



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408644 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102127863

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D221/06 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/02

世界智慧財產權組織

PCT/CN2012/079558

2012/09/04

美國

61/696,572

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：海格曼 威廉 K HAGMANN, WILLIAM K. (US)；納格恩 瑞維 P NARGUND, RAVI P. (US)；布里薩 提摩西 A BLIZZARD, TIMOTHY A. (US)；喬森 休伯特 JOSIEN, HUBERT (US)；皮吉 皮魯卡 BIJU, PURAKKATTLE (US)；普拉莫 克里斯多佛 W PLUMMER, CHRISTOPHER W. (US)；唐冠 DANG, QUN (US)；李賓 LI, BING (US)；林里那 S LIN, LINUS S. (CN)；崔明享 CUI, MINGXIANG (CN)；胡賓 HU, BIN (CN)；郝經萊 HAO, JINGLAI (CN)；陳振夏 CHEN, ZHENGXIA (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 259 頁

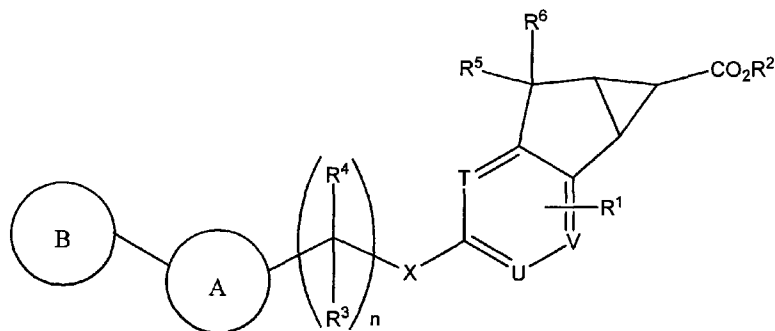
(54)名稱

抗糖尿病三環化合物

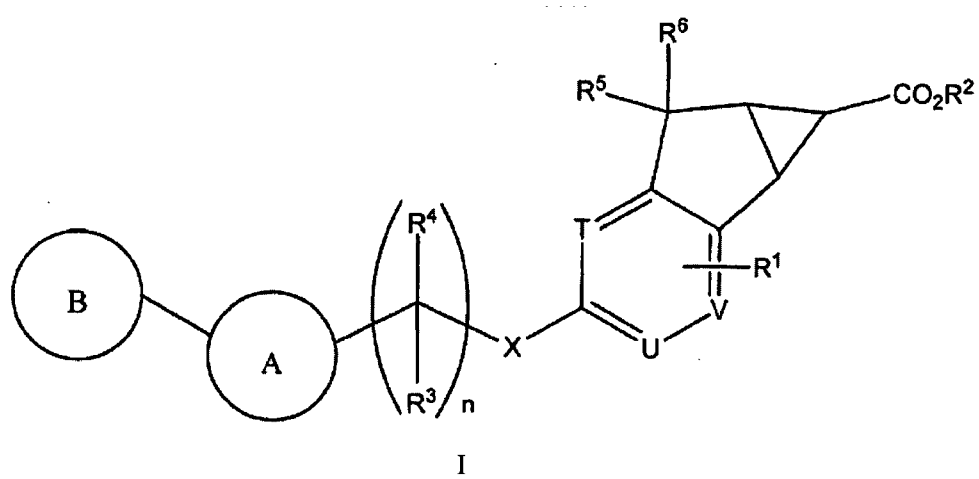
ANTIDIABETIC TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

新穎之結構式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽係 G 蛋白偶聯受體 40(GPR40)之激動劑，且可用於治療、預防及抑制由該 G 蛋白偶聯受體 40 介導之疾病。本發明之化合物可用於治療 2 型糖尿病以及通常與此疾病相關之病況，包括肥胖及脂質病症，例如混合性或糖尿病性異常血脂症、高血脂症、高膽固醇血症及高三酸甘油脂血症



I





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408644 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102127863

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D221/06 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/02

世界智慧財產權組織

PCT/CN2012/079558

2012/09/04

美國

61/696,572

(71)申請人：默沙東藥廠(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：海格曼 威廉 K HAGMANN, WILLIAM K. (US)；納格恩 瑞維 P NARGUND, RAVI P. (US)；布里薩 提摩西 A BLIZZARD, TIMOTHY A. (US)；喬森 休伯特 JOSIEN, HUBERT (US)；皮吉 皮魯卡 BIJU, PURAKKATTLE (US)；普拉莫 克里斯多佛 W PLUMMER, CHRISTOPHER W. (US)；唐冠 DANG, QUN (US)；李賓 LI, BING (US)；林里那 S LIN, LINUS S. (CN)；崔明享 CUI, MINGXIANG (CN)；胡賓 HU, BIN (CN)；郝經萊 HAO, JINGLAI (CN)；陳振夏 CHEN, ZHENGXIA (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 259 頁

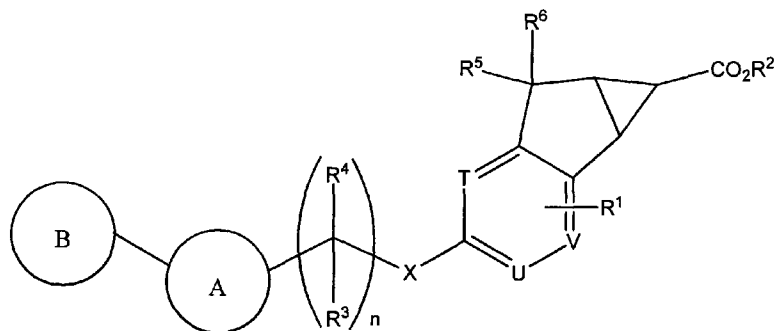
(54)名稱

抗糖尿病三環化合物

ANTIDIABETIC TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

新穎之結構式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽係 G 蛋白偶聯受體 40(GPR40)之激動劑，且可用於治療、預防及抑制由該 G 蛋白偶聯受體 40 介導之疾病。本發明之化合物可用於治療 2 型糖尿病以及通常與此疾病相關之病況，包括肥胖及脂質病症，例如混合性或糖尿病性異常血脂症、高血脂症、高膽固醇血症及高三酸甘油酯血症



I

發明摘要

※ 申請案號：102127863

※ 申請日：102.8.2

※IPC 分類：C07D221/06 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

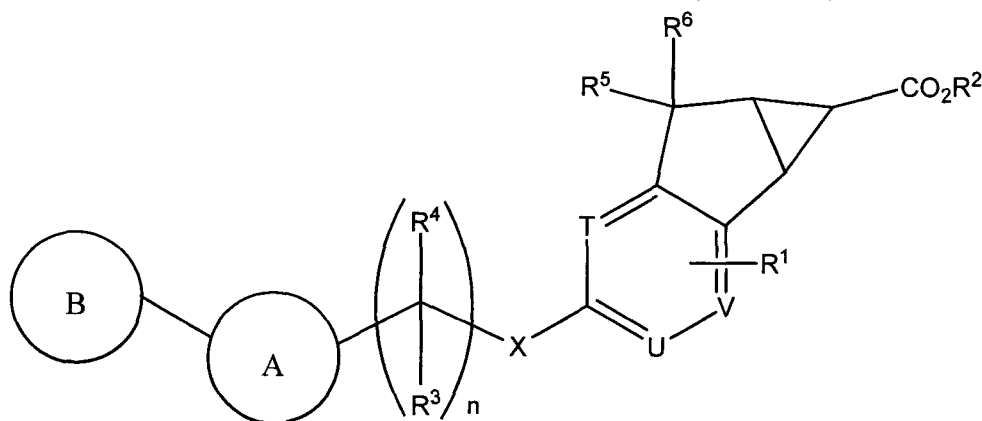
【發明名稱】

抗糖尿病三環化合物

ANTIDIABETIC TRICYCLIC COMPOUNDS

【中文】

新穎之結構式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽係G蛋白偶聯受體40 (GPR40)之激動劑，且可用於治療、預防及抑制由該G蛋白偶聯受體40介導之疾病。本發明之化合物可用於治療2型糖尿病以及通常與此疾病相關之病況，包括肥胖及脂質病症，例如混合性或糖尿病性異常血脂症、高血脂症、高膽固醇血症及高三酸甘油脂血症

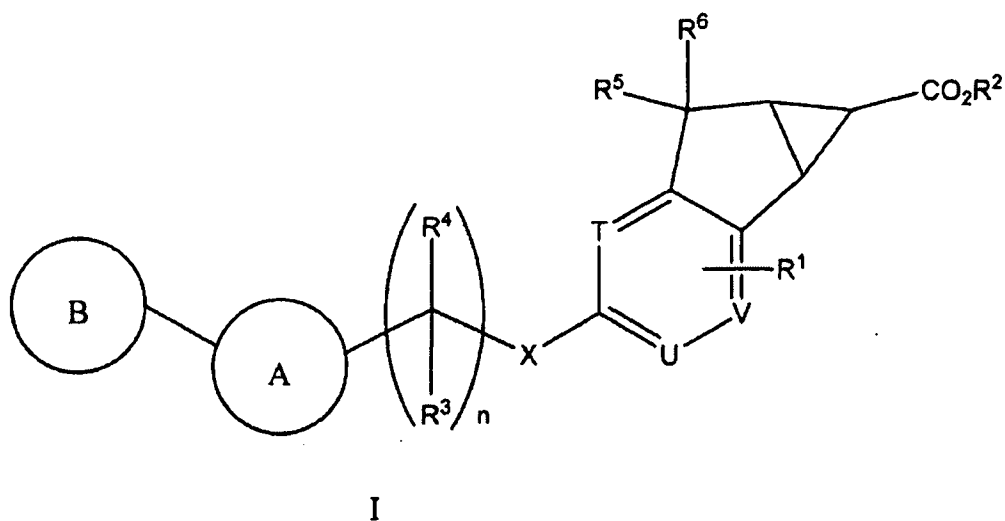


I

。

【英文】

Novel compounds of the structural formula (I), and the pharmaceutically acceptable salts thereof, are agonists of G-protein coupled receptor 40 (GPR40) and may be useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the G-protein-coupled receptor 40. The compounds of the present invention may be useful in the treatment of Type 2 diabetes mellitus, and of conditions that are often associated with this disease, including obesity and lipid disorders, such as mixed or diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia.



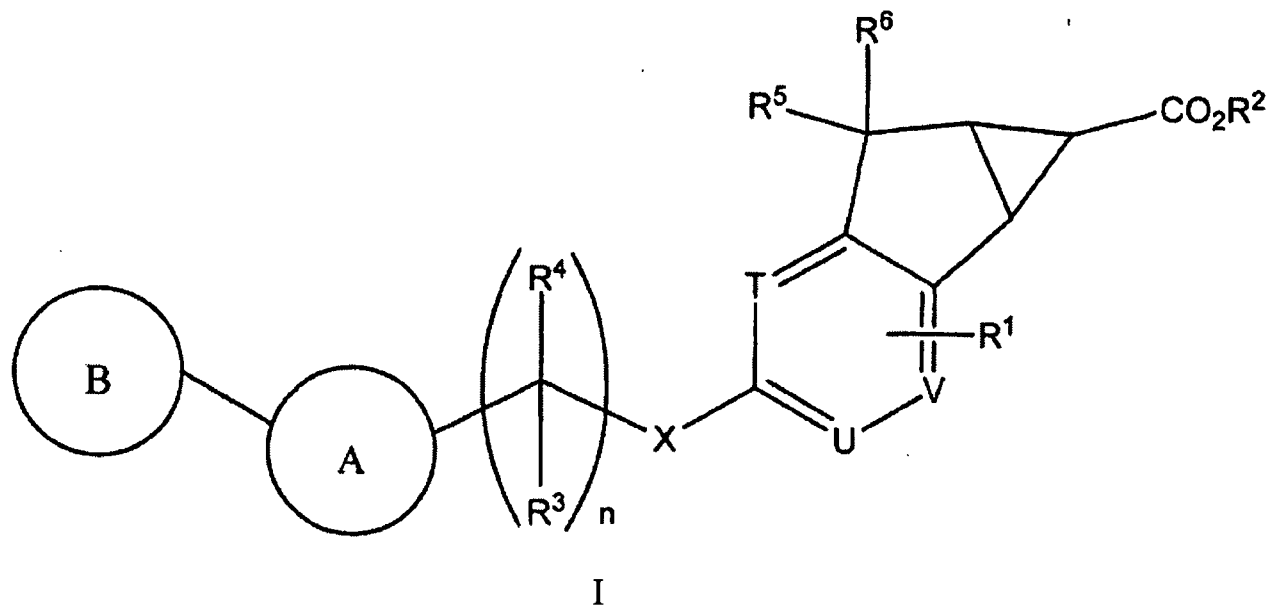
【代表圖】

【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】：



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】

抗糖尿病三環化合物

ANTIDIABETIC TRICYCLIC COMPOUNDS

【先前技術】

糖尿病係指源於多種致病因素之疾病，且其特徵為在口服葡萄糖耐量測試期間於空腹狀態或投與葡萄糖後之血漿葡萄糖含量升高(高血糖症)。糖尿病有兩種一般公認的形式。在1型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病(IDDM)中，患者產生極少胰島素或不產生胰島素，胰島素係調節葡萄糖利用之激素。在2型糖尿病或非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)中，體內仍產生胰島素。患有2型糖尿病之患者在主要胰島素敏感性組織(其係肌肉、肝臟及脂肪組織)中對胰島素刺激葡萄糖及脂質代謝之效應具有抗性。該等患者通常具有正常含量之胰島素，且可能具有高胰島素血症(血漿胰島素含量升高)，此乃因其藉由分泌增加量之胰島素來補償胰島素之降低之有效性。胰島素抗性並非主要由於胰島素受體數目減少造成，而是由於尚未完全瞭解的胰島素受體結合後缺陷造成的。此對於胰島素反應之缺乏導致肌肉中葡萄糖攝取、氧化及儲存之胰島素介導性活化不足且導致脂肪組織中脂肪分解以及肝臟中葡萄糖產生及分泌之胰島素介導性抑制不足。

隨糖尿病出現之持久或不受控之高血糖症與發病率及死亡率之增加及提前相關。異常葡萄糖穩態通常既直接又間接與肥胖、高血壓及脂質、脂蛋白及脂蛋白元代謝之改變以及其他代謝性及血液動力學疾病相關。因此，患有2型糖尿病之患者具有顯著高的大血管及微血管併發症(包括動脈粥樣硬化、冠狀動脈心臟病、中風、周邊血管疾

病、高血壓、腎病變、神經病變及視網膜病變)之風險。因此，在糖尿病之臨床管控及治療中，至關重要的是對葡萄糖穩態、脂質代謝、肥胖及高血壓之治療性控制。

具有胰島素抗性之患者通常具有若干種症狀(其共同稱作症候群X)或代謝症候群。按照一種廣泛使用之定義，患有代謝症候群之患者之特徵為具有三種或更多種選自以下五種症狀之群之症狀：(1)腹部肥胖；(2)高三酸甘油血症；(3)低含量的高密度脂蛋白膽固醇(HDL)；(4)高血壓；及(5)空腹葡萄糖升高，若患者亦為糖尿病患者，則其可在2型糖尿病之範圍特性內。該等症狀各自在臨床上定義於Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III or ATP III)，National Institutes of Health, 2001, NIH出版號01-3670中。患有代謝症候群之患者無論是否發生顯性糖尿病，發生隨2型糖尿病出現之大血管及微血管併發症(例如動脈粥樣硬化及冠狀動脈心臟病)之風險均會增加。

對於2型糖尿病，有若干種可利用之治療，該等治療中之每一者皆具有其侷限性及潛在風險。運動及膳食吸收卡路里(calorie)之減少通常顯著改良糖尿病病況且係2型糖尿病及與胰島素抗性相關之糖尿病前期病況之通常推薦之第一線治療。通常極不順應此治療，此乃因根深蒂固的久坐不動的生活型態及過量食物消耗，尤其消耗含有大量脂肪及碳水化合物之食物。針對糖尿病之藥理學治療極大地聚焦於三個病理生理學領域：(1)肝臟葡萄糖產生(雙胍，例如苯乙雙胍及二甲雙胍)，(2)胰島素抗性(PPAR激動劑，例如羅格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、恩格列酮(englitazone)、巴格列酮(balaglitazone)、MCC-555、萘格列酮(netoglitazone)、T-131、LY-300512, LY-818及吡格列酮(pioglitazone))，(3)胰島素分泌(磺醯脲

類，例如甲苯磺丁脲、格列吡嗪 (glipizide) 及格列米吡嗪 (glimipizide))；(4)腸促胰液素激素模擬物 (GLP-1 衍生物及類似物，例如艾塞那肽 (exenatide) 及利拉魯肽 (liraglutide))；及(5)腸促胰液素激素降解之抑制劑 (DPP-4 抑制劑，例如西他列汀 (sitagliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、維格列汀 (vildagliptin)、利格列汀 (linagliptin)、地那列汀 (denagliptin) 及沙格列汀 (saxagliptin))。

雙胍係一類廣泛用以治療2型糖尿病之藥物。兩種最佳的已知雙胍苯乙雙胍及二甲雙胍對高血糖症有一定程度的矯正。雙胍主要藉由抑制肝臟葡萄糖產生來起作用，且亦相信其會適度改良胰島素敏感性。雙胍可以單一療法或與其他抗糖尿病藥物 (例如胰島素或胰島素促泌素) 組合使用，而不增加低血糖症之風險。然而，苯乙雙胍及二甲雙胍可誘導乳酸酸中毒及噁心/腹瀉。二甲雙胍具有較苯乙雙胍更少之副作用且廣泛用於2型糖尿病之處方治療。

格列酮 (即5-苄基噻唑啉-2,4-二酮) 係較新類群之化合物，其可改善高血糖症及2型糖尿病之其他症狀。當前出售之格列酮 (羅格列酮及吡格列酮) 係過氧化體增生物活化型受體 (PPAR) γ 亞型之激動劑。在若干2型糖尿病之動物模型中，PPAR- γ 激動劑顯著提高肌肉、肝臟及脂肪組織中的胰島素敏感性，從而部分或完全矯正升高之血漿葡萄糖含量而不會發生低血糖症。人們相信，在用格列酮治療之人類患者中可觀察到PPAR- γ 激動劑可改良胰島素敏感性。當前正在研發新的PPAR激動劑。許多較新的PPAR化合物係PPAR α 、 γ 及 δ 亞型中之一或多者之激動劑。已製備並測試為PPAR α 及PPAR γ 亞型二者之激動劑 (PPAR α/γ 雙重激動劑) 之化合物，但該等化合物迄今皆尚未經監管機構批准。當前出售之PPAR γ 激動劑適度有效降低血漿葡萄糖及血紅蛋白A1C。當前出售之化合物不能顯著改良脂質代謝且實際上可對脂質分佈產生不利效應。當前正在研發選擇性PPAR γ 部分激動劑

(SPPARM)，且其可同等有效，且具有較少副效應，例如體重增加及水腫。因此，PPAR化合物代表糖尿病療法之重要進展。

另一廣泛使用之藥物治療涉及投與胰島素促泌素，例如磺醯脲類(例如甲苯磺丁脲、格列吡嗪及格列美脲(glimepiride))。該等藥物因刺激胰臟β細胞分泌更多胰島素而增加胰島素之血漿含量。胰臟β細胞中之胰島素分泌處於葡萄糖及一系列代謝、神經及激素信號之嚴格調節下。葡萄糖藉助其代謝刺激胰島素產生及分泌，從而生成ATP及其他信號分子，而其他細胞外信號藉助GPCR於血漿膜上之存在而用作胰島素分泌之增強劑或抑制劑。磺醯脲類及相關性胰島素促泌素藉由阻斷β細胞中之ATP依賴性K⁺通道而起作用，從而使得細胞去極化及電壓依賴性Ca²⁺通道開放以及刺激胰島素釋放。此機制係非葡萄糖依賴性的，且因此不論環境葡萄糖含量如何皆可分泌胰島素。此可致使即使葡萄糖含量較低亦分泌胰島素，從而造成低血糖症，該低血糖症在嚴重情形下可致命。因此，胰島素促泌素之投與必須嚴加控制。胰島素促泌素通常用作2型糖尿病之第一線藥物治療。

二肽基肽酶IV (DPP-4)抑制劑(例如，西他列汀、維格列汀、阿格列汀、利格列汀、地那列汀及沙格列汀)提供因應食物消耗增加胰島素分泌之新途徑。DPP-4係具有廣泛組織分佈之細胞表面蛋白，其參與廣泛範圍之生物學功能。DPP-4與T細胞活化標記CD26相同，且其可解離眾多種活體外免疫調節肽、內分泌肽及神經肽。已充分證實腸促胰液素GLP-1 (類升糖素肽-1)及GIP (葡萄糖依賴性促胰島素肽；亦稱為胃抑肽)刺激胰島素分泌且在活體內由DPP-4迅速去活化。該等肽基激素係由位於小腸上皮中之內分泌細胞分泌。當該等內分泌細胞感測到消化道管腔中之葡萄糖濃度增加時，其引發腸促胰液素釋放。腸促胰液素係藉助循環攜載至胰臟中之β細胞且使得β細胞分泌更多胰島素以防在消化餐食期間血糖增加。對DPP-4(-/-)-缺乏型小鼠之研究

及利用DPP-4抑制劑之臨床試驗表明DPP-4抑制使GLP-1及GIP之穩態濃度增加，從而導致葡萄糖耐量提高。藉由DPP-4使該等肽失活亦可在葡萄糖穩態中起作用。DPP-4抑制劑因此可用於治療2型糖尿病以及治療及預防眾多通常伴隨2型糖尿病之病況，包括代謝症候群、反應性低血糖症及糖尿病性異常血脂症。GLP-1具有幫助降低血糖且促成葡萄糖穩態之其他效應。GLP-1抑制來自肝臟之升糖素分泌。升糖素係藉由刺激葡萄糖自儲存於肝臟中之糖原之產生而增加血糖含量之激素。GLP-1亦延遲胃排空，此有助於使葡萄糖吸收隨時間延展，且因此限制高血糖症。另外，對動物之研究顯示，GLP-1可藉助促進生長或藉由抑制細胞凋亡而增加 β 細胞之數量。因此，藉由預防降解對GLP-1作用之增強提供若干種減弱與2型糖尿病相關之高血糖症之機制。

已重新聚焦於藉由葡萄糖依賴性胰島素分泌控制之基於胰臟小島之胰島素分泌。此方法具有穩定及恢復 β 細胞功能之潛能。就此而言，最近已識別若干種優先表現於 β 細胞中且參與葡萄糖刺激型胰島素分泌(GSIS)之孤立G蛋白偶聯受體(GPCR)。GPR40係高度表現於人類(及齧齒動物)小島以及胰島素分泌型細胞系中之細胞-表面GPCR。最近已識別長鏈脂肪酸(FA)之若干種天然介質以及合成化合物(包括噻唑啉二酮類PPAR γ 激動劑之若干成員)為GPR40之配體[Itoh, Y.等人, *Nature*, 422: 173 (2003); Briscoe, C.P.等人, *J. Biol. Chem.*, 278: 11303 (2003); Kotarsky, K.等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 301: 406 (2003)]。在高血糖條件下，GPR40激動劑能夠增加胰島素自小島細胞之釋放。顯示siRNA對GPR40活性之抑制減弱FA誘導之GSIS擴增之結果表明此反應具有特異性。該等發現表明，除被認為促進胰島素釋放之FA之脂質衍生物之細胞內生成以外，FA (及其他合成GPR40激動劑)亦可用作細胞外配體，其在介導FA誘導之胰島素分泌

中與GPR40結合。

GPR40作為治療2型糖尿病之潛在靶標有若干種潛在優點。第一，由於GPR40介導之胰島素分泌係葡萄糖依賴性的，故有極少或沒有患低血糖症之風險。第二，GPR40之有限組織分佈(主要在小島中)表明，在其他組織中與GPR40活性相關之副效應之機會將較少。第三，在小島中有活性之GPR40激動劑可具有恢復或保持小島功能之潛能。此會非常有利，此乃因長期糖尿病療法通常致使小島活性逐漸消失，從而使得在延長之治療時段後，通常必須利用每日胰島素注射來治療2型糖尿病患者。藉由恢復或保持小島功能，GPR40激動劑可延遲或預防2型糖尿病患者中小島功能之消失及損失。

為G蛋白偶聯受體40 (GPR40)之激動劑之化合物可用於藉由改良葡萄糖及脂質代謝及減少體重來治療2型糖尿病、肥胖、高血壓、異常血脂症、癌症、及代謝症候群，以及心血管疾病，例如心肌梗塞及中風。業內需要具有適於用作人類醫藥之藥物動力學及藥效動力學性質之有效GPR40激動劑。

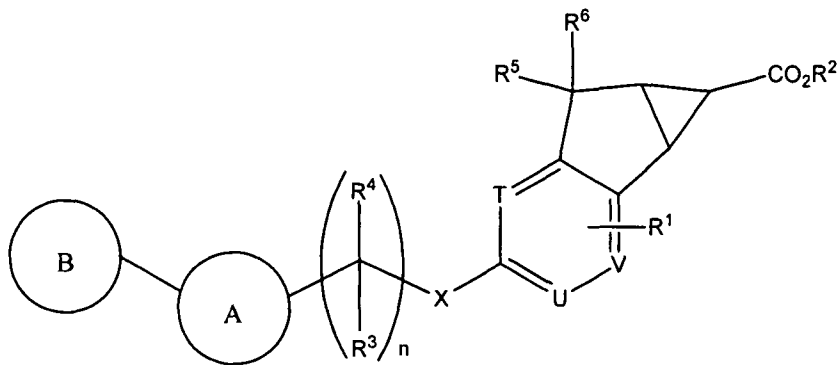
苯并咪唑化合物揭示於以下專利中：WO 2010/051206、WO 2010/051176、WO 2010/047982、WO 2010/036613、WO 93/07124、WO 95/29897、WO 98/39342、WO 98/39343、WO 00/03997、WO 00/14095、WO 01/53272、WO 01/53291、WO 02/092575、WO 02/40019、WO 03/018061、WO 05/002520、WO 05/018672、WO 06/094209、US 6,312,662、US 6,489,476、US 2005/0148643、DE 3 316 095、JP 6 298 731、EP 0 126 030、EP 0 128 862、EP 0 129 506及EP 0 120 403。

G蛋白偶聯受體40 (GPR40)激動劑揭示於以下專利中：WO 2007/136572、WO 2007/136573、WO 2009/058237、WO 2006/083612、WO 2006/083781、WO 2010/085522、WO

2010/085525 、 WO 2010/085528 、 WO 2010/091176 、 WO
 2004/041266 、 EP 2004/1630152 、 WO 2004/022551 、 WO
 2005/051890 、 WO 2005/051373 、 EP 2004/1698624 、 WO
 2005/086661 、 WO 2007/213364 、 WO 2005/063729 、 WO
 2005/087710 、 WO 2006/127503 、 WO 2007/1013689 、 WO
 2006/038738 、 WO 2007/033002 、 WO 2007/106469 、 WO
 2007/123225 、 WO 2008/001931 、 WO 2008/030618 、 WO
 2008/054674 、 WO 2008/054675 、 WO 2008/066097 、 WO
 2008/130514 、 WO 2009/048527 、 WO 2009/111056 、 WO
 2010/045258 、 WO 2010/085522 、 WO 2010/085525 、 WO
 2010/085528 、 WO 2010/091176 、 WO 2010/143733 及 WO
 2012/0004187。

【發明內容】

本發明係關於結構式I之新穎的經取代化合物：



I

及其醫藥上可接受之鹽。結構式I之化合物及其實施例係G蛋白偶聯受體40 (GPR40)之激動劑，且可用於治療、預防及抑制藉由G蛋白偶聯受體40之激動介導之疾病、病症及病況，例如2型糖尿病、胰島素抗性、高血糖症、異常血脂症、脂質病症、肥胖、高血壓、代謝症候群及動脈粥樣硬化。

本發明亦係關於包含本發明化合物及醫藥上可接受之載劑之醫

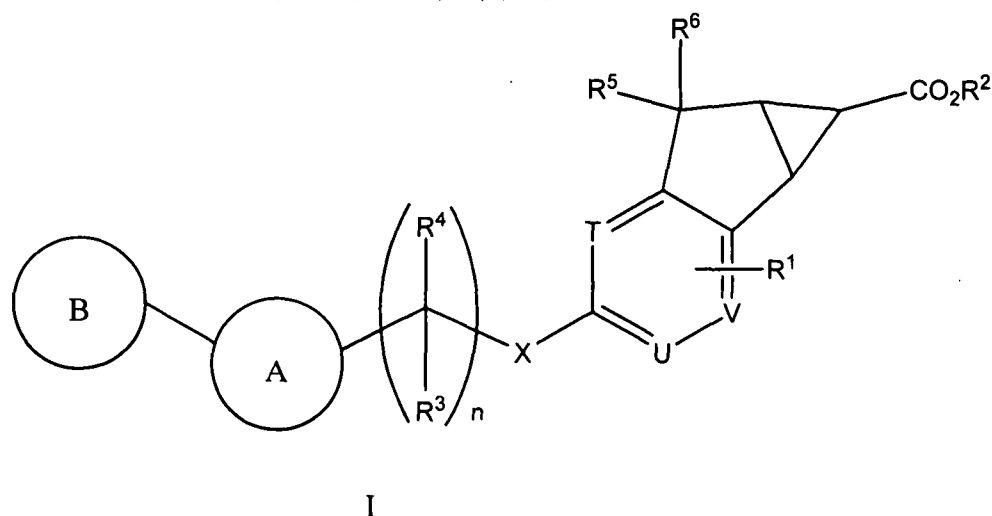
藥組合物。本發明亦係關於在有需要之個體中藉由投與本發明之化合物及醫藥組合物來治療、控制或預防可對G蛋白偶聯受體40之激動有反應之病症、疾病及病況之方法。本發明亦係關於本發明化合物之用途，其用於製造可用以治療可對G蛋白偶聯受體40之激動有反應之疾病、病症及病況之醫藥。本發明亦係關於對該等疾病、病症及病況之治療，其係藉由投與本發明化合物以及可用於治療該疾病、病症及病況之治療有效量之另一藥劑來達成。本發明另外係關於製備本發明化合物之方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明係關於結構式I之新穎化合物：



或其醫藥上可接受之鹽；其中

X係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氧，及
- (2) NH；

T係選自由以下各項組成之群：CH、N及N-氧化物；

U係選自由以下各項組成之群：CH、N及N-氧化物；

V係選自由以下各項組成之群：CH、N及N-氧化物；

限制條件係T、U及V中之一或二者係N或N-氧化物；

A係選自由以下各項組成之群：

- (1) 芳基，及
- (2) 雜芳基，

其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代；

B係選自由以下各項組成之群：

- (1) 芳基，
- (2) 芳基-O-，
- (3) C₃₋₆環烷基-，
- (4) C₃₋₆環烷基-C₁₋₁₀烷基-，
- (5) C₃₋₆環烷基-C₁₋₁₀烷基-O-，
- (6) C₂₋₅環雜烷基-，
- (7) 雜芳基，
- (8) 雜芳基-O-，
- (9) 芳基-C₁₋₁₀烷基-，及
- (10) 雜芳基-C₁₋₁₀烷基-；

其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代；

R¹係選自由以下各項組成之群：

- (1) 鹵素，
- (2) -OR^e，
- (3) -CN，
- (4) -C₁₋₆烷基，及
- (5) -C₃₋₆環烷基，

其中-C₁₋₆烷基及-C₃₋₆環烷基各自未經取代或經一至三個選自Rⁱ之取代基取代；

R²係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，及
- (3) $-C_{3-6}$ 環烷基，

其中 $-C_{1-6}$ 烷基及 $-C_{3-6}$ 環烷基各自未經取代或經一至三個選自 R^j 之取代基取代；

R^3 係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OR^e$ ，
- (4) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (5) $-C_{2-6}$ 烯基，
- (6) $-C_{2-6}$ 炔基，及
- (7) $-C_{3-6}$ 環烷基，

其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基各自未經取代或經一至三個選自 R^L 之取代基取代；

R^4 係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OR^e$ ，
- (4) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (5) $-C_{2-6}$ 烯基，
- (6) $-C_{2-6}$ 炔基，及
- (7) $-C_{3-6}$ 環烷基，

其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基及 $-C_{3-6}$ 環烷基各自未經取代或經一至三個選自 R^L 之取代基取代；

R^5 係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-3}$ 烷基，及
- (3) 鹵素；

R^6 係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-3}$ 烷基，及
- (3) 鹵素，或

R^5 及 R^6 可一起形成側氧基；

R^a 係選自由以下各項組成之群：

- (1) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OR^e$ ，
- (4) $-NR^cS(O)_mR^e$ ，
- (5) $-S(O)_mR^e$ ，
- (6) $-S(O)_mNR^cR^d$ ，
- (7) $-NR^cR^d$ ，
- (8) $-C(O)R^e$ ，
- (9) $-OC(O)R^e$ ，
- (10) $-CO_2R^e$ ，
- (11) $-CN$ ，
- (12) $-C(O)NR^cR^d$ ，
- (13) $-NR^cC(O)R^e$ ，
- (14) $-NR^cC(O)OR^e$ ，
- (15) $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ，
- (16) $-CF_3$ ，
- (17) $-OCF_3$ ，

- (18) $-\text{OCHF}_2$,
- (19) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 , 及
- (20) $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基 ;

R^b 獨立地選自由以下各項組成之群 :

- (1) $-\text{C}_{1-10}$ 烷基 ,
- (2) $-\text{C}_{2-10}$ 烯基 ,
- (3) 鹵素 ,
- (4) $-\text{OH}$,
- (5) $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基 ,
- (6) $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基 ,
- (7) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基 ,
- (8) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基 ,
- (9) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基- ,
- (10) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基 ,
- (11) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基- ,
- (12) $-\text{O}$ -芳基 ,
- (13) $-\text{O}$ -雜芳基 ,
- (14) $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基- ,
- (15) $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基- ,
- (16) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- (17) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- (18) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$,
- (19) $-\text{NR}^c\text{R}^d$,
- (20) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- (21) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$,
- (22) $-\text{CO}_2\text{R}^e$,

- (23) $-\text{CN}$,
- (24) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (25) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$,
- (26) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$,
- (27) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (28) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 ,
- (29) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基 ,
- (30) $-\text{CF}_3$,
- (31) $-\text{OCF}_3$,
- (32) $-\text{OCHF}_2$,
- (33) $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 ,
- (34) $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基 ,
- (35) 芳基 ,
- (36) 雜芳基 ,
- (37) 芳基- C_{1-10} 烷基- , 及
- (38) 雜芳基- C_{1-10} 烷基- ,

其中各 R^{b} 未經取代或經一至五個選自 R^{k} 之取代基取代；

R^{c} 及 R^{d} 各自獨立地選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫 ,
- (2) C_{1-10} 烷基 ,
- (3) C_{2-10} 烯基 ,
- (4) C_{3-6} 環烷基 ,
- (5) C_{3-6} 環烷基- C_{1-10} 烷基- ,
- (6) 環雜烷基 ,
- (7) 環雜烷基- C_{1-10} 烷基- ,
- (8) 芳基 ,

- (9) 雜芳基，
- (10) 芳基-C₁₋₁₀烷基-，及
- (11) 雜芳基-C₁₋₁₀烷基-，或

R^c及R^d與其所連接之原子一起形成含有0-2個獨立地選自氧、硫及N-R_g之其他雜原子之4至7員環雜烷基環，且其中R^c及R^d各自未經取代或經一至三個獨立地選自R^f之取代基取代；

各R^e獨立地選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫，
- (2) -C₁₋₁₀烷基，
- (3) -C₂₋₁₀烯基，
- (4) -C₃₋₆環烷基，
- (5) -C₃₋₆環烷基-C₁₋₁₀烷基-，
- (6) -C₂₋₅環雜烷基，
- (7) -C₂₋₅環雜烷基-C₁₋₁₀烷基-，
- (8) 芳基，
- (9) 雜芳基，
- (10) 芳基-C₁₋₁₀烷基-，及
- (11) 雜芳基-C₁₋₁₀烷基-，

其中各R^e未經取代或經一至三個選自R^h之取代基取代；

各R^f係選自由以下各項組成之群：

- (1) 鹵素，
- (2) C₁₋₁₀烷基，
- (3) -OH，
- (4) -O-C₁₋₄烷基，
- (5) -S(O)_m-C₁₋₄烷基，
- (6) -CN，

- (7) $-\text{CF}_3$,
- (8) $-\text{OCHF}_2$, 及
- (9) $-\text{OCF}_3$,

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

各 R^g 係選自由以下各項組成之群：

- (1) 氫 ,
- (2) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, 及
- (3) $-\text{C}_{1-10}$ 烷基 ,

其中 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基未經取代或經一至五個氟取代；

各 R^h 係選自由以下各項組成之群：

- (1) 鹵素 ,
- (2) C_{1-10} 烷基 ,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基 ,
- (5) $-\text{S}(\text{O})_m-\text{C}_{1-4}$ 烷基 ,
- (6) $-\text{CN}$,
- (7) $-\text{CF}_3$,
- (8) $-\text{OCHF}_2$, 及
- (9) $-\text{OCF}_3$,

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

R^i 係選自由以下各項組成之群：

- (1) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (2) $-\text{OR}^e$,
- (3) $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,

- (4) 鹵素，
- (5) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (6) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (7) $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (10) $-\text{CO}_2\text{R}^e$ ，
- (11) $-\text{CN}$ ，
- (12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (13) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (14) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ，
- (15) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (16) $-\text{CF}_3$ ，
- (17) $-\text{OCF}_3$ ，
- (18) $-\text{OCHF}_2$ ，
- (19) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，及
- (20) $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基；

R^j 獨立地選自由以下各項組成之群：

- (1) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，
- (2) $-\text{OR}^e$ ，
- (3) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (4) 鹵素，
- (5) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (6) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (7) $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，

- (9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$,
- (10) $-\text{CO}_2\text{R}^e$,
- (11) $-\text{CN}$,
- (12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,
- (13) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- (14) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- (15) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,
- (16) $-\text{CF}_3$,
- (17) $-\text{OCF}_3$,
- (18) $-\text{OCHF}_2$,
- (19) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 , 及
- (20) $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基 ;

各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群 :

- (1) 鹵素 ,
- (2) $-\text{C}_{1-10}$ 烷基 ,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) 側氧基 ,
- (5) 鹵素 ,
- (6) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基 ,
- (7) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (8) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (9) $-\text{CN}$,
- (10) $-\text{CF}_3$,
- (11) $-\text{OCHF}_2$,
- (12) $-\text{OCF}_3$,
- (13) $-\text{NH}_2$,

(14) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(15) $-\text{NHCOC}_{1-6}$ 烷基，

(16) $=\text{N}(\text{OCH}_3)$ ，

(17) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ，及

(18) $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R^{L} 係選自由以下各項組成之群：

(1) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(2) 鹵素，

(3) $-\text{OR}^{\text{e}}$ ，

(4) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^{\text{e}}$ ，

(5) $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^{\text{e}}$ ，

(6) $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ，

(7) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ，

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ ，

(9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ ，

(10) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{e}}$ ，

(11) $-\text{CN}$ ，

(12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ，

(13) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$ ，

(14) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ ，

(15) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ，

(16) $-\text{CF}_3$ ，

(17) $-\text{OCF}_3$ ，

(18) $-\text{OCHF}_2$ ，

(19) $-C_{3-6}$ 環烷基，及

(20) $-C_{2-5}$ 環雜烷基；

各n獨立地為0、1、2、3或4；

各m獨立地為0、1或2，且

各p獨立地選自：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

本發明具有眾多實施例，該等實施例於下文進行概述。本發明包括如所顯示之化合物，且亦包括該等化合物之個別非鏡像異構物、鏡像異構物及差向異構物，以及其非鏡像異構物及/或鏡像異構物之混合物，包括外消旋混合物。

在本發明之一個實施例中，X係選自由以下各項組成之群：氧及-NH。在一類此實施例中，X係氧。在另一類此實施例中，X係NH。

在本發明之另一實施例中，T係選自由以下各項組成之群：CH、N及N-氧化物。在一類此實施例中，T係選自由以下各項組成之群：CH及N。在另一類此實施例中，T係CH。在另一類此實施例中，T係N或N-氧化物。在另一類此實施例中，T係N。

在本發明之另一實施例中，U係選自由以下各項組成之群：CH、N及N-氧化物。在一類此實施例中，U係選自由以下各項組成之群：CH及N。在另一類此實施例中，U係CH。在另一類此實施例中，U係N或N-氧化物。在另一類此實施例中，U係N。

在本發明之另一實施例中，V係選自由以下各項組成之群：CH、N及N-氧化物。在一類此實施例中，V係選自由以下各項組成之群：CH及N。在另一類此實施例中，V係CH。在另一類此實施例中，V係N或N-氧化物。在另一類此實施例中，V係N。

在本發明之另一實施例中，T係CH，U係CH，且V係N或N-氧化物。在一類此實施例中，T係CH，U係CH，且V係N。

在本發明之另一實施例中，T係CH，U係N或N-氧化物，且V係CH。在一類此實施例中，T係CH，U係N，且V係CH。

在本發明之另一實施例中，T係N或N-氧化物，U係CH，且V係CH。在一類此實施例中，T係N，U係CH，且V係CH。

在本發明之另一實施例中，T係CH，U係N或N-氧化物，且V係N或N-氧化物。在一類此實施例中，T係CH，U係N，且V係N。

在本發明之另一實施例中，T係N或N-氧化物，U係CH，且V係N或N-氧化物。在一類此實施例中，T係N，U係CH，且V係N。

在本發明之另一實施例中，T係N或N-氧化物，U係N或N-氧化物，且V係CH。在一類此實施例中，T係N，U係N，且V係CH。

在本發明之另一實施例中，A係選自由以下各項組成之群：芳基及雜芳基，其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代。在一類此實施例中，A未經取代或經一至四個選自R^a之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至三個選自R^a之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至兩個選自R^a之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，A係選自由以下各項組成之群：苯基及吡啶，其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代。在一類此實施例中，A未經取代或經一至四個選自R^a之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至三個選自R^a之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至兩個選自R^a之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，A係芳基，其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代。在一類此實施例中，A未經取代或經一至四個選自R^a之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至三個選自R^a之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至兩個選自R^a之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，A係苯基，其中A未經取代或經一至

五個選自 R^a 之取代基取代。在一類此實施例中，A未經取代或經一至四個選自 R^a 之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至三個選自 R^a 之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至兩個選自 R^a 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，A係雜芳基，其中A未經取代或經一至五個選自 R^a 之取代基取代。在一類此實施例中，A未經取代或經一至四個選自 R^a 之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至三個選自 R^a 之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至兩個選自 R^a 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，A係吡啶，其中A未經取代或經一至五個選自 R^a 之取代基取代。在一類此實施例中，A未經取代或經一至四個選自 R^a 之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至三個選自 R^a 之取代基取代。在另一類此實施例中，A未經取代或經一至兩個選自 R^a 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係選自由以下各項組成之群：芳基、芳基-O-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-10} 烷基-O-、 C_{2-5} 環雜烷基-、雜芳基、雜芳基-O-、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係選自由以下各項組成之群：芳基及雜芳基，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B係選自由以下各項組成之群：苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑及苯并異噁唑，其中B未經取

代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係選自由以下各項組成之群：芳基及雜芳基，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B係選自由以下各項組成之群：苯基、吡啶、嘧啶、噻唑及苯并咪唑，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係芳基，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係苯基，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係雜芳基，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或

經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係選自由以下各項組成之群：吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑及苯并異噁唑，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在本發明之另一實施例中，B係選自由以下各項組成之群：吡啶、嘧啶、噻唑及苯并咪唑，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，B係吡啶或苯并咪唑，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代。在一類此實施例中，B未經取代或經一至四個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至三個選自 R^b 之取代基取代。在另一類此實施例中，B未經取代或經一至兩個選自 R^b 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^1 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-OR^e$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自未經取代或經一至三個選自 R^i 之取代基取代。在一類實施例中， R^1 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-OR^e$ 、 $-CN$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個選自 R^i 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^1 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-CN$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個選自 R^i 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^1 係 $-C_{1-6}$ 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個選自 R^i 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^2 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-C_{1-6}$ 烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 環烷基各自未經取代或經一至三個選自 R^j 之取代基取代。在一類此實施例中， R^2 係選自由

以下各項組成之群：氫及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^j之取代基取代。在另一類此實施例中，R²係-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^j之取代基取代。在另一類此實施例中，R²係氫。

在本發明之另一實施例中，R³係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素、-OR^e、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基及-C₃₋₆環烷基，其中C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基及-C₃₋₆環烷基各自未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在一類此實施例中，R³係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素、-OR^e、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基及-C₂₋₆炔基，其中-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基及-C₂₋₆炔基各自未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在另一類此實施例中，R³係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在本發明之另一實施例中，R³係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在此類實施例之亞類中，R³係選自由以下各項組成之群：氫、F及-CH₃。在本發明之另一實施例中，R³係氫。

在本發明之另一實施例中，R⁴係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素、-OR^e、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基及-C₃₋₆環烷基，其中C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基及-C₃₋₆環烷基各自未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在一類此實施例中，R⁴係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素、-OR^e、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基及-C₂₋₆炔基，其中-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基及-C₂₋₆炔基各自未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在另一類此實施例中，R⁴係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代。在本發明之另一實施例中，R⁴係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個

選自 R^L 之取代基取代。在此類實施例之亞類中， R^4 係選自由以下各項組成之群：氫、F及 $-CH_3$ 。在本發明之另一實施例中， R^4 係氫。

在本發明之另一實施例中， R^5 係選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-3}$ 烷基及鹵素。在一類此實施例中， R^5 係選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-3}$ 烷基及鹵素。在另一類此實施例中， R^5 係選自由以下各項組成之群：氫及 $-C_{1-3}$ 烷基。在另一類此實施例中， R^5 係 $-C_{1-3}$ 烷基。在另一類此實施例中， R^5 係氫。

在本發明之另一實施例中， R^6 係選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-3}$ 烷基及鹵素，或 R^5 及 R^6 可一起形成側氧基。在一類此實施例中， R^6 係選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-3}$ 烷基及鹵素。在另一類此實施例中， R^6 係選自由以下各項組成之群：氫及 $-C_{1-3}$ 烷基。在另一類此實施例中， R^6 係 $-C_{1-3}$ 烷基。在另一類此實施例中， R^6 係氫。

在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-OR^e$ 、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_{3-6}$ 環烷基及 $-C_{2-5}$ 環雜烷基，限制條件係當A係苯基時，則 R^a 不選自以下各項： $-C_{1-6}$ 烷基及鹵素。在一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-OR^e$ 、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_{3-6}$ 環烷基及 $-C_{2-5}$ 環雜烷基，限制條件係當A係苯基時，則 R^a 不選自以下各項： $-CH_3$ 及F。

在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-OR^e$ 、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_{3-6}$ 環烷基及 $-C_{2-5}$ 環雜烷基，限制條件係當A係苯基時，則 R^a 不選自以下各項： $-CH_3$ 及F。

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基及 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基，限制條件係當A係苯基且B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^a 不選自以下各項： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及鹵素。在一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基及 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基，限制條件係當A係苯基且B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^a 不選自以下各項： $-\text{CH}_3$ 及F。

在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基及 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基。在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素及 $-\text{CF}_3$ 。在此類實施例之亞類中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、F及 $-\text{CF}_3$ 。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基及鹵素。在此類實施例之亞類中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 及F。在另一類此實施例

中， R^a 係-C₁₋₆烷基。在此類實施例之亞類中， R^a 係-CH₃。在另一類此實施例中， R^a 係鹵素。在此類實施例之亞類中， R^a 係F。

在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：鹵素、-OR^e、-NR^cS(O)_mR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-NR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-CO₂R^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-NR^cC(O)OR^e、-NR^cC(O)NR^cR^d、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-C₃₋₆環烷基及-C₂₋₅環雜烷基。在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：鹵素、-OR^e、-NR^cS(O)_mR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-NR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-CO₂R^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-NR^cC(O)OR^e、-NR^cC(O)NR^cR^d、-CF₃、-OCF₃及-OCHF₂。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：鹵素、-OR^e、-S(O)_mR^e、-NR^cR^d、-CN、-CF₃、-OCF₃及-OCHF₂。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：鹵素、-CN、-CF₃、-OCF₃及-OCHF₂。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：鹵素及-CF₃。在此類實施例之亞類中， R^a 係選自由以下各項組成之群：F及-CF₃。在此類實施例之亞類中， R^a 係-CF₃。在另一類此實施例中， R^a 係F。

在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：-OR^e、-NR^cS(O)_mR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-NR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-CO₂R^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-NR^cC(O)OR^e、-NR^cC(O)NR^cR^d、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-C₃₋₆環烷基及-C₂₋₅環雜烷基。在本發明之另一實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：-OR^e、-NR^cS(O)_mR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-NR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-CO₂R^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-NR^cC(O)OR^e、-NR^cC(O)NR^cR^d、-CF₃、-OCF₃及-OCHF₂。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群：-OR^e、-S(O)_mR^e、-

NR^cR^d 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^a 係選自由以下各項組成之群： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^a 係 $-\text{CF}_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，限制條件係當 B 係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^b 不選自以下各項：鹵素、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基及 $-\text{CF}_3$ 。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一

至五個選自 R^k 之取代基取代，限制條件係當B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^b 不選自以下各項：F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2$ -氧環丁烷及 $-CF_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烯基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -芳基、 $-O$ -雜芳基、 $-O$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，限制條件係當B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^b 不選自以下各項：鹵素及 $-OC_{1-10}$ 烷基。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烯基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -芳基、 $-O$ -雜芳基、 $-O$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，限制

條件係當B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^b 不選自以下各項：F、Cl及 $-OCH_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烯基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -芳基、 $-O$ -雜芳基、 $-O$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，限制條件係當B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^b 不選自： $-OC_{1-10}$ 烷基。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烯基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -芳基、 $-O$ -雜芳基、 $-O$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，限制條件係當B係苯基或咪唑并吡啶時，則 R^b 不選自以下各項： $-OCH_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烯基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -芳基、 $-O$ -雜芳基、 $-O$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類本發明之此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烯基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -芳基、 $-O$ -雜芳基、 $-O$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-O$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基及 $-S(O)_2C_{1-10}$ 烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取

代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-O-異山梨醇及 $-O-C_{1-6}$ 烷基-O-異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-O-異山梨醇及 $-O-C_{1-6}$ 烷基-O-異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_4SO_2CH_3$ 、 F 、 Cl 、 I 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-OCH_2C(CH_2OH)_2CH_3$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2CN$ 、 $-O(CH_2)_3C(=N-OCH_3)CH_3$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2$ 環丙烷、 $-O(CH_2)_3$ 環丙烷、 $-O-CH_2$ 環丁烷、 $-O(CH_2)_2$ 環丁烷、 $-O$ -環己烷、 $-O$ -環丁烷、 $-OCH_2$ -氧環丁烷、 $-OCH_2$ -四氫吡喃、 $-O(CH_2)_3$ 氮雜環丁烷、 $-O$ -四氫噻喃、 $-O(CH_2)_3$ 吡咯啉、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2$ -氧環丁烷、 $-六氫吡喃$ 、 $-氮雜環丁$

烷、吡咯啉、嗎啉及螺(茛-1,4-六氫吡啶)、-O-C₁₋₆烷基-O-異山梨醇及-O-C₁₋₆烷基-O-異二縮甘露醇，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。在一類此實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄SO₂CH₃、F、Cl、I、-OH、-OC₁₋₁₀烷基、-OCH₃、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-O-(CH₂)₂-O-CH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂環丙烷、-O(CH₂)₃環丙烷、-O(CH₂)₂環丁烷、-O-環己烷、-OCH₂-氧環丁烷、-OCH₂-四氫吡喃、-O(CH₂)₃氮雜環丁烷、-O-四氫噻喃、-O(CH₂)₃吡咯啉、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、吡咯啉、-O-C₁₋₆烷基-O-異山梨醇及-O-C₁₋₆烷基-O-異二縮甘露醇，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。在另一類此實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-(CH₂)₄SO₂CH₃、F、I、-OH、-OC₁₋₁₀烷基、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-OCH₂-氧環丁烷、-OCH₂-四氫吡喃、-CF₃及吡咯啉，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-C₁₋₁₀烷基、-C₂₋₁₀烯基、鹵素、-OH、-OC₁₋₁₀烷基、-OC₂₋₁₀烯基、-O(CH₂)_pOC₁₋₁₀烷基、-O(CH₂)_pC₃₋₆環烷基、-O(CH₂)_pC₃₋₆環烷基-C₁₋₁₀烷基、-O(CH₂)_pC₂₋₁₀環雜烷基、-O(CH₂)_pC₂₋₅環雜烷基-C₁₋₁₀烷基、-O-芳基、-O-雜芳基、-O-芳基-C₁₋₁₀烷基、-O-雜芳基-C₁₋₁₀烷基；-NR^cS(O)_mR^e、-S(O)_mR^e、-S(O)_mNR^cR^d、-NR^cR^d、-C(O)R^e、-OC(O)R^e、-CO₂R^e、-CN、-C(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)R^e、-

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基，

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 F 、 Cl 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{=N}-\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 環丙烷、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ 環丁
 烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丁烷、 $-\text{O}-$ 環己烷、 $-\text{O}-$ 環丁烷、 $-\text{OCH}_2-$ 氧環丁烷、
 OCH_2- 四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氮雜環丁烷、 $-\text{O}-$ 四氫噁喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 吡咯
 啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$ 氧環丁烷、 $-\text{六氫吡喃}$ 、 $-\text{氮雜環丁}$
 $-\text{吡咯啉}$ 、 $-\text{嗎啉}$ 及 $-\text{螺(茛-1,4-六氫吡啶)}$ ，其中各 R^b 未經取代或經一
 至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以
 下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、
 $(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 F 、 Cl 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、
 OCH_3 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丙
 烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丁烷、 $-\text{O}-$ 環己烷、 $-\text{OCH}_2-$ 氧環丁
 烷、 $-\text{OCH}_2-$ 四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氮雜環丁烷、 $-\text{O}-$ 四氫噁喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$
 吡咯啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一
 至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由
 以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 F 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷
 基、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、
 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2-$ 四氫吡喃、 $-\text{CF}_3$ 及吡
 咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之

群：-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄SO₂CH₃、F、Cl、I、-OH、-OCH₃、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-OCH₂CF₂CF₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-O(CH₂)₃C(=N-OCH₃)CH₃、-O-(CH₂)₂-O-CH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂-羥基環丙烷、-O(CH₂)₃氰基環丙烷、-O-CH₂二氟環丁烷、-O(CH₂)₂二氟環丁烷、-O-羥基環己烷、-O-氰基、甲基-環丁烷、-OCH₂-甲基氧環丁烷、-OCH₂-氟四氫吡喃、-O(CH₂)₃二氟氮雜環丁烷、-O-二氧橋基四氫噁喃、-O(CH₂)₃-側氧基吡咯啉、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、螺(茛-1,4-六氫吡啶)、(甲基磺醯基)-六氫吡嗪、(甲基磺醯基)甲基氮雜環丁烷、(甲基磺醯基)甲基吡咯啉及(甲基磺醯胺基)吡咯啉)，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。在一類此實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄SO₂CH₃、F、Cl、I、-OH、-OCH₃、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-O-(CH₂)₂-O-CH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂-羥基環丙烷、-O(CH₂)₃氰基環丙烷、-O(CH₂)₂二氟環丁烷、-O-羥基環己烷、-O-氰基、甲基-環丁烷、-OCH₂-甲基氧環丁烷、-OCH₂-氟四氫吡喃、-O(CH₂)₃二氟氮雜環丁烷、-O-二氧橋基四氫噁喃、-O(CH₂)₃-側氧基吡咯啉、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂及(甲基磺醯基)甲基吡咯啉，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。在另一類此實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-(CH₂)₄SO₂CH₃、F、I、-OH、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-

$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_2$ -甲基氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -氟四氫吡喃、 $-\text{CF}_3$ 及(甲基磺醯基)甲基吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類本發明之此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選

自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-10}$ 烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-O-異山梨醇及 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-O-異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-O-異山梨醇及 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-O-異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 環丙烷、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ 環丁烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丁烷、 $-\text{O}-$ 環己烷、 $-\text{O}-$ 環丁烷、 $-\text{OCH}_2-$ 氧環

丁烷、 $-\text{OCH}_2-$ 四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氮雜環丁烷、 $-\text{O}-$ 四氫噻喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 吡咯啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$ 氧環丁烷、 $-\text{六氫吡喃}$ 、氮雜環丁烷、吡咯啉、嗎啉、及螺(茛-1,4-六氫吡啶)、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $-\text{O}-$ 異山梨醇及 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $-\text{O}-$ 異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丁烷、 $-\text{O}-$ 環己烷、 $-\text{OCH}_2-$ 氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2-$ 四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氮雜環丁烷、 $-\text{O}-$ 四氫噻喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 吡咯啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、吡咯啉、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $-\text{O}-$ 異山梨醇及 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $-\text{O}-$ 異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2-$ 四氫吡喃、 $-\text{CF}_3$ 及吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}-$ 芳基、 $-\text{O}-$ 雜芳基、 $-\text{O}-$ 芳基- $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}-$ 雜芳基- $-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

$\text{NR}^c\text{S(O)}_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S(O)}_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^e$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C(O)}\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C(O)}\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之

群：-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄SO₂CH₃、-OH、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-OCH₂CF₂CF₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-O(CH₂)₃C(=N-OCH₃)CH₃、-O-(CH₂)₂-O-CH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂環丙烷、-O(CH₂)₃環丙烷、-O-CH₂環丁烷、-O(CH₂)₂環丁烷、-O-環己烷、-O-環丁烷、-OCH₂-氧環丁烷、-OCH₂-四氫吡喃、-O(CH₂)₃氮雜環丁烷、-O-四氫噻喃、-O(CH₂)₃吡咯啉、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CH₂-氧環丁烷、-六氫吡嗪、氮雜環丁烷、吡咯啉、嗎啉及螺(茛-1,4-六氫吡啶)，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。在一類此實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄SO₂CH₃、-OH、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-OCH₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-O-(CH₂)₂-O-CH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂環丙烷、-O(CH₂)₃環丙烷、-O(CH₂)₂環丁烷、-O-環己烷、-OCH₂-氧環丁烷、-OCH₂-四氫吡喃、-O(CH₂)₃氮雜環丁烷、-O-四氫噻喃、-O(CH₂)₃吡咯啉、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂及吡咯啉，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。在另一類此實施例中，R^b獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-(CH₂)₄SO₂CH₃、-OH、-OC₂₋₁₀烷基、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂OH、-O(CH₂)₂CH(OH)CH₃、-O(CH₂)₃SO₂CH₃、-OCH₂C(CH₂OH)₂CH₃、-O(CH₂)₃C(CH₃)₂CN、-OCH₂-氧環丁烷、-OCH₂-四氫吡喃、-CF₃及吡咯啉，其中各R^b未經取代或經一至五個選自R^k之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -羥基環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氰基環丙烷、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}$ -羥基環己烷、 $-\text{O}$ -氰基、甲基-環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -甲基氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -氟四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 二氟氮雜環丁烷、 $-\text{O}$ -二氧橋基四氫噁喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ -側氧基吡咯啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、螺(茛-1,4-六氫吡啶)、(甲基磺醯基)-六氫吡嗪、(甲基磺醯基)甲基氮雜環丁烷、(甲基磺醯基)甲基-吡咯啉及(甲基磺醯胺基)-吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -羥基環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氰基環-丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}$ -羥基環己烷、 $-\text{O}$ -氰基、甲基-環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -甲基氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -氟四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 二氟-氮雜環丁烷、 $-\text{O}$ -二氧橋基四氫噁喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ -側氧基吡咯啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及(甲基磺醯基)甲基吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -羥基環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氰基環-丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}$ -羥基環己烷、 $-\text{O}$ -氰基、甲基-環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -甲基氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -氟四氫吡喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 二氟-氮雜環丁烷、 $-\text{O}$ -二氧橋基四氫噁喃、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ -側氧基吡咯啉、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及(甲基磺醯基)甲基吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_2$ -甲基氧環丁烷、 $-\text{OCH}_2$ -氟四氫吡喃、 $-\text{CF}_3$ 及(甲基磺醯基)甲基-吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 OH 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類本發明之此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 OH 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 OH 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基及-

$S(O)_2C_{1-10}$ 烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代，或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 OH 、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- O -異山梨醇及 $-O-C_{1-6}$ 烷基- O -異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 OH 、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- O -異山梨醇及 $-O-C_{1-6}$ 烷基- O -異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 OH 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_4SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-OCH_2C(CH_2OH)_2CH_3$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2CN$ 、 $-O(CH_2)_3C(=N-OCH_3)CH_3$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2$ 環丙烷、 $-O(CH_2)_3$ 環丙烷、 $-O-CH_2$ 環丁烷、 $-O(CH_2)_2$ 環丁烷、 $-O$ -環己烷、 $-O$ -環丁烷、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2$ -氧環丁烷、 $-$ 六氫吡嗪、 $-$ 氮雜環丁烷、 $-$ 吡咯啉、 $-$ 嗎啉、及螺(茛-1,4-六氫吡啶)、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- O -異山梨醇及 $-O-C_{1-6}$ 烷基- O -異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 OH 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-$

$(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丙烷 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 環丙烷 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丁烷 、 $-\text{O}$ -環己烷 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 吡咯啉 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基- O -異山梨醇及 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基- O -異二縮甘露醇，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 及 吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{O}$ -芳基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{O}$ -雜芳基- C_{1-10} 烷基-； $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-、及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}$ -芳基、 $-\text{O}$ -雜芳基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中各 R^b 未經取代或經一至五

個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基、 $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_4SO_2CH_3$ 、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3SO_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-OCH_2C(CH_2OH)_2CH_3$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2CN$ 、 $-O(CH_2)_3C(=N-OCH_3)CH_3$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2$ 環丙烷、 $-O(CH_2)_3$ 環丙烷、 $-O-CH_2$ 環丁烷、 $-O(CH_2)_2$ 環丁烷、 $-O$ -環己烷、 $-O$ -環丁烷、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CH_2$ -氧環丁烷、 $-$ 六氫吡嗪、 $-$ 氮雜環丁烷、 $-$ 吡咯啉、 $-$ 嗎啉及螺(茛-1,4-六氫吡啶)，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_4SO_2CH_3$ 、 $-OC_{2-10}$ 烷基、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-O(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$ 、 $-$

$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丙烷 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 環丙烷 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 環丁烷 、 $-\text{O}$ -環己烷 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 及吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -羥基環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 羥基環丙烷、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}$ -羥基環己烷、 $-\text{O}$ -羥基、甲基-環丁烷、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 螺(茛-1,4-六氫吡啶)、(甲基磺醯基)-六氫吡嗪、(甲基磺醯基)甲基氮雜環丁烷、(甲基磺醯基)甲基吡咯啉及(甲基磺醯胺基)吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、

$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -羥基環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 氰基-環丙烷、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 二氟環丁烷、 $-\text{O}$ -羥基環己烷、 $-\text{O}$ -氰基、甲基-環丁烷、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及(甲基磺醯基)-甲基吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^b 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 及(甲基磺醯基)甲基吡咯啉，其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^b 係 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基，其中 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在本發明之另一實施例中， R^b 係 $-\text{OC}_{2-10}$ 烷基，其中 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在本發明之另一實施例中， R^b 係 $-\text{OC}_{3-10}$ 烷基，其中 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代。在本發明之另一實施例中， R^b 係 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-、 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基、 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-、芳基、雜芳基、芳基- C_{1-10} 烷基-及雜芳基- C_{1-10} 烷基-，或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成含有0-2個獨立地選自氧、硫及 N-R_g 之其他雜原子之4至7員環雜烷基環，且其中 R^c 及 R^d 各自未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在一類此實施例中， R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成含有0-2個獨立地選自氧、硫及 N-R_g 之其他雜原子之4至7員環雜烷基環，且其中 R^c

及 R^d 各自未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基及 $-C_{2-10}$ 烯基，或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成含有0-2個獨立地選自氧、硫及N- R_g 之其他雜原子之4至7員環雜烷基環，且其中 R^c 及 R^d 各自未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、芳基、雜芳基、芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-及雜芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-，其中 R^c 及 R^d 各自未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在一類此實施例中， R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中 R^c 及 R^d 各自未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^c 及 R^d 各自獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基及 $-C_{2-10}$ 烯基，其中 R^c 及 R^d 各自未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^c 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、芳基、雜芳基、芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-及雜芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-，其中各 R^c 未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在一類此實施例中， R^c 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中各 R^c 未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^c 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基及 $-C_{2-10}$ 烯基，其中各 R^c 未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中， R^d 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、芳基、雜芳基、芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-及雜芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-，其中各 R^d 未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在一類此實施例中， R^d 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、芳基及雜芳基，其中各 R^d 未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。在另一類此實施例中， R^d 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基及 $-C_{2-10}$ 烯基，其中各 R^d 未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代。

在本發明之另一實施例中，各 R^e 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基- $-C_{1-10}$ 烷基-、芳基、雜芳基、芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-及雜芳基- $-C_{1-10}$ 烷基-，其中各 R^e 未經取代或經一至三個選自 R^h 之取代基取代。在一類此實施例中，各 R^e 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{2-5}$ 環雜烷基、芳基、雜芳基，其中各 R^e 未經取代或經一至三個選自 R^h 之取代基取代。在另一類此實施例中，各 R^e 獨立地選自由以下各項組成之群：氫、 $-C_{1-10}$ 烷基及 $-C_{2-10}$ 烯基，其中各 R^e 未經取代或經一至三個選自 R^h 之取代基取代。在另一類此實施例中，各 R^e 獨立地選自由以下各項組成之群：氫及 $-C_{1-10}$ 烷基，其中各 R^e 未經取代或經一至三個選自 R^h 之取代基取代。在另一類此實施例中，各 R^e 係 $-C_{1-10}$ 烷基，其中各 R^e 未經取代或經一至三個選自 R^h 之取代基取代。在另一類此實施例中，各 R^e 係 $-C_{1-10}$ 烷基。在另一類此實施例中，各 R^e 係氫。

在本發明之另一實施例中，各 R^f 係選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_m-C_{1-4}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-$

OCHF₂及-OCF₃，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。

在一類此實施例中，各R^f係選自由以下各項組成之群：鹵素、-C₁₋₁₀烷基、-OH、-O-C₁₋₄烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂及-OCF₃，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。在另一類此實施例中，各R^f係選自由以下各項組成之群：鹵素、-C₁₋₁₀烷基、-OH、-CN、-CF₃、-OCHF₂及-OCF₃，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。在另一類此實施例中，各R^f係選自由以下各項組成之群：鹵素及-C₁₋₁₀烷基，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。

在本發明之另一實施例中，各R^g係選自由以下各項組成之群：氫、-C(O)R^e及-C₁₋₁₀烷基，其中-C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至五個氟取代。

在本發明之另一實施例中，各R^h係選自由以下各項組成之群：鹵素、-C₁₋₁₀烷基、-OH、-O-C₁₋₄烷基、-S(O)_m-C₁₋₄烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂及-OCF₃，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。在一類此實施例中，各R^h係選自由以下各項組成之群：鹵素、-C₁₋₁₀烷基、-OH、-O-C₁₋₄烷基、-CN、-CF₃、-OCHF₂及-OCF₃，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。在另一類此實施例中，各R^h係選自由以下各項組成之群：鹵素、-C₁₋₁₀烷基、-OH、-CN、-CF₃、-OCHF₂及-OCF₃，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃。在另一類此實施例

中，各 R^h 係選自由以下各項組成之群：鹵素及 $-C_{1-10}$ 烷基，其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-OH$ 、鹵素、氰基及 $-S(O)_2CH_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^i 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^e$ 、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、鹵素、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_{3-6}$ 環烷基及 $-C_{2-5}$ 環雜烷基。

在一類此實施例中， R^i 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-OR^e$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。在另一類此實施例中， R^i 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。在另一類此實施例中， R^i 係 $-CF_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^j 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^e$ 、 $-NR^cS(O)_mR^e$ 、鹵素、 $-S(O)_mR^e$ 、 $-S(O)_mNR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^e$ 、 $-NR^cC(O)OR^e$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_{3-6}$ 環烷基及 $-C_{2-5}$ 環雜烷基。

在一類此實施例中， R^j 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-OR^e$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。在另一類此實施例中， R^j 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。在另一類此實施例中， R^j 係 $-CF_3$ 。

在本發明之另一實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、

NH_2 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHCOC}_{1-6}$ 烷基、 $=\text{N}(\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $=\text{N}(\text{OCH}_3)$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。在此類實施例之亞類中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 F 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 CN 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ，其中各 $-\text{CH}_3$ 未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在此類實施例之另一亞類中，each R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 F 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 CN 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ，其中各 $-\text{CH}_3$ 未經取代或經取代一至三個 $-\text{OH}$ 。在此類實施例之另一亞類中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 F 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 。

在本發明之另一實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、側氧基、鹵素、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHCOC}_{1-6}$ 烷基及 $=\text{N}(\text{OCH}_3)$ ，其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHCOC}_{1-6}$ 烷基及 $=\text{N}(\text{OCH}_3)$ ，其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個

獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、-OC₁₋₆烷基、鹵素、氰基及-S(O)₂C₁₋₆烷基。在另一類此實施例中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-C₁₋₁₀烷基、-OH、鹵素、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-SO₂C₁₋₆烷基、-CN、-NHSO₂C₁₋₆烷基及=N(OCH₃)，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、-OC₁₋₆烷基、鹵素、氰基及-S(O)₂C₁₋₆烷基。在另一類此實施例中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-C₁₋₁₀烷基、-OH、鹵素、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-SO₂C₁₋₆烷基及-CN，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、-OC₁₋₆烷基、鹵素、氰基及-S(O)₂C₁₋₆烷基。在此類實施例之亞類中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-CH₂OH、-OH、F、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃及CN，其中各-CH₃未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、-OC₁₋₆烷基、鹵素、氰基及-S(O)₂C₁₋₆烷基。在此類實施例之另一亞類中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-CH₂OH、-OH、F、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃及CN，其中各-CH₃未經取代或經一至三個-OH取代。在此類實施例之另一亞類中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、-CH₂OH、-OH、F、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃。

在本發明之另一實施例中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-C₁₋₁₀烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-OH、鹵素、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-SO₂C₁₋₆烷基、-CN、-NHSO₂C₁₋₆烷基及=N(OCH₃)，其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、-OC₁₋₆烷基、鹵素、氰基及-S(O)₂C₁₋₆烷基，或其醫藥上可接受之鹽。在一類此實施例中，各R^k獨立地選自由以下各項組成之群：-CH₃、OCH₃、-CH₂OH、-OH、F、-SO₂CH₃、-CH₂SO₂CH₃及CN，其中各-CH₃未經取代或經一至三個-OH取代。

在本發明之另一實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NHCOC_{1-6}$ 烷基、 $=N(OCH_3)$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 及 $-P(O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基及 $=N(OCH_3)$ 及 $-P(O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。

在本發明之另一實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群：鹵素、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OH$ 、側氧基、鹵素、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NHCOC_{1-6}$ 烷基及 $=N(OCH_3)$ ，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-NHCOC_{1-6}$ 烷基及 $=N(OCH_3)$ ，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。在另一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OH$ 、鹵素、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基及 $=N(OCH_3)$ ，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。在另一類此實施例中，各 R^k 獨立

地選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、鹵素、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{CN}$ ，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自由以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。

在本發明之另一實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自由以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ，其中各 $-\text{CH}_3$ 未經取代或經一至三個 $-\text{OH}$ 取代。在另一類此實施例中，各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群： $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

在本發明之另一實施例中， R^L 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基及 $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基。在一類此實施例中， R^L 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^L 係選自由以下各項組成之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCHF}_2$ 。在另一類此實施例中， R^L 係 $-\text{CF}_3$ 。

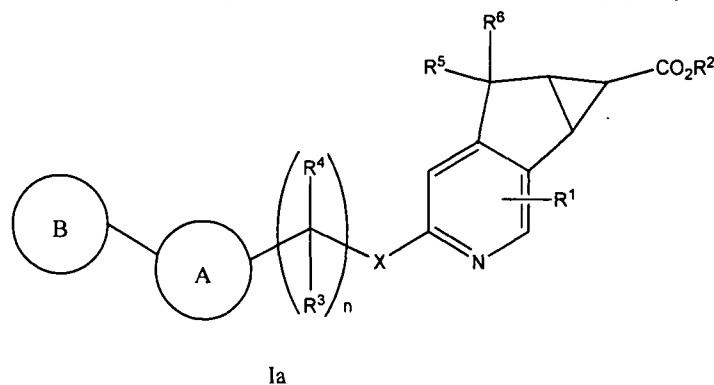
在本發明之另一實施例中， n 係0、1、2、3或4。在一類此實施例中， n 係0、1、2或3。在另一類此實施例中， n 係0、1或2。在一類此實施例中， n 係0或1。在一類此實施例中， n 係1、2、3或4。在另一類此實施例中， n 係1、2或3。在另一類此實施例中， n 係1或2。在另一類此實施例中， n 係0。在另一類此實施例中， n 係1。在另一類此實施例中， n 係2。在另一類此實施例中， n 係3。在另一類此實施例中，

n係4。

在本發明之另一實施例中，m係0、1或2。在一類此實施例中，m係0或1。在另一類此實施例中，m係1或2。在另一類此實施例中，m係0。在另一類此實施例中，m係1。在另一類此實施例中，m係2。

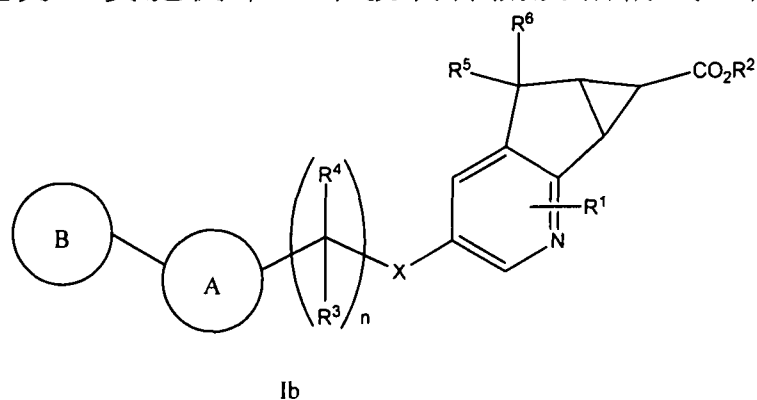
在本發明之另一實施例中，p係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在本發明之另一實施例中，p係0、1、2、3、4、5、6、7或8。在本發明之另一實施例中，p係0、1、2、3、4、5或6。在本發明之另一實施例中，p係0、1、2、3或4。在一類此實施例中，p係0、1、2或3。在一類此實施例中，p係0、1或2。在本發明之另一實施例中，p係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在本發明之另一實施例中，p係1、2、3、4、5、6、7或8。在本發明之另一實施例中，p係1、2、3、4、5或6。在本發明之另一實施例中，p係1、2、3或4。在一類此實施例中，p係1、2或3。在一類此實施例中，p係1或2。在另一類此實施例中，p係0或1。在另一類此實施例中，p係0或2。在另一類此實施例中，p係0。在另一類此實施例中，p係1。在另一類此實施例中，p係2。在另一類此實施例中，p係3。在另一類此實施例中，p係4。在另一類此實施例中，p係5。在另一類此實施例中，p係6。在另一類此實施例中，p係7。在另一類此實施例中，p係8。在另一類此實施例中，p係9。在另一類此實施例中，p係10。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ia化合物：



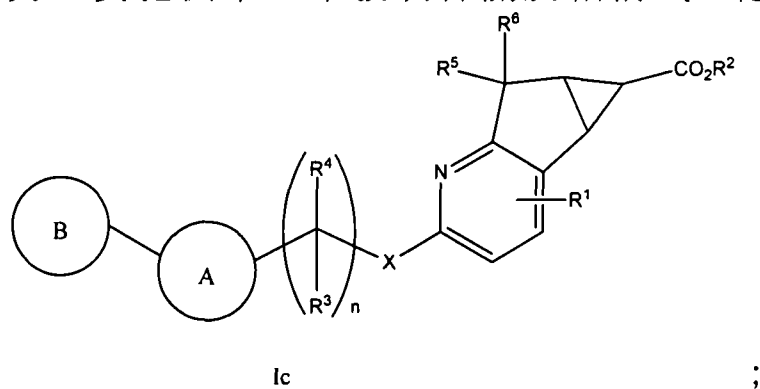
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ib化合物：



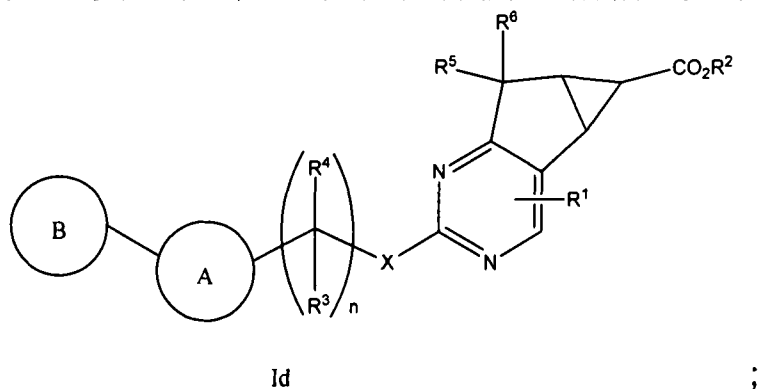
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ic化合物：



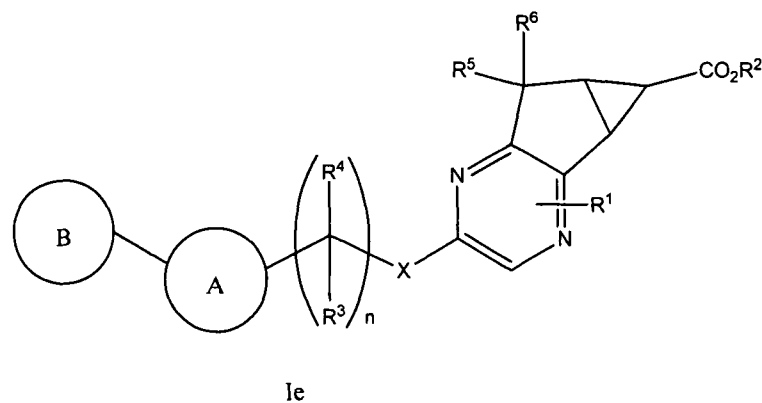
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Id化合物：



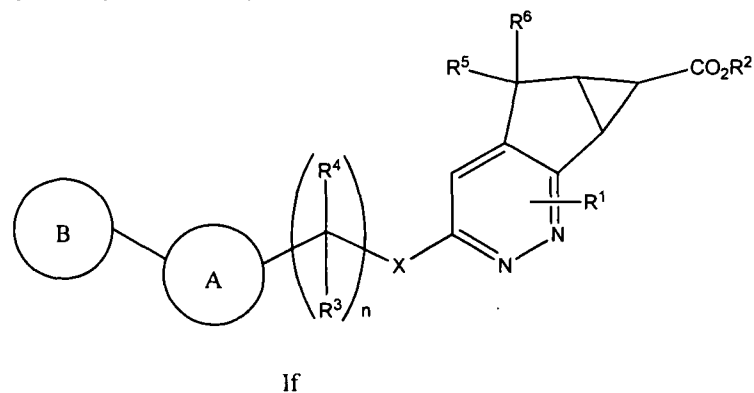
或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式Ie化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之另一實施例中，本發明係關於結構式If化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

結構式I之化合物包括結構式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If及Ig之化合物，及其醫藥上可接受之鹽、水合物及溶劑合物。

本發明之另一實施例係關於結構式I之化合物，其中：

n係1；

X係氧；

T係CH；

U係N；

V係CH；

A係選自由以下各項組成之群：芳基及雜芳基，其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代；

B係選自由以下各項組成之群：芳基及雜芳基，其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代，

R^1 、 R^2 、 R^5 及 R^6 係氫；且

R^3 及 R^4 係選自由以下各項組成之群：氫、鹵素及 $-C_{1-6}$ 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基未經取代或經一至三個選自 R^L 之取代基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於結構式I之化合物，其中：

n 係1；

X 係氧；

T 係CH；

U 係N；

V 係CH；

A 係選自由以下各項組成之群：苯基及吡啶，其中 A 未經取代或經一至五個選自 R^a 之取代基取代；

B 係選自由以下各項組成之群：苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑及苯并異噁唑，其中 B 未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係氫；

R^a 係選自由以下各項組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素及 $-CF_3$ ；

R^b 獨立地選自由以下各項組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OH$ ，
- (4) $-OC_{1-10}$ 烷基，
- (5) $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基，
- (6) $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基，
- (7) $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基，
- (8) $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基，

(9) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基，

(10) $-\text{CF}_3$ ，

(11) $-\text{OCF}_3$ ，

(12) $-\text{OCHF}_2$ ，

(13) $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基，及

(14) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-10}$ 烷基，

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；且各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群：

(1) $-\text{C}_{1-10}$ 烷基，

(2) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基，

(3) $-\text{OH}$ ，

(4) 鹵素，

(5) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(6) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(7) $-\text{CN}$ ，

(8) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，

(9) $=\text{N}(\text{OCH}_3)$ ，及

(10) $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之另一實施例係關於結構式I之化合物，其中：

n 係1；

X 係氧；

T 係 CH ；

U 係 N ；

V係CH；

A係苯基，其中苯基未經取代或經一至五個選自 R^a 之取代基取代；

B係選自由苯基及吡啶組成之群，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係氫；

R^a 係選自由以下各項組成之群：-C₁₋₆烷基、鹵素及-CF₃；

R^b 獨立地選自由以下各項組成之群：

- (1) -C₁₋₁₀烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) -OH，
- (4) -OC₁₋₁₀烷基，
- (5) -O(CH₂)_pC₂₋₁₀環雜烷基，
- (6) -CF₃，及
- (7) -(CH₂)_p-C₂₋₁₀環雜烷基，

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；且

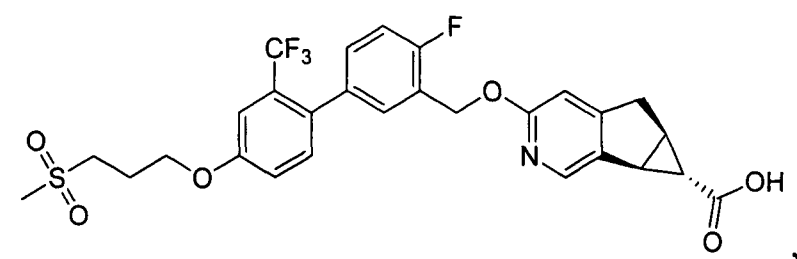
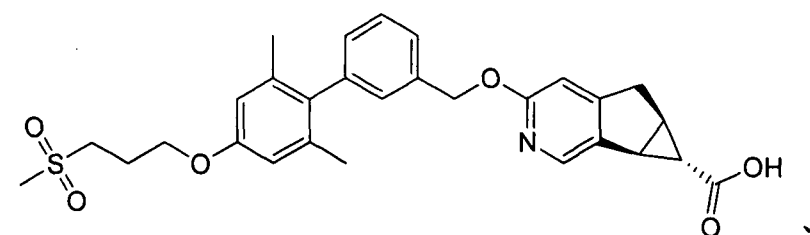
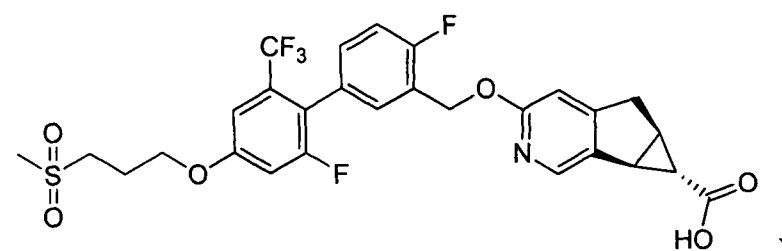
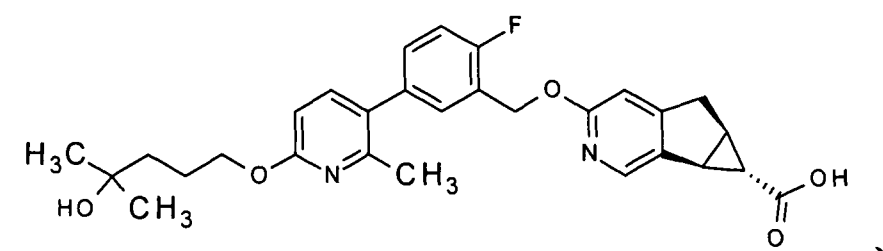
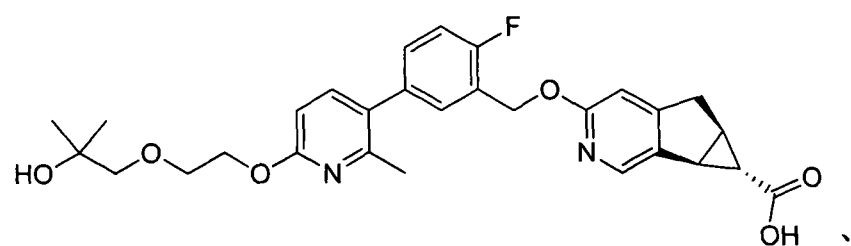
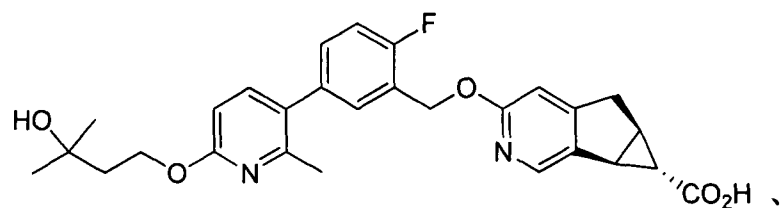
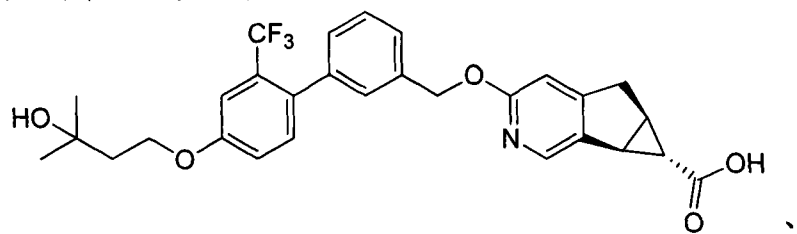
各 R^k 獨立地選自由以下各項組成之群：

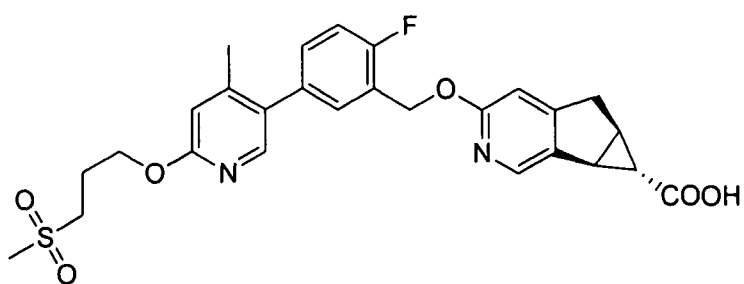
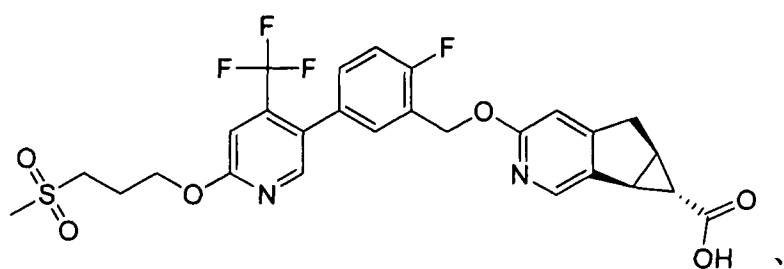
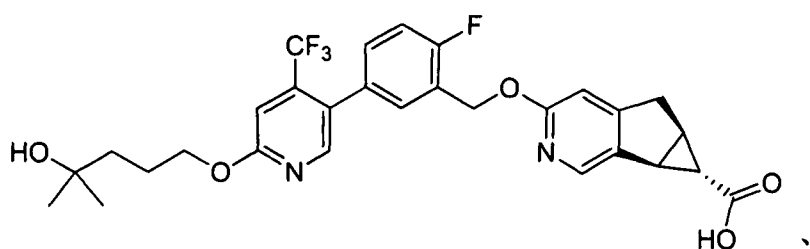
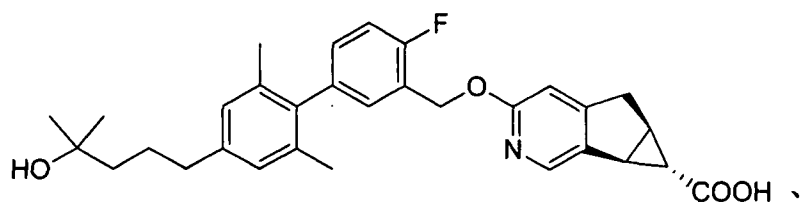
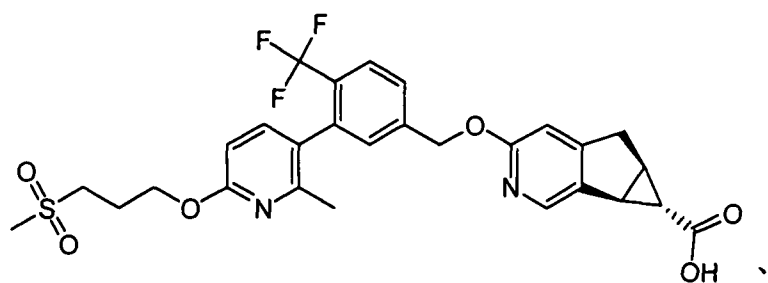
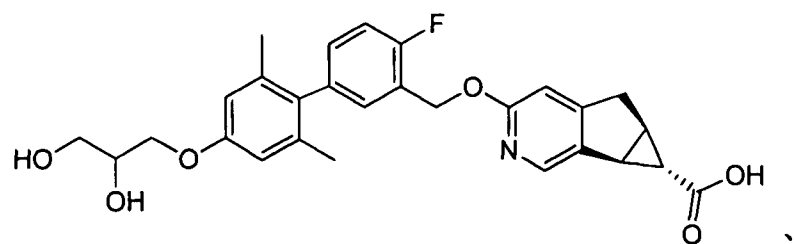
- (1) -C₁₋₁₀烷基，
- (2) -OH，
- (3) 鹵素，
- (4) -SO₂-C₁₋₆烷基，
- (5) -C₁₋₆烷基-SO₂-C₁₋₆烷基，及
- (6) -CN，

其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下各項之取代基取代：-OH、-OC₁₋₆烷基、鹵素、氰基及-S(O)₂C₁₋₆烷基；

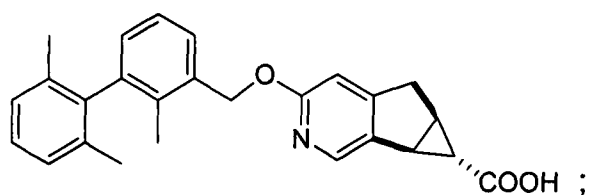
或其醫藥上可接受之鹽。

可用作G蛋白偶聯受體40 (GPR40)之激動劑之本發明化合物之闡
釋性但非限制性實例係以下化合物：





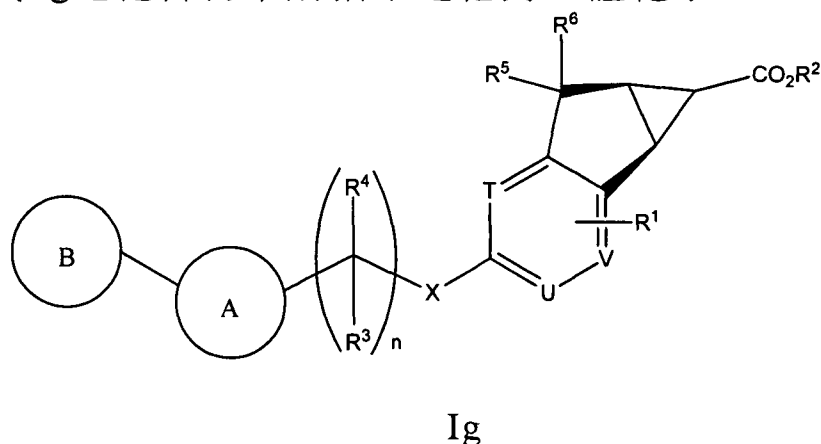
及



及其醫藥上可接受之鹽。

在本發明之一個實施例中，式I之化合物在兩種立體源碳中心處

具有如結構式1g之化合物中所指示之絕對立體化學：



及其醫藥上可接受之鹽。

儘管上述特定立體化學較佳，但其他立體異構物(包括非鏡像異構物、鏡像異構物、差向異構物及該等異構物之混合物)亦可用於治療GPR40介導之疾病。

製備化合物之合成方法揭示於下文所顯示之實例中。倘若合成細節未提供於實例中，則該等化合物易於由熟習藥物化學或合成有機化學者藉由應用本文提供之合成資訊來製備。倘若未界定立體化學中心，則結構代表該中心處立體異構物之混合物。對於該等化合物而言，個別立體異構物(包括鏡像異構物、非鏡像異構物及該等異構物之混合物)亦係本發明化合物。

定義：

「Ac」係乙醯基，其係 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 。

除非另外定義碳鏈，否則「烷基」意指可為直鏈或具支鏈或其組合之飽和碳鏈。除非另外定義碳鏈，否則具有前綴「alk」之其他基團(例如烷氧基及烷醯基)亦可為直鏈或具支鏈或其組合。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-及第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及諸如此類。

除非另外定義，否則「烯基」意指含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或具支鏈或其組合之碳鏈。烯基之實例包括乙烯基、烯丙基、

異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及諸如此類。

除非另外定義，否則「炔基」意指含有至少一個碳-碳三鍵且可為直鏈或具支鏈或其組合之碳鏈。炔基之實例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基及諸如此類。

「環烷基」意指具有指定碳原子數之飽和單環、二環或橋接碳環。該術語亦可用以闡述與芳基稠合之碳環。環烷基之實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及諸如此類。在本發明之一個實施例中，環烷基係選自：環丙烷、環丁烷及環己烷。

「環烯基」意指含有至少一個雙鍵之非芳香族單環或二環碳環。環烯基之實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及諸如此類。

「環雜烷基」意指含有至少一個選自N、NH、S（包括SO及SO₂）及O之環雜原子之飽和或部分不飽和非芳香族單環、二環或橋接碳環或環系統。環雜烷基環可在環碳及/或環氮上取代。環雜烷基之實例包括四氫呋喃、吡咯啉、四氫噻吩、氮雜環丁烷、六氫吡嗪、六氫吡啶、嗎啉、氧環丁烷及四氫吡喃、己糖、戊糖、異山梨醇及異二縮甘露醇、二去水甘露醇、1, 4:3, 6-二去水甘露醇、1, 4:3, 6-二去水[D]甘露醇、六氫呋喃并[3,2-b]呋喃及2,3,3a,5,6,6a-六氫呋喃并[3,2-b]呋喃。在本發明之一個實施例中，環雜烷基係選自：己糖、戊糖、異山梨醇及異二縮甘露醇。在本發明之另一實施例中，環雜烷基係選自：異山梨醇及異二縮甘露醇。在本發明之另一實施例中，環雜烷基係選自：氧環丁烷、四氫吡喃、氮雜環丁烷、四氫噻喃及吡咯啉。在本發明之另一實施例中，環雜烷基係選自：氧環丁烷、-六氫吡嗪、氮雜環丁烷、吡咯啉、嗎啉及螺(茛-1,4-六氫吡啶)。在本發明之另一實施例中，環雜烷基係氧環丁烷。

「環雜烯基」意指含有至少一個雙鍵且含有至少一個選自N、NH、S及O之雜原子之非芳香族單環、二環或橋接碳環或環系統。

「芳基」意指含有5-14個碳原子之單環、二環或三環碳環芳香族環或環系統，其中至少一個環為芳香族環。芳基之實例包括苯基及萘基。在本發明之一個實施例中，芳基係苯基。

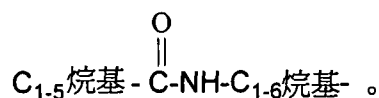
「雜芳基」意指含有5-14個碳原子且含有至少一個選自N、NH、S (包括SO及SO₂)及O之環雜原子之單環、二環或三環或環系統，其中含至少一個雜原子之環係芳香族環。雜芳基之實例包括吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基(包括S-氧化物及二氧化物)、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、異喹啉基、喹啉基、二苯并呋喃基及諸如此類。在本發明之一個實施例中，雜芳基係選自：吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑及苯并異噁唑。在本發明之另一實施例中，雜芳基係吡啶。在本發明之另一實施例中，雜芳基係咪唑并吡啶。

「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。

「Me」代表甲基。

當任一變量(例如R¹、R^a等)在任一成份中或在式I中出現一次以上時，則其在每次出現時之定義皆獨立於其在其他各次出現時之定義。另外，取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才容許存在。與取代基變量中之鍵交叉之波浪線代表連接之點。

根據整個此揭示內容所用之標準命名法，首先闡述指定側鏈之末端部分，然後朝向連接點闡述毗鄰官能基。例如，C₁₋₅烷基羰基胺基C₁₋₆烷基取代基等同於：



在本發明化合物選取中，熟習此項技術者將認可應遵照熟知之化學結構連接性及穩定性原則來選取各種取代基(即 R^1 、 R^2 等)。

術語「經取代」應理解為包括由所命名取代基實施之多種程度之取代。倘若揭示或主張多個取代基部分，則經取代化合物可獨立地由一或多個所揭示或所主張取代基部分來單一地或複數個地取代。獨立地經取代意指(兩個或更多個)取代基可相同或不同。

片語「醫藥上可接受之」在本文中用以係指使用合理的醫學判斷且遵循所有可應用之政府法規能安全且適於投與人類或動物之化合物、材料、組合物、鹽及/或劑型。

術語「鏡像異構過量%」(縮寫為「ee」)應意指主要鏡像異構物%減去次要鏡像異構物%。因此，鏡像異構過量70%對應於形成85%之一種鏡像異構物及15%之另一種鏡像異構物。術語「鏡像異構過量」與術語「光學純度」同義。

式I之化合物可含有一或多個不對稱中心，且因此可以外消旋物及外消旋混合物、單一鏡像異構物、非鏡像異構混合物及個別非鏡像異構物形式存在。本發明意欲涵蓋式I之化合物之所有該等異構形式。

光學異構物及非鏡像異構物之獨立合成或其層析分離可如業內已知藉由適當地修改本文所揭示方法來達成。其絕對立體化學可藉由結晶產物或結晶中間體(若需要，則其可用含有習知絕對構型之不對稱中心之試劑衍生而來)之X-射線晶體學分析來確定。

若需要，則可分離化合物之外消旋混合物以使個別鏡像異構物得到分離。該分離可藉由業內熟知方法來實施，例如使化合物之外消旋混合物與鏡像異構純化合物偶合以形成非鏡像異構混合物，隨後藉

由標準方法(例如分段結晶法或層析法)來分離個別非鏡像異構物。偶合反應通常係使用鏡像異構純的酸或鹼來形成鹽。然後可藉由解離所添加對掌性殘基將非鏡像異構衍生物轉化成純鏡像異構物。化合物之外消旋混合物亦可藉由層析方法利用對掌性固定相直接分開，該等方法為業內熟知。

或者，化合物之任何鏡像異構物均可藉由立體選擇合成法用已知構型的光學純起始材料或試劑藉由業內熟知方法獲得。

本文所述之一些化合物含有烯烴雙鍵，且除非另有說明，否則，其意欲包括E與Z幾何異構物二者。

互變異構物定義為經歷自化合物之一個原子至化合物之另一原子之迅速質子移位之化合物。本文所述之一些化合物可以具有不同的氫連接點之互變異構物形式存在。此一實例可為酮及其烯醇形式，其稱為酮-烯醇互變異構物。個別互變異構物以及其混合物均涵蓋於式I之化合物中。

在通式I之化合物中，原子可呈現其天然同位素豐度，或者可以人工方式使一或多種原子富含具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於主要發現於自然界中之原子質量或質量數的具體同位素。本發明意欲包括結構式I之化合物之所有適宜同位素變體。例如，氫(H)之不同同位素形式包括氕(^1H)、氘(^2H)及氚(^3H)。氕係發現於自然界中之主要氫同位素。富含氕可提供某些治療優點，例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供可用作表徵生物試樣之標準的化合物。氕具有放射性且因此可提供經放射標記之化合物，從而可用作代謝或動力學研究之追蹤劑。結構式I內同位素富集型化合物可在無需過多實驗時藉由彼等熟習此項技術者熟知之習用技術或者藉由類似於彼等闡述於本文反應圖及實例中者之製程使用適當的同位素富集型試劑及/或中間體來製備。

此外，本發明化合物之一些結晶形式可以多晶型存在且因此意欲包括於本發明中。此外，本發明之一些化合物可與水或一般有機溶劑形成溶劑合物。該等溶劑合物涵蓋於本發明之範圍內。

通常較佳者係以鏡像異構純之調配物形式投與本發明化合物。可藉由眾多種習用方法中之任一者來將外消旋混合物分離成其個別鏡像異構物。該等習用方法包括對掌性層析，用對掌性助劑衍生，隨後藉由層析或結晶分離，並對非鏡像異構鹽實施分段結晶。

鹽：

應瞭解，如本文所用，當提及本發明化合物時，其亦欲包括醫藥上可接受之鹽，亦及醫藥上不可接受之鹽(在其用作游離化合物或其醫藥上可接受之鹽之前體或用於其他合成作業中時)。

本發明化合物可以醫藥上可接受之鹽的形式投與。術語「醫藥上可接受之鹽」係指自包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內的醫藥上可接受之無毒鹼或酸製得的鹽。涵蓋於術語「醫藥上可接受之鹽」內的鹼性化合物之鹽係指通常藉由使游離鹼與適宜有機酸或無機酸反應來製備的本發明化合物之無毒鹽。本發明鹼性化合物之代表性鹽包括(但不限於)以下鹽：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苄酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基對胺基苯磺酸鹽、己雷瑣辛鹽(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘酸鹽、碘化物、異硫代羥酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基還原葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽，embonate)、

棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氨酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物及戊酸鹽。此外，倘若本發明化合物帶有酸性部分，則其適宜醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)衍生自無機鹼之鹽，包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及諸如此類。尤佳者係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。源自醫藥上可接受之有機無毒鹼的鹽包括一級胺、二級胺及三級胺、環胺以及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡嗪、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇及諸如此類之鹽。

另外，在本發明化合物中存在羧酸(-COOH)或醇基之情形中，可使用醫藥上可接受之羧酸衍生物之酯(例如甲酯、乙酯或新戊醯基氧基甲酯)或醇之醯基衍生物(例如O-乙醯基、O-新戊醯基、O-苄醯基及O-胺基醯基衍生物)之酯。業內習知用於改良溶解性或水解特性以用作緩釋或前藥調配物之彼等酯及醯基基團係包括在內。

本發明化合物之溶劑合物且具體而言水合物亦包括在本發明內。

效用

本發明化合物係GPR40受體之有效激動劑。化合物及醫藥上可接受之鹽可有效治療由通常係激動劑之GPR40配體調控之疾病。許多該等疾病係於下文進行概述。

一或多種該等疾病可藉由向需要治療之患者投與治療有效量之

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽來治療。另外，本發明化合物可用於製造可用以治療一或多種該等疾病之醫藥：

- (1) 非胰島素依賴性糖尿病(2型糖尿病)；
- (2) 高血糖症；
- (3) 胰島素抗性；
- (4) 代謝症候群；
- (5) 肥胖；
- (6) 高膽固醇血症；
- (7) 高三酸甘油脂血症(富三酸甘油脂脂蛋白之含量升高)；
- (8) 混合性或糖尿病性異常血脂症；
- (9) 低HDL膽固醇；
- (10) 高LDL膽固醇；
- (11) 高阿樸β脂蛋白血症(hyperapo-β-lipoproteinemia)；及
- (12) 動脈粥樣硬化。

該等化合物較佳可用於藉由向需要治療之患者投與治療有效量來治療一或多種以下疾病。該等化合物可用於製造用以治療一或多種該等疾病之醫藥：

- (1) 2型糖尿病，且特定而言為與2型糖尿病相關之高血糖症；
- (2) 代謝症候群；
- (3) 肥胖；及
- (4) 高膽固醇血症。

該等化合物可有效降低糖尿病患者及具有葡萄糖耐受不良及/或處於糖尿病前期病況中之非糖尿病患者中之葡萄糖及脂質。該等化合物可改善通常發生於糖尿病或糖尿病前期患者中之高胰島素血症，其係藉由調控通常發生於該等患者中之血清葡萄糖含量之搖擺來達成。該等化合物亦可有效治療或降低胰島素抗性。該等化合物可有效治療

或預防妊娠性糖尿病。

該等化合物亦可有效治療或預防脂質病症。該等化合物可有效治療或預防糖尿病相關性病症。該等化合物亦可有效治療或預防肥胖相關性病症。

本發明化合物亦可用於改良或恢復 β 細胞功能，從而使得其可用於治療1型糖尿病或用於延遲或防止2型糖尿病患者需要胰島素療法。

本發明亦包括該等化合物之醫藥上可接受之鹽以及包含該等化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。該等化合物可用於治療胰島素抗性、2型糖尿病、高血糖症及與2型糖尿病及胰島素抗性相關之異常血脂症。該等化合物亦可用於治療肥胖。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於製造用以治療人類或其他哺乳動物患者之2型糖尿病之醫藥。

治療2型糖尿病之方法包含向需要治療之患者投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或包含該化合物之醫藥組合物。本文闡述本發明化合物之其他醫學用途。

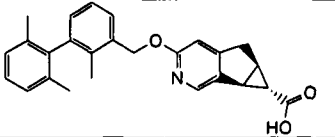
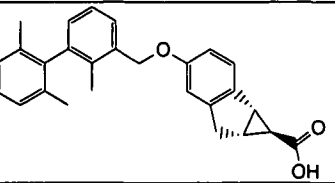
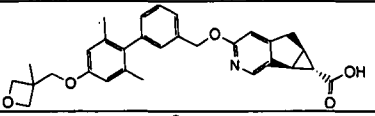
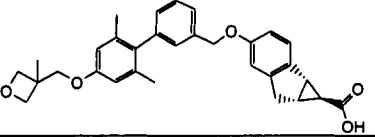
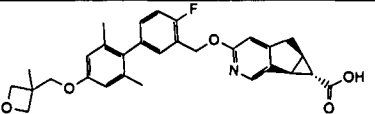
與T係CH、U係CH且V係CH之化合物(例如表A中之化合物B-1、B-2、B-3及B-4)相比，T、U及V中之至少一者係N或N-氧化物之本發明化合物(例如表A中之化合物A-1、A-2、A-3及A-4)在GPR40磷酸肌醇轉換(IP1)分析(+/- 100%人類血清)中具有使固有效能增加(2-20倍)之意外益處。由於其於此分析中之效能增加，故預計本發明化合物在降低之血漿暴露下呈現葡萄糖降低效力，且可需要較低劑量。

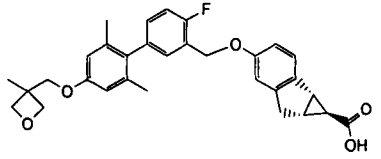
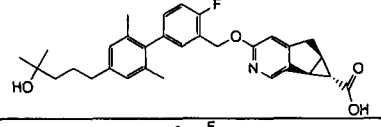
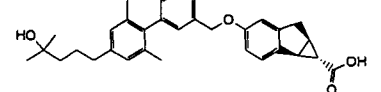
與T係CH、U係CH且V係CH之化合物(例如表A中之化合物B-1及B-3)相比，諸如表A中之化合物A-1及A-3等本發明化合物亦具有降低與離子通道Kv11.1結合(1/5-1/10)之意外益處。此離子通道(亦稱為hERG通道)有時參與致命的心律不整(QTc間隔延長)。偏靶離子通道與離子通道Kv11.1之此結合降低加上中靶GPR40活性增加使得本發明

化合物因將單一氮原子納入分子中而具有改良20-100倍選擇性之意外益處。

另外，與T係CH、U係CH且V係CH之化合物(例如表A中之化合物B-1、B-2、B-3及B-4)相比，T、U及V中之至少一者係N或N-氧化物之本發明化合物(例如表A中之化合物A-1、A-2、A-3及A-4)具有於水性介質(例如pH 7之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液)中及/或生物相關性介質(例如pH 7之FaSSIF (模擬空腹狀態之腸液，Fasted State Simulated Intestinal Fluid))中之溶解度更大(2-5倍)之意外益處。於水性介質及/或FaSSIF中具有較大溶解度可使用習用調配物及調配方法。較大溶解度亦可改良暴露，從而可使劑量較低。

表A

化合物	結構	人類GPR40 IP1， EC50，nM		Kv11.1離子通道 (hERG) Ki, nM	溶解度 pH 7， PBS uM
		+0%人 類血清	+100%人 類血清		
A-1		6	81	40,000	73
B-1		69	322	6000	56
A-2		18	199	Nd	118
B-2		70	816	8600	21
A-3		9	81	40,200	107

B-3		31	286	7800	49
A-4		5	124	7,500	143
B-4		100	348	Nd	66

Nd = 未測定/未測試

如本文所用，術語「糖尿病」包括胰島素依賴性糖尿病(即，IDDM，亦稱為1型糖尿病)及非胰島素依賴性糖尿病(即，NIDDM，亦稱為2型糖尿病)二者。1型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病係絕對缺乏胰島素(調節葡萄糖利用之激素)之結果。2型糖尿病或胰島素獨立性糖尿病(即，非胰島素依賴性糖尿病)通常即使在正常或甚至升高之胰島素含量下亦發生，且似乎係組織無法適當地對胰島素有反應之結果。大多數2型糖尿病患者亦係肥胖的。本發明組合物可用於治療1型及2型糖尿病二者。術語「與肥胖相關之糖尿病」係指由肥胖造成或自肥胖產生之糖尿病。

糖尿病之特徵在於具有大於或等於126 mg/dl之空腹血漿葡萄糖含量。糖尿病個體具有大於或等於126 mg/dl之空腹血漿葡萄糖含量。糖尿病前期個體係罹患糖尿病前期者。糖尿病前期之特徵在於空腹血漿葡萄糖(FPG)含量異常(大於或等於110 mg/dl且小於126 mg/dl)；或葡萄糖耐受不良；或胰島素抗性。糖尿病前期個體係以下個體：具有可導致發生糖尿病之風險增加之異常空腹葡萄糖(空腹血漿葡萄糖(FPG)含量大於或等於110 mg/dl且小於126 mg/dl)；或葡萄糖耐受不良(2小時血漿葡萄糖含量 $\geq$ 140 mg/dl且 $<$ 200 mg/dl)；或胰島素抗性。

糖尿病之治療係指投與本發明化合物或組合來治療糖尿病個

體。治療之一個結果可為具有升高之葡萄糖含量之個體中之葡萄糖含量降低。治療之另一結果可為具有升高之胰島素含量之個體中之胰島素含量降低。治療之另一結果可為具有升高之血漿三酸甘油脂之個體中之血漿三酸甘油脂降低。治療之另一結果係具有高LDL膽固醇含量之個體中之LDL膽固醇降低。治療之另一結果可為具有低HDL膽固醇含量之個體中之HDL膽固醇增加。治療之另一結果係胰島素敏感性增加。治療之另一結果可為具有葡萄糖失耐之個體中之葡萄糖耐受性增強。治療之再一結果可為具有增加之胰島素抗性或升高之胰島素含量之個體中之胰島素抗性降低。糖尿病(具體而言與肥胖相關之糖尿病)之預防係指投與本發明化合物或組合來預防有需要之個體發作糖尿病。需要預防糖尿病之個體係超重或肥胖之糖尿病前期個體。

術語「糖尿病相關性病症」應理解為意指與糖尿病相關、由其造成或自其產生之病症。糖尿病相關性病症之實例包括視網膜損傷、腎臟疾病及神經損傷。

如本文所使用，術語「動脈粥樣硬化」涵蓋在醫學相關領域中實踐之醫師公認及瞭解之血管疾病及病況。動脈粥樣硬化心血管疾病、冠狀動脈心臟病(亦稱為冠狀動脈疾病或缺血性心臟病)、腦血管疾病及周邊血管疾病係動脈粥樣硬化之所有臨床表現且因此由術語「動脈粥樣硬化」及「動脈粥樣硬化疾病」涵蓋。可投與包括治療有效量之抗肥胖藥劑以及治療有效量之抗高血壓藥劑之組合來預防或降低發生或復發(若存在可能性)冠狀動脈心臟病事件、腦血管事件或間歇性跛行之風險。冠狀動脈心臟病事件意欲包括CHD死亡、心肌梗塞(即，心臟病發作)及冠狀動脈血運重建程序。腦血管事件意欲包括缺血性或出血性中風(亦稱為腦血管意外事故)及暫時性腦缺血。間歇性跛行係周邊血管疾病之臨床表現。如本文所使用，術語「動脈粥樣硬化疾病事件」意欲涵蓋冠狀動脈心臟病事件、腦血管事件及間歇性跛

行。先前經歷一或多種非致命性動脈粥樣硬化疾病事件者意欲係彼等對於其而言存在復發此一事件之可能者。術語「動脈粥樣硬化相關性病症」應理解為意指與動脈粥樣硬化相關、由其造成或自其產生之病症。

如本文所使用，術語「高血壓」包括特發性或原發性高血壓，其中原因尚未為人所知或高血壓係由一種以上原因(例如心臟及血管二者中之改變)造成；及繼發性高血壓，其中原因已為人所知。繼發性高血壓之原因包括(但不限於)肥胖；腎臟疾病；激素紊亂；使用某些藥物，例如口服避孕藥、皮質類固醇、環孢素及諸如此類。術語「高血壓」涵蓋收縮壓及舒張壓二者之水準皆升高(≥ 140 mm Hg/ ≥ 90 mm Hg)之高血壓(high blood pressure)，以及僅收縮壓升高至大於或等於140 mm Hg而舒張壓小於90 mm Hg之獨立性收縮性高血壓。正常血壓可定義為收縮壓小於120 mm Hg且舒張壓小於80 mm Hg。高血壓個體係患有高血壓之個體。高血壓前期個體係血壓介於120 mm Hg/80 mm Hg與139 mm Hg/89 mm Hg之間之個體。治療之一個結果係患有高血壓之個體之血壓降低。高血壓之治療係指投與本發明化合物及組合來治療高血壓個體之高血壓。高血壓相關性病症之治療係指投與本發明化合物或組合來治療高血壓相關性病症。高血壓或高血壓相關性病症之預防係指向高血壓前期個體投與本發明之組合來預防高血壓或高血壓相關性病症之發作。本文中之高血壓相關性病症與高血壓相關、由其造成或自其產生。高血壓相關性病症之實例包括(但不限於)：心臟病、心臟衰竭、心臟病發作、腎臟衰竭及中風。

異常血脂症及脂質病症係包括各種病況之脂質代謝病症，該等病況之特徵在於一或多種脂質(即，膽固醇及三酸甘油酯)及/或脂蛋白元(即，脂蛋白元A、B、C及E)及/或脂蛋白(即，由該脂質及該脂蛋白元形成之允許脂質在血液中循環之大分子複合物，例如LDL、VLDL

及IDL)之濃度異常。高血脂症與脂質、LDL及VLDL膽固醇及/或三酸甘油脂之異常高含量相關。異常血脂症之治療係指向血脂異常個體投與本發明之組合。異常血脂症之預防係指向血脂異常前期個體投與本發明之組合。血脂異常前期個體係具有高於正常脂質含量之尚未血脂異常之個體。

術語「異常血脂症相關性病症」及「脂質病症相關性病症」應理解為意指與異常血脂症或脂質病症相關、由其造成或自其產生之病症。異常血脂症相關性病症及脂質病症相關性病症之實例包括(但不限於)：高血脂症、高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症、低高密度脂蛋白(HDL)含量、高血漿低密度脂蛋白(LDL)含量、動脈粥樣硬化及其後遺症、冠狀動脈或頸動脈疾病、心臟病發作及中風。

如本文所使用，術語「肥胖」係身體脂肪過量之病況。肥胖之操作型定義係基於身體質量指數(BMI)，其以體重/以米計身高之平方(kg/m^2)來計算。「肥胖」係指在其他方面健康之個體之身體質量指數(BMI)大於或等於 30 kg/m^2 之病況，或患有至少一種併存病之個體之BMI大於或等於 27 kg/m^2 之病況。術語「肥胖個體」係身體質量指數(BMI)大於或等於 30 kg/m^2 之在其他方面健康之個體，或BMI大於或等於 27 kg/m^2 之患有至少一種併存病之個體。超重個體係有患肥胖風險之個體。「有患肥胖風險之個體」係BMI為 25 kg/m^2 至小於 30 kg/m^2 之在其他方面健康之個體，或BMI為 25 kg/m^2 至小於 27 kg/m^2 之患有至少一種併存病之個體。

與肥胖相關之風險增加在亞洲人中以較低身體質量指數(BMI)發生。在亞洲國家(包括日本)中，「肥胖」係指患有至少一種需要減少體重或可藉由減少體重改良之肥胖誘導性或肥胖相關性併存病之個體之BMI大於或等於 25 kg/m^2 之病況。在亞洲國家(包括日本)中，「肥胖個體」係指患有至少一種需要減少體重或藉由減少體重改良之肥胖

誘導性或肥胖相關性併存病且BMI大於或等於 25 kg/m^2 之個體。在亞太地區中，「有患肥胖風險之個體」係BMI大於 23 kg/m^2 至小於 25 kg/m^2 之個體。

如本文所使用，術語「肥胖」意欲涵蓋所有上述肥胖之定義。

肥胖誘導性或肥胖相關性併存病包括(但不限於)糖尿病、2型非胰島素依賴性糖尿病、與肥胖相關之糖尿病、葡萄糖耐量不良、空腹葡萄糖異常、胰島素抗性症候群、異常血脂症、高血壓、與肥胖相關之高血壓、高尿酸血症、痛風、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心絞痛、睡眠呼吸暫停症候群、皮克韋坎氏症候群(Pickwickian syndrome)、脂肪肝；腦梗塞、腦血栓、短暫性缺血發作、骨科病症、變形性關節炎、腰痛、月經病及不孕症。具體而言，併存病包括：高血壓、高血脂症、異常血脂症、葡萄糖失耐、心血管疾病、睡眠呼吸暫停及其他肥胖相關性病況。

肥胖及肥胖相關性病症之治療係指投與本發明化合物或組合來降低或維持肥胖個體之體重。治療之一個結果可為相對於恰在投與本發明化合物之前的肥胖個體的體重該個體之體重有所降低。治療之另一結果可為防止體重重新恢復先前因飲食、運動或藥物療法而損失之體重。治療之另一結果可為肥胖相關性疾病之發病率及/或嚴重性降低。該治療可適宜地達成個體攝取之食物或卡路里減少，包括總食物攝取減少或飲食之特定組份(例如碳水化合物或脂肪)之攝取減少；及/或營養素吸收之抑制；及/或代謝速率降低之抑制；以及有需要之患者之體重降低。該治療亦可改變代謝速率(例如，增加代謝速率)，而非僅抑制代謝率降低或亦抑制代謝率降低；及/或最小化通常由體重損失引起之代謝抗性。

肥胖及肥胖相關性病症之預防係指投與本發明化合物來降低或維持有患肥胖風險之個體的體重。預防之一個結果可為相對於恰在投

與本發明化合物之前的有患肥胖風險之個體的體重該個體的體重有所降低。預防之另一結果可為防止體重重新恢復先前因飲食、運動或藥物療法而損失之體重。預防之另一結果可為若在有患肥胖風險之個體發作肥胖之前投與治療，則可防止肥胖發生。預防之另一結果可為若在有患肥胖風險之個體發作肥胖之前投與治療，則可降低肥胖相關性病症之發病率及/或嚴重性。此外，若在已肥胖個體中著手治療，則此治療可預防諸如(但不限於)動脈硬化、II型糖尿病、多囊卵巢病、心血管疾病、骨關節炎、皮膚病、高血壓、胰島素抗性、高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症及膽石症等肥胖相關性病症之發生、進展或嚴重性。

本文中之肥胖相關性病症係與肥胖相關、由其造成或自其產生。肥胖相關性病症之實例包括飲食過量及貪食、高血壓、糖尿病、血漿胰島素濃度及胰島素抗性升高、異常血脂症、高血脂症、子宮內膜癌、乳癌、前列腺癌及結腸癌、骨關節炎、阻塞性睡眠呼吸暫停、膽石症、膽石、心臟病、心律異常及心律不整、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、冠狀動脈心臟病、猝死、中風、多囊卵巢病、顱咽管瘤、普威二氏症候群(Prader-Willi Syndrome)、弗勒利希氏症候群(Frohlich's syndrome)、GH缺乏型個體、正常變異矮身材、特納氏症候群(Turner's syndrome)，以及顯示降低之代謝活性或降低之靜態能量消耗值(以總脫脂物質之百分比計)之其他病理學病況，例如，患有急性淋巴胚細胞性白血病之兒童。肥胖相關性病症之其他實例係亦稱為症候群X之代謝症候群、胰島素抗性症候群、性功能障礙及生殖功能障礙(例如男性不孕症、低性腺功能症及女性多毛症)、胃腸活動病症(例如肥胖相關性胃食道逆流症)、呼吸病症(例如肥胖-換氣不足症候群(皮克韋坎氏症候群))、心血管病症、發炎(例如全身性脈管系統發炎)、動脈硬化、高膽固醇血症、高尿酸血症、下背疼痛、膽囊疾

病、痛風及腎癌。本發明化合物亦可用於降低肥胖之次要結果之風險，例如降低左心室肥大之風險。

術語「代謝症候群」（亦稱為症候群X）係在Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH出版號01-3670. E.S. Ford等人，JAMA，第287 (3)卷，2002年1月16日，第356頁至第359頁中定義。簡言之，若一個人具有三種或更多種以下病症：腹部肥胖、高三酸甘油脂血症、低HDL膽固醇、高血壓及高空腹血漿葡萄糖，則將該人定義為具有代謝症候群。該等準則在ATP-III中定義。代謝症候群之治療係指向患有代謝症候群之個體投與本發明之組合。代謝症候群之預防係指向患有兩種定義代謝症候群之病症之個體投與本發明之組合。患有兩種定義代謝症候群之病症之個體係已發生兩種定義代謝症候群之病症但尚未發生三種或更多種定義代謝症候群之病症之個體。

術語「投與(administration of)」及/或「投與(administering a)」化合物應理解意為向需要治療之個體或哺乳動物提供本發明化合物或本發明化合物之前藥。

投與結構式I之化合物以實踐本發明之療法係由向需要該治療或預防之哺乳動物投與有效量之結構式I之化合物實施。根據本發明方法預防性投與之需要係使用熟知之風險因子確定。個別化合物之有效量係在最終分析中由負責該病例之醫師或獸醫確定，但其取決於以下因素：諸如欲治療之正確疾病、患者罹患該疾病及其他疾病或病況之嚴重性、患者可能同時需要之其他藥物及治療之所選投與途徑，及醫師判斷之其他因素。

本發明化合物在該等疾病或病症中之有用性可在文獻中已報導

之動物疾病模型中證實。

投與及劑量範圍

可採用任何適宜投與途徑提供哺乳動物(尤其人類)有效劑量之本發明化合物。例如，可採用經口、經直腸、局部、非經腸、經眼、經肺、經鼻及諸如此類。劑型包括錠劑、口含錠(troches)、分散劑、懸浮液、溶液、膠囊、乳霜、軟膏、氣溶膠及諸如此類。較佳經口投與本發明化合物。

在需要GPR40受體之激動劑活性之病況的治療或預防中，適當劑量通常應為約0.01 mg/kg至500 mg/kg患者體重/天，其可以單一劑量或多劑量投與。較佳地，該劑量將為約0.1 mg/kg/天至約250 mg/kg/天；更佳地為約0.5 mg/kg/天至約100 mg/kg/天。適宜劑量可為約0.01 mg/kg/天至250 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至100 mg/kg/天或約0.1 mg/kg/天至50 mg/kg/天。在此範圍內，該劑量可為0.05 mg/kg/天至0.5 mg/kg/天、0.5 mg/kg/天至5 mg/kg/天或5 mg/kg/天至50 mg/kg/天。對於經口投與而言，該等組合物較佳係以含有1.0 mg至1000 mg活性成份，尤其1.0 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20.0 mg、25.0 mg、50.0 mg、75.0 mg、100.0 mg、150.0 mg、200.0 mg、250.0 mg、300.0 mg、400.0 mg、500.0 mg、600.0 mg、750.0 mg、800.0 mg、900.0 mg及1000.0 mg活性成份之錠劑形式提供，以根據症狀調節投與給欲治療患者之劑量。該等化合物可以每天1至4次之方案投與，較佳地每天投與一次或兩次。

當治療或預防糖尿病及/或高血糖症或高三酸甘油脂血症或其他適用本發明化合物治療之疾病時，當以約0.1 mg/公斤動物體重至約100 mg/公斤動物體重之日劑量、較佳地以單一日劑量或以每日2至6次之分劑量或以緩釋形式投與本發明化合物時，通常可獲得滿意的結果。對於多數大型哺乳動物而言，總日劑量係約1.0 mg至約1000

mg，較佳地約1 mg至約50 mg。在70 kg成年人之情形下，總日劑量通常應為約7 mg至約350 mg。此劑量方案可經調整以提供最佳治療反應。

另外，在需要GPR40受體之激動劑活性之病況的治療或預防中，適當劑量通常應為約0.01 mg/kg患者體重/週至500 mg/kg患者體重/週，其可以單一劑量或多劑量投與。較佳地，該劑量可為約0.1 mg/kg/週至約250 mg/kg/週；更佳地為約0.5 mg/kg/週至約100 mg/kg/週。適宜劑量可為約0.01 mg/kg/週至250 mg/kg/週、約0.05 mg/kg/週至100 mg/kg/週、或約0.1 mg/kg/週至50 mg/kg/週。在此範圍內，該劑量可為0.05 mg/kg/週至0.5 mg/kg/週、0.5 mg/kg/週至5 mg/kg/週或5 mg/kg/週至50 mg/kg/週。對於經口投與而言，該等組合物較佳係以含有1.0 mg至1000 mg活性成份，尤其1.0 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20.0 mg、25.0 mg、50.0 mg、75.0 mg、100.0 mg、150.0 mg、200.0 mg、250.0 mg、300.0 mg、400.0 mg、500.0 mg、600.0 mg、750.0 mg、800.0 mg、900.0 mg及1000.0 mg活性成份之錠劑形式提供，以根據症狀調節投與給欲治療患者之劑量。該等化合物亦可以每週1至4次之方案投與，較佳地每週投與一次或兩次。

當治療或預防糖尿病及/或高血糖症或高三酸甘油脂血症或其他適用本發明化合物治療之疾病時，當以約0.1 mg/公斤動物體重至約100 mg/公斤動物體重之週劑量、較佳地以單一週劑量或以每週2至6次之分劑量或以緩釋形式投與本發明化合物時，通常可獲得滿意的結果。對於多數大型哺乳動物而言，總週劑量係約1.0 mg至約1000 mg，較佳地約1 mg至約50 mg。在70 kg成年人之情形下，總週劑量通常應為約7 mg至約350 mg。此劑量方案可經調節以提供最佳治療反應。

然而，應瞭解，對於任一具體患者而言，特定劑量及給藥頻

率可能會不同且應端視各種因素而定，包括所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、具體病況之嚴重程度及接受治療之主體。

本發明化合物可用於包含(a)該化合物或其醫藥上可接受之鹽及(b)醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物中。本發明化合物可用於包括一或多種其他活性醫藥成份之醫藥組合物中。本發明化合物亦可用於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽係唯一活性成分之醫藥組合物中。

術語「組合物」如在醫藥組合物中意欲涵蓋包含一或多種活性成份及一或多種組成載劑之惰性成份之產物，以及任一可直接或間接由該等成份中之任兩種或更多種之組合、錯合或聚集而產生、或由該等成份中之一或多種之解離而產生、或由該等成份中之一或多種之其他類型反應或相互作用而產生之產物。因此，本發明醫藥組合物涵蓋藉由混合本發明化合物與醫藥上可接受之載劑而製成的任一組合物。

本發明化合物可與亦可用於治療或改善本發明化合物可用於之疾病或病況之其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由其常用途徑及用量與本發明化合物同時或依序投與。在治療患有2型糖尿病、胰島素抗性、肥胖、代謝症候群及伴隨該等疾病之併存病之患者中，通常投與一種以上藥物。本發明化合物通常可投與已採用一或多種針對該等病況之其他藥物之患者。當已經一或多種抗糖尿病化合物(例如二甲雙胍、磺醯脲類及/或PPAR γ 激動劑)治療之患者之血糖含量(glycemic level)對治療之反應不充足時，通常將該等化合物投與該等患者。

當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，較佳者係含有該等其他藥物及本發明化合物之醫藥組合物。然而，組合療法亦包

括本發明化合物及一或多種其他藥物係根據不同重疊時間表投與之療法。本發明亦涵蓋，當與一或多種其他活性成份組合使用時，本發明化合物及其他活性成份可以較每一者單獨使用時更少之劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除本發明化合物外亦含有一或多種其他活性成份之組合物。

可分開投與或在同一醫藥組合物中與本文所述式之化合物組合投與之其他活性成份之實例包括(但不限於)：

(1)其他二肽基肽酶-IV (DPP-4)抑制劑(例如，西他列汀、阿格列汀、利格列汀、維格列汀、沙格列汀、替格列汀(teneligliptin)、歐格列汀(omarigliptin))；

(2)胰島素敏化劑，包括(i) PPAR γ 激動劑，例如格列酮類(例如吡格列酮、AMG 131、MBX2044、米格列酮(mitoglitazone)、洛貝格列酮(lobeglitazone)、IDR-105、羅格列酮及巴格列酮)，及其他PPAR配體，包括(1) PPAR α/γ 雙重激動劑(例如，ZYH2、ZYH1、GFT505、西格列紫(chiglitazar)、莫格列紫(muraglitazar)、阿格列紫(aleglitazar)、索格列紫(sodelglitazar)及那格列紫(naveglitazar))；(2) PPAR α 激動劑，例如非諾貝特酸(fenofibric acid)衍生物(例如，吉非羅齊(gemfibrozil)、氟貝特(clofibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、苯紫貝特(bezafibrate))，(3)選擇性 PPAR γ 調控劑(SPPAR γ M) (例如，彼等揭示於WO 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408及WO 2004/066963中者)；及(4) PPAR γ 部分激動劑；(ii)雙胍，例如二甲雙胍及其醫藥上可接受之鹽，具體而言為鹽酸二甲雙胍，及其延長釋放型調配物，例如Glumetza™、Fortamet™及GlucophageXR™；及(iii)蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑(例如，ISIS-113715及TTP814)；

(3)胰島素或胰島素類似物(例如，地特胰島素(insulin detemir)、

穀賴胰島素(insulin glulisine)、德穀胰島素(insulin degludec)、甘精胰島素(insulin glargine)、賴脯胰島素(insulin lispro)、SBS1000以及胰島素及胰島素類似物之口服及可吸入調配物)；

(4)瘦素及瘦素衍生物及激動劑；

(5)澱粉素及澱粉素類似物(例如，普蘭林肽(pramlintide))；

(6)磺醯脲及非磺醯脲胰島素促泌素(例如，甲苯磺丁脲、格列本脲(glyburide)、格列吡嗪、格列美脲、米格列奈(mitiglinide)、美格替耐(meglitinide)、那格列奈(nateglinide)及瑞格列奈(repaglinide))；

(7) α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol))；

(8)升糖素受體拮抗劑(例如，NOXG15、LY2409021)；

(9)腸促胰液素模擬物，例如GLP-1、GLP-1類似物、衍生物及模擬物；及GLP-1受體激動劑(例如，杜拉魯肽(dulaglutide)、司美魯肽(semaglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、艾塞那肽、利拉魯肽、利西拉來(lixisenatide)、他司魯肽(taspoglutide)、GSK2374697、ADX72231、RG7685、NN9924、ZYOG1、CJC-1131及BIM-51077，包括其鼻內、經皮及一週一次的調配物)，及調酸催素及調酸催素類似物及衍生物；

(10) LDL膽固醇降低劑，例如，(i) HMG-CoA還原酶抑制劑(例如，辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)及羅舒伐他汀(rosuvastatin))，(ii)膽汁酸螯合劑(例如，考來替蘭(colestilan)、考來替德(colestimide)、考來維侖鹽酸鹽(colesevelam hydrochloride)、考來替泊(colestipol)、考來烯胺(cholestyramine)及交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物)，(iii)膽固醇吸收抑制劑(例如，依澤替米貝

(ezetimibe))，及(vi)醯基CoA：膽固醇醯基轉移酶抑制劑(例如，阿伐麥布(avasimibe))；

(11) HDL提升藥物(例如，菸鹼酸(niacin及nicotinic acid)受體激動劑及其延長釋放形式；MK-524A，其係菸鹼酸延長釋放劑與DP-1拮抗劑MK-524之組合)；

(12)抗肥胖化合物；

(13)擬用於發炎病況之藥劑，例如，阿司匹林(aspirin)、非類固醇抗發炎藥物或NSAID、糖皮質激素及選擇性環氧合酶-2 (COX-2)抑制劑；

(14)抗高血壓劑，例如，ACE抑制劑(例如，賴諾普利(lisinopril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、卡托普利(captopril)、喹那普利(quinapril)及坦度普利(tandolapril))、A-II受體阻斷劑(例如，氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、縵沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)及依普羅沙坦(eprosartan))、腎素抑制劑(例如，阿利吉侖(aliskiren))、 β 阻斷劑及鈣通道阻斷劑；

(15)葡萄糖激酶活化劑(GKA)(例如，AZD6370)；

(16) 11 β -羥基類固醇去氫酶1型抑制劑(例如，彼等揭示於美國專利第6,730,690號及LY-2523199中者)；

(17) CETP抑制劑(例如，安塞曲匹(anacetrapib)、伊塞曲匹(evacetrapib)及托塞曲匹(torcetrapib))；

(18)果糖1,6-二磷酸酶之抑制劑(例如，彼等揭示於美國專利第6,054,587號、第6,110,903號、第6,284,748號、第6,399,782號及第6,489,476號中者)。

(19)乙醯基CoA羧化酶-1或2 (ACC1或ACC2)之抑制劑；

(20) AMP活化型蛋白激酶(AMPK)活化劑，例如MB1055、ETC

1002 ;

(21) G蛋白偶聯受體之其他激動劑：(i) GPR-109、(ii) GPR-119 (例如，MBX2982、APD597、GSK1292263、HM47000及PSN821)及 (iii) GPR-40 (例如，TAK875、MR 1704、TUG 469、TUG499、ASP 4178)；

(22) SSTR3拮抗劑(例如，彼等揭示於WO 2009/011836中者)；

(23)神經介素U受體激動劑(例如，彼等揭示於WO 2009/042053中者，包括(但不限於)神經介素S (NMS))；

(24) SCD抑制劑；

(25) GPR-105拮抗劑(例如，彼等揭示於WO 2009/000087中者)；

(26) SGLT 抑制劑 (例如，ASP1941、SGLT-3、依帕列淨 (empagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、坎格列淨(canagliflozin)、BI-10773、PF-04971729、瑞格列淨(remogliflozin)、TS-071、托格列淨(tofogliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)及LX-4211)；

(27)醯基輔酶A之抑制劑：二醯基甘油醯基轉移酶1及2 (DGAT-1及DGAT-2)；

(28)脂肪酸合成酶之抑制劑；

(29)醯基輔酶A之抑制劑：單醯基甘油醯基轉移酶1及2 (MGAT-1及MGAT-2)；

(30) TGR5 受體激動劑 (亦稱作 GPBAR1、BG37、GPCR¹⁹、GPR131及M-BAR)；

(31)迴腸膽汁酸轉運體抑制劑；

(32) PACAP、PACAP模擬物及PACAP受體3激動劑；

(33) PPAR激動劑；

(34) 蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑；

(35) IL-1b抗體(例如，XOMA052及卡那單抗(canakinumab))；

(36) 甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)及其迅速釋放型調配物；

(37) GPR 120激動劑(例如KDT501)。

可與本發明化合物組合投與且可分開投與或在同一醫藥組合物中投與之其他適宜活性成份/醫藥藥劑之實例包括(但不限於)：

(a) 抗糖尿病藥劑，例如(1) PPAR γ 激動劑，例如格列酮(例如環格列酮(ciglitazone)；達格列酮(ciglitazone)；恩格列酮；伊沙列酮(isaglitazone) (MCC-555)；吡格列酮(ACTOS)；羅格列酮(AVANDIA)；曲格列酮；羅格列酮(rivoglitazone)、BRL49653；CLX-0921；5-BTSD、GW-0207、LG-100641、R483及LY-300512及諸如此類，及揭示於WO97/10813、97/27857、97/28115、97/28137、97/27847、03/000685及03/027112中之化合物，及SPPARMS (選擇性PPAR γ 調控劑)，例如T131 (Amgen)、FK614 (Fujisawa)、蔡格列酮及邁特力達森(metaglidase)；(2)雙胍，例如丁雙胍(buformin)；二甲雙胍；及苯乙雙胍及諸如此類；(3)蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑，例如ISIS 113715、A-401674、A-364504、IDD-3、IDD 2846、KP-40046、KR61639、MC52445、MC52453、C7、OC-060062、OC-86839、OC29796、TTP-277BC1，及彼等揭示於WO 04/041799、04/050646、02/26707、02/26743、04/092146、03/048140、04/089918、03/002569、04/065387、04/127570及US 2004/167183中之藥劑；(4)磺醯脲類，例如乙醯苯磺酸環己脲(acetohexamide)；氯磺丙脲(chlorpropamide)；特泌胰(diabinese)；優降糖(glibenclamide)；格列吡嗪；格列本脲；格列美脲；格列齊特(gliclazide)；格列太特(glipentide)；格列喹酮(gliquidone)；格列索脲(glisolamide)；妥拉磺脲(tolazamide)；及甲苯磺丁脲及諸如此類；(5)美格替耐，例如瑞格列奈、米格列奈(GLUFAST)及那格列奈及諸如此類；(6) α 葡萄糖苷水

解酶抑制劑，例如阿卡波糖；脂解素(adiposine)；卡格列波糖(camiglibose)；乙格列酯(emiglitate)；米格列醇；伏格列波糖；普拉米星-Q (pradimicin-Q)；沙巴他汀(salbostatin)；CKD-711；MDL-25,637；MDL-73,945；及MOR 14及諸如此類；(7) α -澱粉酶抑制劑，例如澱粉酶抑肽(tendamistat)、萃他汀(trestatin)及Al-3688及諸如此類；(8)胰島素分泌素，例如利諾格列(linogiride)、那格列奈、米格列奈(GLUFAST)、ID1101 A-4166及諸如此類；(9)脂肪酸氧化抑制劑，例如氯莫克舍(clomoxir)及乙莫克舍(etomoxir)及諸如此類；(10) A2拮抗劑，例如咪格列唑(midaglizole)；伊格列啉(isaglidole)；德格列啉(deriglidole)；咪唑克生(idazoxan)；伊爾克生(earoxan)；及氟洛克生(fluparoxan)及諸如此類；(11)胰島素或胰島素模擬物，例如biota、LP-100、諾和銳(novorapid)、地特胰島素、賴脯胰島素、甘精胰島素、胰島素鋅懸浮液(緩慢型及超慢型)；Lys-Pro胰島素、GLP-1 (17-36)、GLP-1 (73-7) (胰島素促生肽(insulintropin))；GLP-1 (7-36)-NH₂)艾塞那肽/腸促胰島素類似物-4 (Exendin-4)、艾塞那肽LAR、利那魯肽(Linaglutide)、AVE0010、CJC 1131、BIM51077、CS 872、THO318、BAY-694326、GP010、ALBUGON (融合至白蛋白之GLP-1)、HGX-007 (Epac激動劑)、S-23521及揭示於WO 04/022004、WO 04/37859中之化合物及諸如此類；(12)非噻唑啉二酮類，例如JT-501及法格列紫(farglitazar) (GW-2570/GI-262579)及諸如此類；(13) PPAR α/γ 雙重激動劑，例如 AVE 0847、CLX-0940、GW-1536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LBM 642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO 5129、SB 219994、TAK-559、TAK-654、677954 (GlaxoSmithkline)、E-3030 (Eisai)、LY510929 (Lilly)、AK109 (Asahi)、DRF2655 (Dr. Reddy)、DRF8351 (Dr. Reddy)、MC3002 (Maxocore)、TY51501 (ToaEiyo)、法格列紫、那格列紫、莫

格列紫、培格列紫(peliglitazar)、替格列紫(tesaglitazar) (GALIDA)、瑞格列紫(reglitazar) (JT-501)、西格列紫，及彼等揭示於 WO 99/16758、WO 99/19313、WO 99/20614、WO 99/38850、WO 00/23415、WO 00/23417、WO 00/23445、WO 00/50414、WO 01/00579、WO 01/79150、WO 02/062799、WO 03/033481、WO 03/033450、WO 03/033453中者；及(14)胰島素、胰島素模擬物及其他胰島素敏化藥；(15) VPAC2受體激動劑；(16) GLK調控劑，例如 PSN105、RO 281675、RO 274375及彼等揭示於 WO 03/015774、WO 03/000262、WO 03/055482、WO 04/046139、WO 04/045614、WO 04/063179、WO 04/063194、WO 04/050645中者及諸如此類；(17)類視色素調控劑，例如彼等揭示於 WO 03/000249中者；(18) GSK 3 β /GSK 3抑制劑，例如4-[2-(2-溴苯基)-4-(4-氟苯基-1H-咪唑-5-基)吡啶、CT21022、CT20026、CT-98023、SB-216763、SB410111、SB-675236、CP-70949、XD4241及彼等揭示於 WO 03/037869、03/03877、03/037891、03/024447、05/000192、05/019218中之化合物及諸如此類；(19)糖原磷酸化酶(HGLPa)抑制劑，例如 AVE 5688、PSN 357、GPi-879、彼等揭示於 WO 03/037864、WO 03/091213、WO 04/092158、WO 05/013975、WO 05/013981、US 2004/0220229及 JP 2004-196702中者，及諸如此類；(20) ATP消耗促進劑，例如彼等揭示於 WO 03/007990中者；(21) PPAR γ 激動劑與二甲雙胍之固定組合，例如 AVANDAMET；(22) PPAR泛激動劑，例如 GSK 677954；(23) GPR40 (G蛋白偶聯受體40)，亦稱為 SNORF 55，例如 BG 700，及彼等揭示於 WO 04/041266、04/022551、03/099793中者；(24) GPR119 (G蛋白偶聯受體119，亦稱為 RUP3；SNORF 25)，例如 RUP3、HGPRBMY26、PFI 007、SNORF 25；(25)腺苷受體2B拮抗劑，例如 ATL-618、ATl-802、E3080及諸如此類；(26)肉鹼棕櫚醯轉

移酶抑制劑，例如ST 1327及ST 1326及諸如此類；(27)果糖1,6-二磷酸酶抑制劑，例如CS-917、MB7803及諸如此類；(28)升糖素拮抗劑，例如AT77077、BAY 694326、GW 4123X、NN2501及彼等揭示於WO 03/064404、WO 05/00781、US 2004/0209928、US 2004/029943中者，及諸如此類；(30)葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑；(31)磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制劑；(32)丙酮酸去氫酶激酶(PDK)活化劑；(33)RXR激動劑，例如MC1036、CS00018、JNJ 10166806及彼等揭示於WO 04/089916、US 6759546中者，及諸如此類；(34) SGLT抑制劑，例如AVE 2268、KGT 1251、T1095/RWJ 394718；(35) BLX-1002；(36) α 葡萄糖苷酶抑制劑；(37)升糖素受體激動劑；(38)葡萄糖激酶活化劑；(39) GIP-1；(40)胰島素促泌素；(41) GPR-40激動劑，例如TAK-875、5-[4-[[[(1R)-4-[6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基]苯基]異噻唑-3-醇1-氧化物、5-(4-((3-(2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)苯基)苯基)甲氧基)苯基)異、5-(4-((3-(2-甲基-6-(3-羥基丙氧基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)甲氧基)苯基)異噻唑-3-醇1-氧化物及5-[4-[[3-[4-(3-胺基丙氧基)-2,6-二甲基苯基]苯基]甲氧基]苯基]異噻唑-3-醇1-氧化物)，及彼等揭示於WO 11/078371中者。

(b) 抗血脂異常藥劑，例如(1)膽汁酸螯合劑，例如考來烯胺、考來維侖、考來替泊、交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物；Colestid®；LoCholest®；及Questran®及諸如此類；(2) HMG-CoA還原酶抑制劑，例如阿托伐他汀、伊伐他汀(itavastatin)、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞伐他汀(rivastatin)、辛伐他汀、羅舒伐他汀(ZD-4522)及其他他汀類，尤其辛伐他汀；(3) HMG-CoA合成酶抑制劑；(4)膽固醇吸收抑制劑，例如FMVP4 (Forbes Medi-Tech)、KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical)、FM-VA12 (Forbes Medi-Tech)、FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech)、甾烷醇酯、 β -植甾醇、固醇糖

昔，例如替奎安(tiqueside)；及氮環丁酮，例如依澤替米貝，及彼等揭示於WO 04/005247中者，及諸如此類；(5)醯基輔酶A -膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，例如阿伐麥布、伊魯麥布(eflucimibe)、帕替麥布(pactimibe) (KY505)、SMP 797 (Sumitomo)、SM32504 (Sumitomo)，及彼等揭示於WO 03/091216中者，及諸如此類；(6) CETP抑制劑，例如安塞曲匹、JTT 705 (Japan Tobacco)、托塞曲匹、CP 532,632、BAY63-2149 (Bayer)、SC 591、SC 795及諸如此類；(7) 角鯊烯合成酶抑制劑；(8)抗氧化劑，例如普羅布可(probucol)及諸如此類；(9) PPAR α 激動劑，例如苧氯貝特(beclofibrate)、苯紮貝特、環丙貝特、氯貝特、依託貝特(etofibrate)、非諾貝特、吉卡賓(gemcabene)及吉非羅齊、GW 7647、BM 170744 (Kowa)、LY518674 (Lilly)、GW590735 (GlaxoSmithkline)、KRP-101 (Kyorin)、DRF10945 (Dr. R^eddy)、NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche)、ST1929 (Sigma Tau) MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceuticals)、吉卡賓鈣、其他纖維酸衍生物，例如Atromid®、Lopid®及Tricor®，及彼等揭示於US 6,548,538中者，及諸如此類；(10) FXR受體調控劑，例如GW 4064 (GlaxoSmithkline)、SR 103912、QRX401、LN-6691 (Lion Bioscience)，及彼等揭示於WO 02/064125、WO 04/045511中者，及諸如此類；(11) LXR受體調控劑，例如GW 3965 (GlaxoSmithkline)、T9013137 及 XTCO179628 (X-Ceptor Therapeutics/Sanyo)，及彼等揭示於WO 03/031408、WO 03/063796、WO 04/072041中者，及諸如此類；(12)脂蛋白合成抑制劑，例如菸鹼酸；(13) 腎素血管收縮素系統抑制劑；(14) PPAR δ 部分激動劑，例如彼等揭示於WO 03/024395中者；(15)膽汁酸再吸收抑制劑，例如BARI 1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706及諸如此類；及膽汁酸螯合劑，例如考來維侖(WELCHOL/CHOLESTAGEL)、考來替

泊、考來烯胺及交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物，(16) PPAR δ 激動劑，例如 GW 501516 (Ligand, GSK)、GW 590735、GW-0742 (GlaxoSmithkline)、T659 (Amgen/Tularik)、LY934 (Lilly)、NNC610050 (Novo Nordisk) 及彼等揭示於 WO97/28149、WO 01/79197、WO 02/14291、WO 02/46154、WO 02/46176、WO 02/076957、WO 03/016291、WO 03/033493、WO 03/035603、WO 03/072100、WO 03/097607、WO 04/005253、WO 04/007439 及 JP10237049 中者，及諸如此類；(17) 三酸甘油脂合成抑制劑；(18) 微粒體三酸甘油脂轉運蛋白 (MTTP) 抑制劑，例如英普他派 (implitapide)、LAB687、JTT130 (Japan Tobacco)、CP346086 及彼等揭示於 WO 03/072532 中者，及諸如此類；(19) 轉錄調控劑；(20) 角鯊烯環氧酶抑制劑；(21) 低密度脂蛋白 (LDL) 受體誘導物；(22) 血小板聚集抑制劑；(23) 5-LO 或 FLAP 抑制劑；及 (24) 菸鹼酸受體激動劑，包括 HM74A 受體激動劑；(25) PPAR 調控劑，例如彼等揭示於 WO 01/25181、WO 01/79150、WO 02/79162、WO 02/081428、WO 03/016265、WO 03/033453 中者；(26) 菸鹼酸鎂，如 WO 03/039535 中所揭示；(27) 揭示於 WO 03/040114 中之經取代之酸衍生物；(28) 輸注 HDL，例如 LUV/ETC-588 (Pfizer)、APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer)、ETC-642 (Pfizer)、ISIS301012、D4F (Bruin Pharma)、合成性三聚 ApoA1、靶向泡沫細胞之 Bioral Apo A1，及諸如此類；(29) IBAT 抑制劑，例如 BARI143/HMR145A/HMR1453 (Sanofi-Aventis)、PHA384640E (Pfizer)、S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca)、AK105 (Asah Kasei)，及諸如此類；(30) Lp-PLA2 抑制劑，例如 SB480848 (GlaxoSmithkline)、659032 (GlaxoSmithkline)、677116 (GlaxoSmithkline) 及諸如此類；(31) 影響脂質組成之其他藥劑，包括 ETC1001/ESP31015 (Pfizer)、ESP-55016 (Pfizer)、AGI1067

(AtheroGenics)、AC3056 (Amylin)、AZD4619 (AstrZeneca)；及

(c) 抗高血壓藥劑，例如，(1) 利尿劑，例如噻嗪類，包括氯噻酮、氯噻嗪、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、氫氟噻嗪、吲達帕胺(indapamide)及氫氯噻嗪；髓袢利尿劑(loop diuretic)，例如布美他尼(bumetanide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、呋塞米(furosemide)及托拉塞米(torsemide)；鉀離子保留劑，例如阿米洛利(amiloride)及胺苯蝶啶(triamterene)；醛固酮拮抗劑，例如螺內酯、依普利酮(eplerenone)及諸如此類；(2) β -腎上腺素阻斷劑，例如醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、卡替洛爾(carteolol)、卡維地洛(carvedilol)、塞利洛爾(celiprolol)、艾司洛爾(esmolol)、茚諾洛爾(indenolol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、奈必洛爾(nebivolol)、噴布洛爾(penbutolol)、吲哚洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propanolol)、索他洛爾(sotalol)、特他洛爾(tertatolol)、替利洛爾(tilisolol)及噻嗎洛爾(timolol)及諸如此類；(3) 鈣通道阻斷劑，例如胺氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、阿折地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、苜普地爾(bepridil)、西尼地平(cinaldipine)、氯維地平(clevidipine)、地爾硫卓(diltiazem)、依福地平(efonidipine)、非洛地平(felodipine)、戈洛帕米(gallopamil)、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、來米地平(lemildipine)、樂卡地平(lercanidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、馬尼地平(manidipine)、普拉地平(pranidipine)及維拉帕米(verapamil)及諸如此類；(4) 血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑，例如貝那普利(benazepril)、卡托普利、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、

依那普利、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(losinopril)、莫昔普利(moexipril)、喹那普利、喹普利拉(quinaprilat)、雷米普利、培哌普利(perindopril或perindopril)、喹尼普利(quinipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、群多普利(trandolapril)及佐芬普利(zofenopril)及諸如此類；(5) 中性內肽酶抑制劑，例如奧馬曲拉(omapatrilat)、坎沙曲(candoxatril)及埃卡多曲(ecadotril)、法西多曲(fasidotril)、山帕曲拉(sampatrilat)、AVE7688、ER4030及諸如此類；(6) 內皮素拮抗劑，例如特澤辛坦(tezosentan)、A308165及YM62899及諸如此類；(7) 血管舒張劑，例如肼屈嗪(hydralazine)、可樂定(clonidine)、米諾地爾(minoxidil)及菸鹼醇、菸鹼酸或其鹽，及諸如此類；(8) 血管收縮素II受體拮抗劑，例如坎地沙坦、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、普拉沙坦(prazosartan)、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦、縴沙坦及EXP-3137、FI6828K及RNH6270及諸如此類；(9) α/β -腎上腺素阻斷劑，例如尼普地洛(nipradilol)、阿羅洛爾(arotinolol)及胺磺洛爾(amosulalol)及諸如此類；(10) α_1 阻斷劑，例如特拉唑嗪(terazosin)、烏拉地爾(urapidil)、派唑嗪(prazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、曲馬唑嗪(trimazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、萘派地爾(naftopidil)、吲哚拉明(indoramin)、WHIP164及XEN010及諸如此類；(11) α_2 激動劑，例如洛非西定(lofexidine)、噻美尼定(tiamenidine)、莫索尼定(moxonidine)、利美尼定(rilmenidine)及胍那苳(guanabenz)，及諸如此類；(12) 醛固酮抑制劑及諸如此類；(13) 血管生成素-2-結合劑，例如彼等揭示於WO 03/030833中者；及

(d) 抗肥胖藥劑，例如(1) 5HT (血清素)轉運體抑制劑，例如帕羅西汀(paroxetine)、氟西汀(flouxetine)、芬氟拉明(fenfluramine)、氟伏沙明(flvoxamine)、舍曲林(sertraline)及伊米帕明(imipramine)及彼

等揭示於WO 03/00663中者，以及血清素/去甲腎上腺素再吸收抑制劑，例如西布曲明(sibutramine) (MERIDIA/REDUCTIL)及多巴胺吸收抑制劑/正腎上腺素吸收抑制劑，例如鹽酸瑞達法辛(radafaxine hydrochloride)、353162 (GlaxoSmithkline)及諸如此類；(2) NE (正腎上腺素)轉運體抑制劑，例如GW 320659、地昔帕明(desipramine)、他舒普侖(talsupram)及諾米芬新(nomifensine)；(3) CB1 (大麻鹼-1受體)拮抗劑/反向激動劑，例如它拉那班(taranabant)、利莫那班(rimonabant) (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、AVE1625 (Sanofi-Aventis)、BAY 65-2520 (Bayer)、SLV 319 (Solvay)、SLV326 (Solvay)、CP945598 (Pfizer)、E-6776 (Esteve)、O1691 (Organix)，或 G14481 (Organon)、VER24343 (Vernalis)、NESS0327 (薩沙裏大學(Univ of Sassari) /卡利亞裏大學(Univ of Cagliari))，及彼等揭示於以下專利中者：美國專利第4,973,587號、第5,013,837號、第5,081,122號、第5,112,820號、第5,292,736號、第5,532,237號、第5,624,941號、第6,028,084號及第6,509,367號；及WO 96/33159、WO97/29079、WO98/31227、WO 98/33765、WO98/37061、WO98/41519、WO98/43635、WO98/43636、WO99/02499、WO00/10967、WO00/10968、WO 01/09120、WO 01/58869、WO 01/64632、WO 01/64633、WO 01/64634、WO 01/70700、WO 01/96330、WO 02/076949、WO 03/006007、WO 03/007887、WO 03/020217、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027069、WO 03/027076、WO 03/027114、WO 03/037332、WO 03/040107、WO 04/096763、WO 04/111039、WO 04/111033、WO 04/111034、WO 04/111038、WO 04/013120、WO 05/000301、WO 05/016286、WO 05/066126及EP-658546及諸如此類；(4)腦腸肽激動劑/拮抗劑，例如BVT81-97 (BioVitrum)、RC1291

(Rejuvenon)、SRD-04677 (Sumitomo)、未醯基化之腦腸肽(TheraTechnologies)，及彼等揭示於WO 01/87335、WO 02/08250、WO 05/012331中者，及諸如此類；(5) H3 (組織胺H3)拮抗劑/反向激動劑，例如硫丙咪胺(thiopramide)、N-(4-戊烯基)胺甲酸3-(1H-咪唑-4-基)丙酯)、氯苄普特(clobenpropit)、碘酚普特(iodophenpropit)、伊普西凡(imoproxifan)、GT2394 (Gliatech)及A331440，及彼等揭示於WO 02/15905中者；及O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]胺甲酸酯(Kiec-Kononowicz, K.等人，Pharmazie, 55:349-55 (2000))、含六氫吡啶之組織胺H3-受體拮抗劑(Lazewska, D.等人，Pharmazie, 56:927-32 (2001)、二苯基酮衍生物及相關化合物(Sasse, A.等人，Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001))、經取代之N-苯胺甲酸酯(Reidemeister, S.等人，Pharmazie, 55:83-6 (2000))，及普西凡衍生物(Sasse, A.等人，J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000))及組織胺H3受體調控劑，例如彼等揭示與WO 03/024928及WO 03/024929中者；(6)黑色素濃集激素1受體(MCH1R)拮抗劑，例如T-226296 (Takeda)、T71 (Takeda/Amgen)、AMGN-608450、AMGN-503796 (Amgen)、856464 (GlaxoSmithkline)、A224940 (Abbott)、A798 (Abbott)、ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals)、GW803430 (GlaxoSmithkline)、NBI-1A (Neurocrine Biosciences)、NGX-1 (Neurogen)、SNP-7941 (Synaptic)、SNAP9847 (Synaptic)、T-226293 (Schering Plough)、TPI-1361-17 (Saitama Medical School (埼玉醫科大學)/加州大學爾灣分校(University of California Irvine))，及彼等揭示於WO 01/21169、WO 01/82925、WO 01/87834、WO 02/051809、WO 02/06245、WO 02/076929、WO 02/076947、WO 02/04433、WO 02/51809、WO 02/083134、WO 02/094799、WO 03/004027、WO 03/13574、WO 03/15769、WO 03/028641、WO 03/035624、WO

03/033476、WO 03/033480、WO 04/004611、WO 04/004726、WO 04/011438、WO 04/028459、WO 04/034702、WO 04/039764、WO 04/052848、WO 04/087680中者；及日本專利申請案第JP 13226269號、第JP 1437059號、第JP2004315511號及諸如此類；(7) MCH2R (黑色素濃集激素2R)激動劑/拮抗劑；(8) NPY1 (神經肽Y Y1)拮抗劑，例如BMS205749、BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906及GI-264879A；及彼等揭示於美國專利第6,001,836號及WO 96/14307、WO 01/23387、WO 99/51600、WO 01/85690、WO 01/85098、WO 01/85173及WO 01/89528中者；(9) NPY5 (神經肽Y Y5)拮抗劑，例如152,804、S2367 (Shionogi)、E-6999 (Esteve)、GW-569180A、GW-594884A (GlaxoSmithkline)、GW-587081X、GW-548118X；FR 235,208；FR226928、FR 240662、FR252384；1229U91、GI-264879A、CGP71683A、C-75 (Fasgen) LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、S2367 (Shionogi)、JCF-104及H409/22；及彼等揭示於以下專利中之化合物：美國專利第6,140,354號、第6,191,160號、第6,258,837號、第6,313,298號、第6,326,375號、第6,329,395號、第6,335,345號、第6,337,332號、第6,329,395號及第6,340,683號；及EP-01010691、EP-01044970及FR252384；及PCT公開案第WO 97/19682號、第WO 97/20820號、第WO 97/20821號、第WO 97/20822號、第WO 97/20823號、第WO 98/27063號、第WO 00/107409號、第WO 00/185714號、第WO 00/185730號、第WO 00/64880號、第WO 00/68197號、第WO 00/69849號、第WO 01/09120號、第WO 01/14376號、第WO 01/85714號、第WO 01/85730號、第WO 01/07409號、第WO 01/02379號、第WO 01/02379號、第WO 01/23388號、第WO 01/23389號、第WO 01/44201號、第WO 01/62737號、第WO 01/62738號、第WO 01/09120

號、第WO 02/20488號、第WO 02/22592號、第WO 02/48152號、第WO 02/49648、第WO 02/051806號、第WO 02/094789號、第WO 03/009845號、第WO 03/014083號、第WO 03/022849號、第WO 03/028726號、第WO 05/014592號、第WO 05/01493；及Norman等人，J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)；(10)瘦素，例如重組人類瘦素(PEG-OB，Hoffman La Roche)及重組甲硫胺醯基人類瘦素(Amgen)；(11)瘦素衍生物，例如彼等揭示於專利第5,552,524號、第5,552,523號、第5,552,522號、第5,521,283號；及WO 96/23513、WO 96/23514、WO 96/23515、WO 96/23516、WO 96/23517、WO 96/23518、WO 96/23519及WO 96/23520中者；(12)類鴉片拮抗劑，例如納美芬(nalmefene) (Revex®)、3-甲氧基那淬松(naltrexone)、那若松(naloxone)及那淬松；及彼等揭示於WO 00/21509中者；(13)食慾激素拮抗劑，例如SB-334867-A (GlaxoSmithkline)；及彼等揭示於WO 01/96302、01/68609、02/44172、02/51232、02/51838、02/089800、02/090355、03/023561、03/032991、03/037847、04/004733、04/026866、04/041791、04/085403中者，及諸如此類；(14) BRS3 (鈴蟾素受體亞型3)激動劑；(15) CCK-A (膽囊收縮素-A)激動劑，例如AR-R 15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623、PD170292、PD 149164、SR146131、SR125180、布它賓代(butabindide)，及彼等揭示於US 5,739,106中者；(16) CNTF (睫狀神經滋養因子)，例如GI-181771 (Glaxo-SmithKline)；SR146131 (Sanofi Synthelabo)；布它賓代；及PD170,292、PD 149164 (Pfizer)；(17) CNTF 衍生物，例如阿索開(axokine) (Regeneron)；及彼等揭示於WO 94/09134、WO 98/22128及WO 99/43813中者；(18) GHS (生長激素分泌素受體)激動劑，例如NN703、海沙瑞林(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429及L-163,255，及彼等揭示於美國

專利第6358951號、美國專利申請案第2002/049196號及第2002/022637號；及WO 01/56592及WO 02/32888中者；(19) 5HT_{2c} (血清素受體2c) 激動劑，例如APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals)、ATH88651 (Athersys)、ATH88740 (Athersys)、BVT933 (Biovitrum/GSK)、DPCA37215 (BMS)、IK264；LY448100 (Lilly)、PNU 22394；WAY 470 (Wyeth)、WAY629 (Wyeth)、WAY161503 (Biovitrum)、R-1065、VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348；及彼等揭示於美國專利第3,914,250號；及PCT公開案01/66548、02/36596、02/48124、02/10169、02/44152；02/51844、02/40456、02/40457、03/057698、05/000849中者，及諸如此類；(20) Mc_{3r} (黑皮質素3受體)激動劑；(21) Mc_{4r} (黑皮質素4受體)激動劑，例如CHIR86036 (Chiron)、CHIR915 (Chiron)；ME-10142 (Melacure)、ME-10145 (Melacure)、HS-131 (Melacure)、NBI72432 (Neurocrine Biosciences)、NNC 70-619 (Novo Nordisk)、TTP2435 (Transtech)及彼等揭示於以下專利中者：PCT公開案WO 99/64002、00/74679、01/991752、01/0125192、01/52880、01/74844、01/70708、01/70337、01/91752、01/010842、02/059095、02/059107、02/059108、02/059117、02/062766、02/069095、02/12166、02/11715、02/12178、02/15909、02/38544、02/068387、02/068388、02/067869、02/081430、03/06604、03/007949、03/009847、03/009850、03/013509、03/031410、03/094918、04/028453、04/048345、04/050610、04/075823、04/083208、04/089951、05/000339及EP 1460069及US 2005049269及JP2005042839，及諸如此類；(22)單胺再吸收抑制劑，例如西布曲明 (sibutramine) (Meridia®/Reductil®)及其鹽，及彼等揭示於美國專利第4,746,680號、第4,806,570號及第5,436,272號及美國專利公開案第2002/0006964號及WO 01/27068及WO 01/62341中之化合物；(23)血清

素再吸收抑制劑，例如右旋芬氟拉明、氟西汀，及彼等於美國專利第 6,365,633 號及 WO 01/27060 及 WO 01/162341 中者；(24) GLP-1 (升糖素樣肽 1) 激動劑；(25) 妥品美 (Topiramate) (Topimax®)；(26) 植物藥 (phytopharm) 化合物 57 (CP 644,673)；(27) ACC2 (乙醯基-CoA 羧化酶 -2) 抑制劑；(28) β_3 (β 腎上腺素受體 3) 激動劑，例如瑞夫布根 (rafebergren)/AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda)、CL-316,243、SB 418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals) GW 427353 (鹽酸索拉貝隆 (solabegron hydrochloride))、曲卡君 (Trecadrine)、Zeneca D7114、N-5984 (Nisshin Kyorin)、LY-377604 (Lilly)、KT07924 (Kissei)、SR 59119A、及彼等揭示於以下專利中者：美國專利第 5,705,515 號、US 5,451,677；及 WO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526、WO98/32753、WO 01/74782、WO 02/32897、WO 03/014113、WO 03/016276、WO 03/016307、WO 03/024948、WO 03/024953、WO 03/037881、WO 04/108674 及諸如此類；(29) DGAT1 (二醯基甘油醯基轉移酶 1) 抑制劑；(30) DGAT2 (二醯基甘油醯基轉移酶 2) 抑制劑；(31) FAS (脂肪酸合成酶) 抑制劑，例如淺藍菌素 (Cerulenin) 及 C75；(32) PDE (磷酸二酯酶) 抑制劑，例如茶鹼、配妥西菲林 (pentoxifylline)、紮普司托 (zaprinast)、習多芬 (sildenafil)、胺利農 (amrinone)、米利農 (milrinone)、西洛他胺 (cilostamide)、咯利普蘭 (rolipram) 及西洛司特 (cilomilast)，以及彼等闡述於 WO 03/037432、WO 03/037899 中者；(33) 甲狀腺激素 β 激動劑，例如 KB-2611 (KaroBioBMS)，及彼等揭示於 WO 02/15845；及日本專利申請案第 JP 2000256190 號中者；(34) UCP-1 (非偶聯蛋白 1)、2 或 3 活化劑，例如植烷酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苄酸 (TTNPB)，及視黃酸；及

彼等揭示於WO 99/00123中者；(35)醯基動情素，例如油醯基雌酮，其揭示於del Mar-Grasa, M.等人，Obesity Research, 9:202-9 (2001)中；(36)糖皮質激素受體拮抗劑，例如CP472555 (Pfizer)、KB 3305，及彼等揭示於WO 04/000869、WO 04/075864中者，及諸如此類；(37) 11 β HSD-1 (11- β 羥基類固醇去氫酶1型)抑制劑，例如BVT 3498 (AMG 331)、BVT 2733、3-(1-金剛烷基)-4-乙基-5-(乙硫基)-4H-1,2,4-三唑、3-(1-金剛烷基)-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑、3-金剛烷基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-十氫-1,2,4-三唑并[4,3-a][11]輪烯，及彼等揭示於WO 01/90091、01/90090、01/90092、02/072084、04/011410、04/033427、04/041264、04/027047、04/056744、04/065351、04/089415、04/037251之化合物，及諸如此類；(38) SCD-1 (硬脂醯基-CoA去飽和酶-1)抑制劑；(39)二肽基肽酶IV (DPP-4)抑制劑，例如異白胺酸噻唑啉、纈胺酸吡咯啉、西他列汀(佳糖維(Januvia))、沙格列汀、阿格列汀、NVP-DPP728、LAF237(維格列汀)、P93/01、TSL 225、TMC-2A/2B/2C、FE 999011、P9310/K364、VIP 0177、SDZ 274-444、GSK 823093、E 3024、SYR 322、TS021、SSR 162369、GRC 8200、K579、NN7201、CR 14023、PHX 1004、PHX 1149、PT-630、SK-0403；及揭示於以下專利中之化合物：WO 02/083128、WO 02/062764、WO 02/14271、WO 03/000180、WO 03/000181、WO 03/000250、WO 03/002530、WO 03/002531、WO 03/002553、WO 03/002593、WO 03/004498、WO 03/004496、WO 03/005766、WO 03/017936、WO 03/024942、WO 03/024965、WO 03/033524、WO 03/055881、WO 03/057144、WO 03/037327、WO 04/041795、WO 04/071454、WO 04/0214870、WO 04/041273、WO 04/041820、WO 04/050658、WO 04/046106、WO 04/067509、WO 04/048532、WO 04/099185、WO 04/108730、WO 05/009956、WO

04/09806、WO 05/023762、US 2005/043292及EP 1 258 476；(40)脂酶抑制劑，例如四氫利普司他汀(tetrahydrolipstatin) (奧利司他(orlistat)/XENICAL)、ATL962 (Alizyme/Takeda)、GT389255 (Genzyme/Peptimmune)曲拉通(Triton) WR1339、RHC80267、利普司他汀、茶皂素(teasaponin)及磷酸二乙基傘形基酯、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、纈胺內酯(valilactone)、酯艾森(esteracin)、厄比內酯A (ebelactone A)、厄比內酯B及RHC 80267，及彼等揭示於WO 01/77094、WO 04/111004及美國專利第4,598,089號、第4,452,813號、第5,512,565號、第5,391,571號、第5,602,151號、第4,405,644號、第4,189,438號及第4,242,453號中者，及諸如此類；(41)脂肪酸轉運體抑制劑；(42)二羧酸轉運體抑制劑；(43)葡萄糖轉運體抑制劑；及(44)磷酸鹽轉運體抑制劑；(45)減食慾二環化合物，例如1426 (Aventis)及1954 (Aventis)，及揭示於WO 00/18749、WO 01/32638、WO 01/62746、WO 01/62747及WO 03/015769中之化合物；(46)肽YY及PYY 激動劑，例如PYY336 (Nastech/Merck)、AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin)、TM30335/TM30338 (7TM Pharma)、PYY336 (Emisphere Technologies)、聚乙二醇化肽YY3-36、彼等揭示於WO 03/026591、04/089279中者，及諸如此類；(47)脂質代謝調控劑，例如山楂酸(maslinic acid)、高根二醇(erythrodilol)、熊果酸(ursolic acid)、熊果醇(uvaol)、樺木酸、樺腦，及諸如此類，及揭示於WO 03/011267中之化合物；(48)轉錄因子調控劑，例如彼等揭示於WO 03/026576中者；(49) Mc5r (黑皮質素5受體)調控劑，例如彼等揭示於WO 97/19952、WO 00/15826、WO 00/15790、US 20030092041中者，及諸如此類；(50)腦源性神經營養因子(BDNF)，(51) Mc1r (黑皮質素1受體)調控劑，例如LK-184 (Proctor & Gamble)、及諸如此類；(52) 5HT6 拮抗劑，例如BVT74316 (BioVitrum)、BVT5182c

(BioVitrum) 、 E-6795 (Esteve) 、 E-6814 (Esteve) 、 SB399885 (GlaxoSmithkline) 、 SB271046 (GlaxoSmithkline) 、 RO-046790 (Roche) , 及諸如此類 ; (53) 脂肪酸轉運蛋白 4 (FATP4) ; (54) 乙醯基-CoA 羧化酶 (ACC) 抑制劑 , 例如 CP640186 、 CP610431 、 CP640188 (Pfizer) ; (55) C 末端生長激素片段 , 例如 AOD9604 (蒙納許大學 (Monash Univ)/Pharmaceuticals) , 及諸如此類 ; (56) 調酸催素 ; (57) 神經肽 FF 受體拮抗劑 , 例如彼等揭示於 WO 04/083218 中者 , 及諸如此類 ; (58) 澱粉素激動劑 , 例如司木林 (Symlin)/ 普蘭林肽 /AC137 (Amylin) ; (59) 火地亞屬 (Hoodia) 及亞羅漢屬 (trichocaulon) 提取物 ; (60) BVT74713 及其他腸脂質食欲抑制劑 ; (61) 多巴胺激動劑 , 例如丁胺苯丙酮 (bupropion) (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline) ; (62) 唑尼沙胺 (zonisamide) (ZONEGRAN/Dainippon/Elan) , 及諸如此類 ; 及

(e) 適於與本發明化合物組合使用之減食欲藥劑包括 (但不限於) 阿米雷司 (aminorex) 、 胺非氯醛 (amphchloral) 、 安非他命 (amphetamine) 、 苳非他明 (benzphetamine) 、 對氯苯丁胺 (chlorphentermine) 、 氯苳雷司 (clobenzorex) 、 氯福雷司 (cloforex) 、 氯胺雷司 (clominorex) 、 氯特胺 (clortermine) 、 環己異丙甲胺 (cyclexedrine) 、 右旋芬氟拉明 、 右旋安非他命 、 安非拉酮 (diethylpropion) 、 二苳六氫吡啶乙醇 (diphenmethoxidine) 、 N-乙基安非他命 、 芬布酯 (fenbutrazate) 、 芬氟拉明 、 非尼雷司 (fenisorex) 、 芬普雷司 (fenproporex) 、 氟多雷司 (fludorex) 、 氟胺雷司 (fluminorex) 、 糠甲基安非他命 、 左旋苳丙胺 (levamfetamine) 、 左法派酯 (levophacetoperane) 、 馬咧啉 (mazindol) 、 美芬雷司 (mefenorex) 、 甲胺苳丙酮 (metamfepramone) 、 甲基安非他命 、 去甲偽麻黃鹼 (norpseudoephedrine) 、 噴托雷司 (pentorex) 、 苳曲秦 (phendimetrazine) 、 芬美曲秦 (phenmetrazine) 、 苳丁胺 、 苳丙醇胺 、

匹西雷司(picilorex)及西布曲明；及其醫藥上可接受之鹽。尤其適宜類群之減食慾藥劑係鹵代安非他命衍生物，包括對氯苯丁胺、氯福雷司、氯特胺、右旋芬氟拉明、芬氟拉明、匹西雷司及西布曲明；及其醫藥上可接受之鹽。與本發明化合物組合使用之具體鹵代安非他命衍生物包括：芬氟拉明及右旋芬氟拉明及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之特定化合物包括：辛伐他汀、美伐他汀(mevastatin)、依澤替米貝、阿托伐他汀、西他列汀、二甲雙胍、西布曲明，奧利司他、曲蔡先(Qnexa)、妥品美、那淬松、丁胺苯丙酮、苯丁胺及氯沙坦、氯沙坦加氫氯噻嗪。與本發明化合物組合使用之特定CB1拮抗劑/反向激動劑包括：彼等闡述於WO03/077847中者，包括：N-[3-(4-氯苯基)-2(S)-苯基-1(S)-甲基丙基]-2-(4-三氟甲基-2-嘧啶基氧基)-2-甲基丙醯胺、N-[3-(4-氯苯基)-2-(3-氰基苯基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-2-甲基丙醯胺、N-[3-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-吡啶基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-2-甲基丙醯胺及其醫藥上可接受之鹽；以及彼等於WO05/000809中者，其包括以下各項：3-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-亞基}-3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙腈、1-{1-[1-(4-氯苯基)戊基]氮雜環丁-3-基}-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇。3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苄腈、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苄腈、3-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苄腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-氰基苯基)(4-氰基苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苄腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-[(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基)甲基]苄腈及5-((4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)噻吩-3-甲腈，及其醫藥上可接受之鹽；以及：3-

[(S)-(4-氯苯基)(3-((1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二
 唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基)氮雜環丁-1-基)甲基]苄腈、3-[(S)-(4-氯苯
 基)(3-((1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基)氮雜
 環丁-1-基)甲基]苄腈、3-[(S)-(3-((1S)-1-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-
 基)-5-氟苯基]-2-氟-2-甲基丙基)氮雜環丁-1-基)(4-氯苯基)甲基]苄
 腈、3-[(S)-(4-氟基苯基)(3-((1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(5-側氧基-4,5-二氫-
 1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基)氮雜環丁-1-基)甲基]苄腈、3-
 [(S)-(3-((1S)-1-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氟苯基]-2-氟-2-甲基
 丙基)氮雜環丁-1-基)(4-氟基苯基)甲基]苄腈、3-[(S)-(4-氟基苯基)(3-
 ((1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基)氮雜環丁-
 1-基)甲基]苄腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-((1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,2,4-噁二
 唑-3-基)苯基]-2-甲基丙基)氮雜環丁-1-基)甲基]苄腈、3-[(1S)-1-(1-
 ((S)-(4-氟基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-甲基)氮雜環丁-3-基)-
 2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)氮雜環丁-3-基]-
 2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1H-四唑、5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)氮雜
 環丁-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1-甲基-1H-四唑、5-(3-{1-[1-
 (二苯基甲基)氮雜環丁-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-2-甲基-2H-
 四唑、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-
 2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苄腈、3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-
 氟-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苄
 腈、3-[(4-氟基苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基]-
 2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苄腈、3-[(4-氟基苯基)(3-{2-氟-1-[3-
 氟-5-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}氮雜環丁-1-基)甲基]苄
 腈、5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-
 1-基}-(4-氯苯基)甲基]苯基}-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、3-[(1S)-1-(1-((S)-
 (4-氯苯基)[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基)氮雜

環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-氟基苯基)[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-氟基苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-氟基苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氟基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苄腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氟基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苄腈、3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-氟基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-氟基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}氮雜環丁-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苄腈、5-[3-((S)-(4-氟基苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、5-[3-((S)-(4-氟基苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、4-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮雜環丁-1-基}[3-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}-苄腈，及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之特定NPY5拮抗劑包括：3-側氧基-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[異苯并呋喃-1(3H),4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺、3-側氧基-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)螺-[異苯并呋喃-1(3H),4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺、N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺-[異苯并呋喃-1(3H),4'-六氫吡啶]-1'-甲醯胺、反式-3'-側氧基-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[環己烷-1,1'(3'H)-異苯并呋喃]-4-甲醯胺、反式-3'-側氧基-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[環己烷-1,1'(3'H)-異苯并呋喃]-4-甲醯胺、反式-3-側氧基-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮雜異-苯并呋

喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺[5-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-側氧基螺[5-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-側氧基螺[7-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-3-側氧基-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-側氧基螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-3-側氧基-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺、反式-3-側氧基-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮雜異苯并呋喃-1(3H),1'-環己烷]-4'-甲醯胺，及其醫藥上可接受之鹽及酯。

與本發明化合物組合使用之特定ACC-1/2抑制劑包括：1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；新戊酸(5-{1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-側氧基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-6-基}-2H-四唑-2-基)甲酯；5-{1'-[(8-環丙基-4-甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-側氧基螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-6-基}菸鹼酸；1'-(8-甲氧基-4-嗎啉-4-基-2-萘甲醯基)-6-(1H-四唑-5-基)螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；及1'-[(4-乙氧基-8-乙基喹啉-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[吡啶-2,4'-六氫吡啶]-4-酮；及其醫藥上可接受之鹽及酯。

與本發明化合物組合使用之特定MCH1R拮抗劑化合物包括：1-{4-[(1-乙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮、4-[(4-氟苄基)氧基]-1-{4-[(1-異丙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮、1-[4-(氮雜環丁-3-基氧基)苯基]-4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-2(1H)-酮、4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-乙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮、4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-丙基氮雜環丁-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1H)-酮及4-[(5-氯吡啶-2-基)

甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-乙基氮雜環丁-2-基]甲氧基}苯基)吡啶-2(1H)-酮，或其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之特定DP-IV抑制劑係選自佳糖維、7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪。具體而言，式I之化合物有利地與7-[(3R)-3-胺基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁醯基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪及其醫藥上可接受之鹽組合。

與本發明化合物組合使用之特定H3 (組織胺H3)拮抗劑/反向激動劑包括：彼等闡述於WO05/077905中者，包括：3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[2,3-d]-嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、2-乙基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2,5-二甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-甲基-5-三氟甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-5-甲氧基-2-甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-5-氟-2-甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-7-氟-2-甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲氧基-2-甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-8-氟-2-甲基-4(3H)-喹啉酮、3-{4-[(1-環戊基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基六氫吡啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、3-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、

6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮、2,5-二甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹啉酮、2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]苯基}-5-三氟甲基-4(3H)-喹啉酮、5-氟-2-甲基-3-{4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹啉酮、6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-六氫吡啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹啉酮、5-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹啉酮、7-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹啉酮、2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基六氫吡啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、5-氟-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹啉酮、2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮、6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹啉酮、6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹啉酮，及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之特定CCK1R激動劑包括：3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡嗪基)-1-萘甲酸；3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡嗪基)-1-萘甲酸；3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡嗪基)-1-萘甲酸；3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡嗪基)-1-萘甲酸；及3-(4-{[1-(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛(benzodioxin)-6-基)-2-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]羰基}-1-六氫吡嗪基)-1-萘甲酸；及其醫藥上可接受之鹽。

與本發明化合物組合使用之特定MC4R激動劑包括：1) (5S)-1'-

{[(3R,4R)-1-第三-丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)六氫吡啶-4-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]；2) (5R)-1'-{[(3R,4R)-1-第三-丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)-六氫吡啶-4-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]；3) 2-(1'-{[(3S,4R)-1-第三-丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯啶-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]-5-基)-2-甲基丙腈；4) 1'-{[(3S,4R)-1-第三-丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯啶-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]；5) N-[(3R,4R)-3-({3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-1'H,5H-螺[呋喃并-[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]-1'-基}羰基)-4-(2,4-二氟苯基)-環戊基]-N-甲基四氫-2H-吡喃-4-胺；6) 2-[3-氯-1'-({(1R,2R)-2-(2,4-二氟苯基)-4-[甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基]-環戊基}-羰基)-2-甲基-5H-螺[呋喃并[3,4-b]吡啶-7,4'-六氫吡啶]-5-基]-2-甲基-丙烷-腈；及其醫藥上可接受之鹽。

適宜神經激肽-1 (NK-1)受體拮抗劑可有利地與本發明AMP-激酶活化劑一起使用。業內充分闡述用於本發明中之NK-1受體拮抗劑。用於本發明中之特定神經激肽-1受體拮抗劑包括：(±)-(2R3R,2S3S)-N-{[2-環丙氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基]甲基}-2-苯基六氫吡啶-3-胺；2-(R)-(1-(R)-(3,5-雙(三氟甲基)-苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-側氧基-1H,4H-1,2,4-三唑并)甲基)嗎啉；阿瑞吡坦(aprepitant)；CJ17493；GW597599；GW679769；R673；RO67319；R1124；R1204；SSR146977；SSR240600；T-2328；及T2763；或其醫藥上可接受之鹽。

上述組合不僅包括本發明化合物與另一種化合物之組合，且亦包括其與另兩種或兩種以上活性化合物之組合。非限制性實例包括化

合物與兩種或更多種選自以下各項之活性化合物之組合：雙胍類、磺醯脲類、HMG-CoA還原酶抑制劑、PPAR γ 激動劑、DPP-4抑制劑、抗肥胖化合物及抗高血壓藥劑。

本發明亦提供治療或預防G蛋白偶聯受體40 (GPR40)介導之疾病之方法，該方法包含向需要該治療或有發生GPR40介導之疾病之風險之患者投與一定量之GPR40激動劑及一定量之一或多種活性成份，從而使得該等藥劑一起達成有效緩解。

在本發明之另一態樣中，提供包含GPR40激動劑及一或多種活性成份以及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

因此，根據本發明之另一態樣，提供GPR40激動劑及一或多種活性成份之用途，其用於製造用以治療或預防GPR40介導之疾病之醫藥。在本發明之另一或替代態樣中，因此提供包含GPR40激動劑及一或多種活性成份作為組合製劑之產品，以同時、分開或依序用於治療或預防GPR40介導之疾病。此一組合製劑可呈(例如)雙包裝形式。

應瞭解，本發明化合物可與有效治療糖尿病、肥胖、高血壓、代謝症候群、異常血脂症、癌症、動脈粥樣硬化及其相關病症之另一醫藥藥劑組合用於治療或預防該病症。

本發明亦提供治療或預防糖尿病、肥胖、高血壓、代謝症候群、異常血脂症、癌症、動脈粥樣硬化及其相關病症之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與一定量之本發明化合物及一定量之有效治療該病症之另一醫藥藥劑，從而使得該等藥劑一起達成有效緩解。

本發明亦提供治療或預防糖尿病、肥胖、高血壓、代謝症候群、異常血脂症、癌症、動脈粥樣硬化及其相關病症之方法，該方法包含向需要該治療之患者投與一定量之本發明化合物及一定量之可用於治療該具體病況之另一醫藥藥劑，從而使得該等藥劑一起達成有效緩解。

術語「治療有效量」意指將使組織、系統、動物或人類發出研究者、獸醫、醫學醫生或其他臨床醫師正尋求的生物或醫學反應之結構式I之化合物的量，其包括所治療病症之症狀之減輕。本發明之新穎治療方法係用於熟習此項技術者已知之病症。術語「哺乳動物」包括人類及諸如狗及貓等伴侶動物。

結構式I之化合物與另一活性成份之重量比可變化且應取決於各成份之有效劑量。通常，應使用每一種成份之有效劑量。因此，例如，當式I之化合物與DPIV抑制劑組合時，式I之化合物與DPIV抑制劑之重量比通常應在約1000:1至約1:1000、較佳地約200:1至約1:200範圍內。式I之化合物與其他活性成份之組合通常亦應在上述範圍內，但在每一情形下，應使用各活性成份之有效劑量。

本發明化合物之合成方法：

以下反應圖及實例闡釋可用於合成本發明闡述之結構式I之化合物之方法。提供該等反應圖及實例來闡釋本發明且不應將該等反應圖及實例視為以任何方式限制本發明。除非另有指示，否則所有取代基皆如上所定義。有機合成文獻中已知之若干種基於合成轉移之策略可用於製備結構式I之化合物。本發明之範圍係由隨附申請專利範圍來界定。

可根據以下實例之程序使用適當材料來製備本發明化合物。然而，不應認為各實例中所闡釋之化合物構成本發明之唯一類別。該等實例另外闡釋關於本發明化合物製備之詳情。熟習此項技術者可容易地瞭解，可使用保護基團以及以下製備程序之條件及過程之已知變化形式來製備該等化合物。亦應瞭解，每當諸如酮酸或酮酸酯等化學試劑不可自市面購得時，此一化學試劑可易於遵循文獻中闡述之眾多方法中之一種來製備。除非另有說明，否則所有溫度皆係攝氏度。藉由電噴射離子-質譜(ESMS)或大氣壓化學離子化質譜(APCI)來量測質譜

(MS)。

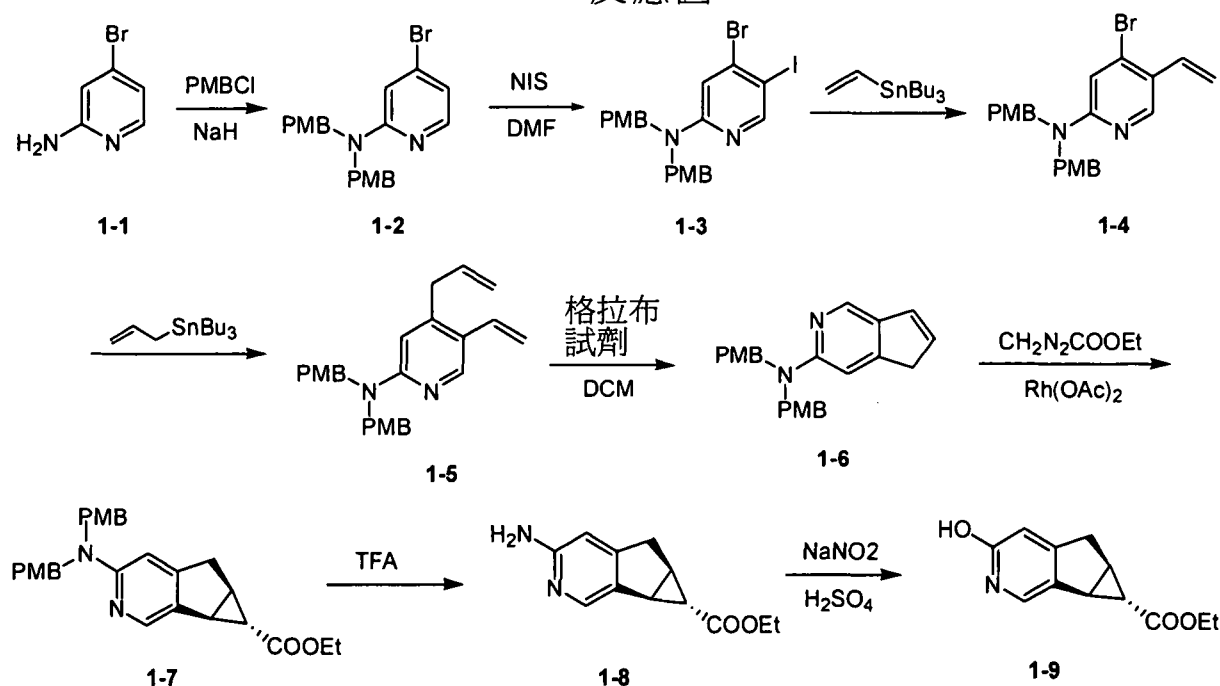
縮寫之列表

Ac係乙醯基；AcO係乙醯氧基；Alk矽烷基；APCI係大氣壓化學離子化；aq或aq.係水溶液；Ar係芳基；Boc係第三-丁氧基羰基；Br係寬峰；*t*-BuOK係第三丁醇鉀；℃係攝氏度；Cbz係苄氧基羰基；CH₂Cl₂係二氯甲烷；CO係一氧化碳；conc或conc.係經濃縮的；d係雙峰；DAST係(二乙基胺基)三氟化硫；DIAD係偶氮二甲酸二異丙酯；DCM係二氯甲烷；DIPEA係*N,N*-二異丙基乙胺；DMAP係4-二甲基胺基吡啶；DMF係*N,N*-二甲基甲醯胺；DMSO係二甲亞砜；dppf係1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵；ESI係電噴射離子化；EA或EtOAc係乙酸乙酯；Et係乙基；EtMgBr係乙基溴化鎂；EtOH係乙醇；g係克；h或hr或hrs係小時；HPLC係高效液相層析；HOAc或AcOH係乙酸；kg係公斤；KOH係氫氧化鉀；KOAc係乙酸鉀；L係公升；LC-MS係液相層析-質譜；LDA係二異丙基醯胺鋰；LiOH係氫氧化鋰；m係多重峰；*m*-CPBA、MCPBA或*m*CPBA係間氯過氧苯酸；mL係毫升；min或mins係分鐘；mol係莫耳；mmol係毫莫耳；mg係毫克；MeMgBr係甲基溴化鎂；MeOH係甲醇；MgSO₄係硫酸鎂；MS係質譜；MsCl或Ms-Cl係甲烷磺醯氯；N係正常；Na(AcO)₃BH係三乙醯氧基硼氫化鈉；NaHMDS係六甲基二矽烷胺化鈉；NaOH係氫氧化鈉；Na₂SO₄係硫酸鈉；NH₄OAc係乙酸銨；NBS係*N*-溴琥珀醯胺；NIS係*N*-碘代琥珀醯胺；NMO係4-甲基嗎啉*N*-氧化物；NMP係1-甲基-2-吡咯啉酮；NMR係核磁共振光譜；PE係石油醚；PG係保護基團；P(Cy)₃係三環己基膦；Pd₂(dba)₃係叁(二苄亞基丙酮)二鈀(0)；Pd[P(*t*-Bu)₃]₂矽雙(三-第三-丁基膦)鈀(0)；Pd(dppf)Cl₂係[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯-鈀(II)；PMB係對甲氧基苄基；PMBCl係對甲氧基苄基氯；prep係製備型；prep. TLC或prep-TLC或prep TLC係製備型薄層層析；RBF係圓底

燒瓶；RCM係閉環複分解反應；rt或r.t.或RT係室溫；s係單峰；SFC係超臨界流體層析；s-phos係2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯；t係三重峰；TBTU係四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)脲鎘；TEA係三乙胺；THF係四氫呋喃；Ti(OiPr)₄係異丙醇鈦；TFA係三氟乙酸；TLC係薄層層析；TMSCl係三甲基氯矽烷；TsCl或TosCl係對甲苯磺醯氯；TsOH係對甲苯磺酸，且xphos係2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯。

用於製備本發明化合物之若干種方法闡釋於以下反應圖及實例中。起始材料可自市面購得或藉由文獻中之已知程序或如所闡釋製得。本發明另外提供製備如上所定義之結構式I之化合物之製程。在某些情形下，可改變上述反應圖之實施順序以促進反應或避免不需要之反應產物。以下實例僅係出於闡釋目的而提供且不應視為對本發明具有限制性。除非另有說明，否則所有溫度皆係攝氏度。

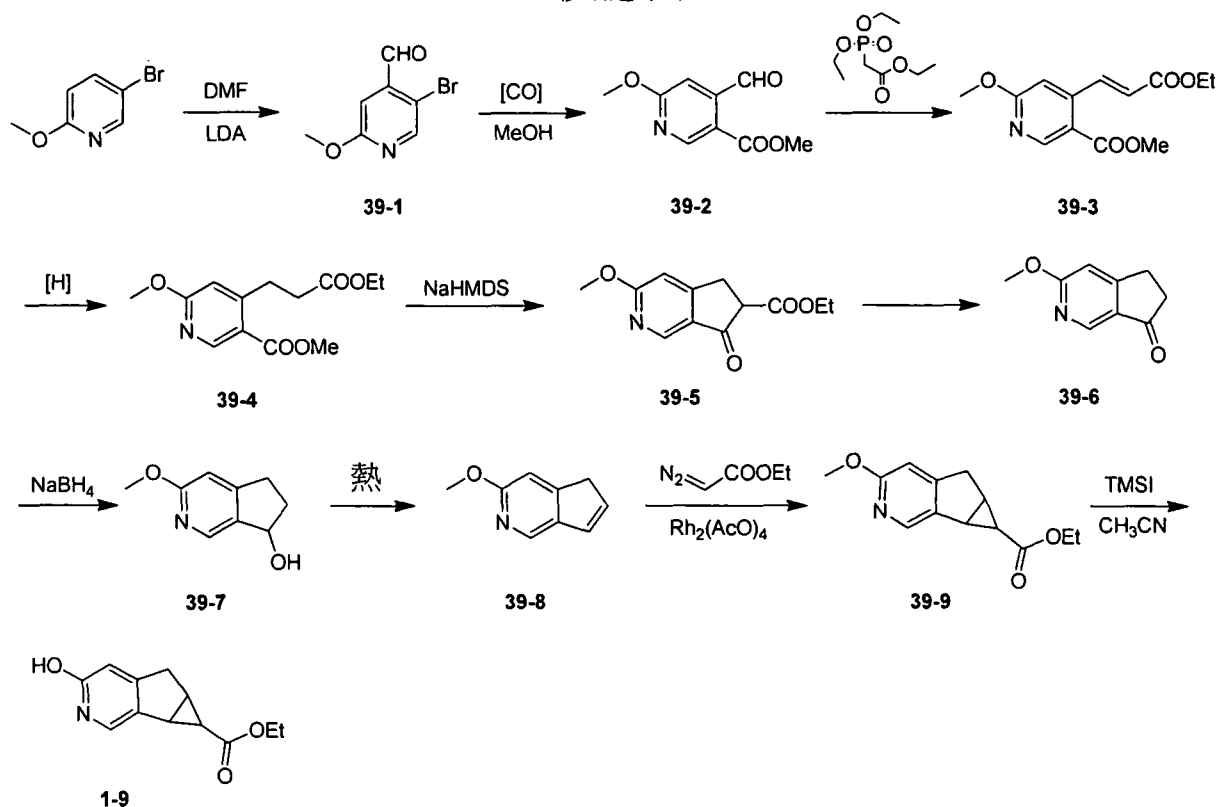
反應圖1



如反應圖1中所概述，藉由在強鹼存在下使(1-1)與PMB-Cl反應，由雙-對甲氧基苄基(PMB)對2-氨基-4-溴吡啶(1-1)中之胺基進行保護，從而得到(1-2)。使經保護吡啶基衍生物(1-2)與N-碘代琥珀醯亞

胺(NIS)反應，從而得到5-碘代吡啶(**1-3**)。在利用乙烯基-錫試劑之溫
和鈴木(Suzuki)反應條件下，使碘代衍生物(**1-3**)轉化成5-乙烯基吡啶
(**1-4**)。在更劇烈的鈴木反應條件下，使(**1-4**)與三丁基-3-丙烯基錫反
應，從而得到4-烯丙基，5-乙烯基吡啶基化合物(**1-5**)。在利用格拉布
觸媒(Grubbs catalyst)之閉環複分解(RCM)條件下，使(**1-5**)轉化成氮
雜-茛衍生物(**1-6**)。在銻觸媒存在下，(**1-6**)中之雙鍵與重氮乙酸乙酯
反應，得到氮雜-三環衍生物(**1-7**)。移除(**1-7**)中之PMB保護基團，且
隨後進行重氮化/水解，得到目標羧基-氮雜-三環化合物(**1-9**)。

反應圖2。

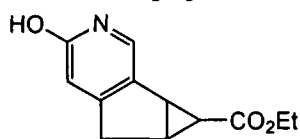


反應圖2中概述製備化合物**1-9**之替代方法。用LDA鋰化2-甲氧基-5-溴吡啶，並用DMF驟冷，從而得到醛**39-1**。使於MeOH中之化合物**39-1**與Pd(dppf)Cl₂在CO氣氛下反應，從而得到酯**39-2**。對**39-2**中之醛進行同系化，得到乙烯基酯**39-3**。對**39-3**中之雙鍵進行氫化，得到吡啶基-丙酸二酯**39-4**。用六甲基二矽烷胺化鈉處理**39-4**，得到氮雜-二氫茚酮**39-6**。對**39-6**中之酮進行還原，隨後進行脫去，得到氮雜-茚

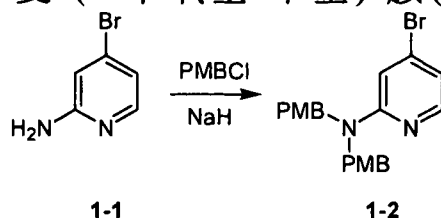
39-8。用重氮乙酸乙酯處理39-8，得到稠合環丙基衍生物39-9。隨後使39-9與三甲基碘矽烷反應，得到化合物1-9。

參考實例1-9

4-羥基-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茛-1-甲酸乙酯(1-9)

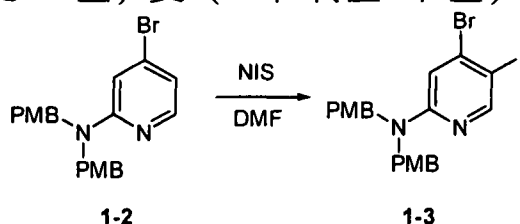


步驟A：(4-溴-吡啶-2-基)-雙-(4-甲氧基-苄基)-胺(1-2)



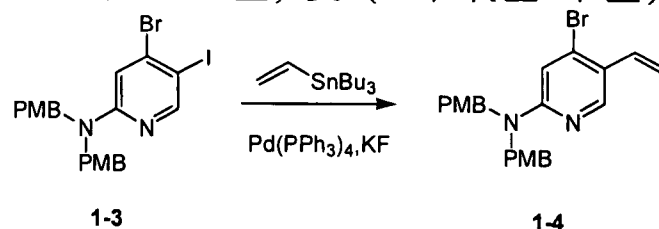
在0℃下向氫化鈉(60%，在油中，93 g, 2.32 mol)於DMF (1.8 L)中之懸浮液中緩慢添加於DMF (500 mL)中之化合物1-1 (100 g, 0.58 mol)。然後，將所得混合物在室溫及N₂保護下攪拌0.5 h。將PMBCl (227 g, 1.45 mol)添加至上述混合物中，並將溫度保持介於0-10℃之間。在添加後，將混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物小心傾倒入冰水中，並收集所得固體沈澱，過濾，並用PE (150 mL × 3)洗滌。濃縮濾液，從而得到化合物1-2。MS (ESI) m / e (M+H⁺)：414.1/416.1。

步驟B：(4-溴-5-碘-吡啶-2-基)-雙-(4-甲氧基-苄基)-胺(1-3)



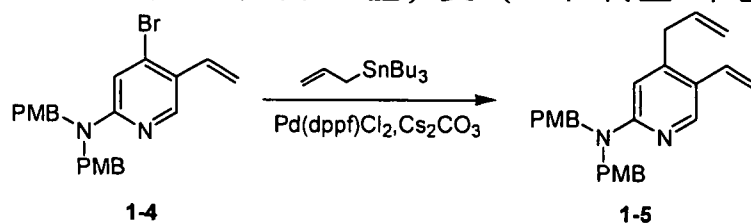
向化合物1-2 (140 g, 0.34 mol)於DMF (2.8 L)中之經攪拌溶液中逐份添加NIS (115 g, 0.51 mmol)。然後，將所得混合物加熱至40℃並攪拌24 h。冷卻混合物，將其傾倒入冰水中，且不斷攪拌。收集所得經沈澱固體，過濾，並用PE (100 mL × 3)洗滌。在真空中濃縮濾液，從而得到化合物1-3。MS (ESI) m / e (M+H⁺)：540,541 (M+H⁺)。

步驟C：(4-溴-5-乙基基-吡啶-2-基)-雙-(4-甲氧基-苄基)-胺(1-4)



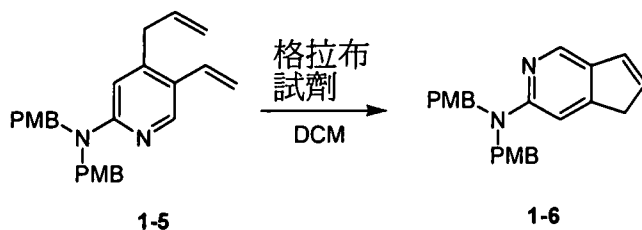
向化合物**1-3** (144 g, 267 mmol)於甲苯(2 L)中之經攪拌溶液中添加三丁基(乙基基)錫(85 g, 267 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15.4 g, 13.4 mmol)及KF (31 g, 534 mmol)。將所得混合物在N₂下加熱至回流並保持18 h。冷卻混合物，添加KF (300 mL, 2 mol/L)，並將混合物攪拌20分鐘。然後，過濾該混合物並分離濾液。收集有機層並在真空中蒸發，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(PE:EA = 20:1)來純化該粗製產物，從而得到化合物**1-4**。MS (ESI) *m* / *e* (M+H⁺) : 439.8/441.8。

步驟D：(4-烯丙基-5-乙基基-吡啶-2-基)-雙-(4-甲氧基-苄基)-胺(1-5)



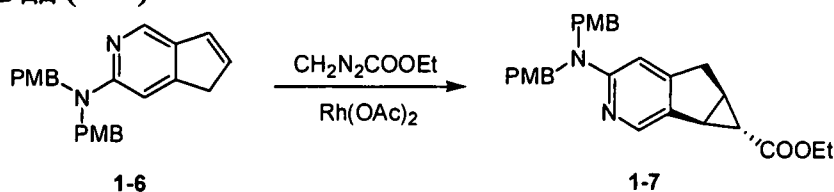
向化合物**1-4** (90 g, 205 mmol)於THF (2 L)中之經攪拌溶液中添加Cs₂CO₃ (134 g, 410 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.5 g, 10.3 mmol)及烯丙基三丁基錫(136 g, 410 mmol)。然後，將所得混合物在N₂下加熱至回流並保持18 h。冷卻混合物，添加KF (300 mL, 2 mol/L)，並將混合物攪拌20 min。過濾混合物並分離濾液。收集有機層並在真空中蒸發，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(PE:EA=30:1)來純化該粗製產物，從而得到化合物**1-5**。MS (ESI) *m* / *e* (M+H⁺) : 440.1。

步驟E：雙-(4-甲氧基-苄基)-(5H-[2]吡啶-3-基)-胺(1-6)



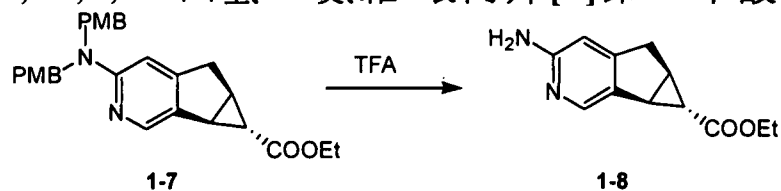
向化合物**1-5** (55 g, 138 mmol)於DCM (700 mL)中之經攪拌溶液中一次性添加格拉布試劑(II) (3.5 g, 4.14 mmol)。將所得混合物在N₂下及回流下加熱3 h。然後，冷卻混合物，且其直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 373.2。

步驟F：**4-[雙-(4-甲氧基-苄基)-胺基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]-茚-1-甲酸乙酯(1-7)**



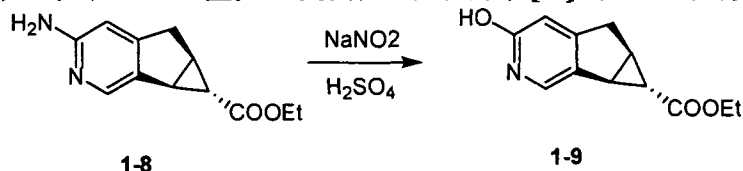
向粗製**1-6** (52 g, 138 mmol)於DCM (0.7 L)中之經攪拌溶液中一次性添加Rh(OAc)₂ (1.6 g, 6.9 mmol)。將混合物攪拌15 min，然後經3 h將重氮乙酸乙酯(126 g, 1.1 mol)在溫和回流條件下緩慢添加至混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。在真空中蒸發混合物，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(PE:EA=10:1)來純化該粗製產物，從而得到反式異構混合物**1-7**。藉由對掌性管柱層析(SFC拆分條件：儀器：Thar 200；管柱：AD 250 mm × 50 mm，10 μm；流動相：A超臨界CO₂，B EtOH (0.05% NH₃·H₂O)，A/B=60/40，200mL/min；管柱溫度：38℃；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60℃；蒸發器溫度：20℃；調整器溫度：25℃；波長：220nm)分離反式異構混合物**1-7**，從而得到期望之鏡像異構物**1-7**。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 459.1。

步驟G：**4-胺基-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸乙酯(1-8)**



向化合物**1-7** (19 g, 41.4 mmol)於DCM (130 mL)中之經攪拌溶液中一次性添加TFA (130 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中蒸發混合物，從而得到化合物**1-8**，其直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 219.1。

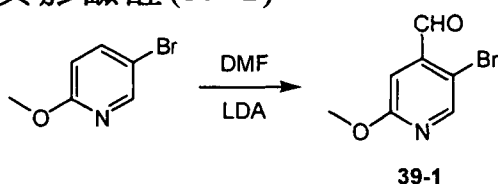
步驟H: 4-羥基-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸乙酯(**1-9**)



在0℃下向化合物**1-8** (23 g, 粗製)於H₂SO₄ (200 mL, 15%)中之經攪拌溶液中以若干份添加NaNO₂ (14.4 g, 209 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。用2N NaOH將混合物鹼化至pH=5-6，然後，添加NaHCO₃水溶液以將濾液調節至pH=7。然後，用DCM (300 mL × 3)萃取懸浮液，用鹽水洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由在矽膠上管柱層析(DCM/MeOH = 50/1至20/1)來純化所得殘餘物，從而得到**1-9**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 220 ($M+H^+$)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 12.52 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 (dd, 2H, $J=7.2$ Hz及14.4 Hz), 3.18 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz及12.0 Hz), 2.94 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 2.77 (dd, 1H, $J=2.4$ Hz及6.4 Hz), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 4H)。

製備參考化合物**1-9**之替代方法

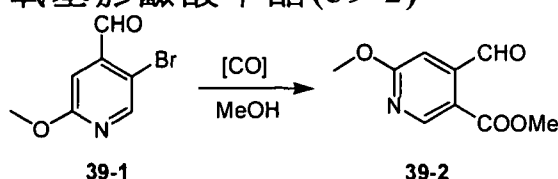
步驟A: (5-溴-2-甲氧基異菸鹼醛(**39-1**))



在N₂氣氛及-78℃下向異丙胺(63 g, 642 mmol)於無水THF (500 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M, 在己烷中, 256 mL, 642 mmol)，並將混合物攪拌30 min。向反應混合物中添加5-溴-2-甲氧基

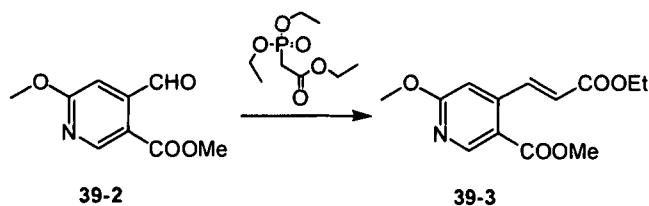
吡啶(100 g, 535 mmol)於100 mL THF中之溶液。將反應混合物在-78℃下攪拌1 h，且然後添加DMF (50 ml, 642 mmol)。在攪拌30 min後，用水將反應混合物驟冷，並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，將其經Na₂SO₄乾燥。在過濾及濃縮後，藉由矽膠管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脫)純化殘餘物，從而得到固體**39-1**。MS(ESI) m/e (M+H⁺): 216.0/218.0。

步驟B：4-甲醯基-6-甲氧基菸鹼酸甲酯(**39-2**)



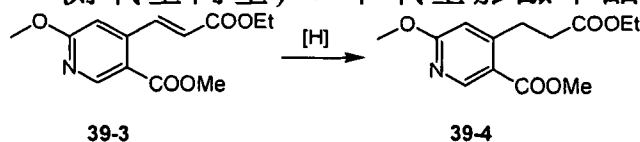
向化合物**39-1** (30 g, 139 mmol)及Et₃N (27 g, 280 mmol)於100 mL 甲醇中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (10.5 g, 139 mmol)。將所得混合物在CO (50 Psi)及70℃下攪拌12小時。在冷卻後，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=3:1洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到固體**39-2**。MS(ESI) m/e (M+H⁺): 196.0。

步驟C：(E)-4-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-6-甲氧基菸鹼酸甲酯(**39-3**)



在室溫下向NaH (5.6 g, 139 mmol)於200 mL THF中之溶液中添加2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯(31 g, 137 mmol)。將所得混合物攪拌1小時，且然後添加**39-2** (22.5 g, 116 mmol)，並將反應混合物攪拌1 h。然後，將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用鹽水洗滌有機層並經Na₂SO₄乾燥。在濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯= 10:1洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到**39-3**。MS(ESI) m/e (M+H⁺): 266.1。

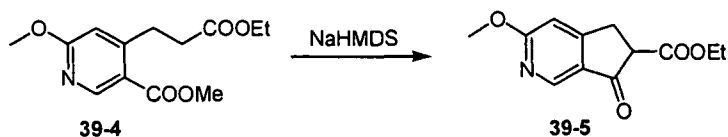
步驟D：4-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)-6-甲氧基菸鹼甲酯(39-4)



向**39-3** (24 g, 91 mmol)於MeOH (100 ml)中之溶液中添加Pd/C (2 g)。將混合物在H₂氣氛(30 psi)及室溫下攪拌2.5小時。在過濾後，濃縮濾液，從而得到粗製化合物**39-4**，其不經純化即用於下一步驟中。

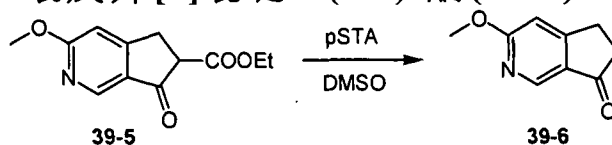
MS(ESI) m/e (M+H⁺) : 268.1。

步驟E：3-甲氧基-7-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-6-甲酸乙酯(39-5)



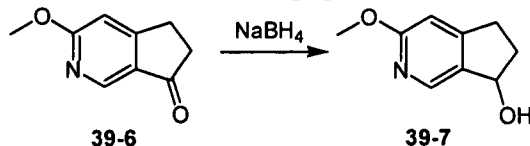
在-78℃下向**39-4** (18.8 g, 71 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加NaHMDS (141 ml, 141 mmol)，並將所得混合物在此溫度下攪拌2 h。用水驟冷反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，並將其經Na₂SO₄乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脫)來純化殘餘物，從而得到**39-5**。MS(ESI) m/e (M+H⁺) : 236.1。

步驟F：3-甲氧基-5H-環戊并[c]吡啶-7(6H)-酮(39-6)



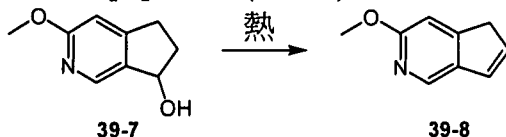
向化合物**39-5** (12 g, 51 mmol)於DMSO/H₂O (15 mL/1 mL)中之溶液中添加p-TsOH (1 g)。將所得混合物加熱至150℃並保持2小時。在冷卻後，用水驟冷反應物並用乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，並將其經Na₂SO₄乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析來純化所得殘餘物，從而得到**39-6**。MS(ESI) m/e (M+H⁺) : 164.1。

步驟G：3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-7-醇(39-7)



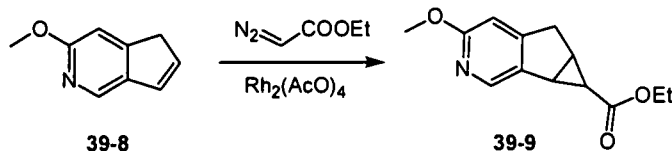
在0℃下向**39-6** (8 g, 48 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (1.8 g, 48 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。用水驟冷反應物，並用乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，並將其經Na₂SO₄乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=2:1洗脫)來純化殘餘物，從而得到**39-7**。MS(ESI) m/e (M+H⁺): 166.1。

步驟H：3-甲氧基-5H-環戊并[c]吡啶(39-8)



向**39-7** (7 g, 42.4 mmol)及MgSO₄ (11.6 g, 84.8mmol)於100 mL甲苯中之溶液中添加1-甲磺醯基-4-甲基-苯(0.73 g, 4.24 mmol)。將所得混合物加熱至110℃並保持2小時。在冷卻至室溫後，用水驟冷反應物，並用乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，並將其經Na₂SO₄乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到**39-8**。MS(ESI) m/e (M+H⁺): 148.1。

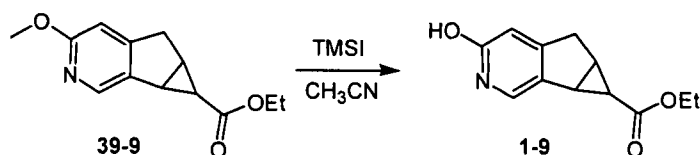
步驟I：3-甲氧基-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(39-9)



向**39-8** (1.6 g, 10.7 mmol)於無水DCM (30 mL)中之混合物之溶液中添加Rh₂(OAc)₄ (0.5 g, 1.07 mmol)。然後，藉助注射幫浦經8小時添加重氮乙酸乙酯(2.5 g, 21.4 mmol)於無水DCM (10 mL)中之溶液。在

添加後，用水驟冷反應物，並用DCM將水層萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，並將其經 Na_2SO_4 乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯=5:1洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到**39-9**。MS(ESI) m/e ($M+H^+$): 234.1。

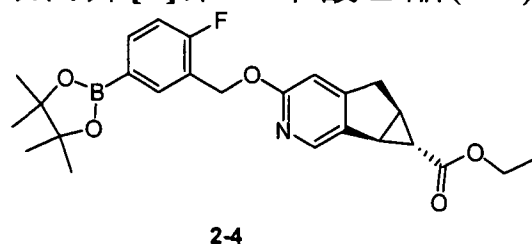
步驟J: **3-羥基-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(1-9)**



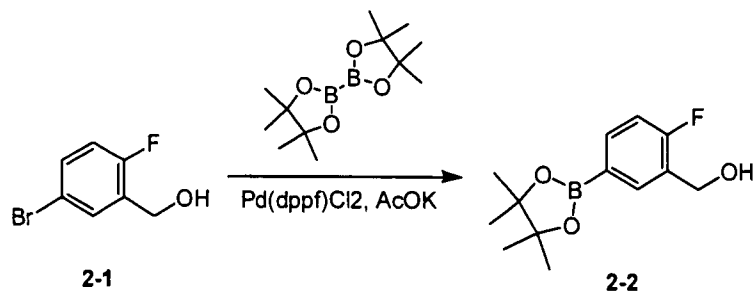
向**39-9** (0.2 g, 0.86 mmol)及NaI (0.17 g, 1.12mmol)於10 mL CH_3CN 中之溶液中添加TMSI (0.47 g, 4.29 mmol)，並將所得混合物回流2小時。在冷卻至室溫後，用水驟冷反應物，並用乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，並將其經 Na_2SO_4 乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用DCM: MeOH=30:1洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到化合物**1-9**。MS(ESI) m/e ($M+H^+$): 220.1。

參考實例2-4

4-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苄基氧基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茛-1-甲酸乙酯(2-4)

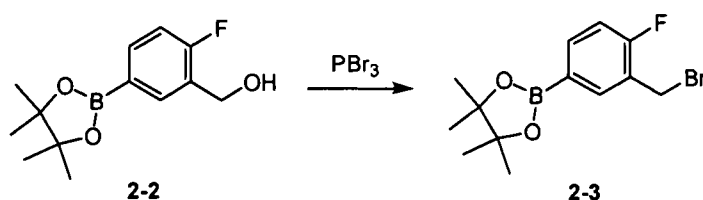


步驟A: **[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苄基]-甲醇(2-2)**



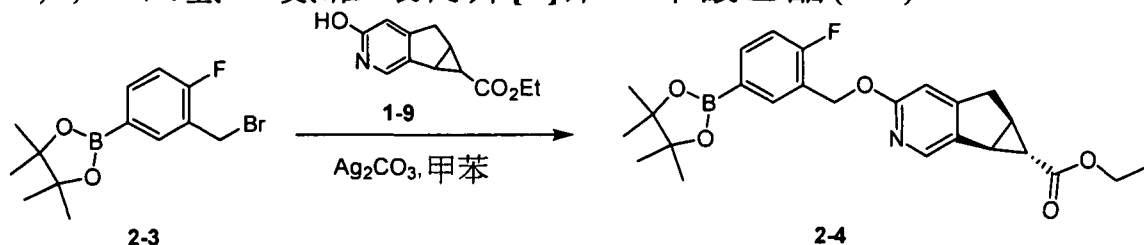
向化合物**2-1** (25 g, 120 mmol)於二噁烷(400 mL)中之經攪拌溶液中添加雙(頻哪醇合)二硼(45 g, 180 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.4 g, 6.0 mmol)及KOAc (23.5 g, 240 mmol)。將所得混合物在N₂下加熱至110℃過夜。然後，濃縮混合物，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(PE:EA=20:1)來純化，從而得到化合物**2-2**。MS (ESI) m/z: 253 (M+H⁺)。

步驟B：2-(3-溴甲基-4-氟-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉(**2-3**)



在0℃下向化合物**2-2** (7 g, 28 mmol)於THF (80 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加PBr₃ (7.6 g, 28 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。將H₂O (50 mL)添加至混合物中，並用EtOAc (50 mL × 3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經乾燥Na₂SO₄，並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(PE:EA=20:1)來純化該粗製產物，從而得到化合物**2-3**。MS (ESI) m/z: 315, 316 (M+H⁺)。

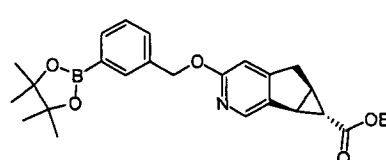
步驟C：4-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苄基氧基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸乙酯(**2-4**)



向化合物**2-3** (863 mg, 2.74 mmol)及**1-9** (500 mg, 2.28 mmol)於甲苯(35 mL)中之經攪拌溶液中一次性添加Ag₂CO₃ (1.30 g, 4.56 mmol)。在N₂保護下將所得混合物加熱至110℃並過夜。TLC顯示化合物**2-3**已被消耗。過濾混合物，濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上

管柱層析(PE:EA=5:1)來純化該粗製產物，從而得到**2-4**。MS (ESI) m/z : 454 ($M+H^+$)。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.72 (t, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J=2.8$ Hz), 6.61 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H, $J=2.0$ Hz及7.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz及12.0 Hz), 2.98 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 2.88 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.33 (s, 12H), 1.26-1.23 (m, 4H)。

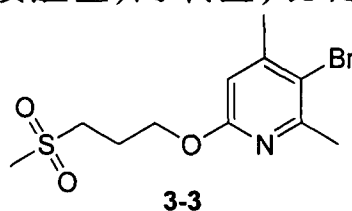
參考實例**2-5**係以與參考實例**2-4**類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料來製備。

參考實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
2-5		435	(5aR,6S,6aS)-3-(((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯	436.1

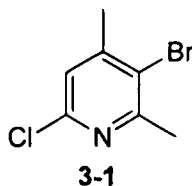
參考實例2-5： 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.61 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H, $J=2.0$ Hz及7.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz及12.0 Hz), 2.98 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 2.88 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.26-1.23 (m, 4H)。

參考實例3-3

3-溴-2,4-二甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶(3-3)

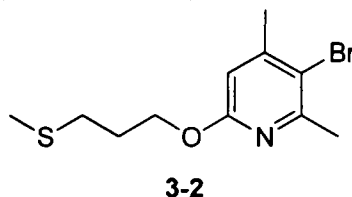


步驟A：3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶(3-1)



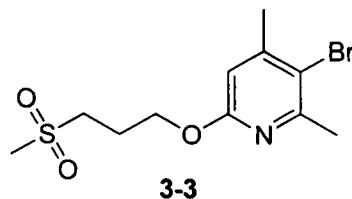
經30 min向冷卻至-5℃之2-胺基-5-溴-4,6-二甲基吡啶(5.03 g, 25 mmol)於濃HCl (30 mL)中之混合物中逐滴添加亞硝酸鈉(5.18 g, 75 mmol)於水(20 mL)中之溶液，同時使反應溫度維持於-5℃與5℃之間。在完成添加後，將反應物攪拌1 h。然後，移除冷卻浴，並使反應物升溫至室溫，並攪拌24 h。然後，將反應物傾倒入冰中，並添加5N NaOH以將所得混合物之pH調節至pH 7。用EtOAc將混合物萃取三次。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上利用PE:EA=20:1實施急驟層析來純化所得殘餘物，從而得到3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 222.0/220.0。

步驟B：3-溴-2,4-二甲基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)吡啶(3-2)



將3-甲基磺醯基-丙-1-醇(212 mg, 2.0 mmol)及3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶(440 mg, 2.0 mmol)及t-BuOK (250 mg, 2.2 mmol)於無水THF中之混合物加熱至回流並保持2 h。用水及EtOAc分配混合物，然後分離水層及有機層，並用EtOAc將水溶液萃取兩次。濃縮合併之有機層，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟層析來純化該殘餘物，從而得到3-溴-2,4-二甲基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)吡啶。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 292.0/290.0。

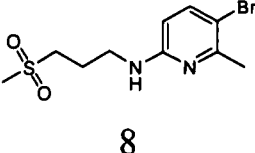
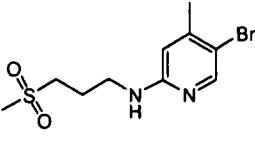
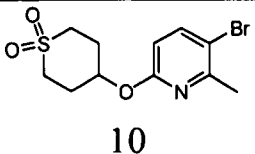
步驟C：3-溴-2,4-二甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶(3-3)



向於冰浴中冷卻之3-溴-2,4-二甲基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)吡啶 (378 mg, 1.3 mmol)於無水DCM (12 mL)中之溶液中添加MCPBA (580 mg, 2.86 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌2 h。然後，用NaHSO₃水溶液驟冷反應物。分離DCM層，用Na₂CO₃ (水溶液)、水及鹽水洗滌，且然後濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟層析來純化該殘餘物，從而得到3-溴-2,4-二甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 324.0/222.0。¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz): δ6.59 (s, 1H), 4.36 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 2H)。

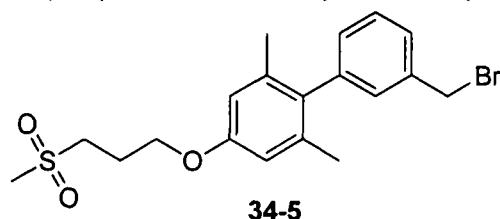
使用適當的可自市面購得之起始材料以與參考實例3類似之方式來製備參考實例4 - 10：

參考實例	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
4	308.2	5-溴-4-甲基-2-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶	308.0/310.0
5	334.2	3-溴-6-(1,1-二側氧基-六氫-116-噻喃-4-基氧基)-2,4-二甲基-吡啶	334.2/336.2
6	320.2	5-溴-2-(1,1-二側氧基-六氫-116-噻喃-4-基氧基)-4-甲基-吡啶	320.2/322.2
7	308.2	3-溴-6-(3-甲硫磺醯基-丙氧基)-2-甲基-吡啶	308.0/310.0

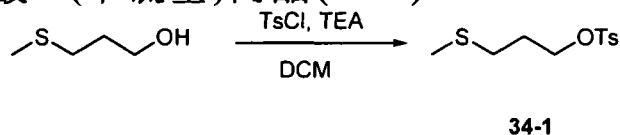
 8	307.2	(5-溴-6-甲基-吡啶-2-基)-(3-甲磺酰基-丙基)-胺	307.0/309.0
 9	307.2	(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-(3-甲磺酰基-丙基)-胺	307.0/309.0
 10	320.2	3-溴-6-(1,1-二側氧基-六氫-1H-吡啶-4-基氧基)-2-甲基-吡啶	320.0/322.0

參考實例11 (化合物34-5)

3'-(溴甲基)-2,6-二甲基-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)-1,1'-聯苯(34-5)



步驟A：4-甲基苯磺酸3-(甲硫基)丙酯(34-1)



在0℃下向3-(甲硫基)丙-1-醇(50 g, 0.47 mol)及TEA (95 g, 0.94 mol)於DCM (500 mL)中之溶液中逐份添加TsCl (90 g, 0.47 mol)。在完成添加後，使反應混合物緩慢升溫至室溫，並在此溫度下攪拌16 h。然後，用1N HCl驟冷反應物以將pH調節至pH 7-8，並用乙酸乙酯將混合物萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空中濃縮，從而得到殘餘物。藉由在二氧化矽上層析(石油醚:乙酸乙酯5/1)來純化殘餘物，從而得到化合物**34-1**。

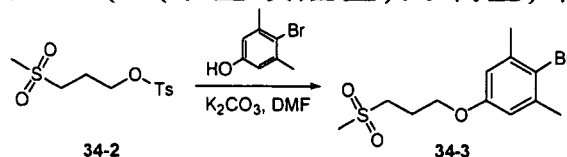
步驟B：4-甲基苯磺酸3-(甲磺酰基)丙酯(34-2)



向利用冰浴冷卻之**34-1** (35 g, 135 mmol)於無水DCM (400 mL)中

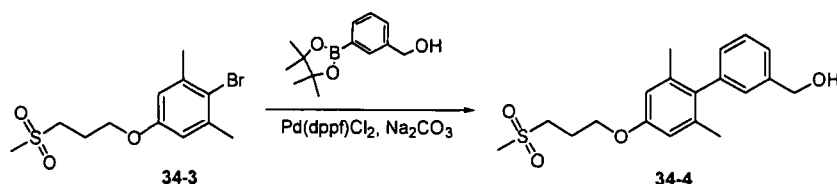
之溶液中逐份添加MCPBA (46.5 g, 270 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌1 h，且然後使其升溫至室溫，並攪拌20 h。藉由添加NaHSO₃水溶液驟冷反應物，並分別用Na₂CO₃ (水溶液)、水及鹽水洗滌DCM層，並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上層析(石油醚:乙酸乙酯 = 3/1)來純化該殘餘物，從而得到化合物**34-2**。

步驟C：**2-溴-1,3-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)苯(34-3)**



向化合物**34-2** (32.1 g, 110 mmol)於DMF (300 mL)中之溶液中添加4-溴-3,5-二甲基酚(20.1 g, 100 mmol)及K₂CO₃ (16.5 g, 120 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌18小時。然後，添加水，並用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，乾燥並濃縮，從而得到殘餘物。藉由在矽膠上層析(石油醚:乙酸乙酯 = 3/1)來純化殘餘物，從而得到化合物**34-3**。MS (ESI) m/z(M+H)⁺: 321.0/323.0。

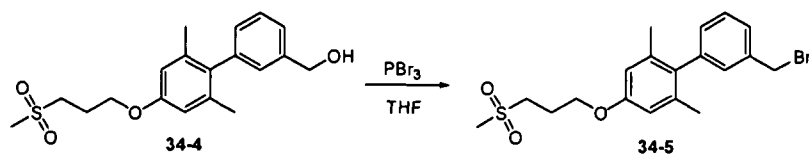
步驟D：**(2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲醇(34-4)**



在氮氣氛下向化合物**34-3** (10 g, 31.1 mmol)、(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯基)甲醇(7.64 g, 32.6 mmol)及K₃PO₄ (15.7 g, 77.9 mmol)於THF/H₂O (120/ 30 mL)共溶劑中之混合物中添加Pd(dppf)₂Cl₂ (1.27 g, 1.56 mmol)。將所得混合物加熱至回流並保持16 h。在冷卻至室溫後，藉助Celite™墊過濾混合物，並用乙酸乙酯將濾液萃取兩次。用水洗滌合併之有機層，乾燥並在真空中濃縮，從而獲得殘餘物，藉由在矽膠上管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 3/1)來純化該

殘餘物，從而得到化合物**34-4**。MS (ESI) $m/z(M+H)^+$: 349.1。

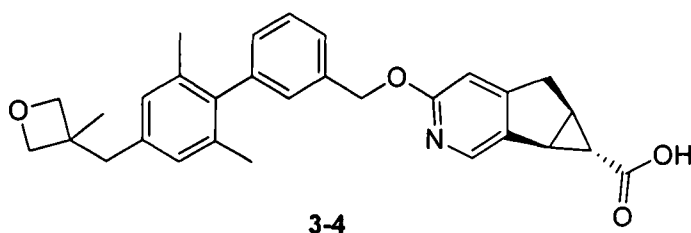
步驟E：3'-(溴甲基)-2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-1,1'-聯苯
(**34-5**)



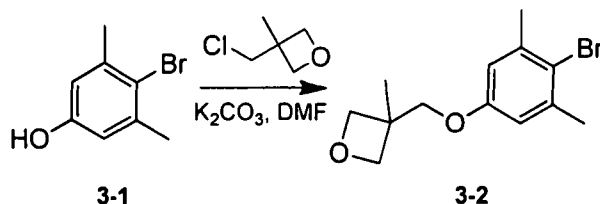
向冰冷卻之粗製化合物**34-4** (20 g, 73 mmol)於無水THF (300 mL)中之溶液中逐滴添加PBr₃ (6.8 g, 25.2 mmol)。並將反應溶液在0℃下攪拌1 h，然後使混合物升溫至20℃，並攪拌16 h。然後，用水驟冷混合物，將其添加至NaHCO₃飽和水溶液中，以將混合物中和至pH 7。分離有機層，用水、鹽水洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液，從而得到殘餘物，藉由矽膠層析(PE/EA = 5/1)來純化該殘餘物，從而得到**34-5**。MS (ESI) $m / e (M+H^+)$: 341.1/343.1。

實例1 (化合物3-4)

(5aR,6S,6aS)-3-((2',6'-二甲基-4'-((3-甲基氧環丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**3-4**)



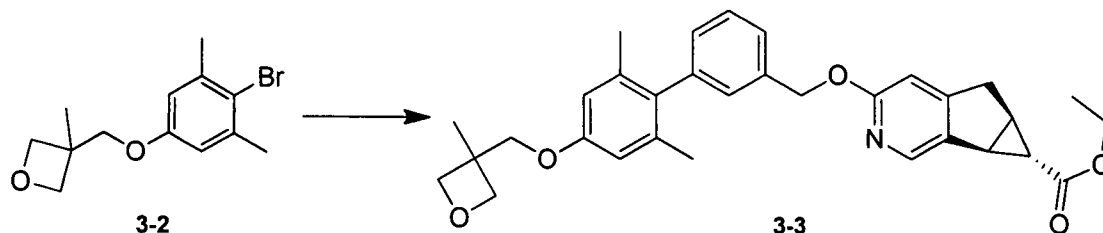
步驟A：3-((4-溴-3,5-二甲基苯氧基)甲基)-3-甲基氧環丁烷(**3-2**)



將化合物**3-1** (1 g, 5.0 mmol)、3-(氯甲基)-3-甲基氧環丁烷(1.2 g, 9.95 mmol)及K₂CO₃ (2.74 g, 19.9 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液加熱至100℃並保持12 h。在完成反應後，用鹽水(100 mL)處理反應混合

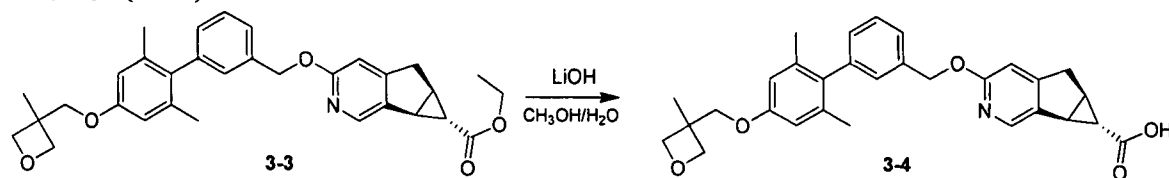
物，用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併有機相，用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，將其乾燥並濃縮，從而得到粗製化合物3-2，其不經進一步純化即可用於下一步驟。MS (ESI) m/z : 285, 287 (M+H)。

步驟B：(5aR,6S,6aS)-3-((2',6'-二甲基-4'-((3-甲基氧環丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(3-3)



將化合物3-2 (90 mg, 0.31 mmol)、來自參考實例2-4之酞酸酯(205 mg, 0.47 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.48 mg, 0.03 mmol)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (16.8 mg, 0.06 mmol)及 K_2CO_3 (86.94 mg, 0.63 mmol)於二噁烷/ H_2O (3 mL/0.6 mL)中之混合物中在微波條件下在 N_2 及 100°C 下攪拌10 min。在完成反應後，過濾混合物並濃縮。藉由在矽膠上實施製備型二氧化矽TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化所得粗製產物，從而得到酯3-3。MS(ESI) m/z : 513 (M+H⁺)。

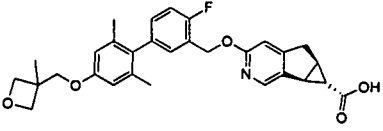
步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((2',6'-二甲基-4'-((3-甲基氧環丁烷-3-基)甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(3-4)



向化合物3-3 (130 mg, 0.25 mmol)於MeOH/ H_2O (5/1 mL)中之溶液中添加LiOH (63 mg, 1.5 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜。在完成反應後，將HCl (1 mol/L)添加至溶液中以將pH調節至pH 5。然後，用EtOAc (5 mL × 3)萃取溶液並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有

YMC-Actus Triart 18 C (100 × 30mm × 4um)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：36-66% B，0-10min；100% B，10.5-12.5min；5% B，13-15min)來純化所得粗製化合物，從而得到化合物3-4。MS (ESI) m/z : 486 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.27 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.67-4.68 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.49-4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.04 (s, 2H), 3.28-3.34 (dd, 2H, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 19.2 Hz), 3.05-3.07 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 1.93 (s, 6H), 1.25 (m, 1H)。

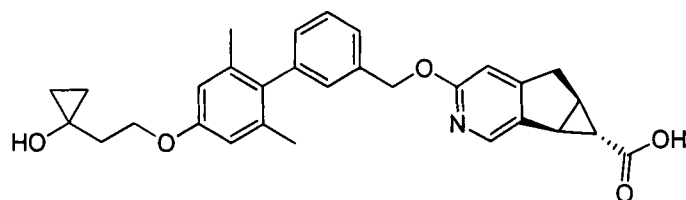
以下實例2 (化合物3-5)係以與化合物3-4類似之方式使用適當的可自市面購得之材料來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
2	 (化合物3-5)	503	(5aR,6S,6aS)-3-(((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((3-甲基-氧環丁烷-3-基)-甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	504

化合物3-5：MS (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺；¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.05 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.69-6.70 (d, 3H), 5.39 (s, 2H), 4.65-4.66 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.43-4.44 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.01 (s, 2H), 3.20-3.27 (dd, 1H, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 19.6 Hz), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.90-2.91 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 2.85 (s, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 1.918-1.924 (d, 6H, J = 2.4 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.11-1.13 (t, 1H, J = 2.7 Hz)。

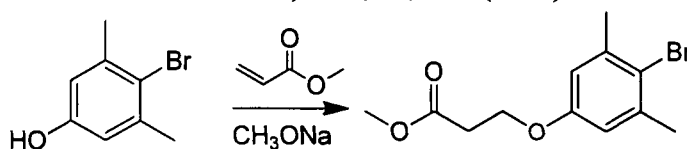
實例3 (化合物4-5)

(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸 (4-5)



4-5

步驟A：3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙酸甲酯(4-2)

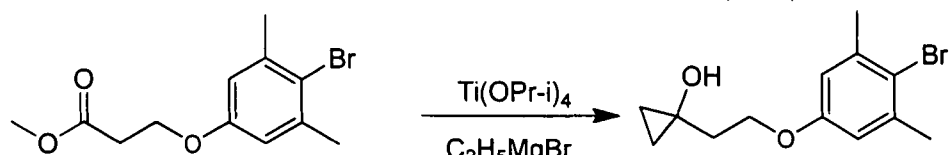


4-1

4-2

向化合物**4-1** (2.0 g, 0.01 mol)於丙烯酸甲酯(8.6 g, 0.1 mol)中之溶液中添加CH₃ONa (1.1 g, 0.02 mol)。將所得混合物在50℃下攪拌20小時。濃縮溶液以移除溶劑，並添加H₂O。然後，用HCl (1M)將溶液酸化至pH 2.5，並用EtOAc(15 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥，濃縮，從而得到化合物**4-2**。MS (ESI) *m/z*: 287, 289 (M+H)⁺。

步驟B：1-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)環丙醇(4-3)



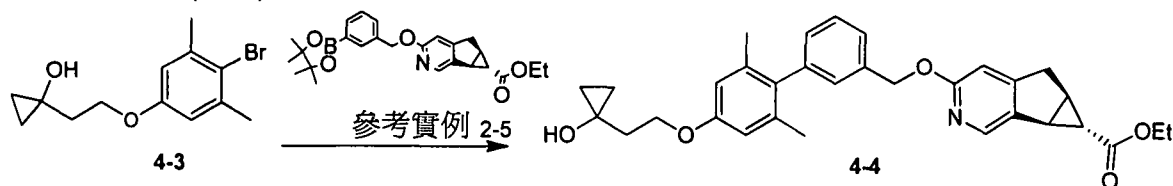
4-2

4-3

向化合物**4-2** (0.5 g, 3.5 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加異丙醇鈦(IV) (0.04 g, 1.4 mmol)。然後，將乙基溴化鎂(3.3 mL, 3M)溶解於THF (2 mL)中，並將溶液在0℃下逐滴添加至反應物中。用HCl (1 M)驟冷反應物，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之

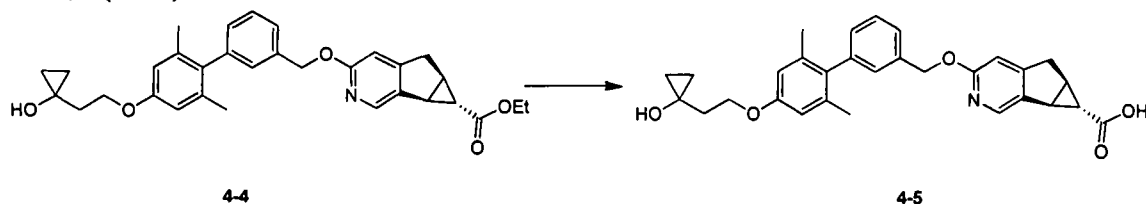
有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上實施製備型TLC（用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫）來純化該粗製產物，從而得到化合物4-3。

步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(4-4)



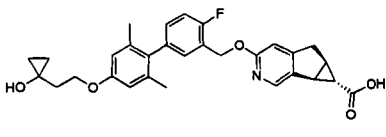
化合物4-4係使用類似於用以製備化合物3-3之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 287, 289 ($M+H$)⁺。

步驟D：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(4-5)



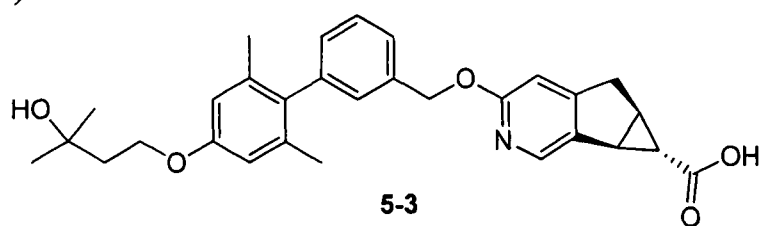
化合物4-6係使用類似於用以製備化合物3-4之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 485 ($M+H$)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.36 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.27 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.06 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.98 (s, 6H), 1.29 (s, 1H), 0.82-0.85 (m, 2H), 0.53-0.56 (m, 2H)。

以下實例4（化合物4-6）係以與化合物4-5類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料來製備。

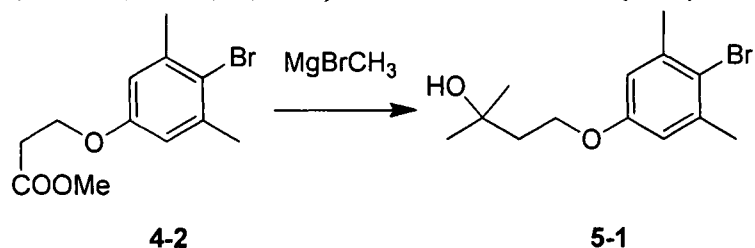
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 [M+1] ⁺
4	 (化合物4-6)	503	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(2-(1-羥基環-丙基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	504

化合物4-6：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.67-6.68 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.26 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.06-2.07 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.30-1.34 (m, 2H), 0.83-0.85 (m, 2H), 0.54-0.57 (m, 2H)。

實例5 (化合物5-3)



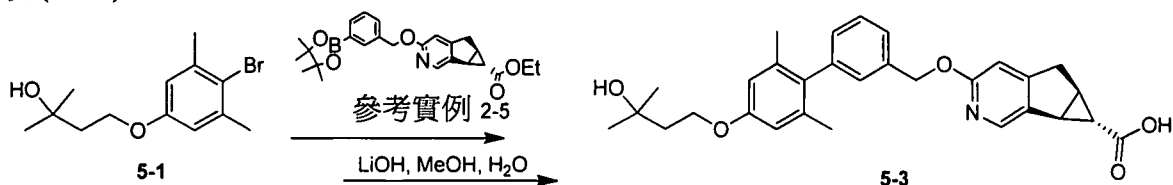
步驟A：4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)-2-甲基丁-2-醇(5-1)



在0℃下向化合物**4-2** (3.4 g, 0.01 mol)於THF (20 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加CH₃MgBr (3 M, 13 mL)。使反應混合物升溫至室溫，並將其攪拌2小時。用HCl (1 M)驟冷反應物，並用EtOAc (15 mL × 3)萃

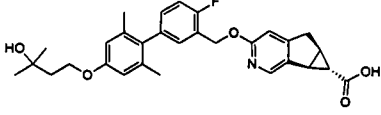
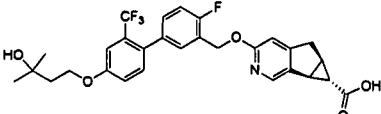
取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥，濃縮，從而得到化合物**4-3**。

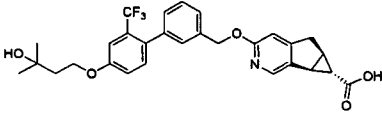
步驟B及C：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**5-3**)



化合物**5-3**係使用類似於用以製備化合物**3-3**及**3-4**之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 488 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.38 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.03 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.98 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.30-1.33 (m, 1H)。

以下實例6 - 8 (化合物**5-4**、**5-5**及**5-6**)係以與化合物**5-3**類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
6	 (化合物 5-4)	503	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	504
7	 (化合物 5-5)	545	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	546

8	 (化合物5-6)	527	(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2'-(三氟-甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫-環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	528
---	---	-----	--	-----

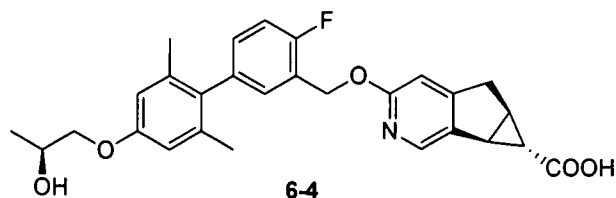
實例6 (化合物5-4) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.25-1.29 (m, 1H)。

實例7 (化合物5-5) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ : 8.09 (s, 1H), 7.38-7.41 (dd, 1H, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=6.8$ Hz), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.19-4.21 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.06-3.11 (d, 1H, $J=18.8$ Hz), 2.93-2.96 (dd, 1H, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.4$ Hz), 2.43-2.47 (m, 1H), 1.97-2.01 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.28 (s, 6H), 1.18-1.19 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

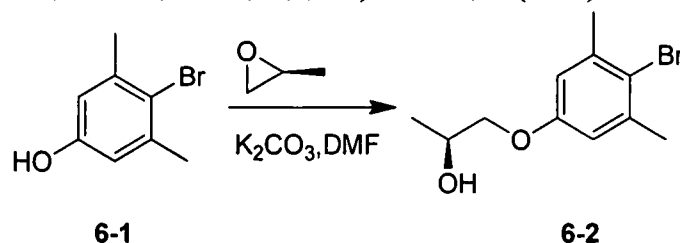
實例8 (化合物5-6) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ : 8.13 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19-4.22 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.29-3.01 (m, 1H), 3.11-3.16 (d, 2H, $J=19.2$ Hz), 2.97-2.99 (dd, 1H, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=6.4$ Hz), 2.47-2.51 (m, 1H), 1.98-2.01 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.29 (s, 6H), 1.22-1.23 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

實例9 (化合物6-4)

(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-((S)-2-羟基丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(6-4)

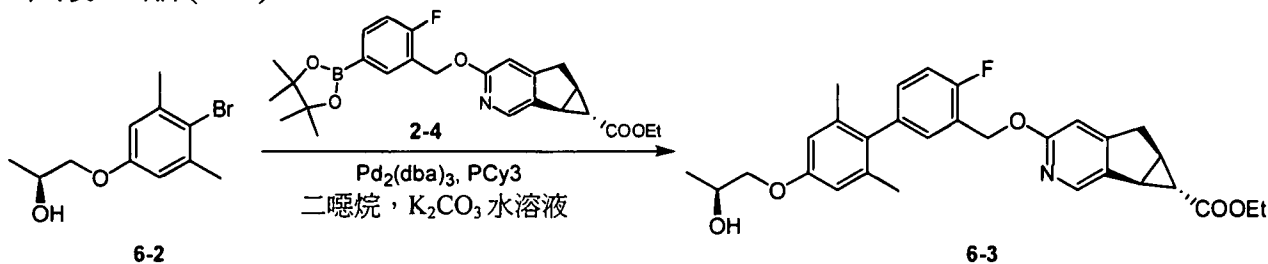


步驟A：(S)-1-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙-2-醇(6-2)



向化合物**6-1** (100 mg, 0.5 mmol)及(S)-(-)-環氧丙烷(120 mg, 2 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (280 mg, 2 mmol)。將混合物在 $100^\circ C$ 下加熱過夜，且然後過濾。在真空中濃縮濾液，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(2:1)洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到化合物**6-2**。MS (ESI) m/z : 241 ($M+H-18$)⁺。

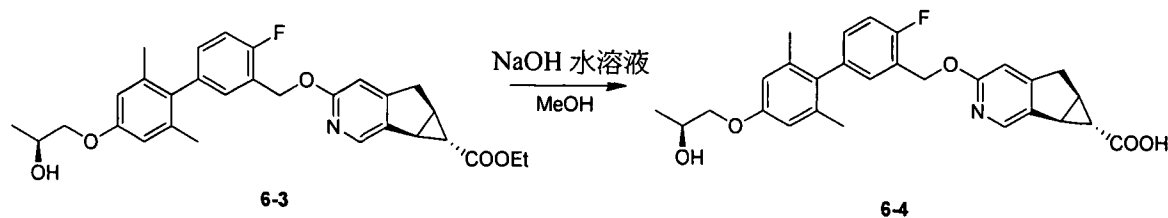
步驟B：(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-((S)-2-羥基丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(6-3)



在 N_2 下向化合物**6-2** (15.5 mg, 0.06 mmol)及參考實例2-4 (30 mg, 0.066 mmol)於二噁烷(2 mL)及2M K_2CO_3 水溶液(1 mL)中之懸浮液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0.01 mmol)及三環己基膦(8.4 mg, 0.03 mmol)。將反應物在微波反應器中加熱至 $130^\circ C$ 並保持10分鐘，然後分離二噁烷層，並藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(2:1)洗脫)來純化，從而得到化合物**6-3**。MS (ESI) m/z : 506 ($M+H$)⁺。

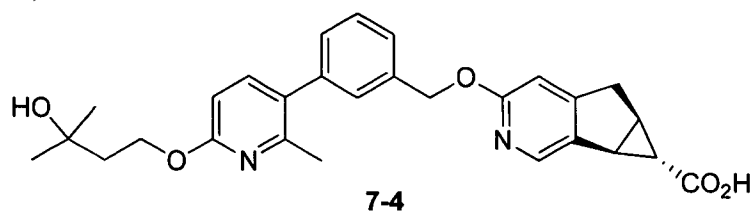
步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-((S)-2-羥基丙氧基)-2',6'-二甲

基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(6-4)

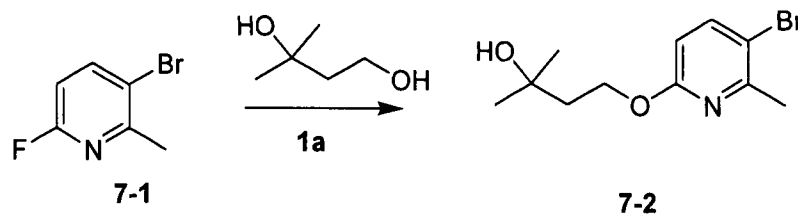


向化合物**6-3** (10 mg, 0.02 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加 2 M NaOH水溶液(1 mL)。將混合物加熱至50℃並保持30分鐘，然後將其傾倒入10 mL水中，並用稀HCl將其酸化至pH 4。用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取混合物，並分離乙酸乙酯層，且在真空中濃縮，從而得到化合物**6-4**。MS (ESI) m/z : 478 ($M+H$)⁺。¹H-NMR J000197236 H14692-1227-1 (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.09 (d, 1H, $J=18.8$ Hz), 2.95 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.91 (s, 6H), 1.24 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.17 (t, 1H, $J=2.0$ Hz)。

實例10 (化合物7-4)



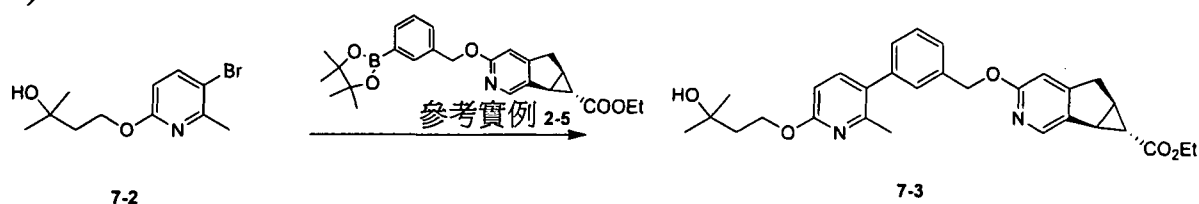
步驟A：4-((5-溴-6-甲基吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丁-2-醇(7-2)



在0℃下經10 min向化合物**1a** (4 g, 38 mmol)於DMF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加NaH (3.3 g, 8.4 mmol, 60%，在礦物油中)。將混合物在室溫下攪拌半小時，且然後將其冷卻至0℃。然後，將於DMF

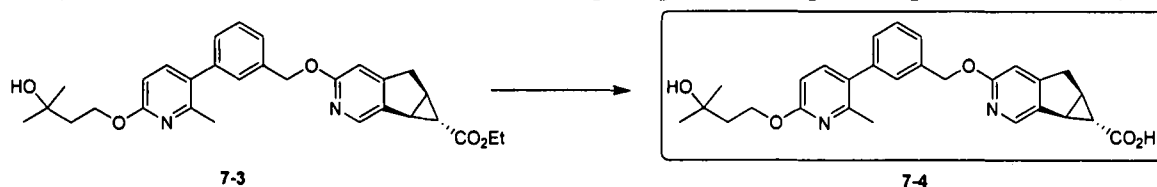
(20 mL)中之化合物7-1 (6 g, 32 mmol)添加至反應物中，並將反應物在室溫下攪拌12 h。將反應物傾倒入水(100 mL)中，並將所得混合物攪拌10 min。然後，用EtOAc (60 mL × 3)萃取混合物。合併有機層，用水(60 mL)、鹽水(60 mL)洗滌，將其乾燥並濃縮，從而得到粗製產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ESI) m/z : 274.1。

步驟B: (5aR,6S,6aS)-3-((3-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(7-3)



向化合物7-2 (22 mg, 0.08 mmol)、參考實例2-5 (35 mg, 0.08 mmol)、 Na_2CO_3 (40 mg)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加 H_2O (1 mL)。將所得混合物在 N_2 下加熱至 100°C 並保持2 h。然後，過濾混合物，並濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(2:1)洗脫)來純化該粗製產物，從而得到化合物7-3。MS (ESI) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

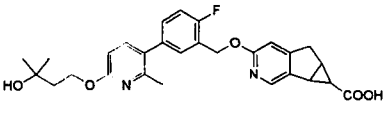
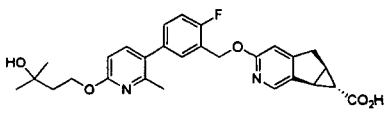
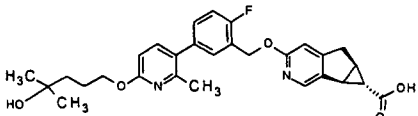
步驟C: (5aR,6S,6aS)-3-((3-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸

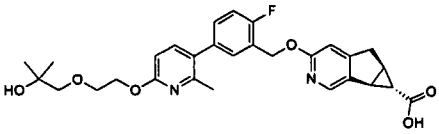


化合物7-4係使用類似於用以製備實例1 (化合物3-4)之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=2.8$ Hz), 7.35 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 6.94 (s, 1H), 5.40 (s,

2H), 4.52 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.12 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 2.96 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.01 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.29 (s, 6H), 1.17-1.15 (m, 1H)。

以下實例11 - 14 (化合物7-5、7-6、7-7及7-8)係以與化合物7-4類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料及參考實例2-4來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 $[M+1]^+$
11	 (化合物7-5)	492	3-((2-氟-5-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	493
12	 (化合物7-6)	492.6	(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	493
13	 (化合物7-7)	506	(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(6-((4-羥基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	507

14	 (化合物7-8)	552.6	(5aR,6S,6aS)-3-(((2-氟-5-(6-(2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)乙氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢环丙并[4,5]环戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	553.4
----	---	-------	--	-------

實例11 (化合物7-5) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.40 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.16 (t, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.69 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.39 (s, 2H), 4.40 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.21-3.26 (m, 1H), 3.03 (d, 1H, $J=18.8$ Hz), 2.91-2.92 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.27 (s, 6H), 1.13 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

實例12 (化合物7-6) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3Cl) δ : 8.08 (s, 1H), 7.41-7.07 (m, 4H), 6.61-6.58 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.52 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J=6.0$ 及 12.0 Hz), 2.99 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 2.48 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 (t, 2H, $J=5.6$ Hz), 1.29 (s, 6H), 1.23-1.17 (m, 7H)。

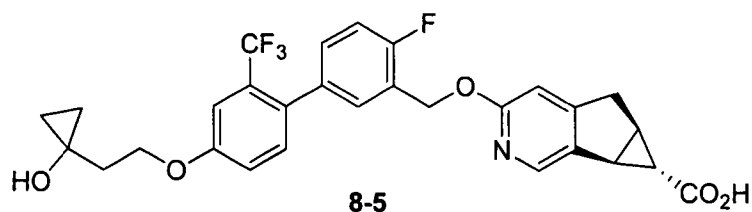
實例13 (化合物7-7) $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.11 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.58-6.63 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 4H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.23-1.27 (m, 8H)。

實例14 (化合物7-8) $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, MeOH) δ : 8.11 (s, 1H), 7.80 (D, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.49 (D, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.02 (D, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.91 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.53 (t, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.87 (t, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.35-3.33 (m, 3H), 3.10 (D, 1H, $J=19.2\text{Hz}$), 2.95 (D, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.18 (m,

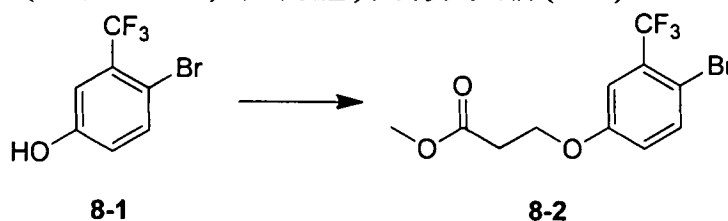
1H), 1.16 (s, 6H)。

實例15 (化合物8-5)

(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(8-5)

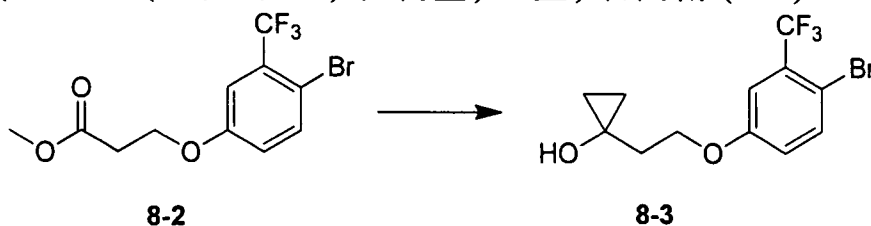


步驟A：3-(4-溴-3-(三氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯(8-2)



向化合物8-1 (3 g, 12.4 mmol)於甲基丙烯酸酯(25 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加MeONa (2.1 g, 37.2 mmol)。將混合物在N₂下加熱至回流過夜。將HCl (2N, 30 mL)添加至混合物中。然後，用EA萃取混合物，用鹽水洗滌，將其乾燥並濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30mm × 5um)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：50-80% B，0-10min；100% B，10.5-12.5min；5% B，13-15 min)來純化該粗製產物，從而得到化合物8-2。MS (ESI) m/z：未觀察到MS。

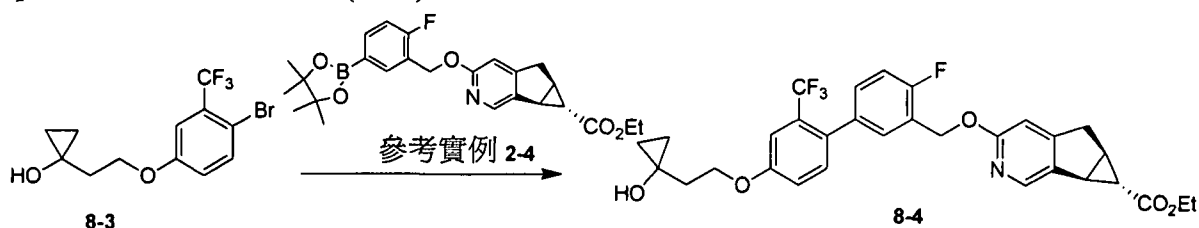
步驟B：1-(2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯氧基)乙基)環丙醇(8-3)



向化合物8-2 (250 mg, 0.76 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液

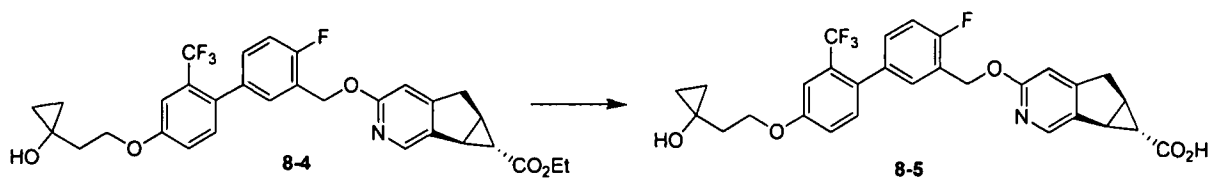
中一次性添加 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (86 mg, 0.31 mmol)。將混合物攪拌10 min，然後將 EtMgBr (0.31 mL, 0.93 mmol)在 0°C 下逐滴添加至混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。然後，用2 N HCl 驟冷混合物，用 EtOAc (20 mL $\times$ 3)萃取，用鹽水洗滌，將其經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該粗製產物，從而得到化合物**8-3**。

步驟C：**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]-環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(8-4)**



將裝填有化合物**8-3** (20 mg, 0.06 mmol)、參考實例2-4 (33 mg, 0.07 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg)、 K_3PO_4 (25 mg, 0.12 mmol)、THF (2 mL)及 H_2O (0.5 mL)之微波容器在微波中加熱至 100°C 並保持30 min。冷卻反應混合物並過濾。濃縮濾液，並藉由製備型二氧化矽TLC ($\text{PE/EA} = 1/1$)純化所得殘餘物，從而得到化合物**8-4**。MS (ESI) m/z : 572 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

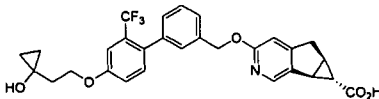
步驟D：**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]-環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(8-5)**



向化合物**8-4** (12 mg)於 MeOH (2 mL)及 H_2O (2 mL)中之經攪拌溶液中一次性添加 LiOH (100 mg)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。將

反應混合物傾倒入10 mL水中，並用1N HCl水溶液將其酸化至pH 4。用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取混合物，並分離合併之乙酸乙酯層，並在真空中濃縮，從而得到粗製化合物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 4 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：45-65% B，0-10min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15 min)來純化該粗製化合物，從而得到化合物**8-5**。MS (ESI) m/z ：544 ($M+H^+$)。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.28-7.14 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.29 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.40 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz及12.0 Hz), 3.19 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.02 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.05 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.27-1.26 (m, 1H), 0.72-0.69 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H)。

以下實例16 (化合物**8-6**)係以與化合物**8-5**類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料來製備。

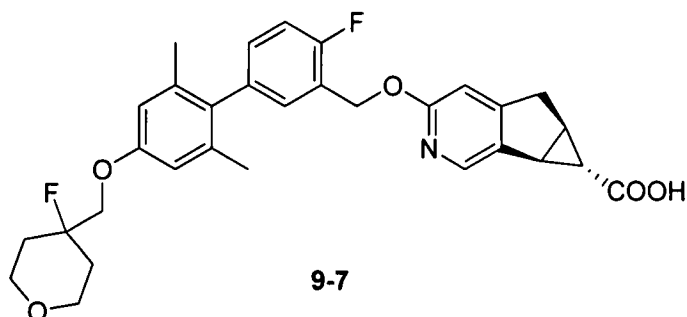
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察 之[M+1] ⁺
16	 (化合物8-6)	525	(5aR,6S,6aS)-3-(((4'-(2-(1-羥基環丙基)乙氧基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	526

實例16 (化合物8-6) : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.18 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.30 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.40 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz及12.0 Hz), 3.19 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.02 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.05 (t, 2H, $J=6.8$ Hz),

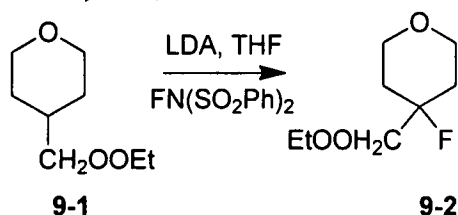
1.27-1.26 (m, 1H), 0.74-0.71 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H) .

實例17 (化合物9-7)

**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-((4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2',6'-二甲
基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]
吡啶-6-甲酸(9-7)**

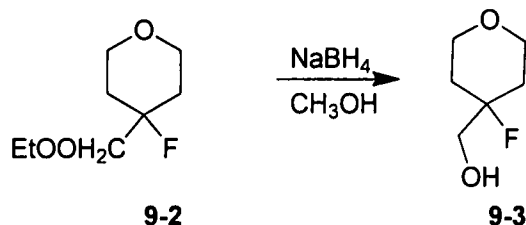


步驟A：4-((乙基過氧基)甲基)-4-氟四氫-2H-吡喃(9-2)



在-78℃下向化合物**9-1** (2 g, 14 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (2M, 14 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h。然後，在-78℃下逐滴添加FN(SO₂Ph)₂ (446 mg, 11.7 mmol)於THF (10 mL)中之溶液，並將混合物在室溫下攪拌12 h。然後，用飽和NH₄Cl驟冷反應混合物，並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而得到化合物**9-2**，其直接用於下一步驟。

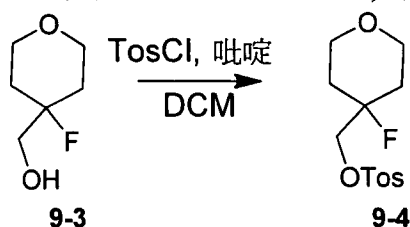
步驟B：(4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲醇(9-3)



在0℃下向化合物**9-2** (500 mg, 3.1 mmol)於CH₃OH中之溶液中添加NaBH₄ (352 mg, 9.3 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌3 h。然

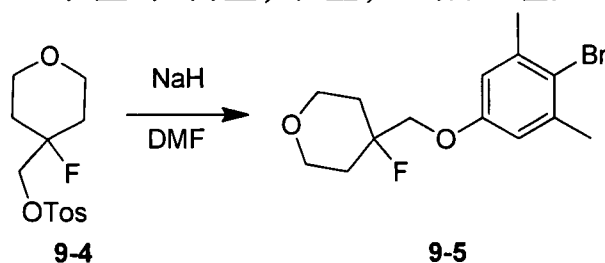
後，在真空中濃縮反應混合物，並用鹽水(20 mL)處理所得殘餘物，並用EtOAc (5 mL × 4)萃取。合併有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而得到固體狀化合物**9-3**。

步驟C：4-甲基苯磺酸(4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲酯(**9-4**)



在0°C下向化合物**9-3** (320 mg, 2.4 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液中以若干份添加TosCl (1.36 g, 7.2 mmol)，並將反應物在室溫下攪拌1 h。然後，在真空中濃縮反應混合物，用鹽水(30 mL)處理，並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而得到固體狀化合物**9-4**。MS (ESI) m/z : 298 (M+H)⁺。

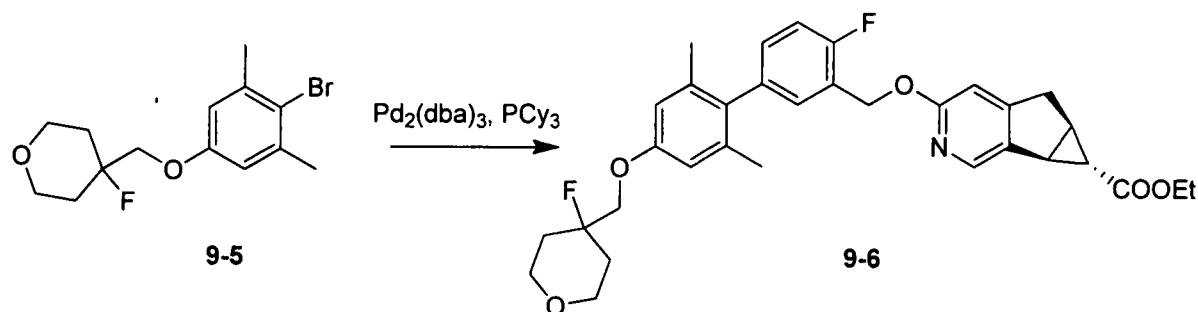
步驟D：4-((4-溴-3,5-二甲基苯氧基)甲基)-4-氟四氫-2H-吡喃(**9-5**)



向化合物**9-4** (150 mg, 0.52 mmol)及4-溴-3,5-二甲基-酚(210 mg, 1.04 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加NaH (72 mg, 3 mmol)。將應混合物在室溫下攪拌3 h。在完成反應後，添加H₂O (5 mL)並用EtOAc (3 mL × 3)萃取混合物。合併有機層，用鹽水洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由在矽膠上實施製備型TLC(用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到化合物**9-5**。MS (ESI) m/z : 318及320 (M+H)⁺。

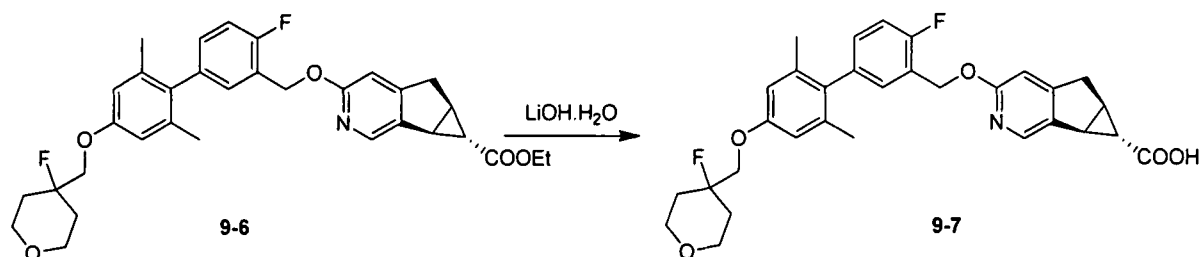
步驟E：3-((4-氟-4'-((4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡

吡啶-6-甲酸乙酯(9-6)



將化合物**9-5** (30 mg, 0.092 mmol)、來自參考實例**2-4**之酮酸酯(62 mg, 0.138 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0.0092 mmol)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (5 mg, 0.0018 mmol)及 K_2CO_3 (25 mg, 0.184 mmol)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之溶液加熱至回流並保持1 h。然後，移除溶劑，並藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到化合物**9-6**。MS (ESI) m/z : 564 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

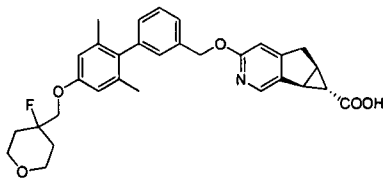
步驟F: (5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-((4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(9-7)



向化合物**9-6** (20 mg, 0.035 mmol)於 CH_3OH 及 H_2O (2 mL/0.5 mL)中之溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0.1 mmol)，並將混合物加熱至40℃並保持2 h。然後，在真空中濃縮反應混合物，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用DCM: MeOH (2:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**9-7**。MS (ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.10-7.31 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.98 (d, 2H, $J=17.6$ Hz), 3.90-4.01 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, $J=6.0$ 及18 Hz), 3.07-3.20 (m, 2H),

2.51 (t, 1H, $J=2.8$ Hz), 1.85-2.05 (m, 9H), 1.31 (s, 1H)。

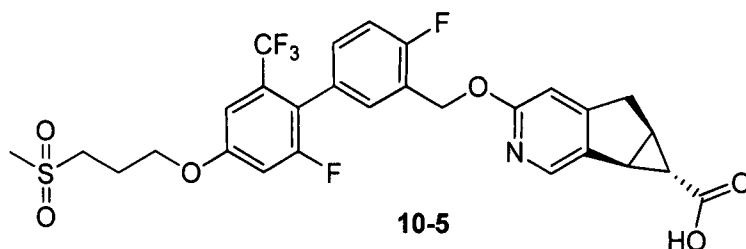
以下實例18 (化合物9-8)係以與化合物9-7類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料及來自參考實例2-5之酞酸酯來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
18	 (化合物9-8)	517	(5aR,6S,6aS)-3-(((4'-((4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	518

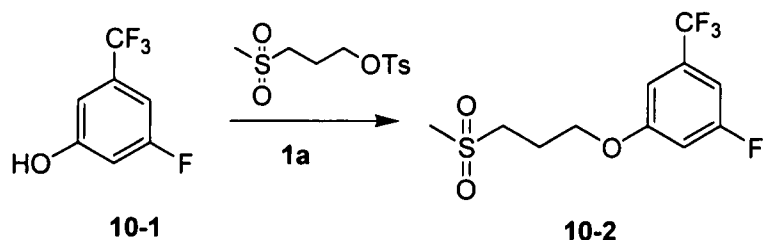
實例18 (化合物9-8)：¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.14 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.17-7.20 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.05-7.07 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 6.65 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.94-3.98 (d, 2H, $J=18.8$ Hz), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.34-3.40 (dd, 1H, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=20$ Hz), 3.15-3.20 (d, 1H, $J=19.6$ Hz), 2.97-2.99 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 10H), 1.23-1.25 (m, 1H)。

實例19 (化合物10-5)

(5aR,6S,6aS)-3-((2',4-二氟-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-6'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(10-5)

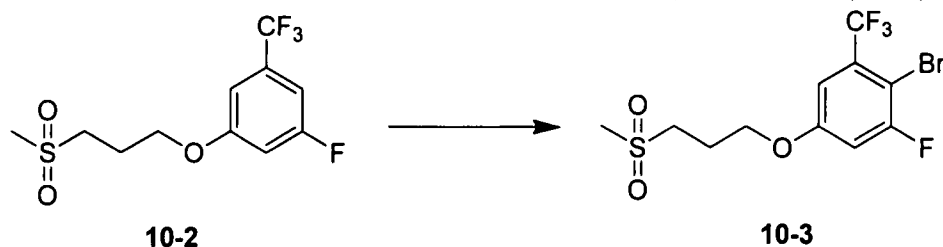


步驟A：1-氟-3-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-5-(三氟甲基)苯(10-2)



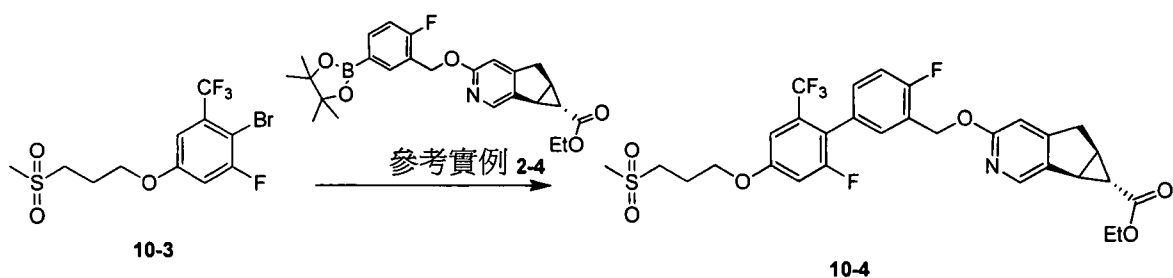
向化合物**10-1** (400 mg, 2.22 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加化合物**1a** (973 mg, 3.33 mmol)及K₂CO₃ (613 mg, 4.44 mmol)。將所得混合物在100°C下攪拌18小時。添加H₂O並用EtOAc (15 mL × 3)萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**10-2**。

步驟B：2-溴-1-氟-5-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-3-(三氟甲基)苯(**10-3**)



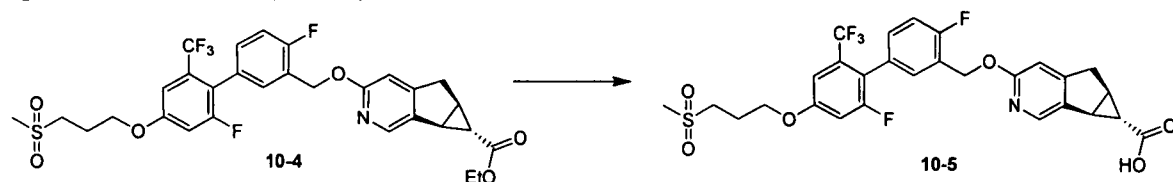
向化合物**10-2** (300 mg, 1.0 mmol)於HOAc (5.0 mL)中之溶液中添加Br₂ (2.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。然後，用NaHCO₃鹼化溶液，用飽和Na₂SO₃驟冷，用EtOAc (10mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**10-3**。MS (ESI) *m/z*: 378, 380 (M+H)⁺。

步驟C：2 (5aR,6S,6aS)-3-((2',4'-二氟-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-6'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]-環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(**10-4**)



在N₂中向化合物**10-3** (40 mg, 0.11 mmol)於THF (9.0 mL)及H₂O (3.0 mL)中之溶液中添加來自參考實例2-4之硼酸酯(57 mg, 0.13 mmol)、K₃PO₄ (70 mg, 0.33 mmol)及Pd(dppf)₂Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol)。密封所得混合物並用微波將其加熱至100℃並保持10 min。然後，過濾溶液並濃縮濾液，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(1:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**10-4**。MS (ESI) *m/z*: 626 (M+H)⁺。

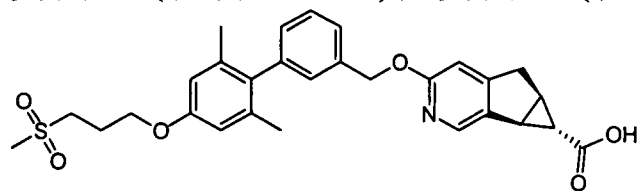
步驟D: (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-二氟-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-6'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**10-5**)



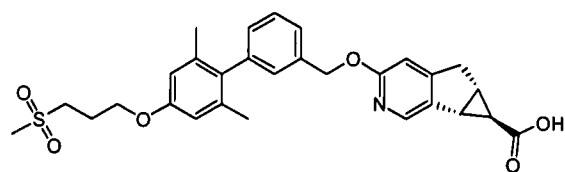
向化合物**10-4** (30 mg, 0.05 mmol)於THF (9.0 mL)、MeOH (3.0 mL)及H₂O (3.0 mL)中之溶液中添加LiOH.H₂O (8 mg, 0.20 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。添加H₂O，然後，用HCl (1M)將溶液酸化至pH 2.5，並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 4μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A: 水(含有0.1%TFA, v/v)，流動相B: 乙腈。梯度: 35-65% B, 0-10min; 100% B, 10.5-12.5 min; 5% B, 13-15 min)來純化該殘餘物，從而得到化

合物**10-5**。MS (ESI) m/z : 598 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.18 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 2H), 1.19 (s, 1H)。

實例20 (化合物10-6)及實例21 (化合物10-7)

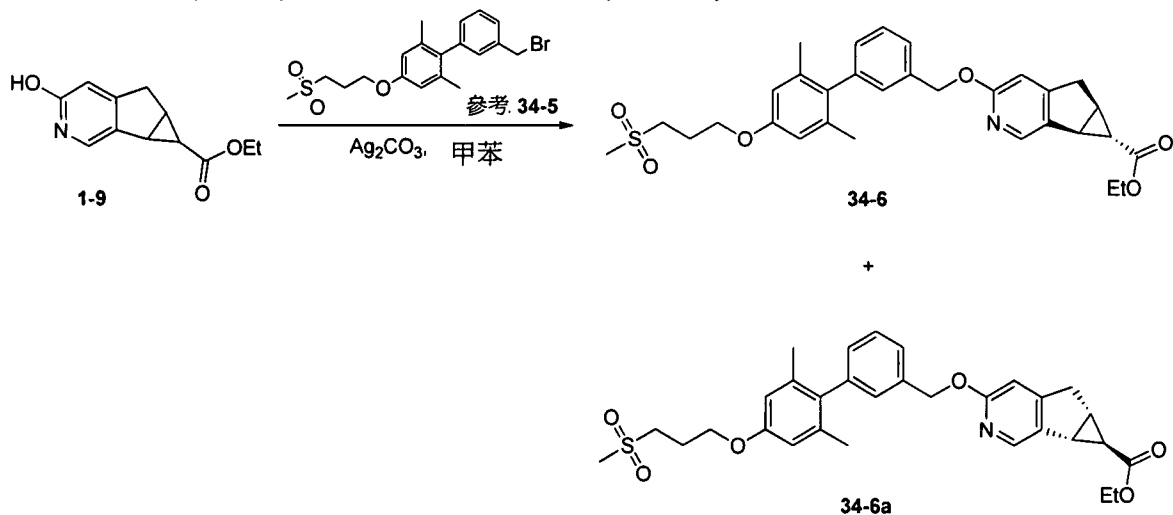


(化合物10-6)



(化合物10-7)

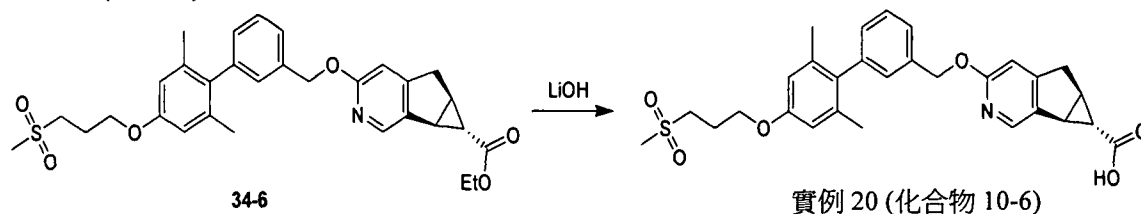
步驟A : (5aR,6S,6aS)-3-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(34-6)及其鏡像異構物(34-6a)



向參考實例**1-9** (0.12 g, 0.55 mmol)及Ag₂CO₃ (0.4 g, 1.46 mmol)於3 mL甲苯中之懸浮液中添加來自參考實例11之化合物**34-5** (0.3 g, 0.73 mmol)，並將所得混合物在110℃下加熱3小時。在冷卻至室溫後，用水驟冷反應物，並用乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，並將其經Na₂SO₄乾燥。在過濾及濃縮後，藉由在矽膠上管柱層析(用DCM: MeOH=30:1洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到鏡

像異構物之混合物。藉由SFC拆分鏡像異構物之混合物，從而得到化合物**34-6**及其鏡像異構物化合物**34-6a**，此係在以下SFC分離條件下達成：儀器：Thar 80，管柱：AD 250 mm × 20mm，20 um；流動相：A：超臨界CO₂，B：乙醇(0.05%NH₃H₂O，A:B = 60:40，80mL/min；管柱溫度：38℃，噴嘴壓力：100巴，噴嘴溫度：60℃，蒸發器溫度：20℃，調整器溫度：25℃，波長：220 nm。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 550.2。

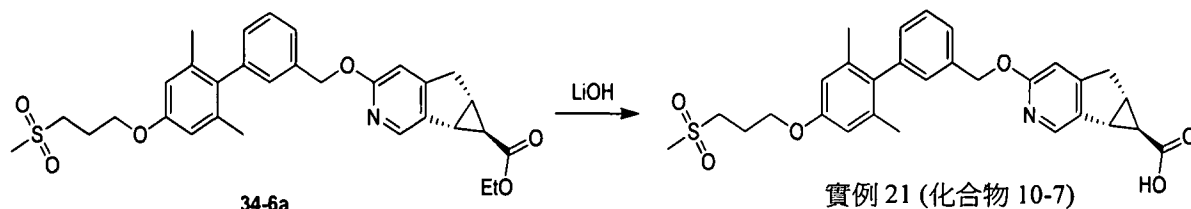
步驟B：(5aR,6S,6aS)-3-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(10-6)



向化合物**34-6** (100 mg, 0.182 mmol)於甲醇(3 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (36 mg, 0.9 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。在用1N HCl將pH調節至pH約為3後，將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離水層，並藉由乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有Phenomenex Synergi C18 管柱(150 × 30 mm × 5 um)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈；梯度：20-60% B，0-10 min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15min)純化所得殘餘物，從而得到化合物**10-6**。MS (ESI) m/e (M+H⁺): 522.2。¹H-NMR: MeOD 400MHz δ: 8.02 (s, 1H, ArH), 7.37 (m, 2H, ArH), 7.11 (s, 1 H, ArH), 7.01 (m, 1 H, ArH), 6.66 (m, 3 H, ArH), 5.30 (s, 2 H, CH₂), 4.08 (m, 2 H, CH), 3.33~3.23 (m, 4 H, CH₂), 3.18 (m, 1 H, CH₂), 2.99 (s, 3 H,

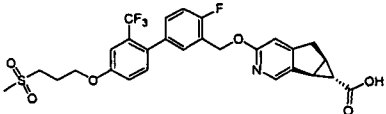
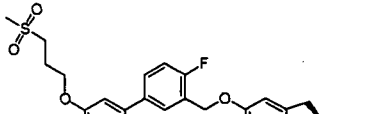
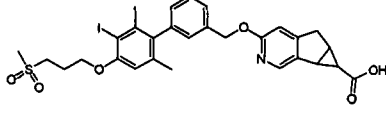
CH₃), 2.87 (m, 1 H, CH₂), 2.41~2.37 (m, 1 H, CH₂), 2.29~2.22 (m, 2 H, CH₂), 1.91 (s, 6H, CH₃)。

同樣，如步驟B中所闡述使化合物**34-6a**與氫氧化鋰反應，從而得到(5aS,6R,6aR)-3-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)-丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(實例21，化合物**10-7**)，其呈現與化合物**10-6**相同之光譜性質。

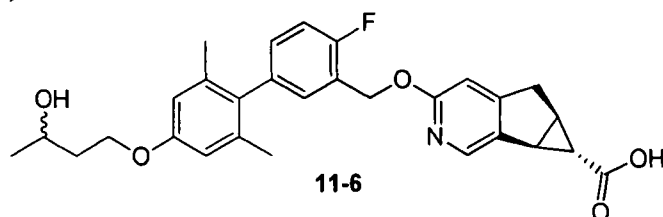


以下實例22 - 26 (化合物**10-8**至**10-12**)係以與實例19 (化合物**10-5**)類似之方式使用適當的起始材料及來自參考實例2-4或參考實例2-5之酮酸酯來製備。

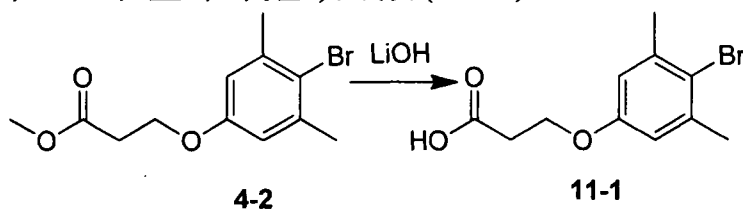
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
22	(化合物10-8)	539.6	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	540.3
23	化合物10-9	579.6	3-((4-氟-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	580.4

24	 (化合物10-10)	579.6	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-(甲基磺酰基)-丙氧基)-2'-(三氟-甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	580.4
25	 (化合物10-11)	595.6	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-5'-(3-(甲基磺酰基)-丙氧基)-2'-(三氟-甲氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	596.4
26	 (化合物10-12)	647.5	3-((3'-碘-2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)-丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	648.3

實例27 (化合物11-6)

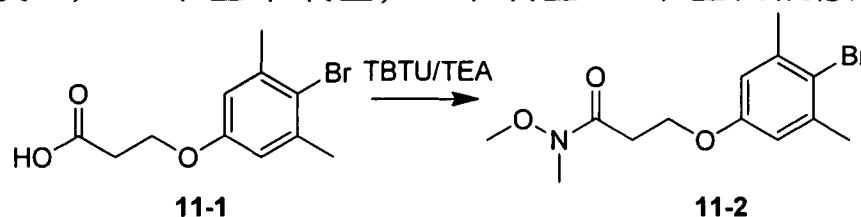


步驟A：3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙酸(11-1)



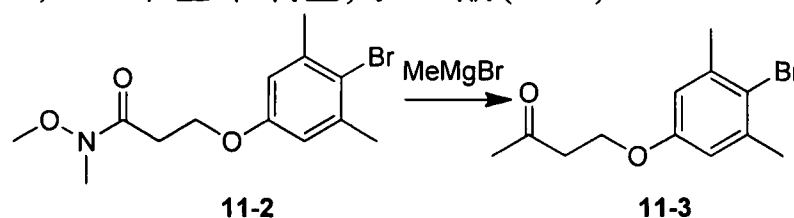
向化合物**4-2** (330 mg, 1.15 mmol)於MeOH/H₂O (4/1 mL)中之溶液中添加LiOH (144.8 mg, 3.45 mmol)。將溶液在100℃下攪拌2 h。在完成反應後，將HCl (1 mol/L, 1 mL)添加至溶液中以將pH調節至5。然後，用EtOAc (5 mL × 3)萃取溶液，且分離有機層並濃縮，從而得到化合物**11-1**。

步驟B：3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基丙醯胺(11-2)



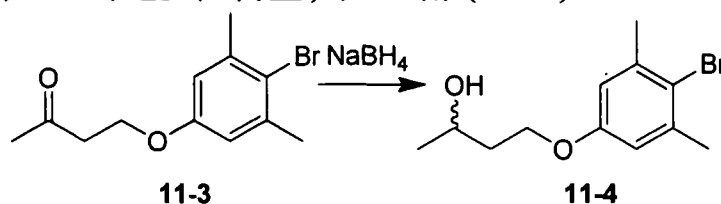
向化合物**11-1** (346 mg, 1.27 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TBTU (490 mg, 1.53 mmol)，然後添加TEA (154.5 mg 1.53 mmol)，隨後添加N-甲氧基甲胺(149 mg, 1.53 mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。在完成反應後，用水洗滌反應混合物，並用DCM (5 mL × 3)萃取。分離有機層，將其合併並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該粗製產物，從而得到化合物**11-2**。MS (ESI) m/z : 316, 318 ($M+H$)⁺。

步驟C：4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丁-2-酮(11-3)



向於冰浴中冷卻之化合物**11-2** (100 mg, 0.317 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加MeMgBr (1 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h。在完成反應後，在0℃下用2 mol/L HCl驟冷反應混合物。用水洗滌反應物，並用EtOAc (5 mL × 3)萃取。合併有機層並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(石油醚:乙酸乙酯(5:1))來純化該粗製產物，從而得到化合物**11-3**。MS (ESI) m/z : 271 ($M+H$)⁺。

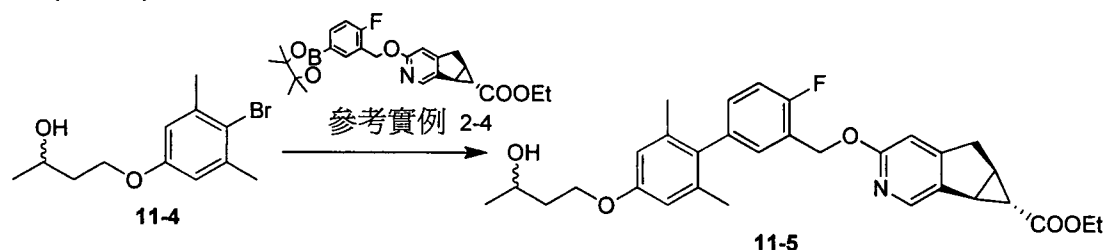
步驟D：4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丁-2-醇(11-4)



向化合物**11-3** (80 mg, 0.332 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添

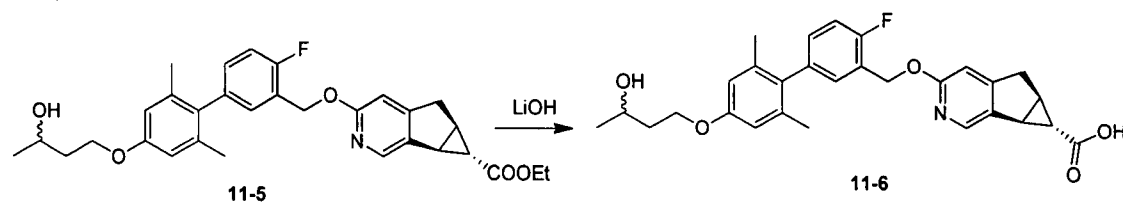
加NaBH₄ (61.44 mg, 1.66 mmol)。將溶液在室溫下攪拌20 min。在完成反應後，用EtOAc (5 mL × 3)萃取反應物，並濃縮合併之有機層，從而得到化合物**11-4**。MS (ESI) m/z : 273,275 (M+H)⁺ ; 255,257 (M+H-H₂O)⁺ ; 314,316 (M+H+HCN)⁺。

步驟E：**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-羥基丁氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(11-5)**



化合物**11-5**係使用類似於用以製備化合物**10-4**之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 520 (M+H)⁺。

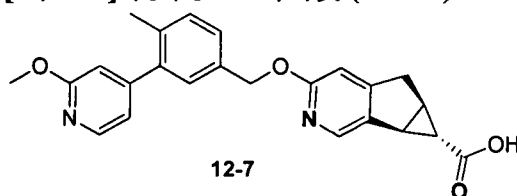
步驟F：**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-羥基丁氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(11-6)**



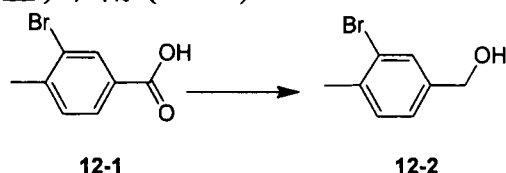
化合物**11-6**係使用類似於用以製備化合物**10-5**之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 492 (M+H)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 3H), 3.36-3.42 (dd, 1H, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=20.0$ Hz), 3.17-3.22 (d, 1H, $J=19.6$ Hz), 2.99-3.02 (dd, 1H, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.4$ Hz), 2.50-2.54 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.25-1.27 (t, 1H, $J=2.9$ Hz), 1.21-1.22 (d, 1H, $J=6.3$ Hz)。

實例28 (化合物12-7)

(5aR,6S,6aS)-3-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(12-7)

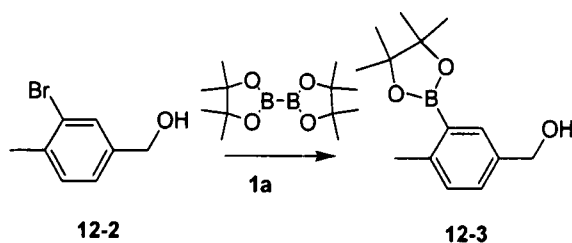


步驟A：(3-溴-4-甲基苯基)甲醇(12-2)



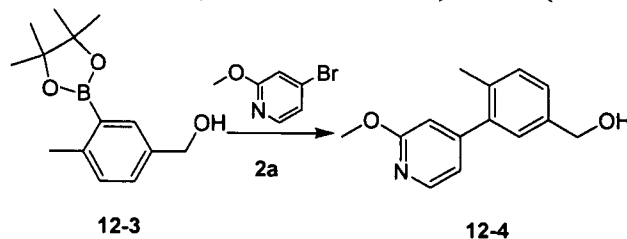
在0℃下向化合物**12-1** (5.0 g, 0.02 mol)於THF (40 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加 $\text{BH}_3\text{-(CH}_3)_2\text{S}$ (14 mL, 10M)。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。用HCl (1 M)驟冷反應物，並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上管柱層析(石油醚:乙酸乙酯(8:1))來純化該殘餘物，從而得到化合物**12-2**。

步驟B：(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啉-2-基)苯基)甲醇(12-3)



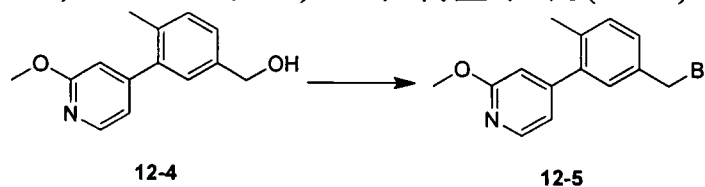
在 N_2 氣氛中向化合物**12-2** (200 mg, 1.0 mmol)於二噁烷(5.0 mL)中之溶液中添加化合物**1a** (381 mg, 1.5 mmol)、KOAc (196 mg, 2.0 mmol)及 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (146 mg, 2.0 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌18小時。然後，過濾溶液並濃縮濾液，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**12-3**。

步驟C：(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苄基)甲醇(12-4)



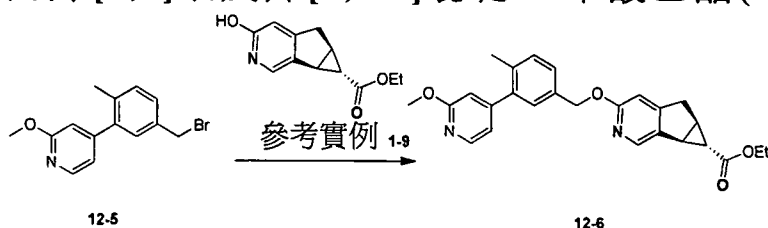
在N₂中向化合物**12-3** (220 mg, 0.89 mmol)於二噁烷(9.0 mL)及H₂O (3.0 mL)中之溶液中添加化合物**2a** (139 mg, 0.74 mmol)、Na₂CO₃ (204 mg, 1.48 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg, 0.07 mmol)。密封所得混合物並用微波將其加熱至100℃並保持10 min。過濾混合物並濃縮濾液，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**12-4**。MS (ESI) m/z : 230 (M+H)⁺。

步驟D：4-(5-(溴甲基)-2-甲基苄基)-2-甲氧基吡啶(12-5)



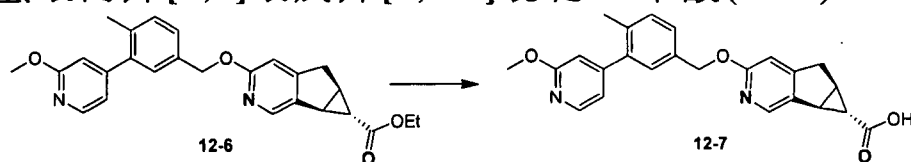
在0℃下向化合物**12-4** (80 mg, 0.35 mmol)於THF (5.0 mL)中之溶液中緩慢添加PBr₃ (95 mg, 0.35 mmol)。將所得混合物攪拌1小時。然後，添加H₂O，並用EtOAc (10mL × 3)萃取溶液。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**12-5**。MS (ESI) m/z : 292, 294 (M+H)⁺。

步驟E：(5aR,6S,6aS)-3-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(12-6)



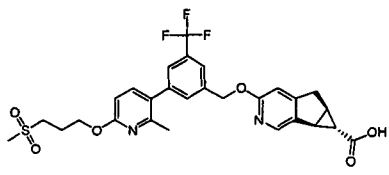
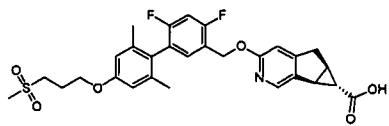
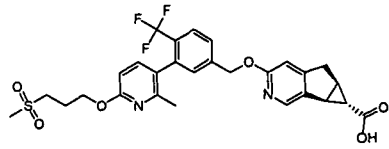
向化合物**12-5** (67 mg, 0.23 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中添加參考實例1-9 (60 mg, 0.28 mmol)及 Ag_2CO_3 (127 mg, 0.46 mmol)。將所得混合物在 100°C 下攪拌20小時。然後，過濾混合物，並用EtOAc (10 mL $\times$ 3)萃取濾液。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**12-6**。MS (ESI) m/z : 431 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟F: (5aR,6S,6aS)-3-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**12-7**)



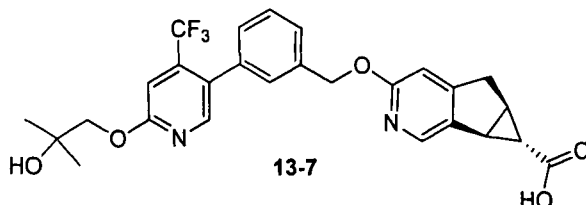
向化合物**12-6** (80 mg, 0.19 mmol)於THF (9.0 mL)、MeOH (3.0 mL)及 H_2O (3.0 mL)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (32 mg, 0.76 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。然後，添加 H_2O ，然後，用HCl (1 M)將溶液酸化至pH 2.5，並用EtOAc (10 mL $\times$ 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A: 水 (含有0.1%TFA, v/v)，流動相B: 乙腈。梯度: 35-65% B, 0-10min; 100% B, 10.5-12.5 min; 5% B, 13-15 min)來純化該殘餘物，從而得到化合物**12-7**。MS (ESI) m/z : 403 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.18-8.21 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H, $J_1=J_2=0.8$ Hz), 6.95 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.19-3.38 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H, $J_1=J_2=1.6$ Hz), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.22-1.26 (m, 1H)。

以下實例29 - 31 (化合物12-8、12-9及12-10)係以與化合物10-5類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料及酮酸酯來製備。

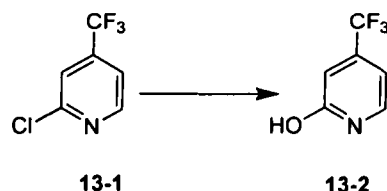
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
29	 (化合物12-8)	576.6	(5aR,6S,6aS)-3-((3-(2-甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	577.4
30	 (化合物12-9)	557.6	(5aR,6S,6aS)-3-((4,6-二氟-2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)-丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	558.4
31	 (化合物12-10)	576.6	(5aR,6S,6aS)-3-((3-(2-甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	577.4

實例32 (化合物13-7)

(5aR,6S,6aS)-3-((3-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(13-7)

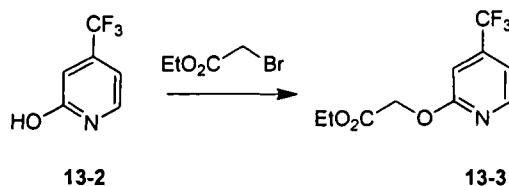


步驟A：4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(13-2)



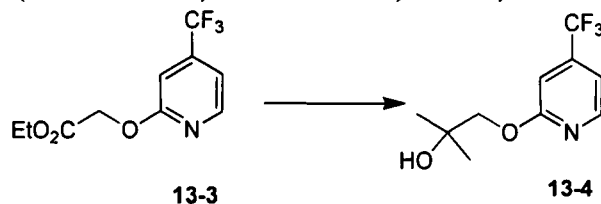
向化合物**13-1** (8.0 g, 0.04 mol)於H₂O (20 mL)中之溶液中添加濃HCl (20 mL)。將所得混合物在110℃下攪拌20小時。然後，用NaHCO₃鹼化溶液，並用EtOAc(40 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到化合物**13-2**。

步驟B：2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(13-3)



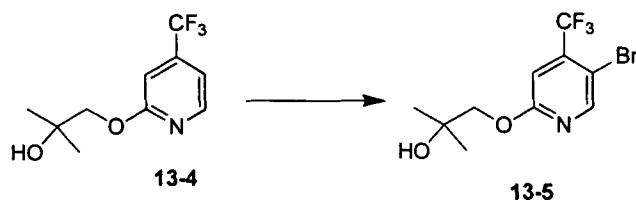
向化合物**13-2** (1.0 g, 6.1 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加溴乙酸乙酯(3.1 g, 0.02 mol)及Ag₂CO₃ (5.1 g, 0.02 mol)。將所得混合物在100℃下攪拌20小時。然後，過濾溶液，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取濾液。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥，濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**13-3**。MS (ESI) *m/z* : 250 (M+H)⁺。

步驟C：2-甲基-1-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)丙-2-醇(13-4)



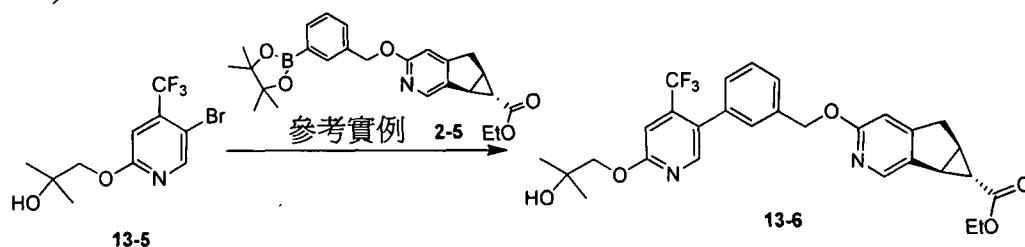
在0℃下向化合物**13-3** (1.0 g, 4.02 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加CH₃MgBr (3 M, 8 mL)。使反應混合物升溫至室溫，並將其攪拌2小時。然後，用HCl (1 M)驟冷反應物，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到化合物**13-4**。

步驟D：1-((5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇(13-5)



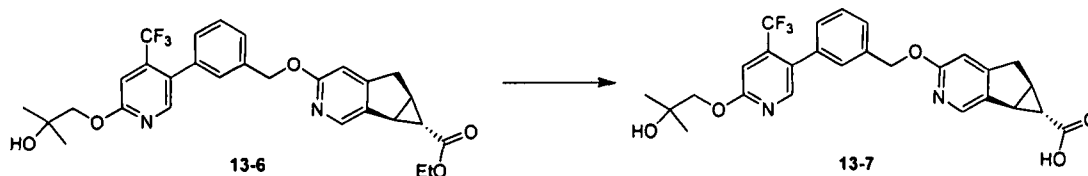
向化合物**13-4** (200 mg, 0.85 mmol)於HOAc (5.0 mL)中之溶液中添加Br₂ (5.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。然後，用NaHCO₃鹼化混合物，用飽和Na₂SO₃驟冷，用EtOAc (10mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(4:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**13-5**。MS (ESI) m/z : 313, 315 (M+H)⁺。

步驟E: (5aR,6S,6aS)-3-((3-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(**13-6**)



在N₂中向化合物**13-5** (40 mg, 0.14 mmol)於THF (9.0 mL)及H₂O (3.0 mL)中之溶液中添加參考實例2-5 (72 mg, 0.16 mmol)、K₃PO₄ (89 mg, 0.42 mmol)及Pd(dppf)₂Cl₂ (7 mg, 0.01 mmol)。密封所得混合物並用微波加熱至100℃歷經10 min。過濾混合物並濃縮濾液，得到殘餘物，藉由在矽膠上之製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(1:1)洗脫)純化，得到化合物**13-6**。MS (ESI) m/z : 543 (M+H)⁺。

步驟F: (5aR,6S,6aS)-3-((3-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**13-7**)



向化合物**13-6** (40 mg, 0.07 mmol)於THF (9.0 mL)、MeOH (3.0 mL)及H₂O (3.0 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (12 mg, 0.28 mmol)。所得混合物在室溫攪拌4小時。然後，添加H₂O，用HCl (1M)將溶液酸化至pH 2.5，並用EtOAc (5 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗，乾燥並濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上之製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1% TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：47-67% B，0-10min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15 min)純化，得到化合物**13-7**。MS (ESI) *m/z*：515 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, 2H, *J*=10.0 Hz), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.17-1.22 (m, 2H)。

以下實例33 (化合物**13-8**)係以與化合物**13-7**類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料來製備。

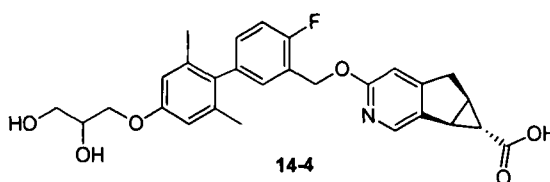
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
33	 (化合物13-8)	532	(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	533

實例33 (化合物13-8)：¹H-NMR (400 MHz，甲醇-d₄)：δ 8.12 (d,

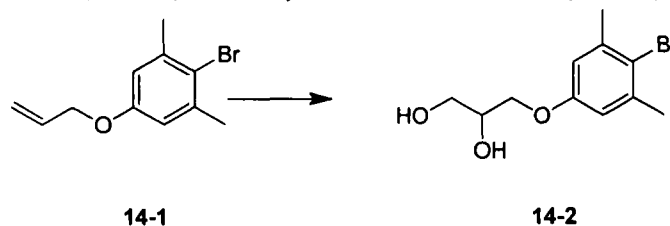
2H, $J=7.2$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 7.34 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.17-1.22 (m, 1H)。

實例34 (化合物14-4)

(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(2,3-二羥基丙氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸 (14-4)

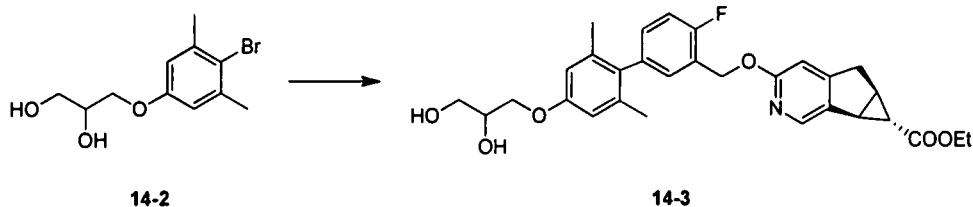


步驟A：3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙烷-1,2-二醇(14-2)



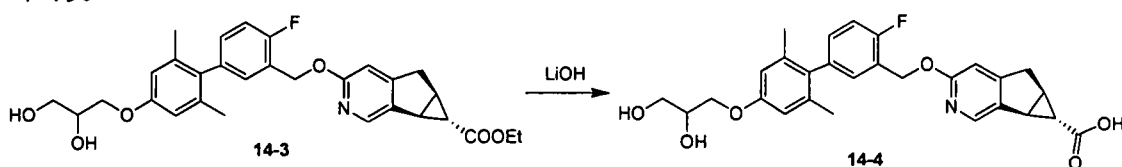
在0℃下向化合物**14-1** (200 mg, 0.83 mmol)及OsO₄ (21.1 mg, 0.083 mmol)於丙酮(2 mL)中之溶液中逐批添加NMO (116.5 mg, 0.996 mmol)。然後，在0℃下將反應混合物攪拌0.5 h。在完成反應後，用EtOH (4 mL)驟冷反應混合物，並用EtOAc (5 mL × 3)萃取。用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到化合物**14-2**。MS (ESI) m/z : 275, 277 (M+H)⁺。

步驟B：**(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(2,3-二羥基丙氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(14-3)**



化合物14-3係使用類似於用以製備化合物13-6之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 522 ($M+H$)⁺。

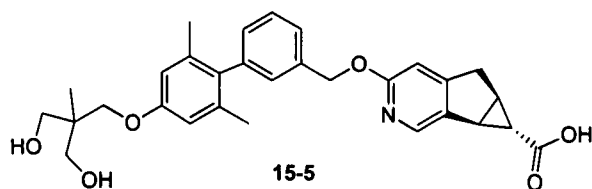
步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(2,3-二羥基丙氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸



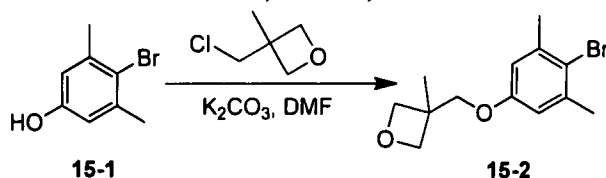
化合物14-4係使用類似於用以製備化合物13-7之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 494 ($M+H$)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.14 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.34-3.40 (dd, 1H, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=19.6$ Hz), 3.14-3.19 (d, 1H, $J=19.6$ Hz), 2.98-3.00 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.23-1.24 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

實例35 (化合物15-5)

(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(15-5)

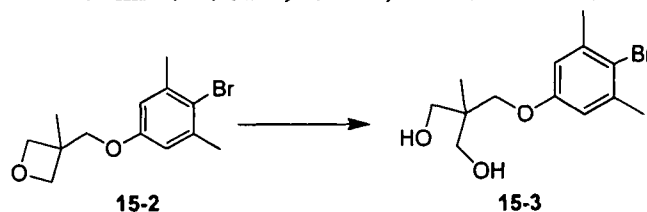


步驟A：3-((4-溴-3,5-二甲基苯氧基)甲基)-3-甲基氧環丁烷(15-2)



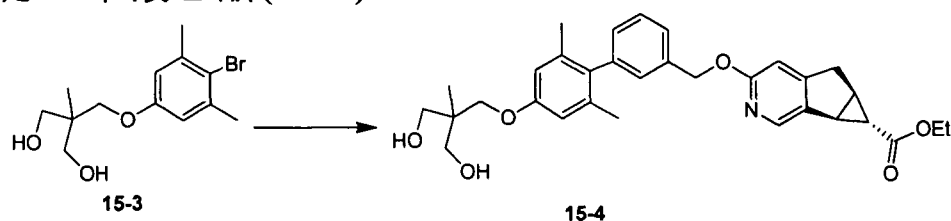
將化合物**15-1** (1 g, 5.0 mmol)、3-(氯甲基)-3-甲基氧環丁烷(1.2 g, 9.95 mmol)及 K_2CO_3 (2.74 g, 19.9 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液加熱至100°C並保持12 h。在完成反應後，用鹽水(100 mL)處理反應混合物，並用EtOAc (50 mL $\times$ 3)萃取。用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到化合物**15-2**。MS (ESI) m/z : 285, 287 ($M+H$)⁺。

步驟B：2-((4-溴-3,5-二甲基苯氧基)甲基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(**15-3**)



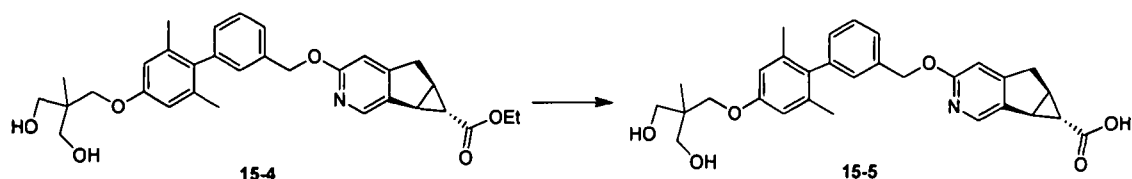
向HCl (5 mL, 2 mol/L)之溶液中添加化合物**15-2** (100 mg, 0.35 mmol)。將溶液在回流下攪拌3 h。在完成反應後，用EtOAc (10 mL $\times$ 3)萃取溶液並濃縮，從而得到化合物**15-3**。MS (ESI) m/z : 303, 305 ($M+H$)⁺。

步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(**15-4**)



化合物**15-4**係使用類似於用以製備化合物**13-6**之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 532 ($M+H$)⁺。

步驟D：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**15-5**)



化合物**15-5**係使用類似於用以製備化合物**13-7**之程序之程序來製備。MS (ESI) m/z : 522 ($M+H+H_2O$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.14 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.06-7.08 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 6.63 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.34-3.41 (dd, 1H, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=19.6$ Hz), 3.16-3.20 (d, 1H, $J=19.6$ Hz), 2.98-2.99 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 2.48-2.52 (m, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.24 (s, 1H), 1.06 (s, 3H)。

以下實例36 (化合物**15-6**)係以與化合物**15-5**類似之方式使用適當的起始材料及來自參考實例2-4之酮酸酯來製備。

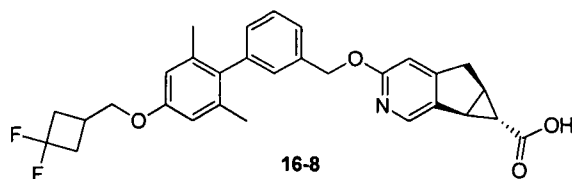
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
36	 (化合物15-6)	521	(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	540

化合物**15-6**: ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.16 (s, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 6.66 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.36-3.42 (dd, 1H, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=19.6$ Hz), 3.17-3.22 (d, 1H, $J=19.6$ Hz), 3.00-3.01 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 2.51-2.52 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 1.93 (s, 6H), 1.26 (s, 1H), 1.09 (s, 3H)。

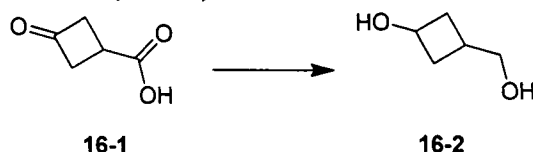
實例37 (化合物**16-8**)

(5aR,6S,6aS)-3-((4'-((3,3-二氟環丁基)甲氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸

(16-8)

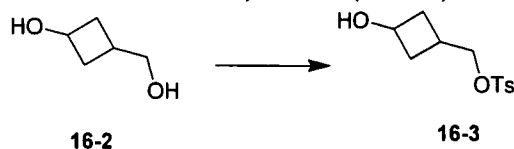


步驟A：3-(羥基甲基)環丁醇(16-2)



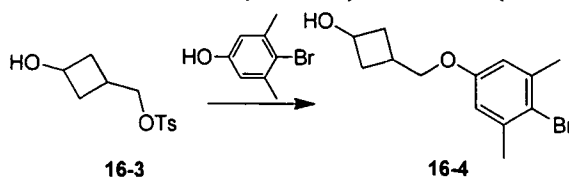
在 -78°C 下向化合物**16-1** (500 mg, 4.24 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加 $\text{BH}_3\text{-(CH}_3)_2\text{S}$ (0.6 mL, 10M)。使所得混合物升溫至室溫，並將其攪拌18小時。用HCl (1 M)驟冷溶液，並用EtOAc (30 mL $\times$ 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到化合物**16-2**。

步驟B：4-甲基苯磺酸(3-羥基環丁基)甲酯(16-3)



在 0°C 下向化合物**16-2** (300 mg, 3.0 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中緩慢添加 Et_3N (606 mg, 6.0 mmol)及TosCl (573 mg, 3.0 mmol)。使所得混合物升溫至室溫，並將其攪拌4小時。用HCl (1 M)驟冷溶液，並用EtOAc (30 mL $\times$ 3)萃取。添加 H_2O 並用DCM (10 mL $\times$ 3)萃取溶液。乾燥合併之有機層並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**16-3**。MS (ESI) m/z : 257 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

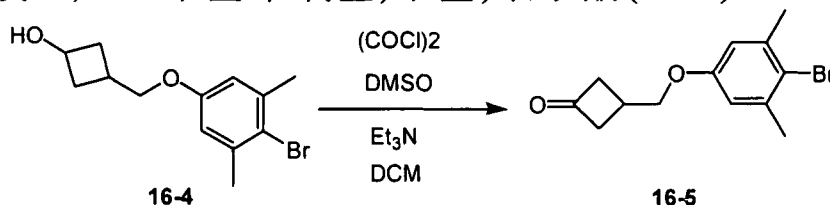
步驟C：3-((4-溴-3,5-二甲基苯氧基)甲基)環丁醇(16-4)



向化合物**16-3** (330 mg, 1.64 mmol)於DMF (10.0 mL)中之溶液中

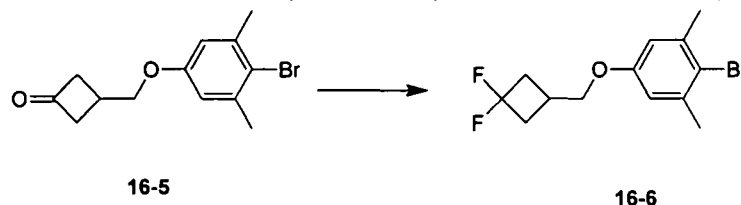
添加4-溴-3,5-二甲基酚(350 mg, 1.37 mmol)及 K_2CO_3 (378 mg, 2.74 mmol)。將所得混合物在 100°C 下攪拌18小時。然後，添加 H_2O ，並用EtOAc (15 mL $\times$ 3)萃取溶液。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**16-4**。

步驟D：3-((4-溴-3,5-二甲基苯氧基)甲基)環丁酮(**16-5**)



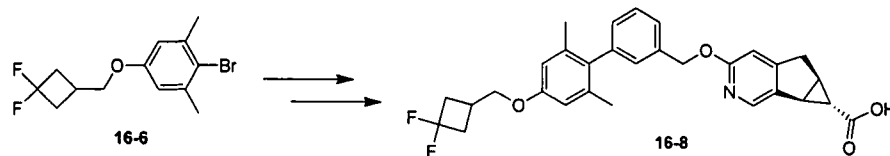
在 -78°C 下向草醯二氯(170 mg, 1.34 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加DMSO (209 mg, 2.68 mmol)。將溶液在 -78°C 下攪拌15 min，然後在 -78°C 下緩慢添加於DCM (2 mL)中之化合物**16-4** (190 mg, 0.67 mmol)，並將反應物攪拌15 min，隨後添加 Et_3N (338 mg, 3.35 mmol)，並使反應物在室溫下再反應2 h。然後，添加 H_2O ，並用DCM (15 mL $\times$ 3)萃取反應物。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**16-5**。

步驟E：2-溴-5-((3,3-二氟環丁基)甲氧基)-1,3-二甲基苯(**16-6**)



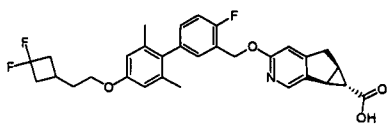
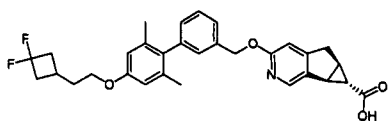
將化合物**16-5** (90 mg, 0.32 mmol)溶解於DAST (2 mL)中之溶液攪拌2小時。用冰水驟冷反應物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**16-6**。

步驟F：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-((3,3-二氟環丁基)甲氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(16-8)



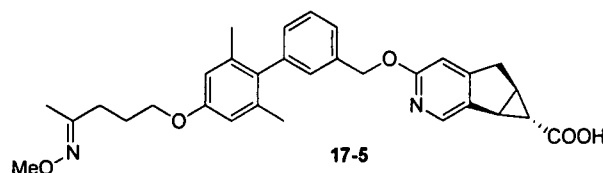
化合物16-8係經由與參考實例2-5之鈴木反應及後續之酯水解來獲得；程序與用以製備化合物13-7之程序類似。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.05 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, *J*=6.4 Hz), 6.70 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.00 (d, 2H, *J*=6.4 Hz), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 2.90-2.92 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 3H), 2.42-2.45 (m, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.08 (s, 1H)。

以下實例38 -40 (化合物16-9至16-11)係以與化合物16-8類似之方式使用適當的起始材料及來自參考實例2-4或參考實例2-5之酮酸酯來製備。

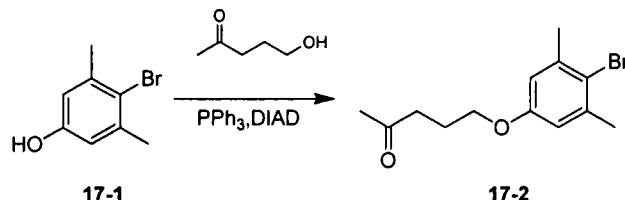
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
38	 (化合物16-9)	537.6	(5aR,6S,6aS)-3-((4'-((2-(3,3-二氟環丁基)乙氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	538.4
39	 (化合物16-10)	519.5	(5aR,6S,6aS)-3-((4'-((2-(3,3-二氟環丁基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	520.3

實例40 (化合物17-5)

(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(((E)-4-(甲氧基亞胺基)戊基)氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(17-5)

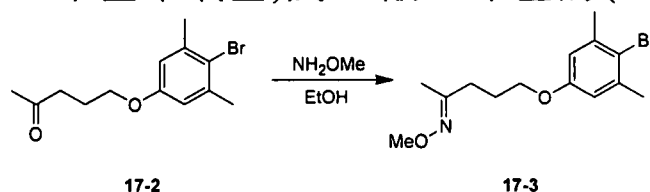


步驟A：5-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)戊-2-酮(17-2)



在N₂下，在0℃下向化合物17-1 (100 mg, 0.5 mmol)、5-羥基-正-戊-2-酮(100 mg, 1 mmol)及三苯基磷(262 mg, 1 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加DIAD (200 mg, 1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。用H₂O驟冷反應物並用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮。藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化粗製產物，從而得到化合物17-2。

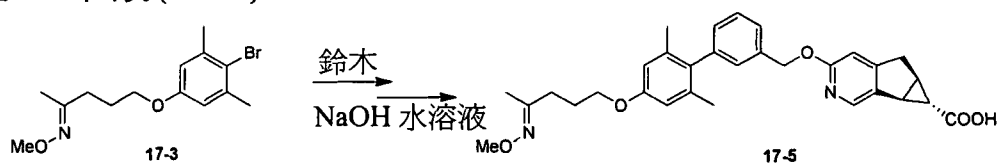
步驟B：5-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)戊-2-酮O-甲基肟(17-3)



向化合物17-2 (50 mg, 0.17 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加O-甲基-羥基胺(25 mg, 0.3 mmol)。將反應混合物加熱至回流並保持1小時。然後，將混合物傾倒入水(10 ml)中，並用乙酸乙酯(5 ml ×2)萃取。分離乙酸乙酯層，並在真空中濃縮，從而得到化合物17-3。MS (ESI) *m/z* : 314 (M+H)⁺。

步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(((E)-4-(甲氧基亞胺基)戊基)氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(17-5)

[1,2-c]吡啶-6-甲酸(17-5)



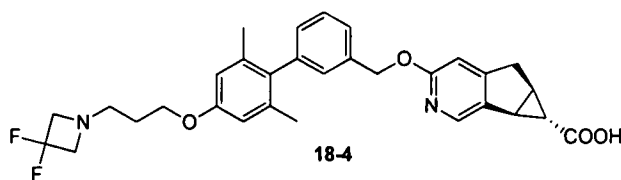
化合物17-5係經由與來自參考實例2-5之酮酸酯之鈴木反應及後續之酯水解來製備；程序與用以製備化合物13-7之程序類似。MS (ESI) m/z : 515 ($M+H$)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 3H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.02 (d, 1H, $J=18.4$ Hz), 2.91 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 2.34-2.49 (m, 3H), 1.92-1.99 (m, 8H), 1.85-1.87 (m, 3H), 1.12 (t, 1H, $J=2.4$ Hz)。

以下實例41 (化合物17-6)係以與化合物17-5類似之方式使用適當的起始材料來製備。

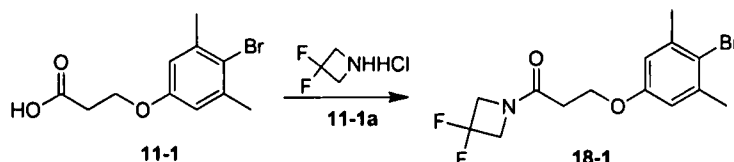
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 [M+1] ⁺
41	 (化合物17-6)	501.59	(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(((E)-4-(甲氧基亞胺基)戊基)氧基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	502

實例42 (化合物18-4)

(5aR,6S,6aS)-3-((4'-((3-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(18-4)

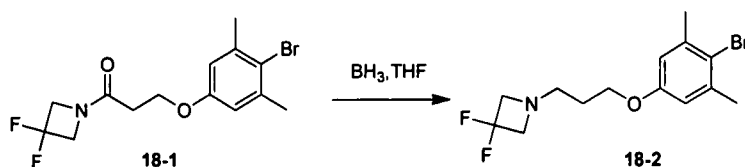


步驟A：3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)-1-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)丙-1-酮
(18-1)



向化合物11-1 (500 mg, 1.85 mmol)及化合物11-1a (715 mg, 5.55 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加Et₃N (0.52 mL, 3.7 mmol)。將反應物攪拌15 min，然後將TBTU (900 mg, 2.8 mmol)逐份添加至反應物中。將所得混合物在40℃下攪拌過夜。然後，添加H₂O並用EtOAc (20 mL × 2)萃取混合物，將其經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該粗製產物，從而得到化合物18-1。MS (ESI) *m/z* : 348,350 (M+H)⁺。

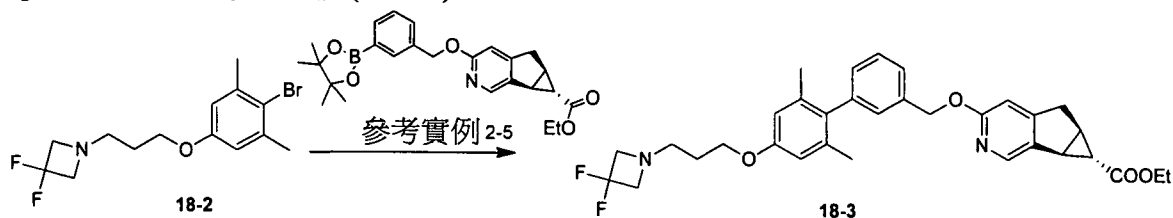
步驟B：1-(3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基)-3,3-二氟氮雜環丁烷(18-2)



向化合物18-1 (50mg, 0.14 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加BH₃·THF (0.42 mL, 1mol/L)。將反應混合物加熱至回流並保持10 h，然後，冷卻並用MeOH (0.1 mL)及NaOH (0.2 mL, 2 mol/L)驟冷。分離有幾層，並藉由在矽膠上實施製備型TLC(用石油醚：乙酸乙酯(3:1)洗脫)純化，從而得到化合物18-2。MS (ESI) *m/z* : 334,336 (M+H)⁺。

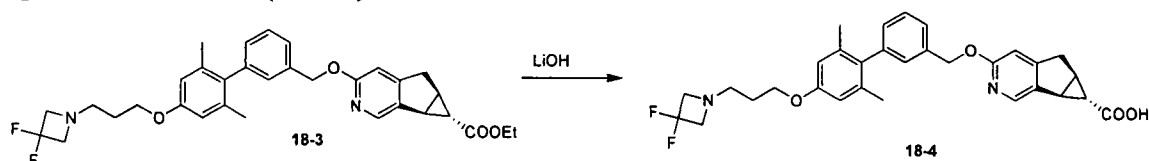
步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)丙氧基)-2',6'-

二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(18-3)



用微波將裝填有化合物**18-2** (40 mg, 0.12 mmol)、參考實例2-5 (52 mg, 0.12 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (5 mg)、K₃PO₄ (51 mg, 0.24 mmol)、THF (2 mL)及H₂O (0.5 mL)之微波容器加熱至100°C並保持30 min。冷卻反應物並分離有機層，並藉由在矽膠上實施製備型TLC (用DCM:MeOH (20:1)洗脫)純化，從而得到化合物**18-3**。MS (ESI) *m/z* : 563 (M+H⁺)。

步驟D：(5aR,6S,6aS)-3-((4'-(3-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(18-4)

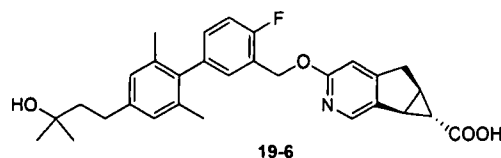


化合物**18-4**係使用類似於用以製備化合物**13-7**之程序之程序來製備。MS (ESI) *m/z* : 535 (M+H)⁺。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.78 (t, 2H, *J*=10.4 Hz), 4.09 (t, 2H, *J*=5.6 Hz), 3.58 (t, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.26 (dd, 1H, *J*=6.0 Hz及12.0 Hz), 3.06 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 2.93 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.15-1.14 (m, 1H)。

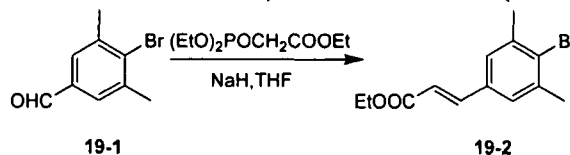
實例43 (化合物**19-6**)

(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-羥基-3-甲基丁基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸

(19-6)

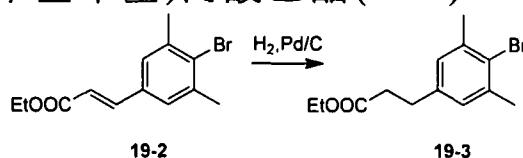


步驟A：(E)-3-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙烯酸乙酯(19-2)



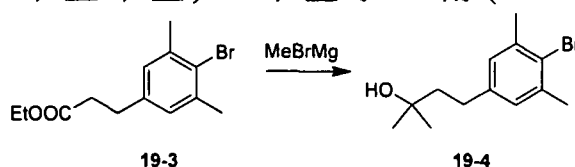
在0℃下向磷醯乙酸三乙酯(2.1 g, 9.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐份添加NaH (0.38 g, 9.4 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後，添加化合物**19-1** (1 g, 4.7 mmol)，並將反應物在0℃下再攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒入100 mL水中，並用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。在真空中濃縮乙酸乙酯層，並藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到化合物**19-2**。MS (ESI) m/z : 283 (M+H)⁺。

步驟B：3-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙酸乙酯(19-3)



向化合物**19-2** (140 mg, 0.5 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (20 mg)，並將混合物在真空中脫氣，並用H₂吹掃若干次。將混合物在室溫及H₂氣囊下攪拌1小時。然後，過濾混合物，並濃縮濾液，從而得到化合物**19-3**。MS (ESI) m/z : 285 (M+H)⁺。

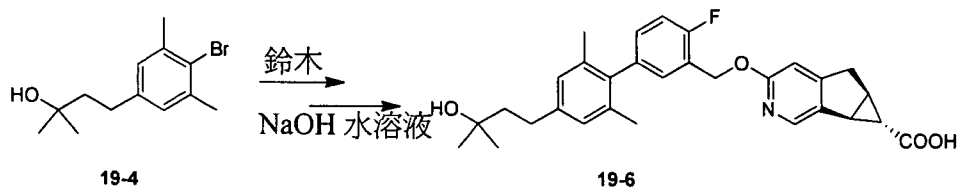
步驟C：4-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2-甲基丁-2-醇(19-4)



在-60℃下向化合物**19-3** (130 mg, 0.46 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加MeBrMg (0.5 mL, 1.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌

1小時，然後將其傾倒入20 mL冰水中，並用乙酸乙酯(5 mL × 4)萃取。分離乙酸乙酯層，並在真空中濃縮，從而得到化合物**19-4**。MS (ESI) m/z : 253 ($M-18+H$)⁺。

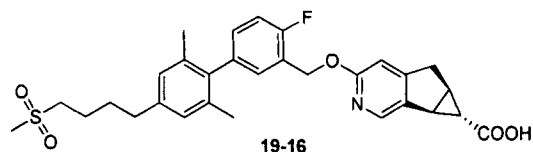
步驟D：**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(3-羥基-3-甲基丁基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(19-6)**



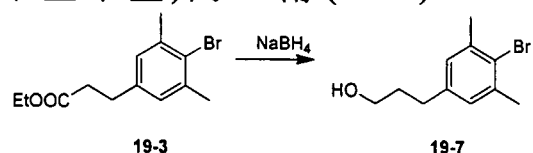
化合物**19-6**係經由鈴木反應及水解來獲得；程序與用以製備化合物**6-4**之程序類似。MS (ESI) m/z : 490 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.04 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.22 (dd, 1H, $J=6.4$ Hz, $J=18.4$ Hz), 3.01 (d, 1H, $J=18.4$ Hz), 2.90 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.12 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

實例44 (化合物**19-16**)

(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-(4-(甲基磺醯基)丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(19-16)



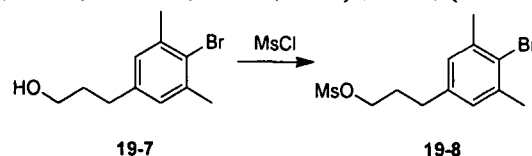
步驟A：**3-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙-1-醇(19-7)**



向化合物**19-3** (1.4 g, 4.9 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中逐份

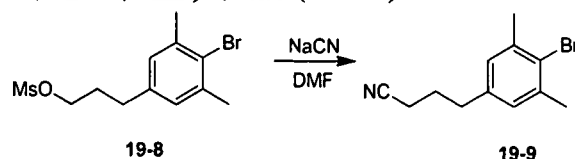
添加NaBH₄ (0.57 g, 15 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。然後，將50 mL水添加至混合物中，並在真空中移除MeOH。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水層。合併乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而得到化合物**19-7**。MS (ESI) *m/z* : 243 (M+H)⁺。

步驟B：甲磺酸3-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丙酯(**19-8**)



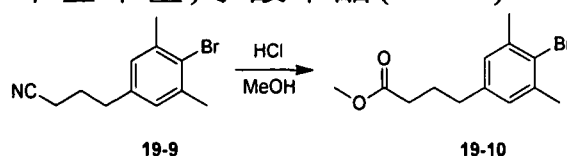
向化合物**19-7** (100 mg, 0.4 mmol)及TEA (120 mg, 1.2 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl (68 mg, 0.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。然後，添加3 mL水，並分離DCM層，並在真空中濃縮，從而得到化合物**19-8**。

步驟C：4-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丁腈(**19-9**)



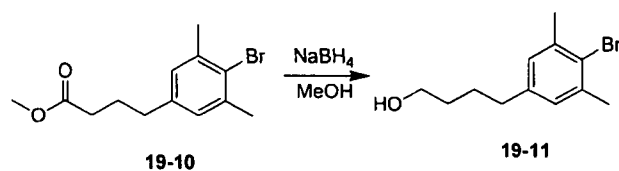
向化合物**19-8** (32 mg, 0.37 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NaCN (10 mg, 0.2 mmol)，並將混合物加熱至80℃並保持2小時。然後，添加10 mL水，並用乙酸乙酯(3 mL × 3)萃取混合物。合併乙酸乙酯層，並在真空中濃縮，從而得到化合物**19-9**。

步驟D：4-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丁酸甲酯(**19-10**)



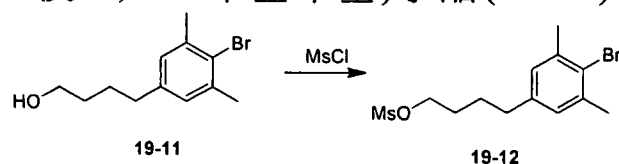
將化合物**19-9** (0.5 g, 2 mmol)溶解於4 M HCl/MeOH溶液(5 mL)中，並將其加熱至回流並保持1小時。然後，在真空中移除溶劑，從而得到化合物**19-10**。MS (ESI) *m/z* : 285 (M+H)⁺。

步驟E：4-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丁-1-醇(**19-11**)



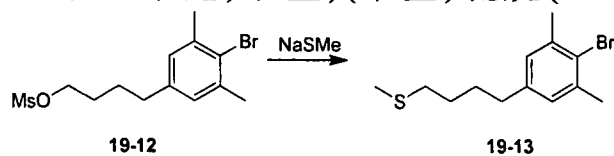
向化合物**19-10** (0.3 g, 1.05 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (0.19 g, 5 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌2小時。然後，添加20 mL水，並在真空中移除MeOH。用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，將其經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而得到化合物**19-11**。MS (ESI) *m/z*: 257 (M+H)⁺。

步驟F：甲磺酸4-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丁酯(**19-12**)



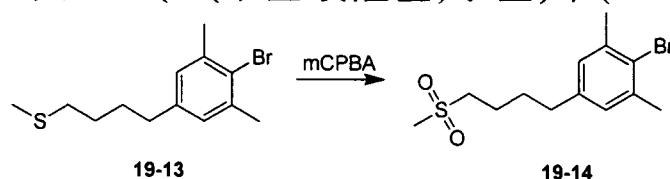
向化合物**19-11** (50 mg, 0.2 mmol)及TEA (60 mg, 0.6 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中逐滴添加MsCl (34 mg, 0.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後，添加10 mL水。用DCM (3mL × 3)萃取水層，並在真空中濃縮DCM層，從而得到化合物**19-12**。

步驟G：(4-(4-溴-3,5-二甲基苯基)丁基)(甲基)硫烷(**19-13**)



向化合物**19-12** (300 mg, 0.89 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NaSMe (140 mg, 2 mmol)，將混合物在室溫下攪拌2小時。然後，添加30 mL水。用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取水層，並在真空中濃縮乙酸乙酯層，從而得到化合物**19-13**。

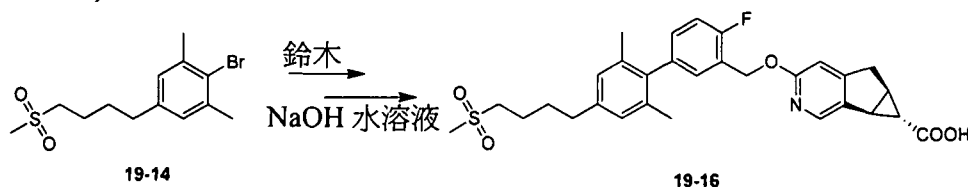
步驟H：2-溴-1,3-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)苯(**19-4**)



向化合物**19-13** (100 mg, 0.35 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添

加m-CPBA (215 mg, 1 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌2小時。然後，添加2 mL 10% NaOH水溶液。分離DCM層，並藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(1:1)洗脫)純化，從而得到化合物19-14。

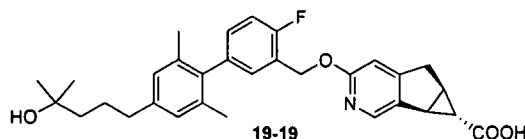
步驟I：(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-(4-(甲基磺醯基)丁基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(19-16)



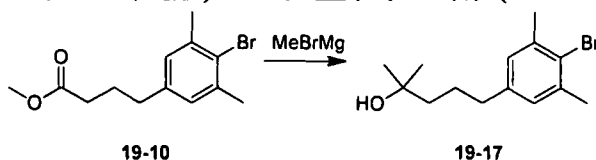
化合物19-16係經由化合物19-14與參考實例2-4之鈴木反應及後續之水解來獲得；程序與用以製備化合物6-4之程序類似。MS (ESI) m/z : 538 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.22 (dd, 1H, $J=6.4$ Hz, $J=18.8$ Hz), 3.13 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.01 (d, 1H, $J=18.8$ Hz), 2.89-2.92 (m, 4H), 2.60 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.39-2.43 (m, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 4H), 1.11 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

實例45 (化合物19-19)

(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(4-羥基-4-甲基戊基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(19-19)

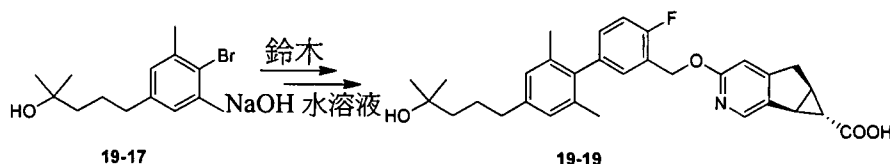


步驟A：5-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2-甲基戊-2-醇(19-17)



在-70℃下向化合物**19-10** (100 mg, 0.35 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加MeBrMg (1 mL, 3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後，將其傾倒入10 mL冰水中，並用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取。合併乙酸乙酯層，並在真空中濃縮，從而得到化合物**19-17**。

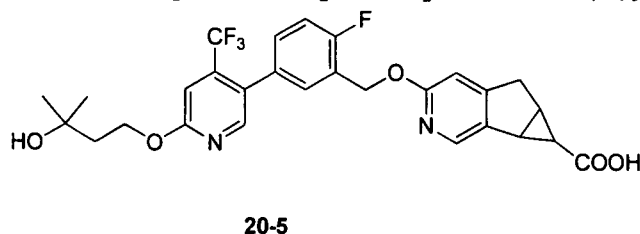
步驟B：**(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-4'-(4-羥基-4-甲基戊基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(19-19)**



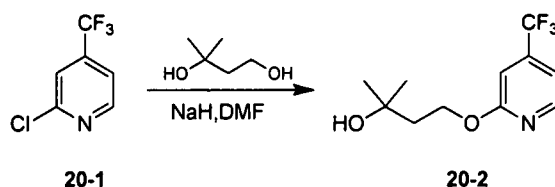
化合物**19-19**係經由化合物**19-17**與參考實例**2-4**之鈴木反應及後續之水解來獲得，該程序與用以製備化合物**6-4**之程序類似。MS (ESI) m/z : 504 ($M+H$)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.05 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.02 (d, 1H, $J=18.8$ Hz), 2.91 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 2.54 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.40-2.44 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.46-1.50 (m, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.12 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

實例46 (化合物**20-5**)

3-((2-氟-5-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(20-5)

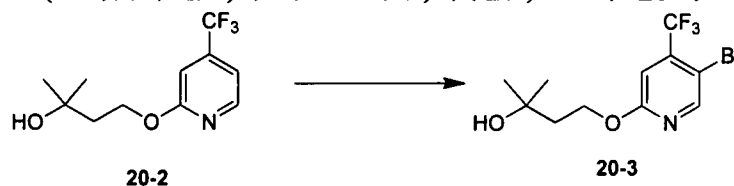


步驟A：**2-甲基-4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)丁-2-醇(20-2)**



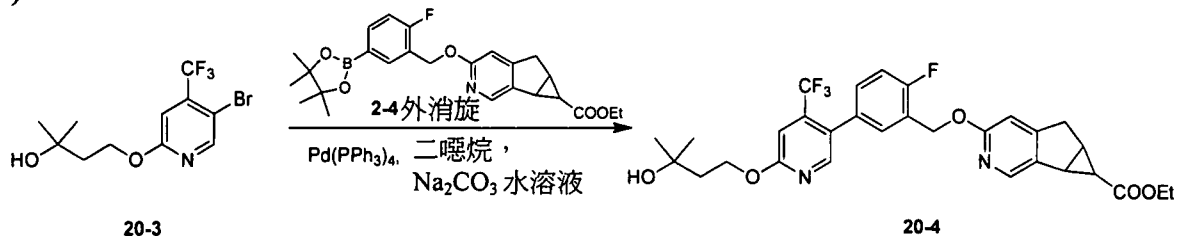
向3-甲基-丁烷-1,3-二醇(1.6 g, 15 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中逐份添加NaH (1.2 g, 30 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。然後，將混合物傾倒入300 mL水中，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。合併EtOAc層並濃縮，藉由在矽膠上管柱層析(用洗脫石油醚:乙酸乙酯(2:1))純化所得殘餘物，從而得到化合物**20-2**。

步驟B：4-((5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丁-2-醇(**20-3**)



向化合物**20-2** (100 mg, 0.4 mmol)於AcOH (0.5 mL)中之溶液中添加Br₂ (0.5 mL)，並將混合物在室溫下攪拌2小時。然後，將混合物傾倒入20 mL NaHCO₃水溶液中，並添加Na₂S₂O₃直至溶液變得無色為止。用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取混合物。濃縮合併之乙酸乙酯層，並藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(2:1)洗脫)純化，從而得到化合物**20-3**。

步驟C：3-((2-氟-5-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(**20-4**)



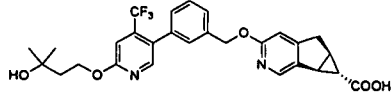
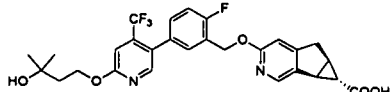
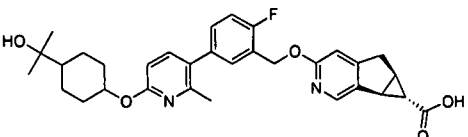
在N₂下向化合物**20-3** (20 mg, 0.06 mmol)及參考實例2-4 (30 mg, 0.066 mmol)於二噁烷(2 mL)及2 M Na₂CO₃水溶液(1 mL)中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.008 mmol)。將反應物在100℃下加熱過夜。

2



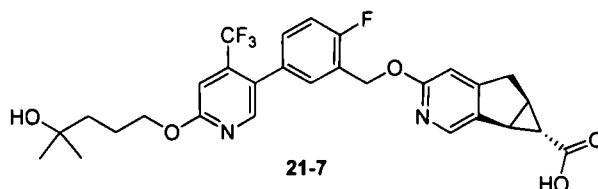
2

2

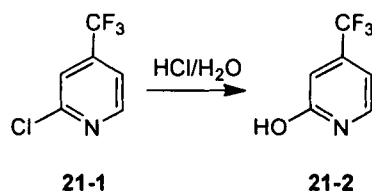
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 [M+1] ⁺
47	 (化合物20-6)	528	(5aR,6S,6aS)-3-(((3-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫-環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	529
48	 (化合物20-7)	546	(5aR,6S,6aS)-3-(((2-氟-5-(6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	547
49	 (化合物20-8)	546	(5aR,6S,6aS)-3-(((2-氟-5-(6-((4-(2-羥基丙-2-基)環己基)氧基)-2-甲基吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	547

實例50 (化合物21-7)

3-((2-氟-5-(6-((4-羥基-4-甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(21-7)

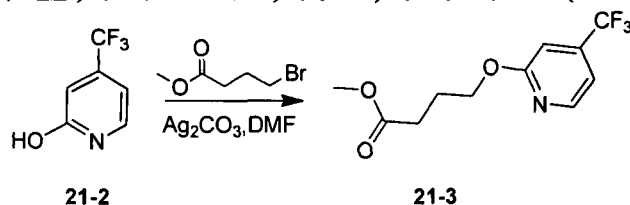


步驟A：4-(三氟甲基)吡啶-2-醇(21-2)



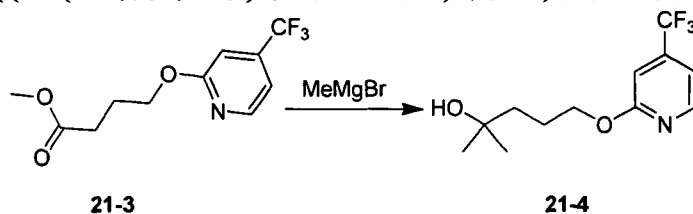
向化合物**21-1** (8 g, 0.04 mol)於H₂O (30 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(30 mL)。將所得混合物在110℃下攪拌18小時。用NaHCO₃將溶液鹼化成白色固體狀沈澱。過濾白色固體，從而得到化合物**21-2**。

步驟B：4-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)丁酸甲酯(**21-3**)



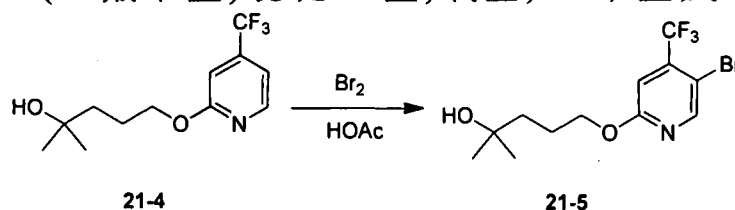
向化合物**21-2** (1.0 g, 6.13 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加4-溴丁酸乙酯(2.3 g, 12.3 mmol)及Ag₂CO₃ (3.3 g, 12.3 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌18小時。然後，添加H₂O，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取溶液。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**21-3**。

步驟C：2-甲基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-醇(**21-4**)



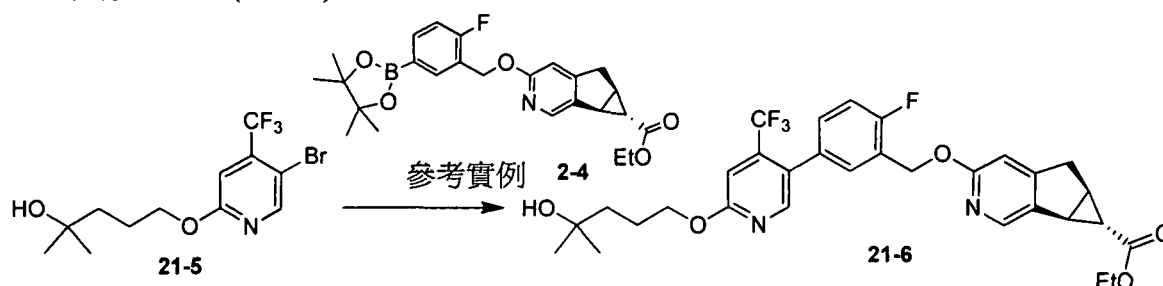
在0℃下向化合物**21-3** (1.1 g, 3.97 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加甲基溴化鎂(8 mL, 3 M)。使反應混合物升溫至室溫，並將其攪拌2小時。然後，用HCl (1 M)驟冷反應物，用EtOAc (15 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥，濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**21-4**。

步驟D：5-((5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基戊-2-醇(21-5)



向化合物**21-4** (200 mg)於HOAc (10.0 mL)中之溶液中添加Br₂ (10.0 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。然後，用NaHCO₃鹼化溶液，用Na₂SO₃驟冷，並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**21-5**。

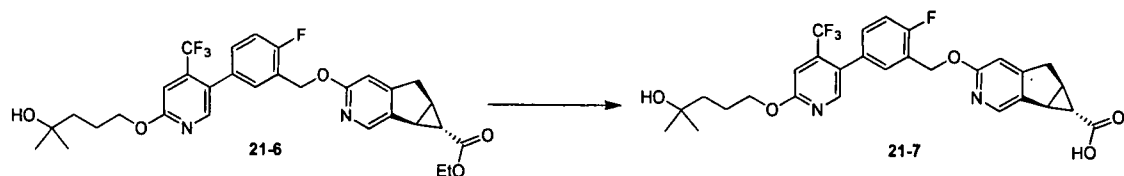
步驟E：(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(6-((4-羥基-4-甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(21-6)



向化合物**21-5** (15 mg, 0.04 mmol)於THF (5.0 mL)及H₂O (1mL)中之溶液中添加來自參考實例2-4之硼酸酯(24 mg, 0.05 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.004 mmol)及K₃PO₄ (11 mg, 0.08 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌2小時。過濾混合物，並用EtOAc (15 mL × 3)萃取濾液。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施製備型TLC (用DCM:MeOH (25:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**21-6**。MS (ESI) *m/z* : 589 (M+H)⁺。

步驟F：3-((2-氟-5-(6-((4-羥基-4-甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(2-

7)



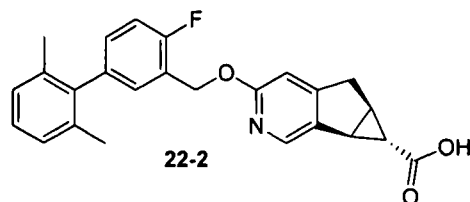
向化合物**21-6** (10 mg, 0.02 mmol)於THF (3.0 mL)、MeOH (1.0 mL)及H₂O (1.0 mL)中之溶液中添加LiOH·H₂O (4 mg, 0.08 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。然後，添加H₂O，用HCl (1M)將溶液酸化至pH 2.5，並用EtOAc (5 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，將其乾燥並濃縮，從而得到殘餘物，藉由製備型HPLC (在安裝有Phenomenex Synergi C18 (150 × 30mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：45-65% B，0-10min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15 min)來純化該殘餘物，從而得到實例**21-7**。MS (ESI) m/z：561 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ：8.11 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.21 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44 (s, 2H) 4.38 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.29-3.30 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 1H), 2.95-2.97 (m, 1H), 2.45-2.49 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H), 121 (s, 7H)。

以下實例51 (化合物**21-8**)係使用適當的起始材料及來自參考實例**2-5**之酮酸酯以與化合物**21-7**類似之方式來製備。

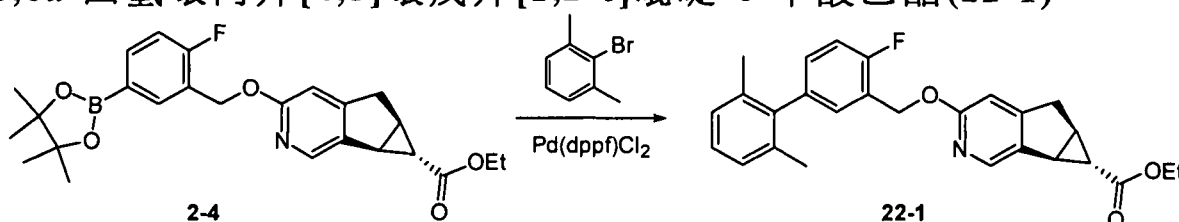
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
51	(化合物21-8)	542	(5aR,6S,6aS)-3-((3-(6-((4-羥基-4-甲基戊基)-氧基)-4-(三氟甲基)-吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	543

實例52 (化合物22-2)

(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(22-1)

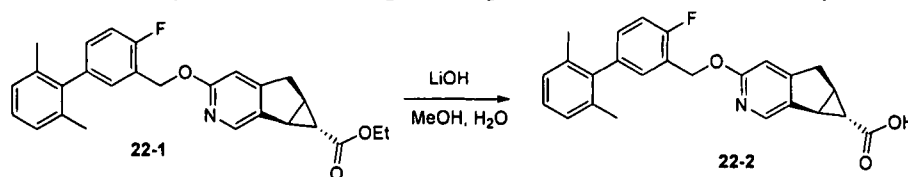


步驟A：(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(22-1)



將化合物參考實例2-4 (90 mg, 0.2 mmol)、2-溴-1,3-二甲基-苯(36 mg, 0.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol)、K₃PO₃ (120 g, 0.6 mmol)於THF/H₂O (4:1, 2.5 mL)中之懸浮液在微波中在N₂及100°C下加熱30 min。在冷卻後，過濾混合物並藉由乙酸乙酯及水分配濾液。用乙酸乙酯將水層萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。藉由在矽膠上實施製備型TLC (用DCM:MeOH = 25:1洗脫)純化所得殘餘物，從而得到22-1。MS (ESI) m / e (M+H⁺): 432.2 (M+H⁺)。

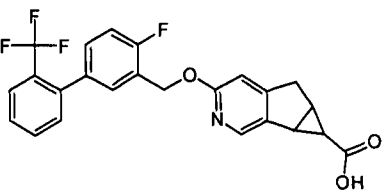
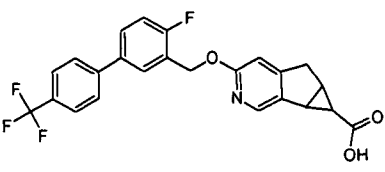
步驟B：(5aR,6S,6aS)-3-((4-氟-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(22-1)



將化合物22-1 (71 mg, 0.16 mmol)及LiOH (32 mg, 0.8 mmol)於THF/H₂O/MeOH (1:1:1, 3 mL)中之混合物在室溫下攪拌5小時。用1N HCl將混合物酸化至pH 5-6。用乙酸乙酯將所得水溶液萃取兩次。用

鹽水洗滌合併之有機層，將其經無水 Na_2SO_3 乾燥，並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈；梯度：65-85% B，0-10 min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15min)純化所得殘餘物，從而得到**22-2**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 404.2 ($M+H^+$)。 ^1H -NMR (400 MHz，甲醇- d_4) δ : 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.30 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.19 (br.s, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.45 (s, 2H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.22 (d, 1H, $J=19.2$ Hz), 3.03 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 2.53 (m, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.29 (m, 1H)。

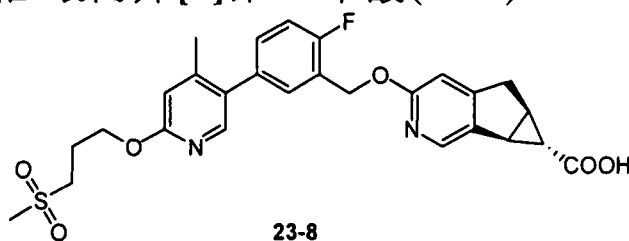
以下實例53 - 59 (化合物**22-3**至**22-9**)係以與化合物**22-2**類似之方式使用適當的起始材料及來自參考實例**2-4**或參考實例**2-5**之酮酸酯來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
53	 (化合物22-3)	443.4	3-((4-氟-2'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	444.2
54	 (化合物22-4)	443.4	3-((4-氟-4'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	444.2

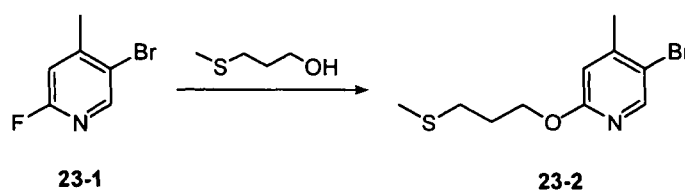
55		443.4	3-((4-氟-3'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	444.2
56		461.4	3-((2',4-二氟-6'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	462.2
57		477.8	3-((3'-氯-4-氟-5'-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	478.6
58		444.4	3-((2-氟-5-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	445.2
59		444.4	3-((2-氟-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	445.2

實例60 (化合物23-8)

4-{2-氟-5-[6-(3-甲硫基丙氧基)-4-甲基-吡啶-3-基]-苄氧基}-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茛-1-甲酸(23-8)

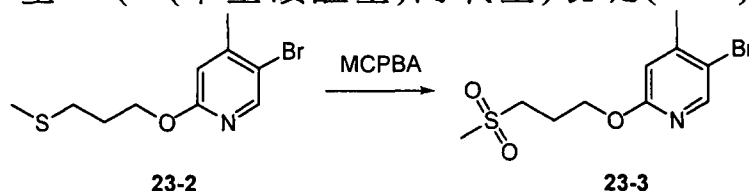


步驟A：5-溴-4-甲基-2-(3-(甲硫基)丙氧基)吡啶(3-2)



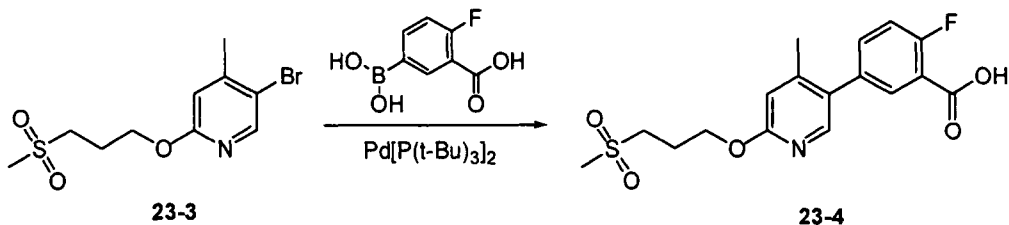
將化合物**23-1** (6.30 g, 33 mmol)、3-甲基磺醯基-丙-1-醇(5.26 g, 49.5 mmol)及*t*-BuOK (5.54 g, 49.5 mmol)於無水THF中之混合物在回流下加熱4小時。然後，用水及EtOAc分配混合物，並分離各層。用EtOAc將水層萃取兩次。合併有機層並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上實施急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**23-2**。MS (ESI) m/e ($M+H$)⁺ : 276.0/278.0。

步驟B：5-溴-4-甲基-2-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶(**23-3**)



向利用冰浴冷卻之**23-2** (9.23 g, 33 mmol)於無水DCM (150 mL)中之溶液中添加MCPBA (80%, 15.15 g, 70.2 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌2小時，然後添加NaHSO₃水溶液。分離DCM層，用Na₂CO₃ (水溶液)、水及然後鹽水洗滌，並濃縮，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(20:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**23-3**。MS (ESI) m/e ($M+H$)⁺ : 308.0/310.0。

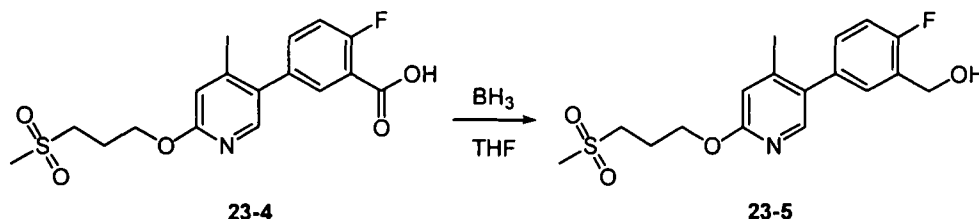
步驟C：2-氟-5-(4-甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)苄酸(**23-4**)



藉由微波將**23-3** (924 mg, 3.0 mmol)、5-borono-2-氟苄酸(827 mg, 4.5 mmol)、Cs₂CO₃ (2.94 g, 9.0 mmol)及Pd[P(t-Bu)₃]₂ (153 mg, 0.3

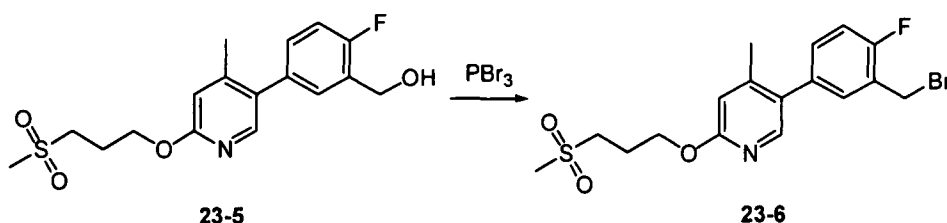
mmol)於二噁烷(12 mL)/H₂O共溶劑(3 mL)中之混合物在氮氣氛下輻射至100℃並保持30 min。將混合物冷卻至室溫並過濾。用EA萃取濾液，並用水洗滌合併之乙酸乙酯層，將其乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製**23-4**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 368.1。

步驟D: (2-氟-5-(4-甲基-6-(3-(甲基磺基)丙氧基)吡啶-3-基)苯基)甲醇(**23-5**)



向於冰浴中冷卻之粗製化合物**23-4** (2.45 g)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加Me₂S-BH₃ (10 M, 6mL)。將反應溶液在0℃下攪拌1 h，且然後使其升溫至20℃，並將其攪拌16 hr。將混合物再冷卻至0℃，並添加MeOH以驟冷直至無氣體形成爲止。濃縮混合物，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(12:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到**23-5**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 354.1。

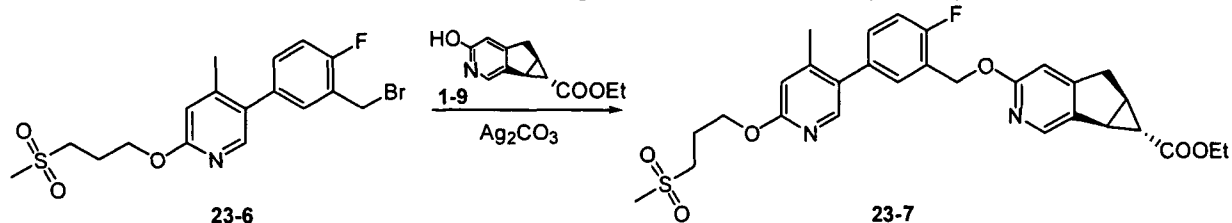
步驟E: 5-(3-(溴甲基)-4-氟苯基)-4-甲基-2-(3-(甲基磺基)丙氧基)吡啶(**23-6**)



向於冰浴中冷卻之粗製化合物**23-5** (353 mg, 1.0 mmol)於無水THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加PBr₃ (216 mg, 0.8 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1 h，且然後使其升溫至20℃，並將其攪拌16 hr。用水驟冷反應物，並添加NaHCO₃ (水溶液)以將混合物之pH調節至pH 7。濃縮反應溶液，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用

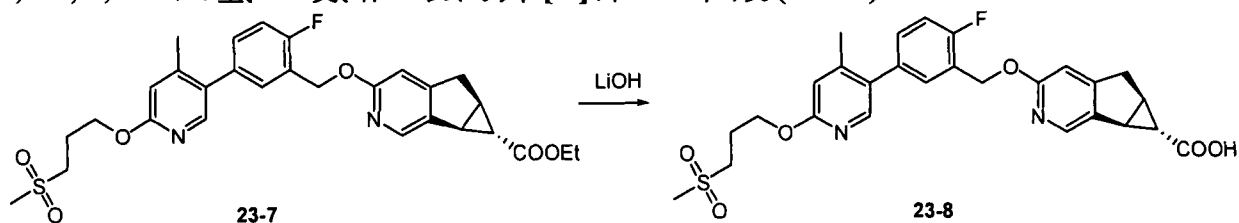
石油醚:乙酸乙酯(12:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到**23-6**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 416.0/418.0。

步驟F: 4-{2-氟-5-[6-(3-甲磺酰基-丙氧基)-4-甲基-吡啶-3-基]-苄氧基}-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸乙酯(**23-7**)



將化合物**23-6** (227 mg, 0.54 mmol)、化合物**1-9** (120 mg, 1.64 mmol)及 Ag_2CO_3 (451 mg, 1.64 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物加熱至 $100^\circ C$ 並保持12 hr。過濾混合物並濃縮濾液，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(5.7:1)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**23-7**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 555.2

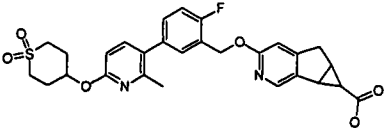
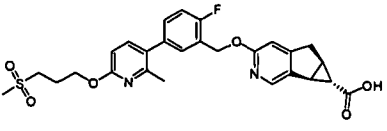
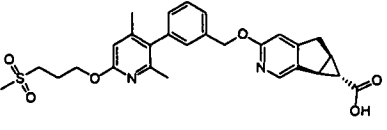
步驟G: 4-{2-氟-5-[6-(3-甲磺酰基-丙氧基)-4-甲基-吡啶-3-基]-苄氧基}-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸(**23-8**)

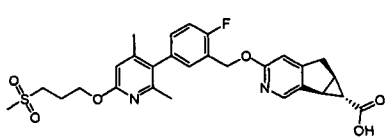
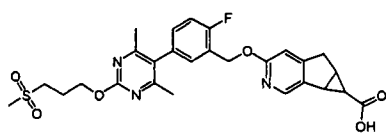
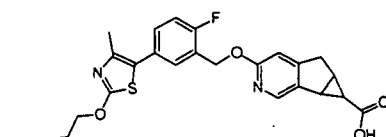
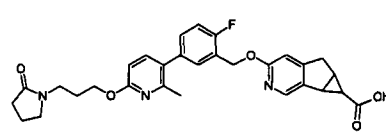
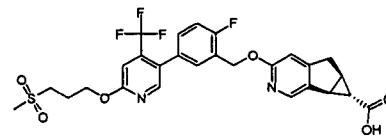
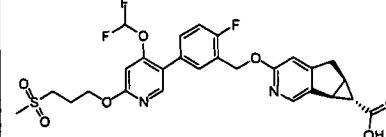


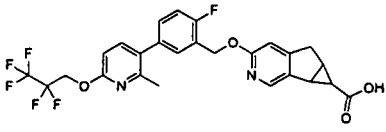
向**23-7** (160 mg, 0.29 mmol)於共溶劑THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及 H_2O (2 mL)中之混合物中添加NaOH (150 mg, 3.7 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌2 hr。藉由HCl (2 N)將所得混合物酸化至pH 2，並用乙酸乙酯(10 mL)萃取兩次。用水、鹽水洗滌合併之有機層，將其經 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A: 水(含有0.1%TFA, v/v)，流動相B: 乙腈。梯度: 20-70% B, 0-10min; 100% B, 10.5-12.5 min; 5% B, 23-15 min)來純化該粗製產物，從而

得到**23-8**。MS (ESI) m/e ($M+H$)⁺ : 527.2。 ¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ : 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J=7.8, 5.2$ Hz), 7.26 (m, 1H, $J=2$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J=9.6$ Hz), 6.74 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.40 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.32 (m, 2H), 3.23 (m, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.02 (m, 1H, $J=18.4$ Hz), 3.00 (s, 3H) 2.92 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.13 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

以下實例61 -70 (化合物**23-9**至**23-18**)係以與化合物**23-8**類似之方式使用適當的起始材料及來自參考實例2-4或參考實例2-5之酞酸酯來製備。

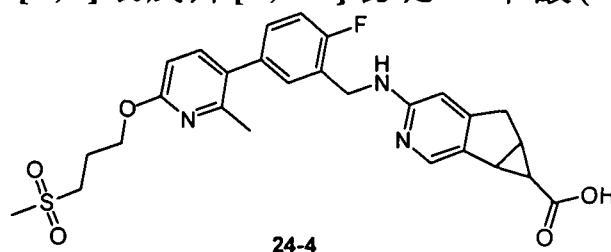
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
61	 (化合物23-9)	538.6	3-((5-(6-((1,1-二氧橋基四氫-2H-硫基-吡喃-4-基)氧基)-2-甲基-吡啶-3-基)-2-氟-苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四-氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	539.4
62	 (化合物23-10)	526.6	(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(甲基-磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	527.4
63	 (化合物23-11)	522.6	(5aR,6S,6aS)-3-((3-(2,4-二甲基-6-(3-(甲基-磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	523.4

64	 (化合物23-12)	540.6	(5aR,6S,6aS)-3-((5-(2,4-二甲 基-6-(3-(甲基-磺酰基)丙氧基) 吡啶-3-基)-2-氟苄基)氧基)- 5,5a,6,6a-四氢環-丙[4,5]環戊并 [1,2-c]吡啶-6-甲酸	541.4
65	 (化合物23-13)	541.6	3-((5-(4,6-二甲基-2-(3-(甲基磺 酰基)丙氧基)嘧啶-5-基)-2-氟 苄基)-氧基)-5,5a,6,6a-四氢-環 丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6- 甲酸	542.4
66	 (化合物23-14)	532.6	3-((2-氟-5-(4-甲基-2-(3-(甲基 磺酰基)-丙氧基)噻唑-5-基)-苄 基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢環丙并 [4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	533.4
67	 (化合物23-15)	531.6	3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(2-側氧 基吡咯啶-1-基)丙氧基)吡啶-3- 基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢 環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶- 6-甲酸	532.3
68	 (化合物23-16)	580.6	(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(6-(3- (甲基磺酰基)-丙氧基)-4-(三氟 甲基)-吡啶-3-基)苄基)氧基)- 5,5a,6,6a-四氢環-丙[4,5]環戊并 [1,2-c]吡啶-6-甲酸	581.1
69	 (化合物23-17)	578.6	(5aR,6S,6aS)-3-((5-(4-(二氟甲 氧基)-6-(3-(甲基磺酰基)丙氧 基)吡啶-3-基)-2-氟苄基)-氧 基)-5,5a,6,6a-四氢-環丙并[4,5] 環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	579.2

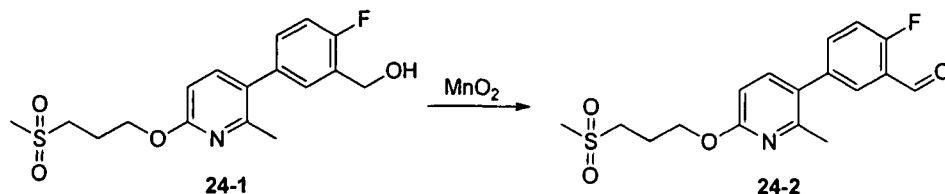
70	 (化合物23-18)	538.4	3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)吡啶-3-基)-苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	539.2
----	---	-------	--	-------

實例71 (化合物24-4)

3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)苄基)胺基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(24-4)

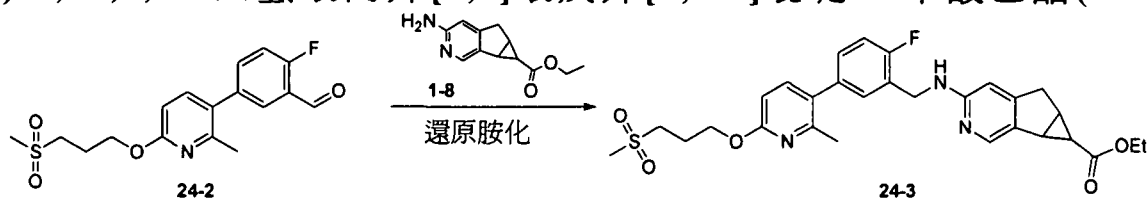


步驟A：2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)苄醛(24-2)



向化合物24-1 (500 mg, 1.41 mmol, 使用類似於用於製備化合物13-5之程序之程序製得)於THF (10 ml)中之經攪拌溶液中添加MnO₂ (1.23 g, 14.15 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌1 h, 然後將其過濾, 並用EA洗滌。濃縮合併之乙酸乙酯層, 從而得到純產物, 其不經純化即用於下一步驟。MS (ESI) m / e (M+H⁺) 352.1。

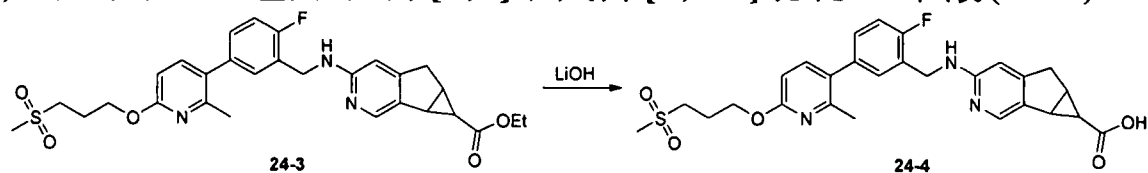
步驟B：3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)苄基)胺基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(24-3)



向胺1-8 (28 mg, 128 μmol)於無水DCM (3 mL)中之溶液中添加三

乙胺(34 mg, 341 μmol)及 TiCl_4 (27 mg, 142 μmol)。然後，在 -40°C 下小心添加化合物**24-2** (30 mg, 85 μmol)。將所得懸浮液在環境溫度下攪拌16 h。然後，蒸發溶劑，並將剩餘粉末在乙酸乙酯(20 mL)中磨碎。過濾出所得固體，並將濾液蒸發至乾燥，從而得到粗製產物。將粗製產物溶解於EtOH (3 mL)中，並添加 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (36mg, 170 μmol)。將混合物在環境溫度下攪拌1 h，且所得反應混合物直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$) 554.2。

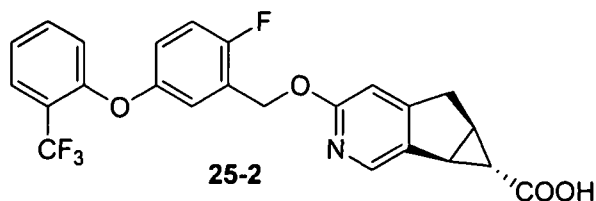
步驟C：3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(甲基磺基)丙氧基)吡啶-3-基)苄基)胺基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**24-4**)



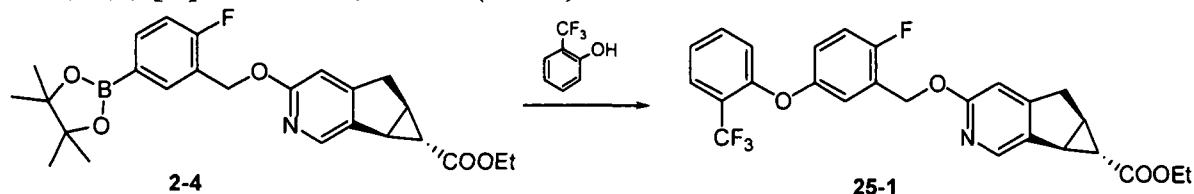
向化合物**24-3** (20 mg, 36 μmol)於THF (1 mL)及EtOH (0.5 mL)中之混合物中添加 H_2O (0.5 mL)及LiOH (28 mg)。將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜，然後，用HCl (1 N)將pH調節至pH 4。用鹽水(30 mL)及50 mL EA洗滌反應混合物。分離有機層，將其經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-pack ODS-AQ C18 (150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈；梯度：16-36% B，0-10 min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15min)純化所得殘餘物，從而得到純產物**24-4**。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$) 526.2。

實例72 (化合物**25-2**)

4-[2-氟-5-(2-三氟甲基-苯氧基)-苄基氧基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸

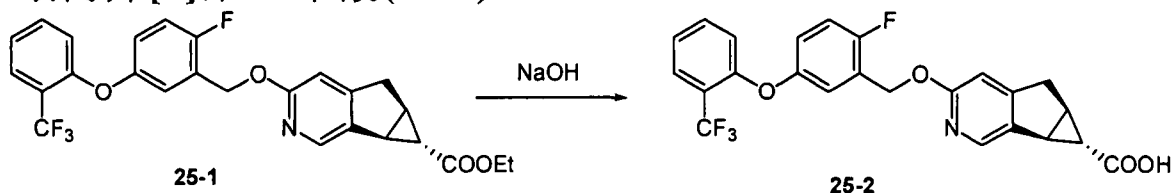


步驟A：4-[2-氟-5-(2-三氟甲基-苯氧基)-苄基氧基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸乙酯(25-1)



向化合物**2-4** (100 mg, 0.22 mmol)及2-三氟甲基-酚(71 mg, 0.44 mmol)於CH₃CN (3 mL) 中之混合物中添加DMAP (54 mg, 0.33 mmol)及Cu(OAc)₂ (170 mg, 0.33 mmol)。將混合物脫氣，並用N₂再填充三次。然後，將混合物加熱至80℃，並攪拌過夜。然後，將混合物冷卻至室溫並過濾。用碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌濾液，將其經無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC來純化該粗製產物，從而得到粗製化合物**25-1**。MS (ESI) m / e (M+H⁺): 488.0。

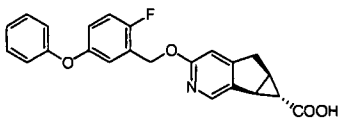
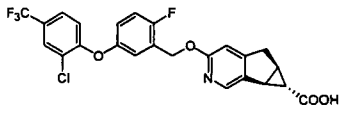
步驟B：4-[2-氟-5-(2-三氟甲基-苯氧基)-苄基氧基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸(25-2)



在室溫下向化合物**25-1** (60 mg, 0.123mmol)於共溶劑THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及H₂O (2 mL)中之混合物中添加NaOH (25 mg, 0.62 mmol)，並將混合物攪拌3 h。用HCl (1 N)將所得混合物酸化至pH 5~6，並用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流

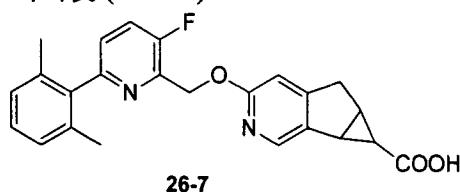
動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：45-75% B，0-10min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15 min)來純化該粗製產物，從而得到化合物**25-2**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 460.0。 1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.39 (s, 2H), 3.33 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 2.96 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 2.45-2.49 (m, 1H), 1.20 (t, 1H, $J=2.8$ Hz)。

以下實例73及74 (化合物**25-3**及**25-4**)係以與化合物**25-2**類似之方式使用適當的起始材料來製備。

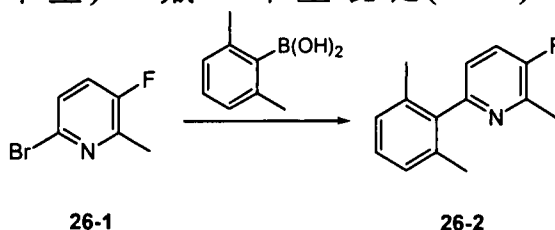
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 $[M+1]^+$
73	 (化合物 25-3)	391.4	4-(2-氟-5-苯氧基-苄基氧基)-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙[a]茛-1-甲酸	392.1
74	 (化合物 25-4)	493.8	4-[5-(2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-2-氟-苄基氧基]-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茛-1-甲酸	494.1

實例75 (化合物**26-7**)

3-(((6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**26-7**))

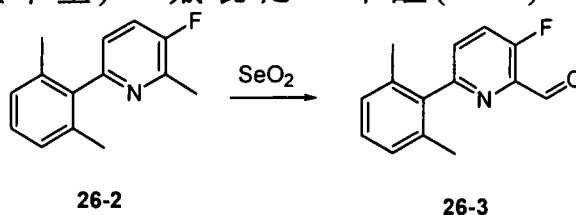


步驟A：6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-2-甲基吡啶(26-2)



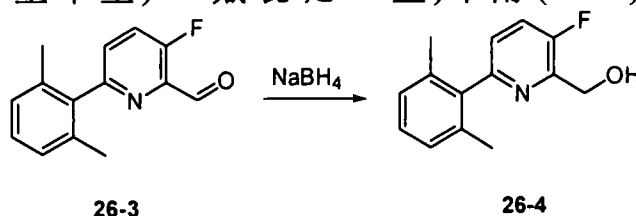
藉由微波將6-溴-3-氟-2-甲基吡啶**26-1** (570 mg, 3.0 mmol)、2,6-二甲基苯基硼酸(675 mg, 4.5mmol)、 K_3PO_4 (2.34 g, 9.0 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (274 mg, 0.3 mmol)及s-phos (246 mg, 0.6mmol)於THF (10 mL)/ H_2O (2.5 mL)共溶劑中之混合物在氮氣氛下輻射至100℃並保持30 min。將混合物冷卻至室溫，過濾，並用EA萃取濾液。用水洗滌乙酸乙酯層，將其乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上急驟管柱層析來純化該粗製產物(用石油醚:乙酸乙酯(97:3)洗脫)，從而得到化合物**26-2**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 216.1。

步驟B：6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟吡啶-2-甲醛(26-3)



向**26-2** (242 mg, 1.1 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 SeO_2 (276 mg, 2.4 mmol)。將所得混合物在100℃下攪拌12 hr，且然後濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(95:5)洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到化合物**26-3**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 230.1。

步驟C：(6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟吡啶-2-基)甲醇(26-4)

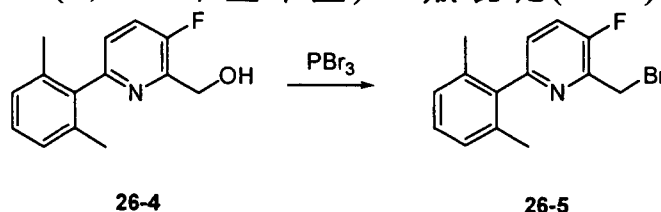


向於冰浴中冷卻之粗製化合物**26-3** (166 mg)於MeOH (5 mL)中之

溶液中一次性添加 NaBH_4 (76 mg, 2.0 mmol)。將反應溶液在 0°C 下攪拌1 h。然後，用水驟冷反應混合物，並用乙酸乙酯萃取三次。濃縮合併之有機層，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(92:8)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**26-4**。

MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 232.1。

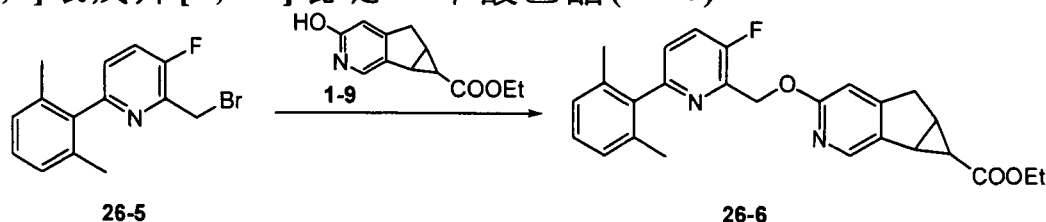
步驟D: 2-(溴甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟吡啶(**26-5**)



向於冰浴中冷卻之粗製化合物**26-4** (113 mg, 0.49 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中逐滴添加 PBr_3 (106 mg, 0.39 mmol)。將反應溶液在 0°C 下攪拌1 h，且然後使其升溫至 20°C ，並將其攪拌2小時。然後，用水驟冷混合物，並添加 NaHCO_3 (水溶液)以將混合物中和至pH 7。濃縮混合物，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(95:5)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**26-5**。

MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 294.0/296.0。

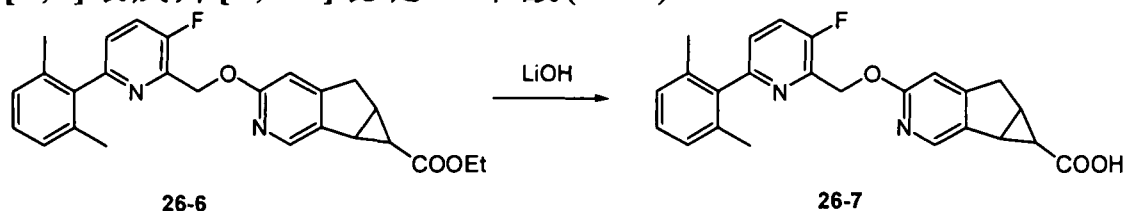
步驟E: 3-((6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(**26-6**)



將化合物**26-5** (90 mg, 0.3 mmol)、化合物**1-9** (66 mg, 0.3 mmol)及 Ag_2CO_3 (249 mg, 0.9 mmol)於甲苯(3 mL)中之混合物加熱至 100°C 並保持12 hr。然後，過濾混合物，並濃縮濾液，從而得到粗製**26-6**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 433.2。

步驟F: 3-((6-(2,6-二甲基苯基)-3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫

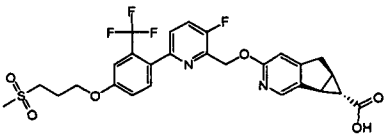
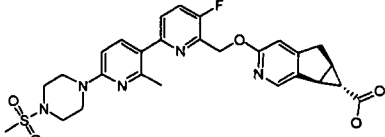
環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(26-7)



向粗製**26-6** (120 mg)於共溶劑THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及H₂O (2 mL)中之混合物中添加NaOH (100 mg)，並將混合物在室溫下攪拌2 hr。用HCl (2 N)將所得混合物酸化至pH 3，並用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-pack ODS-AQ C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈。梯度：40-70% B，0-10min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15 min)來純化該粗製產物，從而得到化合物**26-7**。MS (ESI) m/e (M+H)⁺：405.2。¹H-NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ: 8.10 (s, 1H), 7.80 (t, 1H, J=8.8 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=8.4, 4.0 Hz), 7.20 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.10 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.04 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.35 (d, 1H, J=6.4 Hz), 3.13 (d, 1H, J=19.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.20 (t, 1H, J=2.8Hz)

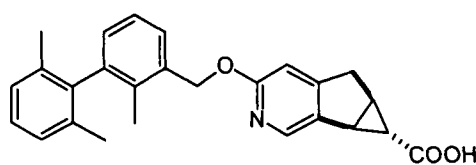
以下實例76-78 (化合物**26-8**至**26-10**)係以與化合物**26-7**類似之方式使用適當的起始材料來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
76	(化合物26-8)	404.4	3-((2-(2,6-二甲基苯基)-5-氟吡啶-4-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	405.2

77	 (化合物26-9)	580.6	(5aR,6S,6aS)-3-((3-氟-6-(4-(3-(甲基磺醯基)-丙氧基)-2-(三氟 甲基)-苯基)吡啶-2-基)甲氧基)- 5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并 [1,2-c]吡啶-6-甲酸	581.4
78	 (化合物26-10)	553.6	(5aR,6S,6aS)-3-((5-氟-2'-甲基- 6'-(4-(甲基磺醯基)-六氫吡嗪- 1-基)-[2,3'-聯吡啶]-6-基)甲氧 基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環 戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	554.2

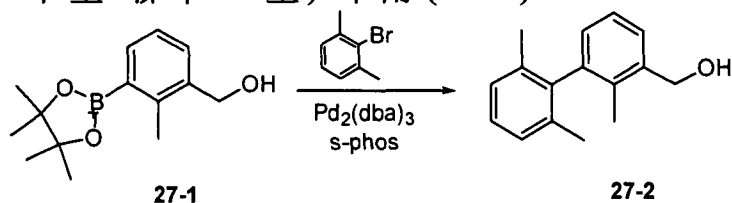
實例79 (化合物27-7)

4-(2,2',6'-三甲基-聯苯-3-基甲氧基)-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]
茚-1-甲酸(27-5)



27-5

步驟A：(2,2',6'-三甲基-聯苯-3-基)-甲醇(27-2)

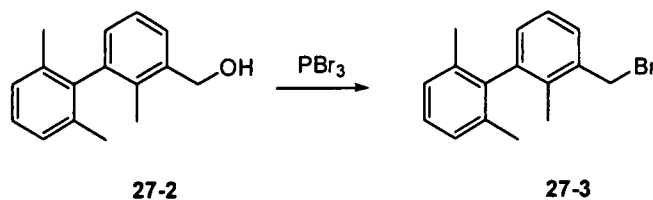


27-1

27-2

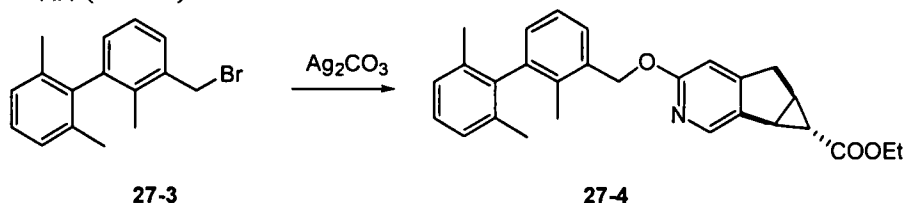
藉由微波將2-溴-1,3-二甲基-苯(700 mg, 3.7 mmol)、化合物27-1 (938 mg, 3.7 mmol)、 Na_2CO_3 (1.12 g, 11.1 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (346 mg, 0.37 mmol)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (207 mg, 0.74 mmol)於二噁烷(12 mL)/ H_2O (3 mL)共溶劑中之混合物在氮氣氛下輻射至100℃並保持30 min。將混合物冷卻至室溫，過濾，並用EA萃取濾液。用水洗滌乙酸乙酯層，將其乾燥並在真空中濃縮，從而得到粗製產物27-2。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 226.3/227.1。

步驟B：3-溴甲基-2,2',6'-三甲基-聯苯(27-3)



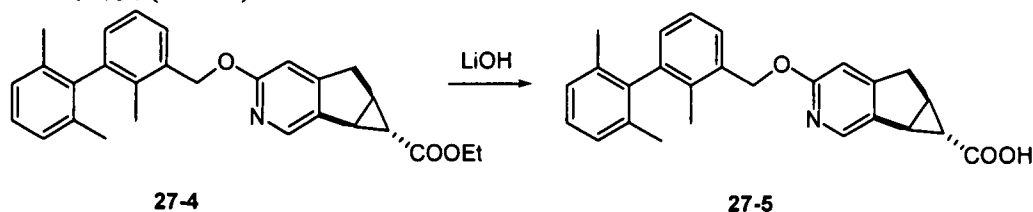
向於冰浴中冷卻之粗製化合物**27-2** (200 mg, 0.88 mmol)於無水 THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加PBr₃ (191 mg, 0.70 mmol)。將反應溶液在0℃下攪拌1 h，且然後使其升溫至20℃，並將其攪拌16 hr。然後，用水驟冷混合物，並添加NaHCO₃ (水溶液)以將混合物中和至pH 7。然後，濃縮混合物，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(94:6)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**27-3**。MS (ESI) *m / e* (M+H⁺): 289.2/289.1。

步驟C: (2,2',6'-三甲基-聯苯-3-甲氧基)-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸乙酯(**27-4**)



將化合物**27-3** (50 mg, 0.18 mmol)及**1-9** (40 mg, 0.18 mmol)及 Ag₂CO₃ (148 mg, 0.54 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物加熱至100℃並保持12 hr。過濾混合物並濃縮濾液，從而得到殘餘物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(92:8)洗脫)來純化該殘餘物，從而得到化合物**27-4**。MS (ESI) *m / e* (M+H⁺): 427.5/428.2。

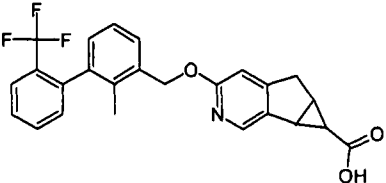
步驟D: 4-(2,2',6'-三甲基-聯苯-3-基甲氧基)-1,1a,6,6a-四氫-3-氮雜-環丙并[a]茚-1-甲酸(**27-5**)



將化合物**27-4** (50 mg, 0.11 mmol)及LiOH (40 mg, 1 mmol)於 THF/H₂O/MeOH (3:3:3 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時；然後，將

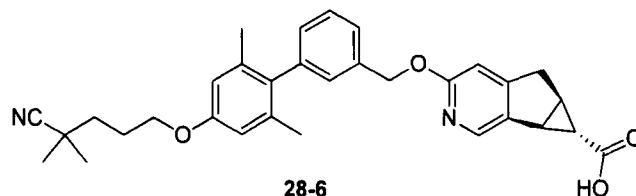
混合物酸化至pH 5-6，並用EA萃取。用鹽水洗滌乙酸乙酯層，將其經無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由製備型HPLC（在安裝有Waters XSELECT C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈；梯度：6-79% B，0-10 min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15min)純化所得殘餘物，從而得到**27-5**。MS (ESI) m / e (M+H⁺)：399.5/400.2。¹HNMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ:8.19 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.19 (br.s, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.22 (d, 1H, J=19.2 Hz), 3.03 (d, 1H, J=6.4 Hz), 2.53 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.29 (m, 1H)。

以下實例80（化合物**27-6**）係以與化合物**27-5**類似之方式使用適當的起始材料來製備。

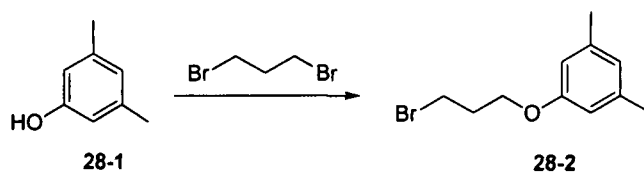
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
80	 (化合物27-6)	439.4	3-((2-甲基-2'-(三氟-甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]-環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	440.2

實例81 (化合物**28-6**)

(5aR,6S,6aR)-3-((4'-((4-氰基-4-甲基戊基)氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸

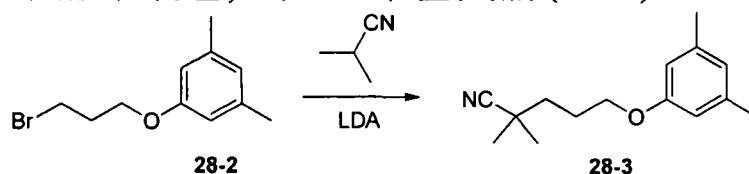


步驟A：1-(3-溴丙氧基)-3,5-二甲基苯(**28-2**)



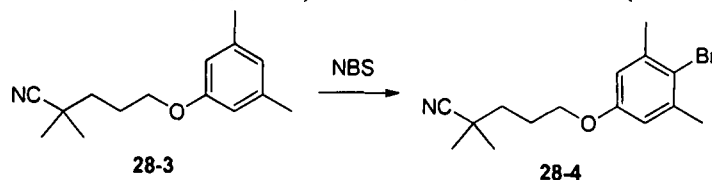
將化合物**28-1** (3.6 g, 30 mmol)、1,3-二溴丙烷(12 g, 60 mmol)及 K_2CO_3 (8.4 g, 60 mmol)於80 mL丙酮中之混合物回流18 h。然後，將混合物冷卻至室溫，過濾，並藉由在矽膠上急驟管柱層析(洗脫用石油醚:乙酸乙酯(15:1))來純化。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 243.0。

步驟B：5-(3,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊腈(**28-3**)



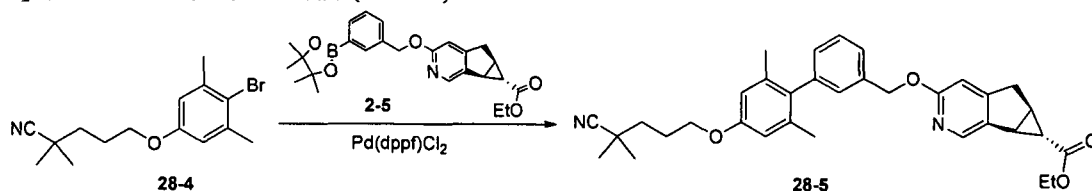
在 N_2 氣氛及 -78°C 下向化合物**28-2** (6.55 g, 95 mmol)於無水THF (100 mL)中之溶液中緩慢添加LDA (2 M, 10 mL, 70 mmol)。在攪拌超過30 min後，將1-(3-溴丙氧基)-3,5-二甲基苯(24 g, 95 mmol)逐滴添加至反應溶液中。使反應物升溫至室溫，將其攪拌過夜，並藉由添加150 mL NH_4Cl (水溶液)驟冷。用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取混合物，並用鹽水(60 mL)洗滌合併之有機層，將其經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)來純化所得粗製產物，從而得到**28-3**。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 232.1。

步驟C：5-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)-2,2-二甲基戊腈(**28-4**)



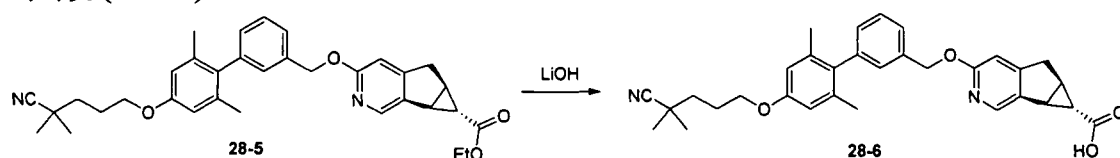
將化合物**28-3** (690 mg, 3 mmol)及NBS (564 mg, 3.15 mmol)於8 mL DCM中之混合物在 15°C 下攪拌18 h。然後，直接濃縮混合物，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)來純化該粗製產物，從而得到化合物**28-4**。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 310.1。

步驟D：(5aR,6S,6aR)-乙基 3-((4'-((4-氰基-4-甲基戊基)氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(28-5)



將化合物**28-4** (30 mg, 0.1 mmol)、參考實例2-5 (43 mg, 0.1 mmol)、 Na_2CO_3 (32 mg, 0.3 mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (7 mg, 0.01 mmol)、THF (2 mL)與水(0.5 mL)之混合物在 N_2 氣氛及 100°C 下加熱18 h。然後，添加水(20 mL)，並用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，將其經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，從而得到化合物**28-5**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 539.3。

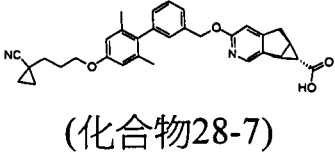
步驟E：(5aR,6S,6aR)-3-((4'-((4-氰基-4-甲基戊基)氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(28-6)



將化合物**28-5** (27 mg, 0.05 mmol)及LiOH (12 mg, 0.5 mmol)於THF/MeOH/ H_2O (3/0.5/0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h，然後添加 NH_4Cl (水溶液)以將pH調節至pH 5。用DCM (3×10 mL)萃取混合物，並用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，將其經乾燥 Na_2SO_4 ，並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA, v/v)，流動相B：乙腈；梯度：50-70% B, 0-10 min；100% B, 10.5-12.5 min；5% B, 13-15min)純

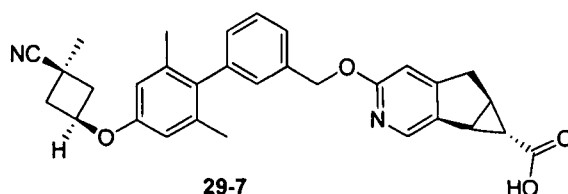
化所得粗製化合物，從而得到化合物**28-6**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 511.2。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.15 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.01 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.20 (d, 1H, $J=19.2$ Hz), 3.00 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 2.48-2.52 (m, 1H), 1.93 (m, 8H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.20 (s, 1H)。

以下實例82 (化合物**28-7**)係以與化合物**28-6**類似之方式使用適當的起始材料來製備。

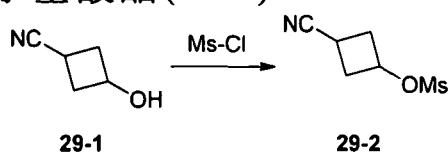
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 $[M+1]^+$
82	 (化合物 28-7)	508.6	(5aR,6S,6aR)-3-(((4'-(3-(1-氰基環丙基)丙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	509.2

實例83 (化合物**29-7**)

(5aR,6S,6aR)-3-(((4'-((1s,3s)-3-氰基-3-甲基環丁氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**29-7**)



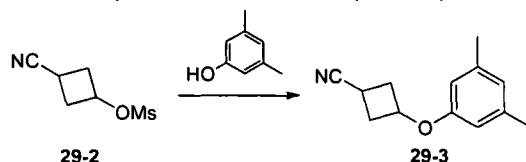
步驟A：甲磺3-氰基環丁基酸酯(**29-2**)



在0°C下向化合物**29-1** (200 mg, 2 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液

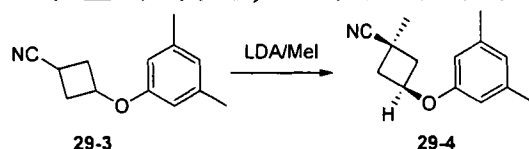
中一次性添加TEA (606 mg, 6 mmol)。然後，添加MsCl (273 mg, 2.4 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌2 h，且然後藉由添加10 mL H₂O驟冷，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，然後濃縮，從而得到粗製產物**29-2**，其直接用於下一步驟中。

步驟B：3-(3,5-二甲基苯氧基)環丁烷甲腈(**29-3**)



將化合物**29-2** (350 mg, 2 mmol)、3,5-二甲基酚(244 mg, 2 mmol)及K₂CO₃ (834 mg, 6 mmol)於5 mL DMSO中之混合物在120°C下攪拌18 h。將混合物冷卻至室溫，然後，添加10 mL H₂O，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取混合物。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物。藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)來純化粗製產物，從而得到**29-3**。MS (ESI) m / e (M+H⁺): 202.1。

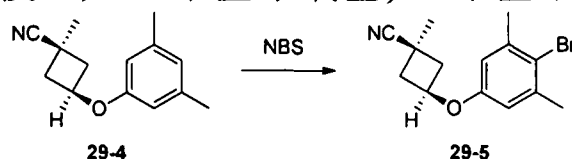
步驟C：(1s,3s)-3-(3,5-二甲基苯氧基)-1-甲基環丁烷甲腈(**29-4**)



在N₂氣氛及-78°C下向化合物**29-3** (200 mg, 1 mmol)於經乾燥THF (5 mL)中之溶液中緩慢添加LDA (2 M, 1 mL, 2 mmol)。在攪拌30 min後，逐滴添加碘甲烷(284 mg, 2 mmol)，然後，使反應物使升溫至室溫，並將其攪拌過夜。然後，藉由添加10 mL NH₄Cl (水溶液)驟冷反應物，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)純化，從而得到**29-4**。MS (ESI) m / e

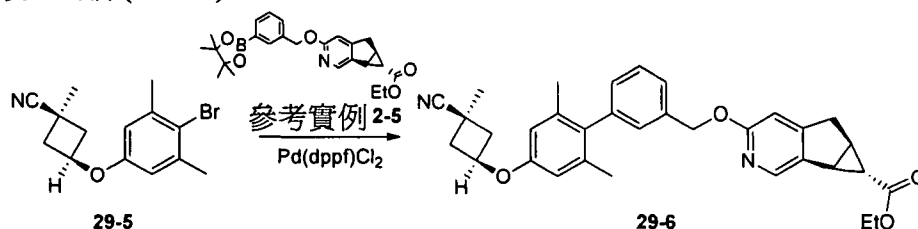
(M+H⁺) : 216.0。

步驟D：((1s,3s)-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)-1-甲基環丁烷甲腈(29-5)



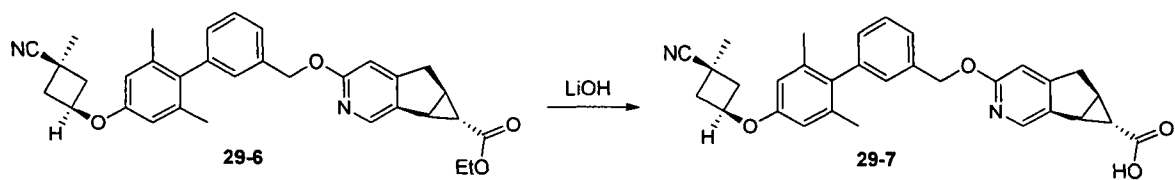
將化合物29-4 (60 mg, 0.3 mmol)及NBS (54 mg, 0.3 mmol)於3 mL DCM中之混合物在15℃下攪拌18 h。然後，直接濃縮混合物，並藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(8:1)洗脫)來純化粗製產物。MS (ESI) m / e (M+H⁺) : 294.1。

步驟E：(5aR,6S,6aR)-3-((4'-((1s,3s)-3-氰基-3-甲基環丁氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(29-6)



將化合物29-5 (29 mg, 0.1 mmol)、參考實例2-5 (43 mg, 0.1 mmol)、Na₂CO₃ (32 mg, 0.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0.01 mmol)、THF (2 mL)與水(0.5 mL)之混合物在N₂氣氛及100℃下加熱18 h。然後，添加水(20 mL)，並用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，將其經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮，從而得到粗製產物，其不經進一步處理即用於下一步驟中。MS (ESI) m / e (M+H⁺) : 523.0。

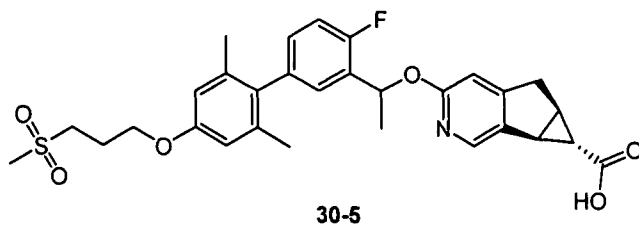
步驟F：(5aR,6S,6aR)-3-((4'-((1s,3s)-3-氰基-3-甲基環丁氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)甲氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(29-7)



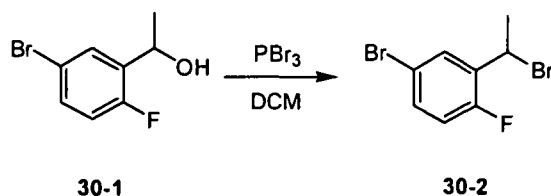
將化合物**29-6** (26 mg, 0.05 mmol)及LiOH (12 mg, 0.5 mmol)於THF/MeOH/H₂O (3/0.5/0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h，然後，添加NH₄Cl (水溶液)以使pH達到5。用DCM (3 × 10 mL)萃取所得混合物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈；梯度：47-67% B，0-10 min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15min)純化所得粗製產物，從而得到化合物**29-7**。MS (ESI) *m* / *e* (*M*+*H*⁺)：495.0。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ: 8.16 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 6.56 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.83-4.86 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.19 (d, 1H, *J*=19.6 Hz), 3.01 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.26 (m, 1H)。

實例84 (化合物**30-5**)

(5aR,6S,6aS)-3-(1-(4-氟-2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-*c*]吡啶-6-甲酸(30-5)

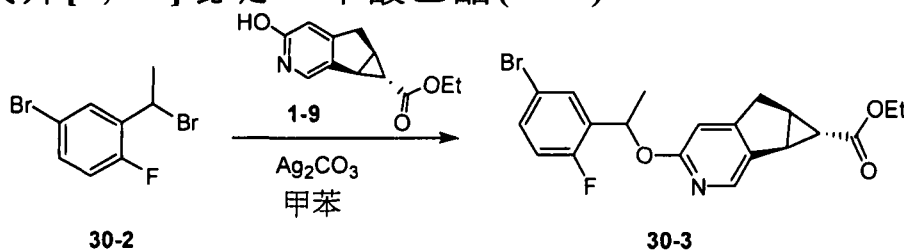


步驟A：4-溴-2-(1-溴乙基)-1-氟苯(30-2)



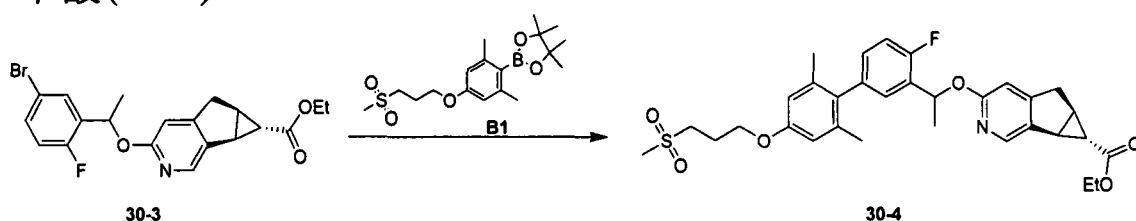
向1-(5-溴-2-氟苯基)乙醇**30-1** (1.2 g, 5.48 mmol)於DCM (15 ml)中之經攪拌溶液中添加三溴磷(0.26 mL, 2.74 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1 h，且然後用DCM (50 mL)稀釋。然後，將飽和NaHCO₃溶液逐滴添加至混合物中，並分離各層。用飽和NaHCO₃溶液(30mL)、鹽水(30 mL)洗滌有機層，且然後將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物**30-2**，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟B：(5aR,6S,6aS)-3-(1-(5-溴-2-氟苯基)乙氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(**30-3**)



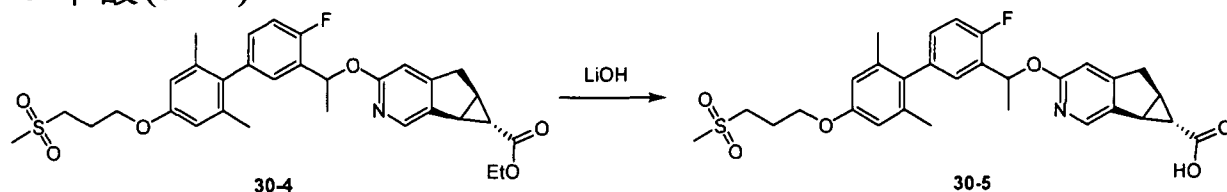
向化合物**30-2** (150 mg, 533 μmol)於甲苯(3 ml)中之溶液中添加化合物**1-9** (209 mg, 2.98 mmol)及Ag₂CO₃ (294 mg, 1.07 mmol)。將反應混合物在110℃下攪拌16 h，然後用DCM (30 mL)稀釋，並過濾。濃縮濾液，並藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(2:1)洗脫)來純化所得殘餘物，從而得到純產物**30-3**。MS (ESI) m / e (M+H⁺) 421。

步驟C：(5aR,6S,6aS)-3-(1-(4-氟-2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(**30-4**)



用化合物**30-3** (57 mg, 135.7 μmol)、硼酸酯B1 (50 mg, 135.7 μmol , 使用傳統宮浦(Miyaura)硼化方法自溴化物製得)、 Na_2CO_3 (28 mg, 271.5 μmol)、二噁烷(1.5 mL)、 H_2O (0.5 mL)及 $\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mg)裝填40 mL瓶。將該瓶置於100°C振盪器上過夜，且然後將其冷卻至環境溫度。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋反應混合物，然後，分離有機層，用鹽水洗滌，並濃縮，從而得到粗製產物**30-4**，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 582。

步驟D：**(5aR,6S,6aS)-3-(1-(4-氟-2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(30-5)**

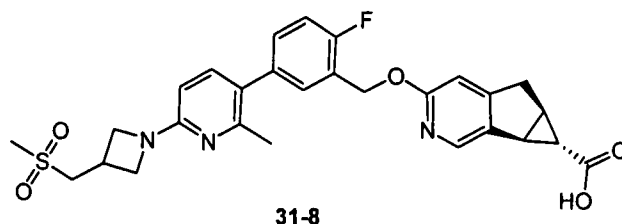


向化合物**30-4** (50 mg, 86 μmol)於THF (1 mL)及EtOH (0.5 mL)中之混合物中添加 H_2O (0.5 mL)及LiOH (10 mg, 429 μmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜，然後，用HCl (1N)將pH調節至pH 4。用鹽水(30 mL)及50 mL EA洗滌反應混合物，並分離有機層，將其經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由製備型HPLC (在安裝有YMC-pack ODS-AQ (150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA, v/v)，流動相B：乙腈；梯度：41-61% B, 0-10 min；100% B, 10.5-12.5 min；5% B, 13-15min)純化所得殘餘物，從而得到純產物**30-5**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 537。 ^1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.07-8.11 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.90-7.04 (m, 2H), 6.44 (d, 2H, $J=17.6$ Hz), 6.22 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 3H), 3.10 (d, 1H, $J=19.2$ Hz), 2.95-2.99 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 3H), 1.60-1.71

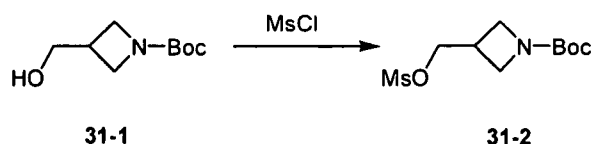
(m, 6H), 1.15-1.20 (m, 1H)。

實例85 (化合物31-8)

(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-((甲基磺醯基)甲基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(31-8)

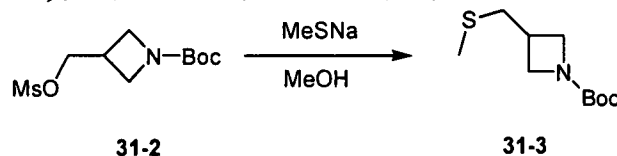


步驟A：3-((甲基磺醯基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(31-2)



向化合物31-1 (1.0 g, 5.34 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(810 mg, 8.01 mmol)，且然後逐滴添加甲烷磺醯氯(734 mg, 6.41 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1 h，並用DCM (50 mL)稀釋。用水(20 mL)、稀HCl溶液(20 mL × 3)及鹽水洗滌混合物，然後，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物31-2，其不經純化即用於下一步驟中。

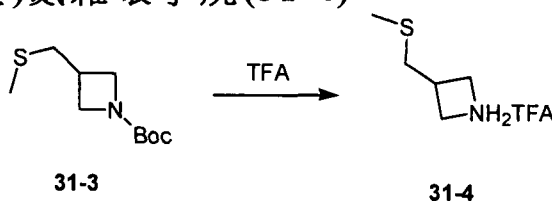
步驟B：3-(甲硫基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(31-3)



向化合物31-2 (800 mg, 3.02 mmol)於EtOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加甲烷硫醇鈉(317 mg, 4.52 mmol)。將瓶置於100℃振盪器上1 h，藉由TLC (PE/EA=2/1)監測。然後，將反應混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。用水(20 mL × 3)及鹽水(30 mL)洗滌混合物，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物，其不經純化即

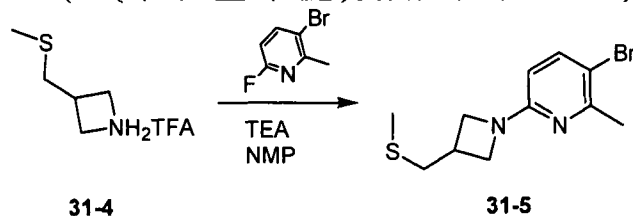
用於下一步驟中。

步驟C：3-(甲硫基甲基)氮雜環丁烷(31-4)



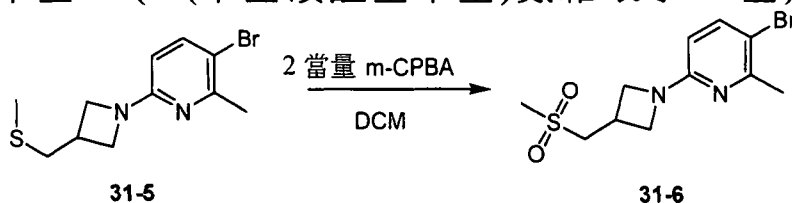
向化合物**31-3** (500 mg, 2.46 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌10 min，且然後濃縮，從而得到粗製氮雜環丁烷**31-4**之三氟乙酸鹽。

步驟D：3-溴-2-甲基-6-(3-(甲硫基甲基)氮雜環丁-1-基)吡啶(31-5)



向化合物**31-4** (500 mg, 2.16 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加TEA (656 mg, 6.49 mmol)及3-溴-6-氟-2-甲基吡啶(410 mg, 2.16 mmol)。將反應混合物在120℃及氮氣氛下攪拌過夜。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物，用水(10 mL × 3)及鹽水(20 mL)洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物**31-5**，藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化**31-5**，從而得到純產物。MS (ESI) m / e (M+H⁺) 288。

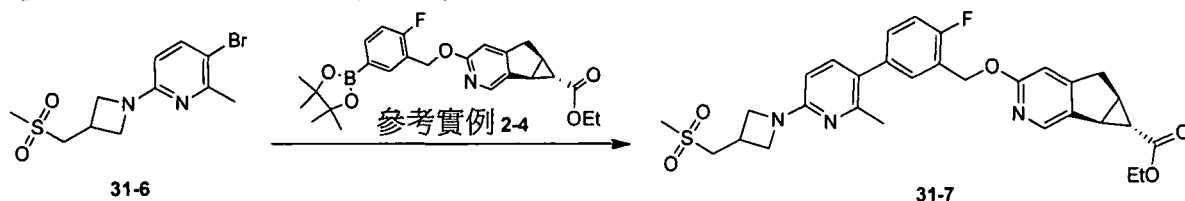
步驟E：3-溴-2-甲基-6-(3-(甲基磺基甲基)氮雜環丁-1-基)吡啶(31-6)



向化合物**31-5** (200 mg, 696.3 μmol)於無水DCM (10 mL)中之冰冷卻溶液中逐份添加m-CPBA (85%, 89 mg, 439 μmol)。將反應混合物於0℃下攪拌1 h，且然後用DCM (50 mL)稀釋。用飽和Na₂SO₃溶液(20 mL)、NaHCO₃ (20 mL)溶液及鹽水(20 mL)洗滌混合物，然後，將其

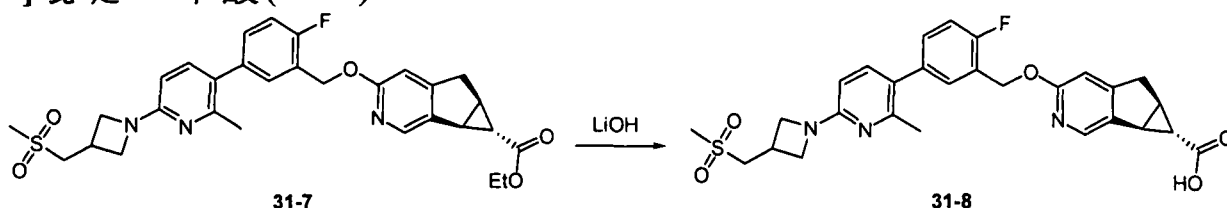
經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上實施製備型TLC（用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化該粗製產物，從而得到純產物**31-6**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 522。

步驟F：**(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(31-7)**



用化合物**31-6** (20 mg, 62 μmol)、來自參考實例**2-4**之硼酸酯(28 mg, 62 μmol)、 Na_2CO_3 (13 mg, 124 μmol)、二噁烷(1.5 mL)、 H_2O (0.5 mL)及 $\text{PdCl}_2\text{dppfCH}_2\text{Cl}_2$ (5 mg)裝填40 mL瓶。將該瓶置於 100°C 振盪器上過夜，將其冷卻至環境溫度，並用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。用鹽水洗滌混合物，並濃縮，從而得到粗製產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 566。

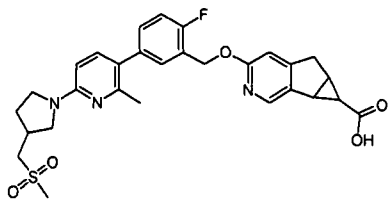
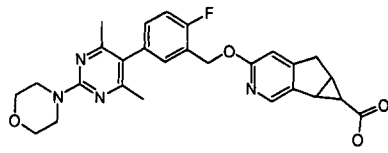
步驟F：**(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸(31-8)**

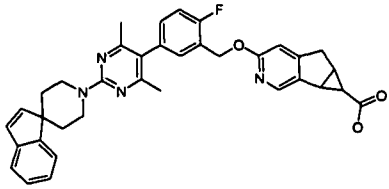
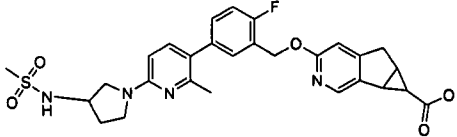
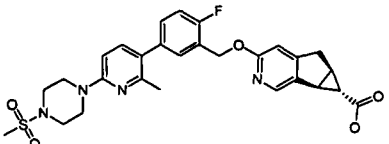


向化合物**31-7** (35 mg, 62 μmol)於THF (2 mL)及EtOH (1 mL)中之混合物中添加 H_2O (1 mL)及LiOH (15 mg)。將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜，然後用HCl (1N)將pH調節至pH 4。用鹽水(30 mL)及乙酸乙酯(50 mL)洗滌反應混合物，並分離有機層，將其經 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮。藉由製備型HPLC（在安裝有Diamonsil C18 (150 $\times$ 20

mm × 5 μm)之GILSON 215儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑：流動相A：水(含有0.1%TFA，v/v)，流動相B：乙腈；梯度：25-55% B，0-10 min；100% B，10.5-12.5 min；5% B，13-15min)純化所得殘餘物，從而得到純產物**31-8**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 538。 1H -NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.73 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 5.41 (m, 2H), 4.54-4.59 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.62 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.92 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 2.42-2.45 (m, 1H), 2.381 (s, 3H), 0.96 (m, 1H)。

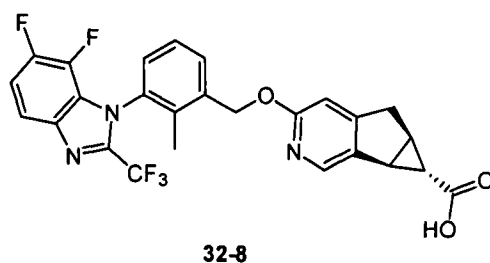
以下實例86-90 (化合物**31-9**至**31-13**)係以與化合物**31-8**類似之方式使用適當的可自市面購得之起始材料來製備。

實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之 $[M+1]^+$
86	 (化合物31-9)	551.6	3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-((甲基磺酰基)-甲基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	552.4
87	 (化合物31-10)	490.5	3-((5-(4,6-二甲基-2-嗎啉o嘧啶-5-基)-2-氟苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	491.3

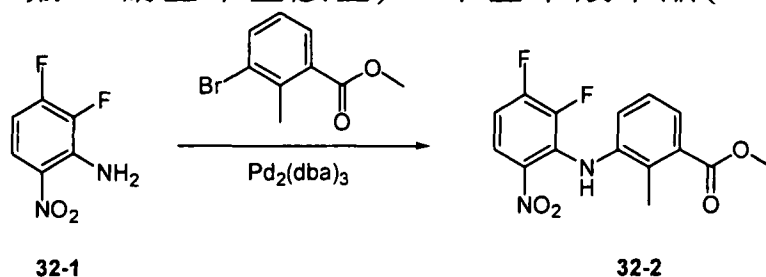
88	 (化合物31-11)	558.7	3-((5-(4,6-二甲基-2-(螺[茚-1,4'-六氢吡啶]-1'-基)嘧啶-5-基)-2-氟苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	559.5
89	 (化合物31-12)	552.6	3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(3-(甲基磺醯胺基)-吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	553.4
90	 (化合物31-13)	552.6	(5aR,6S,6aS)-3-((2-氟-5-(2-甲基-6-(4-(甲基-磺醯基)六氢吡嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	553.4

實例91 (化合物32-8)

(5aR,6S,6aS)-3-((3-(6,7-二氟-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氢環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸
(32-8)

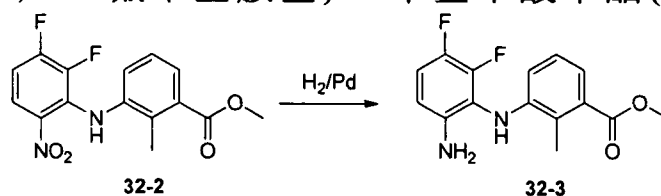


步驟A：3-(2,3-二氟-6-硝基苯基胺基)-2-甲基苄酸甲酯(32-2)



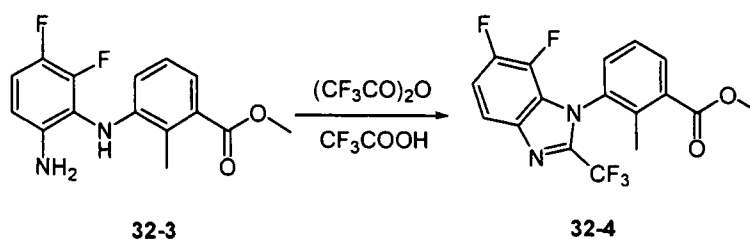
將化合物**32-1** (7 g, 40 mmol)、3-溴-2-甲基苄酸甲酯(11 g, 48 mmol)、 K_3PO_4 (25 g, 120 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (915 mg, 1 mmol)、X-phos (952 mg, 2 mmol)於100 mL經乾燥甲苯中之混合物在 N_2 氣氛及 $100^\circ C$ 下加熱18 h。然後，添加水(200 mL)，並用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取混合物。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，將其經無水 Na_2SO_4 乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物。藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化粗製產物，從而得到**32-2**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 323.1。

步驟B：3-(6-氨基-2,3-二氟苯基胺基)-2-甲基苄酸甲酯(**32-3**)



在 H_2 氣氛(50 psi)及 $25^\circ C$ 下攪拌化合物**32-2** (5 g, 15.5 mmol)於THF/MeOH (20/40 mL)中之混合物。然後，藉助CeliteTM過濾混合物，並濃縮。所得粗製產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 293.0。

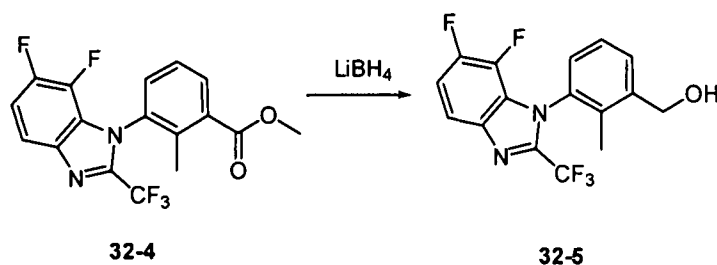
步驟C：3-(6,7-二氟-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苄酸甲酯(**32-4**)



將化合物**32-3** (1.1 g, 3.8 mmol)於 $(CF_3CO)_2O/CF_3COOH$ (2/8 mL)中之混合物回流18 h，且然後濃縮。將所得殘餘物再溶解於20 mL EA中，用 $NaHCO_3$ (水溶液，20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，然後，將其經無水 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，從而得到粗製產物。藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(5:1)洗脫)來純化期望產物。MS (ESI) m/e

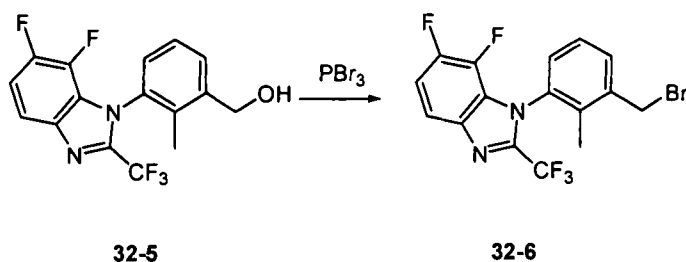
(M+H⁺) : 371.2。

步驟D：(3-(6,7-二氟-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苯基)甲醇(32-5)



在0℃下向化合物32-4 (1.15 g, 3.1 mmol)於經乾燥THF (30 mL)中之溶液中緩慢添加LiBH₄ (136 mg, 6.2 mmol)。在室溫下攪拌3 h後，在0℃下添加MeOH (10 mL)，且然後移除溶劑。將粗製產物再溶解於乙酸乙酯(20 mL)中，用水(10 mL)及然後鹽水(10 mL)洗滌，將其經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到化合物32-5。MS (ESI) m / e (M+H⁺) : 343.1。

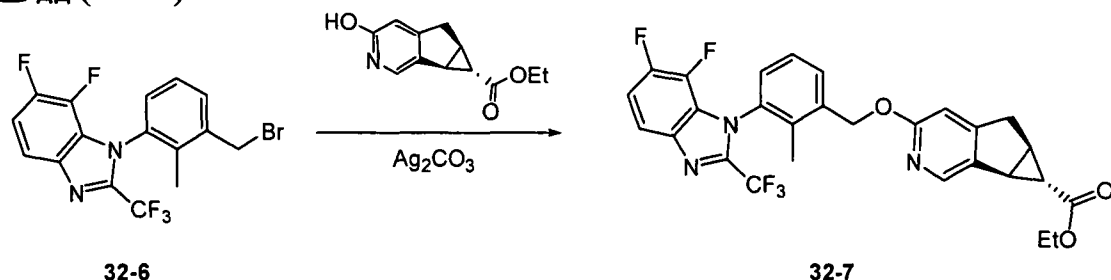
步驟E：1-(3-(溴甲基)-2-甲基苯基)-6,7-二氟-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(32-6)



向化合物32-5 (684 mg, 2 mmol)於經乾燥THF (10 mL)中之溶液中添加三溴磷(427 mg, 1.6 mmol)。在攪拌180 min後，添加乙酸乙酯(20 mL)。用NaHCO₃ (水溶液，20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌混合物，將其經無水Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而得到粗製產物。藉由在矽膠上急驟管柱層析(用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫)來純化純產物。MS (ESI) m / e (M+H⁺) : 404.8。

步驟F：(5aR,6S,6aS)-3-((3-(6,7-二氟-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-

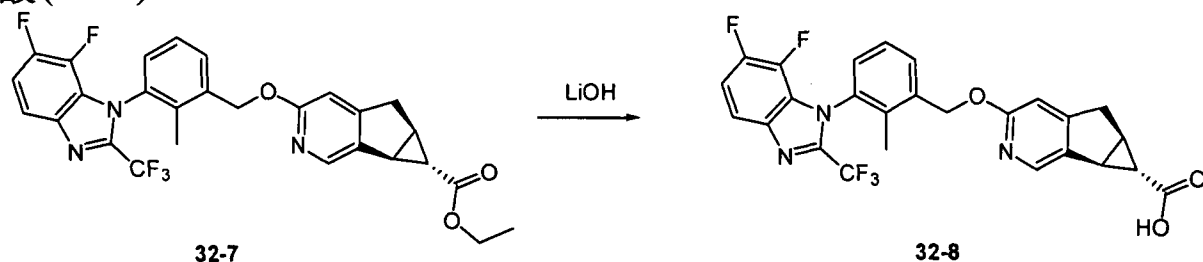
6-甲酸乙酯(32-7)



將化合物**32-6** (419 mg, 1.04 mmol)、參考實例1-9 (227 mg, 1.04 mmol)、 Ag_2CO_3 (1.0 g, 3.69 mmol)及甲苯(6 mL)之混合物在 N_2 氣氛及 100°C 下加熱18 h。然後，將混合物冷卻至室溫，並藉助Celite™過濾並濃縮，從而得到粗製產物。藉由在矽膠上實施製備型TLC (用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脫)來純化而得到純產物。MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 544.2。

步驟G: (5aR,6S,6aS)-3-((3-(6,7-二氟-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環丙并[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-

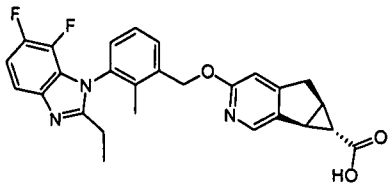
6-甲酸(32-8)



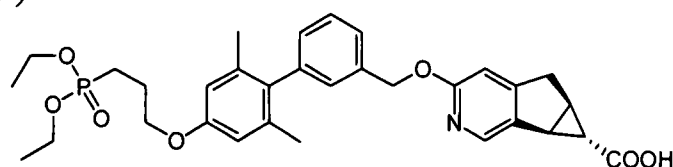
將化合物**32-7** (54 mg, 0.1 mmol)及LiOH (23 mg, 1 mmol)於THF/MeOH/ H_2O (3/0.5/0.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h，然後，添加 NH_4Cl (水溶液)以使pH達到5。用DCM (3×10 mL)萃取混合物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，將其經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，從而得到粗製產物。藉由製備型HPLC分離(在安裝有YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 mm × 5 μm)之GILSON 281儀器上實施製備型HPLC，使用水及乙腈作為洗脫劑。流動相A: 水(含有0.1%TFA, v/v)，流動相B: 乙腈。梯度: 42-82% B, 0-10 min; 100% B, 10.5-12.5 min; 5%

B, 13-15 min)而得到純產物**32-8**。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 516.0。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.17 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.01 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 2.49-2.53 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.26 (m, 1H)。

以下實例92 (化合物**32-9**)係以與化合物**32-8**類似之方式使用適當的起始材料來製備。

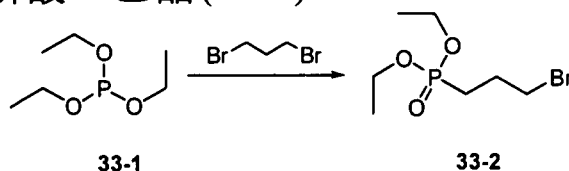
實例	結構	分子量	化合物名稱	LC/MS (ESI)觀察之[M+1] ⁺
92	 (化合物 32-9)	475.5	(5aR,6S,6aS)-3-((3-(2-乙基-6,7-二氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苄基)氧基)-5,5a,6,6a-四氫環-丙[4,5]環戊并[1,2-c]吡啶-6-甲酸	476.3

實例93 (化合物**33-5**)



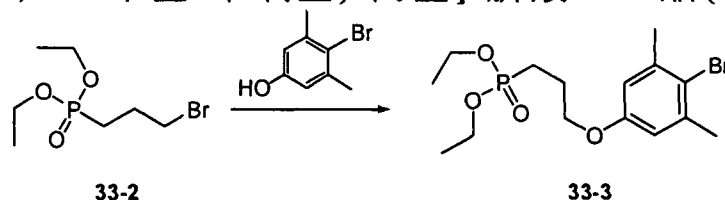
33-5

步驟A: (3-溴-丙基)-膦酸二乙酯(**33-2**)



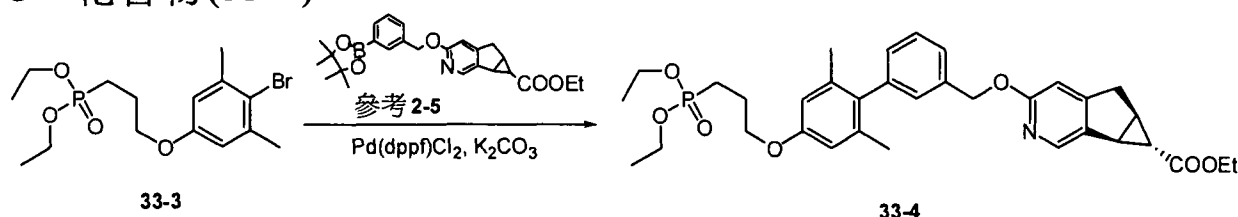
將化合物**33-1** (10 g, 0.06 mol)及1,3-二溴-丙烷(18.2 g, 0.09 mol)之經攪拌混合物在140℃下加熱過夜。然後，將反應物冷卻至室溫，並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由在矽膠上管柱層析(用PE/EA = 50/1洗脫)來純化該粗製產物，從而得到無色油狀化合物**33-2**。(ESI) m/e ($M+H^+$): 259.0/261.0。

步驟B：[3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-丙基]-膦酸二乙酯(33-3)



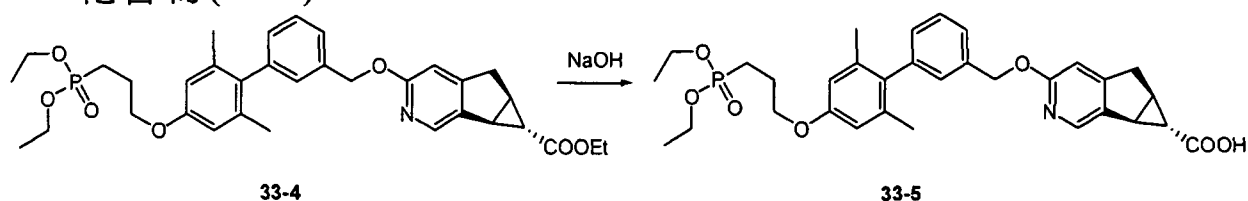
在0℃下向4-溴-3,5-二甲基-酚(0.3 g, 1.5 mmol)於無水THF (3 mL)中之溶液中添加NaH (60%，在油中，80 mg，2.0 mmol)，並將混合物在此溫度下攪拌10 min。然後，逐滴添加化合物33-2 (520 mg, 2.0 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液，並將所得混合物在室溫下攪拌5 h。然後，用NH₄Cl驟冷反應物，並用EtOAc萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮。藉由在矽膠上急驟層析(5% EA，於PE中)來純化所得殘餘物，從而得到化合物33-3。(ESI) m / e (M+H⁺): 379.1/381.1。

步驟C：化合物(33-4)



將化合物33-3 (80 mg, 0.211 mmol)、參考化合物2-5 (110 mg, 1.2 當量)、Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.1 當量)及K₃PO₄ (110 mg, 3 當量)於THF/H₂O (2/0.4 mL)中之混合物在110℃及N₂氣氛下回流過夜。然後，將混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯(15 mL)稀釋。然後，用水及鹽水洗滌混合物，將其經無水Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型二氧化矽TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1)來純化該粗製產物，從而得到化合物33-4。(ESI) m / e (M+H⁺): 625.1。

步驟D：化合物(33-5)



在室溫下向化合物33-4 (50 mg, 0.082 mmol)於共溶劑THF (1.0 mL)、MeOH (1.0 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物中添加NaOH (17 mg, 0.412 mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。用HCl (1 N)將所得混合物酸化至pH = 5~6，並用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層，將其經Na₂SO₄乾燥，並在真空中濃縮，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC來純化該粗製產物，從而獲得化合物33-5。(ESI) m / e (M+H⁺): 597.1。

醫藥組合物之實例

作為口服醫藥組合物之特定實施例，100 mg效能錠劑係由100 mg任一實例、268 mg微晶纖維素、20 mg交聯羧甲基纖維素鈉及4 mg硬脂酸鎂組成。首先，摻和活性微晶纖維素與交聯羧甲基纖維素。然後，藉由硬脂酸鎂潤滑該混合物並將其壓成錠劑。

生物學分析

GPR40表現細胞之生成：

人類及小鼠GPR40穩定細胞系係在穩定表現NFAT BLA (β內醯胺酶)之CHO細胞中生成。人類GPR40穩定細胞系係在穩定表現水母螢光素表現受體之HEK細胞中生成。使用 lipofectamine (Life Technologies)遵循製造商之說明書轉染表現質粒。在藥物選擇後生成穩定細胞系。

FLIPR分析：

實施FLIPR (螢光成像板讀取器，Molecular Devices)分析來量測激動劑誘導之穩定純系鈣動員。對於FLIPR分析而言，分析前一天，將GPR40/CHO NFAT BLA細胞以 1.4×10^4 個細胞/20 μL培養基/孔接種至黑色壁-透明底型384孔板(Costar)中。將該等細胞以20 μl/孔分析緩衝液(HBSS，0.1% BSA，20 mM HEPES，2.5 mM 丙磺舒(probenecid)，pH 7.4) (含有8μM fluo-4,AM、0.08%普流尼克酸

(pluronic acid))在室溫下培育100分鐘。使用FLIPR量測螢光輸出。將化合物溶解於DMSO中，並用分析緩衝液將其稀釋至期望濃度。添加13.3 μL /孔化合物溶液。在上述FLIPR分析中，實例1-93中之化合物之 EC_{50} 值小於100奈莫耳(nM)且列示於表1中。

磷酸肌醇轉換(IP1)分析：

該分析係以96孔格式實施。將穩定表現人類GPR40之HEK細胞平鋪以在72 h內達60-80%融合。在72 h後，抽吸該等板，並用不含肌醇之DMEM (ICN)洗滌該等細胞。將洗滌培養基替換為150 μL 3H-肌醇標記培養基(含有0.4%人類白蛋白或0.4%小鼠白蛋白、1 $\times$ pen/strep抗生素、麩醯胺酸、25 mM HEPES之不含肌醇培養基，向其中添加3H-肌-肌醇(NEN編號NET114A 1mCi/mL，25Ci/mmol)，在加載培養基中以1:150稀釋且最終特異放射性為1 μCi /150 μL)。或者，可在過夜標記步驟後在添加LiCl前添加人類及小鼠白蛋白。

該分析通常係在18 h標記後的第二天運行。在分析當天，將5 μL 300 mM LiCl添加至所有孔中，並在37度下培育20 min。添加0.75 μL 200 $\times$ 化合物，並將該等細胞在37度下培育60 min。然後，抽吸出培養基，並藉助添加60 μL 10 mM甲酸來終止分析。將該等細胞在室溫下溶解60 min。在透明底Isoplate中利用70 μL /1 mg YSi SPA珠粒(Amersham)混合15-30 μL 溶解產物。將該等板在室溫下振盪2 h。使珠粒沉降，並在Wallac Microbeta中對該等板計數。在上述磷酸肌醇轉換(IP1)分析中，實例1-93中之化合物之 EC_{50} 值小於3000奈莫耳(nM)且列示於表1中。

活體內研究：

以10隻/籠圈養雄性C57BL/6N小鼠(7-12週齡)，並使其獲取正常飲食的齧齒動物飼料並隨意飲水。將小鼠隨機分配至治療組，並使其空腹4 h至6 h。藉由血糖測計儀來測定切尾血(tail nick blood)之基線

血糖濃度。然後，利用媒劑(0.25%甲基纖維素)或測試化合物來經口治療動物。在治療後的規定時間點($t = 0 \text{ min}$)量測血糖濃度，且然後用右旋糖(2 g/kg)腹膜內挑戰小鼠。用鹽水挑戰一組經媒劑治療之小鼠作為陰性對照。測定在右旋糖挑戰後20 min、40 min、60 min取得之尾血之血糖含量。使用自 $t = 0$ 至 $t = 60 \text{ min}$ 之血液葡萄糖偏移分佈圖來對每一治療之曲線下面積(AUC)進行積分。每一治療之抑制%值係自正規化為鹽水挑戰之對照之AUC數據而生成。

表1. GPR40 FLIPR及IP1分析中之實例之 EC_{50} 值(nM)。

化合物編號	hGPR40 FLIPR EC_{50} (nM)	hGPR40 IP1 EC_{50} (0%血清) (nM)
3-4	43	18
3-5	27	9.1
4-5	27	8.6
4-6	30	12
5-3	22	6.1
5-4	21	5.6
5-5	15	10
5-6	14	9.5
6-4	40	8.4
7-4	42	28
7-5	65	21
7-6	15	7.5
7-8	35	32
7-7	23	6.5
8-5	26	7.6
8-6	41	22
9-7	19	9.9
9-8	23	14
10-5	18	12

10-6	42	4.5
10-7	78	ND
10-8	25	4.0
10-9	43	8.7
10-10	19	3.8
10-11	34	280
10-12	64	14
14-4	32	6.2
11-6	13	7.5
12-7	17	50
12-8	27	79
12-9	26	3.7
12-10	36	19
13-7	78	14
13-8	59	3.7
15-6	46	14
16-10	15	57
16-8	20	55
16-9	19	45
17-5	13	98
17-6	13	29
18-4	16	26
19-16	160	7.3
19-19	36	5.5
19-6	20	4.0
20-5	76	15
20-6	19	4.9
20-7	23	6.7
20-8	99	175
21-7	11	6.2

21-8	15	6.2
22-2	49	26
22-3	36	35
22-4	54	240
22-5	47	310
22-6	87	100
22-7	67	400
22-8	48	75
22-9	95	850
23-10	46	15
23-11	50	25
23-12	35	12
23-13	77	110
23-14	18	34
23-15	38	27
23-17	58	82
23-18	10	56
23-6	23	3.5
23-8	26	4.8
23-9	97	ND
24-4	96	90
25-2	35	56
25-3	34	85
25-4	49	300
26-10	90	300
26-7	42	120
26-8	28	100
26-9	70	53
27-5	8.1	6.7
27-6	30	85

28-6	24	66
28-7	40	40
29-7	54	21
30-5	45	300
30-6	19	170
31-10	86	45
31-11	45	180
31-12	44	51
31-13	69	32
31-8	51	28
31-9	76	69
32-8	34	3.5
32-9	30	4.9

申請專利範圍之範圍不應限於實例中所述之較佳實施例，但應給出與作為整體之說明一致之最廣泛解釋。

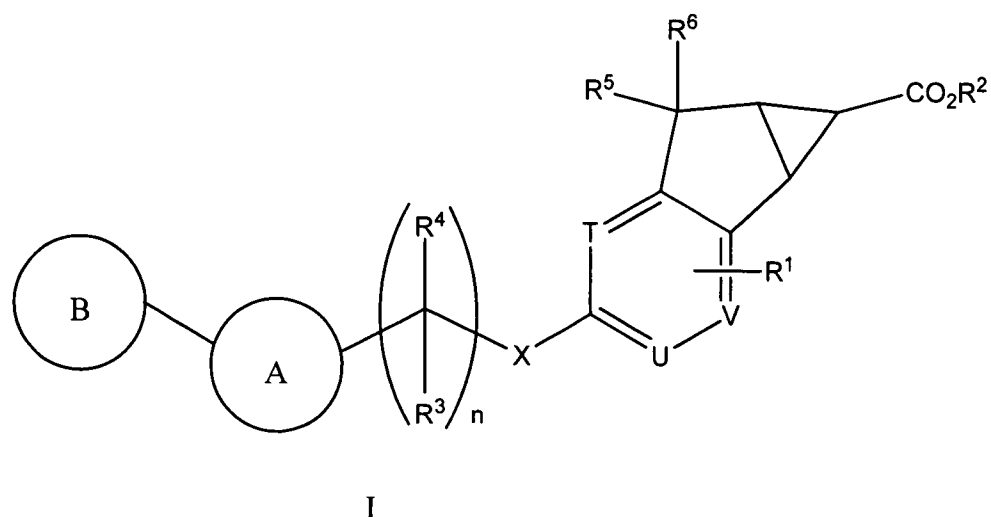
儘管已參考本發明之某些具體實施例對本發明進行了闡述及闡釋，但熟習此項技術者應瞭解，可對程序及方案進行各種改編、改變、修改、取代、刪減或添加，此並不背離本發明之範圍。例如，對欲用上文所指示之本發明化合物治療之任何適應症，可根據所治療哺乳動物之不同反應性採用除上文所述具體劑量外之有效劑量。所觀察到的特定藥理學反應可根據並端視所選具體活性化合物或是否存在醫藥載劑以及所用調配物類型及投與方式而變化，且根據本發明之目的及實踐，該等預期結果變化或差異涵蓋在內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種結構式I之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽；其中

X係選自由以下組成之群：

- (1) 氧，及
- (2) NH；

T係選自由以下組成之群：CH、N及N-氧化物；

U係選自由以下組成之群：CH、N及N-氧化物；

V係選自由以下組成之群：CH、N及N-氧化物；

限制條件係T、U及V中之一或二者係N或N-氧化物；

A係選自由以下組成之群：

- (1) 芳基，及
- (2) 雜芳基，

其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代；

B係選自由以下組成之群：

- (1) 芳基，
- (2) 芳基-O-，
- (3) C₃₋₆環烷基-，

- (4) C₃₋₆環烷基-C₁₋₁₀烷基-，
- (5) C₃₋₆環烷基-C₁₋₁₀烷基-O-，
- (6) C₂₋₅環雜烷基-，
- (7) 雜芳基，
- (8) 雜芳基-O-，
- (9) 芳基-C₁₋₁₀烷基-，及
- (10) 雜芳基-C₁₋₁₀烷基-，

其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代；

R¹係選自由以下組成之群：

- (1) 鹵素，
- (2) -OR^e，
- (3) -CN，
- (4) -C₁₋₆烷基，及
- (5) -C₃₋₆環烷基，

其中-C₁₋₆烷基及-C₃₋₆環烷基各未經取代或經一至三個選自Rⁱ之取代基取代；

R²係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) -C₁₋₆烷基，及
- (3) -C₃₋₆環烷基，

其中-C₁₋₆烷基及-C₃₋₆環烷基各未經取代或經一至三個選自R^j之取代基取代；

R³係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) -OR^e，

- (4) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (5) $-C_{2-6}$ 烯基，
- (6) $-C_{2-6}$ 炔基，及
- (7) $-C_{3-6}$ 環烷基，

其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{3-6} 環烷基各未經取代或經一至三個選自 R^L 之取代基取代；

R^4 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OR^e$ ，
- (4) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (5) $-C_{2-6}$ 烯基，
- (6) $-C_{2-6}$ 炔基，及
- (7) $-C_{3-6}$ 環烷基，

其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基及 $-C_{3-6}$ 環烷基各未經取代或經一至三個選自 R^L 之取代基取代；

R^5 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-3}$ 烷基，及
- (3) 鹵素；

R^6 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-3}$ 烷基，及
- (3) 鹵素，或

R^5 及 R^6 可一起形成側氧基(oxo)；

R^a 係選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OR^e$ ，
- (4) $-NR^cS(O)_mR^e$ ，
- (5) $-S(O)_mR^e$ ，
- (6) $-S(O)_mNR^cR^d$ ，
- (7) $-NR^cR^d$ ，
- (8) $-C(O)R^e$ ，
- (9) $-OC(O)R^e$ ，
- (10) $-CO_2R^e$ ，
- (11) $-CN$ ，
- (12) $-C(O)NR^cR^d$ ，
- (13) $-NR^cC(O)R^e$ ，
- (14) $-NR^cC(O)OR^e$ ，
- (15) $-NR^cC(O)NR^cR^d$ ，
- (16) $-CF_3$ ，
- (17) $-OCF_3$ ，
- (18) $-OCHF_2$ ，
- (19) $-C_{3-6}$ 環烷基，及
- (20) $-C_{2-5}$ 環雜烷基；

R^b 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) $-C_{2-10}$ 烯基，
- (3) 鹵素，
- (4) $-OH$ ，
- (5) $-OC_{1-10}$ 烷基，

- (6) $-\text{OC}_{2-10}$ 烯基，
- (7) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-10}$ 烷基，
- (8) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基，
- (9) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-，
- (10) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基，
- (11) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-，
- (12) -O-芳基，
- (13) -O-雜芳基，
- (14) -O-芳基- C_{1-10} 烷基-，
- (15) -O-雜芳基- C_{1-10} 烷基-，
- (16) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (17) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (18) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (19) $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (20) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (21) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (22) $-\text{CO}_2\text{R}^e$ ，
- (23) -CN，
- (24) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (25) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (26) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ，
- (27) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (28) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，
- (29) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-\text{C}_{2-10}$ 環雜烷基，
- (30) $-\text{CF}_3$ ，
- (31) $-\text{OCF}_3$ ，

- (32) $-\text{OCHF}_2$,
- (33) $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{3-6}$ 環烷基 ,
- (34) $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_{2-10}$ 環雜烷基 ,
- (35) 芳基 ,
- (36) 雜芳基 ,
- (37) 芳基- C_{1-10} 烷基- , 及
- (38) 雜芳基- C_{1-10} 烷基- ,

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；

R^c 及 R^d 各獨立地選自由以下組成之群：

- (1) 氫 ,
- (2) C_{1-10} 烷基 ,
- (3) C_{2-10} 烯基 ,
- (4) C_{3-6} 環烷基 ,
- (5) C_{3-6} 環烷基- C_{1-10} 烷基- ,
- (6) 環雜烷基 ,
- (7) 環雜烷基- C_{1-10} 烷基- ,
- (8) 芳基 ,
- (9) 雜芳基 ,
- (10) 芳基- C_{1-10} 烷基- , 及
- (11) 雜芳基- C_{1-10} 烷基- , 或

R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成含有0至2個獨立地選自氧、硫及 N-R^g 之其他雜原子之4至7員環雜烷基環，且其中 R^c 及 R^d 各未經取代或經一至三個獨立地選自 R^f 之取代基取代；

各 R^e 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) 氫 ,
- (2) $-\text{C}_{1-10}$ 烷基 ,

- (3) $-C_{2-10}$ 烯基，
- (4) $-C_{3-6}$ 環烷基，
- (5) $-C_{3-6}$ 環烷基- C_{1-10} 烷基-，
- (6) $-C_{2-5}$ 環雜烷基，
- (7) $-C_{2-5}$ 環雜烷基- C_{1-10} 烷基-，
- (8) 芳基，
- (9) 雜芳基，
- (10) 芳基- C_{1-10} 烷基-，及
- (11) 雜芳基- C_{1-10} 烷基-，

其中各 R^e 未經取代或經一至三個選自 R^h 之取代基取代；
各 R^f 係選自由以下組成之群：

- (1) 鹵素，
- (2) C_{1-10} 烷基，
- (3) $-OH$ ，
- (4) $-O-C_{1-4}$ 烷基，
- (5) $-S(O)_m-C_{1-4}$ 烷基，
- (6) $-CN$ ，
- (7) $-CF_3$ ，
- (8) $-OCHF_2$ ，及
- (9) $-OCF_3$ ，

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： $-OH$ 、鹵素、氰基及 $-S(O)_2CH_3$ ；

各 R^g 係選自由以下組成之群：

- (1) 氫，
- (2) $-C(O)R^e$ ，及
- (3) $-C_{1-10}$ 烷基，

其中-C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至五個氟取代；

各R^h係選自由以下組成之群：

- (1) 鹵素，
- (2) C₁₋₁₀烷基，
- (3) -OH，
- (4) -O-C₁₋₄烷基，
- (5) -S(O)_m-C₁₋₄烷基，
- (6) -CN，
- (7) -CF₃，
- (8) -OCHF₂，及
- (9) -OCF₃，

其中各C₁₋₁₀烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、氰基及-S(O)₂CH₃；

Rⁱ係選自由以下組成之群：

- (1) -C₁₋₆烷基，
- (2) -OR^e，
- (3) -NR^cS(O)_mR^e，
- (4) 鹵素，
- (5) -S(O)_mR^e，
- (6) -S(O)_mNR^cR^d，
- (7) -NR^cR^d，
- (8) -C(O)R^e，
- (9) -OC(O)R^e，
- (10) -CO₂R^e，
- (11) -CN，
- (12) -C(O)NR^cR^d，

- (13) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$,
- (14) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$,
- (15) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (16) $-\text{CF}_3$,
- (17) $-\text{OCF}_3$,
- (18) $-\text{OCHF}_2$,
- (19) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 , 及
- (20) $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基 ;

R^{j} 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (2) $-\text{OR}^{\text{e}}$,
- (3) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^{\text{e}}$,
- (4) 鹵素 ,
- (5) $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^{\text{e}}$,
- (6) $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (7) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$,
- (9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$,
- (10) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{e}}$,
- (11) $-\text{CN}$,
- (12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (13) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$,
- (14) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$,
- (15) $-\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
- (16) $-\text{CF}_3$,
- (17) $-\text{OCF}_3$,

- (18) $-\text{OCHF}_2$,
- (19) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 , 及
- (20) $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基 ;

各 R^k 獨立地選自由以下組成之群 :

- (1) 鹵素 ,
- (2) $-\text{C}_{1-10}$ 烷基 ,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) 側氧基 ,
- (5) 鹵素 ,
- (6) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基 ,
- (7) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (8) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (9) $-\text{CN}$,
- (10) $-\text{CF}_3$,
- (11) $-\text{OCHF}_2$,
- (12) $-\text{OCF}_3$,
- (13) $-\text{NH}_2$,
- (14) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,
- (15) $-\text{NHCOC}_{1-6}$ 烷基 ,
- (16) $=\text{N}(\text{OCH}_3)$,
- (17) $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, 及
- (18) $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$,

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R^L 係選自由以下組成之群：

- (1) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 ,

- (2) 鹵素，
- (3) $-\text{OR}^e$ ，
- (4) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (5) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$ ，
- (6) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (7) $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (10) $-\text{CO}_2\text{R}^e$ ，
- (11) $-\text{CN}$ ，
- (12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (13) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ ，
- (14) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ ，
- (15) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ，
- (16) $-\text{CF}_3$ ，
- (17) $-\text{OCF}_3$ ，
- (18) $-\text{OCHF}_2$ ，
- (19) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基，及
- (20) $-\text{C}_{2-5}$ 環雜烷基；

各n獨立地選自：0、1、2、3或4；

各m獨立地選自：0、1或2；及

各p獨立地選自：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

2. 如請求項1之化合物，其中n係1；或其醫藥上可接受之鹽。
3. 如請求項1或2之化合物，其中X係氧；或其醫藥上可接受之鹽。
4. 如請求項1或2之化合物，其中T係CH，U係N或N-氧化物，且V係CH；或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項1或2之化合物，其中T係CH，U係N，且V係CH；或其醫藥上可接受之鹽。
6. 如請求項1或2之化合物，其中A係選自由以下組成之群：苯基及吡啶，其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。
7. 如請求項1或2之化合物，其中A係苯基，其中苯基未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。
8. 如請求項1或2之化合物，其中B係選自由以下組成之群：芳基及雜芳基，其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。
9. 如請求項1或2之化合物，其中B係選自由以下組成之群：苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑及苯并異噁唑，其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。
10. 如請求項1或2之化合物，其中B係選自由以下組成之群：苯基及吡啶，其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。
11. 如請求項1或2之化合物，其中R¹、R²、R⁵及R⁶係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
12. 如請求項1或2之化合物，其中R³及R⁴係選自由以下組成之群：氫、鹵素及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。
13. 如請求項1或2之化合物，其中R³及R⁴係氫；或其醫藥上可接受之鹽。
14. 如請求項1或2之化合物，其中R^a係選自由以下組成之群：-C₁₋₆烷基、鹵素及-CF₃；或其醫藥上可接受之鹽。

15. 如請求項1或2之化合物，其中 R^b 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OH$ ，
- (4) $-OC_{1-10}$ 烷基，
- (5) $-O(CH_2)_pOC_{1-10}$ 烷基，
- (6) $-O(CH_2)_pC_{3-6}$ 環烷基，
- (7) $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基，
- (8) $-O(CH_2)_pO-C_{3-6}$ 環烷基，
- (9) $-O(CH_2)_pO-C_{2-10}$ 環雜烷基，
- (10) $-CF_3$ ，
- (11) $-OCF_3$ ，
- (12) $-OCHF_2$ ，
- (13) $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，及
- (14) $-S(O)_2C_{1-10}$ 烷基，

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；或其醫藥上可接受之鹽。

16. 如請求項1或2之化合物，其中 R^b 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OH$ ，
- (4) $-OC_{1-10}$ 烷基，
- (5) $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基，
- (6) $-CF_3$ ，及
- (7) $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；或其

醫藥上可接受之鹽。

17. 如請求項1或2之化合物，其中各 R^k 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) $-O-C_{1-4}$ 烷基，
- (3) $-OH$ ，
- (4) 鹵素，
- (5) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基，
- (6) $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基，
- (7) $-CN$ ，
- (8) $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基，
- (9) $=N(OCH_3)$ ，及
- (10) $-P(O)(OC_{1-6}烷基)_2$ ，

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

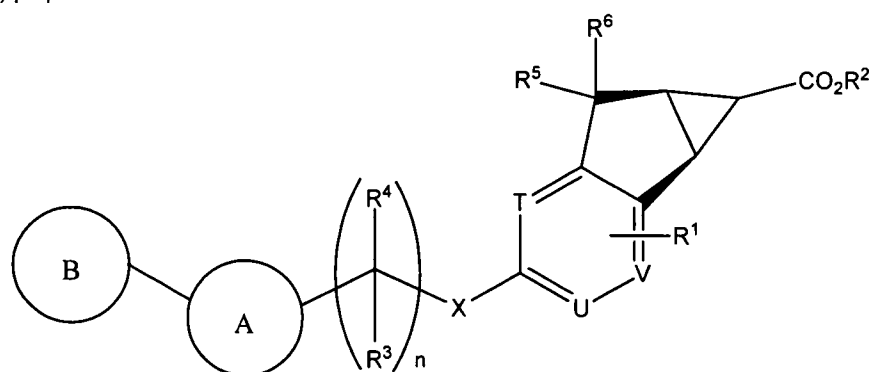
18. 如請求項1或2之化合物，其中各 R^k 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) $-OH$ ，
- (3) 鹵素，
- (4) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基，
- (5) $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基，及
- (6) $-CN$ ，

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；或其醫藥上可接受之鹽。

19. 如請求項1或2之化合物，其中兩個立體碳中心之絕對立體化學

如下所示：



1g

;

或其醫藥上可接受之鹽。

20. 如請求項1之化合物，其中：

n係1；

X係氧；

T係CH；

U係N；

V係CH；

A係選自由以下組成之群：芳基及雜芳基，其中A未經取代或經一至五個選自R^a之取代基取代；

B係選自由以下組成之群：芳基及雜芳基，其中B未經取代或經一至五個選自R^b之取代基取代；

R¹、R²、R⁵及R⁶係氫；及

R³及R⁴係選自由以下組成之群：氫、鹵素及-C₁₋₆烷基，其中各C₁₋₆烷基未經取代或經一至三個選自R^L之取代基取代；

或其醫藥上可接受之鹽。

21. 如請求項1之化合物，其中：

n係1；

X係氧；

T係CH；

U係N；

V係CH；

A係選自由以下組成之群：苯基及吡啶，其中A未經取代或經一至五個選自 R^a 之取代基取代；

B係選自由以下組成之群：苯基、吡啶、嘧啶、噻唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑及苯并異噁唑，其中B未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係氫；

R^a 係選自由以下組成之群：-C₁₋₆烷基、鹵素及-CF₃；

R^b 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) -C₁₋₁₀烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) -OH，
- (4) -OC₁₋₁₀烷基，
- (5) -O(CH₂)_pOC₁₋₁₀烷基，
- (6) -O(CH₂)_pC₃₋₆環烷基，
- (7) -O(CH₂)_pC₂₋₁₀環雜烷基，
- (8) -O(CH₂)_pO-C₃₋₆環烷基，
- (9) -O(CH₂)_pO-C₂₋₁₀環雜烷基，
- (10) -CF₃，
- (11) -OCF₃，
- (12) -OCHF₂，
- (13) -(CH₂)_p-C₂₋₁₀環雜烷基，及
- (14) -S(O)₂C₁₋₁₀烷基，

其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；及

各 R^k 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) $-O-C_{1-4}$ 烷基，
- (3) $-OH$ ，
- (4) 鹵素，
- (5) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基，
- (6) $-C_{1-6}$ 烷基- SO_2C_{1-6} 烷基，
- (7) $-CN$ ，
- (8) $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基，
- (9) $=N(OCH_3)$ ，及
- (10) $-P(O)(OC_{1-6}烷基)_2$ ，

其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

22. 如請求項1之化合物，其中

n 係1；

X 係氧；

T 係 CH ；

U 係 N ；

V 係 CH ；

A 係苯基，其中苯基未經取代或經一至五個選自 R^a 之取代基取代；

B 係選自由以下組成之群：苯基及吡啶，其中 B 未經取代或經一至五個選自 R^b 之取代基取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係氫；

R^a 係選自由以下組成之群： $-C_{1-6}$ 烷基、鹵素及 $-CF_3$ ；

R^b 獨立地選自由以下組成之群：

- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) 鹵素，
- (3) $-OH$ ，
- (4) $-OC_{1-10}$ 烷基，
- (5) $-O(CH_2)_pC_{2-10}$ 環雜烷基，
- (6) $-CF_3$ ，及
- (7) $-(CH_2)_p-C_{2-10}$ 環雜烷基，

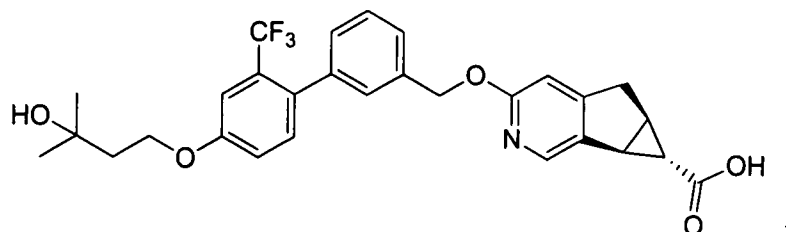
其中各 R^b 未經取代或經一至五個選自 R^k 之取代基取代；及各 R^k 獨立地選自由以下組成之群：

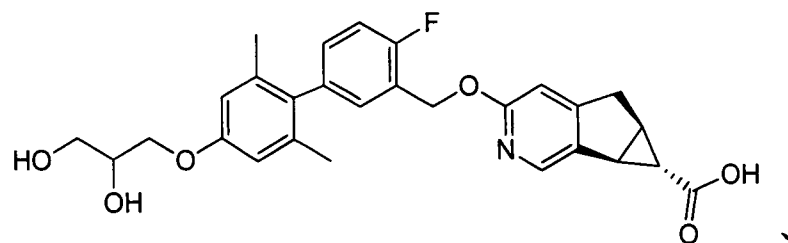
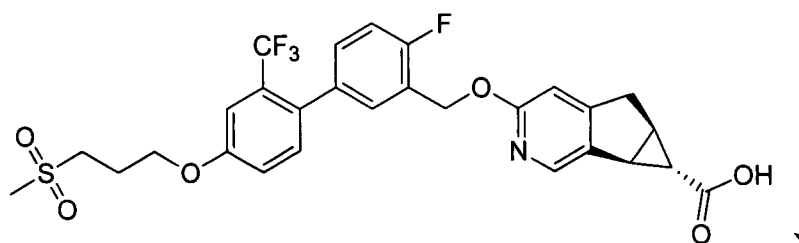
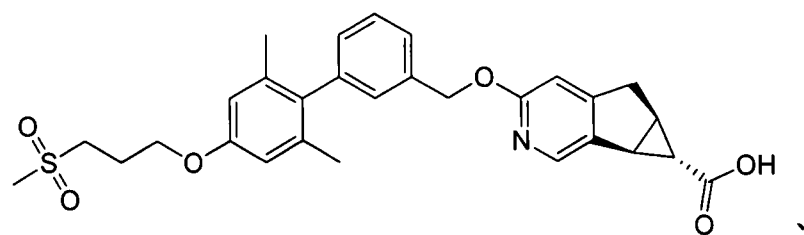
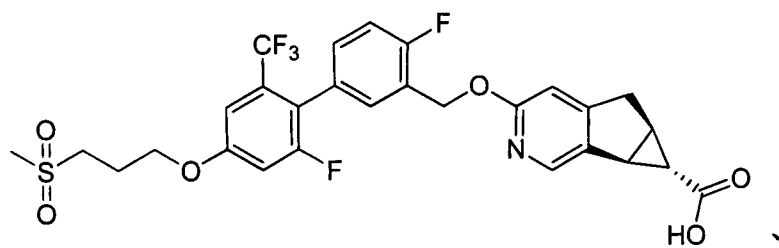
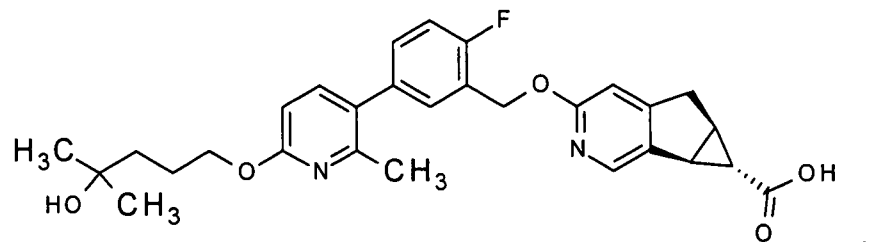
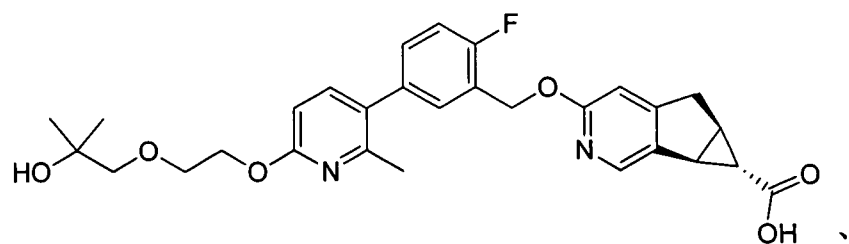
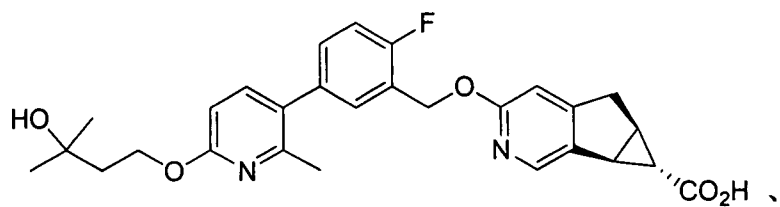
- (1) $-C_{1-10}$ 烷基，
- (2) $-OH$ ，
- (3) 鹵素，
- (4) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基，
- (5) $-C_{1-6}$ 烷基- $-SO_2C_{1-6}$ 烷基，及
- (6) $-CN$ ，

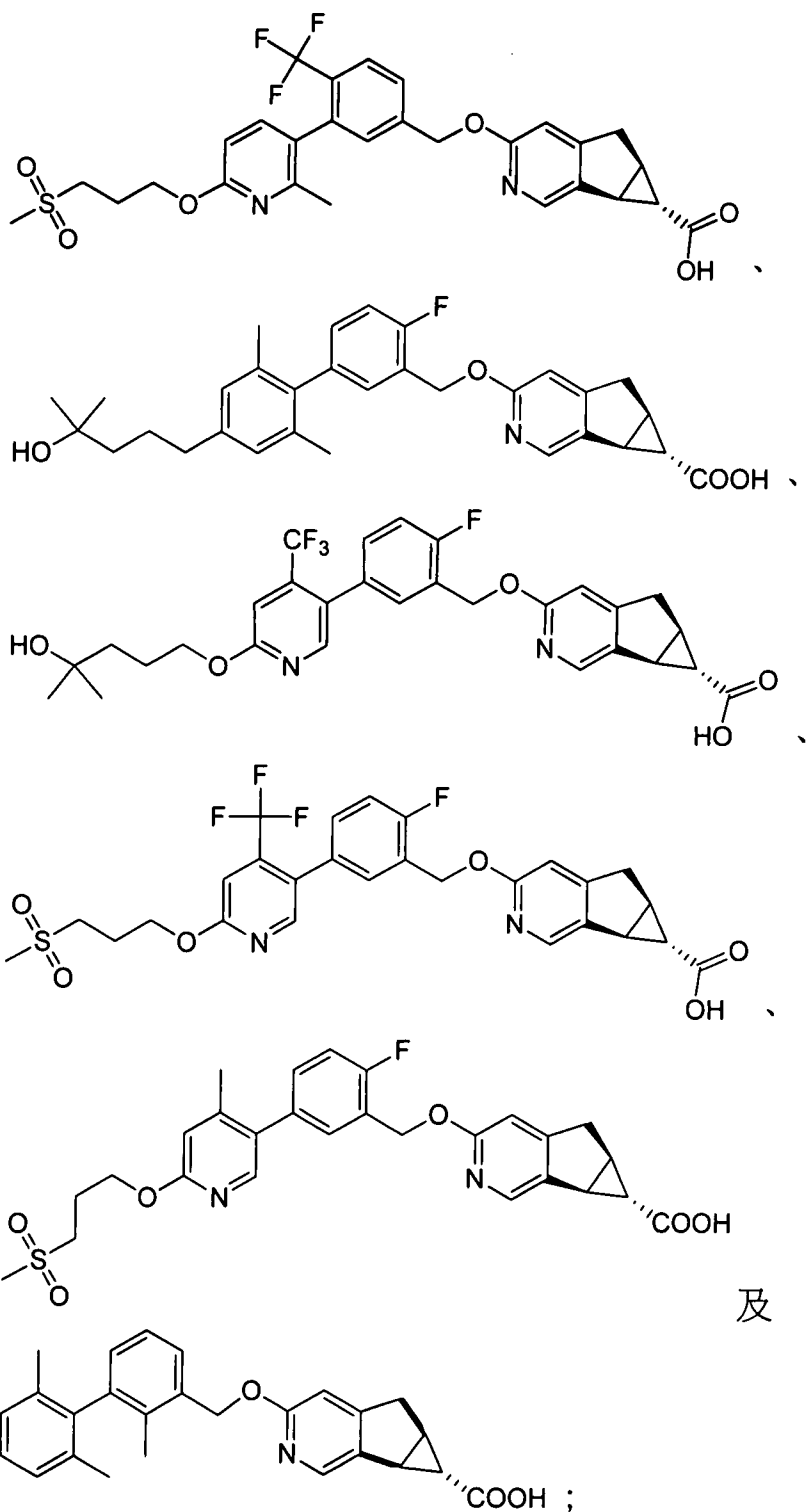
其中各 C_{1-10} 烷基未經取代或經一至三個獨立地選自以下之取代基取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、鹵素、氰基及 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

23. 如請求項22之化合物，其係選自：







或其醫藥上可接受之鹽。

24. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法。
25. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。
26. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之

用途，其用於製備可用以治療有需要之哺乳動物對G蛋白偶聯受體40之激動有反應之病症、病況或疾病之藥物。

27. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療2型糖尿病之藥物。

28. 一種醫藥組合物，其包含

(1)如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽；

(2)一或多種選自由以下組成之群之化合物：

(a) PPAR γ 激動劑及部分激動劑；

(b) 雙胍類；

(c) 蛋白酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制劑；

(d) 二肽基肽酶IV (DP-IV)抑制劑；

(e) 胰島素或胰島素模擬物；

(f) 磺醯脲類；

(g) α -葡萄糖苷酶抑制劑；

(h) 改良患者之脂質態勢(profile)之藥劑，該等藥劑係選自由以下組成之群：(i) HMG-CoA還原酶抑制劑，(ii)膽汁酸螯合劑，(iii)菸鹼醇、菸鹼酸或其鹽，(iv) PPAR α 激動劑，(v)膽固醇吸收抑制劑，(vi)醯基CoA:膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，(vii) CETP抑制劑，及(viii)酚類抗氧化劑；

(i) PPAR α/γ 雙重激動劑，

(j) PPAR δ 激動劑，

(k)抗肥胖化合物，

(l)迴腸膽汁酸轉運體抑制劑；

(m)抗發炎藥劑；

(n)升糖素受體拮抗劑；

(o) GLP-1；

(p) GIP-1 ；

(q) GLP-1類似物 ；

(r) HSD-1抑制劑 ；

(s) SGLT 1抑制劑 ； 及

(t) SGLT 2抑制劑 ； 及

(3)醫藥上可接受之載劑。

29. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及選自辛伐他汀(simvastatin)、依澤替米貝(ezetimibe)及西他列汀(sitagliptin)之化合物；及醫藥上可接受之載劑。