



(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 201038565 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099104569

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/12 (2006.01)

C07D213/02 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/30 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/12 歐洲專利局 09003604.7

(71)申請人：歌林達股份有限公司(德國) (DE)

德國

(72)發明人：庫內爾特 史芬(DE)；梅爾拉 貝亞特瑞克斯 MERLA, BEATRIX (DE)；克雷斯

亞錫姆 KLESS, ACHIM (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾 BAHRENBERG,

GREGOR (DE)；施羅得 沃夫崗 (DE)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 88 頁

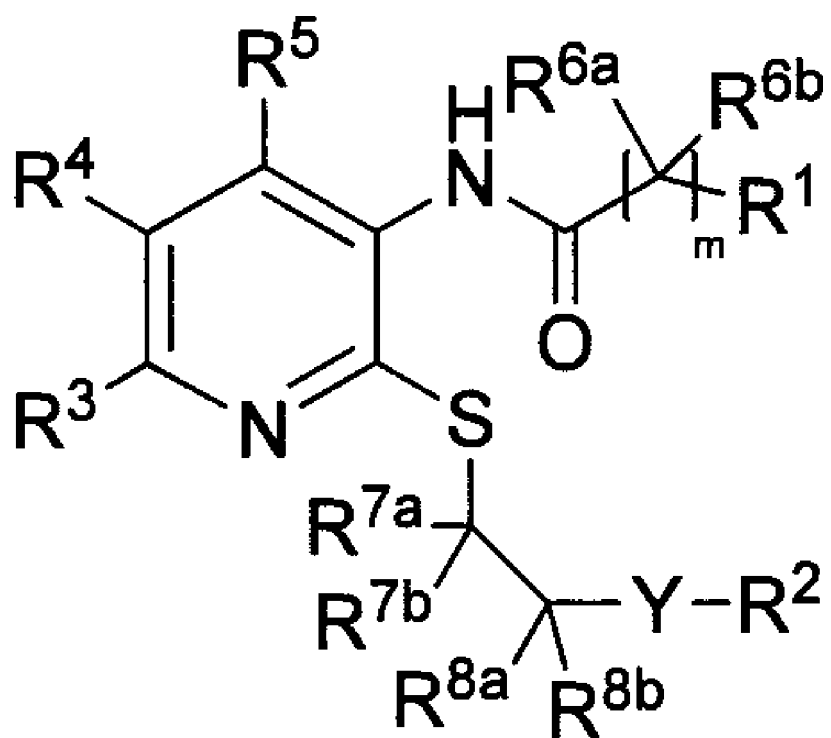
(54)名稱

作為 K C N Q 2 / 3 調節劑之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶

SUBSTITUIERTE 2-MERCAPTO-3-AMINOPYRIDINE ALS KCNQ2/3 MODULATOREN

(57)摘要

本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。



(1)



(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 201038565 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099104569

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D409/12 (2006.01)

C07D213/02 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/30 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/12 歐洲專利局 09003604.7

(71)申請人：歌林達股份有限公司(德國) (DE)

德國

(72)發明人：庫內爾特 史芬(DE)；梅爾拉 貝亞特瑞克斯 MERLA, BEATRIX (DE)；克雷斯

亞錫姆 KLESS, ACHIM (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾 BAHRENBERG,

GREGOR (DE)；施羅得 沃夫崗 (DE)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 88 頁

(54)名稱

作為 K C N Q 2 / 3 調節劑之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶

SUBSTITUIERTE 2-MERCAPTO-3-AMINOPYRIDINE ALS KCNQ2/3 MODULATOREN

(57)摘要

本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。

【先前技術】

治療疼痛，尤其係治療因神經病變引起之疼痛，於醫學上具相當之重要性。世界各地普遍存在有效治療疼痛之需求。該種針對病人及針對標的之慢性及非慢性疼痛狀態治療方面之迫切需要，其中該處被理解為給予病人於疼痛上有效且滿意之治療，亦被大量記載於過去刊登於應用鎮痛藥或疼痛感覺基礎研究之領域方面之科學論文中。

慢性疼痛之病生理特徵為神經細胞本體之應激性過高。神經細胞本體之應激性主要受鉀離子通道之活性影響，因該等通道左右該細胞靜止時之膜電位，因而亦左右其應激之閾值。具分子亞型 KCNQ2/3 (Kv.7.2/7.3)之異聚合體鉀離子通道表現於中樞神經系統(海馬迴，腦杏仁核體)及周圍神經系統(背根神經節)不同區域之神經細胞中，並調控該等細胞之應激性。活化 KCNQ2/3 鉀離子通道造成細胞膜過度被極化，並因此進一步造成該等細胞本體電應激性之降低。背根神經節表現 KCNQ2/3 之神經細胞參與將疼痛感覺受體所接受之刺激從末梢神經傳遞至骨髓(Passmore et al., J Neurosci. 2003 ; 23(18) : 7227-36)。

故 KCNQ2/3 之促效劑，Retigabine，於臨床前期神經病理及發炎疼痛之模型中可被證明具止痛之效果(Blackburn-Munro and Jensen, Eur J Pharmacol. 2003 : 460(2-3) : 109-16 ; Dost et al., Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004 ; 369(4) : 382-390)。

KCNQ2/3 鉀離子通道因而為一適合之著力點用於治療疼痛；尤其係治療由慢性疼痛，神經病變所引起之疼痛，發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等構成之組群所選出之疼痛(Nielsen et al., Eur J Pharmacol. 2004；487(1-3)：93-103)；尤其係治療神經病變所引起之疼痛及發炎所引起之疼痛。

此外，KCNQ2/3 鉀離子通道亦為一適合之標的用於治療一些其他之病症，例如偏頭痛(美國專利案 US2002/0128277)、認知之病症(Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003；7(6)：737-748)、焦慮狀態(Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1)：282-92)、癲癇(Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004, 14(4)：457-469；Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008；12(5)：565-81；Micell et al., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1)：65-74)、尿失禁(Streng et al., J Urol 2004；172：2054-2058)、成癮症(Hansen et al., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3)：77-88)、躁鬱症/雙階段障礙症(Dencker et al., Epilepsy Behav 2008, 12(1)：49-53)、與肌張力不全症相關之不自主運動(Richter et al., Br. J Pharmacol 2006, 149(6)：747-53)。

由目前技術水準得知被取代之吡啶衍生物(世界專利案 WO 2006/092143)、被取代之雜芳香基化合物(世界專利案 WO 01/010380)及含氮雜芳香基衍生物(世界專利案 WO 2006/051311)等具對 KCNQ 受體之親和性。

此外，仍需要其他於性質上可比較或更佳，不僅於對 KCNQ2/3 具親和性方面(強度，療效)之化合物。

故改善代謝產物之安定性，其等於水性溶媒中之溶解度或該等化合物之滲透度可為有利者。該等因素對於口服生物可利用率可產生有利之結果，抑或能夠改變 PK/PD(藥動學/藥效學)之量變曲線圖，其例如能夠產生更有利之作用時效。

同時，與參與藥品主成分之吸收和排泄之輸送分子產生微弱或不產生交互作用亦可被評估為生物可利用率得改善及藥物交互作用稀少之證據。此外，與參與藥品主成分之分解和排泄之酵素產生之交互作用應該亦要儘可能地低微，因該等試驗之結果同樣亦顯示出可預期存在稀微或毫無藥物之交互作用。

此外，當該等化合物顯示出對於 KCNQ 族群之其他受體具高度之選擇性(專一性)，例如針對 KCNQ1、KCNQ3/5 或 KCNQ4 等時，可為有利者。高度之選擇性對於副作用之量變曲線圖可產生有利之結果。係故例如已知(亦)與 KCNQ1 結合之諸化合物會產生心臟副作用之高風險，因對 KCNQ1 高度之選擇性係可值得期待者。然而，針對其他受體具高選擇性亦為有利者。與人類 ERG 離子通道或與左旋型鈣離子通道(苯基烷基胺基結合位、苯並硫氮環庚三烯結合位、二氫吡啶結合位)具稀少之親和性係可有利者，因該等受體會造成心臟副作用之出現。總而言之，當關於與其他內生性蛋白質(即例如受體或酵素)結合之選擇性經過改善後可使副作用之量變曲線圖得改善，並因此改善其相容性。

本發明之目的因此係於提供新穎之化合物，其等比目前技術水準下之化合物更具優勢。該等化合物應該尤其適合作為藥品中，尤其於用於治療至少部分因 KCNQ2/3 鉀離子通道所促成之障礙症或病症之藥品中之藥理主成分物質。

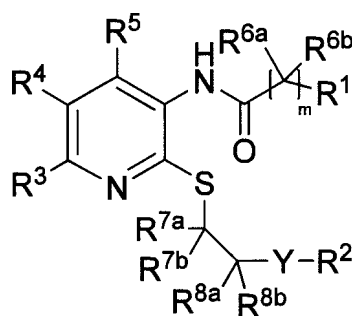
此目的為申請專利範圍之標的所達成。

意外被發現：具下文所示通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶適合被使用於治療疼痛。此外，更意外發現：具下文所示通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶對於 KCNQ2/3 鉀離子通道亦具極佳之親和性，因此適合被用以治療至少部分因 KCNQ2/3 鉀離子通道所促成之障礙症或病症。被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶於此

作用之方式為 KCNQ2/3 鉀離子通道之調節劑，亦即促效劑或拮抗劑。

【發明內容】

本發明之標的為具下圖所示通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶



(1)

其中

M 代表 0、1、2 或 3；

R¹ 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；當 R¹ 代表雜環基時，則該雜環基與主要通式結構之鍵結係經由該雜環基上之一碳原子達成；

R² 代表芳香基或雜芳香基，其等各自未經取代或經取代一或數次；

Y 係由-(CR^{9a}R^{9b})、磺醯基、氧硫基、硫原子、氧原子、羰基等構成之組群所選出；

R³、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；羥基；三氟甲氧基；巰基；三氟甲硫基；胺基；含 1 至 6 個碳原子之烷基 (C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷氧基 (O-C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳

原子之烷羰基氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)；含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}(\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})$)；被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)；被二含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)或含 1 至 6 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；代表含 3 至 7 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其中 R^{7a} 可與 R^{8a} 形成一含 3 至 7 個碳原子之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

其中「烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}-\text{Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}-\text{Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基

($\text{C}_{3-10}-\text{Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；芳香羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{Aryl}$)；雜芳香羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{Heteroaryl}$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；芳香羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Aryl}$)；雜芳香羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Heteroaryl}$)；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl})_2$)；被一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{Aryl}$)；被二芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2$)；被一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{Heteroaryl}$)；被二雜芳香基取代

之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基取代之醯胺基及一芳香基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})(\text{Aryl})$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$)；雜芳香基羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{Heteroaryl}$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Aryl}$)；被一雜芳香羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Heteroaryl}$)；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{Aryl}$)；雜芳香基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{Heteroaryl}$)；羥基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{Aryl}$)；雜芳香氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{Heteroaryl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Aryl}$)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之

磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基取代。

其中「雜環基被取代」及「環烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；橋氧基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基(C(=O)-Aryl)；雜芳香羰基(C(=O)Heteroaryl)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯(C(=O)O-Aryl)；雜芳香羧酸酯(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基(CONH_2)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基(C(=O)NH-Aryl)；被二芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(Aryl)_2)；被一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-Heteroaryl}$)；被二雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Aryl)}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Heteroaryl)}$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl)}$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基

(O-C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羧氧基(O-C(=O)Aryl)；雜芳香基羧氧基(O-C(=O)Heteroaryl)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香羰基取代之胺基(NH-C(=O)-Aryl)；被一雜芳香羰基取代之胺基(NH-C(=O)-Heteroaryl)；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基(S(=O)₂Aryl)；雜芳香基磺醯基(S(=O)₂Heteroaryl)；羧基磺醯基(S(=O)₂OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Aryl)；雜芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Heteroaryl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-Aryl)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

其中「芳香基被取代」及「雜芳香基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基；

醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基(C(=O)-Aryl)；雜芳香羰基(C(=O)Heteroaryl)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯(C(=O)O-Aryl)；雜芳香羧酸酯(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基；甲基醯胺基(C(=O)NH-CH_3)；乙基醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_2\text{H}_5$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基(C(=O)NH-Aryl)；被二芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(Aryl)_2)；被一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-Heteroaryl}$)；被二雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Aryl)}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Heteroaryl)}$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl)}$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($\text{O-C(=O)-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基(O-C(=O)Aryl)；雜芳香基羰氧基(O-C(=O)Heteroaryl)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香羰基取代之胺基

(NH-C(=O)-Aryl)；被一雜芳香羰基取代之胺基(NH-C(=O)-Heteroaryl)；巰基；含1至8個碳原子之烷基硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含1至8個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基(S(=O)₂Aryl)；雜芳香基磺醯基(S(=O)₂Heteroaryl)；羥基磺醯基(S(=O)₂OH)；含1至8個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Aryl)；雜芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Heteroaryl)；被一含1至8個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-Aryl)；及被一含1至8個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

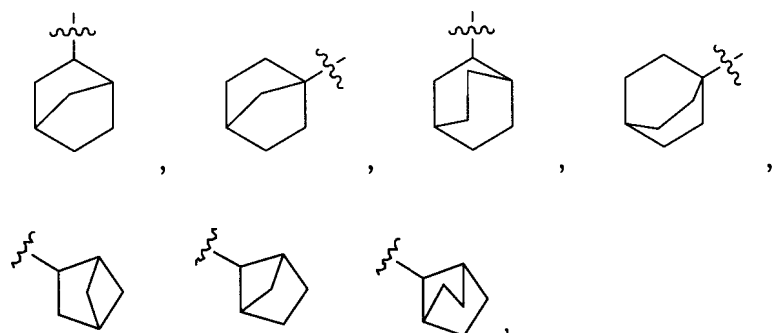
以自由之化合物或於生理上可被接受之酸或鹼之鹽類為形式。

本發明中，「烷基」或「含1至10個碳原子之烷基」、「含1至8個碳原子之烷基」、「含1至6個碳原子之烷基」、「含1至4個碳原子之烷基」、「含2至10個碳原子之烷基」、「含2至8個碳原子之烷基」及「含4至10個碳原子之烷基」該名詞意指非環狀，飽和或不飽和之脂肪烴碳氫化合物殘基，其等可為分叉或未分叉，及未經取代或經一或數次取代，且含1至10個，或1至8個，或1至6個，或1至4個，或2至10個，或2至8個，或4至10個碳原子，亦即含1至10個碳原子之烷基(C₁₋₁₀-Alkanylyle)、含2至10個碳原子之烯基(C₂₋₁₀-Alkenyle)及含2至10個碳原子之炔基(C₂₋₁₀-Alkinyle)或含1至8個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkanylyle)、含2至8個碳原子之烯基(C₂₋₈-Alkenyle)及含2至8個碳原子之炔基(C₂₋₈-Alkinyle)或含1至6個碳原子之烷基

(C₁₋₆-Alkanyle)、含 2 至 6 個碳原子之烯基(C₂₋₆- Alkenyle)及含 2 至 6 個碳原子之炔基(C₂₋₆-Alkinyle)或含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkanyle)、含 2 至 4 個碳原子之烯基(C₂₋₄-Alkenyle)及含 2 至 4 個碳原子之炔基(C₂₋₄-Alkinyle)或含 2 至 10 個碳原子之烷基(C₂₋₁₀-Alkanyle)、含 2 至 10 個碳原子之烯基(C₂₋₁₀-Alkenyle)及含 2 至 10 個碳原子之炔基(C₂₋₁₀-Alkinyle)或含 2 至 8 個碳原子之烷基(C₂₋₈-Alkanyle)、含 2 至 8 個碳原子之烯基(C₂₋₈-Alkenyle)及含 2 至 8 個碳原子之炔基(C₂₋₈-Alkinyle)或含 4 至 10 個碳原子之烷基(C₄₋₁₀-Alkanyle)、含 4 至 10 個碳原子之烯基(C₄₋₁₀-Alkenyle)及含 4 至 10 個碳原子之炔基(C₄₋₁₀-Alkinyle)。其中烯基至少含一碳-碳雙鍵，且炔基至少含一碳-碳三鍵。較偏好者為：該烷基係由包含甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、乙烯基、乙炔基、丙烯基[丙-1-烯基(-CH₂CH=CH₂)、丙-2-烯基(-CH=CH-CH₃)、異丙烯基(-CH(=CH₂)-CH₃)]、丙炔基[丙-1-炔基(-CH-C≡CH)、丙-2-炔基(-C≡C-CH₃)]、丁烯基、丁炔基、戊烯基、戊炔基、己烯基及己炔基、庚烯基、庚炔基、辛烯基、辛炔基、壬烯基、壬炔基、癸烯基及癸炔基等殘基之組群所選出。

本發明中，「環烷基」或「含 3 至 10 個碳原子之環烷基」及「含 3 至 7 個碳原子之環烷基」或就本發明之用途而言係指含 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個或含 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環狀脂肪烴碳氫化合物，其中該等碳氫化合物為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或經取代一或數次。該環烷基與每種主要通式之鍵結可經由該環烷基殘基上每一任意及可能之環元達成。且該環烷基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環烷基、芳香基或雜芳香

基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。該等環系統之範例為苯並二氫吡喃基、四氫萘基(及十氫萘基。該等環烷基殘基又可再被鍵結一或數次，如範例之金剛烷基、雙環 [2.2.1] 庚基 (Bicyclo[2.2.1]heptyl) 或 雙環 [2.2.2] 辛基 (Bicyclo[2.2.2]octyl)。較偏好者為：環烷基係由包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基、



環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基等殘基構成之組群所選出。

「雜環基」或「雜環烷基」該辭之概念係包含脂肪烴之飽和或不飽和(但非芳香烴)，含三至十個，亦即 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個環元之環烷基，其中至少一，必要時亦可二或三個碳原子被一雜原子或一雜原子團基，其等彼此各自無關地由氧、硫、氮等原子、亞胺基及被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之亞胺基 (N(C₁₋₈-Alkyl))，尤其係亞甲胺基等構成之組群所選出，取代，其中該等環元可為未經取代或經取代一或數次。該雜環基與主要通式之鍵結可經由該雜環基殘基上每一任意及可能之環元達成。且該雜環基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環或芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。較受偏好者為：雜環基殘基係由包含氮雜環丁基、氮丙啶基、氮雜環庚基、氮雜環辛基、二氮雜環庚基、二硫雜環戊基、二氫喹

啉基、二氫吡咯基、二氧環己基、二氧環戊基、二氫茛基、二氫吡啶基、二氫呋喃基、二氫異喹啉基、二氫吲哚啉基、二氫異吲哚基、咪唑烷基、異噁唑烷基、嗎啉基、環氧乙烷基、環氧丙烷、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷基、吡喃基、四氫吡咯基、四氫吡喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫吲哚啉基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基、四氫吡啶吲哚基、四氫蔡基、四氫吡啉基、四氫異噁唑吡啶基、噻唑烷基及硫代嗎啉基等殘基構成之組群所選出。

本發明中，「芳香基」該名詞意指含達 14 個環元之芳香烴碳氫化合物，尤其係苯及萘類之化合物。每種芳香基殘基可未經取代或經取代一或數次之形式存在，其中該等芳香基取代基可相同或不同，且可出現於該芳香環每一任意且可能之位置上。該芳香環與主要通式之鍵結可經由該芳香基殘基上每一任意及可能之環元達成。且該芳香基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。經縮合後之芳香基殘基之範例為苯並二氧環戊基及苯並二氧環己基。較偏好者為：芳香基係由含苯基、1-萘基及 2-萘基等構成之組群所選出，其等可各自為未經取代或經取代一或數次。苯係其中一較受偏好之芳香基，其為未經取代或經取代一或數次。

「雜芳香基」該名詞之概念表示一含 5 或 6 個環元之環狀芳香烴殘基，其含至少一，必要時亦可含 2、3、4 或 5 個雜原子，其中該等雜原子彼此各自無關地由硫、氮及氧等原子構成之組群所選出，且該雜芳香基殘基可為未經取代或經取代一或數次。當該雜芳香基上進行取代時，取代基可相同或不同，且可出現於該

雜芳香環每一任意且可能之位置上。而與主要通式之鍵結可經由該雜芳香基殘基上每一任意及可能之環元達成。該雜芳香基亦可為一雙環或含達 14 個環元之多環系統之其中部份，其中該環系統可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，所形成。較偏好者為：該雜芳香基殘基係由含苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、苯並噻二唑基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、喹唑啉基、喹噁啉基、呋唑基、喹啉基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基、呋喃基(Furanyl)、咪唑基、咪唑並噻唑基、吡唑基、氮茛基、吡啶基、異喹啉基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、蔡啶基、噁唑基、噁二唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯並噻嗪基、吡嗪基、吡啶基 [2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基]、吡咯基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、嘌呤基、吩嗪基、噻吩基(Thiophenyl)、三唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基及三嗪基等殘基構成之組群所選出。

較偏好者為呋喃基、吡啶基及噻吩基。

本發明中，關於「烷基」之「被取代一或數次」該辭之概念意指一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C_{1-8} -Alkyl)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C_{2-8} -Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($C(=O)O-C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一

含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基(OCF_3)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-$

NH-Aryl)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基 ($(S(=O)_2-NH-C_{1-8}-Heteroaryl)$) 等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，例如二、三或四次，其中經數次取代之殘基被理解為如係之殘基，其於不同之原子或於相同之原子上被取代數次，例如二、三或四次，例如於相同之碳原子上取代三次，範例如三氟甲基(CF_3)或 2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)或於不同之位置上，範例如 1-羥基-4,4-二氯-丁-2-烯基($CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$)。任一取代基於必要時又可被取代一或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基達成。

較受偏好之「烷基」取代基係由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基 ($C_{1-8}-Alkyl$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基 ($C_{2-8}-Heteroalkyl$)；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基 ($C_{3-10}-Cycloalkyl$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基 ($C_{3-10}-Cycloalkyl$) 或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基 ($C(=O)C_{1-8}-Alkyl$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯 ($C(=O)O-C_{1-8}-Alkyl$)；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基 ($C(=O)NH-C_{1-8}-Alkyl$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基 ($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 ($O-C_{1-8}-Alkyl$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基 ($O-(C_{1-8}-Alkyl)-OH$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基 ($O-(C_{1-8}-Alkyl)-O-C_{1-8}-Alkyl$)；苯甲氧基；苯氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基 ($O-C(=O)C_{1-8}-Alkyl$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之

胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；苯硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)等殘基構成之組群所選出。

本發明中，關於「雜環基被取代」或「環烷基被取代」之「被取代一或數次」該辭之概念意指一或數個氮原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；橋氧基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一

芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羧氧基；雜芳香基羧氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羧基取代之胺基；被一雜芳香羧基取代之胺基；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，例如二、三或四次，其中經數次取代之殘基被理解為如係之殘基，其於不同之原子或於相同之原子上被取代數次，例如二、三或四次，例如於相

同之碳原子上取代二次，範例如 1,1-二氟環己基或於不同之位置上，範例如 1,2-二氟環己基。任一取代基於必要時又可被取代一或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基所完成。

較受偏好之「雜環基」及「環烷基」之取代基係由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；鹽胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之鹽胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之鹽胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；羰基；橋氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羰基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；苯氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($\text{O-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷

硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；苯硫基；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含1至8個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；羥基磺醯基(S(=O)₂OH)；含1至8個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；被一含1至8個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)等殘基構成之組群所選出。

本發明中，關於「芳香基」或「雜芳香基」之「被取代一或數次」該辭意指該環系統之一或於必要時於不同之原子上之一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含1至8個碳原子之烷基；或含2至8個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含3至10個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含1至8個碳原子之烷基或含2至8個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含3至10個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含1至8個碳原子之烷羰基(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含1至8個碳原子之烷基羧酸酯(C(=O)O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；甲基醯胺基；乙基醯胺基；被二含1至8個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含1至8個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Aryl))；被一含1至8個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Heteroaryl))；被雜一芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含1至8個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基；(含1至8個碳原子之烷基)(羥基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；(含1至8個碳原子之烷基)(含1至8個碳原子之烷氧基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲氧基；芳

香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基 ($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 ($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 ($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基 ($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基 ($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基 ($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基 ($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH-Aryl}$)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，例如二、三或四次，其中任一取代基於必要時又可被取代一或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基達成。

較受偏好之「芳香基」及「雜芳香基」之取代基係由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；2,2,2-三氟乙基 (CH_2CF_3)；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基 ($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基 ($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基 ($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結

之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($C(=O)O-C_{1-8}$ -Alkyl)；醯胺基；甲基醯胺基；乙基醯胺基；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}$ -Alkyl)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($O-(C_{1-8}-Alkyl)-OH$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($O-(C_{1-8}-Alkyl)-O-C_{1-8}-Alkyl$)；苯甲氧基；苯氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($O-C(=O)-C_{1-8}-Alkyl$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($NH-C_{1-8}-Alkyl$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($NH-C(=O)C_{1-8}-Alkyl$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)-C(=O)C_{1-8}-Alkyl$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C(=O)C_{1-8}-Alkyl)_2$)；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-8}-Alkyl$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；苯硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($S(=O)_2C_{1-8}-Alkyl$)；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($S(=O)_2O-C_{1-8}-Alkyl$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($S(=O)_2-NH-C_{1-8}-Alkyl$)等殘基構成之組群所選出。

根據本發明之諸化合物係由取代基，例如由 R^1 、 R^2 及 R^3 (第一代取代基)所定義，其等本身於必要時被取代(第二代取代基)。該等取代基之取代基本身可依據定義再度被取代(第三代取代基)。例如若 R^1 代表芳香基(第一代取代基)時，則芳香基本身可被取代，例如被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代(第二代取代基)。故由

此產生含 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(Aryl-C₁₋₈-Alkyl)官能基。含 1 至 8 個碳原子之烷基本身之後可再度被取代，例如被氯原子(第三代取代基)取代。由此共產生氯-含 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(Aryl-C₁₋₈-Alkyl-Cl)官能基。

一較受偏好之實施例中，第三代之取代基無法再度被取代，亦即其後無第四代取代基。

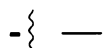
另一較受偏好之實施例中，第二代之取代基無法再度被取代，亦即其後已無第三代取代基。易言之，於此實施例中例如通式(1)，官能基 R¹ 至 R⁵ 可各自於必要時被取代，而該等個別之取代基本身則無法再度被取代。

某些情形中，根據本發明之化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶一芳香基殘基或雜芳香基殘基，其等各自為未經取代或經取代一或數次，或該等取代基和與該等取代基鍵結之環元碳原子或雜原子形成一環結構，例如一芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次。此等芳香基殘基或雜芳香基殘基以及該等由該方式形成芳香烴環系統於必要時可與含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，亦即係與一含 3 至 10 個碳原子之環烷基，例如環戊基或與一雜環基，例如嗎啉基，縮合成一環系統，其中由該縮合而成之 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基本身各自可為未經取代或經取代一或數次。

某些情形中，根據本發明之化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶一含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為未經取代或經取代一或數次或該等取代基和與該等取代基鍵結之環元碳原子或雜原子形成一環結構，例如一含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為未經取代或經取代一或數

次。此等含 3 至 10 個碳原子之環烷基殘基或雜環基殘基以及該等生成之芳香烴環系統於必要時可與芳香基或雜芳香基，亦即係與一芳香基，例如苯基或與一雜芳香基，例如吡啶基，縮合成一環系統，其中由係縮合而成之芳香基殘基或雜芳香基殘基本身各自可為未經取代或經取代一或數次。

本發明中，使用於通式中之符號



係表示一相應之殘基被連結至個別主要之通式上。

本發明中，「由生理學上可接受之酸所生成之鹽類」該術語之概念被理解為每種活性主成份與生理學上，尤其係被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之無機酸或有機酸所形成之鹽類。尤其受偏好者為氫氯酸鹽。於生理上可被接受之酸類其範例為氫氯酸(鹽酸)、氫溴酸)、硫酸、甲烷磺酸、甲酸、醋酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩氨酸、葡萄糖二酸、單甲基癸二酸、5-氧-脯氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-,3-或 4-胺基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘氨酸、馬尿酸、磷酸及/或天冬氨酸。其中又以檸檬酸及氫氯酸特別受偏好。

生理上可被接受含陽離子或鹼之鹽類為每種化合物，其以陰離子之形式與至少一，主要為無機，於生理學上，尤其係被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之陽離子所形成之鹽類。其中較受偏好者為鹼金族及鹼土族金屬之鹽類，但亦包含銨鹽，尤其係(單)或(二)鈉鹽、(單)或(二)鉀、鎂或鈣等鹽類。

根據本發明諸化合物一較受偏好之實施例中，m 代表 0 或 1，尤其較偏好代表 1。

根據本發明諸化合物一同樣受偏好之實施例中，殘基 R^1 代

表含 1 至 6 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、羧基、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中前述烷基殘基又各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、三氟甲基、氰基、醛基、羧基、巰基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、羥基、橋氧基、三氟甲氧基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基($\text{O-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個

碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；其中前述烷基殘基及雜烷基殘基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、三氟甲基、氰基、醛基、羧基、巰基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、羥基、三氟甲氧基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基($\text{O-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原

子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)及雜環基、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；其中前述烷基殘基及雜烷基殘基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)及雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、橋氧基及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

另一較受偏好之實施例中，殘基 R^1 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、三氟甲基、氰基、醛基、羧基、巰基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、羥基、三氟甲氧基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯(C(=O)

O-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)及雜環基、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中前述烷基殘基及雜烷基殘基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)及雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、橋氧基及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

較偏好者為殘基 R¹ 代表苯基、萘基、雙苯基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基，其等其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、

硝基、三氟甲基氰基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、羧基、巯基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、三氟甲氧基、羥基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中烷基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含甲氧基及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基($\text{O-C(=O)-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)，其中烷基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代；環戊基、環己基、金剛烷基、吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基、哌嗪基或嗎啉基，其等各自為未經取代；苯甲基、苯基或吡啶基，其中苯甲基、苯基或吡啶基各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次；

尤其偏好者為殘基 R^1 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取

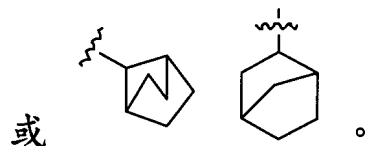
代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、乙醯基、丙醯基、羧基、甲酯基、乙酯基、醯胺基、被二甲基取代之醯胺基、被二乙基取代之醯胺基、被一甲基取代之醯胺基、被一乙基取代之醯胺基、被一甲基及一乙基取代醯胺基、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$)、羥基乙氧基、三氟甲氧基、甲基羰氧基、乙基羰氧基； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$)及羥基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)等殘基構成之組群所選出，或 R^a 及 R^b 和與 R^a 及 R^b 鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基、被一甲基羰基取代之胺基、被一乙基羰基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、甲硫基、乙硫基、羥基磺醯基、甲氧基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一、二或三次；

尤其特別偏好者為殘基 R^1 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、乙醯基、羥基、甲氧基、甲氧基乙氧基、羥基乙氧基、三氟甲氧基、甲基羰氧基、胺基、被一甲基羰基取代之胺基、被二甲基取代之胺基、嗎啉基、甲硫基、三氟甲硫基、分別未經取代之苯甲基及苯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次；

於另一較受偏好之實施例中， m 代表數字 1，其中 R^1 具依據前述諸實施例其中之一義涵，而較偏好為噻吩基殘基、苯基殘基、一含 3 至 8

個碳原子之烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，或為一單環或雙環之含 3 至 8 個碳原子之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或經取代一或數次。

該等環烷基殘基其中較偏好者為環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、二氫吡喃基、四氫呋喃基，



另一較受偏好之實施例中， m 代表數字 2，其中 R^1 具依據前述諸實施例其中之一義涵，而較偏好代表苯基殘基、環烷基殘基或烷基殘基。

另一較受偏好之實施例中， m 代表數字 0，其中 R^1 代表芳香基殘基或雜芳香基殘基。

一較受偏好之實施例中， R^{6a} 及 R^{6b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基($O-(CH_2)_2-O-CH_3$)或羥基乙氧基($O-(CH_2)_2-OH$)；

另一較受偏好之實施例中，殘基 R^2 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}-Alkyl$)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($C_{1-8}-Alkyl$)、羧基($C(=O)-OH$)、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($NH(C_{1-8}-Alkyl)$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-8}-Alkyl$)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、

氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基、羥基磺醯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

另一較受偏好之實施例中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基、橋氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基、胺基、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

較偏好者為 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl-OH}$)、甲氧基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基

(O-C₁₋₄-Alkyl-O-CH₃)、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基 (NH-C₁₋₄-Alkyl)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基 (N(C₁₋₄-Alkyl)₂)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)，其為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、羥基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

尤其偏好者為 R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)、羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)、三氟甲氧基、胺基、被一甲基取代之胺基、被二甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二乙基取代之胺基或被一甲基及一乙基取代胺基；

尤其特別偏好者為 R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 及 R^{8b} 等殘基彼此各自無關地代表氫原子或甲基。

當 R^{7a} 與 R^{8a} 形成一環烷基殘基時，則該殘基較偏好含 3 至 6 個環元，尤其偏好含 6 個環元，且可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次。

另一較受偏好之實施例中，Y 代表-(CR^{9a}R^{9b})-，其中 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此無關地代表氫原子或鹵素原子，尤其偏好者為 R^{9a} = R^{9b} = 氫原子或鹵素原子，十分偏好者為 R^{9a} = R^{9b} = 氟原子或氫原子。

另一較受偏好之實施例中，R³、R⁴ 及 R⁵ 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、胺基、含 1 至 6 個碳原子之烷基(C₁₋₆-Alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-Alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷羧

氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、被二含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)或含 1 至 6 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{Alkyl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-7}-\text{Cycloalkyl}$)，其為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基、橋氧基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{Alkyl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一飽和或不飽和，未經取代或被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代一或數次之雜環基。

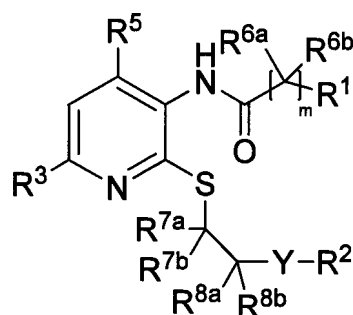
較偏好者為 R^3 、 R^4 及 R^5 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二級-丁氧基、三級-丁氧基、甲氧基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{Methyl}$)、羥基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、甲基羰氧基、乙基羰氧基、甲硫基、乙硫基、環丙基、環丁基、 NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{Methyl}$)及羥基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、乙醯基、丙醯基等殘基構成之組群所選出或 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基。

尤其偏好者為 R^3 、 R^4 及 R^5 等殘基彼此各自無關地代表氫、

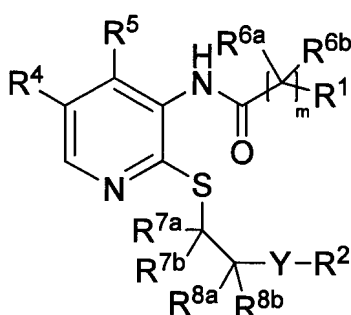
氟、氯、溴、碘等原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、氰基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、三氟甲硫基。

尤其特別偏好者為 R^3 、 R^4 及 R^5 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯等原子；甲基；乙基；三氟甲基；尤其代表氫原子。

根據本發明具通式(1)之諸化合物其他較受偏好之實施例具下列圖示之通式(2a)或(2b)之其中之一：



(2a)



(2b)

尤其較受偏好為選自該組群之諸化合物，其包含：

- 1 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺；
- 2 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 3 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 4 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 5 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,4-二氟-苯甲醯胺；
- 6 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3-環己基-丙醯胺；
- 7 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 8 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-(3, 5-二甲苯基)-丙醯胺；
- 9 2-(2-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

- 10 2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 11 2-(3-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 12 2-(2-羟基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 13 2-(4-羟基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 14 2-环戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 18 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-噻吩-2-甲酰胺；
- 19 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-环己基甲酰胺；
- 20 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 21 N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 22 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 23 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 24 2-萘-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 25 4-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁酰胺；
- 26 3-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶

-3-基]-丙醯胺；

27 3-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

28 3-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

29 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

31 (E)-3-(4-氟苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙烯醯胺；

33 N-[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

35 6-氯-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-吡啶-3-甲醯胺；

36 2-吡啶-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

37 2-(3-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

38 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫吡喃-3-甲醯胺；

39 2-四氫吡喃-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

40 2-四氫吡喃-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

41 3-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

44 2-環己基-N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-乙醯胺；

45 N-[2-(2-苯氧基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

- 46 2-吡啶-3-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 47 3-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 48 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫吡喃-2-甲醯胺；
- 49 2-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 50 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 51 4-氟-2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 52 2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 53 2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 55 2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 56 N-[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 57 3-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 58 3-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 59 2-(苯並[b]噻吩-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

- 60 2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 61 N-[2-[2-[(4-(氟苯基)硫基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 62 2-(5-雙環[2.2.1]庚基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 63 N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 64 3,4-二氟-N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺；
- 65 3,4-二氟-N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 66 N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 67 2-環庚基-N-[2-[2-[(4-氟苯基)磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 68 2-環己基-2,2-二氟-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

或其等生理上可被接受之鹽類。

根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶及其等個別相應之酸、鹼、鹽類及水合物等皆適合作為藥品中之主成分。

本發明之另一標的因此為一藥品，其含至少一根據本發明具通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，其中由 R^1 至 R^5 等殘基皆具上文所述之義涵，及於必要時尚含一或數種製藥上可被接受之輔助劑。

根據本發明之藥品，除含至少一種根據本發明之化合物以外，尚可選擇性地含適用之加劑及/或輔助性物質，亦即係載體物質、填充劑、溶劑、稀釋劑、色素、及/或黏合劑，且能以液體藥品劑型給藥，其等之形式有注射液、滴劑或汁液，或以半固體藥品劑型給藥，其等之形式有顆粒、錠劑、藥丸、貼布、膠囊、藥膠布/噴塗藥膠布或氣膠。輔助性物質之選擇及其等被使用之用量

須視該藥品給藥之方式係否為口服、經口、非經腸道、靜脈內、腹腔內、皮內、肌肉內、鼻腔用、口腔用、直腸用或局部外用，例如用於皮膚、黏膜或眼睛而定。錠劑、糖衣錠、膠囊、顆粒、滴劑、汁液及糖漿等劑型之處方皆適用於口服給藥，且溶液、懸浮液、易再調製之乾燥處方及噴劑則皆適用於非經腸道、外用及吸入等方式之給藥。於貯積劑型、溶解劑型或可選擇性加入促進穿透皮膚藥劑之藥膠布劑型中之根據本發明之諸化合物皆為經皮給藥適用之處方。可用於口服或經皮方式之處方劑型可延緩之方式釋出根據本發明之諸化合物。根據本發明之諸化合物亦可被使用於非經腸道長期之貯積劑型，例如植體或植入之幫浦。原則上尚有其他為習知技藝人士所知之主成分亦可被加入根據本發明之藥品中。

該等根據本發明之藥品適合用於影響 KCNQ2/3 通道，並產生促效或拮抗之作用，尤其係促效之作用。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療一或數種由疼痛，尤其係由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；及/或尿失禁。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療疼痛，尤其特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

根據本發明之藥品又適用於治療癲癇症。

本發明之另一標的為使用至少一根據本發明之被取代之 2-

巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

較偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療疼痛，尤其係由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；及肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

尤其偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療疼痛，尤其特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

又更偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一用於治療癲癇症之藥品。

本發明之另一標的為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

本發明之另一標的為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療疼痛，尤其係由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

尤其偏好者為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療疼痛，尤其特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

尤其偏好者亦為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療癲癇症。

抗疼痛之效果例如可顯現於 Bennett 之模型或 Chung 之模型中(Bennett., G.J. and Xie, Y.K., 產生如於人類觀察到之痛覺障礙症之大鼠之單一神經病變, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. 及 Chung, J.M.,將大鼠部份之脊髓神經結紮後產生之末梢神經病變之實驗模型, Pain 1992, 50(3), 355-363)。抗癲癇症之效果例如可於 DAB/2 小鼠模型中被證明(De Sarro et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336)。

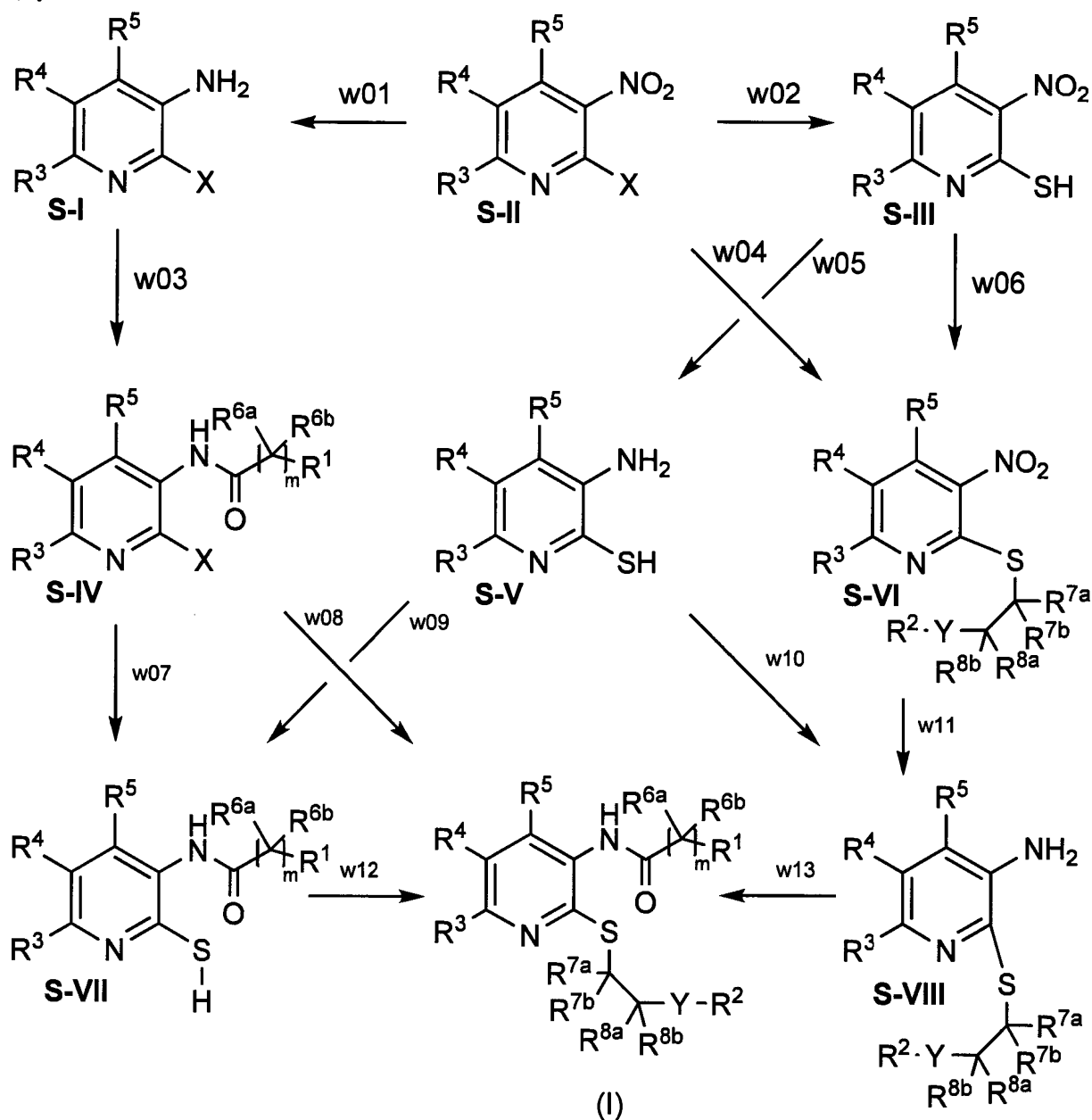
較偏好者為根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶具之 EC_{50} 值最多不超過 $10\mu M$ 或不超過為 $6\mu M$ ，更偏好最多不超過 $5\mu M$ 或不超過為 $4\mu M$ ，又更偏好最多不超過 $3\mu M$ 或不超過為 $2\mu M$ ，最偏好最多不超過 $1\mu M$ 或不超過為 $0.7\mu M$ 及尤其最多不超過 $0.6\mu M$ 或不超過為 $0.4\mu M$ 。測定 EC_{50} 值之方法皆為習知技藝人士所熟知。 EC_{50} 值較偏好者以螢光測量法測量之，尤其偏好以「藥理學實驗」中所述之方法測量之。

本發明之另一標的為製備根據本發明被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶之方法。

下文所及之反應中所使用之化學藥品及反應物皆由購買所得或可個別依據常見且為習知技藝人士所熟悉之方法製備之。

通則性之反應流程圖

圖 1：



w01、**w05** 及 **w11** 之步驟中，化合物 **S-II** 及 **S-VI** 之硝基可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如使用溶於酸性溶液中之金屬或利用催化性之水合反應被轉變成為相應之胺化合物 **S-I**、**S-V** 及 **S-VIII**。

w02 及 **w07** 之步驟中，2-鹵素-吡啶 **S-II** 及 **S-IV**，其中 **X** 代表鹵素，較偏好代表氟或氯原子，可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如使用 3-巰基丙酸甲酯，先被轉變成為相應之硫醚化合物

物，其緊接著，於使用一種酸或一種鹼之下，可被分解成硫醇化合物 S-III 及 S-VII。

w03、w09 及 w13 之步驟中，胺化合物 S-I、S-V 及 S-VIII 被轉變成相應之醯胺化合物 S-IV、S-VII 及 I。該反應例如可個別經由依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如於必要時使用一種鹼之下與一酸醯氯， $R^1-C(=O)-Cl$ ，反應，或經由使用一適當之接合劑，例如 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯或羰基二咪唑之下，及於必要時加入一種鹼之下與一種酸 $R^1-C(=O)-OH$ 反應，而完成。

w04 及 w08 之步驟中，由 2-鹵素-吡啶 S-II 及 S-IV 為起始化合物之硫醚化合物 I 及 S-VI，其中 X 代表鹵素，較偏好代表氟或氯原子，可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如經由與相應之硫醇化合物 R^2-SH 反應，於使用一種鹼下，被轉變成一 *ipso*-取代。

w06、w10 及 w12 之步驟中，硫醇化合物 S-III、S-V 及 S-VII 可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如經由於必要時使用一種鹼之下與一種烷基鹵化物， R^2-Hal ，反應而被轉變成相應之硫醚化合物 S-VI、S-VIII 及 I。

習知技藝人士所熟悉進行反應步驟 w01 至 w13 之方法可取自於有機化學之標準工具書，例如 J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A and B, Springer, 5th edition, 2007); 作者群，有機化學方法概要，Wiley & Sons。此外，尚有目前資料庫之其他方法及文獻參考，例如荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 之 Reaxys[®] 資料庫，或美國華盛頓美國化學學會之 SciFinder[®] 資料庫。

【實施方式】

合成反應說明縮寫

AcOH	乙酸(醋酸)
aq.	水溶液
d	天
BOP	1-苯並三唑基氧基-三-(二甲胺基)磷六氟磷酸酯 (1-Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat)
Brine	飽和之氯化鈉溶液
DCC	N,N'-二環己基碳二亞胺(N,N'-Dicyclohexylcarbodiimd)
DCM	二氯甲烷(Dichlormethan)
DIPEA	N,N'-二異丙基乙胺(N,N'-Diisopropylethylamin)
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺(N,N'-Dimethylformamid)
DMAP	4-二甲胺基-吡啶(4-Dimethylamino-pyridin)
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺 (N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimd)
EE	乙酸乙酯(Ethylacetat)
Ether	乙醚(Diethylether)
EtOH	乙醇(Ethanol)
ges.	飽和
h	小時
HATU	O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (O-(7-Aza-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat)
HBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (O-(Benzotriazol-1-yl)-N, N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat)
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯並三唑(1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol)

Lsg.	溶液
LG	離去基
m/z	質量與電荷比
MeCN	乙腈(Acetonitril)
MeOH	甲醇(Methanol)
min	分鐘
MS	質量光譜測量
N/A	無法取得
NEt3	三乙胺(Triethylamin)
RG	KCNQ2/3 之促效劑，Retigabine
RT	室溫 $23 \pm 7^{\circ}\text{C}$
SC	矽膠管柱色層分析法
THF	四氫呋喃(Tetrahydrofuran)
vv	體積比

所有未清楚說明之起始化合物係經由購買取得(供應商可例如於美國，San Ramon 之 MDL 公司之 Symyx[®]之可取得化學藥品之資料庫中查詢，或其等之合成已確切地敘述於專業之文獻中(實驗方法例如可於荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 公司之 Reaxys[®]資料庫中查詢)，或其等可依據習知技藝人士所熟悉之方法被加以合成。

被使用作為管柱色層分析法(SC)之固定相為矽膠 60 (0.040-0.063 毫米)。

所有中間產物及範例化合物係利用 ^1H -NMR 光譜測量法進行分析鑑定。此外尚針對所有範例化合物及特別選定之中間產物進行質量光譜測量試驗(MS，數據 m/z 代表 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

中間產物之合成

中間產物 VPF-001 之合成：[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2-[[3-(Tri-fluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)

a) 3-硝基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶(3-Nitro-2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin)之合成

室溫下，將 4.15 公克(30.0 毫莫耳)之碳酸鉀及 2.59 公克(9.5 毫莫耳)之(1-(3-氯乙基磺醯基)-3-(三氟甲基)苯((1-(3-Chlorethylsulfonyl)-3-(trifluormethyl)benzol)加至一由 1.56 公克(10.0 毫莫耳)之 3-硝基-2-巰基-吡啶(3-Nitro-2-mercapto-pyridin)溶於丙酮(50 毫升)所組成之溶液中，接著於 60°C 下加熱 16 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於水及乙酸乙酯中。將二相分離；有機相部份以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，接著以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。所得之粗產物以己烷洗滌數次，結果得 2.35 公克(6.0 毫莫耳，63%)之 3-硝基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶。

b) [2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]胺([2-[2-[[3-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)之合成

室溫下，將 1.31 公克(20 毫莫耳)之鋅加至一由 1.96 公克(5.0 毫莫耳)之 3-硝基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基-硫基]-吡啶(3-Nitro-2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin)溶於乙醇(45 毫升)所組成之溶液中，並冷卻至 0°C。此溫度下，將 200 毫升(0.2M，40 毫莫耳)之氯化銨水溶液加至前述溶液中，接著於 90°C 下加熱 30 分鐘。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於水中，

再將其以碳酸氫鈉中和之。將混合液接著以乙酸乙酯萃取，有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 4：1)純化之後，結果得 1.38 公克(3.8 毫莫耳，76%)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]胺。

中間產物 VPF-002 之合成：[2-[2-(苯磺基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺
 ([2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)

a) 2-[2-(苯 磺 基)- 乙 基 硫 基]-3- 硝 基 - 吡 啶
 (2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-3-nitro-pyridin)之合成

將 1.8 公克(16.0 毫莫耳)之三級-丁酸鉀(Kalium-tert.-butylat)加至一由 3.0 公克(14.8 毫莫耳)之 2-(苯 磺 基) 乙 硫 醇 (2-(Phenylsulfonyl)ethanthiol)溶於二甲基甲醯胺(35 毫升)所組成之溶液中，並於室溫下攪拌 30 分鐘。接著將 2.5 公克(15.8 毫莫耳)之 2-氯-3-硝基-吡啶(2-Chlor-3-nitro-pyridin)加至前述溶液中，並於室溫下繼續攪拌該混合物 1 小時。之後將混合物以飽和之氯化鈉水溶液與乙酸乙酯之混合液(1：1 vv)稀釋，之後室溫下繼續攪拌 30 分鐘。接著將有機相分離收集，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6：1)純化之後，結果得 2.2 公克(6.8 毫莫耳，46%)之 2-[2-(苯磺基)-乙基硫基]-3-硝基-吡啶。

b) 2-[2-(苯 磺 基)- 乙 基 硫 基]- 吡 啶 -3- 基]- 胺
 (2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)之合成

將 5.5 毫升之濃氫氯酸水溶液及 1.1 公克(19.7 毫莫耳)之鐵屑加至一由 2.2 公克(6.8 毫莫耳)之 2-[2-(苯磺基)-乙基硫基]-3-硝基-吡啶 (2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-3-nitro-pyridin)溶於甲醇(34 毫升)

所組成之溶液中，之後於 60°C 下加熱 45 分鐘。接著將混合溶液以甲醇稀釋，並以矽藻土將其過濾，之後將濾液於真空下加以濃縮。將濃縮後之殘留物溶解於水中，並以乙酸乙酯萃取。接著將有機相以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:1)純化之後，結果得 1.5 公克(5.1 毫莫耳，75%)之 2-[2-(苯磺基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺。

中間產物 VPF-006 之合成：[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺
 ([2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-amin)

a) 3-硝基-2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶
 (3-Nitro-2-(2-phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin)之合成

將 3.44 公克(20.0 毫莫耳)之(2-氯乙基)(苯基)硫
 (2-Chlorethyl)(phenyl)sulfan)及 5.53 公克(40.0 毫莫耳)之碳酸鉀
 (Kaliumcarbonat)加至一由 1.56 公克(10.0 毫莫耳)之 2-巰基-3-硝基-吡啶
 (2-Mercapto-3-nitro-pyridin)溶於二甲基甲醯胺 (30 毫升)所組成之溶液中，接著於 60°C 下加熱 4 小時。接著以乙酸乙酯稀釋該混合溶液，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機相分離收集，並以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 9:1)純化之後，結果得 1.93 公克(6.6 毫莫耳，66%)之 3-硝基-2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶。

b) [2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺
 ([2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-amin)之合成

由 1.46 公克(5.0 毫莫耳)之 3-硝基-2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶
 (3-Nitro-2-(2-phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin)開始，並依據中間產物 VPF-001 步驟 b)中所述之方法進行反應，結果得 878 毫克(3.4 毫莫耳)

耳，67%)之[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺。

其他中間產物之合成

其他之中間產物係依據前述方法進行合成。表 1 中列舉出化合物及其所依據之合成方法。習知技藝人士知曉各種方法中所使用之起始物質及試劑。

表 1：

中間產物	化學名稱	依據中間產物之 合成方法	產率 [%]
VPF-007	[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	38 (二階段)
VPF-008	[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	34 (二階段)
VPF-009	[2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	46 (二階段)
VPF-010	[2-(2-苯氧基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	47 (二階段)
VPF-011	[2-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	44 (二階段)
VPF-012	[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-001	44 (二階段)
VPF-013	[2-[2-[(4-氟苯基)硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-001	20 (二階段)

VPF-014	[2-[2-(4-氟苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	56 (二階段)
VPF-015	[2-[3-(4-氟苯氧基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	48 (二階段)
VPF-016	[2-[2-[(4-氟苯氧基)磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-001	53 (二階段)

範例化合物之合成

○ 範例化合物 1 之合成：N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺

(N-[2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-2-cyclohexylacet amid)

將 336 毫克(4.0 毫莫耳)之碳酸氫鈉(NaHCO_3)加至一由 294 毫克(1.0 毫莫耳)之 [2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺 ([2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-002) 溶於二氧環己烷 (10 毫升)所組成之溶液中，並於室溫下攪拌 10 分鐘。接著於 5°C 下將 321 毫克(2.0 毫莫耳)之 2-環己基乙醯氯加至混合物中，並於室溫下繼續攪拌 16 小時。接著將混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土將其過濾。濾液接著以飽和之碳酸氫鈉水溶液、水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6:1)純化之後，結果得 368 毫克(0.9 毫莫耳，88%)之 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺。質量光譜(MS)： m/z 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

範例化合物 9 之合成：2-(2-(甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-(2-(Methoxyphenyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

將 1.7 公克(4.0 毫莫耳)之 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯(HATU)及 1.36 公克(8.0 毫莫耳)之 N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)加至一由 582 毫克(3.5 毫莫耳)之 2-(2-(甲氧基苯基)乙酸(2-(2-(Methoxyphenyl)essigsäure)溶於二氯甲烷(DCM)(10 毫升)所組成之溶液中，並將其冷卻至 0°C。經過 15 分中攪拌之後，將一由 725 毫克(2.0 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2[[3-(Trifluor-methyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二氯甲烷(6 毫升)所組成之溶液加至前述混合物中。之後室溫下攪拌 16 小時。將混合物以二氯甲烷稀釋，並依序以飽和之氯化銨水溶液、飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，接著將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 7:3)純化之後，結果得 827 毫克(1.6 毫莫耳，81%)之 2-(2-(甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS)：m/z 511.1 [M+H]⁺。

範例化合物 12 之合成：2-(2-(羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-(2-(Hydroxyphenyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

於 10°C 下，將 214 微升(2.5 毫莫耳)之三溴化硼加至一由 511 毫克(1.0 毫莫耳)之 2-(2-(甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺(2-(2-(Methoxyphenyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethyl

sulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)(範例化合物 9)溶於二氯甲烷(9 毫升)所組成之溶液中，並此溫度下攪拌 2 小時。接著於混合物中加入水以終止反應之進行，並以二氯甲烷萃取該混合物。有機相則以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:2)純化之後，結果得 338 毫克(0.7 毫莫耳，68%)之 2-(2-(羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS): m/z 479.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 14 之合成: 2-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-Cyclopentyl-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

將 254 微升(3.0 毫莫耳)之草醯氯加至一由 192 毫克(1.5 毫莫耳)之 2-環戊基乙酸(2-Cyclopentylessigsäure)溶於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液中，並於室溫下攪拌 3 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於二氧環己烷 (6 毫升)中。將該溶液於 0°C 下加至一由 362 毫克(1.0 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2-[[3-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二氧環己烷(5 毫升)所組成之溶液中。接著於該反應溶液中加入 420 毫克(5.0 毫莫耳)之碳酸氫鈉(NaHCO_3)，並於室溫下攪拌 16 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於水中。繼而以乙酸乙酯萃取該混合物，有機相則以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:1)純化之後，結果得 231 毫克(0.5 毫莫耳，54%)之 2-環戊基

-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺。質量光譜(MS)： m/z 473.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 21 之合成：N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺

(N-[2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-2-thiophen-2-yl-acetamid)

於 0°C 下，將 420 毫克(5.0 毫莫耳)之碳酸氫鈉(NaHCO_3)及 402 毫克(2.5 毫莫耳)之 2-(噻吩-2-基)乙醯氯(2-(Thiophen-2-yl)essigsäurechlorid)加至一由 262 毫克(1.0 毫莫耳)之[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺([2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-006)溶於二氧環己烷(25 毫升)所組成之溶液中，接著室溫下攪拌 16 小時。混合物之後以乙酸乙酯稀釋，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 9：1)純化之後，結果得 186 毫克(0.5 毫莫耳，48%)之 N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺。質量光譜(MS)： m/z 387.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 50 之合成：4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺
(4-Fluor-2-methoxy-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-benzamid)

將一由 510 毫克(3.0 毫莫耳)之 4-氟-2-甲氧基苯甲酸(4-Fluor-2-methoxybenzoesäure)溶於亞硫醯氯(3 毫升)所組成之溶液室溫下攪拌 2 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於二氧環己烷(15 毫升)中。之後於此混合物中加入一由 1.09 公克(3.0 毫莫耳)

之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2-[[3-(Trifluormethyl) phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二氯環己烷(15 毫升)所組成之溶液及 1.06 公克(10.0 毫莫耳)之碳酸鈉(Na_2CO_3)，並於室溫下攪拌 16 小時。之後於真空下將溶液濃縮，接著將殘留物溶解於水中，並以乙酸乙酯萃取。有機相則以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由結晶法(二氯甲烷/己烷 3:1)純化之後，結果得 895 毫克(1.7 毫莫耳，58%)之 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺。質量光譜(MS)： m/z 514.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

範例化合物 51 之合成：4-氟-2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺

(4-Fluor-2-hydroxy-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-benzamid)

將一由 515 毫克(1.0 毫莫耳)之 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺(4-Fluor-2-methoxyl-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-benzamid)(範例化合物 50)溶於二氯甲烷(5 毫升)所組成之溶液冷卻至 -78°C 。此溫度下將 5 毫升(1M 之二氯甲烷溶液，5.0 毫莫耳)之三溴化硼加至前述混合物中，並於 -78°C 下攪拌 1 小時。接著將反應溶液倒入一冰與水之混合物中，並以碳酸氫鈉將其 pH 值調整至 8。混合物之後以二氯甲烷萃取，有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。結果得 290 毫克(0.6 毫莫耳，58%)之殘留物，4-氟-2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯

胺。質量光譜(MS)： m/z 501.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 55 之合成：2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-(3-Oxo-cyclohexyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

於 0°C 下，將 560 微升(4.23 毫莫耳)之 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(1-Chlor-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amin)加至一由 550 毫克(35.2 毫莫耳)之 2-(3-氧基環己基)乙酸(2-(3-oxocyclohexyl)essigsäure)溶於二氯甲烷(7 毫升)所組成之溶液中。經過 15 分中攪拌之後，將 1.5 公克(4.23 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2[[3-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)於 0°C 下加至前述混合物中。接著將反應溶液於 0°C 下繼續攪拌 16 小時。混合物之後以水(30 毫升)稀釋，並以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6:4)純化之後，結果得 220 毫克(0.44 毫莫耳, 13%)之 2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS)： m/z 501.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 60 之合成：2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-Pyridin-2-yl-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

將 302 毫克(2.0 毫莫耳)之 2-(吡啶-2-基)乙酸甲酯(Methyl

2-(pyridin-2-yl)acetat)加至一由 362 毫克(1.0 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2[[3-(Trifluormethyl)phenyl] sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二甲苯(Xylol)(4 毫升)所組成之溶液中，接著於 150°C 下加熱 7 小時。經過冷卻至室溫之後，將混合物以乙酸乙酯稀釋，並將二相分離。有機相部份以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6:4)純化之後，結果得 154 毫克(0.32 毫莫耳，32%)之 2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS): m/z 482.1 $[M+H]^+$ 。

其他範例化合物之合成

其他之範例化合物係依據前述方法進行合成。表 2 中列舉出化合物及其所依據之合成方法。習知技藝人士知曉每種方法中所使用之起始物質及試劑。

表 2：

範例 化合物	化學名稱	依據中間 產物之合 成方法	產率 [%]	質量光譜 m/z [M+H] ⁺
2	2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-磺醯基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	1	89	487.1
3	2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-磺醯基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	1	57	487
4	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺	1	92	399.1
5	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,4-二氟-苯甲醯胺	1	53	435.1
6	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3-環己基-丙醯胺	1	50	433.2
7	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺	1	56	419
8	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-(3,5-二甲基-苯基)-丙醯胺	1	42	455.1
10	2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	9	83	511.1
11	2-(3-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	9	71	511.1
13	2-(4-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	12	56	497.1

18	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-噻吩-2-基-甲酰胺	14	58	473
19	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-環己基甲酰胺	14	60	473.1
20	2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	72	455
22	2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	63	439.1
23	2-噻吩-2-基-N-[2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	72	437.1
24	2-萘-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	73	531.1
25	4-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁酰胺	14	72	509.1
26	3-噻吩-2-基-N-[2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	57	501.1
27	3-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	53	495.1
28	3-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	75	487.1
29	2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	44	455.1
31	(E)-3-(4-氟苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	14	63	511.1

33	N-[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺	21	62	369.1
35	6-氯-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-吡啶-3-甲醯胺	14	77	502
36	2-吡啶-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	44	482.1
37	2-(3-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	12	58	497.1
38	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫-吡喃-3-甲醯胺	14	65	475.1
39	2-四氫-吡喃-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	58	489.1
40	2-四氫-吡喃-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	61	489.1
41	3-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺	14	77	501.1
44	2-環己基-N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-乙醯胺	21	27	387.1
45	N-[2-(2-苯氧基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺	21	66	371.1
46	2-吡啶-3-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	55	482.1
47	3-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺	14	52	483.1

48	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫-吡喃-2-甲酰胺	14	45	475.1
49	2-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	64	501.1
52	2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	58	535.1
53	2-癩基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺	14	31	483.1
56	N-[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺	1	49	501.1
57	3-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	52	549.1
58	3-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	47	515.2
59	2-(苯並[b]噻吩-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	54	537.1
61	N-[2-[2-[(4-(氟苯基)硫基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁酰胺	1	74	379.1
62	2-(5-雙環[2.2.1]庚基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	55	499.1
63	N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁酰胺	1	35	363.1

64	3,4-二氟-N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺	1	55	405.1
65	3,4-二氟-N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺	1	60	403.1
66	N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺	1	48	361.2
67	2-環庚基-N-[2-[2-[(4-氟苯基)磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	18	451.1
68	2-環己基-2,2-二氟-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	55	11	523.1

藥理試驗

使用一對電壓敏感之染劑之螢光測量法

將表現人類 KCNQ2/3-通道之中國倉鼠卵巢(CHO)-K1-細胞於 37°C 下，5%二氧化碳(CO₂)及 95%空氣濕度下以貼生之方式培養於含有具 10%小牛血清(FCS)(PAN Biotech，例如 3302-P270521)之 DMEM-高葡萄糖培養基(Sigma Aldrich, D7777)或含 10%小牛血清(Invitrogen，#10270-106，經加熱去除活性)之 MEM Alpha 培養基 (1 x，液體，Invitrogen，#22571)之細胞培養瓶(例如，Nunc 之 80 平方公分 TC 瓶)中。

收集細胞進行測量之前，先將細胞以一 1 x 不含 Ca⁺²/Mg⁺²之 DPBS 緩衝液(例如，Invitrogen，#14190-094)洗滌，之後以 Accutase 水解酶(PAA Laboratories，#L11-007)將細胞從細胞培養瓶之瓶底分離(將細胞培養液與 Accutase 水解酶於 37°C 培養 15 分鐘)。將所得之細胞以一 CASYTM 細胞計數器(TCC 型，Schärfe 系

統)進行細胞數之測定，以便於接下來依據個別細胞株於濃度上最適化之情況將 20.000 至 30.000 個細胞/孔/100 微升所述之營養培養基加至 CorningTM CellBINDTM 型(淺式透明底部黑色之聚苯乙烯微孔細胞培養盤，#3340)96 孔之測量盤中。接著於無氣體之供應下或於無空氣濕度之調節下將細胞於室溫下培養 1 小時，繼而將細胞於 37°C 下，5%二氧化碳(CO₂)及 95%空氣濕度下培養 24 小時。

由膜電位試驗套組(RedTM Bulk format part R8123 for FLIPR, MDS Analytical TechnologiesTM)配製對電壓敏感之螢光染劑，其方法係將一膜電位試驗套組紅色組成份 A 瓶內之內容物溶解於 200 毫升之細胞外緩衝溶液(ES-緩衝溶液、120 mM 之氯化鈉、1 mM 之氯化鉀、10 mM 之 HEPES、2 mM 之氯化鈣、2 mM 之氯化鎂、10 mM 之葡萄糖；pH 值 7.4)中。於移除營養基之後，將細胞以 200 微升之 ES-緩衝溶液洗滌，接著將 100 微升前面所配製之染劑溶液加至細胞中，之後將細胞於室溫及避光之下培養 45 分鐘。

螢光之測量係以 BMG Labtech FLUOstarTM、BMG Labtech NOVOstarTM 或 BMG Labtech POLARstarTM 儀器(激發波長 525 nm，發射波長 560 nm，底部讀值模式)進行。經過以染劑培養之後，將 50 微升所需要濃度之待測物質或 50 微升作為對照組之 ES 緩衝溶劑加至該測量盤之個別小孔中，之後將其於室溫及避光之下培養 30 分鐘。接著測量染劑之螢光強度 5 分鐘，並於設定不變之時間點下測得每一小孔之螢光值 F_1 。緊接著於每一小孔中加入 15 微升之 100 mM 氯化鉀溶液(末濃度為 92 mM)。之後持續測量螢光之變化，直至所有相關之測量值皆測得為止(測量時間主要為 5 至 30 分鐘)。於加氯化鉀後之設定時間點測得螢光值 F_2 ，此係螢光波峰出現之時間點。

計算時，將螢光強度 F_2 與螢光強度 F_1 進行比較，並由比較之結果求得標的化合物對鉀離子通道之促效活性。 F_2 與 F_1 計算方法如下：

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

為求得一物質係否具促效活性，可例如將 $\frac{\Delta F}{F}$ 與對照組細胞之 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 進

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

行比較。 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 之測量方法係於反應混合物中，而非於待測物質中，僅

僅加入緩衝溶液，之後測定螢光強度值 F_{1K} ，接著如前述加入鉀離子，並測量螢光強度值 F_{2K} 。之後如下計算 F_{2K} 及 F_{1K} ：

一物質對鉀離子通道之促效活性，若 $\frac{\Delta F}{F}$ 大於 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 時：

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

除比較 $\frac{\Delta F}{F}$ 與 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 之外，亦可被斷定為標的化合物之促效作用者尚有

當標的化合物隨著劑量增加時，可觀察到 $\frac{\Delta F}{F}$ 數值亦隨之增加。

EC₅₀-數值係藉 'Prism v4.0' 軟體(GraphPad Software™)所計算。

福馬林試驗小鼠

福馬林試驗(Dubisson, D.及 Dennis, S.G., 1997, Pain, 4, 161-174)為針對急性及慢性疼痛所設計之實驗模型。經由一次性福馬林注射於後爪背側後，於自由活動之實驗動物身上誘發出二階段痛覺反應，其係經由觀察三種彼此明顯不同之行為模式所記錄。該痛覺之反應係以二階段之方式呈現：第 1 階段 = 立即反應(時間持續至 10 分鐘；出現爪抖動及舔爪等動作)，第 2 階段= 遲

反應(經過一段休止期之後又再度出現爪抖動及舔爪等動作；時間持續至 60 分鐘)。第 1 階段係以高度之脊髓痛覺輸入反映出末梢痛覺感受器之直接刺激(急性疼痛階段)；第 2 階段係反映脊髓與末梢神經之過敏化現象(慢性疼痛階段)。於本文進行之試驗中，僅求出慢性疼痛(第 2 階段)之數值。

福馬林以 20 微升之體積及 1%之濃度以及以皮下之方式注射每隻實驗動物之右後爪背側。特殊之行為改變，如爪抬高、爪抖動及舔爪等動作(分數 3，Dubisson 及 Dennis, 1997)被觀察及記錄於福馬林注射後之 21 至 24 分中之觀察期間內。實驗動物於給予試驗物質後之行為($n =$ 每種試驗物質劑量 10 隻實驗動物)與對照組進行比較，其($n=10$)僅注射不含試驗物質之溶液。

依據疼痛反應之量化，試驗物質於福馬林試驗中所呈現之作用可求出其相較於對照組之變化百分比。 ED_{50} 數值(ED_{50} 係有效劑量平均值)係藉由 Litchfield 及 Wilcoxon 之回歸分析法(Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113)所計算。於福馬林注射前試驗化合物施予之時間點於靜脈內注射為 5 分鐘，於口服給藥方式為 30 分鐘。

藥理試驗數據

於表 3 中列出前述諸藥理試驗模型之結果。

表 3

範例 號碼	螢光測量 % 療效 (I/EC50, Retigabine= 100%)	螢光 測量 EC50 [nM]	螢光 測量 IC50 [nM]	福馬林試驗 小鼠 IV 作 用 @劑量[毫 克/公斤]
1	172	95		
2	142	27		
3	164	31		87% @ 4.64
4	55			
5	129	469		
6	225	76		
7	125	424		
8	-68		322	
9	-45		192	
10	74	55		
11	109	588		
12	141	168		
13	46			
14	167	45		
18	43	457		
19	-43			
20	97	180		
21	152	83		

201038565

22	155	732		
23	165	157		
24	84	153		
25	170	71		
26	82	123		
27	112	208		
28	152	277		
29	108	312		
31	109	841		
33	106	141		
35	43			
36	38			
37	31			
38	35			
39	139	363		
40	52			
41	127	99		
44	80	153		
45	58			
46	50			
47	95	265		
48	93	174		
49	108	19		
50				
51	32	106		
52	59	208		

53	27,45			
55	84,85	3600		
56	98,1	348,5		
57	134	56,5		
58	167,4	47,5		
59	138,55	925		
60	101	1025		
61	128,55	27,5		
62	168,4	23,5		
63	119	546		
64	49	200		
65	148	480		
66	176	184		
67	114	18		
68	79	22		

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99104569

※ 申請日：99.2.12

※ I P C 分類：

C07D 409/12 (2006.01)
 C07D 213/02 (2006.01)
 A61K 31/44 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01)
 A61P 29/60 (2006.01)
 A61P 25/08 (2006.01)
 A61P 25/22 (2006.01)
 A61P 25/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為 KCNQ2/3 調節劑之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶

Substituierte 2-Mercapto-3-aminopyridine als KCNQ2/3

Modulatoren

二、中文發明摘要：

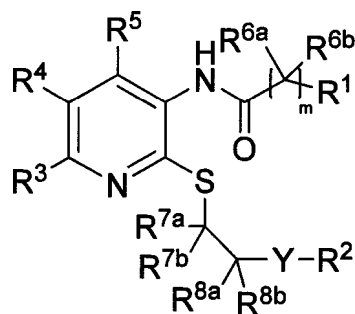
本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。

三、英文發明摘要：

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Mercapto-3-aminopyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

申請專利範圍

1. 一種具通式(I)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，



(1)

其中

R^1 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；當 R^1 代表雜環基時，則該雜環基與主要通式結構之鍵結係經由該雜環基上之一碳原子達成；

R^2 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

Y 係由 $-(CR^{9a}R^{9b})-$ 、磺醯基、氧硫基、硫原子、氧原子、羰基等構成之組群所選出；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；羥基；三氟甲氧基；巰基；三氟甲硫基；胺基；含 1 至 6 個碳原子之烷基(C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷羰基氧基(O-C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-Alkyl)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₆-Alkyl))；被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基

(N(C₁₋₆-Alkyl)₂)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基 (NH-C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)；被二含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基 (N(C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)₂) 或含 1 至 6 個碳原子之烷羰基 (C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；代表含 3 至 7 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其中 R^{7a} 可與 R^{8a} 形成一含 3 至 7 個碳原子之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

其中「烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基 (C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；鹽胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之鹽胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之鹽胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香基取代之鹽胺基；被二芳香基取代之鹽胺基；被一雜芳香基取代之鹽胺基；被二雜芳香基取代之鹽胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之鹽胺基 (C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Aryl))；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之鹽胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Heteroaryl))；被一雜芳香基及一芳香基取代之鹽胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基

(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基(O-C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

其中「雜環基被取代」及「環烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3

至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($C(=O)$ - C_{1-8} -Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($C(=O)O$ - C_{1-8} -Alkyl)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($C(=O)NH$ - C_{1-8} -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)(Aryl)$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)(Heteroaryl)$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O - C_{1-8} -Alkyl)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基(O -(C_{1-8} -Alkyl)-OH)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基(O -(C_{1-8} -Alkyl)- O - C_{1-8} -Alkyl)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基(O - $C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH - C_{1-8} -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($NH-C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)-C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C(=O)C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S - C_{1-8} -Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($S(=O)_2C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯

基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-Aryl}$)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基取代。

其中「芳香基被取代」及「雜芳香基被取代」係表示一或數個氮原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；甲基醯胺基(C(=O)NH-CH_3)；乙基醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_2\text{H}_5$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Aryl)}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Heteroaryl)}$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基

(O-C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羧基；雜芳香基羧基(O-C(=O)Heteroaryl)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

以自由之化合物或於生理上可被接受之酸或鹼之鹽類為形式。

- 根據申請專利範圍第 1 項被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R¹ 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)、乙醯基、丙醯基、羧基、甲酯基、乙酯基、醯胺基、被二甲基取代之醯胺基、被二乙基取代之醯胺基、被一甲基取代之醯胺基、被一乙基取代之醯胺基、被一甲基及一乙基取代醯胺基、羥基(OH)、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)、羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)、三氟甲氧

基、甲基羰氧基、乙基羰氧基、 NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基 $((\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3)$ 及羥基乙基 $((\text{CH}_2)_2\text{-OH})$ 等殘基構成之組群所選出，或 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基；被一甲基羰基取代之胺基、被一乙基羰基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、甲硫基、乙硫基、羥基磺醯基、甲氧基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之被取代胺基吡啶，其特徵為，殘基 R^1 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、乙醯基、羥基 (OH) 、甲氧基、甲氧基乙氧基 $(\text{O-}(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3)$ 、三氟甲氧基、甲基羰氧基、胺基、被一甲基羰基取代之胺基、被二甲基取代之胺基、嗎啉基、甲硫基、三氟甲硫基、苯甲基及苯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次。

4. 根據申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R^2 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$ 、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基 $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$ 、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 $(\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}))$ 、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 $(\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$ 、巰基、

含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₈-Alkyl))、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次。

5. 根據申請專利範圍第 1 項至第 4 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R² 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₈-Alkyl))、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₈-Alkyl))、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基

(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次。

6. 根據申請專利範圍第 1 項至第 5 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、羥基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl-OH)、甲氧基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl-O-CH₃)、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₄-Alkyl)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次。
7. 根據申請專利範圍第 1 項至第 6 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R^{7a} 與 R^{8a} 形成一含 6 個環元之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次。
8. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，m 代表 0 或 1。
9. 根據申請專利範圍第 1 項至第 8 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，Y 代表—(CR^{9a}R^{9b})—。
10. 根據申請專利範圍第 1 項至第 8 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，R³、R⁴ 及 R⁵ 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、

巰基、三氟甲硫基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二級-丁氧基、三級-丁氧基、甲氧基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O-Methyl}$)、羥基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、甲基羰氧基、乙基羰氧基、甲硫基、乙硫基、環丙基、環丁基、 NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{O-Methyl}$)及羥基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、乙醯基、丙醯基等殘基構成之組群所選出，或 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，

m 代表數字 0，且 R^1 代表芳香基或雜芳香基；

m 代表數字 1，且 R^1 代表噻吩基、苯基、含 3 至 8 個碳原子之烷基殘基，其等可各自為飽和或不飽和，未經取代或被取代一或數次；或代表單環或雙環之含 3 至 8 個碳原子之環烷基殘基，其等可各自為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或被取代一或數次；

m 代表數字 2，且 R^1 代表苯基、環烷基或烷基。

12. 根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項其中一項所述之胺基吡啶，其等係選自於該組群，其包含：

- 1 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺；
- 2 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 3 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 4 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

- 5 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,4-二氟-苯甲酰胺；
- 6 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3-环己基-丙酰胺；
- 7 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 8 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-(3, 5-二甲苯基)-丙酰胺；
- 9 2-(2-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 10 2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 11 2-(3-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 12 2-(2-羟基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 13 2-(4-羟基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 14 2-环戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 18 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-噻吩-2-甲酰胺；
- 19 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-环己基甲酰胺；
- 20 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 21 N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 22 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；

- 23 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 24 2-萘-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 25 4-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺；
- 26 3-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 27 3-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 28 3-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 29 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 31 (E)-3-(4-氟苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙烯醯胺；
- 33 N-[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 35 6-氯-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-吡啶-3-甲醯胺；
- 36 2-吡啶-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 37 2-(3-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 38 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫-吡喃-3-甲醯胺；
- 39 2-四氫-吡喃-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫

基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

40 2-四氫-吡喃-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

41 3-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

44 2-環己基-N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-乙醯胺；

45 N-[2-(2-苯氧基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

46 2-吡啶-3-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

47 3-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

48 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫吡喃-2-甲醯胺；

49 2-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

50 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

51 4-氟-2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

52 2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

53 2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

55 2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

56 N-[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-

- 基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 57 3-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 58 3-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 59 2-(苯並[b]噻吩-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 60 2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 61 N-[2-[2-[(4-(氟苯基)硫基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 62 2-(5-雙環[2.2.1]庚基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 63 N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 64 3,4-二氟-N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺；
- 65 3,4-二氟-N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 66 N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 67 2-環庚基-N-[2-[2-[(4-氟苯基)磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 68 2-環己基-2,2-二氟-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

或其等生理上可被接受之鹽類。

13. 一種藥品，其含至少一根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，
其形式為一種單獨之立體異構物或其混合物，其等之自由化合物

及/或其等於生理上可被接受之鹽類，及於必要時適用之加劑及/或輔助劑及/或於必要時其他之主成分。

14. 一種使用至少一根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，

其各自之形式為一單獨之立體異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，以製備一藥品用於治療疼痛、癲癇、尿失禁、焦慮狀態、成癮症、躁鬱症、雙階段障礙症、偏頭痛、認知之病症、與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

15. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其形式為一種單獨之鏡像異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，用於治療疼痛、癲癇、尿失禁、焦慮狀態、成癮症、躁鬱症、雙階段障礙症、偏頭痛、認知之病症、與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

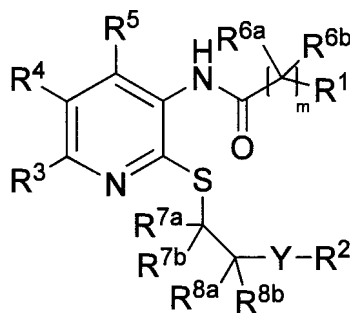
四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無圖式

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

發明專利說明書99.7.23 修正
補充

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99104569

※ 申請日：99-02-12

※ I P C 分類：

C07D 409/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 213/02 (2006.01)

作為 KCNQ2/3 調節劑之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶

A61K 31/44 (2006.01)

Substituierte 2-Mercapto-3-aminopyridine als KCNQ2/3

A61K 31/44 (2006.01)

Modulatoren

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。

A61P 25/00 (2006.01)

三、英文發明摘要：

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Mercapto-3-aminopyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。

【先前技術】

治療疼痛，尤其係治療因神經病變引起之疼痛，於醫學上具相當之重要性。世界各地普遍存在有效治療疼痛之需求。該種針對病人及針對標的之慢性及非慢性疼痛狀態治療方面之迫切需要，其中該處被理解為給予病人於疼痛上有效且滿意之治療，亦被大量記載於過去刊登於應用鎮痛藥或疼痛感覺基礎研究之領域方面之科學論文中。

慢性疼痛之病生理特徵為神經細胞本體之應激性過高。神經細胞本體之應激性主要受鉀離子通道之活性影響，因該等通道左右該細胞靜止時之膜電位，因而亦左右其應激之閾值。具分子亞型 KCNQ2/3 (Kv.7.2/7.3)之異聚合體鉀離子通道表現於中樞神經系統(海馬迴，腦杏仁核體)及周圍神經系統(背根神經節)不同區域之神經細胞中，並調控該等細胞之應激性。活化 KCNQ2/3 鉀離子通道造成細胞膜過度被極化，並因此進一步造成該等細胞本體電應激性之降低。背根神經節表現 KCNQ2/3 之神經細胞參與將疼痛感覺受體所接受之刺激從末梢神經傳遞至骨髓(Passmore et al., J Neurosci. 2003 ; 23(18) : 7227-36)。

故 KCNQ2/3 之促效劑，Retigabine，於臨床前期神經病理及發炎疼痛之模型中可被證明具止痛之效果(Blackburn-Munro and Jensen, Eur J Pharmacol. 2003 : 460(2-3) : 109-16 ; Dost et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004 ; 369(4) : 382-390)。

KCNQ2/3 鉀離子通道因而為一適合之著力點用於治療疼痛；尤其係治療由慢性疼痛，神經病變所引起之疼痛，發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等構成之組群所選出之疼痛(Nielsen et al., Eur J Pharmacol. 2004；487(1-3)：93-103)；尤其係治療神經病變所引起之疼痛及發炎所引起之疼痛。

此外，KCNQ2/3 鉀離子通道亦為一適合之標的用於治療一些其他之病症，例如偏頭痛(美國專利案 US2002/0128277)、認知之病症(Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003；7(6)：737-748)、焦慮狀態(Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1)：282-92)、癲癇(Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004, 14(4)：457-469；Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008；12(5)：565-81；Micell et al., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1)：65-74)、尿失禁(Streng et al., J Urol 2004；172：2054-2058)、成癮症(Hansen et al., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3)：77-88)、躁鬱症/雙階段障礙症(Dencker et al., Epilepsy Behav 2008, 12(1)：49-53)、與肌張力不全症相關之自主運動(Richter et al., Br. J Pharmacol 2006, 149(6)：747-53)。

由目前技術水準得知被取代之吡啶衍生物(世界專利案 WO 2006/092143)、被取代之雜芳香基化合物(世界專利案 WO 01/010380)及含氮雜芳香基衍生物(世界專利案 WO 2006/051311)等具對 KCNQ 受體之親和性。

此外，仍需要其他於性質上可比較或更佳，不僅於對 KCNQ2/3 具親和性方面(強度，療效)之化合物。

故改善代謝產物之安定性，其等於水性溶媒中之溶解度或該等化合物之滲透度可為有利者。該等因素對於口服生物可利用率可產生有利之結果，抑或能夠改變 PK/PD(藥動學/藥效學)之量變曲線圖，其例如能夠產生更有利之作用時效。

同時，與參與藥品主成分之吸收和排泄之輸送分子產生微弱或不產生交互作用亦可被評估為生物可利用率得改善及藥物交互作用稀少之證據。此外，與參與藥品主成分之分解和排泄之酵素產生之交互作用應該亦要儘可能地低微，因該等試驗之結果同樣亦顯示出可預期存在稀微或毫無藥物之交互作用。

此外，當該等化合物顯示出對於 KCNQ 族群之其他受體具高度之選擇性(專一性)，例如針對 KCNQ1、KCNQ3/5 或 KCNQ4 等時，可為有利者。高度之選擇性對於副作用之量變曲線圖可產生有利之結果。係故例如已知(亦)與 KCNQ1 結合之諸化合物會產生心臟副作用之高風險，因對 KCNQ1 高度之選擇性係可值得期待者。然而，針對其他受體具高選擇性亦為有利者。與人類 ERG 離子通道或與左旋型鈣離子通道(苯基烷基胺基結合位、苯並硫氮環庚三烯結合位、二氫吡啶結合位)具稀少之親和性係可有利者，因該等受體會造成心臟副作用之出現。總而言之，當關於與其他內生性蛋白質(即例如受體或酵素)結合之選擇性經過改善後可使副作用之量變曲線圖得改善，並因此改善其相容性。

本發明之目的因此係於提供新穎之化合物，其等比目前技術水準下之化合物更具優勢。該等化合物應該尤其適合作為藥品中，尤其於用於治療至少部分因 KCNQ2/3 鉀離子通道所促成之障礙症或病症之藥品中之藥理主成分物質。

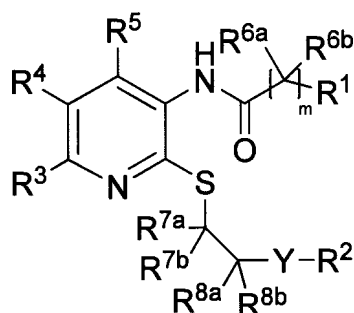
此目的為申請專利範圍之標的所達成。

意外被發現：具下文所示通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶適合被使用於治療疼痛。此外，更意外發現：具下文所示通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶對於 KCNQ2/3 鉀離子通道亦具極佳之親和性，因此適合被用以治療至少部分因 KCNQ2/3 鉀離子通道所促成之障礙症或病症。被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶於此

作用之方式為 KCNQ2/3 鉀離子通道之調節劑，亦即促效劑或拮抗劑。

【發明內容】

本發明之標的為具下圖所示通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶



(1)

其中

M 代表 0、1、2 或 3；

R¹ 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；當 R¹ 代表雜環基時，則該雜環基與主要通式結構之鍵結係經由該雜環基上之一碳原子達成；

R² 代表芳香基或雜芳香基，其等各自未經取代或經取代一或數次；

Y 係由-(CR^{9a}R^{9b})、磺醯基、氧硫基、硫原子、氧原子、羰基等構成之組群所選出；

R³、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；羥基；三氟甲氧基；巰基；三氟甲硫基；胺基；含 1 至 6 個碳原子之烷基 (C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷氧基 (O-C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳

原子之烷羰基氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)；含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}(\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})$)；被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)；被二含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)或含 1 至 6 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；代表含 3 至 7 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其中 R^{7a} 可與 R^{8a} 形成一含 3 至 7 個碳原子之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

其中「烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}-\text{Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}-\text{Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}-\text{Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；芳香羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{Aryl}$)；雜芳香羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{Heteroaryl}$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；芳香羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Aryl}$)；雜芳香羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Heteroaryl}$)；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}-\text{Alkyl})_2$)；被一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{Aryl}$)；被二芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2$)；被一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{Heteroaryl}$)；被二雜芳香基取代

之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基取代之醯胺基及一芳香基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})(\text{Aryl})$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$)；雜芳香基羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{Heteroaryl}$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Aryl}$)；被一雜芳香羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Heteroaryl}$)；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{Aryl}$)；雜芳香基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{Heteroaryl}$)；羥基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{Aryl}$)；雜芳香氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{Heteroaryl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Aryl}$)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之

磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基取代。

其中「雜環基被取代」及「環烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；橋氧基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基(C(=O)-Aryl)；雜芳香羰基(C(=O)Heteroaryl)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯(C(=O)O-Aryl)；雜芳香羧酸酯(C(=O)O-Heteroaryl)；醯胺基(CONH_2)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基(C(=O)NH-Aryl)；被二芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(Aryl)_2)；被一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-Heteroaryl}$)；被二雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Aryl)}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Heteroaryl)}$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(Heteroaryl)(Aryl)}$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基

(O-C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羧基(O-C(=O)Aryl)；雜芳香基羧基(O-C(=O)Heteroaryl)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香羰基取代之胺基(NH-C(=O)-Aryl)；被一雜芳香羰基取代之胺基(NH-C(=O)-Heteroaryl)；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基(S(=O)₂Aryl)；雜芳香基磺醯基(S(=O)₂Heteroaryl)；羧基磺醯基(S(=O)₂OH)；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Aryl)；雜芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Heteroaryl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-Aryl)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

其中「芳香基被取代」及「雜芳香基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基；

醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基($\text{C}(=\text{O})\text{-Aryl}$)；雜芳香羰基($\text{C}(=\text{O})\text{Heteroaryl}$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O-Aryl}$)；雜芳香羧酸酯($\text{C}(=\text{O})\text{O-Heteroaryl}$)；醯胺基；甲基醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH-CH}_3$)；乙基醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH-C}_2\text{H}_5$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH-Aryl}$)；被二芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Aryl})_2$)；被一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH-Heteroaryl}$)；被二雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heteroaryl})(\text{Aryl})$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($\text{O-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基($\text{O-C}(=\text{O})\text{Aryl}$)；雜芳香基羰氧基($\text{O-C}(=\text{O})\text{Heteroaryl}$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羰基取代之胺基

(NH-C(=O)-Aryl)；被一雜芳香羰基取代之胺基(NH-C(=O)-Heteroaryl)；巯基；含1至8個碳原子之烷基硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含1至8個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基(S(=O)₂Aryl)；雜芳香基磺醯基(S(=O)₂Heteroaryl)；羥基磺醯基(S(=O)₂OH)；含1至8個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Aryl)；雜芳香氧基磺醯基(S(=O)₂O-Heteroaryl)；被一含1至8個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-Aryl)；及被一含1至8個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

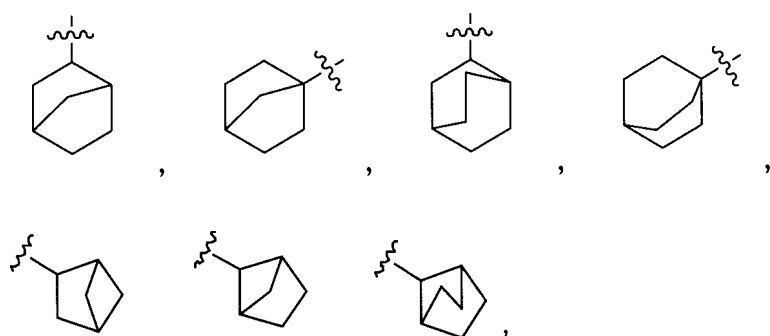
以自由之化合物或於生理上可被接受之酸或鹼之鹽類為形式。

本發明中，「烷基」或「含1至10個碳原子之烷基」、「含1至8個碳原子之烷基」、「含1至6個碳原子之烷基」、「含1至4個碳原子之烷基」、「含2至10個碳原子之烷基」、「含2至8個碳原子之烷基」及「含4至10個碳原子之烷基」該名詞意指非環狀，飽和或不飽和之脂肪烴碳氫化合物殘基，其等可為分叉或未分叉，及未經取代或經一或數次取代，且含1至10個，或1至8個，或1至6個，或1至4個，或2至10個，或2至8個，或4至10個碳原子，亦即含1至10個碳原子之烷基(C₁₋₁₀-Alkanylyle)、含2至10個碳原子之烯基(C₂₋₁₀-Alkenyle)及含2至10個碳原子之炔基(C₂₋₁₀-Alkinyle)或含1至8個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkanylyle)、含2至8個碳原子之烯基(C₂₋₈-Alkenyle)及含2至8個碳原子之炔基(C₂₋₈-Alkinyle)或含1至6個碳原子之烷基

(C₁₋₆-Alkanyle)、含 2 至 6 個碳原子之烯基(C₂₋₆- Alkenyle)及含 2 至 6 個碳原子之炔基(C₂₋₆-Alkinyle)或含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkanyle)、含 2 至 4 個碳原子之烯基(C₂₋₄-Alkenyle)及含 2 至 4 個碳原子之炔基(C₂₋₄-Alkinyle)或含 2 至 10 個碳原子之烷基(C₂₋₁₀-Alkanyle)、含 2 至 10 個碳原子之烯基(C₂₋₁₀-Alkenyle)及含 2 至 10 個碳原子之炔基(C₂₋₁₀-Alkinyle)或含 2 至 8 個碳原子之烷基(C₂₋₈-Alkanyle)、含 2 至 8 個碳原子之烯基(C₂₋₈-Alkenyle)及含 2 至 8 個碳原子之炔基(C₂₋₈-Alkinyle)或含 4 至 10 個碳原子之烷基(C₄₋₁₀-Alkanyle)、含 4 至 10 個碳原子之烯基(C₄₋₁₀-Alkenyle)及含 4 至 10 個碳原子之炔基(C₄₋₁₀-Alkinyle)。其中烯基至少含一碳-碳雙鍵，且炔基至少含一碳-碳三鍵。較偏好者為：該烷基係由包含甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、乙烯基、乙炔基、丙烯基[丙-1-烯基(-CH₂CH=CH₂)、丙-2-烯基(-CH=CH-CH₃)、異丙烯基(-CH(=CH₂)-CH₃)]、丙炔基[丙-1-炔基(-CH-C≡CH)、丙-2-炔基(-C≡C-CH₃)]、丁烯基、丁炔基、戊烯基、戊炔基、己烯基及己炔基、庚烯基、庚炔基、辛烯基、辛炔基、壬烯基、壬炔基、癸烯基及癸炔基等殘基之組群所選出。

本發明中，「環烷基」或「含 3 至 10 個碳原子之環烷基」及「含 3 至 7 個碳原子之環烷基」或就本發明之用途而言係指含 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個或含 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環狀脂肪烴碳氫化合物，其中該等碳氫化合物為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或經取代一或數次。該環烷基與每種主要通式之鍵結可經由該環烷基殘基上每一任意及可能之環元達成。且該環烷基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環烷基、芳香基或雜芳香

基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。該等環系統之範例為苯並二氫吡喃基、四氫萘基(及十氫萘基。該等環烷基殘基又可再被鍵結一或數次，如範例之金剛烷基、雙環 [2.2.1] 庚基 (Bicyclo[2.2.1]heptyl) 或 雙環 [2.2.2] 辛基 (Bicyclo[2.2.2]octyl)。較偏好者為：環烷基係由包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基、



環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基等殘基構成之組群所選出。

「雜環基」或「雜環烷基」該辭之概念係包含脂肪烴之飽和或不飽和(但非芳香烴)，含三至十個，亦即 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個環元之環烷基，其中至少一，必要時亦可二或三個碳原子被一雜原子或一雜原子團基，其等彼此各自無關地由氧、硫、氮等原子、亞胺基及被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之亞胺基 (N(C₁₋₈-Alkyl))，尤其係亞甲胺基等構成之組群所選出，取代，其中該等環元可為未經取代或經取代一或數次。該雜環基與主要通式之鍵結可經由該雜環基殘基上每一任意及可能之環元達成。且該雜環基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環或芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。較受偏好者為：雜環基殘基係由包含氮雜環丁基、氮丙啶基、氮雜環庚基、氮雜環辛基、二氮雜環庚基、二硫雜環戊基、二氮喹

啉基、二氫吡咯基、二氧環己基、二氧環戊基、二氫節基、二氫吡啶基、二氫呋喃基、二氫異喹啉基、二氫吲哚基、二氫異吲哚基、咪唑烷基、異噁唑烷基、嗎啉基、環氧乙烷基、環氧丙烷、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷基、吡喃基、四氫吡咯基、四氫吡喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、四氫吲哚基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基、四氫吡啶吲哚基、四氫萘基、四氫卟啉基、四氫異噁唑吡啶基、噻唑烷基及硫代嗎啉基等殘基構成之組群所選出。

本發明中，「芳香基」該名詞意指含達 14 個環元之芳香烴碳氫化合物，尤其係苯及萘類之化合物。每種芳香基殘基可未經取代或經取代一或數次之形式存在，其中該等芳香基取代基可相同或不同，且可出現於該芳香環每一任意且可能之位置上。該芳香環與主要通式之鍵結可經由該芳香基殘基上每一任意及可能之環元達成。且該芳香基殘基亦可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，縮合成一環系統。經縮合後之芳香基殘基之範例為苯並二氧環戊基及苯並二氧環己基。較偏好者為：芳香基係由含苯基、1-萘基及 2-萘基等構成之組群所選出，其等可各自為未經取代或經取代一或數次。苯係其中一較受偏好之芳香基，其為未經取代或經取代一或數次。

「雜芳香基」該名詞之概念表示一含 5 或 6 個環元之環狀芳香烴殘基，其含至少一，必要時亦可含 2、3、4 或 5 個雜原子，其中該等雜原子彼此各自無關地由硫、氮及氧等原子構成之組群所選出，且該雜芳香基殘基可為未經取代或經取代一或數次。當該雜芳香基上進行取代時，取代基可相同或不同，且可出現於該

雜芳香環每一任意且可能之位置上。而與主要通式之鍵結可經由該雜芳香基殘基上每一任意及可能之環元達成。該雜芳香基亦可為一雙環或含達 14 個環元之多環系統之其中部份，其中該環系統可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香烴或雜芳香烴之環系統，亦即係與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經取代一或數次，所形成。較偏好者為：該雜芳香基殘基係由含苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、苯並噻二唑基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並噁唑基、苯並噁二唑基、喹啉基、喹噁啉基、呋唑基、喹啉基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基、呋喃基(Furanyl)、咪唑基、咪唑並噻唑基、吡唑基、氮節基、吡啶基、異喹啉基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、茶啞基、噁唑基、噁二唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯並噻嗪基、吡嗪基、吡啶基 [2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基]、吡咯基、噻嗪基、噻啶基、吡嗪基、噁吟基、吩嗪基、噻吩基(Thiophenyl)、三唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基及三嗪基等殘基構成之組群所選出。

較偏好者為呋喃基、吡啶基及噻吩基。

本發明中，關於「烷基」之「被取代一或數次」該辭之概念意指一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C_{1-8} -Alkyl)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C_{2-8} -Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($C(=O)O-C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一

含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基(OCF_3)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2\text{-}$

NH-Aryl)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基 ($(S(=O)_2-NH-C_{1-8}-Heteroaryl)$) 等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，例如二、三或四次，其中經數次取代之殘基被理解為如係之殘基，其於不同之原子或於相同之原子上被取代數次，例如二、三或四次，例如於相同之碳原子上取代三次，範例如三氟甲基(CF_3)或 2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)或於不同之位置上，範例如 1-羥基-4,4-二氯-丁-2-烯基($CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$)。任一取代基於必要時又可被取代一或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基達成。

較受偏好之「烷基」取代基係由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基 ($C_{1-8}-Alkyl$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基 ($C_{2-8}-Heteroalkyl$)；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基 ($C_{3-10}-Cycloalkyl$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基 ($C_{3-10}-Cycloalkyl$) 或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基 ($C(=O)C_{1-8}-Alkyl$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯 ($C(=O)O-C_{1-8}-Alkyl$)；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基 ($C(=O)NH-C_{1-8}-Alkyl$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基 ($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 ($O-C_{1-8}-Alkyl$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基 ($O-(C_{1-8}-Alkyl)-OH$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基 ($O-(C_{1-8}-Alkyl)-O-C_{1-8}-Alkyl$)；苯甲氧基；苯氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基 ($O-C(=O)C_{1-8}-Alkyl$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之

胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；苯硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)等殘基構成之組群所選出。

本發明中，關於「雜環基被取代」或「環烷基被取代」之「被取代一或數次」該辭之概念意指一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；橋氧基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一

芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Aryl})$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})(\text{Heteroaryl})$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羧氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羧氧基；雜芳香基羧氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羧基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羧基取代之胺基；被一雜芳香羧基取代之胺基；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基($\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，例如二、三或四次，其中經數次取代之殘基被理解為如係之殘基，其於不同之原子或於相同之原子上被取代數次，例如二、三或四次，例如於相

同之碳原子上取代二次，範例如 1,1-二氟環己基或於不同之位置上，範例如 1,2-二氟環己基。任一取代基於必要時又可被取代一或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基所完成。

較受偏好之「雜環基」及「環烷基」之取代基係由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；羥基；橋氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；苯氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($\text{O-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷

硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；苯硫基；雜芳香基硫基(S-Heteroaryl)；含1至8個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；羥基磺醯基(S(=O)₂OH)；含1至8個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；被一含1至8個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)等殘基構成之組群所選出。

本發明中，關於「芳香基」或「雜芳香基」之「被取代一或數次」該辭意指該環系統之一或於必要時於不同之原子上之一或數個氫原子彼此各自無關地被由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含1至8個碳原子之烷基；或含2至8個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含3至10個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含1至8個碳原子之烷基或含2至8個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含3至10個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含1至8個碳原子之烷羰基(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含1至8個碳原子之烷基羧酸酯(C(=O)O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；甲基醯胺基；乙基醯胺基；被二含1至8個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含1至8個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Aryl))；被一含1至8個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Heteroaryl))；被雜一芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含1至8個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基；(含1至8個碳原子之烷基)(羥基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；(含1至8個碳原子之烷基)(含1至8個碳原子之烷氧基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲氧基；芳

香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基 ($\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 ($\text{NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 ($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基 ($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基 ($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基 ($\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基 ($\text{S}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH-Aryl}$)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{-NH}-\text{C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$) 等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，例如二、三或四次，其中任一取代基於必要時又可被取代一或數次。該種數次之取代可由相同或由不同之取代基達成。

較受偏好之「芳香基」及「雜芳香基」之取代基係由氟、氯、溴、碘等原子；硝基；2,2,2-三氟乙基 (CH_2CF_3)；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基 ($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基 ($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；苯基；萘基；吡啶基；噻吩基；呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基 ($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結

之苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($C(=O)O-C_{1-8}$ -Alkyl)；醯胺基；甲基醯胺基；乙基醯胺基；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}$ -Alkyl)₂)；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}$ -Alkyl)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($O-(C_{1-8}$ -Alkyl)-OH)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($O-(C_{1-8}$ -Alkyl)- $O-C_{1-8}$ -Alkyl)；苯甲氧基；苯氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基($O-C(=O)-C_{1-8}$ -Alkyl)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($NH-C_{1-8}$ -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-8}$ -Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($NH-C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C_{1-8}$ -Alkyl)- $C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)₂)；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-8}$ -Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；苯硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($S(=O)_2C_{1-8}$ -Alkyl)；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($S(=O)_2O-C_{1-8}$ -Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($S(=O)_2-NH-C_{1-8}$ -Alkyl)等殘基構成之組群所選出。

根據本發明之諸化合物係由取代基，例如由 R^1 、 R^2 及 R^3 (第一代取代基)所定義，其等本身於必要時被取代(第二代取代基)。該等取代基之取代基本身可依據定義再度被取代(第三代取代基)。例如若 R^1 代表芳香基(第一代取代基)時，則芳香基本身可被取代，例如被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代(第二代取代基)。故由

此產生含 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(Aryl-C₁₋₈-Alkyl)官能基。含 1 至 8 個碳原子之烷基本身之後可再度被取代，例如被氯原子(第三代取代基)取代。由此共產生氯-含 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(Aryl-C₁₋₈-Alkyl-Cl)官能基。

一較受偏好之實施例中，第三代之取代基無法再度被取代，亦即其後無第四代取代基。

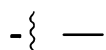
另一較受偏好之實施例中，第二代之取代基無法再度被取代，亦即其後已無第三代取代基。易言之，於此實施例中例如通式(1)，官能基 R¹ 至 R⁵ 可各自於必要時被取代，而該等個別之取代基本身則無法再度被取代。

某些情形中，根據本發明之化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶一芳香基殘基或雜芳香基殘基，其等各自為未經取代或經取代一或數次，或該等取代基和與該等取代基鍵結之環元碳原子或雜原子形成一環結構，例如一芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經取代一或數次。此等芳香基殘基或雜芳香基殘基以及該等由該方式形成芳香烴環系統於必要時可與含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，亦即係與一含 3 至 10 個碳原子之環烷基，例如環戊基或與一雜環基，例如嗎啉基，縮合成一環系統，其中由該縮合而成之 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基本身各自可為未經取代或經取代一或數次。

某些情形中，根據本發明之化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶一含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為未經取代或經取代一或數次或該等取代基和與該等取代基鍵結之環元碳原子或雜原子形成一環結構，例如一含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為未經取代或經取代一或數

次。此等含 3 至 10 個碳原子之環烷基殘基或雜環基殘基以及該等生成之芳香烴環系統於必要時可與芳香基或雜芳香基，亦即係與一芳香基，例如苯基或與一雜芳香基，例如吡啶基，縮合成一環系統，其中由係縮合而成之芳香基殘基或雜芳香基殘基本身各自可為未經取代或經取代一或數次。

本發明中，使用於通式中之符號



係表示一相應之殘基被連結至個別主要之通式上。

本發明中，「由生理學上可接受之酸所生成之鹽類」該術語之概念被理解為每種活性主成份與生理學上，尤其係被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之無機酸或有機酸所形成之鹽類。尤其受偏好者為氫氯酸鹽。於生理上可被接受之酸類其範例為氫氯酸(鹽酸)、氫溴酸)、硫酸、甲烷磺酸、甲酸、醋酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩氨酸、葡萄糖二酸、單甲基癸二酸、5-氧-脯氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-,3-或 4-胺基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙醯甘氨酸、馬尿酸、磷酸及/或天冬氨酸。其中又以檸檬酸及氫氯酸特別受偏好。

生理上可被接受含陽離子或鹼之鹽類為每種化合物，其以陰離子之形式與至少一，主要為無機，於生理學上，尤其係被使用於人類及/或哺乳動物上可被接受之陽離子所形成之鹽類。其中較受偏好者為鹼金族及鹼土族金屬之鹽類，但亦包含銨鹽，尤其係(單)或(二)鈉鹽、(單)或(二)鉀、鎂或鈣等鹽類。

根據本發明諸化合物一較受偏好之實施例中，m 代表 0 或 1，尤其較偏好代表 1。

根據本發明諸化合物一同樣受偏好之實施例中，殘基 R^1 代

表含 1 至 6 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、羧基、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中前述烷基殘基又各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)、三氟甲基、氰基、醛基、羧基、巰基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、羥基、橋氧基、三氟甲氧基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基(C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯(C(=O)O-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個

碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；其中前述烷基殘基及雜烷基殘基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、三氟甲基、氰基、醛基、羧基、巰基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、羥基、三氟甲氧基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基($\text{O-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原

子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)及雜環基、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；其中前述烷基殘基及雜烷基殘基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)及雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、橋氧基及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

另一較受偏好之實施例中，殘基 R^1 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、三氟甲基、氰基、醛基、羧基、巰基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、羥基、三氟甲氧基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)}\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯(C(=O)

O-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基(O-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)及雜環基、苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中前述烷基殘基及雜烷基殘基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)及雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、橋氧基及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；且其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基等殘基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

較偏好者為殘基 R¹ 代表苯基、萘基、雙苯基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、噻二唑基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基，其等其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、

硝基、三氟甲基氟基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、羧基、巯基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、三氟甲氧基、羥基、胺基、醯胺基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中烷基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由含甲氧基及羥基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷羰基氧基($\text{O-C(=O)-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N(C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)，其中烷基可各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代；環戊基、環己基、金剛烷基、吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基、哌嗪基或嗎啉基，其等各自為未經取代；苯甲基、苯基或吡啶基，其中苯甲基、苯基或吡啶基各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氟基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲基、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次；

尤其偏好者為殘基 R^1 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取

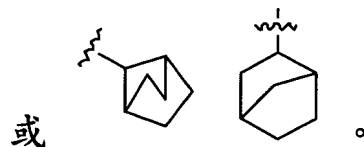
代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、乙醯基、丙醯基、羧基、甲酯基、乙酯基、醯胺基、被二甲基取代之醯胺基、被二乙基取代之醯胺基、被一甲基取代之醯胺基、被一乙基取代之醯胺基、被一甲基及一乙基取代醯胺基、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$)、羥基乙氧基、三氟甲氧基、甲基羰氧基、乙基羰氧基； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$)及羥基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)等殘基構成之組群所選出，或 R^a 及 R^b 和與 R^a 及 R^b 鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基、被一甲基羰基取代之胺基、被一乙基羰基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、甲硫基、乙硫基、羥基磺醯基、甲氧基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一、二或三次；

尤其特別偏好者為殘基 R^1 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、乙醯基、羥基、甲氧基、甲氧基乙氧基、羥基乙氧基、三氟甲氧基、甲基羰氧基、胺基、被一甲基羰基取代之胺基、被二甲基取代之胺基、嗎啉基、甲硫基、三氟甲硫基、分別未經取代之苯甲基及苯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次；

於另一較受偏好之實施例中， m 代表數字 1，其中 R^1 具依據前述諸實施例其中之一義涵，而較偏好為噻吩基殘基、苯基殘基、一含 3 至 8

個碳原子之烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次，或為一單環或雙環之含 3 至 8 個碳原子之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或經取代一或數次。

該等環烷基殘基其中較偏好者為環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、二氫吡喃基、四氫呋喃基，



另一較受偏好之實施例中， m 代表數字 2，其中 R^1 具依據前述諸實施例其中之一義涵，而較偏好代表苯基殘基、環烷基殘基或烷基殘基。

另一較受偏好之實施例中， m 代表數字 0，其中 R^1 代表芳香基殘基或雜芳香基殘基。

一較受偏好之實施例中， R^{6a} 及 R^{6b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基($O-(CH_2)_2-O-CH_3$)或羥基乙氧基($O-(CH_2)_2-OH$)；

另一較受偏好之實施例中，殘基 R^2 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($O-C_{1-8}-Alkyl$)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($C_{1-8}-Alkyl$)、羧基($C(=O)-OH$)、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($NH(C_{1-8}-Alkyl)$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($S-C_{1-8}-Alkyl$)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、

氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$)、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2$)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基($\text{S-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)、三氟甲硫基、羥基磺醯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

另一較受偏好之實施例中， R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基、橋氧基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、三氟甲氧基、胺基、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

較偏好者為 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含 1 至 4 個碳原子之烷基($\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$)、羥基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-4}\text{-Alkyl-OH}$)、甲氧基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基

(O-C₁₋₄-Alkyl-O-CH₃)、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基 (NH-C₁₋₄-Alkyl)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基 (N(C₁₋₄-Alkyl)₂)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)，其為飽和或不飽和，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、羥基、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基 (O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；

尤其偏好者為 R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基 (CH₂CF₃)、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基 (O-(CH₂)₂-O-CH₃)、羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)、三氟甲氧基、胺基、被一甲基取代之胺基、被二甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二乙基取代之胺基或被一甲基及一乙基取代胺基；

尤其特別偏好者為 R^{7a}、R^{7b}、R^{8a} 及 R^{8b} 等殘基彼此各自無關地代表氫原子或甲基。

當 R^{7a} 與 R^{8a} 形成一環烷基殘基時，則該殘基較偏好含 3 至 6 個環元，尤其偏好含 6 個環元，且可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次。

另一較受偏好之實施例中，Y 代表-(CR^{9a}R^{9b})-，其中 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此無關地代表氫原子或鹵素原子，尤其偏好者為 R^{9a} = R^{9b} = 氫原子或鹵素原子，十分偏好者為 R^{9a} = R^{9b} = 氟原子或氫原子。

另一較受偏好之實施例中，R³、R⁴ 及 R⁵ 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、巯基、三氟甲硫基、胺基、含 1 至 6 個碳原子之烷基(C₁₋₆-Alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-Alkyl)、含 1 至 6 個碳原子之烷羰

氧基($\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、含 1 至 6 個碳原子之烷硫基($\text{S}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基($\text{N}(\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)、被一含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)、被二含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基($\text{N}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl})_2$)或含 1 至 6 個碳原子之烷羰基($\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{Alkyl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次；含 3 至 7 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-7}-\text{Cycloalkyl}$)，其為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、羥基、橋氧基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基($\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{Alkyl}$)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次； NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一飽和或不飽和，未經取代或被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代一或數次之雜環基。

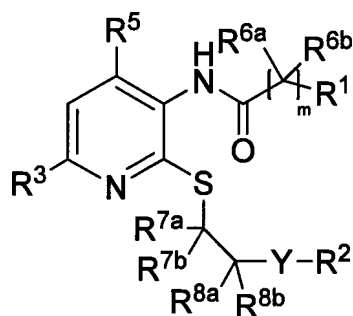
較偏好者為 R^3 、 R^4 及 R^5 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二級-丁氧基、三級-丁氧基、甲氧基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{Methyl}$)、羥基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、甲基羰氧基、乙基羰氧基、甲硫基、乙硫基、環丙基、環丁基、 NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{Methyl}$)及羥基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、乙醯基、丙醯基等殘基構成之組群所選出或 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基。

尤其偏好者為 R^3 、 R^4 及 R^5 等殘基彼此各自無關地代表氫、

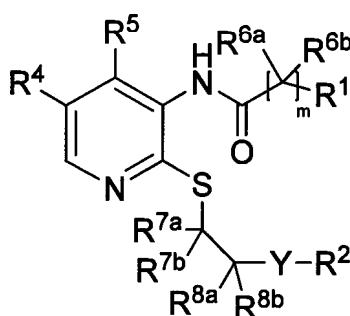
氟、氯、溴、碘等原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、氰基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、三氟甲硫基。

尤其特別偏好者為 R^3 、 R^4 及 R^5 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯等原子；甲基；乙基；三氟甲基；尤其代表氫原子。

根據本發明具通式(1)之諸化合物其他較受偏好之實施例具下列圖示之通式(2a)或(2b)之其中之一：



(2a)



(2b)

尤其較受偏好為選自該組群之諸化合物，其包含：

- 1 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺；
- 2 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 3 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 4 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 5 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,4-二氟-苯甲醯胺；
- 6 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3-環己基-丙醯胺；
- 7 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 8 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-(3, 5-二甲苯基)-丙醯胺；
- 9 2-(2-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

- 10 2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 11 2-(3-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 12 2-(2-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 13 2-(4-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 14 2-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 18 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-噻吩-2-甲酰胺；
- 19 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-環己基甲酰胺；
- 20 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 21 N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 22 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 23 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 24 2-萘-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 25 4-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁酰胺；
- 26 3-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶

-3-基]-丙醯胺；

27 3-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

28 3-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

29 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

31 (E)-3-(4-氟苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙烯醯胺；

33 N-[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

35 6-氯-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-吡啶-3-甲醯胺；

36 2-吡啶-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

37 2-(3-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

38 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫吡喃-3-甲醯胺；

39 2-四氫吡喃-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

40 2-四氫吡喃-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

41 3-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

44 2-環己基-N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-乙醯胺；

45 N-[2-(2-苯氧基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

- 46 2-吡啶-3-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 47 3-羧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺；
- 48 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氢吡喃-2-甲酰胺；
- 49 2-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 50 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺；
- 51 4-氟-2-羧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺；
- 52 2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 53 2-羧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺；
- 55 2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 56 N-[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 57 3-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺；
- 58 3-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺；
- 59 2-(苯並[b]噻吩-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；

- 60 2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 61 N-[2-[2-[(4-(氟苯基)硫基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 62 2-(5-雙環[2.2.1]庚基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 63 N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 64 3,4-二氟-N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺；
- 65 3,4-二氟-N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 66 N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 67 2-環庚基-N-[2-[2-[(4-氟苯基)磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 68 2-環己基-2,2-二氟-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

或其等生理上可被接受之鹽類。

根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶及其等個別相應之酸、鹼、鹽類及水合物等皆適合作為藥品中之主成分。

本發明之另一標的因此為一藥品，其含至少一根據本發明具通式(1)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，其中由 R^1 至 R^5 等殘基皆具上文所述之義涵，及於必要時尚含一或數種製藥上可被接受之輔助劑。

根據本發明之藥品，除含至少一種根據本發明之化合物以外，尚可選擇性地含適用之加劑及/或輔助性物質，亦即係載體物質、填充劑、溶劑、稀釋劑、色素、及/或黏合劑，且能以液體藥品劑型給藥，其等之形式有注射液、滴劑或汁液，或以半固體藥品劑型給藥，其等之形式有顆粒、錠劑、藥丸、貼布、膠囊、藥膠布/噴塗藥膠布或氣膠。輔助性物質之選擇及其等被使用之用量

須視該藥品給藥之方式係否為口服、經口、非經腸道、靜脈內、腹腔內、皮內、肌肉內、鼻腔用、口腔用、直腸用或局部外用，例如用於皮膚、黏膜或眼睛而定。錠劑、糖衣錠、膠囊、顆粒、滴劑、汁液及糖漿等劑型之處方皆適用於口服給藥，且溶液、懸浮液、易再調製之乾燥處方及噴劑則皆適用於非經腸道、外用及吸入等方式之給藥。於貯積劑型、溶解劑型或可選擇性加入促進穿透皮膚藥劑之藥膠布劑型中之根據本發明之諸化合物皆為經皮給藥適用之處方。可用於口服或經皮方式之處方劑型可延緩之方式釋出根據本發明之諸化合物。根據本發明之諸化合物亦可被使用於非經腸道長期之貯積劑型，例如植體或植入之幫浦。原則上尚有其他為習知技藝人士所知之主成分亦可被加入根據本發明之藥品中。

該等根據本發明之藥品適合用於影響 KCNQ2/3 通道，並產生促效或拮抗之作用，尤其係促效之作用。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療一或數種由疼痛，尤其係由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；及/或尿失禁。

根據本發明之藥品較偏好適用於治療疼痛，尤其特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

根據本發明之藥品又適用於治療癲癇症。

本發明之另一標的為使用至少一根據本發明之被取代之 2-

巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

較偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療疼痛，尤其係由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；及肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

尤其偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一藥品用於治療疼痛，尤其特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

又更偏好者為使用至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑於製造一用於治療癲癇症之藥品。

本發明之另一標的為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療至少部份因 KCNQ2/3 通道所造成之障礙症或病症。

本發明之另一標的為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療疼痛，尤其係由急性疼痛、慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、肌肉疼痛及發炎所引起之疼痛等構成之組群所選出之疼痛；癲癇；尿失禁；焦慮狀態；成癮症；躁鬱症；雙階段障礙症；偏頭痛；認知之病症；與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

尤其偏好者為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶及於必要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療疼痛，尤其特別偏好適用於治療慢性疼痛、神經病變所引起之疼痛、發炎所引起之疼痛及肌肉疼痛等。

尤其偏好者亦為至少一根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶及於必要時使用一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於治療癲癇症。

抗疼痛之效果例如可顯現於 Bennett 之模型或 Chung 之模型中 (Bennett, G.J. and Xie, Y.K., 產生如於人類觀察到之痛覺障礙症之大鼠之單一神經病變, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. 及 Chung, J.M., 將大鼠部份之脊髓神經結紮後產生之末梢神經病變之實驗模型, Pain 1992, 50(3), 355-363)。抗癲癇症之效果例如可於 DAB/2 小鼠模型中被證明 (De Sarro et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336)。

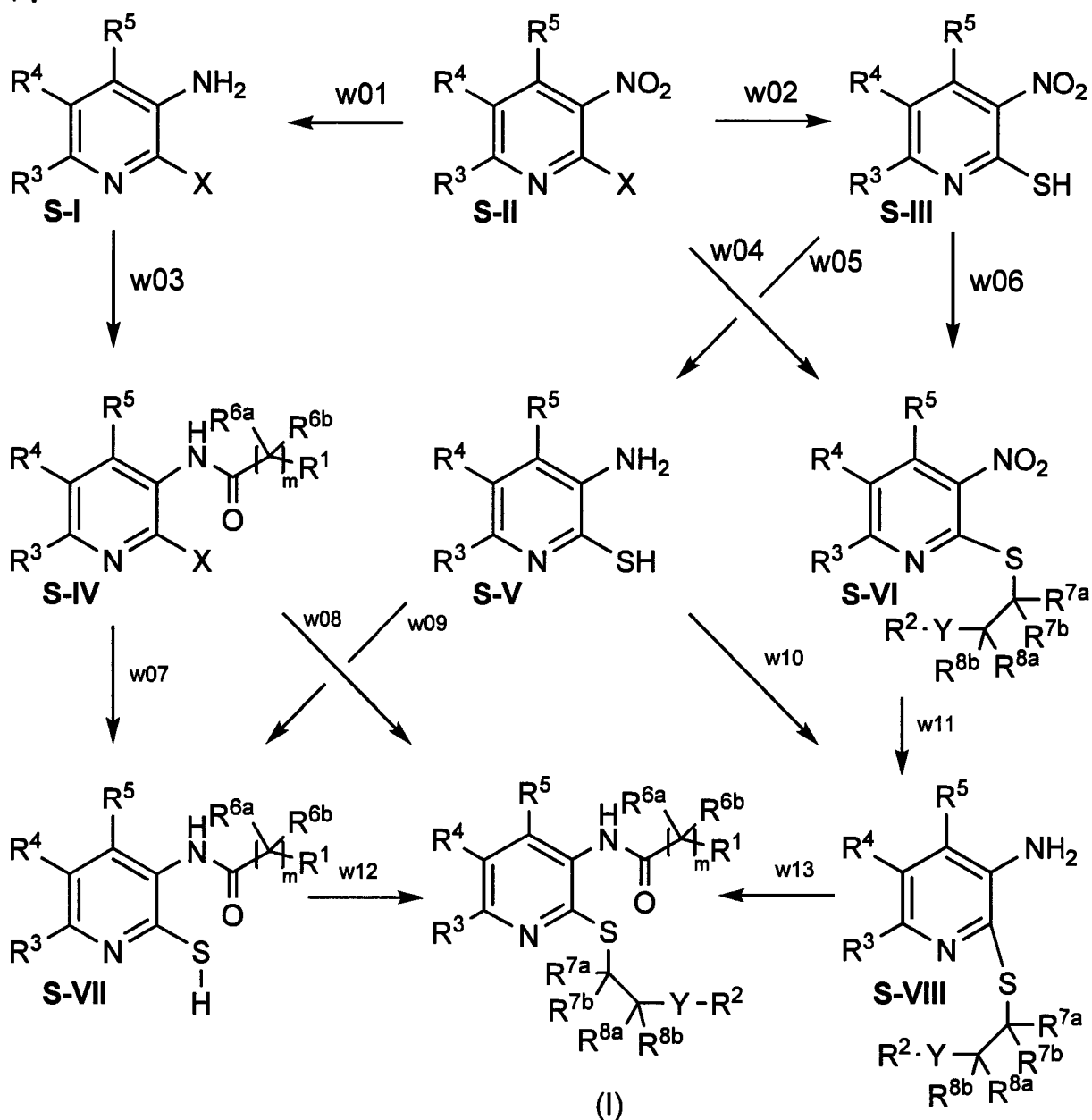
較偏好者為根據本發明之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶具之 EC_{50} 值最多不超過 $10\mu M$ 或不超過為 $6\mu M$ ，更偏好最多不超過 $5\mu M$ 或不超過為 $4\mu M$ ，又更偏好最多不超過 $3\mu M$ 或不超過為 $2\mu M$ ，最偏好最多不超過 $1\mu M$ 或不超過為 $0.7\mu M$ 及尤其最多不超過 $0.6\mu M$ 或不超過為 $0.4\mu M$ 。測定 EC_{50} 值之方法皆為習知技藝人士所熟知。 EC_{50} 值較偏好者以螢光測量法測量之，尤其偏好以「藥理學實驗」中所述之方法測量之。

本發明之另一標的為製備根據本發明被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶之方法。

下文所及之反應中所使用之化學藥品及反應物皆由購買所得或可個別依據常見且為習知技藝人士所熟悉之方法製備之。

通則性之反應流程圖

圖 1：



w01、w05 及 w11 之步驟中，化合物 S-II 及 S-VI 之硝基可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如使用溶於酸性溶液中之金屬或利用催化性之水合反應被轉變成為相應之胺化合物 S-I、S-V 及 S-VIII。

w02 及 w07 之步驟中，2-鹵素-吡啶 S-II 及 S-IV，其中 X 代表鹵素，較偏好代表氟或氯原子，可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如使用 3-巰基丙酸甲酯，先被轉變成相應之硫醚化合

物，其緊接著，於使用一種酸或一種鹼之下，可被分解成硫醇化合物 S-III 及 S-VII。

w03、w09 及 w13 之步驟中，胺化合物 S-I、S-V 及 S-VIII 被轉變成相應之醯胺化合物 S-IV、S-VII 及 I。該反應例如可個別經由依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如於必要時使用一種鹼之下與一酸醯氯， $R^1-C(=O)-Cl$ ，反應，或經由使用一適當之接合劑，例如 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯或羰基二咪唑之下，及於必要時加入一種鹼之下與一種酸 $R^1-C(=O)-OH$ 反應，而完成。

w04 及 w08 之步驟中，由 2-鹵素-吡啶 S-II 及 S-IV 為起始化合物之硫醚化合物 I 及 S-VI，其中 X 代表鹵素，較偏好代表氟或氯原子，可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如經由與相應之硫醇化合物 R^2-SH 反應，於使用一種鹼下，被轉變成一 *ipso*-取代。

w06、w10 及 w12 之步驟中，硫醇化合物 S-III、S-V 及 S-VII 可依據習知技藝人士所熟悉之方法，例如經由於必要時使用一種鹼之下與一種烷基鹵化物， R^2-Hal ，反應而被轉變成相應之硫醚化合物 S-VI、S-VIII 及 I。

習知技藝人士所熟悉進行反應步驟 w01 至 w13 之方法可取自於有機化學之標準工具書，例如 J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A and B, Springer, 5th edition, 2007); 作者群，有機化學方法概要，Wiley & Sons。此外，尚有目前資料庫之其他方法及文獻參考，例如荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 之 Reaxys[®] 資料庫，或美國華盛頓美國化學學會之 SciFinder[®] 資料庫。

【實施方式】

合成反應說明

縮寫

AcOH	乙酸(醋酸)
aq.	水溶液
d	天
BOP	1-苯並三唑基氧基-三-(二甲胺基)磷六氟磷酸酯 (1-Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphat)
Brine	飽和之氯化鈉溶液
DCC	N,N'-二環己基碳二亞胺(N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide)
DCM	二氯甲烷(Dichloromethane)
DIPEA	N,N'-二異丙基乙胺(N,N'-Diisopropylethylamine)
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺(N,N'-Dimethylformamide)
DMAP	4-二甲胺基-吡啶(4-Dimethylamino-pyridine)
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺 (N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide)
EE	乙酸乙酯(Ethylacetate)
Ether	乙醚(Diethylether)
EtOH	乙醇(Ethanol)
ges.	飽和
h	小時
HATU	O-(7-氮雜-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (O-(7-Aza-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat)
HBTU	O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat)
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯並三唑(1-Hydroxy-7-aza-benzotriazole)

Lsg.	溶液
LG	離去基
m/z	質量與電荷比
MeCN	乙腈(Acetonitril)
MeOH	甲醇(Methanol)
min	分鐘
MS	質量光譜測量
N/A	無法取得
NEt ₃	三乙胺(Triethylamin)
RG	KCNQ2/3 之促效劑，Retigabine
RT	室溫 23 ± 7°C
SC	矽膠管柱色層分析法
THF	四氫呋喃(Tetrahydrofuran)
vv	體積比

所有未清楚說明之起始化合物係經由購買取得(供應商可例如於美國，San Ramon 之 MDL 公司之 Symyx[®]之可取得化學藥品之資料庫中查詢，或其等之合成已確切地敘述於專業之文獻中(實驗方法例如可於荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 公司之 Reaxys[®]資料庫中查詢)，或其等可依據習知技藝人士所熟悉之方法被加以合成。

被使用作為管柱色層分析法(SC)之固定相為矽膠 60 (0.040-0.063 毫米)。

所有中間產物及範例化合物係利用 ¹H-NMR 光譜測量法進行分析鑑定。此外尚針對所有範例化合物及特別選定之中間產物進行質量光譜測量試驗(MS，數據 m/z 代表[M+H]⁺)。

中間產物之合成

中間產物 VPF-001 之合成：[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2-[[3-(Tri-fluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)

a) 3-硝基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶(3-Nitro-2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin)之合成

室溫下，將 4.15 公克(30.0 毫莫耳)之碳酸鉀及 2.59 公克(9.5 毫莫耳)之(1-(3-氯乙基磺醯基)-3-(三氟甲基)苯((1-(3-Chlorethylsulfonyl)-3-(trifluormethyl)benzol)加至一由 1.56 公克(10.0 毫莫耳)之 3-硝基-2-巰基-吡啶(3-Nitro-2-mercapto-pyridin)溶於丙酮(50 毫升)所組成之溶液中，接著於 60°C 下加熱 16 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於水及乙酸乙酯中。將二相分離；有機相部份以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，接著以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。所得之粗產物以己烷洗滌數次，結果得 2.35 公克(6.0 毫莫耳，63%)之 3-硝基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶。

b) [2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]胺([2-[2-[[3-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)之合成

室溫下，將 1.31 公克(20 毫莫耳)之鋅加至一由 1.96 公克(5.0 毫莫耳)之 3-硝基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基-硫基]-吡啶(3-Nitro-2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin)溶於乙醇(45 毫升)所組成之溶液中，並冷卻至 0°C。此溫度下，將 200 毫升(0.2M，40 毫莫耳)之氯化銨水溶液加至前述溶液中，接著於 90°C 下加熱 30 分鐘。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於水中，

再將其以碳酸氫鈉中和之。將混合液接著以乙酸乙酯萃取，有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 4：1)純化之後，結果得 1.38 公克(3.8 毫莫耳，76%)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]胺。

中間產物 VPF-002 之合成：[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺
([2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)

a) 2-[2-(苯 磺 醯 基)- 乙 基 硫 基]-3- 硝 基 - 吡 啶
(2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-3-nitro-pyridin)之合成

將 1.8 公克(16.0 毫莫耳)之三級-丁酸鉀(Kalium-tert.-butylat)加至一由 3.0 公克 (14.8 毫莫耳) 之 2-(苯 磺 醯 基) 乙 硫 醇 (2-(Phenylsulfonyl)ethanthiol)溶於二甲基甲醯胺(35 毫升)所組成之溶液中，並於室溫下攪拌 30 分鐘。接著將 2.5 公克(15.8 毫莫耳)之 2-氯-3-硝基-吡啶(2-Chlor-3-nitro-pyridin)加至前述溶液中，並於室溫下繼續攪拌該混合物 1 小時。之後將混合物以飽和之氯化鈉水溶液與乙酸乙酯之混合液(1：1 vv)稀釋，之後室溫下繼續攪拌 30 分鐘。接著將有機相分離收集，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6：1)純化之後，結果得 2.2 公克(6.8 毫莫耳，46%)之 2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-3-硝基-吡啶。

b) 2-[2-(苯 磺 醯 基)- 乙 基 硫 基]- 吡 啶 -3- 基]- 胺
(2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)之合成

將 5.5 毫升之濃氫氯酸水溶液及 1.1 公克(19.7 毫莫耳)之鐵屑加至一由 2.2 公克(6.8 毫莫耳)之 2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-3-硝基-吡啶 (2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-3-nitro-pyridin)溶於甲醇(34 毫升)

所組成之溶液中，之後於 60°C 下加熱 45 分鐘。接著將混合溶液以甲醇稀釋，並以矽藻土將其過濾，之後將濾液於真空下加以濃縮。將濃縮後之殘留物溶解於水中，並以乙酸乙酯萃取。接著將有機相以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:1)純化之後，結果得 1.5 公克(5.1 毫莫耳，75%)之 2-[2-(苯磺基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺。

中間產物 VPF-006 之合成：[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺
([2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-amin)

a) 3- 硝 基 -2-(2- 苯 基 硫 基 - 乙 基 硫 基)- 吡 啶
 (3-Nitro-2-(2-phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin)之合成

將 3.44 公克 (20.0 毫莫耳) 之 (2- 氯 乙 基)(苯 基) 硫
 (2-Chlorethyl)(phenyl)sulfan) 及 5.53 公克 (40.0 毫莫耳) 之 碳酸鉀
 (Kaliumcarbonat) 加至一由 1.56 公克 (10.0 毫莫耳) 之 2-巰基-3-硝基-吡啶
 (2-Mercapto-3-nitro-pyridin) 溶於二甲基甲醯胺 (30 毫升) 所組成之溶液中，接著於 60°C 下加熱 4 小時。接著以乙酸乙酯稀釋該混合溶液，並以飽和之氯化鈉水溶液洗滌。將有機相分離收集，並以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 9:1)純化之後，結果得 1.93 公克(6.6 毫莫耳，66%)之 3-硝基-2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶。

b) [2-(2- 苯 基 硫 基 - 乙 基 硫 基)- 吡 啶 -3- 基]- 胺
 ([2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-amin)之合成

由 1.46 公克 (5.0 毫莫耳) 之 3-硝基-2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶
 (3-Nitro-2-(2-phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin) 開始，並依據中間產物 VPF-001 步驟 b) 中所述之方法進行反應，結果得 878 毫克(3.4 毫莫耳)

耳，67%)之[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺。

其他中間產物之合成

其他之中間產物係依據前述方法進行合成。表 1 中列舉出化合物及其所依據之合成方法。習知技藝人士知曉各種方法中所使用之起始物質及試劑。

表 1：

中間產物	化學名稱	依據中間產物之 合成方法	產率 [%]
VPF-007	[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	38 (二階段)
VPF-008	[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	34 (二階段)
VPF-009	[2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	46 (二階段)
VPF-010	[2-(2-苯氧基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	47 (二階段)
VPF-011	[2-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	44 (二階段)
VPF-012	[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-001	44 (二階段)
VPF-013	[2-[2-[(4-氟苯基)硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-001	20 (二階段)

VPF-014	[2-[2-(4-氟苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	56 (二階段)
VPF-015	[2-[3-(4-氟苯氧基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-006	48 (二階段)
VPF-016	[2-[2-[(4-氟苯氧基)磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺	VPF-001	53 (二階段)

範例化合物之合成

○ 範例化合物 1 之合成：N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺

(N-[2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-2-cyclohexylacetamid)

○ 將 336 毫克(4.0 毫莫耳)之碳酸氫鈉(NaHCO_3)加至一由 294 毫克(1.0 毫莫耳)之 [2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺 ([2-[2-(Benzolsulfonyl)-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-002) 溶於二氧環己烷 (10 毫升)所組成之溶液中，並於室溫下攪拌 10 分鐘。接著於 5°C 下將 321 毫克(2.0 毫莫耳)之 2-環己基乙醯氯加至混合物中，並於室溫下繼續攪拌 16 小時。接著將混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土將其過濾。濾液接著以飽和之碳酸氫鈉水溶液、水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以濃縮。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6:1)純化之後，結果得 368 毫克(0.9 毫莫耳，88%)之 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺。質量光譜(MS)： m/z 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

範例化合物 9 之合成：2-(2-(甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-(2-(Methoxyphenyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

將 1.7 公克(4.0 毫莫耳)之 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)脲六氟磷酸酯(HATU)及 1.36 公克(8.0 毫莫耳)之 N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)加至一由 582 毫克(3.5 毫莫耳)之 2-(2-(甲氧基苯基)乙酸(2-(2-(Methoxyphenyl)essigsäure)溶於二氯甲烷(DCM)(10 毫升)所組成之溶液中，並將其冷卻至 0°C。經過 15 分中攪拌之後，將一由 725 毫克(2.0 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2[[3-(Trifluor-methyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二氯甲烷(6 毫升)所組成之溶液加至前述混合物中。之後室溫下攪拌 16 小時。將混合物以二氯甲烷稀釋，並依序以飽和之氯化銨水溶液、飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，接著將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 7:3)純化之後，結果得 827 毫克(1.6 毫莫耳，81%)之 2-(2-(甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS)：m/z 511.1 [M+H]⁺。

範例化合物 12 之合成：2-(2-(羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-(2-(Hydroxyphenyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

於 10°C 下，將 214 微升(2.5 毫莫耳)之三溴化硼加至一由 511 毫克(1.0 毫莫耳)之 2-(2-(甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺(2-(2-(Methoxyphenyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethyl

sulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)(範例化合物 9)溶於二氯甲烷(9 毫升)所組成之溶液中，並此溫度下攪拌 2 小時。接著於混合物中加入水以終止反應之進行，並以二氯甲烷萃取該混合物。有機相則以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:2)純化之後，結果得 338 毫克(0.7 毫莫耳，68%)之 2-(2-(羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS): m/z 479.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 14 之合成: 2-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-Cyclopentyl-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

將 254 微升(3.0 毫莫耳)之草醯氯加至一由 192 毫克(1.5 毫莫耳)之 2-環戊基乙酸(2-Cyclopentylelessigsäure)溶於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液中，並於室溫下攪拌 3 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於二氧環己烷 (6 毫升)中。將該溶液於 0°C 下加至一由 362 毫克(1.0 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2-[[3-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二氧環己烷(5 毫升)所組成之溶液中。接著於該反應溶液中加入 420 毫克(5.0 毫莫耳)之碳酸氫鈉(NaHCO_3)，並於室溫下攪拌 16 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於水中。繼而以乙酸乙酯萃取該混合物，有機相則以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 3:1)純化之後，結果得 231 毫克(0.5 毫莫耳，54%)之 2-環戊基

-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS)： m/z 473.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 21 之合成：N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺

(N-[2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-2-thiophen-2-yl-acetamid)

於 0°C 下，將 420 毫克(5.0 毫莫耳)之碳酸氫鈉(NaHCO_3)及 402 毫克(2.5 毫莫耳)之 2-(噻吩-2-基)乙醯氯(2-(Thiophen-2-yl)essigsäurechlorid)加至一由 262 毫克(1.0 毫莫耳)之[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-胺([2-(2-Phenylsulfanyl-ethylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-006)溶於二氧環己烷(25 毫升)所組成之溶液中，接著室溫下攪拌 16 小時。混合物之後以乙酸乙酯稀釋，並以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌。有機相則以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 9:1)純化之後，結果得 186 毫克(0.5 毫莫耳，48%)之 N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺。質量光譜(MS)： m/z 387.1 $[M+H]^+$ 。

範例化合物 50 之合成：4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
(4-Fluor-2-methoxy-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-benzamid)

將一由 510 毫克(3.0 毫莫耳)之 4-氟-2-甲氧基苯甲酸(4-Fluor-2-methoxybenzoesäure)溶於亞硫醯氯(3 毫升)所組成之溶液室溫下攪拌 2 小時。之後於真空下將溶液濃縮，並將殘留物溶解於二氧環己烷(15 毫升)中。之後於此混合物中加入一由 1.09 公克(3.0 毫莫耳)

之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺
 ([2-[2-[[3-(Trifluormethyl) phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-
 amin)(VPF-001)溶於二氯環己烷(15 毫升)所組成之溶液及 1.06 公克
 (10.0 毫莫耳)之碳酸鈉(Na_2CO_3)，並於室溫下攪拌 16 小時。之後於真
 空下將溶液濃縮，接著將殘留物溶解於水中，並以乙酸乙酯萃取。有
 機相則以飽和之碳酸氫鈉水溶液及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫
 酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物
 經由結晶法(二氯甲烷/己烷 3:1)純化之後，結果得 895 毫克(1.7 毫莫
 耳, 58%)之 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫
 基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺。質量光譜(MS): m/z 514.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**範例化合物 51 之合成：4-氟-2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯
 基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺**

**(4-Fluor-2-hydroxy-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethyl
 sulfanyl]-pyridin-3-yl]-benzamid)**

將一由 515 毫克(1.0 毫莫耳)之 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-
 苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺
 (4-Fluor-2-methoxyl-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-ethylsu
 lfanyl]-pyridin-3-yl]-benzamid)(範例化合物 50)溶於二氯甲烷(5 毫升)所
 組成之溶液冷卻至 -78°C 。此溫度下將 5 毫升(1M 之二氯甲烷溶液，5.0
 毫莫耳)之三溴化硼加至前述混合物中，並於 -78°C 下攪拌 1 小時。接著
 將反應溶液倒入一冰與水之混合物中，並以碳酸氫鈉將其 pH 值調整至
 8。混合物之後以二氯甲烷萃取，有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液
 洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾
 燥。結果得 290 毫克(0.6 毫莫耳，58%)之殘留物，4-氟-2-羥基
 -N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯

胺。質量光譜(MS)：m/z 501.1 [M+H]⁺。

範例化合物 55 之合成：2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-(3-Oxo-cyclohexyl)-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

於 0°C 下，將 560 微升(4.23 毫莫耳)之 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(1-Chlor-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amin)加至一由 550 毫克(35.2 毫莫耳)之 2-(3-氧基環己基)乙酸(2-(3-oxocyclohexyl)essigsäure)溶於二氯甲烷(7 毫升)所組成之溶液中。經過 15 分中攪拌之後，將 1.5 公克(4.23 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2[[3-(Trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)於 0°C 下加至前述混合物中。接著將反應溶液於 0°C 下繼續攪拌 16 小時。混合物之後以水(30 毫升)稀釋，並以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6：4)純化之後，結果得 220 毫克(0.44 毫莫耳，13%)之 2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS)：m/z 501.1 [M+H]⁺。

範例化合物 60 之合成：2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺

(2-Pyridin-2-yl-N-[2-[2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-acetamid)

將 302 毫克(2.0 毫莫耳)之 2-(吡啶-2-基)乙酸甲酯(Methyl

2-(pyridin-2-yl)acetat)加至一由 362 毫克(1.0 毫莫耳)之[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-胺([2-[2[[3-(Trifluormethyl)phenyl] sulfonyl]-ethylsulfanyl]-pyridin-3-yl]-amin)(VPF-001)溶於二甲苯(Xylol)(4 毫升)所組成之溶液中，接著於 150°C 下加熱 7 小時。經過冷卻至室溫之後，將混合物以乙酸乙酯稀釋，並將二相分離。有機相部份以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，之後將其過濾，並於真空下加以乾燥。於殘留物經由管柱色層分析法(己烷/乙酸乙酯 6:4)純化之後，結果得 154 毫克(0.32 毫莫耳，32%)之 2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺。質量光譜(MS): m/z 482.1 $[M+H]^+$ 。

其他範例化合物之合成

其他之範例化合物係依據前述方法進行合成。表 2 中列舉出化合物及其所依據之合成方法。習知技藝人士知曉每種方法中所使用之起始物質及試劑。

表 2：

範例 化合物	化學名稱	依據中間 產物之合 成方法	產率 [%]	質量光譜 m/z [M+H] ⁺
2	2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-磺醯基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	1	89	487.1
3	2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-磺醯基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	1	57	487
4	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺	1	92	399.1
5	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3, 4-二氟-苯甲醯胺	1	53	435.1
6	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3-環己基-丙醯胺	1	50	433.2
7	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺	1	56	419
8	N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-(3,5-二甲基-苯基)-丙醯胺	1	42	455.1
10	2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	9	83	511.1
11	2-(3-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	9	71	511.1
13	2-(4-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	12	56	497.1

18	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-噻吩-2-基-甲酰胺	14	58	473
19	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-環己基甲酰胺	14	60	473.1
20	2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	72	455
22	2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	63	439.1
23	2-噻吩-2-基-N-[2-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	72	437.1
24	2-萘-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	73	531.1
25	4-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁酰胺	14	72	509.1
26	3-噻吩-2-基-N-[2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	57	501.1
27	3-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	53	495.1
28	3-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	75	487.1
29	2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	21	44	455.1
31	(E)-3-(4-氟苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙烯酰胺	14	63	511.1

33	N-[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺	21	62	369.1
35	6-氯-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-吡啶-3-甲醯胺	14	77	502
36	2-吡啶-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	44	482.1
37	2-(3-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	12	58	497.1
38	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫-吡喃-3-甲醯胺	14	65	475.1
39	2-四氫-吡喃-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	58	489.1
40	2-四氫-吡喃-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	61	489.1
41	3-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺	14	77	501.1
44	2-環己基-N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-乙醯胺	21	27	387.1
45	N-[2-(2-苯氧基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺	21	66	371.1
46	2-吡啶-3-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	55	482.1
47	3-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺	14	52	483.1

48	N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫-吡喃-2-甲酰胺	14	45	475.1
49	2-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	64	501.1
52	2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	58	535.1
53	2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲酰胺	14	31	483.1
56	N-[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺	1	49	501.1
57	3-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	52	549.1
58	3-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙酰胺	14	47	515.2
59	2-(苯並[b]噻吩-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	54	537.1
61	N-[2-[2-[(4-(氟苯基)硫基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁酰胺	1	74	379.1
62	2-(5-雙環[2.2.1]庚基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺	14	55	499.1
63	N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁酰胺	1	35	363.1

64	3,4-二氟-N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺	1	55	405.1
65	3,4-二氟-N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺	1	60	403.1
66	N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺	1	48	361.2
67	2-環庚基-N-[2-[2-[(4-氟苯基)磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	14	18	451.1
68	2-環己基-2,2-二氟-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺	55	11	523.1

藥理試驗

使用一對電壓敏感之染劑之螢光測量法

將表現人類 KCNQ2/3-通道之中國倉鼠卵巢(CHO)-K1-細胞於 37°C 下，5%二氧化碳(CO₂)及 95%空氣濕度下以貼生之方式培養於含有具 10%小牛血清(FCS)(PAN Biotech，例如 3302-P270521)之 DMEM-高葡萄糖培養基(Sigma Aldrich, D7777)或含 10%小牛血清(Invitrogen，#10270-106，經加熱去除活性)之 MEM Alpha 培養基 (1 x，液體，Invitrogen，#22571)之細胞培養瓶(例如，Nunc 之 80 平方公分 TC 瓶)中。

收集細胞進行測量之前，先將細胞以一 1 x 不含 Ca⁺²/Mg⁺²之 DPBS 緩衝液(例如，Invitrogen，#14190-094)洗滌，之後以 Accutase 水解酶(PAA Laboratories，#L11-007)將細胞從細胞培養瓶之瓶底分離(將細胞培養液與 Accutase 水解酶於 37°C 培養 15 分鐘)。將所得之細胞以一 CASYTM 細胞計數器(TCC 型，Schärfe 系

統)進行細胞數之測定，以便於接下來依據個別細胞株於濃度上最適化之情況將 20.000 至 30.000 個細胞/孔/100 微升所述之營養培養基加至 CorningTM CellBINDTM 型(淺式透明底部黑色之聚苯乙烯微孔細胞培養盤，#3340)96 孔之測量盤中。接著於無氣體之供應下或於無空氣濕度之調節下將細胞於室溫下培養 1 小時，繼而將細胞於 37°C 下，5%二氧化碳(CO₂)及 95%空氣濕度下培養 24 小時。

由膜電位試驗套組(RedTM Bulk format part R8123 for FLIPR, MDS Analytical TechnologiesTM)配製對電壓敏感之螢光染劑，其方法係將一膜電位試驗套組紅色組成份 A 瓶內之內容物溶解於 200 毫升之細胞外緩衝溶液(ES-緩衝溶液、120 mM 之氯化鈉、1 mM 之氯化鉀、10 mM 之 HEPES、2 mM 之氯化鈣、2 mM 之氯化鎂、10 mM 之葡萄糖；pH 值 7.4)中。於移除營養基之後，將細胞以 200 微升之 ES-緩衝溶液洗滌，接著將 100 微升前面所配製之染劑溶液加至細胞中，之後將細胞於室溫及避光之下培養 45 分鐘。

螢光之測量係以 BMG Labtech FLUOstarTM、BMG Labtech NOVOstarTM 或 BMG Labtech POLARstarTM 儀器(激發波長 525 nm，發射波長 560 nm，底部讀值模式)進行。經過以染劑培養之後，將 50 微升所需要濃度之待測物質或 50 微升作為對照組之 ES 緩衝溶劑加至該測量盤之個別小孔中，之後將其於室溫及避光之下培養 30 分鐘。接著測量染劑之螢光強度 5 分鐘，並於設定不變之時間點下測得每一小孔之螢光值 F_1 。緊接著於每一小孔中加入 15 微升之 100 mM 氯化鉀溶液(末濃度為 92 mM)。之後持續測量螢光之變化，直至所有相關之測量值皆測得為止(測量時間主要為 5 至 30 分鐘)。於加氯化鉀後之設定時間點測得螢光值 F_2 ，此係螢光波峰出現之時間點。

計算時，將螢光強度 F_2 與螢光強度 F_1 進行比較，並由比較之結果求得標的化合物對鉀離子通道之促效活性。 F_2 與 F_1 計算方法如下：

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

為求得一物質係否具促效活性，可例如將 $\frac{\Delta F}{F}$ 與對照組細胞之 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 進

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

行比較。 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 之測量方法係於反應混合物中，而非於待測物質中，僅

僅加入緩衝溶液，之後測定螢光強度值 F_{1K} ，接著如前述加入鉀離子，並測量螢光強度值 F_{2K} 。之後如下計算 F_{2K} 及 F_{1K} ：

一物質對鉀離子通道之促效活性，若 $\frac{\Delta F}{F}$ 大於 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 時：

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

除比較 $\frac{\Delta F}{F}$ 與 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 之外，亦可被斷定為標的化合物之促效作用者尚有

當標的化合物隨著劑量增加時，可觀察到 $\frac{\Delta F}{F}$ 數值亦隨之增加。

EC₅₀-數值係藉 'Prism v4.0' 軟體 (GraphPad SoftwareTM) 所計算。

福馬林試驗小鼠

福馬林試驗 (Dubisson, D. 及 Dennis, S.G., 1997, Pain, 4, 161-174) 為針對急性及慢性疼痛所設計之實驗模型。經由一次性福馬林注射於後爪背側後，於自由活動之實驗動物身上誘發出二階段痛覺反應，其係經由觀察三種彼此明顯不同之行為模式所記錄。該痛覺之反應係以二階段之方式呈現：第 1 階段 = 立即反應 (時間持續至 10 分鐘；出現爪抖動及舔爪等動作)，第 2 階段 = 遲

反應(經過一段休止期之後又再度出現爪抖動及舔爪等動作；時間持續至 60 分鐘)。第 1 階段係以高度之脊髓痛覺輸入反映出末梢痛覺感受器之直接刺激(急性疼痛階段)；第 2 階段係反映脊髓與末梢神經之過敏化現象(慢性疼痛階段)。於本文進行之試驗中，僅求出慢性疼痛(第 2 階段)之數值。

福馬林以 20 微升之體積及 1%之濃度以及以皮下之方式注射每隻實驗動物之右後爪背側。特殊之行為改變，如爪抬高、爪抖動及舔爪等動作(分數 3，Dubisson 及 Dennis, 1997)被觀察及記錄於福馬林注射後之 21 至 24 分中之觀察期間內。實驗動物於給予試驗物質後之行為($n =$ 每種試驗物質劑量 10 隻實驗動物)與對照組進行比較，其($n=10$)僅注射不含試驗物質之溶液。

依據疼痛反應之量化，試驗物質於福馬林試驗中所呈現之作用可求出其相較於對照組之變化百分比。 ED_{50} 數值(ED_{50} 係有效劑量平均值)係藉由 Litchfield 及 Wilcoxon 之回歸分析法(Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113)所計算。於福馬林注射前試驗化合物施予之時間點於靜脈內注射為 5 分鐘，於口服給藥方式為 30 分鐘。

藥理試驗數據

於表 3 中列出前述諸藥理試驗模型之結果。

表 3

範例 號碼	螢光測量 % 療效 (I/EC50, Retigabine= 100%)	螢光 測量 EC50 [nM]	螢光 測量 IC50 [nM]	福馬林試驗 小鼠 IV 作 用 @劑量[毫 克/公斤]
1	172	95		
2	142	27		
3	164	31		87% @ 4.64
4	55			
5	129	469		
6	225	76		
7	125	424		
8	-68		322	
9	-45		192	
10	74	55		
11	109	588		
12	141	168		
13	46			
14	167	45		
18	43	457		
19	-43			
20	97	180		
21	152	83		

22	155	732		
23	165	157		
24	84	153		
25	170	71		
26	82	123		
27	112	208		
28	152	277		
29	108	312		
31	109	841		
33	106	141		
35	43			
36	38			
37	31			
38	35			
39	139	363		
40	52			
41	127	99		
44	80	153		
45	58			
46	50			
47	95	265		
48	93	174		
49	108	19		
50				
51	32	106		
52	59	208		

201038565

53	27,45			
55	84,85	3600		
56	98,1	348,5		
57	134	56,5		
58	167,4	47,5		
59	138,55	925		
60	101	1025		
61	128,55	27,5		
62	168,4	23,5		
63	119	546		
64	49	200		
65	148	480		
66	176	184		
67	114	18		
68	79	22		

發明專利說明書99.7.23 修正
補充

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99104569

※ 申請日：99-02-12

※ I P C 分類：

C07D 409/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 213/02 (2006.01)

作為 KCNQ2/3 調節劑之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶

A61K 31/44 (2006.01)

Substituierte 2-Mercapto-3-aminopyridine als KCNQ2/3

A61K 31/44 (2006.01)

Modulatoren

A61K 31/4436 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶、其等之製備方法、含該等化合物之藥品及該等化合物於製備藥品之使用。

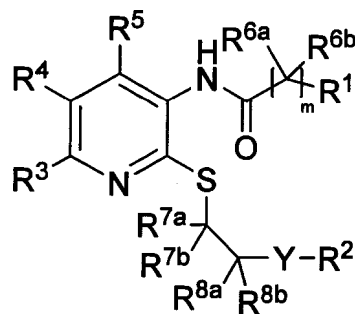
A61P 25/00 (2006.01)

三、英文發明摘要：

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Mercapto-3-aminopyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

七、申請專利範圍：

1. 一種具通式(I)之被取代之 2-巰基-3-胺基吡啶，



(1)

其中

R^1 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基，飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；含 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環烷基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；芳香基或雜芳香基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；當 R^1 代表雜環基時，則該雜環基與主要通式結構之鍵結係經由該雜環基上之一碳原子達成；

R^2 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

Y 係由 $-(CR^{9a}R^{9b})-$ 、磺醯基、氧硫基、硫原子、氧原子、羰基等構成之組群所選出；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 及 R^{9b} 彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；羥基；三氟甲氧基；巰基；三氟甲硫基；胺基；含 1 至 6 個碳原子之烷基(C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷羰基氧基(O-C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)；含 1 至 6 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₆-Alkyl)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₆-Alkyl))；被二含 1 至 6 個碳原子之烷基取代之胺基

(N(C₁₋₆-Alkyl)₂)；被一含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基 (NH-C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)；被二含 1 至 6 個碳原子之烷羰基取代之胺基 (N(C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)₂) 或含 1 至 6 個碳原子之烷羰基 (C(=O)-C₁₋₆-Alkyl)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；代表含 3 至 7 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或經取代一或數次；

其中 R^{7a} 可與 R^{8a} 形成一含 3 至 7 個碳原子之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次；

其中「烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基 (C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基 (C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Aryl))；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基(C(=O)N(C₁₋₈-Alkyl)(Heteroaryl))；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基

(O-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-OH)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基(O-(C₁₋₈-Alkyl)-O-C₁₋₈-Alkyl)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基(O-C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巯基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

其中「雜環基被取代」及「環烷基被取代」係表示一或數個氫原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)；含 2 至 8 個碳原子之雜烷基(C₂₋₈-Heteroalkyl)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基(C₃₋₁₀-Cycloalkyl)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3

至 10 個碳原子之環烷基(C_{3-10} -Cycloalkyl)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($C(=O)$ - C_{1-8} -Alkyl)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($C(=O)O$ - C_{1-8} -Alkyl)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($C(=O)NH$ - C_{1-8} -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)(Aryl)$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($C(=O)N(C_{1-8}-Alkyl)(Heteroaryl)$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O - C_{1-8} -Alkyl)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基(O -(C_{1-8} -Alkyl)-OH)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基(O -(C_{1-8} -Alkyl)- O - C_{1-8} -Alkyl)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基(O - $C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香基羰氧基；雜芳香基羰氧基；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH - C_{1-8} -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH - $C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C_{1-8}-Alkyl)-C(=O)C_{1-8}$ -Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基($N(C(=O)C_{1-8}-Alkyl)_2$)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；鹵基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S - C_{1-8} -Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基($S(=O)_2C_{1-8}$ -Alkyl)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基

基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基($\text{S(=O)}_2\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；被一芳香基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-Aryl}$)；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基($\text{S(=O)}_2\text{-NH-C}_{1-8}\text{-Heteroaryl}$)等殘基取代。

其中「芳香基被取代」及「雜芳香基被取代」係表示一或數個氮原子彼此各自無關地被氟、氯、溴、碘等原子；硝基；三氟甲基；氰基；含 1 至 8 個碳原子之烷基；或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基($\text{C}_{2-8}\text{-Heteroalkyl}$)；芳香基；雜芳香基；含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)；雜環基；經由含 1 至 8 個碳原子之烷基或含 2 至 8 個碳原子之雜烷基所鍵結之芳香基、雜芳香基、含 3 至 10 個碳原子之環烷基($\text{C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$)或雜環基；醛基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰基($\text{C(=O)C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羰基；雜芳香羰基；羧基；含 1 至 8 個碳原子之烷基羧酸酯($\text{C(=O)O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；芳香羧酸酯；雜芳香羧酸酯；醯胺基；甲基醯胺基(C(=O)NH-CH_3)；乙基醯胺基($\text{C(=O)NH-C}_2\text{H}_5$)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)}_2$)；被一芳香基取代之醯胺基；被二芳香基取代之醯胺基；被一雜芳香基取代之醯胺基；被二雜芳香基取代之醯胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Aryl)}$)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基($\text{C(=O)N(C}_{1-8}\text{-Alkyl)(Heteroaryl)}$)；被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基；羥基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基($\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；三氟甲氧基；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(羥基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-OH}$)；(含 1 至 8 個碳原子之烷基)(含 1 至 8 個碳原子之烷氧基)氧基($\text{O-(C}_{1-8}\text{-Alkyl)-O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$)；苯甲氧基；芳香氧基；雜芳香氧基；含 1 至 8 個碳原子之烷羰氧基

(O-C(=O)-C₁₋₈-Alkyl)；芳香基羧基；雜芳香基羧基(O-C(=O)Heteroaryl)；胺基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(NH-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基及一含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)-C(=O)C₁₋₈-Alkyl)；被二含 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基(N(C(=O)C₁₋₈-Alkyl)₂)；被一芳香羰基取代之胺基；被一雜芳香羰基取代之胺基；巰基；含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)；三氟甲硫基；苯甲基硫基；芳香基硫基；雜芳香基硫基；含 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基(S(=O)₂C₁₋₈-Alkyl)；芳香基磺醯基；雜芳香基磺醯基；羥基磺醯基；含 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基(S(=O)₂O-C₁₋₈-Alkyl)；芳香氧基磺醯基；雜芳香氧基磺醯基；被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Alkyl)；被一芳香基取代之磺醯胺基；及被一含 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基(S(=O)₂-NH-C₁₋₈-Heteroaryl)等殘基取代。

以自由之化合物或於生理上可被接受之酸或鹼之鹽類為形式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R¹ 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)、乙醯基、丙醯基、羧基、甲酯基、乙酯基、醯胺基、被二甲基取代之醯胺基、被二乙基取代之醯胺基、被一甲基取代之醯胺基、被一乙基取代之醯胺基、被一甲基及一乙基取代醯胺基、羥基(OH)、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基(O-(CH₂)₂-O-CH₃)、羥基乙氧基(O-(CH₂)₂-OH)、三氟甲氧

基、甲基羰氧基、乙基羰氧基、 NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基 $((\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3)$ 及羥基乙基 $((\text{CH}_2)_2\text{-OH})$ 等殘基構成之組群所選出，或 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基；被一甲基羰基取代之胺基、被一乙基羰基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、甲硫基、乙硫基、羥基磺醯基、甲氧基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、羥基、甲氧基及三氟甲氧基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之被取代胺基吡啶，其特徵為，殘基 R^1 代表苯基、吡啶基或噻吩基，其等各自為未經取代或被一、二或三個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、乙醯基、羥基(OH)、甲氧基、甲氧基乙氧基 $(\text{O-}(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3)$ 、三氟甲氧基、甲基羰氧基、胺基、被一甲基羰基取代之胺基、被二甲基取代之胺基、嗎啉基、甲硫基、三氟甲硫基、苯甲基及苯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一次、二或三次。

4. 根據申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R^2 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基 $(\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl})$ 、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基 $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$ 、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 $(\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}))$ 、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基 $(\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})_2)$ 、巰基、

含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₈-Alkyl))、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次。

5. 根據申請專利範圍第 1 項至第 4 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R² 代表芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₈-Alkyl))、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可各自為未經取代或被一或數個彼此各自無關地由氟、氯、溴、碘等原子、硝基、氰基、羥基、含 1 至 8 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲氧基、含 1 至 8 個碳原子之烷基(C₁₋₈-Alkyl)、羧基、三氟甲基、胺基、被一含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基(NH(C₁₋₈-Alkyl))、被二含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基

(N(C₁₋₈-Alkyl)₂)、巰基、含 1 至 8 個碳原子之烷硫基(S-C₁₋₈-Alkyl)、三氟甲硫基、羥基磺醯基等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次。

6. 根據申請專利範圍第 1 項至第 5 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，R^{7a}、R^{7b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 及 R^{9b} 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基(CH₂CF₃)、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)、羥基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl-OH)、甲氧基含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl-O-CH₃)、被一含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基(NH-C₁₋₄-Alkyl)、被二含 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基(N(C₁₋₄-Alkyl)₂)，其等各自為飽和或不飽和，分叉或未分叉，未經取代或被一或數個彼此各自無關由氟、氯、溴、碘等原子、含 1 至 4 個碳原子之烷基(C₁₋₄-Alkyl)、羥基及含 1 至 4 個碳原子之烷氧基(O-C₁₋₄-Alkyl)等殘基構成之組群所選出之取代基取代一或數次。
7. 根據申請專利範圍第 1 項至第 6 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，殘基 R^{7a} 與 R^{8a} 形成一含 6 個環元之環烷基殘基，其可為飽和或不飽和，未經取代或經取代一或數次。
8. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，m 代表 0 或 1。
9. 根據申請專利範圍第 1 項至第 8 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，Y 代表—(CR^{9a}R^{9b})—。
10. 根據申請專利範圍第 1 項至第 8 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，R³、R⁴ 及 R⁵ 等殘基彼此各自無關地代表氫、氟、氯、溴、碘等原子、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、

巰基、三氟甲硫基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基(CH_2CF_3)、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二級-丁氧基、三級-丁氧基、甲氧基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O-Methyl}$)、羥基乙氧基($\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、甲基羰氧基、乙基羰氧基、甲硫基、乙硫基、環丙基、環丁基、 NR^aR^b ，其中 R^a 及 R^b 彼此各自無關地由氫原子、甲基、乙基、甲氧基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{O-Methyl}$)及羥基乙基($(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$)、乙醯基、丙醯基等殘基構成之組群所選出，或 R^a 及 R^b 及其等鍵結之氮原子形成一吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌嗪基或嗎啉基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其特徵為，

m 代表數字 0，且 R^1 代表芳香基或雜芳香基；

m 代表數字 1，且 R^1 代表噻吩基、苯基、含 3 至 8 個碳原子之烷基殘基，其等可各自為飽和或不飽和，未經取代或被取代一或數次；或代表單環或雙環之含 3 至 8 個碳原子之環烷基殘基，其等可各自為飽和或不飽和(但非芳香烴)，未經取代或被取代一或數次；

m 代表數字 2，且 R^1 代表苯基、環烷基或烷基。

12. 根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項其中一項所述之胺基吡啶，其等係選自於該組群，其包含：

- 1 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-環己基-乙醯胺；
- 2 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 3 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 4 N-[2-[2-(苯磺醯基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

- 5 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,4-二氟-苯甲酰胺；
- 6 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3-环己基-丙酰胺；
- 7 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 8 N-[2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-2-(3, 5-二甲苯基)-丙酰胺；
- 9 2-(2-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 10 2-(4-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 11 2-(3-甲氧基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 12 2-(2-羟基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 13 2-(4-羟基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 14 2-环戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 18 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-噻吩-2-甲酰胺；
- 19 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-环己基甲酰胺；
- 20 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；
- 21 N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺；
- 22 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)-苯氧基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙酰胺；

- 23 2-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]-丙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 24 2-萘-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 25 4-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺；
- 26 3-噻吩-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 27 3-苯基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 28 3-環戊基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 29 2-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]硫基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 31 (E)-3-(4-氟苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙烯醯胺；
- 33 N-[2-(3-苯基-丙基硫基)-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 35 6-氯-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-吡啶-3-甲醯胺；
- 36 2-吡啶-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 37 2-(3-羥基苯基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 38 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫-吡喃-3-甲醯胺；
- 39 2-四氫-吡喃-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫

基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

40 2-四氫-吡喃-4-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

41 3-環己基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；

44 2-環己基-N-[2-(2-苯基硫基-乙基硫基)吡啶-3-基]-乙醯胺；

45 N-[2-(2-苯氧基-乙基硫基)吡啶-3-基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；

46 2-吡啶-3-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

47 3-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

48 N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-四氫吡喃-2-甲醯胺；

49 2-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

50 4-氟-2-甲氧基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

51 4-氟-2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

52 2-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

53 2-羥基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；

55 2-(3-氧基-環己基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

56 N-[4-甲基-2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-

- 基]-2-噻吩-2-基-乙醯胺；
- 57 3-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 58 3-環庚基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丙醯胺；
- 59 2-(苯並[b]噻吩-2-基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 60 2-吡啶-2-基-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 61 N-[2-[2-[(4-(氟苯基)硫基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 62 2-(5-雙環[2.2.1]庚基)-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 63 N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 64 3,4-二氟-N-[2-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基硫基]-吡啶-3-基]-丁醯胺；
- 65 3,4-二氟-N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-苯甲醯胺；
- 66 N-[2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-吡啶-3-基]-3,3-二甲基-丁醯胺；
- 67 2-環庚基-N-[2-[2-[(4-氟苯基)磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；
- 68 2-環己基-2,2-二氟-N-[2-[2-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基]-乙基硫基]-吡啶-3-基]-乙醯胺；

或其等生理上可被接受之鹽類。

13. 一種藥品，其含至少一根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，
- 其形式為一種單獨之立體異構物或其混合物，其等之自由化合物

及/或其等於生理上可被接受之鹽類，及於必要時適用之加劑及/或輔助劑及/或於必要時其他之主成分。

14. 一種使用至少一根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，

其各自之形式為一單獨之立體異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，以製備一藥品用於治療疼痛、癲癇、尿失禁、焦慮狀態、成癮症、躁鬱症、雙階段障礙症、偏頭痛、認知之病症、與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

15. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項其中一項所述之被取代之胺基吡啶，其形式為一種單獨之鏡像異構物或其混合物，其等之自由化合物及/或其等於生理上可被接受之鹽類，用於治療疼痛、癲癇、尿失禁、焦慮狀態、成癮症、躁鬱症、雙階段障礙症、偏頭痛、認知之病症、與肌張力不全症相關之不自主運動及/或尿失禁。

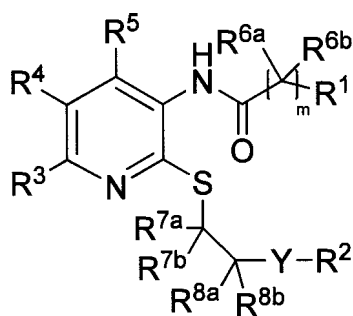
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

本案無圖式

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)