202413357

(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 202413357 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112119145 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/444 (2006.01) *A61K31/4545 (2006.01)*
A61P25/04 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P25/08 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/25 美國 63/345,484

(71)申請人：天主教魯汶大學 (比利時) KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (BE)
比利時
美商拜奧海芬治療學有限公司 (法國) BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD. (FR)
美國

(72)發明人：馬尚 阿爾諾 MARCHAND, ARNAUD (FR)；范赫克 吉恩 克里斯托夫 VANHERCK, JEAN-CHRISTOPHE (BE)；賴希 梅蘭妮 REICH, MELANIE (DE)；克魯格 賽巴斯蒂安 KRUGER, SEBASTIAN (DE)；庫克尼 穆罕默德 KOUKNI, MOHAMED (BE)；福茨 托馬斯 VOETS, THOMAS (BE)；弗里恩斯 喬里斯 VRIENS, JORIS (BE)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 227 頁

(54)名稱

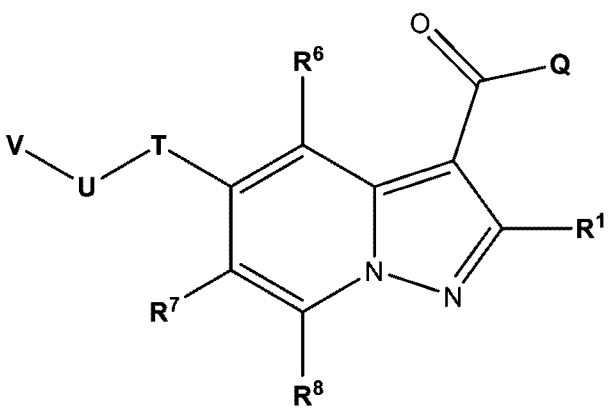
用於治療ＴＲＰＭ３介導之病症的吡唑并〔１，５－ａ〕吡啶衍生物

(57)摘要

本發明係關於適用於預防或治療 TRPM3 介導之病症，更特定而言選自疼痛及發炎性過敏之病症的化合物。本發明亦係關於一種用於預防或治療該等 TRPM3 介導之病症的方法。

The invention relates to compounds that are useful for the prevention or treatment of TRPM3 mediated disorders, more in particular disorders selected from pain and inflammatory hypersensitivity. The invention also relates to a method for the prevention or treatment of said TRPM3 mediated disorders.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於治療TRPM3介導之病症的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

【英文發明名稱】　PYRAZOLO[1,5-a]PYRIDINE DERIVATIVES FOR TREATING TRPM3-MEDIATED DISORDERS

【中文】

本發明係關於適用於預防或治療TRPM3介導之病症，更特定而言選自疼痛及發炎性過敏之病症的化合物。本發明亦係關於一種用於預防或治療該等TRPM3介導之病症的方法。

【英文】

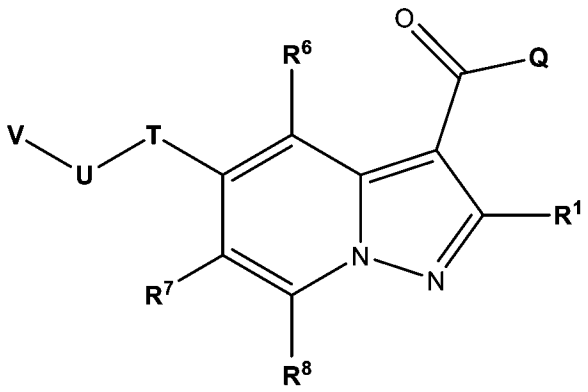
The invention relates to compounds that are useful for the prevention or treatment of TRPM3 mediated disorders, more in particular disorders selected from pain and inflammatory hypersensitivity. The invention also relates to a method for the prevention or treatment of said TRPM3 mediated disorders.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】


O
Q
R6
V
U
T
R1
N
N
R7
R8

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療TRPM3介導之病症的吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

【英文發明名稱】 PYRAZOLO[1,5-a]PYRIDINE DERIVATIVES FOR TREATING TRPM3-MEDIATED DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於預防或治療TRPM3介導之病症，更特定而言選自疼痛、發炎性過敏及癲癇症之病症的化合物。本發明亦係關於一種用於預防或治療該等TRPM3介導之病症的方法。

【先前技術】

【0002】 TRP超家族由具有組裝成均或雜四聚體以形成陽離子可滲透離子通道之六個跨膜域(6TM)的蛋白質組成。名稱TRP來源於果蠅trp (瞬時受體電位)突變，其特徵在於蠅類光受器在對持續光之反應中的瞬時受體電位。在過去15年，已在酵母、蠕蟲、昆蟲、魚及哺乳動物中鑑別出trp相關通道，包括人類中之27種TRP。基於序列同源性，TRP通道可分成七個子族：TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML及TRPN。

【0003】 TRP超家族之成員可能表現於所有哺乳動物器官及細胞類型中，且近年來已在理解其生理學作用方面取得較大進展。某些TRP通道之經調適選擇性使得其能夠在Ca^{2+}、Mg^{2+}及痕量金屬離子之細胞吸收及/或經上皮轉運中起到關鍵作用。此外，TRP通道對寬泛化學及物理刺激陣列之敏感性允許其充當在視覺至味覺及觸覺範圍之過程中涉及之專用生物感測器。詳言之，TRP超家族之若干成員展現極高溫度敏感性。此等所謂的熱TRP (thermoTRP)高度表現於感官神經元及/或皮膚角質細胞中，其中其充當偵測無害及有害(疼痛)溫度之主要

熱感測器。

【0004】 越來越清晰的是，TRP通道功能異常直接涉及各種遺傳及後天疾病之病因。實際上，已將TRP通道基因之功能損失型及功能獲得型突變兩者鑑別為遺傳性疾病(包括短脊柱畸形(brachyolmia)、低鎂血症伴隨繼發性低鈣血症、多囊性腎病、IV型黏脂貯積症及家族性局灶節段性腎小球硬化症)之直接病因。此外，TRP通道功能/功能異常已與廣泛範圍之病理病況，包括慢性疼痛、高血壓、癌症及神經退化病症直接相關。

【0005】 TRPM3 (瞬時受體電位黑素抑素3；Transient receptor potential melastatin 3)代表有前景之藥理學目標。TRPM3表現於背根及三叉神經節之小直徑感覺神經元之較大子集中，且涉及熱感測。神經類固醇硫酸孕烯醇酮為已知TRPM3強效活化劑(Wagner等人, 2008)。神經類固醇硫酸孕烯醇酮在野生型小鼠中但不在基因剔除TRPM3小鼠中引發疼痛。最近亦顯示，消除了TRPM3基因剔除小鼠中的CFA誘發之發炎及發炎性疼痛。因此，TRPM3拮抗劑可用作鎮痛藥以抵消疼痛，諸如發炎性疼痛(Vriens J.等人Neuron, May 2011)。亦已確立TRPM3與癲癇症之間的關係(參見例如Eur J Hum Genet. 2019年10月; 27(10): 1611-1618; Elife 2020 年 5 月 19 日 ;9:e57190. doi: 10.7554/eLife.57190. DOI: 10.7554/eLife.57190;Channels (Austin). 2021; 15(1): 386-397。因此，TRPM3亦為治療癲癇症之潛在目標。

【0006】 已知一些TRPM3拮抗劑，但其均未指向本發明之化合物(Straub I等人Mol Pharmacol, 2013年11月)。舉例而言，已描述一種假定TRPM3阻斷劑-甘草黃素減少大鼠疼痛模型中之機械刺激及冷刺激痛覺過敏(Chen L等人Scientific reports, 2014年7月)。仍對用於預防或治療TRPM3介導之病症，更特定而言治療諸如發炎性疼痛及癲癇症之疼痛的新穎、替代性及/或較佳治療劑存在較大醫學需求。極度需要對某類疼痛具有良好效能、低水準或無副作用(諸如不可能如使

用鴉片類一樣成癮、無毒性)及/或具有良好或較佳藥物動力學或動態特性的治療劑。

【0007】 本發明提供一類新穎化合物，其為TRPM3拮抗劑且可用作TRPM3介導之病症之調節劑。

【發明內容】

【0008】 本發明提供吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物及包含此類吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之醫藥組合物。本發明亦提供吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物，其用作藥物，更特定而言用於預防及/或治療TRPM3介導之病症，尤其用於預防及/或治療疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症；及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症。

【0009】 本發明亦提供吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之用途，其用於製造供預防及/或治療TRPM3介導之病症，尤其用於預防及/或治療疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症；及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症的醫藥組合物或藥物。

【0010】 本發明亦提供一種藉由向有需要之個體投與根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物來預防或治療TRPM3介導之病症之方法。更特定言之，本發明係關於此類用於預防及/或治療疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症；及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症的方法。

【0011】 本發明進一步提供一種用於製備本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的方法。

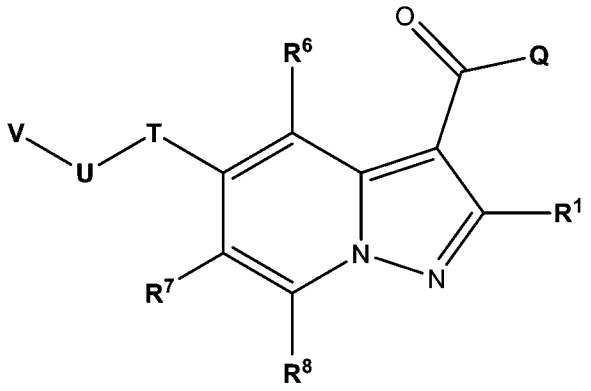
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0012】 將關於特定實施例進一步在一些情況下描述本發明，但本發明不限於此。

【0013】 本發明之第一範疇提供一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(I)

視情況用於治療疼痛或癲癇症或治療疼痛或癲癇症之方法；

其中

R^{1}表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、-OC(=O)**R**^{W}、-N**R**^{W}**R**^{X}、-N**R**^{W}C(=O)**R**^{X}、-S**R**^{W}、-S(=O)**R**^{W}、-S(=O)$_2$**R**^{W}、-C(=O)**R**^{W}、-C(=O)O**R**^{W}或-C(=O)N**R**^{W}**R**^{X}；

Q表示-O**R**^{2}或-N**R**^{3}**R**^{4}；

R^{2}表示-**R**^{Y}；

R^{3}表示-OH或-**R**^{Y}；

R^{4}表示-**R**^{Y}或-S(=O)$_2$**R**^{Y}；

或**R**^{3}及**R**^{4}一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且**U**表示-C**R**^{5}**R**$^{5'}$-；或**T**表示-C**R**^{5}**R**$^{5'}$-且**U**表示-O-；

R^{5}及**R**$^{5'}$彼此獨立地表示-**R**^{Y}；

R^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、

-OC(=O)$\mathbf{R^W}$、-N$\mathbf{R^W}$$\mathbf{R^X}$、-N$\mathbf{R^W}$C(=O)$\mathbf{R^X}$、-S$\mathbf{R^W}$、-S(=O)$\mathbf{R^W}$、-S(=O)$_2$$\mathbf{R^W}$、-C(=O)$\mathbf{R^W}$、-C(=O)O$\mathbf{R^W}$或-C(=O)N$\mathbf{R^W}$$\mathbf{R^X}$；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6雜烷基；或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y}$$\mathbf{R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2$$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y}$$\mathbf{R^Z}$；

其中

$\mathbf{R^W}$及$\mathbf{R^X}$彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

$\mathbf{R^Y}$及$\mathbf{R^Z}$彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該

3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

或$\mathbf{R^Y}$及$\mathbf{R^Z}$一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個，例如1、2、3、4或更多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$C_{1\text{-}6}$烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_2H、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CFH_2、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-CF_3、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-CF_2H、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-CFH_2、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-NH-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-N($C_{1\text{-}6}$烷基)-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-C(=O)-$C_{1\text{-}6}$烷基、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-$C_{1\text{-}6}$烷基、-C(=O)OH、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-$OC_{1\text{-}6}$烷基、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-$OC_{1\text{-}6}$烷基、-C(=O)O-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH($C_{1\text{-}6}$烷基)、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-NH($C_{1\text{-}6}$烷基)、-C(=O)-N($C_{1\text{-}6}$烷基)$_2$、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-N($C_{1\text{-}6}$烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-$C_{1\text{-}6}$烷基、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-$C_{1\text{-}6}$

烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-O-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷

基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、3員至14員環烷基、-C_{1-6}伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、-C_{1-6}伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、-C(=O)-(3至14員環烷基)、-C(=O)-(3至14員雜環烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14員雜芳基)、-S(=O)$_2$-(3至14員環烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14員雜環烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14員雜芳基)。

【0014】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中

(a-1) **Q**表示-N$\mathbf{R^3R^4}$；$\mathbf{R^1}$表示$\mathbf{R^W}$；且$\mathbf{R^W}$表示-C_1-C_6烷基-，及/或

(a-2) **Q**表示-N$\mathbf{R^3R^4}$；及$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^{5'}}$中的至少一個表示-H；及/或

(a-3) **Q**表示-N$\mathbf{R^3R^4}$；且$\mathbf{R^6}$表示-H；及/或

(a-4) **Q**表示-N$\mathbf{R^3R^4}$；且$\mathbf{R^8}$表示-H；

或

(b-1)

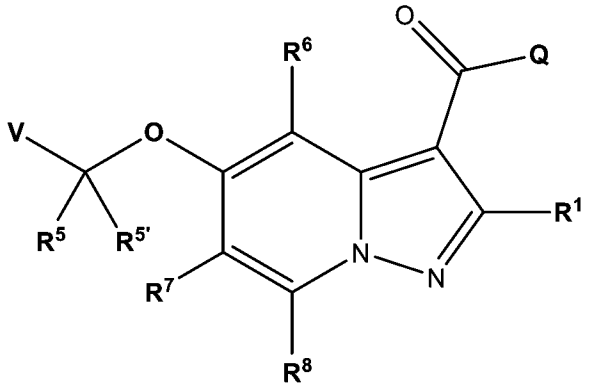
(b-1) Q表示-N$\mathbf{R^3R^4}$；且$\mathbf{R^1}$表示-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、-甲基、-乙基、

-丙基或-環丙基；及/或

(b-2)　Q表示-NR^3R^4；及R^5及$R^{5'}$中的至少一個不表示-H；及/或

(b-3)　Q表示-NR^3R^4；且R^3表示-H。

【0015】　在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的實施例中，**T**表示-O-且**U**表示-C$R^5R^{5'}$-。根據此實施例，根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物為式(II)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(II)。

【0016】　在根據式I之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的另一實施例中，**T**表示-C$R^5R^{5'}$-且**U**表示-O-。

【0017】　在根據式I或II之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一實施例中，R^1為甲基、乙基或其他C_1-C_6烷基。在另一較佳實施例中，R^1為甲基。

【0018】　在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一個實施例中，**Q**表示-NR^3R^4。

【0019】　在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的實施例中，**Q**表示-OR^2。

【0020】　在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，**V**表示3員至14員飽和或不飽和環烷基；3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；5員至14員芳基；C_1-C_6烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、

-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-$S(=O)_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

【0021】 在一些實施例中，**V**定義內之5員至14員雜芳基選自以下：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、啐啉、二苯并呋喃、呋喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗪啶、噁二唑、噁唑、羥吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-$S(=O)_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

【0022】 較佳地，**V**定義內之5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、三唑、吡啶、異喹啉、苯并噻唑、嗒啉、嘧啶、咪唑并吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-$S(=O)_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

【0023】 較佳地，**V**定義內之5員至14員雜芳基係選自由以下組成之群：呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、苯硫-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、異噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-噻唑-3-基、1,2,3-噻唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異喹啉-1-基、異喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、嗒啉-3-基、嘧啶-5-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、

-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0024】 在一些實施例中，**V**定義內之5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：吡唑-3-基、吡唑-4-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0025】 在一實施例中，在**V**定義內之飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0026】 在一實施例中，在**V**定義內之5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0027】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的其他實施例中，**V**表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、

-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0028】 在一些實施例中，**V**定義內之該3員至14員雜環烷基係選自氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吥、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻烊(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌咁、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、喔啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫烊(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡巾、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咁；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0029】 在一些實施例中，**V**定義內之該3員至14員雜環烷基係噁烷(oxan)、噁烷(oxan)-4-基、氧雜環丁烷或氧雜環丁-3-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【0030】 在本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的另一較佳實施例中，**V**表示飽和或不飽和C_1-C_6烷基或C_1-C_6雜烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、

-SR^Y、-$S(=O)R^Y$、-$S(=O)_2R^Y$、-$C(=O)R^Y$、-$C(=O)OR^Y$或-$C(=O)NR^YR^Z$。

【0031】 在本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C(=O)OH、-NH_2、-NO_2、-OH、=O、-SF_5；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)O-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NHC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

【0032】 在一些實施例中，**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2或-$N(CH_3)_2$；

飽和或不飽和-C_1-C_6烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C_{1-6}-雜烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

飽和或不飽和-OC_{1-6}烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-O(C=O)C_{1-6}烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C(=O)OC_{1-6}烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

選自由以下組成之群的3員至14員環烷基：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

該3員至14員雜環烷基選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮卑、二噚烷、二氧雜環戊烷、二噻吪(dithiane)、二噻唎(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、

異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啡、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、喔啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吡(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咘、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啡；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2。

【0033】 在一些實施例中，**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、甲基、乙基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC_{1-6}烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-氮雜環丁烷、-C_{1-6}伸烷基-O-四氫哌喃或經-C_{1-6}烷基取代的-哌啡。

【0034】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，**V**為

(i)未經取代的；

(ii)經單取代的；

(iii) 經二取代的；

(iv)經三取代的；或

(v)經四取代的。

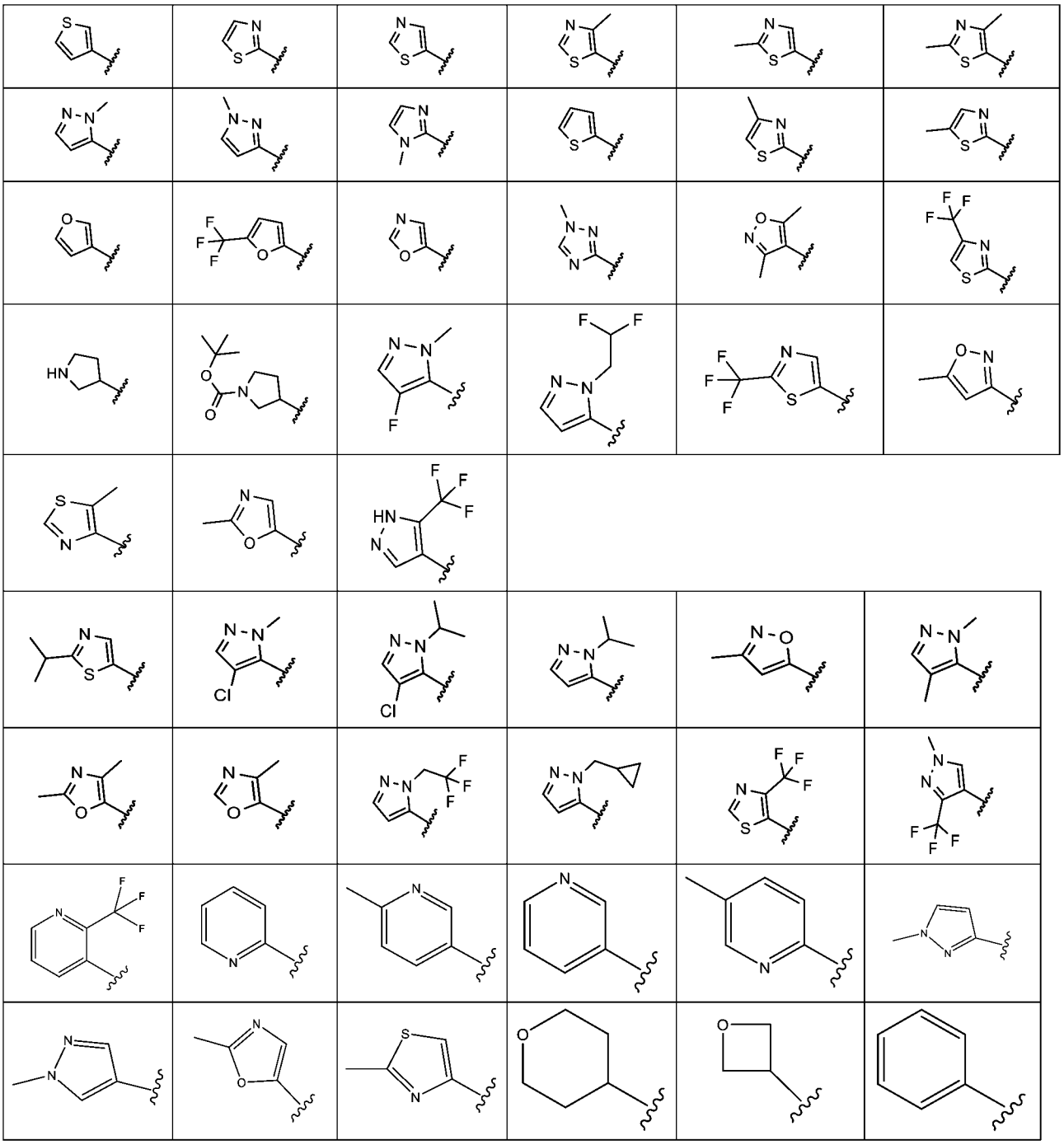
【0035】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，**V**為

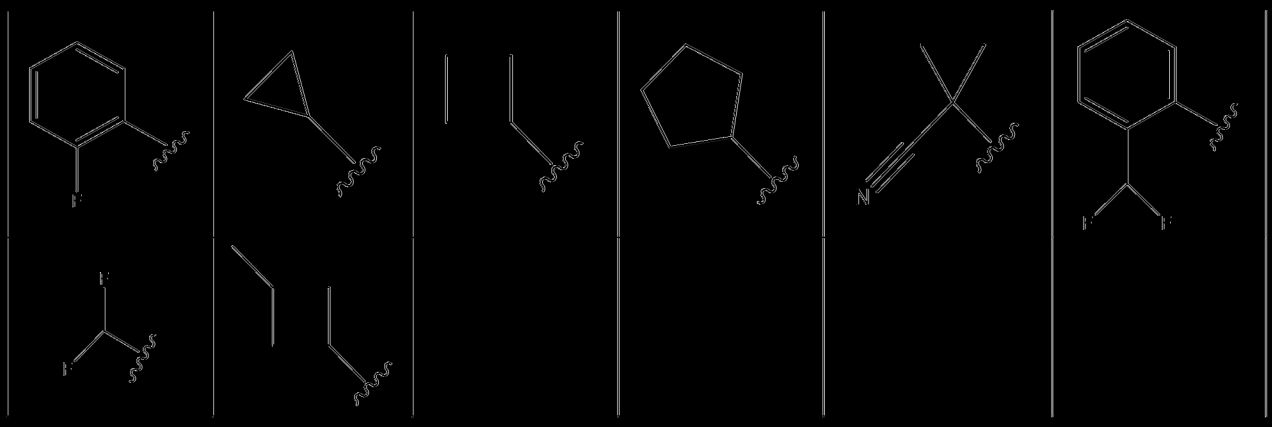
(i)未經取代的；

(ii)經單取代的；或

(iii) 經二取代。

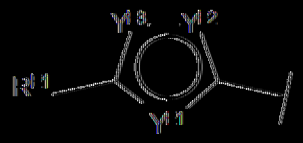
【0036】 在一些實施例中，**V**表示飽和或不飽和3員至14員雜環烷基(較佳3-5員雜環烷基)；5員至14員雜芳基(較佳5-6員雜芳基)；飽和或不飽和3員至14員環烷基；5員至14員芳基；或C_1-C_6烷基；在各情況下未經取代、經單取代或多取代；較佳選自由以下組成之群的殘基：





[0037] 在一實施例中，V表示未經取代、經甲取代或多取代之「氧雜環」烷基；較佳地。

[0038] 在一典型實施例中，V表示根據通式(E)之殘基



(E)

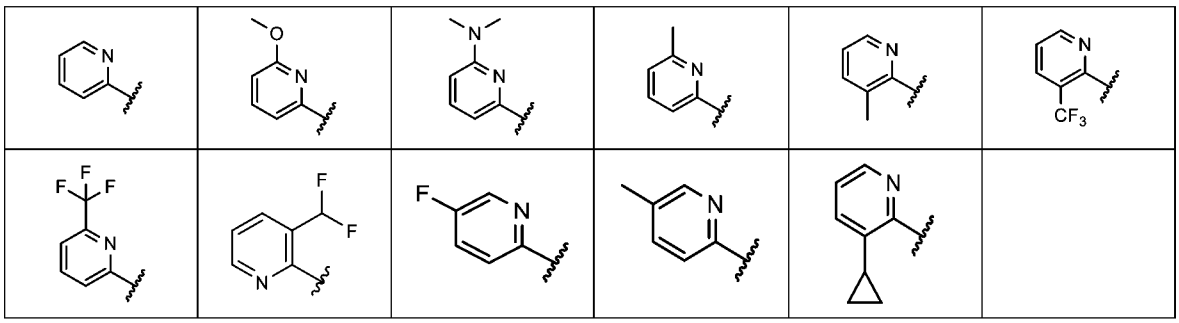
其中

Y^{E1}表示N、NR^{E2}、S、O或CR^{E3}；Y^{E2}表示N、NR^{E3}、S、O或CR^{E4}；且Y^{E3}表示N、NR^{E4}、S、O或CR^{E5}；其限制條件為Y^{E1}、Y^{E2}及Y^{E3}中之至少一者分別不為CR^{E3}、CR^{E4}及CR^{E5}。在另一較佳實施例中，V表示根據通式(E)之殘基

其中YE1表示N、NRE2、S或CRE3；YE2表示N、NRE3、S或CRE4；且YE3表示N、NRE4、S或CRE5；其限制條件為YE1、YE2及YE3中之至少一者分別不為CRE3、CRE4及CRE5。

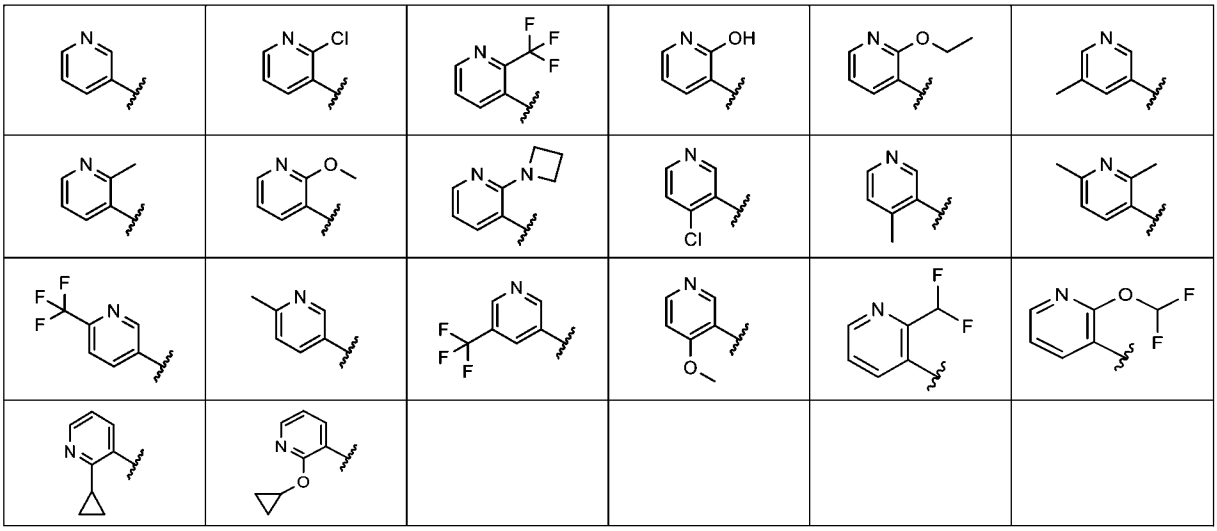
R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}及R^{E4}彼此獨立地表示H、CH_3、CH_2環丙基、CH_2CF_3、CH_2CHF_2或CF_3；更特定言之，R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}及R^{E4}彼此獨立地表示H、CH_3或CF_3；較佳其限制條件為R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}及R^{E4}中之僅一者表示不為H之殘基。

[0039] 在一典型實施例中，V表示未經取代、經甲取代或多取代之2-吡啶。在一典型實施例中，V表示選自由以下組成之群的殘基：



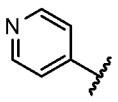
【0040】 在一些實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之3-吡啶。

在較佳實施例中，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：



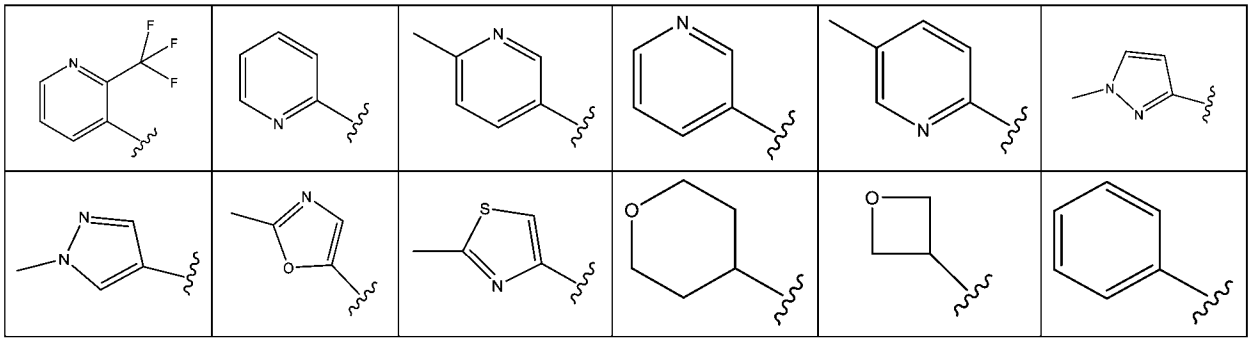
【0041】 在一些實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之4-吡啶。

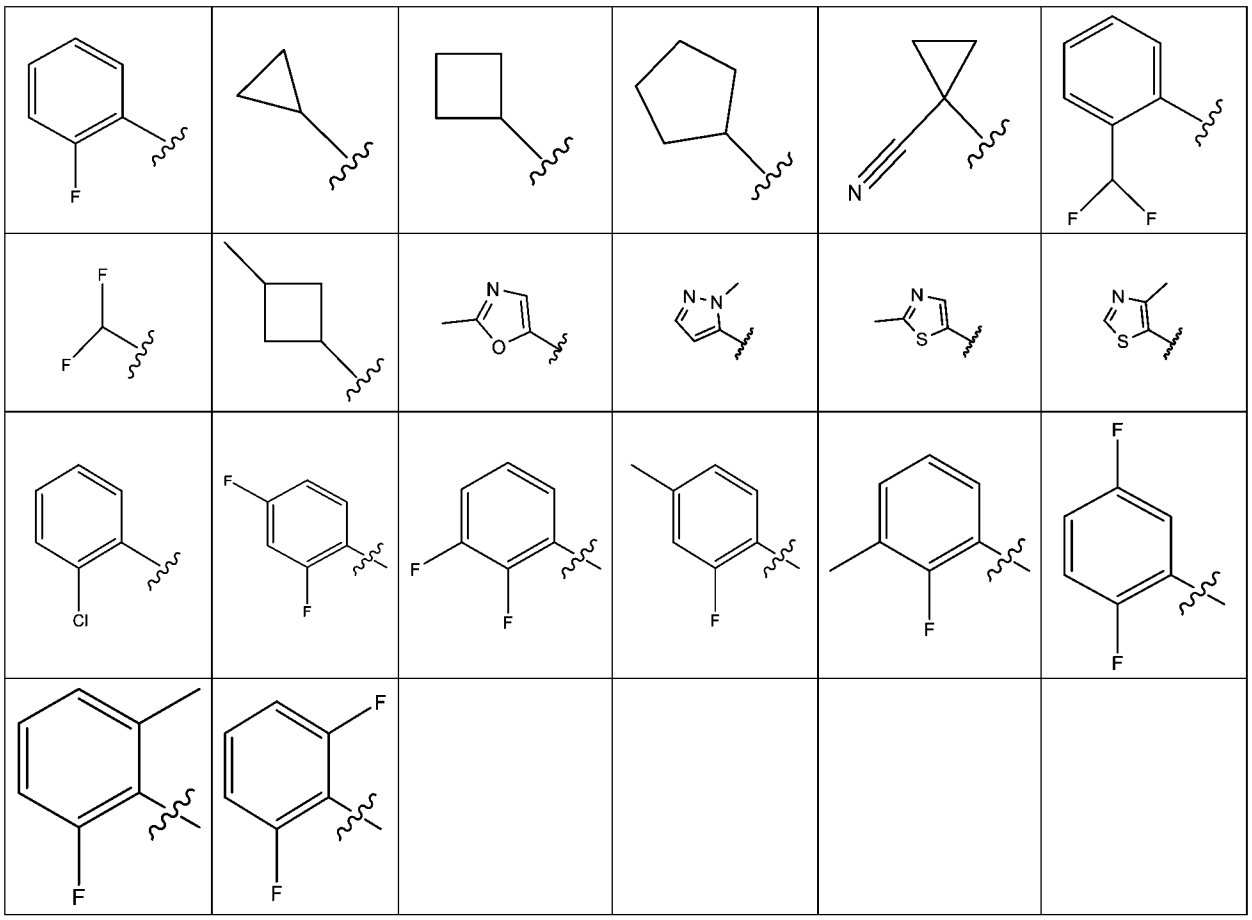
在較佳實施例中，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：



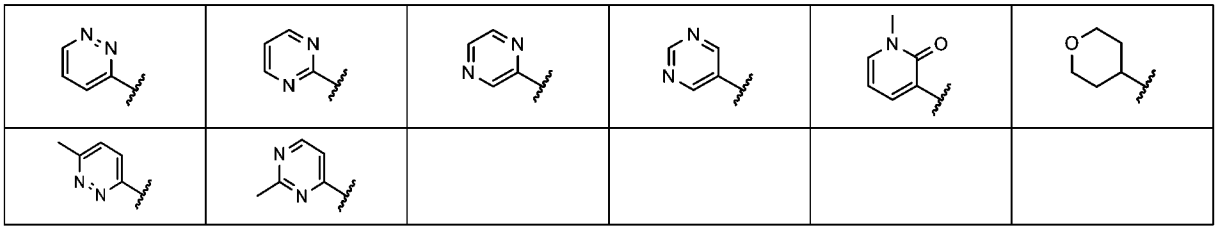
。

【0042】 在一些實施例中，視情況其中**U** - CH_2，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：

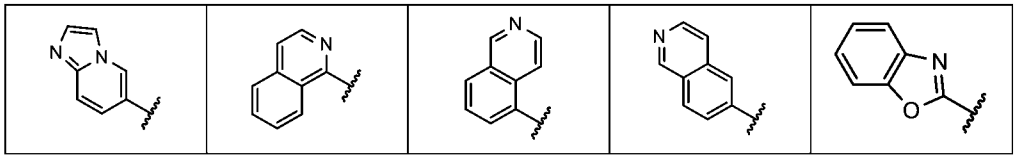




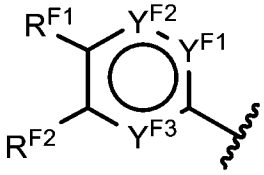
【0043】 在替代性實施例中，**V**表示選自由以下組成之群的殘基：



【0044】 在一些實施例中，**V**表示未經取代、經單取代或多取代之雙環雜芳基，較佳選自由以下組成之群：



【0045】 在一些實施例中，**V**表示根據通式(F')之殘基



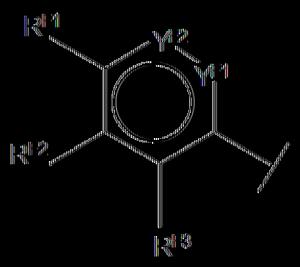
(F')

其中

Y^{F1}表示N或CR^{F4}；且Y^{F2}表示N或CR^{F5}；且Y^{F3}表示N或CR^{F3}；其限制條件為Y^{F1}及Y^{F2}中之至少一者分別不為CR^{F4}及CR^{F5}；

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}彼此獨立地表示H、CH_3、CF_3、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、Cl或氫以外之取代基；較佳其限制條件為R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}中之值一者表示不為H之殘基。

在另一較佳實施例中，V表示根據通式(F)之殘基



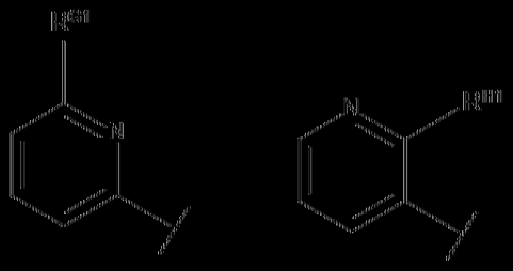
(F)

其中

Y^{F1}表示N或CR^{F4}；且Y^{F2}表示N或CR^{F5}；其限制條件為Y^{F1}及Y^{F2}中之至少一者分別不為CR^{F4}及CR^{F5}；

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}彼此獨立地表示H、CH_3、CF_3、OH、OCH_3、OCH_2CH_3、Cl或氫以外之取代基；較佳其限制條件為R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、R^{F4}及R^{F5}中之值一者表示不為H之殘基。

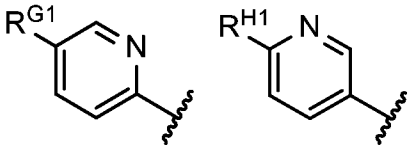
[0046] 在一典型實施例中，V表示根據通式(G)或(H)之殘基



(G) (H)

其中$\mathbf{R^{G1}}$及$\mathbf{R^{H1}}$係選自由以下組成之群：-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl、氮雜環丁基、-環丙基、-O-環丙基及-CHF_2；或其中$\mathbf{R^{G1}}$及$\mathbf{R^{H1}}$係選自由以下組成之群：-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl及氮雜環丁基。

在其他較佳實施例中，**V**表示根據通式(G')或(H')之殘基



(G')　　(H')

其中$\mathbf{R^{G1}}$及$\mathbf{R^{H1}}$係選自由以下組成之群：-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl、氮雜環丁基、-環丙基、-O-環丙基及-CHF_2；或其中$\mathbf{R^{G1}}$及$\mathbf{R^{H1}}$係選自由以下組成之群：-H、-CH_3、-CF_3、-OH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-Cl及氮雜環丁基；

【0047】　在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的實施例中，$\mathbf{R^1}$表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)NHC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該

3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

【0048】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)OC_{1-6}烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、未經取代之-環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

【0049】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$表示-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-環戊基(未經取代)或-環丙基。較佳地，$\mathbf{R^1}$表示-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-環戊基或未經取代。在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$表示-CH_3。

【0050】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$表示-CH_2F、-CHF_2、-CH_3或-環丙基。較佳地，$\mathbf{R^1}$表示-CH_2F、-CHF_2或-CH_3。在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$表示-C(=O)NH_2或-CHF_2。

【0051】 在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3、-C_{1-3}-伸烷基-CF_2H、-C_{1-3}-伸烷基-CFH_2或-環丙基；較佳地，$\mathbf{R^1}$表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3、-C_{1-3}-伸烷基-CF_2H或-C_{1-3}-伸烷基-CFH_2；例如-CH_3。

【0052】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^2}$表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

【0053】 在一些實施例中，**R^2**表示-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3。

【0054】 在一些實施例中，**R^2**表示-H或-C_{1-6}烷基。

【0055】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的實施例中，**R^3**表示

-H；

-OH；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基。

【0056】 在一些實施例中，**R^3**表示-H、-OH、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3。

【0057】 在一些實施例中，**R^3**表示-H、-OH或飽和、未經取代或經-OH單取代之-C_{1-6}烷基。較佳地，**R^3**表示-H。

【0058】 在一些實施例中，**R^3**表示-H且**R^4**表示除-H外之殘基。

【0059】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的實施例中，**R⁴**表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

【0060】 在一些實施例中，**R⁴**表示

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基：-F、-Cl、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$伸烷基-$CF_3$、-OH、=O、-O$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$伸烷基-OH、-$C_{1-6}$伸烷基-O-$C_{1-6}$烷基、-$NH_2$、-NH$C_{1-6}$烷基、-N($C_{1-6}$烷基)$_2$、-NHC(=O)O-$C_{1-6}$烷基、-N($C_{1-6}$烷基)C(=O)O-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$伸烷基-NHC(=O)O-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$伸烷基-$NH_2$、-$C_{1-6}$伸烷基-NH-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$伸烷基

-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-苯基、-$C_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和-S(=O)$_2$(3員至14員環烷基)，其中該3員至14員環烷基選自由環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基組成之群，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-苯基、-$C_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C_{1-6}烷基：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-苯基、-$C_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，在各情況下為飽和或不飽和的，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$烷基、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員雜環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮卄、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吩(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌咿、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、哽啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吩(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咘、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咿；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、

=O、-OC$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-OH、-C$_{1-6}$伸烷基-O-C$_{1-6}$烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)C(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-NH-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-NH-C$_{1-6}$伸烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$伸烷基-CF$_3$、-C(=O)NH$_2$、-C(=O)NH(C$_{1-6}$烷基)、-C(=O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$烷基、-苯基、-C$_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-苯基：-F、-Cl、-CN、-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-CF$_3$、-OH、=O、-OC$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-OH、-C$_{1-6}$伸烷基-O-C$_{1-6}$烷基、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)C(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-NHC(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-NH$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-NH-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-NH-C$_{1-6}$伸烷基-CF$_3$、-C(=O)-C$_{1-6}$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C$_{1-6}$烷基、-C(=O)O-C$_{1-6}$伸烷基-CF$_3$、-C(=O)NH$_2$、-C(=O)NH(C$_{1-6}$烷基)、-C(=O)N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-S(=O)$_2$C$_{1-6}$烷基、-苯基、-C$_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

5員至14員雜芳基或-C$_{1-6}$伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C$_{1-6}$伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之群：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、啶啉、二苯并呋喃、呋喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗪啶、噁二唑、噁唑、羥吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼

此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)$C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基。

【0061】 在一些實施例中，$\mathbf{R^4}$表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基；

飽和、未經取代之-$S(=O)_2$(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代之-C_{1-6}烷基：-OH、=O、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}烷基、-C(=O)-$N(C_{1-3}$烷基$)_2$、未經取代之-苯基；

3員至14員環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基為飽和的、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代：-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-OH、-OC_{1-6}烷基、-NH_2、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基；

3員至14員雜環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-

未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、1,4-氧氮雜環庚烷、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷、二氮吽、四氫呋喃、四氫哌喃、氧雜環丁烷、味啉、哌吽、六氫環戊[c]吡咯、八氫環戊[c]吡咯、八氫吡咯并[1,2-a]吡吽、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、喔啶、六氫-1H-吡呻、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、1,1-二氧硫吡(dioxothia)環己烷，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3,-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-S(=O)$_2C_{1-6}$烷基、氧雜環丁烷基、嘧啶基、-C_{1-6}伸烷基-苯基；

未經取代之-苯基；

5員至14員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之群：吡啶、嗒吽、吡吽、吡唑、異噁唑、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶，其在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由-C_{1-6}烷基、-OH組成之群的取代基單取代或二取代。

【0062】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的實施例中，**R^3**及**R^4**一起形成飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代之含有1或2個選自N、O及S之雜原子的5員或6員雜環。

【0063】 在一些實施例中，**R^3**及**R^4**一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啶、哌啶、味啉及哌吽，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-C_{1-6}烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、

-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、未經取代之-吡啶基及未經取代或經-C_{1-6}烷基單取代之1,2,4-噁二唑。在一實施例中，**R^3**及**R^4**不一起形成未經取代、經單取代或多取代之味啉。

【0064】 在一些實施例中，**R^3**及**R^4**一起形成

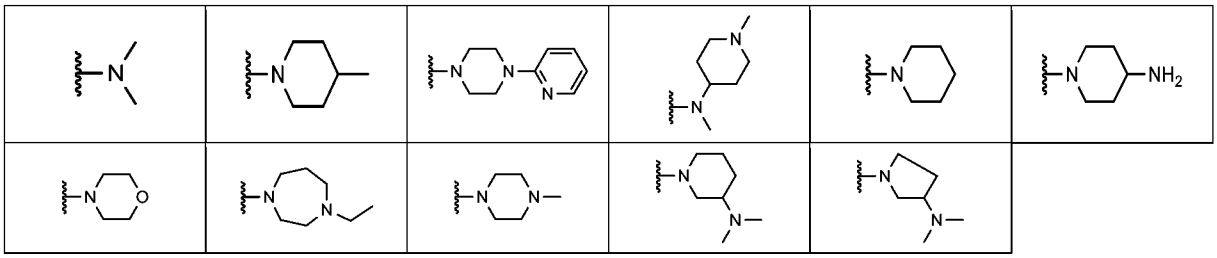
未經取代或經-$N(CH_3)_2$單取代之吡咯啶環；

未經取代或經選自由以下組成之群的取代基單取代之哌啶環：-C_{1-6}烷基、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基及未經取代或經-C_{1-6}烷基單取代之1,2,4-噁二唑；

未經取代之味啉環；或

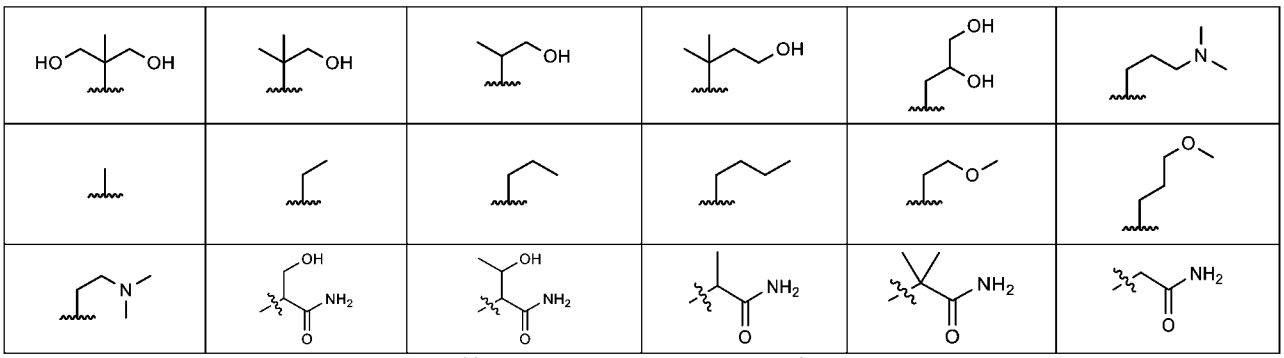
未經取代或經選自由-C_{1-6}烷基及未經取代之-吡啶基組成之群的取代基N取代之哌啡環。

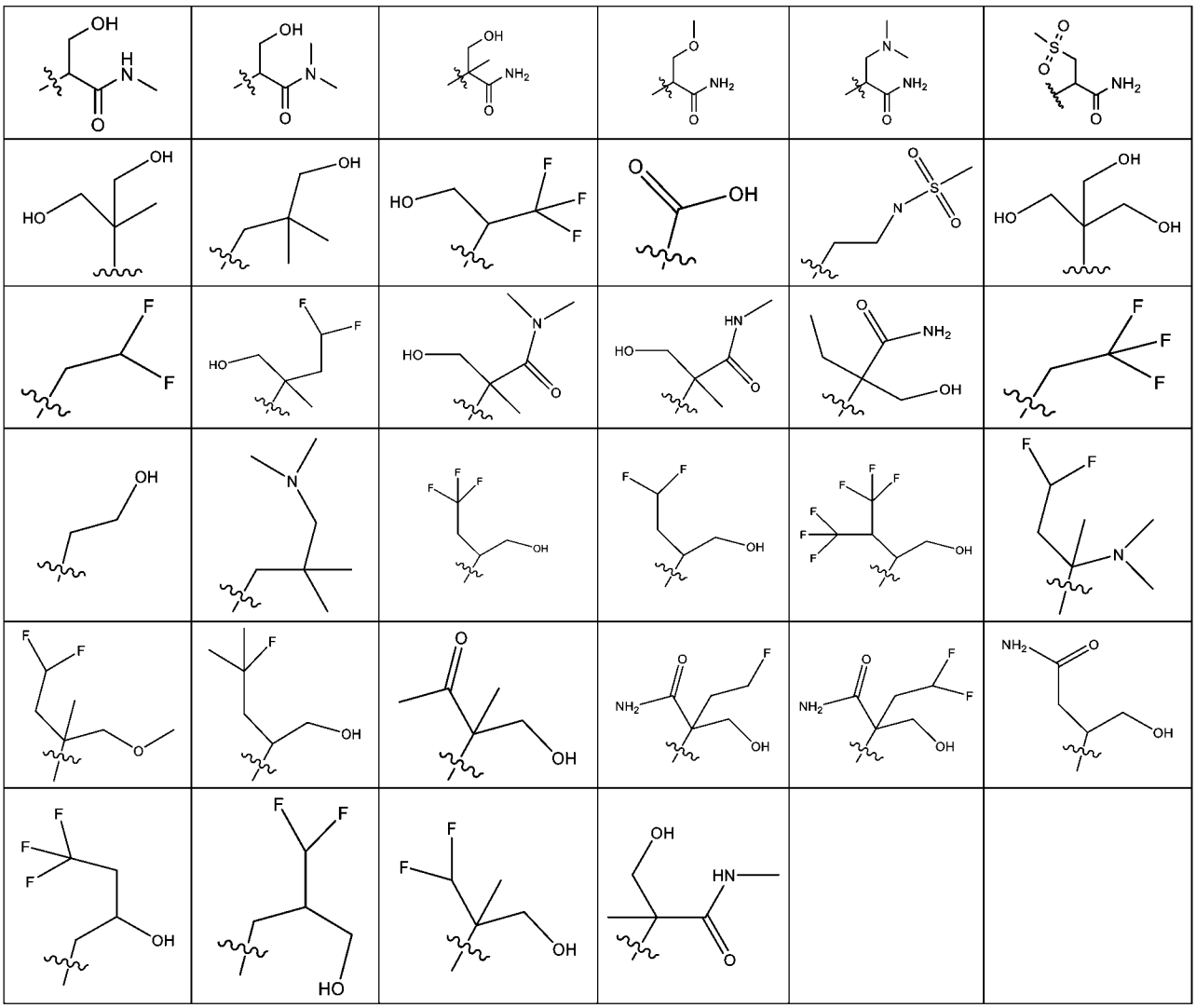
【0065】 在一些實施例中，**R^3**及**R^4**皆不表示-H。在一些實施例中，**R^3**及**R^4**與其所連接之氮原子一起形成選自由以下組成之群的殘基：



【0066】 在其他實施例中，**R^3**表示-H且**R^4**不表示-H。

【0067】 在一些實施例中，**R^3**表示-H且**R^4**表示-C_1-C_6烷基，其為飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代的。在一些實施例中，**R^3**表示-H且**R^4**表示選自由以下組成之群的殘基：



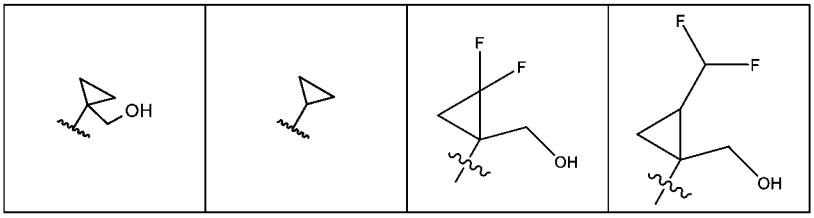


【0068】 在其他實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示殘基-C**R'R''**-$(CH_2)_m$-OH，其中**m**為1至6，較佳1至3之整數；且其中**R'**及**R''**彼此獨立地表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3、-C_{1-3}-伸烷基-CF_2H、-C_{1-3}-伸烷基-CFH_2、-C_{1-3}-伸烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C(=O)-NH_2或C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基；較佳-H、-CH_3、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C(=O)-NH_2或C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基。在一實施例中，至少**R'**或**R''**不表示-H。在替代性實施例中，**R'**與**R''**均不表示-H。

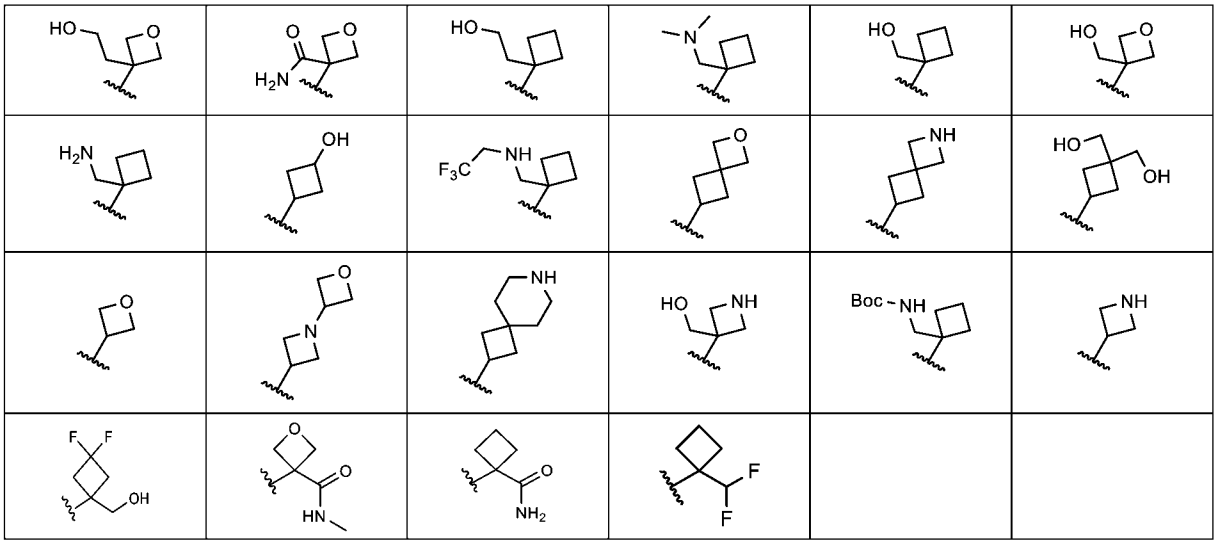
【0069】 在其他實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基。

【0070】 在其他實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示飽和或不飽和、未經取代、

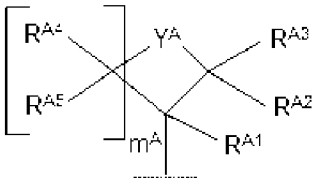
經單取代或多取代之3員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員雜環烷基。在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示選自由以下組成之群的殘基：



【0071】 在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之4員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4員雜環烷基)。在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示選自由以下組成之群的殘基：



【0072】 在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示根據通式(A)之殘基，



(A)

其中

m^{A}為0或1；

Y^{A}係選自-O-、-N**R**^{A6}-及-C**R**^{A7}**R**^{A8}-；且

$\mathbf{R^{A1}}$、$\mathbf{R^{A2}}$、$\mathbf{R^{A3}}$、$\mathbf{R^{A4}}$、$\mathbf{R^{A5}}$、$\mathbf{R^{A6}}$、$\mathbf{R^{A7}}$及$\mathbf{R^{A8}}$彼此獨立地表示-H、F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-NH_2、-C_{1-3}-伸烷基-NH(C_{1-3}-烷基)、-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-伸烷基-NH(C_{1-3}-伸烷基-CF_3)、-C_{1-3}-伸烷基-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-伸烷基-NH-C(=O)OC_{1-4}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-3-氧雜環丁烷基或-CHF_2；較佳$\mathbf{R^{A1}}$、$\mathbf{R^{A2}}$、$\mathbf{R^{A3}}$、$\mathbf{R^{A4}}$、$\mathbf{R^{A5}}$、$\mathbf{R^{A6}}$、$\mathbf{R^{A7}}$及$\mathbf{R^{A8}}$彼此獨立地表示-H、F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-NH_2、-C_{1-3}-伸烷基-NH(C_{1-3}-烷基)、-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C_{1-3}-伸烷基-NH(C_{1-3}-伸烷基-CF_3)、-C_{1-3}-伸烷基-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-伸烷基-NH-C(=O)OC_{1-4}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)-NH-C_{1-3}-烷基、-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-3-氧雜環丁烷基；或$\mathbf{R^{A7}}$及$\mathbf{R^{A8}}$與其所連接之碳原子一起形成環且表示-CH_2OCH_2-、-$CH_2OCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-、-CH_2NHCH_2-、-$CH_2NHCH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-。

【0073】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示根據如上文所定義之通式(A)的殘基，其中

$\mathbf{m^A}$為0或1；

$\mathbf{Y^A}$係選自-O-及-C$\mathbf{R^{A7}R^{A8}}$-；且

$\mathbf{R^{A1}}$、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、$\mathbf{R^{A5}}$、R^{A7}及$\mathbf{R^{A8}}$彼此獨立地表示-H、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(=O)NH_2或-CHF_2；較佳$\mathbf{R^{A1}}$、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、$\mathbf{R^{A5}}$、R^{A7}及$\mathbf{R^{A8}}$彼此獨立地表示-H、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-C(=O)NH_2；較佳其限制條件為$\mathbf{R^{A1}}$、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、$\mathbf{R^{A5}}$、R^{A7}及$\mathbf{R^{A8}}$中之僅一者表示不為-H之殘基。

【0074】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示根據如上文所定義之通式(A)的殘基，其中

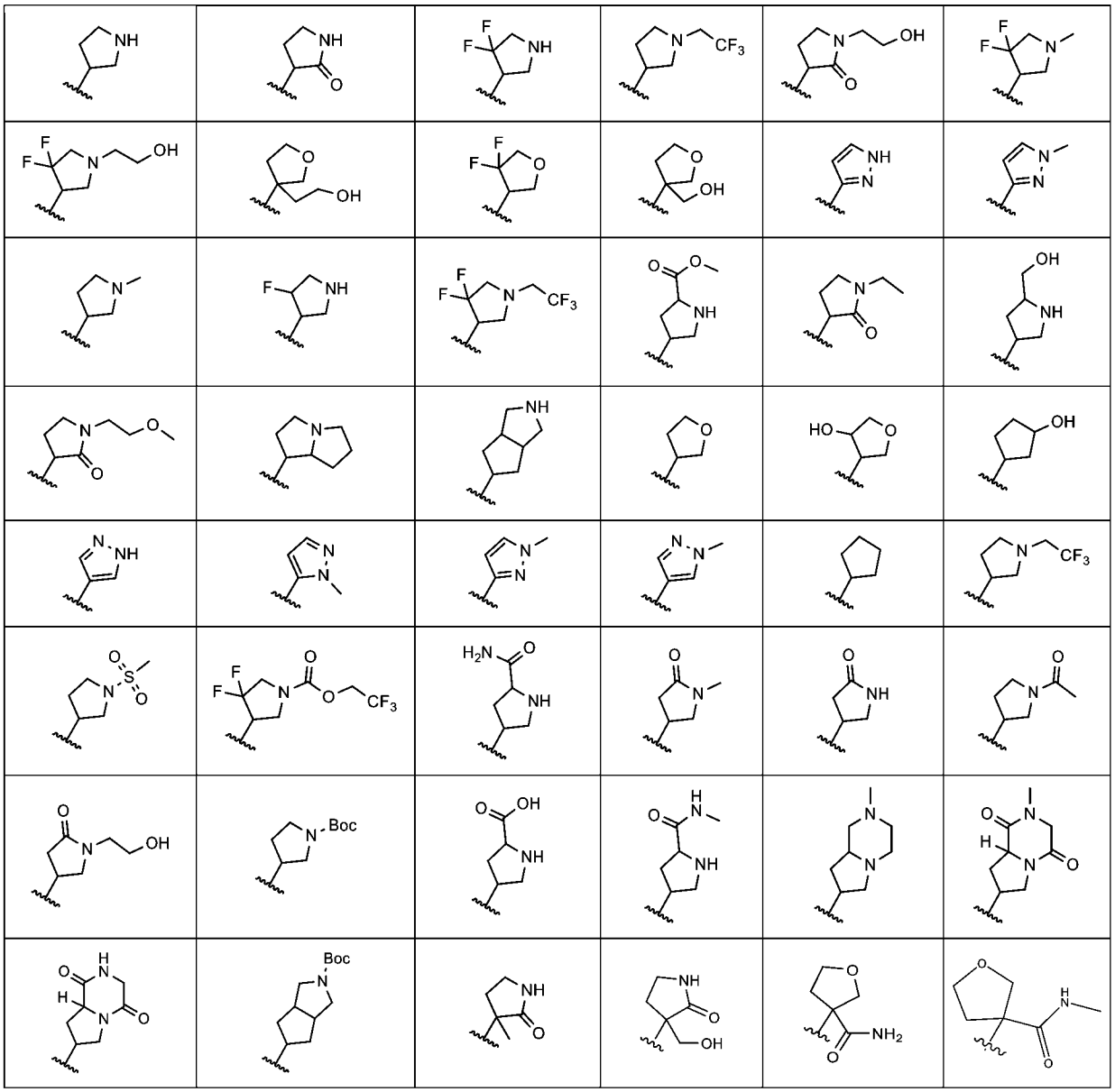
$\mathbf{m^A}$為0或1；

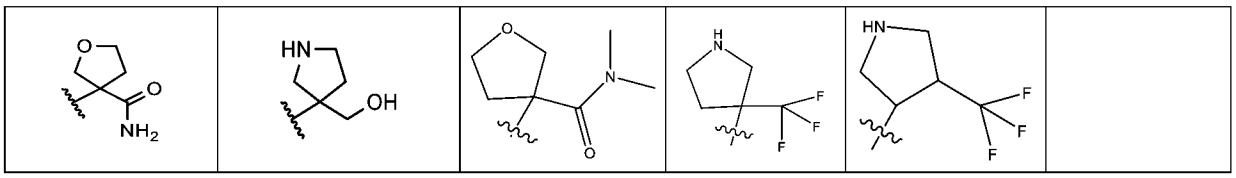
$\mathbf{Y^A}$係選自-O-及-C$\mathbf{R^{A7}R^{A8}}$-；且

$\mathbf{R^{A1}}$表示-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(=O)NH_2或-CHF_2；較佳$\mathbf{R^{A1}}$表示-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$或-C(=O)NH_2；及

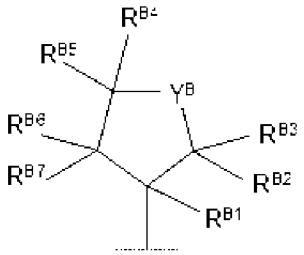
$\mathbf{R^{A2}}$、R^{A3}、R^{A4}、$\mathbf{R^{A5}}$、R^{A7}及$\mathbf{R^{A8}}$表示-H。

【0075】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳5員環烷基)；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳5員雜環烷基)；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5員雜芳基)。在較佳實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示選自由以下組成之群的殘基：





【0076】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示根據通式(B)之殘基，



(B)

其中

$\mathbf{Y^B}$係選自-O-、-N$\mathbf{R^{B8}}$-及-C$\mathbf{R^{B9}R^{B10}}$-；且

$\mathbf{R^{B1}}$、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、$\mathbf{R^{B5}}$、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}及$\mathbf{R^{B10}}$彼此獨立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-O-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3、-C_{1-3}-伸烷基-CO_2H、-C_{1-3}-伸烷基-C(=O)O-C_{1-3}-烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH-C_{1-3}-烷基或-C(=O)N(C_{1-3}-烷基)$_2$；或$\mathbf{R^{B2}}$及$\mathbf{R^{B3}}$一起表示=O；或$\mathbf{R^{B4}}$及$\mathbf{R^{B5}}$一起表示=O。

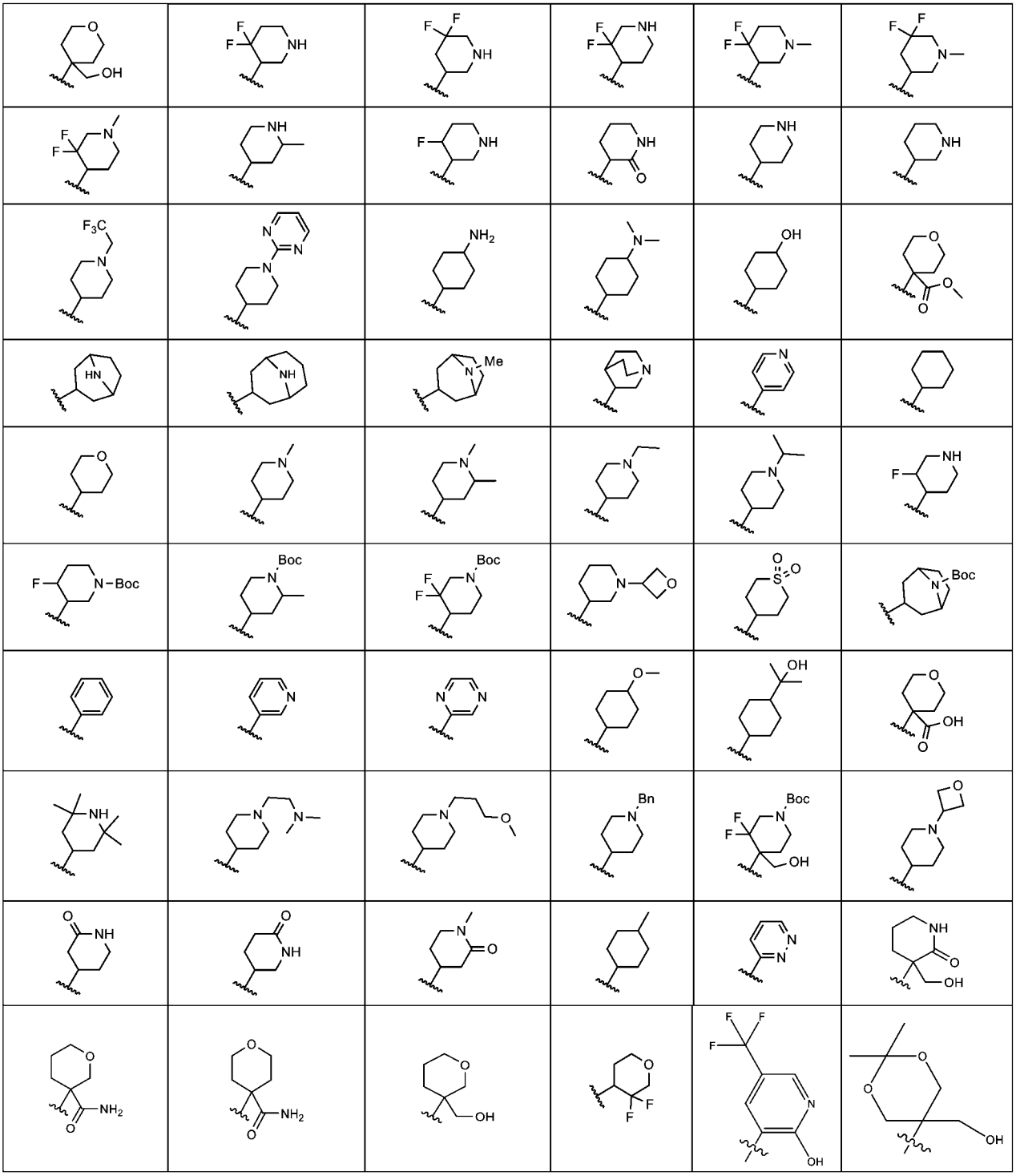
【0077】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示根據如上文所定義之通式(B)的殘基，其中

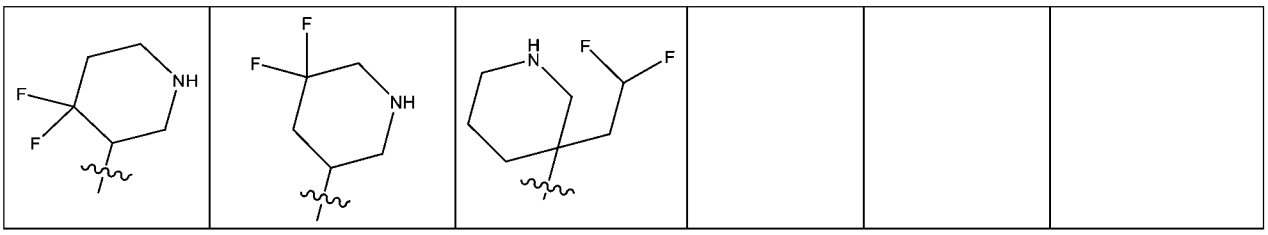
$\mathbf{Y^B}$係選自-O-及-N$\mathbf{R^{B8}}$-；且

$\mathbf{R^{B1}}$、$\mathbf{R^{B2}}$、$\mathbf{R^{B3}}$、$\mathbf{R^{B4}}$、$\mathbf{R^{B5}}$、$\mathbf{R^{B6}}$、$\mathbf{R^{B7}}$、$\mathbf{R^{B8}}$彼此獨立地表示-H、-F、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3或-C(=O)NH_2；或$\mathbf{R^{B2}}$及$\mathbf{R^{B3}}$一起表示=O；或$\mathbf{R^{B4}}$及$\mathbf{R^{B5}}$一起表示=O；較佳其限制條件為$\mathbf{R^{A1}}$、$\mathbf{R^{A2}}$、$\mathbf{R^{A3}}$、$\mathbf{R^{A4}}$、$\mathbf{R^{A5}}$、$\mathbf{R^{A7}}$及$\mathbf{R^{A8}}$中之僅1、2或3者表示不為-H之殘基；較佳其限制條件為$\mathbf{R^{A1}}$、$\mathbf{R^{A2}}$、$\mathbf{R^{A3}}$、$\mathbf{R^{A4}}$、$\mathbf{R^{A5}}$、$\mathbf{R^{A7}}$及$\mathbf{R^{A8}}$中之至少一個表示不為-H之殘基。

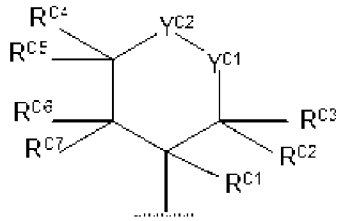
【0078】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示飽和或不飽和、未經取代、

經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳6員環烷基)；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳6員雜環烷基)；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳6員雜芳基)。在較佳實施例中，**R^3**表示-H且**R^4**表示選自由以下組成之群的殘基：





【0079】 在一些實施例中，R^3表示-H且R^4表示根據通式(C)之殘基，



(C)

其中

Y^{C1}選自-O-、-S(=O)$_2$-、-NR^{C8}-及-C$R^{C9}R^{C10}$-及Y^{C2}表示-C$R^{C11}R^{C12}$-；或Y^{C1}表示-C$R^{C9}R^{C10}$-及Y^{C2}選自-O-、-S(=O)$_2$-及-NR^{C8}-；

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}及R^{C12}彼此獨立地表示

-H、-F、-OH、-C(=O)OC$_{1-3}$-烷基、-NH$_2$、-NH(C$_{1-3}$-烷基)、-N(C$_{1-3}$-烷基)$_2$、-C$_{1-3}$-烷基、-C$_{1-3}$-伸烷基-OH、-C$_{1-3}$-伸烷基-、-C(=O)NH$_2$、-C(=O)NH-C$_{1-3}$-烷基或-C(=O)N(C$_{1-3}$-烷基)$_2$或R^{C2}及R^{C3}一起表示=O；或R^{C4}及R^{C5}一起表示=O；或R^{C9}及R^{C10}一起表示=O；或R^{C11}及R^{C12}一起表示=O。

【0080】 在一些實施例中，R^3表示-H且R^4表示根據如上文所定義之通式(C)的殘基，其中

Y^{C1}選自-O-或-NR^{C8}-及Y^{C2}表示-C$R^{C11}R^{C12}$-；或Y^{C1}表示-C$R^{C9}R^{C10}$-及Y^{C2}選自-O-及-NR^{C8}-；

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}及R^{C12}彼此獨立地表示-H、-F、-C$_{1-3}$-烷基、-C$_{1-3}$-伸烷基-OH或-C(=O)NH$_2$；較佳其限制條件為R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}及R^{C12}中之僅1、2

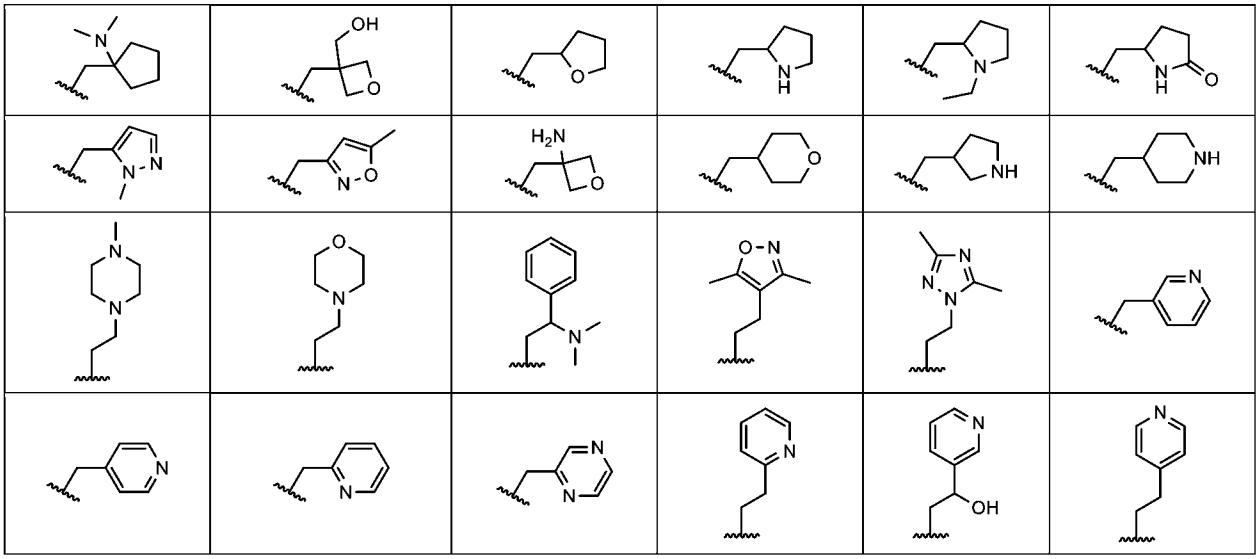
或3者表示不為-H之殘基；較佳其限制條件為$\mathbf{R^{C1}}$、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、$\mathbf{R^{C5}}$、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、$\mathbf{R^{C9}}$、R^{C10}、R^{C11}及$\mathbf{R^{C12}}$中之至少一個表示不為-H之殘基。

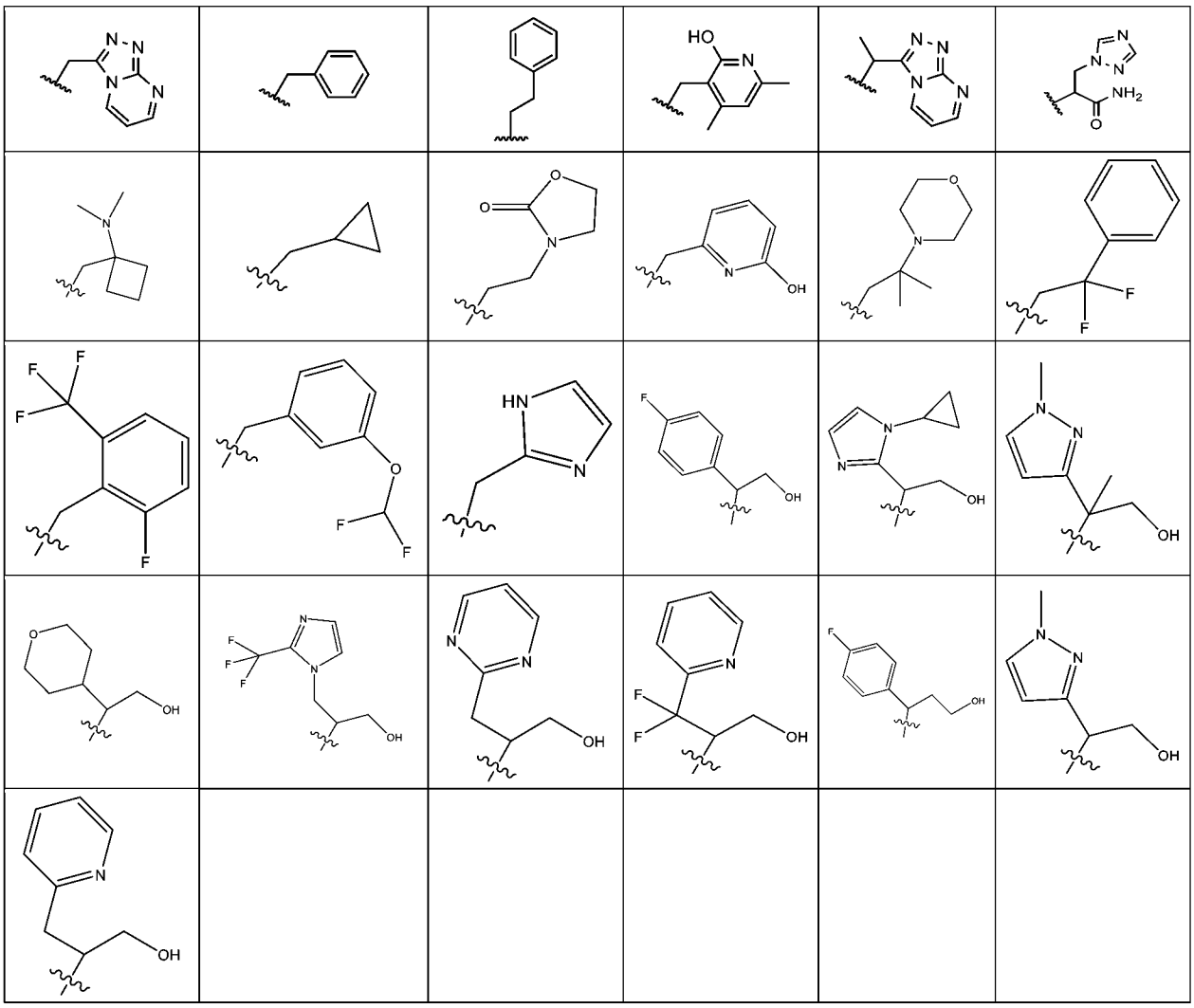
【0081】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之7員環烷基；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之7員雜環烷基。在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示殘基：



。

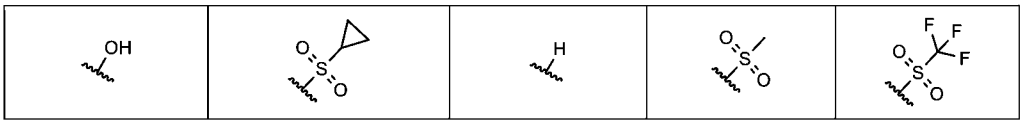
【0082】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳3、4、5或6員環烷基)；其中該3員至14員環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4、5或6員雜環烷基)；其中該3員至14員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；其中該6員至14員芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5或6員雜芳基)；其中該5員至14員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接。在較佳實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示選自由以下組成之群的殘基：





【0083】 在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之5員雜環烷基；其中該5員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員雜芳基；其中該5員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接。

【0084】 在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示選自由以下組成之群的殘基：

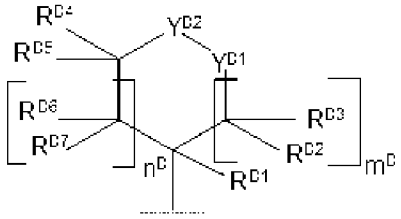


【0085】 在一些實施例中，**R**^{3}表示-H且**R**^{4}表示：

(i)殘基-C**R'R''**-$(CH_2)_m$-OH，其中**m**為1至6，較佳1至3之整數；且其中**R'**及

R''彼此獨立地表示-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3、-C_{1-3}-伸烷基-CF_2H、-C_{1-3}-伸烷基-CFH_2、-C_{1-3}-伸烷基-O-C_{1-3}-烷基或-C_{1-3}-伸烷基-OH；較佳-H、-CH_3或-C_{1-3}-伸烷基-OH。在一實施例中，至少**R'**或**R''**不表示-H。在一實施例中，**R'**與**R''**均不表示-H；或

(ii)根據通式(D)之殘基，



(D)

其中

$\mathbf{m^D}$及$\mathbf{n^D}$彼此獨立地為0、1、2或3；較佳地，其限制條件為$\mathbf{m^D}+\mathbf{n^D}\leq 3$；

$\mathbf{Y^{D1}}$選自-O-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)(=NH)-、-N$\mathbf{R^{D8}}$-及-C$\mathbf{R^{D9}R^{D10}}$-且$\mathbf{Y^{D2}}$表示-C$\mathbf{R^{D11}R^{D12}}$-；或$\mathbf{Y^{D1}}$選自-O-、-S(=O)$_2$-、-N$\mathbf{R^{D8}}$-及-C$\mathbf{R^{D9}R^{D10}}$-且$\mathbf{Y^{D2}}$表示-C$\mathbf{R^{D11}R^{D12}}$-；或$\mathbf{Y^{D1}}$表示-C$\mathbf{R^{D9}R^{D10}}$-且$\mathbf{Y^{D2}}$選自-O-、-S(=O)$_2$-及-N$\mathbf{R^{D8}}$-；

$\mathbf{R^{D1}}$、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、$\mathbf{R^{D5}}$、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、$\mathbf{R^{D9}}$、R^{D10}、R^{D11}及R^{D12}彼此獨立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C(=O)NH_2、-C_{1-3}-伸烷基-C(O)NH_2、-C(=O)O-C_{1-3}-烷基、-NH_2、-C_{1-3}-伸烷基-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-NH(C_{1-3}-伸烷基-CF_3)、-C_{1-3}-伸烷基-OCH_3、-C_{1-3}-烷基、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3或$\mathbf{R^{D2}}$及R^{D3}一起表示=O；或$\mathbf{R^{D4}}$及R^{D5}一起表示=O；或$\mathbf{R^{D9}}$及R^{D10}一起表示=O；或$\mathbf{R^{D11}}$及R^{D12}一起表示=O；

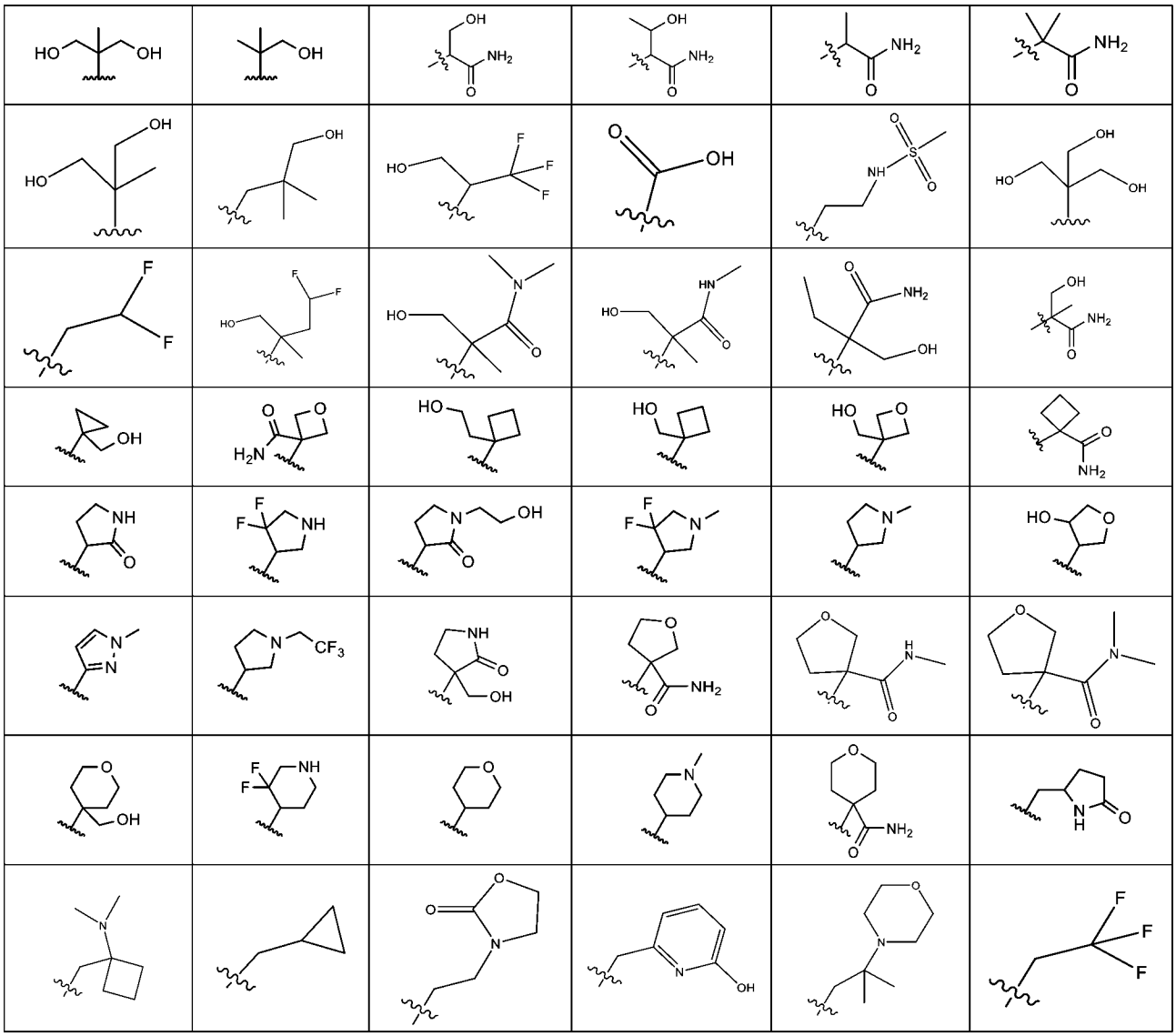
較佳其中

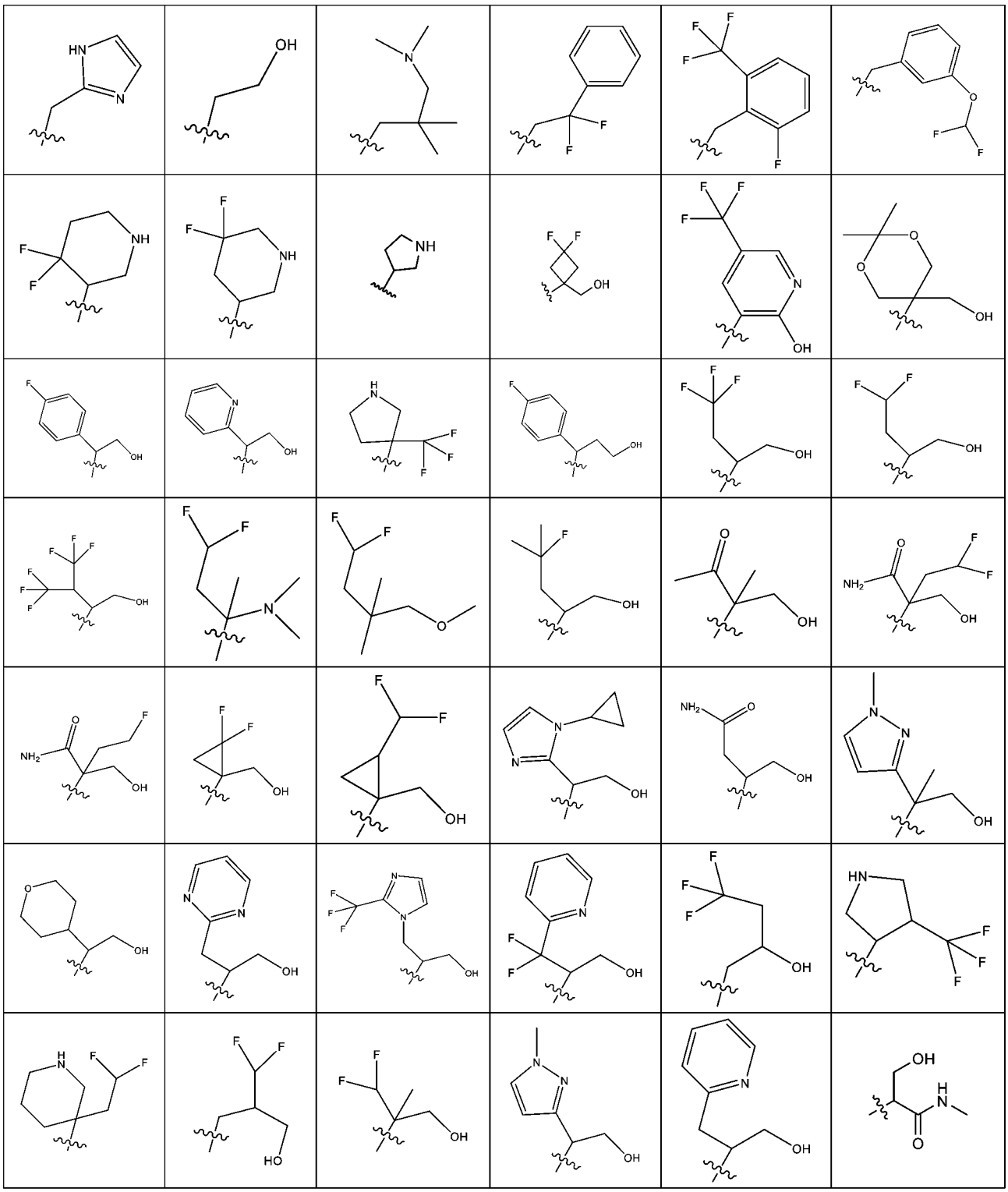
$\mathbf{m^D}$及$\mathbf{n^D}$彼此獨立地為0、1、2或3；較佳地，其限制條件為$\mathbf{m^D}+\mathbf{n^D}\leq 3$；

$\mathbf{Y^{D1}}$選自-O-、-N$\mathbf{R^{D8}}$-及-C$\mathbf{R^{D9}R^{D10}}$-及$\mathbf{Y^{D2}}$表示-C$\mathbf{R^{D11}R^{D12}}$-；或$\mathbf{Y^{D1}}$表示-C$\mathbf{R^{D9}R^{D10}}$-及$\mathbf{Y^{D2}}$選自-O-及-N$\mathbf{R^{D8}}$-；

$\mathbf{R^{D1}}$、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、$\mathbf{R^{D5}}$、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、$\mathbf{R^{D9}}$、R^{D10}、R^{D11}及R^{D12}彼此獨立地表示-H、-F、-OH、-C_{1-3}-伸烷基-OH、-C(=O)NH_2、-CH_2NH_2、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CF_3$、-CH_3或-CH_2CF_3或$\mathbf{R^{D2}}$及R^{D3}一起表示=O；或$\mathbf{R^{D4}}$及R^{D5}一起表示=O；或$\mathbf{R^{D9}}$及R^{D10}一起表示=O；或$\mathbf{R^{D11}}$及R^{D12}一起表示=O；較佳其限制條件為$\mathbf{R^{D1}}$、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、$\mathbf{R^{D5}}$、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、$\mathbf{R^{D9}}$、R^{D10}、R^{D11}及R^{D12}中之僅1、2或3者表示不為-H之殘基；較佳其限制條件為$\mathbf{R^{D1}}$、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、$\mathbf{R^{D5}}$、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、$\mathbf{R^{D9}}$、R^{D10}、R^{D11}及R^{D12}中之至少一個表示不為-H之殘基。

【0086】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$表示-H且$\mathbf{R^4}$表示選自由以下組成之群的殘基：





【0087】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，**R^5**及**R$^{5'}$**彼此獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

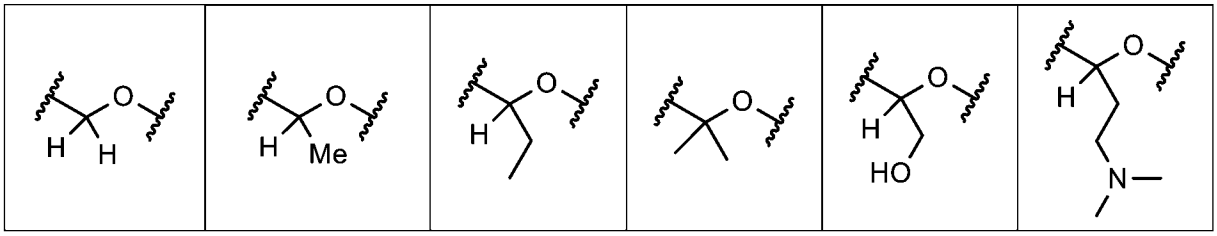
飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

【0088】 在一些實施例中，R^5及$\mathbf{R^{5'}}$彼此獨立地表示-H、-C_1-C_6烷基或-C_1-C_6伸烷基-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

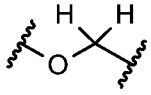
【0089】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^{5'}}$中之至少一個不為-H。

【0090】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^{5'}}$均為-H。

【0091】 在一些實施例中，**T**表示-O-且**U**表示-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-，且所得部分-O-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-表示選自由以下組成之群的殘基：



【0092】 在一些實施例中，T表示-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-且**U**表示-O-，且所得部分-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-O-表示殘基：



。

【0093】 在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$表示-H且$\mathbf{R^{5'}}$表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-C_{1-3}-烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-C_{1-3}-伸烷基-CF_3、-C_{1-3}-伸烷基-CF_2H、-C_{1-3}-伸烷基-CFH_2及-C_{1-3}-伸烷基-OH；較佳-H或C_{1-3}-烷基。

【0094】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$及$\mathbf{R^8}$彼此獨立地表示

-H；

-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NHC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-OC(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}-雜烷基。

【0095】 在一些實施例中，$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$及$\mathbf{R^8}$彼此獨立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、-C_{1-6}烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

-O-C_{1-6}烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-NHC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-N(C_{1-6}烷基)$_2$：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C(=O)OC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-OC(=O)C_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；或

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C_{1-6}-雜烷

基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2F$、SF_5、$-NO_2$、-C(=O)OH、$-NH_2$及$-C(=O)NH_2$。

【0096】 在一些實施例中，$\mathbf{R^6}$、$\mathbf{R^7}$及$\mathbf{R^8}$彼此獨立地表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、C_{1-3}烷基、$-CF_3$、$-CF_2H$及$-CFH_2$；較佳-H或-F。

【0097】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^6}$表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6烷基。

【0098】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^6}$不表示-H。

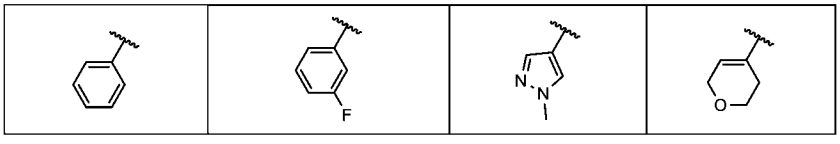
【0099】 在一些實施例中，R^6表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-CN或$-CH_3$；較佳-H、-F、-CN或$-CH_3$。

【0100】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^7}$表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6烷基。

【0101】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^7}$不表示-H。

【0102】 在一些實施例中，尤其當Q表示-N$\mathbf{R^3R^4}$時，$\mathbf{R^7}$表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-CN或CH_3。

【0103】 在一些實施例中，尤其當Q表示-O$\mathbf{R^2}$時，$\mathbf{R^7}$表示選自由以下組成之群的殘基：-H或



【0104】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^8}$表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6烷基。

【0105】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，$\mathbf{R^8}$不表示-H。

【0106】 在一些實施例中，**R⁸**表示選自由以下組成之群的殘基：-H、-F、-Cl、-CN或CH_3；較佳-F。

【0107】 在根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的一些實施例中，

(i) **R⁶**、**R⁷**及**R⁸**各自表示-H；或

(ii) **R⁶**、**R⁷**及**R⁸**中之兩者表示-H且**R⁶**、**R⁷**及**R⁸**中之另一者表示-F、-Cl、-CN或-CH_3；或

(iii) **R⁶**、**R⁷**及**R⁸**中之一者表示-H且**R⁶**、**R⁷**及**R⁸**中之另一者彼此獨立地表示-F、-Cl、-CN或-CH_3。

【0108】 在一些實施例中，化合物係根據通式(I)，其中

- **R¹**表示-CH_3；及/或

- **R⁶**、R⁷及**R⁸**各自表示-H；及/或

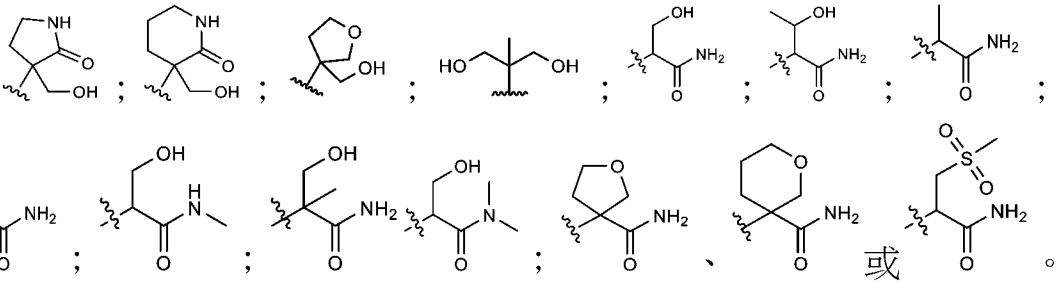
- **T**表示-O-；及/或

- **U**表示-CH_2-；及/或

- **V**表示噻唑基、吡啶基或吡唑基；其中該噻唑基、吡啶基及吡唑基各自彼此獨立地可未經取代、經選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代：-CH_3、-F、-CH_2CHF_2及-CF_3；及/或

- **Q**表示N**R³R⁴**；及/或

- **R³**表示H；及/或

- **R⁴**表示；

【0109】 在本發明之例示性實施例中，吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物選自由以下組成之群：

Cpd 001 -2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺

基)-2-(羥基甲基)丁醯胺；

Cpd 002 - N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 003 - (2S)-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基丙醯胺；

Cpd 004 - 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-2-甲基丙醯胺；

Cpd 005 - 5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-(2-甲烷磺醯胺基乙基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 006 - N-(2,2-二氟乙基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 007 - (2S,3R)-2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基丁醯胺；

Cpd 008 - N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 009 - 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-N-甲基丙醯胺；

Cpd 010 - (2S)-3-羥基-2-({2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺；

Cpd 011 - 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-N,2-二甲基丙醯胺；

Cpd 012 - (2S)-2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基丙醯胺；

Cpd 013 - 2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺

基)-2-甲基丙醯胺；

Cpd 014 - 5-[(2-氯苯基)甲氧基]-N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 015 - 2-{[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲醯胺基}-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 016 - 2-{[5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲醯胺基}-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 017 - 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-N,N,2-三甲基丙醯胺；

Cpd 018 - 5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 019 - 2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 020 - 2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 021 - 3-羥基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(6-甲基吡啶-3-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺；

Cpd 022 - 2-{[5-(環丙基甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]甲醯胺基}-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 023 - 2-[(5-{[2-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲醯胺基]-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 024 - 2-(1-{5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-N-甲基甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 025 - N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)-5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺；

Cpd 026 - 2-({5-[(2,4-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 027 - 2-({5-[(2,3-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 028 - 2-({5-[(2-氟-4-甲基苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 029 - 2-({5-[(2-氟-3-甲基苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 030 - 2-({5-[(2,5-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 031 - 2-({5-[(2-氟-6-甲基苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 032 - 2-({5-[(2,6-二氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺；

Cpd 033 - 5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

Cpd 034 - 5-(環丙基甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

Cpd 035 - 5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

Cpd 036 - 5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸；

Cpd 037 - N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 038 - N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 042 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]吡

啶-3-羧醯胺，

Cpd 043 - N-(2-羥基乙基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 044 - N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 045 - N-[3-(二甲胺基)-2,2-二甲基丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 046 - N-(2,2-二氟-2-苯乙基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 047 - N-{[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 048 - N-{[3-(二氟甲氧基)苯基]甲基}-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 049 - N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 050 - N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 051 - N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 052 - N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 053 - 2-甲基-5-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)甲氧基]-N-(吡咯啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 054 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(吡咯啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

-3-羧醯胺，

Cpd 055 - N-[3,3-二氟-1-(羥基甲基)環丁基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 056 - N-[2-羥基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 057 - N-[5-(羥基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 058 - N-[1-(4-氟苯基)-2-羥乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 059 - N-[2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 061 - N-[1-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 062 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 063 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[4,4,4-三氟-1-羥基-3-(三氟甲基)丁-2-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 064 - N-(4,4-二氟-1-羥基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 066 - N-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 068 - N-(1-羥基-2-甲基-3-側氧基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 071 - N-[2,2-二氟-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡

唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 071A - N-[順式-2,2-二氟-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 071B - N-[反式-2,2-二氟-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 072 - N-[順式-2-(二氟甲基)-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 074 - N-[1-(1-環丙基-1H-咪唑-2-基)-2-羥乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 075 - N-[1-羥基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 076 - (R)-4-羥基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丁醯胺，

Cpd 077 - N-[2-羥基-1-(噁烷(oxan)-4-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 079 - N-[1-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 079A - (R)-N-[1-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 079B - (S)-N-[1-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 081 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(4,4,4-三氟-2-羥丁基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 082 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[4-(三氟甲基)吡咯啶-3-基]吡唑

并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 082A - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[順式-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 082B - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-[反式-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 084 - N-[3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 087 - N-[2-羥基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 088 - N-[1-羥基-3-(吡啶-2-基)丙-2-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

Cpd 089 - 3-羥基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺，

Cpd 090 - 2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

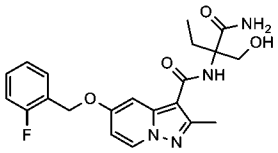
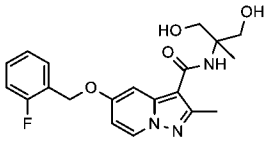
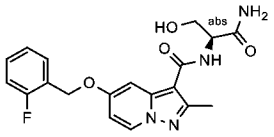
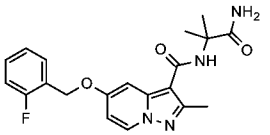
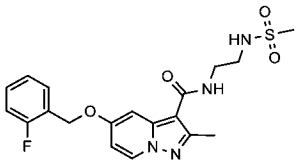
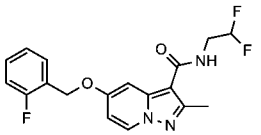
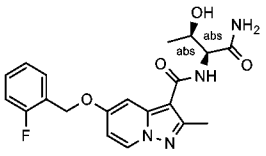
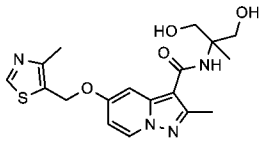
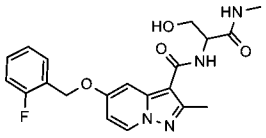
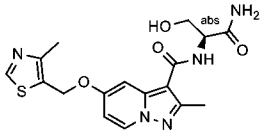
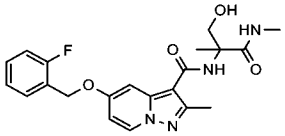
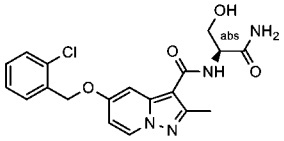
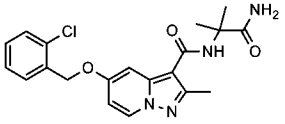
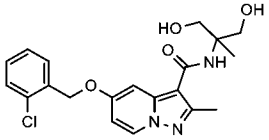
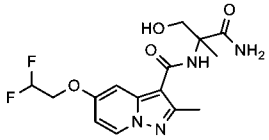
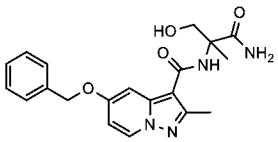
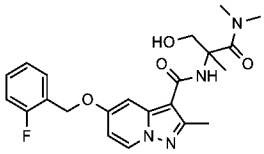
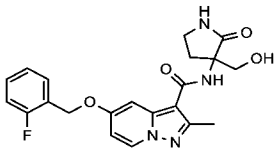
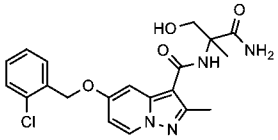
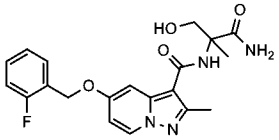
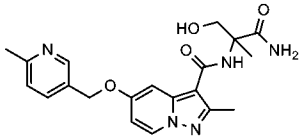
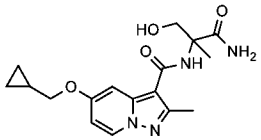
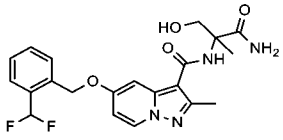
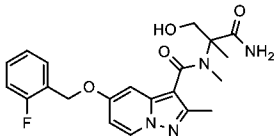
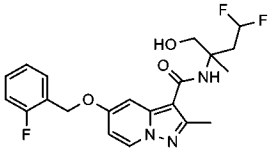
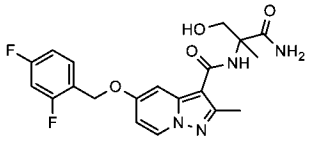
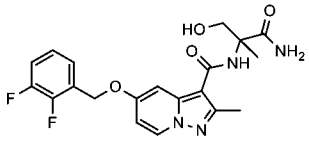
Cpd 091 - N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺，

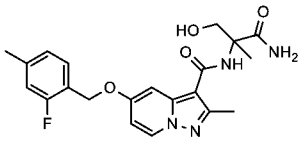
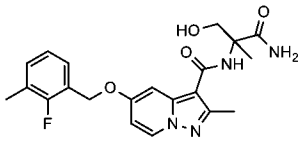
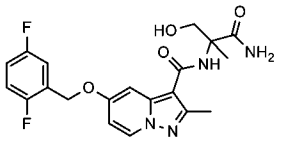
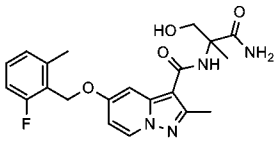
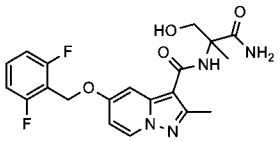
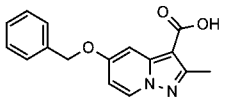
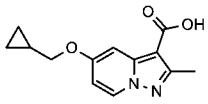
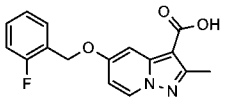
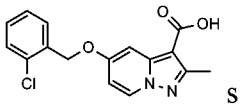
【0110】 根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物係用於治療疼痛，較佳地選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛。更佳地，疼痛為手術後疼痛。根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物亦用於治療癲癇症。

【0111】 在一些實施例中，吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物選自由以下表1中所示之化合物001 - 091組成之群，包括其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽：

表1：例示性吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

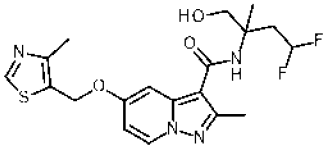
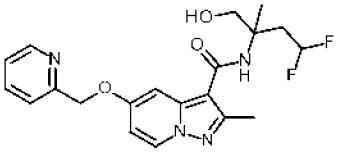
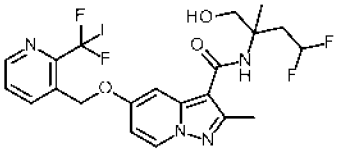
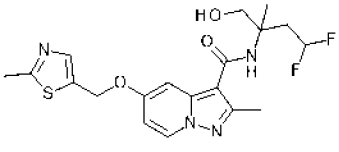
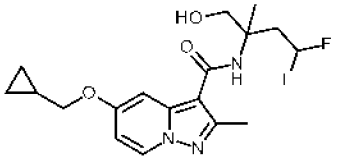
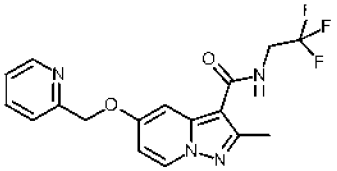
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼

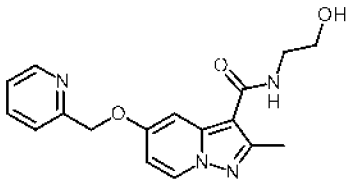
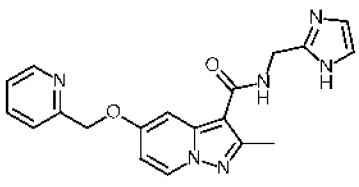
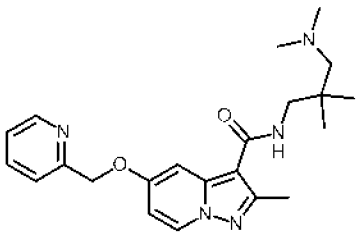
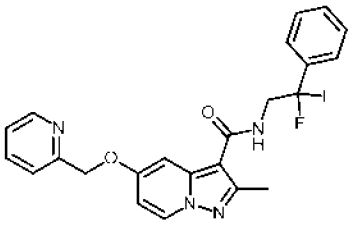
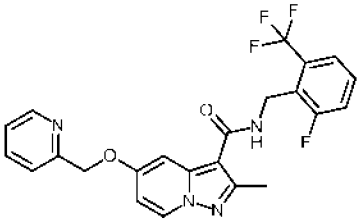
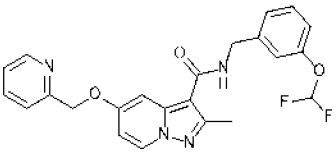
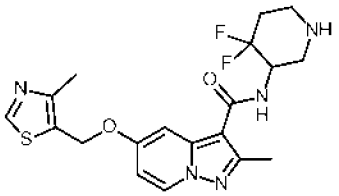
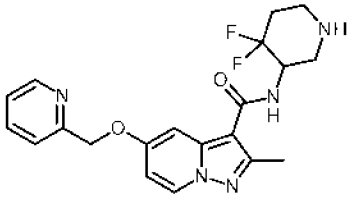
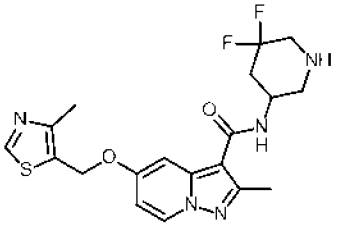
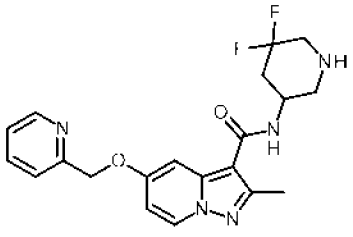
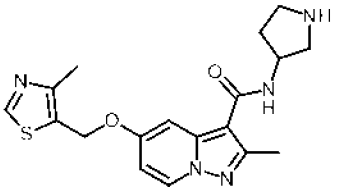
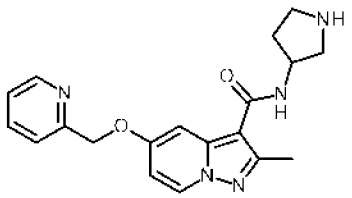
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**
 **Cpd 019**	 **Cpd 020**	 **Cpd 021**
 **Cpd 022**	 **Cpd 023**	 **Cpd 024**
 **Cpd 025**	 **Cpd 026**	 **Cpd 027**

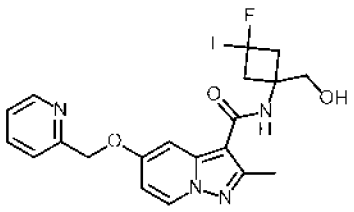
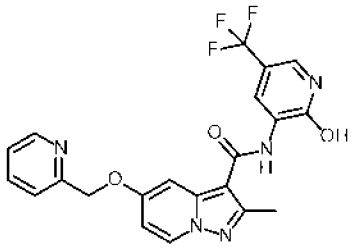
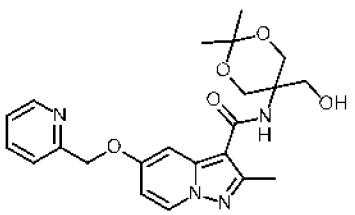
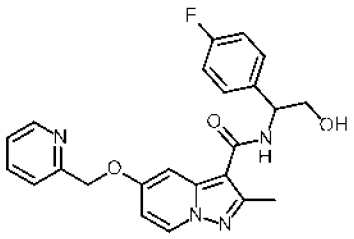
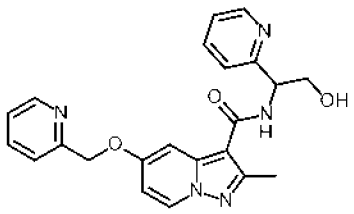
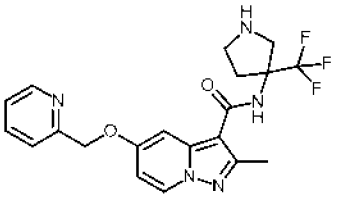
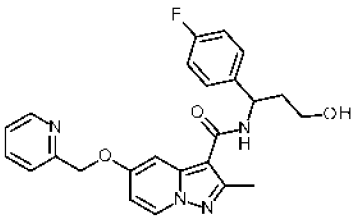
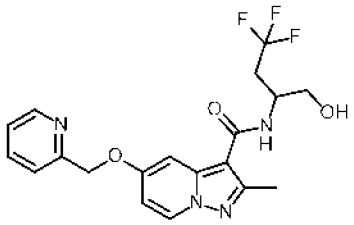
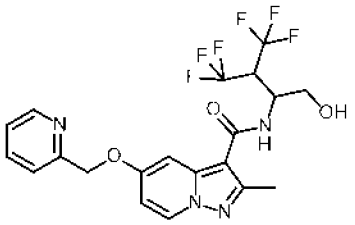
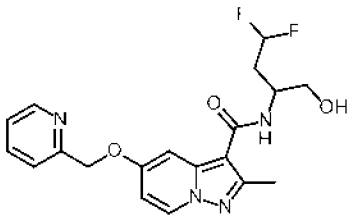
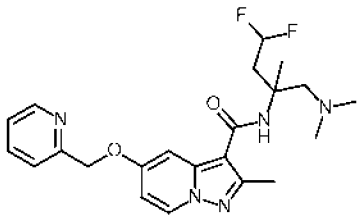
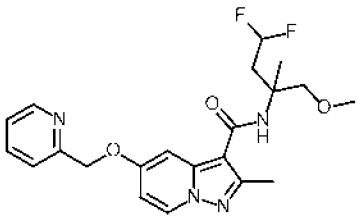
 **Cpd 028**	 **Cpd 029**	 **Cpd 030**
 **Cpd 031**	 **Cpd 032**	 **Cpd 033**
 **Cpd 034**	 **Cpd 035**	 **Cpd 036**

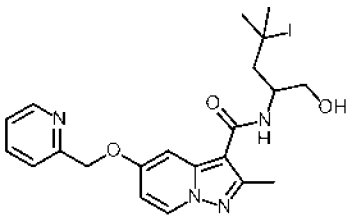
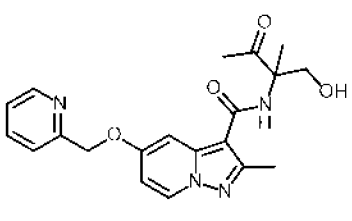
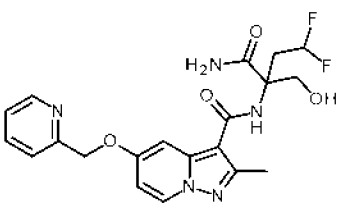
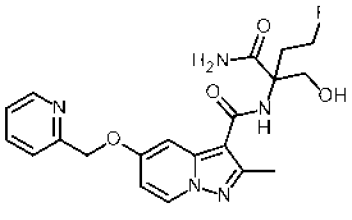
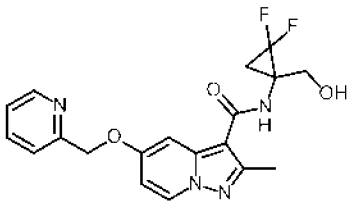
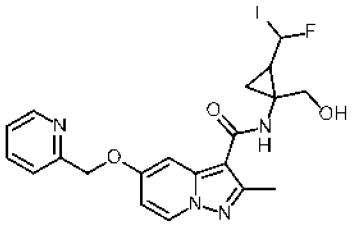
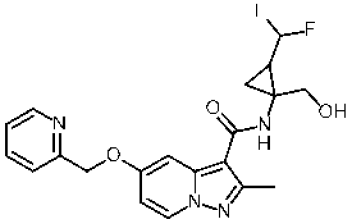
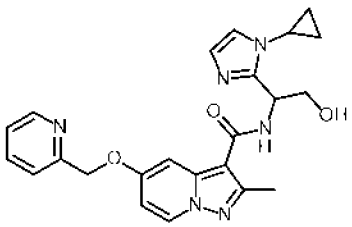
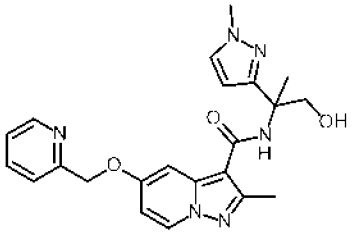
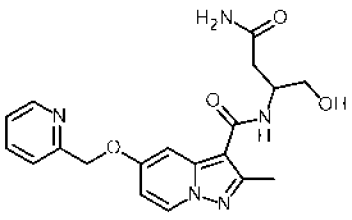
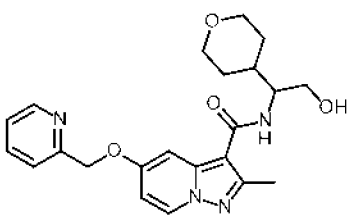
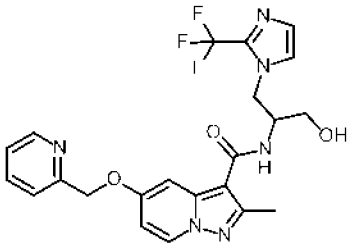
【0112】 在一些實施例中，吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物選自由以下表2中所示之化合物**037 - 088**組成之群，包括其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽：

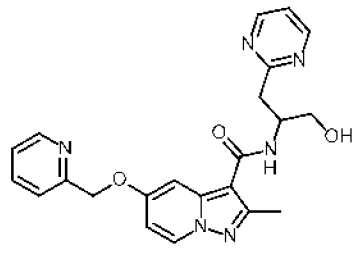
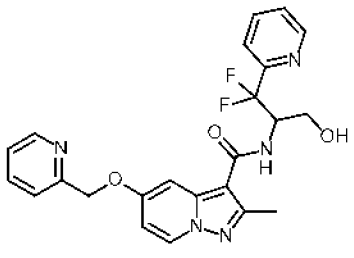
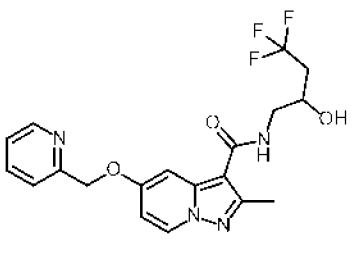
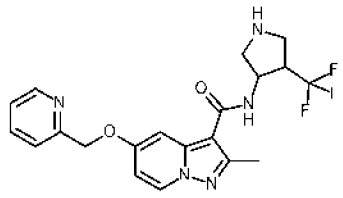
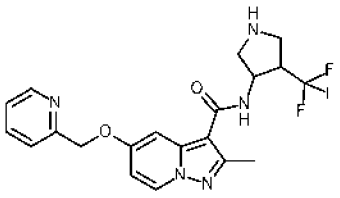
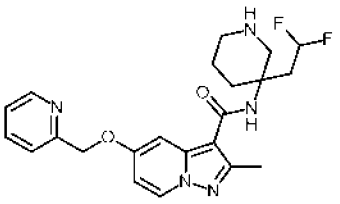
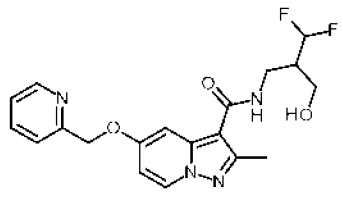
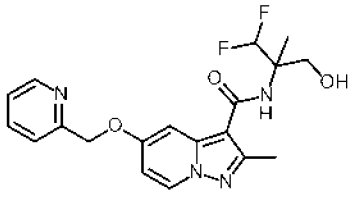
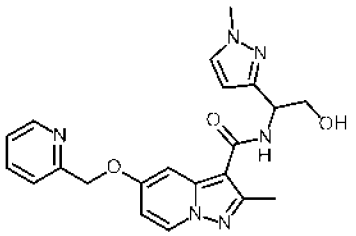
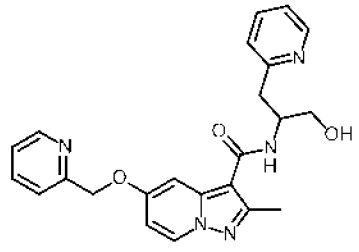
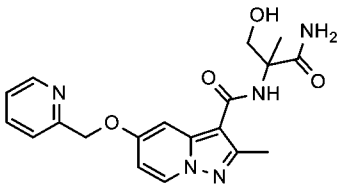
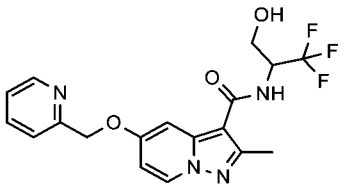
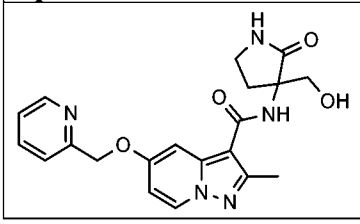
表2：例示性吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 **Cpd 037**	 **Cpd 038**	 **Cpd 039**
 **Cpd 040**	 **Cpd 041**	 **Cpd 042**

 **Cpd 043**	 **Cpd 044**	 **Cpd 045**
 **Cpd 046**	 **Cpd 047**	 **Cpd 048**
 **Cpd 049**	 **Cpd 050**	 **Cpd 051**
 **Cpd 052**	 **Cpd 053**	 **Cpd 054**

 **Cpd 055**	 **Cpd 056**	 **Cpd 057**
 **Cpd 058**	 **Cpd 059**	 **Cpd 060**
 **Cpd 061**	 **Cpd 062**	 **Cpd 063**
 **Cpd 064**	 **Cpd 065**	 **Cpd 066**

 **Cpd 067**	 **Cpd 068**	 **Cpd 069**
 **Cpd 070**	 **Cpd 071**	 **Cpd 072**
 **Cpd 073**	 **Cpd 074**	 **Cpd 075**
 **Cpd 076**	 **Cpd 077**	 **Cpd 078**

 **Cpd 079**	 **Cpd 080**	 **Cpd 081**
 **Cpd 082**	 **Cpd 083**	 **Cpd 084**
 **Cpd 085**	 **Cpd 086**	 **Cpd 087**
 **Cpd 088**	 **Cpd 089**	 **Cpd 090**
		

Cpd 091		

【0113】 包括所揭示取代基之**Q**、**T**、**U**、**V**、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8之所有定義、實施例及含義亦類似地應用根據本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物，包括(但不限於) (a-1)、(a-2)、(a-3)、(b-1)、(b-2)及(b-3)，其不一定限制用於治療疼痛。因此，本發明之此範疇係關於此類吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物、包含該等吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之組合物、包含該等吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之藥劑及用於預防及/或治療TRPM3介導之病症(諸如疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症)及/或用於抵抗疼痛及/或發炎性過敏及/或癲癇症之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物。較佳地，疼痛係選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛。更佳地，疼痛為手術後疼痛。

【0114】 在本發明之一些實施例中，吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物係選自由如上文所提及之cpd 001至cpd 036及其生理學上可接受之鹽組成之群。

【0115】 在本發明之一些實施例中，吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物係選自由如上文所提及之cpd 037至cpd 091及其生理學上可接受之鹽組成之群。

【0116】 本發明之另一範疇係關於一種醫藥組合物或藥物，其包含如上文所描述之根據本發明之化合物

【0117】 貫穿本說明書，提及「一個實施例」或「實施例」意謂結合實施例所描述的特定特徵、結構或特性包括於本發明之至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇之不同位置中出現的片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必但可均指代同一實施例。此外，在一個或多個實施例中，可以任何適合方式組合特定特徵、結構或特性，正如於本領域具有通常知識者將自本揭露顯而易見一般。此外，針對本發明之一範疇所描述之實施例可用於本發明之另一範疇且可進行組合。當提及單數名詞時，在使用不定冠詞或定冠詞，例如「一」或「該」的情況下，除非特定陳述其他某物，否則包括複數個彼名詞。

【0118】 類似地，應瞭解，在本發明之例示性實施例之描述中，出於精簡

本發明且輔助理解各種本發明範疇中之一者或多者之目的，有時在單一實施例、圖式或其描述中將本發明之各種特徵集合在一起。

【0119】 在以下定義中之每一者中，碳原子數表示一般最佳存在於取代基或連接子中之最大碳原子數；應理解，在本申請案另有指示之情況下，碳原子數表示彼特定取代基或連接子之最佳最大碳原子數。

【0120】 如本文所使用之術語「脫離基」或「LG」意謂容易經親核試劑置換或在鹼性或酸性條件下裂解或水解之化學基團。在一特定實施例中，脫離基係選自鹵素原子(例如Cl、Br、I)或磺酸根(例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根)。

【0121】 術語「保護基」係指化合物中可遮掩或改變官能基之特性或整個化合物之特性的部分。保護基之化學子結構廣泛變化。保護基之一種功能為充當母體原料藥之合成中的中間體。用於保護/脫除保護之化學保護基及策略為此項技術中所熟知。參見：「Protective Groups in Organic Chemistry」, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons公司, New York, 1991。保護基通常用以遮掩某些官能基之反應性，以輔助所需化學反應之功效，例如從而以有序及計劃方式形成及破壞化學鍵。除受保護之官能基之反應性以外，化合物之官能基之保護可改變其他物理特性，諸如極性、親脂性(疏水性)及其他可藉由常用分析工具量測之特性。化學保護之中間體本身可為生物活性或非活性的。

【0122】 受保護之化合物亦可展現經改變且在一些情況下最佳化之活體外及活體內特性，諸如穿過細胞膜及對酶降解或螯合作用之抗性。在此作用中，具有所欲治療作用之受保護之化合物可稱為前藥。保護基之另一功能為將母體藥物轉化成前藥，藉此在活體內轉化前藥時釋放母體藥物。因為活性前藥與母體藥物相比可更有效地吸收，因此前藥與母體藥物相比可具有更大的活體內效能。活體外(在化學中間體之實例中)或活體內(在前藥之情況下)移除保護基。伴

隨化學中間物，脫除保護之後的所得產物(例如醇)是否為生理學上可接受並不特別重要，但通常產物更宜為藥理學無害的。

【0123】 如本文所用，術語「雜原子」意謂選自氮之原子，其可四級銨化或以氧化物；氧；及硫形式存在，包括氧化硫，包括硫氧化及碸，且在一些情況下為磺酸酯。在某些情況下，化合物及/或合成中間物可包括雜原子，諸如硼、磷及矽。

【0124】 如本文所用之術語「飽和或不飽和烷基」涵蓋飽和烷基以及不飽和烷基，諸如烯基、炔基及類似基團。如本文所用，術語「烷基」意謂無不飽和位點之正、二級或三級直鏈或分支鏈烴。實例為甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(iPr)、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-二甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基及3,3-二甲基-2-丁基。如本文所用之術語「烯基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即，碳-碳sp2雙鍵)之正、二級或三級直鏈或分支鏈烴。實例包括但不限於：伸乙基或乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)及5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2)。雙鍵可為順式或反式組態。如本文所用之術語「炔基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)之正、二級、三級直鏈或分支鏈烴。實例包括但不限於：乙炔基(-C≡CH)及1-丙炔基(炔丙基、-CH_2C≡CH)。

【0125】 如本文所用之術語「飽和或不飽和伸烷基」涵蓋飽和伸烷基以及不飽和伸烷基，諸如伸烯基、伸炔基、伸烯炔基及類似基團。如本文所用之術語「伸烷基」意謂具有藉由自母體烷烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到之兩個單價基團中心的飽和直鏈或分支鏈烴基。典型伸烷基包括但不

限於：亞甲基(-CH_2-)、1,2-乙基(-CH_2CH_2-)、1,3-丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及其類似基團。如本文所用之術語「伸烯基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp2雙鍵)且具有藉由自母體烯烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到之兩個單價基團中心的直鏈或分支鏈烴基。如本文所用之術語「伸炔基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)且具有藉由自母體炔烴之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而得到之兩個單價基團中心的直鏈或分支鏈烴基。

【0126】 如本文所用之術語「飽和或不飽和雜烷基」涵蓋飽和雜烷基以及不飽和雜烷基，諸如雜烯基、雜炔基、雜烯炔基(heteroalkenynyl)及類似者。如本文所用之術語「雜烷基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經雜原子(亦即氧、氮或硫原子)置換之直鏈或分支鏈烷基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。此意謂該烷基之一個或多個-CH_3可經-NH_2置換及/或該烷基之一個或多個-CH_2-可經-NH-、-O-或-S-置換。該鏈中之S原子可視情況經一或兩個氧原子氧化，分別得到亞碸及碸。此外，本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物中之雜烷基可在任何碳或雜原子處含有側氧基或硫基，其將產生穩定化合物。例示性雜烷基包括但不限於醇、烷基醚(諸如例如-甲氧基、-乙氧基、-丁氧基…)、一級、二級及三級烷基胺、醯胺、酮、酯、烷基硫化物及烷基碸。術語「雜烯基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈烯基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。因此，術語雜烯基包含亞胺、-O-烯基、-NH-烯基、-N(烯基)$_2$、-N(烷基)(烯基)及-S-烯基。如本文所用，術語「雜炔基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈炔基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。因此，術語雜炔基包含-氰基、-O-炔基、-NH-炔基、-N(炔基)$_2$、-N(烷基)(炔基)、-N(烯基)(炔基)及-S-炔基。

【0127】 如本文所用之術語「飽和或不飽和伸雜烷基」涵蓋飽和伸雜烷基以及不飽和伸雜烷基，諸如伸雜烯基、伸雜炔基、伸雜烯炔基(heteroalkenynylene)及類似者。如本文所用之術語「伸雜烷基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經雜原子(亦即氧、氮或硫原子)置換之直鏈或分支鏈伸烷基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。如本文所用，術語「伸雜烯基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之直鏈或分支鏈伸烯基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。如本文所用，術語「伸雜炔基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換的直鏈或分支鏈伸炔基，其限制條件為該鏈可能不會含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。

【0128】 如本文所用之術語「飽和或不飽和環烷基」涵蓋飽和環烷基以及不飽和環烷基，諸如環烯基、環炔基及類似者。除非另有說明，否則如本文所用之術語「環烷基」意謂飽和環烴基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降𦯉基、葑基、十氫萘基、金剛烷基及其類似者。如本文所用之術語「環烯基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp2雙鍵)之非芳族環烴基。實例包括但不限於環戊烯基及環己烯基。雙鍵可為順式或反式組態。如本文所用之術語「環炔基」意謂具有至少一個(通常1至3個，較佳1個)不飽和位點(亦即碳-碳sp三鍵)之非芳族環烴基。實例為環庚-1-炔。無關於結合於核心結構之環，環烷基環與雜環烷基環之稠合系統被視為雜環烷基。不論結合至核心結構之環如何，環烷基環與芳環之稠合系統被視為芳基。不論結合至核心結構之環如何，環烷基環與雜芳環之稠合系統被視為雜芳基。

【0129】 如本文所用之術語「飽和或不飽和雜環烷基」涵蓋飽和雜環烷基以及不飽和非芳族雜環烷基，其包括至少一個雜原子(亦即N、O或S)作為環成

員。如本文所用且除非另外說明，否則術語「雜環烷基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之「環烷基」，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。除非另外說明，否則如本文所用之術語「雜環烯基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之環烯基，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。除非另外說明，否則如本文所用之術語「雜環炔基」意謂其中一個或多個碳原子(通常1、2或3個)經氧、氮或硫原子置換之「環炔基」，其限制條件為該鏈可不含有兩個相鄰O原子或兩個相鄰S原子。飽和及不飽和雜環烷基之實例包括但不受限制：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吥、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吩(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌咿、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、哽啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吩(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡巾、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咿。本發明之含義中之其他雜環烷基描述於Paquette, Leo A.「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968),尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」 (John Wiley & Sons, New York, 1950提出)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；Katritzky, Alan R.、Rees、C.W.及Scriven, E. 「Comprehensive Heterocyclic Chemistry」 (Pergamon Press, 1996)；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。當雜環烷基不含有氮作為環成員時，其通常經由碳鍵結。當雜環烷基含有氮作為環成員時，其可經由氮或

碳鍵結。雜環烷基環與環烷基環之稠合系統被視為雜環烷基而無關於結合於核心結構之環。雜環烷基環與芳環之稠合系統被視為雜環烷基而無關於結合於核心結構之環。雜環烷基環與雜芳環之稠合系統被視為雜芳基而無關於結合於核心結構之環。

【0130】 如本文所用之術語「芳基」意謂芳族烴。典型芳基包括但不限於1個環或稠合在一起之2個或3個環，來源於苯、萘、蒽、聯苯基之基團，及其類似者。芳環與環烷基環之稠合系統被視為芳基而無關於結合於核心結構之環。芳環與雜環烷基環之稠合系統被視為雜環烷基而無關於結合於核心結構之環。因此，吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并噻吩及其類似者被視為根據本發明之雜環烷基。芳環與雜芳環之稠合系統被視為雜芳基而無關於結合於核心結構之環。

【0131】 如本文所用之術語「雜芳基」意謂芳環系統，其包括至少一個雜原子(亦即N、O或S)作為該芳環系統之環成員。雜芳基之實例包括(但不限於)：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、呫唑、啶啉、二苯并呋喃、呋喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗦啶、噁二唑、噁唑、羥吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶。

【0132】 作為實例，碳鍵結之雜環在吡啶之位置2、3、4、5或6處、嗒啉之位置3、4、5或6處、嘧啶之位置2、4、5或6處、吡啉之位置2、3、5或6處、呋喃、四氫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之位置2、3、4或5處、噁唑、咪唑或噻唑之位置2、4或5處、異噁唑、吡唑或異噻唑之位置3、4或5處、氮雜環丙烷之位置2或3處、氮雜環丁烷之位置2、3或4處、喹啉之位置2、3、4、5、6、7或

8處或異喹啉之位置1、3、4、5、6、7或8處鍵結。

【0133】 碳鍵結之雜環包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-嗒吩基、4-嗒吩基、5-嗒吩基、6-嗒吩基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡吩基、3-吡吩基、5-吡吩基、6-吡吩基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。舉例而言，氮鍵結之雜環在氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌吩、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之位置1處、異吲哚或異吲哚啉之位置2處、味啉之位置4處及咔唑或β-咔啉之位置9處鍵結。氮鍵結之雜環包括1-氮雜環丙烷基、1-氮雜環丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及1-哌啶基。本發明之含義中之其他雜芳基描述於Paquette, Leo A.「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」 (W.A. Benjamin, New York, 1968),尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」 (John Wiley & Sons, New York, 1950提出)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及第28卷；Katritzky, Alan R.、Rees、C.W.及Scriven, E. 「Comprehensive Heterocyclic Chemistry」 (Pergamon Press, 1996)；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。

【0134】 如本文所用，關於取代基團，且除非另有說明，否則術語「經單取代」、「經二取代」、「經三取代」、「經多取代」及類似術語意謂在本文中定義之化學結構，其中各別部分經一個或多個取代基取代，意謂該部分之一個或多個氫原子各獨立地經取代基置換。舉例而言，可經-F多取代之-C_{1-6}烷基包括-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、CF_2CF_3及其類似者。同樣，可經彼此獨立地選自-F及-Cl之取代基多取代的-C_{1-6}烷基包括-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、CF_2CF_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、-CCl_3、-CH_2CCl_3、CCl_2CCl_3、-CHClF、-$CClF_2$、-CCl_2CF_3、-CF_2CCl_3、-$CClFCCl_2F$及其類似者。在本發明化合物中之多於一個位點處存在的

任何取代基名稱應經獨立選擇。

【0135】 如本文所用且除非另有說明，否則術語「溶劑合物」包括可藉由本發明之衍生物與適合之無機溶劑(例如水合物)或有機溶劑(諸如但不限於醇、酮、酯、醚、腈及類似者)形成的任何組合。

【0136】 如本文所用之術語「個體」係指已成為治療、觀測或實驗對象之動物，包括人類，較佳哺乳動物，最佳人類。

【0137】 如本文所用之術語「治療有效量」意謂在組織系統、動物或人類中引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物或醫學反應(其包括減輕或部分減輕所治療之疾病或病症之症狀)的活性化合物或藥劑之量。

【0138】 如本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含治療有效量之指定成分的產物以及任何直接地或間接地由指定量之指定成分之組合產生的產物。

【0139】 如本文所用之術語「拮抗劑」或「抑制劑」係指能夠視情況而產生TRPM3離子通道之功能拮抗作用之化合物，包括競爭性拮抗劑、非競爭性拮抗劑、去敏促效劑及部分促效劑。一般而言，「拮抗劑」及「抑制劑」可理解為調節TRPM3。

【0140】 出於本發明之目的，術語「TRPM3調節」用以指代受TRPM3離子通道調節影響的狀況，包括由TRPM3離子通道介導之狀態。

【0141】 如本文所用之術語「TRPM3介導之病症」係指將使用TRPM3拮抗劑預防、治療、(部分)減輕或改善症狀且由疼痛、發炎性過敏病況及癲癇症組成的病症或疾病。根據國際疼痛研究學會且出於本發明之目的，疼痛為與實際或潛在組織損傷相關或在此類損傷方面所描述之不適感覺及情感經歷。較佳地，TRPM3介導之病症為較佳地選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛的疼痛。更佳地，疼痛為手術後疼痛。出於本發明之目的，術語「發炎性過敏」用以指代以一個或多個發炎標誌(包括水腫、紅斑、體溫過高及疼痛)

及/或對一個或超過一個刺激類型(包括熱、機械及/或化學刺激)之生理或病理生理反應放大為特徵的病況。

【0142】 已顯示本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物為TRPM3拮抗劑，且本發明因此提供此類化合物、用作醫藥之化合物，更特定言之用作用治療有效量之本發明吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物預防或治療個體之TRPM3介導之病症的醫藥之化合物。

【0143】 在本發明之實施例中，本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物為投與以用於療法之唯一藥理學活性化合物。在本發明之另一實施例中，本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可與其他治療劑組合用於治療或預防TRPM3介導之病症。因此，本發明亦係關於一種組合物之用途，該組合物包含：

- 一種或多種本文中之式及實施例的化合物，

- 一種或多種其他治療性或預防性藥劑，其作為呈同時、分開或依序使用之組合製劑形式之生物活性劑而用於預防或治療TRPM3介導之病症。

【0144】 根據本發明之醫藥組合物或組合製劑可視考慮之用途及預期製劑作用而含有廣含量範圍的本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物。一般而言，組合製劑之本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的含量在0.1至99.9重量%、較佳1至99重量%、更佳5至95重量%範圍內。

【0145】 考慮到當若干活性成分組合使用時，其未必同時在待治療之哺乳動物中直接產生其共同治療作用之事實，對應的組合物亦可呈在獨立但相鄰的儲存庫或隔間中含有兩種成分之醫藥套組或封裝之形式。在後一情形下，各活性成分因此可以適合於不同於其他成分之投與途徑之方式調配，例如其中之一者可呈經口或非經腸調配物之形式而另一者呈靜脈內注射之安瓿或氣溶膠的形式。

【0146】 熟習此項技術者亦將認識到，本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

可尤其視其環境pH而以許多不同質子化狀態存在。雖然本文所提供之結構式描繪了幾種可能質子化狀態中之僅一者的化合物，但應理解，此等結構僅為說明性的，且本發明不限於任何特定質子化狀態一化合物之任何及所有質子化形式意欲屬於本發明之範疇。

【0147】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」意謂本文式之化合物能夠形成的具有治療活性的無毒性鹽形式。因此，本發明之化合物視情況包含本文中之化合物之鹽，尤其含有例如Na^+、Li^+、K^+、Ca^{2+}及Mg^{2+}之醫藥學上可接受之無毒鹽。此類鹽可包括藉由適當陽離子(諸如鹼及鹼土金屬離子或銨及四級胺離子)與酸性陰離子部分(通常為羧酸)之組合而衍生的鹽。本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可攜帶多個正或負電荷。本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之淨電荷可為正或負。任何相關相對離子通常係由獲得化合物之合成及/或分離方法指示。典型相對離子包括(但不限於)銨離子、鈉離子、鉀離子、鋰離子、鹵化物離子、乙酸根、三氟乙酸根等及其混合物。應理解，任何相關相對離子之屬性不為本發明之關鍵特徵，且本發明涵蓋與任何類型之相對離子相關的化合物。此外，由於化合物可以多種不同形式存在，因此本發明意欲不僅涵蓋與相對離子締合之化合物之形式(例如無水鹽)，且亦涵蓋未與相對離子締合之形式(例如水溶液或有機溶液)。金屬鹽通常藉由使金屬氫氧化物與本發明之化合物反應來製備。以此方式製備之金屬鹽的實例為含有Li^+、Na^+及K^+之鹽。可溶性較低之金屬鹽可藉由添加適合之金屬化合物自可溶性較高之鹽溶液中沈澱。另外，鹽可由將某些有機及無機酸進行酸添加至鹼性中心(通常為胺)或至酸性基團而形成。此類適當酸之實例包括例如無機酸，諸如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者；或有機酸，諸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、2-羥丙酸、2-側氧基丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(亦即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、

甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸、水楊酸(亦即2-羥基苯甲酸)、對胺基水楊酸及類似者。此外，此術語亦包括本文中之式之化合物以及其鹽能夠形成的溶劑合物，諸如水合物、醇化物及其類似者。最後，應理解，本文中之組合物包含非離子化以及兩性離子形式之本發明吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物，及與化學計量之水的組合，如水合物。

【0148】 本發明之範疇亦包括親本化合物與一種或多種胺基酸，尤其以蛋白質組分形式發現之天然存在之胺基酸的鹽。胺基酸通常為攜帶具有鹼性或酸性基團(例如離胺酸、精胺酸或麩胺酸)或中性基團(諸如甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸或白胺酸)的側鏈的胺基酸。

【0149】 本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物亦包括其生理學上可接受之鹽。本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之生理學上可接受之鹽的實例包括衍生自適當鹼之鹽，諸如鹼金屬(例如，鈉)、鹼土(例如，鎂)、銨及$NX4^+$ (其中X為-C_{1-6}烷基)。氫原子或胺基之生理學上可接受之鹽包括以下之鹽：有機羧酸，諸如乙酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、羥乙磺酸、乳糖酸及琥珀酸；有機磺酸，諸如甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸；以及無機酸，諸如鹽酸、硫酸、磷酸及胺磺酸。含有羥基之化合物的生理學上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與適合之陽離子(諸如Na^+及$NX4^+$，其中X通常係獨立地選自-H或-C_{1-4}烷基)的組合。然而，亦可使用並非生理學上可接受之酸或鹼之鹽，例如用於生理學上可接受之化合物之製備或純化。所有鹽(無論是否衍生自生理學上可接受之酸或鹼)皆屬於本發明之範疇內。

【0150】 如本文所用且除非另有說明，否則術語「鏡像異構物」意謂本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之各個別光學活性形式，其具有至少80% (亦即，至少90%之一種鏡像異構物及最多10%之另一種鏡像異構物)、較佳至少90%且更佳至少98%的光學純度或鏡像異構過量(如藉由此項技術中之標準方法所測定)。

【0151】 如本文所用之術語「異構物」意謂所有可能之異構形式，包括本文中之式之化合物可具有的互變異構及立體化學形式，但不包括位置異構物。通常，本文中所示之結構僅例示化合物之一種互變異構或共振形成，但同樣考慮對應替代組態。除非另有說明，否則化合物之化學命名表示所有可能立體化學異構形式之混合物，該第混合物含有基本分子結構之所有非鏡像異構物及鏡像異構物(因為本文中之式之化合物可具有至少一個對掌性中心)，以及立體化學純或增濃化合物。更特定言之，立體源中心可具有R-組態或S-組態，且多重鍵可具有順式或反式組態。

【0152】 該等化合物之純異構形式定義為實質上不含相同基本分子結構之其他鏡像異構或非鏡像異構形式的異構物。詳言之，術語「立體異構純」或「對掌性純」係指具有至少約80% (亦即，至少90%之一種異構物及最多10%之另一種可能異構物)、較佳至少90%、更佳至少94%且最佳至少97%之立體異構過量的化合物。關於所討論之混合物之鏡像異構過量(對應地，非鏡像異構過量)，術語「鏡像異構純」及「非鏡像異構純」應以類似方式理解。

【0153】 立體異構物之分離係藉由此項技術者已知之標準方法實現。本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之一種鏡像異構物可藉由諸如使用光學活性解析劑形成非鏡像異構物來分離成實質上不含其相對鏡像異構物(「Stereochemistry of Carbon Compounds」, (1962), E. L. Eliel, McGraw Hill；Lochmuller、C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302)。混合物中之異構物之分離可藉由任何適合方法實現，包括：(1)與對掌性化合物形成離子型非鏡像異構鹽及藉由分步結晶或其他方法分離，(2)與對掌性衍生試劑形成非鏡像異構化合物、分離非鏡像異構物及轉化成純鏡像異構物，或(3)可在對掌性條件下直接分離鏡像異構物。在方法(1)中，非鏡像異構鹽可藉由鏡像異構性純對掌性鹼(諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃素、番木鼈鹼、a-甲基-b-苯乙胺(安非他命(amphetamine))及其類似物)與攜帶酸

性官能基之不對稱化合物(諸如羧酸及磺酸)反應形成。可藉由分步結晶或離子層析誘導非鏡像異構鹽分離。為分離胺基化合物之光學異構體，添加對掌性羧酸或磺酸(諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可使得形成非鏡像異構鹽。或者，藉由方法(2)，待解析之受質與對掌性化合物之一種鏡像異構物反應形成非鏡像異構對(Eliel, E.及Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., 第322頁)。可藉由使不對稱化合物與鏡像異構性純對掌性衍生試劑(諸如羰基衍生物)反應，繼而分離非鏡像異構物且水解，得到游離鏡像異構性增濃化合物來形成非鏡像異構化合物。測定光學純度之方法涉及製備外消旋混合物之對掌性酯，諸如在羰基酯或莫舍氏酯(Mosher ester)乙酸a-甲氧基-a-(三氟甲基)苯酯(Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165)，且針對兩種滯轉異構非鏡像異構物之存在分析NMR光譜。穩定非鏡像異構物可藉由正相及逆相層析遵循滯轉異構萘基異喹啉之分離方法來分離(Hoye, T., WO 96/15111)。在方法(3)中，兩種不對稱鏡像異構物之外消旋混合物係藉由層析使用對掌性固定相分離。適合之對掌性固定相為例如多醣，特定而言纖維素或直鏈澱粉衍生物。可商購多醣類對掌性固定相為ChiralCel® CA、OA、OB5、OC5、OD、OF、OG、OJ及OK，以及Chiralpak® AD、AS、OP(+)及OT(+)。與該多醣對掌性固定相組合使用之適當溶離劑或移動相為己烷及類似者，經諸如乙醇、異丙醇及類似者之醇修飾。(「Chiral Liquid Chromatography」 (1989) W. J. Lough、Ed. Chapman及Hall, New York；Okamoto, (1990) 「Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase」, J. of Chromatogr. 513:375-378)。

【0154】 術語順式及反式在本文中係根據化學文摘命名法使用，且包括提及取代基在環部分上之位置。本文所描述之式之化合物的絕對立體化學組態可由熟習此項技術者使用熟知方法(諸如X射線繞射)容易地測定。

【0155】 當化合物自溶液或漿液結晶時，其可在不同空間配置晶格中結晶(此特性稱為「多晶型現象」)，以形成具有不同結晶形式之晶體，其各自稱為「多晶型物」。因此，如本文所用，術語「多晶型物」係指式(I)化合物之晶體形式，其中分子位於三維晶格位點中。式(I)化合物之不同多晶型物可具有彼此不同之一個或多個物理特性，諸如溶解性及溶解速率、真比重、晶體形式、積聚模式、流動性及/或固態穩定性等。

【0156】 本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物及其生理學上可接受之鹽(此後統稱為活性成分)可藉由任何適於待治療病況之途徑投與，適合之途徑包括經口、經直腸、經鼻、局部(包括眼部、經頰及舌下)、經陰道及非經腸(包括皮下、肌肉內、鼻內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外)。較佳投與途徑可隨例如接受者之病況而變化。

【0157】 尤其用於治療人類及其他哺乳動物或動物之TRPM3介導之病症的化合物之製劑之治療有效量較佳地為如本文所定義之化合物之TRPM3離子通道抑制量，且對應於確保1 μg/ml至100 mg/ml之血漿水準的量。

【0158】 應使用適合劑量之本發明之化合物或組合物來治療或預防個體之TRPM3介導之病症。視待治療之病理性病況及患者之病況而定，該有效量可分成每天若干個亞單位或可以超過一天之時間間隔投與。

【0159】 本發明進一步提供(醫藥)組合物，其包含一種或多種本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物，更特定言之所有式(I)及本文所描述之其他式及實施例以及其更特定範疇或實施例。此外，本發明提供用作醫藥、更特定而言用於治療疼痛的本發明(本文所描述之所有式(I)及其他式及實施例，以及更特定而言，其範疇或實施例)之化合物或(醫藥)組合物。TRPM3介導之病症係選自疼痛及發炎性過敏病況及癲癇症。

【0160】 本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可與習知載劑及賦形劑一起

調配，該等載劑及賦形劑將根據普通實踐選擇。錠劑將含有賦形劑、助滑劑、填充劑、黏合劑及其類似者。水性調配物以無菌形式製備，且在意欲藉由除經口投與以外的方式遞送時通常為等滲的。調配物視情況含有賦形劑，諸如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986)中所闡述之賦形劑。

【0161】 隨後，如本文所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂與活性成分調配以便有助於將其應用或散佈至待治療之部位，例如溶解、分散或擴散該組合物，及/或便於其儲存、運輸或處理而不減小其效力的任何材料或物質。醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體或氣體，氣體已壓縮以形成液體，亦即本發明之組合物可適合用作濃縮物、乳液、溶液、顆粒、粉塵、噴霧劑、氣溶膠、懸浮液、軟膏、乳膏、錠劑、丸粒或散劑。

【0162】 用於該醫藥組合物及其調配物之適合醫藥學載劑為熟習此項技術者所熟知，且本發明對其選擇不存在特別限制。其亦可包括添加劑，諸如潤濕劑、分散劑、黏著劑、黏著劑、乳化劑、界面活性劑、溶劑、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及類似者，其限制條件為其符合醫藥學實踐，亦即載劑及添加劑不造成對哺乳動物之永久損害。本發明之醫藥組合物可以任何已知方式製備，例如藉由將活性成分在一步或多步程序中與所選擇之載劑材料及適當時諸如界面活性劑之其他添加劑均勻混合、用其塗佈及/或研磨。亦可藉由微粉化來製備，例如鑒於獲得通常直徑為約1至10 gm之微球體形式之其等，亦即用於製造供活性成分之控制或持續釋放之微膠囊。

【0163】 儘管吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可單獨投與，但其較佳可呈醫藥調配物形式。本發明之用於獸醫學及用於人類使用之調配物包含如上文所描述之至少一種活性成分，以及一種或多種醫藥學上可接受之載劑，及因此且視情況存在之其他治療性成分。載劑最佳為在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害的意義上「可接受的」。調配物包括適合於經口、經直腸、經鼻、局部(包括

經頰及舌下)、經陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外)投與之彼等調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可利用藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。該等方法包括使活性成分與構成一種或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後視需要使產物成形來製備調配物。

【0164】 適於經口投予之本發明之調配物可以離散單位形式，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，各含有預定量之活性成分；以粉末或顆粒形式；以水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或以水包油液體乳液或油包水液體乳液形式存在。活性成份亦可呈現為大丸劑、舐劑或糊劑形式。

【0165】 錠劑可藉由視情況與一種或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。壓縮錠劑可藉由在適合機器中壓縮自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、界面活性劑或分散劑混合的活性成分來製備。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。錠劑視情況可包覆包衣或刻痕，且可經調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。對於眼部或其他外部組織(例如口腔及皮膚)感染，調配物視情況呈局部軟膏或乳膏形式投與，該局部軟膏或乳膏含有例如0.075至20% w/w (包括以0.1% w/w遞增之0.1%與20%之間的範圍內(諸如0.6% w/w、0.7% w/w等)的活性成分)，較佳0.2至15% w/w且最佳0.5至10% w/w之量的活性成分。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可與水包油乳膏基質一起調配成乳膏。必要時，乳膏基劑之水相可包括例如至少30% w/w之多元醇，亦即具有兩個或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、丙三醇及聚乙二醇(包括PEG400)及其混合物。表面調配物宜包括提高活性成分經由皮膚或其他受影響區域吸收或滲透之化合物。此類真皮滲透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。

【0166】 本發明之乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。儘管該相可僅包含乳化劑(或稱為利泄劑)，但其宜包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油之混合物。視情況，親水性乳化劑與充當穩定劑之親脂性乳化劑一起包括在內。較佳亦包括油與脂肪。乳化劑與穩定劑一起或不與穩定劑一起構成所謂的乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起構成所謂的乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油性分散相。

【0167】 用於調配物之適合油或脂肪之選項係基於實現所需美化特性，因為活性化合物在醫藥乳液調配物中很可能使用的大部分油中之溶解性極低。因此，乳膏應視情況為非油脂、非染色及可洗產物，具有適合之稠度以避免自試管或其他容器洩漏。可使用直鏈或分支鏈、單元或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或分支鏈酯之摻合物(稱為Crodamol CAP)，最後三者為較佳的酯。視所需特性而定，此等酯可單獨或組合使用。或者，可使用高熔點脂質，諸如白色軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

【0168】 適用於向眼睛表面投與之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑中，尤其用於活性成分之水性溶劑中。活性成分視情況以0.5至20%、有利地0.5至10%、尤其約1.5%w/w之濃度存在於此類調配物中。適於在口中局部投與之調配物包括在調味基劑(一般蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)中包含活性成分的口含錠；在惰性基劑(諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之錠劑；以及在適合液體載劑中包含活性成分的漱口劑。

【0169】 用於經直腸投與之調配物可以具有適合基質(包含例如可可脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。其中載劑為固體的適合於經鼻投與之調配物包括粒徑例如在20至500微米範圍內(包括粒徑在20與500微米之間的範圍內以5微米遞增，諸如30微米、35微米等)之粗糙粉末，其以鼻吸方式，亦即藉由自靠近鼻部

之粉末容器經鼻孔快速吸入來投與。其中載劑為液體的適合於呈例如鼻噴霧劑或鼻滴劑形式投與之調配物包括活性成分之水性溶液或油性溶液。適合於氣霧劑投與之調配物可根據習知方法製備，且可與其他治療劑一起遞送。

【0170】 適用於經陰道投與之調配物可呈現為子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊狀物、發泡體或噴霧劑調配物形式，該等調配物除了含有活性成分以外，亦含有諸如此項技術中已知為合適之載劑。

【0171】 適用於非經腸投與之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑的水性及非水性無菌懸浮液。調配物可存在於例如密封安瓿及小瓶之單位劑量或多劑量容器中，且可儲存在冷凍乾燥(凍乾)之條件下，僅需要在即將使用前添加例如注射用水之無菌液體載劑。即用型注射溶液及懸浮液可由先前已描述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備。

【0172】 較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之每日劑量或單位每日子劑量或其適當部分之活性成分的調配物。

【0173】 應理解，除上文特定提及之成分之外，本發明之調配物亦可包括關於所述調配物類型的技術中習知的其他試劑，例如適於經口投與之彼等試劑可包括調味劑。

【0174】 本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可用於提供控制釋放醫藥調配物，其含有作為活性成分之本發明的一種或多種吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物(「控制釋放調配物」)，其中活性成分之釋放可經控制及調節以允許較少頻率給藥或以改進給定本發明化合物之藥物動力學或毒性概況。適於經口投與之控制釋放調配物，其中包含一種或多種本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物的離散單元可根據習知方法製備。

【0175】 本發明之另一實施例係關於本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物

的各種前驅體或「前藥」形式。可能需要以自身不為顯著生物學活性的，但在向動物、哺乳動物或人類遞送時將進行由身體正常功能(尤其胃或血清中存在之酶)催化的化學反應的化學物質之形式調配本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物，該化學反應具有釋放如本文所定義之化合物的作用。因此，術語「前藥」係關於活體內轉化為活性醫藥成分的此等物質。

【0176】 本發明之吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物之前藥可具有適合於調配者之任何形式，舉例而言，酯為非限制性常見前藥形式。然而，在本發明之情況下，前藥可能必需以其中之共價鍵藉由目標部位存在之酶作用而裂解的形式存在。舉例而言，C-C共價鍵可選擇性地由該目標部位之一種或多種酶裂解，且因此，可使用呈除可容易水解前驅體外之形式的前藥，尤其酯、醯胺及其類似者。前藥中之活性醫藥成分之對應物可具有不同結構，諸如胺基酸或肽結構、烷基鏈、糖部分及此項技術中已知之其他結構。

【0177】 出於本發明之目的，術語「治療上適合之前藥」在本文中定義為「以如下方式改質的化合物：當與已投與前藥之動物、哺乳動物或人類之組織接觸時，活體內轉化為治療活性形式，無論藉助於單個抑或多個生物學轉化，且無異常毒性、刺激或過敏反應，且達成所欲治療結果」。

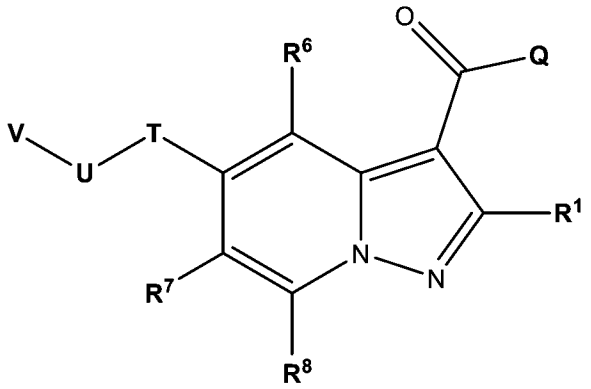
【0178】 更特定言之，如本文所使用，術語「前藥」係指諸如由本文所描述之結構式表示的化合物之無活性或活性顯著較小之衍生物，其在體內進行自發性或酶轉化以便釋放化合物之藥理學活性形式。全面綜述參考Rautio J.等人(「Prodrugs: design and clinical applications」Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 數位物件識別碼：10.1038/nrd2468)。

【0179】 本發明之代表性吡唑并[1,5-a]吡啶衍生物可根據下文所描述且以下流程中所說明之通用合成方法合成。由於流程為說明，本發明不應被視為受流程及實例中所描述之特定化學反應及特定條件限制。用於流程中之各種起

始物質可商購或可藉由此項技術中技術人員熟知之方法製備。變數如本文所定義且屬於熟習此項技術者之技能內。

【0180】 本發明之例示性實施例概述為下文條項1至51：

1.一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(I)

較佳地，該式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物視情況用於治療疼痛或癲癇症，或用於治療疼痛或癲癇症之方法中；

其中

R^{1}表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、-OC(=O)**R**^{W}、-N**R**^{W}**R**^{X}、-N**R**^{W}C(=O)**R**^{X}、-S**R**^{W}、-S(=O)**R**^{W}、-S(=O)$_2$**R**^{W}、-C(=O)**R**^{W}、-C(=O)O**R**^{W}或-C(=O)N**R**^{W}**R**^{X}；

Q表示-O**R**^{2}或-N**R**^{3}**R**^{4}；

R^{2}表示-**R**^{Y}；

R^{3}表示-OH或-**R**^{Y}；

R^{4}表示-**R**^{Y}或-S(=O)$_2$**R**^{Y}；

或**R**^{3}及**R**^{4}一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且**U**表示-C**R**^{5}**R**$^{5'}$-；或**T**表示-C**R**^{5}**R**$^{5'}$-且**U**表示-O-；

R^{5}及R$^{5'}$彼此獨立地表示-**R**^{Y}；

R^{6}、R^{7}及R^{8}彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、-OC(=O)**R**^{W}、-N**R**^{W}**R**^{X}、-N**R**^{W}C(=O)**R**^{X}、-S**R**^{W}、-S(=O)**R**^{W}、-$S(=O)_2$**R**^{W}、-C(=O)**R**^{W}、-C(=O)O**R**^{W}或-C(=O)N**R**^{W}**R**^{X}；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；飽和或不飽和3員至14員環烷基；5員至14員芳基、C_1-C_6烷基；或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-**R**^{Y}、-O**R**^{Y}、-OC(=O)**R**^{Y}、-N**R**^{Y}**R**^{Z}、-N**R**^{Y}C(=O)**R**^{Z}、-S**R**^{Y}、-S(=O)**R**^{Y}、-$S(=O)_2$**R**^{Y}、-C(=O)**R**^{Y}、-C(=O)O**R**^{Y}或-C(=O)N**R**^{Y}**R**^{Z}；

其中

R^{W}及**R**^{X}彼此獨立地在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

R^{Y}及**R**^{Z}彼此獨立地在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

或$\mathbf{R^Y}$及$\mathbf{R^Z}$一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-$C_{1\text{-}6}$烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_2H、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CFH_2、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-CF_3、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-CF_2H、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-O-CFH_2、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-NH-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-N($C_{1\text{-}6}$烷基)-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-C(=O)-$C_{1\text{-}6}$烷基、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-$C_{1\text{-}6}$烷基、-C(=O)OH、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-$OC_{1\text{-}6}$烷基、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-$OC_{1\text{-}6}$烷基、-C(=O)O-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH($C_{1\text{-}6}$烷基)、-$C_{1\text{-}6}$伸烷基-C(=O)-NH($C_{1\text{-}6}$烷基)、

-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}伸烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-O-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基

-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、3員至14員環烷基、-C_{1-6}伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、-C_{1-6}伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、-C(=O)-(3至14員環烷基)、-C(=O)-(3至14員雜環烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14員雜芳基)、-S(=O)$_2$-(3至14員環烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14員雜環烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14員雜芳基)。

2.如條項1本身或供使用之化合物，其中**T**表示-O-且**U**表示-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-。

3.如條項1本身或供使用之化合物，其中**T**表示-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-且**U**表示-O-。

4.如條項1至3中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**Q**表示-N$\mathbf{R^3R^4}$。

5.如條項1至3中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**Q**表示-O$\mathbf{R^2}$。

6.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；C_1-C_6烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

7.如條項6本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基經單取代或多取代。

8.如條項6或7本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基選自苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、啐啉、二苯并呋喃、呋喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、唑啶、噁二唑、噁唑、羥吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

9.如條項6至8中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、三唑、吡啶、異喹啉、苯并噻唑、嗒啉、嘧啶、咪唑并吡啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$

或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

10.如條項6至9中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該5員至14員雜芳基選自由以下組成之群：呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、苯硫-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-5-基、異噁唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,4-噻唑-3-基、1,2,3-噻唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、異喹啉-1-基、異喹啉-5-基、苯并[d]噻唑-2-基、嗒吡-3-基、嘧啶-5-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

11.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**表示飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之3員至14員雜環烷基：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

12.如條項11本身或供使用之化合物，其中該3員至14員雜環烷基選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吡、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻烊(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啡、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、喔啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫烊(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咘、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]

吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡啉；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

13.如條項11或12本身或供使用之化合物，其中該3員至14員雜環烷基為噁烷(oxan)或氧雜環丁烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

14.如條項11至13中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該3員至14員雜環烷基為噁烷(oxan)-4-基或氧雜環丁-3-基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

15.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

16.如條項1至5中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、

-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

17.如條項1至6中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中表示**V**之該C_1-C_6烷基或C_1-C_6雜烷基為飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

18.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、-CN、-C(=O)OH、-NH_2、-NO_2、-OH、=O、-SF_5；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-$C_{1\text{-}6}$烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)O-$C_{1\text{-}6}$烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NH$C_{1\text{-}6}$烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N($C_{1\text{-}6}$烷基)$_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-$C_{1\text{-}6}$烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)$_2$-$C_{1\text{-}6}$烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

19.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**未經取

代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：

-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-環丙基、或-O-環丙基；較佳選自-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2或-$N(CH_3)_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C_{1-6}烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2、-C(=O)NH_2及-環丙基；較佳選自由以下組成之群-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C_{1-6}-雜烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-OC_{1-6}烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-O(C=O)C_{1-6}烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、C_{2-6}-烯基、-C_{2-6}-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、C(=O)CHF_2及-C(=O)NH_2；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C(=O)OC$_{1-6}$烷基：-F、-Cl、-Br、-I、-C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$-烯基、-C$_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF$_3$、-CHF$_2$、-CH$_2$F、-OCF$_3$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$F、SF$_5$、-NO$_2$、-C(=O)OH、-NH$_2$、C(=O)CHF$_2$及-C(=O)NH$_2$；

選自由以下組成之群的3員至14員環烷基：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$-烯基、-C$_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF$_3$、-CHF$_2$、-CH$_2$F、-OCF$_3$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$F、SF$_5$、-NO$_2$、-C(=O)OH、-NH$_2$、C(=O)CHF$_2$及-C(=O)NH$_2$；

該3員至14員雜環烷基選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮卑、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吪(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌咿、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、哏啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吪(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咘、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咿；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$-烯基、-C$_{2-6}$-炔基、-OH、=O、-SH、=S、-CN、-CF$_3$、-CHF$_2$、-CH$_2$F、-OCF$_3$、-OCHF$_2$、-OCH$_2$F、SF$_5$、-NO$_2$、-C(=O)OH、-NH$_2$、C(=O)CHF$_2$及-C(=O)NH$_2$。

20.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、

-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC_{1-6}烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-氮雜環丁烷、-C_{1-6}伸烷基-O-四氫哌喃或經-C_{1-6}烷基取代之-哌啉；或表示未經取代、經單取代或多取代之氧雜環丁烷基。

21.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**V**

(i) 未經取代；

(ii)經單取代的；

(iii) 經二取代的；

(iv)經三取代的；或

(v)經四取代的。

22.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R^1**表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)NHC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或

多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

23.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，$\mathbf{R^1}$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)OC_{1-6}烷基、-C(=O)NHC_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、未經取代之-環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

24.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，$\mathbf{R^1}$表示-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、未經取代之-環戊基或未經取代之-環丙基；較佳其中$\mathbf{R^1}$表示-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3或未經取代之-環戊基。

25.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，$\mathbf{R^1}$表示-CH_2F、-CHF_2、-CH_3或未經取代之-環丙基；較佳其中$\mathbf{R^1}$表示-CH_2F、-CHF_2、-CH_3或-CH_2CH_3。

26.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^2}$表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中

該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

27.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^2}$表示-H、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3。

28.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^2}$表示-H或-C_{1-6}烷基。

29.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^3}$表示

-H；

-OH；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6-雜烷基。

30.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^3}$表示-H、-OH、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C1-6伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3。

31.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^3}$表示-H、-OH或飽和、未經取代或經-OH單取代之-C_{1-6}烷基。

32.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中$\mathbf{R^4}$表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-S(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

33.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R^4**表示

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)$C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、飽和或不飽和、

未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和-$S(=O)_2$(3員至14員環烷基)，其中該3員至14員環烷基選自由環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基組成之群，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

飽和或不飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-C_{1-6}烷基：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基$)_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基$)_2$、-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，在各情況下為飽和或不飽和的，在各情況

下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2C_{1-6}$烷基、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

3員至14員雜環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮咔、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吩(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌咁、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、哽啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吩(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咘、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咁；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基

-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-苯基、-$C_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代之-苯基：-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-苯基、-$C_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基；

5員至14員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之群：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、哢啉、二苯并呋喃、呋喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、唑啶、噁二唑、噁唑、羥吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-OH、=O、-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}

伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基、-苯基、-$C_{1-6}$伸烷基-苯基、飽和或不飽和、未經取代之3員至14員雜環烷基；及未經取代之5員至14員雜芳基。

34.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{4}表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基；

飽和、未經取代之-S(=O)$_2$(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代之-C_{1-6}烷基：-OH、-OC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、未經取代之-苯基；

3員至14員環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員環烷基為飽和的、未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或二取代：-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3,-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-OH、-OC_{1-6}烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基；

3員至14員雜環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員雜環烷基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該3員至14員雜環烷基在各情況下選自由以下組成之群：氮雜環丁烷、1,4-氧氮雜環庚烷、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷、二氮吡、四氫呋喃、四氫哌喃、氧雜環丁烷、味啉、哌啡、六氫環戊[c]吡咯、八氫環戊[c]吡咯、八氫吡咯并[1,2-a]吡啡、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、

喔啶、六氫-1H-吡咘、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、1,1-二氧硫杴(dioxothia)環己烷，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3,-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-S(=O)$_2C_{1-6}$烷基、氧雜環丁烷基、嘧啶基、-C_{1-6}伸烷基-苯基；

未經取代之-苯基；

5員至14員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-(5員至14員雜芳基)，其中-C_{1-6}伸烷基-未經取代或經-OH單取代，其中該5員至14員雜芳基在各情況下係選自由以下組成之群：吡啶、嗒吡、吡咘、吡唑、異噁唑、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶，其在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由-C_{1-6}烷基、-OH組成之群的取代基單取代或二取代。

35.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{3}及**R**^{4}一起形成含有1或2個選自N、O及S之雜原子的飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的5員或6員雜環。

36.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{3}及**R**^{4}一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啶、哌啶、味啉及哌咘，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-C_{1-6}烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、未經取代之-吡啶基及未經取代或經-C_{1-6}烷基單取代之1,2,4-噁二唑。

37.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{3}及**R**^{4}一起形成

未經取代或經-$N(CH_3)_2$單取代之吡咯啶環；

未經取代或經選自由以下組成之群的取代基單取代之哌啶環：-C_{1-6}烷基、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基及未經取代或經-C_{1-6}烷基單取代之1,2,4-噁二唑；

未經取代之味啉環；或

未經取代或經選自由-C_{1-6}烷基及未經取代之-吡啶基組成之群的取代基N取代之哌啉環。

38.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{5}及**R**$^{5'}$彼此獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

39.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，**R**^{5}及**R**$^{5'}$彼此獨立地表示-H、-C_1-C_6烷基或-C_1-C_6伸烷基-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

40.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，**R**^{5}及**R**$^{5'}$中之至少一者不表示-H。

41.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}彼此獨立地表示

-H；

-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-O-C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-NHC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-N(C_{1-6}烷基)$_2$；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C(=O)OC_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-OC(=O)C_{1-6}烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}-雜烷基。

42.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}彼此獨立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、-C_{1-6}烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

-O-C_{1-6}烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-NHC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-N(C_{1-6}烷基)$_2$：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C(=O)OC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-OC(=O)C_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；或

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C_{1-6}-雜烷

基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2。

43.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{6}表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6烷基。

44.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{6}不表示-H。

45.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{7}表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6烷基。

46.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{7}不表示-H。

47.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{8}表示-H、-F、-Cl、-CN或-C_1-C_6烷基。

48.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中**R**^{8}不表示-H。

49.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中

(i) **R**^{6}、R^{7}及**R**^{8}各自表示-H；或

(ii) **R**^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}中之兩者表示-H且**R**^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}中之另一者表示-F、-Cl、-CN或-CH_3；或

(iii) **R**^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}中之一者表示-H且**R**^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}中之另一者彼此獨立地表示-F、-Cl、-CN或-CH_3。

50.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其係選自由如上文所提及之cpd 001至cpd 036或cpd 037至091以及其生理學上可接受之鹽組成的群。

51.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該疼痛係選自感覺接受性疼痛、發炎性疼痛及神經病變性疼痛。

52.如前述條項中任一項之化合物本身或供使用之化合物，其中該疼痛為手術後疼痛。

53.如前述條項中任一項所定義的式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物，其中

(a-1) **Q**表示-N**R**^{3}**R**^{4}；**R**^{1}表示**R**^{W}；及**R**^{W}表示-C_1-C_6烷基-，及/或

(a-2) **Q**表示-N**R**^{3}**R**^{4}；及**R**^{5}及**R**$^{5'}$中的至少一個表示-H；及/或

(a-3) **Q**表示-N**R**^{3}**R**^{4}；及R^{6}表示-H；及/或

(a-4) **Q**表示-N**R**^{3}**R**^{4}；及R^{8}表示-H；

或

(b-1)

(b-1) Q表示**-NR**^{3}**R**^{4}；且**R**^{1}表示-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CN、-甲基、-乙基、-丙基或-環丙基；及/或

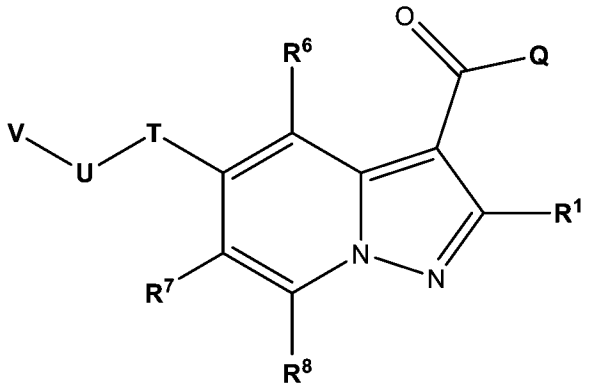
(b-2)　Q表示-N**R**^{3}**R**^{4}；及**R**^{5}及**R**$^{5'}$中的至少一個不表示-H；及/或

(b-3) Q表示-NR^{3}R^{4}；且**R**^{3}表示-H。

54.一種醫藥組合物或藥物，其包含如前述條項中任一項之化合物。

本發明之其他例示性實施例概述為下文條項1至68：

1.一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(I)

其中

R^{1}表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、-OC(=O)**R**^{W}、-N**R**^{W}**R**^{X}、

-N$\mathbf{R^W}$C(=O)$\mathbf{R^X}$、-$\mathbf{SR^W}$、-S(=O)$\mathbf{R^W}$、-$\mathbf{S(=O)_2R^W}$、-C(=O)$\mathbf{R^W}$、-C(=O)O$\mathbf{R^W}$或-C(=O)N$\mathbf{R^WR^X}$；

Q表示-O$\mathbf{R^2}$或-N$\mathbf{R^3R^4}$；

$\mathbf{R^2}$表示-$\mathbf{R^Y}$；

$\mathbf{R^3}$表示-OH或-$\mathbf{R^Y}$；

$\mathbf{R^4}$表示-$\mathbf{R^Y}$或-$\mathbf{S(=O)_2R^Y}$；

或$\mathbf{R^3}$及$\mathbf{R^4}$一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且**U**表示-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-；或**T**表示-C$\mathbf{R^5R^{5'}}$-且**U**表示-O-；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^{5'}}$彼此獨立地表示-$\mathbf{R^Y}$；

$\mathbf{R^6}$、R^7及$\mathbf{R^8}$彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-$\mathbf{R^W}$、-O$\mathbf{R^W}$、-OC(=O)$\mathbf{R^W}$、-N$\mathbf{R^WR^X}$、-N$\mathbf{R^W}$C(=O)$\mathbf{R^X}$、-$\mathbf{SR^W}$、-S(=O)$\mathbf{R^W}$、-$\mathbf{S(=O)_2R^W}$、-C(=O)$\mathbf{R^W}$、-C(=O)O$\mathbf{R^W}$或-C(=O)N$\mathbf{R^WR^X}$；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；C_1-C_6烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^YR^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-$\mathbf{SR^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-$\mathbf{S(=O)_2R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^YR^Z}$；

其中

$\mathbf{R^W}$及$\mathbf{R^X}$彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

$\mathbf{R^Y}$及$\mathbf{R^Z}$彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

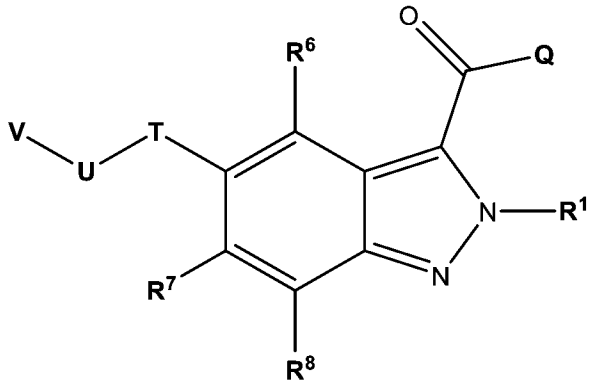
或$\mathbf{R^Y}$及$\mathbf{R^Z}$一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-O-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-O-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-O-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-OC_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}伸烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-O-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH_2、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH_2、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷

基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH_2、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SH、=S、-SF_5、-SCF_3、-SCF_2H、-$SCFH_2$、-S-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-NH_2、-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、3員至14員環烷基、-C_{1-6}伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、-C_{1-6}伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、-C_{1-6}伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、-C_{1-6}伸烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、

-C(=O)-(3至14員環烷基)、-C(=O)-(3至14員雜環烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14員雜芳基)、-$S(=O)_2$-(3至14員環烷基)、-$S(=O)_2$-(3至14員雜環烷基)、-$S(=O)_2$-苯基、-$S(=O)_2$-(5至14員雜芳基)。

2.如項目1之式(I)化合物、立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物，



其中

Q表示-O$\mathbf{R^2}$或-N$\mathbf{R^3R^4}$；

T表示-O-；

U表示-$CR^5R^{5'}$-；

V表示H或R^4

R^1表示-H、R^9、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、未經取代之環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基；

R^2表示氫或R^9；

R^3表示-H、R^9、-OH、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3；

R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-$R^{4'}$，其中

$R^{4'}$表示-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；或

R^1及R^3一起可形成基團-R^{10}-；或

R^3及R^4一起可形成基團-R^{10}-；及

R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或R^9；及

R^{cycl}可經R^9及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9表示-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10}表示-C_{1-6}伸烷基-或-C_{1-6}-伸雜烷基-，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且其中

R^9及R^{10}可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9、R^{10}及R^{cycl}可經R^{11}取代；且

R^{11}選自由以下組成之清單：-OR、-NR_2、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-$N(R)_2$、-O-$S(=O)_2$-NR_2、-NR-SO_2-R、-N(R)-$S(=O)_2$OR、-N(R)-$S(=O)_2NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-$S(=O)_2$-OR、-$S(=O)_2$-NR_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}伸烷基-OR、-C_{1-6}伸烷基-NR_2、=O或=S或飽和或不飽和3員至7員環烷基，其中該等殘基R可彼此獨立地選自由H或-C_{1-6}烷基組成之群，其可經鹵素取代。

3.如項目1之化合物，其中R^1表示具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其可經鹵素、-OR、-$CONR_2$或-NR_2取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或C_{1-6}

烷基，其可經鹵素取代。

4.如前述項目中任一項之化合物，其中R^3表示氫或R^9。

5.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或$-NR^3R^4$；

T表示-O-；

U表示$-CR^5R^{5'}-$；

V表示H或R^4

R^1表示具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其可經鹵素、-OR、$-CONR_2$或$-NR_2$取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代；

R^2及R^3表示氫或R^9；

或R^1及R^3一起可形成基團$-R^{10}-$；

R^4表示$R^{4'}$或$-SO_2-R^{4'}$，其中

$R^{4'}$表示$-R^9$、$-R^{cycl}$或$-R^{10}-R^{cycl}$；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；

R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或R^9；及

R^{cycl}可經R^9及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9表示-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10}表示-C_{1-6}伸烷基-或-C_{1-6}-伸雜烷基-，其中在鏈中具有一個或多個N、O或

S；且

其中R^9及R^{10}可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9、R^{10}及R^{cycl}可經R^{11}取代；且

R^{11}選自由以下組成之清單：-OR、-NR_2、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-$N(R)_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-NR-SO_2-R、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$伸烷基-OR、-$C_{1-6}$伸烷基-$NR_2$或飽和或不飽和3員至7員環烷基，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或-C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代。

6.如前述項目中任一項之化合物，其中V表示

H，

-R^9，

飽和或不飽和3員至14員環烷基，

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子之5員至14員雜芳基，其中該等環狀基團可經R^9取代。

7.如前述項目中任一項之化合物，其中R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或C_{1-3}-烷基。

8.如前述項目中任一項之化合物，其中R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或甲基。

9.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-$CR^5R^{5'}$-；

V表示H、-R^9或-R^{cycl}；

R^1表示-C_{1-6}烷基，其可經鹵素、-OH、OR、-$CONR_2$或-NR_2取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或-C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代；

R^2及R^3表示氫或甲基；

或R^1及R^3一起可形成基團-R^{10}-；

R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-$R^{4'}$，其中

$R^{4'}$表示-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；

R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或甲基；及

R^{cycl}可經R^9及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9表示-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10}表示-C_{1-6}伸烷基-或-C_{1-6}-伸雜烷基-，在鏈中具有一個或多個N、O或S；及

其中R^9及R^{10}可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9、R^{10}及R^{cycl}可經R^{11}取代；且

R^{11}選自由以下組成之清單：-OR、-NR_2、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、

-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-$N(R)_2$、-O-$S(=O)_2$-NR_2、-NR-SO_2-R、-N(R)-$S(=O)_2$OR、-N(R)-$S(=O)_2NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-$S(=O)_2$-OR、-$S(=O)_2$-NR_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}伸烷基-OR、-C_{1-6}伸烷基-NR_2或飽和或不飽和3員至7員環烷基，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或-C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代。

10.如前述項目中任一項之化合物，其中R^5及$R^{5'}$表示氫。

11.如前述項目中任一項之化合物，其中R^1及R^3一起形成基團-R^{10}-。

12.如前述項目中任一項之化合物，其中R^1及R^3一起形成具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷二基或烯二基，其可未經取代或可經鹵素、C_{1-6}烷基或$CONR_2$取代，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或C_{1-6}烷基。

13.如前述項目中任一項之化合物，其中R^1及R^3一起形成具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烷二基或烯二基，其可未經取代或可經鹵素、C_{1-6}烷基或$CONR_2$取代，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或C_{1-6}烷基。

14.如項目1至13中任一項之化合物，其中R^1及R^3未連接以形成雜環。

15.如前述項目中任一項之化合物，其中R^4表示$R^{4'}$或-SO_2-C_{1-6}烷基。

16.如前述項目中任一項之化合物，其中**V**表示H、C_{1-6}烷基或-R^{cycl}。

17.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示H、C_{1-6}烷基或-R^{cycl}；且其中基團V中之環狀基團可經至少一個選自由以下組成之清單的基團取代：-COO-C_{1-6}烷基、-CO-NR_2、-CN、鹵素或C_{1-6}烷基，其中R彼此獨立地表示H或-C_{1-6}烷基，且基團V中之烷基可經一個或多個鹵素原子取代；

R^1表示-C_{1-6}烷基，其可經鹵素、-OH、-$CONR_2$或-NR_2取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或-C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代；

R^2及R^3表示氫或甲基；

R^4表示-SO_2-C_{1-6}烷基、-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至14員環烷基

飽和或不飽和4員至14員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子，

6員至14員芳基，或

5員至14員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；及R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或甲基；及

R^{cycl}可經R^9及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9表示-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10}表示-C_{1-6}伸烷基-或-C_{1-6}-伸雜烷基-，在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

其中R^9及R^{10}可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9、R^{10}及R^4之R^{cycl}可經R^{11}取代；且

R^{11}選自由以下組成之清單：-OR、-NR_2、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-$N(R)_2$、-O-$S(=O)_2$-NR_2、-NR-SO_2-R、-N(R)-$S(=O)_2$OR、-N(R)-$S(=O)_2NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-$S(=O)_2$-OR、-$S(=O)_2$-NR_2、-NO、-NO_2、-C_{1-6}伸烷基-OR、-C_{1-6}伸烷基-NR_2或飽和或不飽和3員至7員環烷基，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或-C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代。

18.如前述項目中任一項之化合物，其中R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫。

19.如前述項目中任一項之化合物，其中R^2表示氫。

20.如前述項目中任一項之化合物，其中R^3表示氫。

21.如前述項目中任一項之化合物，其中R^2及R^3表示氫。

22.如前述項目中任一項之化合物，其中R^2、R^3、R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫。

23.如前述項目中任一項之化合物，其中R^1表示-C_{1-6}烷基。

24.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示H、C_{1-6}烷基或-R^{cycl}；且其中基團V中之R^{cycl}可經至少一個選自由以下組成之清單的基團取代：-COO-C_{1-6}烷基、-CO-NR_2、-CN、鹵素或C_{1-6}烷基，其中R彼此獨立地表示H或-C_{1-6}烷基，且基團V中之烷基可經一個或多個鹵素原子取代；

R^1表示-C_{1-6}烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示-SO_2-C_{1-6}烷基、-R^9、-R^{cycl}或-R^{10}-R^{cycl}；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至6員環烷基

飽和或不飽和4-7員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子

6員芳基，或

6員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；及

R^6、R^7及R^8彼此獨立地表示氫或甲基；及

R^{cycl}可經R^9及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9表示-C_{1-6}烷基或-C_{1-6}-雜烷基，其中在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

R^{10}表示-C_{1-6}伸烷基-或-C_{1-6}-伸雜烷基-，在鏈中具有一個或多個N、O或S；且

其中R^9及R^{10}可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9、R^{10}及R^4之R^{cycl}可經R^{11}取代；且

R^{11}選自由以下組成之清單：-OR、-NR_2、鹵素、-CN、-COOR、-CO-NR_2、-CONR(OR)、-O-CO-O-C_{1-6}烷基、-NR-C(=O)-R、-NR-C(=O)-O-R、-NR-C(=O)-$N(R)_2$、-O-S(=O)$_2$-NR_2、-NR-SO_2-R、-N(R)-S(=O)$_2$OR、-N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$、-SR、-S(=O)-R、-S(=O)$_2$-OR、-S(=O)$_2$-$NR_2$、-NO、-$NO_2$、-$C_{1-6}$伸烷基-OR、-$C_{1-6}$伸烷基-$NR_2$或飽和或不飽和3員至7員環烷基，其中該等殘基R可彼此獨立地為H或-C_{1-6}烷基，其可經鹵素取代。

25.如前述項目中任一項之化合物，其中R^9表示直鏈或分支鏈-C_{1-6}烷基。

26.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{10}表示直鏈或分支鏈-C_{1-6}伸烷基-。

27.如前述項目中任一項之化合物，其中R^9表示直鏈或分支鏈-C_{1-6}烷基且R^{10}表示直鏈或分支鏈-C_{1-6}伸烷基-。

28.如前述項目中任一項之化合物，其中R^9表示直鏈或分支鏈-C_{1-3}-烷基。

29.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{10}表示直鏈或分支鏈-C_{1-3}-伸烷基-。

30.如前述項目中任一項之化合物，其中R^9表示直鏈或分支鏈-C_{1-6}烷基且R^{10}表示直鏈或分支鏈-C_{1-3}-伸烷基-。

31.如前述項目中任一項之化合物，其中殘基R^4中之環狀基團的取代基直接

鍵結至環狀基團。

32.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或$-NR^3R^4$；

T表示-O-；

U表示$-CH_2-$；

V表示H、C_{1-6}烷基或$-R^{cycl}$；其中基團V之R^{cycl}可經至少一個選自由-CN、鹵素或C_{1-3}-烷基組成之清單的基團取代，且基團V中之烷基可經一個或多個鹵素原子取代；

R^1表示$-C_{1-3}$-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示$-SO_2-C_{1-6}$烷基、$-R^9$、$-R^{cycl}$或$-R^{10}-R^{cycl}$；及

R^{cycl}表示

飽和或不飽和3員至6員環烷基

飽和或不飽和4-7員雜環烷基，其中在雜環烷基環中具有一個或多個N、O或S原子

6員芳基，或

5-6員雜芳基，其中在雜芳環中具有一個或多個N、O或S；及

R^6、R^7及R^8表示氫；且

R^{cycl}可經R^9及環烷基環取代，且R^{cycl}之雜環烷基環彼此獨立地可經=O或=S取代；及

R^9表示C_{1-6}烷基；及

R^{10}表示$-C_{1-3}$-伸烷基；及

其中R^9及R^{10}可為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和的；且

R^9、R^{10}及R^4之R^{cycl}可經R^{11}取代；且

R^{11}選自由以下組成之清單：OH、鹵素、C_{1-3}-烷基、-NR-SO_2-R或-$CONR_2$基團，其中R彼此獨立地為H或C_{1-3}-烷基，其可經鹵素取代。

33.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{cycl}包含1、2或3個雜原子。

34.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{cycl}包含1或2個雜原子。

35.如前述項目中任一項之化合物，其中R^{cycl}包含1個雜原子。

36.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示

H；

可經至少一個鹵素取代之C_{1-3}-烷基；

可經-CN基團取代之3-6員環烷基；

4員至6員雜環烷基，其在雜環烷基環中包含一個氧原子；

可經至少一個鹵素或經C_{1-3}-烷基取代之6員芳基，其中該C_{1-3}-烷基可經至少一個鹵素原子取代；

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經鹵素或C_{1-3}-烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

-SO_2-C_{1-3}-烷基；

可經OH、F、-NR_2、-NR-SO_2-R或-$CONR_2$取代之C_{1-6}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或C_{1-3}烷基；

可經鹵素、C_{1-3}-烷基取代之3員至6員環烷基，其可經鹵素或-OH、=O或-$CONH_2$取代；

可經C_{1-3}-烷基或-N (C_{1-6}烷基)$_2$基團取代之C_{1-3}-伸烷基-3員至6員環烷基；

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中雜環烷基環可經=O、鹵素或-$CONR_2$取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或C_{1-3}-烷基或該雜環烷基環可經C_{1-3}烷基取代，其可經OH或鹵素取代；

在雜環烷基環中具有一個或多個N、O之C_{1-4}-伸烷基-4-7員雜環烷基，其中該雜環烷基可經C_{1-3}烷基取代，其可經鹵素或=O取代；

可經鹵素、C_{1-3}烷基或-O- C_{1-3}烷基取代之6員芳基，其中該C_{1-3}烷基及-O- C_{1-3}烷基可經鹵素取代；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S之5-7員雜芳基，其中該雜芳環可經C_{1-3}烷基取代，其可經鹵素取代或雜芳環可經OH取代；或在雜芳環中具有一個或多個N或O之C_{1-3}-伸烷基-5-6員雜芳基，其中該C_{1-3}-伸烷基可經鹵素或OH取代且雜芳環可經OH或C_{1-3}烷基取代，其可經鹵素取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

37.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示

H；

可為直鏈或分支鏈且可經至少一個氟原子取代的C_{1-3}-烷基；

3-6員環烷基；

4員至6員雜環烷基，其在雜環烷基環中包含一個氧原子；

可經至少一個氟原子、經至少一個氯原子或經至少一個C_{1-3}-烷基取代之6員芳基，其中該C_{1-3}-烷基可經至少一個氟原子取代；

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C_{1-3}-烷基取代，該C_{1-3}-烷基可經至少一個氟原子取代；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

可為直鏈或分支鏈且可經OH、F、=O、-NR_2、-NR-SO_2-Me或-$CONR_2$取代之C_{1-6}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或甲基；

可經鹵素、C_{1-3}-烷基取代之3-5員環烷基，其可經鹵素或-OH取代；

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中雜環烷基環可經鹵素、=O或-$CONR_2$取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或C_{1-3}-烷基或該雜環烷基環可經C_{1-3}烷基取代，其可經OH或鹵素取代；

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O之C_{1-4}-伸烷基-5-6員雜環烷基，其中該C_{1-4}-伸烷基可為直鏈或分支鏈且可經OH取代；或

可經鹵素或直鏈或分支鏈C_{1-3}烷基取代之6員芳基；或

C_{1-4}-伸烷基-6員芳基，其中該C_{1-4}-伸烷基可為直鏈或分支鏈且可經鹵素或OH取代且芳基可經鹵素、C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基取代，其中該C_{1-3}-烷基及-O-C_{1-3}-烷基可彼此獨立地經鹵素取代；或

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S之5-7-員雜芳基，其中該雜芳環可經C_{1-6}烷基取代，其可經鹵素取代或雜芳環可經OH取代；或

在雜芳環中具有一個或多個N或O之C_{1-3}-伸烷基-5-6員雜芳基，其中該C_{1-3}-伸烷基可經鹵素或OH取代且雜芳環可經OH、環丙基、環丁基或C_{1-3}烷基取代，其可經鹵素取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

38.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或$-NR^3R^4$；

T表示-O-；

U表示$-CH_2-$；

V表示

可經至少一個氟原子取代之甲基；

3-5員環烷基；

可經至少一個氟原子、經至少一個氯原子或經至少一個甲基取代之苯基，其可經氟取代；

可經甲基取代之1,3-噻唑；或

可經甲基取代之吡啶，其可經氟取代；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

可為直鏈或分支鏈且可經OH、F、=O、$-NMe_2$、$-NR-SO_2-Me$或$-CONR_2$取代之C_{1-6}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或甲基；

可經氟或C_{1-3}-烷基取代之3-4-員環烷基，其可經-OH取代；

在雜環烷基環中具有一或兩個N或O原子之4-6員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經鹵素或=O或C_{1-3}烷基取代，其可經OH或氟取代；

在雜環烷基環中具有一或兩個O原子之C_{1-4}-伸烷基-5-6員雜環烷基，其中該C_{1-4}-伸烷基可經OH取代；

C_{1-4}-伸烷基-6員芳基，其中該C_{1-4}-伸烷基可為直鏈或分支鏈且可經氟或OH取代且芳基可經氟或甲氧基取代，其中該等甲氧基可經氟取代；或

在雜芳環中具有一或兩個氮原子之5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經OH或C_{1-3}烷基取代，其可經氟取代；或

在雜芳環中具有一或兩個氮原子之C_{1-3}-伸烷基-5-6員雜芳基，其中該C_{1-3}-伸烷基可經氟或OH取代且雜芳環可經OH、環丙基、環丁基或C_{1-3}烷基取代，其可經鹵素取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

39.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或$-NR^3R^4$；

T表示-O-；

U表示$-CH_2-$；

V表示

經兩個氟原子取代之甲基；

環丙基；

可經一或兩個氟原子或氯原子或氟原子及甲基取代之苯基，其經1、2或3個氟原子取代；

經甲基取代之1,3-噻唑；或

經甲基取代之吡啶；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

可經至多兩個OH、至多兩個F、-$CONR_2$或-$NHS(=O)_2$-Me取代之C_{1-5}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或甲基；或

可經氟或C_{1-3}-烷基取代之3-4員環烷基，其可經氟或-OH取代；

在雜環烷基環中具有一或兩個N或O原子之5-6員雜環烷基，且其中雜環烷基環可經鹵素、=O或C_{1-2}烷基取代，其可經OH或氟取代；

C_{1-3}-伸烷基-四氫哌喃剩餘部分，其中該C_{1-4}-伸烷基經OH取代；

C_{1-2}-伸烷基-6員芳基，其中該C_{1-2}-伸烷基可為直鏈或分支鏈且可經氟或OH取代且芳基可經氟或甲氧基取代，其中該等甲氧基可經氟取代；或

經OH及三氟甲基取代之吡啶環；或

在雜芳環中具有一或兩個氮原子之C_{1-3}-伸烷基-5-6員雜芳基，其中該C_{1-3}-伸烷基可經氟或OH取代且雜芳環可經OH、環丙基、環丁基或甲基取代，其可經氟取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

40.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示

H；

可經至少一個鹵素取代之C_{1-3}-烷基；

可經-CN基團取代之3-6員環烷基；

4員至6員雜環烷基，其在雜環烷基環中包含一個氧原子；

可經至少一個鹵素或經C_{1-3}-烷基取代之6員芳基，其中該C_{1-3}-烷基可經至少

一個鹵素原子取代；

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經鹵素或C_{1-3}-烷基取代，其可經至少一個鹵素原子取代；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

-SO_2-C_{1-3}-烷基；

可經OH、F、-NR-SO_2-R或-$CONR_2$取代之C_{1-6}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或C_{1-3}烷基；

可經鹵素、C_{1-3}-伸烷基-OH、=O或-$CONH_2$取代之3員至6員環烷基；

可經C_{1-3}-烷基或-N (C_{1-6}烷基)$_2$基團取代之C_{1-3}-伸烷基-3-6員環烷基；

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基，且其中雜環烷基環可經=O、鹵素或-$CONR_2$取代，其中該等殘基R彼此獨立地表示H或C_{1-3}-烷基或該環烷基環可經C_{1-3}烷基取代，其可經OH或鹵素中的至少一個取代；

在雜環烷基環中具有一個或多個N、O之C_{1-4}-伸烷基-4-7員雜環烷基，其中該雜環烷基可經C_{1-3}烷基或=O取代；

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S之5-7員雜芳基，其中該雜芳環可經C_{1-6}烷基或OH取代；或在雜芳環中具有一個或多個N、O或S之C_{1-3}-伸烷基-5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經OH取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

41.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示

H；

可經至少一個氟原子取代之C_{1-3}-烷基；

可經-CN基團取代之3-6員環烷基；

4員至6員雜環烷基，其在雜環烷基環中包含一個氧原子；

可經至少一個氟原子、經至少一個氯原子或經至少一個C_{1-3}-烷基取代之6員芳基，其中該C_{1-3}-烷基可經至少一個氟原子取代；

在雜芳環中具有一個或多個N、O或S原子的5-6員雜芳基，其中該雜芳環可經C_{1-3}-烷基取代，該C_{1-3}-烷基可經至少一個氟原子取代；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

可經OH、F、-NH-SO_2-C_{1-3}-烷基或-$CONR_2$取代之C_{1-6}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或甲基；

在雜環烷基環中具有一個或多個N或O原子之4-7員雜環烷基且其中雜環烷基環可經=O或C_{1-3}-伸烷基-OH取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

42.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示

可經至少一個氟原子取代之甲基；

3-5員環烷基；

可經至少一個氟原子、經至少一個氯原子或經至少一個甲基取代之苯基；

可經甲基取代之1,3-噻唑；或

可經甲基取代之吡啶；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

可經OH、F或-$CONR_2$或-NH-$S(=O)_2$-Me取代之C_{1-5}烷基，其中該等殘基R彼此獨立地為氫或甲基；

在可為內醯胺環之雜環烷基環中具有一個N原子之4-6員雜環烷基，且其中該雜環烷基環可經C_{1-2}-伸烷基-OH取代；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

43.如前述項目中任一項之化合物，其中

Q表示OR^2或-NR^3R^4；

T表示-O-；

U表示-CH_2-；

V表示

經兩個氟原子取代之甲基；

3-4員環烷基；

可經一或兩個氟原子或經氟原子及甲基取代之苯基；

經甲基取代之1,3-噻唑；或

經甲基取代之吡啶；

R^1表示-C_{1-3}-烷基；

R^2表示氫；

R^3表示氫；

R^4表示

可經至多兩個OH、至多兩個F、-$CONR_2$或-$NHS(=O)_2$-Me取代之C_{1-5}烷基，其中殘基R彼此獨立地為氫或甲基；或具有C_{1-2}-伸烷基-OH之2-吡咯啶酮環；

及R^6、R^7及R^8表示氫。

44.如項目1之化合物，其中**R^3**表示-H。

45.如項目2之化合物，其中**R^4**表示除-H外的殘基。

46.如項目44至45中任一項之化合物，其中**R^1**表示-甲基或乙基。

47.如項目44至46中任一項之化合物，其中**T**表示-O-且**U**表示-**$CR^5R^{5'}$**-。

48.如前述項目中任一項之化合物，其中**V**表示(i) 5員至14員雜芳基選自苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、啐啉、二苯并呋喃、呋喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗪啶、噁二唑、噁唑、羥吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-CHF_2、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-環丙基、-環丙基、-O-環丙基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC_{1-6}烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-氮雜環丁烷、-C_{1-6}伸烷基-O-四氫哌喃或經-C_{1-6}烷基取代的-哌啉；特定言之在各情況下未經取代、經彼此獨立

地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC_{1-6}烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-氮雜環丁烷、-C_{1-6}伸烷基-O-四氫哌喃或經-C_{1-6}烷基取代的-哌啡；或表示(ii)未經取代、經單取代或多取代之-氧雜環丁烷基。

49.如項目1至47中任一項之化合物，其中在**V**定義內之飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

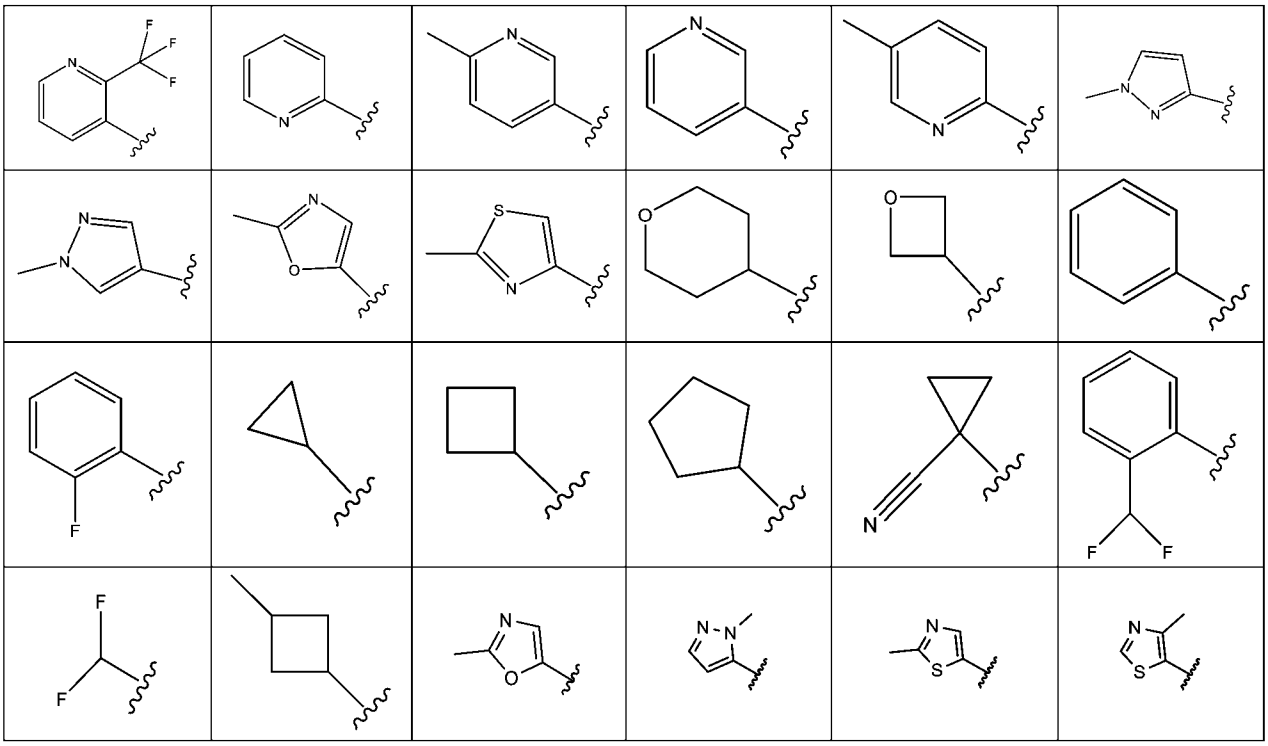
50.如項目1至47中任一項之化合物，其中在**V**定義內之5員至14員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

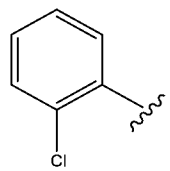
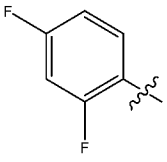
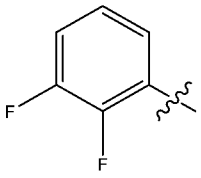
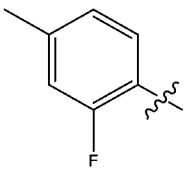
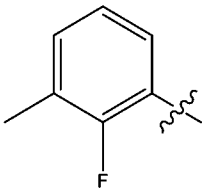
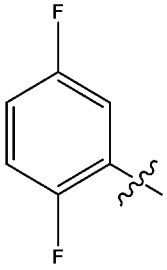
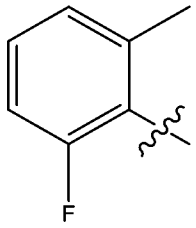
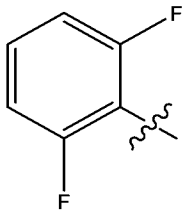
51.如項目1至47中任一項之化合物，其中V定義內之該3員至14員雜環烷基係選自氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮吽、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吩(dithiane)、二噻唻(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌啡、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、哽啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味

啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫杂(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咯、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咯；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

52.如項目1至47中任一項之化合物，其中**V**表示飽和或不飽和C_1-C_6烷基或C_1-C_6雜烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$。

53.如項目1至47中任一項之化合物，其中**V**為選自由以下組成之群的殘基：



54.如前述項目中任一項之化合物，其中**R**[1]表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)OC_{1-6}烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、未經取代之-環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基。

55.如前述項目中任一項之化合物，其中**R**[3]表示-H、-OH、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3。

56.如前述項目中任一項之化合物，其中**R**[4]表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-$S(=O)_2C_{1-6}$烷基；

飽和、未經取代之-$S(=O)_2$(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；

各自未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員環烷基)；

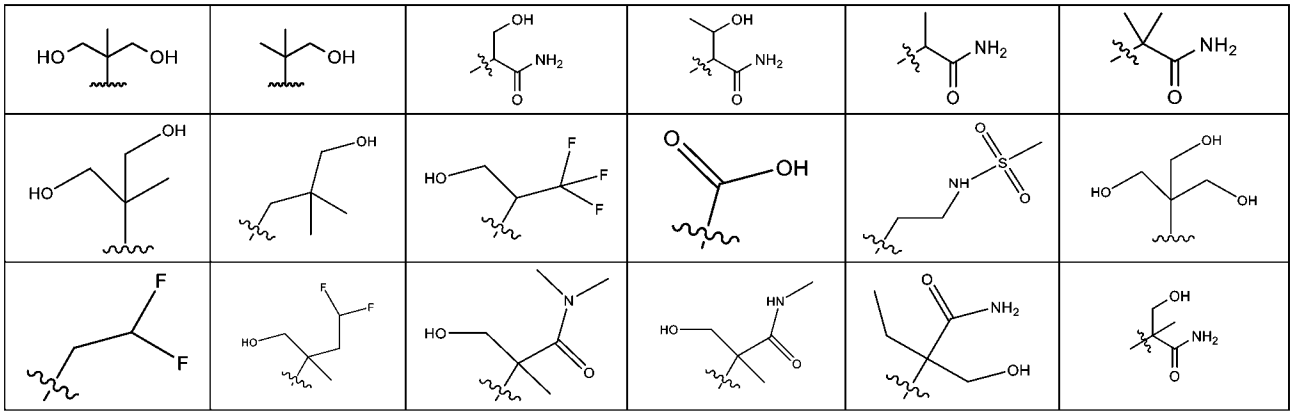
未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員雜環烷基)；

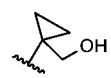
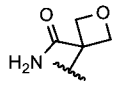
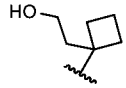
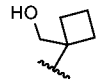
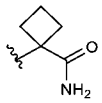
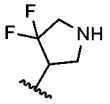
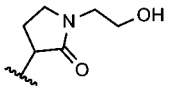
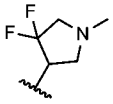
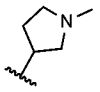
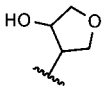
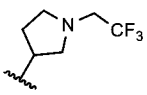
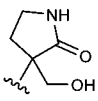
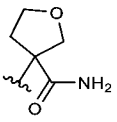
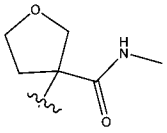
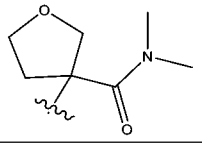
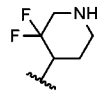
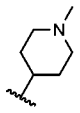
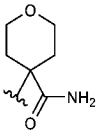
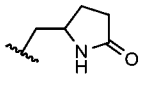
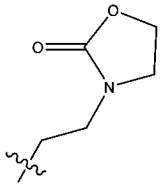
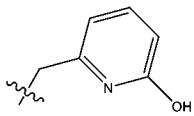
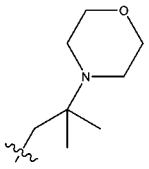
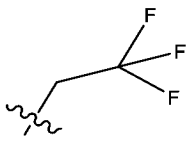
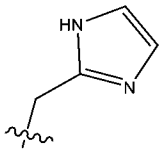
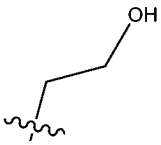
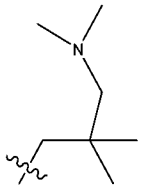
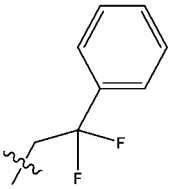
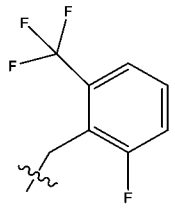
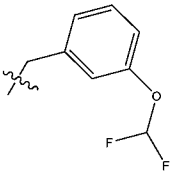
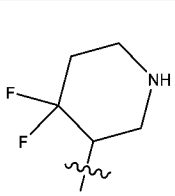
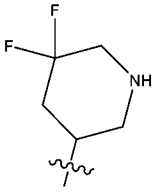
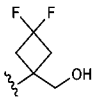
各自未經取代、經單取代或多取代之-苯基或-C_{1-6}伸烷基-苯基；或

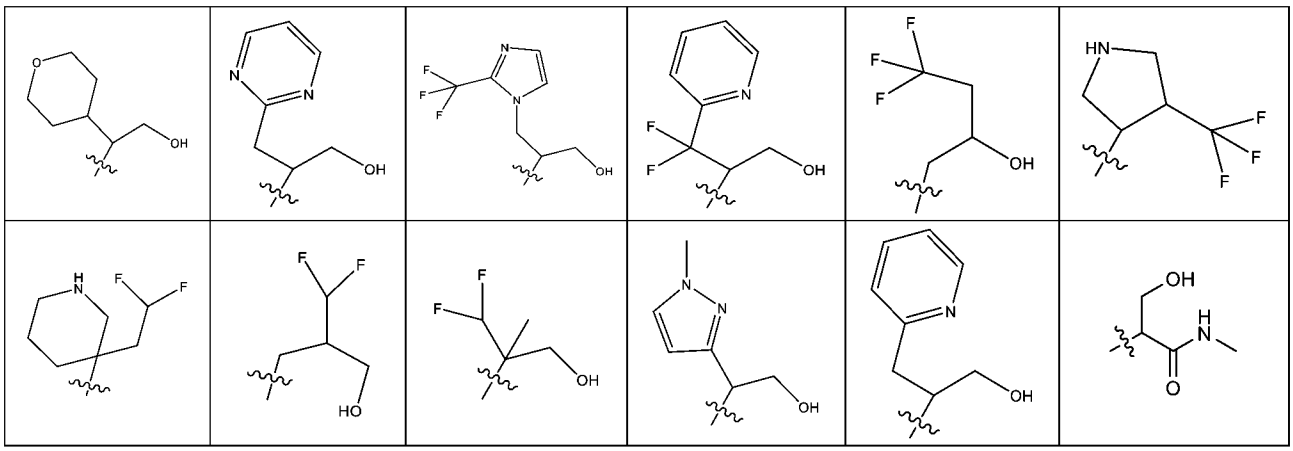
各自未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-(5員至14員雜芳基)。

57.如前述項目中任一項之化合物，其中其中**R^4**表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳3、4、5或6員環烷基)；其中該3員至14員環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4、5或6員雜環烷基)；其中該3員至14員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；其中該6員至14員芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5或6員雜芳基)；其中該5員至14員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接。

58.如前述項目中任一項之化合物，其中**R^3**為H且**R^4**為選自由以下組成之群的殘基：





59.如前述項目中任一項之化合物，其中**R**^{3}及**R**^{4}一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啶、哌啶、味啉及哌啡，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-C_{1-6}烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、未經取代之-吡啶基及未經取代或經-C_{1-6}烷基單取代之1,2,4-噁二唑。

60.如前述項目中任一項之化合物，其中**R**^{5}及**R**$^{5'}$彼此獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

61.如前述項目中任一項之化合物，其中**R**^{6}、R^{7}及R^{8}彼此獨立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、-C_{1-6}烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

-O-C_{1-6}烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-NHC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、

-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

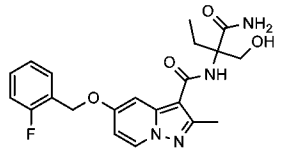
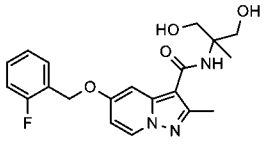
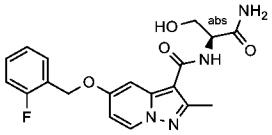
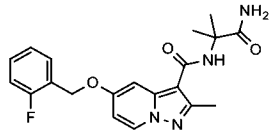
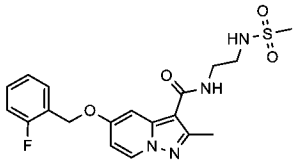
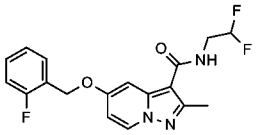
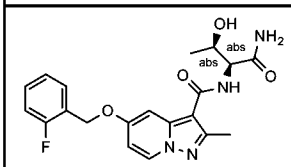
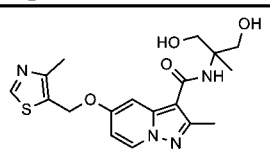
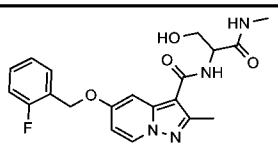
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-N(C_{1-6}烷基)$_2$：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

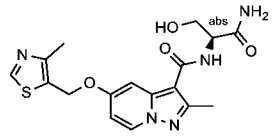
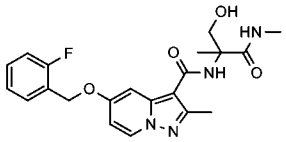
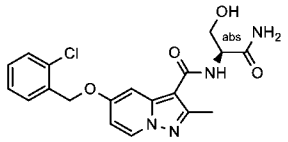
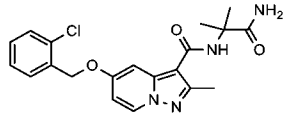
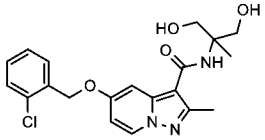
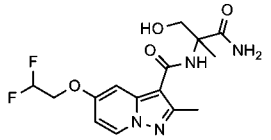
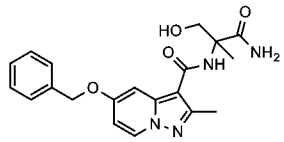
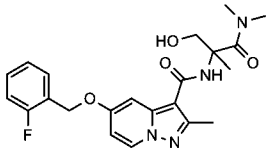
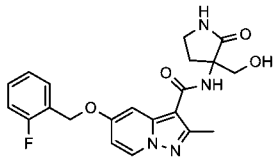
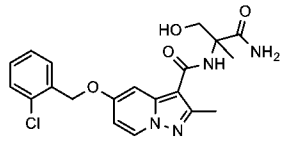
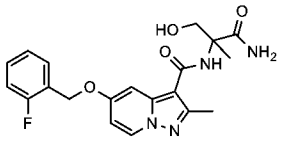
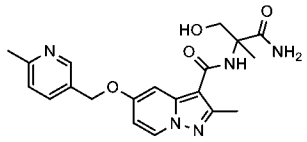
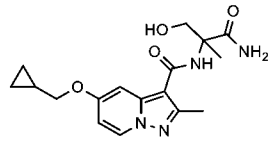
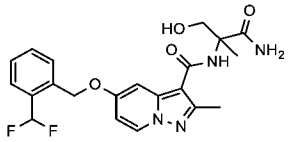
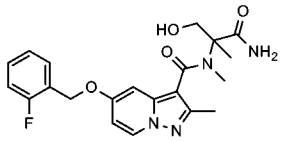
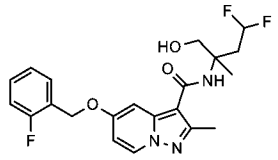
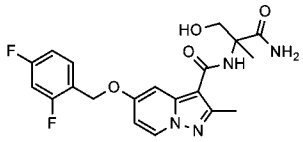
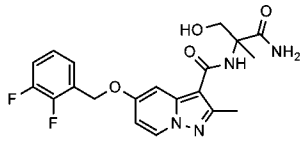
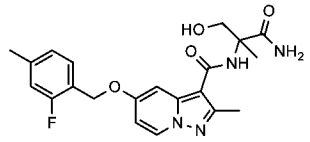
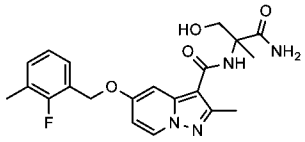
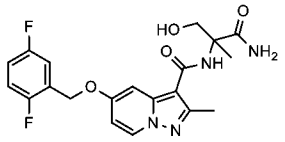
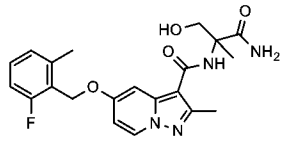
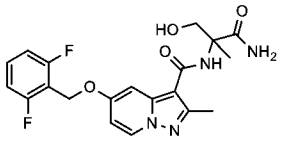
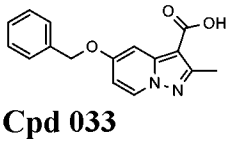
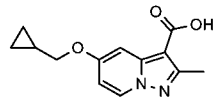
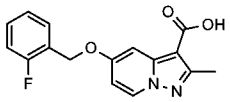
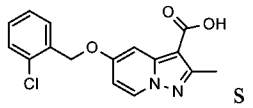
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C(=O)OC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-OC(=O)C_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；或

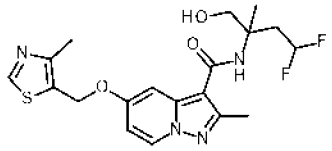
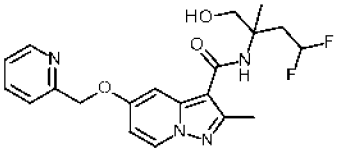
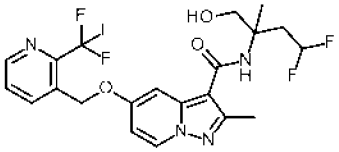
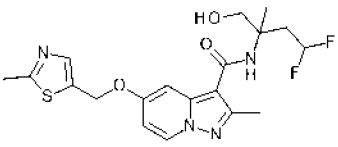
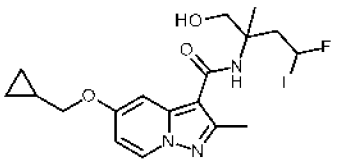
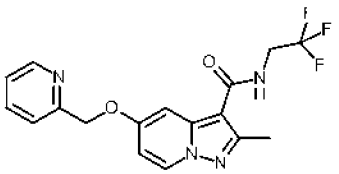
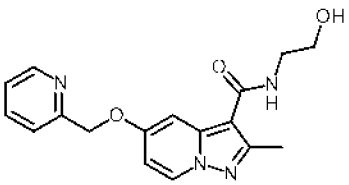
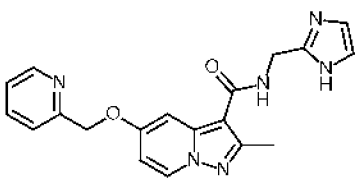
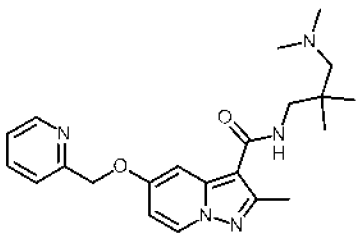
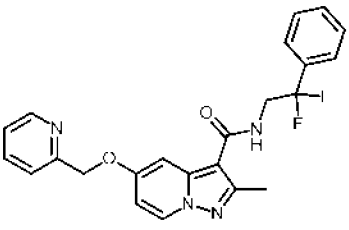
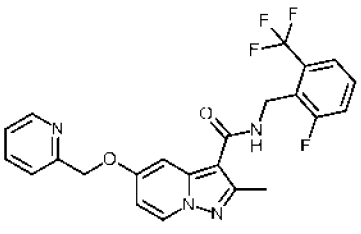
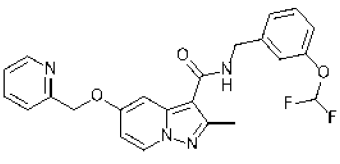
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C_{1-6}-雜烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2。

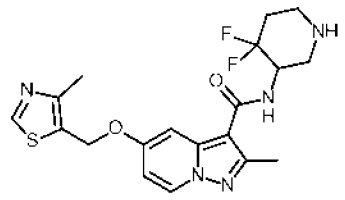
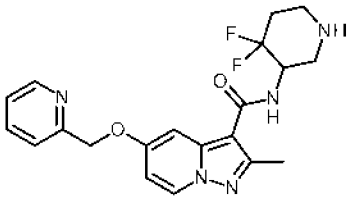
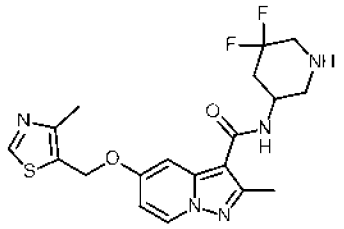
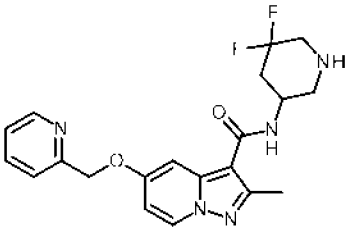
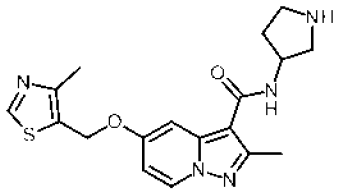
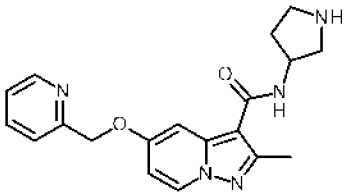
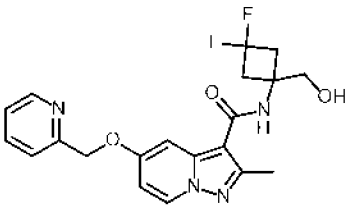
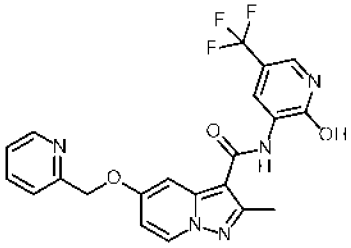
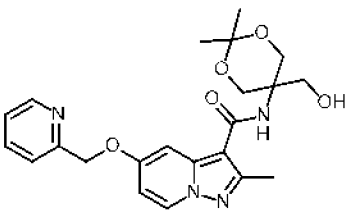
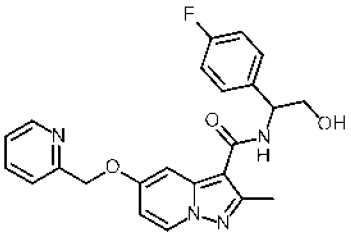
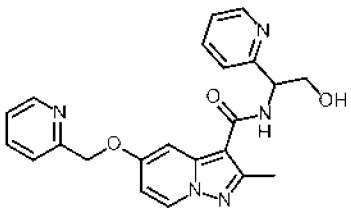
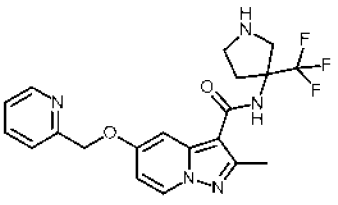
62.如前述項目中任一項之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物001至036組成之群：

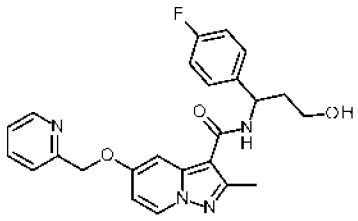
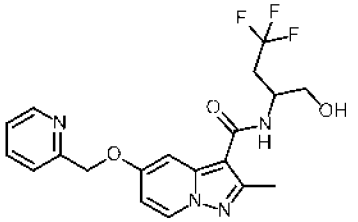
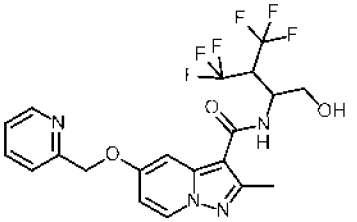
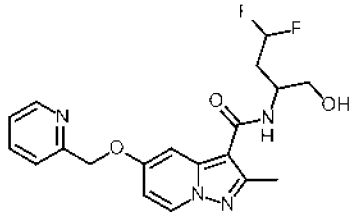
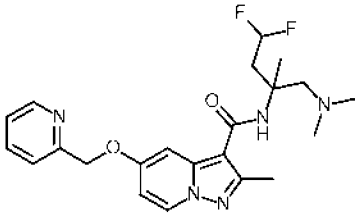
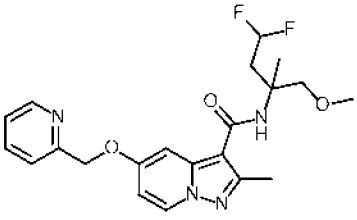
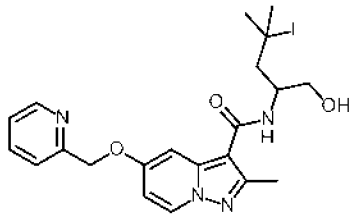
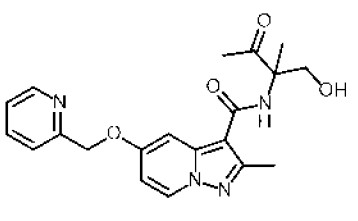
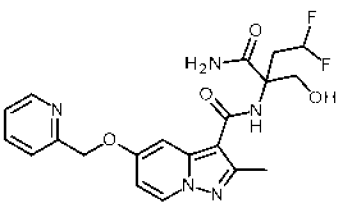
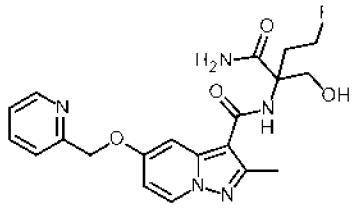
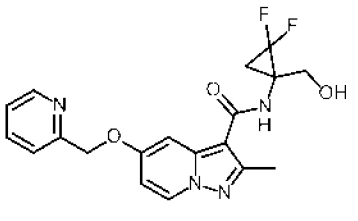
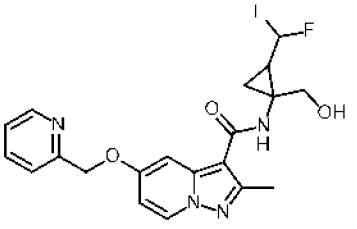
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**

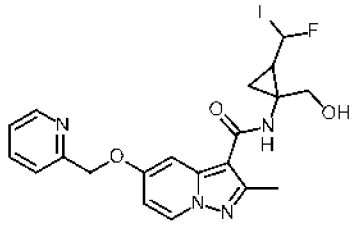
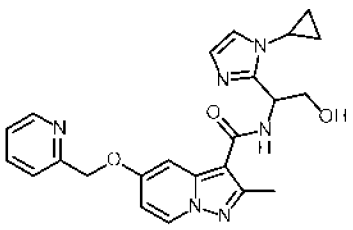
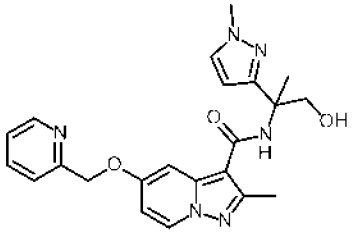
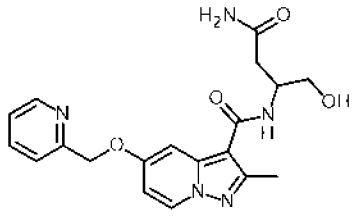
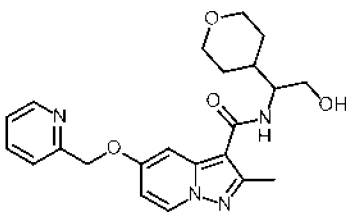
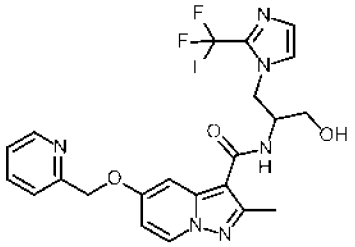
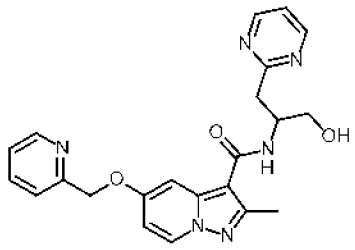
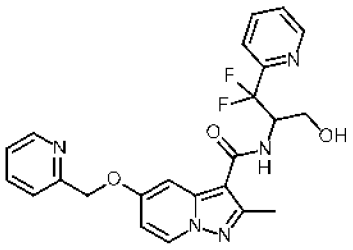
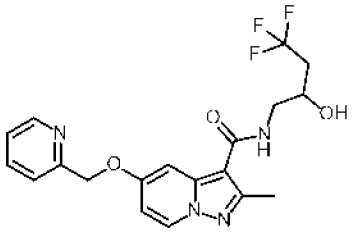
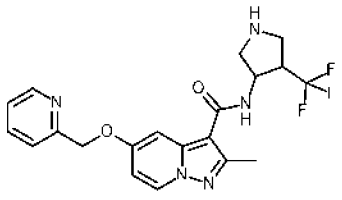
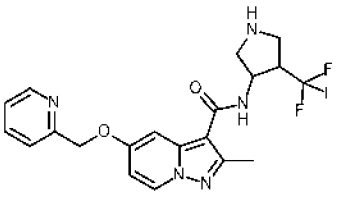
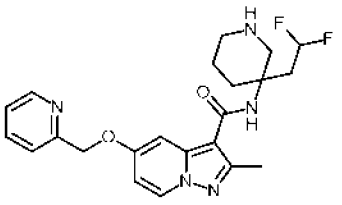
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**
 **Cpd 019**	 **Cpd 020**	 **Cpd 021**
 **Cpd 022**	 **Cpd 023**	 **Cpd 024**
 **Cpd 025**	 **Cpd 026**	 **Cpd 027**
 **Cpd 028**	 **Cpd 029**	 **Cpd 030**
 **Cpd 031**	 **Cpd 032**	 **Cpd 033**
 **Cpd 034**	 **Cpd 035**	 **Cpd 036**

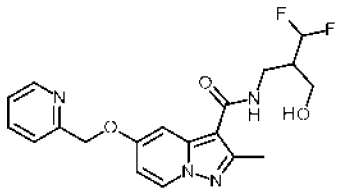
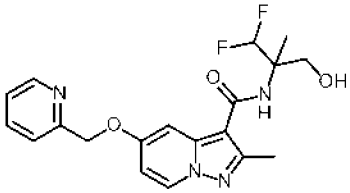
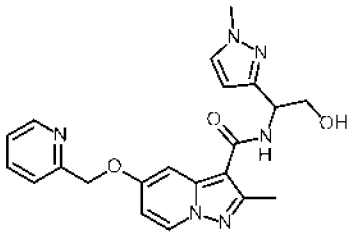
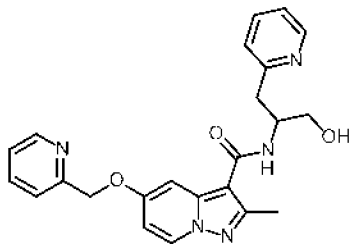
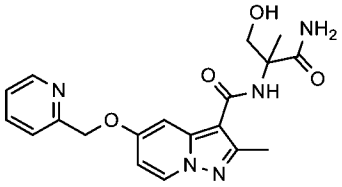
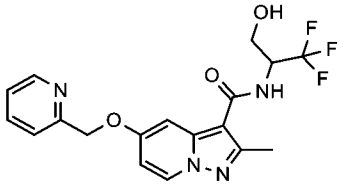
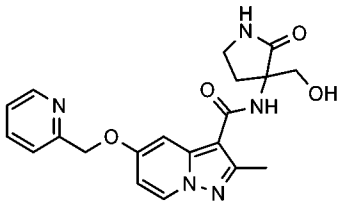
63.如前述項目中任一項之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物037至091組成之群：

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 **Cpd 037**	 **Cpd 038**	 **Cpd 039**
 **Cpd 040**	 **Cpd 041**	 **Cpd 042**
 **Cpd 043**	 **Cpd 044**	 **Cpd 045**
 **Cpd 046**	 **Cpd 047**	 **Cpd 048**

 **Cpd 049**	 **Cpd 050**	 **Cpd 051**
 **Cpd 052**	 **Cpd 053**	 **Cpd 054**
 **Cpd 055**	 **Cpd 056**	 **Cpd 057**
 **Cpd 058**	 **Cpd 059**	 **Cpd 060**

 **Cpd 061**	 **Cpd 062**	 **Cpd 063**
 **Cpd 064**	 **Cpd 065**	 **Cpd 066**
 **Cpd 067**	 **Cpd 068**	 **Cpd 069**
 **Cpd 070**	 **Cpd 071**	 **Cpd 072**

 **Cpd 073**	 **Cpd 074**	 **Cpd 075**
 **Cpd 076**	 **Cpd 077**	 **Cpd 078**
 **Cpd 079**	 **Cpd 080**	 **Cpd 081**
 **Cpd 082**	 **Cpd 083**	 **Cpd 084**

 **Cpd 085**	 **Cpd 086**	 **Cpd 087**
 **Cpd 088**	 **Cpd 089**	 **Cpd 090**
 **Cpd 091**		

64.一種醫藥組合物，其包含如前述項目中任一項之化合物。

65.如項目1至63中任一項之化合物或如項目64之醫藥組合物，其用於治療疼痛。

66.如項目65之化合物或醫藥組合物，其用於治療疼痛，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

67.一種治療疼痛之方法，其包含向有需要之個體投與如項目1至63中任一項之化合物或如項目64至66中任一項之醫藥組合物。

68.如項目67之方法，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

69.如項目1至63中任一項之化合物或如項目64之醫藥組合物，其用於治療癲

癇症。

70.一種治療癲癇症之方法，其包含向有需要之個體投與如項目1至63中任一項之化合物或如項目64或69中任一項之醫藥組合物。

實例

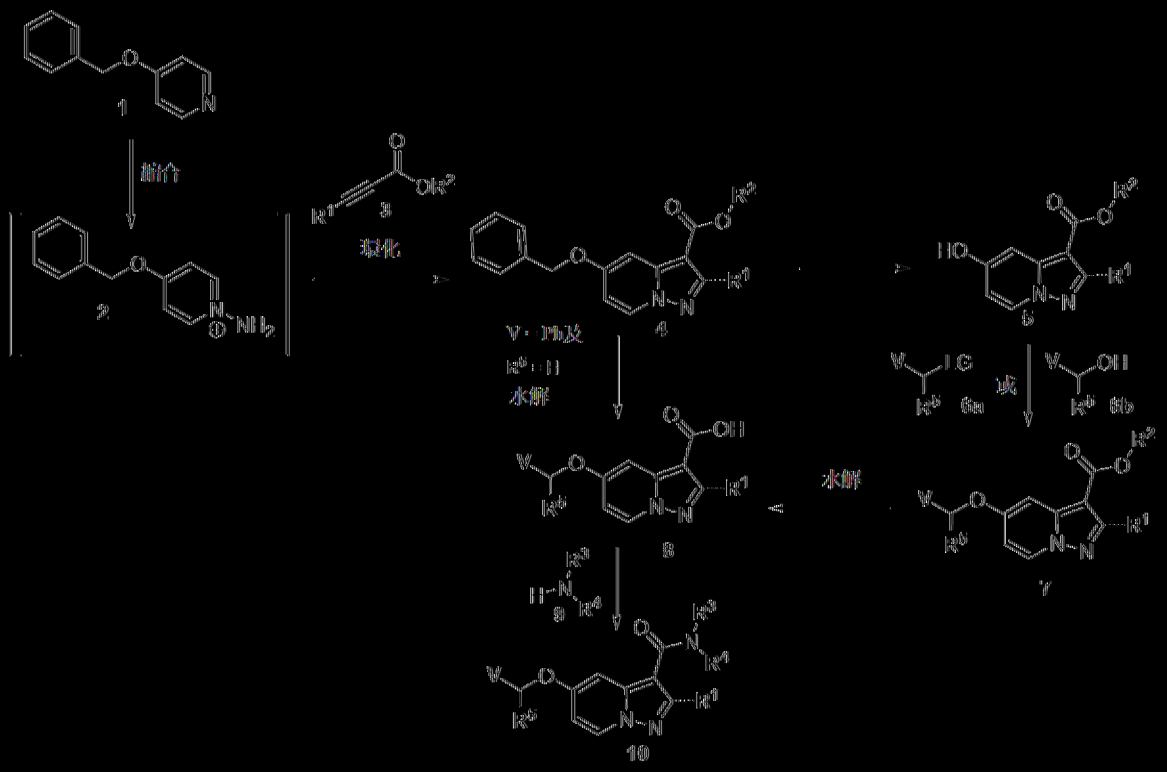
【0181】 出於說明本發明之目的提供以下實例且決不應將該等實例解釋為限制本發明之範疇。

【0182】 本發明之代表性化合物可根據下文所描述且以下流程中所說明之通用合成方法合成。由於流程為說明，本發明不應被視為受流程及實例中所描述之特定化學反應及特定條件限制。用於流程中之各種起始物質可商購或可藉由熟習此項技術者技能內之方法製備。變數如本文所定義且屬於熟習此項技術者之技能內。

【0183】 本說明書中，特定言之流程及實例中所使用之縮寫如下：ABC -碳酸氫銨水溶液，ACN -乙腈，AcOH -乙酸，ADDP - 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶，aq. -水溶液，AIBN -偶氮二異丁腈，CAN -硝酸鈰銨，COMU - (1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-(N-味啉基)-碳鎓，六氟磷酸鹽，DABCO - 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷，DAST -三氟化二乙基胺基硫，DBU - 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯，DCC - N,N'-二環已基碳二亞胺，DCM -二氯甲烷，DEAD -偶氮二甲酸二乙酯，DIA - 非鏡像異構物，DIAD -偶氮二甲酸二異丙酯，DEA -二乙胺，DIPEA -二異丙基-乙基胺，DME - 1,2-二甲氧基乙烷，DMF - N,N-二甲基甲醯胺，DMSO -二甲亞碸，DPPA -疊氮磷酸二苯酯、2,4-DNPH - 2,4-二硝基苯肼、DTBAD -偶氮二甲酸三級丁酯，EDCI或EDC - 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺，En -鏡像異構物，Et2O -二乙醚，EtOH -乙醇，EtOAc -乙酸乙酯，Eq. -當量，FA -甲酸，FCC -急驟管柱層析，h -小時，HATU - O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基金尿六氟磷酸鹽，HPLC -高效液相層析，IPA -異

丙醇，LAH：氫化鋰鋁，LG：離去基，MeOH：甲醇，MgSO4：硫酸鎂，min.：分鐘，Ms：甲烷磺醯基，Na2SO4：硫酸鈉，NBS：N-溴代丁二醯亞胺，nBuLi：正丁基鋰、NMP：1-甲基-2-吡咯烷酮，Pd(PPh3)4：肆(三苯基膦)鈀(0)，Pd2(dba)3：參(二苯亞甲基丙酮)二鈀，石油醚(Pet ether/Petrolcum ether)，PPh3：三苯基膦，PS-DIEA：聚苯乙烯支撐之二異丙基乙胺，PS-PPh3：聚苯乙烯支撐之三苯基膦，PyBop：苯并三唑-1-基-氧基-吡咯烷基鏻六氟磷酸鹽，PTSA：對甲苯磺酸，RF：前述者之比率，RM：反應混合物，RP：逆相，RT：室溫，sat.：飽和，SEM：[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基縮醛，SFC：超臨界流體層析，SPE：固相萃取，TBDMS：三級丁基二甲基矽烷基醚，TBAF：氟化四丁銨水合物，TBAI：碘化四丁基銨，TEA：三乙胺，THF：四氫呋喃，TFA：三氟乙酸，TLC：薄層層析，TPP：三苯基膦，IPA：異丙醇，TMS：三甲基矽烷基，T3P：丙基膦酸酐。

[0184] 具有根據通式(A)及所有其他本文所描述之式之結構的所關注化合物及其實施例可如通用化學流程1中所概述地製備。



[0185] 流程1：所有V、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於本發明之化合物所

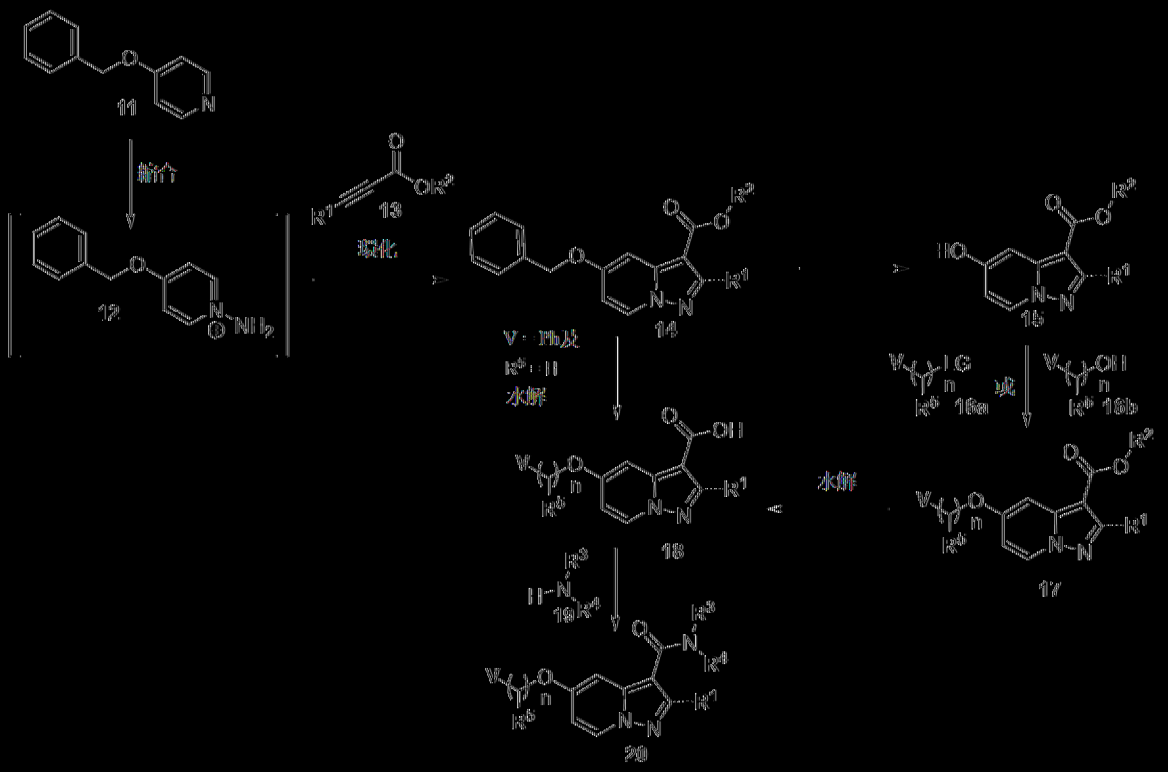
描述。在R^5在每次出現時，涵蓋至多兩個獨立取代基(亦即，R^5及$R^{5'}$)。

【0186】 可在適合之溶劑(例如，MeCN、DMF、NMP及其類似物)中使式1之4-(苯甲氧基)吡啶與攜帶親電子胺(例如，2,4-DNPH，0-(均三甲苯磺醯基)羥胺及其類似物)之試劑反應，得到式**2**之N-胺基吡錠鹽。可使式**2**之中間物與炔烴酯衍生物**3** (可商購的或藉由熟習此項技術者已知之程序合成)在鹼基(例如，碳酸鉀、DBU及其類似物)存在下在極性溶劑(例如，DMF、DCM、MeCN及其類似物)中在0至100℃範圍內之溫度下稠合，其中R2為酯保護基(例如甲基、乙基、t-Bu及其類似物)，得到式**4**之吡唑并[1,5-a]吡啶。酯衍生物**4**可隨後經由與還原劑(例如，氫氣、甲酸銨、環己二烯及其類似物)之氫化反應使用催化劑(更佳Pd或Pt)在溶劑(例如，THF、EtOH及其類似物)中轉換為式**5**之中間化合物。式**5**之中間物可隨後經由親核取代使用式**6a**之中間物(可商購的或合成的)，其中LG為離去基，在鹼基(例如，DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3及其類似物)存在下，在極性溶劑(例如，MeCN、DMF、NMP及其類似物)中，使用或不使用螯合劑(例如，18-冠-6、順-抗-順-二環己烷并-18-冠-6及其類似物)，在0至100℃之範圍內的溫度下轉換為所需式7化合物。或者，可替代地使式**5**之中間物與式**6b**之中間物(可商購或合成)在偶氮二甲酸酯試劑(例如DEAD、DIAD、ADDP及其類似物)及膦(例如三丁基膦、三苯基膦及其類似物)存在下，於溶劑(例如THF、甲苯及其類似者)中，在0至100℃之範圍內的溫度下反應，得到所需式**7**化合物。隨後可經由標準皂化反應將酯衍生物**7**轉化成所需式**8**化合物。或者，苯甲基衍生物**4**可隨後*經由*標準皂化反應轉換為所需式**8**化合物。可藉由與式**9**之胺衍生物(可商購或藉由此項技術中已知或如以下實例中所闡述之程序合成)在標準肽偶合條件(例如DCC、EDCI、HATU、PyBop及其類似物)下於極性非質子溶劑(例如DCM、DMF及其類似物)中反應，自式**8**之酸衍生物獲得所需式**10**化合物。或者，可藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序將式**8**之羧酸衍生物轉化成酸氯

衍生物，且隨後藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序與式9之胺反應，獲得所需式10之吡唑并[1,5-a]吡啶。

[0187]

[0188] 具有根據通式(A)及所有其他本文所描述之式之結構的所關注化合物及其實施例可如通用化學流程2中所概述地製備。

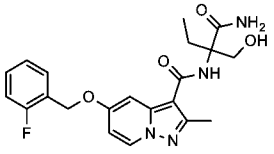
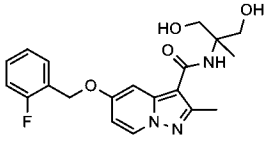
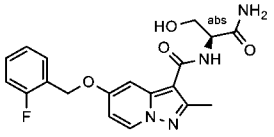


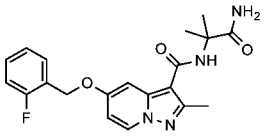
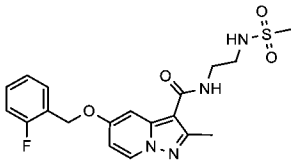
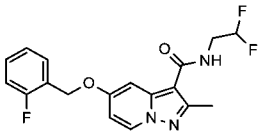
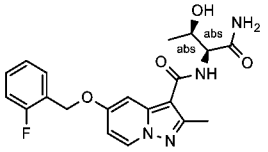
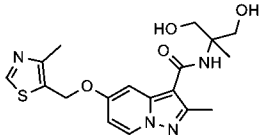
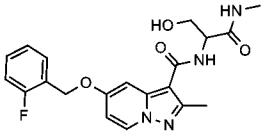
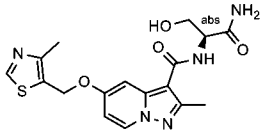
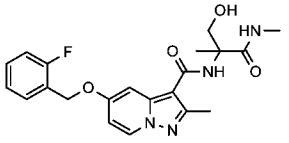
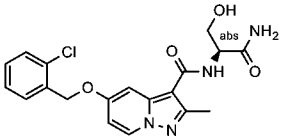
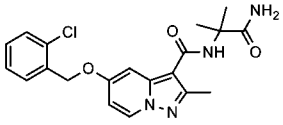
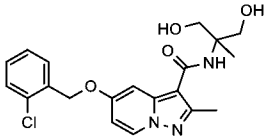
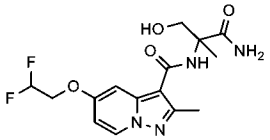
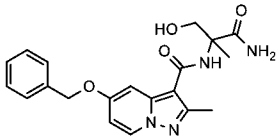
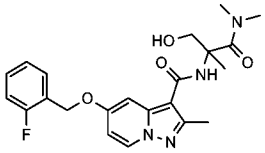
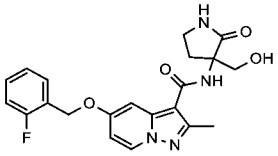
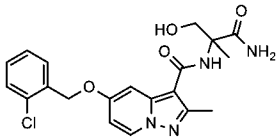
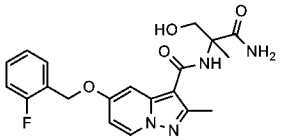
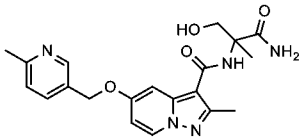
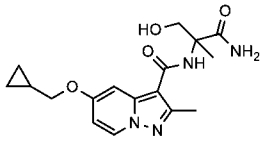
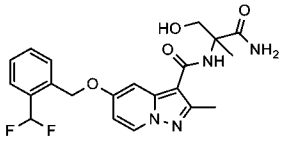
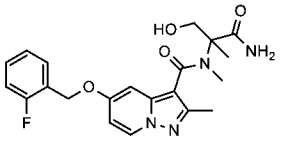
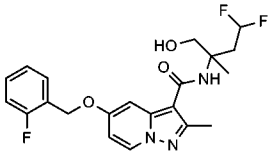
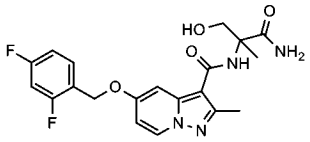
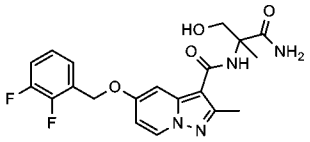
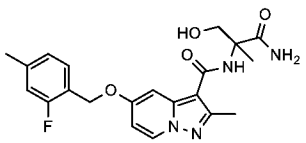
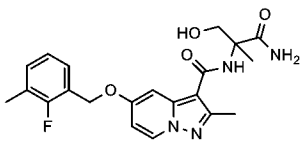
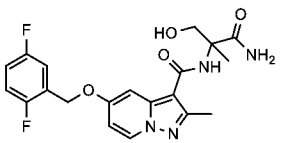
[0189] 流程2：所有V、n、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於本發明之化合物所描述。在R^5在每次出現時，涵蓋至多兩個獨立取代基(亦即，R^5及$R^{5'}$)。在一典實施例中，整數n可在1至10範圍內。

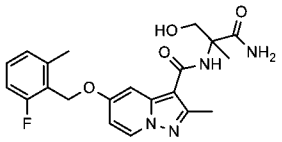
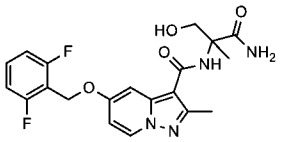
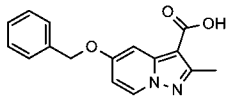
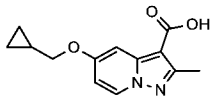
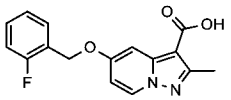
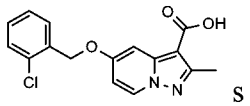
[0190] 可在適合之溶劑(例如，MeCN、DMF、NMP及其類似物)中使式11之4-(苯甲氧基)吡啶與攜帶親電子胺(例如，2,4-DNPH，O-(均三甲苯磺醯基)羥胺及其類似物)之試劑反應，得到式12之N-胺基吡鎓鹽。可使式12之中間物與炔烴衍生物13 (可商購的或藉由熟習此項技術者已知之程序合成)在鹼基(例如，碳酸鉀、DBU及其類似物)存在下在極性溶劑(例如，DMF、DCM、MeCN及其類似物)中在0至100°C範圍內之溫度下稠合，其中R2為酯保護基(例如甲基、

乙基、t-Bu及其類似物)，得到式**14**之吡唑并[1,5-a]吡啶。酯衍生物**14**可隨後經由與還原劑(例如，氫氣、甲酸銨、環己二烯及其類似物)之氫化反應使用催化劑(更佳Pd或Pt)在溶劑(例如，THF、EtOH及其類似物)中轉換為式**15**之中間化合物。式**15**之中間物可隨後經由親核取代使用式**16a**之中間物(可商購的或合成的)，其中LG為離去基，在鹼基(例如，DIPEA、DBU、三乙胺、Cs_2CO_3及其類似物)存在下，在極性溶劑(例如，MeCN、DMF、NMP及其類似物)中，使用或不使用螯合劑(例如，18-冠-6、順-抗-順-二環己烷并-18-冠-6及其類似物)，在0至100℃之範圍內的溫度下轉換為所需式**17**化合物。或者，可替代地使式**15**之中間物與式**16b**之中間物(可商購或合成)在偶氮二甲酸酯試劑(例如DEAD、DIAD、ADDP及其類似物)及膦(例如三丁基膦、三苯基膦及其類似物)存在下，於溶劑(例如THF、甲苯及其類似物)中，在0至100℃之範圍內的溫度下反應，得到所需式**17**化合物。隨後可經由標準皂化反應將酯衍生物**17**轉化成所需式**18**化合物。或者，苯甲基衍生物**14**可隨後經由標準皂化反應轉換為所需式**18**化合物。可藉由與式**19**之胺衍生物(可商購或藉由此項技術中已知或如以下實例中所闡述之程序合成)在標準肽偶合條件(例如DCC、EDCI、HATU、PyBop及其類似物)下於極性非質子溶劑(例如DCM、DMF及其類似物)中反應，自式**18**之酸衍生物獲得所需式20化合物。或者，可藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序將式**18**之羧酸衍生物轉化成酸氯衍生物，且隨後藉由熟習此項技術者已知或如以下實例中所闡述之程序與式9之胺反應，獲得所需式**20**之吡唑并[1,5-a]吡啶。

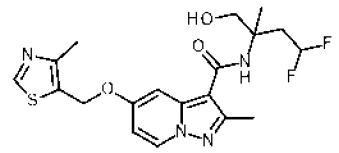
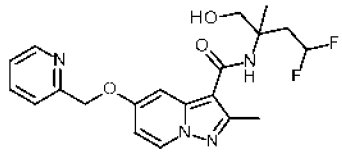
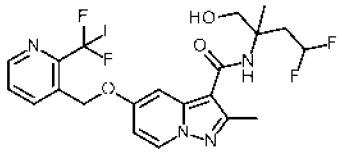
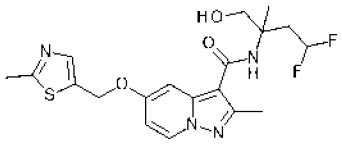
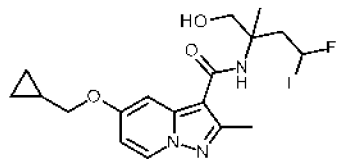
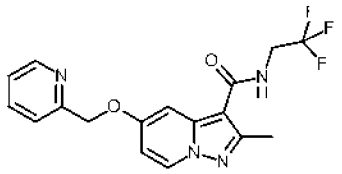
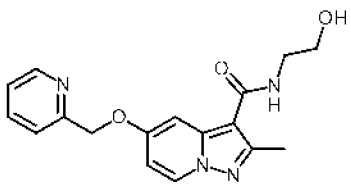
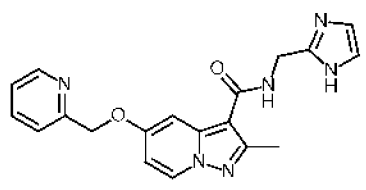
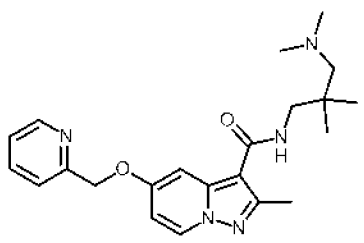
【0191】 **表3：例示性化合物**

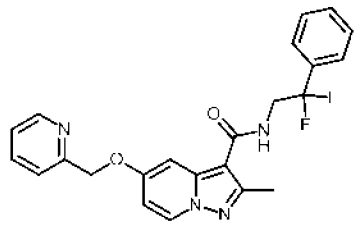
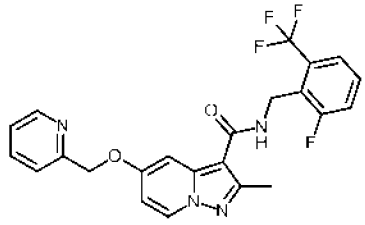
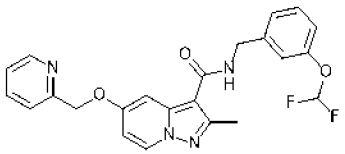
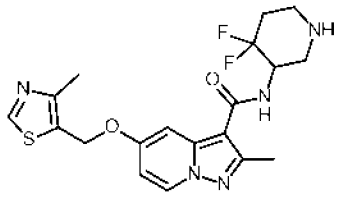
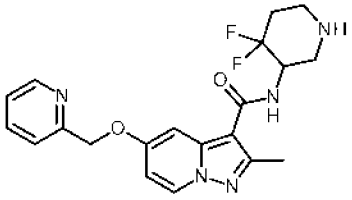
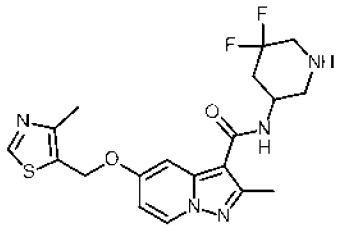
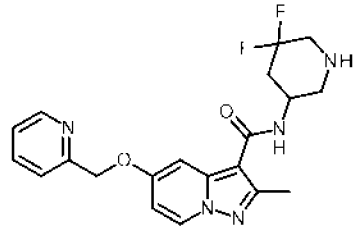
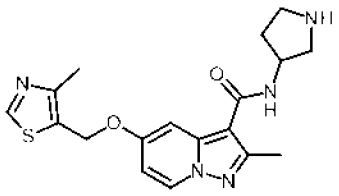
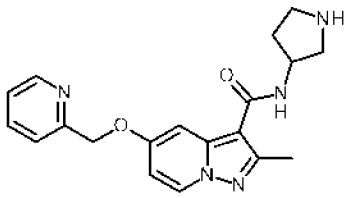
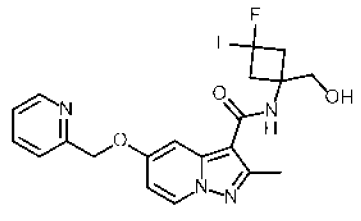
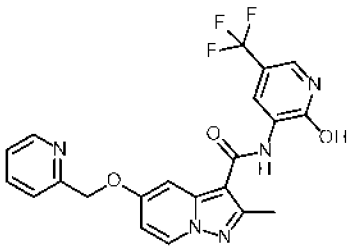
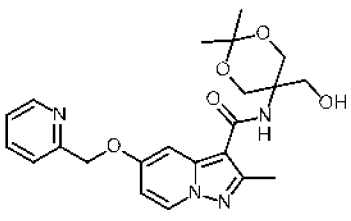
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**

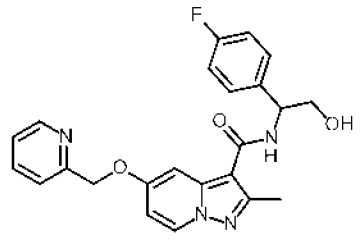
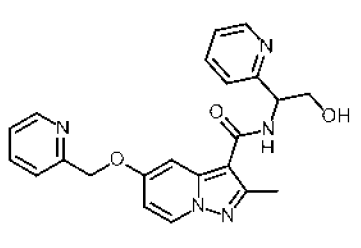
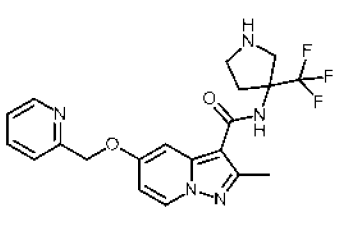
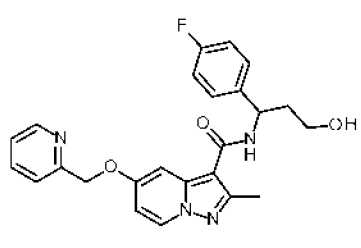
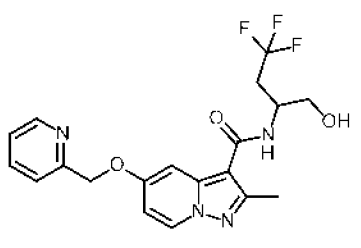
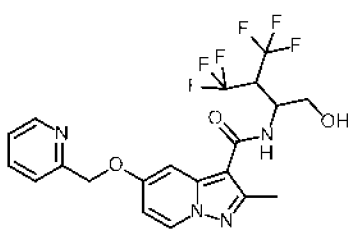
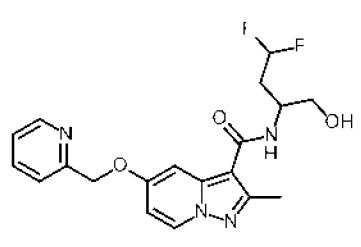
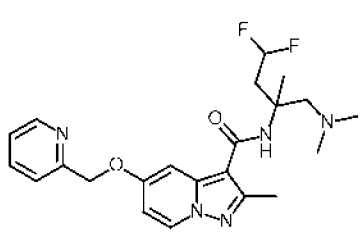
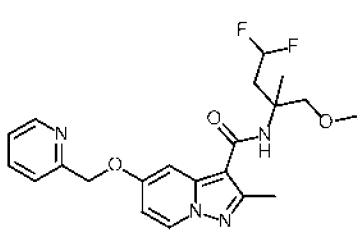
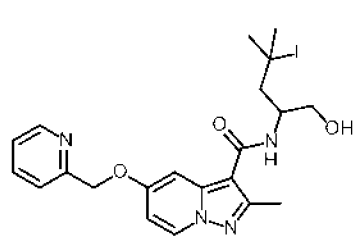
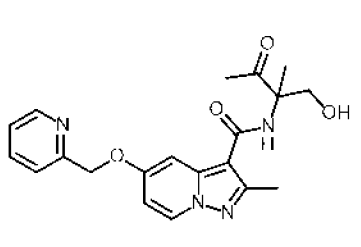
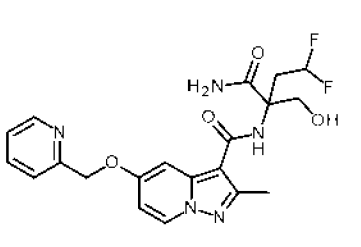
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**
 **Cpd 019**	 **Cpd 020**	 **Cpd 021**
 **Cpd 022**	 **Cpd 023**	 **Cpd 024**
 **Cpd 025**	 **Cpd 026**	 **Cpd 027**
 **Cpd 028**	 **Cpd 029**	 **Cpd 030**

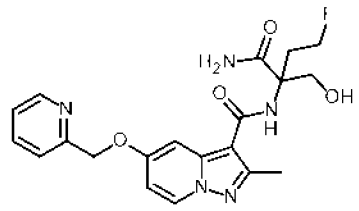
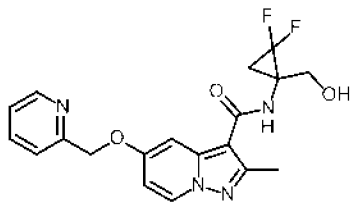
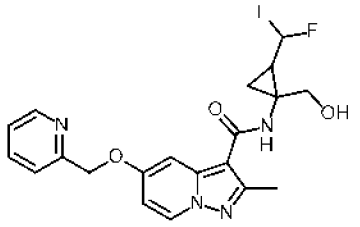
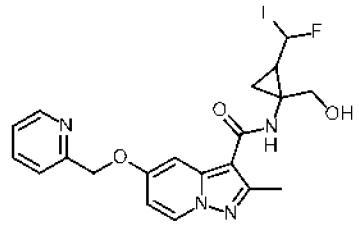
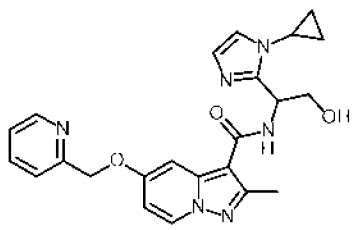
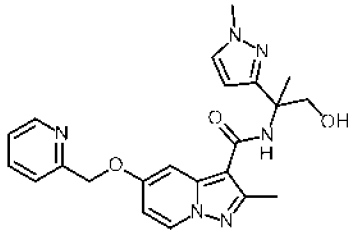
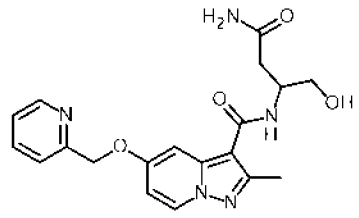
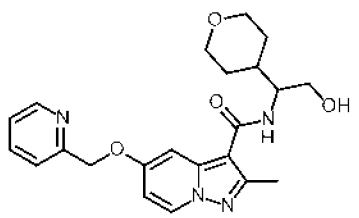
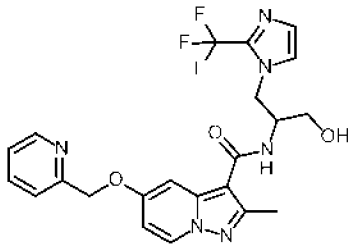
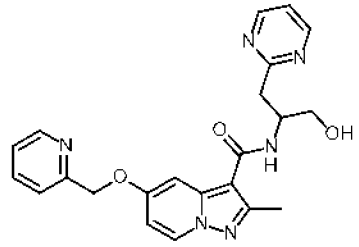
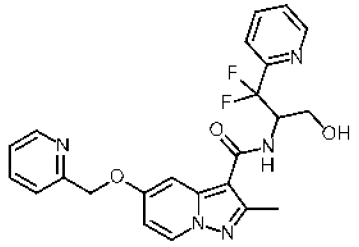
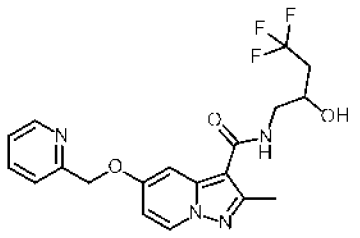
 **Cpd 031**	 **Cpd 032**	 **Cpd 033**
 **Cpd 034**	 **Cpd 035**	 **Cpd 036**

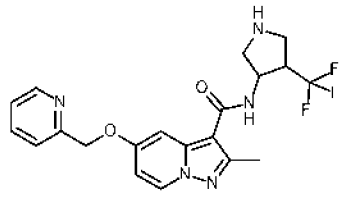
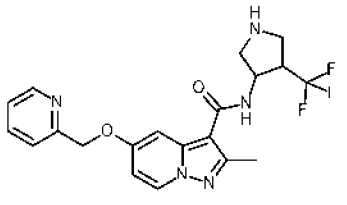
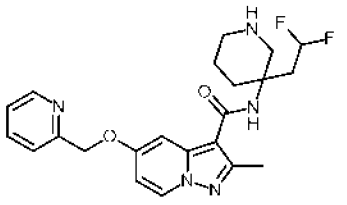
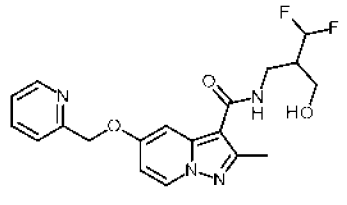
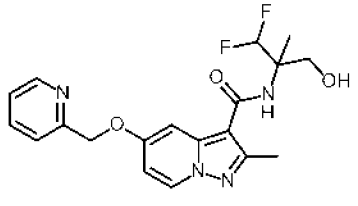
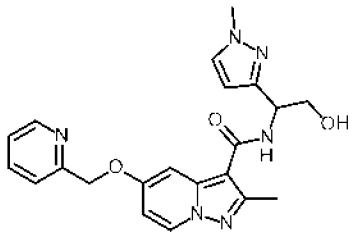
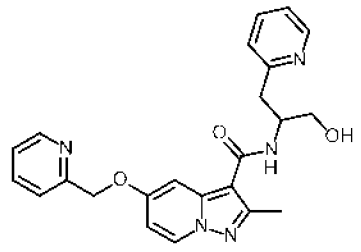
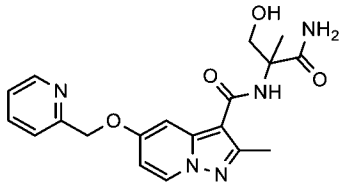
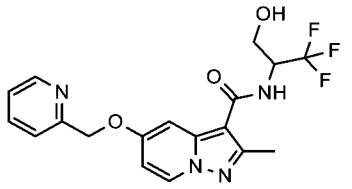
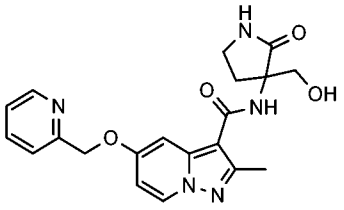
【0192】 表4：例示性化合物

結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 **Cpd 037**	 **Cpd 038**	 **Cpd 039**
 **Cpd 040**	 **Cpd 041**	 **Cpd 042**
 **Cpd 043**	 **Cpd 044**	 **Cpd 045**

 **Cpd 046**	 **Cpd 047**	 **Cpd 048**
 **Cpd 049**	 **Cpd 050**	 **Cpd 051**
 **Cpd 052**	 **Cpd 053**	 **Cpd 054**
 **Cpd 055**	 **Cpd 056**	 **Cpd 057**

 **Cpd 058**	 **Cpd 059**	 **Cpd 060**
 **Cpd 061**	 **Cpd 062**	 **Cpd 063**
 **Cpd 064**	 **Cpd 065**	 **Cpd 066**
 **Cpd 067**	 **Cpd 068**	 **Cpd 069**

 **Cpd 070**	 **Cpd 071**	 **Cpd 072**
 **Cpd 073**	 **Cpd 074**	 **Cpd 075**
 **Cpd 076**	 **Cpd 077**	 **Cpd 078**
 **Cpd 079**	 **Cpd 080**	 **Cpd 081**

 **Cpd 082**	 **Cpd 083**	 **Cpd 084**
 **Cpd 085**	 **Cpd 086**	 **Cpd 087**
 **Cpd 088**	 **Cpd 089**	 **Cpd 090**
 **Cpd 091**		

【0193】 出於說明本發明之目的提供以下實例且決不應解釋為限制本發明之範疇。

【0194】 部分A表示化合物之製備，而部分B表示藥理學實例。

【0195】 部分A

【0196】 未明確描述之所有起始物質可商購(諸如ABCR、Apollo Scientific Combi-Blocks、Enamine、FluoroChem、MatrixScientific、Merck、TCI等之供應商的細節可見於例如SciFinder®資料庫)，或其合成已清晰描述於專業文獻中(實驗指南可分別見於例如Reaxys®資料庫或SciFinder®資料庫)或可使用熟習此項技術者已知之習知方法製備。

【0197】 必要時，反應在惰性氛圍(主要為氬氣及N_2)下進行。在藉由類似方法進行之不同反應之間，所採用的試劑當量數及溶劑量以及反應溫度及時間可略微變化。處理及純化方法係根據各化合物之特徵特性調適且可對於類似方法略微變化。製備之化合物的產率未經最佳化。

【0198】 表示「當量」(「eq.」或「eq」或「equiv.」)意謂莫耳當量，「RT」或「rt」意謂室溫T (23 ± 7℃)，「M」為以mol/l計之濃度之表示，「sol.」意謂溶液，「conc.」意謂濃縮。溶劑之混合比率通常以體積/體積比陳述。

【0199】 藉助於^{1}H-NMR光譜及/或質譜法(MS、m/z為$[M+H]^+$及/或$[M-H]^-$)對所有例示性化合物及所選中間產物進行關鍵分析性表徵。在可在反應期間形成例如區位異構物及/或非鏡像異構物之某些情況下，會在一些情況下進行額外分析，諸如^{13}C NMR及NOE (核奧佛豪瑟效應；nuclear overhauser effect) NMR實驗。

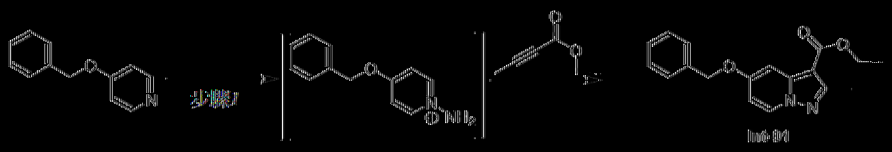
【0200】 所採用之分析儀器為例如用於NMR分析之BRUKER 400MHz或BRUKER 500MHz機器(軟體Topspin)，或者採用BRUKER AVANCE 300MHz及400Mhz。對於LC/MS分析，採用例如Agilent 1290 infinity,Mass:6150 SQD(ESI/APCI)或Agilent 1200 SERIES,Mass:6130 SQD(ESI/APCI)(軟體Chemistation)。例如在Waters (軟體Empower)、Agilent-1200-ELSD (軟體Chemistation)或Agilent-1260 (軟體OpenLAB)量測分析型HPLC。例如在PIC溶液(軟體：SFC PICLAB ONLINE)、WATERS-X5 (軟體MASSLYNX)或

WATERS UPC2 (Empower)上進行分析型SFC。

[0201] 例如在Waters 2998 (軟體Empower)或YMC (軟體K-Prep)上進行製備型HPLC。例如在Waters,SFC 200 (軟體Chromscope或Super chrome)、Waters,SFC 80 (Super chrome)或PIC,PIC 175 (軟體S10-100)上進行製備型SFC。

[0202] 若已知，則給製含有立體中心之實例化合物的結構且以絕對立體化學命名。在絕對立體化學未知之情況下，化合物可外消旋物、非鏡像異構物混合物、立體化學未知之純非鏡像異構物或立體化學未知之純鏡像異構物。Dia 1及Dia 2意謂經分離到立體化學未知的非鏡像異構物。En 1及En 2意謂兩種鏡像異構物經分離但絕對組態未知。化合物編碼後未給出字尾意謂含有立體中心之化合物分別以外消旋混合物或非鏡像異構物混合物之形式獲得，除非化合物之化學名稱指定確切立體化學。

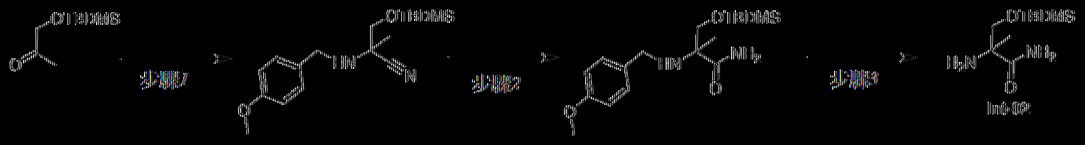
[0203] 合成5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01)。



[0204] 步驟1：在室溫下向4-苯甲氧基吡啶(60 g，324.3.961 mmol)於MeCN (600 mL)中之經攪拌溶液中添加2,4-DNPH (64.5 g，324.3 mmol)。使反應混合物加熱至40 ℃且在40℃下攪拌16 h。在減壓下濃縮反應混合物，保持水浴溫度低於40 ℃，得到1-胺基-4-苯甲氧基吡啶鎓。在室溫下1-胺基-4-苯甲氧基吡啶鎓於DCM (600 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(447.5 g，3243.2 mmol)及接著丁-2-炔酸甲酯(56.6 mL，486.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。RM用冰冷水淬滅且用EtOAc: MTBE (1:3，3 L)萃取。經合併有機層用鹽水(900 mL x 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。粗物質藉由管柱層析經矽膠(100-200目)使用20至25 % EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01) (20 g，19.8 %經兩個步驟)。

^{1}H-NMR (400 MHz、CDCl3) d [ppm]：8.21-8.23 (m, 1H), 7.26-7.47 (m, 7H), 6.60-6.62 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (q, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

[0205] 合成2-胺基-3-((三級)-丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙醯胺(Int-02)。



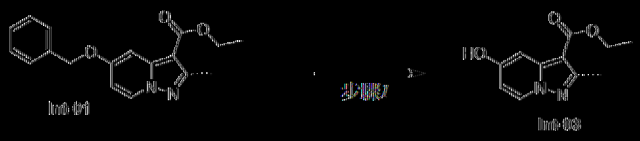
[0206] 步驟1：在室溫下向1-(三級)-丁基二甲基矽烷基氧基)丙-2-酮(25 g，132.7 mmol)於EtOH (250ml)中之經攪拌溶液中添加4-甲氧基苯甲胺(19.08 mL，146 mmol)。在RT下將三甲基氰矽烷(19.93 mL，159.286 mmol)，接著氯化銨(2.13 g，39.8 mmol)添加至RM中。將RM在80℃下攪拌16 h。將RM濃縮。將粗物質分配於EtOAc與飽和碳酸氫鈉溶液之間。有機物用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質在FCC (使用100-200矽膠，用10% EtOAc-己烷溶離)上純化，得到呈黃色液體之3-(三級)-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯甲基胺基)-2-甲基丙腈(25 g，57%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm]：7.25-7.23 (d, 2H), 6.68-6.86(d, 2H), 3.72-3.68(m, 6H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.36(s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[0207] 步驟2：在室溫下向3-(三級)-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯甲基胺基)-2-甲基丙腈(10 g，29.9 mmol)於DMSO (100 ml)中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀(28.92 g，209.243 mmol)。在0℃下將過氧化氫(14.03 ml，298.92 mmol)逐滴添加至反應物中。將RM在RT下攪拌16 h。RM用冰冷水淬滅且用MTBE萃取。經Na_2SO_4乾燥有機部分且濃縮。所得粗物質在FCC (使用100-200矽膠，用50% EtOAc-己烷溶離)上純化，得到呈油狀液體之3-(三級)-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯甲基胺基)-2-甲基丙醯胺(3.4 g，33%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm]：7.26-7.24 (d, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.87-6.85 (d, 2H), 3.72 (s, 3H),

3.70-3.68 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.51-3.50 (d, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

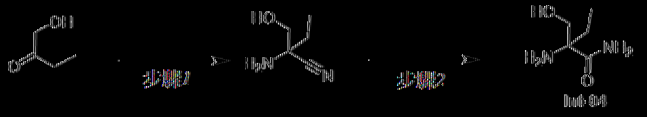
|0208| 步驟3：在RT下向(三級丁基)(2-(4-甲氧基苯甲基氧基)-2-甲基丙基氧基)二甲基矽烷(3 g，8.509 mmol)於MeOH (60 ml)中之經攪拌溶液中添加氫氧化鈀(1.5 g)。將RM在H2氣氣球壓力下在RT下攪拌4 h。RM經矽藻土床過濾，用10% MeOH-DCM洗滌。濃縮經合併濾液，得到呈灰白色固體之2-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙醯胺(Int-02) (1.5 g，76%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm]：7.25 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.77-3.74 (d, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.27-3.24 (d, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

|0209| 合成5-溴基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03)。



|0210| 步驟1在RT下向5-苯甲氧基-2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01) (10.0 g)於MeOH (650 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (2.5 g)。將RM在H2氣體中在氣球壓力下攪拌4 h。RM經矽藻土床過濾，矽藻土床用10% MeOH/二氯甲烷(50 mL)洗滌。在減壓下濃縮經合併濾液。粗物質用MTBE及正戊烷(1:9，100 mL)濕磨，得到呈灰白色固體之5-溴基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03) (5.0 g，70%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) d [ppm]：10.89 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, 3H)。

|0211| 合成2-胺基-2-(溴基甲基)丙醯胺(Int-04)。

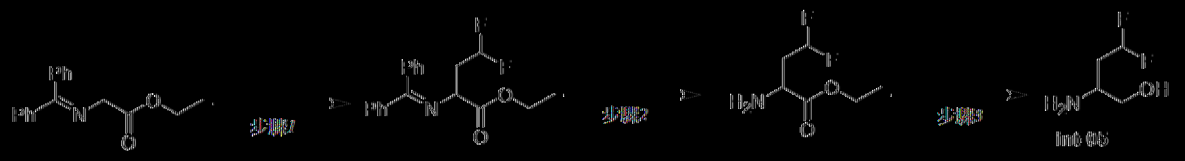


|0212| 步驟1：氰化鈉(4.45 g，90.90 mmol)、氯化銨(4.9 g，90.90 mmol)及氨溶液(7M於甲醇中，120 mL)於甲醇(65 ml)中之混合物在室溫下攪拌1攪拌

10 min，隨後添加[1-羥基]-2-酮(4.0 g，45.45 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌24 h且經由矽藻土床過濾，矽藻土床用甲醇(50 mL)洗滌。在真空下濃縮經合併濾液。向殘餘物中添加乙酸乙酯(80 mL)且過濾混合物。在真空下濃縮濾過物。殘餘物用二氯甲烷(2 x 50 mL)共蒸餾，得到呈淡黃色殘餘物之2-胺基-2-(羥基甲基)丁腈(4.2 g)。TLC系統：100%乙酸乙酯；RF：0.3.

[0213] 步驟2：向2-胺基-2-(羥基甲基)丁腈(2.0 g，17.54 mmol)於乙醇(20 mL)中之冷卻至0℃之經攪拌溶液中添加KOH (1.47 g，26.31 mmol)，接著在0℃下逐滴添加30% H_2O_2 (2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由TLC監測反應進程，且在真空下濃縮反應混合物。粗物質用10%甲醇/二氯甲烷(2 x 50 ml)稀釋，攪拌20分鐘且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈濃稠殘餘物之2-胺基-2-(羥基甲基)丁醯胺(Int-04) (1.8 g)。TLC系統：10%甲醇/二氯甲烷；RF：0.1。

[0214] 合成2-胺基-4,4-二氟丁-1-醇(Int-05)。

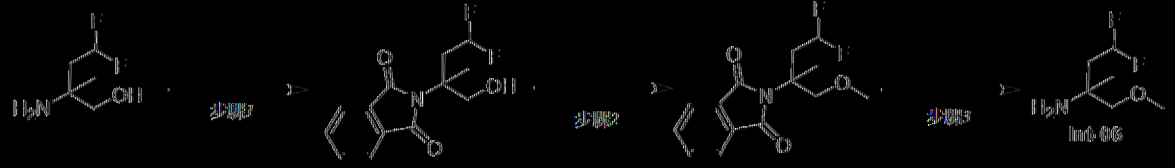


[0215] 步驟1：在0℃下向t-BuOK (13.2 g，117.836 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加2-((二苯甲基亞基)胺基)乙酸乙酯(30 g，112.225 mmol)。在30 min之後，經10 min添加1,1-二氟-2-碘乙烷(24.9 g，130.181 mmol)，使溫度維持在-5 ℃至5 ℃下。將RM在5℃下攪拌1 h。完成後，將RM用飽和NH4Cl溶液(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用5% EtOAc/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色液體之2-((二苯甲基亞基)胺基)-4,4-二氟丁酸乙酯(30 g，80.67%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.64 (d, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 4 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 5.75 - 5.91 (tt, 1 H), 4.27 - 4.30 (m, 1 H), 4.12 - 4.21 (m, 2 H), 2.45 - 2.53 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H)

[0216] 步驟2：在室溫下向2-((二苯甲基)胺基)-4,4-二氟丁酸乙酯(8.0 g，24.143 mmol)於乙烷(40 ml)中之溶液中添加1N HCL (80 ml)。將RM在室溫下攪拌4 h。完成後，RM用乙烷(2 x 40 mL)洗滌。水層用$NaHCO_3$ (pH ~8)鹼化，用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。經合併有機物經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到呈棕色液體之所需產物(2.5 g)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：5.91 - 6.22 (m, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.98 - 2.00 (m, 1 H), 1.27 (t, 3 H)。

[0217] 步驟3：在0℃下向2-胺基-4,4-二氟丁酸乙酯(2.5 g，14.956 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(1.697 g，44.868 mmol)。將RM在室溫下攪拌6 h。RM用飽和NH_4Cl (20.0 mL)稀釋，用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(20.0 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮，得到呈黃色液體之2-胺基-4,4-二氟丁-1-醇(Int-05) (1.2 g，64.13%)。

[0218] 合成4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-胺鹽酸鹽(Int-06)。



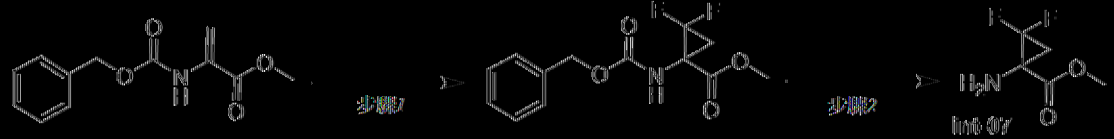
[0219] 步驟1：向2-胺基-4,4-二氟-2-甲基丁-1-醇(2.5 g，17.96 mmol)於甲苯(25 mL)中之溶液中添加鄰苯二甲酸酐(2.66 g，17.96 mmol)。將RM在密閉管中在120℃下攪拌24 h。在耗盡之後，RM在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用25% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈淡黃色膠質物之2-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.0 g，產率：41.34%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.79 - 7.84 (m, 2 H), 7.71 - 7.75 (m, 2 H), 6.06 - 6.37 (dt, 1 H), 4.03 - 4.12 (m, 2 H), 3.62 (t, 1 H), 2.87 - 3.00 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H)。

[0220] 步驟2：在0℃下向2-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.6 g，9.657 mmol)於DMF (26 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中

中) (463.51 mg，19.313 mmol)、碘甲烷(1.194 mL，19.31 mmol)。將RM在室溫下攪拌2 h。在消耗之後，RM用冰冷水(20 mL)淬滅且用EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用25% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈淡黃色膠質物之2-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.1 g，產率：40.21%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.76 - 7.81 (m, 2 H), 7.67 - 7.72 (m, 2 H), 5.87 - 6.17 (dt, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 3.79 (d, 2 H), 3.36 (d, 3 H), 2.77 - 2.90 (m, 1 H), 2.40 - 2.53 (m, 1 H), 1.82 (s, 3 H)。

[0221] 步驟3：在0℃下向2-(4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.1 g，3.883 mmol)於IPA (22 mL)及水(2.2 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (733.9 mg，19.41 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，濃縮RM且所得殘餘物用冷水(30 mL)淬滅，用EtOAc (2 X 30 mL)萃取。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物用6N HCl (22 mL)處理且加熱至80 ℃持續2 h。在減壓下濃縮RM且所得殘餘物用二乙醚(2 x 30 mL)濕磨。過濾固體，且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之4,4-二氟-1-甲氧基-2-甲基丁-2-胺鹽酸鹽(Int-06) (650 mg，產率：88.27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：8.40 (s, 3 H), 6.20 - 6.50 (dt, 1 H), 3.43 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 1.29 (s, 3 H)。

[0222] 合成1-胺基-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸甲酯三氟乙酸鹽(Int-07)。

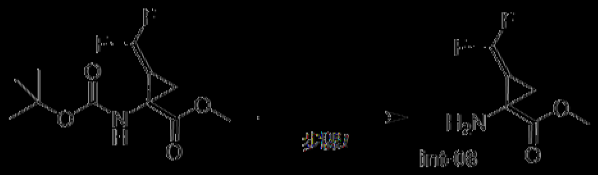


[0223] 步驟1：在室溫下2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丙烯酸甲酯(2.5 g，10.627 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加NaF (44.61 mg，1.063 mmol)且加熱至110 ℃。在10 min之後，經4 h向RM中逐滴添加3-甲基-2,2-二氟-2-(氟磺醯

基)乙酸酯(5.236 mL，26.56 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液。將RM在110℃下攪拌18 h。完成後，使RM冷卻至0 ℃且用飽和Na_2CO_3溶液(70 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 70 mL)萃取。經合併有機相用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用15% EtOAc/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈淡黃色液體之1-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸甲酯(1.4 g，產率：46.18%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.32 - 7.38 (m, 5 H), 5.57 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.66 - 2.71 (m, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 1 H)。

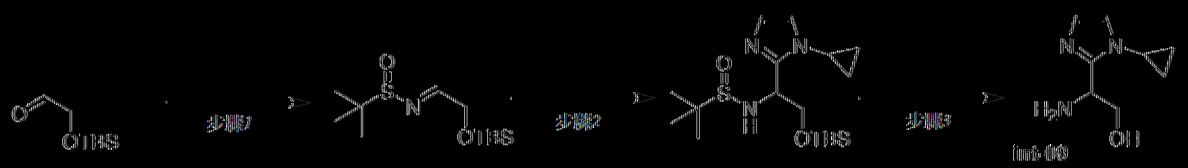
[0224] 步驟2：將1-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸甲酯(1.4 g，4.908 mmol)及HBr於乙酸(33%) (7.5 mL)在RT下攪拌2 h。在消耗之後，在減壓下濃縮RM且所得殘餘物用二乙醚(2 x 30 mL)濕磨。過濾所得固體，且在真空下乾燥，得到呈淡粉色固體之1-胺基-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸甲酯氫溴酸(Int-07) (1.0 g，產率：87.81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：9.15 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.43 - 2.51 (m, 1 H)。

[0225] 合成(順-1-胺基-2-(二氟甲基)環丙基)甲醇鹽酸鹽(Int-08)。



[0226] 步驟1：在室溫下向(順-2-(二氟甲基)-1-(((苯甲氧基)羰基)胺基)甲酸[三級]丁酯(880 mg，3.318 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二㗁烷(5.0 mL)。將RM在RT下攪拌1小時。在消耗之後，在減壓下濃縮RM且所得殘餘物用二乙醚(2 x 20 mL)濕磨。將殘餘物在真空下乾燥，得到呈淡黃色膠狀物之順式-1-胺基-2-(二氟甲基)環丙基)甲醇鹽酸鹽(Int-08) (700 mg)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：9.19 (s, 2 H), 6.00 - 5.70 (dt, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.80 - 2.70 (m, 1 H), 2.23 - 2.18 (m, 1 H), 1.90 - 1.86 (m, 1 H)。

[0227] 合成2-胺基-2-(1-環丙基-1H-吡唑-2-基)乙-1-醇鹽酸鹽(Int-09)。

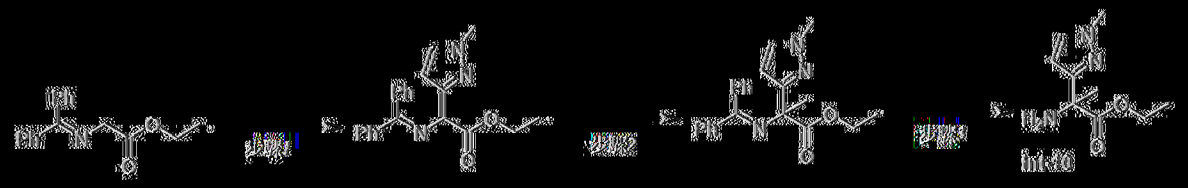


[0228] 步驟1：在室溫下在N_2氛圍下向2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)乙醛(2 g，11.47 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.53 g，12.62 mmol)及硫酸銅(II)(3.66 g，22.94 mmol)。將RM在室溫下攪拌12 h。完成後，過濾RM且用DCM (50 mL)沖洗。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠FCC使用10% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈淡黃色膠狀物之(E/Z)-N-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.5 g，產率：47.11%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.96 (s, 1 H), 4.44 (s, 2H), 1.10 (s, 9H)、0.82 (s, 9H)。

[0229] 步驟2：在-78℃下向1-環丙基-1H-咪唑(500 mg，4.62 mmol)於THF (22 mL)中之溶液中逐滴添加nBuLi (5 mL，2.5 M)。將RM在-78℃下攪拌2 h。在2 h之後，將(E)-N-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.54 g，5.54 mmol)於THF (2 mL)中之溶液逐滴添加至RM中。將RM攪拌1.5 h。完成後，在0℃下RM用飽和NH_4Cl (25 mL)淬滅，用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(30 mL)洗滌且濃縮，得到化合物(1.5 g，84%)。

[0230] 步驟3：在0℃下向N-(2-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(1-環丙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.3 g，3.37 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(5 mL)。將RM在室溫下攪拌16 h。在耗盡之後，RM在減壓下濃縮。殘餘物用DCM (2 x 5 mL)濕磨，且在真空下乾燥，得到呈棕色膠狀物之2-胺基-2-(1-環丙基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇鹽酸鹽(Int-09) (800 mg，88%)。

[0231] 合成2-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)內酸乙酯(Int-10)。



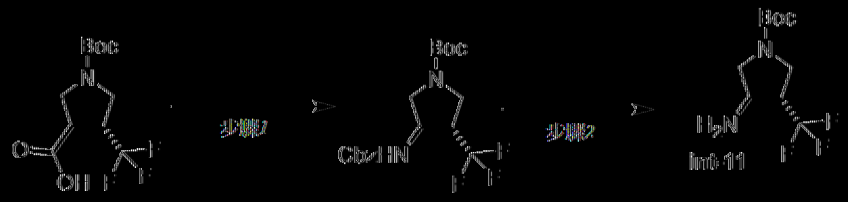
[0232] 步驟1：向2-((二苯甲基)胺基)乙酸乙酯(5.0 g，18.704 mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑(2.850 mL，28.056 mmol)於甲苯(50 mL，其放入100 mL密封管中)中之溶液中添加K_3PO_4 (11.907 g，56.113 mmol)。使RM用氬氣脫氣20 min。在RT下添加Pd(t-Bu3P)2 (955.87 mg，1.870 mmol)。將所得RM在100℃下攪拌16 h。完成後，將RM用冷水(100 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用12% EtOAc/石油醚作為洗脫劑來純化，得到呈淡黃色膠狀物之2-((二苯甲基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(2.5 g，產率：38.47%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.68 - 7.71 (q, 2 H), 7.42 - 7.44 (m, 3 H), 7.36 - 7.38 (m, 1 H), 7.30 - 7.33 (m, 3 H), 7.17 - 7.20 (m, 2 H), 6.45 (d, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.15 - 4.19 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.22 (t, 3 H)。

[0233] 步驟2：在0℃下向2-((二苯甲基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(1.8 g，5.181 mmol,)於DMF (20 mL，其放入密封管中)中之溶液中逐份添加NaH (60%) (621 mg，15.543 mmol)。將RM在0℃下攪拌30 min。在30 min之後，添加碘甲烷(1.613 mL，25.90 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，RM用冷水(50 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用20% EtOAc/石油醚作為洗脫劑純化，得到呈淡棕色膠狀物之2-((二苯甲基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)內酸乙酯(1.0 g，產率：53.40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.48 - 7.52 (m, 3 H), 7.34 - 7.42 (m, 6 H), 6.34 (d, 2 H), 5.75 (s, 1 H), 3.63 - 3.75 (m, 5 H), 1.62 (s, 3 H), 1.00 (t, 3 H)。

[0234] 步驟3：在室溫下向2-((二苯甲基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-

基)丙酸乙酯(1.6 g，4.427 mmol)於1,4-二㗁烷(15 mL)中之溶液中添加1N HCl (aq) (30 mL)。將RM攪拌16 h。完成後，RM用EtOAc (3 x 20 mL)萃取。水層用飽和$NaHCO_3$溶液(pH~0.8)鹼化，用10% MeOH/DCM (3 x 30 mL)萃取。經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色液體之2-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(Int-10) (630 mg，72.24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.54 (s, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.21 (s, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.12 (t, 3 H)。

[0235] 合成反式-3-胺基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(Int-11)。

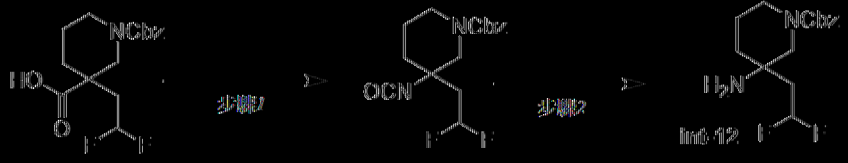


[0236] 步驟1：在RT下向反式-1-(三級丁氧羰基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-3-甲酸(3 g，10.591 mmol)於二甲苯(25 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (1.771 mL，12.710 mmol)及DPPA (2.505 mL，11.651 mmol)。使RM加熱至130 ℃且攪拌1 h。在1 h之後，將苯甲醇(1.211 mL，11.651 mmol)添加至RM中且在130℃下攪拌3 h。在冷卻至室溫之後，RM用1N NaOH溶液(80.0 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 50 mL)洗滌。洗滌水層，用檸檬酸水溶液(pH~5)酸化，用DCM (2 x 80 mL)萃取。有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用15% EtOAc/石油醚作為溶離劑來純化，得到呈黃色固體之反式-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.2 g，53.48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.32 - 7.38 (m, 7 H), 5.10 (s, 3 H), 4.69 (d, 1 H), 4.35 - 4.40 (m, 1 H), 3.77 - 3.82 (m, 1 H), 3.49 (s, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

[0237] 步驟2：向反式-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(2.4 g，6.179 mmol)於EtOAc (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C

(1.315 g，12.359 mmol)。將RM在室溫下在氮氣球壓力下攪拌16 h。完成後，RM經矽藻土墊過濾，用EtOAc (2 x 100 mL)洗滌且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠FCC使用45% EtOAc/庚烷作為溶離劑來純化，得到呈無色液體之反式-3-胺基-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(Int-11) (1.3 g，82.74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：3.49 - 3.62 (m, 3 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 2.96 (s, 1 H), 2.85 (s, 1 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H)。

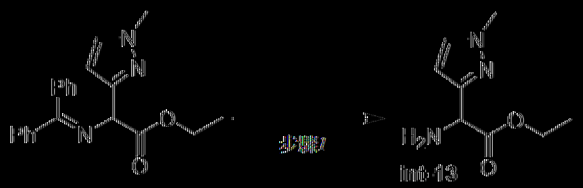
[0238] 合成3-胺基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(Int-12)。



[0239] 步驟1：在RT下向1-((苯甲氧基)羰基)-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-甲酸(2.0 g，6.114 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (1.704 mL，12.228 mmol)及DPPA (1.446 mL，6.725 mmol)。將RM在100℃下加熱2 h。在冷卻至室溫之後，將RM用水稀釋，用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色液體之3-(2,2-二氟乙基)-3-異氰酸基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.8 g，90.78%)。

[0240] 步驟2：向3-(2,2-二氟乙基)-3-異氰酸基哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.8 g，5.550 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)中之溶液中添加6M HCl水溶液(18 mL)。使RM加熱至45 ℃持續16 h。完成後，將RM濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL)洗滌。水相用1N NaOH溶液(50 mL)鹼化，用DCM (2 x 100 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色液體之3-胺基-3-(2,2-二氟乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(Int-12) (900 mg，54.36%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.37 - 7.30 (m, 5 H), 6.37 - 6.07 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.56 (s, 4 H), 3.38 - 3.16 (m, 3 H), 1.90 - 1.79 (m, 2 H), 1.65 - 1.55 (m, 4 H), 1.43 - 1.38 (m, 2 H)。

[0241] 合成2-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(Int-13)。



[0242] 步驟1：在室溫下向2-((二苯甲基)胺基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(2.4 g，6.908 mmol，1.0當量)於1,4-二㗁烷(10 mL)中之溶液中添加1N HCl (aq) (25 mL)。將RM攪拌16 h。完成後，RM用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。水相用飽和$NaHCO_3$溶液(pH~0.8)鹼化，用10% MeOH/DCM (3 x 50 mL)萃取。經合併有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到2-胺基-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(Int-13) (900 mg，71.11%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.57 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.11-4.01 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.07 (s, 2 H), 1.14 (t, 3 H)。

[0243] 合成2-胺基-3-羥基-2-甲基丙腈(Int-14)。

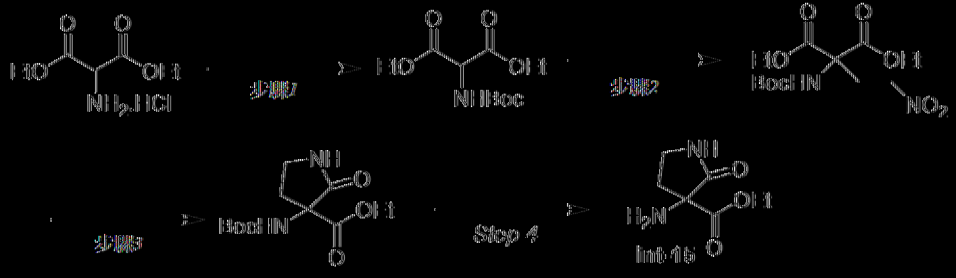


[0244] 步驟1：在10 min之後，向氰化鈉(3.97 g，81.08 mmol)、氯化銨(4.29 g，81.08 mmol)及氨溶液(7M於甲醇中，30 mL)之混合物中添加1-羥基丙酮(3.0 g，40.54 mmol,)。將RM在RT下在氮氣下攪拌23 h且隨後在真空下濃縮。向殘餘物中添加EtOAc (200 mL)且過濾固體。在真空下濃縮濾液且向殘餘物中添加DCM (1 x 50 mL)。使溶液冷卻至-20 ℃且使其在RT下靜置60 h。沈澱物藉由過濾收集，用冷DCM洗滌，且在真空下乾燥，得到2-胺基-3-羥基-2-甲基丙腈(2.0 g，50%)。

[0245] 步驟2：在0 ℃下向胺基-3-羥基-2-甲基丙腈(2.0 g，20 mmol)於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加KOH (1.62 g，30 mmol，1.5當量)，隨後在0 ℃下逐滴添加H_2O_2 (2 mL)。將RM在室溫下攪拌18 h。將RM在減壓下濃縮。殘

餘物用10% MeOH/DCM (2 x 100 ml)稀釋，攪拌20分鐘，隨後過濾且在減壓下濃縮濾液，得到2-胺基-3-溴基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(Int-14) (0.6 g，26%)。

[0246] 合成3-胺基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(Int-15)。



[0247] 步驟1：在0℃下將Boc酸酐(35.8 mL，155.9 mmol)添加至2-胺基內二酸二乙酯鹽酸鹽(30 g，141.7 mmol)及TEA (60.18 mL，425.25 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液。將RM在室溫下攪拌16 h。RM用冰水(500 mL)稀釋且分離有機層，有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色之2-((三級-丁氧基羰基)胺基)內二酸二乙酯(35.8 g)。

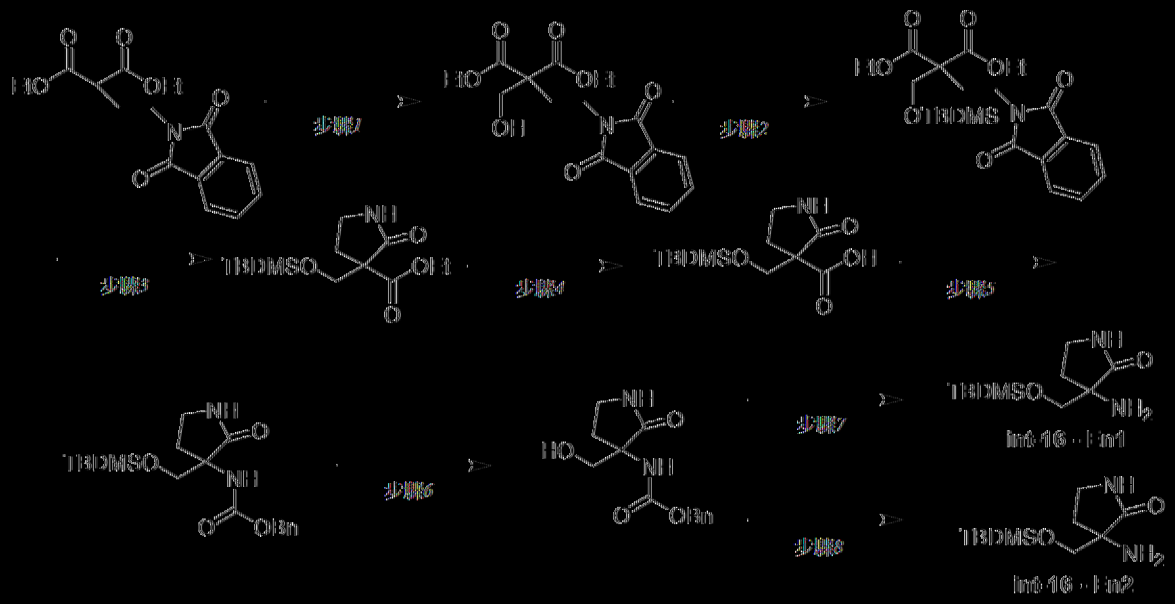
[0248] 步驟2：向2-((三級-丁氧基羰基)胺基)內二酸二乙酯(10 g，36.36 mmol)及乙醇鈉(1.97 g，29.08 mmol)於乙醇(300 mL)中之冷卻至0 ℃之溶液中添加溶解於二乙醚(15 mL)中之碘乙烯(6.64 g，90.90 mmol)溶液。使RM緩慢達至室溫。隨後，將RM攪拌2 h。RM用冰水(500 mL)稀釋且分離有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相格雷斯急驟層析使用含0.1% FA之水及ACN作為溶離劑純化。收集溶離份且在真空下濃縮，得到2-((三級-丁氧基羰基)胺基)-2-(2-碘乙基)內二酸二乙酯(4.1 g)。

[0249] 步驟3：於Parr氫化容器中在惰性氛圍下將Raney-Ni (5.3 g)添加至2-((三級-丁氧基羰基)胺基)-2-(2-碘乙基)內二酸二乙酯(4.0 g，11.49 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液。使RM在70 psi下在室溫下氫化16 h。RM經由矽藻土墊過濾，且矽藻土墊用乙醇洗滌。在減壓下濃縮經合併濾液，得到呈無色油狀物之3-((三級-丁氧基羰基)胺基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯(1.6 g)。

[0250] 步驟4：在0℃下將HCl (4M/二噁烷，3.6 mL)添加至3-((三級-丁氧

基羰基)胺基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸 乙酯(1.6 g，5.9 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中。將RM在室溫下攪拌2 h。在真空下濃縮反應混合物。殘餘物用 乙醚(10 mL)濕磨，過濾，且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之3-胺基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸 乙酯鹽酸鹽(1.03 g)。

[0251] 合成3-胺基-3-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(Int-16 – En1)及(Int-16 – En2)



[0252] 步驟1：在0℃下向2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)內二酸 二乙酯(60 g，179.99 mmol)於1,4-二噁烷(600 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (49.90 mL，359.99 mmol)。在15分鐘之後，在0℃下添加甲醛(29.18 g，359.99 mmol)。使RM升溫至室溫且在80℃下攪拌16 h。完成後，將RM用冰冷水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0至40% EtOAc/石油醚純化，得到呈淡黃色膠狀物之2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-2-(羥基甲基)內二酸 二乙酯(59 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.86-7.82 (m, 2 H), 7.74-7.69 (m, 2 H), 4.25-4.18 (m, 4 H), 4.07 (d, 2 H), 3.83-3.79 (m, 2 H), 2.79 (t, 1 H), 2.33-2.30 (m, 2 H), 1.28 (t, 6 H)。

【0253】 步驟*2*：在0℃下向2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-2-(羥基甲基)丙二酸二乙酯(68 g，187.13 mmol)於DCM (700 mL)中之經攪拌溶液中添加咪唑(25.48 g，374.27 mmol)且攪拌15 min。隨後，在0℃下添加三級丁基二甲基矽烷氯(33.84 g，224.56 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。完成後，將RM用冰冷水(300 mL)稀釋且用DCM (2 × 500 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為10% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體之2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68 g，77%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.84-7.82 (m, 2 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 4.18-4.11 (m, 6 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 1.26 (t, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)。*步驟3*：在0℃下向2-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(68 g，142.37 mmol)於乙醇(700 mL)中之經攪拌溶液中添加水合肼(10.69 g，213.55 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。完成後，將RM用冰冷水(300 mL)稀釋且用EtOAc (2 x 500 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0-30% EtOAc/石油醚純化，得到呈灰白色固體之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯(30.7 g，71%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：5.76 (s, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2 H), 4.06 (d, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 2.59-2.55 (m, 1 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.87 (d, 9 H), 0.06 (d, 6 H)。

【0254】 步驟*4*：向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯(29 g，96.19 mmol)於EtOH (120 mL)中之溶液中添加THF (60 mL)及H_2O (30 mL)，在0℃下逐份添加LiOH.H2O (20.18 g，480.99 mmol)。將RM在RT下攪拌16 h。完成後，在減壓下移除揮發物。殘餘物用冷水(20 mL)稀釋且隨

後用檸檬酸飽和水溶液(pH~4)酸化。過濾固體，用水(10 mL)，接著水(10 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到呈白色固體之3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸(16.7 g，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.82 (s, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.27-3.21 (m, 1 H), 3.17-3.12 (m, 1 H), 2.34-2.32 (m, 1 H), 2.24-2.22 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (d, 6 H)。

【0255】 步驟*5*：在室溫下向3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸(9.5 g，34.74 mmol)於THF (40 mL)及苯(120 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (14.65 mL，104.24 mmol)，接著二苯基磷醯基疊氮(19.12 g，69.49 mmol)。將RM在室溫下攪拌2 h。完成後，RM用冰冷水(100 mL)淬滅且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 50 mL)、鹽水溶液(50 mL)洗滌，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於THF (40 mL)及苯(120 mL)中。隨後，在RT下添加苯甲醇(7.51 g，69.49 mmol)。將RM在55℃下攪拌16 h。完成後，將RM用冰冷水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。經合併有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用梯度為0-40% EtOAc/石油醚純化，得到(3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯(9 g，68%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：7.37-7.29 (m, 5 H), 5.84 (brs, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.85 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 2.63-2.62 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (d, 6 H)。

【0256】 步驟*6*：在0℃下經2小時向(3-(((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯(11 g，29.05 mmol)於MeOH (150 mL)中之經攪拌溶液中添加含PTSA單水合物(2.21 g，11.62 mmol)之MeOH (50 mL)。將RM在RT下攪拌16 h。完成後，RM在減壓下濃縮且殘餘物用冰冷水(50 mL)淬滅且用10% MeOH/DCM (3 × 50 mL)萃取。經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，

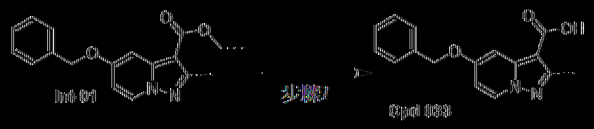
且在減壓下濃縮。殘餘物用正戊烷(3 × 15 mL)濕磨，接著二乙醚(15 mL)，過濾，且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯(7 g，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.66 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H), 7.08 (s, 1 H), 4.98-4.95 (m, 3 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.18-3.15 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.28-2.25 (m, 2 H)。3.5 g之(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯藉由對掌性SFC prep.[製備型SFC條件：管柱：Chiral peak IF (250 × 30 × 5μm)，%CO2：65%，%共溶劑：35% (100%甲醇)，總流量：90 g/min，背壓：100.0 bar，溫度：30 ℃，波長：215 nm，堆疊時間：7.2 min，溶解性：100 ml之MeOH.]純化。在減壓下濃縮所收集之純溶離份，得到兩種異構體**En1** (第一溶離)及**En2** (第二溶離)。

【0257】 步驟*7*：在室溫下向(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯**En1** (1.4 g，5.297 mmol)於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (450 mg)。將RM在室溫下在氫氣壓力(70 psi，帕爾震盪器)下攪拌16 h。完成後，RM經由小矽藻土墊過濾，且用MeOH (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用二乙醚(2 × 5 mL)濕磨且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體之3-胺基-3-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(**Int-16 - En1**) (610 mg，88%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm：7.54 (s, 1 H), 4.73 (t, 1 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.72 (m, 1 H), 1.56 (s, 2 H)。UPLC：Rt = 2.29 min (98%)。

【0258】 步驟*8*：在室溫下向(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸苯甲酯**En2** (1.2 g，4.54 mmol)於乙醇(30 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (350 mg)。將RM在室溫下在氫氣壓力(70 psi，帕爾震盪器)下攪拌16 h。完成後，RM經由小矽藻土墊過濾，且用MeOH (50 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物用二乙醚(2 × 5 mL)濕磨且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體之3-胺基-3-(羥基甲

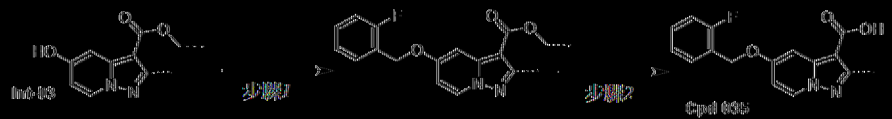
基)吡咯啶-2-酮(Int-16 – En2) (550 mg，產率：93%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：7.54 (s, 1 H), 4.73 (brs, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.57 (s, 2 H)。

[0259] 合成5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 033)。



[0260] 步驟1：向密封管中裝入5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-01) (0.14 g，0.45 mmol，1當量)及EtOH/MeOH/THF/H2O (1/1/0.5/1,5 mL)之混合物。隨後，添加氫氧化鋰(0.126 g；2.26 mmol；5當量)。將試管密封且在160℃下在微波烘箱中照射30分鐘。將混合物冷卻至環境溫度且蒸發溶劑。將剩餘物用水稀釋且用2N鹽酸酸化。沈澱物藉由過濾收集，用水，丙酮隨後熱乙酸乙酯洗滌且乾燥，得到呈白色固體之0.117 g (92%)之5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 033)。

[0261] 合成5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035)。

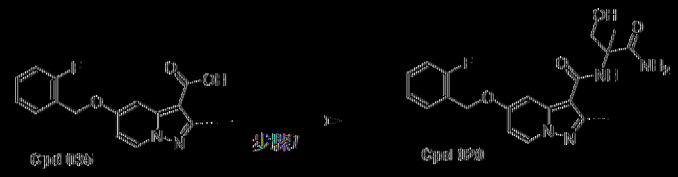


[0262] 步驟1：在室溫下向5-羥基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03) (2.0 g，9.09 mmol)於MeCN (25 mL)中之經攪拌溶液中添加Cs_2CO_3 (5.9 g，18.18 mmol)，且接著添加2-氟苯甲基甲磺酸酯(2.78 g，13.6 mmol)。使反應混合物加熱至80 ℃，在80℃下攪拌6 h。反應混合物經矽藻土床過濾，且矽藻土床用乙酸乙酯(2 x 30 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗物質。粗物質藉由矽膠管柱層析(100 – 200目)使用15%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(2.5 g，83%)。TLC系統：40%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.6。

[0263] 步驟2：在室溫下向5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(2.0 g，6.09 mmol)於EtOH: THF: H2O (1:1:1，30 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOH (1.46 g，36.5 mmol)。將反應混合物在90 ℃下攪拌6 h。濃縮反應混合物，用水(50 mL)稀釋，使用1N HCl水溶液酸化至pH ~2，且攪拌30分鐘。過濾經沈澱固體，用水洗滌(10 mL)，且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035) (1.5 g，82%)。TLC系統：50%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.2。

[0264] 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 035：Cpd 034。

[0265] 合成2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺(Cpd 020)。



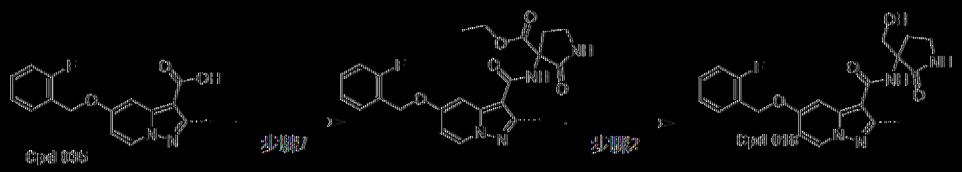
[0266] 步驟1：在0℃下向5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035) (500 mg，1.6 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (1.26 g，3.3 mmol)、DIPEA (0.6 mL，3.3 mmol)，且接著添加2-胺基-3-羥基-2-甲基丙醯胺(600 mg，粗物質)。將反應混合物在RT下攪拌16 h。反應混合物用水(25 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經合併有機層用水洗滌(2 x 25 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗物質。粗物質藉由格雷斯管柱層析法使用0.1%甲酸/水及乙腈作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺(Cpd 020) (90 mg，14%)。TLC系統：70%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.1。

[0267] 對Cpd 020之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpd 020

-En1及Cpd 020-En2。

[0268] 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(例如對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 020-En1及Cpd 020-En2；Cpd 001、Cpd 002、Cpd 003、Cpd 004、Cpd 005、Cpd 006、Cpd 007、Cpd 008、Cpd 010、Cpd 012、Cpd 013、Cpd 014、Cpd 025-En1、Cpd 025-En2、Cpd 031-En1、Cpd 031-En2、Cpd 055、Cpd 056、Cpd 057、Cpd 058-En1、Cpd 058-En2、Cpd 059-En1、Cpd 059-En2、Cpd 061-En1、Cpd 061-En2、Cpd 062-En1、Cpd 062-En2、Cpd 063-En1、Cpd 063-En2、Cpd 064-En1、Cpd 064-En2、Cpd 066-En1、Cpd 066-En2、Cpd 068-En1、Cpd 068-En2、Cpd 074-En1、Cpd 074-En2、Cpd 081-En1、Cpd 081-En2、Cpd 090-En1、Cpd 090-En2、Cpd 091-En1、Cpd 091-En2。

[0269] 合成5-[(2-氟苯基)甲氧基]-N-[3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 018)。



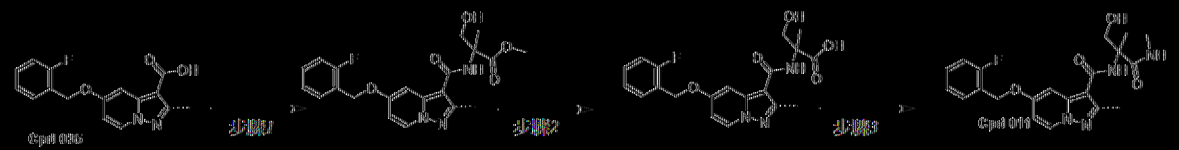
[0270] 步驟1：在0℃下向5-((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035) (500 mg，1.60 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加HATU (1.26 g，3.3 mmol)、DIPEA (0.6 mL，3.3 mmol)，接著添加3-胺基-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯(429 mg，2.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h，藉由TLC監測反應進程。反應混合物用水(25 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(2 x 25 mL)萃取。經合併有機相用水洗滌(2 x 25 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗物質。粗物質藉由矽膠管柱層析使用0.1%甲酸/水及乙腈作為溶離劑純化，得到呈白色固體之3-(5-((2-氟苯基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯

胺基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯(300 mg，40%)。TLC系統：50%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.15。

[0271] 步驟2：在0℃下向3-(5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-2-側氧基吡咯啶-3-甲酸乙酯(300 mg，0.66 mmol)於甲醇(20 mL)中之經攪拌溶液中添加NaBH4 (100 mg，2.64 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h且藉由TLC監測反應進程。濃縮反應混合物，用冰水(20 mL)稀釋且攪拌15 min。過濾經沈澱之固體，且在真空下乾燥，得到呈白色固體之5-((2-氟苯基)甲氧基)-N-(3-(羥基甲基)-2-側氧基吡咯啶-3-基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 018) (210 mg，77%)。TLC系統：70%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.15。

[0272] 對Cpd 018之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpd 018-En1及Cpd 018-En2。

[0273] 合成2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-N,2-二甲基丙醯胺(Cpd 011)。



[0274] 步驟1：在0℃下在氮氣氛圍下向5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035) (1.2 g，4.00 mmol)、HATU (3.0 g，8.00 mmol)及DIPEA (2.6 mL，16.00 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(798 mg，6.00 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌16 h且藉由TLC監測反應進程。反應混合物用冰水(50 mL)稀釋且藉由過濾收集經沈澱固體。粗物質藉由格雷斯急驟層析使用0.1%甲酸/水及乙腈作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-(5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(1.0 g，62%)。TLC系統：50%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.2。

【0275】 步驟*2*：在室溫下將NaOH (192.7 mg，4.81 mmol)於水(15 mL)中之溶液添加至2-(5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(1.0 g，2.40 mmol)於MeOH (20 mL)及THF (20 mL)中之溶液中。將RM在70℃下攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋，使用1N HCl水溶液使pH添加至~3且用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之2-(5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸(700 mg，72%)。不經純化即進入下一步驟。TLC系統：10% MeOH/二氯甲烷；RF：0.2。

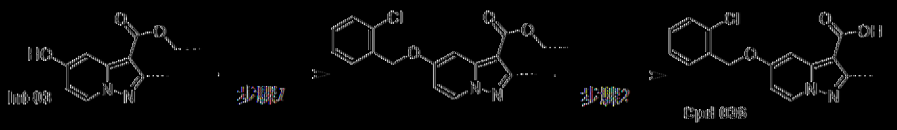
【0276】 步驟*3*：在0℃下在氬氣氛圍下向2-(5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸(300 mg，074 mmol)、HATU (568 mg，1.49 mmol)及DIPEA (0.49mL，2.99 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽(151 mg，2.24 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌16 h且藉由TLC監測反應進程。反應混合物用冰水(50 mL)稀釋且沈澱之固體藉由過濾收集，得到粗物質。粗物質藉由格雷斯急驟層析使用0.1%甲酸/水及乙腈作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-({5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-N,2-二甲基丙醯胺(**Cpd 011**) (200 mg；64%)。TLC系統：50%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.3。

【0277】 對**Cpd 011**之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到**Cpd 011 - En1及Cpd 011- En2**。

【0278】 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：**Cpd 011 - En1及Cpd 011 - En2**：**Cpd 009 - En1**、**Cpd 009 - En2**、**Cpd 017 - En1**、**Cpd 017 - En2**、

【0279】 合成**5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd**

036)。



[0280] 步驟1：在0℃下向5-羥基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03) (500 mg，2.272 mmol)及(2-氯苯基)甲醇(645.4 mg，4.545 mmol)於THF (30 mL)中之預先攪拌溶液中添加ADDP (1.1 g，4.545 mmol)及n-Bu3P (0.918 g，4.545 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經合併有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na2SO4乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析使用5%乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之5-((2-氯苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(550 mg，70%)。TLC系統：30%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.5。

[0281] 步驟2：在室溫下向5-((2-氯苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(500 mg，1.92 mmol)於乙醇(15 mL)中之預先攪拌溶液中添加2N NaOH溶液(10 mL)且將所得反應混合物在80℃下攪拌16 h。藉由TLC監測反應進程。在減壓下濃縮反應混合物及用水(10 mL)稀釋，使用1N HCl水溶液使pH調節至~3。藉由過濾收集所沈澱之固體，在真空下乾燥，得到呈淡黃色固體之5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 036) (450 mg，97 %)。TLC系統：50%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.2

[0282] 合成2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺(Cpd 019)。



[0283] 步驟1：在0℃下將2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(420 mg，3.164

mmol)添加至5-(苯甲氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 036) (500 mg，1.582 mmol)、HATU (1.2 g，3.164 mmol)及DIPEA (1.4 mL，7.911 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中且將所得反應混合物在室溫下攪拌16 h。反應混合物用水(60 mL)稀釋且用10%甲醇/二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。經合併有機層經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之2-(5-((2-氯苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(450 mg，粗物質)。TLC系統：5%甲醇/二氯甲烷；RF：0.01。

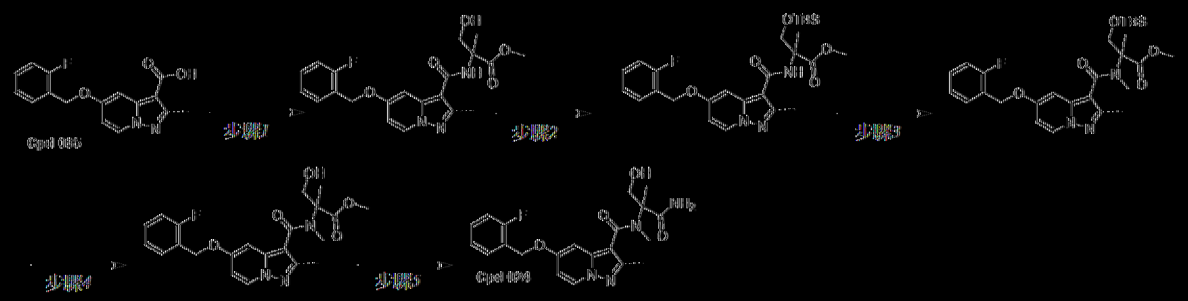
【0284】 步驟*2*：在密閉管中將含氨之甲醇(7M) (25 mL)添加至(5-((2-氯苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基)絲胺酸甲酯(450 mg，粗物質)。將反應混合物在90℃下攪拌16 h。藉由TLC監測反應。冷卻反應混合物且在減壓下濃縮，得到粗產物。粗物質藉由GRACE急驟層析使用45至50%乙腈及0.1%甲酸於水中作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-({5-[(2-氯苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺(**Cpd 019**) (120 mg，23%)。TLC系統：10%甲醇/二氯甲烷；RF：0.01

【0285】 對**Cpd 019**之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到**Cpd 019 - En1及Cpd 019- En2**。

【0286】 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：**Cpd 019 - En1及Cpd 019 - En2：Cpd 015 - En1、Cpd 015 - En2、Cpd 016 - En1、Cpd 016 - En2、Cpd 021 - En1、Cpd 021 - En2、Cpd 022 - En1、Cpd 022 - En2、Cpd 023 - En1、Cpd 023 - En2、Cpd 026 - En1、Cpd 026 - En2、Cpd 027 - En1、Cpd 027 - En2、Cpd 028 - En1、Cpd 028 - En2、Cpd 029 - En1、Cpd 029 - En2、Cpd 030 - En1、Cpd 030 - En2、Cpd 032 - En1、Cpd 032 - En2**。

【0287】 合成**2-(1-{5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-**

基)-N-甲基甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺(Cpd 024)。



[0288] 步驟1：在0℃下在氮氣氛圍下向5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(Cpd 035) (1.2 g，4.00 mmol)、HATU (3.0 g，8.00 mmol)及DIPEA (2.6 mL，16.00 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加2-胺基-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(798 mg，6.00 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌16 h且藉由TLC監測反應進程。反應混合物用冰水(50 mL)稀釋且藉由過濾收集經沈澱固體。粗物質藉由格雷斯急驟層析使用0.1%甲酸/水及乙腈作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-(5-((2-氟苯甲基)氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(1.0 g，62%)。TLC系統：50%乙酸乙酯/石油醚；RF：0.2。

[0289] 步驟2：在室溫下向2-(5-(2-氟苯甲基氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(1.0 g，2.409 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加咪唑(0.490 g，7.228 mmol)及TBSCl (0.542 g，3.614 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌3 h且藉由TLC監測反應進程。將反應混合物倒入冰水(150 mL)且用二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取。經合併有機物用水洗滌(2 x 150 mL)、鹽水(150 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈淺棕色膠狀固體之3-(「三級」丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(5-(2-氟苯甲基氧基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5 g，粗物質)。TLC系統：50%乙酸乙酯/正己烷RF：0.6。

[0290] 步驟3：在0℃下向3-(「三級」丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(5-(2-氟苯甲基氧

基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5 g，2.835 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加NaH (216 mg，5.671 mmol)及碘化甲烷(805 mg，5.671 mmol)。將RM在室溫下攪拌3 h且藉由TLC監測反應進程。將反應混合物倒入冰水(150 mL)且用乙酸乙酯(2 x 150 mL)萃取。經合併有機層用水洗滌(2 x 150 mL)、鹽水(150 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈淺棕色膠狀固體之3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-氟苯甲氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5 g，粗物質)。TLC系統：30%乙酸乙酯/正己烷RF：0.2。

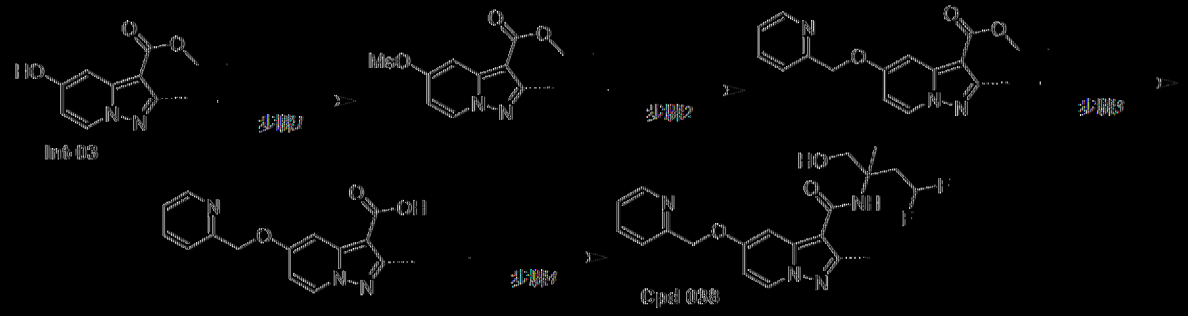
【0291】 步驟*4*：在0℃下向3-(三級丁基二甲基矽烷氧基)-2-(5-(2-氟苯甲氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-2-甲基丙酸甲酯(1.5 g，2.762 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加含TBAF之THF (1M，8.2 mL，8.287 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1 h且藉由TLC監測反應進程。將反應混合物倒入冰水(150 mL)且用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。經合併有機層用水洗滌(2 x 100 mL)、鹽水(100 mL)，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物藉由GRACE急驟層析使用30至50%乙腈及0.1%甲酸於水中純化，得到呈灰白色固體之2-(5-(2-氟苯甲氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(500 mg，39%)。TLC系統：70%乙酸乙酯/正己烷RF：0.2。

【0292】 步驟*5*：在密閉管中將含氨之甲醇(7M，25 mL)添加至2-(5-(2-氟苯甲氧基)-N,2-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙酸甲酯(450 mg)之溶液。使反應混合物加熱至100 ℃且在100℃下攪拌16 h。藉由TLC監測反應。冷卻反應混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質。粗物質藉由GRACE急驟層析使用20至30%乙腈/0.1%甲酸-水作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2-(1-{5-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}-N-甲基甲醯胺基)-3-羥基-2-甲基丙醯胺(**Cpd 024**) (125 mg，18%)。TLC系統：10% MeOH/二氯甲烷；

RF：0.01

[0293] 對Cpd 024之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpd 024-En1及Cpd 024-En2。

[0294] 合成N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基-2-丙基)-2-(2-氟)-2-甲基-5-(吡啶-2-基)甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 038)。



[0295] 步驟1：在室溫下向5-羥基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(Int-03) (10.0 g，45.40 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加TEA (13.9 mL，99.89 mmol)。使RM冷卻至0 ℃，添加MsCl(3.86 mL，49.94 mmol)。將RM在0 ℃下攪拌30 min。將RM在RT下攪拌4 h。RM用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)淬滅，用DCM (2 x 100 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮，得到呈淡棕色固體之2-甲基-5-((甲磺醯基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(12.4 g，91.54%)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：8.43 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 1.43 (t, 3 H)。

步驟2：在室溫下向2-甲基-5-((甲磺醯基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(6 g，20.113 mmol)於DMF (60.0 ml)中之溶液中添加吡啶-2-基甲醇(2.195 g，20.113 mmol)、Cs_2CO_3 (9.830 g，30.170 mmol)。將RM攪拌16 h。RM用水(100 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用30% EtOAc/石油醚作為溶離劑純化，得到呈白色固體之2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(4.5 g，94 %)。^{1}H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) δ ppm：8.64 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H),

7.73 - 7.77 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 6.66 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.35 (q, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H)。

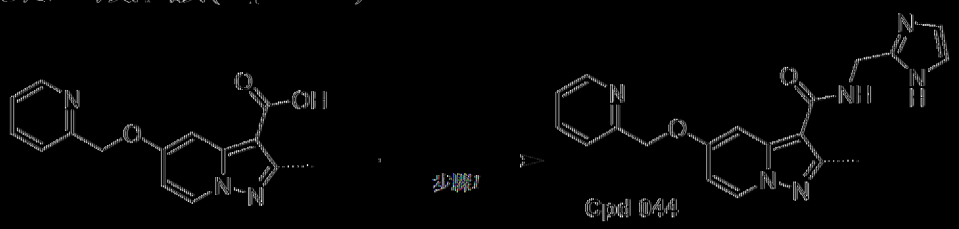
【0296】 步驟*3*：在室溫下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯(4.5 g，14.454 mmol)於MeOH:THF:H_2O (1:1:0.5) (50.0 mL)中之溶液中添加NaOH (5.781 g，144.536 mmol)。將RM在50 ℃下攪拌16 h。完成後，在減壓下移除揮發物。殘餘物用AcOH (pH~4)酸化，過濾經沈澱之固體，用水(50.0 mL)洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體之2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(3.2 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：12.16 (br, s, 1 H), 8.59 (d, 2 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H), 6.83 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)。

【0297】 步驟*4*：在0℃下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(600 mg，2.119 mmol)及HATU (1.208 g，3.179 mmol)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.10 mL，6.358 mmol)及2-胺基-4,4-二氟-2-甲基丁-1-醇(442 mg，3.179 mmol)。將RM在室溫下攪拌2 h。完成後，將RM用冷水(50 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 50 mL)萃取。經合併有機層用$NaHCO_3$飽和溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC. [製備型HPLC條件：移動相：10mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：YMC TRIART C18 (25 x 150mm) 5μm，流速：19 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/25,2/25,10/40,15.50/40,15.51/98,18/98,18.10/25,21/25，溶解性：ACN+水+THF，溫度：RT.]蒸發所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體之N-(4,4-二氟-1-羥基-2-甲基丁-2-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 038) (400 mg，46.67%)。

【0298】 對**Cpd 038**之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到**Cpd 038 - En1及Cpd 038 - En2**。

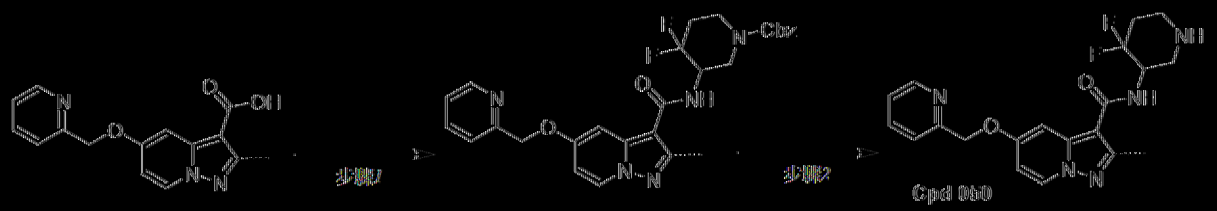
[0299] 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 038 - En1及Cpd 038 - En2；Cpd 037 - En1、Cpd 037 - En2、Cpd 042、Cpd 043、Cpd 045、Cpd 046、Cpd 047、Cpd 048，

[0300] 合成N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 044)。



[0301] 步驟1：在0℃下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(200 mg，0.706 mmol)、EDCI (202 mg，1.059 mmol)及1-羥基苯并三唑水合物(143 mg，1.059 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.65 mL，3.53 mmol)及(1H-咪唑-2-基)甲胺二鹽酸鹽(238 mg，1.412 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，將RM用冷水(30 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。經合併有機層用飽和$NaHCO_3$溶液(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC. [製備型HPLC條件：移動相：10mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：XB、C18 (250 x 19) mm，5μm，流速：13 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/20,2/20,12/45，溶解性：ACN+水+DMSO，溫度：RT.]蒸發所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體之N-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 044) (58 mg，22%)。

[0302] 合成N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 050)。



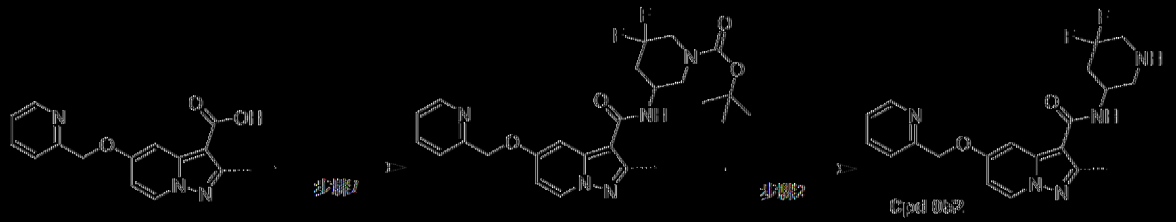
[0303] 步驟1：在室溫下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(250 mg，0.882 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (500 mg，1.32 mmol)，在0℃下DIPEA (0.5 mL，2.65 mmol)及3-胺基-4,4-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(310 mg，1.32 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，將RM用冷水(30 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。經合併有機物用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之4,4-二氟-3-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(325 mg，73%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：8.60 - 8.55 (m, 2 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.79 - 6.76 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.50 - 4.32 (m, 1 H), 3.95 - 3.72 (m, 2 H), 3.15 (t, 2 H), 2.4 - 2.21 (m, 1 H), 2.15 - 1.95 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H) (CH3質子合併於DMSO峰中)。

[0304] 步驟2：在0℃下向4,4-二氟-3-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(300 mg，0.598 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加含4N HCl之二㗁烷(0.8 mL)。將RM在室溫下攪拌2 h。完成後，將RM在減壓下濃縮。殘餘物用甲苯(20 mL)濕磨且乾燥，得到呈灰白色固體之粗化合物(HCl鹽)。將固體溶解於水(25 mL)中，用飽和碳酸氫鈉溶液(pH~ 10)鹼化，用EtOAc (2 x 25 mL)萃取。經合併有機物用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基)甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 050) (170 mg，71%)。

[0305] 對Cpd 050之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpd 050 - En1及Cpd 050 - En2。

[0306] 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 050 - En1及Cpd 050 - En2；Cpd 049 - En1、Cpd 049 - En2、Cpd 084 - En1、Cpd 084 - En2。

[0307] 合成N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 052)。



[0308] 步驟1：在0℃下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-2H-吡唑-3-甲酸(300 mg，1.059 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加HATU (805.3 mg，2.118 mmol)、DIPEA (0.92 mL，5.295 mmol)及5-胺基-3,3-二氟哌啶-1-甲酸三級丁酯(300.2 mg，1.271 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，RM用冰冷水(30 mL)處理，用EtOAc (2 x 40 mL)萃取。經合併有機層用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用2% MeOH/DCM作為溶離劑純化，得到呈淡黃色液體之3,3-二氟-5-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg)。

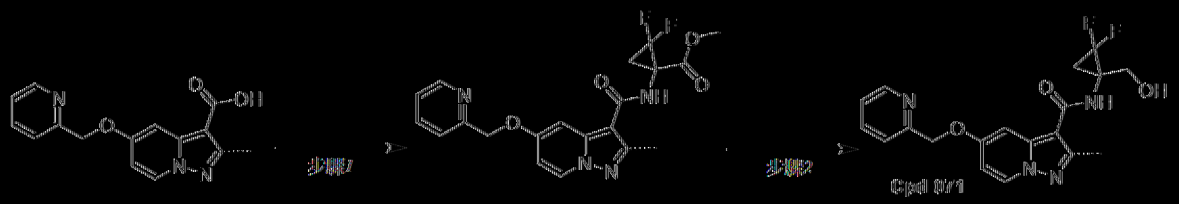
[0309] 步驟2：在0℃下向N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(500 mg，0.998 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加4N HCl/1,4-二噁烷(2.0 mL)。將RM在室溫下攪拌3 h。完成後，將RM在減壓下濃縮。殘餘物用$NaHCO_3$飽和溶液(20 mL)鹼化，用DCM (2 x 30 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC. |製備型HPLC條件：移動相：10mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：X-SELECT CSH C18(250 x 19mm) 5μm，流速：17 ml/min，方法：(T以分

鐘計/ B之%)：0/15,2/15,10/35,15/35,15.1/100,20/100,20.10/15,23/15，溶解性：ACN：水：THF，溫度：RT.蒸發所需溶離份且凍乾，得到N-(5,5-二氟哌啶-3-基)-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 052) (110 mg，27.49%)。

[0310] 對Cpd 052之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到Cpd 052 - En1及Cpd 052 - En2。

[0311] 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 052 - En1及Cpd 052 - En2；Cpd 051 - En1、Cpd 051 - En2、Cpd 053 - En1、Cpd 053 - En2、Cpd 054 - En1、Cpd 054 - En2、Cpd 082 - En1、Cpd 082 - En2

[0312] 合成N-[2,2-二氟-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 071)。

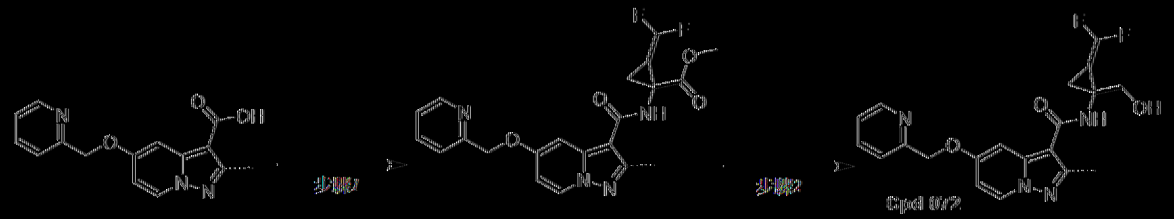


[0313] 步驟1：在室溫下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(400 mg，1.412 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加PyBroP (987.36 mg，2.118 mmol)、DIPEA (1.231 mL，7.060 mmol)。將RM攪拌10 min.在10 min之後，添加1-胺基-2,2-二氟環丙烷-1-甲酸甲酯氫溴化物(655.23 mg，2.824 mmol)。將RM在室溫下攪拌6 h。完成後，將RM用冰冷水(20 mL)稀釋，用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。經合併有機層用$NaHCO_3$之飽和溶液(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用5% MeOH/DCM作為溶離劑純化，得到呈灰白色固體之2,2-二氟-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)環丙烷-1-甲酸甲酯(190 mg，32.32%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：8.57 - 8.60 (m, 2 H), 8.40 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (dt, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.78 - 6.81 (dd, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 2.10 - 2.13 (m, 1 H)。

|(0314)| 步驟2：在0℃下向2,2-二氟-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)環丙烷-1-甲酸甲酯(180 mg，0.432 mmol)於乙醇(5.0 mL)中之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (49.06 mg，1.297 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，在減壓下濃縮RM|所得殘餘物用水(30 mL)稀釋|用DCM (2 x 30 mL)萃取。將有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾|在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC. |製備型HPLC條件：移動相|：0.1% FA/水，移動相|B：ACN，管柱：LUNA C 18 (21.2 x 250) 5μm，流速：16 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/10、2/10、10/30、14/30、14.1/98、17/98、17.1/10、20/10，溶解性：ACN+水+THF，溫度：RT.|蒸發所需溶離份|凍乾，得到呈灰白色固體之N-[2,2-二氟-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 071) (13 mg，7.74%)。

|(0315)| 合成N-[順式-2-(二氟甲基)-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 072)。



|(0316)| 步驟1：在室溫下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(300 mg，1.059 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (603.99 mg，1.588 mmol)、DIPEA (0.923 mL，5.295 mmol)|攪拌10 min。在10 min之後，添加1-胺基-2-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽(320.23 mg，1.588 mmol)。將RM在50℃下攪拌48 h。完成後，將RM用冰冷水(20 mL)稀釋，用DCM (2 x 20 mL)

萃取。經合併有機層用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體之2-(二氟甲基)-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)環丙烷-1-甲酸甲酯(240 mg，產率：52.65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (dt, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.75 - 6.78 (dd, 1 H), 5.82 - 6.12 (dt, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.20 - 2.23 (m, 1 H), 1.87(t, 1 H), 1.52 - 1.56 (m, 1 H)。

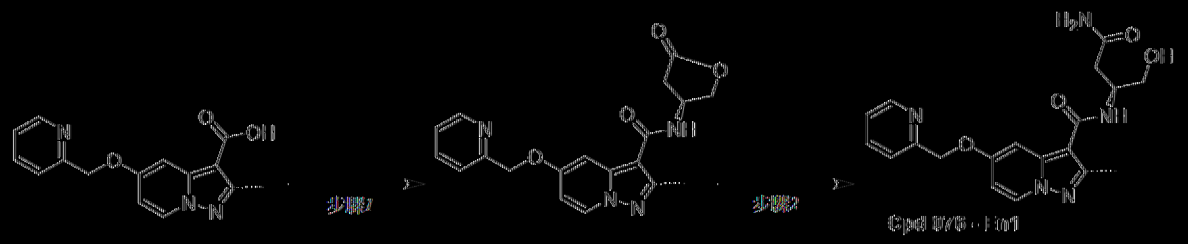
【0317】 步驟*2*：在0℃下向2-(二氟甲基)-1-(2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)環丙烷-1-甲酸甲酯(240 mg，0.558 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中逐份添加$NaBH_4$ (105.38 mg，2.788 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，將RM在減壓下濃縮。殘餘物用水(30 mL)稀釋，用DCM (2 x 30 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC. [製備型HPLC條件：移動相：10 mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：YMC C18 (25 x 150) mm，5μm，流速：22 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/25、2/25、10/55、13/55、13.2/100、17/100、17.1/25、20/25，溶解性：ACN+水+THF，溫度：RT.]蒸發所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體之N-[順式-2-(二氟甲基)-1-(羥基甲基)環丙基]-2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(Cpd 072) (130 mg，57.94%)。

【0318】 對**Cpd 072**之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到**Cpd 072 - En1**及**Cpd 072- En2**。

【0319】 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：**Cpd 072 - En1**及**Cpd 072 - En2**：**Cpd 075 - En1**、**Cpd 075 - En2**、**Cpd 077 - En1**、**Cpd 077 - En2**、**Cpd 079 - En1**、**Cpd 079 - En2**、**Cpd 087 - En1**、

Cpd 087 – En2、Cpd 088 – En1、Cpd 088 – En2

|0320| 合成(S)-4-溴基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丁醯胺(Cpd 076 – En1)。



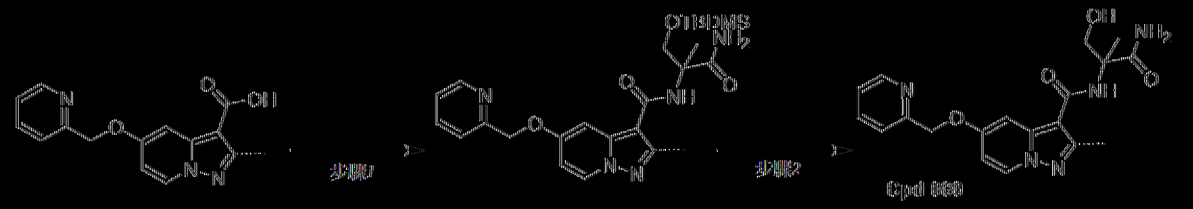
|0321| 步驟1：在0℃下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(200 mg，0.706 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加HATU (805 mg，2.11 mmol)、DIPEA (2.1 mL，3.53 mmol)及(S)-3-胺基-γ-丁內醯胺酸鹽(155 mg，1.13 mmol)。將RM在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16 h。完成後，將RM用冷水(100 mL)稀釋，用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。經合併有機物用碳酸氫鈉溶液(2 × 20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠FCC使用10% MeOH/DCM作為溶離劑來純化，得到呈灰白色固體之(S)-2-甲基-N-(5-側氧基四氫呋喃-3-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(160 mg，90%)。

|0322| 步驟2：向(S)-2-甲基-N-(5-側氧基四氫呋喃-3-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(250 mg，0.682 mmol)於氨水(15 mL)中之溶液中添加在室溫下攪拌16 h。完成後，將RM在減壓下濃縮。粗產物藉由以下製備：製備型HPLC. |製備型HPLC條件：移動相|：0.1% FA/水，移動相B：ACN，管柱：Sunfire (19 x 250) 5μm，流速：18 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：0/10，2/10,10/50,12/50,12.4/100,19.02/100,19.1/10,20/4.10，溶解性：ACN+THF，溫度：RT. |蒸發所需溶離份|且凍乾，得到呈灰白色固體之(S)-4-溴基-3-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丁醯胺(Cpd 076 – En1) (21.6 mg，8%)。

|0323| 以與關於以下所描述類似之方式(使用熟習此項技術者已知之適

當試劑(對掌性或外消旋試劑)及純化方法(包括對掌性HPLC或對掌性SFC))製備以下化合物：Cpd 076 - En1：Cpd 076 - En2。

[0324] 合成3-羥基-2-甲基-2-((2-甲基-5-((吡啶-2-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲醯胺基)丙醯胺(Cpd 089)。



[0325] 步驟1：在0℃下向2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(400 mg，1.413 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加HATU (805 mg，2.119 mmol)、DIPEA (0.739 mL，4.239 mmol)及2-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙醯胺(393.359 mg，1.696 mmol)。將RM在室溫下攪拌16 h。完成後，RM用水(50 mL)淬滅，用EtOAc (2 x 100 mL)萃取。經合併有機層用飽和$NaHCO_3$ (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體之N-(1-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(650 mg，92.44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm：8.62 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.88 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.40-7.36 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.81 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.20 (d, 1 H), 4.06 (d, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 3.72 (s, 1 H), 3.40-3.19 (m, 2 H), 2.91 (s, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.24 (s, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.25-1.03 (m, 6 H), 0.90-0.784 (m, 15 H)。*步驟2*：在室溫下向N-(1-胺基-3-((三級丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-2-甲基-5-(吡啶-2-基甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧醯胺(750 mg，1.509 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加TBAF (1M/THF) (4.527 mL，4.527 mmol)。將RM攪拌3 h。完成後，將RM用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。將合併的有機相用飽和NH$_4$Cl溶液(100 mL)、鹽水溶液(100 mL)，經

Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。化合物藉由以下製備：製備型HPLC. [製備型HPLC條件：移動相：10mM ABC於水中，移動相B：ACN，管柱：LUNA C18 (21.2 x 250) 5μm，流速：18 ml/min，方法：(T以分鐘計/ B之%)：00/10,2/10,10/40,11/40,11.10/98,16/98,16.10/10,20/10，溶解性：ACN+水+DMSO，溫度：RT.]蒸發所需溶離份且凍乾，得到3-羥基-2-甲基-2-({2-甲基-5-[(吡啶-2-基)甲氧基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}甲醯胺基)丙醯胺(**Cpd 089**) (100 mg，17.28%)。

【0326】 對**Cpd 089**之外消旋混合物進行製備型對掌性SFC，得到**Cpd 089 - En1**及**Cpd 089- En2**。

【0327】 *分析資料*

化合物編碼	[M+H]+ (m/z)：	^{1}H NMR (δ ppm)
Cpd 001	415.4	(400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43(m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 0.72 (t, 3H)。
Cpd 002		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.515 (dd, 1H), 7.638 - 7.579 (m, 1H), 7.500 - 7.422 (m, 2H), 7.313 - 7.232 (m, 2H), 6.696 (ddd, 1H), 6.657 (s, 1H), 5.220 (s, 2H), 5.055 (td, 2H), 3.632 (dd, 2H), 3.515 (dd, 2H), 1.314 (d, 3H)。
Cpd 003		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.536 (d, 1H), 7.614 (td, 1H), 7.544 (d, 1H), 7.496 - 7.421 (m, 2H), 7.311 - 7.232 (m, 2H), 7.155 - 7.085 (m, 2H), 6.719 (dd, 1H), 5.236 (s, 2H), 5.027 - 4.969 (m, 1H), 4.447 (dt, 1H), 3.776 (ddd, 1H), 3.719 (dt, 1H), 2.555 (s, 3H)。
Cpd 004		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.522 (d, 1H), 7.609 (td, 1H), 7.494 (d, 1H), 7.489 - 7.433 (m, 1H), 7.328 (s, 1H), 7.315 (s, 1H), 7.304 - 7.233 (m, 2H), 7.063 (s, 1H), 6.707 (dd, 1H), 5.246 (s, 2H), 2.551 (s, 3H), 1.558 (s, 6H)。
Cpd 008		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 9.011 (s, 1H), 8.504 (d, 1H), 7.435 (d, 1H), 6.670 (dd, 1H), 6.637 (s, 1H), 5.389 (s, 2H), 5.101 - 5.041 (m, 2H), 3.630 (dd, 2H), 3.509 (dd, 2H), 2.496 (s, 3H), 2.456 (s, 3H), 1.313 (s, 3H)。
Cpd 009 - En1		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.541 (d, 1H), 7.886 (q, 1H), 7.613 (td, 1H), 7.524 (d, 1H), 7.460 (tdd, 1H), 7.311 - 7.231 (m, 2H), 7.103 (d, 1H), 6.726 (dd, 1H), 5.241 (s, 2H), 5.042 - 4.984 (m, 1H), 4.454 (dt, 1H), 3.755 (dt, 1H), 3.692 (dt, 1H), 2.630 (d, 3H), 2.560 (s, 3H)。
Cpd 009 - En2		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.541 (d, 1H), 7.886 (d, 1H), 7.613 (td, 1H), 7.524 (d, 1H), 7.460 (tdd, 1H), 7.312 - 7.231 (m,

		2H), 7.103 (d, 1H), 6.726 (dd, 1H), 5.241 (s, 2H), 5.014 (tt, 1H), 4.454 (dt, 1H), 3.754 (dt, 1H), 3.692 (dt, 1H), 2.630 (d, 3H), 2.560 (s, 3H)。
Cpd 010		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 9.015 (s, 1H), 8.535 (d, 1H), 7.535 (d, 1H), 7.436 (s, 1H), 7.138 (s, 1H), 7.082 (d, 1H), 6.700 (dd, 1H), 5.409 (s, 2H), 4.998 (td, 1H), 4.446 (dt, 1H), 3.776 (dt, 1H), 3.716 (dt, 1H), 2.559 (s, 3H), 2.459 (s, 3H)。
Cpd 011 - En1	415.2	(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.527 (dd, 1H), 7.751 (q, 1H), 7.608 (td, 1H), 7.554 - 7.517 (m, 1H), 7.505 - 7.392 (m, 1H), 7.305 - 7.230 (m, 2H), 7.198 (s, 1H), 6.716 (dd, 1H), 5.232 (s, 2H), 5.166 (t, 1H), 3.830 (dd, 1H), 3.722 (dd, 1H), 2.637 (d, 3H), 2.566 (s, 3H), 1.509 (s, 3H)。
Cpd 011 - En2	415.2	(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.526 (d, 1H), 7.751 (q, 1H), 7.607 (td, 1H), 7.535 (d, 1H), 7.457 (tdd, 1H), 7.303 - 7.230 (m, 2H), 7.197 (s, 1H), 6.716 (dd, 1H), 5.231 (s, 2H), 3.829 (dd, 1H), 3.721 (dd, 1H), 2.637 (d, 3H), 2.565 (s, 3H), 1.509 (s, 3H)。
Cpd 012		(600 MHz, DMSO-d_6)δ 8.550 (d, 1H), 7.663 (dd, 1H), 7.568 - 7.517 (m, 2H), 7.466 - 7.382 (m, 3H), 7.135 (s, 1H), 7.101 (d, 1H), 6.745 (dd, 1H), 5.257 (s, 2H), 4.991 (ddd, 1H), 4.441 (dt, 1H), 3.774 (ddd, 1H), 3.717 (dt, 1H), 2.562 (s, 3H)。
Cpd 013		(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.536 (d, 1H), 7.685 - 7.636 (m, 1H), 7.543 (dd, 1H), 7.489 (d, 1H), 7.466 - 7.383 (m, 2H), 7.320 (d, 2H), 7.060 (s, 1H), 6.759 - 6.709 (m, 1H), 5.265 (s, 2H), 2.557 (s, 3H), 1.555 (s, 6H)。
Cpd 014		(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.528 (d, 1H), 7.660 (dd, 1H), 7.567 - 7.519 (m, 1H), 7.467 - 7.384 (m, 3H), 6.723 (dd, 1H), 6.654 (s, 1H), 5.241 (s, 2H), 5.044 (t, 2H), 3.630 (dd, 2H), 3.514 (dd, 2H), 2.504 (s, 3H), 1.312 (s, 3H)。
Cpd 015 - En1	357.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)
Cpd 015 - En2	357.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.11 (t, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。
Cpd 016 - En1	383.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。
Cpd 016 - En2	383.2	*(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。*
Cpd 017 - En1	429.2	400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.71

		(dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 2.93 (bs, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。
Cpd 017 - En2	429.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.96 (brs, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.93 (brs, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。
Cpd 018 - En1	413.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H
Cpd 018 - En2	413.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H)。
Cpd 019 - En1	417.2	*(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)*
Cpd 019 - En2	417.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。
Cpd 020 - En1	401.2	(400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.21 (brs, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 020 - En2	401.2	(400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.21 (brs, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 021 - En1	398.2	(400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.19 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 021 - En2	398.2	400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.57 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 022 - En1	347.2	(400 MHz, DMSO-d6)：δ 8.50 (d, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.91 - 3.90 (m, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 0.63 - 0.57 (m, 2H), 0.41 - 0.36 (m, 2H),

Cpd 022 - En2	347.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.50 (d, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.40 - 0.36 (m, 2H)。
Cpd 023 - En1	433.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.42 - 7.14 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (bs, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 023 - En2	433.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.42 - 7.14 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (bs, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 024 - En1	415.2	400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.60 (d, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (s, 4H), 1.25 (s, 3H)。
Cpd 024 - En2	415.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.60 (d, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (s, 4H), 1.25 (s, 3H)。
Cpd 025 - En1	422.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.52 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.37- 6.07 (tt, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 2.51 - 2.32 (m, 5H), 1.42 (s, 3H)。
Cpd 025 - En2	422.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.52 (d, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.22 (tt, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.39 (s, 3H)。
Cpd 026 - En1	419.2	(500 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 026 - En2	419.2	(500 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.12 (t, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 027 - En1	419.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 027 - En2	419.3	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.73 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H),

		2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 028 - En1	415.2	(500 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.12 -7.06 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 028 - En2	415.2	(500 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.12 -7.06 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 029 - En1	415.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 029 - En2	415.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 3H),
Cpd 030 - En1	419.3	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 3H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 030 - En2	419.3	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.55 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (t, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 031 - En1	415.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。
Cpd 031 - En2	415.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.53 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。
Cpd 032 - En1	419.2	(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.16 (bs, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 032 - En2	419.2	400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.54 (d, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 -7.19 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.14 (bs, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。
Cpd 033	283	(300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 12.14 (br. s., 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.24 - 7.40 (m, 4 H), 6.73 (d, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 2.45 (s, 3H)。

Cpd 034	247.2	(400 MHz, DMSO-d6)：δ 12.15 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 3.93 (d, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 0.63 - 0.56 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H)。
Cpd 035	301.1	(300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 12.20 (br. s., 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.61 (t, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.26 (q, 2H), 6.77 (d, 1H)5.27 (s, 2H)。
Cpd 036	317.1	(300 MHz, DMSO-d_6) d ppm：8.58 (d, 1 H), 7.66 (d, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)
Cpd 037 - En1	425.19	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.07 - 6.38 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.25 (t, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 2.50 - 2.67 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H)。
Cpd 037 - En2	425.19	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.07 - 6.38 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.25 (t, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 2.50 - 2.67 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H)。
Cpd 038 - En1	405.25	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.05 - 6.35 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.21 - 5.25 (m, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H)。
Cpd 038 - En2	405.25	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.05 - 6.35 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.21 - 5.25 (m, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.27 - 2.41 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H)。
Cpd 042	365.15	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.57 - 8.60 (m, 2 H), 7.93 (t, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 1 H), 7.55 - 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.30 - 7.31 (d, 1 H), 6.79 - 6.81 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.02 - 4.11 (m, 2 H), 2.49 - 2.50 (m, 3 H)。
Cpd 043	327.25	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.74 (t, 1 H), 3.54 (q, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H)。
Cpd 044	363.22	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：11.74 (s, 1 H), 8.60 - 8.61 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.01 (brs, 1 H), 6.83 (brs, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 2.53 (s, 3 H)。
Cpd 045	396.42	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.19 (d, 2 H),

		2.49 - 2.51 (m, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 2.19 (s, 2 H), 0.89 (s, 6 H)。
Cpd 046	423.34	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60-8.62 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (dt, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.56 (t, 3 H), 7.49 (t, 3 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.00 - 4.08 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H)。
Cpd 047	459.15	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 4 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.64 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H)
Cpd 048	439.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.58 - 8.59 (dt, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 7.95 (t, 1 H), 7.83-7.87 (td, 1 H), 7.55 - 7.56 (dd, 1 H), 7.02 - 7.40 (m, 7 H), 6.75 - 6.78 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.50 (d, 2 H), 2.49 - 2.51 (m, 3 H)。
Cpd 049 - En1	422.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.34 - 7.30 (m, 2 H), 6.70 - 6.68 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.37 - 4.32 (m, 1 H), 2.96 - 2.82 (m, 2 H), 2.74 - 2.63 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.94 - 1.92 (m, 1 H), 1.90 - 1.83 (m, 1 H)；
Cpd 049 - En2	422.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (S, 1 H), 8.55-8.49 (m, 1 H), 7.35 - 7.30 (m, 2 H), 6.70 - 6.67 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.38 - 4.32 (m, 1 H), 2.99 - 2.81 (m, 2 H), 2.70 - 2.59 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.18 - 2.03 (m, 1 H), 1.93 - 1.85 (m, 1 H)；
Cpd 050 - En1	402.4	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H),7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.78 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.36 - 4.29 (m, 1 H), 2.91 (t, 2 H), 2.69 - 2.65 (m, 2 H), 2.49 (s, 4 H), 2.12 - 2.03 (m, 1 H), 1.95 - 1.84 (m, 1 H)。
Cpd 050 - En2	402.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (t, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.78 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.35 - 4.29 (m, 1 H), 2.91 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.49 (s, 4 H), 2.12 - 2.03 (m, 1 H), 1.92 - 1.84 (m, 1 H)。
Cpd 051 - En1	422.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.12 - 4.13 (m, 1 H), 3.16 - 3.17 (m, 2 H), 2.62 - 2.98 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.35 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H)
Cpd 051 - En2	422.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm：9.02 (s, 1H), 8.52 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.11 - 4.12 (m, 1 H), 2.95 - 2.98 (m, 2 H), 2.67 - 2.84 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H)
Cpd 052 - En1	402.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.85 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H),

		7.23 (d, 1 H), 6.74 - 6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.10 (bs, 1 H), 2.93 - 2.99 (m, 2 H), 2.50 - 2.73 (m, 2 H), 2.49 (s, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.30 - 2.33 (m, 1 H), 2.08 - 2.12 (m, 1 H),
Cpd 052 - En2	402.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.85-7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.74-6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 4.10 (bs, 1 H), 2.93-2.99 (m, 2 H), 2.50-2.73 (m, 2 H), 2.49 (s, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.30-2.33 (m, 1 H), 2.0-2.1 (m, 1 H)。
Cpd 053 - En 1	372.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (S, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.27-7.31 (M, 2H), 6.65 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.65-1.66 (m, 1H)；
Cpd 053 - En 2	327.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：9.02 (S, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.29-7.31 (M, 2H), 6.65 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30-4.32 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.94-2.07 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H)
Cpd 054 - En1	352.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.22 - 7.23 (m, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.28 (s, 2H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 2.88 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H)
Cpd 054 - En2	352.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.22 - 7.23 (m, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 5.28 (s, 2H), 4.28 - 4.42 (m, 1 H), 2.88 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 1.93 - 1.99 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H)。
Cpd 055	403.23	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.61 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.58 (t, 2 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.26 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 2.84 (s, 4 H), 2.50 (s, 3 H)。
Cpd 056	444.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：12.71 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.87 (dt, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H)。
Cpd 057	427.37	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 2 H), 6.75 - 6.77 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 5.10 (t, 1 H), 4.21 (d, 2 H), 3.85 (d, 2 H), 3.76 (d, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)。
Cpd 058 - En1	421.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.54 - 8.59 (dd, 2 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 - 6.76 (dd, 1H), 5.25 (s, 2 H), 5.01 - 5.06 (m, 2 H), 3.66 - 3.70 (m, 2 H), 2.49 - 2.52 (m, 3 H)。
Cpd 058 - En2	421.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.54 - 8.59 (dd, 2 H), 7.83 - 7.87 (dt, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 -6.76 (dd,

		1H), 5.25 (s, 2 H), 5.01 - 5.06 (m, 2 H), 3.66 - 3.70 (m, 2 H), 2.49 - 2.52 (m, 3 H)。
Cpd 059 - En1	404.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60- 8.55 (m, 3 H), 7.88- 7.83 (m, 1 H), 7.79- 7.76 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46- 7.44 (m, 2 H), 7.39- 7.36 (m, 1 H), 7.30- 7.27 (m, 1 H), 6.78- 6.76 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.16- 5.11 (q, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H)。
Cpd 059 - En2	404.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60- 8.55 (m, 3 H), 7.88- 7.83 (m, 1 H), 7.79- 7.76 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46- 7.44 (m, 2 H), 7.39- 7.36 (m, 1 H), 7.30- 7.27 (m, 1 H), 6.78- 6.76 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.16- 5.11 (q, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H)。
Cpd 061 - En1	435.36	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.58 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.45 (brs, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.87 - 2.03 (m, 2 H)。
Cpd 061 - En2	435.32	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.58 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.45 (brs, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.87-2.03 (m, 2 H)。
Cpd 062 - En1	409.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 - 7.29 (m, 2 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H)。
Cpd 062 - En2	409.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 - 7.29 (m, 2 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H)。
Cpd 063 - En1	477.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.20 - 5.27 (m, 3 H), 4.91 - 4.93 (m, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H)。
Cpd 063 - En2	477.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1H), 5.20 - 5.27 (m, 3 H), 4.91 - 4.93 (m, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H)
Cpd 064 - En1	391.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.00 - 6.30 (tt, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.97 (brs, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 1 H), 3.42 - 3.44 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H)。

Cpd 064 - En2	391.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.00 - 6.30 (tt, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.97 (brs, 1 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 3.52 - 3.54 (m, 1 H), 3.42 - 3.44 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H)。LCMS：Rt= 1.72 min (99.85%),
Cpd 066 - En1	419.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 - 8.59 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 6.92 (S, 1 H), 6.73 - 6.76 (dd, 1 H), 6.03 - 6.34 (dt, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.52 - 3.58 (q, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H)
Cpd 066 - En2	419.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 - 8.59 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 6.91 (S, 1 H), 6.73 - 6.76 (dd, 1 H), 6.03 - 6.34 (dt, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.52 - 3.58 (q, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H)
Cpd 068 - En1	383.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 - 8.55 (m, 2 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H),7.57 (d, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 6.78 - 6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.13 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)；
Cpd 068 - En2	383.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 - 8.55 (m, 2 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H),7.57 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 6.78 - 6.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.12 (s, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)；
Cpd 071	389.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.54 - 8.61 (m, 2 H), 7.85 - 7.89 (m, 2 H), 7.57 (d,1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.76 - 6.78 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.04 (t, 1 H), 3.62 - 3.83 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.66 - 1.88 (m, 1 H)。
Cpd 072 - En1	403.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (dt, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.73 - 6.75 (dd, 1H), 5.83 - 6.13 (dt, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 3.81 (d, 1 H), 3.68 (d, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.20 (d, 2 H)。
Cpd 072 - En2	403.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.84 - 7.88 (dt, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (dt, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.73 - 6.75 (dd, 1H), 5.83 - 6.13 (dt, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 3.81 (d, 1 H), 3.68 (d, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.20 (d, 2 H)。
Cpd 074 - En1	433.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.49 (q, 1 H), 5.28 (q, 2 H), 4.99 (t, 1 H), 3.84 - 3.79 (m, 2 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.02 - 0.95 (m, 4 H)
Cpd 074 - En2	433.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.61 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.39

		- 7.36 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 5.49 (q, 1 H), 5.28 (q, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 2 H), 3.48 - 3.44 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.02 - 0.96 (m, 4 H)。
Cpd 075 - En1	421.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.55 - 8.59 (m, 2 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (q, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.12 (t, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 (d, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H)。
Cpd 075 - En2	421.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.55 - 8.59 (m, 2 H), 7.84 - 7.85 (m, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.37 (q, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.12 (t, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.74 (d, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H)。 LCMS：Rt= 1.70 min (99.73%)
Cpd 076 - En1	384.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (br s, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.91 (br s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.85 - 4.83 (m, 1 H), 4.27 - 4.22 (m, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.43 (t, 2 H)
Cpd 076 - En2	384.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (br s, 2 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.91 (br s, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.85 - 4.83 (m, 1 H), 4.27 - 4.22 (m, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.43 (t, 2 H)。
Cpd 077 - En1	411.4	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (dt, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (t, 1 H), 3.83 - 3.88 (m, 3 H), 3.49 - 3.59 (m, 2 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.61 (d, 2 H), 1.26 - 1.37 (m, 2 H)。
Cpd 077 - En2	411.4	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.86 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (dt, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (t, 1 H), 3.83 - 3.87 (m, 3 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H)), 1.60 (d, 2 H), 1.29 - 1.37 (m, 2 H)。
Cpd 079 - En 1	419.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.72 (d, 2 H), 8.60 - 8.62 (m, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 6.72 -6.74 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.56 - 3.60 (m, 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H)。
Cpd 079 - En 2	419.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.72 (d, 2 H), 8.60 - 8.62 (m, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.25 (d, 1 H), 6.72 - 6.74 (dd, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 3.57 - 3.60 (m, 1 H), 3.45 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.07 - 3.12 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H)。
Cpd 081 - En1	409.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 3 H), 6.76 (dd, 1

		H), 5.31 - 5.32 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.97 - 3.99 (m, 1 H), 3.29 - 3.35 (m, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H)。
Cpd 081 - En2	409.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 3 H), 6.76 (dd, 1 H), 5.31 - 5.32 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.97 - 3.99 (m, 1 H), 3.29 - 3.35 (m, 2 H), 2.50 (m, 3 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H)。
Cpd 082 - En1	420.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 2 H), 2.84 - 2.88 (m, 1 H), 2.67 - 2.71 (M, 2 H), 2.50 (s, 3 H)
Cpd 082 - En2	420.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.25 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 2 H), 2.84 - 2.88 (m, 1 H), 2.67 - 2.71 (M, 2 H), 2.50 (s, 3 H)
Cpd 084 - En1	430.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.54 -8.60 (m, 2 H), 7.83 - 8.87 (dt, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.74 - 6.76 (dd, 1 H), 6.00 - 6.24 (m, 1 H), 5.23 - 5.30 (m, 2 H), 3.04 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.47 -2.54 (m, 4 H), 2.36 (d, 1 H), 2.19 - 2.23 (m, 1 H), 1.35 - 1.52 (m, 3 H), 123 (s, 1 H),
Cpd 084 - En2	430.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.54 -8.60 (m, 2 H), 7.82 - 8.87 (m, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.44 (d, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.74 - 6.76 (dd, 1 H), 6.00 - 6.23 (m, 1 H), 5.21 - 5.30 (m, 2 H), 3.04 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.47 -2.54 (m, 4 H), 2.36 (d, 1 H), 2.19 - 2.23 (m, 1 H), 1.35 - 1.51 (m, 3 H), 1.23 (s, 1 H),
Cpd 087 - En1	407.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.88 - 7.84 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (m, 2 H), 7.40- 7.36 (m, 3 H), 6.76 - 6.74 (dd, 1 H), 6.20 - 6.19 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.15 - 5.10 (q, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71 (d, 2 H), 2.52 (s, 3 H)。
Cpd 087 - En2	407.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.61- 8.59 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.88 - 7.84 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (m, 2 H), 7.40 - 7.36 (m, 3 H), 6.76 - 6.74 (dd, 1 H), 6.20 - 6.19 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.15 - 5.10 (q, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.71 (d, 2 H), 2.52 (s, 3 H)。
Cpd 088 - En1	418.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.61 (d, 1 H), 8.48 - 8.52 (m, 2 H), 7.87 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 3 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 5.25 (t, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.36 - 4.38 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H)。
Cpd 088 - En2	418.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.61 (d, 1 H), 8.48 - 8.52 (m, 2

		H), 7.87 (t, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 3 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 5.25 (t, 2 H), 4.88 (t, 1 H), 4.36 - 4.38 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H)。
Cpd 089 - En1	384.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.38 (t, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.78-6.75 (m, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.11 (t, 1 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H)。
Cpd 089 - En2	384.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.60 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.38 (t, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.78-6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.11 (t, 1 H), 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H)。
Cpd 090 - En1	395.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.60 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 -7.39 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 4.77 - 4.81 (m, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H)。
Cpd 090 - En2	395.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.59 - 8.60 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 4.77 - 4.81 (m, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H)
Cpd 091 - En1	396.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.61 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H) 7.88 - 7.86 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.37 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 (s, 3 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 317 (m, 2 H), 2.63 - 2.43 (m, 3 H), 2.38 - 2.36 (m, 2 H)；
Cpd 091 - En2	396.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm：8.61 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H) 7.88 - 7.86 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.39 - 7.37 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 - 6.75 (m, 1 H), 5.26 - 5.23 (m, 3 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.28 - 317 (m, 2 H), 2.50 - 2.49 (m, 3 H), 2.49 - 2.43 (m, 2 H)

【0328】 *對掌性分析資料*

對掌性 SFC						
化合物編碼	管柱名稱	共溶劑	共溶劑%	流速 [g/min]	RT [min]	*純度[%]*
Cpd 011 - En1	(1)	MeOH	30	3	1.52	99.9
Cpd 011 - En2	(1)	MeOH	30	3	2.26	99.9
Cpd 017 - En1	(7)	MeOH	40	3	2.48	99.9
Cpd 017 - En2	(7)	MeOH	40	3	3.23	98.8
Cpd 018 - En1	(7)	0.5%DEA/EtOH	40	4	3.49	99.9
Cpd 018 - En2	(7)	0.5%DEA/EtOH	40	4	10.02	99.9
Cpd 024 - En1	(3)	0.5%DEA/MeOH	40	3	4.51	99.9

Cpd 024 - En2	(3)	0.5%DEA/MeOH	40	3	6.51	99.9
Cpd 025 - En1	(5)	MeOH	30	3	1.52	99.8
Cpd 025 - En2	(5)	MeOH	30	3	1.88	99.1
Cpd 026 - En1	(2)	30nM MeOHNH3/IPA	20	3	7.13	99.7
Cpd 026 - En2	(2)	30nM MeOHNH3/IPA	20	3	9.06	96.4
Cpd 028 - En1	(1)	0.5% IPAmine/IPA	20	3	4.66	98.7
Cpd 028 - En2	(1)	0.5% IPAmine/IPA	20	3	5.66	96.3
Cpd 029 - En1	(1)	0.5% IPAmine/IPA	20	3	4.56	99.4
Cpd 029 - En2	(1)	0.5% IPAmine/IPA	20	3	5.55	96.8
Cpd 031 - En1	(1)	IPA	20	3	3.45	98.7
Cpd 031 - En2	(1)	IPA	20	3	4.54	92.5
Cpd 032 - En1	(1)	IPA	25	3	2.17	99
Cpd 032 - En2	(1)	IPA	25	3	2.89	97.4
Cpd 037 - En1	(6)	MeOH	30	3	3.43	99.7
Cpd 037 - En2	(6)	MeOH	30	3	4.03	95.9
Cpd 038 - En1	(2)	MeOH	20	3	4.34	99.8
Cpd 038 - En2	(2)	MeOH	20	3	5.11	99.7
Cpd 050 - En1	(15)	MeOH	40	4	3.28	99.6
Cpd 050 - En2	(15)	MeOH	40	4	6.45	99.3
Cpd 051 - En1	(16)	MeOH	40	3	4.01	99.3
Cpd 051 - En2	(16)	MeOH	40	3	7.92	99.6
Cpd 052 - En1	(2)	0.5%DEA/MeOH	40	3	2.56	99.4
Cpd 052 - En2	(2)	0.5%DEA/MeOH	40	3	3.94	99.1
Cpd 053 - En 1	(3)	0.5%DEA/MeOH	30	3	5.07	99.2
Cpd 053 - En 2	(3)	0.5%DEA/MeOH	30	3	6.67	98.5
Cpd 054 - En1	(15)	0.5%DEA/MeOH	40	4	4.02	99.9
Cpd 054 - En2	(15)	0.5%DEA/MeOH	40	4	9.91	99.8
Cpd 058 - En1	(14)	MeOH	30	3	8.86	99.96
Cpd 058 - En2	(14)	MeOH	30	3	11.91	99.92
Cpd 059 - En1	(3)	MeOH	40	3	9.82	99.97
Cpd 059 - En2	(3)	MeOH	40	3	12.23	99.5
Cpd 061 - En1	(7)	MeOH	40	3	8.18	99.9
Cpd 061 - En2	(7)	MeOH	40	3	10.67	99.9
Cpd 062 - En1	(7)	MeOH	30	3	3.82	99.8
Cpd 062 - En2	(7)	MeOH	30	3	6.21	99.5
Cpd 063 - En1	(16)	MeOH	30	3	2.04	99.9
Cpd 063 - En2	(16)	MeOH	30	3	7.06	99.9
Cpd 064 - En1	(6)	MeOH	40	4	2.09	99.9
Cpd 064 - En2	(6)	MeOH	40	4	5.07	99.9
Cpd 066 - En1	(16)	MeOH	40	3	2.77	99.9
Cpd 066 - En2	(16)	MeOH	40	3	3.59	99.7

Cpd 068 - En1	(15)	0.5% IPAmine/IPA	30	3	5.31	99.6
Cpd 068 - En2	(15)	0.5% IPAmine/IPA	30	3	7.87	99.6
Cpd 072 - En1	(16)	MeOH	30	3	3.64	99.7
Cpd 072 - En2	(16)	MeOH	30	3	4.64	99.1
Cpd 074 - En1	(2)	0.5%DEA/MeOH	25	3	5.99	99.2
Cpd 074 - En2	(2)	0.5%DEA/MeOH	25	3	3.28	99.9
Cpd 075 - En1	(15)	MeOH	35	3	5.85	99.8
Cpd 075 - En2	(15)	MeOH	35	3	6.72	98.8
Cpd 076 - En1	(12)	0.5%DEA/MeOH	40	4	1.37	99.7
Cpd 076 - En2	(12)	0.5%DEA/MeOH	30	3	5.06	98.8
Cpd 077 - En1	(2)	MeOH	30	3	2.47	98.2
Cpd 077 - En2	(2)	MeOH	30	3	4.42	96.2
Cpd 079 - En 1	(2)	MeOH	50	3	4.57	99.9
Cpd 079 - En 2	(2)	MeOH	50	3	7.38	99.8
Cpd 081 - En1	(16)	0.5% IPAmine/IPA	30	3	8.71	99.9
Cpd 081 - En2	(16)	0.5% IPAmine/IPA	30	3	10.37	97.8
Cpd 082 - En1	(15)	0.5%DEA/MeOH	35	3	1.91	99.2
Cpd 082 - En2	(15)	0.5%DEA/MeOH	35	3	5.13	99.2
Cpd 084 - En1	(7)	0.5%DEA/EtOH	30	3	5.88	97.9
Cpd 084 - En2	(7)	0.5%DEA/EtOH	30	3	7.1	97.3
Cpd 087 - En1	(3)	MeOH	40	3	7.14	99.8
Cpd 087 - En2	(3)	MeOH	40	3	10.77	99.2
Cpd 088 - En1	(6)	MeOH	50	4	4.05	99.7
Cpd 088 - En2	(6)	MeOH	50	4	6.32	98.9
Cpd 089 - En1	(13)	0.5% IPAmine/IPA	40	3	5.7	99.6
Cpd 089 - En2	(13)	0.5% IPAmine/IPA	40	3	6.82	99.2
Cpd 090 - En1	(6)	MeOH	25	3	1.25	99.9
Cpd 090 - En2	(6)	MeOH	25	3	2.16	99.7
Cpd 091 - En1	(15)	MeOH	40	3	4.59	99.8
Cpd 091 - En2	(15)	MeOH	40	3	5.87	99.3

【0329】 *Chiralpak AD-3(4.6*150mm)3.5μm = (1)；Chiralpak AD-H(4.6*250 mm)5 μm = (2) ； Chiralpak IC (4.6*250mm)5μm = (3) ； Chiralpak IE-3(4.6*150mm)3μm = (4) ；Chiralpak IF-3(4.6*150mm)3μm = (5) ；Chiralpak IF (4.6*250mm)5μm = (6) ；Chiralpak IG-3(4.6*150 mm)3μm = (7) ；ChiralCel OD-3(4.6*150mm)3μm = (8) ；ChiralCel OH-3(4.6*150mm)3μm = (9) ；ChiralCel OZ-3(4.6*150mm)3μm = (10) ； C-AMYLOSE A = (11) ； (R,R) WHELK-01 (4.6*150mm)3.5μm = (12) ；Chiralpak IK (4.6*250mm)5μm = (13) 、CHIRALART*

*Amylose C-NeO (4.6*250mm)5μm = (14)；ChiralCel OX-3 (4.6*150mm) 3μm = (15)；LUX CELLULOSE-4 (4.6*150mm)3μm = (16)。*

對掌性 HPLC						
化合物編碼	管柱	A/B 相	A/B 比率	流速 [mL/min]	RT [min]	*純度[%]*
Cpd 015 - En1	(3)	nHex / EtOH	70 / 30	1	10.03	99.9
Cpd 015 - En2	(3)	nHex / EtOH	70 / 30	1	12.32	98.8
Cpd 016 - En1	(3)	nHex / EtOH	50 / 50	1	8.8	99.9
Cpd 016 - En2	(3)	nHex / EtOH	50 / 50	1	10.33	99.9
Cpd 019 - En1	(3)	nHex / EtOH	50 / 50	1	9.27	99.4
Cpd 019 - En2	(3)	nHex / EtOH	50 / 50	1	10.36	97.7
Cpd 020 - En1	(3)	nHex / EtOH	60 / 40	1	13.6	99.7
Cpd 020 - En2	(3)	nHex / EtOH	60 / 40	1	16.52	97.6
Cpd 021 - En1	(3)	nHex / EtOH	50 / 50	1	22.61	99.9
Cpd 021 - En2	(3)	nHex / EtOH	50 / 50	1	34.91	99.7
Cpd 022 - En1	(1)	nHex / EtOH	70 / 30	1	14.15	99.8
Cpd 022 - En2	(1)	nHex / EtOH	70 / 30	1	15.32	98.4
Cpd 023 - En1	(1)	nHex/ IPA	80 / 20	1	12.41	99.2
Cpd 023 - En2	(1)	nHex/ IPA	80 / 20	1	15.93	95.6
Cpd 027 - En1	(5)	nHex / EtOH	40 / 60	3	19.17	99.8
Cpd 027 - En2	(5)	nHex / EtOH	40 / 60	3	23.29	98.4
Cpd 030 - En1	(1)	nHex / EtOH	70 / 30	1	7.13	99.7
Cpd 030 - En2	(1)	nHex / EtOH	70 / 30	1	12.61	95.6
Cpd 049 - En1	(3)	DIPA / MeOH	0.2 / 99.8	1	12.22	99.6
Cpd 049 - En2	(3)	DIPA / MeOH	0.2 / 99.8	1	18.03	99.4

【0330】 Chiralpak AD-H (250x4.6 mm) 5 μm = (1)；Chiralpak IA (4.6x250 mm) 5 μm = (2)；Chiralpak IG (250x4.6 mm) 5 μm = (3)；Lux Amylose-2 (250x4.6mm) 5 μm = (4)；Lux Cellulose-2 (250x4.6mm) 5 μm = (5)。

【0331】 部分B

【0332】 監測TRPM3離子通道驅動之Ca^{2+}吸收。

【0333】 為了監測本發明之化合物對小鼠TRPM3 α 2 (mTRPM3)離子通道之抑制，使用利用mTRPM3 α 2或hTRPM3過度表現細胞株(flip-in HEK293)的細胞系統。用引起Ca^{2+}流入之硫酸孕烯醇酮(PS)(50 μM)刺激/打開TRPM3通道。

【0334】 對於mTRPM3，用鈣反應性染料Fluor-4 AM酯(Invitrogen)量測細

胞內Ca^{2+}。培養細胞直至80-90%融合為止，用Versene (Invitrogen)洗滌且藉由與0.05%胰蛋白酶(Trypsin)(英傑公司)一起短暫培育而自表面剝落。藉由添加完全細胞培養基(DMEM、glutamax、10% FCS、NEAA、Pen-Strep)使胰蛋白酶化過程停止。在RT下收集細胞且再懸浮於不含鈣之Krebs緩衝液中。

【0335】 在細胞接種(±2000個細胞/孔至黑色384孔盤(Greiner)中)之前，與溶解於含鈣之Krebs緩衝液中的PS一起將經稀釋之化合物添加於分析盤中。由此產生2.4 mM Ca^{2+}分析溶液。在細胞添加之後，立即藉由485 nM之激發及535 nM之發射，在Envision螢光讀取器(Perkin Elmer)上讀取盤。

【0336】 相比無PS刺激對照對比用PS (50 μM)與媒劑刺激之情況計算通道抑制。本發明之化合物抑制此活性之能力經測定為：抑制百分比= [1-((針對存在測試化合物之樣本測定之RFU -針對使用陽性對照抑制劑之樣本測定之RFU)除以(在媒劑存在下測定之RFU -針對使用陽性對照抑制劑之樣本測定之RFU))]×100。

【0337】 以下表格中描繪了所測試之實例化合物**cpd 001-091**之活性。所有測試之化合物均在Fluo-4 AM分析中展現出活性。活性範圍A、B及C係指Fluo-4 AM分析中之IC50值如下：「A」：IC_{50} <1 μM；「B」：1 μM ≤ IC_{50} ≤ 20 μM，且「C」：IC_{50} > 20 μM。

化合物編碼	IC50
Cpd 001	A
Cpd 002	B
Cpd 003	A
Cpd 004	B
Cpd 005	B
Cpd 006	B
Cpd 007	A
Cpd 008	B
Cpd 009 - En1	B
Cpd 009 - En2	C
Cpd 010	B
Cpd 011 - En1	A

化合物編碼	IC50
Cpd 028 - En1	A
Cpd 028 - En2	B
Cpd 029 - En1	A
Cpd 029 - En2	A
Cpd 030 - En1	A
Cpd 030 - En2	B
Cpd 031 - En1	A
Cpd 031 - En2	A
Cpd 032 - En1	A
Cpd 032 - En2	B
Cpd 033	C
Cpd 034	C

化合物編碼	IC50
Cpd 059 - En1	C
Cpd 059 - En2	B
Cpd 061 - En1	C
Cpd 061 - En2	C
Cpd 062 - En1	B
Cpd 062 - En2	C
Cpd 063 - En1	C
Cpd 063 - En2	A
Cpd 064 - En1	B
Cpd 064 - En2	C
Cpd 066 - En1	C
Cpd 066 - En2	C

Cpd 011 - En2	B
Cpd 012	A
Cpd 013	B
Cpd 014	A
Cpd 015 - En1	B
Cpd 015 - En2	C
Cpd 016 - En1	A
Cpd 016 - En2	B
Cpd 017 - En1	B
Cpd 017 - En2	C
Cpd 018 - En1	B
Cpd 018 - En2	A
Cpd 019 - En1	A
Cpd 019 - En2	B
Cpd 020 - En1	A
Cpd 020 - En2	B
Cpd 021 - En1	B
Cpd 021 - En2	C
Cpd 022 - En1	A
Cpd 022 - En2	C
Cpd 023 - En1	A
Cpd 023 - En2	B
Cpd 024 - En1	B
Cpd 024 - En2	B
Cpd 025 - En1	B
Cpd 025 - En2	A
Cpd 026 - En1	A
Cpd 026 - En2	B
Cpd 027 - En1	B
Cpd 027 - En2	B

Cpd 035	C
Cpd 036	C
Cpd 037 - En1	B
Cpd 037 - En2	A
Cpd 038 - En1	B
Cpd 038 - En2	A
Cpd 042	C
Cpd 043	C
Cpd 044	B
Cpd 045	B
Cpd 046	C
Cpd 047	B
Cpd 048	C
Cpd 049 - En1	B
Cpd 049 - En2	C
Cpd 050 - En1	C
Cpd 050 - En2	B
Cpd 051 - En1	C
Cpd 051 - En2	B
Cpd 052 - En1	B
Cpd 052 - En2	C
Cpd 053 - En 1	C
Cpd 053 - En 2	B
Cpd 054 - En1	C
Cpd 054 - En2	B
Cpd 055	B
Cpd 056	C
Cpd 057	C
Cpd 058 - En1	C
Cpd 058 - En2	C

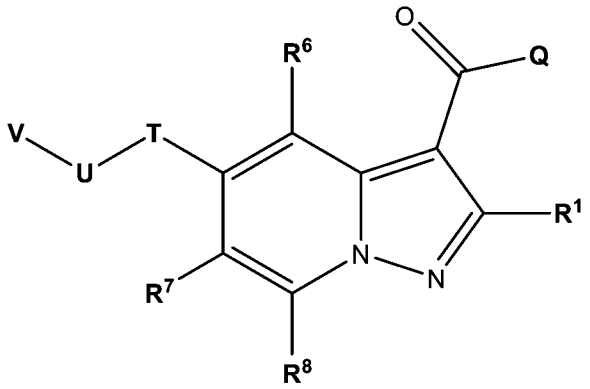
Cpd 068 - En1	B
Cpd 068 - En2	B
Cpd 071	C
Cpd 072 - En1	B
Cpd 072 - En2	C
Cpd 074 - En1	B
Cpd 074 - En2	B
Cpd 075 - En1	C
Cpd 075 - En2	C
Cpd 076 - En1	C
Cpd 076 - En2	C
Cpd 077 - En1	C
Cpd 077 - En2	C
Cpd 079 - En 1	C
Cpd 079 - En 2	C
Cpd 081 - En1	C
Cpd 081 - En2	B
Cpd 082 - En1	B
Cpd 082 - En2	A
Cpd 087 - En1	C
Cpd 087 - En2	B
Cpd 088 - En1	B
Cpd 088 - En2	C
Cpd 089 - En1	C
Cpd 089 - En2	A
Cpd 090 - En1	B
Cpd 090 - En2	B
Cpd 091 - En1	A
Cpd 091 - En2	C

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)化合物、其立體異構形式、生理學上可接受之鹽、溶劑合物及/或多晶型物



(I)

其中

R^{1}表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、-OC(=O)**R**^{W}、-N**R**^{W}**R**^{X}、-N**R**^{W}C(=O)**R**^{X}、-S**R**^{W}、-S(=O)**R**^{W}、-S(=O)$_2$**R**^{W}、-C(=O)**R**^{W}、-C(=O)O**R**^{W}或-C(=O)N**R**^{W}**R**^{X}；

Q表示-O**R**^{2}或-N**R**^{3}**R**^{4}；

R^{2}**表示-R**^{Y}；

R^{3}表示-OH或**-R**^{Y}；

R^{4}表示-**R**^{Y}或-S(=O)$_2$**R**^{Y}；

或**R**^{3}及**R**^{4}一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

T表示-O-且**U**表示-C**R**^{5}**R**$^{5'}$-；或**T**表示-C**R**^{5}**R**$^{5'}$-且**U**表示-O-；

R^{5}及**R**$^{5'}$彼此獨立地表示**-R**^{Y}；

R^{6}、**R**^{7}及**R**^{8}彼此獨立地表示-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、-SF_5、-**R**^{W}、-O**R**^{W}、-OC(=O)**R**^{W}、-N**R**^{W}**R**^{X}、-N**R**^{W}C(=O)**R**^{X}、-S**R**^{W}、-S(=O)**R**^{W}、-S(=O)$_2$**R**^{W}、-C(=O)**R**^{W}、-C(=O)O**R**^{W}或-C(=O)N**R**^{W}**R**^{X}；

V表示3員至14員飽和或不飽和雜環烷基；3員至14員飽和或不飽和環烷基；5員至14員芳基；C_1-C_6烷基或5員至14員雜芳基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-OC(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$、-S$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-S(=O)$_2\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$、-C(=O)O$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$或-C(=O)N$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$；

其中

$\mathbf{R}^{\mathbf{W}}$及$\mathbf{R}^{\mathbf{X}}$彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

$\mathbf{R}^{\mathbf{Y}}$及$\mathbf{R}^{\mathbf{Z}}$彼此獨立地且在各情況下獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基；其中該3員至14員雜環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

未經取代、經單取代或多取代之6員至14員芳基；其中該6員至14員芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；或

未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基；其中該5員至14員雜芳基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6伸雜烷基-連接；

或$\mathbf{R^Y}$及$\mathbf{R^Z}$一起形成含有1至3個選自N、O及S之雜原子、飽和或不飽和、未經取代或經單取代或多取代的4員、5員、6員、7員或8員雜環；

且其中「經單取代或多取代」在各情況下獨立地意謂經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C_{1-6}烷基、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-O-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-O-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-O-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C(=O)OH、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-OH、-C(=O)-OC_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-OC_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)-NH(OH)、-C_{1-6}伸烷基-C(=O)-NH(OH)、-OH、-C_{1-6}伸烷基-OH、=O、-OCF_3、-OCF_2H、-$OCFH_2$、-OCF_2Cl、-$OCFCl_2$、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-O-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、

-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH$_2$、-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH$_2$、-NO、-NO$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH$_2$、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(3員至14員環烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-OH、-N(H)-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-NH-C(=O)-NH$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH$_2$、-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C(=O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH-S(=O)$_2$OH、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$OH、-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-NH-S(=O)$_2$-NH$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH$_2$、-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}烷基)、-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}伸烷基-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-OH、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)-S(=O)$_2$-NH$_2$、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷

基)-S(=O)$_2$-NH$_2$、-N(C$_{1-6}$烷基)-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$烷基)、-C$_{1-6}$伸烷基-N(C$_{1-6}$烷基)-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$烷基)、-N(C$_{1-6}$烷基)-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-N(C$_{1-6}$烷基)-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-SH、=S、-SF$_5$、-SCF$_3$、-SCF$_2$H、-SCFH$_2$、-S-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-S-C$_{1-6}$烷基、-S(=O)-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)-C$_{1-6}$烷基、-S(=O)$_2$-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)$_2$-C$_{1-6}$烷基、-S(=O)$_2$-OH、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)$_2$-OH、-S(=O)$_2$-O-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)$_2$-O-C$_{1-6}$烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)$_2$-NH$_2$、-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$烷基)、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)$_2$-NH(C$_{1-6}$烷基)、-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C$_{1-6}$伸烷基-S(=O)$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、3員至14員環烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-(3至14員環烷基)、3至14員雜環烷基、-C$_{1-6}$伸烷基-(3至14員雜環烷基)、-苯基、-C$_{1-6}$伸烷基-苯基、5至14員雜芳基、-C$_{1-6}$伸烷基-(5至14員雜芳基)、-O-(3至14員環烷基)、-O-(3至14員雜環烷基)、-O-苯基、-O-(5至14員雜芳基)、-C(=O)-(3至14員環烷基)、-C(=O)-(3至14員雜環烷基)、-C(=O)-苯基、-C(=O)-(5至14員雜芳基)、-S(=O)$_2$-(3至14員環烷基)、-S(=O)$_2$-(3至14員雜環烷基)、-S(=O)$_2$-苯基、-S(=O)$_2$-(5至14員雜芳基)。

【請求項2】如請求項1之化合物，其中**R^3**表示-H。

【請求項3】如請求項2之化合物，其中**R^4**表示除-H外的殘基。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之化合物，其中**R^1**表示-甲基或乙基。

【請求項5】如請求項1至3中任一項之化合物，其中**T**表示-O-且**U**表示-C**R^{5}R$^{5'}$**-。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之化合物，其中表示**R^5**及**R$^{5'}$**中之各者的該**R^Y**為H。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之化合物，其中**V**表示(i)選自以下之5員至14員雜芳基：苯并咪唑、苯并異噁唑、苯并噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻吩、咔唑、啶啉、二苯并呋喃、呋

喃、呋呫、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、異苯并呋喃、異吲哚、異喹啉、異噻唑、異噁唑、唑啶、噁二唑、噁唑、羟吲哚、呔啉、嘌呤、吡啉、吡唑、嗒啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹唑啉、喹啉、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三啉、三唑及[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-CHF_2、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-環丙基、-環丙基、-O-環丙基、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC_{1-6}烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-氮雜環丁烷、-C_{1-6}伸烷基-O-四氫哌喃或經-C_{1-6}烷基取代的-哌啉；特定言之在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-CN、-OH、=O、-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-NHC(=O)-O-C_{1-6}烷基、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC_{1-6}烷基、-OCF_3、-O-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-氮雜環丁烷、-C_{1-6}伸烷基-O-四氫哌喃或經-C_{1-6}烷基取代的-哌啉；或表示(ii)未經取代、經單取代或多取代之-氧雜環丁烷基。

【請求項8】如請求項1至6中任一項之化合物，其中在**V**定義內之飽和或不飽和3員至14員環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基，包括未稠合或未橋連、稠合或橋連環烷基；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【請求項9】如請求項1至6中任一項之化合物，其中在**V**定義內之該5員至14

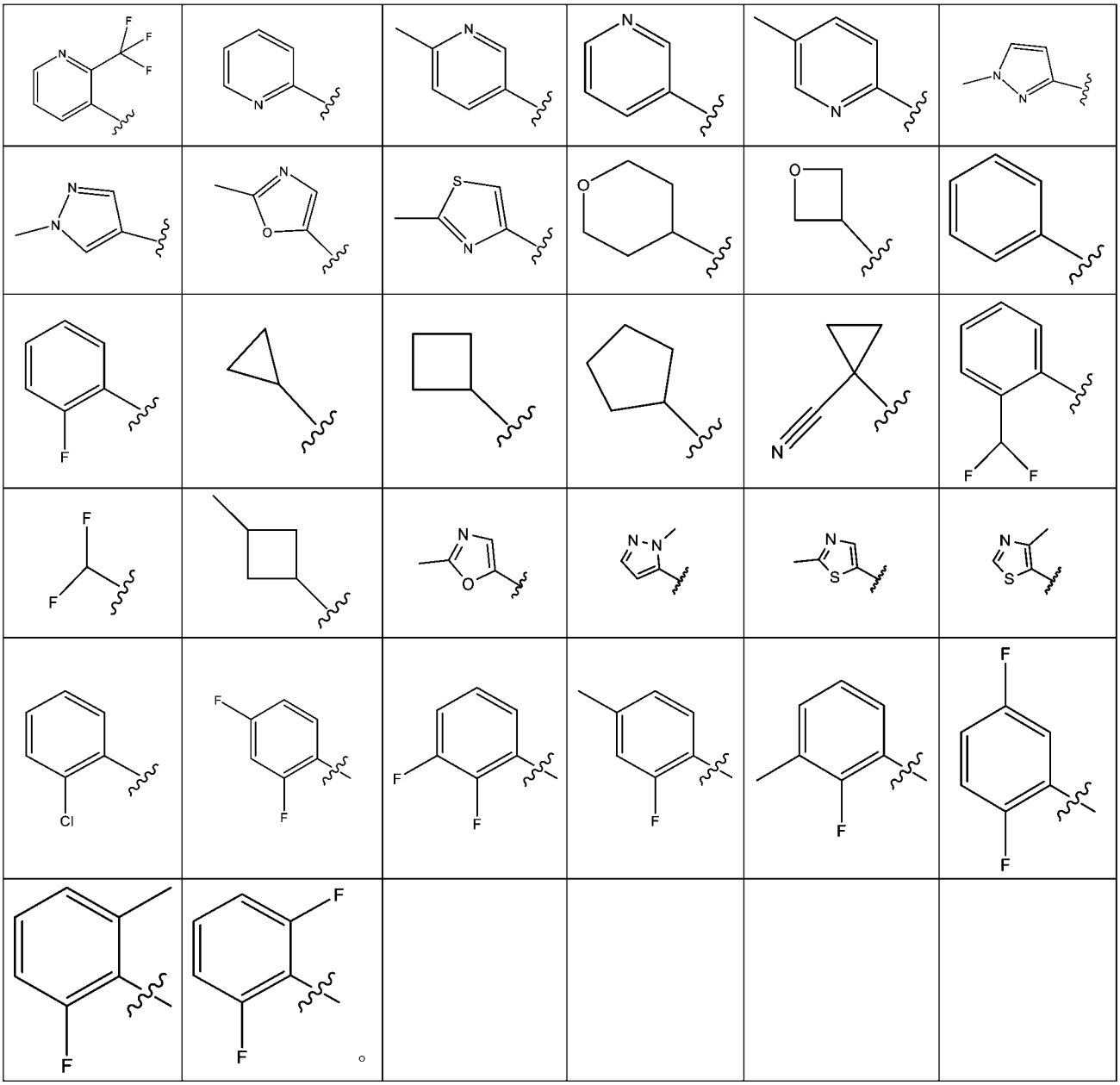
員芳基為苯基或另一5員至14員芳基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【請求項10】如請求項1至6中任一項之化合物，其中**V**定義內之該3員至14員雜環烷基係選自氮雜環庚烷、1,4-氧氮雜環庚烷、氮呾(azetane)、吖呾(azetidine)、吖吭(aziridine)、氮雜環辛烷、二氮卑、二噁烷、二氧雜環戊烷、二噻吩(dithiane)、二噻唎(dithiolane)、咪唑啶、異噻唑啶、異噁唑啶、味啉、噁唑啶、氧雜環庚烷、氧雜環丁烷、環氧乙烷、哌咿、哌啶、吡唑啶、吡咯啶、喔啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫硫哌喃、噻唑啶、硫雜環丁烷、硫雜環丙烷、硫雜環戊烷、硫代味啉、吲哚啉、二氫苯并呋喃、二氫苯并-噻吩、1,1-二氧硫吩(dioxothia)-環己烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、7-氮雜螺[3.5]壬烷、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷、六氫-1H-吡咘、六氫-環戊[c]吡咯、八氫-環戊[c]吡咯及八氫-吡咯并[1,2-a]吡咿；在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【請求項11】如請求項1至6中任一項之化合物，其中**V**表示飽和或不飽和C_1-C_6烷基或C_1-C_6雜烷基，其未經取代、經彼此獨立地選自以下之取代基單取代或多取代：-F、-Cl、-Br、-I、CF_3、-CF_2H、C_1-C_6烷基、-CN、-NO、-NO_2、=O、=S、-SF_5、-$\mathbf{R^Y}$、-O$\mathbf{R^Y}$、-OC(=O)$\mathbf{R^Y}$、-N$\mathbf{R^Y R^Z}$、-N$\mathbf{R^Y}$C(=O)$\mathbf{R^Z}$、-S$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$\mathbf{R^Y}$、-S(=O)$_2\mathbf{R^Y}$、-C(=O)$\mathbf{R^Y}$、-C(=O)O$\mathbf{R^Y}$或-C(=O)N$\mathbf{R^Y R^Z}$。

【請求項12】如請求項1至6中任一項之化合物，其中**V**為選自由以下組成之

群的殘基：



【請求項13】如請求項1之化合物，其中$\mathbf{R^1}$表示-H、-F、-Cl、-Br、-I、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C(=O)C_{1-6}烷基、-C(=O)OC_{1-6}烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S(=O)-C_{1-6}烷基、-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、未經取代之-環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未

經取代之環己基。

【請求項14】如請求項1之化合物，其中**R³**表示-H、-OH、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-OH、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}伸烷基-NH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH(C_{1-6}烷基)、-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CF_3、-CF_2H、-CFH_2、-CF_2Cl、-$CFCl_2$、-C_{1-6}伸烷基-CF_3、-C_{1-6}伸烷基-CF_2H、-C_{1-6}伸烷基-CFH_2、-C_{1-6}伸烷基-NH-C_{1-6}伸烷基-CF_3或-C_{1-6}伸烷基-N(C_{1-6}烷基)-C_{1-6}伸烷基-CF_3。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之化合物，其中**R⁴**表示

-H；

飽和、未經取代、經-F單取代或多取代之-S(=O)$_2$$C_{1-6}$烷基；

飽和、未經取代之-S(=O)$_2$(3員至14員環烷基)；

飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_{1-6}烷基；

各自未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員環烷基)；

未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基或-C_{1-6}伸烷基-(3員至14員雜環烷基)；

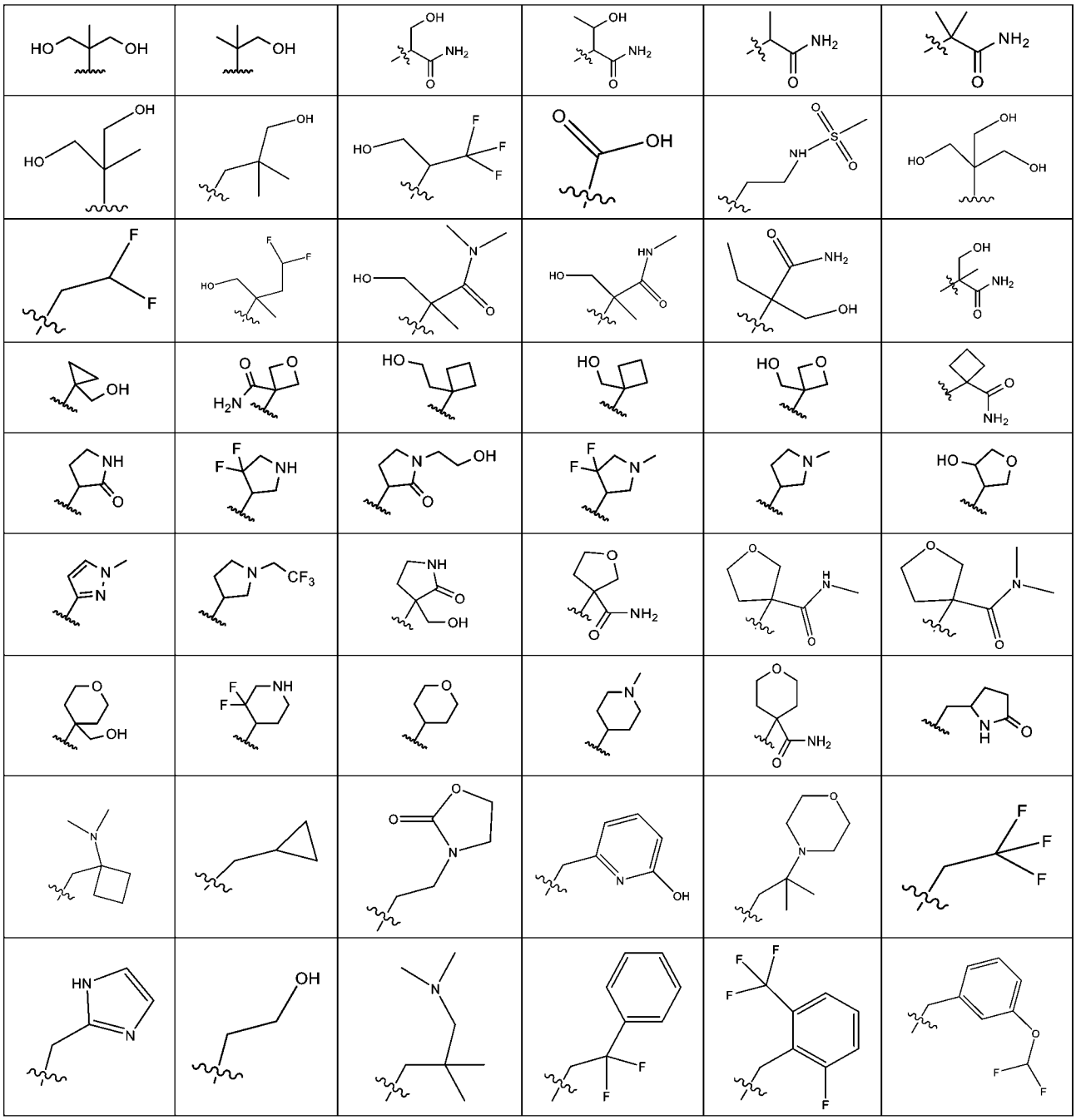
各自未經取代、經單取代或多取代之-苯基或-C_{1-6}伸烷基-苯基；或

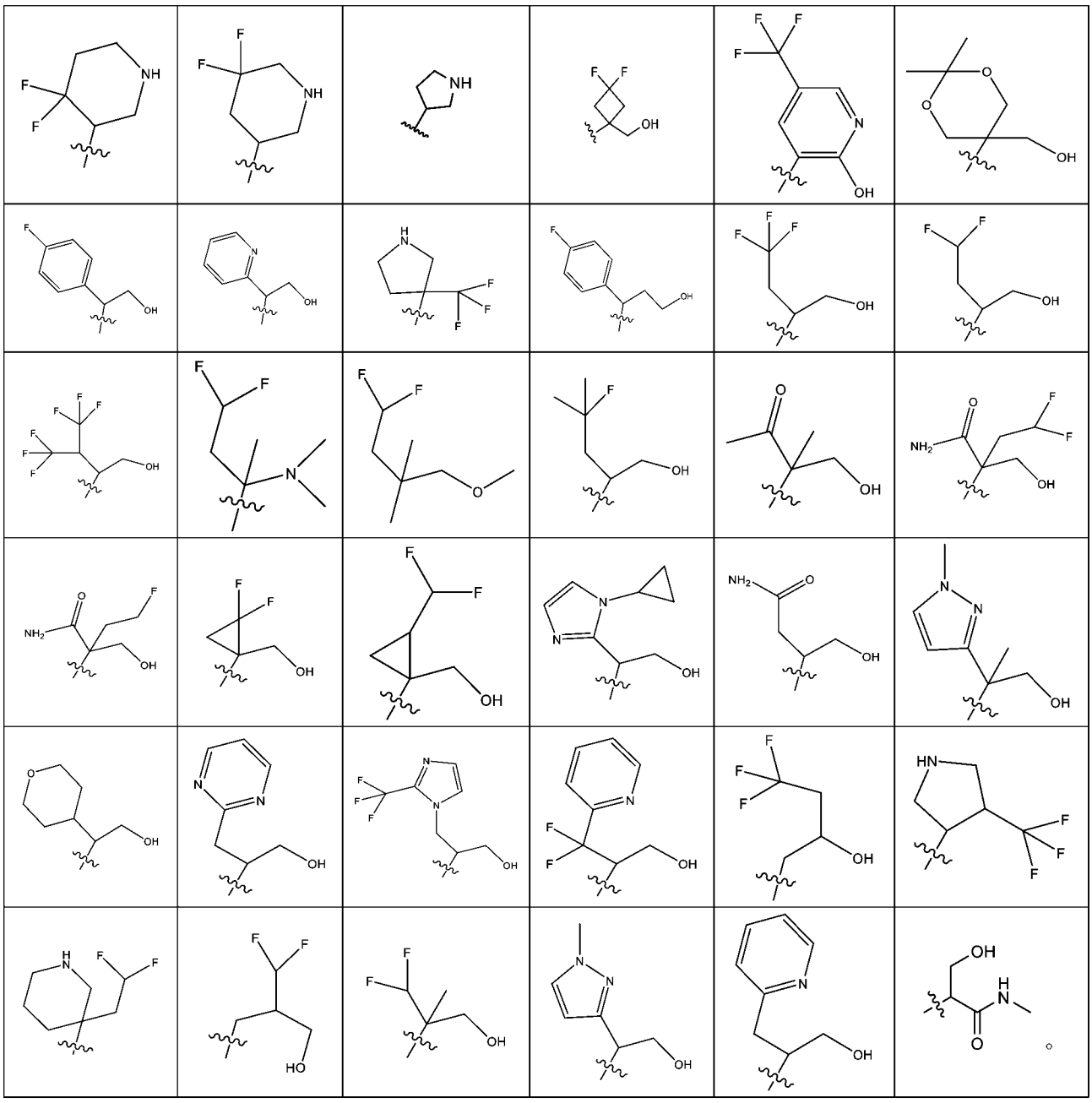
各自未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基或-C_{1-6}伸烷基-(5員至14員雜芳基)。

【請求項16】如請求項1至14中任一項之化合物，其中**R⁴**表示飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基(較佳3、4、5或6員環烷基)；其中該3員至14員環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員雜環烷基(較佳4、5或6員雜環烷基)；其中該3員至14員雜環烷基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單

取代或多取代之6員至14員芳基(較佳6員芳基)；其中該6員至14員芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接；或未經取代、經單取代或多取代之5員至14員雜芳基(較佳5或6員雜芳基)；其中該5員至14員雜芳基經由飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-連接。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^3}$為H且$\mathbf{R^4}$為選自由以下組成之群的殘基：





【請求項18】如請求項1之化合物，其中$\mathbf{R^3}$及$\mathbf{R^4}$一起形成選自由以下組成之群的雜環：吡咯啶、哌啶、味啉及哌咔，在各情況下未經取代、經彼此獨立地選自由以下組成之群的取代基單取代或多取代：-F、-C_{1-6}烷基、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)NH-C_{1-6}烷基、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=O)O-C_{1-6}烷基、-NHC(=O)O-C_{1-6}烷基、未經取代之-吡啶基及未經取代或經-C_{1-6}烷基單取代之1,2,4-噁二唑。

【請求項19】如請求項1之化合物，其中$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^{5'}}$彼此獨立地表示

-H；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6雜烷基；

飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之3員至14員環烷基；其中該3員至14員環烷基視情況經由在各情況下飽和或不飽和、未經取代、經單取代或多取代之-C_1-C_6伸烷基-或-C_1-C_6-伸雜烷基-連接。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之化合物，其中$\mathbf{R^6}$、R^7及$\mathbf{R^8}$彼此獨立地表示

-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-SF_5、-CN、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2、

-C_{1-6}烷基、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、

-O-C_{1-6}烷基、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-NHC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-N(C_{1-6}烷基)$_2$：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

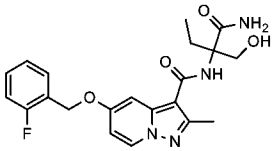
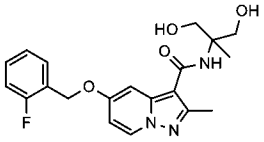
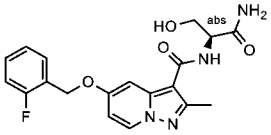
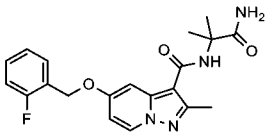
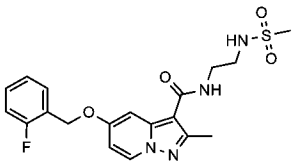
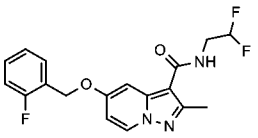
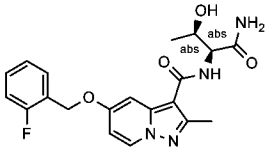
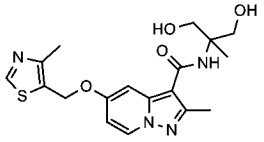
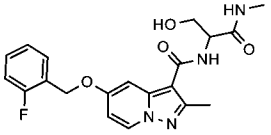
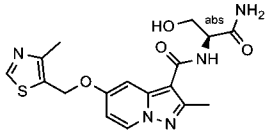
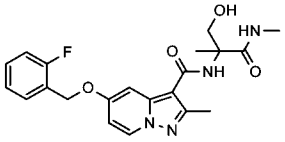
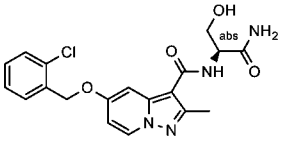
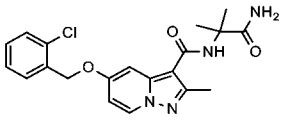
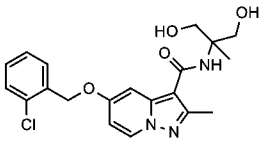
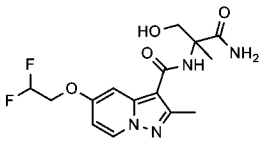
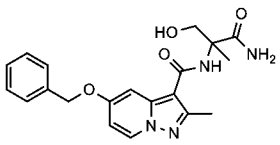
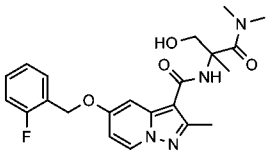
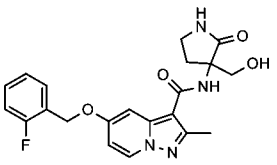
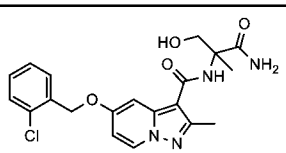
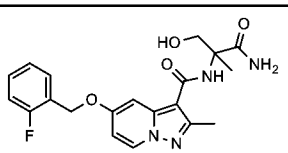
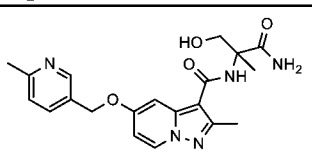
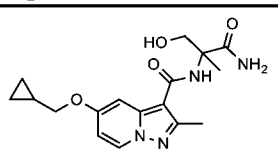
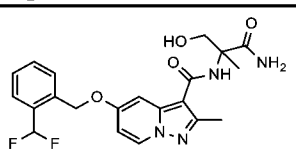
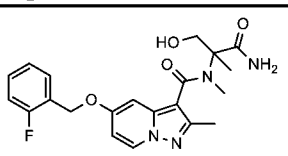
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C(=O)OC_{1-6}烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；

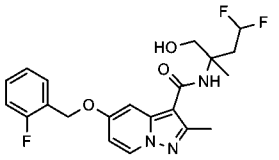
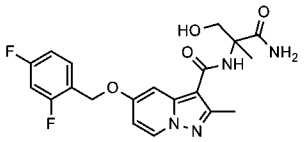
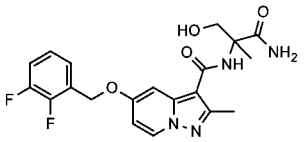
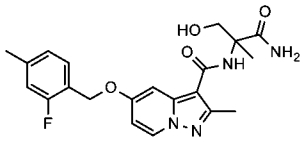
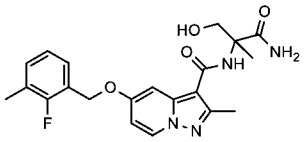
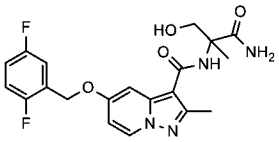
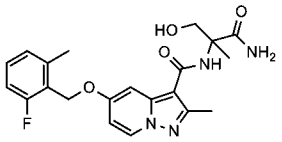
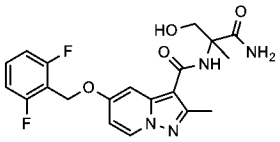
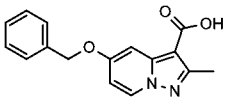
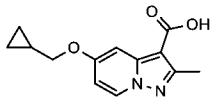
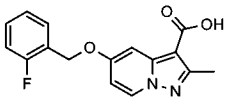
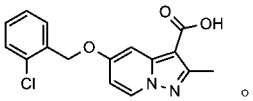
未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-$OC(=O)C_{1-6}$烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2；或

未經取代或經一個或多個彼此獨立地選自以下之取代基取代的-C_{1-6}-雜烷基：-OH、=O、-F、-Cl、-Br、-I、-SH、=S、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-OCF_3、

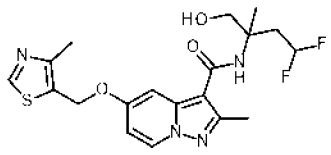
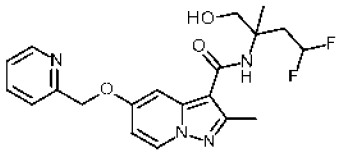
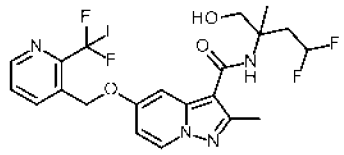
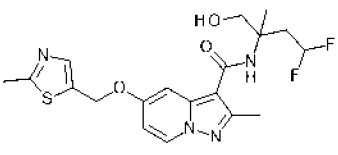
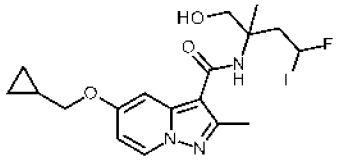
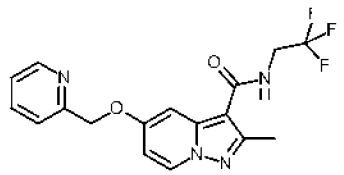
-$OCHF_2$、-OCH_2F、SF_5、-NO_2、-C(=O)OH、-NH_2及-C(=O)NH_2。

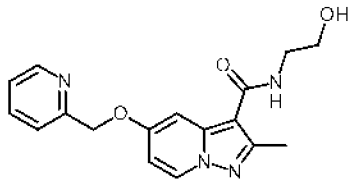
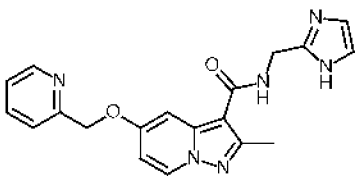
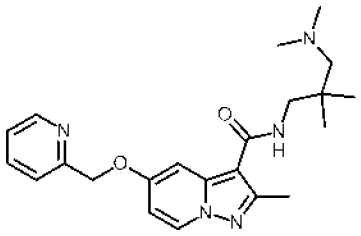
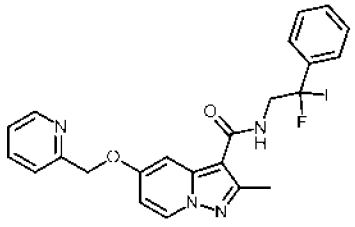
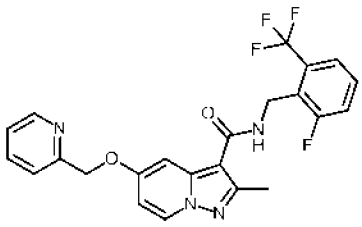
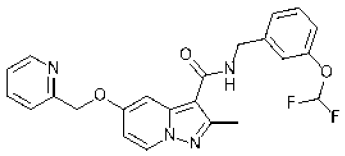
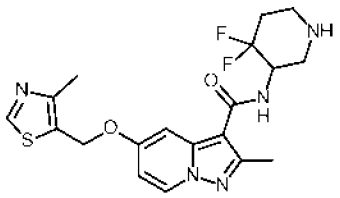
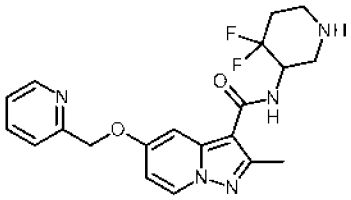
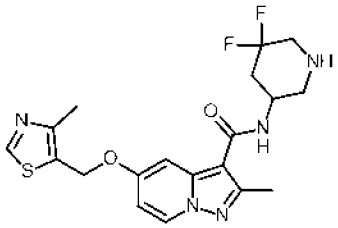
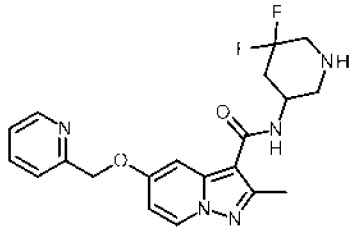
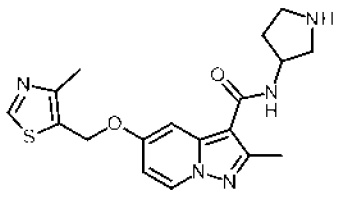
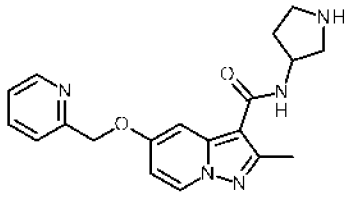
【請求項21】如請求項1之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物001至036組成之群：

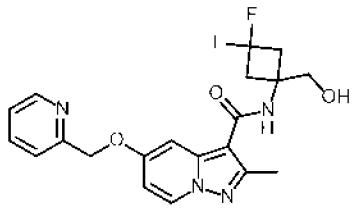
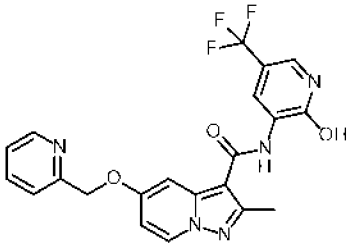
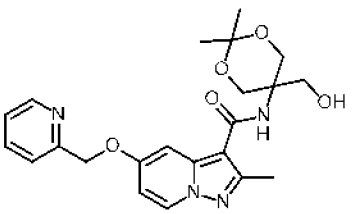
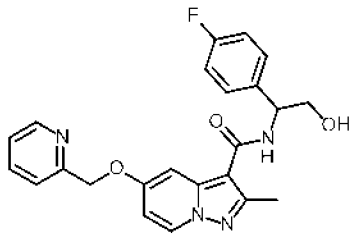
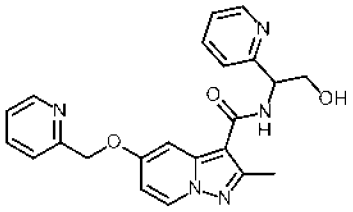
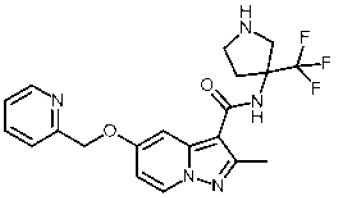
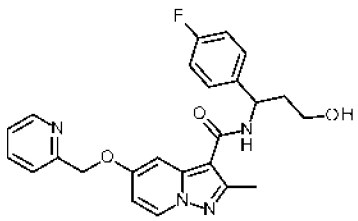
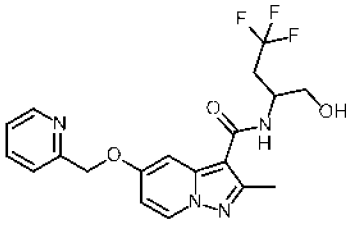
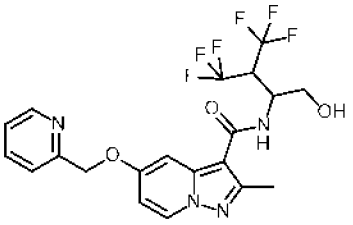
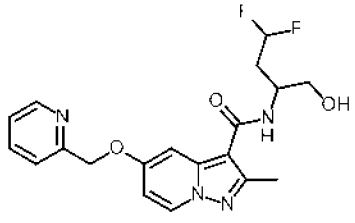
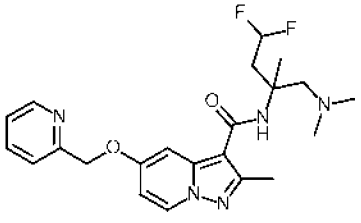
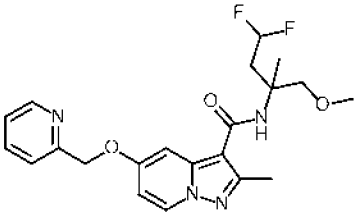
結構及**化合物編碼**	結構及**化合物編碼**	結構及**化合物編碼**
 **Cpd 001**	 **Cpd 002**	 **Cpd 003**
 **Cpd 004**	 **Cpd 005**	 **Cpd 006**
 **Cpd 007**	 **Cpd 008**	 **Cpd 009**
 **Cpd 010**	 **Cpd 011**	 **Cpd 012**
 **Cpd 013**	 **Cpd 014**	 **Cpd 015**
 **Cpd 016**	 **Cpd 017**	 **Cpd 018**
 **Cpd 019**	 **Cpd 020**	 **Cpd 021**
 **Cpd 022**	 **Cpd 023**	 **Cpd 024**

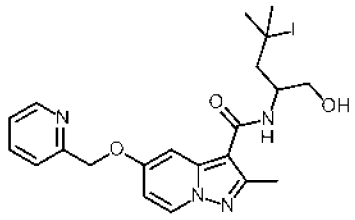
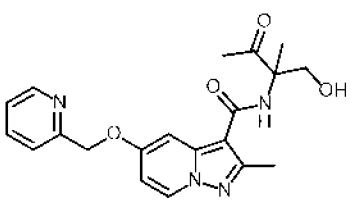
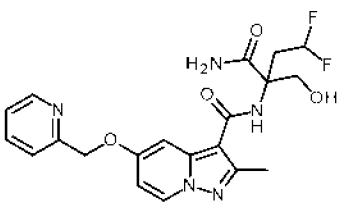
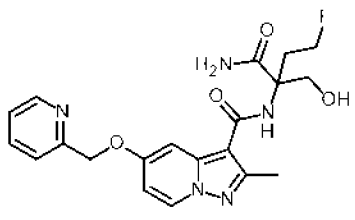
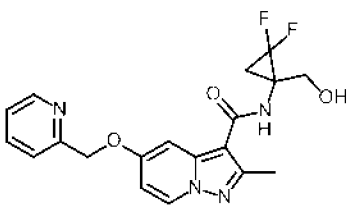
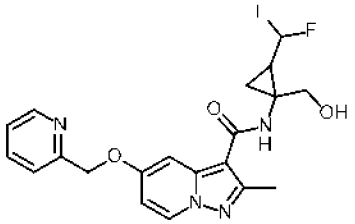
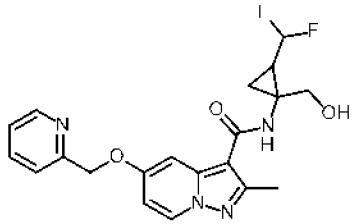
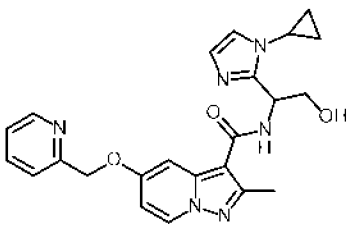
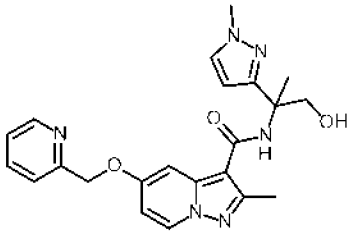
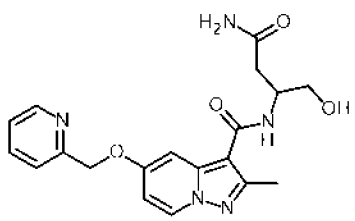
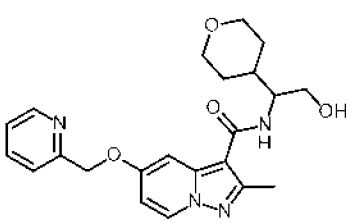
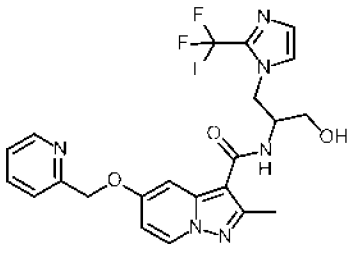
 **Cpd 025**	 **Cpd 026**	 **Cpd 027**
 **Cpd 028**	 **Cpd 029**	 **Cpd 030**
 **Cpd 031**	 **Cpd 032**	 **Cpd 033**
 **Cpd 034**	 **Cpd 035**	 **Cpd 036**

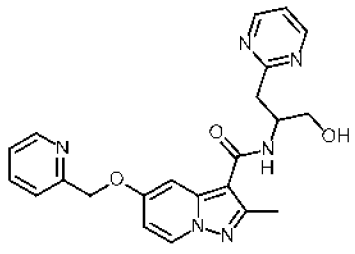
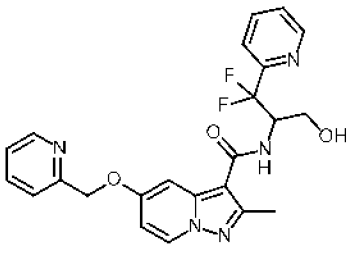
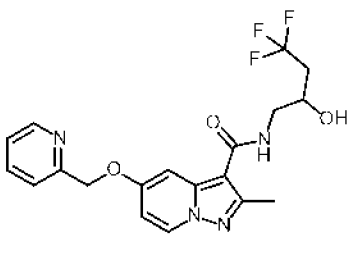
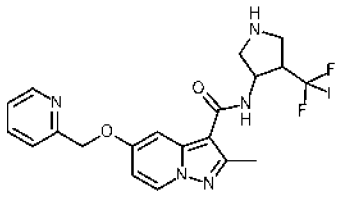
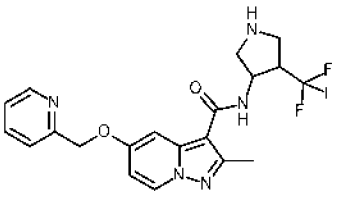
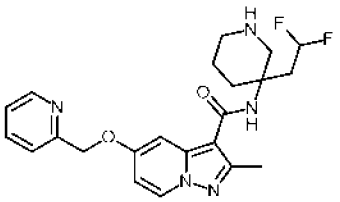
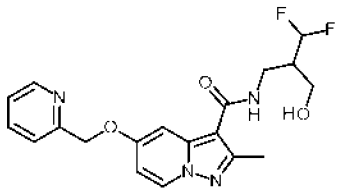
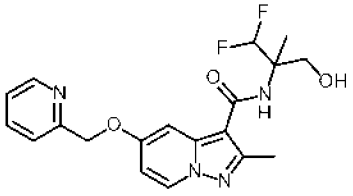
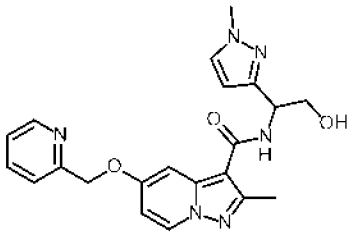
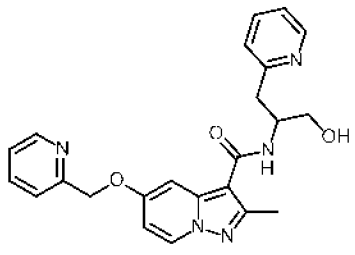
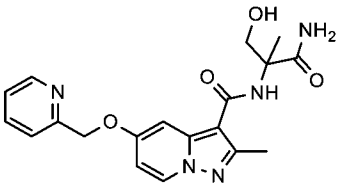
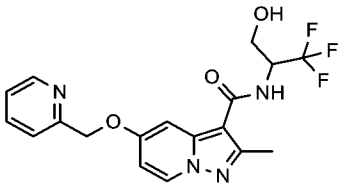
【請求項22】如請求項1之化合物，其係選自由如下表中所示之化合物037至091組成之群：

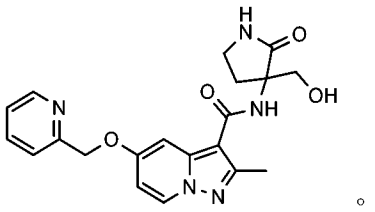
結構及化合物編碼	結構及化合物編碼	結構及化合物編碼
 **Cpd 037**	 **Cpd 038**	 **Cpd 039**
 **Cpd 040**	 **Cpd 041**	 **Cpd 042**

 **Cpd 043**	 **Cpd 044**	 **Cpd 045**
 **Cpd 046**	 **Cpd 047**	 **Cpd 048**
 **Cpd 049**	 **Cpd 050**	 **Cpd 051**
 **Cpd 052**	 **Cpd 053**	 **Cpd 054**

 **Cpd 055**	 **Cpd 056**	 **Cpd 057**
 **Cpd 058**	 **Cpd 059**	 **Cpd 060**
 **Cpd 061**	 **Cpd 062**	 **Cpd 063**
 **Cpd 064**	 **Cpd 065**	 **Cpd 066**

 **Cpd 067**	 **Cpd 068**	 **Cpd 069**
 **Cpd 070**	 **Cpd 071**	 **Cpd 072**
 **Cpd 073**	 **Cpd 074**	 **Cpd 075**
 **Cpd 076**	 **Cpd 077**	 **Cpd 078**

 **Cpd 079**	 **Cpd 080**	 **Cpd 081**
 **Cpd 082**	 **Cpd 083**	 **Cpd 084**
 **Cpd 085**	 **Cpd 086**	 **Cpd 087**
 **Cpd 088**	 **Cpd 089**	 **Cpd 090**

 。 **Cpd 091**		

【請求項23】一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物。

【請求項24】一種如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之醫藥組合物，其用於治療疼痛。

【請求項25】如請求項24之用於治療疼痛的化合物或醫藥組合物，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

【請求項26】一種治療疼痛之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23至25中任一項之醫藥組合物。

【請求項27】如請求項26之方法，其中該疼痛選自傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛；較佳手術後疼痛。

【請求項28】一種如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之醫藥組合物，其用於治療癲癇症。

【請求項29】一種治療癲癇症之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至22中任一項之化合物或如請求項23之醫藥組合物。