202400148

(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 202400148 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112116368 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/495 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/381 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/397 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P1/00 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P17/00 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/04 美國 63/338,181

(71)申請人：美商D E 蕭爾研究有限公司 (美國) D.E. SHAW RESEARCH, LLC (US)
美國

(72)發明人：佐丹尼多 法比奇 GIORDANETTO, FABRIZIO (IT)；詹森 莫頓 奧斯特加德 JENSEN, MORTEN OSTERGAARD (DK)；喬吉尼 維斯瓦納特 JOGINI, VISHWANATH (IN)；斯諾 羅傑 約翰 SNOW, ROGER JOHN (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

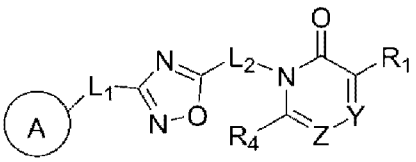
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：68 項 圖式數：0 共 138 頁

(54)名稱

作為 TRPA1 抑制劑之吡啶酮化合物

(57)摘要

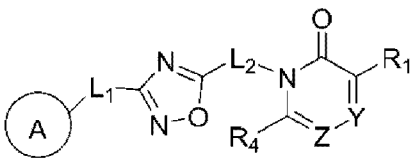
本發明描述了一種式 I (



I

)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中取代基依本文所定義。本發明亦描述包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物及其使用方法。

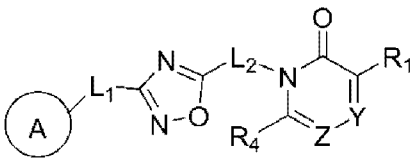
A compound of Formula I (



I

) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is described, wherein the substituents are as defined herein. Pharmaceutical compositions comprising the same and method of using the same are also described.

特徵化學式：



I

【發明摘要】

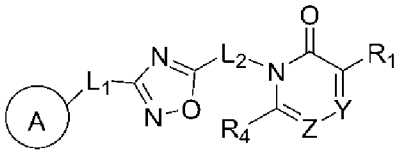
【中文發明名稱】

作為TRPA1抑制劑之吡啶酮化合物

【英文發明名稱】

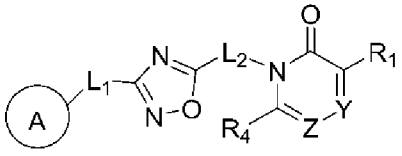
PYRIDONE COMPOUNDS AS TRPA1 INHIBITORS

【中文】



本發明描述了一種式I（ I ）化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中取代基依本文所定義。本發明亦描述包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物及其使用方法。

【英文】



A compound of Formula I (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is described, wherein the substituents are as defined herein. Pharmaceutical compositions comprising the same and method of using the same are also described.

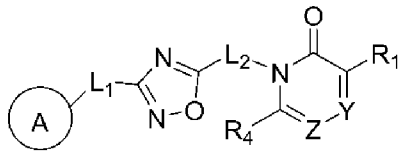
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為TRPA1抑制劑之吡啶酮化合物

【英文發明名稱】

PYRIDONE COMPOUNDS AS TRPA1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於醫藥科學領域。更特定言之，本發明係關於適用作呈鉀離子通道阻斷劑形式之藥劑的化合物及組合物。

【先前技術】

【0002】 瞬時受體電位通道(TRP通道)為主要位於哺乳動物細胞之質膜上的電壓閘控離子通道家族。存在大致30個細分成以下若干組的結構上相關之TRP通道：TRPA、TRPC、TRPM、TRPML、TRPN、TRPP及TRPV。瞬時受體電位錨蛋白1 (TRPA1)(TRPA子族之成員)為陽離子選擇性鈣可滲透離子通道(Montell, C., 2005, *Sci. STKE*, 272:re3)。

【0003】 TRPA通道在結構上的特徵為存在多個N端錨蛋白重複序列，從而形成較大胞內域(Montell, C., 2005, *Sci. STKE*, 272:re3)。人類TRPA1具有大致14個N端錨蛋白重複序列。TRPA1蛋白為均四聚體。各子單元具有六個跨膜螺旋，該等跨膜螺旋形成由電壓感測器樣域包圍之中心孔。TRPA1蛋白亦含有C端延伸部分(Terrett, J.A.等人, 2021, *J. Med. Chem*. 64, 7, 3843-3869)。

【0004】 TRPA1在初級感覺神經元之質膜中高度表現，其中TRPA1充當外源性及內源性刺激之多模式感測器。此等感覺神經元在背根及結狀神經節中且與皮膚、肺、小腸、大腸、胰臟、骨胳肌肉、心臟、腦、膀胱

及若干免疫細胞(包括嗜中性球、嗜酸性球、肥大細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞以及T及B淋巴球)連接(Naert, R.等人, 2021, *Int. J. Mol. Sci.* 22, 11460, 1-17)。TRPA1表現在小直徑感覺神經元中最為普遍，且其與諸如TRPV1、抑鈣素基因系肽(CGRP)及P物質之肽性疼痛感受器的標記物共定位(Kaneko, Y.等人, 2013, *Curr. Top. Med. Chem.* 13, 3, 241-243)。TRPA1主要充當環境刺激物之感測器，且被認為會產生軀體感覺形態，諸如疼痛、感冒及搔癢。

【0005】 TRPA1由一系列引起疼痛及發炎之內源性及外源性刺激活化。特定言之，TRPA1可能由外部刺激物(諸如異硫氰酸烯丙酯(AITC)及蒜素)活化。TRPA1亦可能由桂皮醛活化，該桂皮醛充當促效劑以經由共價修飾N端錨蛋白重複序列中之半胱胺酸殘基來活化通道(Terrett, J.A.等人, 2021, *J. Med. Chem.* 64, 7, 3843-3869)。TRPA1亦可能由有害刺激，包括低溫及刺激性天然化合物，諸如芥末、肉桂及大蒜來活化。

【0006】 TRPA1基因剔除(KO)小鼠模型已表明疼痛信號傳導中之離子通道。TRPA1活性在患者之許多病痛中起作用。人類之功能獲得型TRPA1突變與家族性間歇性疼痛症候群(FEPS)有關(Kremeyer, B.等人, 2010, *Neuron* 66, 5, 671-680)。TRPA1與FEPS之間的人類遺傳聯繫之發現表明TRPA1在人類疼痛中起顯著作用。已知攜帶TRPA1之單一功能獲得型突變之患者會經歷由禁食、感冒及疲乏觸發的使人衰弱之上身疼痛。已知若干麻醉劑為TRPA1促效劑，包括異氟醚(Matta, J.A.等人, 2008, *PNAS* 105, 25, 8784-8789)，為TRPA1抑制劑用於緩解術後疼痛提供了理論基礎。

【0007】 TRPA1活化與慢性呼吸道疾病(包括哮喘及咳嗽)之發展有

關(Caceres, A.I.等人, 2009, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 22, 9099-104；Reese, R.M.等人, 2020, *Scientific Reports* 10, 979, 1-11)。哮喘中之氣道高反應性、支氣管收縮及氣道發炎似乎由在氣道平滑肌細胞中表現之TRPA1的活性觸發，且感覺神經系統及臨床症狀可藉由TRPA1拮抗劑來緩解。(Balestrini, A.等人, 2021, *J. Exp. Med.* 218, 4, e20201637, 1-23；van den Berg, M.P.M.等人, 2021, *Respir. Res.* 22, 48, 1-15；Terrett, J.A.等人, 2021, *J. Med. Chem.* 64, 7, 3843-3869)。咳嗽可能與哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)及特發性肺纖維化(IPF)相關。咳嗽亦可為病毒後咳嗽或慢性特發性咳嗽以及敏感患者之咳嗽(Song, W.-J.及Chang, Y.-S., 2015, *Clin. Transl. Allergy* 5, 24, 1-10；Grace, M.S.及Belvisi, M.G., 2011, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 24, 3, 286-288)，然而，亦報導了IPF中之TRPA保護作用(Virk, H.S.等人, 2021, *Br J Pharmacol.* 178, 2948-2962)。TRPA1拮抗劑可抑制由諸如香菸煙霧萃取物(CSE)氧化應激、發炎性介體釋放及下調之抗氧化基因表現的咳嗽觸發事件觸發之鈣信號傳導(Lin, Y.-J.等人, 2015, *J. Appl. Physiol.* 118, 273-281；Wang, Z.等人, 2019, *Front. Pharmacol.* 10, 1253, 1-11)。

【0008】 TRPA1與皮炎及搔癢有關。TRPA1拮抗劑對以下疾病有效：異位性皮炎(Wilson, S.R.等人, 2013, *J. Neurosci.* 33, 22, 9283-9294)、接觸性皮炎(Liu, B.等人, 2013, *FASEB J.* 27, 9, 3549-3563)、牛皮癬相關搔癢(Wilson, S.R.等人, 2013 *J. Neurosci.* 33, 22, 9283-9294)及IL-31依賴性搔癢(Cevikbas, F.等人, 2014, *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 2, 448-460)。亦報導了AITC誘發之搔癢在TRPA1特異性抑制後得到緩解的直接臨床支持(Balestrini, A.等人, 2021, *J. Exp. Med.* 218, 4,

e20201637, 1-23)。另外，TRPA1拮抗劑對偏頭痛相關異常性疼痛之行為模型有效(Edelmayer, R.M.等人, 2012, *Pain* 2012, 153, 9, 1949-1958)。

【0009】 TRPA1表現藉由發炎性介體且在神經損傷後增加，表明TRPA1活性在發炎方面之作用。舉例而言，發炎性疼痛模型中所觀測到之過敏反應需要TRPA1(Bautista, D.M.等人 2013, *Annu. Rev. Physiol.* 75, 181-200；Julius, D. 2013, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 29, 355-384)。糖尿病之疾病模型指示TRPA1在與此代謝病症相關之發炎性疼痛方面起作用。TRPA1亦可在癌症及其他發炎性疾病之發病機制方面起作用。研究進一步表明TRPA1與神經源性發炎所致之偏頭痛疼痛有關(Edelmayer, R.M.等人, 2012, Pain 153, 9, 1949-1958)。此可歸因於經由經鼻施用TRPA1活化劑對三叉神經TG神經元之活化。

【0010】 TRPA1亦在關節炎及骨關節炎疼痛方面起作用(Horvath, A.等人, 2016, *Arthritis Res. Ther.* 18, 6, 1-14)。TRPA1之活化已被證明會引發骨關節炎軟骨細胞中之發炎反應(Nummenmaa, E.等人, 2016, *Arthritis Res. Ther.* 18, 185)。此由以下觀測結果支持：在骨關節炎小鼠軟骨細胞及鼠類軟骨中，TRPA1抑制及基因缺失會減少膝部腫脹、組織病理學破壞及發炎性介體(Nummenmaa, E.等人, 2016, *Arthritis Res. Ther.* 18, 185, 1-11；Horvath, A.等人., 2016, *Arthritis Res. Ther.* 18, 6, 1-14)。另外，在膝部腫脹模型中，TRPA1 KO小鼠已被證明能改善骨關節炎肢體之承重(Horvath, A.等人, 2016, *Arthritis Res. Ther.* 18, 6)。

【0011】 TRPA1亦在結腸炎及內臟過敏以及介導胃腸道(GI)對機械刺激之過敏方面起作用。TRPA1表現在發炎小鼠腸中升高(Cseko, K.等人, 2019, *Pharmaceuticals* 12, 48, 1-19；Izzo, A.等人, 2012, *Br. J.*

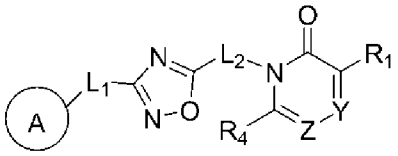
Pharmacol. 166, 4, 1444-1460)。另外，由二硝基苯磺酸(DNBS)誘發之結腸炎在TRPA1之藥理學阻斷或基因失活之後減輕(Engel, M.A.等人, 2011, Gastroenterology 141, 4, 1346-1358)，表明TRPA1可為諸如發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎之GI發炎性病狀中之目標(Cseko, K.等人, 2019, *Pharmaceuticals* 12, 48, 1-19；Blackshaw, L.A.等人, 2013, *The Open Pain Journal* 6, (增刊1: M4) 23-30)。

【0012】 TRPA1在支配膀胱之感覺神經元中高度表現，表明TRPA1為膀胱病症(諸如膀胱不穩定、尿失禁及膀胱炎)之潛在藥物目標(Streng, T.等人, 2008, *Eur. Urol.* 53, 391-399)。TRPA1在膀胱出口阻塞之患者的膀胱黏膜中上調(Du, S.等人, 2008, Urology 72, 2, 450-455)。

【0013】 因此，仍需要研發新穎TRPA1抑制劑作為用於治療多種病狀、病症及疾病之醫藥劑。

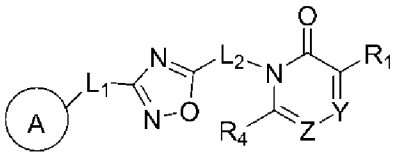
【發明內容】

【0014】 在一個態樣中，描述了適用作TRPA1抑制劑之具有式



I(I)結構的化合物，其中各種取代基在本文中定義。本文所描述之式I化合物可阻斷抑制TRPA1且用於治療各種病狀。用於合成此等化合物之方法亦描述於本文中。本文所描述之醫藥組合物及使用此等組合物之方法適用於活體外及活體內治療病狀。此類化合物、醫藥組合物及治療方法具有多種臨床應用，包括作為用於治療疼痛、皮膚病症、呼吸道疾病、纖維化疾病、內耳病症、發熱或其他體溫調節障礙、泌尿道病症、自體免疫疾病、局部缺血、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、胃腸道病症及心血管病症或其組合之醫藥活性劑及方法。

【0015】 在一個態樣中，描述了式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構物，



I ，

其中

Y為N或CR_2；

Z為N或CR_3；

R_1為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化烷基、鹵化環烷基、飽和雜環、CN、OR_a、SR_a或NR_aR_b；

R_2為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、-C_{1-4}烷基-CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b、NR_b(C=O)R_a、(C=O)R_a、(C=O)OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b；

R_3為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基CN、-C_{1-4}烷基-CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b、NR_b(C=O)R_a、(C=O)R_a、(C=O)OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b；

R_4為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化烷基、鹵化環烷基、芳基、雜芳基、飽和雜環、CN、OR_a、SR_a、-C1-4烷基-ORa或NR_aR_b；

Ⓐ為芳基或雜芳基，其各自視情況經1至5個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

L_1為-$(CR_5R_6)_n$-；

R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

n為2或3；

L_2為-CR_7R_8-；

R_7為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_8為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_a及R_b在各次出現時獨立地為H、烷基、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、SO_2R_x、$NR_x(C=O)NR_{x2}$、環烷基、鹵化烷基、雜烷基、鹵化雜烷基、鹵化環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群之雜原子的飽和雜環，芳基或雜芳基；或替代地，R_a及R_b與其所連接之碳或氮原子一起形成環烷基或包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群之額外雜原子的飽和雜環；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_a或R_b中之烷基、烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基及烷基雜

芳基在適用時在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基；且

R_x在各次出現時獨立地為H、D、烷基或視情況經取代之雜環；或替代地，兩個R_x基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經烷基取代且包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群之額外雜原子的雜環；

其限制條件為當Z為N時，R_4不為OH。

【0016】 在本文所描述之實施例中的任一者中，Y為CR_2。

【0017】 在本文所描述之實施例中的任一者中，Y為N。

【0018】 在本文所描述之實施例中的任一者中，Z為CR_3。

【0019】 在本文所描述之實施例中的任一者中，Z為N。

【0020】 在本文所描述之實施例中的任一者中，n為2。

【0021】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_5在各次出現時獨立地為環烷基、鹵化環烷基、$-C_{1-4}$烷基$-OR_a$或CN。

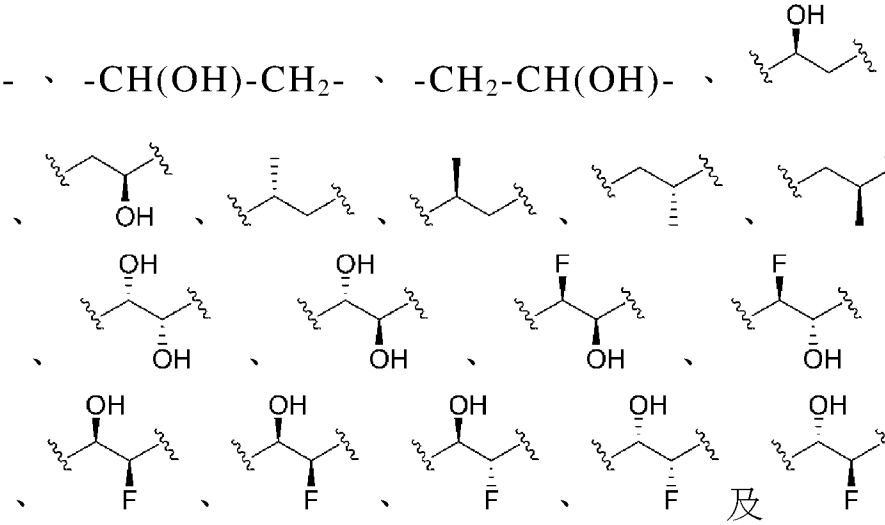
【0022】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

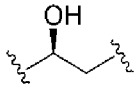
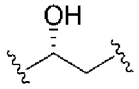
【0023】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_5在各次出現時獨立地為H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl或Br。

【0024】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_6在各次出現時獨立地為環烷基、鹵化環烷基、$-C_{1-4}$烷基$-OR_a$或CN。

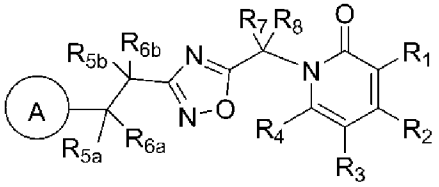
【0025】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

【0026】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_6在各次出現時獨立地為H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl或Br。

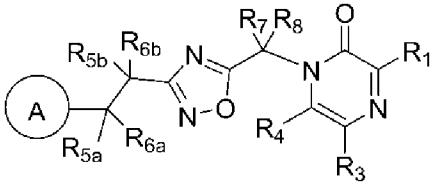
【0027】在本文所描述之實施例中的任一者中，L_1係選自由以下組成之群：$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、及。

【0028】在本文所描述之實施例中的任一者中，L_1係選自由以下組成之群：$-CH_2-CH_2-$、及。

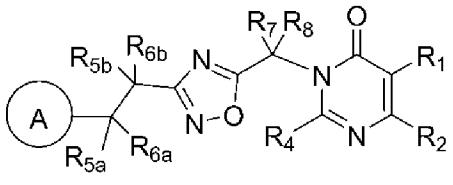
【0029】在本文所描述之實施例中的任一者中，化合物具有式Ia、Ib或Ic之結構：



Ia、



Ib或



Ic，

其中

R_{5a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{5b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；及

R_{6b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

【0030】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_7為環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【0031】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_7為H、D、烷基或氟化烷基。

【0032】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_7為H、D、CH_3或CH_2CH_3。

【0033】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_8為環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【0034】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_8為H、D、烷基或氟化烷基。

【0035】 在本文所描述之實施例中的任一者中，R_8為H、CH_3或CH_2CH_3。

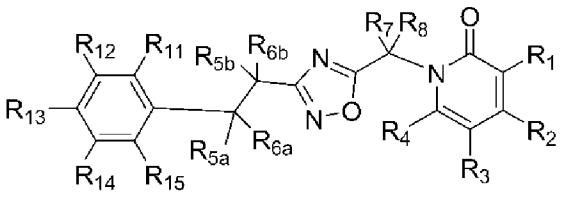
【0036】 在本文所描述之實施例中的任一者中，結構部分L_2係選自由以下組成之群：-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-及-$CH(CH_2CH_3)$。

【0037】 在本文所描述之實施例中的任一者中，L_2為-CH_2-。

【0038】 在本文所描述之實施例中的任一者中，Ⓐ為苯基，其視情況經1至5個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a及-C_{1-4}烷基-OR_a。

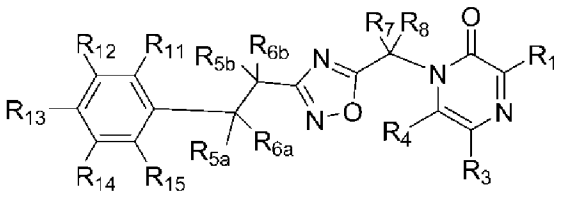
【0039】 在本文所描述之實施例中的任一者中，化合物具有式IIa、

IIb或IIc之結構：



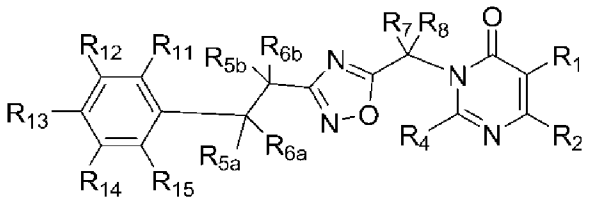
IIa

、



IIb

或



IIc

，

其中

R_{5a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{5b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{11}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_{12}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_{13}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

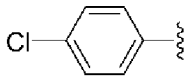
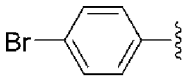
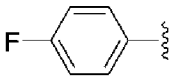
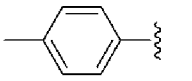
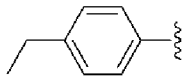
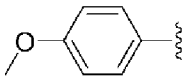
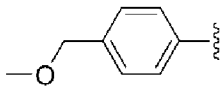
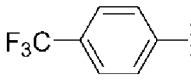
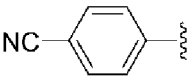
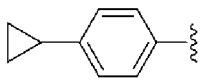
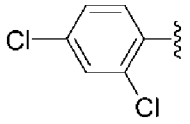
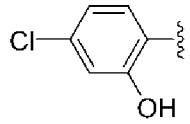
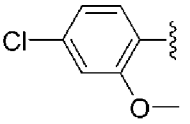
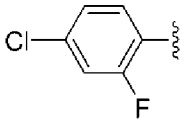
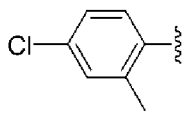
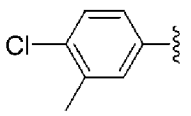
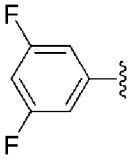
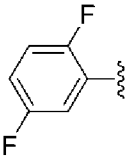
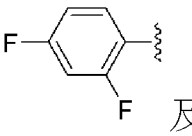
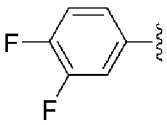
R_{14}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-

C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；且

R_{15}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a。

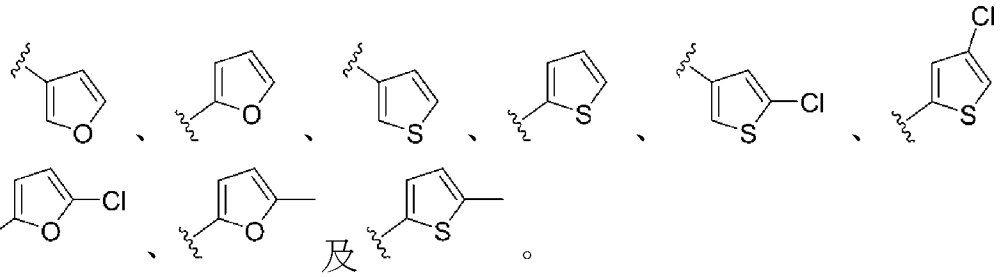
【0040】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_{11}、R_{12}、R_{14}及R_{15}為H；且R_{13}為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【0041】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_{13}為CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH或。

【0042】在本文所描述之實施例中的任一者中，係選自由以下組成之群：、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

【0043】在本文所描述之實施例中的任一者中，為5員或6員雜芳基，其視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b及-C_{1-4}烷基-OR_a。

【0044】在本文所描述之實施例中的任一者中，係選自由以下

組成之群：及。

【0045】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_1為環烷基、鹵化烷基或鹵化環烷基。

【0046】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_1為H、D、鹵素、烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a或NR_aR_b。

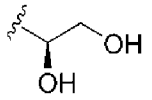
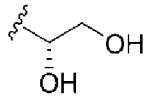
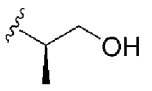
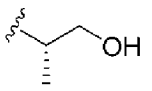
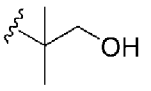
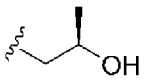
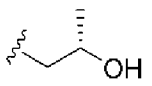
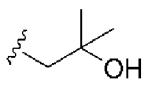
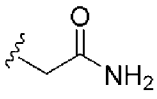
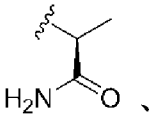
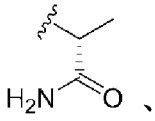
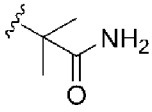
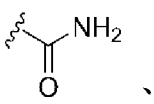
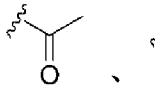
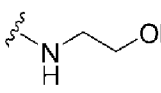
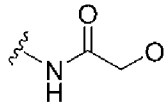
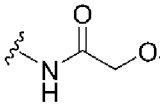
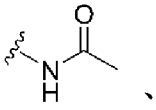
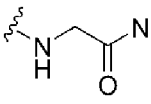
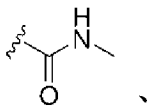
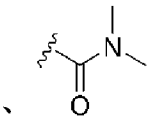
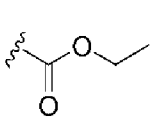
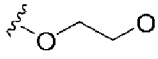
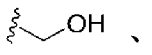
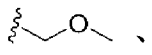
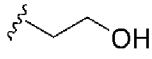
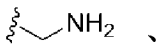
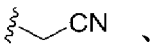
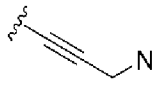
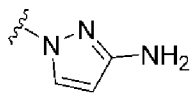
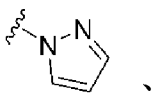
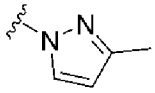
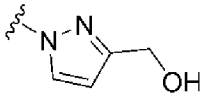
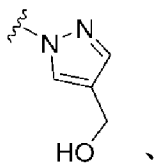
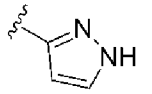
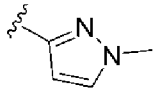
【0047】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_1係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$及。

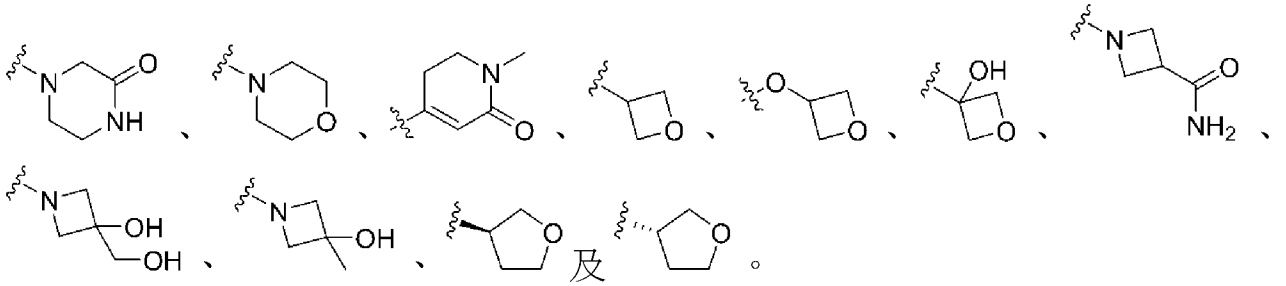
【0048】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_2為H、D、鹵素、CN、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-CN、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

【0049】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_2為飽和雜環、部分飽和雜環或雜芳基，其在價數准許時各自視情況經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、烷基、CN、OR_x、-$(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、-$(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。

【0050】在本文中所描述之實施例中的任一者中，R_2為烷基、烯基或炔基，其在價數准許時各自視情況經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OR_x、-$(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、-$(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。

【0051】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_2為環烷基、芳基或烷芳基、烷基雜芳基。

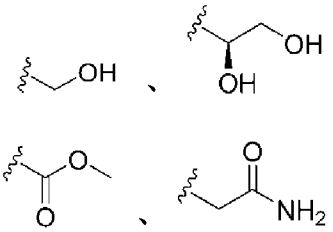
【0052】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_2係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、I、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、



【0053】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_3為H、D、鹵素、烷基、鹵化烷基、雜芳基或CN。

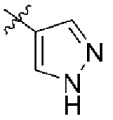
【0054】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_3為OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$-C_{1-4}$烷基$-CN$、$-C_{1-4}$烷基$-OR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-SR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-NR_aR_b$或$-C_{1-4}$烷基$-CONR_aR_b$。

【0055】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_3為烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-COOR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-NR_aCOR_b$、$O-C_{1-4}$烷基$-R_a$或NR_a-C_{1-4}烷基$-R_b$。

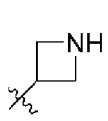
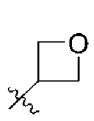
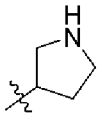
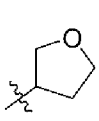
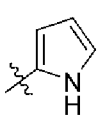
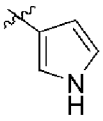
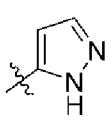
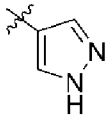
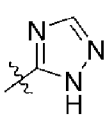
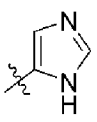
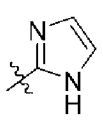
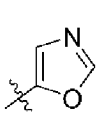
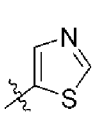
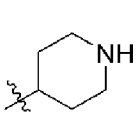
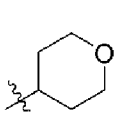
【0056】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_3係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、CH_2CN、$CH=CH_2$、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

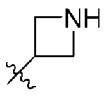
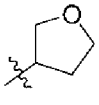
【0057】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_4為環烷基、鹵化烷基或鹵化環烷基。

【0058】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_4為H、D、鹵素、烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a、$-C_{1-4}$烷基$-OR_a$或NR_aR_b。

【0059】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_4係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH、及。

【0060】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基或雜芳基。

【0061】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、D、Me、Et、Pr、CH_2CH_2OH、苯基或選自由以下組成之群的雜環：、、、、、、、、、、、、、及；其中該雜環在價數准許時視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。

【0062】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_a或R_b在至少一次出現時為H、Me、苯基、或。

【0063】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_a及R_b與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環，該雜環包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子。

【0064】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_x在各次出現時獨立地為H、烷基或視情況經烷基、鹵素或OH取代之雜環。

【0065】在本文中所描述之實施例中的任一者中，R_x獨立地為H或烷基。

【0066】在本文所描述之實施例中的任一者中，R_x獨立地為H或Me。

【0067】 在本文所描述之實施例中的任一者中，化合物係選自由實例2至實例5及表1至表5中之化合物組成之群。

【0068】 在另一態樣中，描述一種醫藥組合物，其包括至少一種根據本文所描述之實施例中的任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【0069】 在又一態樣中，描述一種治療有需要之哺乳動物物種的病狀之方法，其包括向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種根據本文所描述之實施例中的任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其中該病狀係選自由以下組成之群：疼痛、皮膚病症、呼吸道疾病、纖維化疾病、內耳病症、發熱或其他體溫調節障礙、泌尿道或膀胱病症、自體免疫性疾病、局部缺血、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、胃腸道病症及心血管病症。

【0070】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該疼痛為急性疼痛、慢性疼痛、複雜區域疼痛症候群、發炎性疼痛、神經痛、手術後疼痛、類風濕性關節炎疼痛、骨關節炎疼痛、背痛、內臟疼痛、癌症疼痛、痛覺(algesia)、神經痛、偏頭痛、神經病變、糖尿病神經病變、坐骨神經痛、HIV相關神經病變、疱疹後神經痛、肌肉纖維疼痛、神經損傷、中風後疼痛或牙痛及牙齒損傷相關疼痛。

【0071】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該泌尿道或膀胱病症為骨盆過敏、尿失禁、膀胱炎、膀胱不穩定或膀胱出口阻塞。

【0072】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該皮膚病症為燒傷、牛皮癬、濕疹或搔癢病。

【0073】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該皮膚病症為異位

性皮膚炎或牛皮癬誘發之搔癢。

【0074】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該呼吸道疾病為發炎性氣道疾病、氣道高反應性、特發性肺病、慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性哮喘、氣管支氣管或隔膜功能障礙、咳嗽或慢性咳嗽。

【0075】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該局部缺血為CNS低氧症或與流向CNS之血液減少相關之病症。

【0076】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該自體免疫疾病為類風濕性關節炎或多發性硬化症。

【0077】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該中樞神經系統病症係與神經退化相關。

【0078】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該胃腸道病症為發炎性腸病、食道炎、胃食道逆流病症、大腸急躁症、嘔吐或胃十二指腸潰瘍。

【0079】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該心血管病症為中風、心肌梗塞、動脈粥樣硬化或心臟肥大。

【0080】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該哺乳動物物種為人類。

【0081】 在又一態樣中，描述一種抑制有需要之哺乳動物物種中之瞬時受體電位錨蛋白1 (TRPA1)之方法，其包括向哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種根據本文所描述之實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0082】 在本文所描述之實施例中的任一者中，該哺乳動物物種為人類。

【0083】 本文所揭示之實施例中的任一者可適當地與本文所揭示之任何其他實施例組合。明確涵蓋本文所揭示之實施例中之任一者與本文所揭示之任何其他實施例的組合。具體言之，一個取代基之一或多個實施例之選擇可適當地與任何其他取代基之一或多個特定實施例之選擇組合。此類組合可在本文所描述之申請案或本文所描述之任何式的任何一或多個實施例中進行。

【實施方式】

【0084】 本專利揭示內容含有經版權保護之材料。版權所有者不反對拓制在美國專利及商標局之專利檔案或記錄中出現之專利文獻或專利揭示案，但在其他情況下保留任何及全部版權。

相關申請案之交叉參考

【0085】 本申請案主張2022年5月4日申請之美國臨時申請案第63/338,181號之權益及優先權，該申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

參考文獻併入

【0086】 本文所引用之所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0087】 以下為本說明書中所使用的術語之定義。除非另有指示，否則針對本文之基團或術語提供的初始定義適用於本說明書通篇中的個別或作為另一基團之一部分的基團或術語。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。應理解，本文所用之術語僅出於描述某些實施例之目的且並不意欲為限制性的。

【0088】 術語「烷基(alkyl/alk)」係指含有1至12個碳原子，較佳1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷(烴)基。例示性「烷基」包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基及其類似者。術語「(C_1-C_x)烷基」或「C_1-$_x$烷基」係指含有1至x個碳原子之直鏈或分支鏈烷(烴)基。舉例而言，術語「(C_1-C_4)烷基」係指含有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷(烴)基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基及異丁基。「經取代之烷基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之烷基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環，且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在一些實施例中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基之基團本身可視情況經取代。

【0089】 術語「烯基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。例示性此類基團包括乙烯基或烯丙基。術語「C_2-C_x烯基」或「C_{2-x}烯基」係指含有2至x個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，術語「C_2-C_6烯基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈烴基，諸如伸乙基、丙烯基、2-丙烯基、(*E*)-丁-2-烯基、(*Z*)-丁-2-烯基、2-甲基(*E*)-丁-2-烯基、2-甲基(*Z*)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(*Z*)-戊-2-烯基、(*E*)-戊-1-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-戊-2-烯基、(*Z*)-己-2-烯基、(*E*)-己-2-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-己-1-烯基、(*Z*)-己-3-烯基、(*E*)-己-3-烯基及(*E*)-己-1,3-二烯基。「經取代之烯基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之烯基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素、烷基、鹵化烷基(亦即，帶有單個鹵素取代基或多個鹵素取代基(諸如CF_3或CCl_3)之烷基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c，$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視

情況經取代。

【0090】 術語「炔基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。例示性基團包括乙炔基。術語「C_2-C_x炔基」或「C_2-$_x$炔基」係指含有2至x個碳原子及至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，術語「C_2-C_6炔基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基，諸如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。「經取代之炔基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之炔基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。

【0091】 術語「環烷基」係指含有1至4個環且每個環3至8個碳之完

全飽和環烴基。「C_3-C_7環烷基」或「C_{3-7}環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。「經取代之環烷基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之環烷基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0092】 術語「環烯基」係指含有1至4個環且每個環3至8個碳之部分不飽和環烴基。例示性此類基團包括環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等。「經取代之環烯基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基、較

佳1至4個取代基取代之環烯基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0093】 術語「芳基」係指具有1至5個芳環之環狀芳族烴基，尤其單環或雙環基，諸如苯基、聯苯或萘基。在含有兩個或更多個芳環(雙環等)之情況下，芳基之芳環可在單個點接合(例如，聯苯)或稠合(例如，萘基、菲基及其類似基團)。術語「稠合芳環」係指具有兩個或更多個芳環之分子結構，其中兩個相鄰芳環共同具有兩個碳原子。「經取代之芳基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至3個取代基取代之芳

基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦包括稠合環狀基團，尤其稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0094】 術語「聯芳基」係指藉由單鍵鍵聯之兩個芳基。術語「聯雜芳基」係指藉由單鍵鍵聯之兩個雜芳基。類似地，術語「雜芳基-芳基」係指藉由單鍵鍵聯之雜芳基及芳基，且術語「芳基-雜芳基」係指藉由單鍵鍵聯之芳基及雜芳基。在某些實施例中，雜芳基及/或芳基環中之環原子數目用於指定取代基中芳基或雜芳基環之大小。舉例而言，5,6-雜芳基-芳基係指其中5員雜芳基鍵聯至6員芳基之取代基。可以類似方式指定其他組合及環大小。

【0095】 術語「碳環(carbocycle/carbon cycle)」係指含有1至4個環

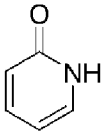
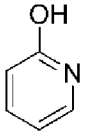
且每個環3至8個碳之完全飽和或部分飽和環烴基，或具有1至5個芳環之環狀芳族烴基，尤其單環或雙環基團，諸如苯基、聯苯或萘基。術語「碳環」涵蓋依上文所定義之環烷基、環烯基、環炔基及芳基。術語「經取代之碳環」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之碳環或碳環基。例示性取代基包括但不限於上文所描述之對於經取代之環烷基、經取代之環烯基、經取代之環炔基及經取代之芳基的彼等取代基。例示性取代基亦在任何可用連接點處包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0096】 術語「雜環(heterocycle)」及「雜環(heterocyclic)」係指完全飽和，或部分或完全不飽和的，包括芳族(亦即「雜芳基」)環狀基團(例如3至7員單環、7至11員雙環或8至16員三環環系統)，其在至少一個含碳原子環中具有至少一個雜原子。雜環基之各環可獨立地為飽和或部分或完全不飽和的。含有雜原子之雜環基的各環可具有1、2、3或4個選自由氮原子、氧原子及硫原子組成之群的雜原子，其中氮及硫雜原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。(術語「雜芳鎓」係指帶有四級氮原子之雜芳基，且因此呈正電荷。)雜環基可在環或環系統之任何雜原子或碳原子處連接至分子之其餘部分。例示性單環雜環基包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、吡咯基、吡唑基、氧雜環丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑啶基、異噻唑基、異噻唑啶基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌咔基、2-側氧基哌咔基、2-側氧基哌

啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基氮呼基、氮呼基、六氫二氮呼基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡咁基、嘧啶基、嗒咁基、三咁基、三唑基、四唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、1,3-二氧雜環戊烷及四氫-1,1-二側氧基噻吩基以及其類似基團。例示性雙環雜環基包括吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯基、二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁咁、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、喔啶基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚咁基、苯并呋喃基、苯并呋呫基、二氫苯并[*d*]噁唑、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、啐啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(諸如呋喃并[2,3-*c*]吡啶基、呋喃并[3,2-*b*]吡啶基]或呋喃并[2,3-*b*]吡啶基)、二氫異吲哚基、二氫喹唑啉基(諸如3,4-二氫-4-側氧基-喹唑啉基)、三咁基氮呼基、四氫喹啉基及其類似基團。例示性三環雜環基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉基、吖啶基(acridinyl)、啡啶基(phenanthridinyl)、呫基(xanthenyl)及其類似基團。

【0097】「經取代之雜環(Substituted heterocycle/substituted heterocyclic)」(諸如「經取代之雜芳基」)係指在任何可用連接點處經一或多個取代基、較佳1至4個取代基取代之雜環或雜環基。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、

$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦在任何可用連接點處包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0098】 術語「側氧基」係指=O取代基，其可連接至碳環或雜環上之碳環原子。當側氧基取代基連接至芳族基(例如，芳基或雜芳基)上之碳環原子時，芳環上之鍵可經重新配置以滿足價數要求。舉例而言，具有2-側氧基取代基之吡啶可具有之結構，其亦包括其互變異構形式。

【0099】 依本文所定義，術語「烷胺基」係指具有結構-NHR'之基團，其中R'為氫、烷基或經取代之烷基、環烷基或經取代之環烷基。烷基胺基之實例包括但不限於甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、環丙胺基、正丁胺基、三級丁胺基、新戊胺基、正戊胺基、己胺基、環己胺基及其類似基團。

【0100】 依本文所定義，術語「二烷胺基」係指具有結構-NRR'之基團，其中R及R'各自獨立地為烷基或經取代之烷基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、芳基或經取代之芳基、雜環或經取代之雜環。二烷胺基部分中之R及R'可相同或不同。二烷胺基之實例包括但不限於二甲胺基、甲基乙胺基、二乙胺基、甲基丙胺基、二(正丙基)胺基、二(異丙基)胺基、二(環丙基)胺基、二(正丁基)胺基、二(三級丁基)胺基、二(新戊基)胺基、二(正戊基)胺基、二(己基)胺基、二(環己基)胺基及其類似者。在某些實施例中，R與R'鍵聯以形成環狀結構。所得環狀結構可為芳族或非芳族的。所得環狀結構之實例包括但不限於吖丙啶基(aziridinyl)、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、吡咯基、咪唑基、1,2,4-三唑基及四唑基。

【0101】 術語「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟或碘。

【0102】 術語「經取代」係指其中分子、分子部分或取代基(例如烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基或本文所揭示之任何其他基團)在任何可用連接點處經一或多個取代基，當價數准許時，較佳1至6個取代基取代之實施例。例示性取代基包括但不限於以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如，在後一種情況下形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基的基團的單個鹵素取代基或多個鹵基取代基)、氰基、硝基、側氧基(亦即，=O)、CF_3、OCF_3、烷基、經鹵素取代之烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、

$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在各次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基，或該R_b及該R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在各次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在前述例示性取代基中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基之基團本身可視情況經取代。術語「視情況經取代」係指其中分子、分子部分或取代基(例如烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基或本文所揭示之任何其他基團)可或可不經前述一或多個取代基取代的實施例。

【0103】 除非另外指示，否則具有不飽和價數之任何雜原子假定具有足以使價數飽和之氫原子。

【0104】 本發明之化合物可形成亦在本發明範疇內之鹽。除非另外指示，否則提及本發明之化合物應理解為包括提及其鹽。依本文所採用，術語「鹽」表示用無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。另外，當本發明之化合物含有鹼性部分(諸如但不限於吡啶或咪唑)及酸性部分(諸如但不限於苯酚或羧酸)兩者時，可形成兩性離子(「內鹽」)且其包括在依本文所用之術語「鹽」內。醫藥學上可接受(亦即無毒、生理上可接受)之鹽為較佳的，雖然其他鹽亦適用於例如可在製備期間採用之分離或純化步驟。本發明化合物之鹽可例如藉由使本文所描述之化合物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如使鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，繼而凍乾來形成。

【0105】 含有鹼性部分(諸如但不限於胺或吡啶或咪唑環)之本發明

化合物可與多種有機酸及無機酸形成鹽。例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如由乙酸或三鹵乙酸(例如三氟乙酸)形成之彼等者)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基乙磺酸鹽(例如2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯丙酸鹽(例如3-苯丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如由硫酸形成之彼等者)、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(諸如甲苯磺酸鹽(tosylate))、十一烷酸鹽及其類似者。

【0106】 含有酸性部分(諸如但不限於苯酚或羧酸)之本發明化合物可與多種有機鹼及無機鹼形成鹽。例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼(例如，有機胺) (諸如苄星(benzathine)、二環已基胺、海卓胺(用*N*,*N*-雙(去氫松香基)乙二胺形成)、*N*-甲基-D-葡糖胺、*N*-甲基-D-葡糖醯胺、三級丁基胺)之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及其類似者)之鹽。鹼性含氮基團可用試劑進行四級銨化，諸如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑。

【0107】 本發明化合物之前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。依本文所用，術語「前藥」表示向個體投與後藉由代謝或化學過程經歷化學轉化而產生本發明化合物或其鹽及/或溶劑合物的化合物。本發明化合物之溶劑合物包括例如水合物。

【0108】 本發明之化合物及其鹽或溶劑合物可以其互變異構形式(例如作為醯胺或亞胺基醚)存在。所有此類互變異構形式作為本發明之部分涵蓋於本文中。依本文所用，化合物之任何所描繪結構包括其互變異構形式。

【0109】 包括鏡像異構形式及非鏡像異構形式的本發明化合物之所有立體異構物(例如，由於各個取代基上之不對稱碳而可能存在的彼等立體異構物)涵蓋在本發明之範疇內。本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物(例如，作為具有指定活性之純或實質上純的光學異構物)或可例如作為外消旋物或與所有其他或其他所選立體異構物摻合。本發明之對掌性中心可具有依國際純粹與應用化學聯合會(IUPAC) 1974建議所定義之*S*或*R*組態。外消旋形式可藉由物理方法解析，諸如例如非鏡像異構物衍生物之分步結晶、分離或結晶，或藉由對掌性管柱層析法分離。個別光學異構物可藉由任何適合方法由外消旋物獲得，包括但不限於習知方法，諸如(例如)與光活性酸形成鹽、隨後結晶。

【0110】 本發明之化合物在其製備之後較佳地經分離及純化以獲得含有等於或大於90重量%、例如等於或大於95重量%、等於或大於99重量%之化合物(「實質上純的」化合物)之量的組合物，其隨後依本文所描述地使用或調配。本文中亦涵蓋此類「實質上純的」本發明化合物作為本發明之部分。

【0111】 涵蓋呈摻合物或純或實質上純形式之本發明化合物的所有構型異構物。本發明化合物之定義涵蓋順式(*Z*)及反式(*E*)烯烴異構物，以及環烴或雜環之順式及反式異構物。

【0112】 在整個說明書中，可選擇基團及其取代基，以提供穩定部分及化合物。

【0113】 在本文中更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。出於本發明之目的，根據化學及物理學手冊(*Handbook of Chemistry and Physics*)第75版封面內頁之元素週期表(Periodic Table of the Elements)(CAS版)來鑑別化學元素，且特定官能基一般依其中所描述來定義。另外，有機化學之通用原理以及特定官能部分及反應性描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0114】 本發明之特定化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋在本發明範疇內之所有此類化合物，包括順式及反式異構物、*R*及*S*鏡像異構物、非鏡像異構物、(D)-異構物、(L)-異構物、其外消旋混合物及其他其混合物。額外不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此類異構物以及其混合物意欲包括於本發明中。

【0115】 可根據本發明使用含有各種異構物比率中之任一者的異構混合物。舉例而言，當組合僅兩種異構物時，本發明全部涵蓋含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0異構物比率之混合物。一般熟習此項技術者將容易瞭解，涵蓋類似比率以用於更複雜的異構物混合物。

【0116】 本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與本文所揭示之

化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別為諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有其他原子之前述同位素及/或其他同位素的本發明化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物屬於本發明之範疇內。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化同位素(亦即，^{3}H (T))及碳-14同位素(亦即，^{14}C)因其易於製備及可偵測性而為尤其較佳的。此外，用諸如氘(亦即^{2}H (D))之較重同位素取代可提供起因於較大代謝穩定性之某些治療優勢，例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可為較佳的。經同位素標記之化合物通常可藉由進行以下方案及/或實例中所揭示之程序，藉由用容易可得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0117】 舉例而言，若需要本發明化合物之特定鏡像異構物，則其可藉由不對稱合成或藉由用對掌性助劑衍生來製備，其中所得非鏡像異構性混合物經分離且輔助基團裂解以提供純的所需鏡像異構物。替代地，在分子含有鹼性官能基(諸如胺基)或酸性官能基(諸如羧基)之情況下，與適當光學活性酸或鹼形成非鏡像異構鹽，接著藉由此項技術中熟知之分步結晶或層析方法解析由此形成之非鏡像異構物，隨後回收純鏡像異構物。

【0118】 應瞭解，依本文中所描述之化合物可經任何數目個取代基或官能部分取代。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」，以及本發明式中所含有之取代基均係指給定結構中之氫基經指定取

代基之基團置換。當任何既定結構中之超過一個位置可經選自指定基團之超過一個取代基取代時，取代基在每一位置處可相同或不同。依本文所用，術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可容許取代基。在一個廣泛態樣中，可容許之取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及未分支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所述之符合雜原子價數之有機化合物的任何可容許取代基。此外，本發明並不意欲以任何方式受有機化合物之可容許取代基限制。本發明設想之取代基及變數之組合較佳為使得形成適用於治療(例如增生性病症)之穩定化合物的彼等組合。依本文所用，術語「穩定」較佳地指代具有足以允許製造且維持化合物完整性持續足以偵測之時間段且較佳持續足以適用於本文中詳述之目的之時間段的穩定性的化合物。

【0119】 依本文所用，術語「癌症」及等效地，「腫瘤」係指宿主來源之異常複製細胞以可偵測量存在於個體中的病狀。癌症可為惡性或非惡性癌症。癌症或腫瘤包括但不限於膽道癌；腦癌；乳癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；大腸癌；子宮內膜癌；食道癌；胃癌(gastric cancer/stomach cancer)；上皮內贅瘤；白血病；淋巴瘤；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌及非小細胞肺癌)；黑色素瘤；神經母細胞瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；直腸癌；腎癌(renal cancer/kidney cancer)；肉瘤；皮膚癌；睾丸癌；甲狀腺癌以及其他癌瘤及肉瘤。癌症可為原發性或轉移性的。除癌症以外的疾病可能與Ras信號傳導路徑之組分的突變交替相關且本文所揭示之化合物可用於治療此等非癌症疾病。此類非癌症疾病可包括：神經纖維瘤；豹紋症候群(Leopard syndrome)；努南氏症候群(Noonan

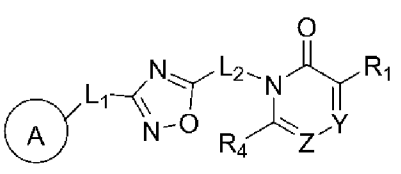
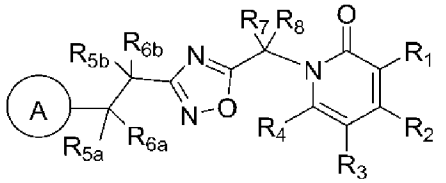
syndrome)；雷格里斯症候群(Legius syndrome)；科斯特洛症候群(Costello syndrome)；心-面-皮膚症候群；第1型遺傳性齒齦纖維瘤；自體免疫淋巴增生症候群；及毛細血管畸形-動靜脈畸形。

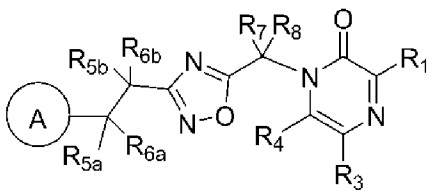
【0120】 依本文所用，「有效量」係指達成或促進所需結果所必需或足以達成或促進所需結果之任何量。在一些情況下，有效量為治療有效量。治療有效量為在個體中促進或達成所需生物反應所必需或足以促進或達成所需生物反應之任何量。用於任何特定應用之有效量可視諸如以下因素而變化：所治療之疾病或病狀、所投與之特定藥劑、個體之體型或疾病或病狀之嚴重程度。一般熟習此項技術者可憑經驗確定特定藥劑之有效量而無需過度實驗。

【0121】 依本文所用，術語「個體」係指脊椎動物。在一個實施例中，個體為哺乳動物或哺乳動物物種。在一個實施例中，個體為人類。在其他實施例中，個體為非人類脊椎動物，包括但不限於非人類靈長類動物、實驗室動物、家畜、賽馬、家養動物及非家養動物。

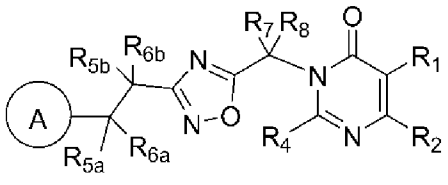
化合物

【0122】 描述作為TRPA1抑制劑之新穎化合物。已出乎意料地發現本文所揭示之化合物展現TRPA1抑制特性。另外，已出乎意料地發現本文所揭示之化合物選擇性地阻斷TRPA1而不阻斷hERG通道，且因此具有所需心臟血管安全概況。

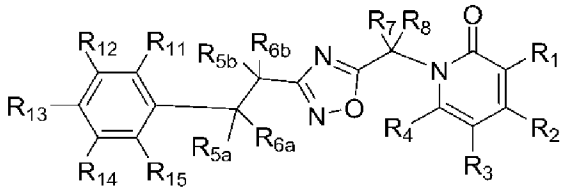
【0123】 在一個態樣中，描述具有式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc結構之化合物(
I
、
Ia
、



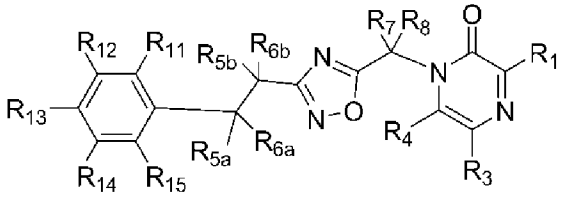
Ib 、



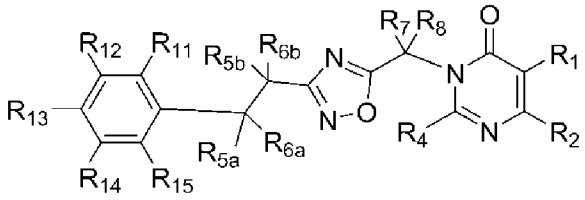
Ic 、



IIa 、

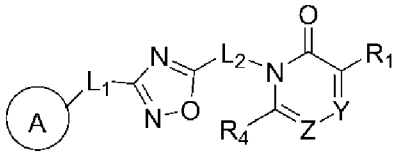


IIb 或



IIc)或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構物，其中各種取代基係依本文所定義。本文所描述之式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc的化合物可阻斷或抑制TRPA1且可用於治療各種病狀。用於合成此等化合物之方法亦描述於本文中。包括本文所描述之化合物的醫藥組合物及使用本文所描述之此等組合物的方法適用於活體外及活體內治療病狀。此類化合物、醫藥組合物及治療方法具有多種臨床應用，包括作為用於治療疼痛、皮膚病症、呼吸道疾病、纖維化疾病、內耳病症、發熱或其他體溫調節障礙、泌尿道病症、自體免疫疾病、局部缺血、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、胃腸道病症及心血管病症或其組合之醫藥活性劑及方法。

【0124】 在一個態樣中，描述式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構物，



I

其中

Y為N或CR_2；

Z為N或CR_3；

R_1為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化烷基、鹵化環烷基、飽和雜環、CN、OR_a、SR_a或NR_aR_b；

R_2為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、-C_{1-4}烷基-CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b、NR_b(C=O)R_a、(C=O)R_a、(C=O)OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b；

R_3為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、-C_{1-4}烷基-CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b、NR_b(C=O)R_a、(C=O)R_a、(C=O)OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b；

R_4為H、D、鹵素、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、鹵化烷基、鹵化環烷基、飽和雜環、CN、OR_a、SR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a或NR_aR_b；

(A)為芳基或雜芳基，其各自視情況經1至5個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

L_1為-$(CR_5R_6)_n$-；

R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

n為2或3；

L_2為-CR_7R_8-；

R_7為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_8為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_a及R_b在各次出現時獨立地為H、烷基、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、SO_2R_x、$NR_x(C=O)NR_{x2}$、環烷基、鹵化烷基、雜烷基、鹵化雜烷基、鹵化環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群之雜原子的飽和雜環，芳基或雜芳基；或替代地R_a及R_b與其所連接之碳或氮原子一起形成環烷基或包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群之額外雜原子的飽和雜環；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_a或R_b中之烷基、烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基及烷基雜芳基在適用時在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基；且

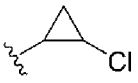
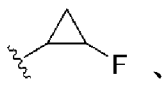
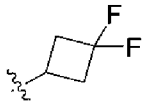
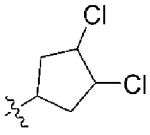
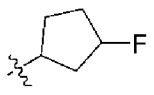
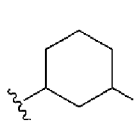
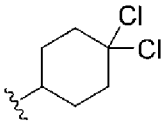
R_x在各次出現時獨立地為H、D、烷基或視情況經取代之雜環；或替代地兩個R_x基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經烷基取代且包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群之額外雜原子的雜環；

其限制條件為當Z為N時，R_4不為OH。

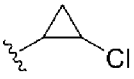
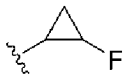
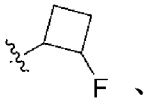
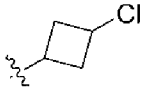
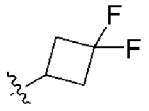
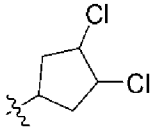
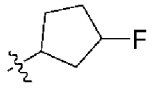
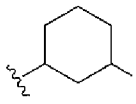
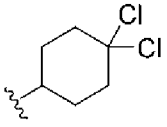
【0125】 在一些實施例中，Y為CR_2。在一些實施例中，Y為N。在一些實施例中，Z為CR_3。在一些實施例中，Z為N。在一些實施例中，Y為CR_2且Z為N。在一些實施例中，Y為N且Z為CR_3。在一些實施例中，Y為CR_2且Z為CR_3。在一些實施例中，Y為N且Z為N。

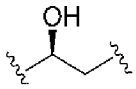
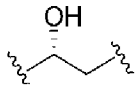
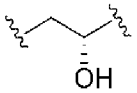
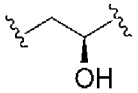
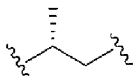
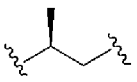
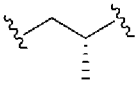
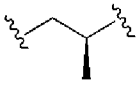
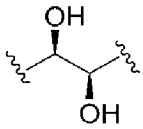
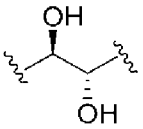
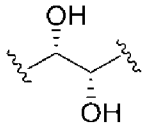
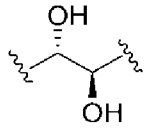
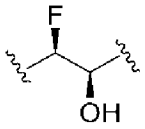
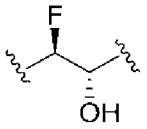
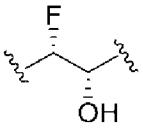
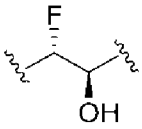
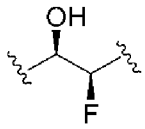
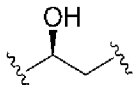
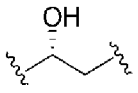
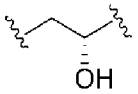
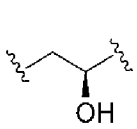
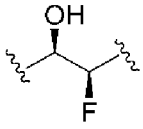
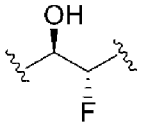
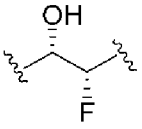
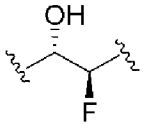
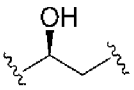
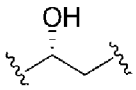
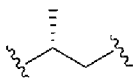
【0126】 在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。

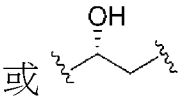
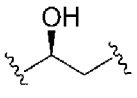
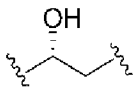
【0127】 在一些實施例中，R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a或鹵素。在一些實施例中，R_5在各次出現時獨立地為環烷基、鹵化環烷基或CN。在一些實施例中，R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為H或D。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為OR_a，例如OH、OMe或OEt。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為-C_{1-4}烷基-OR_a，例如CH_2OH、CH_2CH_2OH或CH_2OCH_3。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、

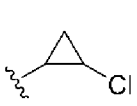
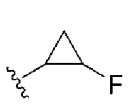
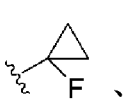
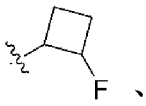
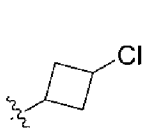
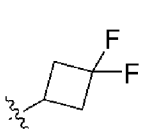
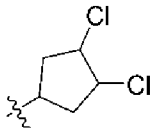
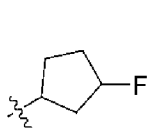
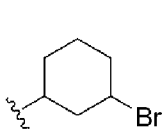
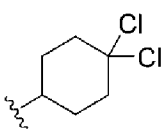
CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、、、及。在一些實施例中，R_5在各次出現時獨立地為H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl或Br。

【0128】在一些實施例中，R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a或鹵素。在一些實施例中，R_6在各次出現時獨立地為環烷基、鹵化環烷基或CN。在一些實施例中，R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為H或D。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為OR_a，例如OH、OMe或OEt。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為-C_{1-4}烷基-OR_a，例如CH_2OH、CH_2CH_2OH或CH_2OCH_3。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、

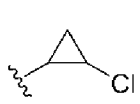
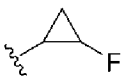
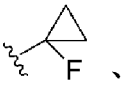
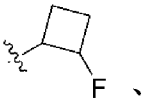
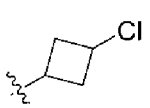
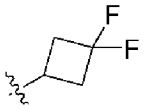
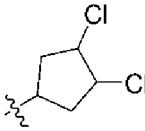
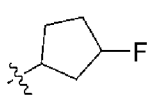
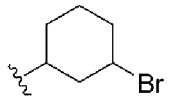
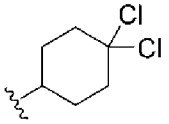
$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_6在至少一次出現時為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、、、及。在一些實施例中，R_6在各次出現時獨立地為H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl或Br。

【0129】在一些實施例中，L_1係選自由以下組成之群：$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、、、、、、、、、、、、、、、、、及。在一些實施例中，結構部分L_1係選自由以下組成之群：$-CH_2-CH_2-$、、、、、、、、及。在一些實施例中，L_1為$-CH_2-CH_2-$、或。在一些實施例中，L_1係選自由以下組成之清單：$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$及$-CH_2-C(CH_3)_2-$。在一些實施例中，L_1為$-CH_2-CH_2-$。在一些實施例中，L_1為、、或。在一些實施例中，L_1為

或。在一些實施例中，L_1為。在一些實施例中，L_1為。

【0130】在一些實施例中，R_7為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，R_7為環烷基、鹵化環烷基或CN。在一些實施例中，R_7為H、D、烷基或氟化烷基。在一些實施例中，R_7為H或D。在一些實施例中，R_7在至少一次出現時為-C_{1-4}烷基-OR_a，例如CH_2OH、CH_2CH_2OH或CH_2OCH_3。在一些實施例中，R_7為烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_7為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_7在至少一次出現時為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_7在至少一次出現時為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、、、及。在一些實施例中，R_7為H、CH_3或CH_2CH_3。

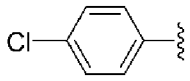
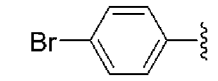
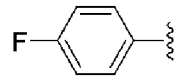
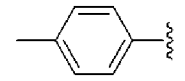
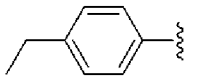
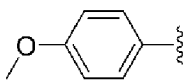
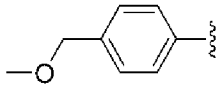
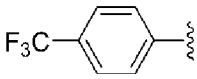
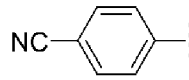
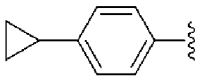
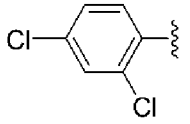
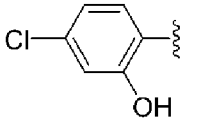
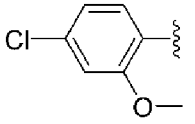
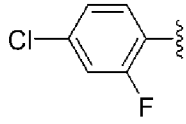
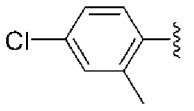
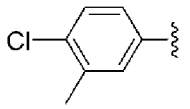
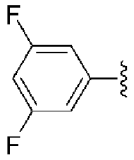
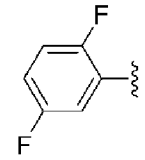
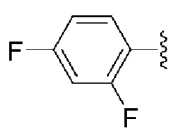
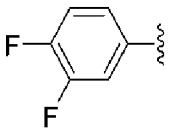
【0131】在一些實施例中，R_8為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，R_8為環烷基、鹵化環烷基或CN。在一些實施例中，R_8為H、D、烷基或氟化烷基。在一些實施例中，R_8為H或D。在一些實施例中，R_8在至少一次出現時為-C_{1-4}

烷基-OR_a，例如CH_2OH、CH_2CH_2OH或CH_2OCH_3。在一些實施例中，R_8為烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_8為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_8在至少一次出現時為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_8在至少一次出現時為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、、、及。在一些實施例中，R_8為H、CH_3或CH_2CH_3。

【0132】在一些實施例中，L_2係選自由以下組成之群：-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-及-$CH(CH_2CH_3)$-。在一些實施例中，結構部分L_2為-CH_2-。

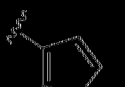
【0133】在一些實施例中，為苯基，其視情況經1至5個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a及-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，為苯基，其視情況經1至3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a及-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，為苯基，

其視情況經1至3個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH及。在一些實施例中，為苯基，其經至少一個選自由以下組成之群的取代基取代：CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH及。在一些實施例中，為經至少一個鹵素取代之苯基。在一些實施例中，為經一個氯取代之苯基。

【0134】在一些實施例中，係選自由以下組成之群：、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

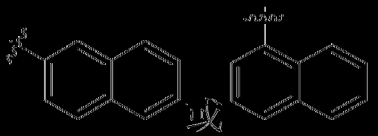
【0135】在一些實施例中，為5員或6員雜芳基，其視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b或-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，為視情況經取代之5員或6員雜芳基，其含有1至3個各自選自由O及S組成之群的雜原子。在其他實施例中，為視情況經取代之噻吩或呋喃。

【0136】在一些實施例中，為5員雜芳基，其中該雜芳基在價數准許時視情況經烷基、鹵素、OH或側氧基取代。5員雜芳基之非限制性

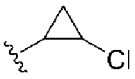
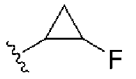
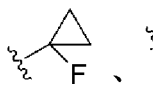
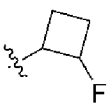
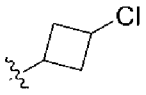
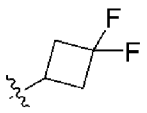
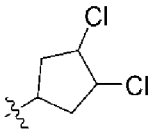
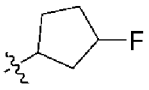
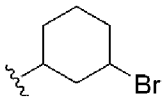
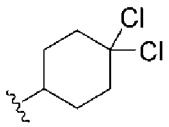
實例包括、、及。在一典實施例中，係選自由以下組成之群：。

[0137] 在一典實施例中，為情況經取代之5員或6員雜芳基或苯基。在一典實施例中，為視情況經取代之5員雜芳基。係選自由以下組成之群：。在一典具體實施例中，係選自由以下組成之群：。

[0138] 在一典實施例中，為視情況經取代之7員至11員雙環，或8員至16員三環芳基或雜芳基。雙環或三環之非限制性實例包括聯苯、萘基、菲基、苯并噻吩基、色酮基及香豆素基。

[0139] 在一典實施例中，係選自由以下組成之群：視情況經取代之。

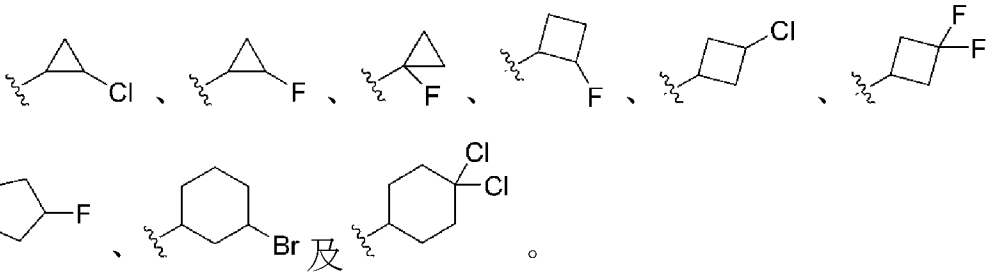
[0140] 在一典實施例中，R_1為環烷基、鹵化烷基或鹵化環烷基。在一典實施例中，R_1為烷基或鹵化烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及

辛基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_1為環烷基或鹵化環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_1為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。在一些實施例中，R_1為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_1為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、、、及。在一些實施例中，R_1為H或D。在一些實施例中，R_1為CN、OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_1為H、D、鹵素、烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$及。在一些實施例中，R_1係選自由以下組成之清單：H、CH_3、Cl、Br、NH_2及CF_3。

【0141】在一些實施例中，R_2為H、D、鹵素、CN、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-OR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-SR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-NR_aR_b$、$-C_{1-4}$烷基$-COOR_a$、$-C_{1-4}$烷基$-CONR_aR_b$、$-C_{1-4}$烷基$-NR_aCOR_b$、$O-C_{1-4}$烷基$-R_a$或NR_a-C_{1-4}烷基$-R_b$。在一些實施例中，R_2為飽和雜環、部分飽和雜環或雜芳基，其在價數

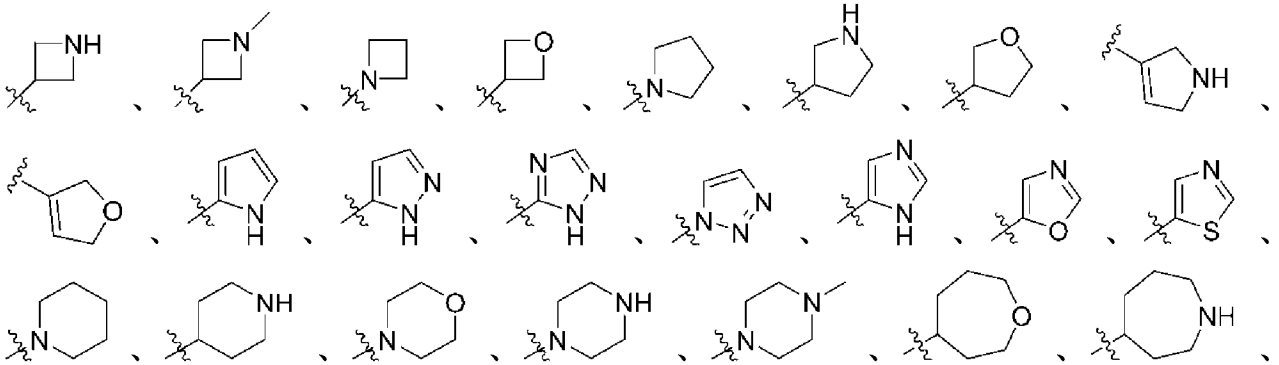
准許時各自視情況經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、烷基、CN、OR_x、$-(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_2為烷基、烯基或炔基，其在價數准許時各自視情況經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_2為環烷基、芳基或烷芳基、烷基雜芳基。

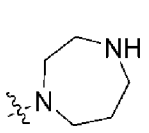
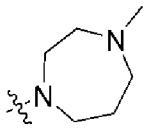
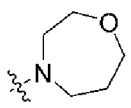
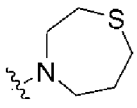
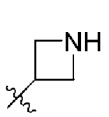
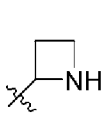
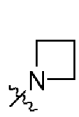
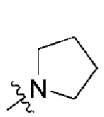
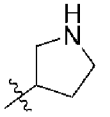
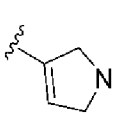
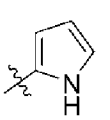
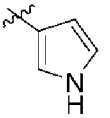
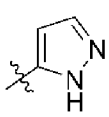
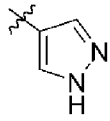
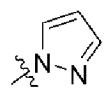
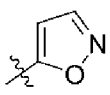
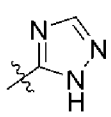
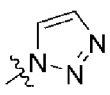
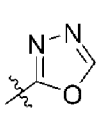
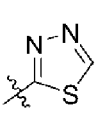
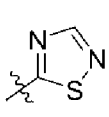
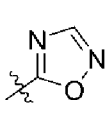
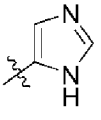
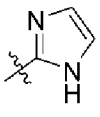
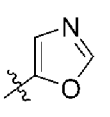
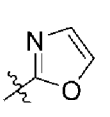
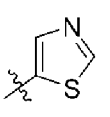
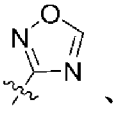
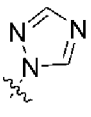
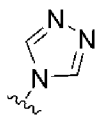
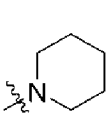
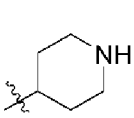
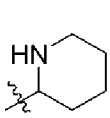
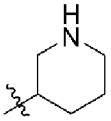
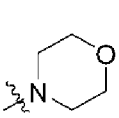
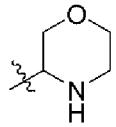
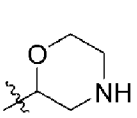
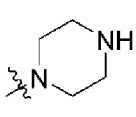
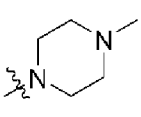
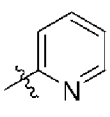
【0142】在一些實施例中，R_2為H、D或烷基，其中烷基視情況經OH、側氧基或NH_2取代。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_2為烯基或炔基，其中烯基及炔基視情況經OH、側氧基或NH_2取代。烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(*E*)-丁-2-烯基、(*Z*)-丁-2-烯基、2-甲基(*E*)-丁-2-烯基、2-甲基(*Z*)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(*Z*)-戊-2-烯基、(*E*)-戊-1-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-戊-2-烯基、(*Z*)-己-2-烯基、(*E*)-己-2-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-己-1-烯基、(*Z*)-己-3-烯基、(*E*)-己-3-烯基及(*E*)-己-1,3-二烯基。炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。在一些實施例中，R_2為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_2為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。在一些實施例中，R_2為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及

$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_2為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括。

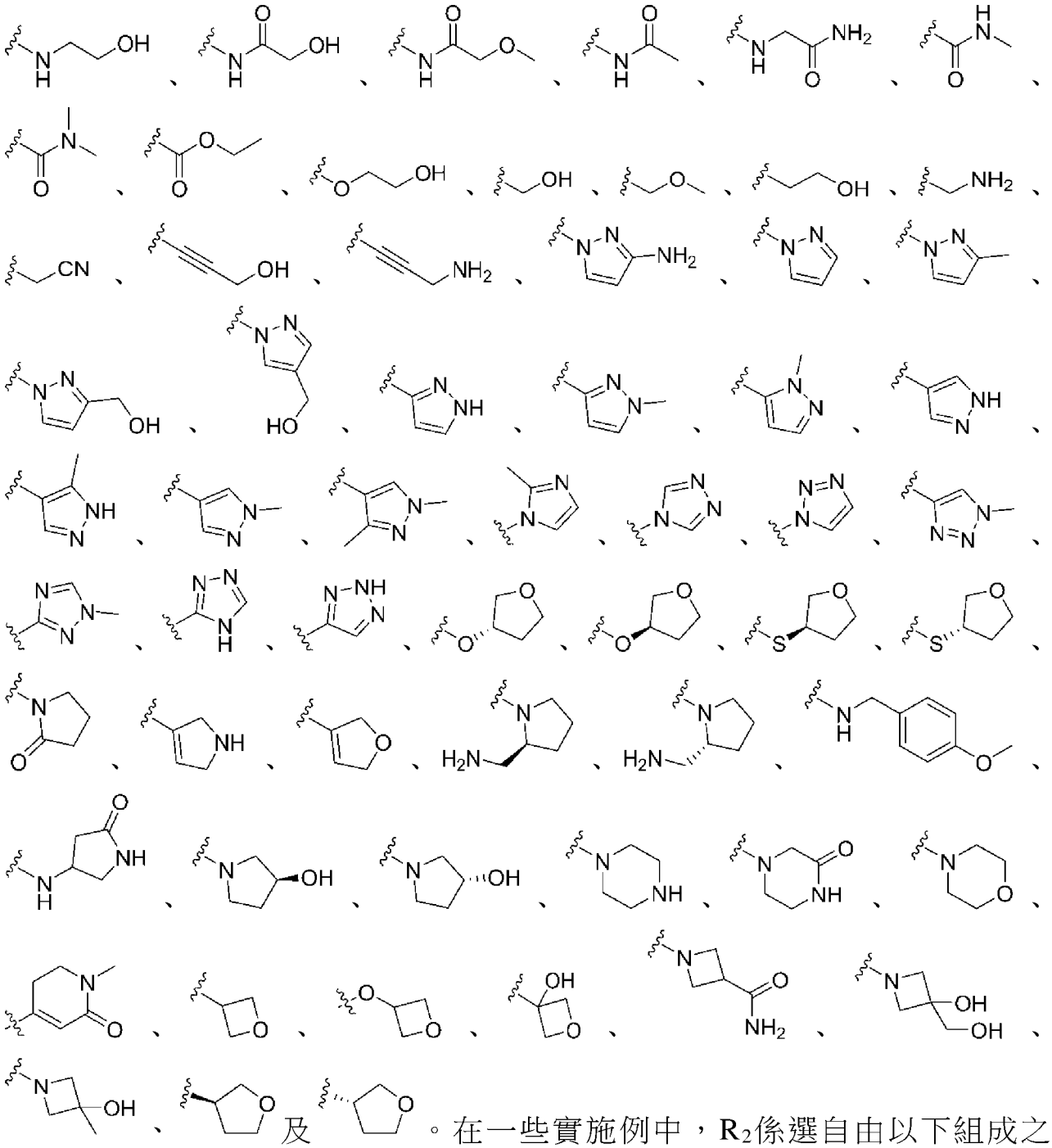
【0143】在一些實施例中，R_2為OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。在一些實施例中，R_2為OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_2為$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$或$(C=O)OR_a$。在一些實施例中，R_2為-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$或-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b。在一些實施例中，R_2為O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

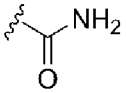
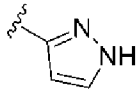
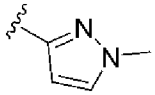
【0144】在一些具體實施例中，R_2為NH_2、CH_2NH_2或$CH_2CH_2NH_2$。在其他具體實施例中，R_2為OH、CH_2OH或CH_2CH_2OH。

【0145】在其他實施例中，R_2為各自含有1至3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子之視情況經取代的4員、5員、6員或7員雜環、部分飽和雜環或雜芳基。在其他實施例中，R_2係選自由以下組成之群：

、、及；其中在價數准許時各自視情況經烷基、OH、NH_2或側氧基取代。在一些實施例中，R_2為含N雜環、部分飽和雜環或雜芳基，其中各自在價數准許時視情況經烷基、OH、NH_2或側氧基取代。含N雜環、部分飽和雜環及雜芳基之非限制性實例包括、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、及。

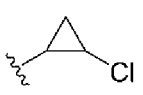
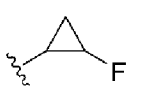
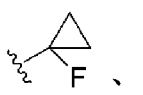
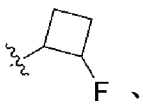
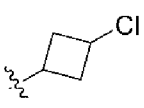
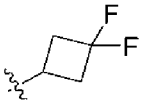
【0146】在一些實施例中，R_2係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、I、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH{=}CH_2$、、、、、、、、、、、、、、、、、。

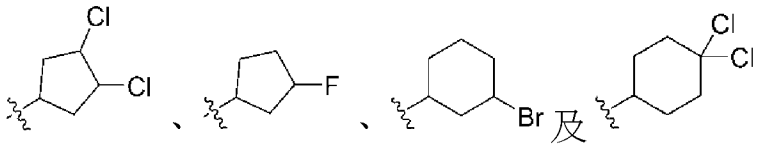


。在一些實施例中，R_2係選自由以下組成之群：H、CH_3、Cl、OCH_3、CH_2OH、CN、CH_2CN、NH_2、、CH_2NH_2、$CH=CH_2$、及。

【0147】在一些實施例中，R_3為H、D、鹵素、烷基、鹵化烷基、雜芳基或CN。在一些實施例中，R_3為OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b或-C_{1-4}

烷基-$CONR_aR_b$。在一些實施例中，R_3為烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

【0148】在一些實施例中，R_3為H、D或烷基，其中烷基視情況經OH、側氧基或NH_2取代。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_3為烯基或炔基，其中烯基及炔基視情況經OH、側氧基或NH_2取代。烯基之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(*E*)-丁-2-烯基、(*Z*)-丁-2-烯基、2-甲基(*E*)-丁-2-烯基、2-甲基(*Z*)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(*Z*)-戊-2-烯基、(*E*)-戊-1-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-戊-2-烯基、(*Z*)-己-2-烯基、(*E*)-己-2-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-己-1-烯基、(*Z*)-己-3-烯基、(*E*)-己-3-烯基及(*E*)-己-1,3-二烯基。炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。在一些實施例中，R_3為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_3為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。在一些實施例中，R_3為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_3為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、

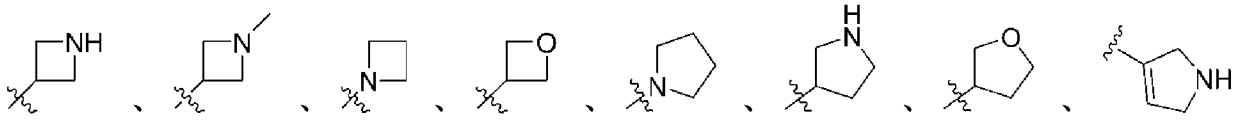


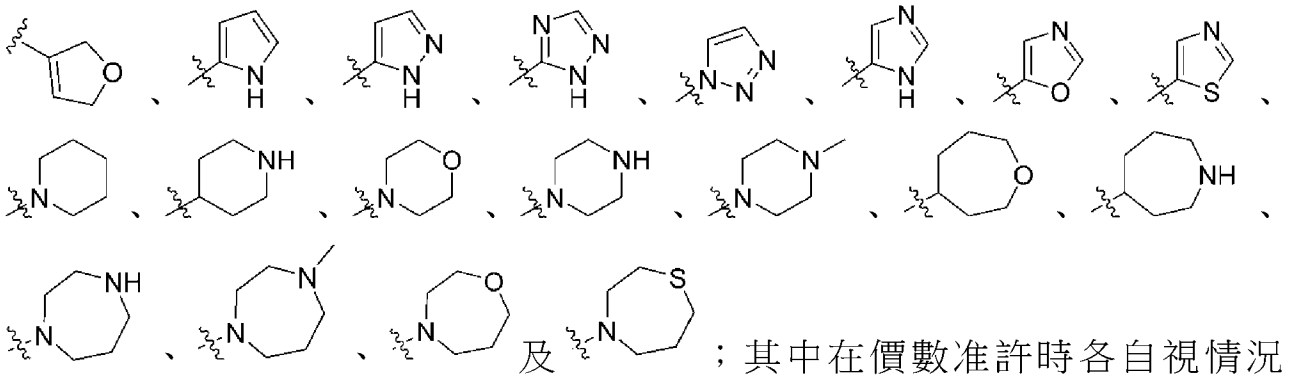
【0149】在一些實施例中，R_3為OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。在一些實施例中，R_3為OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-CN、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b或-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$。在一些實施例中，R_3為OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_3為$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$或$(C=O)OR_a$。在一些實施例中，R_3為-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$或-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b。在一些實施例中，R_3為O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

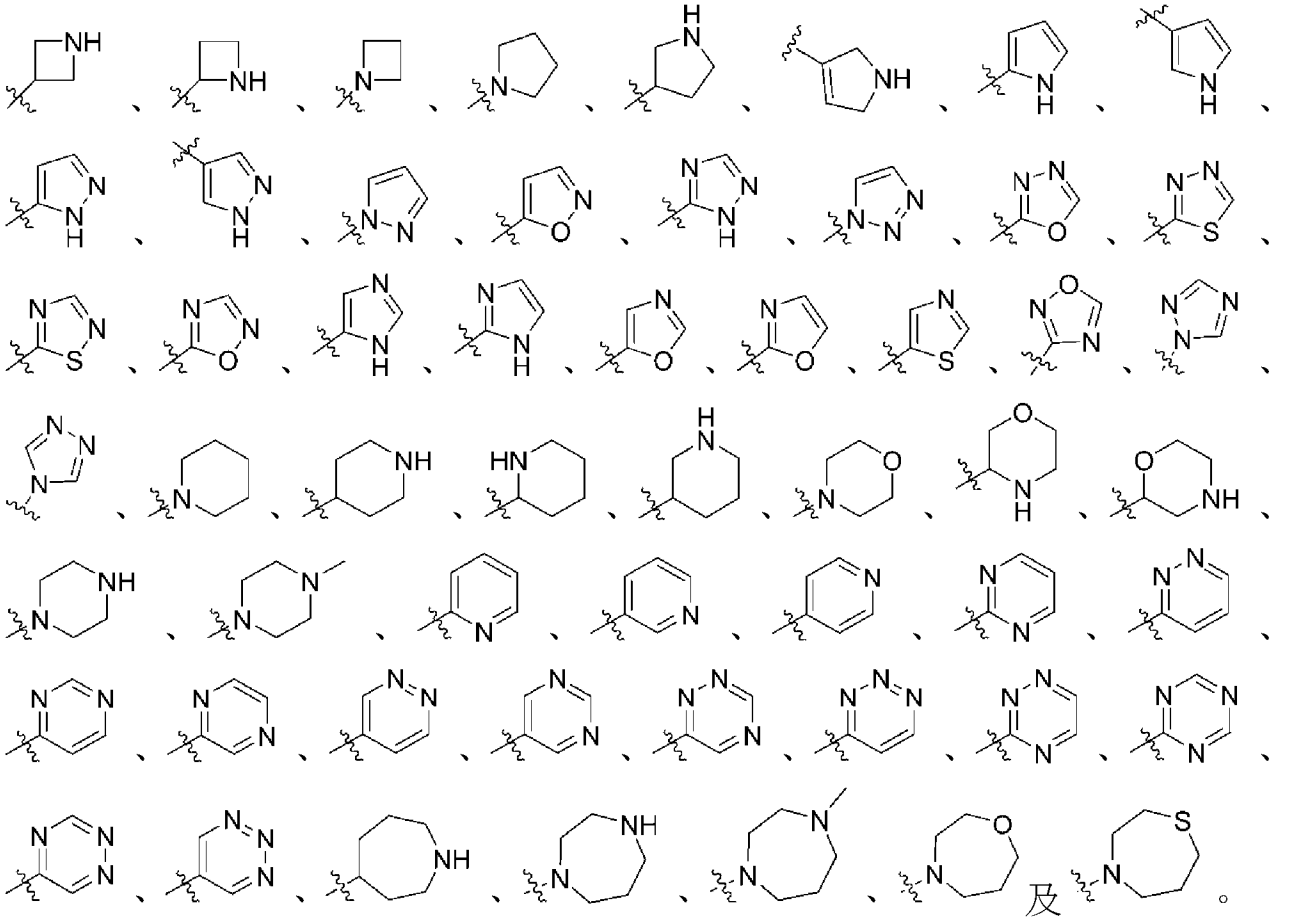
【0150】在一些具體實施例中，R_3為NH_2、CH_2NH_2或$CH_2CH_2NH_2$。在其他具體實施例中，R_3為OH、CH_2OH或CH_2CH_2OH。

【0151】在一些具體實施例中，R_3為烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

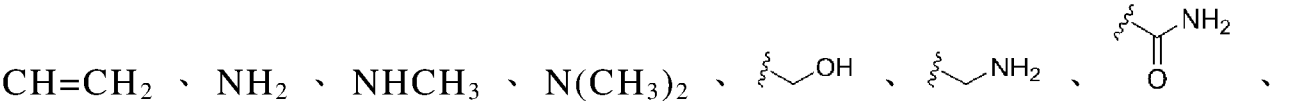
【0152】在其他實施例中，R_3為各自含有1至3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子的視情況經取代之4員、5員、6員或7員雜環、部分飽和雜環或雜芳基。在其他實施例中，R_3係選自由以下組成之群：

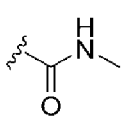
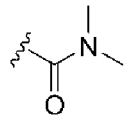
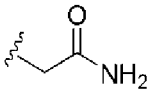
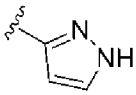
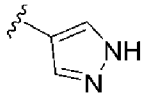
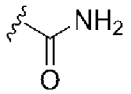
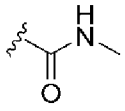
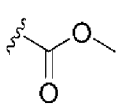
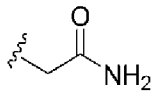
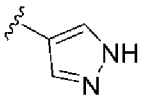


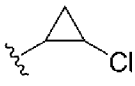
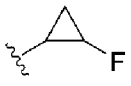
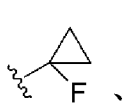
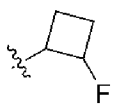
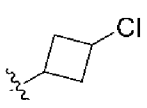
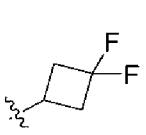
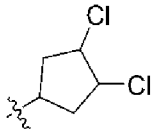
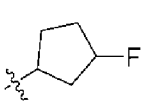
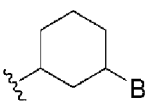
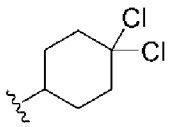

；其中在價數准許時各自視情況經烷基、OH、NH_2或側氧基取代。在一些實施例中，R_3為含N雜環、部分飽和雜環或雜芳基，其中在價數准許時各自視情況經烷基、OH、NH_2或側氧基取代。含N雜環、部分飽和雜環及雜芳基之非限制性實例包括

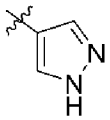

。

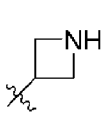
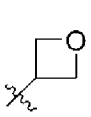
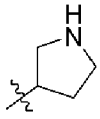
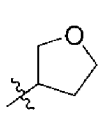
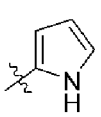
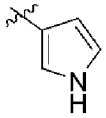
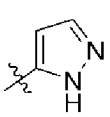
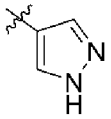
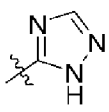
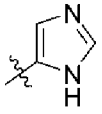
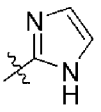
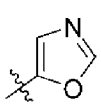
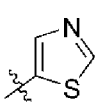
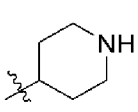
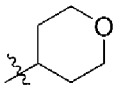
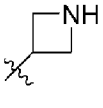
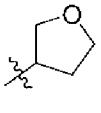
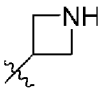
【0153】在一些實施例中，R_3係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、CH_2CN、$CH{=}CH_2$、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、



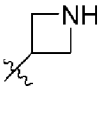
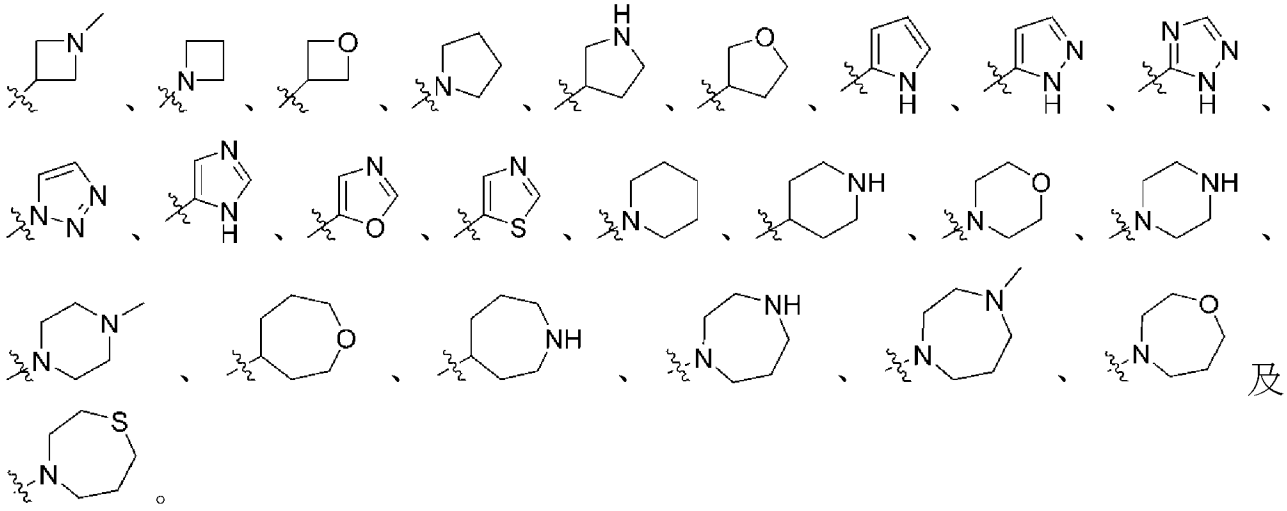
、、、及。在一些實施例中，R_3係選自由以下組成之群：H、NH_2、CH_3、CN、Cl、Br、、、、CH_2CN、CH_2OH、及。

【0154】在一些實施例中，R_4為芳基、雜芳基。在一些實施例中，R_4為烷基或鹵化烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_4為環烷基或鹵化環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_4為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。在一些實施例中，R_4為鹵化烷基。鹵化烷基之非限制性實例包括CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$及$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_4為鹵化環烷基。鹵化環烷基之非限制性實例包括、、、、、、、、及。在一些實施例中，R_4為H或D。在一些實施例中，R_4為CN、OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_4為H、D、鹵素、烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、

CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH、及。在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH及。在一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：H、CH_3、NH_2、CH_2OH、F、Br及CN。

【0155】在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、D、Me、Et、Pr、CH_2CH_2OH、苯基或雜環。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基、烯基、環烷基、飽和雜環、芳基或雜芳基。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基或烯基。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、Me、Et、Pr或Bu。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、SO_2R_x、$NR_x(C=O)NR_{x2}$或$(C=O)R_x$。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為選自由以下組成之群的雜環：、、、、、、、、、、、、、及；其中雜環在價數准許時視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時為H、Me、苯基、或。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H或。

【0156】在一些實施例中，R_a及R_b與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環，該雜環包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子。在一些實施例中，R_a及R_b與其所連接之碳原子一起

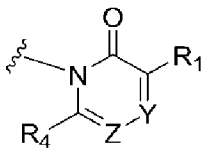
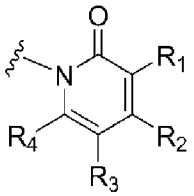
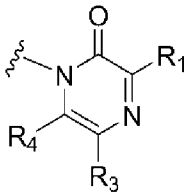
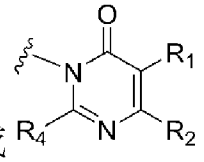
形成環烷基，其在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_a及R_b與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環，該雜環包括氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子，該雜環在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。雜環之非限制性實例包括、及。

【0157】在一些實施例中，R_1中之烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基及雜環在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_2中之烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳

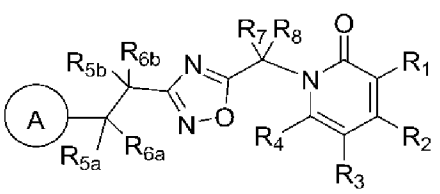
基、雜芳基、烷芳基及烷基雜芳基在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_3中之烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基及烷基雜芳基在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_4中之烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基及雜環在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_5中之烷基、鹵化烷基、環烷基及鹵化環烷基在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_6中之烷基、鹵化烷基、環烷基及鹵化環烷基在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_7中之烷基、鹵化烷基、環烷基及鹵化環烷基在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷

基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_8中之烷基、鹵化烷基、環烷基及鹵化環烷基在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。在一些實施例中，R_a及R_b中之烷基、環烷基、鹵化烷基、雜烷基、鹵化雜烷基、鹵化環烷基及飽和雜環在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{0-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。

【0158】 在一些實施例中，R_x在各次出現時獨立地為H、烷基或視情況經烷基、OH或烷氧基取代之雜環。在一些實施例中，R_x在各次出現時獨立地為H或烷基。在一些實施例中，R_x在各次出現時為經取代之雜環。在一些實施例中，兩個R_x基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環，該雜環包括氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子。在一些具體實施例中，R_x在各次出現時獨立地為H或Me。

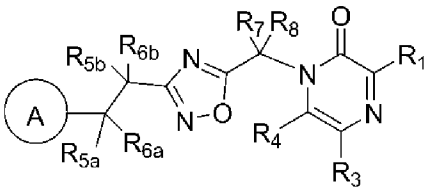
【0159】 在一些實施例中，為、或。

【0160】 在一些實施例中，化合物具有式Ia、Ib或Ic之結構：



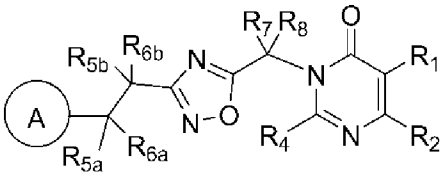
Ia

、



Ib

或



Ic

，

其中

R_{5a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{5b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；及

R_{6b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

【0161】 在一些實施例中，式Ia、Ib及Ic中之(A)、R_1、R_2、R_3、R_4、R_7及R_8係依上文針對式I化合物所定義。其他取代基係依本文所定義。

【0162】 在一些實施例中，R_{5a}在至少一次出現時為H或D。在一些實施例中，R_{5a}在至少一次出現時為OR_a，例如OH或OMe。在一些實施例中，R_{5a}在至少一次出現時為烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基或辛基。在一些實施例中，R_{5a}在至少一次出現時為鹵素，例如F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R_{5a}在至少一次出現時為氟化烷基，例如CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3或CH_2CHF_2。

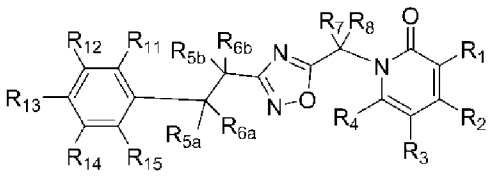
【0163】 在一些實施例中，R_{5b}在至少一次出現時為H或D。在一些實施例中，R_{5b}在至少一次出現時為OR_a，例如OH或OMe。在一些實施例

中，R_{5b}在至少一次出現時為烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基或辛基。在一些實施例中，R_{5b}在至少一次出現時為鹵素，例如F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R_{5b}在至少一次出現時為氟化烷基，例如CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3或CH_2CHF_2。

【0164】在一些實施例中，R_{6a}在至少一次出現時為H或D。在一些實施例中，R_{6a}在至少一次出現時為OR_a，例如OH或OMe。在一些實施例中，R_{6a}在至少一次出現時為烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基或辛基。在一些實施例中，R_{6a}在至少一次出現時為鹵素，例如F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R_{6a}在至少一次出現時為氟化烷基，例如CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3或CH_2CHF_2。

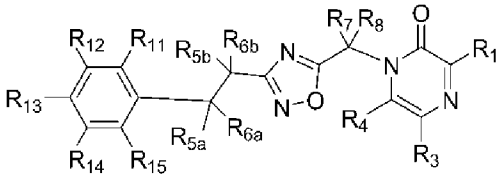
【0165】在一些實施例中，R_{6b}在至少一次出現時為H或D。在一些實施例中，R_{6b}在至少一次出現時為OR_a，例如OH或OMe。在一些實施例中，R_{6b}在至少一次出現時為烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基或辛基。在一些實施例中，R_{6b}在至少一次出現時為鹵素、F、Cl、Br或I。在一些實施例中，R_{6b}在至少一次出現時為氟化烷基，例如CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、CF_2CH_3或CH_2CHF_2。

【0166】在一些實施例中，化合物具有式IIa、IIb或IIc之結構：



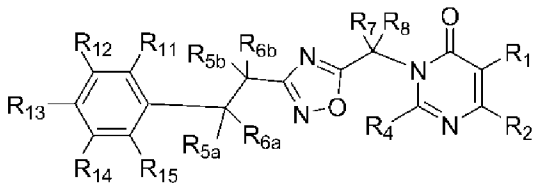
IIa

、



IIb

或



IIc ,

其中

R_{5a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{5b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{11}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_{12}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

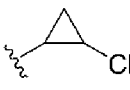
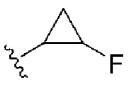
R_{13}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

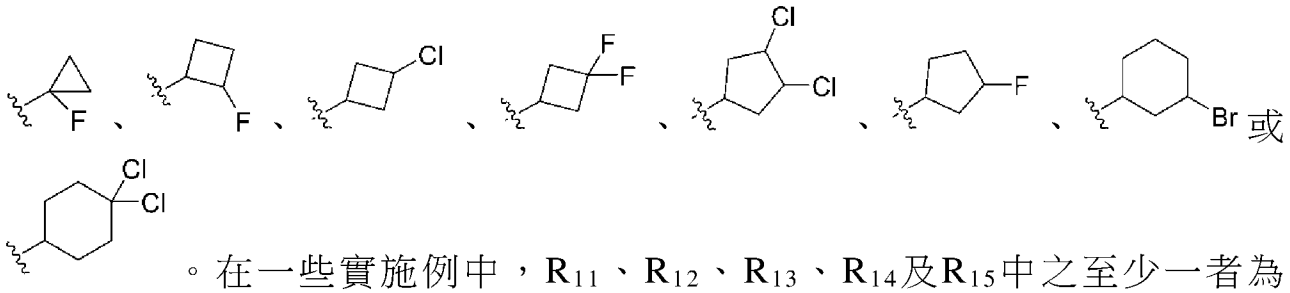
R_{14}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；且

R_{15}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【0167】在一些實施例中，式IIa、IIb及IIc中之R_1、R_2、R_3、R_4、R_7及R_8係依上文針對式I化合物所定義。其他取代基係依本文所定義。

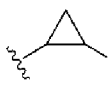
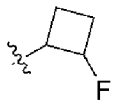
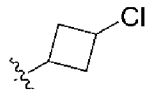
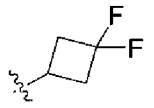
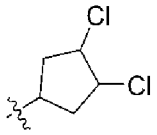
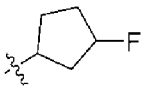
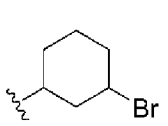
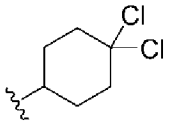
【0168】在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者不為H。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少兩者不為H。

【0169】在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為H、烷基、CF_3或鹵素。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為CN、CF_3、OCF_3、OR_a或SR_a。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為鹵素、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為H、鹵素、氟化烷基、烷基、烯基或炔基。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH或。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為H、Me、Et、*i*-Pr、*n*-Bu、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為OH、OCH_3、CH_2OCH_3。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為鹵素，例如Cl、F、Br或I。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為Cl。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為鹵化烷基，例如CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$或$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為鹵化環烷基，例如、、



。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為烯基，例如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(*E*)-丁-2-烯基、(*Z*)-丁-2-烯基、2-甲基(*E*)-丁-2-烯基、2-甲基(*Z*)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(*Z*)-戊-2-烯基或(*E*)-戊-1-烯基。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為炔基，例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少一者為CN。在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}中之至少兩者係獨立地選自由以下組成之群：CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH或。

【0170】在一些實施例中，R_{11}、R_{12}、R_{14}及R_{15}為H；且R_{13}為H、D、鹵素、烷基、環烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，R_{13}為CN、CF_3、OCF_3、OR_a或SR_a。在一些實施例中，R_{13}為鹵素、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a。在一些實施例中，R_{13}為OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_{13}為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_{13}為CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH或。在一些實施例中，R_{13}為H、Me、Et、*i*-Pr、*n*-Bu、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些實施例中，R_{13}為OH、OCH_3、CH_2OCH_3。在一些實施例中，R_{13}為鹵素，例如Cl、F、Br或I。在一些實施例中，R_{13}為Cl。在一些實施例中，R_{13}為鹵化烷基，例如CF_3、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3、$CHFCH_3$、

$CHFCH_2F$、CF_2CH_3、$CHClCH_3$、CCl_2CH_3、$CHBrCH_3$、$CH_2CH_2CF_3$或$CHClCHClCH_3$。在一些實施例中，R_{13}為鹵化環烷基，例如、、、、、、、、或。在一些實施例中，R_{13}為CN。在一些實施例中，R_{13}為烯基，例如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(*E*)-丁-2-烯基、(*Z*)-丁-2-烯基、2-甲基(*E*)-丁-2-烯基、2-甲基(*Z*)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(*Z*)-戊-2-烯基或(*E*)-戊-1-烯基。在一些實施例中，R_{13}為乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。

【0171】在一些實施例中，式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之化合物為本文所描述之化合物中的任一者。在一些實施例中，式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之化合物係選自由實例2至實例5及表1至表5中之化合物組成之群。在一些實施例中，式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之化合物係選自由實例2至實例5以及表1、表2及表3中之化合物組成之群。在一些實施例中，式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之化合物係選自由表4至表5中之化合物組成之群。在一些實施例中，式I、Ia、Ib、IIa、IIc之化合物係選自由實例2至實例5以及表1及表3中之化合物組成之群。在一些實施例中，式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之化合物係選自由表2中之化合物組成之群。表1至表5中所列舉之化合物為本文所揭示之實施例的代表性及非限制性化合物。

縮寫

ACN　　乙腈

DCM	二氯甲烷
DIEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EA	乙酸乙酯
MeOH	甲醇
NMP	*N*-甲基-2-吡咯啶酮
PE	石油醚(Petroleum ether)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

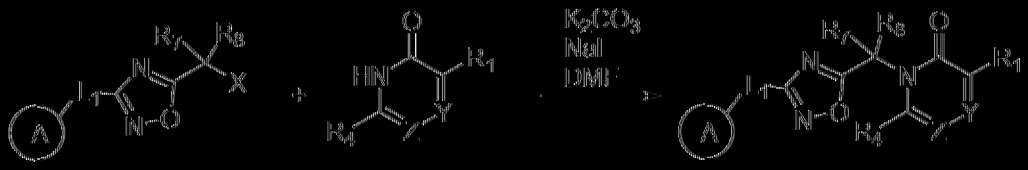
製備方法

【0172】 以下為用於製造本發明化合物之一般合成方案。此等方案為說明性的且不意欲限制熟習此項技術者可用於製造本文所揭示之化合物的可能技術。不同方法對於熟習此項技術者將為顯而易見的。另外，合成中之多個步驟可以替代順序或次序進行以得到所需化合物。本文所引用之所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，以下反應為說明，而並非對本文所揭示之一些起始材料及化合物之製備的限制。

【0173】 以下方案1至方案8描述可用於合成本發明化合物(例如具有式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc結構之化合物或其前驅物)之合成途徑。熟習此項技術者可設想對此等方法之各種修改以達成與下文給出之發明之結果類似的結果。在以下實施例中，使用具有式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc結構之化合物或其前驅物作為實例來描述合成途徑。方案1至方案8中所描述之一般合成途徑及下文實例部分中所描述之實例說明了用於製備本文所描述之化合物的方法。

【0174】 依方案1中所示之化合物I-3可藉由此項技術中已知之任何方法來製備及/或為市售的。X係指脫離基。脫離基之非限制性實例包括Cl、Br或I。其他取代基係依本文所定義。依方案1中所示，諸如I-1之式I化合物可藉由在諸如碳酸鉀之鹼的存在下，視情況用諸如碘化鈉之催化

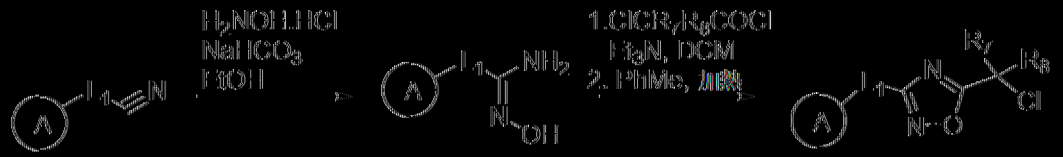
劑，在諸如DMF或NMP之溶劑中，用鹵甲基噁二唑I-2使適合的經取代之嗒吡酮I-3烷基化來製備。



I-2　　I-3　　I-4

方案1

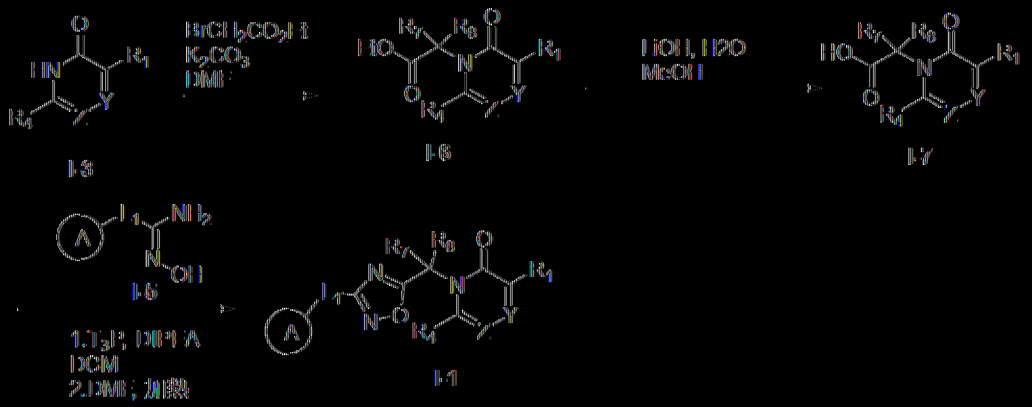
[0175] 依方案2中所示之化合物I-4可藉由此項技術中已知之任何方法來製備及/或為市售的。方案2中所示之取代基在本文中定義。依方案2中所示，可由依方案2中所示之腈I-4製備噁二唑I-2。腈I-4藉由在諸如乙醇之溶劑中與羥胺鹽酸鹽及諸如碳酸氫鈉之鹼一起加熱而轉化為醯胺肟I-5。替代地，可在不添加鹼的情況下使用於水中之羥胺溶液。醯胺肟與諸如氯乙醯氯之α-鹵醯基鹵化物及諸如三乙胺之鹼反應。所得中間物藉由例如在100℃下加熱而環化成於甲苯中之氯甲基噁二唑。



I-4　　I-5　　I-2

方案2

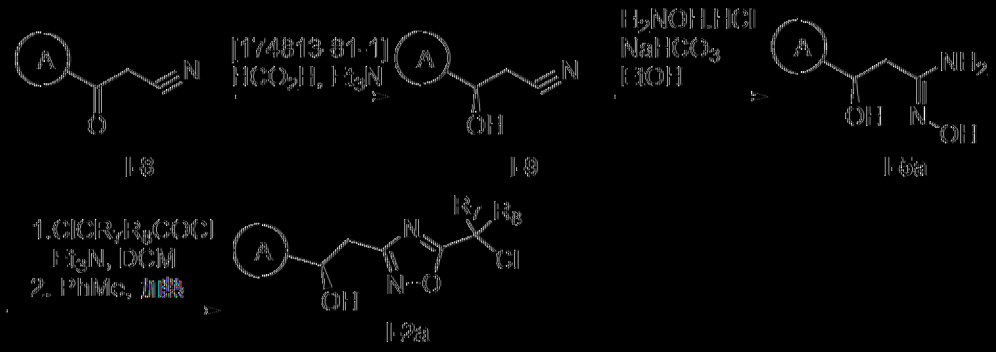
[0176] 依方案3中所示之化合物I-3可藉由此項技術中已知之任何方法來製備及/或為市售的。方案3中所示之取代基在本文中定義。依方案3中所示，合成式I，諸如I-1之化合物之第二種方式為由嗒吡乙酸及醯胺肟構築噁二唑環。使經適當取代之嗒吡酮I-3與諸如溴乙酸乙酯之鹵乙酸酯在諸如碳酸鉀之鹼存在下反應，得到酯I-6。酯隨後例如用氫氧化鋰水解，得到羧酸I-7。使酸I-7及醯胺肟I-5與諸如丙烷膦酸酐之偶合劑及諸如二異丙基乙胺之鹼一起在諸如DCM之溶劑中反應。隨後將所形成之加合物在諸如DMF之溶劑中加熱以發生環化，形成噁二唑I-1。



方案3

[0177] 當R_1、R_2、R_3及R_4中之一或多者為鹵素時，可獲得許多雜環I-3。彼等雜環可用於藉由交叉偶合化學反應(例如鈴木反應(Suzuki reaction))來製備烷基、芳基氧基或其他官能化雜環。此類轉化可在與I-2反應得到I-1之前在雜環上進行，或經鹵素取代之雜環I-3可與I-2反應，且隨後鹵素轉化為其他取代基。類似地，雜環羧酸及酯I-3可用作用於醯胺、腈、烷氧基甲基、羥甲基及胺甲基取代基之前驅物。化學反應可在使I-3與I-2偶合以得到I-1之前或之後進行。

[0178] 依方案4中所示之化合物I-8可藉由此項技術中已知之任何方法來製備及/或為市售的。方案4中所示之取代基在本文中定義。其中L_1為(*S*)-CH(OH)CH_2之式I化合物可獲自酮腈I-8。用適合之對掌性還原劑還原酮，得到*S*-醇I-9。一種此類對掌性還原劑為於甲酸及三乙胺之混合物中的[*N*-[(1*S*,2*S*)-2-(胺基-κ*N*)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺基-κ*N*]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-三甲基苯]釕(CAS [174813-81-1])。醇I-9隨後藉由用於製備(依方案2中之) I-2的相同方法轉化成醯胺腈I-5a及氧甲基噁唑I-2a。



方案4

[0179] 使兩個X基團均為鹵素之雜環I-10與芳基或乙烯基硼酸或硼酸酯$R_2B(OH)_2$在鈀催化劑(諸如$Pd(dppf)Cl_2$)及鹼(諸如碳酸鈉)存在下在溶劑(諸如二噁烷及水)中反應，得到I-11，其中R_2為芳基或乙烯基，依方案5中所示。NH隨後用適合保護基(PG)(諸如四氫哌喃基(THP))保護以形成I-12。當PG為THP時，其藉由用二氫哌喃及諸如甲苯磺酸之酸處理I-11來引入。亦可首先藉由保護I-10來添加PG。I-12隨後與$R_1B(OH)_2$(作為游離硼酸、硼酸酯或硼氧雜環丁烷)及鈀催化劑(諸如雙(三苯基膦)鈀)在諸如碳酸鉀之鹼存在下在諸如二噁烷及水之溶劑中反應。使I-13脫除保護基產生I-14，其可藉由方案1或方案3中所概述之方法中之任一者轉化成化合物I-1。



方案5

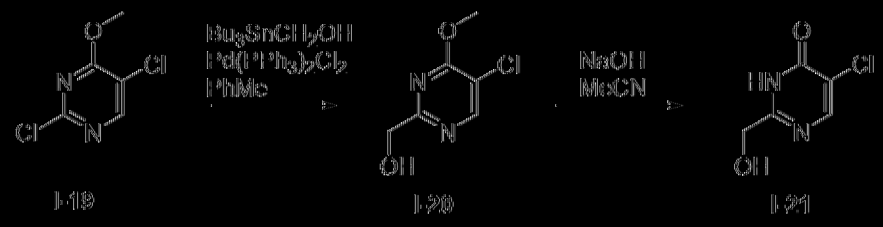
[0180] 其中Y為CR_2、Z為N且R_2為氫化取代基之化合物可由依方案6中所示之嘧啶酮酯I-15合成。



方案6

[0181] R1其團可藉由用例如1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲在諸如DMF之溶劑中在C5處鹵化I-15來引入。用諸如硼氫化鈉之還原劑在甲醇中還原酯，得到羥基甲基嘧啶酮I-17。在諸如二噁烷之溶劑中用胺RaRbNH處理I-16得到醯胺I-18。I-16、I-17或I-18中C5處之氫原子可藉由諸如鈴木反應之標準方法轉化成其他R1其團。

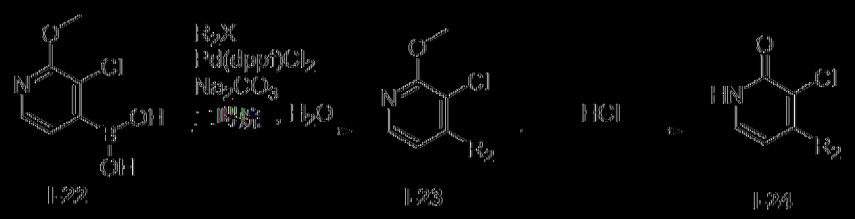
[0182] 其中Y為CR2、Z為N且R4為氧化取代基之化合物由依方案7中所示之2,5-二氯-4-甲氧基嘧啶I-19獲得。



方案7

[0183] I-19與羥甲基錫烷及鈀II催化劑(諸如二氯化雙(三苯膦)鈀)在溶劑(諸如甲苯)中之施蒂勒反應(Stille reaction)，得到羥甲基嘧啶I-20。用諸如氫氧化鈉之鹼水解產生嘧啶酮I-21。氫原子可轉化為其他R1其團為標準方法。

製備其中Y為CR2且Z為CH之化合物的一種方式係由方案8中所示之吡啶硼酸I-22製備。



方案8

[0184] 硼酸I-22與芳基(或雜芳基)鹵化物R_2X（其中X為Cl、Br或I）、鈀催化劑(諸如$Pd(dppf)Cl_2$)及鹼(諸如碳酸鈉)在諸如二噁烷及水之溶劑中反應產生I-23，其中R_2為芳基或雜芳基。用酸(諸如HCl)水解得到吡啶I-24。

醫藥組合物

[0185] 本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含依本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

[0186] 在又一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含至少一種選自由依本文所描述之式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc化合物組成之群的化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

[0187] 在某些實施例中，組合物呈水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的形式。組合物可藉由任何適合之投與途徑向個體投與，包括但不限於經口及非經腸。

[0188] 依本文所用之片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封裝材料，其涉及將受試醫藥劑自身體之一個器官或部分攜載或輸送至身體之另一器官或部分。各載劑必須在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱

粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二元醇，諸如丁二醇；多元醇，諸如丙三醇、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥調配物中採用之其他無毒相容物質。術語「載劑」表示與活性成分組合以輔助應用之天然或合成的有機或無機成分。醫藥組合物之組分亦能夠以使得不存在將實質上削弱所需醫藥效率之相互作用的方式與本發明之化合物及彼此共混。

【0189】 在某些實施例中，醫藥組合物中之化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式提供。依本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機酸鹽。此等鹽可在本發明化合物最終分離及純化期間當場製備，或藉由單獨使呈其游離鹼形式之經純化之本發明化合物與適合之有機或無機酸反應且分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似者。參見例如，Berge等人, (1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (其以全文引用之方式併入本文中)。

【0190】 本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括例如來自無毒有機酸或無機酸之化合物的習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無

毒鹽包括衍生自無機酸之彼等鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、胺磺酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽及其類似者；及由有機酸製備之鹽，諸如乙酸鹽、丁酸鹽、丁二酸鹽、乙醇酸鹽、硬脂酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、苯乙酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙二磺酸鹽、草酸鹽、羥乙磺酸鹽及其類似者。

【0191】 在其他情況下，本發明化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。在此等情況下，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由使呈其游離酸形式之經純化的化合物與適合之鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺分別反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽以及其類似者。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啡及其類似者。參見例如Berge等人(同上文獻)。

【0192】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂及聚環氧乙烷-聚環氧丁烷共聚物)以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0193】 本發明調配物包括適於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投與之調配物。調配物宜以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合以產

生單一劑型之活性成分的量將視所治療之主體及特定投與模式而變化。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將通常為產生治療作用之化合物的量。一般而言，在100%中，此量將在約1%至約99%之活性成分範圍內，較佳在約5%至約70%，最佳在約10%至約30%範圍內。

【0194】 製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明之化合物與載劑及視情況存在之一或多種附屬成分結合的步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

【0195】 適於經口投與之本發明調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑(pill)、錠劑、口含錠(lozenge) (使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠(acacia)或黃蓍)、散劑、顆粒之形式，或作為於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或作為水包油或油包水液體乳液，或作為酏劑或糖漿，或作為錠劑(pastille) (使用惰性基質，諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或作為漱口劑及其類似物，各自含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可作為大丸劑、舐劑或糊劑投與。

【0196】 在用於經口投與的本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似者)中，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，諸如例如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉及羥基乙酸澱粉鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；濕潤劑，諸如例如鯨蠟

醇、甘油單硬脂酸酯及聚環氧乙烷-聚環氧丁烷共聚物；吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；以及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0197】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丁基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造模製錠劑。

【0198】 本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況經刻痕或製備成具有包衣及殼層，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丁基甲基纖維素(以提供所需釋放概況)、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由以臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先將活性成分釋放於胃腸道某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物的實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可在適當時與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0199】 用於經口投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分以外，液體

劑型亦可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑(諸如例如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丁醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丁二醇、1,3-丁二醇、油(尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨醇脂肪酸酯以及其混合物。另外，環糊精(例如，羥丁基-β-環糊精)可用於溶解化合物。

【0200】 除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0201】 除了活性化合物以外，懸浮液可含有呈例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及脫水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍以及其混合物形式之懸浮劑。

【0202】 局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可為所需之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0203】 除本發明之活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

【0204】 除本發明化合物之外，散劑及噴霧劑亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丁烷。

【0205】 經皮貼片具有提供本發明化合物向身體之受控遞送的附加優勢。可藉由將醫藥劑溶解或分散於適當介質中來製造此類劑型。吸收增強劑亦可用於增加本發明之醫藥劑通過皮膚之流量。此類流量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0206】 眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似者亦涵蓋於本發明之範疇內。

【0207】 適用於非經腸投與之本發明醫藥組合物包含一或多種與以下組合之本發明化合物：一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液；或可在使用前即復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、或使得調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0208】 在一些情況下，為延長藥物之效果，需要減緩藥物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。替代地，藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現非經腸投與之藥物形式的延遲吸收。用於積存注射之一種策略包括使用聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物，其中媒劑在室溫下為流體且在體溫下固化。

【0209】 可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成本發明化合物之微膠囊基質來製備。視藥物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0210】 當本發明化合物以藥物形式向人類及動物投與時，其可本身給與或以含有例如0.1%至99.5% (更佳0.5%至90%)活性成分與醫藥學上可接受之載劑的組合的醫藥組合物形式給與。

【0211】 本發明之化合物及醫藥組合物可用於組合療法中，亦即，化合物及醫藥組合物可與一或多種其他所需治療劑或醫學程序同時、在其之前或在其之後投與。用於組合方案中之療法(治療劑或程序)之特定組合將考慮所需治療劑及/或程序之相容性以及欲達成之所需治療作用。亦應瞭解，所採用之療法可達成針對相同病症之所需作用(例如本發明化合物可與另一抗癌劑同時投與)。

【0212】 本發明化合物可經靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、局部、經口或藉由其他可接受手段投與。化合物可用於治療哺乳動物(例如，人類、家畜及馴養動物)、賽馬、鳥、蜥蜴及任何可耐受該等化合物之其他生物體的關節炎病狀。

【0213】 本發明亦提供一種醫藥封裝或套組，其包含一或多個用本發明之醫藥組合物中的一或多種成分填充的容器。視情況與此類容器相關聯的可為呈由管理藥劑或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構所規定之形式的注意事項，該注意事項反映該機構關於製造、使用或銷售用於人類投與之批准。

治療病狀之個體投與/方法

【0214】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之哺乳動物物種之病狀的方法，該方法包含向哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種選自由以下組成之群的化合物：式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，或含有該等化合物中之任一者或其醫藥學

上可接受之鹽的醫藥組合物，其中該病狀係選自由以下組成之群：疼痛、皮膚病症、呼吸道疾病、纖維化疾病、內耳病症、發熱或其他體溫調節障礙、泌尿道或膀胱病症、自體免疫疾病、局部缺血、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、胃腸道病症及心血管病症。

【0215】 在一些實施例中，該疼痛為急性疼痛、慢性疼痛、複雜區域疼痛症候群、發炎性疼痛、神經痛、手術後疼痛、類風濕性關節炎疼痛、骨關節炎疼痛、背痛、內臟疼痛、癌症疼痛、痛覺、神經痛、偏頭痛、神經病變、糖尿病神經病變、坐骨神經痛、HIV相關神經病變、疱疹後神經痛、肌肉纖維疼痛、神經損傷、中風後疼痛或牙痛及牙齒損傷相關疼痛。

【0216】 在一些實施例中，該泌尿道或膀胱病症為骨盆過敏、尿失禁、膀胱炎、膀胱不穩定或膀胱出口阻塞。在一些實施例中，該皮膚病症為燒傷、牛皮癬、濕疹或搔癢病。在一些實施例中，該皮膚病症為異位性皮膚炎或牛皮癬誘發之搔癢。

【0217】 在一些實施例中，該呼吸道疾病為發炎性氣道疾病、氣道高反應性、特發性肺病、慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性哮喘、氣管支氣管或隔膜功能障礙、咳嗽或慢性咳嗽。

【0218】 在一些實施例中，該局部缺血為CNS低氧症或與流向CNS之血液減少相關之病症。在一些實施例中，該自體免疫疾病為類風濕性關節炎或多發性硬化症。在一些實施例中，該中樞神經系統病症係與神經退化相關。在一些實施例中，該胃腸道病症為發炎性腸病、食道炎、胃食道逆流病症、大腸急躁症、嘔吐或胃十二指腸潰瘍。在一些實施例中，該心血管病症為中風、心肌梗塞、動脈粥樣硬化或心臟肥大。

【0219】 在一些實施例中，該哺乳動物物種為人類。

【0220】 在又一態樣中，描述一種抑制有需要之哺乳動物物種中之瞬時受體電位錨蛋白1 (TRPA1)的方法，其包括向哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或含有該等化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0221】 在一些實施例中，本文所描述之化合物在針對鉀通道或針對鈣或鈉通道具有極小或無脫靶抑制活性之情況下抑制TRPA1方面具有選擇性。在一些實施例中，本文所描述之化合物不阻斷hERG離子通道且因此具有所需心血管安全概況。

【0222】 本發明之一些態樣涉及向個體投與有效量之組合物以達成特定結果。因此，根據本發明方法適用之小分子組合物可以適用於醫藥用途之任何方式調配。

【0223】 本發明調配物係以醫藥學上可接受之溶液形式投與，其通常可含有醫藥學上可接受濃度之鹽、緩衝劑、防腐劑、相容性載劑、佐劑及視情況選用之其他治療成分。

【0224】 對於療法中之使用，有效量之化合物可藉由允許適當目標細胞吸收化合物之任何模式向個體投與。「投與」本發明之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之任何方式實現。特定投與途徑包括但不限於經口、經皮(例如經由貼片)、非經腸注射(皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、腹膜內、鞘內等)或經黏膜(鼻內、氣管內、吸入、直腸內、陰道內等)。注射可為彈丸或連續輸注。

【0225】 舉例而言，根據本發明之醫藥組合物通常藉由靜脈內、肌

肉內或其他非經腸方式投與。其亦可藉由鼻內施用、吸入、局部、經口或以植入物形式投與；甚至直腸或陰道使用亦為可能的。適合的液體或固體醫藥製劑形式為例如用於注射或吸入之水溶液或鹽水溶液；微膠囊化；脂質卷化(encochleate)；塗佈至微小金粒子上；包含於脂質體中；霧化；呈氣溶膠；呈植入皮膚中之丸粒；或乾燥於尖銳物體上以刮入皮膚中。醫藥組合物亦包括顆粒、散劑、錠劑、包衣錠劑、(微)膠囊、栓劑、糖漿、乳液、懸浮液、乳膏、滴劑或伴隨活性化合物之延長釋放之製劑，在該等製劑之製備中賦形劑及添加劑及/或助劑(諸如崩解劑、黏合劑、包衣劑、膨潤劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑或增溶劑)通常如上文所述使用。該等醫藥組合物適用於多種藥物遞送系統。為了簡要評述本發明藥物遞送方法，參見Langer, R. (1990) *Science* 249:1527-33，其以全文引用之方式併入本文中。

【0226】 本發明方法中所用之組合物中所包括之化合物濃度可在約1 nM至約100 μM範圍內。咸信有效劑量範圍介於約10皮莫耳/kg至約100微莫耳/kg。

【0227】 較佳以劑量單位製備且投與醫藥組合物。液體劑量單位為用於注射或其他非經腸投與之小瓶或安瓿。固體劑量單位為錠劑、膠囊、散劑及栓劑。對於患者之治療，視化合物之活性、投與方式、投與目的(亦即預防性或治療性)、病症之性質及嚴重程度、患者之年齡及體重而定，可能需要不同劑量。既定劑量之投與可藉由以個別劑量單位形式或以若干較小劑量單位形式單次投與來進行。本發明亦涵蓋以相隔數天、數週或數月之特定間隔的重複及多次劑量投與。

【0228】 組合物可本身(淨)或以醫藥學上可接受之鹽形式投與。當

用於藥品時，鹽應為醫藥學上可接受的，但非醫藥學上可接受之鹽可宜用於製備其醫藥學上可接受之鹽。此類鹽包括但不限於由以下酸製備之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、順丁烯二酸、乙酸、水楊酸、對甲苯磺酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、丁二酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。此外，此類鹽可以鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽形式製備，諸如羧酸基之鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。

【0229】 適合的緩衝劑包括但不限於乙酸及鹽(1-2% w/v)；檸檬酸及鹽(1-3% w/v)；硼酸及鹽(0.5-2.5% w/v)；以及磷酸及鹽(0.8-2% w/v)。適合的防腐劑包括苯紮氯銨(0.003-0.03% w/v)；氯丁醇(0.3-0.9% w/v)；對羥基苯甲酸酯(0.01-0.25% w/v)；及硫柳汞(0.004-0.02% w/v)。

【0230】 適於非經腸投與之組合物宜包括無菌水性製劑，其可與接受者之血液等張。可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液、磷酸鹽緩衝鹽水及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性礦物或非礦物油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。適用於皮下、肌肉內、腹膜內、靜脈內等投與之載劑調配物可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA中；其以全文引用之方式併入本文中。

【0231】 適用於本發明之化合物可以超過兩種此類化合物之混合物形式遞送。除了化合物組合以外，混合物可進一步包括一或多種佐劑。

【0232】 多種投與途徑為可用的。當然，所選特定模式將視所選特定化合物、個體之年齡及一般健康狀態、所治療之特定病狀及治療功效所需之劑量而定。一般言之，本發明方法可使用醫學上可接受之任何投與模

式(此意謂產生有效反應水平而不會引起臨床上不可接受之不良作用的任何模式)來實施。較佳的投與模式在上文加以論述。

【0233】 組合物可宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。所有方法均包括使化合物與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使化合物與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且隨後必要時使產物成形來製備組合物。

【0234】 其他遞送系統可包括定時釋放、延遲釋放或持續釋放遞送系統。此等系統可避免重複投與化合物，從而增加個體及醫師之便利性。許多類型之釋放遞送系統為可用的且為一般熟習技術者所已知。該等釋放遞送系統包括聚合物基質系統，諸如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚己內酯、聚酯醯胺、聚原酸酯、聚羥丁酸及聚酐。含有前述聚合物之藥物的微膠囊描述於例如美國專利第5,075,109號中。遞送系統亦包括呈以下之非聚合物系統：脂質，包括固醇，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸，或中性脂肪，諸如單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽之系統；蠟塗層；使用習知黏合劑及賦形劑之壓縮錠劑；部分融合之植入物；及其類似者。特定實例包括但不限於：(a)侵蝕系統，本發明藥劑呈基質內之形式容納於其中，諸如美國專利第4,452,775號、第4,675,189號及第5,736,152號中所述之彼等系統，及(b)擴散系統，其中活性組分以受控速率自聚合物滲透，諸如美國專利第3,854,480號、第5,133,974號及第5,407,686號中所述。另外，可使用基於泵之硬體遞送系統，其中一些適於植入。

TRPA1通道抑制劑之有效性分析

【0235】 在一些實施例中，測試依本文所描述之化合物針對TRPA1

通道之活性。在一些實施例中，測試依本文所描述之化合物之TRPA1通道電生理學。在一些實施例中，測試依本文所描述之化合物之hERG電生理學。

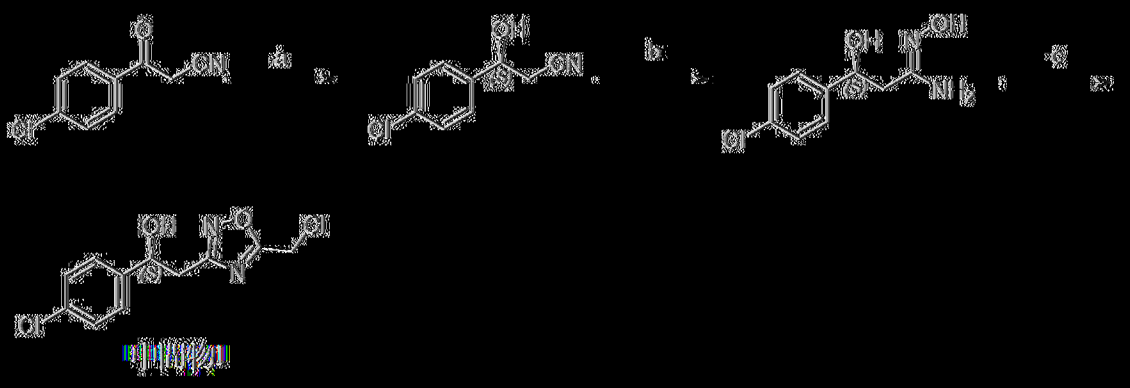
等效物

[0236] 以下代表性實例意欲幫助說明本發明，而並不意欲亦不應解釋為限制本發明之範疇。實際上，除本文所展示及描述之修改及實施例之外，本發明之各種修改及其許多其他實施例對熟習此項技術者而言將自此文件之全部內容變得顯而易見，包括以下實例及對本文所引用之科學及專利文獻的參考。進一步應瞭解彼等所引用之參考的內容以引用之方式併入本文中以幫助說明目前技術狀態。以下實例含有重要額外資訊、範例及指南，該等資訊、範例及指南可適於本發明在其各種實施例及其等效物中之實施。

實例

[0237] 實例1 (包括實例1A至實例1F)描述用於合成本文所揭示之式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之代表性化合物的例示性中間物。

實例1A.中間物1 ((1S)-2-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-(4-氯苯基)乙醇)



步驟a：

[0238] 在0℃下在氮氣氛圍下向3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙腈(30.0 g，

167 mmol)及RuCl[(*S*, *S*)-Tsdpen](均三甲苯)(0.426 g，0.680 mmol)於ACN (300 mL)中之攪拌溶液中添加甲酸三乙胺複合物(5:2) (24 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EA (200 mL)及水(300 mL)中且用EA (3×300 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×300 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液以得到呈棕色油狀物之(3*S*)-3-(4-氯苯基)-3-羥基丙腈(30.0 g，粗物質)，其未經純化即直接用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-7.37 (m, 4H), 6.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 2.86 (m, 2H)。

步驟b：

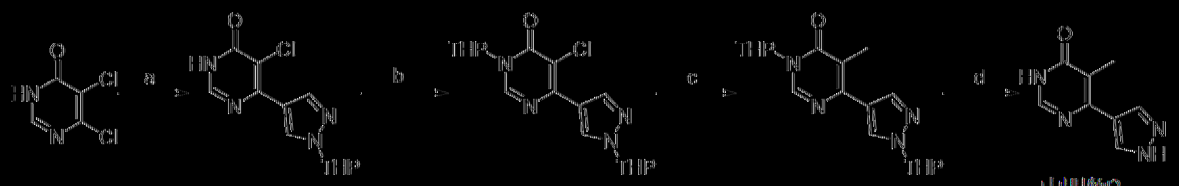
【0239】 在75℃下攪拌(3*S*)-3-(4-氯苯基)-3-羥基丙腈(30.0 g，165 mmol)及NH_2OH (50%於水中) (24 mL)於MeOH (300 mL)中之溶液16小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之(3*S*)-3-(4-氯苯基)-*N*,3-二羥基丙脒(30.0 g，粗物質)，其不經純化即直接用於下一步驟中：$C_9H_{11}ClN_2O_2$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：215, 217 (3 : 1)，實驗值215, 217 (3 : 1)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 4H), 5.53-5.35 (m, 3H), 4.95-4.79 (m, 1H), 2.39-2.14 (m, 2H)。

步驟c：

【0240】 在0℃下向(3*S*)-3-(4-氯苯基)-*N*,3-二羥基丙脒(30.0 g，140 mmol)及DIEA (45.2 g，349 mmol)於NMP (300 mL)中之攪拌溶液中添加氯乙醯氯(17.4 g，154 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌2小時，加熱至95℃，攪拌4小時且冷卻至室溫。用EA (300 mL)及水(200 mL)稀釋混合物且分離各層。將水層用較多EA (3×500 mL)萃取。將合併之有機層用鹽

水(3×500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，用PE/EA (5/1)溶離來純化，得到呈黃色固體之(1*S*)-2-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-(4-氯苯基)乙醇(15.0 g，33.0%，經三個步驟)：$C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$之LCMS (ESI)計算值：271, 273 (3: 2)，實驗值271, 273 (3: 2)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53-7.23 (m, 4H), 5.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 2H)。

[0241] 實例1B.中間物2 (5-甲基-6-(1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-嘧啶-4-酮)



步驟a：

[0242] 在室溫下，向5,6-二氯-3,4-二氫嘧啶-4-酮(0.500 g，3.03 mmol)及1-(四氫哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡唑(1.26 g，4.55 mmol)於二噁烷(8 mL)及H_2O (2 mL)中之攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (0.964 g，9.09 mmol)及Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (0.247 g，0.303 mmol)。將反應物在減壓下脫氣且用氮氣吹掃三次且接著在80℃下攪拌12小時。冷卻至室溫後，過濾所得混合物，且用MeOH (3×3 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法，用PE/EA (5/1)溶離來純化，得到呈灰白色固體之5-氯-6-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]-3*H*-嘧啶-4-酮(0.450 g，52.9%)：$C_{12}H_{13}ClN_4O_2$ [M + H]$^+$之LCMS (ESI)計算值：281, 283 (3 : 1)，實驗值281, 283 (3 : 1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.40-8.21 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06-3.84 (m, 1H), 3.75-3.57 (m,

1H), 2.22-2.04 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.79-1.48 (m, 3H)。

步驟b：

【0243】 在氮氣氛圍下在室溫下向5-氯-6-[(1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]-3*H*-嘧啶-4-酮(0.450 g，1.60 mmol)及DHP (0.337 g，4.01 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌混合物中添加TsOH H_2O (76.2 mg，0.401 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將所得混合物用水(30 mL)淬滅且用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法，用PE/EA (1/1)溶離來純化，得到呈淡黃色油狀物之5-氯-3-(四氫哌喃-2-基)-6-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]嘧啶-4-酮(0.262 g，44.8%)：$C_{17}H_{21}ClN_4O_3$ [M + H]$^+$之LCMS (ESI)計算值：365, 367 (3：1)，實驗值365, 367 (3：1)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97-7.77 (m, 3H), 5.90-5.32 (m, 2H), 4.43-4.06 (m, 2H), 3.84-3.62 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 8H)。

步驟c：

【0244】 在室溫下向5-氯-3-(四氫哌喃-2-基)-6-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]嘧啶-4-酮(0.160 g，0.439 mmol)及三甲基硼氧雜環己烷(0.275 g，2.19 mmol)於二噁烷(1.6 mL)及H_2O (0.4 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (0.429 g，1.32 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (50.7 mg, 0.0440 mmol)。將反應物在減壓下脫氣且用氮氣吹掃三次且接著在100℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，過濾所得混合物，且用MeOH (3×10 mL)洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法，用35% ACN於水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)中溶離來純化，得到呈黃色油狀物之5-甲基-3-(四氫哌喃-2-

基)-6-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]嘧啶-4-酮(74.0 mg，48.9%)：$C_{18}H_{24}N_4O_3$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：345，實驗值345；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 5.83-5.65 (m, 1H), 5.50 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.15-3.89 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.03-1.44 (m, 12H)。

步驟d：

[0245] 在室溫下攪拌5-甲基-3-(四氫哌喃-2-基)-6-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]嘧啶-4-酮(74.0 mg，0.215 mmol)及HCl水溶液(0.2 mL，6 M)於MeOH (0.8 mL)中之溶液2小時。在減壓下濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之5-甲基-6-(1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-嘧啶-4-酮(46.0 mg，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中：$C_8H_8N_4O$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：177，實驗值177。

[0246] 實例1C.中間物3 (5-氯-6-(氮雜環丁烷-3-基)嘧啶-4(3H)-酮)



步驟a：

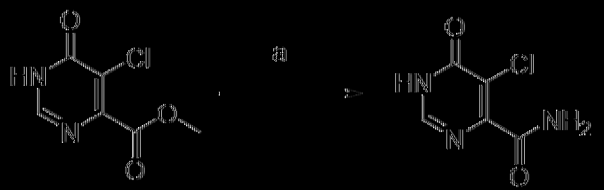
[0247] 在室溫下，向6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯(1.00 g，6.49 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌混合物中添加1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮(0.770 g，3.89 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物12小時。將所得混合物藉由逆相層析法，用20% ACN於水(加0.1% TFA)中溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之5-氯-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯(0.700 g，57.2%)：$C_6H_5ClN_2O_3$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：189, 191 (3：1)，實驗值189, 191 (3：1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

13.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

步驟b：

[0248] 在室溫下，向5-氯-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯(0.300 g，1.59 mmol)於THF (4 mL)及MeOH (1 mL)中之攪拌混合物中添加$NaBH_4$ (0.241 g，6.36 mmol)。在氮氣氛圍下在70℃下攪拌反應物4小時。在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物藉由逆相層析法，用1% ACN於水(加10.1% TFA)中溶離來純化，得到呈淡黃色固體之5-氯-6-(羥甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(0.300 g，粗物質)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟：$C_5H_5ClN_2O_2$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：161, 163 (3 : 1)，實驗值161, 163 (3 : 1)。

[0249] 實例1D.中間物4 (5-氯-6-側氧基-1*H*-嘧啶-4-甲醯胺)

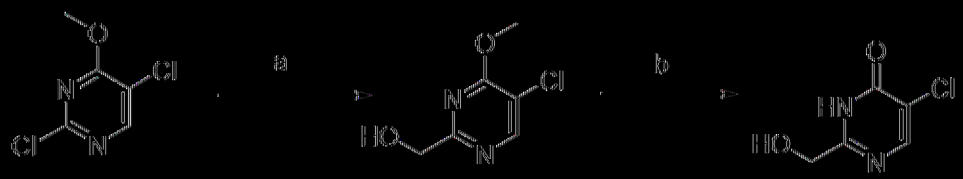


中間物4

步驟a：

[0250] 在室溫下，向5-氯-6-側氧基-1*H*-嘧啶-4-甲酸甲酯(0.600 g，3.18 mmol)於二噁烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加$NH_3.H_2O$ (5 mL，25%)。在室溫下攪拌反應物16小時。在減壓下濃縮所得溶液。將殘餘物藉由逆相層析法，用3% ACN於水(加0.05% TFA)中溶離來純化，得到呈灰白色固體之5-氯-6-側氧基-1*H*-嘧啶-4-甲醯胺(0.240 g，43.5%)：$C_5H_4ClN_3O_2$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：174, 176 (3 : 1)，實驗值174, 176 (3 : 1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)。

[0251] 實例1E.中間物5 (5-氯-2-(羥甲基)-3*H*-嘧啶-4-酮)



中間物5

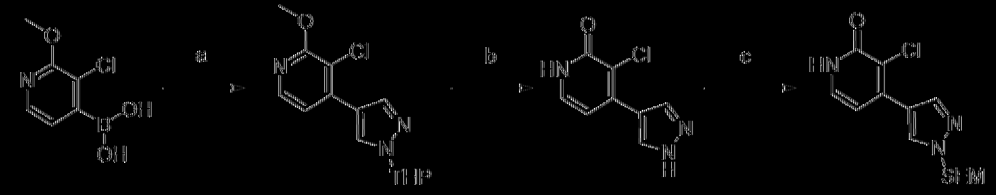
步驟a：

[0252] 在室溫下，向2,5-二氯-4-甲氧基嘧啶(1.00 g，5.59 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇(2.69 g，8.38 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.390 g，0.560 mmol)。將反應物在減壓下脫氣且用氮氣吹掃三次且接著在80℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物藉由逆相層析法，用20% ACN於水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)中溶離來純化，得到呈灰白色固體之(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)甲醇(0.340 g，34.9%)；$C_6H_7ClN_2O_2$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：175, 177 (3 : 1)，實驗值175, 177 (3 : 1)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 4.90-4.87 (brs, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

步驟b：

[0253] 在室溫下，向(5-氯-4-甲氧基嘧啶-2-基)甲醇(0.150 g，0.860 mmol)於ACN (1 mL)中之攪拌溶液中添加於H_2O (2 mL)中之NaOH (0.100 g，2.58 mmol)。在氮氣氛圍下在室溫下攪拌反應物2小時。用HCl水溶液(1 *M*)中和所得混合物達至pH 7，隨後在減壓下濃縮，得到5-氯-2-(羥甲基)-3*H*-嘧啶-4-酮(0.300 g，粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中：$C_5H_5ClN_2O_2$ [M + H]+之LCMS (ESI)計算值：159, 161 (3 : 1)，實驗值159, 161 (3 : 1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.33 (s, 2H)。

[0254] 實例1F.中間物6 (3-氯-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}吡唑-4-基)吡啶-2-醇)



中間物6

步驟a：

[0255] 在室溫下，向3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基硼酸(0.800 g，4.27 mmol)及Na_2CO_3 (1.36 g，12.8 mmol)於二噁烷(8 mL)及H_2O (2 mL)中的攪拌混合物中添加4-溴-1-(四氫哌喃-2-基)吡唑(0.990 g，4.28 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.312 g，0.427 mmol)。將反應物在減壓下脫氣，用氮氣吹掃三次且在80℃下攪拌16小時。將經冷卻之混合物用水(50 mL)稀釋且用EA (3×50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法，用PE/EA (2/1)溶離來純化，得到呈淡黃色油狀物之3-氯-2-甲氧基-4-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]吡啶(0.900 g，71.8%)：$C_{14}H_{16}ClN_3O_2$[M + H]+之LCMS (ESI)計算值：294, 296 (3：1)，實驗值294, 296 (3：1)；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, J = 5.75 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.85 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.74-3.61 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.81-1.44 (m, 3H)。

步驟b：

[0256] 在80℃下攪拌3-氯-2-甲氧基-4-[1-(四氫哌喃-2-基)吡唑-4-基]吡啶(0.400 g，1.36 mmol)於HCl水溶液(3 M，4 mL)中之溶液16小

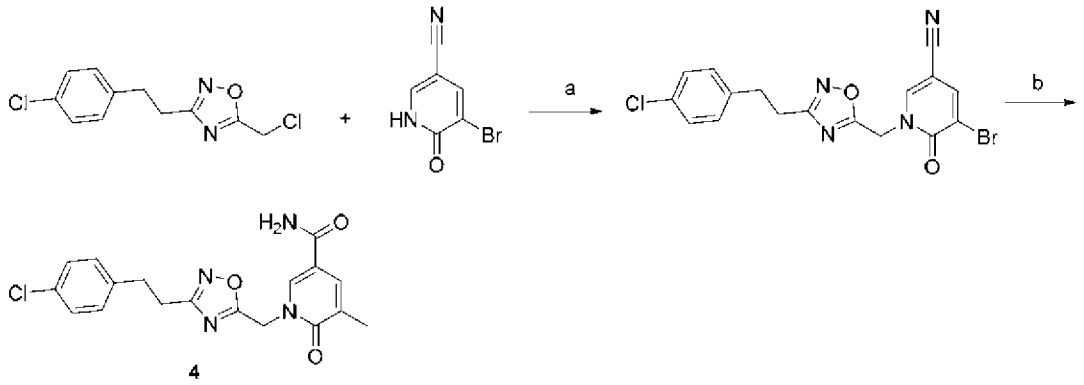
時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮所得混合物，得到呈無色油狀物之3-氯-4-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-醇(0.230 g，粗物質)，其未經純化即直接用於下一步驟中：$C_8H_6ClN_3O$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：196, 198 (3：1)，實驗值196, 198 (3：1)。

步驟c：

【0257】 在室溫下，向3-氯-4-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-醇(0.230 g，1.18 mmol)及K_2CO_3 (0.488 g，3.53 mmol)於DMF (2.5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加SEMCl (0.196 g，1.18 mmol)。將反應物攪拌4小時，用水(30 mL)稀釋且用EA (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法，用PE/EA (1/4)溶離來純化，得到呈灰白色固體之3-氯-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}吡唑-4-基)吡啶-2-醇(0.160 g，41.8%)：$C_{14}H_{20}ClN_3O_2Si$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：326, 328 (3：1)，實驗值326, 328 (3：1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.91 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 6.93 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0258】 實例2至實例5描述本文所揭示之式I、Ia、Ib、Ic、IIa、IIb或IIc之代表性化合物的合成。

實例2.化合物4 (1-({3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺)



4

步驟a：

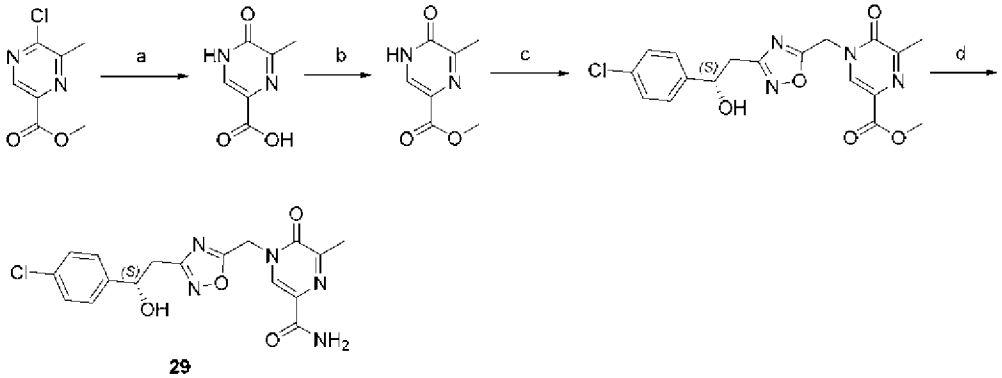
【0259】 在室溫下，向5-(氯甲基)-3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1,2,4-噁二唑(0.200 g，0.778 mmol)及5-溴-6-側氧基-1*H*-吡啶-3-甲腈(0.232 g，1.17 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.215 g，1.56 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，用水(10 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3×20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由逆相層析法，用63% ACN於水(加10 mM NH_4HCO_3)中溶離來純化，得到呈棕色固體之5-溴-1-({3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基吡啶-3-甲腈(0.280 g，85.8%)：$C_{17}H_{12}BrClN_4O_2$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：419, 421, 423 (2 : 3 : 1)，實驗值419, 421, 423 (2 : 3 : 1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.06-2.87 (m, 4H)。

步驟b：

【0260】 在氮氣氛圍下在室溫下，向5-溴-1-({3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基吡啶-3-甲腈(0.100 g，0.238 mmol)及$NaHCO_3$ (40.0 mg，0.476 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)及H_2O (0.5 mL)中之攪拌混合物中添加2,4,6-三甲基硼氧雜環己烷(0.179 g，1.43

mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (17.4 mg，0.0240 mmol)。將反應混合物在真空下脫氣且用氮氣吹掃三次，且隨後加熱至80℃持續16小時。將所得混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3×20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/分鐘；梯度：5分鐘內35% B至60% B，60% B；波長：UV 210 nm；滯留時間：4.98分鐘。收集含有所需產物之級份且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之1-({3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-5-甲基-6-側氧基吡啶-3-甲醯胺(2.70 mg，3.04%)：$C_{18}H_{17}ClN_4O_3$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：373, 375 (3：1)，實驗值373, 375 (3：1)；^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.02-2.98 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)。

實例3.化合物29 (4-({3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-甲基-5-側氧基吡啡-2-甲醯胺)



29

步驟a：

【0261】 在室溫下，向5-氯-6-甲基吡啡-2-甲酸甲酯(2.00 g，10.7

mmol)及LiOH (1.28 g，53.6 mmol)於THF (14 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加H_2O (7 mL)。將反應混合物攪拌16小時，在減壓下濃縮且用HCl (1 *M*)酸化至pH 5。將沈澱物藉由過濾收集且用水(4×5 mL)洗滌，得到呈灰白色固體之6-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-羧酸(1.50 g，90.8%)：$C_6H_6N_2O_3$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：155，實驗值155；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62-12.58 (brs, 2H), 7.93 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)。

步驟b：

【0262】 在室溫下，向5-羥基-6-甲基吡啡-2-羧酸(0.500 g，3.24 mmol)及乙二醯氯(2.05 g，16.2 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加DMF (0.1 mL)。將反應混合物攪拌2小時且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (2 mL)中，攪拌0.5小時且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法，用35% ACN於水(加0.05% TFA)中溶離來純化，得到呈黃色固體之6-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-甲酸甲酯(0.100 g，18.3%)：$C_7H_8N_2O_3$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：169，實驗值169；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

步驟c：

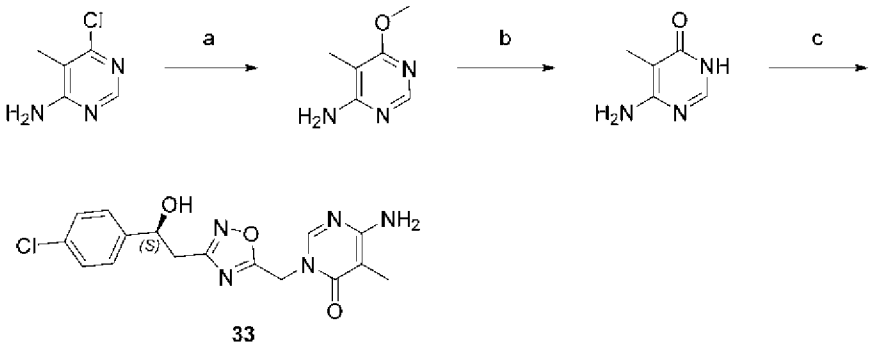
【0263】 在室溫下，向5-羥基-6-甲基吡啡-2-甲酸甲酯(80.0 mg，0.470 mmol)及(1*S*)-2-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-(4-氯苯基)乙醇(0.150 g，0.570 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.130 g，0.950 mmol)及NaI (7.13 mg，0.0500 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，用水(10 mL)稀釋且用EA (4×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將

殘餘物藉由逆相層析法，用50% ACN於水(加10 mM NH_4HCO_3)中溶離來純化，得到呈黃色固體之4-({3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-甲基-5-側氧基吡啉-2-甲酸甲酯(0.150 g，77.9%)：$C_{18}H_{17}ClN_4O_5$ [M + H]$^+$之LCMS (ESI)計算值：405, 407 (3：1)，實驗值405, 407 (3：1)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。

步驟d：

【0264】 將4-({3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-甲基-5-側氧基吡啉-2-甲酸甲酯(50.0 mg，0.120 mmol)添加至於MeOH中之NH_3 (7 *M*，1.5 mL)，將反應混合物在40℃下攪拌4小時且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物(50.0 mg)：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/分鐘；梯度：6.5分鐘內40% B至50% B，50%B；波長：UV 254/210 nm；滯留時間：5.68分鐘。收集含有所需產物之級份且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之4-({3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-甲基-5-側氧基吡啉-2-甲醯胺(29.0 mg，60.2%)。$C_{17}H_{16}ClN_5O_4$ [M + H]$^+$之LCMS (ESI)計算值：390, 392 (3：1)，實驗值390, 392 (3：1)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 5.56-5.51 (m, 3H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

實例4. 化合物33 ((S)-6-胺基-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基))-5-甲基嘧啶-4(3H)-酮)



步驟a：

【0265】 在室溫下，向6-氯-5-甲基嘧啶-4-胺(0.500 g，3.48 mmol)於MeOH (8 mL)中之攪拌混合物中添加NaOMe (0.282 g，5.22 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌24小時，冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-胺(0.500 g，粗物質)，其未經純化即直接用於下一步驟中：$C_6H_9N_3O$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：140，實驗值140。

步驟b：

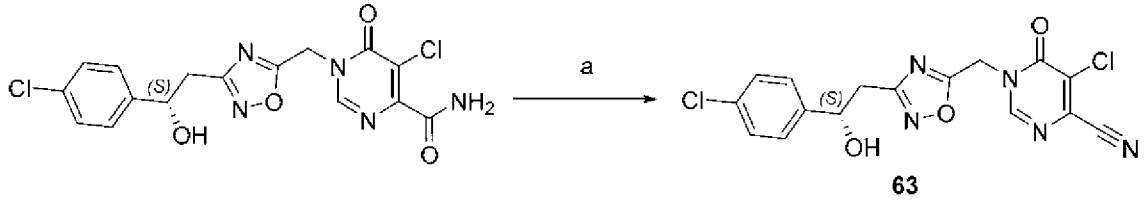
【0266】 將6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-胺(0.500 g，3.59 mmol)於HBr (5 mL，33%於AcOH中)中之溶液在100℃下攪拌1小時，冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，用CH_2Cl_2/MeOH (1/1)溶離來純化，得到呈黃色固體之6-胺基-5-甲基-3*H*-嘧啶-4-酮(1.10 g，含二氧化矽之粗物質)，其不經純化即直接用於下一步驟中：$C_5H_7N_3O$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：126，實驗值126。

步驟c：

【0267】 在室溫下，向(1*S*)-2-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-(4-氯苯基)乙醇(0.100 g，0.366 mmol)及6-胺基-5-甲基-3*H*-嘧啶-4-酮(0.206 g，1.65 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌混合物中添加K_2CO_3 (0.101 g，0.732 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃

取。將合併之有機層用鹽水(5×2 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱：X Bridge Prep OBD C18管柱，19×250 mm，5 μm；移動相A：水(加10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/分鐘；梯度：6分鐘內28% B至43% B，43% B；偵測器：UV 254/220 nm；滯留時間：5.41分鐘。收集含有所需產物之級份且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之(*S*)-6-胺基-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基))-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮(32.1 mg，23.70%)：$C_{16}H_{16}ClN_5O_3$ $[M + H]^+$之LCMS (ESI)計算值：362, 364 (3 : 1)，實驗值362, 364 (3 : 1)；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 5.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 1.73 (s, 3H)。

實例5.化合物63 (5-氯-1-({3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基嘧啶-4-甲腈)



63

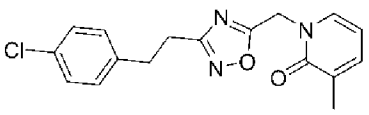
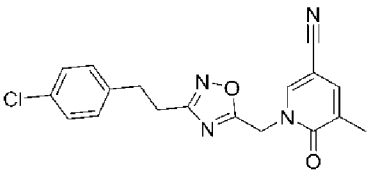
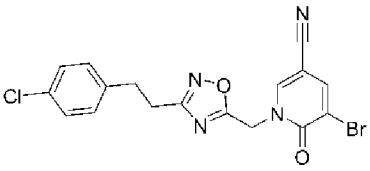
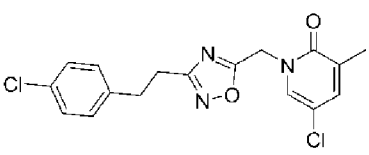
步驟a：

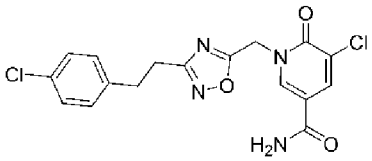
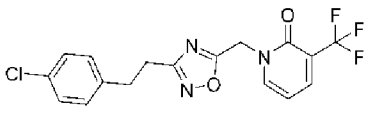
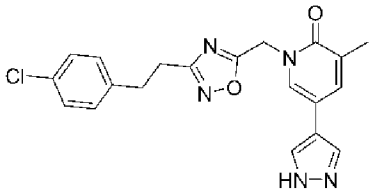
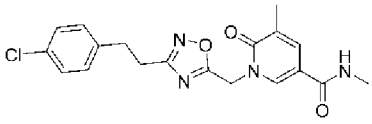
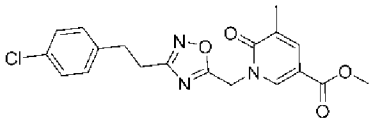
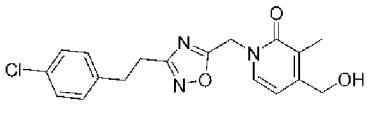
【0268】 在0℃下，向5-氯-1-({3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基嘧啶-4-甲醯胺(70.0 mg，0.171 mmol)於吡啶(2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFAA (1 mL)。在氮氣下在25℃下將反應物攪拌2小時且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法，用50% ACN於水(加10 mM NH_4HCO_3)中溶離來純化，得到呈棕色固體之5-氯-1-{3-[(2*S*)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基嘧啶-

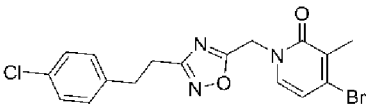
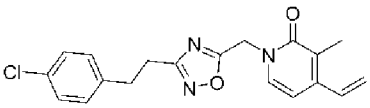
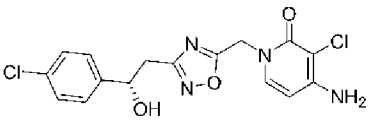
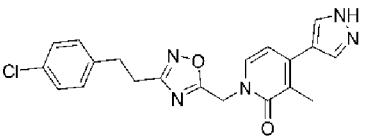
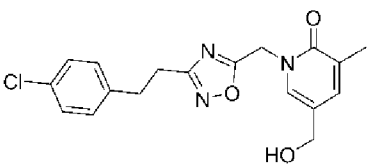
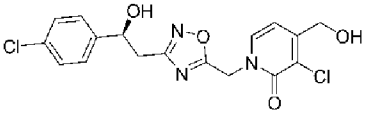
4-甲腈(26.0 mg，38.9%)；$C_{16}H_{11}Cl_2N_5O_3$ [M - H]$^-$之LCMS (ESI)計算值：390,392 (3 : 2)，實驗值390,392 (3 : 2)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.98-4.92 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H)。

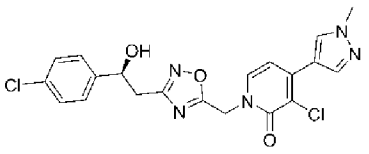
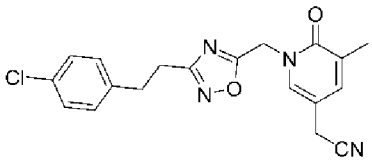
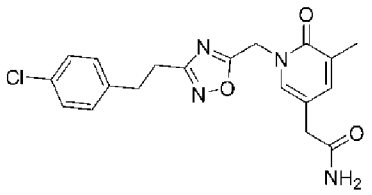
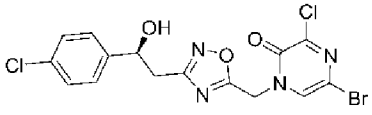
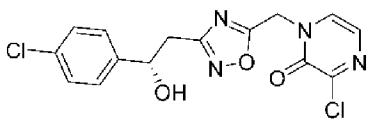
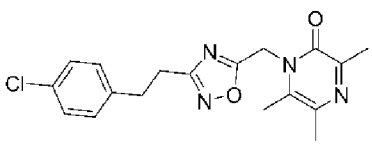
【0269】 下表1中之化合物係藉由使用方案1至方案8中所描述之程序或以與實例2至實例5中針對化合物4、29、33或63所描述之類似方式來製備。

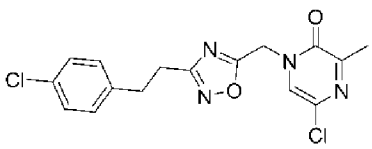
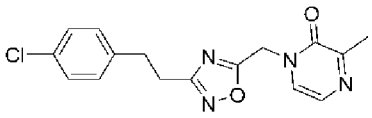
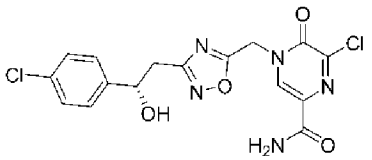
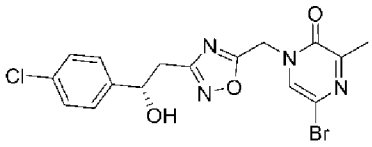
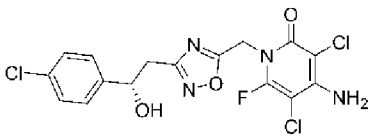
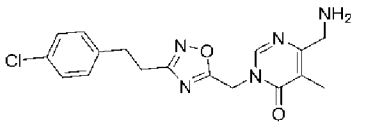
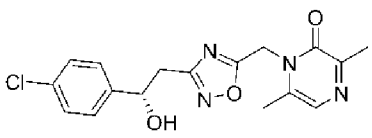
表1

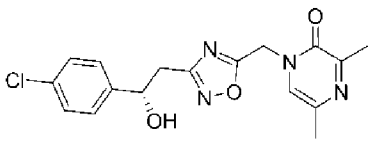
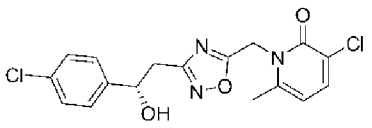
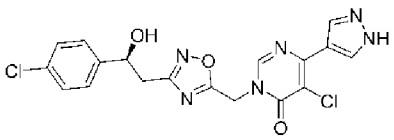
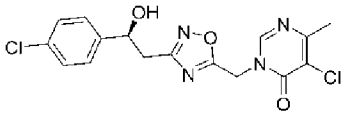
化合物編號	結構	化學名稱	MS: (M + H)$^+$ & ^{1}H MNR
1		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 330, 332 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.58 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)。
2		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈	[M + H]$^+$: 355, 357 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。
3		5-溴-1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈	[M + H]$^+$: 419, 421, 423 (3 : 3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.06-2.89 (m, 4H)。
5		5-氯-1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 364, 366 (3:2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.11 (s, 3H)。

6		5-氯-1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺	[M + H]$^+$: 393, 395 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 2.37 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.37 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H)。
7		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 384, 386 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (dd, J = 6.88, 2.03 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.55-6.51 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64.16 (s, 3F)。
8		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基-5-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 396, 398 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.75 (d, J = 2.50 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。
9		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-*N*,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺	[M + H]$^+$: 387, 389 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.04-2.87 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.49 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H)。
10		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯	[M + H]$^+$: 388, 390 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52-8.47 (m, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)。
11		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-4-(羥甲基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 360, 362 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70-7.65 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.47 (d, J = 7.09 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.34 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.54 Hz, 2H), 3.01-2.90 (m, 4H), 1.91 (s, 3H)。

12		4-溴-1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 408, 410, 412 (2 : 3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.02-2.90 (m, 4H), 2.12 (s, 3H)。
13		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基-4-乙烯基吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 356, 358 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 17.42, 11.04 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 17.40, 1.07 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 11.10, 0.97 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。
14		(*S*)-4-胺基-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 381, 383 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 4H), 6.57 (s, 2H), 5.98 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.89 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H)。
15		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基-4-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 396, 398 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 2H), 7.67 (d, J = 7.22 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.18 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。
16		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(羥甲基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 360, 362 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.59 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.17 (t, J = 5.47 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.46 Hz, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 2.00 (s, 3H)。
17		(*S*)-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲	[M + H]$^+$: 396, 398 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 6.60 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 5.68-5.60

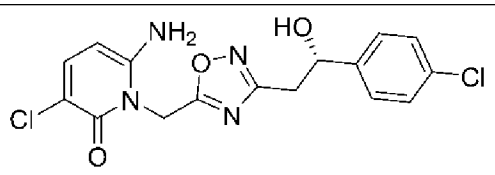
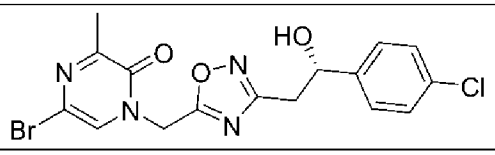
		基)-4-(羥甲基)吡啶-2(1*H*)-酮	(m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.71 Hz, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H)。
18		(*S*)-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 446, 448 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.31 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 6.75 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 4.85 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.05-2.91 (m, 2H)。
19		2-(1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙腈	$[M+H]^+$: 369, 371 (3:1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.04-2.94 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)。
20		2-(1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)乙醯胺	$[M+H]^+$: 387, 389 (3:1); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.99 (s, 3H)。
21		(*S*)-5-溴-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啡-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 445, 447, 449 (3 : 5 : 2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 5.64 (d, *J* = 4.79 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H)。
22		(*S*)-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啡-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 367, 369 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, *J* = 4.31 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 4.33 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 4.84 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H)。
23		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3,5,6-三甲基吡啡-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 359, 361 (3:1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.03-2.99 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

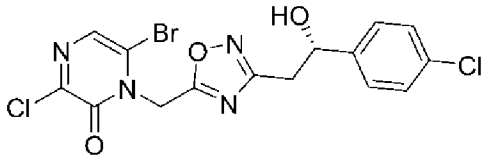
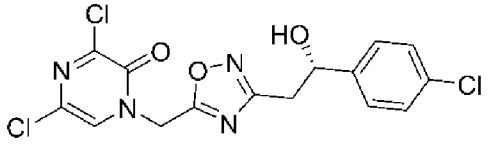
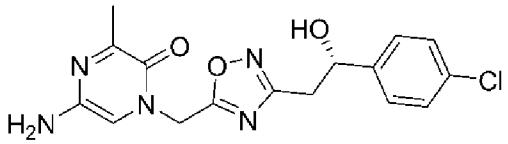
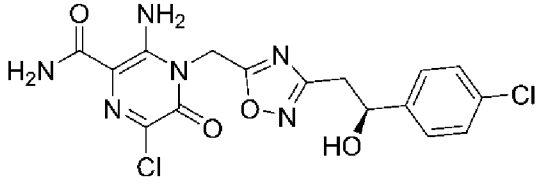
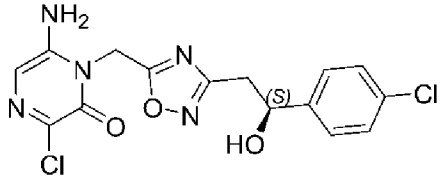
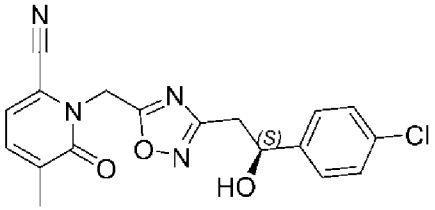
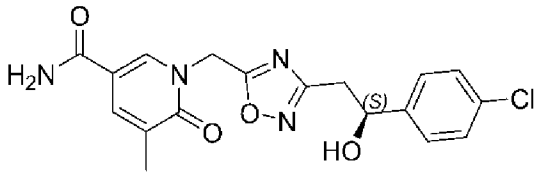
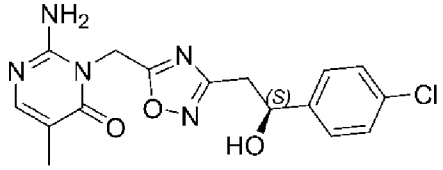
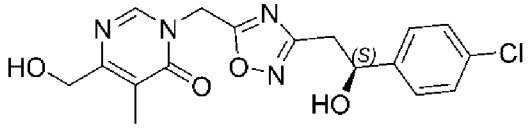
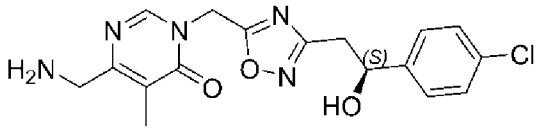
24		5-氯-1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基吡啡-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 365, 367 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.03-2.98 (m, 4H), 2.39 (d, J = 0.86 Hz, 3H)。
25		1-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基吡啡-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 331, 333 (3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.53 (m, 1H), 7.31 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)。
26		(*S*)-6-氯-4-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-側氧基-4,5-二氫吡啡-2-甲醯胺	[M + H]$^+$: 410, 412 (3:2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 2.20 Hz, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H)。
27		(*S*)-5-溴-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3-甲基吡啡-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 425, 427, 429 (3 : 3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.83 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。
28		(*S*)-4-胺基-3,5-二氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-氟吡啶-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 433, 435, 437 (3:3:1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7,31 (m, 4H), 7.14 (s, 2H), 5.66 (d, J = 4.81 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.03-4.93 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -77.60 (s, 1F)。
30		6-(胺基甲基)-3-((3-(4-氯苯乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮	[M + H]$^+$: 360, 362 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.38-7.18 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.05-2.89 (m, 4H), 1.98 (s, 3H)。
31		(*S*)-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3,6-二甲基吡啡-2(1*H*)-酮	[M + H]$^+$: 361, 363 (3:1); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.31 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

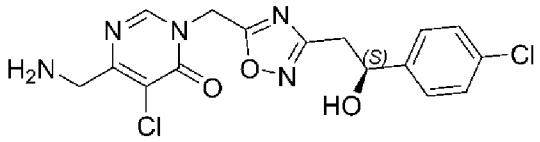
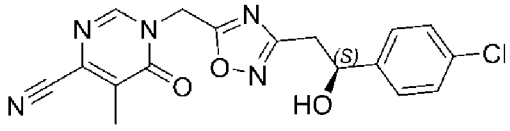
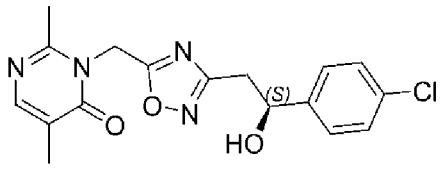
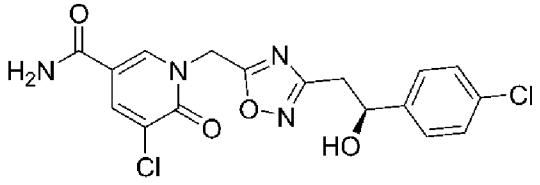
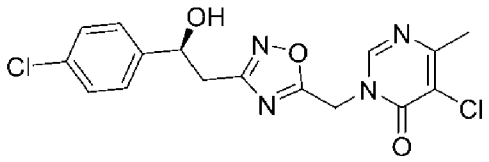
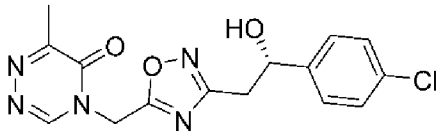
32		(*S*)-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-3,5-二甲基吡啡-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 361, 363 (3:1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.63 (d, J = 4.75 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.28 (d, J = 3.98 Hz, 6H)。
34		(*S*)-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 380, 382 (3:2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 6.28 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.73 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。
35		(*S*)-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 433, 435 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.70-8.11 (m, 3H), 7.43-7.28 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.81 Hz, 1H), 5.56-5.43 (m, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H)。
36		(*S*)-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 381, 383 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

【0270】 下表2中之化合物可藉由使用方案1至方案8中所描述之程序或以與實例2至實例5中針對化合物4、29、33或63所描述之類似方式來製備。

表2

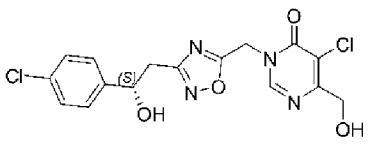
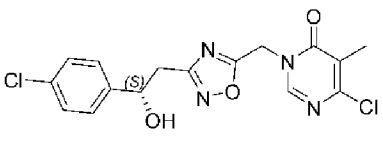
化合物編號	化學結構
38	
40	

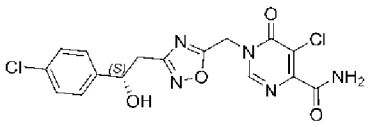
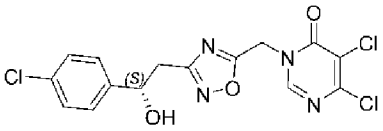
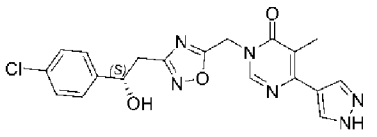
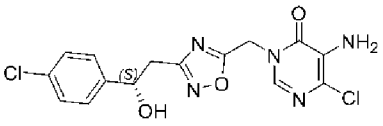
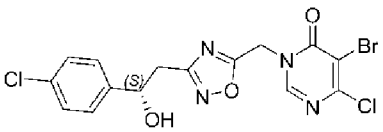
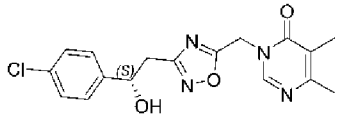
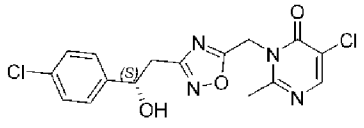
41	
42	
43	
44	
47	
48	
49	
51	
52	
53	

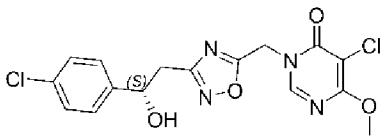
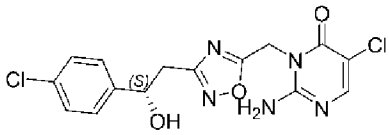
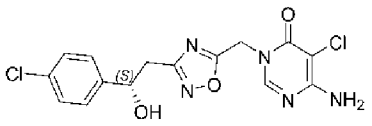
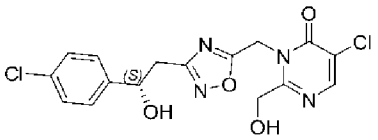
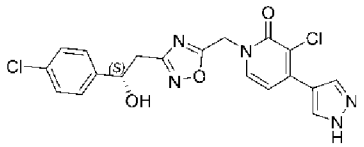
55	
56	
57	
59	
60	
61	

【0271】 下表3中之化合物可藉由使用方案1至方案8中所描述之程序或以與實例2至實例5中針對化合物4、29、33或63所描述之類似方式來製備。

表3

化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M + H)^+$ & ^1H MNR
54		(*S*)-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(羥甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 5.63 (t, J = 4.66 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.49 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 3.06-2.92 (m, 2H)。
58		(*S*)-6-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H),

			2.07 (s, 3H)。
62		(*S*)-5-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲醯胺	$[M+H]^+$: 410, 412 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H)。
64		(*S*)-5,6-二氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M-H]^-$: 399, 401, 403 (3 : 3 : 1);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H)。
65		(*S*)-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-甲基-6-(1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 413, 415 (3 : 1);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.06-4.83 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。
66		(*S*)-5-胺基-6-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 382, 384 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.01-4.88 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 2H)。
67		(*S*)-5-溴-6-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 445, 447, 449 (3 : 3 : 2);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.58-5.46 (m, 2H), 4.97-4.95 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H)。
68		(*S*)-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5,6-二甲基嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 361, 363 (3 : 1);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.00-4.88 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。
69		(*S*)-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2-甲基嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 381, 383 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 5.62 (d, J = 4.74 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.99-4.90

			(m, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)。
70		(*S*)-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-甲氧基嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 397, 399 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 5.63 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.07-2.89 (m, 2H)。
71		(*S*)-2-胺基-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 382, 384 (3 : 2);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.64 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 5.48-5.35 (m, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H)。
72		(*S*)-6-胺基-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M+H]^+$: 382, 384 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 5.63 (d, J = 4.86 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.02-4.88 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 2H)。
73		(*S*)-5-氯-3-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2-(羥甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮	$[M-H]^-$: 395, 397 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 5.93 (t, J = 6.01 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.98 Hz, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H)。
74		(*S*)-3-氯-1-((3-(2-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-4-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2(1*H*)-酮	$[M+H]^+$: 432, 434 (3 : 2);^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.64-8.03 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 6.79 (d, J = 7.29 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 2H)。

實例6. TRPA1抑制劑活性之評估

【0272】此分析用於評估所揭示之化合物針對人類TRPA1通道的抑制活性。

細胞培養

【0273】使誘導表現人類TRPA1之CHO細胞在含有10%熱滅活

FBS、1 mM丙酮酸鈉、2 mM L-麩醯胺酸、吉歐黴素(Zeocin) (100 μg/ml)及殺稻瘟菌素(10 μg/ml)之DMEM中生長。在實驗之前24小時藉由添加多西環素(1 μg/ml)誘導表現。將用於電生理學之細胞塗鋪於塑膠培養燒瓶中，且按照ChanPharm SOP在37℃下在5% CO_2潮濕組織培養培育箱中生長。將儲備液維持在低溫儲存中。

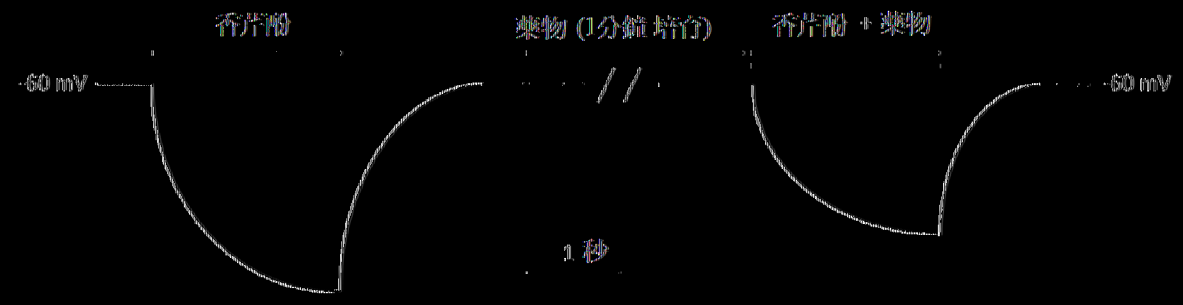
溶液

【0274】 將細胞浸泡在胞外溶液中，該溶液含有80 mM NaCl、60 mM NMDG、4 mM KCl、2 mM $CaCl_2$、6 mM $MgCl_2$、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES、3 mM HEDTA；用NaOH將pH調節至7.4；305至310 mOsm。所有化合物以30 mM溶解於DMSO中。內部溶液含有10 mM CsCl、110 mM CsF、10 mM NaCl、10 mM EGTA、10 mM HEPES、4 mM MgATP、0.25 mM NaGTP、4 mM BAPTA；用CsOH將pH調節至7.2；285至290 mOsm。用外部溶液將化合物儲備溶液新稀釋至3 nM、10 nM、30 nM、100 nM、300 nM、1 μM、3 μM、10 μM及30 μM之濃度。最高含量之DMSO (0.1%)在30 μM下存在。

膜片鉗記錄及化合物施用

【0275】 所有實驗均在室溫下進行。各細胞充當其自身對照。為準備當前記錄階段，將細胞內溶液(參見上文)裝載至自動化膜片鉗平台SyncroPatch (Nanion)晶片之細胞內區室中且將細胞懸浮液移液至細胞外區室中。在建立全細胞組態之後，能夠藉助於SyncroPatch實現膜電流記錄及化合物施加。藉由在-60 mV之恆定鉗製電位下施加香芹酚(300 μM)來引發TRPA1電流(參見下表A)。

表A.



資料分析

[0276] 為了測定IC_{50}值，將在給定化合物濃度存在下獲得之AUC及峰值標準化，作為在不存在化合物之情況下的對照值。使用DataControl384 (Nanion專用軟體)，藉由根據希爾方程(Hill equation)擬合正規化資料得到IC_{50}值。

實例7. hERG活性之評估

[0277] 此分析用於評估所揭示之化合物針對hERG通道的抑制活性。

細胞培養

[0278] 使穩定表現hERG之CHO-K1細胞在含有10%熱滅活FBS、1%青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)、潮黴素(hygromycin) (100 μg/ml)及G418 (100 μg/ml)的具有麩醯胺酸之漢姆氏(Ham's) F-12培養基中生長。將用於電生理學之細胞塗鋪於塑膠培養燒瓶中，且按照ChanPharm SOP在37℃下在5% CO_2潮濕培育箱中生長。將儲備液維持在低溫儲存中。

溶液

[0279] 將細胞浸泡在胞外溶液中，該溶液含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $CaCl_2$、1 mM $MgCl_2$、5 mM葡萄糖及10 mM HEPES；用NaOH將pH調節至7.4；295至305 mOsm。內部溶液含有10 mM KCl、110 mM KF、10 mM NaCl、10 mM EGTA、10 mM HEPES；用KOH將

pH調節至7.2；280至285 mOsm。所有化合物以30 mM溶解於DMSO中。用外部溶液將化合物儲備溶液新稀釋至50 μM及100 μM之濃度。最高含量之DMSO (0.15%)在50 μM下存在。

電壓協定

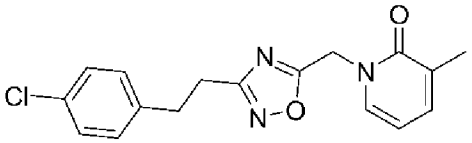
【0280】 所有實驗均在室溫下進行。各細胞充當其自身對照。為準備記錄階段，將細胞內溶液(參見上文)裝載至自動化膜片鉗平台SyncroPatch (Nanion)晶片之細胞內區室中且將細胞懸浮液移液至細胞外區室中。在建立全細胞組態之後，能夠藉助於SyncroPatch實現膜電流記錄以及化合物施加。藉由具有自-80 mV之鉗製電位以3 s時間間隔重複的固定振幅(去極化：+20mV振幅，300 ms持續時間；再極化：-50mV，300 ms持續時間)之電壓脈衝模式引發hERG電流。

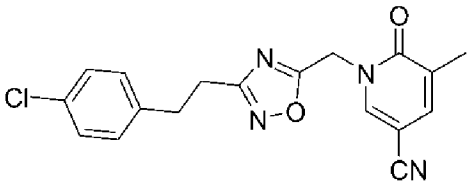
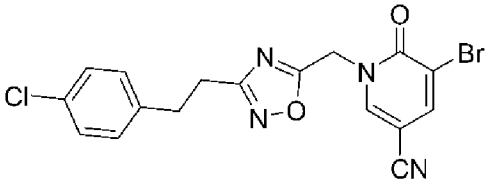
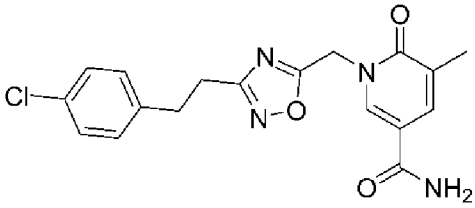
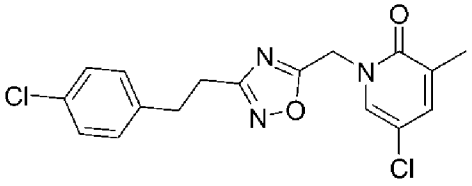
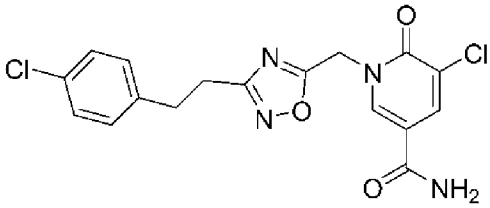
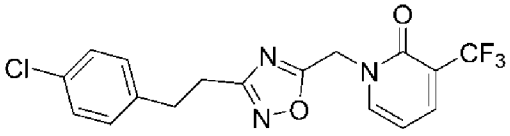
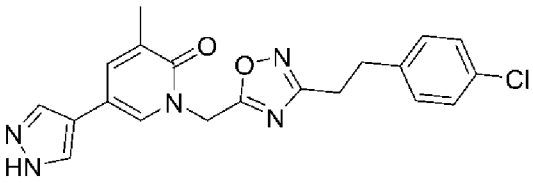
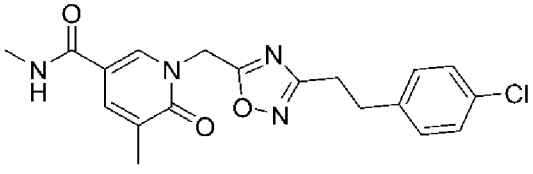
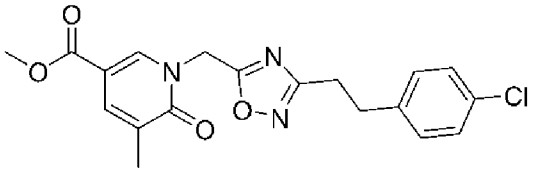
資料分析

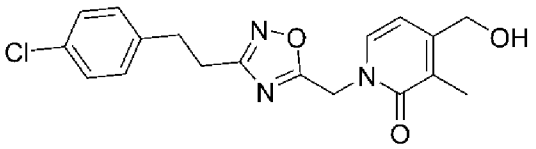
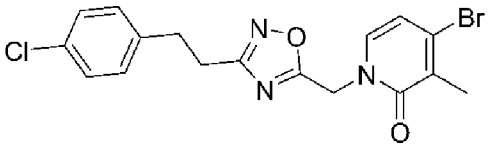
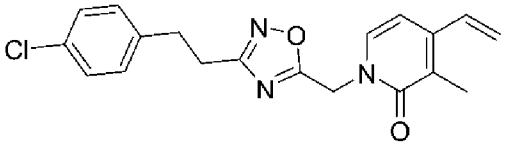
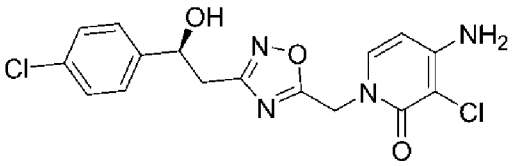
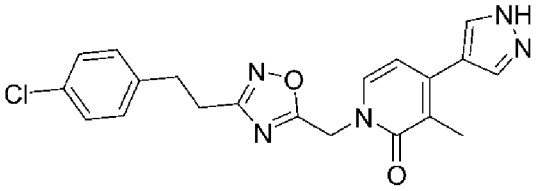
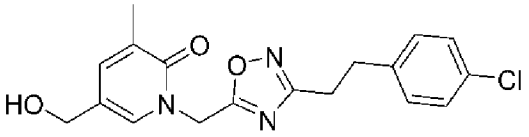
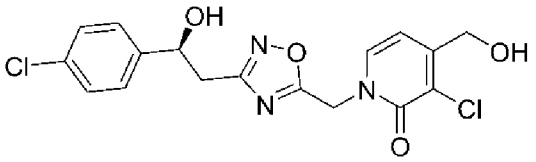
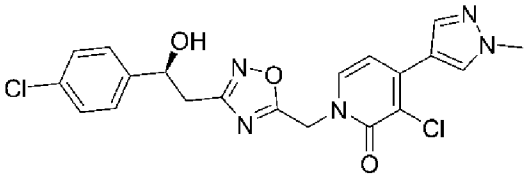
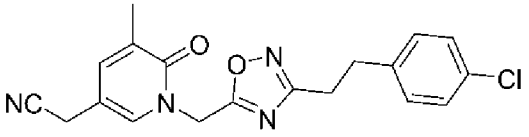
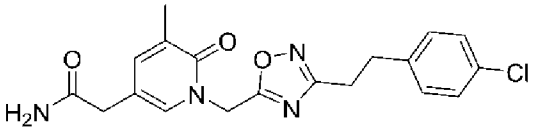
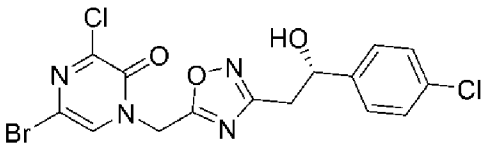
【0281】 使用DataControl384 (Nanion專用軟體)進行資料獲取及分析。為了測定抑制(百分比)，使用在給定化合物濃度下脈衝串中之最後一個單脈衝(亦即，再極化步驟至-50 mV；尾電流)。以在不存在化合物的情況下之對照值正規化在化合物存在下獲得之AUC及峰值。

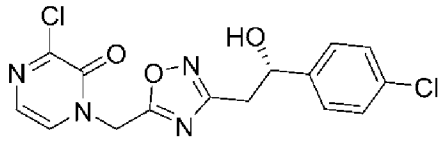
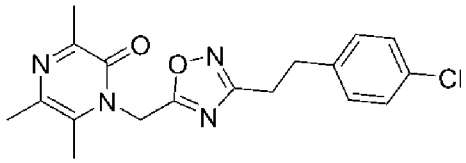
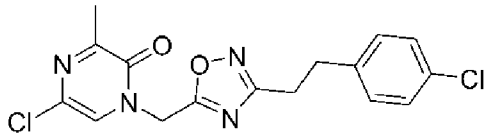
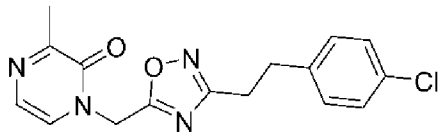
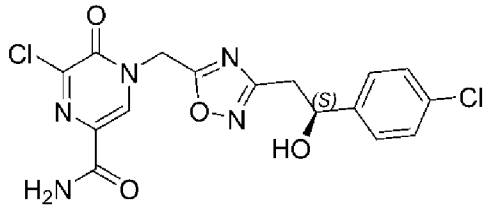
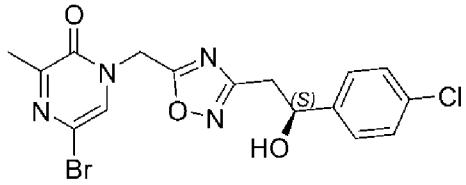
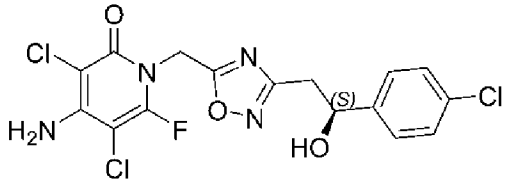
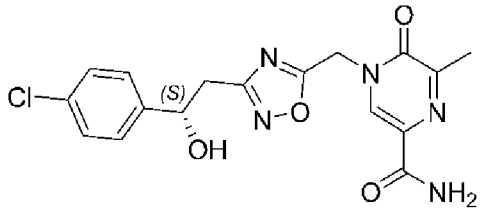
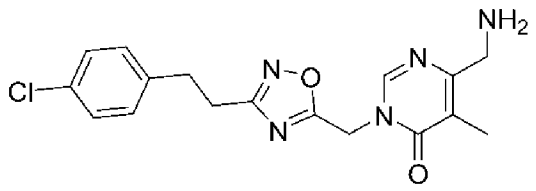
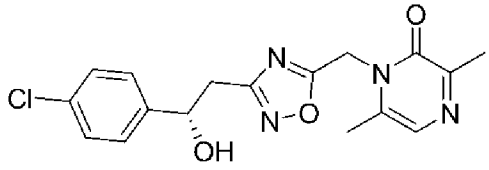
【0282】 表4提供本發明之某些所選化合物針對TRPA1通道及hERG通道之抑制活性的概述。

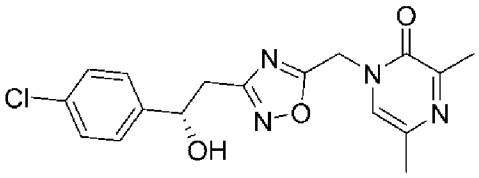
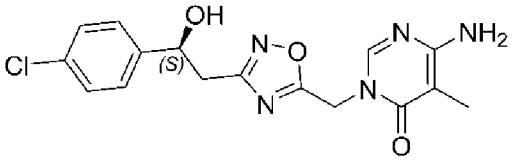
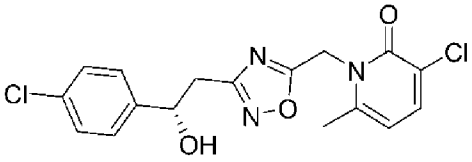
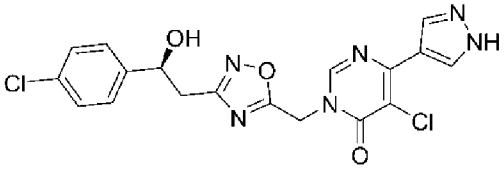
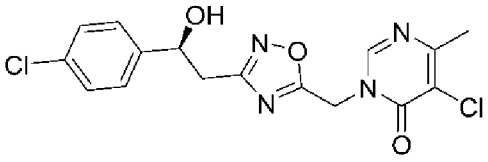
表4.某些例示性化合物針對TRPA1通道及hERG通道之IC_{50} (μM)值

化合物編號	化學結構	TrpA1 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
1		<10	*

2		<1	*
3		<1	*
4		<1	>50
5		<3	*
6		<0.3	<50
7		<10	*
8		<10	<50
9		<1	*
10		<3	*

11		<3	*
12		<3	*
13		<3	*
14		<3	>50
15		<3	*
16		<3	*
17		<1	>50
18		<1	<50
19		<1	*
20		<10	*
21		<0.3	*

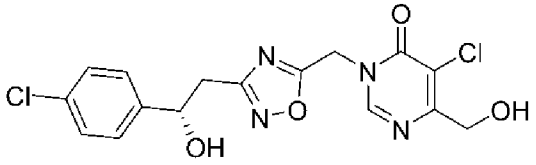
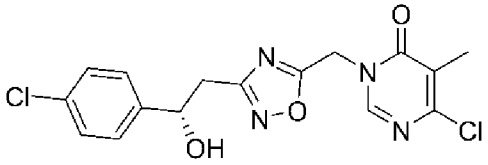
22		<0.3	<50
23		<1	*
24		<1	*
25		<3	*
26		<1	>50
27		<0.3	<50
28		<1	*
29		<0.3	>50
30		<0.3	<50
31		<1	*

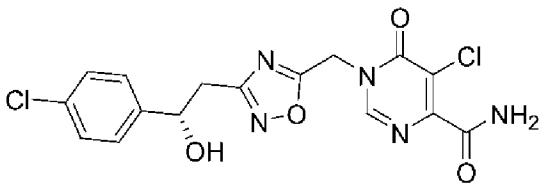
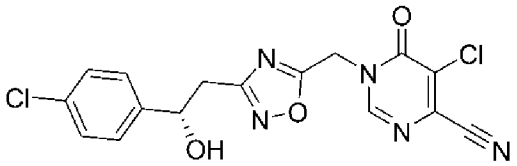
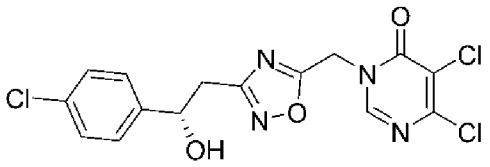
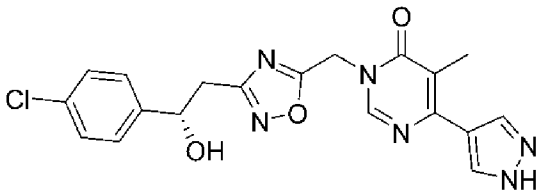
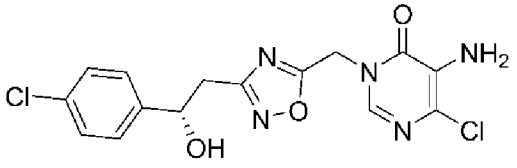
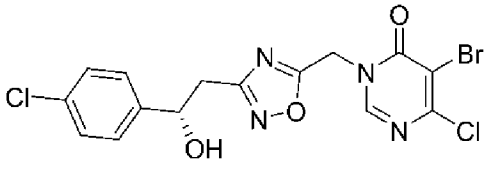
32		<1	*
33		<1	*
34		<1	*
35		<0.3	<50
36		<0.1	>50

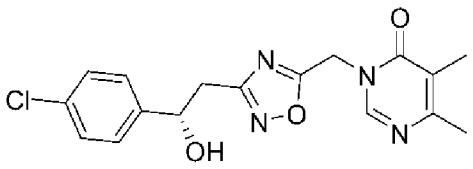
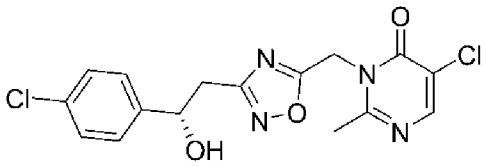
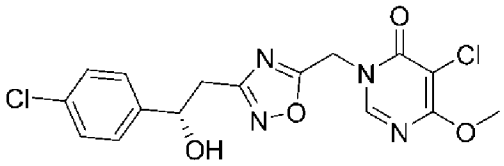
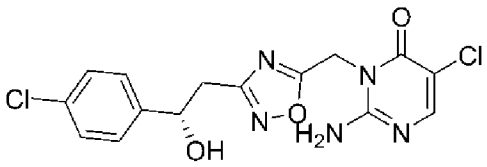
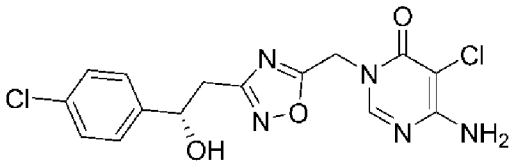
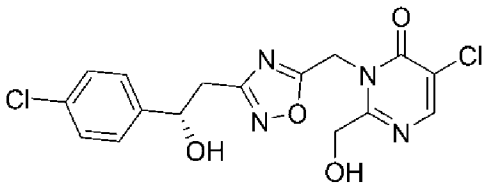
*未確定(ND)

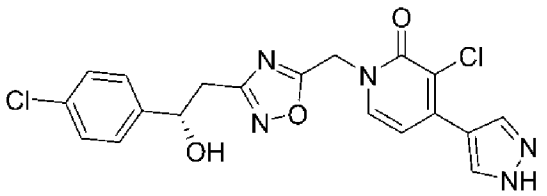
【0283】 表5提供本發明之某些所選化合物針對TRPA1通道及hERG通道之抑制活性的概述。

表5.某些例示性化合物針對TRPA1通道及hERG通道之IC_{50} (μM)值

化合物編號	化學結構	TrpA1 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
54	 5-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-(羥甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.3	>50
58	 6-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-5-甲基-3,4-二	<0.1	>50

	氫嘧啶-4-酮		
62	 5-氯-1-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲醯胺	<1	*
63	 5-氯-1-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲腈	<0.1	<50
64	 5,6-二氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.1	*
65	 3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-5-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.3	<50
66	 5-胺基-6-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.3	>50
67	 5-溴-6-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-3,4-二氫	<0.1	<50

	嘧啶-4-酮		
68	 3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-5,6-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.3	*
69	 5-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<1	*
70	 5-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-6-甲氧基-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.3	>50
71	 2-胺基-5-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.1	>50
72	 6-胺基-5-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮	<0.3	*
73	 5-氯-3-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2-(羥甲基)-3,4-	<0.1	>50

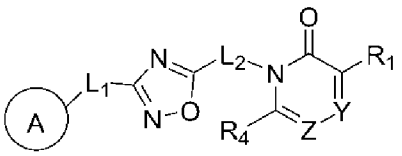
	二氫嘧啶-4-酮		
74	 3-氯-1-({3-[(2S)-2-(4-氯苯基)-2-羥乙基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮	<1	*

*未確定(ND)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物：



I ，

其中

Y為N或CR_2；

Z為N或CR_3；

R_1為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化烷基、鹵化環烷基、飽和雜環、CN、OR_a、SR_a或NR_aR_b；

R_2為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、-C_{1-4}烷基-CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b、NR_b(C=O)R_a、(C=O)R_a、(C=O)OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b；

R_3為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化烷基、鹵化烯基、鹵化炔基、鹵化環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、-C_{1-4}烷基-CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、(C=O)NR_aR_b、NR_b(C=O)R_a、(C=O)R_a、(C=O)OR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-

C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b；

R_4為H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化烷基、鹵化環烷基、芳基、雜芳基、飽和雜環、CN、OR_a、SR_a、-C_{1-4}烷基-OR_a或NR_aR_b；

(A)為芳基或雜芳基，其各自視情況經1至5個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

L_1為-$(CR_5R_6)_n$-；

R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN、OR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

n為2或3；

L_2為-CR_7R_8-；

R_7為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_8為H、D、烷基、鹵化烷基、環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_a及R_b在各次出現時獨立地為H、烷基、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、SO_2R_x、$NR_x(C=O)NR_{x2}$、環烷基、鹵化烷基、雜烷基、鹵化雜烷基、鹵化環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群之雜原子的飽和雜環，芳基或雜芳基；或替代地，R_a及R_b與

其所連接之碳或氮原子一起形成環烷基或包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群之額外雜原子的飽和雜環；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_a或R_b中之烷基、烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基及烷基雜芳基在適用時在價數准許時視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_x、$-(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、$-(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基；且

R_x在各次出現時獨立地為H、D、烷基或視情況經取代之雜環；或替代地，兩個R_x基團與其所連接之氮原子一起形成視情況經烷基取代且包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群之額外雜原子的雜環；

其限制條件為當Z為N時，R_4不為OH。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中Y為CR_2。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中Y為N。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中Z為CR_3。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中Z為N。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中n為2。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_5在各次出現時獨立地為環烷基、鹵化環烷基、-C_{1-4}烷基-OR_a或CN。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_5在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

【請求項9】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_5在各次出現時獨立地為H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl或Br。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_6在各次出現時獨立地為環烷基、鹵化環烷基、-C_{1-4}烷基-OR_a或CN。

【請求項11】

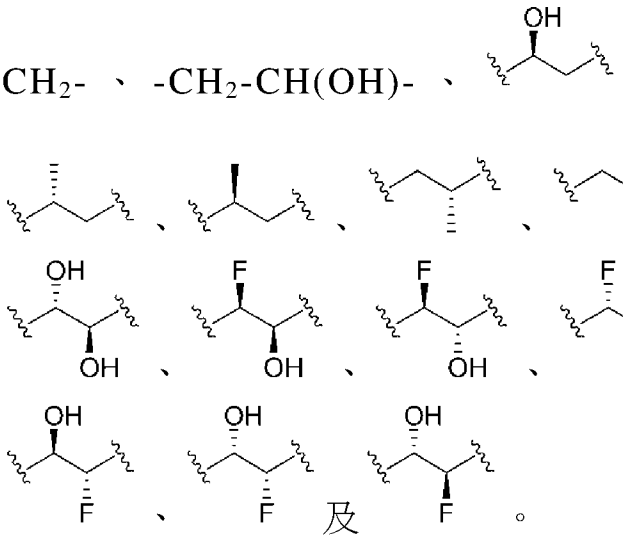
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合

物、立體異構物或互變異構物，其中R_6在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

【請求項12】

如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_6在各次出現時獨立地為H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl或Br。

【請求項13】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中L_1係選自由以下組成之群：$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(OH)-$、及。

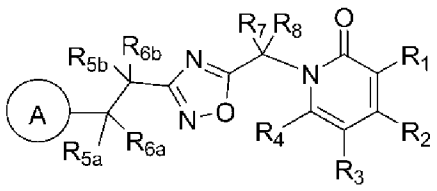
【請求項14】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中L_1係選自由以下組成之群：$-CH_2-CH_2-$、及。

【請求項15】

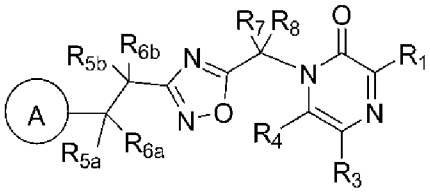
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物

或互變異構物，其中該化合物具有式Ia、Ib或Ic之結構：



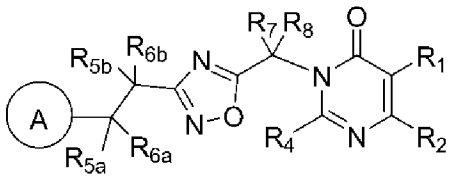
Ia

、



Ib

或



Ic

，

其中

R_{5a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{5b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；及

R_{6b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基。

【請求項16】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_7為環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【請求項17】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_7為H、D、烷基或氟化烷基。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_7為H、D、CH_3或CH_2CH_3。

【請求項19】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_8為環烷基、鹵化環烷基、CN或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【請求項20】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_8為H、D、烷基或氟化烷基。

【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_8為H、CH_3或CH_2CH_3。

【請求項22】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中L_2係選自由以下組成之群：-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-及-$CH(CH_2CH_3)$。

【請求項23】

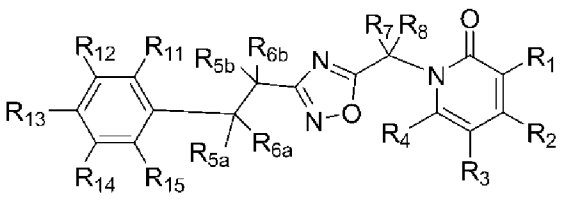
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中L_2為-CH_2-。

【請求項24】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中為苯基，其視情況經1至5個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a及-C_{1-4}烷基-OR_a。

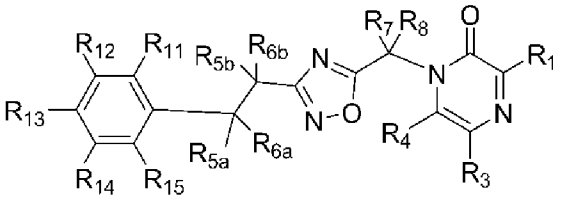
【請求項25】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中該化合物具有式IIa、IIb或IIc之結構：



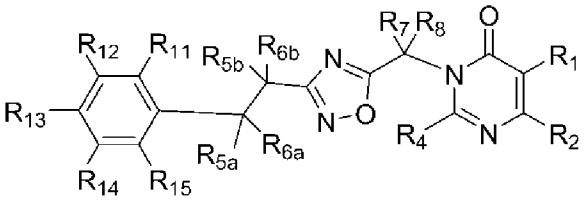
IIa

、



IIb

或



IIc

，

其中

R_{5a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{5b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6a}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{6b}在各次出現時獨立地為H、D、烷基、鹵素、OR_a或氟化烷基；

R_{11}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_{12}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_{13}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；

R_{14}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a；且

R_{15}在各次出現時獨立地為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-SR_a或-C_{1-4}烷基-OR_a。

【請求項26】

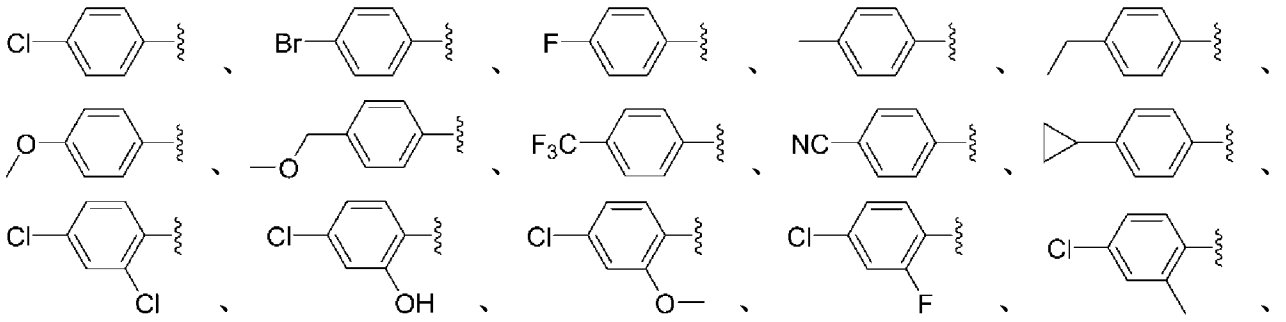
如請求項25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_{11}、R_{12}、R_{14}及R_{15}為H；且R_{13}為H、D、鹵素、烷基、烯基、炔基、環烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b或-C_{1-4}烷基-OR_a。

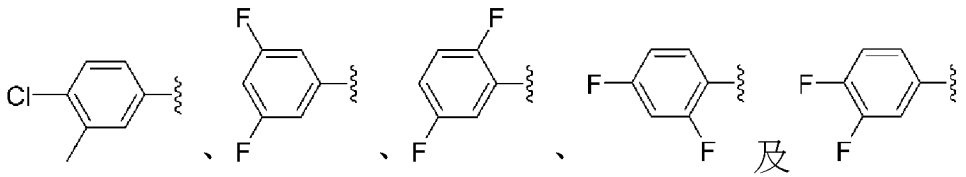
【請求項27】

如請求項26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_{13}為CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CH_2OCH_3、CF_3、CN、C≡CH或。

【請求項28】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中係選自由以下組成之群：

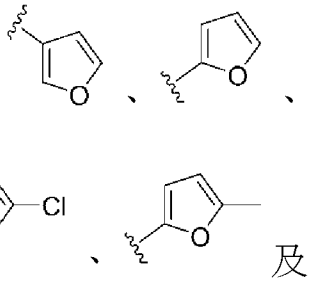
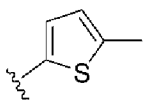




【請求項29】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中為5員或6員雜芳基，其視情況經1至4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：H、鹵素、烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、芳基、雜芳基、CN、OR_a、SR_a、NR_aR_b及-C_{1-4}烷基-OR_a。

【請求項30】

如請求項29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中係選自由以下組成之群：及。

【請求項31】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_1為環烷基、鹵化烷基或鹵化環烷基。

【請求項32】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_1為H、D、鹵素、烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a或NR_aR_b。

【請求項33】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_1係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$及。

【請求項34】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_2為H、D、鹵素、CN、CF_3、OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-CN、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

【請求項35】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_2為飽和雜環、部分飽和雜環或雜芳基，其在價數准許時各自視情況經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、烷基、CN、OR_x、-$(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、-$(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。

【請求項36】

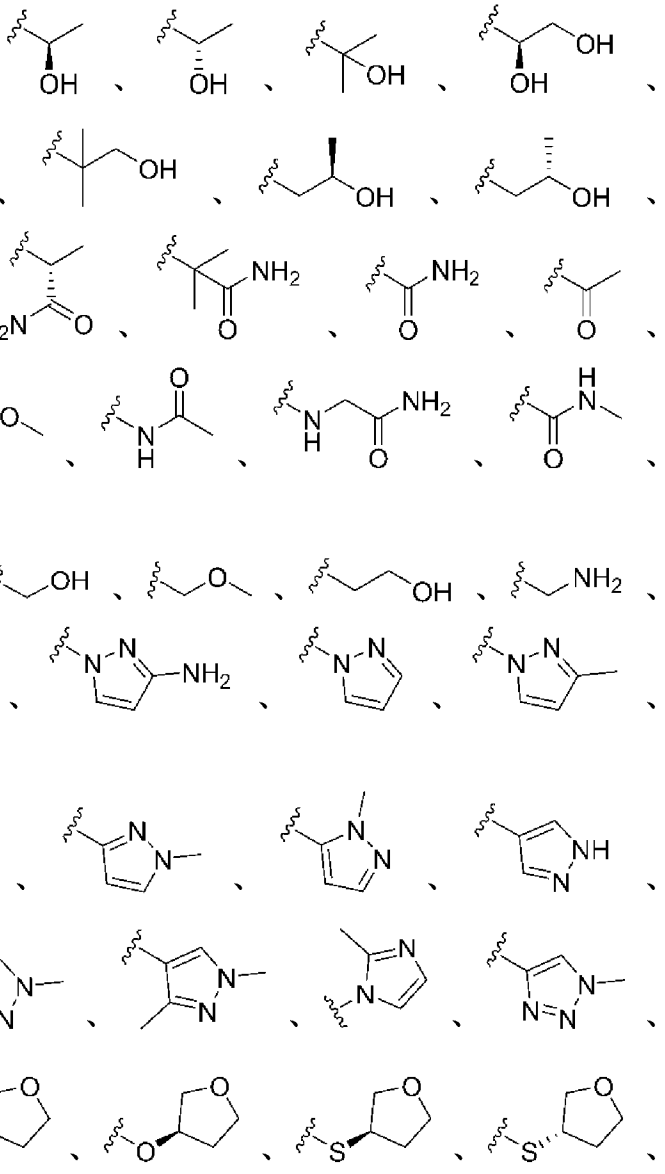
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_2為烷基、烯基或炔基，其在價數准許時各自視情況經1至3個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OR_x、-$(CH_2)_{1-2}OR_x$、$N(R_x)_2$、-$(CH_2)_{1-2}N(R_x)_2$、$(C=O)R_x$、

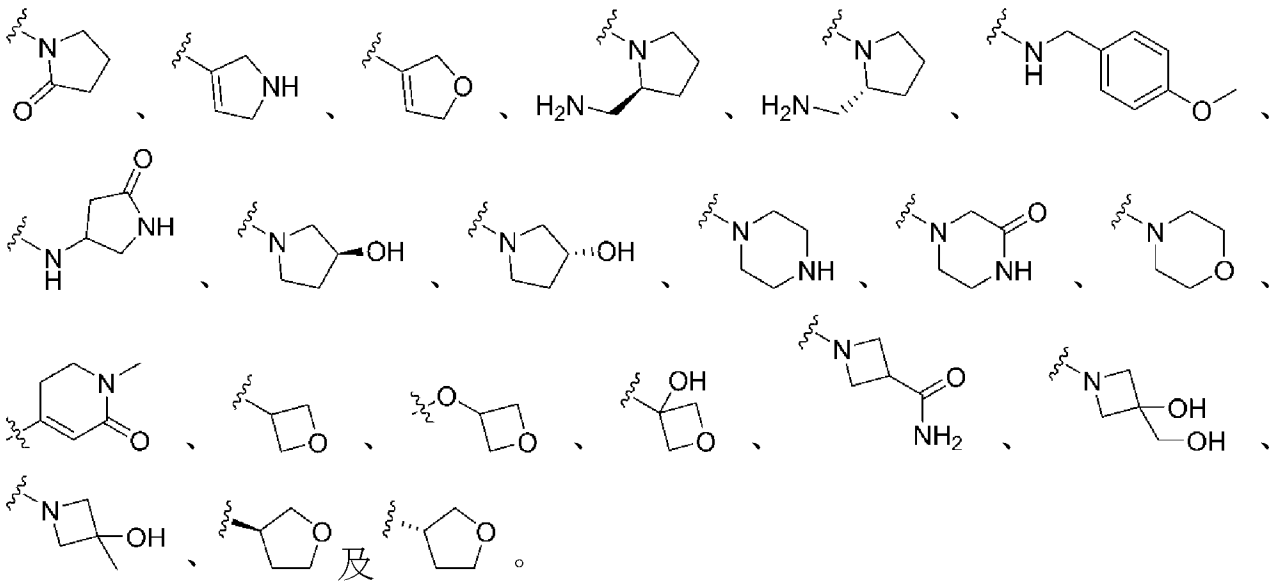
$(C=O)N(R_x)_2$、$NR_x(C=O)R_x$及側氧基。

【請求項37】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_2為環烷基、芳基或烷芳基、烷基雜芳基。

【請求項38】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_2係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、I、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、$CH=CH_2$、



【請求項39】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_3為H、D、鹵素、烷基、鹵化烷基、雜芳基或CN。

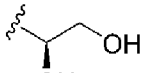
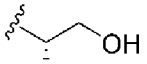
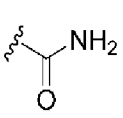
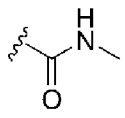
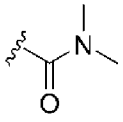
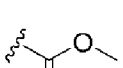
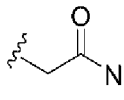
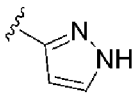
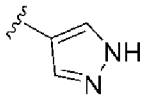
【請求項40】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_3為OR_a、SR_a、NR_aR_b、$(C=O)NR_aR_b$、-C_{1-4}烷基-CN、-C_{1-4}烷基-OR_a、-C_{1-4}烷基-SR_a、-C_{1-4}烷基-NR_aR_b或-C_{1-4}烷基-$CONR_aR_b$。

【請求項41】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_3為烯基、炔基、環烷基、飽和雜環、部分飽和雜環、芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$NR_b(C=O)R_a$、$(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$、-C_{1-4}烷基-$COOR_a$、-C_{1-4}烷基-NR_aCOR_b、O-C_{1-4}烷基-R_a或NR_a-C_{1-4}烷基-R_b。

【請求項42】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_3係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、CH_2CN、$CH=CH_2$、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、、、、、、、、、、及。

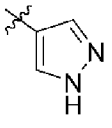
【請求項43】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_4為環烷基、鹵化烷基或鹵化環烷基。

【請求項44】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_4為H、D、鹵素、烷基、CN、CF_3、OR_a、SR_a、$-C_{1-4}$烷基$-OR_a$或NR_aR_b。

【請求項45】

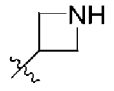
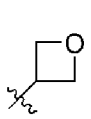
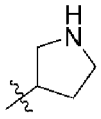
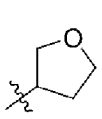
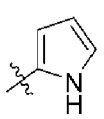
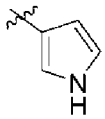
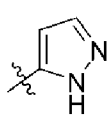
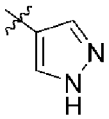
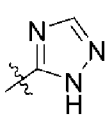
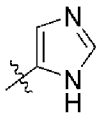
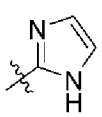
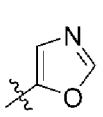
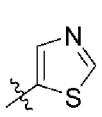
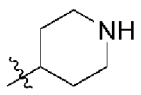
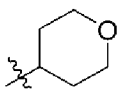
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_4係選自由以下組成之群：H、D、CH_3、CH_2CH_3、OH、F、Cl、Br、OCH_3、CF_3、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、CH_2OH、及。

【請求項46】

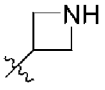
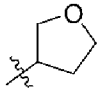
如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合

物、立體異構物或互變異構物，其中R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基或雜芳基。

【請求項47】

如請求項46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、D、Me、Et、Pr、CH_2CH_2OH、苯基或選自由以下組成之群的雜環：、、、、、、、、、、、、、及；其中該雜環在價數准許時視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。

【請求項48】

如請求項47之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_a或R_b在至少一次出現時為H、Me、苯基、或。

【請求項49】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_a及R_b與其所連接之氮原子一起形成視情況經取代之雜環，該雜環包含氮原子及0至3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子。

【請求項50】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_x在各次出現時獨立地為H、烷基或

視情況經烷基、鹵素或OH取代之雜環。

【請求項51】

如請求項50之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_x在各次出現時獨立地為H或烷基。

【請求項52】

如請求項51之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中R_x在各次出現時獨立地為H或Me。

【請求項53】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物，其中該化合物係選自由實例2至實例5及表1至表5中之化合物組成之群。

【請求項54】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【請求項55】

一種如請求項1至53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物或如請求項54之醫藥組合物在製造用於治療有需要之哺乳動物物種的病狀之藥物的用途，其中該病狀係選自由以下組成之群：疼痛、皮膚病症、呼吸道疾病、纖維化疾病、內耳病症、發熱或其他體溫調節障礙、泌尿道或膀胱病症、自體免疫疾病、局部缺血、中樞神經系統(CNS)病症、發炎性病症、胃腸道病症及心血管病症。

【請求項56】

如請求項55之用途，其中該疼痛為急性疼痛、慢性疼痛、複雜區域疼痛症候群、發炎性疼痛、神經痛、手術後疼痛、類風濕性關節炎疼痛、骨關節炎疼痛、背痛、內臟疼痛、癌症疼痛、痛覺(algesia)、神經痛、偏頭痛、神經病變、糖尿病神經病變、坐骨神經痛、HIV相關神經病變、疱疹後神經痛、肌肉纖維疼痛、神經損傷、中風後疼痛或牙痛及牙齒損傷相關疼痛。

【請求項57】

如請求項55之用途，其中該泌尿道或膀胱病症為骨盆過敏、尿失禁、膀胱炎、膀胱不穩定或膀胱出口阻塞。

【請求項58】

如請求項55之用途，其中該皮膚病症為燒傷、牛皮癬、濕疹或搔癢病。

【請求項59】

如請求項55之用途，其中該皮膚病症為異位性皮膚炎或牛皮癬誘發之搔癢。

【請求項60】

如請求項55之用途，其中該呼吸道疾病為發炎性氣道疾病、氣道高反應性、特發性肺病、慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性哮喘、氣管支氣管或隔膜功能障礙、咳嗽或慢性咳嗽。

【請求項61】

如請求項55之用途，其中該局部缺血為CNS低氧症或與流向CNS之血液減少相關之病症。

【請求項62】

如請求項55之用途，其中該自體免疫疾病為類風濕性關節炎或多發性硬化症。

【請求項63】

如請求項55之用途，其中該中樞神經系統病症係與神經退化相關。

【請求項64】

如請求項55之用途，其中該胃腸道病症為發炎性腸病、食道炎、胃食道逆流病症、大腸急躁症、嘔吐或胃十二指腸潰瘍。

【請求項65】

如請求項55之用途，其中該心血管病症為中風、心肌梗塞、動脈粥樣硬化或心臟肥大。

【請求項66】

如請求項55之用途，其中該哺乳動物物種為人類。

【請求項67】

一種如請求項1至53之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構物或互變異構物或如請求項54之醫藥組合物在製造用於抑制有需要之哺乳動物物種中之瞬時受體電位錨蛋白1 (TRPA1)的藥物之用途。

【請求項68】

如請求項67之用途，其中該哺乳動物物種為人類。