C6$ 烷基、鹵基- $C1-C6$ 烷基-或- $O-C1-C6$ 烷基。
9. 如請求項8之化合物，其中 R^Z 若存在則為氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 或 OEt 。
10. 如請求項1-6中任一項之化合物，其中至少一 R^W 為 $C1-C6$ 烷基、鹵基- $C1-C6$ 烷基-或- $O-C1-C6$ 烷基。
11. 如請求項10之化合物，其中至少一 R^W 為氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 或 OEt 。

12. 如請求項1-8中任一項之化合物，其中一 R^W 為氫且另一 R^W 為C1-C6烷基、鹵基-C1-C6烷基-或-O-C1-C6烷基。
13. 如請求項12之化合物，其中一 R^W 為氫且另一 R^W 為氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe或OEt。
14. 如請求項1-13中任一項之化合物，其中 R^Y 為視情況經一或多個以下基團取代之C1-C6脂族基：鹵基、OH、-C1-C4烷氧基、-C1-C4烷氧羰基或二-(C1-C4烷基)胺基-。
15. 如請求項14之化合物，其中 R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或2,2,3,3,3-五氟-丙基。
16. 如請求項15之化合物，其中 R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或2-甲基-丙基。
17. 如請求項1-13中任一項之化合物，其中 R^Y 為C3-C8環脂族基或經C3-C8環脂族基取代之C1-C6脂族基-。
18. 如請求項17之化合物，其中 R^Y 為C3-C6環烷基或經C3-C6環烷基取代之C1-C6烷基-。
19. 如請求項18之化合物，其中 R^Y 為環丙基、環己基、環己基甲基-、環丙基甲基-或環己基乙基-。
20. 如請求項1-13中任一項之化合物，其中 R^Y 為吡啶基(C1-

C6)烷基-、四氫呋喃基(C1-C6烷基)-或N-(C1-C4烷基)-吡咯啉基-(C1-C6烷基)-。

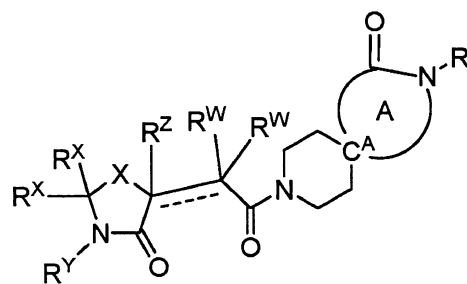
21. 如請求項20之化合物，其中四氫呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或2-(N-甲基)-吡咯啉-2-基-乙基-。
22. 如請求項1-13中任一項之化合物，其中 R^Y 為苯基或經(苯基)取代之C1-C6脂族基-，其視情況經至多5個 R^2 取代基取代， R^2 取代基獨立地選自鹵素或具有1-3個選自N、O或S之雜原子的5-6員雜環。
23. 如請求項22之化合物，其中 R^Y 為苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-嗎啉并苯基-、2-哌啶基苯基-或苯基乙基-。
24. 如請求項1-23中任一項之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經至多5個 R^3 取代基取代之芳基或雜芳基環， R^3 取代基獨立地選自C1-C6脂族基、苯基、鹵素、C3-C6環脂族基或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多3個 R^U 取代基取代，其中該雜芳基或雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。
25. 如請求項24之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為具有至多2個 R^3 取代基之苯基或吡啶基， R^3 取代基獨立地選自鹵素或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多2個 R^U 取代基取代，其中該雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

26. 如請求項25之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為在2位置經4-7員雜環取代且在3位置經鹵素取代的苯基。
27. 如請求項24之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為苯基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。
28. 如請求項24之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為吡啶基或經以下基團取代之吡啶基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。
29. 如請求項1-23中任一項之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6脂族基、氰基、鹵基、鹵基-C1-C6脂族基-、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族

基-、芳烷氧基、二(C1-C6脂族基)胺基-、-O-C1-C6脂族基、-S(O)-C1-C6脂族基或-S(O)₂-C1-C6脂族基。

30. 如請求項1-23中任一項之化合物，其中一R^x為氫且另一R^x為視情況經至多五個R³取代基取代且具有至多三個選自O、N或S之雜原子的C3-C7環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基或雜芳基環稠合。
31. 如請求項30之化合物，其中該R^x係選自環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2*H*-哌喃基、四氫-2*H*-噻喃基、9*H*-芴-9-基或哌啶基。
32. 如請求項1-23中任一項之化合物，其中兩個R^x與其所連接之碳原子一起形成3-9員單環、9-14員雙環或12-14員三環芳基、雜芳基或雜環系統，其中各雜芳基或雜環具有至多3個選自O、S及N之雜原子；其中由兩個R^x形成之該環系統視情況經至多5個R⁴取代基取代。
33. 如請求項32之化合物，其中該環系統係選自9*H*-芴-9-基、四氫-2*H*-哌喃-4-基、四氫-2*H*-噻喃-4-基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己烯基、哌啶基或1-苄基-哌啶-4-基。

34. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式I-A：



I-A

;

其中：

環A為4-7員雜環，其經由碳原子C^A與該吡啶環形成螺環系統，其中環A視情況與視情況經至多5個R¹取代基取代之苯基或雜芳基環稠合；

其中該環A除氮環原子外亦具有至多兩個選自O、N或S之其他環雜原子；且

其中環A除側氧基外亦視情況經至多5個R¹取代基取代。

35. 如請求項34之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵且R^Z若存在則為氫。

36. 如請求項34之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵且R^Z為C1-C6烷基、鹵基-C1-C6烷基-或-O-C1-C6烷基。

37. 如請求項36之化合物，其中R^Z若存在則為氟、甲基、乙基、正丙基、CF₃、CHF₂、OMe或OEt。

38. 如請求項34-37中任一項之化合物，其中至少一R^W為C1-C6烷基、鹵基-C1-C6烷基-或-O-C1-C6烷基。

39. 如請求項38之化合物，其中至少一R^W為氟、甲基、乙基、正丙基、CF₃、CHF₂、OMe或OEt。

40. 如請求項37之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵，一R^W為氫且另一R^W為C1-C6烷基、鹵基-C1-C6烷基-或-O-C1-C6烷基。

41. 如請求項40之化合物，其中一R^W為氫且另一R^W為氟、甲基、乙基、正丙基、CF₃、CHF₂、OMe或OEt。

42. 如請求項37之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵且各R^W為氫。

43. 如請求項34-42中任一項之化合物，其中R^Y為視情況經

一或多個以下基團取代之C1-C6脂族基：鹵基、OH、C1-C4烷氧基、C1-C4烷氧羰基或二-(C1-C4烷基)胺基-。

44. 如請求項43之化合物，其中R^Y為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或2,2,3,3,3-五氟-丙基。
45. 如請求項44之化合物，其中R^Y為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或2-甲基-丙基。
46. 如請求項34-42中任一項之化合物，其中R^Y為C3-C8環脂族基或經C3-C8環脂族基取代之C1-C6脂族基-。
47. 如請求項46之化合物，其中R^Y為C3-C6環烷基或經C3-C6環烷基取代之C1-C6烷基-。
48. 如請求項47之化合物，其中R^Y為環丙基、環己基、環己基甲基-、環丙基甲基-或環己基乙基-。
49. 如請求項34-42中任一項之化合物，其中R^Y為吡啶基(C1-C6)烷基-、四氫呋喃基(C1-C6烷基)-或N-(C1-C4烷基)-吡咯啶基-(C1-C6烷基)-。
50. 如請求項49之化合物，其中R^Y為四氫呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或2-(N-甲基)-吡咯啶-2-

基-乙基-。

51. 如請求項34-42中任一項之化合物，其中 R^Y 為苯基或經(苯基)取代之C1-C6脂族基-，其視情況經至多5個 R^2 取代基取代， R^2 取代基獨立地選自鹵素或具有1-3個選自N、O或S之雜原子的5-6員雜環。
52. 如請求項51之化合物，其中 R^Y 為苯基、2,6-二氟苯基、苜基、4-氟苯基甲基-、4-嗎啉并苯基-、2-哌啶基苯基-或苯基乙基-。
53. 如請求項43-52中任一項之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵，一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經至多5個 R^3 取代基取代之芳基或雜芳基環， R^3 取代基獨立地選自C1-C6脂族基、苯基、鹵素、C3-C6環脂族基或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多3個 R^U 取代基取代，其中該雜芳基或雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。
54. 如請求項53之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為具有至多2個 R^5 取代基之苯基或吡啶基， R^5 取代基獨立地選自鹵素或具有至多2個 R^U 取代基之4-7員雜環，其中該雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。
55. 如請求項54之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為在2位置經4-7員雜環取代且在3位置經鹵素取代的苯基。
56. 如請求項54之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為苯基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙

基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

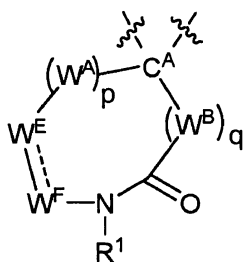
57. 如請求項54之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為吡啶基或經以下基團取代之吡啶基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啉-1-基、3-二甲胺基-吡咯啉-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

58. 如請求項34-52中任一項之化合物，其中一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6脂族基、氰基、鹵基、鹵基-C1-C6脂族基-、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6脂族基)胺基-、-O-C1-C6脂族基、-S(O)-C1-C6脂族基或-S(O)₂-C1-C6脂族基。

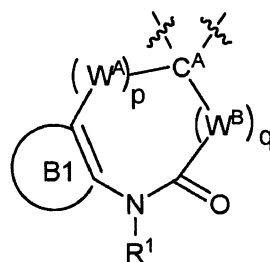
59. 如請求項34-52中任一項之化合物，其中至少一 R^X 為氫且另一 R^X 為視情況經至多五個 R^3 取代基取代且具有至多三個選自O、N或S之雜原子的C3-C7環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基或雜芳基環稠

合。

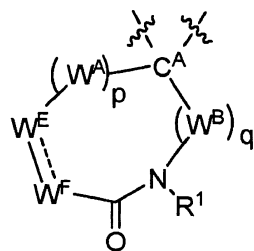
60. 如請求項 59 之化合物，其中該 R^X 係選自環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2*H*-哌喃基、四氫-2*H*-噻喃基、9*H*-茚-9-基或哌啶基。
61. 如請求項 34-52 中任一項之化合物，其中 $\equiv$ 為單鍵，兩個 R^X 與其所連接之碳原子一起形成 3-9 員單環、9-14 員雙環或 12-14 員三環芳基、雜芳基或雜環系統，其中各雜芳基或雜環具有至多 3 個選自 O、S 及 N 之雜原子；其中由兩個 R^X 形成之該環系統視情況經至多 5 個 R^4 取代基取代。
62. 如請求項 61 之化合物，其中該環系統係選自 9*H*-茚-9-基、四氫-2*H*-哌喃-4-基、四氫-2*H*-噻喃-4-基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己烯基、哌啶基或 1-苄基-哌啶-4-基。
63. 如請求項 34-62 中任一項之化合物，其中環 A 係選自：



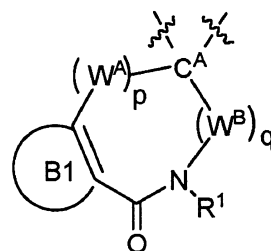
A-i



A-ii



A-iii



A-iv

或

其中：

p 為 0-2；

q 為 0-2；其限制條件為 $p+q \leq 2$ ；

W^A 及 W^B 各自獨立地選自 NR^1 、O、S、SO、SO₂、 $C(R^1)_2$ 或 $=CR^1$ (當 p 或 q 為 2 時)；

W^E 為 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

W^F 不存在或係選自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；
其限制條件為 W^E 與 W^F 不同時為 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

環 B1 為視情況經至多 5 個 R^1 取代基取代之苯基或 5-6 員雜芳基環；且

R^1 如請求項 34 中所定義。

64. 如請求項 63 之化合物，其中環 A 具有式 A-i。

65. 如請求項 63 之化合物，其中環 A 具有式 A-ii。

66. 如請求項 63 之化合物，其中環 A 具有式 A-iii。

67. 如請求項 63 之化合物，其中環 A 具有式 A-iv。

68. 如請求項 64 或 66 之化合物，其中 W^E 與 W^F 均為 $=C(R^1)$ 。

69. 如請求項 64 或 66 之化合物，其中 W^E 為 $=C(R^1)-$ 且 W^F 為 $=N-$ 。

70. 如請求項 63-69 中任一項之化合物，其中 p 為 0 且 q 為 0。

71. 如請求項 63-69 中任一項之化合物，其中 p 為 1 且 q 為 0。

72. 如請求項 63-69 中任一項之化合物，其中 p 為 0 且 q 為 2。

73. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^A 為 NR^1 。

74. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^A 為 O。

75. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^A 為 $C(R^1)_2$ 。

76. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^A 為 $C(R^1)_2$ 且 R^1

為氫。

77. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^B 為 NR^1 。

78. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^B 為 O。

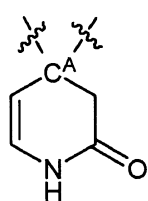
79. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^B 為 $C(R^1)_2$ 。

80. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 W^B 為 $C(R^1)_2$ 且 R^1 為氫。

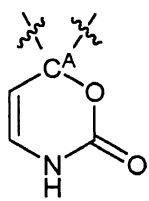
81. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 p 為 2 且 W^A 為 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

82. 如請求項 63-72 中任一項之化合物，其中 q 為 2 且 W^B 為 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

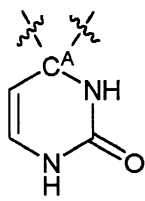
83. 如請求項 63 之化合物，其中環 A 係選自：



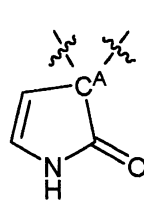
A-i-a



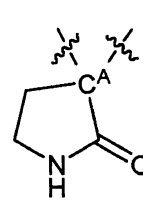
A-i-b



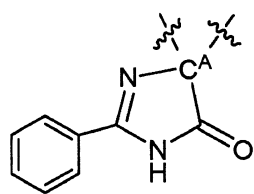
A-i-c



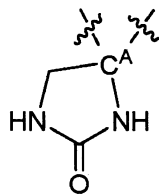
A-i-d



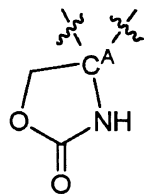
A-i-h



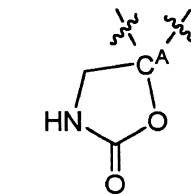
A-i-i



A-i-j



A-i-k

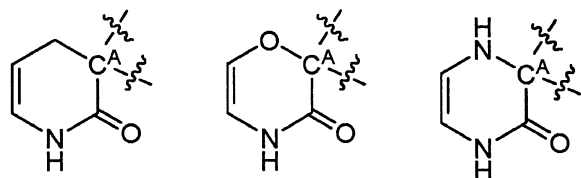


或 A-i-l

;

其中該環視情況經至多 4 個 R^1 取代基取代。

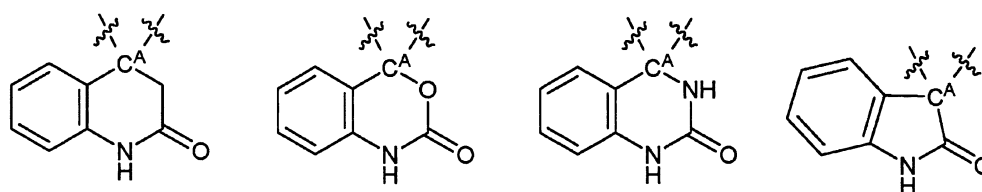
84. 如請求項 63 之化合物，其中環 A 係選自：



A-i-e **A-i-f** 或 **A-i-g** ;

其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

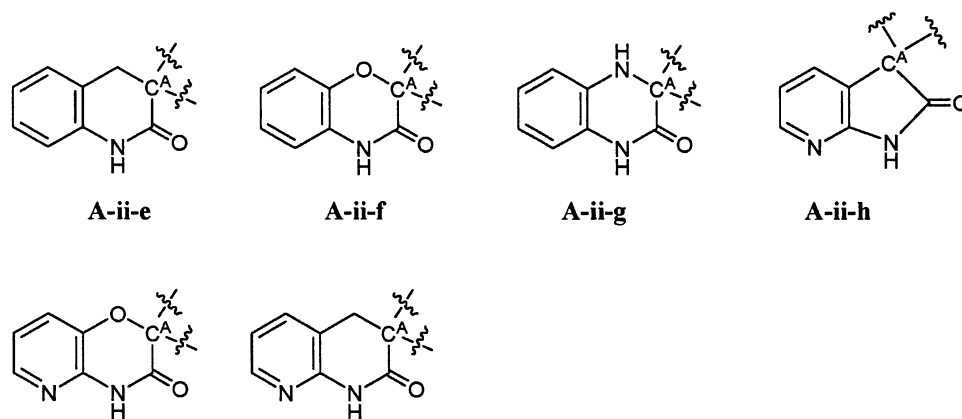
85. 如請求項63之化合物，其中環A係選自：



A-ii-a **A-ii-b** **A-ii-c** 或 **A-ii-d** ;

其中該環系統視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

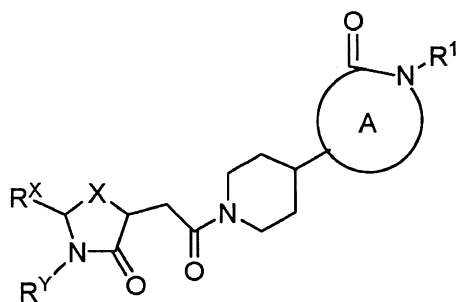
86. 如請求項63之化合物，其中環A係選自：



A-ii-i 或 **A-ii-j** ;

其中該環系統視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

87. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式I-B：



I-B ;

其中環A為視情況與視情況經至多5個 R^1 取代基取代之苯基環或雜芳基環稠合之4-7員雜環；

其中該環A除氮環原子外亦含有至多兩個選自O、N或S之其他環雜原子；且

其中環A除側氧基外亦視情況經至多5個 R^1 取代基取代。

88. 如請求項87之化合物，其中 R^Y 為視情況經一或多個以下基團取代之C1-C6脂族基：鹵基、OH、C1-C4烷氧基、C1-C4烷氧羰基或二-(C1-C4烷基)胺基-。

89. 如請求項88之化合物，其中 R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧基丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羥甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙胺基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或2,2,3,3,3-五氟-丙基。

90. 如請求項89之化合物，其中 R^Y 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或2-甲基-丙基。

91. 如請求項87之化合物，其中 R^Y 為C3-C8環脂族基或經C3-C8環脂族基取代之C1-C6脂族基-。
92. 如請求項87之化合物，其中 R^Y 為C3-C6環烷基或經C3-C6環烷基取代之C1-C6烷基-。
93. 如請求項92之化合物，其中 R^Y 為環丙基、環己基、環己基甲基-、環丙基甲基-或環己基乙基-。
94. 如請求項87之化合物，其中 R^Y 為吡啶基(C1-C6)烷基-、四氫呋喃基(C1-C6烷基)-或N-(C1-C4烷基)-吡咯啶基-(C1-C6烷基)-。
95. 如請求項94之化合物，其中 R^Y 為四氫呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或2-(N-甲基)-吡咯啶-2-基-乙基-。
96. 如請求項87之化合物，其中 R^Y 為苯基或經(苯基)取代之C1-C6脂族基，其視情況經至多5個 R^2 取代基取代， R^2 取代基獨立地選自鹵素或具有1-3個選自N、O或S之雜原子的5-6員雜環。
97. 如請求項96之化合物，其中 R^Y 為苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-嗎啉并苯基-、2-哌啶基苯基-或苯基乙基-。
98. 如請求項87-97中任一項之化合物，其中 R^X 為視情況經至多5個 R^3 取代基取代之芳基或雜芳基環， R^3 取代基獨立地選自C1-C6脂族基、苯基、鹵素、C3-C6環脂族基或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多3個 R^U 取代基取

代，其中該雜芳基或雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

99. 如請求項98之化合物，其中 R^X 為具有至多2個 R^3 取代基之苯基或吡啶基， R^3 取代基獨立地選自鹵素或4-7員雜環，其中該雜環視情況經至多2個 R^U 取代基取代，其中該雜環具有至多三個選自N、O或S之雜原子。

100. 如請求項99之化合物，其中 R^X 為在2位置經4-7員雜環取代且在3位置經鹵素取代之苯基。

101. 如請求項99之化合物，其中 R^X 為吡啶基、苯基或經以下基團取代之苯基：哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-異丙基-哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、4-環丙基哌嗪-1-基、4-第三丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羥基-哌啶基、4-乙氧基羰基-哌啶-1-基、嗎啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯啶-1-基、3-二甲胺基-吡咯啶-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

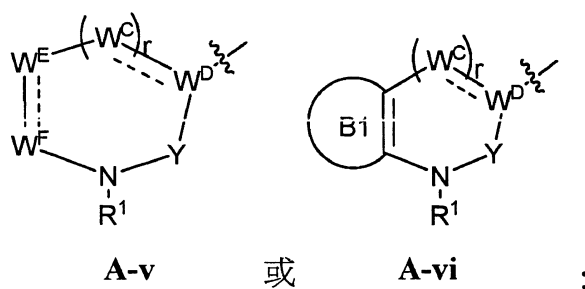
102. 如請求項87-97中任一項之化合物，其中 R^X 為視情況經一或多個獨立選自以下基團之取代基取代之苯基或雜芳基：C1-C6脂族基、氰基、鹵基、鹵基-C1-C6脂族基-、芳基-C1-C6脂族基-、雜芳基-C1-C6脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6脂族基)胺基-、-O-C1-C6脂族基、-S(O)-C1-C6脂族基或-S(O)₂-C1-C6脂族基。

103. 如請求項87-97中任一項之化合物，其中 R^X 為視情況經

至多五個 R^3 取代基取代且具有至多三個選自 O、N 或 S 之雜原子的 C3-C7 環脂族基或雜環脂族基環，其中該環視情況與一或多個苯基或雜芳基環稠合。

104. 如請求項 103 之化合物，其中該 R^X 係選自環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、四氫-2H-哌喃基、四氫-2H-噻喃基、9H-芴-9-基或哌啶基。

105. 如請求項 87 之化合物，其中環 A 係選自：



其中：

W^C 為 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 或 $=CR^1-$ ；

r 為 0-2；

W^D 為 N 或 $=C-$ ；

W^E 為 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

W^F 不存在或選自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；其限制條件為 W^E 與 W^F 不同時為 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$ ；

Y 為 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；且

環 B1 為視情況經至多 5 個 R^1 取代基取代之苯基或 5-6 員雜芳基環；且 $=$ 為單鍵或雙鍵。

106. 如請求項 105 之化合物，其中 W^C 為 $-C(R^1)_2$ 。

107. 如請求項 105 之化合物，其中 W^C 為 $=CR^1-$ 。97。

108. 如請求項105之化合物，其中 W^C 為C(O)。

109. 如請求項105-108中任一項之化合物，其中 r 為0。

110. 如請求項105-108中任一項之化合物，其中 r 為1。

111. 如請求項105-108中任一項之化合物，其中 r 為2。

112. 如請求項105-111中任一項之化合物，其中 W^D 為N。

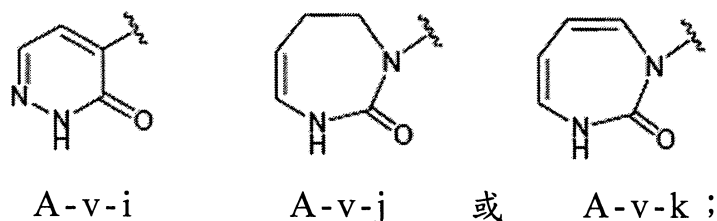
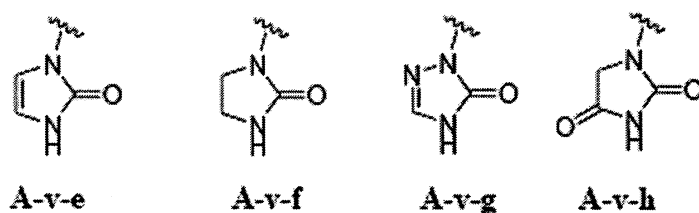
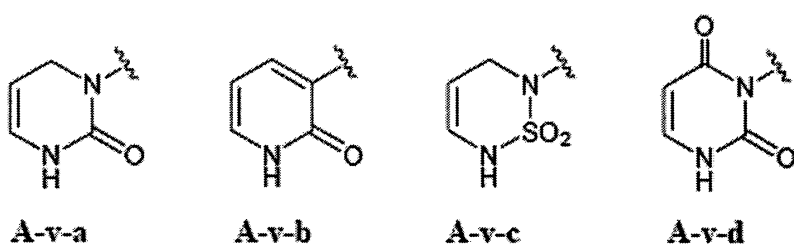
113. 如請求項105-111中任一項之化合物，其中 W^D 為=C-。

114. 如請求項105-113中任一項之化合物，其中Y為C(O)。

115. 如請求項105-113中任一項之化合物，其中Y為S(O)。

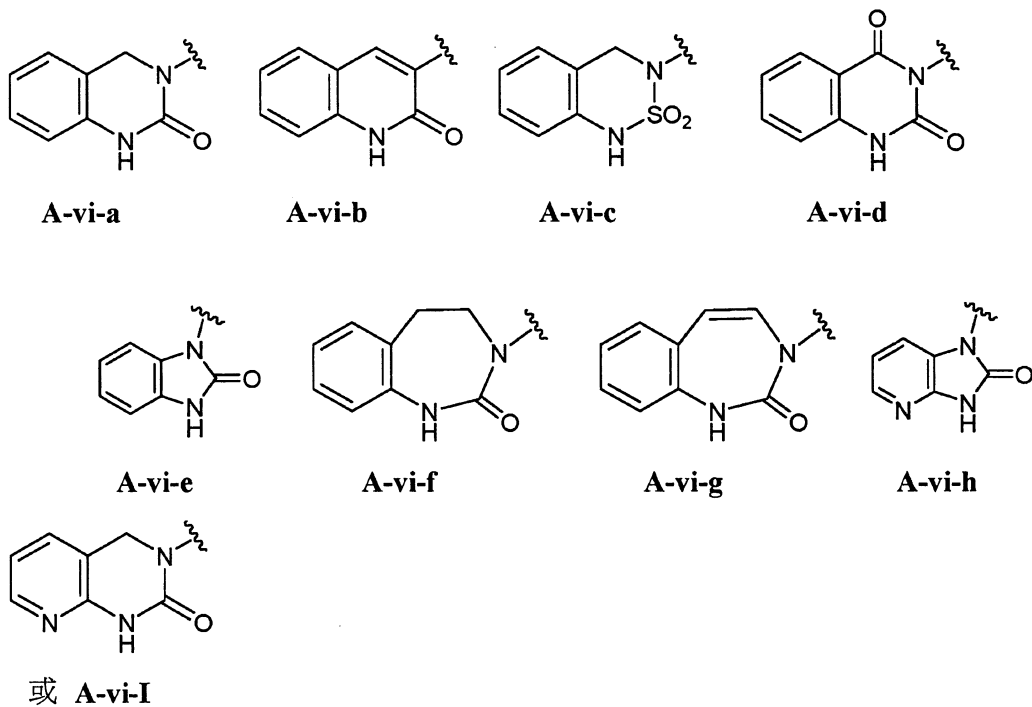
116. 如請求項105-113中任一項之化合物，其中Y為S(O)₂。

117. 如請求項105之化合物，其中環A係選自：



其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

118. 如請求項105之化合物，其中環A係選自：



其中該環視情況經至多4個 R^1 取代基取代。

119. 如請求項105之化合物，其中環A視情況經至多5個選自以下基團之取代基取代：C1-C6脂族基、C1-C6脂族基-氧基、C1-C6鹵代脂族基、CN、鹵基、側氧基、視情況經取代之C3-C7環脂族基，或選自以下基團之視情況經取代之環：苯基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌啶基或嗎啉基。

120. 如請求項105-119中任一項之化合物，其中 R^1 中之Q為一鍵。

121. 如請求項105-119中任一項之化合物，其中 R^1 中之 $Q-R^M$ 為 $Q-R'$ 。

122. 如請求項105-119中任一項之化合物，其中Q存在且R為氫。

123. 如請求項 105-119 中任一項之化合物，其中 Q 存在且 R 為 C1-C6 脂族基。
124. 如請求項 123 之化合物，其中 R 為甲基、乙基、丙基或丁基。
125. 如請求項 121 之化合物，其中 R' 為氫。
126. 如請求項 121 之化合物，其中 R' 為視情況經至多 3 個選自以下基團之取代基取代的 C1-C8 脂族基：鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃ 或 OCHF₂，其中該 C1-C8 脂族基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為 -CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。
127. 如請求項 121 之化合物，其中 R' 為具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 3-8 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環，其中 R' 視情況經至多 3 個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基之取代基取代，其中該 C1-C6 烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為 -CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

128. 如請求項 121 之化合物，其中 R' 為具有 0-5 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的 8-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和雙環系統，其中 R' 視情況經至多 3 個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基之取代基取代，其中該 C1-C6 烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為 -CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

129. 如請求項 121 之化合物，其中出現之兩個 R' 與其所結合之原子一起形成具有 0-4 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之 3-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環基或雙環，其中 R' 視情況經至多 3 個選自鹵基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基之取代基取代，其中該 C1-C6 烷基中至多兩個亞甲基單元視情況置換為 -CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

130. 一種選自表 1 或表 1A 之化合物。

131. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1-130 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

132. 如請求項 131 之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑。
133. 一種治療、預防、改善、控制或減輕受檢者之以下一或多種病狀或疾病之風險的方法：頭痛；偏頭痛；叢集性頭痛；慢性緊張性頭痛；疼痛；慢性疼痛；神經原性炎症及炎症性疼痛；神經性疼痛；眼痛；牙痛；糖尿病；非胰島素依賴性糖尿病；血管病症；炎症；關節炎；支氣管反應性過度、哮喘；休克；敗血症；鴉片戒斷症候群；嗎啡耐受症；男女潮熱；過敏性皮炎；腦炎；腦外傷；癲癇症；神經變性疾病；皮膚疾病；神經原性皮膚赤紅、皮膚玫瑰色及紅疹；耳鳴；炎症性腸病、大腸急躁症或膀胱炎，該方法包含向該有需要之受檢者投與治療有效量之如請求項 1 之化合物或包含該化合物之醫藥學上可接受之組合物。
134. 如請求項 133 之方法，其中該方法係用於急性或預防性治療頭痛，包括偏頭痛及叢集性頭痛。
135. 如請求項 133 或 134 之方法，其進一步包含額外藥劑。
136. 如請求項 135 之方法，其中該額外藥劑係選自消炎劑、止痛劑或防偏頭痛劑。
137. 如請求項 136 之方法，其中該額外藥劑係選自介白素抑制劑、NK-1 受體拮抗劑、NMDA 拮抗劑、NR2B 拮抗劑；緩激肽-1 受體拮抗劑；腺苷 A1 受體促效劑；鈉通道阻斷劑、鴉片促效劑、脂氧合酶抑制劑、 α 受體拮抗劑、 α 受體促效劑、類香草素受體拮抗劑、mGluR5 促效

劑、拮抗劑或增效劑、GABA A受體調節劑、煙鹼拮抗劑或促效劑、蕁毒鹼促效劑或拮抗劑、選擇性血清素再攝取抑制劑、三環抗抑鬱藥、白細胞三烯拮抗劑、氧化氮抑制劑或氧化氮合成抑制劑。

138. 如請求項 135 之方法，其中該額外藥劑係選自麥角生物鹼。

139. 如請求項 135 之方法，其中該額外藥劑係選自 β 腎上腺素拮抗劑、MAO抑制劑、鈣離子通道阻斷劑、抗驚厥藥、血管緊張素II拮抗劑、血管緊張素轉化酶抑制劑或A型肉毒桿菌毒素。

140. 如請求項 135 之方法，其中該額外藥劑係選自：增效劑，諸如咖啡鹼；H₂拮抗劑；解充血藥；止咳藥；利尿劑；促動力劑；或鎮靜性或非鎮靜性抗組織胺。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

