



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I633095 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：103107572

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D311/60 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07F9/655 (2006.01)

A61K31/353 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/665 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/08

歐洲專利局

13305263.9

(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：謝堤奇 溫格 CZECHTIZKY, WERNGARD (AT)；威史東 約翰 WESTON, JOHN (GB)；拉可曼 尼爾斯 RACKELMANN, NILS (DE)；克拉夫 沃克 KRAFT, VOLKER (DE)；亞恩德 佩翠拉 ARNDT, PETRA (DE)；威爾斯 克勞斯 WIRTH, KLAUS (DE)；高哲林 漢茲 GOEGELEIN, HEINZ (DE)；瑞哲勒 歐夫 RITZELER, OLAF (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

CN 1525966A

CN 1745078A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 134 頁

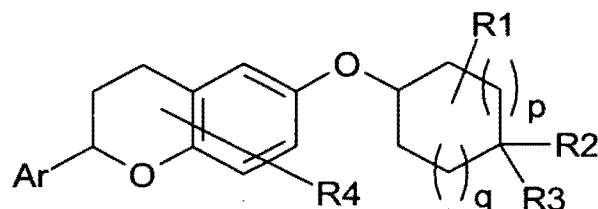
(54)名稱

經取代吡啶-6-基氧基-環烷類及其作為醫藥品之用途

SUBSTITUTED CHROMAN-6-YLOXY-CYCLOALKANES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

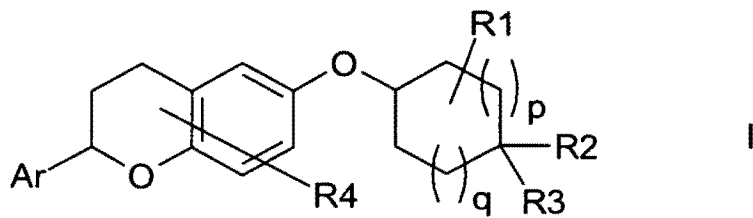
(57)摘要

本發明係關於式 I 之經取代吡啶-6-基氧基-環烷類，



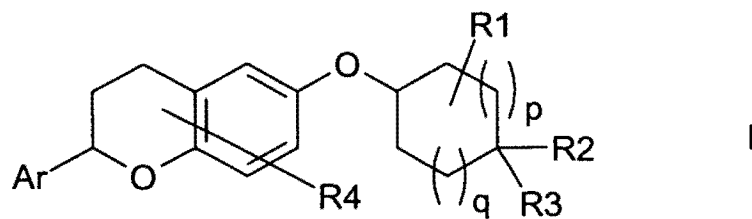
其中 Ar、R1 至 R4、p 和 q 係如申請專利範圍中所定義。式 I 化合物為鈉-鈣交換子(NCX)，特別是第 1 亞型之鈉-鈣交換子(NCX1)之抑制劑，且係適合用於治療胞內鈣平衡受到擾亂之各種病症，例如心律不整、心衰竭和中風。本發明再者係關於製備式 I 化合物之方法、其作為醫藥之用途及包含彼等之醫藥組成物。

The present invention relates to substituted chroman-6-yloxy-cycloalkanes of the formula I,



in which Ar, R1 to R4, p and q are as defined in the claims. The compounds of the formula I are inhibitors of the sodium-calcium exchanger (NCX), especially of the sodium-calcium exchanger of subtype 1 (NCX1), and are suitable for the treatment of diverse disorders in which intracellular calcium homeostasis is disturbed, such as arrhythmias, heart failure and stroke. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use as pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

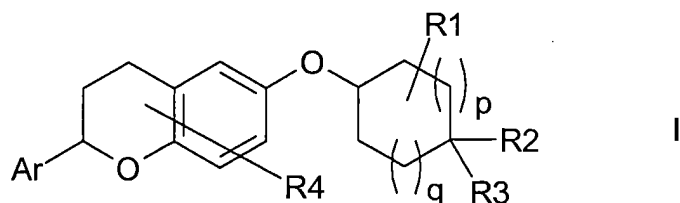
【發明名稱】(中文/英文)

經取代吡啶-6-基氧基-環烷類及其作為醫藥品之用途

SUBSTITUTED CHROMAN-6-YLOXY-CYCLOALKANES AND
THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式 I 之經取代吡啶-6-基氧基-環烷類，



其中Ar、R1至R4、p和q係如申請專利範圍中所定義。式I化合物為鈉-鈣交換子(NCX)，特別是第1亞型之鈉-鈣交換子(NCX1)之抑制劑，且係適合用於治療胞內鈣平衡受到擾亂之各種病症，例如心律不整、心衰竭和中風。本發明再者係關於製備式I化合物之方法、其作為醫藥之用途及包含彼等之醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】 在過去十年間已了解在管理心衰竭(HF)或鬱血性心衰竭(CHF)上的主要藥理學進展。已發現β-阻斷劑和腎素-血管緊縮素-醛固酮系統之抑制劑在CHF中對於死亡率和癥狀改善具有有利的效用(K. Dickstein等人, Eur. J. Heart Fail. 10 (2008): 933-989)。然而，發病率和死亡率仍高得難以接受。患有CHF，特別是較嚴重的CHF形式之病患的數目，甚至正在成長，部份詭譎地係因為治療方法的成功。因此，對於可幫助改善CHF結果和增進生活品質之藥劑仍有需求。鈉-鈣交換子(NCX)(一種涉及胞內鈉和鈣量之調節的運輸蛋白)之阻斷劑，具有改善CHF之預後及生活品質的潛力。

【0003】 NCX 之功能為排出心肌細胞和其他細胞類型(例如神經元)中的鈣。在 CHF 中，NCX 顯示上調，因此使細胞卸除鈣及進一步降低心肌細胞收縮性(M. Flesch 等人, *Circulation* 94 (1996): 992-1002; G. Hasenfuss 等人, *Circulation* 99 (1999): 641-648)。在 CHF 中，幫浦衰竭不僅係由於不可逆的結構改變和心肌流失，亦係因為有害的功能改變，包括胞內鈣平衡紊亂。後者可藉由抑制 NCX 來治療。三種 NCX 的亞型已有描述。在心臟中係優先表現第 1 亞型。

【0004】 經由NCX，鈣與鈉交換，且胞外的鈉為交換子之驅動力。化學計量的交換子為三個鈉離子進入細胞排出一個鈣離子。此化學計量造成其實際上去極化之正內向電流。該去極化電流，若大小足夠，可能引發心室和心房動作電位的後去極化。後去極化為膜電位之振動且可能發生在心作用電位期間(早期後去極化，EAD)或之後(延遲後去極化，DAD)。EAD 的發生係與延長的心室作用電位有關(可看到心電圖中QT間期過長(ECG))，其為心衰竭常見的特徵。後去極化感信為心律不整之主要的觸發器，其因此亦稱為觸發活動(D. M. Bers等人, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1080 (2006): 165-177; K. R. Sipido等人, *Pflugers Arch.* 430 (1995): 871-878; A. O. Verkerk等人, *Circulation* 104 (2001): 2728-2733; C. Pott等人, *Current Drug Targets* 12 (2011): 737-747; G. Antoons等人, *Pharmacol. Ther.* 134 (2012): 26-42)。由NCX-引起的去極化電流所引發的過早搏動可能造成更複雜及不可逆的心律不整，例如心動過速發作、心室撲動和心室纖維性顫動。

【0005】 患有幫浦衰竭或心衰竭之病患，典型地係具有心律不整和心律不整死亡。大約 50%的 CHF 心臟死亡率係由於心律不整死亡。NCX 阻斷因此為改善幫浦衰竭和相關的症候群以及降低心律不整死亡之方法。電流正性肌力藥物係與致心律失常效應有關，其會增加死亡率(例如磷酸二酯酶抑制劑之情況)或消滅由改善因正性肌力效用所致的幫浦衰竭所達到的正面效應(J. T. Parissis 等人, *Curr. Opin. Crit. Care* 16 (2010): 432-441)。在另一方面。許多臨床上有用的抗心律不整藥物對心臟具有負面的肌力效應，加重心衰竭的症狀。NCX 阻斷劑具有治療上獨特性，其可處理 CHF 二個主要的問題，幫浦衰竭和心律不整。

【0006】 NCX 阻斷對於晚期 CHF 特別有利，如根據紐約心臟協會心衰竭功能分類之 NYHA 第 III 和 IV 級，其中已充分利用治療選項，亦即 β 抑制劑、腎素-血管緊縮素-醛固酮系統之抑制劑、利尿劑和血管擴張劑。進行至末期的年長病患出現新的湧現族群。在此後期，因為幫浦衰竭所造成的低血壓，在相當大部份的病患中血管擴張劑已不再適用。磷酸二酯酶抑制劑為正性肌力藥物，不僅具有促心律不整之缺點，亦具有血管擴張劑效應。

【0007】 心房纖維顫動(AF)為最頻繁的心律不整。在美國和歐洲 AF 影響約 680 萬個病患，且其盛行率因人口老化以及心肌梗塞、冠心病和鬱血性心衰竭的治療成功而急遽增加。AF 造成全部中風者約 25%，並提高死亡率。又在 AF 中，已驗證 NCX 上調(U. Schotten 等人, *Cardiovasc. Res.* 53 (2002): 192-201)。NCX 上調可能涉及因 NCX 之致心律不整活性而引發 AF 及其維護，且因此 NCX 阻斷劑於 AF 之治療和預防上具有治療上的有利效應。因 AF 在老年人口中為一成長中的疾病且常常與心衰竭有關，至高約 45%病患(I. Savelieva 等人, *Europace* 5 Suppl 1 (2004): S5-S19)，NCX 阻斷劑於患有 AF 和 CHF 之病患應特別有利。

【0008】 因 NCX 阻斷劑在心房中亦發揮正性肌力效應，其在其中因心室硬化所導致之心室充填為主要問題的舒張性心衰竭中，可能特別有利。更激烈的心房收縮可能改善舒張性心衰竭中的心室充填。

【0009】 因為心臟輸出降低對器官之灌注，例如腎臟、腦和心臟具有有害的效應，因此抑制 NCX，其會增加心臟收縮力，能改善腦、心臟和腎臟之灌注供治療或預防中風、失智症和阿茲海默症、腎衰竭和心缺血。因為 NCX 亦涉及鹽敏感性高血壓，將其抑制亦適用於治療高血壓。

【0010】 NCX 之抑制劑亦適用於治療和預防其中需要正性收縮藥劑以維持足夠的血液供應量之威脅生命的症狀。此項包括所有形式的中風、失血性休克、心因性休克、敗血性休克。NCX 之抑制劑特別適合治療這些症狀，因為其在心臟中為中性的，且不會有其他肌力藥物之促心律不整或血管擴張劑或血管收縮劑性質。

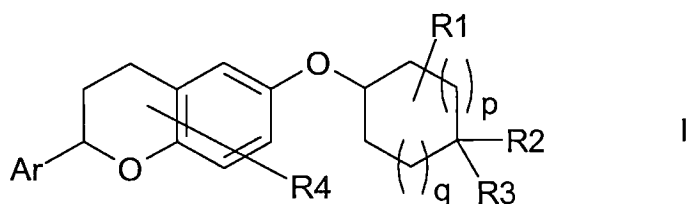
【0011】 在中風中，NCX 阻斷劑具有改善結果之潛力，因為在神經缺氧中，當發生在中風時，NCX 反轉其運輸方向至逆向模式，並將鈣載入

細胞導致鈣超載。此項因過量的胞內鈣濃度而導致細胞死亡加速。再者，心臟輸出量低可能導致腦缺血傾向中風。NCX 阻斷劑應可提高心臟輸出量並提高腦灌注。因此，NCX 阻斷劑具有治療和預防中風的潛力(T. Matsuda 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 298 (2001): 249-256)。

【0012】 能抑制 NCX 之特定的化合物已有描述，例如在 EP 0978506、JP 2008/189592、WO 2004/000813、WO 2004/063191、WO 03/006452、WO 02/32883、WO 97/09306 中。然而，對於抑制 NCX 和適合作為治療所提疾病之醫藥的其他化合物仍有需求。目前已發現，式 I 化合物為優良的鈉-鈣交換子(NCX)，特別是第 1 亞型的鈉-鈣交換子(NCX1)之阻斷劑，且對於此等用途具有有利的性能特質。

【發明內容】

【0013】 因此，本發明之主題為式 I 化合物，其任何立體異構物形式及任何比例之立體異構物形式的混合物，及其醫藥上可接受鹽類，



其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R0 取代基取代；

R0 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-，且與 Ar 中相鄰環碳原子相鍵結之二個 R0 基團，與帶有彼等之碳原子共同可形成一包含 0、1 或 2 個相同或不同選自氮、氧和硫之環雜原子的 5-員至 7-員單-不飽和環，且該環為未經取代或經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

R1 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R2 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、苯基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R5-N(R6)-、

R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)- 和 R5-N(R6)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代；

R3 係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個由下列組成之系列選出之相同或不同的取代基取代：(C₃-C₇)-環烷基、苯基、HO-和(C₁-C₄)-烷基-O-；

或 R2 和 R3 基團係共同為側氧基(oxo)；

R4 為氫或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R5 和 R6 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、苯基、Het1 和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，而苯基和 Het1 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，

或 R5 和 R6 基團，與帶有彼等之氮原子共同可形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部份不飽和雜環基，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R7 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、苯基、Het1 和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，而苯基和 Het1 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R9 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R10 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、

(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基-、R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、R33-O-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、NC-、R33-C(O)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R24 為 3-員至 10-員、單環或雙環，其為飽和、部分飽和或芳香系且包括 0、1、2、3 或 4 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的相同或不同環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R30 和 R33 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

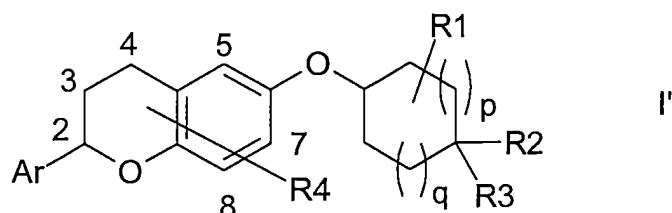
R31 和 R32 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-，

R31 和 R32 與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環飽和雜環，其除了與帶有 R31 和 R32 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且該環為未經取代或經一或多個由氟和 (C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

R34 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-

- 、環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；
- 、除非另有指出，否則 Het1 為 5-員或 6-員、單環、芳香雜環，係包括 1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個由下列組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-；
- Het2 為 4-員至 10-員、單環或雙環、飽和或部分不飽和雜環，其包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；
- n 係由下列組成之系列中選出：0、1 和 2，其中所有的數字 n 為相互獨立的；
- p 和 q 相互獨立地係由 0 和 1 組成之系列中選出；
- 其中所有的苯基基團，除非另有指出，否則為未經取代或經一或多個由下列組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代：鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-；
- 其中所有的環烷基和雙環烷基基團，與任何其他可存在環烷基或雙環烷基基團中的取代基無關，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；
- 其中所有的烷基基團，與任何其他可存在烷基基團中的取代基無關，可經一或多個氟取代基取代。

【0014】 若 R1 基團為氫，則式 I 化合物和所有其中出現 R1 之其他化合物中環烷基環的碳原子，除了 R2 和 R3 基團及連接環烷基環與吡環之氧原子外，僅帶有氫原子。R1 在式 I 化合物和所有其中出現 R1 之其他化合物中，其可不為氫，亦即代表 R1 之氟和(C₁-C₄)-烷基取代基，可與式 I 所述、具有一個自由鍵結位置的環烷基環之任何環碳原子相鍵結，亦即與帶有 R2 和 R3 基團之環碳原子除外之環烷基環的任何環碳原子相鍵結，如起源於 R1 之鍵所示，其並非針對特定的碳原子。同樣的，若 R4 基團為氫，則在式 I 化合物和所有其中出現 R4 之其他化合物中的吡環，除了 Ar 基團及連接吡環與環烷基環之氧原子外，僅帶有氫原子。式 I 化合物和所有其中出現 R4 之其他化合物中的 R4 基團，其可不為氫，亦即代表 R4 之氟、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-取代基，可與式 I 所述、具有一個自由鍵結位置的吡環之任何環碳原子相鍵結，亦即與吡環之 2、3、4、5、7 和 8 環位置中的環碳原子相鍵結，如起源於 R4 之鍵所示，其並非針對吡環之特定的碳原子。



【0015】 在吡喃之 2、3、4、5、7 和 8 環位置上不被氫以外的 R4 基團所佔據的所有自由鍵結位置，以及環烷基環上不被氫以外的 R1 基團所佔據的所有自由鍵結位置，係存有氫原子。亦即，若式 I 化合物中無氫以外的 R4 基團存在，則吡喃之 2、3、4、5、7 和 8 環位置中的碳原子以及吡喃之 3 和 4 環位置中的碳原子係帶有二個氫原子。若式 I 化合物中無氫以外的 R1 基團存在，則帶有與吡喃連接之氧原子的環烷基環上的環碳原子，係帶有一個氫原子，且其他的環碳原子，除了帶有 R2 和 R3 之原子外，係帶有二個氫原子。其中無不為氫之 R4 基團及/或無不為氫之 R1 基團的式 I 化合物，可另外以修改的式 I 來代表，其中則省略 R4 及/或 R1 和源自彼等之鍵。若有 R4 及/或 R1 取代基存在，亦即代表不為氫之 R4 及/或 R1 的原子或基團，則一或多個該氫原子係被取代基取代。

【0016】 若結構元素如基團、取代基或數字，例如在式 I 化合物中可能出現數次，則其全部皆為相互獨立的，且在各情況下可能具有任何所指的意義，及其在各情況下與任何其他此元素可能為相同或不同的。例如，在二烷基胺基基團中，烷基基團可相同或不同。

【0017】 烷基基團，亦即飽和的烴殘基，可為直鏈(線性)或支鏈。若這些基團為經取代或為另一基團的部分時，亦適用，例如烷基-O 基團(烷基氧基基團、烷氧基基團)或經 HO-取代之烷基基團(HO-烷基-、烴烷基基團)。依照個別的定義，烷基基團中碳原子之數目可為 1、2、3、4、5 或 6 個；或 1、2、3 或 4 個；或 1、2 或 3 個；或 1 或 2 個；或 1 個。烷基之實例有甲基、乙基、丙基包括正丙基和異丙基、丁基包括正丁基、第二丁基、異丁基和第三丁基、戊基包括正戊基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基和第三戊基，以及己基包括正己基、3,3-二甲基丁基和異己基。烷基-O-基團之實例有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基。烷基-S(O)_n-基團之實例有甲硫基(CH₃-S-)、甲基亞硫基(CH₃-S(O)-)、甲磺基(CH₃-S(O)₂-)、乙硫基(CH₃-CH₂-S-)、乙基亞硫基

基 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-S(O)-}$)、乙磺基 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-}$)、1-甲基乙基硫基 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH-S-})$)、1-甲基乙基亞磺基 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH-S(O)-})$)、1-甲基乙磺基 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH-S(O)}_2\text{-})$)。在本發明一實施例中，數字 n 係由 0 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的且可相同或不同。在另外的實施例中，數字 n 在其每次出現時，與其在任何其他出現時之意義無關，係為 0。在另外的實施例中，數字 n 在其每次出現時，與其在任何其他出現時之意義無關，係為 2。

【0018】 經取代的烷基基團可於任何位置經取代，其限制條件為個別的化合物要夠安定並適合作為醫藥活性化合物。特定基團和式 I 化合物要夠安定並適用作為醫藥活性化合物之先決條件一般乃就式 I 化合物中所有的基團之定義而言。以經取代的烷基基團為例，特別是 $\text{HO-(C}_1\text{-C}_4\text{)-}$ 烷基-基團，可提及的有，例如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥丙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-羥基-1-甲基乙基、2-羥基-1-甲基乙基、1-羥丁基、4-羥丁基、2-羥基-1-甲基丙基或 2-羥基-1-甲基丙基。

【0019】 與存在烷基基團上的任何其他取代基無關地，且除非另有說明，否則烷基基團可經一或多個氟取代基，例如經 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11 個氟取代基，或經 1、2、3、4 或 5 個氟取代基，或經 1、2 或 3 個氟取代基(其可位於任何位置)取代。亦即，與存在烷基基團上的任何其他取代基無關地，烷基基團可未經氟取代基取代，亦即不帶有氟取代基，或經氟取代基取代，其中式 I 化合物中所有的烷基基團，就視需要的氟取代基之取代作用而言，為相互獨立地。例如，在經氟取代的烷基基團中，一或多個甲基基團可各帶有三個氟取代基及以三氟甲基基團存在，及/或一或多個仲甲基基團(CH_2)可各帶有二個氟取代基並以二氟仲甲基基團存在。若此基團另外帶有其他取代基及/或為另一基團的部份時，例如烷基-O-基團，亦可適用有關一基團經氟取代之說明。經氟取代之烷基基團的實例有三氟甲基、2-氟乙基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、4,4,4-三氟丁基和七氟異丙基。經氟-取代之烷基-O-基團的實例有三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基和 3,3,3-三氟丙氧基。經氟-取代之烷基- S(O)_n -基團的實例有三氟甲硫基- $(\text{CF}_3\text{-S-})$ 、三氟甲亞硫基- $(\text{CF}_3\text{-S(O)-})$ 和三氟甲磺基- $(\text{CF}_3\text{-S(O)}_2\text{-})$ 。有關式 I 化合物中

可能為烷基之所有的基團或取代基，其一般係含有一或多個氟取代基，以含有經氟-取代之烷基的基團或取代基為例(其可包括在基團或取代基之定義中)，可提及的有 CF_3 基團(三氟甲基)或個別基團例如 $\text{CF}_3\text{-O-}$ 或 $\text{CF}_3\text{-S-}$ 。

【0020】 有關上述烷基基團之說明可比照適用於式 I 化合物之基團定義中與二個相鄰基團相鍵結或連結二個基團的烷基基團，並可當作二價烷基基團(亞烷基基團)，如在經取代的烷基基團之烷基部份的情況。因此，此等基團亦可為直鏈或支鏈，與相連基團鍵結的鍵可位於任何位置並可始於相同的碳原子或來自不同的碳原子，且其可為未經取代或(與其他取代基無關地)經氟取代基取代。此等二價烷基基團之實例有 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ 、 $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ 、 $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ 。可含有 1、2、3、4、5 或 6 個氟取代基之經氟-取代之亞烷基基團的實例，例如，有 -CHF- 、 $\text{-CF}_2\text{-}$ 、 $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CF}_2\text{-}$ 、 $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$ 、 $\text{-CF(CH}_3\text{)-}$ 、 $\text{-C(CF}_3\text{)}_2\text{-}$ 、 $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CF}_2\text{-}$ 、 $\text{-CF}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ 。

【0021】 有關上述烷基基團之說明係比照適用於不飽和烴殘基，亦即烯基基團，其在本發明一實施例中係含有一個雙鍵。因此，例如，烯基基團同樣可為直鏈或支鏈。雙鍵可存在任何位置。烯基基團中碳原子之數目可為，例如 2、3、4、5 或 6 個或 2、3、4 或 5 個，或 3、4 或 5 個。烯基之實例有乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基丙-2-烯基、3-甲基丁-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基。在本發明一實施例中，一烯基基團係含有至少三個碳原子且係經由一碳原子與分子的其餘部份(不為雙鍵的部份)相鍵結。

【0022】 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基基團中環碳原子之數目可為 3、4、5、6 或 7 個。環烷基之實例有環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -雙環烷基基團中環碳原子之數目可為 6、7、8、9 或 10 個。雙環烷基基團之二環可具有一、二或多個共同的環碳原子且可稠合或形成橋聯雙環或螺環。雙環烷基之實例有雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.1.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[3.2.2]壬基和雙環[4.4.0]癸基。雙環烷基基團可經由任何環碳原子相鍵結。與可存在環烷基基團或雙環烷基基團上的任何其他取代基無關地，及除非另有說明，否則環烷基基團和雙環

烷基基團可經一或多個(C₁-C₄)-烷基取代基取代，例如，經 1、2、3 或 4 個相同或不同的(C₁-C₄)-烷基取代基取代，例如經甲基基團取代，其可位於任何位置。亦即，與可存在環烷基基團或雙環烷基基團上的任何其他取代基無關地，環烷基基團和雙環烷基基團可經(C₁-C₄)-烷基取代基取代，亦即不帶有(C₁-C₄)-烷基取代基，或經(C₁-C₄)-烷基取代基取代，其中式 I 化合物中的所有環烷基基團和雙環烷基基團，就視需要的(C₁-C₄)-烷基取代基之取代作用而言，為相互獨立地。此等經烷基-取代的環烷基基團和雙環烷基基團之實例有 1-甲基環丙基、2,2-二甲基環丙基、1-甲基環戊基、2,3-二甲基環戊基、1-甲基環己基、4-甲基環己基、4-異丙基環己基、4-第三丁基環己基、3,3,5,5-四甲基環己基、7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基和 1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚基。

【0023】 與可存在環烷基基團或雙環烷基基團上的任何其他取代基(包括(C₁-C₄)-烷基取代基)無關地，及除非另有說明，否則環烷基基團和雙環烷基基團可進一步經一或多個氟取代基取代，例如經 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11 個氟取代基取代，或經 1、2、3、4 或 5 個氟取代基取代，或經 1、2 或 3 個氟取代基取代，其可位於任何位置且亦可以(C₁-C₄)-烷基取代基存在。亦即。與可存在環烷基基團或雙環烷基基團上的任何其他取代基無關地，環烷基基團和雙環烷基基團可未經氟取代基取代，亦即不帶有氟取代基，或經氟取代基取代，其中式 I 化合物中的所有環烷基基團和雙環烷基基團就視需要的氟取代基之取代作用而言，為相互獨立地。經氟-取代之環烷基基團和雙環烷基基團之實例有 1-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、3,3-二氟環丁基、1-氟環己基、4,4-二氟環己基、3,3,4,4,5,5-六氟環己基、1-氟雙環[2.2.2]辛基和 1,4-二氟雙環[2.2.2]辛基。環烷基基團亦可同時經氟和烷基取代。(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-基團之實例有環丙基甲基-、環丁基甲基-、環戊基甲基-、環己基甲基-、環庚基甲基-、1-環丙基乙基-、2-環丙基乙基-、1-環丁基乙基-、2-環丁基乙基-、1-環戊基乙基-、2-環戊基乙基-、1-環己基乙基-、2-環己基乙基-、1-環庚基乙基-、2-環庚基乙基-。在本發明一實施例中，(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-基團，在任何此基團出現一或多次時與任何其他出現事件無關地，為(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₂)-烷基-基團，在另外的實施例中為(C₃-C₇)-環烷基-CH₂-基團。在(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-

基團中，及同樣地在所有其他基團中，末端的連字符號係指經由該鍵與基團相鍵結之游離鍵，且因此係指經由該鍵，此亞基團係與由數個亞基團所組成之基團相鍵結。

【0024】 在經取代之苯基基團，包括代表 Ar 和 R24 之苯基基團中，取代基可位於任何位置。在單取代之苯基基團中，取代基可位於位置 2，位置 3 或位置 4。在雙取代之苯基基團中，取代基可位於位置 2 和 3，位置 2 和 4，位置 2 和 5，位置 2 和 6，位置 3 和 4 或位置 3 和 5。在參取代之苯基基團中，取代基可位於位置 2、3 和 4，位置 2、3 和 5，位置 2、3 和 6，位置 2、4 和 5，位置 2、4 和 6 或位置 3、4 和 5。若苯基基團帶有四個取代基，其某些可為氟原子，例如，取代基可位於位置 2、3、4 和 5，位置 2、3、4 和 6，或位置 2、3、5 和 6。若多取代苯基基團或任何其他多取代基團帶有不同的取代基，則各取代基可位於任何適合的位置，且本發明包括所有位置異構物。在經取代苯基基團上的取代基數目可為 1、2、3、4 或 5 個。在本發明一實施例中，經取代苯基基團上的取代基數目，及同樣的在其他實施例中在可能帶有一或多個取代基之任何其他經取代基團上的取代基數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個，其中在任何此經取代基團出現時之取代基數目係與任何其他出現事件之取代基數目無關。

【0025】 在雜環基團，包括 Het1 和 Het2 基團及 R24 雜環基團，與其他可存在式 I 化合物中之雜環基，例如由二個基團與帶有彼等之一或多個原子所共同形成的環中，此雜環成員可以任何組合存在及位於任何適合的環位置，其限制條件為所生成的基團和式 I 化合物為適當的且夠穩定作為醫藥活性化合物，在本發明一實施例中，在式 I 化合物之任何雜環基中的二個氧原子不能存在相鄰的環位置。在本發明另外的實施例中，二個由氧原子和硫原子組成之系列中選出的雜環成員不能存在式 I 化合物之任何雜環基中的相鄰環位置。在本發明另外的實施例中，二個由帶有環外基團如氫原子或取代基、硫原子和氧原子之氮原子組成之系列中選出的雜環成員不能存在式 I 化合物之任何雜環中的相鄰環位置。在芳香雜環中，雜環成員的選擇係受限於該環為芳香系之先決條件，亦即其包括六個離域 π 電子之環系。單環芳香雜環為 5-員或 6-員環，且在 5-員環的情況下，係包括一個由氧、

硫和氮組成之系列中選出的環雜原子，其中該環氮係帶有一個環外基團如氫原子或取代基，及視需要一或多個另外的氮原子，及，在 6-員環的情況下，係包括一或多個氮原子作為環雜原子，但無氧原子和硫原子作為環雜原子。除非另有指出，否則在基團的定義中，雜環基團可經由任何適合的環原子相鍵結，亦即任何帶有氫原子或取代基之環原子，包括環碳原子和環氮原子。在本發明一實施例中，出現在式 I 化合物中的雜環基團在其任何出現時，係與其他出現事件無關且與任何其他雜環基團無關地，(若適當)係經由環碳原子相鍵結，及在另外的實施例中係經由環氮原子相鍵結。在經取代的雜環基團中，取代基可位於任何適合的位置。

【0026】可存在式 I 化合物中之雜環基上的環雜原子數目，環數目(無論此雜環基團是否為單環及/或雙環)，可存在的環成員數目及飽和度，亦即無論此雜環是否為飽和且在環內不含有雙鍵，或不論其是否為部分飽和及在環內含有一或多個(例如一或二個)雙鍵，但不為芳香系，或無論其是否為芳香系而因此就 5-員單環芳香雜環的情況在環內含有二個雙鍵，就 6-員單環芳香雜環的情況在環內含有三個雙鍵，就 9-員雙環芳香雜環的情況在環內含有四個雙鍵，及就 10-員單環芳香雜環的情況在環內含有五個雙鍵，係詳細說明於式 I 化合物之個別基團的定義中。雙環雜環基團中的二個環可具有一、二或多個環共同的環原子且可稠合或形成一橋聯雙環或螺環。以雜環系為例，式 I 化合物中之雜環基團可從其衍生，及式 I 化合物中之任何雜環基團可從其一或多項衍生，與任何其他雜環基團無關地，在本發明一實施例中所選(其限制條件為此環系係包括在此基團的定義中)，可提及的有氮、硫、氮、呋喃、四氫呋喃、噻吩、四氫噻吩、吡咯、吡咯啉、吡咯啉、1,3-二氧呋喃、1,3-二氧戊環、異噁唑([1,2]噁唑)、異噁唑啉、異噁唑啉、噁唑([1,3]噁唑)、噁唑啉、噁唑啉、異噻唑([1,2]噻唑)、異噻唑啉、異噻唑啉、噻唑([1,3]噻唑)、噻唑啉、噻唑啉、吡唑、吡唑啉、吡唑啉、咪唑、咪唑啉、咪唑啉、[1,2,3]三唑、[1,2,4]三唑、[1,2,4]噁二唑、[1,3,4]噁二唑、[1,2,5]噁二唑、[1,2,4]噻二唑、1H-四唑、哌喃、四氫哌喃、噻哌喃、四氫噻哌喃、2,3-二氫[1,4]二噁吩、1,4-二噁烷、吡啶、1,2,5,6-四氫吡啶、哌啶、嗎福啉、噻嗎福啉、哌啶、嗒啶、嘧啶、吡啶、[1,2,4]三嗪、噁庚環、噻庚環、氮庚環、[1,3]二氮庚環、[1,4]二氮庚環、[1,4]噁庚環、[1,4]噻庚環、氮雜環辛烷、

3-氮雜雙環[3.1.0]己烷、八氫環戊[b]吡咯、八氫環戊[c]吡咯、2-氮雜螺環[4.4]壬烷、7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2,7-二氮雜螺環[4.4]壬烷、八氫吡咯并[3,4-b]吡咯、6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑、咪唑并[2,1-b]噻唑、6,7-二氫-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩(苯并[b]噻吩)、1H-吡啶、2,3-二氫-1H-吡啶、八氫吡啶、2H-異吡啶、八氫異吡啶、苯并[1,3]二氧呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩、1H-苯并咪唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、吡啶、異吡啶、硫吡啶、苯并[1,4]二噻吩、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吩、2-氮雜螺環[4.5]癸烷、3-氮雜雙環[3.2.2]壬烷、喹啉、1,2,3,4-四氫喹啉、5,6,7,8-四氫喹啉、異喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、5,6,7,8-四氫異喹啉、2,7-二氮雜螺環[4.5]癸烷、2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷、吡啶、噻吩、噻吩、吡啶、吡啶和[1,8]萘啶，其全部可為未經取代或如式 I 化合物之個別基團的定義中所指，在任何適合的位置經取代，其中所給予的不飽和度僅為舉例而已，且在個別基團以及帶有較高或較低飽和度、氫化程度或不飽和度之環系可如該基團之定義中所述存在。

【0027】如所提，雜環基團可經由任何適合的環原子相鍵結。例如，其中包括氧呋喃和硫呋喃環可經由位置 2 和 3 相鍵結，氮呋喃經由位置 1、2 和 3，呋喃環、四氫呋喃環、噻吩環和四氫噻吩經由位置 2 和 3，吡咯環和吡咯啉環經由位置 1、2 和 3，異噻吩環和異噻吩環經由位置 3、4 和 5，吡啶環經由位置 1、3、4 和 5，噻吩環和噻吩環經由位置 2、4 和 5，咪唑環和咪唑啉環經由位置 1、2、4 和 5，1H-四唑環經由位置 1 和 5，四氫呋喃和四氫噻吩環經由位置 2、3 和 4，1,4-二噻吩環經由位置 2，吡啶環經由位置 2、3 和 4，呋喃環經由位置 1、2、3 和 4，嗎福啉環和噻嗎福啉環經由位置 2、3 和 4，呋喃環經由位置 1 和 2，嘧啶環經由位置 2、4 和 5，吡啶環經由位置 2，氮庚環經由位置 1、2、3 和 4，3-氮雜雙環[3.1.0]己烷環經由位置 3 和 6，八氫環戊[b]吡咯和八氫環戊[c]吡咯環經由位置 1，2-氮雜螺環[4.4]壬烷環經由位置 2，7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷環經由位置 7，八氫吡咯并[3,4-b]吡咯環經由位置 1 和 5，6,7-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑環經由位置 3，咪唑并[2,1-b]噻唑環經由位置 2、5 和 6，6,7-二氫-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶經由位置 3，苯并呋喃環和苯并噻吩環經由位置 2、3、4、5、6 和 7，1H-吡啶環，2,3-二氫-1H-吡啶和八氫吡啶環經由位置 1、2、3、4、5、6 和 7，苯

并[1,3]二氧哌環經由位置 4、5、6 和 7，苯并呋唑環和苯并噻唑環經由位置 2、4、5、6 和 7，1H-苯并咪唑環經由位置 1、2、4、5、6 和 7、咪唑并[1,2-a]吡啶環經由位置 2 和 3，[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶環經由位置 3，苯并[1,4]二呋烷環經由位置 5、6、7 和 8，3-氮雜雙環[3.2.2]壬烷環經由位置 3，喹啉環經由位置 2、3、4、5、6、7 和 8，1,2,3,4-四氫喹啉環經由位置 1、5、6、7 和 8，5,6,7,8-四氫喹啉環經由位置 2、3 和 4、異喹啉環經由位置 1、3、4、5、6、7 和 8，1,2,3,4-四氫異喹啉環經由位置 2、5、6、7 和 8，5,6,7,8-四氫異喹啉環經由位置 1、3、4 和 5，2,7-二氮雜螺環[4.5]癸烷環經由位置 2 和 7，2,8-二氮雜螺環[4.5]癸烷環經由位置 2 和 8，例如，其中所生成的雜環基團之殘基全部可為未經取代或如式 I 化合物之個別基團的定義中所指，在任何適合的位置經取代。

【0028】 鹵素為氟、氯、溴或碘。在本發明一實施例中，在任何其出現時，鹵素為氟、氯或溴，在另外的實施例中為氟或氯，在另外的實施例中為氟，在另外的實施例中為氯，其中所有出現的鹵素相互為獨立的。

【0029】 側氧(oxo)基團，亦即雙鍵氧原子，當出現在碳原子上作為取代基時，係取代母體系統碳原子上的二個氫原子。因此，若 CH_2 基團被側氧取代，則其變成羰基基團($\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{O}$)。正是如此，若 R_2 和 R_3 基團共同為側氧基，則式 I 中所述的環烷基環之 $\text{C}(\text{R}_2)\text{-R}_3$ 基團變成羰基基團。側氧基團亦可出現在硫原子上，例如於飽和和部份不飽和雜環之環硫原子上，其中一般而言，除了環硫原子外，亦可存有 $\text{S}(\text{O})$ 基團($\text{S}(\text{=O})$)和 $\text{S}(\text{O})_2$ 基團($\text{S}(\text{=O})_2$)作為雜環成員。側氧基團不能出現在芳香環(例如苯基基團)中的碳原子上作為取代基。

【0030】 本發明包括式 I 化合物之所有立體異構物形式，例如所有鏡像異構物和非對映異構物，包括順式/反式異構物。本發明同樣地包括二或多種立體異構物形式之混合物，例如鏡像異構物及/或非對映異構物(包括順式/反式異構物)之所有比例的混合物。包含在式 I 化合物中的不對稱中心，例如哌環之位置 2 或未經取代或經取代烷基上的碳原子，皆相互獨立地可具有 S 組態或 R 組態。本發明係關於鏡像異構物，左旋和右旋對映體二者，鏡像異構上純形式和基本上鏡像異構上純形式，例如 98:2 或 99:1 或更大之莫耳比例的二種鏡像異構物，以及其外消旋物之形式，亦即二種鏡像異構

物之 1:1 莫耳比例的混合物，和二種鏡像異構物之所有比例的混合物形式。本發明同樣地係關於純形式之非對映異構物和基本上純的非對映異構物，以及二或多種非對映異構物之所有比率的混合物形式。本發明亦包括所有純形式和基本上純形式之式 I 化合物的順式/反式異構物，例如 98:2 或 99:1 或更大莫耳比之順式/反式異構物，以及順式異構物和反式異構物之所有比例的混合物形式。例如，順式/反式異構物可出現在經取代的環中。製備個別的立體異構物，若需要，可根據習用方法，藉由解析混合物來進行，例如藉由層析或結晶，或於合成中使用立體化學上均勻的起始化合物，或藉由立體選擇性反應。視需要，在分離立體異構物之前可進行衍生化。立體異構物之混合物的分離可於式 I 化合物階段或於合成期間的中間物階段來進行。例如，就式 I 化合物含有一個不對稱中心之情況下，個別的鏡像異構物可藉由製備式 I 化合物的外消旋物並將其以高壓液相層析於對掌相上根據標準製程解析來製備，或於合成期間以此層析將任何中間物的外消旋物解析，或藉由將其鹽以光學活性胺或酸結晶，並將中間物之鏡像異構物轉變成最終式 I 化合物之鏡像異構物形式，或於合成期間藉由進行鏡像選擇性反應來製備。本發明亦包括式 I 化合物之所有互變異構物形式。

【0031】 除了游離的式 I 化合物，亦即其中酸性或鹼性基團並非以鹽形式存在之外，本發明亦包括式 I 化合物之鹽類，特別是可於式 I 化合物之一或多個酸性或鹼性基團上，例如於鹼性雜環基團上，形成之生理上可接受鹽類或毒物學上可接受鹽類，或醫藥上可接受鹽類。式 I 化合物因此可於酸性基團上去質子化，並例如作為鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)，或作為銨鹽(例如帶有氨或有機胺或胺基酸)來使用。亦可製備包括至少一個鹼性基團之式 I 化合物並以其酸加成鹽的形式來使用，例如帶有無機酸和有機酸之醫藥上可接受鹽形式，例如帶有鹽酸鹽之鹽類，且因此(例如)可以鹽酸鹽的形式存在。一般而言，鹽類可由酸性和鹼性的式 I 化合物，根據習用的製程，藉由與酸或鹼在溶劑或稀釋劑中反應來製備。若式 I 化合物於分子中同時含有一酸性和一鹼性基團，則本發明除了所提的鹽類形式外亦包括內鹽[內鹽(betaine)、兩性離子]。本發明亦包括因為低生理耐受性不適合直接作為醫藥，但適合用做化學反應之中間物或供例如以陰離子交換或陽離子交換製備生理上可接受鹽類之所有式 I 化合物的鹽類。

【0032】 在本發明一實施例中，基團 Ar 為苯基，其為未經取代或經 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，經 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，經 1 或 2 個相同或不同的 R0 取代基取代。在另外的實施例中，Ar 為苯基，其為未經取代或經 1 個 R0 取代基取代。在另外的實施例中，Ar 為未經取代苯基。在另外的實施例中，Ar 為苯基，其係經 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，經 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，經 1 或 2 個相同或不同的 R0 取代基取代。在另外的實施例中，Ar 為苯基，其係經 1 個 R0 取代基取代。若 Ar 中存有一個 R0 取代基，在一實施例中，其係位於苯基基團之位置 2，在另外的實施例中位於位置 3，在另外的實施例中位於位置 4。若存有二個 R0 取代基(其不會與帶有彼等之碳原子形成一個環)，則在一實施例中，其係位於苯基基團之位置 2 和 3，在另外的實施例中位置 2 和 4，在另外的實施例中位置 2 和 5，在另外的實施例中位置 2 和 6，在另外的實施例中位置 3 和 4，及在另外的實施例中位置 3 和 5。

【0033】 存在單-不飽和環之雙鍵，其可由 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結之二個 R0 取代基與帶有彼等的碳原子所共同形成，係存在芳香環 Ar 中該二個相鄰的環碳之間，其為 Ar 環和由二個 R0 基團所形成的環所共有，且因為稠合環的命名規則被認為是存在二環的雙鍵。與 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結之二個 R0 基團與帶有彼等的碳原子所共同形成一 5-員至 7-員單-不飽和環之情況，其為單環，換言之可被當成二個 R0 基團共同形成 1 個二價殘基，其係包括一條 3 至 5 個原子鏈，其中 0、1 或 2 個原子為由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的雜原子，其與 Ar 中二個相鄰的環碳原子相鍵結之末端原子係被 1 至 3 個原子隔開。此等二價殘基之實例，與 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結之二個 R0 基團可從其一或多項中選出，在本發明一實施例中為 -CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-NH-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-NH-、-S-CH₂-CH₂-NH-和-NH-CH₂-CH₂-S-殘基，其全部可於碳原子和氮原子上經由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出的取代基取代，且因此亦可(例如)以二價殘基 -O-CF₂-O-、-O-C(CH₃)₂-O-、-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-、-S-CH₂-CH₂-N(CH₃)-和-N(CH₃)-CH₂-CH₂-S-存在。在

本發明一實施例中，可藉由 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結的二個 R0 基團與帶有彼等的碳原子所共同形成的環，係為 5-員或 6-員環，在另外的實施例中為 5-員環，在另外的實施例中為 6-員環。在本發明一實施例中，可存在藉由 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結的二個 R0 基團與帶有彼等的碳原子所共同形成的環中，由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出的取代基之數目為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個。在本發明一實施例中，可存在藉由 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結的二個 R0 基團與帶有彼等的碳原子所共同形成的環上之取代基為氟取代基，及在另外的實施例中，其為(C₁-C₄)-烷基取代基，例如甲基取代基，及在另外的實施例中為與環氮原子相鍵結之環上由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出的取代基。

【0034】 在本發明一實施例中，R0 基團係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、HO-和(C₁-C₆)-烷基-O 組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、HO-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，及在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，且在所有這些實施例中，與 Ar 中相鄰的環碳原子相鍵結之二個 R1 基團，與帶有彼等之碳原子可共同形成一 5-員至 7-員單-不飽和環，其係包括 0、1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代。

【0035】 在一實施例中，R0 係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、HO-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基、HO-和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由鹵素組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，及在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出。

【0036】 在一實施例中，代表 R0 或存在代表 R0 之(C₁-C₆)-烷基-O-基團中的(C₁-C₆)-烷基基團為一(C₁-C₄)-烷基基團，在另外的實施例中為(C₁-C₃)-烷基基團，在另外的實施例中為(C₁-C₂)-烷基基團，在另外的實施例中為甲基基團。在本發明一實施例中，代表 R0 或存在 R0 中之(C₃-C₇)-環烷基基團為一(C₃-C₆)-環烷基基團，在另外的實施例中為(C₃-C₄)-環烷基基團，在另外的實施例中為環丙基基團。在一實施例中，代表 R0 的鹵素係由氟和氯組成之系列中選出，在另外的實施例中，其為氟。

【0037】 包括視需要 R0 取代基之 Ar 基團的實例，Ar 係從其任何一或多項中選出，在本發明一實施例中為苯基，亦即未經取代苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2-甲基-苯基(鄰-甲苯基)、3-甲基-苯基(間-甲苯基)、4-甲基-苯基(對-甲苯基)、2-乙基-苯基、3-乙基-苯基、4-乙基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-乙氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、4-乙氧基-苯基、2-丙氧基-苯基、

3-丙氧基-苯基、4-丙氧基-苯基、2-異丙氧基-苯基、3-異丙氧基-苯基、4-異丙氧基-苯基、2,3-二氟-苯基、2,4-二氟-苯基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、3,4-二氟-苯基、3,5-二氟-苯基、2,3-二氯-苯基、2,4-二氯-苯基、2,5-二氯-苯基、2,6-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、3,5-二氯-苯基、2-氯-3-氟-苯基、2-氯-4-氟-苯基、2-氯-5-氟-苯基、2-氯-6-氟-苯基、3-氯-2-氟-苯基、3-氯-4-氟-苯基、3-氯-5-氟-苯基、4-氯-2-氟-苯基、4-氯-3-氟-苯基、5-氯-2-氟-苯基、2,3-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、2,5-二甲基-苯基、2,6-二甲基-苯基、3,4-二甲基-苯基、3,5-二甲基-苯基、2-氟-3-甲基-苯基、2-氟-4-甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、2-氟-6-甲基-苯基、3-氟-2-甲基-苯基、3-氟-4-甲基-苯基、3-氟-5-甲基-苯基、4-氟-2-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、5-氟-2-甲基-苯基、2-氯-3-甲基-苯基、2-氯-4-甲基-苯基、2-氯-5-甲基-苯基、2-氯-6-甲基-苯基、3-氯-2-甲基-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3-氯-5-甲基-苯基、4-氯-2-甲基-苯基、4-氯-3-甲基-苯基、5-氯-2-甲基-苯基、2-氟-3-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-氟-5-甲氧基-苯基、2-氟-6-甲氧基-苯基、3-氟-2-甲氧基-苯基、3-氟-4-甲氧基-苯基、3-氟-5-甲氧基-苯基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟-3-甲氧基-苯基、5-氟-2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-3-甲基-苯基、2-甲氧基-4-甲基-苯基、2-甲氧基-5-甲基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、3-甲氧基-2-甲基-苯基、3-甲氧基-4-甲基-苯基、3-甲氧基-5-甲基-苯基、4-甲氧基-2-甲基-苯基、4-甲氧基-3-甲基-苯基、5-甲氧基-2-甲基-苯基。

【0038】 在本發明一實施例中，R1 基團為氫或一或多個氟取代基。亦即，在此實施例中，式 I 所示之環烷環為未經取代，或除了 R2 和 R3 基團及連接環烷環與吡環之氧原子外，係經一或多個氟取代基取代。在另外的實施例中，R1 基團為氫或一或多個(C₁-C₄)-烷基取代基。亦即，在此實施例中，式 I 所示之環烷環為未經取代，或除了 R2 和 R3 基團及連接環烷環與吡環之氧原子外，係經一或多個(C₁-C₄)-烷基取代基取代。在另外的實施例中，R1 基團為氫。亦即，在此實施例中，式 I 所示之環烷環為未經取代，或換言之除了 R2 和 R3 基團及連接環烷環與吡環之氧原子外，僅帶有氫原子。在一實施例中，代表 R1 之氟原子及/或(C₁-C₄)-烷基基團的數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個，在一實施例中，代表 R1 之(C₁-C₄)-烷基為

(C₁-C₃)-烷基，在另外的實施例中為(C₁-C₂)-烷基，在另外的實施例中為甲基。在一實施例中，式 I 所示之環烷環(其帶有連接此環與吡喃環之氧原子)的環碳原子，不帶有氟或(C₁-C₄)-烷基之 R₁ 基團，亦即，在此實施例中，該環碳原子帶有一個氫原子。

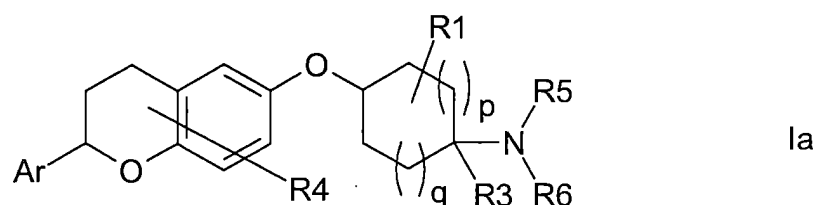
【0039】 在本發明一實施例中，R₂ 基團係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、苯基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-、R₉-N(R₁₀)-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-、R₉-N(R₁₀)-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₉-N(R₁₀)-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、

R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、苯基-C(O)-O-和 Het1-C(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O 和 Het1-C(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由 HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-和 Het1-C(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由 HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-和 Het1-C(O)-O-組成之系列中選出，其中在所有這些實施例中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，或在所有這些實施例中 R2 和 R3 共同為側氧基。

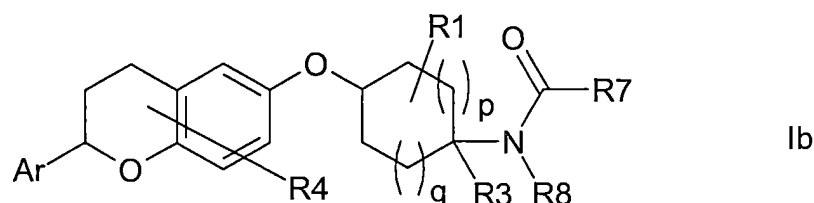
【0040】 在一實施例中，R2 係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、HO-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-組成之系列中選出，在

另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基、R₅-N(R₆)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由 R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-和 R₇-S(O)₂-N(R₈)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由 R₅-N(R₆)-組成之系列中選出，R₇-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基和 R₅-N(R₆)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₁-C₆)-烷基和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由 R₅-N(R₆)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-組成之系列中選出，其中在所有這些實施例中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代。

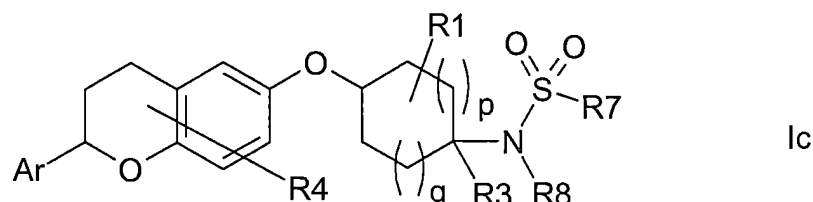
【0041】 在一實施例中，R₂ 為(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代。在另外的實施例中，R(2)為 R₅-N(R₆)-而式 I 化合物因此為式 Ia 之化合物。



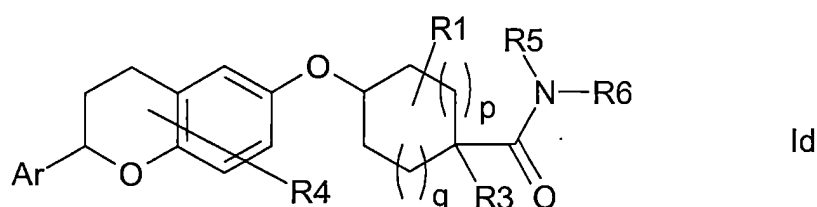
【0042】 在另外的實施例中，R(2)為 R₇-C(O)-N(R₈)-而式 I 化合物因此為式 Ib 之化合物。



【0043】 在另外的實施例中，R(2)為 R₇-S(O)₂-N(R₈)-而式 I 化合物因此為式 Ic 之化合物。



【0044】 在另外的實施例中，R(2)為 R₅-N(R₆)-C(O)-而式 I 化合物因此為式 Id 之化合物。



【0045】 在式 Ia、Ib、Ic 和 Id 化合物中之 Ar、R1、R3 至 R8 基團和數字 p 和 q 係如式 I 化合物中所定義。

【0046】 在一實施例中，代表 R2 或存在代表 R2 之(C₁-C₆)-烷基-O-基團或(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-中的經取代(C₁-C₆)-烷基基團之 R20 取代基數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個。在一實施例中，代表 R2 之(C₁-C₆)-烷基基團係經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，亦即並非未經取代。在一實施例中，代表 R2 之(C₁-C₆)-烷基基團係經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，其中之一係與式 I 所示的環烷環鍵結之烷基基團的碳原子相鍵結，亦即在烷基基團的位置 1。在一實施例中，代表 R2 或存在代表 R2 之(C₁-C₆)-烷基-O-基團或(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-中的(C₁-C₆)-烷基基團為(C₁-C₄)-烷基基團，在另外的實施例中，(C₁-C₃)-烷基基團，在另外的實施例中為(C₁-C₂)-烷基基團，在另外的實施例中為甲基基團，其全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及在一實施例中係經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，其中在一實施例中，R20 取代基的數目為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，和在另外的實施例中為 1 個。在一實施例中，代表 R2 之(C₁-C₆)-烷基基團為甲基基團，其係經一個 R20 取代基取代，及在此實施例中，R2 基團因此為 R20-CH₂-基團。

【0047】 在本發明一實施例中，R3 基團為氫，在另外的實施例中為(C₁-C₆)-烷基，其為未經取代或經一或多個由下列組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代：(C₃-C₇)-環烷基、苯基、HO-和(C₁-C₄)-烷基-O-，其中代表 R3 之烷基基團，一般而言如烷基基團，與這些所述的取代基無關地，可經一或多個氟取代基取代。在一實施例中，在代表 R3 之經取代烷基基團中，由(C₃-C₇)-環烷基、苯基、HO-和(C₁-C₄)-烷基-O-下列組成之系列中選出的取代基數目為 1 個。在一實施例中，代表 R3 之烷基基團未經由(C₃-C₇)-環烷基、苯基、HO-和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的取代基取代，在

一實施例中，代表 R3 之烷基基團中的取代基係由(C₃-C₇)-環烷基、苯基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中，係由(C₃-C₇)-環烷基和苯基組成之系列中選出，及在另外的實施例中，其為苯基基團。在一實施例中，代表 R3 之(C₁-C₆)-烷基基團為(C₁-C₄)-烷基基團，在另外的實施例中為(C₁-C₃)-烷基基團，在另外的實施例中為(C₁-C₂)-烷基基團，在另外的實施例中為甲基基團。在一實施例中，R2 和 R3 具有其個別的意義，但非共同為側氧基。在另外的實施例中，R2 和 R3 係共同為側氧基。

【0048】 如上所示，吡環之自由結合位置，亦即吡環的結合位置 2、3、4、5、7 和 8，其不被環中的鍵或連接 Ar 基團的鍵佔據，可存有代表 R4 基團之氫原子或由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的取代基。在本發明一實施例中，吡環位置 2 之自由結合位置，亦即帶有 Ar 基團之環原子的自由結合位置，係存有氫原子，且在吡環之位置 3、4、5、7 和 8 的自由結合位置係存有氫原子或由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的取代基。在本發明另外的實施例中，吡環位置 2、3 和 4 之自由結合位置係存有氫原子，及吡環位置 5、7 和 8 之自由結合位置係存有氫原子或由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的取代基。在本發明另外的實施例中，吡環位置 2 和 5 之自由結合位置係存有氫原子，及在吡環位置 3、4、7 和 8 之自由結合位置係存有氫原子或由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的取代基。在本發明另外的實施例中，吡環位置 2、5、7 和 4 之自由結合位置係存有氫原子，及在吡環位置 3 和 4 之自由結合位置係存有氫原子或由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的取代基。在一實施例中，非氫之 R4 基團的數目，亦即由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出的 R4 取代基數目為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，及在另外的實施例中，其為 0 個，且在後者之實施例中因此無非氫之 R4 基團存在吡環中，且氫原子係存在其所有的自由結合位置。在一實施例中，R4 為氫或一或多個由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基，在另外的實施例中，R4 為氫或一或多個由氟、氯和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基。在一實施例中，在吡環位置 2、3 和 4 之自由結合位置中的 R4 為氫

或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基，在另外的實施例中，在吡環位置 2、3 和 4 之自由結合位置中的 R₄ 為氫或一或多個由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基，及在吡環位置 5、7 和 8 之自由結合位置中的 R₄ 為氫 R₄ 或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基，在另外的實施例中，在吡環位置 5、7 和 8 之自由結合位置中的 R₄ 為氫或一或多個由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基，在另外的實施例中，在吡環位置 5、7 和 8 之自由結合位置中的 R₄ 為氫或一或多個由鹵素組成之系列中選出之相同或不同的取代基。在本發明一實施例中，代表 R₄ 或存在 R₄ 中之(C₁-C₄)-烷基基團為(C₁-C₂)-烷基，在另外的實施例中，其為甲基。

【0049】 在本發明一實施例中，R₅ 和 R₆ 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₆-C₁₀)-雙環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基、其中在所有這些實施例中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代，且(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₁ 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₁ 取代基取代，或 R₅ 和 R₆ 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R₅ 和 R₆ 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之另外的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₁ 取代基取代。

【0050】 在一實施例中，R₅ 和 R₆ 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列

中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₆-C₁₀)-雙環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基，其中在所有這些實施例中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，且(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代。

【0051】 在本發明一實施例中，R5 和 R6 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出，及在另外的實施例中為氫，而另一個 R5 和 R6 基團係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、苯基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₆-C₁₀)-雙環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基，其中在所有這些實施例中代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷基和甲基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，且(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，或 R5 和 R6 基團與帶

有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之另外的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代。

【0052】 在本發明一實施例中，R5 和 R6 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出，及在另外的實施例中為氫，而另一個 R5 和 R6 基團由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、苯基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₆-C₁₀)-雙環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2、在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中在所有這些實施例中代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷基和甲基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代。在一實施例中，R5 和 R6 二者皆為氫。

【0053】 在本發明一實施例中，R5 和 R6 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出，及在另外的實施例中為氫，而另一個 R5 和 R6 基團係由(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、苯基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的

實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₆-C₁₀)-雙環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中在所有這些實施例中代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷基和甲基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，或 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之另外的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代。

【0054】 在本發明一實施例中，R5 和 R6 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出，及在另外的實施例中為氫，而另一個 R5 和 R6 基團係由(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、苯基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₆-C₁₀)-雙環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基、在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中在所

有這些實施例中代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷基和甲基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代。

【0055】 在本發明一實施例中，代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基基團為(C₁-C₄)-烷基基團，在另外的實施例中為(C₁-C₃)-烷基基團、在另外的實施例中為(C₁-C₂)-烷基基團，在另外的實施例中為任何一或個由丁基、丙基、異丙基、乙基和甲基組成之系列中選出的基團，例如由甲基、乙基和丙基組成之系列中選出，其全部為未經取代或經一或多個，例如 1、2 或 3 個，或 1 或 2 個，或 1 個相同或不同的 R20 取代基取代，該取代基可存在任何位置，例如在代表 R5 或 R6 之乙基基團的位置 1 及/或在位置 2，或在代表 R5 或 R6 之丙基基團的位置 1 及/或在位置 2 及/或在位置 3。

【0056】 在本發明一實施例中，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基基團中的相同或不同的 R20 取代基數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R20 取代基之外，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基基團中，代表 R20 取代基之 R24 基團的數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0(零)個，亦即在後面的實施例中 R20 係如定義，但非 R24。在一實施例中，除了任何其他 R20 取代基之外，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基基團中，代表 R20 取代基之側氧基團的數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R20 取代基之外，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₁-C₆)-烷基基團中，代表 R20 取代基之選自 R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0057】 在本發明一實施例中，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 基團中的相同或不同 R21 取代基之數目，

相互獨立地為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個。在一實施例中，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 基團中，代表 R21 取代基之 R24 基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R21 取代基之外，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 基團中，代表 R21 取代基之側氧基團的數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R21 取代基之外，視需要存在代表 R5 或 R6 之(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 基團中，代表 R21 取代基之選自 R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0058】 在本發明一實施例中，視需要存在代表 R5 或 R6 之苯基和 Het1 基團中相同或不同的 R22 取代基數目相互獨立地為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R22 取代基之外，視需要存在代表 R5 或 R6 之苯基和 Het1 基團中，代表 R22 取代基之選自 R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0059】 可由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子共同形成的單環雜環，該雜環因此係經由環氮原子相鍵結，可為 4-員、5-員、6-員或 7-員。在本發明一實施例中，此雜環為 4-員至 6-員，在另外的實施例中其為 5-員至 6-員，在另外的實施例中其為 5-員，在另外的實施例中其為 6-員。在一實施例中，由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的雜環為飽和或在環內含有一個雙鍵，在另外的實施例中，其為飽和的。在一實施例中，視需要存在由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的雜環中之另外的環雜原子係由氮和氧組成之系列中選出，在另外的實施例中其為氮原子，及在另外的實施例中，其為氧原子。由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮

原子所共同形成的雜環基團之實例，在本發明一實施例中，係選自氮呔-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、氮庚環-1-基、咪唑啉-1-基、嘧啶-3-基、噻唑啉-3-基、哌啶-1-基、嗎福啉-4-基和噻嗎福啉-4-基，其可全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代。

【0060】 在本發明一實施例中，視需要存在由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的雜環基團中之相同或不同的 R21 取代基數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R21 取代基外，視需要存在由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的雜環基團中，代表 R21 取代基之 R24 基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R21 取代基外，視需要存在由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的雜環基團中，代表 R21 取代基之側氧基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R21 取代基外，視需要存在由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的雜環基團中，代表 R21 取代基之選自 R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)- 和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0061】 在本發明一實施例中，R7 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 (C₁-C₆)-烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由苯基和 Het1 組成之系列中選出，在另外的實施例中其為(C₁-C₆)-烷基、在另外的實施例中其為(C₃-C₇)-環烷基，在另外的實施例中為苯基，在另外的實施例中為 Het1，及在另外的實施例中為 Het2，其中所有的(C₁-C₆)-烷基基團為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，所有的

- (C₃-C₇)-環烷基和 Het2 基團為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂ 取代基取代，及所有的苯基和 Het1 基團為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₂ 取代基取代。

【0062】 在本發明一實施例中，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₁-C₆)-烷基基團中相同或不同的 R₂₀ 取代基數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1、在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R₂₀ 取代基外，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₁-C₆)-烷基基團中代表 R₂₀ 取代基之 R₂₄ 基團的數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 (零)個，亦即在後面的實施例中 R₂₀ 係如定義，但不為 R₂₄。在一實施例中，除了任何其他 R₂₀ 取代基外，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₁-C₆)-烷基基團中代表 R₂₀ 取代基的側氧基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R₂₀ 取代基外，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₁-C₆)-烷基基團中代表 R₂₀ 取代基之選自 R₃₁-N(R₃₂)-C(O)-、R₃₄-O-C(O)-和 R₃₁-N(R₃₂)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0063】 在本發明一實施例中，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 基團中相同或不同的 R₂₁ 取代基數目相互獨力地為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R₂₁ 取代基外，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 基團中代表 R₂₁ 取代基之 R₂₄ 基團的數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R₂₁ 取代基外，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 基團中，代表 R₂₁ 取代基之側氧基團的數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R₂₁ 取代基外，視需要存在代表 R₇ 基團之(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 基團中，代表 R₂₁ 取代基之選自 R₃₁-N(R₃₂)-C(O)-、R₃₄-O-C(O)-

和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0064】 在本發明一實施例中，視需要存在代表 R7 基團之苯基和 Het1 基團中相同或不同的 R22 取代基數目相互獨立地為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中，其為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中，其為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R22 取代基外，視需要存在代表 R7 基團之苯基和 Het1 基團中，代表 R22 取代基之選自 R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中，其為 1 個，在另外的實施例中，其為 0 個。

【0065】 在本發明一實施例中，R8 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由氫和(C₁-C₃)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出，及在另外的實施例中 R8 為氫。

【0066】 在本發明一實施例中，R9 係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，及在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出。

【0067】 在本發明一實施例中，R10 係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基,和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環

【0068】 在本發明一實施例中，R20 係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出。

-S(O)₂-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-和 R34-O-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-和 R31-N(R32)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-和(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 HO-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 HO-、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 HO-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24、HO-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 R24 和 HO-組成之系列中選出，及在另外的實施例中，R20 為 HO-，及在另外的實施例中，R20 為 R24，其中若有一個以上的 R20 取代基存在時，R20 取代基相互獨立地係如任何這些實施例中所定義。

【0069】 在本發明一實施例中，R21 係由(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基-、R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、

$R30-NH-C(O)-O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、
 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_n-$ 、 $(C_3-C_7)-$ 環烷基
 $-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、 $R33-C(O)-N(R32)-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_2-N(R32)-$ 、
 $R31-N(R32)-C(O)-$ 、 $R34-O-C(O)-$ 和 $R31-N(R32)-S(O)_2-$ 組成之系列中選出，
 在另外的實施例中係由 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $HO-(C_1-C_4)-$ 烷基、
 $R31-N(R32)-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R24$ 、氟、 $HO-$ 、側氧、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-$ 、
 $R30-C(O)-O-$ 、 $R30-NH-C(O)-O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、
 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、
 $R33-C(O)-N(R32)-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_2-N(R32)-$ 、 $R31-N(R32)-C(O)-$ 和
 $R34-O-C(O)-$ 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 $(C_1-C_4)-$ 烷基、
 $HO-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R31-N(R32)-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R24$ 、氟、 $HO-$ 、側氧基、
 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-$ 、 $R30-C(O)-O-$ 、 $R30-NH-C(O)-O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、
 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、
 $R33-C(O)-N(R32)-$ 和 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_2-N(R32)-$ 組成之系列中選出，在另
 外的實施例中係由 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $HO-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R31-N(R32)-(C_1-C_4)-$
 烷基、 $R24$ 、氟、 $HO-$ 、側氧基、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、
 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 和 $R31-N(R32)-$ 組成之系列中
 選出，在另外的實施例中係由 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $HO-(C_1-C_4)-$ 烷基、
 $R31-N(R32)-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R24$ 、氟、 $HO-$ 、側氧基、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-$ 、
 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 和 $R31-N(R32)-$
 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $HO-(C_1-C_4)-$ 烷
 基、 $R31-N(R32)-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R34-O-C(O)-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R24$ 、氟、 $HO-$ 、側氧基、
 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-$ 、 $(C_3-C_7)-$ 環烷基 $-O-$ 、 $R30-C(O)-O-$ 、 $R30-NH-C(O)-O-$ 、
 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、
 $R33-C(O)-N(R32)-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-S(O)_2-N(R32)-$ 和 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列中選出，
 在另外的實施例中係由 $(C_1-C_4)-$ 烷基、 $HO-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R31-N(R32)-(C_1-C_4)-$
 烷基、 $R34-O-C(O)-(C_1-C_4)-$ 烷基、 $R24$ 、氟、 $HO-$ 、 $(C_1-C_6)-$ 烷基 $-O-$ 、

(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟、HO-、側氧基、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-和 (HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟、HO-、側氧基、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟、HO-、側氧基和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟、HO-和側氧基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟、HO-、HO-S(O)₂-O-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟、HO-和(HO)₂P(O)-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基、氟和 HO-組成之系列中選出，其中若有一個以上的 R21 取代基存在時，R21 取代基相互獨立地係如任何這些實施例中所定義。在一實施例中，與環氮原子相鍵結之 R21 取代基，當可發生在由 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子所共同形成的 Het2 基團或環上之情況時，係由(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-和 R24 組成之系列中選出，其中 R24 係經由一環碳原子相鍵結，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出。

【0070】 在本發明一實施例中，R22 係由鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基

$-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、 $R33-C(O)-N(R32)-$ 、 $R33-O-C(O)-N(R32)-$ 、 (C_1-C_6) -
 烷基- $S(O)_2-N(R32)-$ 、 $NC-$ 、 $R31-N(R32)-C(O)-$ 和 $R31-N(R32)-S(O)_2-$ 組成之
 系列中選出，在另外的實施例中係由鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-(C_1-C_4)$ -烷
 基-、 (C_3-C_7) -環烷基、 $HO-$ 、側氧基、 (C_1-C_6) -烷基- $O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、
 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 、 (C_1-C_6) - 烷 基 - $S(O)_n-$ 、
 $R31-N(R32)-$ 、 $NC-$ 和 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列中選出，在另外的實施
 例中係由鹵素、 (C_1-C_4) - 烷基、 $HO-$ 、側氧基、 (C_1-C_6) - 烷基 - $O-$ 、
 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 、 (C_1-C_6) -烷基
 $-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、 $NC-$ 和 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列中選出，在另
 外的實施例中係由鹵素、 (C_1-C_4) - 烷基、 $HO-$ 、 (C_1-C_6) - 烷基 - $O-$ 、
 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-CH_2-O-C(O)-O-$ 、
 $R31-N(R32)-$ 、 $NC-$ 和 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列中選出，在另外的實施
 例中係由鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-(C_1-C_4)$ -烷基-、 (C_3-C_7) -環烷基、 $HO-$ 、
 側氧基、 (C_1-C_6) - 烷基 - $O-$ 、 (C_3-C_7) - 環 烷 基 - $O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、
 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 (C_1-C_6) - 烷基 - $S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、 $R33-C(O)-N(R32)-$ 、
 $R33-O-C(O)-N(R32)-$ 、 (C_1-C_6) - 烷 基 - $S(O)_2-N(R32)-$ 、 $NC-$ 、 $R33-C(O)-$ 和
 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由鹵素、
 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-(C_1-C_4)$ -烷基-、 (C_3-C_7) -環烷基、 $HO-$ 、 (C_1-C_6) -烷基
 $-O-$ 、 (C_3-C_7) - 環 烷 基 - $O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 (C_1-C_6) - 烷基
 $-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、 $R33-C(O)-N(R32)-$ 、 $NC-$ 、 $R33-C(O)-$ 和
 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列中選出，在另外的實施例中係由鹵素、
 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-(C_1-C_4)$ -烷基-、 (C_3-C_7) -環烷基、 $HO-$ 、 (C_1-C_6) -烷基
 $-O-$ 、 (C_3-C_7) - 環 烷 基 - $O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 (C_1-C_6) - 烷基
 $-S(O)_n-$ 、 $R31-N(R32)-$ 、 $R33-C(O)-N(R32)-$ 和 $R31-N(R32)-C(O)-$ 組成之系列
 中選出，在另外的實施例中係由鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-$ 、 (C_1-C_6) -烷基
 $-O-$ 、 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 、 $R31-N(R32)-$ 和 $NC-$ 組成之系列中選
 出，在另外的實施例中係由鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-$ 、 (C_1-C_6) -烷基- $O-$ 、
 $HO-S(O)_2-O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 和 $NC-$ 組成之系列中選出，在另外的實施例中
 係由鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 $HO-$ 、 (C_1-C_6) -烷基- $O-$ 、 $(HO)_2P(O)-O-$ 和 $NC-$ 組
 成之系列中選出，在另外的實施例中係由鹵素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_6) -烷

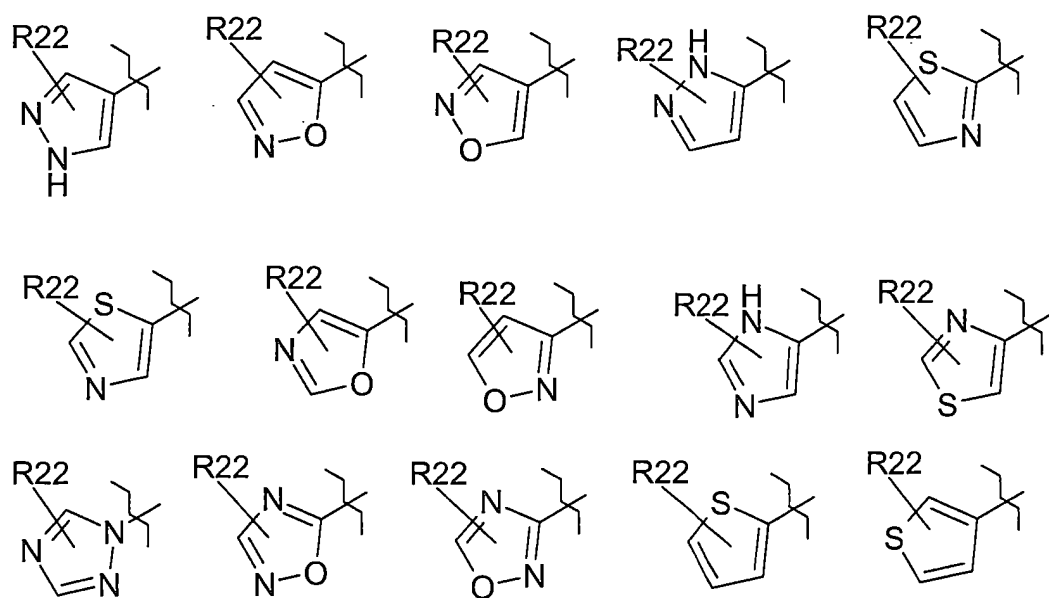
基-O-和 NC-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，其中若有一個以上的 R22 取代基存在時，R22 取代基相互獨立地係如任何這些實施例中所定義。在一實施例中，與環氮原子相鍵結之 R22 取代基，當可發生在 Het1 和 R24 基團之情況時，係由(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出。

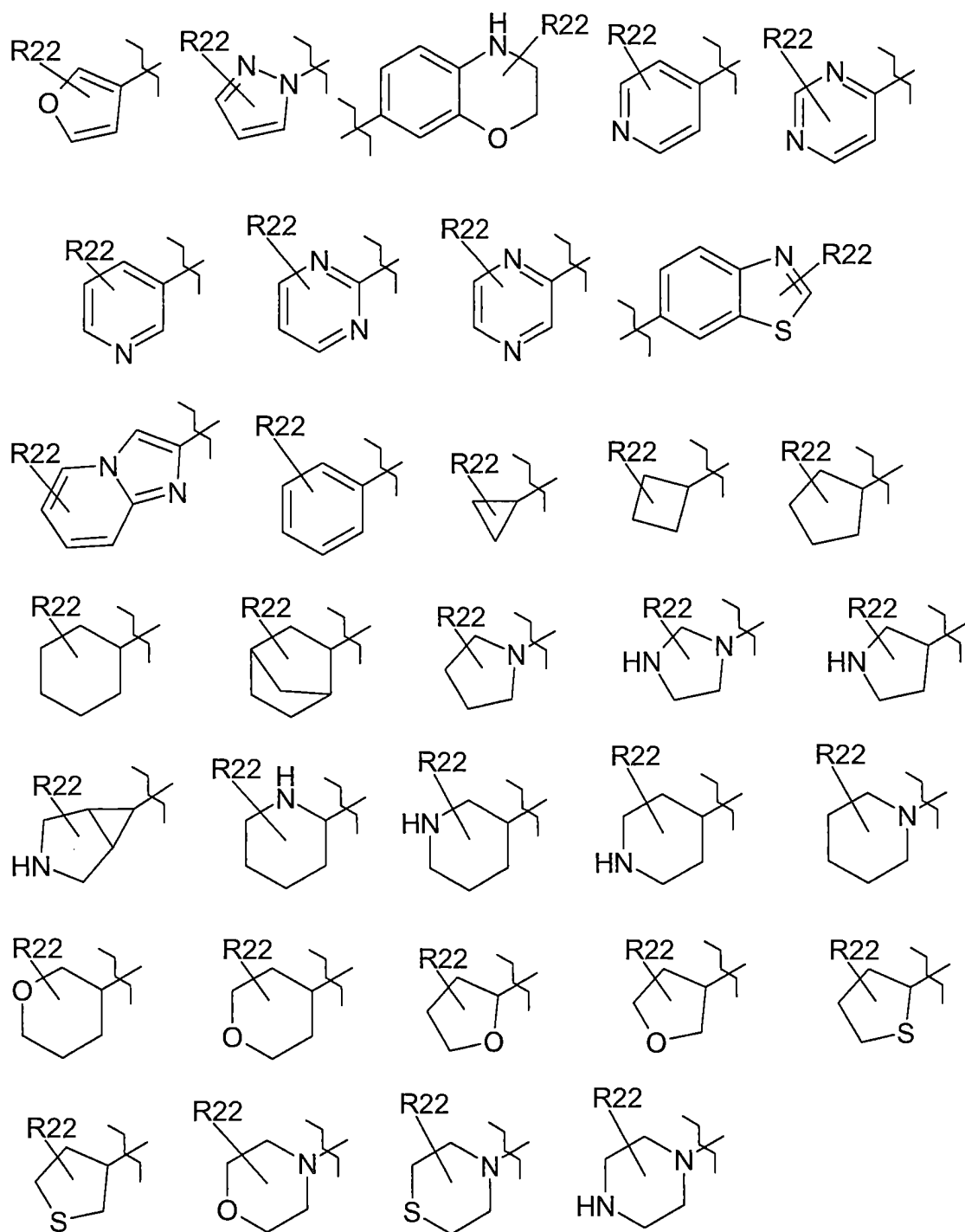
【0071】 單環或雙環 R24 基團可為 3-員、4-員、5-員、6-員、7-員、8-員、9-員或 10-員。在本發明一實施例中，單環 R24 基團為 3-員、4-員、5-員、6-員或 7-員，而雙環 R24 基團為 6-員、7-員、8-員、9-員或 10-員。在本發明一實施例中，R24 為單環，在另外的實施例中為 3-員至 7-員單環，在另外的實施例中為 3-員至 6-員單環、在另外的實施例中為 4-員至 6-員單環，在另外的實施例中，5-員或 6-員單環，在另外的實施例中為雙環，在另外的實施例中為 6-員至 10-員雙環，在另外的實施例中為 7-員至 10-員雙環，在另外的實施例中為 7-員至 9-員雙環。雙環 R24 基團中的二個環可稠合或形成一橋聯雙環或螺環。此單環或雙環 R24 環可為飽和，亦即環系內不含有任何雙鍵，或為部份飽和，亦即環系內含有一或多個雙鍵，例如一、二、三或四個雙鍵，或一個雙鍵，但非完全芳香系，亦即在單環的情況下其不含有六個離域 π 電子，或雙環的情況下不含有十個離域 π 電子之環系，或其可為芳香系。可存在環中之雙鍵數目係依照環系的類型和環大小而定。部份不飽和的 R24 環亦包括其中一個環為芳香系而另一個環為非芳香系之雙環系。在一實施例中，R24 為一飽和或芳香環，在另外的實施例中為飽和環，在另外的實施例中為芳香環。

【0072】 R24 環可為碳環，亦即含有 0(零)個環雜原子，或雜環，亦即含有 1、2、3 或 4 個相同或不同的環雜原子。在一實施例中，可存在 R24 中之環雜原子的數目為 0、1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 0、1 或 2 個，在另外的實施例中為 0 或 1 個。在本發明一實施例中，R24 在任何其出現時與其他出現時無關地，為環碳，及和在另外的實施例中，其為雜環。在 R24 雙環中，環雜原子可存在二環中的其中一個環上或存在二環上的任何適合位置。在橋聯及稠合的雙環中，環氮原子亦可存在橋聯的位置和稠合

的位置。在本發明一實施例中，3-員環 R24 為碳環，特別是環丙烷環，亦即在此情況下 R24 基團為一環丙基基團。在一實施例中，可存在 R24 中之環雜原子係由氮和氧組成之群中選出，在另外的實施例中係由氮和硫組成之群中選出，及在另外的實施例中，其為氮原子。R24 可經由具有自由結合位置之任何環碳原子和任何環氮原子相鍵結。在 R24 雙環基團中，與 R24 相鍵結的環原子，可存在飽和環、部份不飽和環或芳香環中。在本發明一實施例中，R24，在任何其出現時與其他出現時無關地，係經由一環碳原子相鍵結，在另外的實施例中係經由一環氮原子相鍵結。

【0073】 可包括在 R24 定義中的環狀基團之類型有環烷基基團、雙環烷基基團、苯基基團、萘基基團包括萘-1-基基團和萘-2-基基團、部份氫化基團例如 1,2,3,4-四氫萘基基團、單環和雙環芳香雜環基團例如 Het1 基團，及飽和和部份不飽和單環和雙環雜環基團例如 Het2 基團。上文和下文中所給予有關此等基團之說明係比照適用於此等代表 R24 之基團，一般而言上文所給予有關雜環基團之說明亦是如此。基團之實例(R24 基團係從任何其一或多項中選出)，在本發明一實施例中為下式之基團：





其中與  符號交叉之直線符號係代表經由該鍵與基團相鍵結之游離鍵。在這些式中所示之源自 R22 取代基的鍵，其並未針對特定原子，係指這些基團係視需要經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，亦即其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，且 R22 取代基可存在任何位置。

【0074】 在本發明一實施例中，視需要存在 R24 基團中之相同或不同的 R22 取代基數目為 1、2、3 或 4 個，在另外的實施例中其為 1、2 或 3

個，在另外的實施例中其為 1 或 2 個，在另外的實施例中其為 1 個，在另外的實施例中其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R22 取代基外，視需要存在 R24 基團中代表 R22 取代基之側氧基基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中其為 1 個，在另外的實施例中其為 0 個。在一實施例中，除了任何其他 R22 取代基外，視需要存在 R24 基團中代表 R22 取代基之選自 R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-組成之系列的基團數目為 1 或 2 個，在另外的實施例中其為 1 個，在另外的實施例中其為 0 個。

【0075】 在本發明一實施例中，R30 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₃)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，及在另外的實施例中 R30 為甲基。

【0076】 在本發明一實施例中，R31 和 R32 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出，或 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環飽和雜環，其除了帶有 R31 和 R32 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代。在另外的實施例中，R31 和 R32 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和甲基組成之系列中選出。

【0077】 可由 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成之單環雜環，因此該雜環係經由環氮原子相鍵結，可為 4-員、5-員、6-員或 7-員。在本發明一實施例中，由 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成之

雜環為 5-員或 6-員，在另外的實施例中其為 6-員。在一實施例中，視需要存在由 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成之雜環中的另外環雜原子係由氮和氧組成之系列中選出，在另外的實施例中其為氮原子，及在另外的實施例中其為氧原子。在本發明一實施例中，可存在由 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成之單環雜環中，由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出的取代基數目為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個，在另外的實施例中其為 0 個。在本發明一實施例中，可存在由 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成之環中的取代基為氟取代基，及在另外的實施例中其為(C₁-C₄)-烷基取代基，例如甲基取代基，及在另外的實施例中為，在與環氮原子相鍵結之環中，由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出的取代基。雜環基團之實例，由 R31 和 R32 基團與帶有彼等之氮原子共同形成之雜環基團係從其一或多項中選出，在本發明一實施例中為氮坦-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎福啉-4-基、噻嗎福啉-4-基和 4-甲基哌啶-1-基。

【0078】 在本發明一實施例中，R33 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₃)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₂)-烷基組成之系列中選出，及在另外的實施例中 R33 為甲基。

【0079】 在本發明一實施例中，R34 在任何其出現時與其他出現時無關地，係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由氫和(C₁-C₃)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出，在另外的實施例中係由(C₁-C₃)-烷基組成之系列中選出，及在另外的實施例中，R34 為氫。

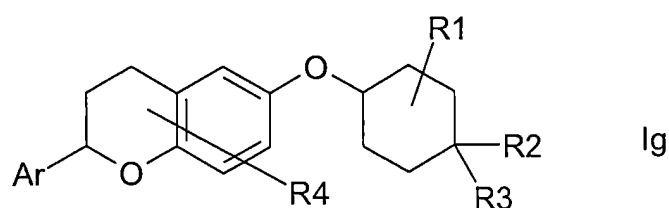
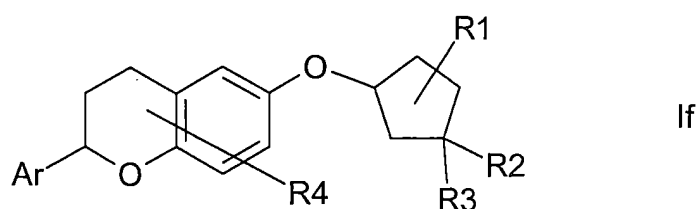
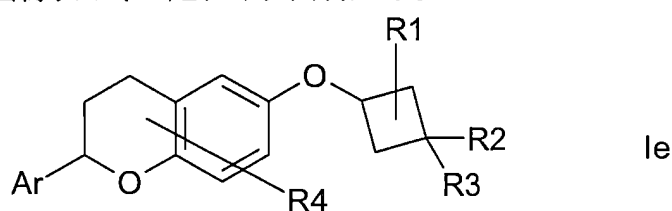
【0080】 在本發明一實施例中，芳香系 Het1 基團在任何其出現時與其他出現時無關地，為一 5-員雜環，其係包括一個由氮、氧和硫組成之系列中選出的環雜原子和為環氮原子之另外的環雜原子，或其為 6-員雜環，

其係包括一或二個環氮原子，在另外的實施例中，Het1 係由芳香雜環吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、噻唑、吡啶、嘧啶和吡嗪組成之系列中選出，在另外的實施例中係由吡唑、異噁唑、噁唑、噻唑、吡啶和嘧啶組成之系列中選出，在另外的實施例中係由吡唑、異噁唑、噁唑、噻唑和吡啶組成之系列中選出，在另外的實施例中係由吡唑、異噁唑、噻唑和吡啶組成之系列中選出，在另外的實施例中係由吡唑、異噁唑和吡啶組成之系列中選出，在另外的實施例中係由吡唑、異噁唑和噻唑組成之系列中選出，其全部為未經取代或經一或多個所指的取代基取代。在一實施例中，Het1 基團係經由環碳原子相鍵結。在一實施例中，視需要存在 Het1 基團中的取代基數目為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個，在另外的實施例中其為 0 個。若特定的 Het1 基團係視需要經由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之取代基取代，且此 Het1 基團並無指出有其他取代，在一實施例中，此 Het1 基團係視需要經由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之取代基取代，及在另外的實施例中，在此一經由環氮原子相鍵結的 Het1 基團中，例如吡咯、吡唑或咪唑環中的取代基，係由(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出。

【0081】 雜環基團 Het2 可為 4-員、5-員、6-員、7-員、8-員、9-員或 10-員。在本發明一實施例中，單環基團 Het2 為 4-員、5-員、6-員或 7-員，而雙環基團 Het2 為 6-員、7-員、8-員、9-員或 10-員。在本發明一實施例中，Het2 在任何其出現時與其他出現時無關地，為一單環，在另外的實施例中為 4-員至 7-員單環，在另外的實施例中為 4-員至 6-員單環，在另外的實施例中為 5-員或 6-員單環，在另外的實施例中為雙環，在另外的實施例中為 6-員至 10-員雙環，在另外的實施例中為 7-員至 10-員雙環，在另外的實施例中為 7-員至 9-員雙環。雙環基團 Het2 中的二個環可稠合或形成一橋聯雙環或螺環。在一實施例中，Het2 基團為飽和或於環內含有一個雙鍵，在另外的實施例中其為飽和的。在一實施例中，視需要存在 Het2 基團中之另外的環雜原子係由氮和氧組成之系列中選出，在另外的實施例中，其為氮原子，及在另外的實施例中其為氧原子。Het2 可經由具有自由結合位置之任何環碳原子和任何環氮原子相鍵結。在本發明一實施例中，Het2，在任何其出現時與其他出現時無關地，係經由一環碳原子相鍵結，在另外的實施

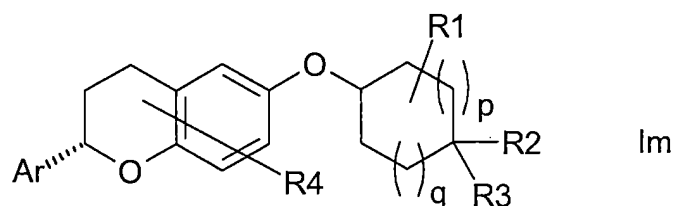
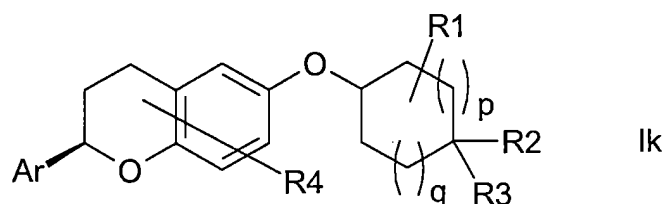
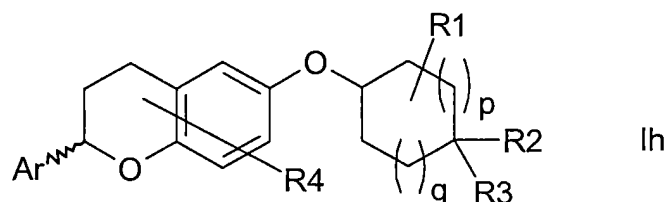
例中係經由一環氮原子相鍵結。雜環基團之實例，Het2 係從其任何一或多項中選出，在本發明一實施例中有氧呔基、氮呔基、四氫呔喃基、四氫苯硫基、吡咯啉基、四氫哌喃基、四氫噻哌喃基、哌啉基、氮庚環基、嗎福啉基、噻嗎福啉基、哌啉基和 3-氮雜雙環[3.1.0]己基，其在一實施例中係經由一環碳原子，及例如為氧呔-3-基、氮呔-2-基、氮呔-3-基、四氫呔喃-2-基、四氫呔喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基、四氫噻哌喃-2-基、四氫噻哌喃-3-基、四氫噻哌喃-4-基、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基和 3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基殘基。

【0082】 若數字 p 和 q 其中之一或二者為 0 (零)，則式 I 所示之環烷環的一或二個括號係不存在，且帶有 R2 和 R3 基團之環碳原子係經由單鍵與一或二個環碳相鍵結，其中該環碳係與帶有連接環烷環和呔環之氧原子的原子相鄰。在本發明一實施例中，數字 p 和 q 其中之一，例如 p，係由 0 和 1 組成之系列中選出，而另一個數字 p 和 q，例如 q 為 0。在另外的實施例中，數字 p 和 q 二者皆為 0，且此個別的化合物為式 Ie 化合物。在本發明另外的實施例中，數字 p 和 q 其中之一為 0 而另一個為 1，且此個別的化合物為式 If 化合物。在本發明另外的實施例中，數字 p 和 q 二者皆為 1，且此個別的化合物為式 Ig 化合物。式 Ie、If 和 Ig 化合物中 Ar 及 R1 至 R4 基團係如式 I 化合物中所定義。



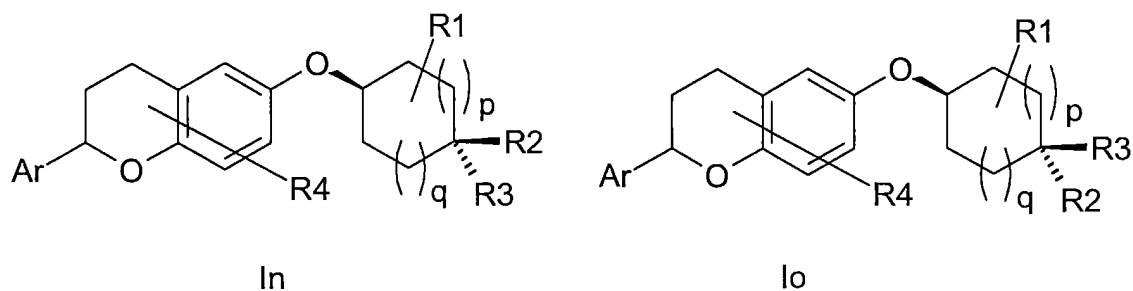
【0083】 在本發明一實施例中，苯基基團中的取代基，在任何其出現時與其他出現時無關地，除非另有說明，否則係由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出。在一實施例中，除非另有說明，否則苯基基團中的取代基數目為 1、2 或 3 個，在另外的實施例中為 1 或 2 個，在另外的實施例中為 1 個，在另外的實施例中其為 0 個。

【0084】 在本發明一實施例中，係存有，或基本上存有式 I 化合物中吡喃位置 2 的對掌碳原子，例如帶有 98:2 或 99:1 或更大之二種立體異構物的莫耳比率，為 R 組態或 S 組態，如式 Ih 化合物中楔形波所示。在本發明另外的實施例中，係存有，或基本上存有式 I 化合物中吡喃位置 2 的對掌碳原子，例如帶有 98:2 或 99:1 或更大之二種立體異構物的莫耳比率，為式 Ik 化合物中所示之組態，亦即在個別的式 I 化合物中，Ar 基團係位於假定由排列如式 Ik 所示之吡喃所形成的平面上方，若所有的 R₄ 基團為氫，則其組態為 R 組態。在本發明另外的實施例中，係存有，或基本上存有式 I 化合物中吡喃位置 2 的對掌碳原子，例如帶有 98:2 或 99:1 或更大之二種立體異構物的莫耳比率，為式 Im 化合物中所示之組態，亦即在個別的式 I 化合物中，Ar 基團係位於假定由排列如式 Im 所示之吡喃所形成的平面下方，若所有的 R₄ 基團為氫，則其組態為 S 組態。



【0085】 化合物 Ih、Ik 和 Im 中 Ar、R₁ 至 R₄ 基團及數字 p 和 q 係如化合物 I 中所定義。

【0086】 在本發明一實施例中，R2 基團及連接式 I 所示之環烷環和吡喃環之氧原子彼此間相對為順式位置，亦即其係位於平面的同一邊，例如平面上方，該平面可假定係由排列如式 In 所示之環烷環所形成的平面，且此個別的化合物為式 In 化合物。在本發明另外的實施例中，R2 基團及連接式 I 所示之環烷環和吡喃環之氧原子彼此間相對為反式位置，亦即其係位於平面的對邊，該平面可假定係由排列如式 Io 所示之環烷環所形成的平面，且此個別的化合物為式 Io 化合物。



【0087】 本發明之主題為所有其中任何一或多個結構元素例如基團、殘基、取代基、數字和立體化學組態係如任何所述的實施例或元素定義中所定義，或具有一或多項文中所提及作為元素實例之特定意義的式 I 化合物，其中所有一或多個化合物或元素及/或特定實施例及/或特定元素定義之組合係為本發明之主題。又有關所有此等式 I 化合物而言，所有其立體異構物形式和任何比例的立體異構物形式之混合物，以及其醫藥上可接受鹽類，亦為本發明之主題。

【0088】 作為本發明化合物之實例，其就有關任何結構元素係如本發明所述之實施例或此等元素定義中所定義而言，可提及式 I 化合物，其中 Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R0 取代基取代；R0 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O；R1 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基；R2 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-

烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代；

R3 係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或二個由(C₃-C₇)-環烷基和苯基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

或 R2 和 R3 基團共同為側氧基；

R4 為氫或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基；

R5 和 R6 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R0 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，

或 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R7 係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、苯基、Het1 和 Het2 由下列組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，及苯基和 Het1 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R9 係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R10 係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基、

R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基-、R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、R33-O-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、NC-、R33-C(O)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為一 3-員至 7-員、單環，其為飽和、部分不飽和或芳香係，且其係包括 0、1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R30 和 R33 相互獨立地係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出；

R31 和 R32 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出；

R34 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-；

Het1 為一 5-員或 6-員、單環、芳香雜環，其係包括 1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且除非另有說明，否則其為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

Het2 為一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 係相互獨立的；

p 和 q 相互獨立地係由 0 和 1 組成之系列中選出；

其中，除非另有說明，否則所有的苯基基團為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的環烷基基團，與可存在環烷基基團中之任何其他取代基無關地，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，與可存在烷基基團中之任何其他取代基無關地，可經一或多個氟取代基取代；

為任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物形式之混合物，以及其醫藥上可接受鹽。

【0089】 作為另外此實例，式 I 化合物可提及的為，其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₀ 取代基取代；

R₀ 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-；

R₁ 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基；

R₂ 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₉-N(R₁₀)-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代；

R₃ 係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或二個由(C₃-C₇)-環烷基和苯基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

或 R₂ 和 R₃ 基團共同為側氧基；

R₄ 為氫或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基；

R₅ 和 R₆ 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het₂ 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基和 Het₂ 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₁ 取代基取代，

或 R₅ 和 R₆ 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R₅ 和 R₆ 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或

多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R7 係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中 (C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及 (C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R9 係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R10 係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基-、R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、NC-、R33-C(O)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為一 3-員至 7-員單環，其為飽和、部分不飽和或芳香係並包括 0、1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R30 和 R33 相互獨立地係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R31 和 R32 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R34 係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

· Het2 為一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其係包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 相互獨立地係由 0 和 1 組成之系列中選出；

除非另有說明，否則其中所有的苯基基團為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的環烷基基團，與可存在環烷基基團上的任何其他取代基無關地，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，與可存在烷基基團上的任何其他取代基無關地，可經一或多個氟取代基取代；

為任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物形式之混合物，以及其醫藥上可接受鹽。

【0090】 作為另外此實例，式 I 化合物可提及的為，其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₀ 取代基取代；

R₀ 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-O-；

R₁ 為氫或全部為未經取代或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基；

R₂ 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、HO-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代；

R₃ 為氫；

R₄ 為氫或一或多個由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基；

R₅ 和 R₆ 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，而另一個 R₅ 和 R₆ 基團係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的

R21 取代基取代；

R7 係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中 (C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及 (C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為 3-員至 7-員單環，其為飽和、部分不飽和或芳香係並包括 0、1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R33 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基；

R31 和 R32 相互獨立地係由氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-組成之系列中選出，；

Het2 為一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 為 1；

其中所有的環烷基基團，與可存在環烷基基團上的任何其他取代基無關地，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取

· 代基取代；

其中所有的烷基基團，與可存在烷基基團上的任何其他取代基無關地，可經一或多個氟取代基取代；

為任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物形式之混合物，以及其醫藥上可接受鹽。

【0091】 作為另外此實例，式 I 化合物可提及的為，其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或二個相同或不同的 R0 取代基取代；

R0 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-；

R1 為氫；

R2 為 R5-N(R6)-C(O)-；

R3 為氫；

R4 為氫；

R5 和 R6 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，而另一個 R5 和 R6 基團係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，及(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為一 3-員至 7-員單環，其為飽和、部分不飽和或芳香係並包括 0、1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且其為未經

取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R33 係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出；

R31 和 R32 相互獨立地係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，；

Het2 為一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 為 1；

其中所有的環烷基基團，與可存在環烷基基團上的任何其他取代基無關地，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，與可存在烷基基團上的任何其他取代基無關地，可經一或多個氟取代基取代；

為任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物形式之混合物，以及其醫藥上可接受鹽。

【0092】 本發明之主題亦為式 I 化合物，其係由文中所揭示之任何特定的式 I 化合物中選出，或為文中所揭示之任一特定的式 I 化合物，無論其係揭示為一游離化合物及/或為特定鹽或其醫藥上可接受鹽，其中式 I 化合物為本發明之主題，為任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物形式之混合物，以及其任何特定鹽類和文中所揭示的立體異構物形式。例如，本發明之主題為式 I 化合物，其係由下列組成之系列中選出：

反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基胺，

N-(異噁唑-5-基甲基)-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷甲醯胺，

2-胺基-N-[反-4-((S)-2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-乙醯胺，

4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-N-(1, 3, 5-三甲基吡啶-4-基甲基)-環己基胺，

(S)-N-[反-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-吡咯啉-2-甲醯胺，

反-4-((R)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

cis-4-((R)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

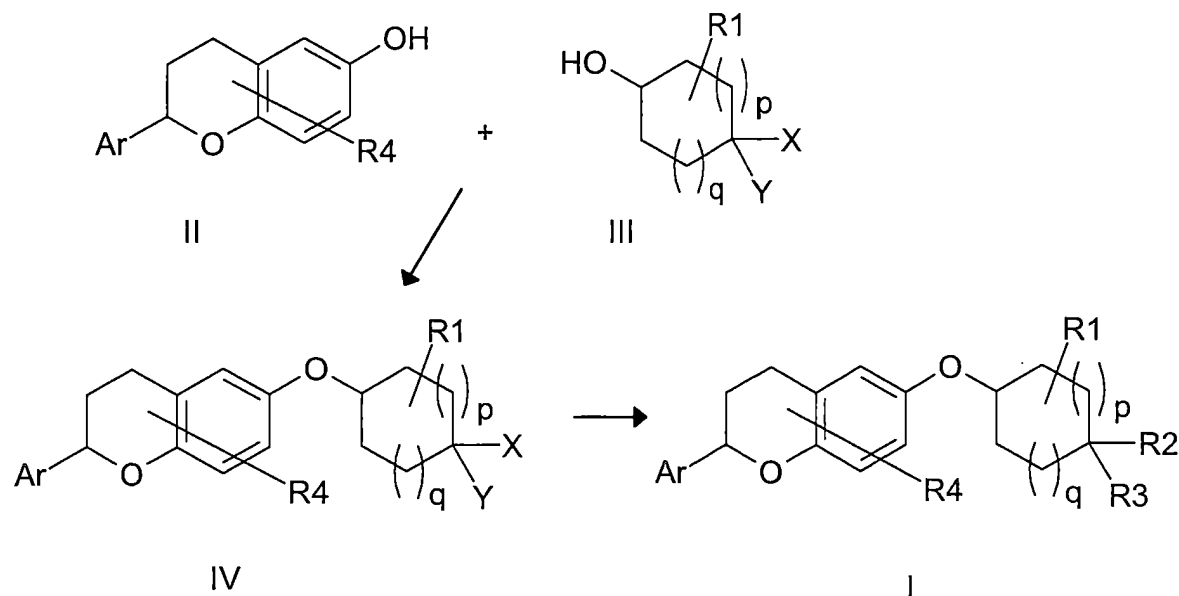
cis-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，及

磷酸單-(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧基]-胺基}-乙基)

酯二鈉鹽，

或任一這些化合物及其醫藥上可接受鹽類，其中式 I 化合物為本發明之主題，除非有就個別化合物中的任何碳原子指出特定的立體異構物，否則為任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物形式之混合物。

【0093】 本發明之另外的主題為製備下列所概述之式 I 化合物的方法，及藉由此法可得到在其合成期間所產生的式 I 化合物和中間物。例如，一此方法係關於由式 II 之吡喃-6-醇和式 III 之環烷醇合成式 I 化合物，並包括形成環烷環和吡喃環間的醚鍵，得到式 IV 化合物及，依照式 III 化合物中的 X 和 Y 基團和最終式 I 化合物中的 R2 和 R3 基團之意義，隨後將 X 和 Y 基團轉變成 R2 和 R3 基團及/或轉變成其他基團。

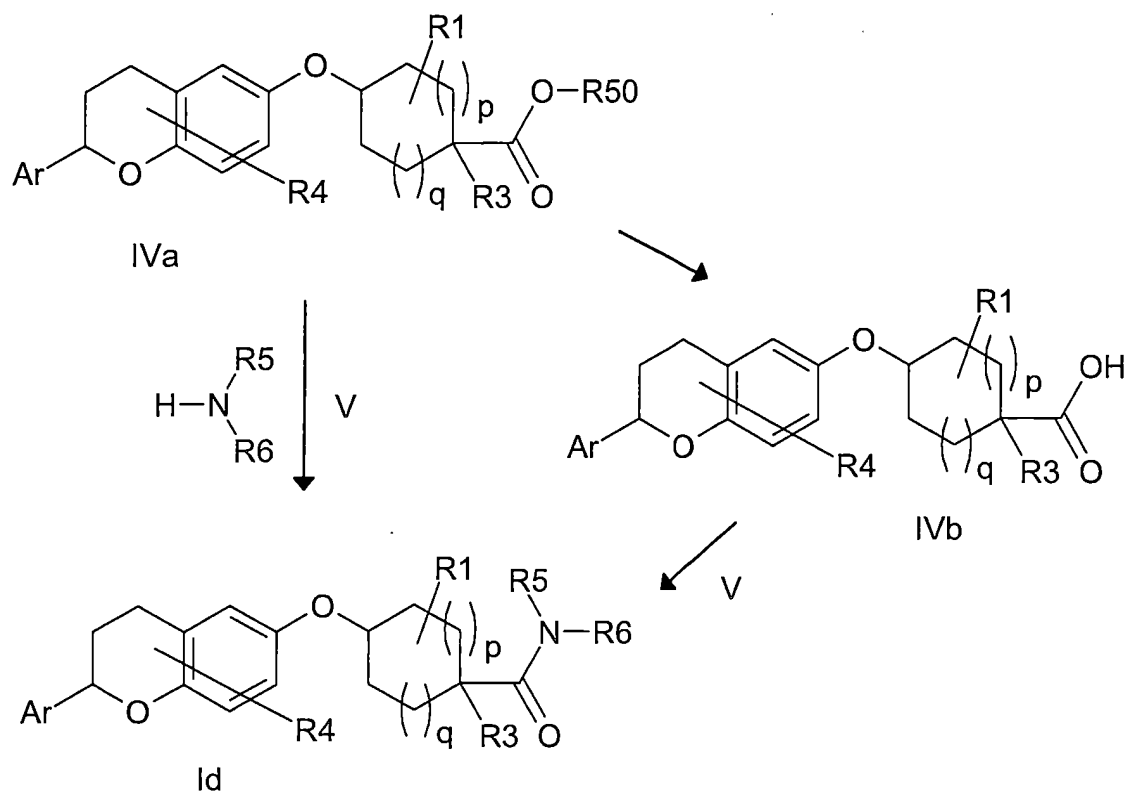


【0094】 在式 II、III 和 IV 化合物中 Ar、R1 和 R4 基團及數字 p 和 q 係如式 I 化合物中所定義，且另外地，功能基團可以保護的形式，或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。式 III 和 IV 化合物中的一或二個 X 和 Y 基團可為存在最終式 I 化合物中的 R2 和 R3 基團，且因此在特定的情況下式 IV 化合物已為式 I 化合物，或一或二個 X 和 Y 基團可為保護的形式或 R2 和 R3 基團的前驅物基團，或用於形成 R2 和 R3 基團之起始基團。例如，若在式 I 化合物中 R2 和 R3 基團不會干擾醚鍵的形成，例如若 R2 為例如氫或烷基(其可為未經取代或經不同的取代基取代)或烷基-O-，及/或 R3 為氫或烷基(其可為未經取代或經不同的取代基取代)，則式 III 化合物中的 X 和 Y 基團可能已具有個別的 R2 和 R3 基團意義。就合成

其中 R2 為 HO-、烷基-O-、烷基-C(O)-O-、苯基-C(O)-O-或 Het1-C(O)-O-，及 R3 為氫或烷基，或 R2 和 R3 共同為側氧基之式 I 化合物，可應用式 III 化合物，其中 X 為經保護的羥基基團而 Y 為氫或烷基，或 X 和 Y 共同為一經保護的側氧基基團，並將得到的式 IV 化合物去保護及進行各種進一步的反應。同樣地，就合成其中 R2 為 R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-或 R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-之式 I 化合物，可應用式 III 化合物，其中 X 為經保護的胺基基團而 Y 為氫或烷基，並將得到的式 IV 化合物去保護及進行各種進一步的反應。就合成其中 R2 為醯胺基團 R5-N(R6)-C(O)-之式 I 化合物，可應用式 III 化合物，其中 X 酯基團例如烷基-O-C(O)-，而 Y 為氫或烷基，並將得到的式 IV 化合物直接或經由個別的羧酸轉換成式 I 化合物之醯胺化合物。更詳細的此等合成策略係如下列和實例中所示。廣泛範圍之適合的式 III 之起始環烷醇為市售的或可根據，或類似文獻中所述之製程來製備，其同樣的適用於其他用於合成式 I 化合物中的起始化合物。

【0095】 式 II 和 III 化合物之反應，亦即形成醚鍵，方便地係藉由熟知的光延反應(Mitsunobu reaction)在三級磷，例如三級磷如三苯基磷或三烷基磷如三丁基磷，及疊氮二羧酸衍生物例如疊氮二羧酸二酯如疊氮二羧酸二乙酯(DIAD)，或疊氮二羧酸二醯胺如疊氮二羧酸二哌啶(ADDP)之存在下來進行。光延反應，其係在帶有如式 III 所示的羥基基團之式 III 化合物的碳原子上進行組態翻轉，係於無水條件下於惰性溶劑例如烴如苯和甲苯，氯化烴如二氯甲烷或氯仿，醚如乙醚、四氫呋喃(THF)或二噁烷，腈如乙腈，或醯胺如二甲基甲醯胺(DMF)中，一般在從約-50°C 至約 100°C 的溫度，特別是從約 0°C 至約 30°C 來進行。更多詳情可參見各種有關光延反應之文獻論文，例如 O. Mitsunobu 之文獻綜述, *Synthesis* (1981): 1-28；D. L. Hughes, *Organic Reactions* 42 (1992): 335-656；K. C. Kumara Swamy 等人, *Chemical Reviews* 109 (2009): 2551-2651。

【0096】 作為從式 II 和 III 化合物經由上述之式 IV 化合物的式 I 化合物類的合成之實例，在下列流程中係說明式 Id 化合物的合成，亦即其中 R2 為 R5-N(R6)-C(O)-之式 I 化合物。

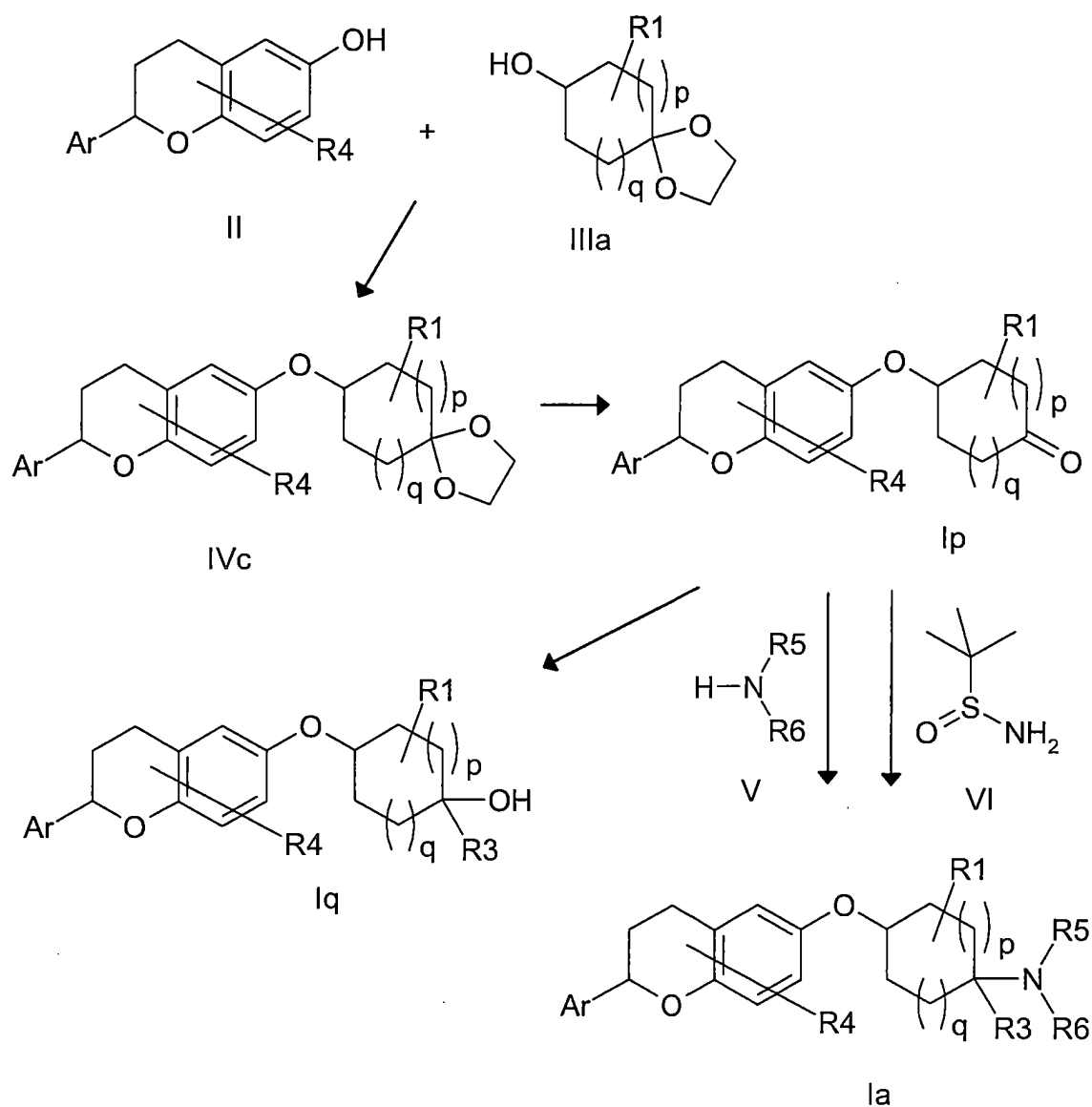


【0097】 如上所提，其中 X 為酯基團之式 III 化合物，可與式 II 化合物反應，得到式 IV 化合物，舉例而言，例如其中 R50 為(C₁-C₄)-烷基之式 IVa 化合物。式 IVa 化合物，特別是其中 R50 為(C₁-C₂)-烷基之式 IVa 化合物，可與式 V 之胺於酯之胺解的標準條件下反應，例如於溶劑中，例如烴如甲苯，氯化烴如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯苯，醚如 THF、二噁烷或 1,2-二甲氧基乙烷(DME)中，於從約 20°C 至約 120°C 之溫度，得到式 Id 化合物。式 IVa 化合物亦可用方便的方法，藉由先將式 IVa 化合物轉變成個別的式 IVb 羧酸或其鹽，並將式 IVb 化合物或其鹽與式 V 之胺在從羧酸形成醯胺的標準條件下，轉變為式 Id 化合物。式 IVa、IVb 和 V 化合物中之 Ar、R1、R3、R4、R5 和 R6 基團以及數字 p 和 q 係如式 I 化合物中所定義，及另外地，功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。

【0098】 式 IVa 化合物可藉由以酸或鹼處理轉變成式 IVb 化合物，例如以鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀處理，於溶劑例如醚如 THF、二噁烷或 DME 或醇例如甲醇或乙醇，或溶劑之混合物，特別是水性溶劑或溶劑之混合物，或藉由以鹽酸或三乙酸於溶劑例如氯化烴如二氯甲烷，醚或醇，特別是第三丁基酯之情況中，於從約 20°C 至約 100°C 之

溫度，接著以標準的後續處理程序例如酸化若 IVa 之酯係在鹼的存在下水解並製備式 IVb 之羧酸，其中詳細的條件通常係依照特定的情況之細節而定，並由熟習本項技術者容易的選擇。就與式 V 化合物之反應，式 IVb 化合物中的羧酸基團 HO-C(O)-一般係於原位藉由習用醯胺偶合試劑原位活化或轉變成可原位製備或分離之活性羧酸衍生物。例如，式 IVb 化合物可轉變成酸鹵化物，例如藉由以亞硫醯氯、五氯化磷或草醯氯處理，或以氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯處理，得到混合的酸酐。可應用的習知偶合劑有丙基磷酸酐、N,N'-羰基二唑如 N,N'-羰基二咪唑(CDI)，碳二亞胺如 1,3-二異丙基碳二亞胺(DIC)、1,3-二環己基碳二亞胺(DCC)或 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)、碳二亞胺與添加劑如 1-羥基-苯并三唑(HOBT)或 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAT)，錄-為基底的偶合劑如 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸錄(HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸錄(HBTU)或 O-(氰基(乙氧基羰基)伸甲基胺基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸錄(TOTU)，和磷-為基底的偶合劑如(苯并三唑-1-基氧基)叁(二甲基胺基)六氟磷酸磷(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶六氟磷酸磷(PyBOP)或溴三吡咯啶六氟磷酸磷(PyBroP)。活化的式 IVb 化合物或式 IVb 化合物的反應衍生物之反應一般係在惰性溶劑中，例如烴如甲苯，氯化烴如二氯甲烷，醚如 THF、二噁烷或 DME，酯如乙酸乙酯或乙酸丁酯，腈如乙腈，醯胺如 DMF 或 N-甲基吡咯啶-2-酮(NMP)，或水，或溶劑之混合物中，於從約 -10°C 至約 100°C 之溫度，特別是從約 0°C 至約 60°C 之溫度下進行。有利地，此反應係在鹼例如三級胺，如三乙胺、乙基二異丙基胺、N-甲基嗎福啉或吡啶，或無機鹼例如鹼金屬氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉之存在下進行。

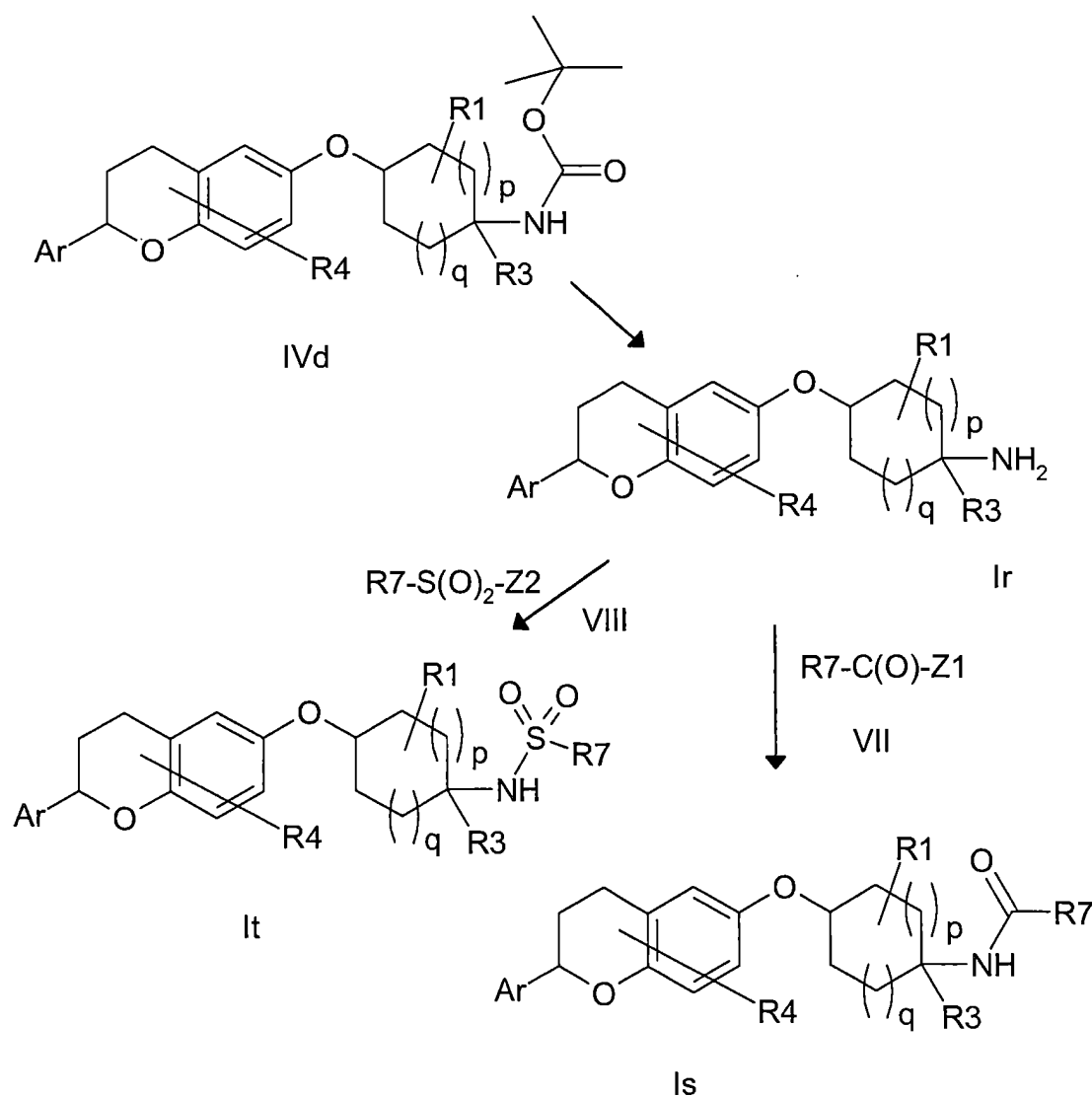
【0099】 在下列流程中係說明其中 R2 和 R3 共同為側氧基之式 I 化合物，亦即式 Ip 化合物的合成，及其用於合成另外的式 I 化合物，作為另外的實例。



【0100】 式 II 化合物可與其中 X 和 Y 基團共同為二價 1,2-伸乙基二氧基基團(-O-CH₂-CH₂-O-)之式 III 化合物，亦即式 IIIa 之 1,4-二氧雜螺環烷醇反應，其為各別的羥基環烷酮之保護形式，其中該側氧基基團係經乙二醇縮酮化。得到的式 IVc 化合物可於標準的條件下去保護，例如藉由以鹽酸於從約 20°C 至約 30°C 之溫度中處理，得到各別的酮，亦即式 Ip 化合物，其已為最終的式 I 化合物。式 Ip 化合物可於標準的條件下容易地轉變成另外的式 I 化合物。例如，其可轉變成其中 R₂ 為 HO-之式 I 化合物，亦即式 Iq 化合物，係藉由以配位氫化物還原劑例如硼氫化鈉環原，得到其中 R₃ 為氫之式 Iq 化合物，或藉由與格里那試劑(Grignard reagent)處理，得到其中 R₃ 為視需要經取代之烷基基團的式 Iq 化合物。式 Ip 化合物亦可與式 V 之胺反應，特別是其中至少一個 R₅ 和 R₆ 基團不為氫之胺，以還原性胺化反

應，例如以配位硼氫化物作為還原劑例如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉反應，得到其中 R2 為 R5-N(R6)-基團(亦即式 Ia 化合物)，以及 R3 為氫之式 I 化合物。藉由與式 VI 之第三丁基亞醯胺及隨後與格里那試劑反應，式 Ip 化合物可轉變成其中 R3 為視需要經取代之烷基基團而 R5 和 R6 為氫之式 Ia 化合物，該化合物可進一步於氮原子上經修飾，例如於標準的條件下以還原性胺化反應烷基化，或醯化或磺醯化。式 IIIa 和 IVc 化合物中之 Ar、R1 和 R4 基團以及數字 p 和 q 係如式 I 化合物中所定義，及另外地，功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。

【0101】 在下列流程中係說明將其中 X 基團為保護的胺基基團而 Y 基團為 R3 基團(例如氫)之式 IV 化合物轉變成式 I 化合物，作為另外的實例。

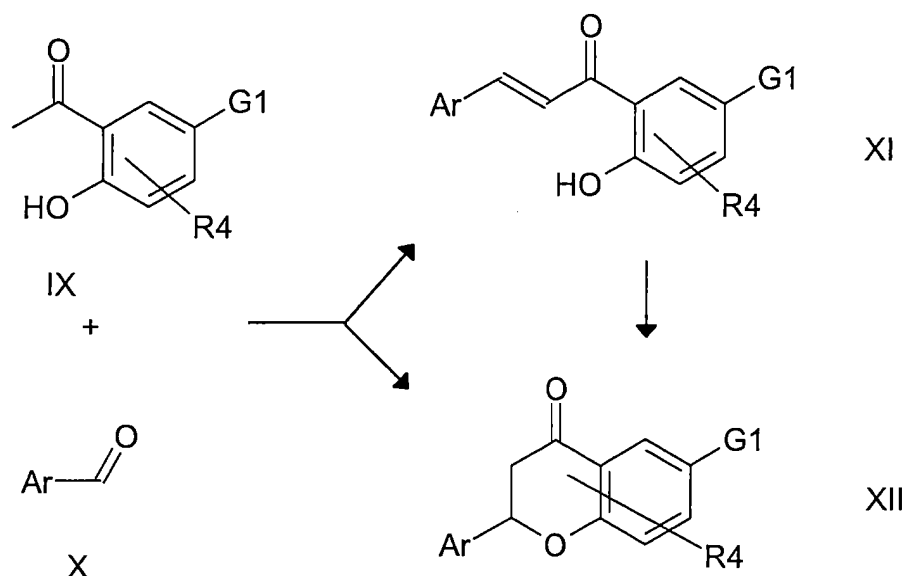


【0102】 式 IVd 化合物，其可由式 II 化合物和容易取得的式 III 之胺基環烷醇(其在氮原子上以第三丁基氧基(Boc)基團保護)來製得，可藉由以酸，例如三氟乙酸處理，於從約 20°C 至約 30°C 之溫度，得到式 Ir 化合物，其已為最終的式 I 化合物。式 Ir 化合物可容易地轉變成另外的式 I 化合物，例如以式 VII 化合物醯化和以式 VIII 化合物磺醯化，得到其中 R2 分別為 R7-C(O)-NH-基團和 R7-S(O)₂-NH-基團，及 R8 為氫之式 I 化合物，亦即式 Is 和 It 化合物。式 Ir 化合物亦可於胺基基團烷基化，例如以還原性胺化反應，得到其中氮原子帶有一或二個烷基基團之對應的式 Ir 化合物，並將後者帶有一個烷基的化合物以式 VII 化合物析化及以式 VIII 化合物磺醯化，得到其中 R8 為烷基之對應的式 Is 和 It 化合物。式 IVd、VII 和 VIII 化合物中之 Ar、R1、R3、R4 和 R7 基團以及數字 p 和 q 係如式 I 化合物中所定義，及另外地，功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。式 VII 化合物中 Z1 和 Z2 基團為親核性可經取代的離去基團，特別是氯，在後者的情況下，式 VII 和 VIII 化合物為羧酸氯化物和磺醯酸氯化物。Z1 和 Z2 基團亦可為羥基基團，在此情況下式 VII 和 VIII 化合物為羧酸和磺酸，其一般係在原位藉由習知的醯胺偶合試劑活化，或轉變成反應性羧酸衍生物，例如就與式 Ir 化合物反應而言，其中 Z1 或 Z2 為氯之化合物。有關式 IVb 化合物與式 V 化合物之反應而得到甲醯胺之上文所示的活化劑和反應條件之說明，比照地係適用於式 VII 和 VIII 化合物與式 Ir 化合物之反應而得到甲醯胺和磺醯胺。

【0103】 就得到另外的式 I 化合物，可在如上述所得到的式 I 化合物中，或在合成式 I 化合物中的中間物或起始化合物中，於標準條件下進行各種功能基團之轉換。例如羥基基團可與羧酸或其反應性衍生物以類似上述羧酸與胺反應之方法反應，得到羧酸酯。羥基基團之醚化可藉由以各別的鹵素化合物，例如溴化物或碘化物，在鹼例如鹼金屬氫化物例如氫化鈉或鹼金屬碳酸鹽如碳酸鉀或碳酸鈉之存在下，於惰性溶劑例如醯胺中如 DMF 或 NMP，或酮例如丙酮或丁-2-酮加以烷基化，或以各別的醇於光延反應的條件下，磷例如三苯基磷或三丁基磷，及疊氮二羧酸衍生物如疊氮二羧酸二乙酯或疊氮二羧酸二異丙酯之存在下烷基化。藉由與異氰酸酯反應，羥基基團可轉變成 N-經取代之胺甲酸酯。藉由以適合的鹵化劑處理，羥基基

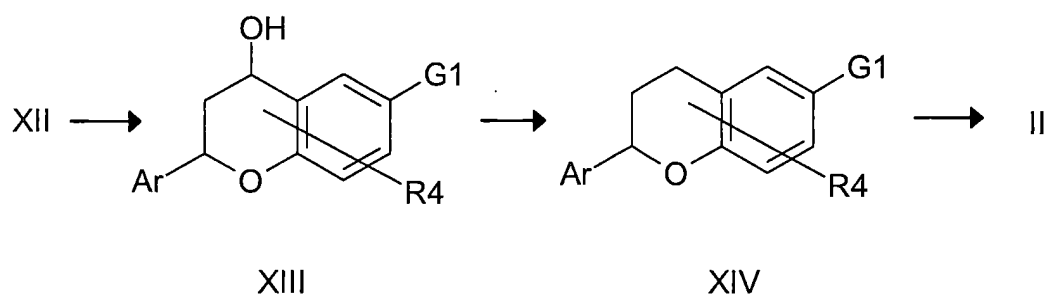
團可轉變成鹵化物。藉由在吡啶的存在下以三氧化硫處理，羥基基團可轉變成硫酸單酯。藉由以適合的亞磷醯胺處理，例如式(異丙基)₂N-P(O-R55)₂之二苯甲基 N,N-二異丙基-亞磷醯胺、二烯丙基亞磷醯胺、二烯丙基 N,N-二異丙基亞磷醯胺或二-第三丁基 N,N-二異丙基-亞磷醯胺，其中 R55 為苯甲基、烯丙基或第三丁基，例如在四唑的存在下及隨後例如以過酸如 3-氯-過氧苯甲酸氧化，羥基基團可分別轉變成其磷酸酯二苯甲酸酯、磷酸酯二烯丙酯及磷胺酯二-第三丁基酯，其就二苯甲基酯的情況係藉由催化性氫化作用在鈀催化劑的存在下，就二烯丙酯的情況係藉由鈀-催化的親核性取代作用，及就二第三丁基酯的情況係藉由以酸例如三氟乙酸處理，可裂解成羥基基團之磷酸單酯，亦即含有(HO)₂P(O)-基團連接至羥基基團的氧原子之化合物。藉由以氯甲酸氯甲酯及隨後以二苯甲基磷酸銀處理，羥基基團可轉變成碳酸酯二苯甲氧基磷醯氧基甲基酯，其藉由催化性氫化作用在鈀催化劑的存在下(參照 WO 2010/039474)，可裂解成羥基基團之碳酸酯磷醯氧基甲基酯，亦即含有(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-基團連接至羥基基團的氧原子之化合物。鹵素原子可於取代反應中(其亦可為過渡金屬催化反應)以各種基團置換。胺基基團可於烷化的標準條件下經修飾，例如藉由與鹵素化合物反應或藉由羰基化合物之還原性胺化作用，或於醯化或磺醯化之的標準條件下經修飾，例如藉由與活化的羧酸或羧酸衍生物如酸氯化物或酸酐反應。羧酸酯基團可於酸性或鹼性的條件下水解，得到羧酸。羧酸基團可如上述經活化或轉變成反應性衍生物並與醇或胺或氨反應，得到酯或醯胺。一級醯胺可脫水，得到腈。烷基-S-基團或雜環中的硫原子可以過氧化物如過氧化氫或過酸加以氧化，得到亞砷基團(S(O))或砷基團(S(O)₂)。羧酸基團、羧酸酯基團和酮基團可例如以配位氫化物如氫化鋰鋁、硼氫化鋰或硼氫化鈉還原成醇。羥基基團可例如藉由氯甲酸吡啶或戴斯-馬汀過碘烷試劑(Dess-Martin periodinane reagent)氧化成側氧基基團。在製備式 I 化合物中的所有此等反應為本身已知的且可以熟習本項技術者熟悉的方法，根據或類似標準文獻中所述的製程來進行，例如 Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; 或 *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; 或 R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons 及文中所引述的參考文獻。

【0104】 用於合成上述式 IV 化合物之式 II 吡-6-醇可以各種方法來取得。其中之一，式 IX 之苯乙酮(其係在苯環中經經基基團和 G1 基團取代，且可另外在苯環和乙醯基團上經 R4 取代基取代)，係在鹼的存在下與式 X 之醛縮合，得到式 XII 之吡-4-酮及/或式 XI 之查耳酮(chalcone)及將得到的式 XI 之查耳酮隨後環化成式 XII 之吡-4-酮。



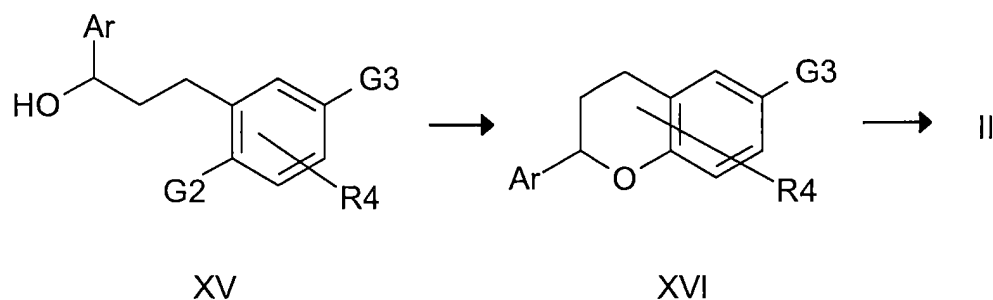
【0105】 式 IX、X、XI 和 XII 化合物中的 Ar 和 R4 基團係如式 I 化合物中所定義，及另外地，功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。式 IX、XI 和 XII 化合物中的 G1 基團為經基基團或溴。當在鹼金屬氫氧化物的存在下，例如氫氧化鉀作為鹼，於溶劑例如醇甲醇或乙醇中，於從約 30°C 至約 70°C 的溫度進行式 IX 和 X 化合物之反應時，所得到的產物為是 XI 之查耳酮。當例如在弱酸鹽如乙酸鉍的存在下，於溶劑例如乙酸中，於從約 100°C 至約 120°C 的溫度進行式 IX 和 X 化合物之反應時，所得到的產物為是 XI 之查耳酮和式 XII 之吡-4-酮的混合物。式 XI 之化合物，以及式 XI 和 XII 化合物之混合物，可用於環化反應，得到式 XII 之化合物，其可藉由將起始物以酸如鹽酸或以胺如乙基二異丙基胺和氟化鉀處理，於溶劑例如醇如甲醇或乙醇中，在從約 60°C 至約 100°C 的溫度進行。

【0106】 然後將式 XII 化合物之環位置 4 的側氧基基團還原成 CH₂ 基團，得到式 XIV 化合物，有利地係逐步經由式 XIII 之 4-經基-吡衍生物。



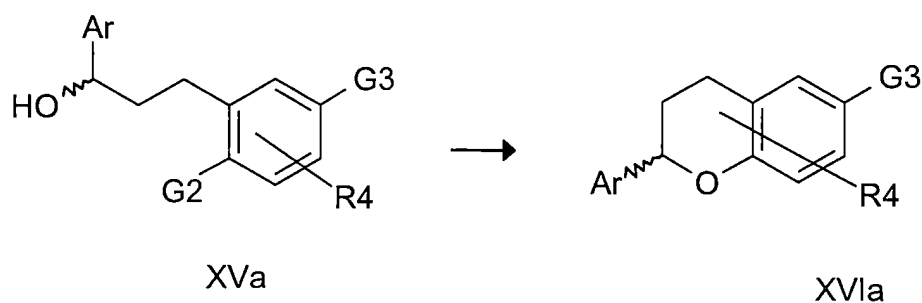
【0107】 式 XIII 和 XIV 化合物中的 Ar 和 R4 基團係如式 I 化合物中所定義，及另外地，功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。式 XIII 和 XIV 化合物中的 G1 基團為羥基基團或溴。式 XII 化合物還原成式 XIII 化合物可於酮還原成醇的標準條件下，例如藉由配位氫化物作為還原劑，或硼烷衍生物，例如硼烷-四氫呋喃複合物，於溶劑例如醚如 THF 或二噁烷中，於從約 30°C 至約 80°C 的溫度進行。式 XIII 化合物還原成式 XIV 化合物可例如藉由以矽烷還原劑例如三烷基矽烷如三乙基矽烷和酸例如三氟乙酸處理，於溶劑例如氯化烴如二氯甲烷中，在從約 0°C 至約 40°C 的溫度來進行。若式 XIII 化合物中的 G1 基團及其前驅化合物為羥基基團，則所得到的式 XIV 化合物已為式 II 化合物。若所得到的式 XIV 化合物中的 G1 基團為溴，則其可藉由將式 XIV 化合物以有機鋰化合物例如丁基鋰金屬化，及以硼酸三烷基酯例如硼酸三異丙酯，於溶劑例如烴如庚烷或環己烷或醚如 THF 或二噁烷中，於從約 -80°C 至約 0°C 的溫度處理，接著氧化性裂解，例如藉由過氧化氫在鹼例如氫氧化鈉的存在下，轉變成羥基基團。

【0108】 另外製備式 II 之吡-6-醇的方法係涉及將式 XV 之經 3-羥丙基-取代的苯衍生物環化，其係在苯環中經二個適合的 G2 和 G3 基團取代，且可另外於苯環和丙基基團上經 R4 取代基取代，得到式 XVI 之吡衍生物，其中 G3 基團然後轉變成如式 II 化合物所示之羥基基團。

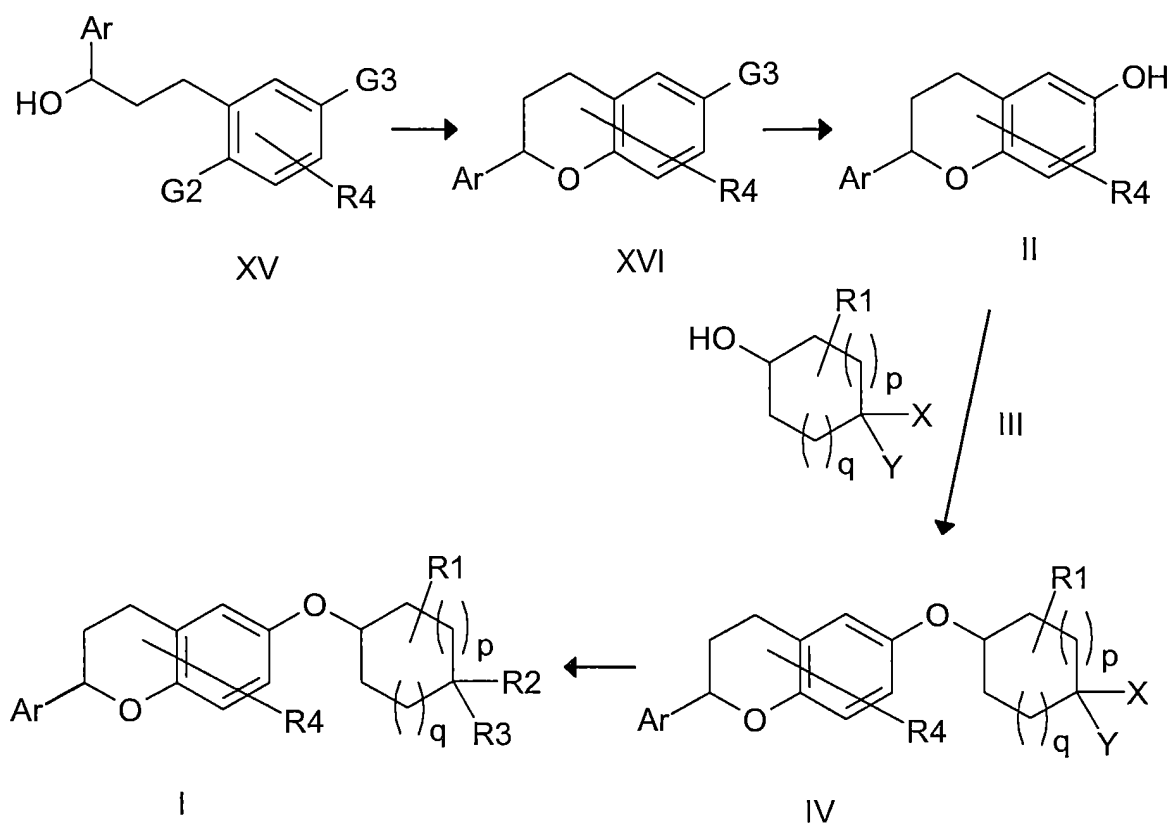


【0109】 式 XV 和 XVI 化合物中的 Ar 和 R4 基團係如式 I 化合物中所定義，及另外地，功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。式 XV 化合物中的 G2 基團可為羥基基團或親核性可取代離去基團，例如氟。式 XV 和 XVI 化合物中的 G3 基團可為溴或(C₁-C₄)-烷基-O-，例如甲氧基。若 G3 為溴，則式 XVI 中的 G3 基團轉變成式 II 化合物中的羥基基團可如上文式 XIV 化合物轉變成式 II 化合物中所述來進行。若 G3 為(C₁-C₄)-烷基-O-，則轉變成羥基基團可根據醚裂解之標準製程，例如就甲氧基基團的情形，係藉由以三溴化硼，於氯化烴例如二氯甲烷中，於從約-20°C 至約 10°C 的溫度處理來進行。若 G2 基團為羥基基團，則式 XV 化合物環化成式 XVI 化合物係於光延反應的條件下，藉由以磷例如三苯基磷或三丁基磷及疊氮二羧酸衍生物例如疊氮二羧酸二乙酯或疊氮二羧酸二異丙酯，於溶劑例如醚如 THF 或二噁烷中，於從約 0°C 至約 30°C 的溫度處理來進行。若在式 XV 化合物中帶有 G2 的苯環易受親核性芳香取代作用影響且 G2 為離去基團例如氟，則環化可藉由將式 XV 化合物以鹼處理(其增進丙基基團位置 3 中的羥基基團之親核性)，例如以鹼金屬鹽胺或鹼金屬氫化物如氫化鈉，於惰性溶劑例如醚如 THF 或二噁烷或鹽胺如 DMF 或 NMP，於從約-20°C 至約 100°C 的溫度處理來進行。

【0110】 藉由式 XV 化合物之環化，亦可方便地製備式 XVI 和 II 化合物和最終的式 I 化合物之個別的立體異構物形式，其中吡環位置 2 的掌性碳原子係以 R 組態或 S 組態存在。就此等個別的立體異構物之合成(其另外可例如藉由層析解析於最終的式 I 化合物之立體異構物之混合物的對掌相上或於合成的任何階段來製得)，係應用式 XV 之經 3-羥丙基-取代的苯之個別的立體異構物形式，亦即式 XVa 化合物。依照所選的環化反應和條件，環化可以保留或翻轉掌性碳原子之組態來進行，得到式 XVI 化合物之個別的立體異構物形式，亦即式 XVIa 化合物，其可進一步反應成式 II 和 I 化合物之個別的立體異構物形式。在式 XVa 和 X 化合物中為分別如式 XV 和 XVI 化合物中所定義之 Ar、R4、G2 和 G3 基團，及係有所述的掌性碳原子存在，或基本上存在，如楔形波所示為 R 組態或 S 組態。

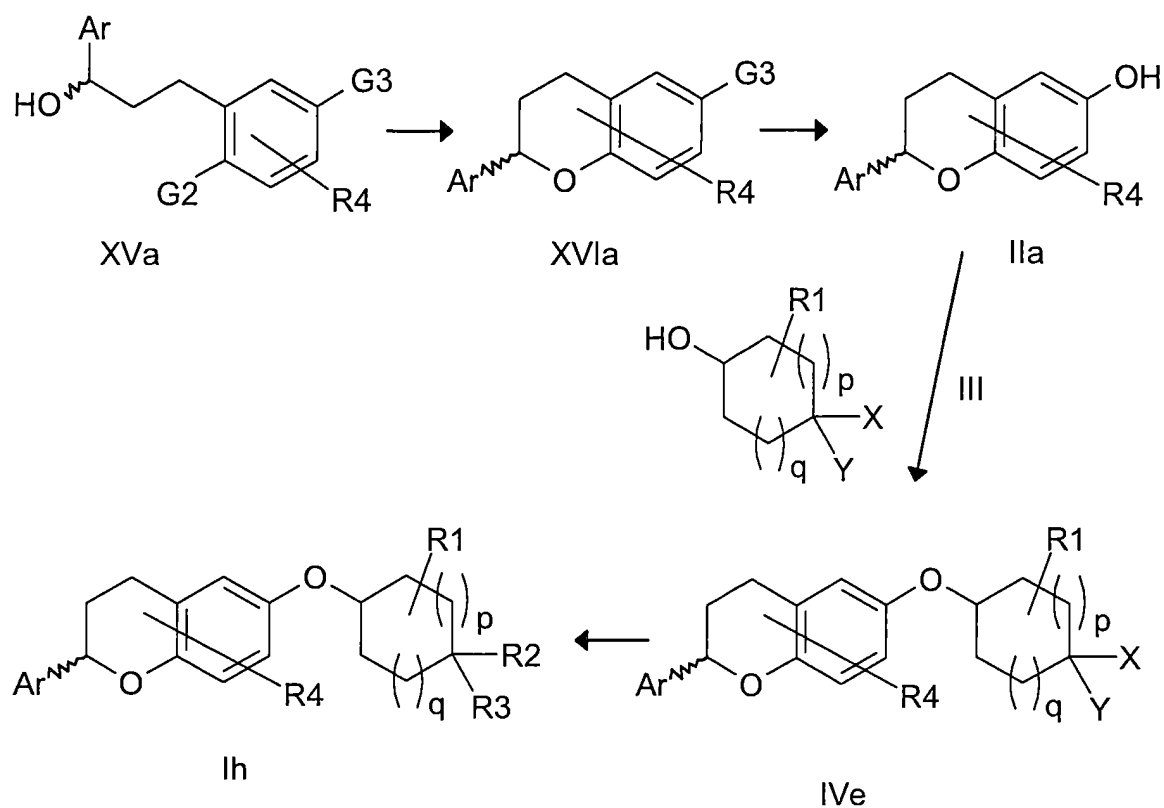


【0111】 本發明一實施例因此係關於製備式 I 化合物之方法，



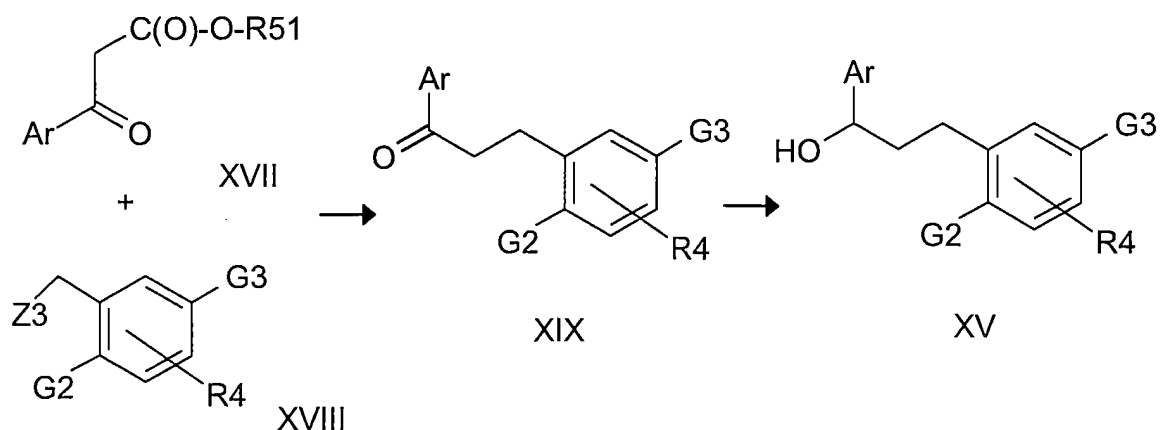
其係包括將式 XV 化合物環化成式 XVI 化合物，將式 XVI 化合物轉變成式 II 化合物，將式 II 化合物與式 III 化合物反應，得到式 IV 化合物並將式 IV 化合物轉變成式 I 化合物。

【0112】 本發明另外的實施例因此係關於前述之方法，其中在式 II、IV、XV 和 XVI 化合物中係有帶有 Ar 基團之掌性碳原子存在，或基本存在，以一致的組態，R 組態或 S 組態，亦即係關於製備式 Ih 化合物之方法，



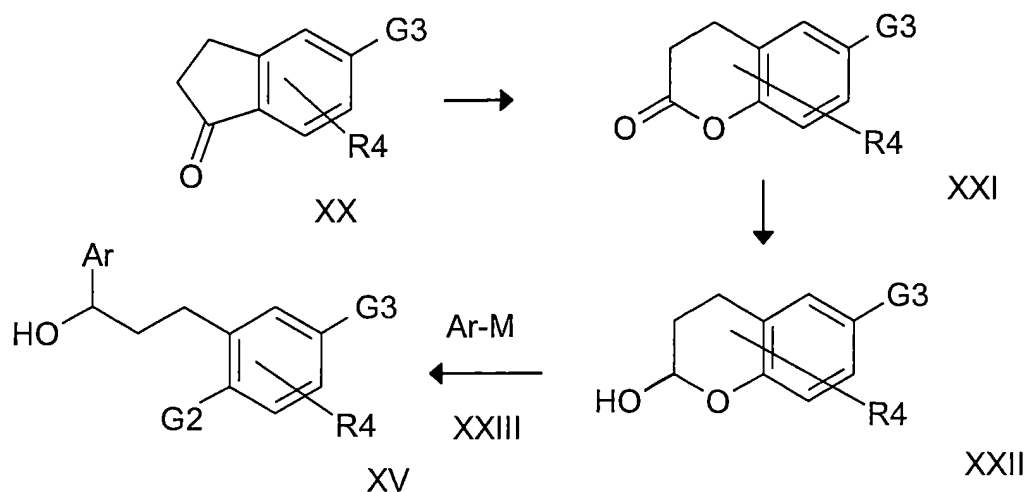
其係包括將式 XVa 化合物環化成式 XVIa 化合物，將式 XVIa 化合物轉變成式 Ia 化合物，將式 IIa 化合物與式 III 化合物反應，得到式 IVe 化合物並將式 IVe 化合物轉變成式 Ih 化合物。在式 IIa 和 IVe 化合物中之 Ar、R1、R4、X 和 Y 基團和數字 p 和 q 分別係如式 II 和 IV 化合物中所定義。

【0113】 式 XV 化合物，包括式 XVa 之立體異構物形式，其係用於上述式 XVI 和 XVIa 化合物之環化反應，可根據或類似文獻中所描述的各種方法來製得。例如，式 XVII 之 3-側氧基-丙酸酯可以式 XVIII 之苯甲基鹵化物烷化，得到式 XIX 之經 3-側氧基-丙基-取代的苯衍生物，其中酮基團係然後還原成醇基團，得到式 XV 之化合物。



【0114】 在式 XVII、XVIII 和 XIX 化合物中 Ar 和 R4 基團係如式 I 化合物中所定義，及另外地功能性基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。根據此方法製備式 XV 化合物，式 XVIII 和 XIX 化合物中的 G2 基團特言之為一親核性可經取代的離去基團，例如氟，而式 XVIII 和 XIX 化合物中的 G3 基團特言之為溴。式 XVII 化合物中的 R51 基團為(C₁-C₄)-烷基，例如甲基或乙基。式 XVIII 化合物中的 Z3 基團為一親核性可經取代的離去基團，例如氯或溴。式 XVII 和 XVIII 化合物反應，得到式 XIX 化合物係在惰性溶劑例如醚如 THF、二噁烷或 DME 中，於鹼例如鹼金屬醇鹽或鹼金屬氫化物例如氫化鈉之存在下，於從約 0°C 至約 50°C 的溫度進行。藉由將得到的苯甲基化 3-側氧基-丙酸酯以酸例如鹽酸，於水性溶劑例如醚如二噁烷或酸如乙酸或溶劑混合物中，於從約 60°C 至約 120°C 的溫度處理，然後將酯基團皂化及去羧酸，得到式 XIX 之酮。就式 XIX 化合物中的酮基團還原成式 XV 化合物，可於溶劑例如醚或醇中應用各種還原劑，如配位金屬氫化物例如硼氫化鈉或硼氫化鋰。在不對稱還原反應中，藉由應用對掌性還原劑，例如鏡像異構形式的對掌性配位金屬氫化物或對掌性硼烷，例如 α -蒎烯為基底的有機硼烷如 B-氯-二異松蒎基硼烷(其通常分別縮寫為 (-)-Ipc₂BCl 或 (-)-DipCl，及 (+)-Ipc₂BCl 或 (+)-DipCl)，於惰性溶劑例如醚如 THF 或二噁烷中，於從約 -40°C 至約 30°C 的溫度，方便地可得到式 XV 化合物之個別的立體異構物形式，亦即式 XVa 化合物，其可環化成式 XVI 化合物之鏡相異構物形式，亦即如上述之式 XVIa 化合物。

【0115】 在另外製備式 XV 化合物之方法中，係將式 XX 之二氫茚-1-酮進行擴環作用，得到式 XXI 之吡-2-酮，其中內酯基團可還原成醛基團，其可以式 XXII 之環狀半縮醛的形式存在且其可與適合的式 XXIII 之有機金屬化合物反應。



【0116】 在式 XX、XXI、XXII 和 XXIII 化合物中 Ar 和 R4 基團係如式 I 化合物中所定義，及另外地功能基團可以保護的形式或以前驅物基團的形式存在，隨後將其轉變成最終基團。根據此方法製備式 XV 化合物，式 XX、XXI 和 XXII 化合物中的 G3 基團特言之為(C₁-C₄)-烷基-O-基團。式 XXIII 化合物中的 M 基團為金屬或金屬同等物，例如鋰。式 XX 化合物轉變成式 XXI 化合物可藉由以過酸例如 3-氯-過苯甲酸，於溶劑例如氯化烴如二氯甲烷中，於從約-10°C 至約 30°C 的溫度處理來進行。就式 XXI 化合物中的內酯基團還原成式 XXII 化合物中的掩蔽醛基團，可使用配位金屬還原劑，例如二異丁基氫化鋁，於溶劑例如烴如環己烷或甲苯或溶劑混合物中，於從約-80°C 至約 30°C 的溫度。就後續的步驟，一般係從適合各別的苯或經鹵素-取代的苯，藉由金屬化，例如以有機鋰化合物丁基鋰或醯胺鋰如二異丙基醯胺鋰或 2,2,6,6-四甲基哌啶鋰，於原位製備式 XXIII 化合物，及與式 XXII 化合物於惰性溶劑例如烴如庚烷或環己烷或醚如 THF 或溶劑之混合物中，於從約-80°C 至約 30°C 的溫度反應。

【0117】 如已指出的，在製備式 I 化合物的期間進行之所有反應中，可能為有利的或必須暫時保護功能性基團或其起初須以前驅物基團的形式存在，及後來將其去保護或將其轉變成所欲的基團。適合的合成策略和適合各別情況之保護基團及前驅物基團，已為熟習本項技術者所知並可例如參見 P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Group in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons。可提及之保護基的實例有苯甲基保護基，例如烴基化合物之苯甲基醚和羧酸之苯甲基酯，藉由催化性氫化作用在鈀催化劑的存在下可將苯甲基基團從其中移除；第三丁基保護基，

例如羧酸之第三丁基酯，藉由以三氟乙酸處理可將第三丁基基團從其中移除；醯基保護基，例如羥基化合物和胺基化合物之酯和醯胺，其可藉由酸性或鹼性水解再次裂解；或烷氧基羰基保護基，例如胺基化合物之第三丁氧基羰基衍生物，其可藉由以三氟乙酸處理再次裂解。可提及的前驅物基團之實例有可被許多其他基團取代之鹵素原子，或例如可藉由催化性氫化作用轉變為胺基之硝基基團(該等胺基基團可重氮化及轉變成許多基團)。

【0118】 由於為常見的且適用於式 I 化合物合成期間所進行的所有反應，所以用於特定製備方法之條件的適當詳情，包括溶劑、鹼或酸、溫度、添加順序、莫耳比率和其他參數係由熟習本項技術者參照起始化合物和目標化合物之特性及特定情況之其他特殊性，例行地作選擇。亦如熟習本項技術者所知，並非所有文中所述的方法能以同樣的方式適用於製備所有的式 I 化合物及其中間物，且必需做調整。在製備式 I 化合物之所有方法中，反應混合物之後續處理和產物之純化係根據熟習本項技術者已知之習用方法來進行，包括，例如以水使反應混合物驟冷、調整特定 pH、沉澱、萃取、乾燥、濃縮、結晶、蒸餾和層析。又就產物之定性，係使用習用的方法，例如 NMR、IR 和質譜。

【0119】 本發明另外的主題為出現在式 I 化合物合成中之新穎的起始化合物和中間物，其包括式 II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVa、XVI、XVIa、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII 和 XXIII 化合物，其中 Ar、R1 至 R7、R50、R51、G1、G2、G3、M、X、Y 和 Z1 至 Z3 基團和數字 p 和 q 係如上述之定義，以任何其立體異構物形式或任何比例的立體異構物之混合物和其鹽類，以及其作為合成中間物或起始化合物之用途。上文所給予有關式 I 化合物之所有通用解釋、實施例之說明及數字和基團之定義，係比照適用於該中間物和起始化合物。本發明之一主題特言之為文中所述之新穎的特定起始物化合物和中間物。其獨立地，無論其係描述為游離化合物及/或為特定鹽，本發明之主題為此游離化合物形式和其鹽類形式二者，且若所描述的為一特定鹽，另外地則為此特定鹽之形式。

【0120】 式 I 化合物抑制鈉-鈣交換子(NCX)，特別是第 1 亞型鈉-鈣交換子(NCX1)，可如下文所述的藥物學試驗中所示及其他熟習本項技術者

所知的藥物學，例如其中可於活體外或活體內測定對心功能之效用的動物模型進行試驗。式 I 化合物及其醫藥上可接受鹽類因此為有價值的醫藥活性化合物。式 I 化合物及其醫藥上可接受鹽類可用於治療心衰竭，例如，包括急性和慢性鬱血性心衰竭(CHF)、收縮性心衰竭、舒張性心衰竭、正常收縮分率的心衰竭、糖尿病心衰竭和失代償性心衰竭及結合裝置之心衰竭管理、心律不整包括心房纖維顫動、CHF 病患之心房纖維顫動、心室心律不整、心室頻脈、單型性心室頻脈、多型性心室頻脈、尖端扭轉性頻脈和 CHF 病患之心室心律不整、中風、失智症包括阿茲海默症、高血壓、心缺血、腎衰竭、休克包括失血性休克、心因性休克、敗血性休克、老化有關的病症，及因 NCX-有關的損傷後所造成的疾病。疾病之治療應了解係指治療現有的病理變化或生物體功能障礙或現有癥狀之減輕、緩和或治癒，及於易患有或需要此預防或防止之人類或動物中，預防或防止病理變化或生物體之功能障礙或癥狀，以防止或抑制其發生或在其發生的情況下以減弱為目標。例如，在基於其病史為易罹患心律不整或心代償失調之病患中，藉由預防性或防止性的藥物治療，可防止心律不整或代償失調的發生或再發生或減低其程度及後遺症。疾病治療可用於急性情況和慢性情況二者。式 I 化合物及其醫藥上可接受鹽類可進一步用於各種病症以達到改善心臟、腦和腎臟之灌注，及一般而言用於其中胞內鈣平衡紊亂，或 NCX 以不欲的方式活化，或醫師希望抑制 NCX 以改善病患症狀之病症，其中當希望僅抑制特定部份的 NCX 時，亦可使用式 I 化合物及其醫藥上可接受鹽類，例如使用較低劑量。

【0121】 式I化合物及其醫藥上可接受鹽類因此可用於動物，特別是哺乳動物及特別是人類，以本身、彼此之混合物或醫藥組成物之形式作為醫藥或醫藥品。本發明之主題亦為式I化合物及其醫藥上可接受鹽類用作為醫藥。本發明之主題亦為醫藥組成物和醫藥品，其包括至少一種供所欲用途之有效劑量的式I化合物及/或其醫藥上可接受鹽作為活性成份，及醫藥上可接受載劑，亦即一或多種醫藥上無害或無危險的媒劑及/或賦形劑，和視需要一或多種其他的醫藥活性化合物。本發明之主題亦為式I化合物及其醫藥上可接受鹽類供用作抗心律不整藥劑。本發明之主題亦為式I化合物及其醫藥上可接受鹽類供用於治療上文或下文所提及之疾病，其包括治療任一

所提及的疾病，例如心衰竭、心律不整、中風、失智症、高血壓、心缺血、腎衰竭、休克、老化有關的病症或因NCX-有關的損傷後所造成的疾病，其中疾病的處理係包括如上文所提之其治療和預防，或用作NCX之抑制劑。本發明之主題亦為式I化合物及其醫藥上可接受鹽類用於製造醫藥品供治療上文或下文所提及之疾病之用途，其包括治療任一所提及的疾病，例如心衰竭、心律不整、中風、失智症、高血壓、心缺血、腎衰竭、休克、老化有關的病症或因NCX-有關的損傷後所造成的疾病，其中疾病的處理係包括如上文所提之其治療和預防，或供抑制NCX之醫藥品。本發明之主題亦為治療上文或下文所提及之疾病之方法，其包括治療任一所提及的疾病，例如心衰竭、心律不整、中風、失智症、高血壓、心缺血、腎衰竭、休克、老化有關的病症或因NCX-有關的損傷後所造成的疾病，其中疾病的處理係包括如上文所提之其治療和預防，及抑制NCX之方法，該方法係包括將一有效量之至少一種式I化合物及/或其醫藥上可接受鹽投予有此需要之人類或動物。式I化合物和其醫藥上可接受鹽類，以及包含彼等之醫藥組成物和醫藥品，可經由腸內給藥，例如藉由口服或直腸給藥，非經腸給藥例如藉由靜脈內、肌肉內或皮下注射或輸注，或藉由另外的給藥類型例如局部、經皮、透皮、鼻內、咽內或吸入給藥，較佳的給藥形式係依照特定案例之細節而定。式I化合物及其醫藥上可接受鹽類亦可與其他的醫藥活性化合物組合使用。

【0122】 本發明之醫藥組成物和醫藥品一般係含有從約 0.5 至 90 重量百分比之一或多種式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，且醫藥組成物中式 I 化合物及/或其醫藥上可接受鹽之活性成份的量一般每單位劑量係從約 0.1 mg 至約 1 g，特別是從約 0.2 mg 至約 500 mg，例如從約 1 mg 至約 300 mg。依照醫藥組成物的種類和特定案例之其他細節，其量可偏離所指之量。醫藥組成物和醫藥品之製作可以本身已知和熟習本項技術者熟悉的方法來進行。就此，係將式 I 化合物及/或其醫藥上可接受鹽類與一或多種固體或液體媒劑及/或賦形劑混合，若需要亦可與一或多種其他的醫藥活性化合物組合，並轉成適合的劑量和給藥形式，然後將其用於人類藥物或獸藥。

【0123】 可使用不會以不欲的方式與式 I 化合物反應之適合的有機和無機物質作為媒劑(其亦可視為稀釋劑或溶劑或增積劑)和賦形劑。可包含

- 在醫藥組成物和醫藥品中之賦形劑或添加劑類型之實例，可提及的有潤滑劑、防腐劑、成膠劑、增稠劑、安定劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、抗泡劑、鹽類、緩衝物質、色劑、調味劑和抗氧化劑。媒劑和賦形劑之實例有水、生理食鹽水、蔬菜油例如葵花油、動物油例如魚肝油、蠟、醇類例如乙醇、異丙醇 1,2-丙二醇、甘油、多醇類、聚乙二醇、聚乙烯吡咯酮、明膠、阿拉伯膠、纖維素、碳水化合物例如葡萄糖、乳糖或澱粉如玉米澱粉、碳酸鎂、磷酸鉀、氯化鈉、硬脂酸及其鹽類例如硬脂酸鎂、滑石、羊毛脂、凡士林或其混合物，例如水或食鹽水與一或多種有機溶劑之混合物，例如水與醇類之混合物。

【0124】 就口服和直腸用途，可使用例如錠劑、膜衣錠、糖衣錠、顆粒、硬式和軟式明膠膠囊、栓劑、溶液包括油性、醇性或水性溶液，或滴劑，另外懸浮液或乳液之醫藥形式。就非經腸用途，例如以注射或輸注，可使用例如溶液，例如水溶液之醫藥形式。就局部用途，可使用例如軟膏、乳霜、糊劑、乳液、凝膠、噴霧、泡沫、氣霧、溶液或散劑之醫藥形式。醫藥調配物例如氣霧或噴霧可包括將活性成份溶於醫藥上可接受溶劑，例如乙醇或水或此等溶劑之混合物中之溶液、懸浮液或乳液。調配物亦可包括其他醫藥賦形劑例如介面活性劑、乳化劑和安定劑，以及推進氣體。此一醫藥形式一般係包括濃度約 0.1 至約 10%，特別是約 0.3%至約 3%重量比之活性成份。

【0125】 通常式 I 化合物之劑量及給藥頻率係依照特定案例之狀況而定並由醫師根據常規和程序來調整。其依照，例如所投予的式 I 化合物及其效力和作用效期、個體癥狀之性質和嚴重度、性別、年齡、體重和所欲治療的人類或動物之個別反應、此治療是否為急性或慢性或預防性，或除了式 I 化合物之外是否給予另外的醫藥活性化合物而定。一般，就投予重約 75 kg 的成人之情況，每公斤每天從約 0.01 mg 至約 100 mg，特別是每公斤每天從約 0.1 mg 至約 20 mg(在各案例中為每公斤體重之 mg)之劑量為足夠的。每日劑量可以一單一劑量的形式來給藥或分成若干個別劑量，例如二、三或四個個別劑量。給藥亦可連續進行，例如連續注射或輸注。依照特定案例中個體的表現，其可能必須上調或下調所指的劑量。

【0126】 除了作為人類醫藥和獸藥之醫藥活性化合物，式 I 化合物亦可用作生化檢驗之輔助劑或作為科學工具或用於診斷目的，例如用於活體外生物樣本之診斷，若抑制 NCX 為所希望的。式 I 化合物及其鹽類亦可用作製備其他醫藥活性物質之中間物。

【實施方式】

【0127】 下列實例係說明本發明。

【0128】 當含有一鹼性基團之實例化合物係以製備式高壓液相層析(HPLC)於逆相(RP)管柱材料上純化，且照例，溶離劑為含有三氟乙酸之水和乙腈的梯度混合物時，依照後續處理的細節，例如蒸發或冷凍乾燥條件，其部分係得到含三氟乙酸之酸加成鹽形式。在實例化合物之名稱和結構式中，此包含的三氟乙酸並未指出。

【0129】 製備的化合物一般係以光譜數據和層析數據來定性，特別是由組合的分析性HPLC/MS定性所得來的質譜(MS)和HPLC滯留時間(Rt；以min表示)(LC/MS)，及/或核磁共振(NMR)光譜。除非另有說明，否則¹H-NMR光譜係於500 MHz以D₆-二甲基亞砜作為溶劑於298 K所記錄。在NMR定性中，係給予列印輸出所測定之化學位移δ(以ppm表示)、氫原子(H)數目和波峰之多重性(s：單峰，bs：廣單峰，d：雙重峰，dd：二重峰，t：三重峰，q：四重峰，m：多重峰)。在MS定性中，一般係給與分子離子(M)，例如(M⁺)，或相關離子，例如離子(M+1)，例如(M+1⁺)，亦即質子化分子離子(M+H⁺)(MH⁺)，或離子(M-1)，例如(M-1⁻)，亦即去質子化的分子離子(M-H)⁻之波峰的質量數(m/z)，其係依照所用的離子化方法所形成。一般而言，游離法為電噴灑游離(ESI⁺)。HPLC偵測之UV波長一般為220 nm。所用的LC/MS法之細節係如下。「ACN」係指乙腈，「TFA」係指三氟乙酸，而「FA」係指甲酸。

方法 A

【0130】 管柱：Waters UPLC BEH C18, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm；溫度：55°C；flow rate：0.9 ml/min；溶離劑 A：水+ 0.1% FA；溶離劑 B：ACN + 0.08% FA；梯度：95% A + 5% B (0 min)至 5% A + 95% B (1.1 min)至 5% A + 95% B (1.7 min)至 95% A + 5% B (1.8 min)至 95% A + 5% B (2.0 min)

方法 B

【0131】 管柱：Waters XBridge C18, 2.5 μm , 4.6 x 50 mm；溫度：30°C；flow rate：1.3 ml/min；溶離劑 A：水+ 0.1% FA；溶離劑 B：ACN + 0.1% FA；梯度：97% A + 3% B (0 min)至 40% A + 60% B (3.5 min)至 2% A + 98% B (4.0 min)至 2% A + 98% B (5.0 min)至 97% A + 3% B (6.5 min)

方法 C

【0132】 管柱：Waters Atlantis T3 C18, 3 μm , 3 x 100 mm；溫度：55°C；流速：1.0 ml/min；溶離劑 A：水+ 0.05% TFA；溶離劑 B：ACN + 0.05% TFA；梯度：95% A + 5% B (0 min)至 5% A + 95% B (5.0 min)至 95% A + 5% B (7.0 min)

方法 D

【0133】 管柱：Waters Atlantis T3 C18, 3 μm , 3 x 50 mm；溫度：55°C；流速：0.6 ml/min；溶離劑 A：水+ 0.05% TFA；溶離劑 B：ACN + 0.05% TFA；梯度：95% A + 5% B (0 min)至 5% A + 95% B (4.0 min)至 2% A + 98% B (6.5 min)至 95% A + 5% B (9.0 min)

方法 E

【0134】 Waters UPLC BEH C18, 1.7 μm , 2.1 x 50 mm；溫度：55°C；流速：0.9 ml/min；溶離劑 A：水+ 0.05% FA；溶離劑 B：ACN + 0.035% FA；梯度：95% A + 5% B (0 min)至 5% A + 95% B (1.1 min)至 5% A + 95% B (1.7 min)至 95% A + 5% B (1.8 min)至 95% A + 5% B (2.0 min)

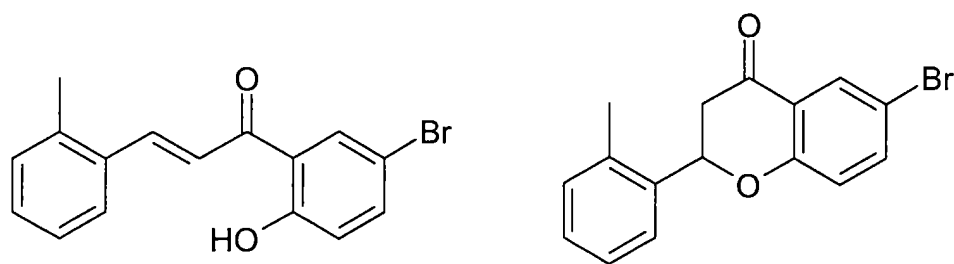
方法 F

【0135】 Waters UPLC BEH C18, 1.7 μm , 2.1 x 50 mm；溫度：55°C；流速：0.9 ml/min；溶離劑 A：水+ 0.05% FA；溶離劑 B：ACN + 0.035% FA；梯度：95% A + 5% B (0 min)至 5% A + 95% B (1.1 min)至 5% A + 95% B (1.7 min)至 95% A + 5% B (1.9 min)至 95% A + 5% B (2.0 min)

示例之合成實例

實例 A

(E)-1-(5-溴-2-羥基-苯基)-3-鄰-甲苯基-丙烯酮和 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡-4-酮



【0136】 於鄰-甲基苯甲苯(4.1 g, 33.7 mmol, 1.1 eq)和 5-溴-2-羥基-苯乙酮(6.9 g, 32.1 mmol)之乙醇(100 ml)溶液中於室溫加入氫氧化鉀粉末(5.2 g, 93 mmol, 5 eq)並將此懸浮液於 50°C 攪拌 3 h，同時形成紅色溶液。讓此溶液達到室溫並倒在冰上。使用鹽酸水溶液將此水性混合物調整至 pH < 7。攪拌所生成的黃色懸浮液直到黃色固體形成，並過濾沉澱，以水清洗及乾燥。將此黃色的(E)-1-(5-溴-2-羥基-苯基)-3-鄰-甲苯基-丙烯酮(9.6 g, 94%)用於環化反應，無進一步純化。

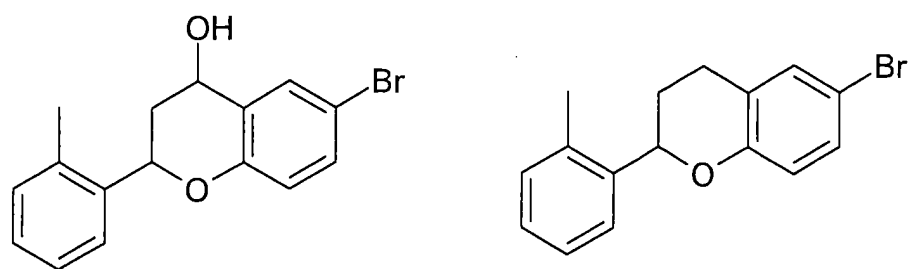
【0137】 於(E)-1-(5-溴-2-羥基-苯基)-3-鄰-甲苯基-丙烯酮(9.6 g, 30.3 mmol)之乙醇(130 ml)溶液中加入濃鹽酸水溶液(1.5 ml)。將溶液加熱回流 5 h。之後將溶液冷卻至室溫並於減壓下移除溶劑。將生成的紅色 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡喃-4-酮(9.5 g, 100%)用於下個步驟無進一步純化。

【0138】 根據所述的製程，同樣合成下列吡喃酮：

- 6-溴-2-(5-氟-2-甲基-苯基)-吡喃-4-酮
- 6-溴-2-(2,6-二甲基-苯基)-吡喃-4-酮
- 2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-6-羥基-吡喃-4-酮
- 6-羥基-7-甲基-2-鄰-甲苯基-吡喃-4-酮
- 2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-6-羥基-吡喃-4-酮
- 6-羥基-3-甲基-2-苯基-吡喃-4-酮
- 2-(2-氟-苯基)-6-羥基-吡喃-4-酮
- 2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-羥基-吡喃-4-酮

實例 B

6-溴-2-鄰-甲苯基-吡喃-4-醇和 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡喃

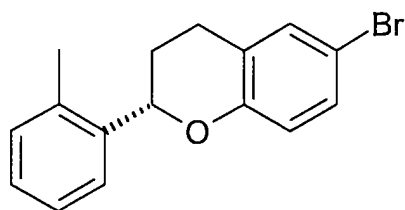


【0139】 於 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡喃-4-酮(11.0 g, 34.7 mmol)之四氫呋喃(100 ml)溶液中於室溫逐滴加入硼烷四氫呋喃加合物(1M 之四氫呋喃溶液, 86.7 ml, 2.5 eq)。將溶液加熱回流 1 h, 冷卻至室溫並小心的加入冰水和 1N 鹽酸水溶液之混合物。以二氯甲烷萃取水層, 並將組合的有機層以水清洗, 以硫酸鈉乾燥及過濾和於減壓下移除溶劑。得到 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡喃-4-醇為黃色油狀物(11.1 g, 100%)並用於還原成吡啶, 無進一步純化。

【0140】 於 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡喃-4-醇(11.9 g, 37.3 mmol)之二氯甲烷(130 ml)溶液中於 0°C 加入三乙基矽烷(29.6 g, 255 mmol, 6.8 eq)和三氟乙酸(75 ml, 27 eq)。將溶液於室溫攪拌 2.5 h。於減壓下移除溶劑並將殘餘物置於水和乙酸乙酯間分離。以乙酸乙酯萃取水層並將組合的有機層以水及飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗, 以硫酸鈉乾燥及過濾, 並於減壓下移除溶劑。以管柱層析純化粗產物(矽膠; 乙酸乙酯/庚烷 梯度)。得到 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡啶為淡黃色油狀物(7.10 g, 63%)。

【0141】 根據所述的製程, 同樣合成下列吡啶衍生物:

- 7-甲基-2-鄰-甲苯基-吡喃-6-醇
- 6-溴-2-(2,6-二甲基-苯基)-吡啶
- 2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡喃-6-醇
- 6-溴-2-(5-氟-2-甲基-苯基)-吡啶
- 2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-吡喃-6-醇
- 2-(2-氟-苯基)-吡喃-6-醇
- 2-(3-氟-2-甲基-苯基)-吡喃-6-醇
- 3-甲基-2-苯基-吡喃-6-醇
- 實例 C
- (S)-6-溴-2-鄰-甲苯基-吡啶



a) 3-(5-溴-2-氟-苯基)-1-鄰-甲苯基-丙-1-酮

【0142】 將氫化鈉(60% in oil, 2.1 g, 52 mmol)和 3-側氧基-3-鄰-甲苯丙酸甲酯(10 g, 52 mmol)懸浮於四氫呋喃中並加入 4-溴-2-(溴甲基)-1-氟-苯(15.3 g, 57 mmol)。完全轉化後，將混合物以冰及飽和的氯化銨溶液進行驟冷並以正庚烷萃取。將組合的有機層以飽和的氯化銨溶液、水和鹽水清洗一次。將有機層以硫酸鎂乾燥並蒸發至乾。將得到的黃色油狀物溶於 25 ml 的乙酸、25 ml 的濃鹽酸和 20 ml 的 1,4-二噁烷並加熱回流 4 h，直到 LC/MS 顯示起始物耗盡。加入 50 ml 的水和 100 ml 的第三丁基甲基醚並萃取產物。將組合的有機層以飽和的氯化銨溶液、水和鹽水清洗一次。將有機層以硫酸鎂乾燥和蒸發至乾。將殘餘物以管柱層析純化(矽膠，庚烷/乙酸乙酯梯度)，得到 11.2 g 的 3-(5-溴-2-氟-苯基)-1-鄰-甲苯基-丙-1-酮為無色油狀物。

b) (S)-3-(5-溴-2-氟-苯基)-1-鄰-甲苯基-丙-1-醇

【0143】 將 3-(5-溴-2-氟-苯基)-1-鄰-甲苯基-丙-1-酮(14 g, 43.6 mmol)以 20 ml 的無水四氫呋喃稀釋並逐滴加入(-)-B-氯-二異松莨菪基-硼烷((-)-DipCl, 27.96 g, 87.2 mmol)之 100 ml 的無水四氫呋喃溶液，同時將溫度保持在-30°C 和-25°C 之間。6 h 後，LC/MS 顯示起始物完全轉化。將冷的混合物以 10 ml 的甲醇和 10 g 的碳酸氫鈉進行驟冷並使其達到室溫。於真空移除溶劑並將得到的黃色油狀物溶於 200 ml 的乙酸乙酯及飽和的氯化銨溶液。進行分層並將有機層以 50 ml 的鹽水清洗一次，以硫酸鎂乾燥並蒸發，得到 45 g 的黃色油狀物。將此油狀物以管柱層析純化(矽膠，庚烷/乙酸乙酯梯度)得到 11.2 g 的(S)-3-(5-溴-2-氟-苯基)-1-鄰-甲苯基-丙-1-醇為無色油狀物。

鏡像異構物之比率(HPLC；管柱：Chiralcel OJ-H, 250 x 4.6 mm；溶離劑庚烷/乙酸乙酯/甲醇 20:1:1)：(S)：(R) = 99.4：0.6

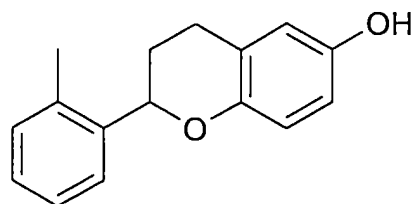
c) (S)-6-溴-2-鄰-甲苯基-吡啶



【0144】 將 3-(5-溴-2-氟-苯基)-1-鄰-甲苯基-丙-1-醇(10.5 g)溶於 10 ml 的無水 N-甲基吡咯啉-2-酮，並將溶液逐滴於 60°C 加到氫化鈉(60% in oil, 1.56 g, 39 mmol)之 20 ml 的無水 N-甲基吡咯啉-2-酮之溶液中。完成添加後，將混合物於 60°C 攪拌 12 h 後達到起始物完全耗盡。然後將混合物於冰及飽和的氯化銨溶液上進行驟冷並以正庚烷萃取。將組合的有機層以飽和的氯化銨溶液、水和鹽水清洗一次。將有機層以硫酸鎂乾燥並蒸發，得到 12 g 的澄清油狀物。將此油狀物以管柱層析純化(矽膠，庚烷/乙酸乙酯梯度)得到 7.7 g 的(S)-6-溴-2-鄰-甲苯基-吡啶為無色油狀物。

實例 D

2-鄰-甲苯基-吡啶-6-醇



【0145】 於 6-溴-2-鄰-甲苯基-吡啶(1 g, 3.3 mmol)之四氫呋喃(3 ml)溶液中於-78°C 緩慢地加入正丁基鋰(2.2 M in 環己烷, 1.8 ml, 1.2 eq)並將混合物保持在-78°C 歷時 30 min。加入硼酸三異丙酯(1.9 g, 2.3 ml, 9.9 mmol, 3 eq)並於相同的溫度持續攪拌 1 h。將冷的溶液倒入乙醇(1.1 ml)、水(3.0 ml)和氫氧化鈉水溶液(8 M, 1.6 ml)之溶液中。於此溶液中緩慢地加入過氧化氫(35%水溶液, 0.9 ml, 3.1 eq)同時將溫度保持在< 30°C。於室溫持續攪拌 15 min，將懸浮液冷卻至 0°C 並使用鹽酸水溶液調整至 pH < 7。於生成的溶液中加入飽和的亞硫酸鈉水溶液(4 ml)並以乙酸乙酯萃取水層。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥並過濾，及於減壓下移除溶劑。將粗產物以管柱層析純化(矽膠；乙酸乙酯/庚烷 梯度)。得到 2-鄰-甲苯基-吡啶-6-醇為淡黃色固體(480 mg, 60%)。

【0146】 根據所述的製程，同樣合成下列吡啶醇：

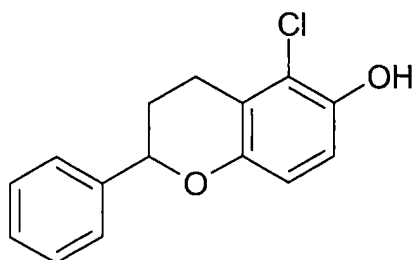
2-(5-氟-2-甲基-苯基)-吡啶-6-醇

2-(2,6-二甲基-苯基)-吡啶-6-醇

(S)-2-鄰-甲苯基-吡啶-6-醇

實例 E

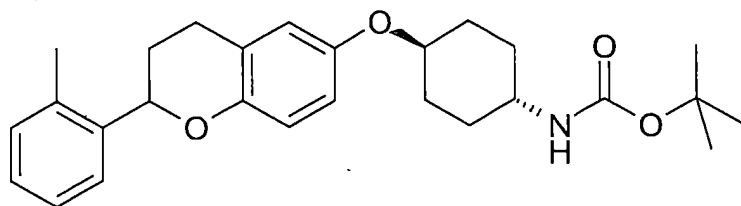
5-氯-2-苯基-吡喃-6-醇



【0147】 於 200 mg 的 2-苯基-吡喃-6-醇(0.88 mmol)和 142 mg 的氯化鐵(III)(0.88 mmol)之 15 ml 的乙腈懸浮液中於室溫一次加入 118 mg 的 N-氯琥珀醯亞胺(0.88 mmol)並持續攪拌 16 h。於減壓下移除揮發性組份。將生成的殘餘物以逆相 HPLC 純化。得到 127 mg 的標題化合物為淡黃色固體(55%)。

實例 F

[4-反-(2-鄰-甲苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基]-胺甲酸第三丁酯



【0148】 將 6.5 g (27 mmol) 2-鄰-甲苯基-吡喃-6-醇、8.16 g (31.1 mmol) 三苯基膦和 6.7 g (31.1 mmol)順-4-羥基環己基胺甲酸第三丁酯溶於 50 ml 無水四氫呋喃。將 6.5 ml (31.1 mmol)疊氮二羧酸二異丙酯加到此溶液中並將反應混合物於室溫攪拌 48 h。以蒸發移除溶劑並將生成的油狀物以層析於矽膠上使用庚烷/乙酸乙酯 4:1 作為溶離劑純化。收集產物溶離份並蒸發，得到 6 g 的標題化合物。

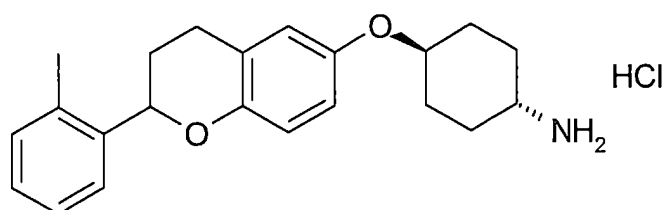
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) : δ (ppm) = 1.29-1.33 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.79 (2H, m), 1.82 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.73 (1H, dd), 3.02 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.13 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 6.69 (1H), 6.74 (1H), 6.79 (1H), 7.21 (3H), 7.43 (1H).

【0149】 根據所述的製程，同樣合成下列化合物：

6-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-2-鄰-甲苯基-吡喃

[順-4-(2-鄰-甲苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基甲基]-胺甲酸第三丁酯

- 4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- [順-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-胺甲酸第三丁酯
- [反-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-胺甲酸第三丁酯
- [順-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基甲基]-胺甲酸第三丁酯
- {1-[1-乙基-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-丙基}-胺甲酸第三丁酯
- 6-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-2-苯基-吡啶
- 順-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- [4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-1-丙基-環己基]-胺甲酸第三丁酯
- 4-[2-(2,6-二甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸乙酯
- {反-4-[2-(2,6-二甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己基}-胺甲酸第三丁酯
- 2-(2,6-二甲基-苯基)-6-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-吡啶
- 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸乙酯
- 6-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-2-(3-氟-2-甲基-苯基)-吡啶
- 6-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-2-(2-氟-苯基)-吡啶
- 4-[2-(2-氟-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸乙酯
- {反-4-[2-(5-氟-2-甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己基}-胺甲酸第三丁酯
- {反-4-[2-(2-氟-苯基)-吡-6-基氧基]-環己基}-胺甲酸第三丁酯
- 4-(7-甲基-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 4-(5-氯-2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 4-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸乙酯
- 4-(3-甲基-2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯
- 4-[2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸乙酯
- 實例 G
- 反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基胺鹽酸鹽



【0150】 將 6 g (13.7 mmol)的[反-4-(2-鄰-甲苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基]-胺甲酰胺第三丁酯溶於 50 ml 的 1,4-二噁烷和 25 ml 的 2N 氯化氫之乙醚溶液。以蒸發移除乙醚並將剩餘的溶液回流直到以 RP-HPLC 無偵測到起始物。將生成的懸浮液冷卻至 0°C 並以過濾收集晶體，以冷的甲基第三丁基醚清洗一次及於 25°C 真空乾燥，得到 3.6 g 的標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz) : δ (ppm) = 1.42 (4H, m), 1.88 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.08 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.73 (1H, dd), 3.02 (2H, m), 4.13 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 6.74 (2H), 6.79 (1H), 7.21 (3H), 7.43 (1H), 8.08 (3H, s).

【0151】 根據所述的製程，同樣合成下列化合物：

順-4-(2-苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基胺

反-4-(2-苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基胺

[順-4-(2-苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基甲基]胺

4-(2-苯基-吡喃-6-基氧基)-1-丙基-環己基胺

1-[1-乙基-4-(2-苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基]-丙基胺

[順-4-(2-鄰-甲苯基-吡喃-6-基氧基)-環己基甲基]胺

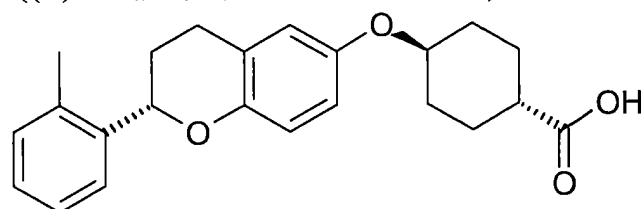
反-4-[2-(2,6-二甲基-苯基)-吡喃-6-基氧基]-環己基胺

反-4-[2-(2-氟-苯基)-吡喃-6-基氧基]-環己基胺

反-4-[2-(5-氟-2-甲基-苯基)-吡喃-6-基氧基]-環己基胺。

實例 H

反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡喃-6-基氧基)-環己烷羧酸



【0152】 將 0.75 g (1.9 mmol)的反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡喃-6-基氧基)-環己烷羧酸乙酯溶於 10 ml 的四氫呋喃。加入 94 mg (3.9 mmol)氫氧化鋰(溶於 2 ml 的水)。將溶液於室溫攪拌至隔夜直到以 RP-HPLC 無偵測到起始物。

- 將溶液以甲基第三丁基醚稀釋，並加入 2N 鹽酸直到 pH 為 2。相分離後，將有機層以硫酸鎂乾燥並蒸發溶劑。將生成的產物靜置使其結晶，得到 0.65 g 的標題化合物。

¹H-NMR (400 MHz): δ (ppm) = 1.36 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.85-2.11 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.73 (1H, dd), 3.02 (1H, m), 4.18 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 6.72 (3H), 7.21 (3H), 7.43 (1H), 12.10 (1H, s).

【0153】 根據所述的製程，同樣合成下列化合物：

順-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

4-(7-甲基-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

4-(5-氯-2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

4-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸

4-(3-甲基-2-苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

4-[2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸

4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸

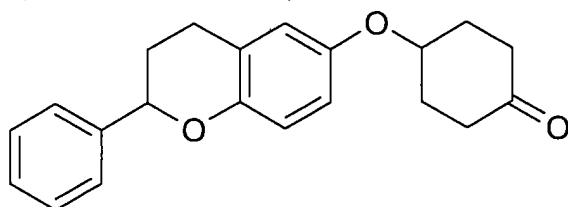
4-[2-(2,6-二甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸

4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸

4-[2-(2-氟-苯基)-吡-6-基氧基]-環己烷羧酸。

實例 J

4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己酮



【0154】 430 mg 的 6-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-2-苯基-吡啶於室溫溶於 5 ml 的四氫呋喃。加入 5 ml 的 10% 鹽酸水溶液並於室溫持續攪拌 16 h。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層。

將有機層以硫酸鈉乾燥及過濾，並於減壓下移除揮發組份。得到 357 mg 的標題化合物為淡黃色固體。

【0155】 根據所述的製程，同樣合成下列化合物：

4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己酮

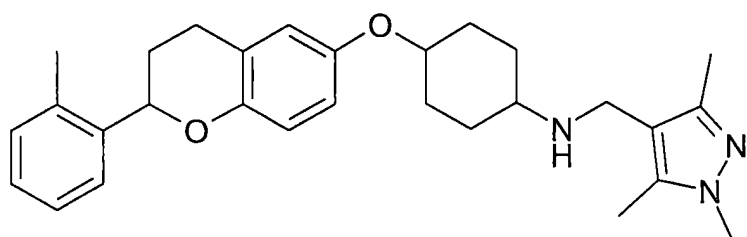
4-[2-(2,6-二甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己酮

4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)-吡-6-基氧基]-環己酮

4-[2-(2-氟-苯基)-吡-6-基氧基]-環己酮

實例 K

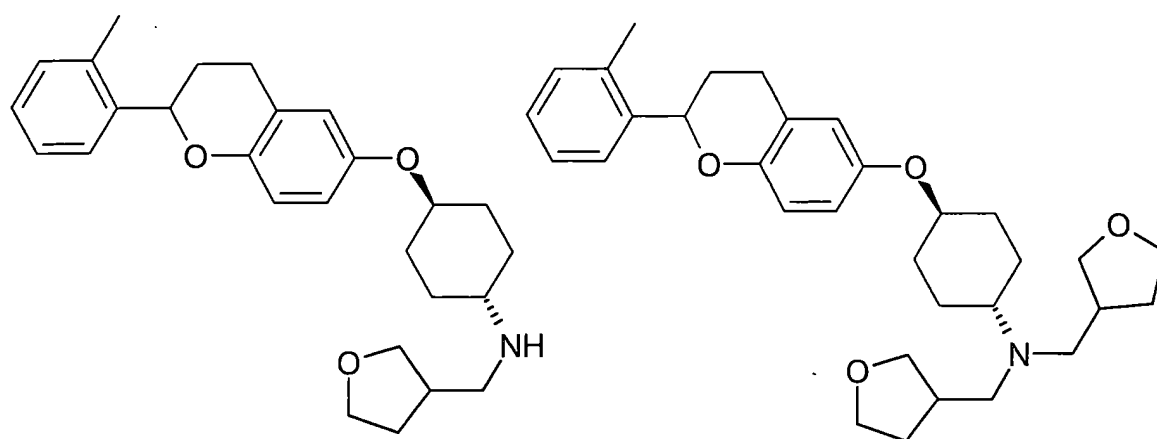
[4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-胺



【0156】 於 100 mg 4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己酮(0.30 mmol)之 2 ml 的甲醇和 0.15 ml 的乙酸溶液中於室溫一次加入 124 mg (1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基-甲基)胺(0.89 mmol)和 56 mg 的氰基硼氫化鈉(0.89 mmol)並於室溫持續攪拌 2 h。於減壓下移除揮發性組份並將生成的殘餘物溶於二氯甲烷。將有機層以 2N 氫氧化鈉水溶液及飽和的氯化鈉溶液清洗。將有機層以硫酸鈉乾燥並過濾，及於減壓下移除溶劑。將粗產物以逆相 HPLC 純化。分離出 132 mg 的標題化合物。

實例 L

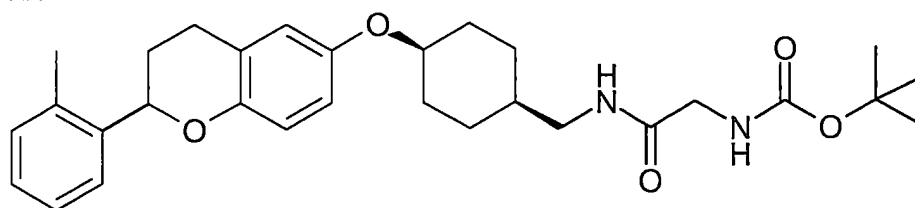
(四氫呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-胺和雙-(四氫呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-胺



【0157】 於 61 mg 反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基胺(0.18 mmol)之 3 ml 甲醇和 0.2 ml 的乙酸溶液中於室溫加入 39 mg 四氫呋喃-3-甲醛(0.20 mmol)之 3 ml 的甲醇溶液，及然後一次加入 12 mg 的氰基硼氫化鈉(0.89 mmol)(0.20 mmol)。於室溫持續攪拌 16 h。將溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋並以二氯甲烷萃取水層。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥及過濾，並於減壓下移除溶劑。將粗產物以 RP-HPLC 純化。分離出 23 mg 的(四氫呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-胺和 19 mg 的雙-(四氫呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-胺。

實例 M

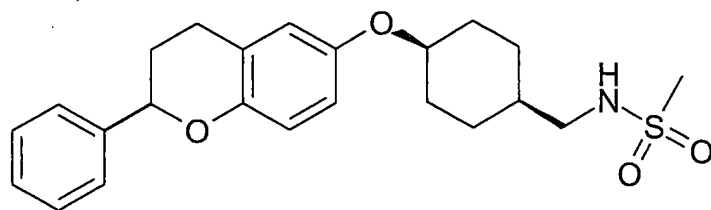
({[順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基甲基]-胺甲醯基}-甲基)-胺甲酸第三丁酯



【0158】 於 110 mg 的[順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基甲基]胺鹽酸鹽(0.28 mmol)、75 mg 的 N-第三丁氧基羰基甘胺酸(0.43 mmol)、76 mg 的 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基羰二亞胺(0.40 mmol)和 54 mg 的羥基苯并三唑(0.40 mmol)於 2 ml 的二甲基甲醯胺中之懸浮液中於室溫加入 0.16 ml 的 N-甲基嗎福啉(1.42 mmol)並於室溫持續攪拌 16 h。將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將組合的有機層以稀碳酸鈉水溶液清洗，以硫酸鈉乾燥及過濾，並於減壓下移除溶劑。將粗產物以管柱層析使用乙酸乙酯/庚烷/甲醇 5:10:1 作為溶離劑純化。分離出 95 mg 的標題化合物。

實例 N

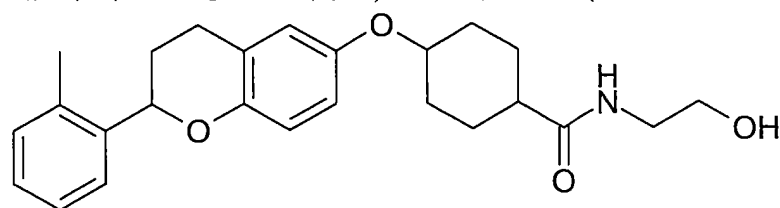
N-[順-4-(2-苯基-呔-6-基氧基)-環己基甲基]-甲磺醯胺



【0159】 於 150 mg[順-4-(2-苯基-呔-6-基氧基)-環己基甲基]胺鹽酸鹽 (0.40 mmol)之 4 ml 吡啶的溶液中於室溫加入 47 μ l 的甲磺醯氯(0.60 mmol)並於室溫持續攪拌 16 h。將反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷萃取。將組合的有機層以稀鹽酸水溶液清洗，以硫酸鈉乾燥及過濾，並於減壓下移除溶劑。將粗產物以逆相 HPLC 純化。分離出 97 mg 的標題化合物為白色固體。

實例 O

4-(2-鄰-甲苯基-呔-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺



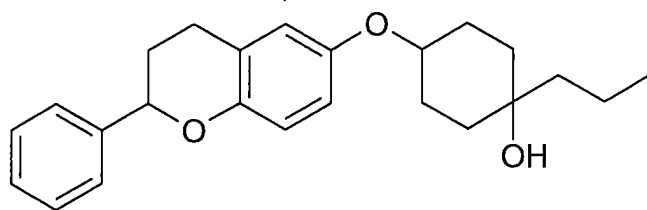
【0160】 於 100 mg 的 4-(2-鄰-甲苯基-呔-6-基氧基)-環己烷羧酸(0.40 mmol)之 25 ml 的二氯甲烷如液中於室溫加入 103 mg 的 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.54 mmol)、73 mg 的羥基苯并三唑(0.54 mmol)、0.12 ml 的三乙胺(0.88 mmol)和 11 μ l 的 2-胺基乙醇(0.19 mmol)並於室溫持續攪拌 16 h。將反應混合物以水稀釋及以二氯甲烷萃取。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥及過濾，並於減壓下移除溶劑。將粗產物以逆相 HPLC 純化。分離出 42 mg 的白色固體其為標題化合物之 4 種立體異構物的混合物。

【0161】 以製備式 HPLC 於對掌相上分離立體異構物(管柱：Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm；溫度：30°C；流速：40 ml/min；溶離劑：庚烷/乙醇/甲醇 20:1:1)得到反-4-((R)-2-鄰-甲苯基-呔-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺、反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-呔-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，順-4-(2-鄰-甲苯基-呔-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺

之立體異構物 1 和順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺之立體異構物 2。順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺之立體異構物 1 和 2 的吡環位置 2 之對掌碳原子上的組態為已知的；其一為順-4-((R)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺而另一個為順-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺。

實例 P

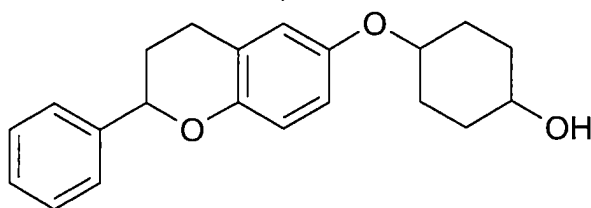
4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-1-丙基-環己醇



【0162】 將 100 mg 的 4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己酮於室溫溶於 5 ml 的四氫呋喃。加入一 2M 的丙基氯化鎂之乙醚溶液(0.31 ml, 2 eq)並於室溫持續攪拌 4 h。小心地加入飽和的氯化銨水溶液停止反應。以甲基第三丁基醚萃取水層。將有機層以硫酸鈉乾燥及過濾，並以蒸發移除溶劑。將生成的油狀物於矽膠上使用庚烷/乙酸乙酯 20:1 作為溶離劑進行層析。分離出 54 mg 的標題化合物為淡黃色油狀物(48%)。

實例 Q

4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己醇



【0163】 將 500 mg 的 4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己酮(1.6 mmol)於 0°C 溶於 2.5 ml 的乙醇。加入 30 mg 的硼氫化鈉(0.78 mmol)並於室溫持續攪拌 2 h。於減壓下移除溶劑及將殘餘物置於飽和的碳酸氫鈉水溶液和二氯甲烷間分溶。以二氯甲烷萃取水層。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥和過濾，並於減壓下移除揮發性組份。分離出 500 mg 的標題化合物為淡黃色油狀物。

實例 R

3-氟-異菸鹼酸 4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己酯

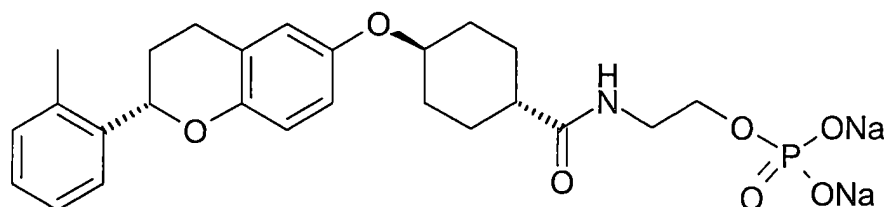


2

酸並以微波反應器於 130°C 加熱 1 h。於減壓下移除溶劑並將生成的殘餘物以逆相 HPLC 層析純化。得到 21 mg 的 1-苯甲基-4-(2-苯基-吡啶-6-基氧基)-環己基胺為一固體(17%)。

實例 T

磷酸單-(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基}-乙基)酯
二鈉鹽



a) 磷酸二苯甲基酯(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基}-乙基)酯

【0167】 於反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺(0.5 g, 1.22 mmol)和四唑(102 mg, 1.47 mmol, 1.2 eq)之二氯甲烷(7 ml)和乙腈(7 ml)的懸浮液中於 0°C 加入二苯甲基-N,N-二異丙基亞磷醯胺(0.46 g, 1.34 mmol, 1.1 eq)並將混合物於 0°C 攪拌 60 min (TLC 監控)。於生成的溶液中一次加入 3-氯-過苯甲酸(65%, 390 mg, 1.47 mmol, 1.2 eq)並於 0°C 持續劇烈攪拌 30 min (TLC 監控)。將混合物以二氯甲烷稀釋並將有機層以飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗和隨後以飽和的氯化銨水溶液清洗。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥及過濾，並於減壓下移除溶劑。將粗產物以管柱層析純化(矽膠，乙酸乙酯/甲醇 梯度)。得到磷酸二苯甲基酯(2-[[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧基]-胺基]-乙基)酯為無色油狀物(0.66 g, 81%)。

b) 磷酸單-(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基}-乙基) 酯二鈉鹽

【0168】 將磷酸二苯甲基酯(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基}-乙基)酯(0.33 g, 0.49 mmol)溶於甲醇(10 ml)並加入碳上鈀(10% Pd, 54%水, 0.3 g)。將懸浮液於氫氣壓下劇烈攪拌 1.5 h。將混合物過濾並以甲醇沖洗濾餅。將濾液於減壓下蒸發並將生成的粗產物進行製備式逆相 HPLC 純化(水/乙腈梯度(+ 0.1%三氟乙酸))。將得到的磷酸單-(2-{[反-

-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基}-乙基)酯懸浮於水中並藉由加入 2 當量的 0.5 N 氫氧化鈉溶液水溶液轉變成二鈉鹽。將得到的水溶液凍乾，得到磷酸單-(2-[[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基]-乙基)酯二鈉鹽為白色固體(113 mg, 43%)。

【0169】 以類似上述合成實例中之製程，製備表 1 中所列的式 I 之實例化合物。表 1 中，「Ex. no.」係指實例化合物之編號；「LC/MS」係指上述 LC/MS 法，其係用於實例化合物之 HPLC 和 MS 定性；除非另有說明為另外的離子，否則「MS」係指質譜中分子離子或相關離子(例如 M+1)之波峰的質量數(以 amu 表示)，就鹽之情況，母化合物亦即游離酸或鹼的質量數；「Rt」係指 HPLC 滯留時間(以分鐘表示)；及「NCX1rv IC₅₀」係指 IC₅₀ 值(以 μM 表示(微莫耳/公升)為如下述，在抑制 Ca²⁺流入細胞之分析中所測定之反向模式中 NCX1 之抑制作用(反向模式))。

表 1. 式 I 之實例化合物

Ex. no.	化合物名稱	LC/MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
1	[順-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基甲基]胺鹽酸鹽	A	338.41	1.03	0.5
2	順-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基胺鹽酸鹽	B	324.27	3.56	1.3
3	N-[順-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基甲基]甲磺醯胺	A	416.32	1.36	0.7
4	N-[順-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基甲基]乙醯胺	A	380.33	1.32	0.4
5	反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基胺	C	365.34 [M+H+CH ₃ CN] ⁺	3.81	0.3
6	N-[順-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	366.31	1.31	0.5
7	N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	366.17	1.18	0.3

Ex. no.	化合物名稱	LC/MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
8	N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]甲磺醯胺	B	400.42 [M-H] ⁻	4.76	30
9	反-4-((R)-2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基胺鹽酸鹽	A	324.24	0.99	0.3
10	反-4-((S)-2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基胺鹽酸鹽	A	324.25	0.99	0.3
11	1-[1-乙基-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基]丙基胺鹽酸鹽	A	394.39	1.20	2.8
12	2-胺基-N-[4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]乙醯胺鹽酸鹽	B	381.33	3.62	0.2
13	N-(異噁唑-5-基甲基)-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己烷甲磺醯胺	A	433.27	1.33	0.3
14	N-(2-乙基-2H-吡唑-3-基甲基)-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己烷甲磺醯胺	A	460.34	1.34	0.4
15	2-[4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基胺基]乙醇	A	368.26	1.11	0.2
16	1,1-二甲基-3-[4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]尿素	A	395.25	1.33	1.3
17	4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-1-丙基-環己基胺鹽酸鹽	A	366.25	1.16	1.0
18	反-4-((S)-2-苯基吡啶-6-基氧基)-N-丙基-環己基胺	B	366.31	3.75	0.5
19	2-甲基硫基-N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	412.2	1.35	0.1
20	N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]環丁烷甲磺醯胺	B	406.28	4.85	0.2
21	3-甲基磺醯基-N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]丙醯胺	A	458.22	1.29	0.2
22	N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]-2-(三氟甲基硫基)乙醯胺	A	466.23	1.40	30

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
23	(R)-2-甲氧基-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]丙醯胺	A	410.24	1.35	0.3
24	N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]-2-吡啶-1-基-乙醯胺	A	432.26	1.32	0.3
25	2-(3-甲基異噁唑-5-基)-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	447.23	1.33	0.2
26	N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]環丙烷甲醯胺	A	392.22	1.34	0.1
27	2-環丙基-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺	B	406.28	4.81	0.2
28	2-(3-甲基吡啶-1-基)-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	446.26	1.34	0.2
29	2-甲基-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]噁唑-4-甲醯胺	A	449.21	1.40	0.3
30	3-甲氧基-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]丙醯胺	B	410.31	4.66	0.3
31	3-氟-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]異菸鹼醯胺	A	447.22	1.36	0.1
32	2,2-二氟-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]環丙烷甲醯胺	A	428.21	1.37	0.1
33	3,5-二甲基-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]異噁唑-4-甲醯胺	B	447.29	4.84	30
34	反-4-((S)-2-苯基吡-6-基氧基)-N,N-二丙基-環己基胺	B	408.34	4.06	1.3
35	N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]-2-([1,2,4]三唑-1-基)乙醯胺	A	433.23	1.27	0.1
36	N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]-3-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基)丙醯胺	A	488.59	1.29	0.3
37	3-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]丙醯胺	A	474.3	1.23	0.3

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
38	N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]-3-([1,2,4]三唑-1-基)丙醯胺	A	447.27	1.26	0.4
39	N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]-3-吡唑-1-基-丙醯胺	A	446.26	1.32	0.3
40	2-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	477.25	1.36	0.3
41	2-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	460.48	1.35	0.3
42	3-(5-甲基吡唑-1-基)-N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]丙醯胺	A	460.03	1.33	0.2
43	2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	460.29	1.26	0.1
44	2-羥基-2-甲基-N-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)環己基]丁醯胺	A	424.24	1.34	0.3
45	1-苯甲基-4-(2-苯基噁-6-基氧基)-環己基胺, 立體異構物混合物 1	B	414.28	3.47	22
46	1-苯甲基-4-(2-苯基噁-6-基氧基)-環己基胺, 立體異構物混合物 2	A	414.24	1.13	11
47	反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)-N-(噻唑-5-基甲基)環己基胺	A	421.2	1.13	0.4
48	N-(3-甲基硫基丙基)-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)]-環己基胺	A	412.24	1.17	0.5
49	N-(5-甲基異噁唑-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)]-環己基胺	B	419.29	3.78	0.6
50	反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)-N-(噻吩-3-基甲基)環己基胺	A	420.25	1.04	0.6
51	反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)-N-(噻吩-2-基甲基)環己基胺	A	420.18	1.17	0.6
52	N-[(4-甲基噻唑-2-基)甲基]-[反-4-(2-苯基噁-6-基氧基)]-環己基胺	A	435.23	1.16	0.5

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
53	N-(呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基 氧基)]-環己基胺	A	404.24	1.03	0.5
54	反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-N-(3,3,3-三氟 丙基)環己基胺	A	420.26	1.03	0.6
55	反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-N-(噻唑-2-基 甲基)環己基胺	A	421.21	1.14	0.4
56	N-(1,5-二甲基吡啶-3-基甲基)-[反-4-(2- 苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	432.28	1.15	0.5
57	N-(3-甲基咪唑-4-基甲基)-[反-4-(2-苯基 吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	418.24	1.02	0.5
58	N-(2,2-二甲基丙基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6- 基氧基)]-環己基胺	A	394.31	1.05	0.6
59	N-(2-甲基噻唑-4-基甲基)-[反-4-(2-苯基 吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	B	435.26	3.79	0.5
60	反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-N-(1,3,5-三甲 基吡啶-4-基甲基)環己基胺	A	446.25	1.15	0.4
61	反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-N-(四氫呋喃 -3-基甲基)環己基胺	A	408.29	1.00	0.3
62	N-(4-氯-1-甲基-吡啶-3-基甲基)-[反-4-(2- 苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	452.21	1.17	0.6
63	N-(環己基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧 基)]-環己基胺	A	420.33	1.08	0.6
64	N-(3-甲基硫基丁基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6- 基氧基)]-環己基胺	A	426.28	1.05	0.5
65	N-異丁基-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環 己基胺	A	380.3	1.04	0.4
66	N-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-[反-4-(2- 苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	418.26	1.13	0.4
67	N-(4-甲基噻唑-5-基甲基)-[反-4-(2-苯基 吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	435.23	1.14	0.4

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
68	N-(1-乙基-3-甲基-吡唑-4-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	446.29	1.15	0.3
69	N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	454.15	1.20	1.3
70	N-(2-甲基丁基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	394.31	1.06	0.5
71	(S)-2-(甲基胺基)-N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]丙醯胺鹽酸鹽	B	409.27	3.66	0.6
72	(R)-2-胺基-N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]丙醯胺鹽酸鹽	A	395.22	1.00	0.3
73	N-[反-4-((S)-2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]嗎福啉-4-磺醯胺	A	473.18	1.36	30
74	4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己醇	A	325.24	1.33	0.3
75	N-[反-4-((S)-2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]-2-(吡啶-4-基)乙磺醯胺	A	493.21	1.21	1.0
76	N-(2-乙基-2H-吡唑-3-基甲基)-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	A	432.28	1.15	1.0
77	4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己酮	A	323.15	1.37	0.4
78	[4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]乙酸鹽	B			0.6
79	[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-N,N-雙(噻吩-3-基甲基)環己基胺	A	516.23		11
80	N,N-雙(環丙基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	432.34	1.07	0.5
81	N,N-雙(4-氯-1-甲基-吡唑-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	580.23	1.23	4.0
82	N,N-雙(5-甲基異噁唑-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	514.3	1.43	3.8
83	[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-N,N-雙(噻唑-5-基甲基)環己基胺	A	518.2	1.40	1.4

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
84	N,N-雙(1-甲基吡啶-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	B	512.26	3.86	0.8
85	N,N-雙(呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	484.27	1.20	0.8
86	N,N-雙(2-甲基噻唑-4-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	B	546.17		0.8
87	N,N-雙(1,5-二甲基吡啶-3-基甲基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A	540.34	1.20	1.3
88	N,N-雙(2-甲基丁基)-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己基胺	A			2.5
89	3-氟-異菸鹼酸 4-(2-苯基-吡啶-6-基氧基)-環己酯	A	448.26	1.46	0.4
90	4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-1-丙基-環己醇	A			0.2
91	甲基 2-{[順-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己烷羰基]胺基}乙酸甲酯, 立體異構物 1 (2)	A	424.23	1.33	0.4
92	2-[[順-4-[2-苯基吡啶-6-基氧基]環己烷羰基]胺基] 乙酸甲酯, 立體異構物 2 (2)	A	424.22	1.33	0.1
93	N-(2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基)-[順-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己烷甲醯胺, 立體異構物 1 (2)	A	460.32	1.34	0.3
94	N-(2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基)-[順-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己烷甲醯胺, 立體異構物 2 (2)	A	460.3	1.34	1.6
95	N-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-[4-順-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己烷甲醯胺, 立體異構物 1 (2)	A	448.23	1.32	0.2
96	N-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-[4-順-(2-苯基吡啶-6-基氧基)]-環己烷甲醯胺, 立體異構物 2 (2)	A	448.27	1.33	0.4

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
97	N-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	B	420.28	3.63	0.5
98	N-異戊基-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	A	394.31	1.19	0.6
99	N-(2-羥乙基)-4-((R)-2-苯基吡-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	B	396.26	4.38	0.3
100	2-{(2-甲基丁基)-[4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]胺基}乙醇	A	438.34	1.18	1.4
101	N-(2-甲基丁基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	A	394.31	1.19	0.9
102	N-(2-羥乙基)-4-((S)-2-苯基吡-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	E	395.83	1.13	1.1
103	N-(呋喃-3-基甲基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	A	404.23	1.16	0.8
104	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基甲基)環己基胺	A	446.3	1.15	0.8
105	N-環己基-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	406.29	1.06	1.1
106	N-(1-甲基丁基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	394.29	1.06	0.8
107	N-異己基-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	408.3	1.08	0.8
108	N-丁基-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	380.27	1.04	0.6
109	N-(1,2-二甲基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	394.29	1.05	1.0
110	N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	396.27	1.03	1.3
111	N-(2-甲基硫基乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	398.24	1.03	0.6

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
112	N-(3-乙氧基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	410.29	1.05	0.9
113	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-丙基-環己基胺	F	366.25	1.02	0.5
114	N-(3-甲氧基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	408.3	1.08	0.7
115	N-(3-甲氧基-2,2-二甲基-丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	424.29	1.07	1.0
116	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(3-四氫呋喃-3-基丙基)環己基胺	F	436.31	1.03	0.6
117	N-(2-環己基硫基乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	466.3	1.11	3.7
118	N-(1-異丙基哌啶-4-基甲基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	E	463.44	0.89	2.1
119	N-(2-異丙基硫基乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	426.27	1.07	1.1
120	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(2-四氫呋喃-4-基乙基)環己基胺	F	436.31	1.03	0.8
121	N-(3-甲氧基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	396.28	1.02	0.7
122	N-(3-第三丁氧基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	438.32	1.08	1.2
123	N-環丙基-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	364.25	1.02	1.0
124	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(1-丙基環丙基)環己基胺	F	406.29	1.07	2.4
125	N-[4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]四氫呋喃-4-基胺	F	408.27	1.00	1.9
126	N-[3-環戊氧基丙基]-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	450.31	1.09	1.6

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
127	N-(3,3-二甲基丁基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	408.31	1.08	1.1
128	N1,N1-二甲基-N2-[4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]丙-1,2-二胺	E	409.35	0.91	1.7
129	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)環己基胺	F	408.28	1.03	0.7
130	N-(3-甲基丁基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	412.25	1.05	0.8
131	N-(2-乙基硫基乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	382.26	1.01	0.6
132	N-(2-甲氧基乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	410.29	1.05	0.7
133	N-[1-(甲氧基甲基)丙基]-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	424.3	1.06	1.0
134	N-(3-異丙氧基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	424.31	1.06	1.1
135	N-(2-第三丁氧基乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	E	477.47	0.90	0.8
136	N-[2-(1-異丙基哌啶-4-基)乙基]-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	E	421.39	0.88	1.8
137	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)環己基胺	E	485.35	1.00	1.3
138	N-[2-(1,1-二氧-噻嗎福啉-4-基)乙基]-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	E	453.35	0.99	0.6
139	4-(2-苯基吡-6-基氧基)-N-(2-噻嗎福啉-4-基乙基)環己基胺	F	396.27	1.03	1.0
140	N-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	408.31	1.08	1.4
141	N-(1,3-二甲基丁基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	F	378.26	1.03	1.0

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
142	N-環丁基-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	F	392.28	1.04	0.6
143	N-環戊基-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	F	394.29	1.07	0.8
144	N-戊基-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	E	435.39	0.89	0.6
145	4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)環己基胺	F	420.31	1.08	2.1
146	(反-4-甲基-環己基)-[4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基]-胺	F	442.23	0.99	2.0
147	1,1-二氧-N-[4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]-四氫噻吩-3-基胺	F	378.27	1.04	0.7
148	N-丁-3-烯基-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	F	366.26	1.02	0.9
149	N-異丙基-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	B	364.32	3.68	1.4
150	N-(3-羥丙基)-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	A	424.32	1.34	0.9
151	N-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	A	408.37	1.22	1.3
152	N-(3,3-二甲基丁基)-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)-環己基胺	E	394.25	1.02	1.4
153	N-{反-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-3-吡啶-1-基-丙醯胺	E	460.31	1.22	1.2
154	(四氫呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-鄰-甲苯基吡啶-6-基氧基)-環己基]-胺	E	422.33	1.02	2.2
155	雙-(四氫呋喃-3-基甲基)-[反-4-(2-鄰-甲苯基吡啶-6-基氧基)-環己基]-胺	E	506.39	1.04	5.3
156	反-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]環己基胺鹽酸鹽	E	338.32	0.99	0.6

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
157	N,N-雙(2-羥乙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	A			2.0
158	N-(異喹啉-5-基甲基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	447.28	1.22	0.4
159	2-胺基-N-[反-4-((S)-2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺鹽酸鹽	A	381.35	1.12	0.2
160	2-胺基-N-[反-4-((R)-2-苯基吡-6-基氧基)環己基]乙醯胺鹽酸鹽	A	381.38	1.12	1.1
161	N-(2,2-二甲基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	E			1.3
162	N-(2,2-二甲基丙基)-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己基胺	B			2.3
163	1-甲基-4-(2-苯基吡-6-基氧基)-環己醇	B	677.57 [2M+H] ⁺	4.84	0.6
164	4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]-N-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基甲基)環己基胺	A	474.53	1.19	9.4
165	4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]-N-(3-甲基硫基丁基)環己基胺	A	454.5	1.22	10
166	4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺	A	424.44	1.32	6.2
167	4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]-N-(異喹啉-5-基甲基)環己烷甲醯胺	A	461.42	1.38	7.7
168	反-4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]環己基胺鹽酸鹽	A	352.35	1.16	4.0
169	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基甲基)環己基胺	E	464.44	1.04	2.5
170	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(3-甲基硫基丁基)環己基胺	B	444.43	3.87	4.6

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
171	反-4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]-N-(四氫呋喃-3-基甲基)環己基胺	A	436.33	1.17	8.3
172	N-[反-4-[2-(2,6-二甲基苯基)吡-6-基氧基]環己基]-3-吡啶-1-基-丙醯胺	A	474.31	1.37	7.1
173	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺	A	414.23	1.27	0.7
174	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(異噁唑-5-基甲基)環己烷甲醯胺	A	451.24	1.33	0.6
175	N-(3-甲基硫基丁基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	B	440.46	4.06	3.5
176	反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基胺鹽酸鹽	E	342.22	1.00	1.3
177	[4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基甲基)-胺	A	460.34	1.16	3.2
178	反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(四氫呋喃-3-基甲基)環己基胺	B	426.48	3.63	1.6
179	N-[反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基]-3-吡啶-1-基-丙醯胺	A	464.27	1.30	1.2
180	(S)-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]吡咯啉-2-甲醯胺鹽酸鹽	A	421.3	1.14	0.8
181	(S)-2-胺基-3-羥基-N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]丙醯胺鹽酸鹽	A	411.27	1.11	0.3
182	N-[反-4-(2-苯基吡-6-基氧基)環己基]-2-吡咯啉-1-基-乙醯胺	A	435.29	1.14	0.3
183	N-(2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基)-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	A	478.34	1.32	10
184	N-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	A	495.3	1.35	1.3
185	2-胺基-N-{順-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]環己基甲基}乙醯胺鹽酸鹽	A	409.26	1.15	0.6

Ex. no.	化合物名稱	LC/MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
186	2-胺基-N-{反-4-[2-(5-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}乙醯胺	A	413.26	1.14	0.4
187	4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(四氫呋喃-2-基甲基)環己基胺	E	422.34	1.05	99% (3)
188	N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	410.32	1.05	96% (3)
189	N-(2-甲氧基乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	396.29	1.03	100% (3)
190	N-(3-異丙氧基丙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	438.37	1.08	93% (3)
191	N-(2-乙基硫基乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	426.3	1.07	95% (3)
192	N-(2-甲基硫基乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	412.28	1.05	98% (3)
193	N-(3-甲氧基丙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	410.31	1.04	99% (3)
194	N-(2-異丙基硫基乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	440.33	1.08	85% (3)
195	N-[1-(甲氧基甲基)丙基]-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	424.36	1.06	96% (3)
196	4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-四氫呋喃-4-基乙基)環己基胺	E	450.39	1.05	97% (3)
197	N-{4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}四氫呋喃-4-基胺	E	422.36	1.03	96% (3)
198	4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(3-四氫呋喃-3-基丙基)環己基胺	E	450.35	1.05	97% (3)
199	N-[3-環戊氧基丙基]-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	464.42	1.10	71% (3)
200	N-(3-甲氧基-2,2-二甲基-丙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	438.46	1.08	94% (3)

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
201	N-(3-乙氧基丙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	E	424.33	1.06	98% (3)
202	N-(2-嗎福啉-4-基乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	E	451.36	1.00	1.9
203	N-環丙基-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	E	378.28	1.04	1.5
204	N-環戊基-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	E	406.33	1.06	1.9
205	4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-N-丙基-環己基胺	B	380.35	3.84	1.5
206	N-[4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]環己基]-1,1-二氧-四氫噻吩-3-基胺	E	456.26	1.02	1.1
207	N-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	E	410.32	1.05	1.5
208	4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-N-(四氫吡喃-4-基甲基)環己基胺	E	436.33	1.03	3.0
209	4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-N-(2-噻嗎福啉-4-基乙基)環己基胺	E	467.33	1.02	3.2
210	N-{4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-1,1-二氧-四氫噻吩-3-基胺	E	460.2	1.00	1.1
211	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基-丙基)環己基胺	E	442.33	1.07	2.2
212	N-環丙基-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-環己基胺	E	382.23	1.02	1.7
213	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-丙基-環己基胺	E	384.26	1.03	1.4
214	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(2-甲氧基乙基)環己基胺	E	400.24	1.02	1.6
215	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(3-甲氧基丙基)環己基胺	E	414.27	1.03	2.8

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
216	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(四氫呋喃-2-基甲基)環己基胺	E	426.27	1.03	1.7
217	N-(2-乙基硫基乙基)-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	430.27	1.05	2.3
218	N-環戊基-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	410.27	1.05	2.8
219	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)環己基胺	E	414.29	1.03	2.4
220	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-四氫呋喃-4-基乙基)環己基胺	E	454.32	1.03	2.4
221	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)環己基胺	E	414.29	1.03	2.3
222	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-[1-(甲氧基甲基)丙基]環己基胺	E	428.32	1.05	3.1
223	N-(3-乙氧基丙基)-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	428.32	1.05	3.1
224	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-嗎福啉-4-基乙基)環己基胺	E	455.34	0.98	3.5
225	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(3-異丙氧基丙基)環己基胺	B	442.41	3.97	3.9
226	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-甲基硫基乙基)環己基胺	E	416.26	1.03	2.4
227	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-噻嗎福啉-4-基乙基)環己基胺	E	471.3	1.00	4.3
228	4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(3-四氫呋喃-3-基丙基)環己基胺	E	454.32	1.03	2.2
229	N-(3-環戊氧基丙基)-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	468.35	1.09	6.0
230	N-丁基-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]-環己基胺	E	398.29	1.05	2.9

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
231	N-{4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}四氫吡喃-4-基胺	E	426.28	1.01	4.1
232	4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]-N-(2-異丙基硫基乙基)環己基胺	E	444.29	1.07	5.9
233	2-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}乙醯胺	E	478.32	1.23	30
234	3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}丙醯胺	E	492.33	1.12	0.1
235	2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}乙醯胺	E	478.3	1.14	1.5
236	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-2-吡唑-1-基-乙醯胺	E	450.29	1.20	0.1
237	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-3-([1,2,4]三唑-1-基)丙醯胺	E	465.29	1.15	0.2
238	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-2-羥基-2-甲基-丁醯胺	E	442.24	1.23	0.1
239	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}環丙烷甲醯胺	E	410.25	1.23	0.1
240	3,3,3-三氟-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}丙醯胺	E	452.21	1.25	0.1
241	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-2-甲基硫基-乙醯胺	E	430.22	1.24	0.04
242	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-3,5-二甲基-異噁唑-4-甲醯胺	E	465.25	1.25	0.5
243	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-3-甲氧基-丙醯胺	E	428.23	1.20	0.7
244	N-{[反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基]環丁烷甲醯胺	E	424.27	1.26	0.1

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
245	2-(2,5-二甲基噻唑-4-基)-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}乙醯胺	E	495.37	1.25	0.3
246	3-氟-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}吡啶-4-甲醯胺	E	465.25	1.24	0.1
247	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-2-甲基-噻唑-4-甲醯胺	E	467.25	1.28	0.3
248	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)丙醯胺	E	480.26	1.21	0.2
249	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-2-(3-甲基異噁唑-5-基)乙醯胺	E	465.25	1.22	1.1
250	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-2-(3-甲基吡啶-1-基)乙醯胺	E	464.3	1.22	0.8
251	2,2-二氟-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}環丙烷甲醯胺	E	446.24	1.25	5.0
252	2-環丙基-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}乙醯胺	E	424.29	1.24	0.3
253	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-3-吡啶-1-基-丙醯胺	E	464.3	1.20	0.3
254	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-3-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基)丙醯胺	E	506.34	1.17	0.3
255	(R)-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-2-甲氧基-丙醯胺	E	428.27	1.24	0.2
256	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-2-([1,2,4]三唑-1-基)乙醯胺	E	451.27	1.16	0.1
257	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-3-(5-甲基吡啶-1-基)丙醯胺	E	478.31	1.22	0.2
258	3-(1,5-二甲基吡啶-4-基)-N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}丙醯胺	B	492.38	4.64	0.2
259	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡啶-6-基氧基]環己基}-3-甲基磺醯基-丙醯胺	E	476.21	1.17	0.1

Ex. no.	化合物名稱	LC/MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
260	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-2-(三氟甲基硫基)乙醯胺	E	484.2	1.28	0.4
261	N-{反-4-[2-(2-氟苯基)吡-6-基氧基]環己基}-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺	E	450.26	1.20	0.3
262	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡-6-基氧基]-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺	A	428.18	1.29	0.2
263	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡-6-基氧基]-N-(異噁唑-5-基甲基)環己烷甲醯胺	A	465.17	1.35	0.1
264	N-[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	A	440.19	1.25	0.2
265	順-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-N-(吡啶-2-基)環己烷甲醯胺	A	443.2	1.38	0.4
266	反-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]-N-(吡啶-2-基)環己烷甲醯胺	A	443.2	1.39	0.3
267	反-4-((R)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺	A	410.2	1.28	0.2
268	反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺	E	410.3	1.16	0.15
269	順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺, 立體異構物 1 (2)	A	410.2	1.28	0.4
270	順-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺, 立體異構物 2 (2)	A	410.2	1.28	0.1
271	2-{反-4-[2-(鄰-甲苯基)吡-6-基氧基]環己基胺基}乙酸	A	396.17	1.17	0.8
272	N-胺甲醯基甲基-4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	A	441.16	1.27	0.4
273	N-二甲基胺甲醯基甲基-4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	A	469.19	1.32	0.6

Ex. no.	化合物名稱	LC/ MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
274	N-[2-(二甲基胺磺醯基)乙基]-4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	A	519.18	1.35	0.6
275	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-[2-(甲基胺磺醯基)乙基]環己烷甲醯胺	A	505.16	1.32	0.4
276	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-羥丙基)環己烷甲醯胺	A	442.19	1.31	0.6
277	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-[2-(甲磺醯胺基)乙基]環己烷甲醯胺	D	505	4.42	0.3
278	2-羥基-N-[反-4-(2-苯基吡啶-6-基氧基)環己基]乙醯胺	A	382.18	1.26	0.2
279	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-羥基環戊基)環己烷甲醯胺, 立體異構物 1 (2)	A	468.24	1.34	0.7
280	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-羥基環戊基)環己烷甲醯胺, 立體異構物 2 (2)	A	512.36 [M-H+ HCO ₂ H] ⁻	1.37	0.1
281	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-甲基胺甲醯基甲基-環己烷甲醯胺	A	455.21	1.29	0.5
282	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(3-甲基硫基丁基)環己烷甲醯胺	E	486.16	1.42	0.4
283	N-(2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基)-4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	492.19	1.36	0.6
284	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-{[(1S,2R)-2-羥基環己基]甲基}環己烷甲醯胺	E	496.19	1.39	0.8

Ex. no.	化合物名稱	LC/MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
285	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環己基]環己烷甲醯胺, 立體異構物混合物 1	E	482.17	1.36	0.5
286	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環己基]環己烷甲醯胺, 立體異構物混合物 2	E	482.18	1.36	0.5
287	4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環己基]環己烷甲醯胺, 立體異構物混合物 3	E	482.18	1.38	0.1
288	N-(2-羥乙基)-4-[7-甲基-2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	424.13	1.35	1.9
289	N-(異喹啉-5-基甲基)-4-[7-甲基-2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	461.12	1.41	1.3
290	N-[2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基]-4-[7-甲基-2-(鄰-甲苯基)吡啶-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	488.17	1.41	1.5
291	4-(5-氯-2-苯基-吡啶-6-基氧基)-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺	E	430.09	1.30	1.1
292	4-(5-氯-2-苯基-吡啶-6-基氧基)-N-(異喹啉-5-基甲基)環己烷甲醯胺	E	467.1	1.36	1.9
293	4-(5-氯-2-苯基-吡啶-6-基氧基)-N-[(2-乙基-2H-吡啶-3-基)甲基]環己烷甲醯胺	E	494.12	1.36	4.7
294	4-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺	B	444.23	4.28	1.3
295	4-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)吡啶-6-基氧基]-N-(異喹啉-5-基甲基)環己烷甲醯胺	B	481.18	4.68	1.1
296	N-(2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基)-4-[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)吡啶-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	508.2	1.30	0.9
297	N-(2-乙基-2H-吡啶-3-基甲基)-4-(3-甲基-2-苯基-吡啶-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	E	474.22	1.34	0.5

Ex. no.	化合物名稱	LC/MS	MS (1)	Rt	NCX1rv IC ₅₀
298	N-(異噁唑-5-基甲基)-4-(3-甲基-2-苯基-噁-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	E	447.15	1.34	1.4
299	N-(2-羥乙基)-4-(3-甲基-2-苯基-噁-6-基氧基)-環己烷甲醯胺	E	410.15	1.28	1.9
300	N-(2-乙基-2H-吡唑-3-基甲基)-4-[2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)噁-6-基氧基]-環己烷甲醯胺	E	508.18	1.34	0.4
301	4-[2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)噁-6-基氧基]-N-(異噁唑-5-基甲基)環己烷甲醯胺	E	481.12	1.33	0.2
302	4-[2-(3-氟-2-甲氧基-苯基)噁-6-基氧基]-N-(2-羥乙基)環己烷甲醯胺	E	444.14	1.27	0.4
303	磷酸單-(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-噁-6-基氧基)-環己烷羰基]-胺基}-乙基)酯二鈉鹽	E	490.28	1.22	0.1
304	(1R,3R)-3-(2-苯基噁-6-基氧基)環戊基胺鹽酸鹽	A	310.18	0.96	0.6
305	[3-(2-苯基噁-6-基氧基)環戊基甲基]胺鹽酸鹽	E	323.97	0.98	1.5
306	順-3-(2-苯基噁-6-基氧基)環丁基胺鹽酸鹽	E	296.3	0.96	1.6

(1)除非另有說明，否則為觀察的離子[M+H]⁺

(2)若已得到的為立體異構物 1 和立體異構物 2 之化合物，則有關噁環中的位置 2，其一為 R 組態，而另一個為 S 組態

(3)為 10 μM 時之抑制%；IC₅₀ 值未測定

實例化合物之示例的 NMR 數據

實例編號 156

【0170】 ¹H-NMR (400 MHz) : δ (ppm) = 1.41 (4H, m), 1.98 (3H, m), 2.11 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.02 (2H, m), 4.12 (1H, m), 5.15 (1H, dd), 6.74 (3H, m), 7.24 (3H, m), 7.41 (1H, m).

實例編號 158

【0171】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) : δ (ppm) = 1.28 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.88 (3H, m), 2.11 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.96 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.42 (2H, d), 5.17 (1H dd), 6.28 (1H, s), 6.72 (3H, m), 7.21 (3H, m), 7.43 (1H, m), 8.48 (2H, m).

實例編號 159

【0172】 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.47 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.00 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.54 (2H, m), 3.67 (1H, m), 4.16 (1H, m), 5.05 (1H, dd), 6.72 (3H, m), 7.38 (1H, m), 7.41 (4H, m), 8.48 (1H, d).

實例編號 177

【0173】 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.40 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.78, (1H, m), 1.98 (3H, m), 2.18 (7H, m), 2.25 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.77 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.19, (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.13 (0.5H, m), 4.48 (0.5H, m), 5.17 (1H, dd), 6.73 (3H, m), 7.22 (3H, m), 7.40 (1H, m).

實例編號 180

【0174】 $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.48 (4H, m), 1.95 (8H, m), 2.15 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.65 (1H, m), 4.10 (1H, t), 4.18 (1H, m), 5.05 (1H, dd), 6.73 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.40 (4H, m) 8.45 (1H, d).

實例編號 268

【0175】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) : δ (ppm) = 1.28 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.88 (1H, m), 2.11 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.73 (1H, dd), 2.96 (1H, m), 3.12 (2H, dt), 3.38 (4H, m), 4.12 (1H, m), 4.68 (1H, t), 5.17 (1H, dd), 6.72 (3H), 7.21 (3H), 7.43 (1H), 7.79 (1H, t).

實例編號 303

【0176】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) : δ (ppm) = 1.45 (4H, m), 1.93 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.18 (3H, m) 2.30 (1H, m) 2.81 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.35 (2H, t), 3.80 (2H, m), 4.42 (1 H, m), 5. 30 (1H, dd), 6.81 (2H, m), 6.90 (1H, m), 7.29 (3H, m), 7.48 (1H, m).

藥理學實例

A)測定 NCX1 抑制活性之分析方法

【0177】 鈉/鈣交換子 NCX1 可經由細胞膜運送鈣離子和鈉離子。依照膜電位和離子梯度，此運送為二個方向的 Ca^{2+} 和 Na^{+} 交換。在第一個方向，稱為「正向模式」或「鈣輸出模式」，將 Ca^{2+} 運出細胞而 Na^{+} 運入細胞內。在另一個方向，稱為「逆向模式」或「鈣輸入模式」，運送方向為相反的。本發明化合物對 NCX1 之效應係於穩定表現人類 NCX1 之 CHO 細胞中(基因符號 SLC8A1；參照 WO 2009/115238)所測定。此分析係以使用鈣-敏感性螢光染劑藉由 FLIPR 裝置(Fluorimetric Imaging Plate Reader, Molecular Devices)監測胞內 Ca^{2+} 濃度為基準。

分析技術-逆向模式

【0178】 此分析係以使用鈣-敏感性染劑 Fluo-4 監測胞內 Ca^{2+} 濃度為基準。將表現 NCX1 之 CHO 細胞藉由乙醯氧基甲酯 Fluo-4 AM (Invitrogen, F14202)載入染劑，其係於胞內藉由酯酶活性裂解，產生游離 Fluo-4 之帶電粒種。以試驗化合物預培養一段時間後，加入短桿菌肽(Gramicidine)(Sigma, G5002)。短桿菌肽為一種媒介增加胞內 Na^{+} 離子之 Na^{+} 離子的離子載體。因此，胞內 Na^{+} 離子與胞外 Ca^{2+} 離子交換(Ca^{2+} 流入，逆向模式)。藉由以 FLIPR 裝置於 520 nm 波長測量 Fluo-4 的螢光來偵測升高的 Ca^{2+} 離子。

【0179】 簡言之，就逆向模式的運送分析係將每孔 18000 個細胞植入 96 孔的微量盤中(Corning COSTAR 3904)並以培養基(1X Nut Mix F12 (Ham)(Gibco, 21765-029)；10% (v/v)胎牛血清(PAA Gold, A15-649)；450 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 遺傳黴素(Geneticin)(Gibco, 10131-027))培養至隔夜。使用每孔 100 μl 總容量之培養基。就製備 FLIPR 分析，係將培養基從盤中移出並於各孔槽中加入 100 μl 的染劑溶液(2 μM Fluo-4 AM；0.02% (v/v) Pluronic F-127 (20%, Invitrogen, P3000MP)；0.1% (v/v)牛白蛋白溶液(30% (v/v), Sigma, A9205)溶於緩衝溶液中(133.8 mM NaCl (Sigma, S5886)；4.7 mM KCl (Sigma, P3911)；1.25 mM MgCl_2 (Merck, 1.05833.0250)；3.5 mM CaCl_2 (Merck, 1.02083.0250)；5 mM 葡萄糖(Sigma, G7021)；10 mM Hepes (Sigma, H4034)；0.01% (v/v) Pluronic F-127 (5%, Sigma, P2443)；2.5 mM 丙磺舒(Probenecid)(Maybridge, SB00915EB)；pH 7.4))。將微量盤於黑暗中在室溫

培養 80 min。培養期過後，移除染劑溶液並以 100 μ l 的分析緩衝液清洗孔槽。然後將 80 μ l 不同濃度之試驗化合物溶於分析緩衝液的溶液加入孔槽中。將微量盤於 16°C 培養 45 min。在此期間以分析緩衝液製備一 60 μ M 之短桿菌肽溶液(4°C)並於 4°C 存放在 9 孔微量盤之孔槽中(96 孔微量盤，聚丙烯，U-形(Greiner Bio-酮, 650201))直到開始測量。螢光監測係以 2 秒的測量間隔以 240 個測量點來進行。在第 5 個測量點後，於分析盤的各孔槽中加入 40 μ l 的短桿菌肽溶液，得到 20 μ M 之最終短桿菌肽濃度。就 IC₅₀ 值之測量，係將所有測量點之最大螢光值減去最小的螢光值。經由試驗化合物所造成的抑制 Ca²⁺流入細胞之百分比計算 IC₅₀ 值(逆向模式)係以 Biost@t Speed 2.0 來進行。以本發明化合物得到的結果係如表 1 所示。

分析技術-正向模式

【0180】 分析係以使用來自 BD 公司(Becton, Dickinson and Company)之 PBX 鈣分析套組以鈣指示劑染劑 51-9000177BKa (BD, 640177)監測胞內 Ca²⁺濃度為基準。將表現 NCX1 之 CHO 載入染劑，及以試驗化合物預培養一段時間後，加入離子黴素(Ionomycin)。離子黴素為媒介增加胞內 Ca²⁺離子之 Ca²⁺離子的離子載體。因此，胞內 Ca²⁺離子與胞外 Na⁺離子交換(Ca²⁺流出，正向模式)。藉由以 FLIPR 裝置於 520 nm 波長測量鈣指示劑染劑之螢光來偵測胞內 Ca²⁺離子之減少。

【0181】 簡言之，類似逆相模式，就正向模式的運送分析係將每孔 18000 個細胞種入 96 孔的微量盤中(Corning COSTAR 3904)並以培養基(參照上文) 培養至隔夜。使用每孔 100 μ l 總容量之培養基。就製備 FLIPR 分析，係將培養基從盤中移出並以一清洗步驟於各孔槽中加入 100 μ l 的分析緩衝液(133.8 mM NaCl (Sigma, S5886)；4.7 mM KCl (Sigma, P3911)；1.25 mM MgCl₂ (Merck, 1.05833.0250)；3.5 mM CaCl₂ (Merck, 1.02083.0250)；5 mM 葡萄糖(Sigma, G7021)；10 mM Hepes (Sigma, H4034)；pH 7.4))。將分析緩衝液移出，並將 100 μ l 不同濃度之試驗化合物溶於分析緩衝液的溶液加入孔槽中。另外，於各孔槽中加入 100 μ l 的染劑溶液(0.09% (v/v)鈣指示劑染劑, 9.1% (v/v)訊號增強劑(來自 PBX 鈣分析套組)；溶於分析緩衝液)。將微量盤於黑暗中於室溫培養 60 min。在此期間於分析緩衝液中製備一 10 μ M 之離子黴素溶液(另外含有 0.05%胎牛血清(參照上文)；4°C)並存放在 96

孔微量盤之孔槽中(96孔微量盤，聚丙烯，U-形(Greiner Bio-酮, 650201))。螢光監測係以 2 秒的測量間隔以 60 個測量點來進行。在第 5 個測量點後，於分析盤的各孔槽中加入 50 μ l 的離子黴素溶液，得到 2 μ M 之最終離子黴素濃度。就 IC₅₀ 值之測量，係將來自第 15 至 55 個測量點之最大螢光值減去最小的螢光值。經由試驗化合物所造成的抑制 Ca²⁺流出細胞之百分比計算 IC₅₀ 值(正向模式)係以 Biost@t Speed 2.0 來進行。以本發明化合物得到的結果係如表 2 所示。表 2 中「NCX1fw IC₅₀」係指正向模式中抑制 NCX1 之 IC₅₀ 值(以 μ M(微莫耳/公升)表示)。

表 2.正向模式中實例化合物抑制NCX1 之 IC₅₀ 值

實例編號	NCX1fw IC ₅₀	實例編號	NCX1fw IC ₅₀
156	1.5	267	4.4
158	2.2	268	0.5
159	2.5	269	3.1
177	0.2	270	1.0
180	10	303	2.5

B)活體中測量對心臟收縮力效應之方法

【0182】 將體重 340 至 370 g 之成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(Harlan Winkelmann, Borchon, Germany)以戊巴比妥(pentobarbital)麻醉(100 mg/kg 腹腔注射)並以氧(40%)和室內空氣(60%)混合物於 1 ml/100 g 潮器容積以 60 次呼吸/min 通風。體溫係以加熱燈維持在 36.5 $\pm$ 0.3°C 並以直腸溫度感應計監測。全身血壓係使用壓力傳感器(Combitrans; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany)連接 DC-橋式-放大器(PLUGSYS/ADC Type 663 ; Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany)於左頸動脈所測量。心電圖係如第 II 導程(lead II)經由皮下放置電極連接心率模組(PLUGSYS/HRM Type 669 ; Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Germany)所測量。經由右頸動脈將微頂(micro-tip)導管(2 French, SPR-320 ; Millar Instruments, Houston, TX, USA)置入左心室，及持續測量左心室壓(LVP)和末期舒張壓(EDP)。血液動力學數據之記錄係經由類比數位轉換器藉由個人電腦使用 Notocord 軟體(HEM version 3.5)來進行。左心室之收縮

(dp/dt_{max})和舒張(dp/dt_{min})係由 LVP 訊號來計算。就靜脈內給予試驗化合物，係準備左頸靜脈並插入一 PP-50 導管。藉由靜脈團注或藉由靜脈輸注以輸注幫浦(Unita；B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany)投予試驗化合物。將試驗化合物溶於四氫呋喃聚乙二醇醚(Glycofurol)(75%)和聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor)(25%)之混合物中，並將溶液以蒸餾水(1:4)進一步稀釋。在一典型的實驗中，係將數個試驗化合物劑量隨後以漸增的劑量來給藥。以雙邊 ANOVA 試驗(Everstat 程式)評估藥物與其中投予溶劑之對照實驗所得到的數據之統計顯著性。與其中投予溶劑之對照實驗相比較之實例化合物所造成的左心室收縮增加(增加百分比)係如表 3 所示。

表 3.由實例化合物所造成的左心室收縮增加 I

實例編號	劑量 (每 kg 體重 之 mg 數)	收縮增加 (%)	實例編號	劑量 (每 kg 體重 之 mg 數)	收縮增加 (%)
156	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	44% 110% 171%	180	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	26% 66% 99%
158	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	106% 139% 146%	268	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	108% 154% 179%
159	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	46% 104% 140%	303	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	69% 114% 172%
177	0.1 mg/kg 0.3 mg/kg 1.0 mg/kg	29% 81% 134%			

I633095

公告本

發明摘要

※ 申請案號：103107572

※ 申請日：103.3.6

※IPC 分類：

C07D 311/60 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07F 9/655 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

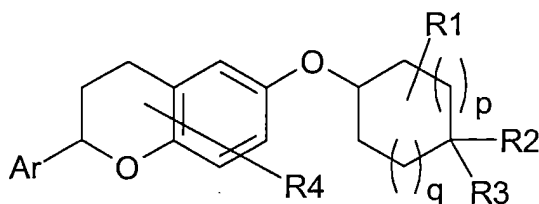
【發明名稱】(中文/英文)

經取代吡啶-6-基氧基-環烷類及其作為醫藥品之用途

SUBSTITUTED CHROMAN-6-YLOXY-CYCLOALKANES AND
THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

【中文】

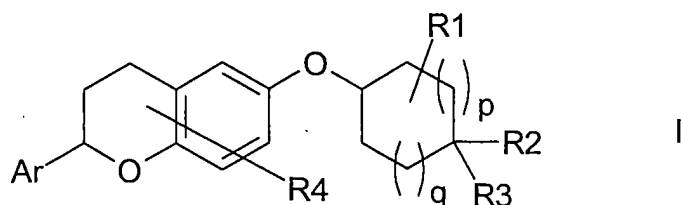
本發明係關於式 I 之經取代吡啶-6-基氧基-環烷類，



其中 Ar、R1 至 R4、p 和 q 係如申請專利範圍中所定義。式 I 化合物為鈉-鈣交換子(NCX)，特別是第 1 亞型之鈉-鈣交換子(NCX1)之抑制劑，且係適合用於治療胞內鈣平衡受到擾亂之各種病症，例如心律不整、心衰竭和中風。本發明再者係關於製備式 I 化合物之方法、其作為醫藥之用途及包含彼等之醫藥組成物。

【英文】

The present invention relates to substituted chroman-6-yloxy-cycloalkanes of the formula I,



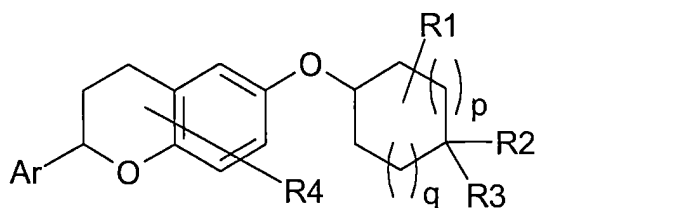
in which Ar, R1 to R4, p and q are as defined in the claims. The compounds of the formula I are inhibitors of the sodium-calcium exchanger (NCX), especially of the sodium-calcium exchanger of subtype 1 (NCX1), and are suitable for the treatment of diverse disorders in which intracellular calcium homeostasis is disturbed, such as arrhythmias, heart failure and stroke. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use as pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

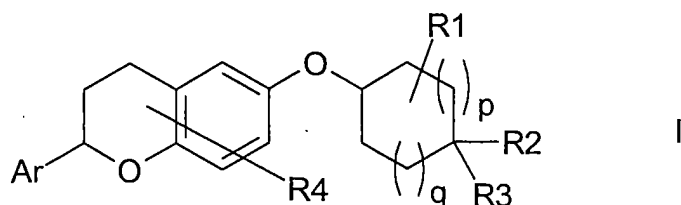
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



【英文】

The present invention relates to substituted chroman-6-yloxy-cycloalkanes of the formula I,



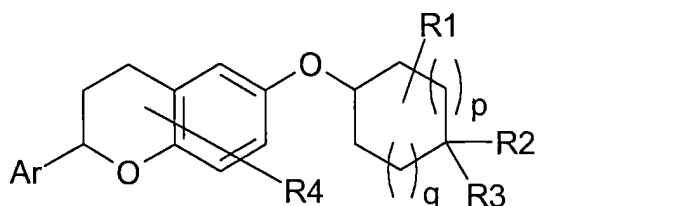
in which Ar, R1 to R4, p and q are as defined in the claims. The compounds of the formula I are inhibitors of the sodium-calcium exchanger (NCX), especially of the sodium-calcium exchanger of subtype 1 (NCX1), and are suitable for the treatment of diverse disorders in which intracellular calcium homeostasis is disturbed, such as arrhythmias, heart failure and stroke. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use as pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

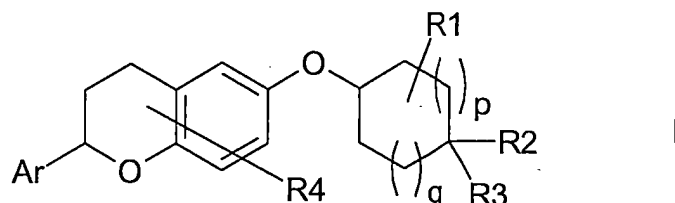
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，



其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R0 取代基取代；
 R0 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-，且與 Ar 中相鄰環碳原子相鍵結之二個 R0 基團，與帶有彼等之碳原子共同可形成一包含 0、1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子之 5-員至 7-員單-不飽和環，且該環為未經取代或經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

R1 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R2 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、苯基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R7-S(O)₂-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代；

R3 係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或二個由下列組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代：(C₃-C₇)-環烷基、苯基、HO-和(C₁-C₄)-烷基-O-；

或 R2 和 R3 基團係共同為側氧基；

R4 為氫或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R5 和 R6 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基、苯基、Het1 和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-雙環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，而苯基和 Het1 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，

或 R5 和 R6 基團係與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R7 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、苯基、Het1 和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，而苯基和 Het1 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R9 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R10 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基-、R24、氟、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基

-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、R33-O-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、NC-、R33-C(O)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R24 為 3-員至 10-員單環或雙環，其為飽和、部分飽和或芳香系且包括 0、1、2、3 或 4 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的相同或不同環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R30 和 R33 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R31 和 R32 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-，

或 R31 和 R32 基團係與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環飽和雜環，其除了帶有 R31 和 R32 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

R34 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；Het1 為 5-員或 6-員單環芳香雜環，其包括 1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且除非另有說明，否則其為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

Het2 為一 4-員至 10-員、單環或雙環狀、飽和或部分不飽和雜環，其係包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原

子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 相互獨立地係由 0 和 1 組成之系列中選出；

除非另有說明，否則其中所有的苯基基團為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的環烷基和雙環烷基基團，獨立於任何其他可存在環烷基或雙環烷基基團中的取代基，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，獨立於任何其他可存在烷基基團中的取代基，可經一或多個氟取代基取代。

2. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₀ 取代基取代；

R₀ 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O；

R₁ 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R₂ 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₁-C₆)-烷基-C(O)-O-、Het1-C(O)-O-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-、R₇-S(O)₂-N(R₈)-、R₉-N(R₁₀)-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代；

R₃ 係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或二個由(C₃-C₇)-環烷基和苯基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

或 R₂ 和 R₃ 基團係共同為側氧基；

R₄ 為氫或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R₅ 和 R₆ 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、

(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₇)-環烷基、Het1 和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，而 Het1 為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代，

或 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R7 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、苯基、Het1 和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，而苯基和 Het1 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R9 係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R10 係由氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(HO)₂P(O)-O-CH₂-O-C(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、(C₃-C₇)-環烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基-、R24、氟、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、側氧、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、

R33-C(O)-N(R32)-、R33-O-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、NC-、R33-C(O)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為 3-員至 7-員、單環或雙環，其為飽和、部分飽和或芳香系並包括 0、1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的相同或不同環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R30 和 R33 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R31 和 R32 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、苯基-(C₁-C₄)-烷基-和 Het1-(C₁-C₄)-烷基-；

R34 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 (C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-；

Het1 為 5-員或 6-員、單環、芳香雜環，其係包括 1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子，且除非另有說明，否則其為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和 (C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

Het2 為 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其係包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 相互獨立地係由 0 和 1 組成之系列中選出；

除非另有說明，否則其中所有的苯基基團為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和 (C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的環烷基基團，獨立於任何其他可存在環烷基中的取代基，可經一或多個由氟和 (C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，獨立於任何其他可存在烷基基團中的取代基，可經一或多個氟取代基取代。

3. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，其中
- Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R0 取代基取代；
- R0 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-；
- R1 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列選出之相同或不同的取代基；
- R2 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、R5-N(R6)-、R7-C(O)-N(R8)-、R9-N(R10)-C(O)-N(R8)-和 R5-N(R6)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代；
- R3 係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或二個由(C₃-C₇)-環烷基和苯基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；
- 或 R2 和 R3 基團係共同為側氧基；
- R4 為氫或一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基；
- R5 和 R6 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代，
- 或 R5 和 R6 基團與帶有彼等之氮原子共同形成一 4-員至 7-員、單環飽和或部分不飽和雜環，其除了帶有 R5 和 R6 之氮原子外，係包括 0 或 1 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的另外環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；
- R7 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R9 係由(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基組成之系列中選出；

R10 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基和(C₃-C₇)-環烷基；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、側氧基、(C₁-C₆)-
烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、R30-C(O)-O-、R30-NH-C(O)-O-、

HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、

R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-、

R34-O-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基、

R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基、R34-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基、R24、氟、HO-、

(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、

(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和

R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷
基、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、

HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、

R33-C(O)-N(R32)-、NC-、R33-C(O)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為 3-員至 7-員、單環或雙環，其為飽和、部分飽和或芳香系且包
括 0、1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的相同或不同環雜
原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R30 和 R33 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、
(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基；

R31 和 R32 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、
(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基；

R34 係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和
(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基；

Het2 為 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其係包括 1 或 2
個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 相互獨立地係由 0 和 1 組成之系列中選出；

除非另有說明，否則其中所有的苯基基團為未經取代或經一或多個由鹵素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的環烷基基團，獨立於任何其他可存在環烷基基團中的取代基無關，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，獨立於任何其他可存在烷基基團中的取代基無關，可經一或多個氟取代基取代。

4. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₀ 取代基取代；

R₀ 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-和(C₃-C₇)-環烷基-O-；

R₁ 為氫或一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R₂ 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₆)-烷基、HO-、R₅-N(R₆)-、R₇-C(O)-N(R₈)-和 R₅-N(R₆)-C(O)-，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代；

R₃ 為氫；

R₄ 為氫或一或多個由鹵素和(C₁-C₄)-烷基組成之系列選出之相同或不同的取代基；

R₅ 和 R₆ 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，而 R₅ 和 R₆ 基團另一者係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₁ 取代基取代；

R₇ 係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₀ 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R₂₁ 取代基取代；

R8 係由氫和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-、R31-N(R32)-C(O)-和 R31-N(R32)-S(O)₂-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為 3-員至 7-員單，其為飽和、部分飽和或芳香系且包括 0、1、2 或 3 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的相同或不同環雜原子，其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R33 係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出；

R31 和 R32 相互獨立地係由下列組成之系列中選出：氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和(C₃-C₇)-環烷基-(C₁-C₄)-烷基-；

Het2 為 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其係包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；p 和 q 為 1；

其中所有的環烷基基團，獨立於任何其他可存在環烷基基團中的取代基，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，獨立於任何其他可存在烷基基團中的取代基，可經一或多個氟取代基取代。

5. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，其中 R2 係由 R5-N(R6)-和

R7-C(O)-N(R8)-組成之系列中選出。

6. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，其中 R2 為 R5-N(R6)-C(O)-。
7. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，其中 R3 為氫。
8. 如請求項 1 至 4、6 和 7 任一項中之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，其中

Ar 為苯基，其為未經取代或經一或二個相同或不同的 R0 取代基取代；

R0 係由鹵素、(C₁-C₆)-烷基和(C₁-C₆)-烷基-O-組成之系列中選出；

R1 為氫；

R2 為 R5-N(R6)-C(O)-；

R3 為氫；

R4 為氫；

R5 和 R6 基團之一係由氫和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出，而 R5 和 R6 基團另一者係由(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 組成之系列中選出，其中(C₁-C₆)-烷基全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R20 取代基取代，而(C₃-C₇)-環烷基和 Het2 全部為未經取代或經一或多個相同或不同的 R21 取代基取代；

R20 係由下列組成之系列中選出：R24、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)₂-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R21 係由下列組成之系列中選出：(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、R31-N(R32)-(C₁-C₄)-烷基-、氟、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、R31-N(R32)-、R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R22 係由下列組成之系列中選出：鹵素、(C₁-C₄)-烷基、HO-(C₁-C₄)-烷基-、(C₃-C₇)-環烷基、HO-、(C₁-C₆)-烷基-O-、(C₃-C₇)-環烷基-O-、HO-S(O)₂-O-、(HO)₂P(O)-O-、(C₁-C₆)-烷基-S(O)_n-、R31-N(R32)-、

R33-C(O)-N(R32)-和 R31-N(R32)-C(O)-；

R24 為 3-員至 7-員單環，其為飽和、部分飽和或芳香系且包括 0、1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出的相同或不同環雜原子，且其為未經取代或經一或多個相同或不同的 R22 取代基取代；

R33 係由(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出；

R31 和 R32 相互獨立地係由氮和(C₁-C₆)-烷基組成之系列中選出；

Het2 為 4-員至 7-員、單環、飽和或部分不飽和雜環，其係包括 1 或 2 個由氮、氧和硫組成之系列中選出之相同或不同的環雜原子；

n 係由 0、1 和 2 組成之系列中選出，其中所有的數字 n 為相互獨立的；

p 和 q 為 1；

其中所有的環烷基基團，獨立於任何其他可存在環烷基基團中的取代基，可經一或多個由氟和(C₁-C₄)-烷基組成之系列中選出之相同或不同的取代基取代；

其中所有的烷基基團，獨立於與任何其他可存在烷基基團中的取代基，可經一或多個氟取代基取代。

9. 如請求項 1 之式 I 化合物，係由下列組成之系列中選出：

反-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己基胺，

N-(異噁唑-5-基甲基)-4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷甲醯胺，

2-胺基-N-[反-4-((S)-2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-乙醯胺，

4-(2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-N-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基甲基)-環己基胺，

(S)-N-[反-4-(2-苯基-吡-6-基氧基)-環己基]-吡咯啉-2-甲醯胺，

反-4-((R)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

順-4-((R)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，

順-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺，及
磷酸單-(2-{[反-4-((S)-2-鄰-甲苯基-吡-6-基氧基)-環己烷羧基]-胺基}-乙基)酯二鈉鹽，

或其醫藥上可接受鹽。

10. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異

構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，係用作為醫藥。

11. 一種醫藥組成物，係包括如請求項 1 至 9 任一項中之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物或其醫藥上可接受鹽，以及醫藥上可接受載劑。
12. 如請求項 1 之式 I 化合物，其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物，或其醫藥上可接受鹽，係用作為鈉-鈣-交換子(NCX)之抑制劑，或用於治療心衰竭、心律不整、中風、失智症、高血壓、心缺血、腎衰竭、休克或老化有關的病症。
13. 一種如請求項 1 至 9 任一項中之式 I 化合物、其任何立體異構物形式或任何比例之立體異構物形式的混合物、或其醫藥上可接受鹽用於製造醫藥品之用途，該醫藥品供抑制鈉-鈣-交換子(NCX)或供治療心衰竭、心律不整、中風、失智症、高血壓、心缺血、腎衰竭、休克或老化有關的病症。