



(21) 申請案號：111133823

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 07 日

(51) Int. Cl. :

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D498/08 (2006.01)

A61K31/5386(2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P33/10 (2006.01)

(30) 優先權：2021/09/09

歐洲專利局

21195853.3

(71) 申請人：德商拜耳動物保健有限公司 (德國) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)  
德國

(72) 發明人：修布席 華爾特 HUEBSCH, WALTER (DE)；格里貝努 尼爾斯 GRIEBENOW, NILS (DE)；莊 偉 ZHUANG, WEI (BE)；海斯勒 厄文 HEISLER, IRING (DE)；庫爾科 丹尼爾 KULKE, DANIEL (DE)；伯恩良 克絲坦 BOERNGEN, KIRSTEN (DE)；塔陶威 蕭艾柏 TAHTAOU, CHOUAIB (FR)

(74) 代理人：何愛文；王仁君

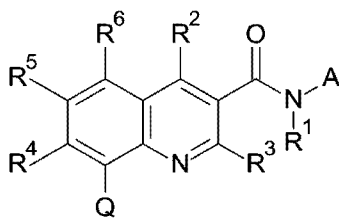
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 161 頁

(54) 名稱

新喹啉衍生物

(57) 摘要

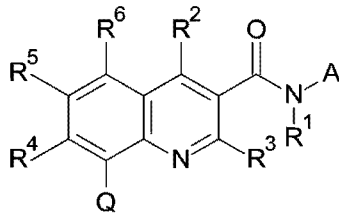
本發明涵蓋新的通式(I)之喹啉化合物：



(I)

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 Q 係如本文所定義，製備該化合物之方法、可用於製備該化合物之中間化合物、包含該化合物之醫藥組成物和組合、及該化合物用於製造醫藥組成物的用途，該醫藥組成物係作為單一劑或與其他活性成分組合以治療、控制及/或預防疾病，特別為蠕蟲感染。

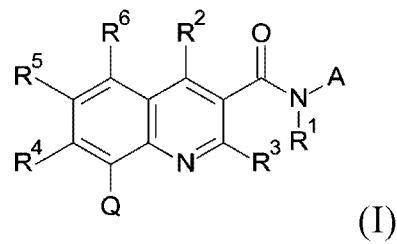
The present invention covers new quinoline compounds of general formula (I)



(I)

in which A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and Q are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment, control and/or prevention of diseases, in particular of helminth infections, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

特徵化學式：



(I)

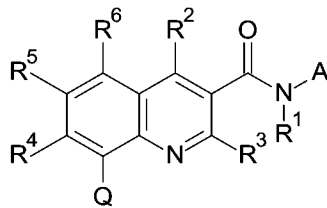
## 【發明摘要】

【中文發明名稱】新喹啉衍生物

【英文發明名稱】NEW QUINOLINE DERIVATIVES

【中文】

本發明涵蓋新的通式(I)之喹啉化合物：

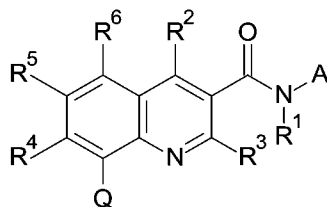


(I) ,

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 Q 係如本文所定義，製備該化合物之方法、可用於製備該化合物之中間化合物、包含該化合物之醫藥組成物和組合、及該化合物用於製造醫藥組成物的用途，該醫藥組成物係作為單一劑或與其他活性成分組合以治療、控制及/或預防疾病，特別為蠕蟲感染。

【英文】

The present invention covers new quinoline compounds of general formula (I)



(I),

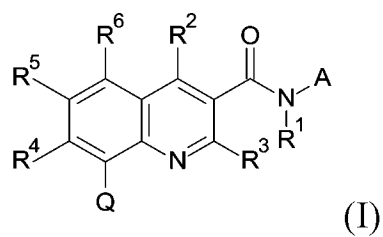
in which A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and Q are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the

use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment, control and/or prevention of diseases, in particular of helminth infections, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】新喹啉衍生物

【英文發明名稱】NEW QUINOLINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明涵蓋如本文所述及定義之新的通式(I)之喹啉衍生物、製備該化合物之方法、用於製備該化合物之中間化合物、包含該化合物之醫藥組成物和組合、及該化合物用於製造醫藥組成物之用途，該醫藥組成物係用於控制、治療及/或預防動物及人類的疾病，特別用於控制、治療及/或預防蠕蟲感染，更特別為胃腸和腸外的線蟲感染、含有此等化合物之調配物、及作為單一劑或與其他活性成分組合以控制、治療及/或預防動物及人類的蠕蟲感染，更特別為胃腸和腸外的線蟲感染之方法。

【先前技術】

【0002】 對所有商用驅蠕蟲劑出現抗藥性似乎為獸醫學領域日益嚴重的問題。以驅蠕蟲劑廣泛用於管理線蟲控制導致高抗藥性蠕蟲族群的重大選擇。因此，對所有驅蠕蟲藥物種類的抗藥性擴展威脅到牛、山羊、綿羊和馬中有效的蠕蟲控制。此外，目前在犬中僅依賴於利用巨環內酯之成功的心絲蟲病預防處於危險之中，因為已說明多種巨環內酯在美國的某些地區失去效力-尤其在高的心絲蟲感染挑戰的那些地區。最後，在Lower Mississippi Delta中以來自失去效力之案例的疑似區域之犬心絲蟲幼蟲的實驗性感染研究提供巨環內酯抗藥性存在的活體內確證。

【0003】 儘管人類蠕蟲對驅蠕蟲劑的抗藥性目前似乎為罕見的，但是如前

文所提及之獸醫學領域中的驅蠕蟲劑抗藥性之擴展亦為人類蠕蟲病之治療必須考慮的。對絲蟲病之持續劑量不足之治療可導致高抗藥性基因型且已說明對特定的驅蠕蟲劑(例如吡喹酮(praziquantel)、苯并咪唑和氯硝柳胺(niclosamide))之抗藥性。

【0004】 因此，具有新分子作用模式之阻斷抗藥性(resistance-breaking)的驅蠕蟲劑有迫切的需要。

【0005】 本發明之目的係提供可用作為醫學，尤其為獸醫學領域中的驅蠕蟲劑之化合物，其具有對抗廣譜蠕蟲之滿意或改進的驅蠕蟲活性，特別以相對低的劑量用於控制、治療及/或預防動物及人類的蠕蟲感染，較佳地對所治療的生物體沒有任何不利的毒性效應。

【0006】 特定的喹啉甲醯胺說明於 JP2008-214323A 中，其係作為適合於治療及/或預防皮膚疾病，如青春痘、皮膚炎或類似者之劑。

【0007】 WO 2017/103851 A1 揭示作為 H-PGDS 抑制劑之喹啉-3-甲醯胺，其可用於治療動脈粥樣硬化、牛皮癬、竇炎和杜興氏肌肉失養症。

【0008】 WO 2018/087036 A1 和 WO 2019/215182 A1 揭示作為醫學，尤其為獸醫學領域中的驅蠕蟲劑之喹啉-3-甲醯胺。

【0009】 然而，先前技術未說明如本文所述及定義的本發明之新的通式(I)之喹啉衍生物。

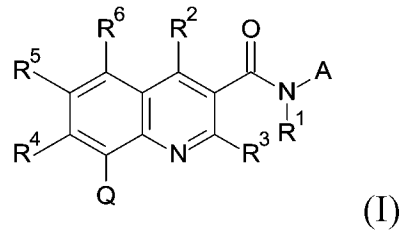
【0010】 現已發現本發明化合物具有驚人且有利的性質，且此構成本發明之基礎。

【0011】 特別地，已驚人地發現本發明化合物與線蟲的 Slo-1 鈣閘控之鉀通道有效地相互作用。此相互作用係以特別地達成麻痺/抑制胃腸線蟲、非共生線蟲及血絲蟲(filariae)為特徵，其數據於生物實驗章節中給出。因此，本發明化合物可用作為控制、治療及/或預防胃腸和腸外蠕蟲感染，特別為線蟲，包括血

絲蟲的胃腸和腸外感染之驅蠕蟲劑。本發明化合物較佳地具有高的化學穩定性。  
再者，希望本發明化合物具有適合的代謝穩定性。

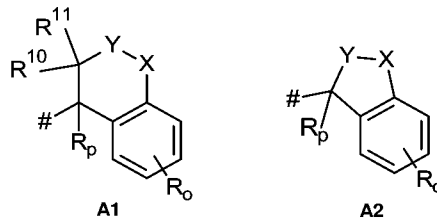
### 【發明內容】

【0012】 依照第一態樣，本發明涵蓋通式(I)化合物：



其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1、2、3 或 4，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、硝基、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N-R<sup>9</sup>，其中 X 和 Y 中至少一者為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，或

X、Y 一起形成選自由下列所組成之群組的環成員：-C(O)-O-、-C(O)-NR<sup>9</sup>-、

-S(O)-NR<sup>9</sup>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>-和-SO<sub>2</sub>-O-

R<sup>1</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氰基、-CHO、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-鹵環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、氰基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C(O)-、苯甲氧基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基；

視需要地經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基：鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基；

雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其中雜環基取代基係選自由下列所組成之群組：4 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-側氧基、-NO<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子



的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、4-側硫基氮坦-2-基、2-側硫基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基，

5 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-側氧基、

-NO<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，或 R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

或  $R^7$  和  $R^8$  與彼等連接的碳原子一起形成選自由下列所組成之群組的 3 至 6 員環：C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基和 3 至 6 員雜環烷基，

$R^9$  係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

$R^{11}$  係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  與彼等連接的碳原子一起形成選自由下列所組成之群組的 3 至 6 員環：C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基和 3 至 6 員雜環烷基，

Q 表示具有 1 至 5 個鹵素原子之苯基，

其中當 Y 為 O、S 或 N-R<sup>9</sup> 時， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  中沒有一個為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，且其中當 X 為 O、S 或 N-R<sup>9</sup> 時， $R^7$  和  $R^8$  中沒有一個為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基；

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

#### 【0013】 定義

【0014】 術語「經取代」意指在指定之原子或基團上的一或多個氫經選自指定之基團置換，其先決條件為不超過指定之原子在現有環境下的正常原子價。取代基及/或變型之組合是可允許的。

【0015】 術語「視需要地經取代」意指取代基數目可等於或不同於零。除非另有其他指示，否則有可能使視需要地經取代之基團藉由在任何可用的碳或氮原子上以非氫取代基置換氫原子來進行與可容納之取代基一樣多的視需要的取代基取代。通常視需要的取代基(當存在時)數目有可能為 1、2、3、4 或 5 個，特別為 1、2 或 3 個。

【0016】 如本文所使用之術語「一或多」(例如在本發明之通式(I)化合物的  
第 7 頁，共 136 頁(發明說明書))

取代基定義中)意指「1、2、3、4 或 5，特別為 1、2、3 或 4，更特別為 1、2 或 3，甚至更特別為 1 或 2」。

【0017】如本文所使用之側氧基取代基表示經由雙鍵與碳原子或硫原子鍵結之氧原子。

【0018】術語「環取代基」意指置換在環上可用的氫原子之連接至芳族或非芳族環的取代基。

【0019】若複合取代基係由一個以上的部分所組成，例如(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-，則給出之部分的位置有可能在該複合取代基之任何適合的位置上，亦即 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基部分可連接至該(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-基團之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基部分的任何碳原子。在此複合取代基的開端或末端之連字符表示該複合取代基與分子之其餘部分的連接點。若包含碳原子及視需要地一或多個雜原子(諸如氮、氧或硫原子)的環例如經取代基取代，則該取代基有可能鍵結在該環之任何適合的位置上，使其鍵結至適合的碳原子及/或適合的雜原子。

【0020】各個取代基係經由如本文所使用之位置連接至分子之其餘部分，該位置可在繪製之結構中以該取代基中的井字號(#)或虛線描述。

【0021】當在說明書中使用術語「包含」時，其包括「由...所組成」。

【0022】若在本發明內文的任何術語稱為「如本文所提及」，則其意指可在本發明內文中的任何地方提及。

【0023】如本發明內文中所提及之術語具有下列意義：

【0024】術語「鹵素原子」意指氟、氯、溴或碘原子，特別為氟、氯或溴原子。

【0025】術語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基」意指具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和單價烴基。術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」意指具有 1、2、3 或 4 個碳原子之直鏈或支鏈、飽和、單價烴基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、

二級丁基、異丁基或三級丁基、或其另外的構造異構物。特別地，該基團具有 1、2 或 3 個碳原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

**【0026】** 術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-羥烷基」意指其中術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」係如上文所定義且其中 1 個氫原子係經羥基置換之直鏈或支鏈飽和單價羥基，例如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、1-羥丙基、1-羥丙-2-基、2-羥丙-2-基、2,3-二羥丙基、1,3-二羥丙-2-基、3-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、1-羥基-2-甲基-丙基。

**【0027】** 術語「-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)」或「-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>」意指其中術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」係如上文所定義之直鏈或支鏈飽和單價基團，例如甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、N,N-二甲胺基、N-甲基-N-乙胺基或 N,N-二乙胺基。

**【0028】** 術語「-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」、「-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」或「-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」意指其中術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」係如上文所定義之直鏈或支鏈飽和基團，例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、二級丁硫基、異丁硫基或三級丁硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基、二級丁基亞磺醯基、異丁基亞磺醯基或三級丁基亞磺醯基、或甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基、二級丁基磺醯基、異丁基磺醯基或三級丁基磺醯基。

**【0029】** 術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基」意指其中術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」係如上文所定義且其中氫原子中之一或多者相同地或不同地經鹵素原子置換之直鏈或支鏈飽和單價羥基。特別地，該鹵素原子為氟原子。更特別地，所有該鹵素原子為氟原子(「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-氟烷基」)。該 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或 1,3-二氟丙-2-基。

**【0030】** 術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基」意指其中術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基」係如上文所定

第 9 頁，共 136 頁(發明說明書)

義之式(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-O-之直鏈或支鏈飽和單價烴基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基或三級丁氧基、或其另外的構造異構物。

【0031】術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基」意指其中氫原子中之一或多者相同地或不同地經鹵素原子置換之如上文所定義之直鏈或支鏈飽和單價 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基。特別地，該鹵素原子為氟原子。該 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基為例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

【0032】術語「C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基」意指含有一個雙鍵且具有 2、3 或 4 個碳原子之直鏈或支鏈單價烴基。該 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基為例如乙烯基(或「乙烯基(vinyl)」)、丙-2-烯-1-基(或「烯丙基」)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或「異丙烯基」)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基或 1-甲基丙-1-烯基。特別地，該基團為烯丙基。

【0033】術語「C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基」意指含有一個參鍵且含有 2、3 或 4 個碳原子之直鏈單價烴基。該 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基為例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或「炔丙基」)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基或 1-甲基丙-2-炔基。特別地，該炔基為丙-1-炔基或丙-2-炔基。

【0034】術語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基」意指含有 3、4、5 或 6 個碳原子(「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基」)之飽和單價、單環烴環。該 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基為例如單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0035】術語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-鹵環烷基」意指其中術語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基」係如上文所定義且其中氫原子中之一或多者相同地或不同地經鹵素原子置換之飽和單價、單環烴環。特別地，該鹵素原子為氟或氯原子。該 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-鹵環烷基為例如經一或兩個氟或氯原子取代之單環烴環，例如 1-氟-環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基、1-氯環丙基、2-氯環丙基、2,2-二氯環丙基、2,3-二氯環丙

基、2-氟-2-氯環丙基和 2-氟-3-氯環丙基。

【0036】術語「苯并 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基」意指其中含有 5 或 6 個碳原子的飽和單價、單環烴環(「C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基」)并環成苯基環之單價、雙環烴環。該苯并 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基為例如雙環烴環，例如茛滿(亦即 2,3-二氫-1H-茛)或蔡滿(亦即 1,2,3,4-四氫蔡)基團。

【0037】術語「螺環烷基」意指其中兩個環共享一個共同的環碳原子且其中該雙環烴基含有 5、6、7、8、9、10 或 11 個碳原子之飽和單價雙環烴基，該螺環烷基有可能經由除了螺碳原子以外的碳原子中任一者連接至分子之其餘部分。該螺環烷基為例如螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基或螺[5.5]十一烷基。

【0038】術語「雜環烷基」意指具有總共 4、5、6、7、8、9 或 10 個環原子(「4 至 10 員雜環烷基」)，特別為 4、5 或 6 個環原子(「4 至 6 員雜環烷基」)之單環或雙環飽和或部分飽和雜環，其含有一或兩個與系列 N、O 和 S 之相同或不同的環雜原子，該雜環烷基有可能經由碳原子中任一者或若存在的氮原子連接至分子之其餘部分。

【0039】該雜環烷基可為而不限於例如 4 員環，諸如氮呔基、氧呔基或硫呔基；或例如 5 員環，諸如四氫呔喃基、氧雜環戊基(oxolanyl)、1,3-二氧雜環戊基、硫雜環戊基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、1,1-二氧離子基硫雜環戊基、1,2-噁唑啉基、1,3-噁唑啉基、1,3-噻唑啉基或 1,2,4-三唑啉基；或例如 6 員環，諸如四氫吡喃基、四氫噻喃基、哌啉基、嗎啉基、二硫雜環己基(dithianyl)、硫代嗎啉基、哌啉基、氧雜環己基(oxanyl)、1,3-二氧雜環己基、1,4-二氧雜環己基或 1,2-氧氮雜環己基；或例如 7 員環，諸如氮吡基、1,4-二氮吡基或 1,4-氧氮吡基；或例如雙環 7 員環，諸如 2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基或 6-氧雜-3-氮雜

雙環[3.1.1]庚烷；或例如雙環 8 員環，諸如 5,6-二氫-4H-呋喃并[2,3-c]吡咯或 8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；或例如雙環 9 員環，諸如八氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶、1,3-二氫異吡啶、2,3-二氫吡啶、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷或 3,9-二氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷；或例如雙環 10 員環，諸如十氫喹啉或 3,4-二氫異喹啉。

**【0040】** 術語「雜螺環烷基」意指其中兩個環共享一個共同的環碳原子之具有總共 6、7、8、9、10 或 11 個環原子之雙環飽和雜環，該「雜螺環烷基」含有一或兩個與來自系列：N、O、S 之相同或不同的環雜原子；該雜螺環烷基有可能經由除了螺碳原子以外的碳原子中任一者或若存在的氮原子連接至分子之其餘部分。

**【0041】** 該雜螺環烷基為例如氮雜螺[2.3]己基、氮雜螺[3.3]庚基、氧雜氮雜螺[3.3]庚基、硫雜氮雜螺[3.3]庚基、氧雜螺[3.3]庚基、氧雜氮雜螺[5.3]壬基、氧雜氮雜螺[4.3]辛基、氧雜氮雜螺[2.5]辛基、氮雜螺[4.5]癸基、氧雜氮雜螺[5.5]十一烷基、二氮雜螺[3.3]庚基、硫雜氮雜螺[3.3]庚基、硫雜氮雜螺[4.3]辛基、氮雜螺[5.5]十一烷基或其他同源架構中之一者，諸如螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-和螺[4.6]-。

**【0042】** 術語「6 或 10 員芳基」意指具有 6 或 10 個碳環原子之單價、單環或雙環芳族環，例如苯基或萘基。

**【0043】** 術語「雜芳基」意指具有 5、6、9 或 10 個環原子(「5 至 10 員雜芳基」)，特別為 5 或 6 個環原子(「5 至 6 員雜芳基」)之單價、單環、雙環或三環芳族環，其含有至少一個環雜原子及視需要地一、二或三個來自系列：N、O 及/或 S 的其他環雜原子且其經由環碳原子或視需要地經由環氮原子(若原子價容許)鍵結。

**【0044】** 該雜芳基可為 5 員雜芳基，諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑



基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基；或 6 員雜芳基，諸如吡啶基、二氫吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、四氫嘧啶基、吡吡基或三吡基。

【0045】術語「雜環基」意指選自由雜環烷基和雜芳基所組成之群組的雜環。特別地，術語「4 至 6 員雜環基」意指選自由 4 至 6 員雜環烷基和 5 至 6 員雜芳基所組成之群組的雜環。

【0046】通常且除非另有其他提及，否則雜芳基或伸雜芳基包括其所有可能的構造異構物形式，例如：互變異構物和關於分子之其餘部分的鍵聯點之位置異構物。因此，關於一些例證的非限制性實例，術語吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基；或術語噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

【0047】如在本發明內文中，例如在「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羥烷基」、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基」或「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基」之定義的上下文中所使用之術語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>」意指具有 1 至 4 個有限的碳原子數目，亦即 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基。

【0048】再者，如本文所使用，如在本發明內文中，例如在「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基」或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基之定義的上下文中所使用之術語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>」意指具有 3 至 6 個有限的碳原子數目，亦即 3、4、5 或 6 個碳原子之環烷基。

【0049】當給出值範圍時，該範圍包含在該範圍內的各值及子範圍。

【0050】例如：

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>」包含 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 和 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>；

「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>」包含 C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> 和 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>；

「C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>」包含 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 和 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>；

「C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>」包含 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>、

$C_3-C_6$ 、 $C_3-C_5$ 、 $C_3-C_4$ 、 $C_4-C_{10}$ 、 $C_4-C_9$ 、 $C_4-C_8$ 、 $C_4-C_7$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 、 $C_5-C_{10}$ 、 $C_5-C_9$ 、 $C_5-C_8$ 、 $C_5-C_7$ 、 $C_5-C_6$ 、 $C_6-C_{10}$ 、 $C_6-C_9$ 、 $C_6-C_8$ 、 $C_6-C_7$ 、 $C_7-C_{10}$ 、 $C_7-C_9$ 、 $C_7-C_8$ 、 $C_8-C_{10}$ 、 $C_8-C_9$ 和 $C_9-C_{10}$ ；

「 $C_3-C_8$ 」包含 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_3-C_8$ 、 $C_3-C_7$ 、 $C_3-C_6$ 、 $C_3-C_5$ 、 $C_3-C_4$ 、 $C_4-C_8$ 、 $C_4-C_7$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 、 $C_5-C_8$ 、 $C_5-C_7$ 、 $C_5-C_6$ 、 $C_6-C_8$ 、 $C_6-C_7$ 和 $C_7-C_8$ ；

「 $C_3-C_6$ 」包含 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_3-C_6$ 、 $C_3-C_5$ 、 $C_3-C_4$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 和 $C_5-C_6$ ；

「 $C_4-C_8$ 」包含 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_4-C_8$ 、 $C_4-C_7$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 、 $C_5-C_8$ 、 $C_5-C_7$ 、 $C_5-C_6$ 、 $C_6-C_8$ 、 $C_6-C_7$ 和 $C_7-C_8$ ；

「 $C_4-C_7$ 」包含 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_4-C_7$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 、 $C_5-C_7$ 、 $C_5-C_6$ 和 $C_6-C_7$ ；

「 $C_4-C_6$ 」包含 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 和 $C_5-C_6$ ；

「 $C_5-C_{10}$ 」包含 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_5-C_{10}$ 、 $C_5-C_9$ 、 $C_5-C_8$ 、 $C_5-C_7$ 、 $C_5-C_6$ 、 $C_6-C_{10}$ 、 $C_6-C_9$ 、 $C_6-C_8$ 、 $C_6-C_7$ 、 $C_7-C_{10}$ 、 $C_7-C_9$ 、 $C_7-C_8$ 、 $C_8-C_{10}$ 、 $C_8-C_9$ 和 $C_9-C_{10}$ ；

「 $C_6-C_{10}$ 」包含 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_6-C_{10}$ 、 $C_6-C_9$ 、 $C_6-C_8$ 、 $C_6-C_7$ 、 $C_7-C_{10}$ 、 $C_7-C_9$ 、 $C_7-C_8$ 、 $C_8-C_{10}$ 、 $C_8-C_9$ 和 $C_9-C_{10}$ 。

**【0051】** 如本文所使用之術語「脫離基」意指在化學反應中經置換而使其為帶有鍵結電子之穩定種類的原子或原子基團。特別地，此脫離基係選自包含下列之群組：鹵化物，特別為氟化物、氯化物、溴化物或碘化物，(甲基磺醯基)氧基、[(三氟甲基)磺醯基]氧基、[(九氟丁基)磺醯基]氧基、(苯基磺醯基)氧基、[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-溴苯基)磺醯基]氧基、[(4-硝苯基)磺醯基]氧基、[(2-硝苯基)磺醯基]氧基、[(4-異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-三級丁基苯基)磺醯基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺醯基]氧基。

**【0052】** 如本文所使用之術語「皂化」意指在鹼金屬氫氧化物(諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀或其混合物)水溶液的存在下執行之酯水解。在皂化後

可進行或可不進行去羧反應。

**【0053】** 通式(I)化合物有可能以同位素變型存在。本發明因此包括通式(I)化合物之一或多種同位素變型，特別為含氘之通式(I)化合物。

**【0054】** 化合物或試劑之術語「同位素變型」經定義為展現構成此化合物的同位素中之一或多者的非天然比例之化合物。

**【0055】** 術語「通式(I)化合物之同位素變型」經定義為展現構成此化合物的同位素中之一或多者的非天然比例之通式(I)化合物。

**【0056】** 表述「非天然比例」意指此同位素的比例比其天然豐度更高。應用於此上下文同位素之天然豐度說明於“Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998 中。

**【0057】** 此等同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘之穩定及放射性同位素，諸如分別為  $^2\text{H}$  (氘)、 $^3\text{H}$  (氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$  和  $^{131}\text{I}$ 。

**【0058】** 關於本文指定之病症的治療及/或預防，通式(I)化合物之同位素變型較佳地含有氘(「含氘之通式(I)化合物」)。其中併入一或多種放射性同位素(諸如  $^3\text{H}$  或  $^{14}\text{C}$ )的通式(I)化合物之同位素變型可用於例如藥物及/或受質組織分佈研究。該等同位素係出於彼等容易併入及可偵測性而為特佳的。正電子發射同位素(諸如  $^{18}\text{F}$  或  $^{11}\text{C}$ )可併入通式(I)化合物中。通式(I)化合物之該等同位素變型可用於活體內成像應用。含氘及含  $^{13}\text{C}$  之通式(I)化合物可用於臨床前或臨床研究環境中的質譜分析中。

**【0059】** 通式(I)化合物之同位素變型通常可以熟習本技術領域者已知的方法製備，諸如那些在本文流程及/或實施例中所述之方法，其係藉由將試劑以該試劑之同位素變型(較佳為含氘試劑)取代。取決於所欲氘化位點而定，在一些

例子中，可將來自  $D_2O$  之氘直接併入化合物中或併入可用於合成此等化合物之試劑中。氘氣亦為使氘併入分子中的有用試劑。烯鍵及炔鍵之催化氘化為併入氘之快速路徑。在氘氣存在下的金屬催化劑(亦即 Pd、Pt 和 Rh)可用於以氘直接交換含有官能基之烴中的氫。多種氘化試劑及合成的建構單元係於市場上取自以下公司：諸如 C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及 CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA。

**【0060】** 術語「含氘之通式(I)化合物」經定義為其中一或多個氫原子經一或多個氘原子置換且其中在通式(I)化合物之各氘化位置上的氘豐度比氘的天然豐度(其為約 0.015%)更高的通式(I)化合物。特別地，在含氘之通式(I)化合物中，在通式(I)化合物之各氘化位置上的氘豐度在該位置上高於 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或 80%，較佳地高於 90%、95%、96%或 97%，甚至更佳地高於 98%或 99%。應理解各氘化位置上的氘豐度與在其他氘化位置上的氘豐度無關。

**【0061】** 將一或多個氘原子選擇性併入通式(I)化合物可改變分子的物理化學性質(諸如酸性[C. L. Perrin 等人之 J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin 等人之 J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa 等人之 Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])及/或代謝輪廓，且可導致母體化合物對代謝物的比率或所形成之代謝物的量改變。此等改變可導致特定的治療優勢且因此在一些環境下可為較佳的。已報導過代謝及代謝轉換之速率降低，其中使代謝物比率改變(A. E. Mutlib 等人之 Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。母體藥物及代謝物暴露量的該等改變可具有關於含氘之通式(I)化合物之藥效動力學、耐受性及效力的重要結果。在一些例子中，氘取代減少或消除非所欲或毒性代謝物的形成且提高所欲代謝物的形成(例如奈韋拉平(Nevirapine)：A. M. Sharma 等人之 Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410；依法韋侖(Efavirenz)：A. E. Mutlib 等人之

第 16 頁，共 136 頁(發明說明書)

Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在其他的例子中，氘化的主要效應為降低全身性清除速率。結果，增加化合物的生物半生期。潛在的臨床效益可包括維持具有降低的峰值水平及增加的谷值水平之類似的全身性暴露量之能力。這可取決於特定的化合物藥物動力學/藥效動力學關係而導致較少的副作用及提高的效力。ML-337 (C. J. Wenthur 等人之 J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)及奧當卡替(Odanacatib)(K. Kassahun 等人之 WO2012/112363)為此氘效應的實例。另已報導過其中降低的代謝速率導致藥物的暴露量增加而未改變全身性清除率的其他例子(例如羅非考昔(Rofecoxib) : F. Schneider 等人之 *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295 ; 特拉匹韋(Telaprevir) : F. Maltais 等人之 *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993)。顯示此效應之氘化藥物可具有降低的給藥需求(例如以較少的劑量次數或較低的劑量達成所欲效應)及/或可能產生較低的代謝物負荷。

**【0062】** 通式(I)化合物可能具有多個攻擊代謝的潛在位點。為了使物理化學性質及代謝輪廓的上述效應最適化，可選擇具有一或多個氘-氫交換之特定模式的含氘之通式(I)化合物。特別地，含氘之通式(I)化合物的氘原子係連接至碳原子及/或位於通式(I)化合物的該等位置上，該等位置為攻擊代謝酵素(諸如細胞色素 P<sub>450</sub>)之位點。

**【0063】** 在本文使用複數形式的單詞化合物、鹽、多晶形物、水合物、溶劑合物及類似者的情況下，亦取其意指單一化合物、鹽、多晶形物、立體異構物、水合物、溶劑合物或類似者。

**【0064】** 「穩定的化合物」或「穩定的結構」意指自反應混合物分離至有用的純度存在且調配成有效的治療劑之足夠強健的化合物。

**【0065】** 本發明化合物係取決於各種所欲取代基的位置及本性而視需要地含有一或多個不對稱中心。一或多個不對稱碳原子有可能以(R)或(S)組態存在，其可在單一不對稱中心的例子中得到消旋性混合物及在多個不對稱中心的例子

中得到非鏡像異構物混合物。在特定的情況下，不對稱性亦有可能由於在給出之鍵(例如與指定之化合物的兩個經取代之芳族環毗鄰的中心鍵)周圍的旋轉受到限制而存在。在特定的情況下，不對稱性亦有可能由於在雙鍵周圍的旋轉受到限制或由於其中鍵的旋轉受到限制或阻礙之環結構而存在。該等幾何異構物可以順式-或反式-異構物或以(E)-及(Z)-異構物表示。

**【0066】** 較佳的化合物為那些得到更希望的生物活性之化合物。本發明化合物的經分離之純或部分純化之構造異構物及立體異構物或消旋性或非鏡像異構物混合物亦包括在本發明之範疇內。此等材料之純化及分離可以本技術中已知的標準技術完成。

**【0067】** 較佳的立體異構物為那些得到更希望的生物活性之異構物。此等材料之純化及分離可以本技術中已知的標準技術完成。

**【0068】** 光學異構物可以根據習知的方法解析消旋性混合物而獲得，例如藉由使用光活性酸或鹼形成非鏡像異構性鹽，或形成共價非鏡像異構物。適當的酸實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸和樟腦磺酸。非鏡像異構物之混合物可基於彼等的物理及/或化學差異性而以本技術中已知的方法(例如以層析術或分步結晶)分離成彼等個別的非鏡像異構物。接著自經分離之非鏡像異構性鹽釋出光學活性鹼或酸。用於分離光學異構物之不同方法包含使用有或沒有習知的衍生化之手性層析術(例如使用手性相之 HPLC 管柱)，以最適化的選擇使鏡像異構物之分離最大化。使用手性相之適合的 HPLC 管柱係於市場上取得，諸如那些由 Daicel 所製造者，例如 Chiracel OD 和 Chiracel OJ，例如在該等之中全部皆按慣例選擇。有或沒有衍生化之酶催化分離亦為可用的。本發明之光學活性化合物可同樣地以利用光學活性起始材料之手性合成而獲得。

**【0069】** 為了區分彼此不同類型的立體異構物，參考 IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

第 18 頁，共 136 頁(發明說明書)

【0070】本發明包括本發明化合物之所有可能的立體異構物，如單一立體異構物或如該等立體異構物(例如(R)-或(S)-立體異構物、(E)-或(Z)-異構物、順式-或反式-異構物)以任何比率之任何混合物。本發明化合物之單一立體異構物(例如單一鏡像異構物或單一非鏡像異構物)的分離係以例如任何適合的現有技術方法達成，諸如層析術，尤其為手性層析術。

【0071】本發明包括本發明化合物之所有可能的互變異構物，如單一互變異構物或如該互變異構物以任何比率之任何混合物。

【0072】再者，本發明化合物可作為 N-氧化物存在，其經定義為本發明化合物的至少一個氮被氧化。本發明包括所有此等可能的 N-氧化物。

【0073】本發明亦涵蓋本發明化合物的可用形式，諸如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽(特別為醫藥上可接受的鹽)及/或共沉澱物。

【0074】本發明化合物可作為水合物或溶劑合物存在，其中本發明化合物含有例如極性溶劑(特別為水、甲醇或乙醇)作為化合物之晶格的結構元素。極性溶劑(特別為水)的量有可能以化學計量或非化學計量比存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)的例子中，有可能分別為半(hemi)、(半(semi))、單、倍半、二、三、四、五等溶劑合物或水合物。本發明包括所有此等水合物或溶劑合物。

【0075】再者，本發明化合物有可能以游離形式存在，例如作為游離鹼或作為游離酸或作為兩性離子，或以鹽形式存在。該鹽可為有機或無機加成鹽之任何鹽，特別為任何醫藥上可接受的有機或無機加成鹽，該鹽習用於藥劑學中或用於例如分離或純化本發明化合物。

【0076】術語「醫藥上可接受的鹽」係指本發明化合物之無機或有機酸加成鹽。例如，參見 S. M. Berge 等人之“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

【0077】本發明化合物之適合的醫藥上可接受的鹽可為例如在鏈或環中

攜有氮原子之本發明化合物的酸加成鹽，例如其呈足夠的鹼性，諸如與如下之酸的酸加成鹽：例如無機酸或「無機酸(mineral acid)」，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、重硫酸、磷酸或硝酸，或例如有機酸，諸如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、雙羥萘酸、果膠酯酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、伊康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

【0078】再者，具有足夠酸性的本發明化合物之另一適合的醫藥上可接受的鹽為鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽、鎂鹽或鋇鹽)、或鋁鹽或鋅鹽、或衍生自氮或具有 1 至 20 個碳原子的有機一級、二級或三級胺(諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、參(羥甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基-還原葡糖胺、N,N-二甲基-還原葡糖胺、N-乙基-還原葡糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺糖、肌胺酸、絲胺醇、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇)之銨鹽、或具有 1 至 20 個碳原子的四級銨離子(諸如四甲基銨、四乙基銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨或 N-苯甲基-N,N,N-三甲基銨、膽鹼或烷基苯甲基二甲基銨(benzalkonium))之鹽。

【0079】那些熟習本技術領域者應進一步認識到所主張之化合物的酸加成鹽有可能藉由使化合物與適當的無機酸或有機酸經由許多已知的方法中之任



一者反應而製得。另一選擇地，本發明之酸性化合物的鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽係藉由使本發明化合物與適當的鹼經由多種已知的方法反應而製得。

**【0080】** 本發明包括本發明化合物之所有可能的鹽，其係呈單一鹽或該等鹽以任何比率之任何混合物。

**【0081】** 在用於合成本發明之中間物及實施例的本發明內文中，特別在實驗章節中，當化合物係以與對應之鹼或酸的鹽形式提及時，藉由個別的製備及/或純化方法所獲得的該鹽形式之精確的化學計量組成在大多數的例子中為未知的。

**【0082】** 除非另有其他指定，否則關於鹽之化學名稱或結構式的詞尾(諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 $x$  HCl」、「 $x$  CF<sub>3</sub>COOH」、「 $x$  Na<sup>+</sup>」)例如意指未具體指明鹽形式之化學計量的鹽形式。

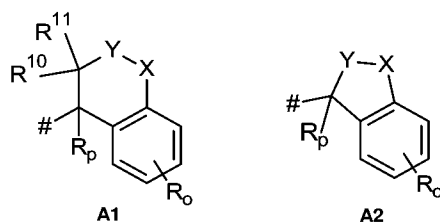
**【0083】** 這類似地適用於其中合成中間物或實施例化合物或其鹽已藉由所述之製備及/或純化方法而以具有(若經定義)未知的化學計量組成之溶劑合物(諸如水合物)獲得的例子。

**【0084】** 此外，本發明包括本發明化合物之所有可能的晶形或多晶形物，其係呈單一多晶形物或呈一種以上的多晶形物以任何比率之混合物。

**【0085】** 而且，本發明亦包括根據本發明之化合物的前藥。術語「前藥」在此標示其本身可具有生物活性或不具活性，但是其在體內的滯留時間內轉化(例如經代謝或水解)成根據本發明之化合物的化合物。

**【0086】** 依照第一態樣的第二具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1、2、3 或 4，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、硝基、-OH、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N-R<sup>9</sup>，其中 X 和 Y 中至少一者為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，或

X、Y 一起形成選自由下列所組成之群組的環成員：-C(O)-O-、-C(O)-NR<sup>9</sup>-、-S(O)-NR<sup>9</sup>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>-和-SO<sub>2</sub>-O-，

R<sup>1</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氰基、-CHO、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-鹵環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、氰基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C(O)-、苯甲氧基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基；

視需要地經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基：鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基；

雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其中雜環基取代基係選自由下列所組成之群組：4 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫呔基、2-硫呔基、氧呔-3-基、氧呔-2-基、1-氧離子基硫呔-3-基、1-氧離子基硫呔-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫呔-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫呔-2-基、1,1-二氧離子基硫呔-3-基、1,1-二氧離子基硫呔-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮呔-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮呔-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮呔-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮呔-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫呔-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫呔-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫呔-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫呔-4-基、4-側氧基氮呔-2-基、2-側氧基氮呔-3-基、4-側硫基氮呔-2-基、2-側硫基氮呔-3-基、2-羥

基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、2,5-二氫呋喃-3-基、2,3-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-2-基、2,5-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-2-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基、四氫噻吩-3-基、四氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-3-基、2,3-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、4,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-5-基、4,5-二氫-1H-吡咯-3-基、3,4-二氫-2H-吡咯-4-基、3,4-二氫-2H-吡咯-3-基、2,3-二氫-1H-吡咯-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯-3-基、2H-吡咯-5-基、3H-吡咯-2-基、2H-吡咯-4-基、1H-吡咯-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、4-烷基-3-側氧基哌啶-1-基、4-烷基-2-側氧基哌啶-1-基、2-

氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，其中烷基為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

R<sup>9</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>10</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>11</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

Q 表示具有 1 至 5 個鹵素原子之苯基，

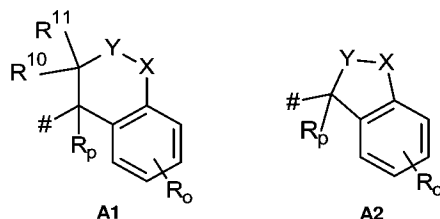
其中當 Y 為 O、S 或 N-R<sup>9</sup> 時，R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 中沒有一個為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，且

其中當 X 為 O、S 或 N-R<sup>9</sup> 時，R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 中沒有一個為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基；

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0087】 依照第一態樣的第三具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1 或 2，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N-R<sup>9</sup>，其中 X 和 Y 中至少一者為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，

R<sup>1</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、氰基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、

5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

R<sup>9</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>10</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>11</sup> 為氫，

Q 表示具有 1 至 5 個獨立地選自下列的取代基之苯基：氟、氯或溴，

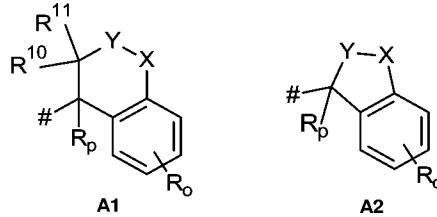
其中當 Y 為 O、S 或 N-R<sup>9</sup> 時，R<sup>10</sup> 不為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基；

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0088】 依照第一態樣的第四具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，

其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1 或 2，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基和氰基，

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X 係選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S,和 N-R<sup>9</sup>，

Y 為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或 O，

R<sup>1</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的



C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、-NH<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

R<sup>9</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>10</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH 和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>11</sup> 為氫，

Q 表示具有 2 或 3 個獨立地選自下列的取代基之苯基：氟、氯或溴，

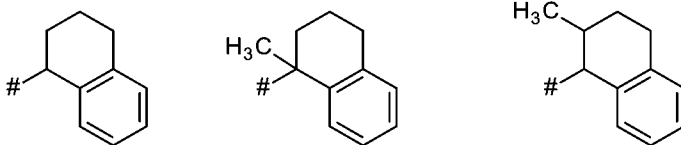
其中當 Y 為 O 時，R<sup>10</sup> 不為 -OH，

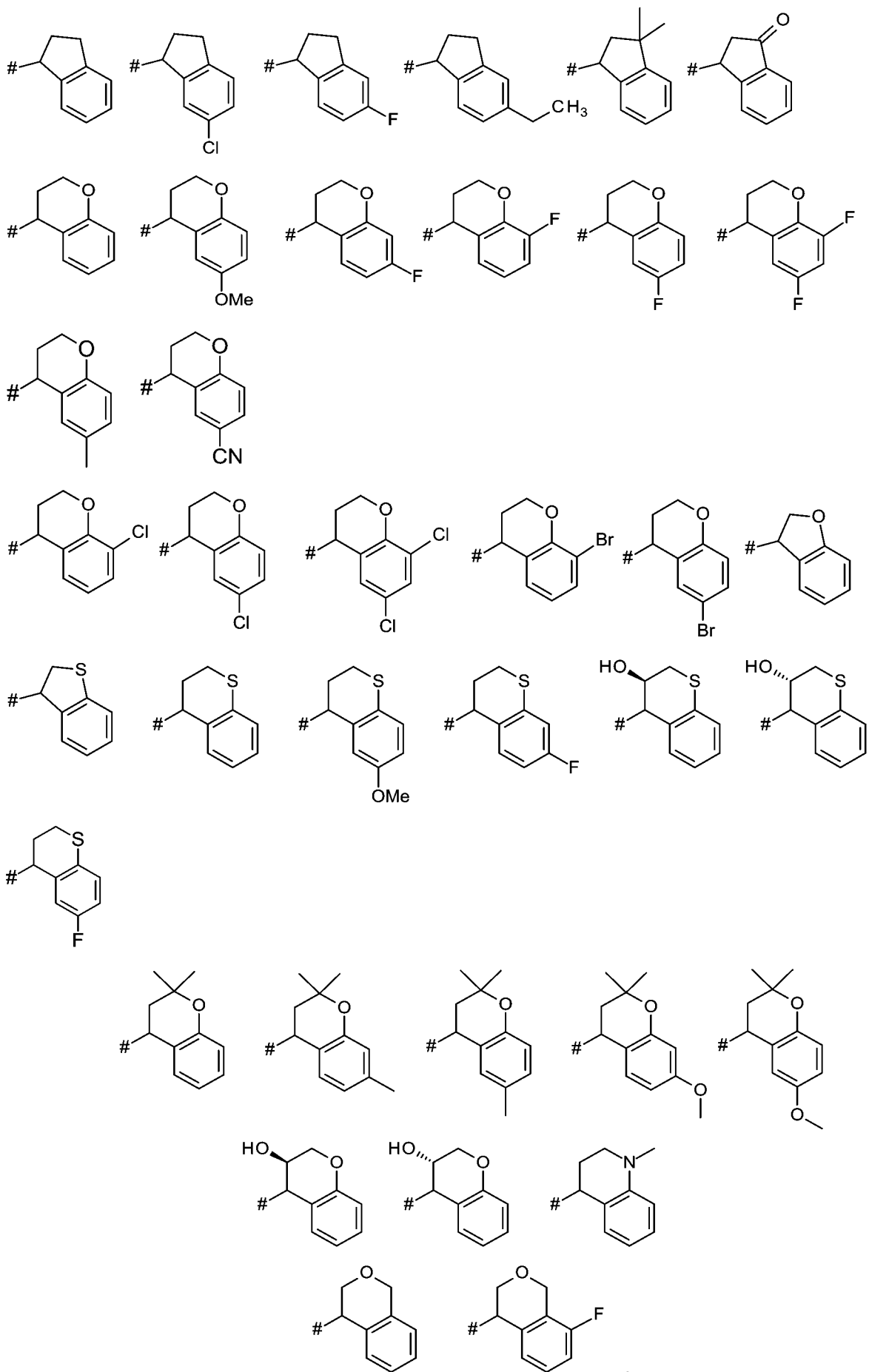
及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

**【0089】** 依照第一態樣的第五具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，

其中：

A 係選自由下列所組成之群組：





R<sup>1</sup> 為氫或甲基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或甲基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基、異丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基，較佳為氫、氟、氯和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基，更佳為氫、氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、-NH<sub>2</sub>、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

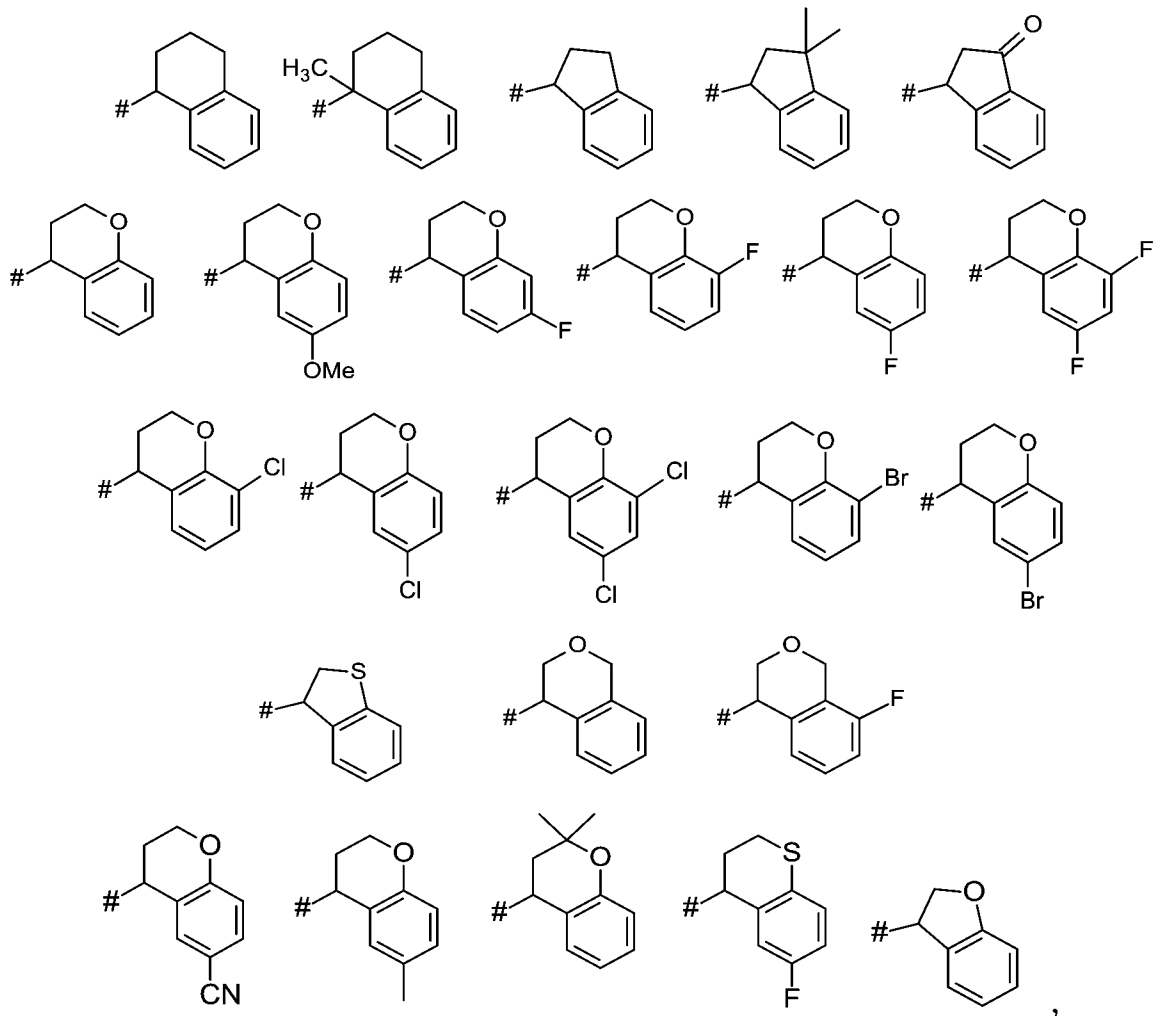
Q 係選自由下列所組成之群組：2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基和 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

**【0090】** 依照第一態樣的第六具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，其中：

A 係選自由下列所組成之群組：

第 31 頁，共 136 頁(發明說明書)



R<sup>1</sup> 為氫或甲基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啉-1-基、2-側氧基哌啉-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或甲基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、甲基、甲氧基、異丙氧基和三氟甲基，較佳為氫、氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

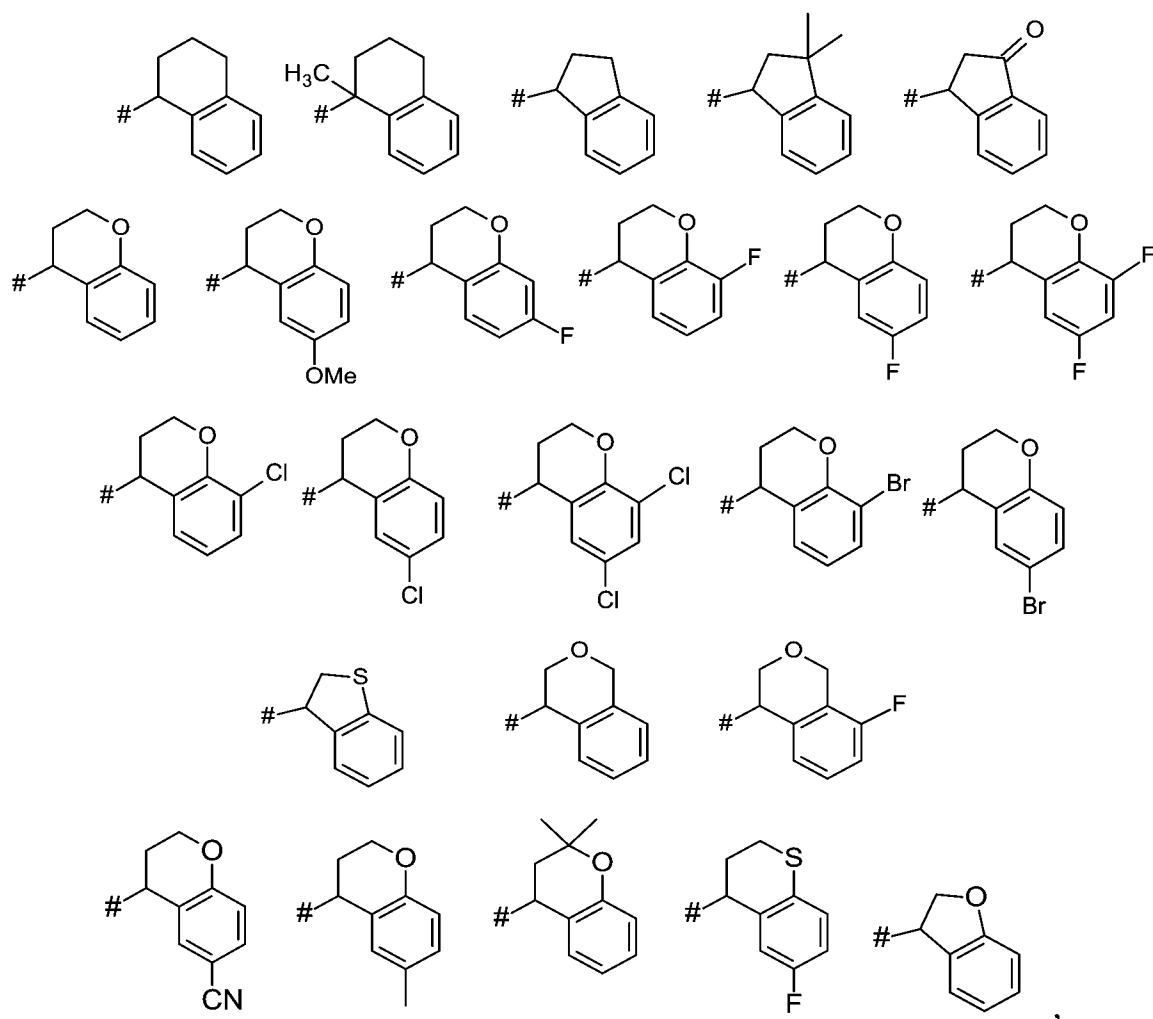
R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、-OH、氰基、甲基、三氟甲氧基和 NH<sub>2</sub>，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

Q 係選自由下列群組：2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基和 2,3,5-三氟苯基，及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0091】 依照第一態樣的其他具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，其中：

A 係選自由下列所組成之群組：



R<sup>1</sup> 為氫或甲基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-羥基環丁基、2-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或甲基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、-OH、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、異丙氧基和三氟甲氧基，較佳為氫、氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、-OH、-NH<sub>2</sub>、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

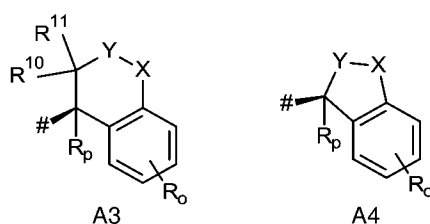
Q 係選自由下列群組：2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基和 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0092】 依照第一態樣的其他具體實例，本發明涵蓋上文通式(I)化合物，

其中：

A 為 A3 或 A4，



o 為 0、1 或 2，

- R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基和氰基，
- R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，
- X 係選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N-R<sup>9</sup>，
- Y 為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>或 O，
- R<sup>1</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，
- R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，
- R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，
- R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，
- R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、-NH<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，
- R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

R<sup>9</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>10</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH 和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>11</sup> 為氫，

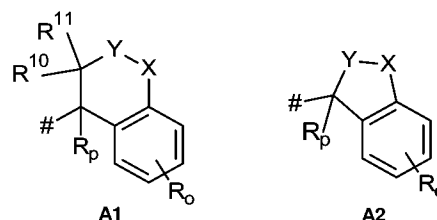
Q 表示具有 2 或 3 個獨立地選自下列的取代基之苯基：氟、氯或溴，

其中當 Y 為 O 時，R<sup>10</sup> 不為 -OH，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0093】 在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1 或 2，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N-R<sup>9</sup>，其中 X 和 Y 中至少一者為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，



$R^8$  係選自由下列所組成之群組：氫和  $C_1-C_4$ -烷基，

或  $R^7$  和  $R^8$  一起形成側氧基(=O)，

$R^9$  為氫或  $C_1-C_4$ -烷基，

$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、 $C_1-C_4$ -烷基和  $C_1-C_4$ -烷氧基，且

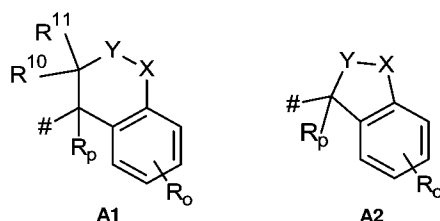
$R^{11}$  為氫，

其中當 Y 為 O、S 或 N- $R^9$  時， $R^{10}$  不為 -OH 或  $C_1-C_4$ -烷氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0094】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1 或 2，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、 $C_1-C_4$ -烷基和  $C_1-C_4$ -烷氧基、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $C_1-C_4$ -鹵烷基，

$R_p$  為氫或  $C_1-C_4$ -烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組： $CR^7R^8$ 、O 和 S，

其中 X 和 Y 中至少一者為  $CR^7R^8$ ，

$R^7$  係選自由下列所組成之群組：氫和  $C_1-C_4$ -烷基，

$R^8$  係選自由下列所組成之群組：氫和  $C_1-C_4$ -烷基，

或  $R^7$  和  $R^8$  一起形成側氧基(=O)，

$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、 $C_1-C_4$ -烷基和  $C_1-C_4$ -烷氧基，且

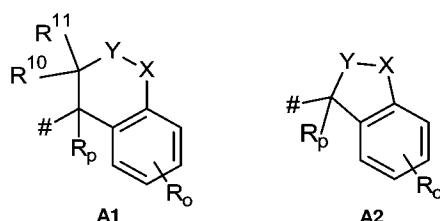
$R^{11}$  為氫，

其中當 Y 為 O、S 或 N- $R^9$  時， $R^{10}$  不為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0095】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0 或 1，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

$R_p$  係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X 係選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N- $R^9$ ，

Y 為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，

$R^7$  係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

$R^8$  係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或  $R^7$  和  $R^8$  一起形成側氧基(=O)，

$R^9$  為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，且

$R^{11}$  為氫，

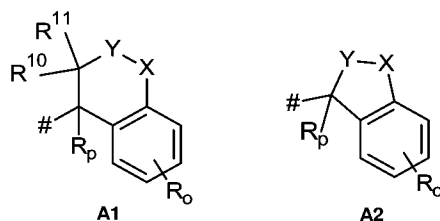
其中當 Y 為 O 時， $R^{10}$  不為 -OH 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等

之混合物。

【0096】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0 或 1，

R 係選自由下列所組成之群組：氫和鹵素，

R<sub>p</sub> 為氫，

X 係選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O 和 S，

Y 為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

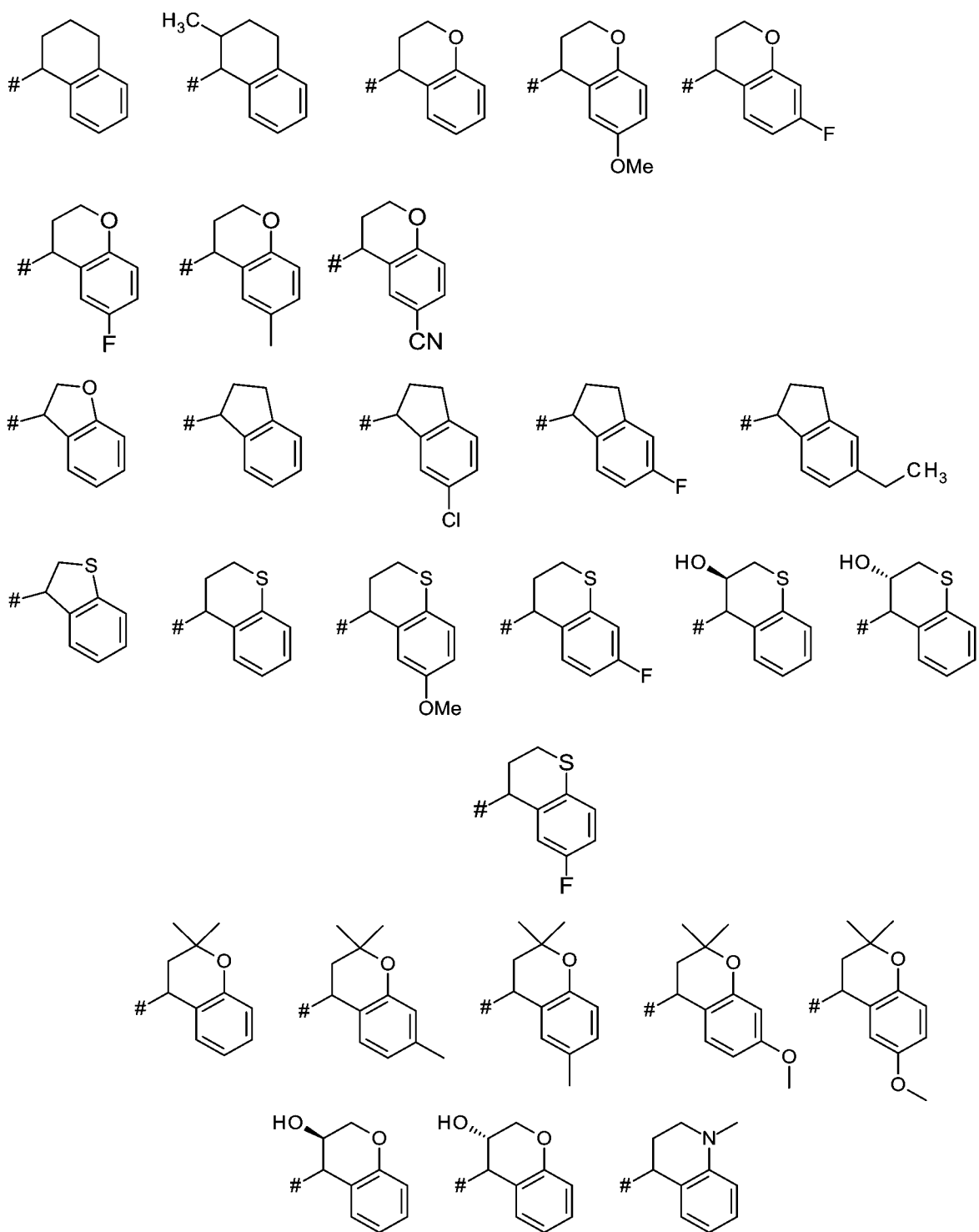
R<sup>10</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫，且

R<sup>11</sup> 為氫，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0097】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

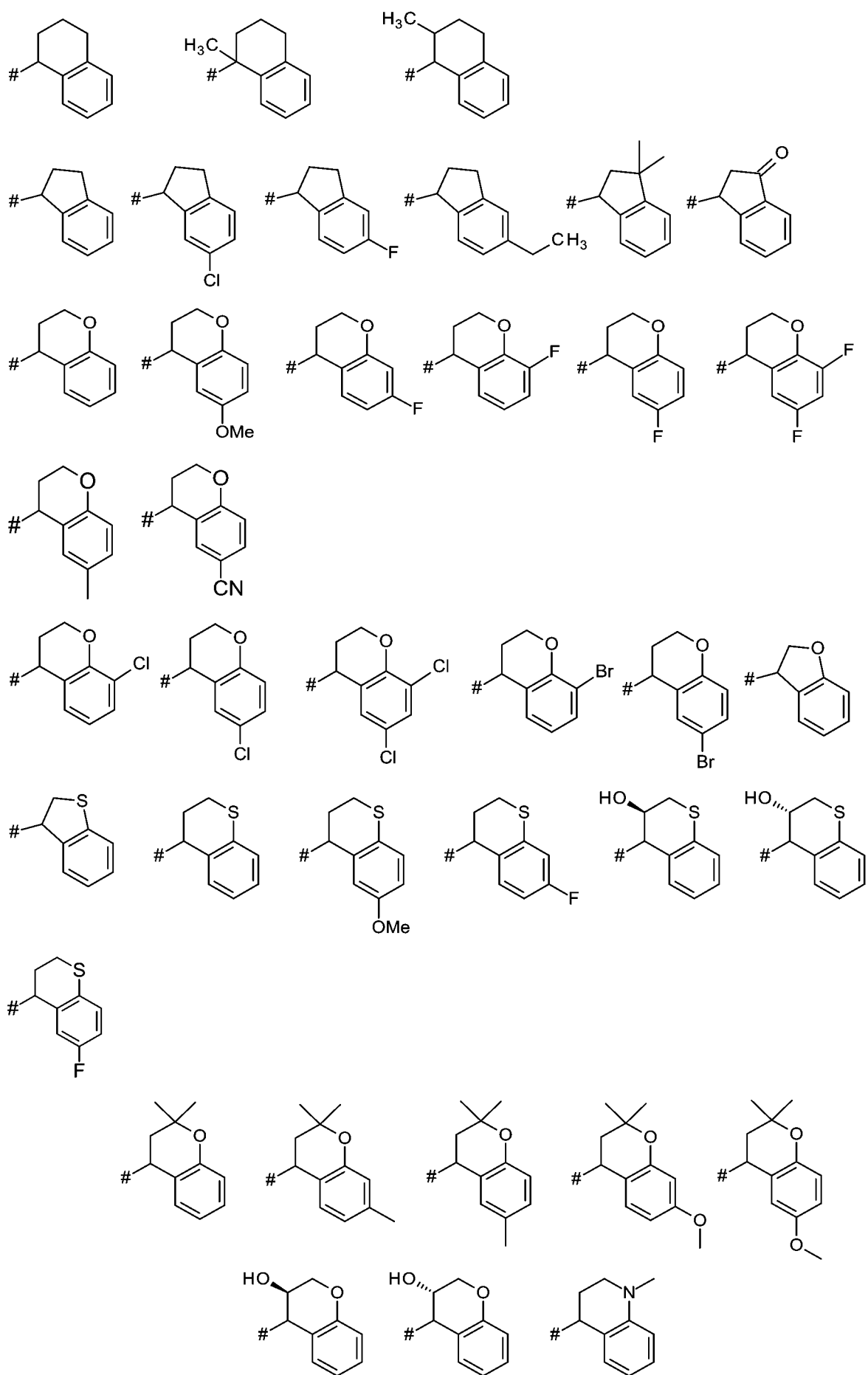
A 係選自由下列所組成之群組：

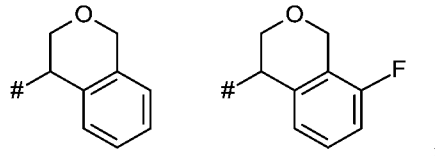


及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0098】 在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 係選自由下列所組成之群組：

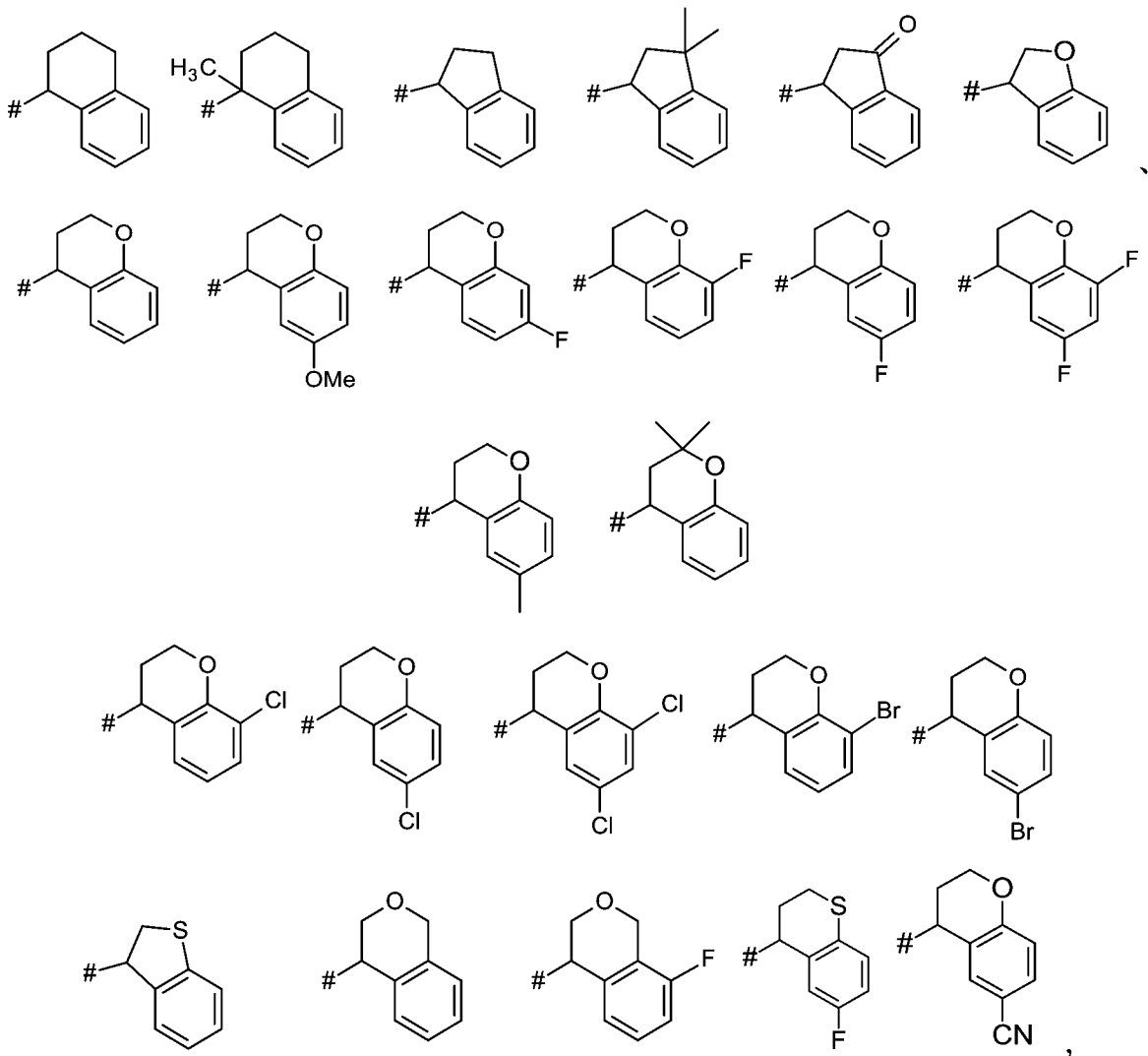




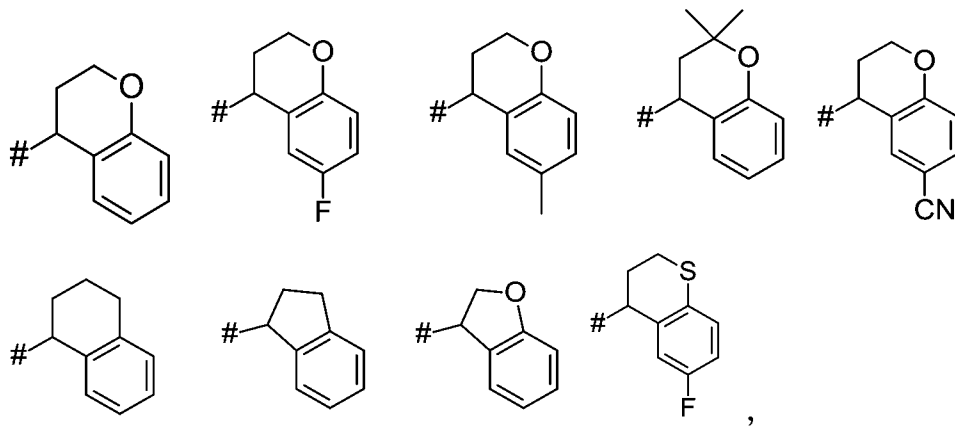
及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0099】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 係選自由下列所組成之群組：



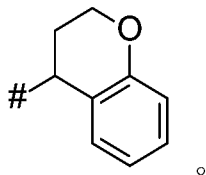
較佳為



及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0100】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 係選自如上文任何地方所定義之基團 A1；



A 較佳為

【0101】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、4-側氧基氮坦

-2-基、2-側氧基氮唑-3-基、4-側硫基氮唑-2-基、2-側硫基氮唑-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、2,5-二氫呋喃-3-基、2,3-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-2-基、2,5-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-2-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基、四氫噻吩-3-基、四氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-3-基、2,3-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、4,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-5-基、4,5-二氫-1H-吡咯-3-基、3,4-二氫-2H-吡咯-4-基、3,4-二氫-2H-吡咯-3-基、2,3-二氫-1H-吡咯-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯-3-基、2H-吡咯-5-基、3H-吡咯-2-基、2H-吡咯-4-基、1H-吡咯-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧



基哌啶-1-基、4-烷基-3-側氧基哌啶-1-基、4-烷基-2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，其中烷基為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0102】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sub>p</sub> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0103】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sub>p</sub> 為氫或甲基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0104】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0105】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>3</sup> 為氫或甲基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等

之混合物。

【0106】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基和具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0107】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、-OH、氰基、甲基、甲氧基、異丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基，較佳為氫、氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0108】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0109】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其

中：

$R^5$  係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、-OH、氰基、甲基、甲氧基和三氟甲基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0110】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^6$  係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、 $C_1-C_4$ -烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $C_1-C_4$ -鹵烷基、 $C_1-C_4$ -烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $C_1-C_4$ -鹵烷氧基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0111】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^6$  係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0112】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 3-側氧基環丁基、3-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、2-側氧基氮坦-3-基、3-羥基環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環

第 47 頁，共 136 頁(發明說明書)

[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

Q 為 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0113】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 3-側氧基環丁基、3-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、2-側氧基氮坦-3-基、3-羥基環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

Q 為 3,5-二氯苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0114】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 3-側氧基環丁基，

Q 為 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0115】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 3-側氧基環丁基，

Q 為 3,5-二氯苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0116】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 3-硫呔基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0117】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 1-氧離子基硫呔-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0118】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫呔-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0119】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 1,1-二氧離子基硫呔-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0120】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 2-側氧基氮呔-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0121】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 3-羥基環丁基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0122】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 3-氟環丁基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0123】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 3,3-二氟環丁基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0124】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為四氫呋喃-3-基，

Q 為 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0125】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為四氫呋喃-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0126】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 1-甲基吡咯啉-2-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0127】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 1-甲基吡咯啉-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0128】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 5-側氧基吡咯啉-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0129】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 2-側氧基吡咯啉-3-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0130】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為 5-側氧基吡咯啉-2-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0131】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

$R^2$  為四氫吡喃-4-基，



Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0132】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 3-側氧基哌啶-1-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0133】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0134】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0135】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 為 2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫呔基、2-硫呔基、1-氧離子基

硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0136】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：3-側氧基環丁基、3-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、2-側氧基氮坦-3-基、3-羥基環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

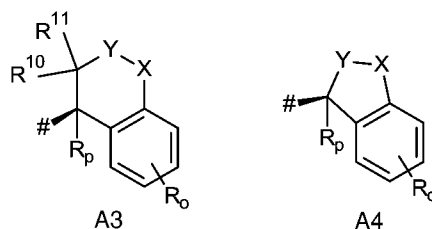
第 54 頁，共 136 頁(發明說明書)

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

Q 為 2,3,5-三氟苯基或 3,5-二氯苯基，或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【0137】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 為 A3 或 A4



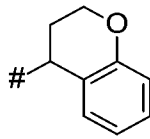
其中

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基；較佳為氫，及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

【0138】在本發明之其他態樣中，在本文任何地方所述之任何或所有的具體實例中，在 X 及/或 Y 之定義中排除如上文定義之「NR<sup>9</sup>」。

【0139】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中：

A 為



R<sup>1</sup> 為氫，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、4-側硫基氮坦-2-基、2-側硫基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基，

5 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-側氧基、-NO<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，5 至 10 員雜環烷基較佳為四氫呋喃-3-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基或 3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫，

R<sup>4</sup> 為鹵素，

R<sup>5</sup> 為氫，

R<sup>6</sup> 為氫，

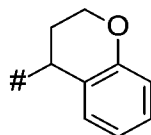
Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

**【0140】** 在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其

中

A 為



R<sup>1</sup> 為氫，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、

1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、4-側硫基氮坦-2-基、2-側硫基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、2,5-二氫呋喃-3-基、2,3-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-2-基、2,5-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-2-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基、四氫噁吩-3-基、四氫噁吩-2-基、2,5-二氫噁吩-3-基、2,3-二氫噁吩-3-基、4,5-二氫噁吩-3-基、4,5-二氫噁吩-2-基、2,5-二氫噁吩-2-基、2,3-二氫噁吩-2-基、噁吩-3-基、噁吩-2-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、1-甲基吡咯啉-2-

基、1-甲基吡咯啉-3-基、4,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-5-基、4,5-二氫-1H-吡咯-3-基、3,4-二氫-2H-吡咯-4-基、3,4-二氫-2H-吡咯-3-基、2,3-二氫-1H-吡咯-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯-3-基、2H-吡咯-5-基、3H-吡咯-2-基、2H-吡咯-4-基、1H-吡咯-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、4-甲基-3-側氧基哌啶-1-基、4-乙基-3-側氧基哌啶-1-基、4-丙基-3-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫，

R<sup>4</sup> 為氟，

R<sup>5</sup> 為氫，

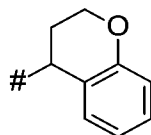
R<sup>6</sup> 為氫，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【0141】在第一態樣的其他具體實例中，本發明涵蓋上文式(I)化合物，其中

A 為



R<sup>1</sup> 為氫，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：3-側氧基環丁基、3-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、3-

經基環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-3-基、吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、四氫噻吩-3-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、4-甲基-3-側氧基哌啶-1-基、4-乙基-3-側氧基哌啶-1-基、4-丙基-3-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫，

R<sup>4</sup> 為氟，

R<sup>5</sup> 為氫，

R<sup>6</sup> 為氫，

Q 為 3,5-二氯苯基或 2,3,5-三氟苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

**【0142】** 在第一態樣之特定的其他具體實例中，本發明涵蓋以「本發明之第一態樣的其他具體實例」為標題的上述具體實例中之二或更多者的組合。

**【0143】** 本發明涵蓋上文通式(I)化合物的本發明之任何具體實例或態樣內的任何子組合。

**【0144】** 本發明涵蓋本文的實施例章節(見下文)中所揭示之通式(I)化合物。

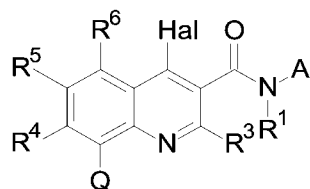
**【0145】** 根據本發明之通式(I)化合物可根據如本發明之實驗章節(通用程序)中所示之程序製備。所述之程序例證本發明之通式(I)化合物的合成途徑且不意欲為限制。熟習本技術領域者明白如例示之轉變順序可以各種方式修飾。在該等程序中例示之轉變順序因此不意欲為限制。另外，取代基 Q、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 或 R<sup>6</sup> 中任一者之相互轉化可在例示之轉變前及/或後達成。該等修飾可為諸如引入保護基、裂解保護基、還原或氧化官能基、鹵化、金屬化、皂化、



取代或熟習本技術領域者已知的其他反應。該等轉變包括引入官能性的轉變，其容許取代基進一步的相互轉化。適當保護基及其引入和裂解為熟習本技術領域者所熟知(參見例如 T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999)。特定的實例說明於後續的段落中。

【0146】皂化可在鹼金屬氫氧化物(諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)或其混合物之水溶液存在下執行。在皂化後可進行或可不進行去羧反應。較佳地在皂化後進行去羧反應。

【0147】依照第二態樣，本發明涵蓋製備如上文定義之通式(I)化合物之方法，該方法包含以下步驟：容許通式 1N 之中間化合物：



1N,

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 Q 係如上文定義之通式(I)化合物所定義，且 Hal 為鹵素，特別為氯和溴，

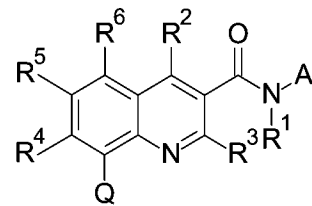
與通式 1F 化合物反應：



1F,

其中 R<sup>2#</sup>係選自由下列所組成之群組：2,2-二甲氧基環丁烷-1-甲酸甲酯、3,3-二甲氧基環丁烷-1-甲酸甲酯、2,2-雙(甲硫基)環丁烷-1-甲酸甲酯、3,3-雙(甲硫基)環丁烷-1-甲酸甲酯、硫坦-3-甲酸乙酯、硫坦-2-甲酸乙酯、氧坦-3-甲酸乙酯、氧坦-2-甲酸乙酯、2-氟環丁烷-1-甲酸甲酯、3-氟環丁烷-1-甲酸甲酯、2,2-二氟環丁烷-1-甲酸甲酯、3,3-二氟環丁烷-1-甲酸甲酯、四氫呋喃-2-甲酸甲酯、四氫呋喃-3-甲酸甲酯、呋喃-3-甲酸甲酯、呋喃-2-甲酸甲酯、四氫噻吩-3-甲酸甲酯、四氫噻吩

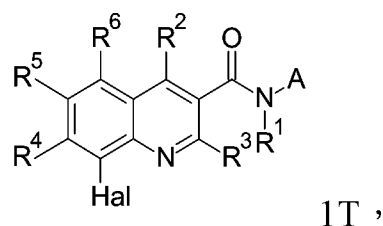
-2-甲酸甲酯、噻吩-3-甲酸甲酯、噻吩-2-甲酸甲酯、1-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯、1-甲基吡咯啉-3-甲酸甲酯、5-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯、2-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯、5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯、四氫吡喃-4-甲酸甲酯，  
隨後在水性鹼金屬氫氧化物的存在下進行皂化反應及視需要的氧化步驟，  
由此給出通式(I)化合物：



(I)，

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 Q 係如上文所定義，且 R<sup>2</sup>係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基、四氫噻吩-3-基、四氫噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基和四氫吡喃-4-基，  
接著視需要地將該化合物使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉化成溶劑合物、鹽及/或此等鹽之溶劑合物。

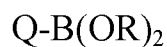
【0148】 依照第二態樣之可替代的具體實例，本發明涵蓋製備如上文定義之通式(I)化合物之方法，該方法包含以下步驟：容許通式 1T 之中間化合物：



其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>係如上文定義之通式(I)化合物所定義，且其

中 Hal 為鹵素，特別為氯、溴或碘，

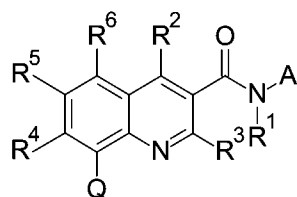
與通式 1H 化合物反應：



1H，

其中 Q 為 2,3,5-三氟苯基，且各 R 可個別為 H 或 Me 或兩個 R 皆為頻哪醇根，

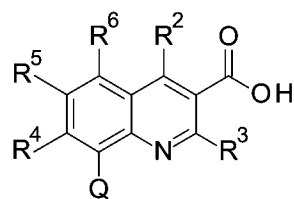
由此給出通式(I)化合物：



(I)，

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>係如上文所定義，且 Q 為 2,3,5-三氟苯基，接著視需要地將該化合物使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉化成溶劑合物、鹽及/或此等鹽之溶劑合物。

【0149】 依照第二態樣之可替代的具體實例，本發明涵蓋製備如上文定義之通式(I)化合物之方法，該方法包含以下步驟：容許通式 1W 之中間化合物：



1W，

其中 Q、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>係如上文定義之通式(I)化合物所定義，

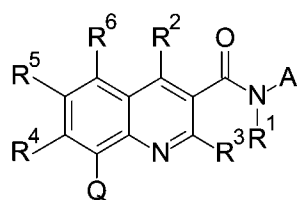
與通式 1M 化合物反應：



1M，

其中 R<sup>1</sup>和 A 係如上文定義之通式(I)化合物所定義，

由此給出通式(I)化合物：



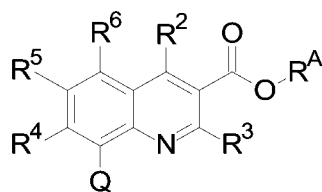
(I) ，

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 Q 係如上文所定義，

接著視需要地將該化合物使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉化成溶劑合物、鹽及/或此等鹽之溶劑合物。

**【0150】** 依照第三態樣，本發明涵蓋可用於製備上文通式(I)化合物之中間化合物。

**【0151】** 特別地，本發明涵蓋通式(II)之中間化合物：



(II) ，

其中

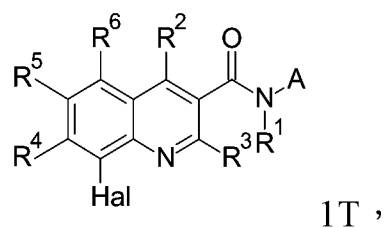
R<sup>2</sup> 為-OH、Cl、Br 或如上文通式(I)化合物所定義，

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 Q 係如上文通式(I)化合物所定義，且

R<sup>A</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

及其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，以及彼等之混合物。

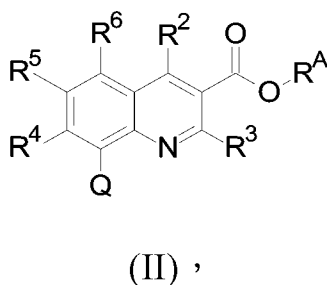
**【0152】** 根據其他的具體實例，本發明涵蓋式(1T)化合物



其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 係如上文定義之通式(I)化合物所定義，且其中 Hal 為鹵素，特別為氯、溴或碘，更特別為溴。

**【0153】** 依照第四態樣，本發明涵蓋該中間化合物用於製備如上文定義之通式(I)化合物的用途。

**【0154】** 特別地，本發明涵蓋通式(II)之中間化合物用於製備如上文定義之通式(I)化合物的用途：



其中

R<sup>2</sup> 為-OH、Cl、Br 或如上文通式(I)化合物所定義，

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 Q 係如上文通式(I)化合物所定義，且

R<sup>A</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基。

**【0155】** 根據其他的具體實例，本發明涵蓋如上文定義之式(1T)化合物用於製備如上文定義之通式(I)化合物的用途。

**【0156】** 本發明涵蓋在此下文的實施例章節中所揭示之中間化合物。

**【0157】** 本發明之通式(I)化合物可以熟習本技術領域者已知的任何方法轉化成任何鹽，較佳為如本文所述之醫藥上可接受的鹽。本發明之通式(I)化合物的任何鹽可類似地以熟習本技術領域者已知的任何方法轉化成游離化合物。

**【0158】** 已顯示本發明化合物具有高的化學穩定性。

【0159】本發明之通式(I)化合物證明有價值的藥理學作用範圍，這是無法預測的。已驚人地發現本發明化合物與 Slo-1 有效地相互作用，且因此有可能使該等化合物用於治療或預防人類及動物的疾病，較佳蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染。

【0160】本發明化合物可用於控制、治療及/或預防蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染。此方法包含對有其需要的哺乳動物投予本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、異構物、多晶形物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯的量；該量有效治療病症。

【0161】在可替代的態樣中，此方法包含對有其需要的鳥類(亦即籠鳥或特別為家禽)投予本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽、異構物、多晶形物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯的量；該量有效治療病症。

【0162】特定言之，在獸醫學領域中，在溫血動物具有利的毒性之本發明化合物適合於控制出現在動物育種及牲畜、育種、動物園、實驗室、實驗和家養動物之動物飼養中的寄生蟲，特別為蠕蟲。彼等具有對抗所有或特定發育期之寄生蟲，特別為蠕蟲的活性。

【0163】農業牲畜包括例如哺乳動物，諸如綿羊、山羊、馬、驢、駱駝、水牛、兔子、馴鹿、扁角鹿(fallow deers)，且特別為牛和豬；或家禽，諸如火雞、鴨、鵝，且特別為雞；或例如水產養殖的魚或甲殼類動物。

【0164】家養動物包括例如哺乳動物，諸如倉鼠、天竺鼠、豬、大鼠、小鼠、絨鼠、雪貂，或特別為狗、貓；籠鳥；爬蟲類；兩棲類和觀賞魚。

【0165】本發明亦提供治療蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染之方法。

【0166】該等病症已於動物中很好地特徵化，且可以投予本發明之醫藥組成物來治療。

【0167】如本發明內文中所使用之術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係以常規使用，例如以對抗、緩解、減少、減輕、改善疾病或病症(諸如線蟲感染)的狀況為目的管理或照護個體。特別地，且特別在動物健康或獸醫學領域中，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括預防性、補救性預防(metaphylactic)或治療性治療。

【0168】使人類或動物致病的蠕蟲包括例如棘頭動物門(acanthocephala)、線蟲、舌形動物門(pentastoma)及扁形動物門(platyhelmintha)(例如單殖目(monogenea)、條蟲(cestodes)和吸蟲(trematodes))。

【0169】例示性蠕蟲包括(沒有任何限制)：

【0170】單殖目：例如：指環蟲屬(Dactylogyrus spp.)、三代蟲屬(Gyrodactylus spp.)、同盤吸蟲屬(Microbothrium spp.)、多盤吸蟲屬(Polystoma spp.)、單殖吸蟲屬(Troglocephalus spp.)。

【0171】條蟲：來自擬葉目(Pseudophyllidea)，例如：吸葉條蟲屬(Bothridium spp.)、廣節裂頭條蟲屬(Diphyllobothrium spp.)、大複殖門條蟲屬(Diphlogonoporus spp.)、叻蟲屬(Ichthyobothrium spp.)、舌狀條蟲屬(Ligula spp.)、裂頭條蟲屬(Schistocephalus spp.)、螺旋條蟲屬(Spirometra spp.)。

【0172】來自圓葉目(Cyclophyllida)，例如：德里條蟲屬(Andyra spp.)、裸頭條蟲屬(Anoplocephala spp.)、無卵黃腺條蟲屬(Avitellina spp.)、伯特條蟲屬(Beitiella spp.)、彩帶條蟲屬(Cittotaenia spp.)、戴維條蟲屬(Davainea spp.)、雙峯條蟲屬(Diorchis spp.)、倍殖孔條蟲屬(Diplopylidium spp.)、複孔條蟲屬(Dipylidium spp.)、棘球條蟲屬(Echinococcus spp.)、棘殼條蟲屬(Echinocotyle spp.)、棘鱗條蟲屬(Echinolepis spp.)、泡尾條蟲屬(Hydatigera spp.)、膜殼條蟲屬(Hymenolepis spp.)、喬耶條蟲屬(Joyeuxiella spp.)、中殖孔條蟲屬(Mesocestoides spp.)、蒙尼條蟲屬(Moniezia spp.)、副裸頭條蟲屬(Paranoplocephala spp.)、瑞列條蟲屬(Railletina

spp.)、斯泰條蟲屬(*Stilesia* spp.)、帶狀條蟲屬(*Taenia* spp.)、曲子宮條蟲屬(*Thysaniezia* spp.)、綫體條蟲屬(*Thysanosoma* spp.)。

【0173】吸蟲：來自複殖目(Digenea)，例如：澳畢吸蟲屬(*Austroilharzia* spp.)、短咽吸蟲屬(*Brachylaima* spp.)、杯殖吸蟲屬(*Calicophoron* spp.)、下彎吸蟲屬(*Catantropis* spp.)、支睪吸蟲屬(*Clonorchis* spp.)、肛瘤吸蟲屬(*Collyriclum* spp.)、殖盤吸蟲屬(*Cotylophoron* spp.)、環腸吸蟲屬(*Cyclocoelum* spp.)、雙腔吸蟲屬(*Dicrocoelium* spp.)、雙穴吸蟲屬(*Diplostomum* spp.)、棘隙吸蟲屬(*Echinochasmus* spp.)、棘緣吸蟲屬(*Echinoparyphium* spp.)、棘口吸蟲屬(*Echinostoma* spp.)、闊盤吸蟲屬(*Eurytrema* spp.)、肝吸蟲屬(*Fasciola* spp.)、擬片形吸蟲屬(*Fasciolides* spp.)、薑片蟲屬(*Fasciolopsis* spp.)、菲策吸蟲屬(*Fischoederius* spp.)、腹袋吸蟲屬(*Gastrothylacus* spp.)、巨血吸蟲屬(*Gigantobilharzia* spp.)、巨盤吸蟲屬(*Gigantocotyle* spp.)、異形吸蟲屬(*Heterophyes* spp.)、低頸吸蟲屬(*Hypoderaeum* spp.)、彩蚴吸蟲屬(*Leucochloridium* spp.)、後殖吸蟲屬(*Metagonimus* spp.)、次睪吸蟲屬(*Metorchis* spp.)、隱孔吸蟲屬(*Nanophyetus* spp.)、背孔吸蟲屬(*Notocotylus* spp.)、後睪吸蟲屬(*Opisthorchis* spp.)、鳥畢吸蟲屬(*Ornithobilharzia* spp.)、肺吸蟲屬(*Paragonimus* spp.)、副雙口吸蟲屬(*Paramphistomum* spp.)、斜睪吸蟲屬(*Plagiorchis* spp.)、莖雙穴吸蟲屬(*Posthodiplostomum* spp.)、前殖吸蟲屬(*Prosthogonimus* spp.)、血吸蟲屬(*Schistosoma* spp.)、毛畢屬(*Trichobilharzia* spp.)、鮭吸蟲屬(*Troglorema* spp.)、盲腔吸蟲屬(*Typhlocoelum* spp.)。

【0174】線蟲：來自毛形線蟲亞目(*Trichinellida*)，例如：毛細屬(*Capillaria* spp.)、真鞘線蟲屬(*Eucoleus* spp.)、毛細線蟲屬(*Paracapillaria* spp.)、旋毛蟲屬(*Trichinella* spp.)、毛體線蟲屬(*Trichosomoides* spp.)、鞭蟲屬(*Trichuris* spp.)。

【0175】來自墊刃目(*Tylenchida*)，例如：細絲鯰屬(*Micronema* spp.)、副類圓線蟲屬(*Parastrongyloides* spp.)、類圓線蟲屬(*Strongyloides* spp.)。



【0176】 來自小桿圓蟲目(Rhabditida)，例如：貓圓線蟲屬(*Aelurostrongylus* spp.)、裂口屬(*Amidostomum* spp.)、鉤蟲屬(*Ancylostoma* spp.)、血管圓線蟲屬(*Angiostrongylus* spp.)、氣管線蟲屬(*Bronchonema* spp.)、仰口線蟲屬(*Bunostomum* spp.)、夏氏線蟲屬(*Chabertia* spp.)、古柏線蟲屬(*Cooperia* spp.)、類古柏線蟲屬(*Cooperioides* spp.)、環棘線蟲屬(*Crenosoma* spp.)、盅口線蟲屬(*Cyathostomum* spp.)、類圓線蟲屬(*Cyclococercus* spp.)、環齒口線蟲屬(*Cyclodontostomum* spp.)、杯環線蟲屬(*Cylicocyclus* spp.)、杯冠線蟲屬(*Cylicostephanus* spp.)、柱咽線蟲屬(*Cylindropharynx* spp.)、囊尾線蟲屬(*Cystocaulus* spp.)、網尾線蟲屬(*Dictyocaulus* spp.)、鹿圓線蟲屬(*Elaphostrongylus* spp.)、類絲蟲屬(*Filaroides* spp.)、球頭線蟲屬(*Globocephalus* spp.)、圖紋屬(*Graphidium* spp.)、輻首線蟲屬(*Gyalocephalus* spp.)、血矛線蟲屬(*Haemonchus* spp.)、螺旋線蟲屬(*Heligmosomoides* spp.)、豬圓線蟲屬(*Hyostrongylus* spp.)、馬什線蟲屬(*Marshallagia* spp.)、後圓線蟲屬(*Metastrongylus* spp.)、繆勒線蟲屬(*Muellerius* spp.)、鉤蟲屬(*Necator* spp.)、細頸線蟲(*Nematodirus* spp.)、新圓線蟲屬(*Neoststrongylus* spp.)、日本圓線蟲屬(*Nippostrongylus* spp.)、尖柱線蟲屬(*Obeliscoides* spp.)、食管齒線蟲屬(*Oesophagodontus* spp.)、食道口線蟲屬(*Oesophagostomum* spp.)、盤尾絲蟲屬(*Ollulanus* spp.)、豬圓屬(*Ornithostrongylus* spp.)、奧斯勒屬(*Oslerus* spp.)、奧斯特線蟲屬(*Ostefagia* spp.)、副古柏線蟲屬(*Paracooperia* spp.)、副環棘線蟲屬(*Paracrenosoma* spp.)、副類絲蟲屬(*Parafilaroides* spp.)、副鹿圓線蟲屬(*Parelaphostrongylus* spp.)、肺尾線蟲屬(*Pneumocaulus* spp.)、肺圓蟲屬(*Pneumostrongylus* spp.)、盅口線蟲屬(*Poteriostomum* spp.)、原圓線蟲屬(*Protostrongylus* spp.)、尖尾線蟲亞屬(*Spicocaulus* spp.)、冠尾線蟲屬(*Stephanurus* spp.)、圓線蟲屬(*Strongylus* spp.)、比翼線蟲屬(*Syngamus* spp.)、背帶線蟲屬(*Teladorsagia* spp.)、盅口線蟲屬(*Trichonema* spp.)、毛圓線蟲屬(*Trichostrongylus* spp.)、三齒線蟲屬(*Triodontophorus* spp.)、短竇圓線蟲屬(*Troglostrongylus* spp.)、

彎口線蟲屬(*Uncinaria* spp.)。

【0177】來自旋尾目(*Spirurida*)，例如：棘唇屬(*Acanthocheilonema* spp.)、異尖線蟲屬(*Anisakis* spp.)、禽蛔蟲屬(*Ascaridia* spp.)、蛔蟲屬(*Ascaris* spp.)、螺咽屬(*Ascarops* spp.)、無刺線蟲屬(*Aspicularis* spp.)、貝利斯蛔蟲屬(*Baylisascaris* spp.)、布氏絲蟲屬(*Brugia* spp.)、猴絲蟲屬(*Cercopithifilaria* spp.)、毛體線蟲屬(*Crassicauda* spp.)、雙瓣絲蟲屬(*Dipetalonema* spp.)、心絲蟲屬(*Dirofilaria* spp.)、龍線蟲屬(*Dracunculus* spp.)、德斯線蟲屬(*Draschia* spp.)、蟯蟲屬(*Enterobius* spp.)、絲狀蟲屬(*Filaria* spp.)、顎口線蟲屬(*Gnathostoma* spp.)、筒線蟲屬(*Gongylonema* spp.)、麗線蟲屬(*Habronema* spp.)、異刺線蟲屬(*Heterakis* spp.)、光絲蟲屬(*Litomosoides* spp.)、羅阿絲蟲屬(*Loa* spp.)、蟠尾絲蟲屬(*Onchocerca* spp.)、尖尾線蟲屬(*Oxyuris* spp.)、副柔線蟲屬(*Parabronema* spp.)、副絲蟲屬(*Parafilaria* spp.)、副蛔屬(*Parascaris* spp.)、栓尾線蟲屬(*Passalurus* spp.)、泡翼線蟲屬(*Physaloptera* spp.)、馬蟯蟲屬(*Probstmayria* spp.)、假絲蟲屬(*Pseudofilaria* spp.)、腹腔絲蟲屬(*Setaria* spp.)、斯氏線蟲屬(*Skjrabinema* spp.)、尾旋屬(*Spirocerca* spp.)、冠絲蟲屬(*Stephanofilaria* spp.)、圓線蟲屬(*Strongyluris* spp.)、管狀線蟲屬(*Syphacia* spp.)、吸吮線蟲屬(*Thelazia* spp.)、弓蛔線蟲屬(*Toxascaris* spp.)、弓首蛔蟲屬(*Toxocara* spp.)、吳策線蟲屬(*Wuchereria* spp.)。

【0178】棘頭動物門(*Acantocephala*)：來自寡棘吻目(*Oligacanthorhynchida*)，例如：巨吻棘頭蟲屬(*Macracanthorhynchus* spp.)、前罩棘頭蟲屬(*Prosthenorchis* spp.)；來自念珠目(*Moniliformida*)，例如：念珠棘頭蟲屬(*Moniliformis* spp.)。

【0179】來自多形目(*Polymorphida*)，例如：細頸棘頭蟲屬(*Filicollis* spp.)；來自棘吻目(*Echinorhynchida*)，例如棘頭蟲屬(*Acanthocephalus* spp.)、魚棘頭蟲屬(*Echinorhynchus* spp.)、似細吻棘頭蟲屬(*Leptorhynchoides* spp.)。

【0180】舌形動物門(*Pentastoma*)：來自舌形蟲目(*Porocephalida*)，例如舌

形蟲屬(Linguatula spp.)。

【0181】本發明化合物特別地可用於治療及預防，亦即預防蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染。

【0182】意欲藉由使用本發明化合物控制動物寄生蟲，特別為蠕蟲而減少或預防生病、死亡病例及性能降低(在肉、奶、羊毛、生皮、蛋、蜂蜜及類似者的例子中)，使得更經濟及更簡單的動物飼養成為可行的且可達成更好的動物福利。

【0183】如本文所使用關於動物健康領域之術語「控制(control)」或「控制(controlling)」意指本發明化合物有效使個別的寄生蟲在以此等寄生蟲感染之動物中的發生率降低至無害程度。更特定言之，如本文所使用之「控制(controlling)」意指本發明化合物有效殺死個別的寄生蟲、抑制其生長或抑制其繁殖。

【0184】依照其他態樣，本發明涵蓋用於治療或預防疾病，特別為蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染的如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物。

【0185】根據本發明之化合物的醫藥活性可藉由彼等與 Slo-1 離子通道的相互作用予以解釋。

【0186】依照其他態樣，本發明涵蓋如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物的用途，其係用於治療或預防疾病，特別為蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染。

【0187】依照其他態樣，本發明涵蓋如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受

的鹽，或彼等之混合物的用途，其係用於治療或預防疾病，特別為蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染之方法中。

【0188】 依照其他態樣，本發明涵蓋如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物的用途，其係用於製備醫藥組成物，較佳為藥劑，該醫藥組成物係用於預防或治療疾病，特別為蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染。

【0189】 依照其他態樣，本發明涵蓋治療或預防疾病，特別為蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染之方法，該方法係使用有效量的如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物。

【0190】 依照其他態樣，本發明涵蓋用作為殺體內寄生蟲劑的如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物。

【0191】 依照其他態樣，本發明涵蓋用作為驅蠕蟲劑，特別用作為殺線蟲劑、殺扁形動物劑(platyhelminthicidal agent)、殺棘頭蟲劑(acanthocephalicidal agent)或殺舌形動物劑(pentastomicidal agent)的如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物。

【0192】 依照其他態樣，本發明涵蓋醫藥組成物，特別為獸醫調配物，其包含如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、鹽，特別為醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物及一或多種賦形劑，特別為一或多種醫藥上可接受的賦形劑。可利用習知的程序製備呈適當劑量的此等醫藥組成物。

【0193】 依照其他態樣，本發明涵蓋用於製備醫藥組成物，特別為獸醫調配物之方法，其包含以下步驟：將如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物、鹽，特別為醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物與一或多種賦形劑，特別為一或多種醫藥上可接受的賦形劑混合。

【0194】 依照其他態樣，本發明涵蓋治療或預防疾病，特別為蠕蟲感染，特別為胃腸和腸外蠕蟲感染，更特別為線蟲之胃腸和腸外感染之方法，該方法係使用包含有效量的如上述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物和鹽，特別為其醫藥上可接受的鹽，或彼等之混合物的醫藥組成物，特別為獸醫調配物。

【0195】 此外，本發明涵蓋醫藥組成物，特別為獸醫調配物，其包含照慣例與一或多種醫藥上適合的賦形劑一起的至少一種根據本發明之化合物，及出於上述目的之彼等用途。

【0196】 有可能使根據本發明之化合物具有全身性及/或局部活性。出於此目的，彼等可以適合的方式投予，諸如經由口服、腸胃外、經肺、經鼻、舌下、經舌、頰內、直腸、陰道、皮膚、透皮、結膜、耳部途徑，或作為植入物或支架。此投予可以預防性地、補救性預防地或治療性地進行。

【0197】 關於該等投予途徑，有可能使根據本發明之化合物以適合的投予形式投予。

【0198】 關於經口投予，有可能使根據本發明之化合物調配成本技術中已知以快速及/或修飾的方式投遞本發明化合物的劑型，諸如錠劑(未包膜或經包膜之錠劑，例如具有延遲溶解或不可溶之腸溶性或控制釋放之包膜)、經口崩解之錠劑、薄膜/薄片、薄膜/凍乾物(lyophilisate)、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、咀嚼片(例如軟咀嚼片)、粉劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。

有可能使根據本發明之化合物以結晶或/或非晶化及/或溶解形式併入該劑型中。

【0199】 腸胃外投予可以避免吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心臟內、脊椎內或腰內)或包括吸收(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)的方式實現。適合於腸胃外投予之投予形式尤其為溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉劑形式之注射及輸注用製劑。

【0200】 適合於其他投予途徑的實例為用於吸入之醫藥形式[尤其為粉末吸入劑、霧化劑]、滴鼻劑、鼻溶液、鼻噴霧；用於經舌、舌下或頰內投予之錠劑/薄膜/薄片/膠囊；栓劑；眼藥水、眼軟膏、眼浴、眼插入件、滴耳劑、耳噴霧、耳粉、洗耳劑、耳用棉塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪合劑(mixturae agitandae))、親脂性懸浮液、乳液、軟膏、乳霜、透皮治療系統(諸如貼片)、乳狀物、糊劑、發泡劑、點注、散佈劑、植入物或支架。

【0201】 根據本發明之化合物可併入所述之投予形式中。這可藉由與醫藥上適合的賦形劑混合之本身已知的方式實現。醫藥上適合的賦形劑尤其包括

- 填充劑及載劑(例如纖維素、微晶纖維素(諸如 Avicel<sup>®</sup>)、乳糖、甘露醇、澱粉、磷酸鈣(諸如 Di-Cafos<sup>®</sup>))，
- 軟膏基底(例如石油膠、石蠟、三酸甘油酯、蠟、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇)，
- 用於栓劑之基底(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪)，
- 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈三酸甘油酯脂肪油、液態聚乙二醇、石蠟)，
- 界面活性劑、乳化劑、分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(諸如 Lanette<sup>®</sup>)、山梨糖醇脂肪酸酯(諸如 Span<sup>®</sup>)、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯(諸如 Tween<sup>®</sup>)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(諸如

第 74 頁，共 136 頁(發明說明書)

- Cremophor<sup>®</sup>)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)(諸如 Pluronic<sup>®</sup>)，
- 緩衝劑、酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、氫氯酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺丁三醇、三乙醇胺)，
  - 等滲壓劑(例如葡萄糖、氯化鈉)，
  - 吸附劑(例如高分散性矽石)，
  - 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(諸如 Carbopol<sup>®</sup>)、藻酸鹽、明膠)，
  - 崩解劑(例如改質澱粉、羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉(諸如 Explotab<sup>®</sup>)、交聯聚乙烷基吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素鈉(諸如 AcDiSol<sup>®</sup>))，
  - 流動調節劑、潤滑劑、助滑劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散性矽石(諸如 Aerosil<sup>®</sup>))，
  - 包膜材料(例如糖、蟲膠)及用於薄膜或擴散膜的膜形成劑，其快速地或以修飾方式溶解(例如聚乙烷基吡咯啉酮(諸如 Kollidon<sup>®</sup>)、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素乙酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如 Eudragit<sup>®</sup>))，
  - 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素)，
  - 合成聚合物(例如聚乳酸、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如 Eudragit<sup>®</sup>)、聚乙烷基吡咯啉酮(諸如 Kollidon<sup>®</sup>)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚環氧乙烷、聚乙二醇及彼等之共聚物和嵌段共聚物)，
  - 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯(triacetone)、檸檬酸三乙醯酯、酞酸二丁酯)，

- 穿透增強劑，
- 穩定劑(例如抗氧化劑，諸如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、五倍子酸丙酯)，
- 保存劑(例如對羥苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞(thiomersal)、殺藻胺、乙酸洛赫西定(chlorhexidine)、苯甲酸鈉)，
- 著色劑(例如無機顏料，諸如氧化鐵、二氧化鈦)，
- 調味劑、增甜劑、味道-及/或氣味-掩蔽劑。

【0202】此外，本發明關於醫藥組成物，其包含照慣例與一或多種醫藥上適合的賦形劑一起的至少一種根據本發明之化合物，及根據本發明之彼等用途。

【0203】依照另一態樣，本發明涵蓋醫藥組合(特別為藥劑)，其包含本發明之至少一種通式(I)化合物及至少一或多種另外的活性成分，特別用於治療及/或預防體內寄生蟲及/或體外寄生蟲感染。

【0204】本發明中，術語「體內寄生蟲」係如熟習本技術領域者已知的方式使用，且特別地指蠕蟲。本發明中，術語「體外寄生蟲」係如熟習本技術領域者已知的方式使用，且特別地指節肢動物，特別為昆蟲或蟎。

【0205】特別地，本發明涵蓋醫藥組合，特別為獸醫組合，其包含：

- 一或多種第一活性成分，特別為如上文定義之通式(I)化合物，及
- 一或多種另外的活性成分，特別為一或多種殺體內寄生蟲劑及/或殺體外寄生蟲劑。

【0206】本發明中，術語「組合」係如熟習本技術領域者已知的方式使用，有可能使該組合為固定組合、非固定組合或部件套組(kit-of-parts)。

【0207】在本發明中，「固定組合」係如熟習本技術領域者已知的方式使用且經定義為其中例如第一活性成分(諸如本發明之一或多種通式(I)化合物)及



另外的活性成分一起存在於一個單位劑量或一個單一實體中的組合。「固定組合」的一個實例為其中第一活性成分及另外的活性成分係存在於同時投予之摻合物中(諸如調配物中)的醫藥組成物。「固定組合」的另一實例為其中第一活性成分與另外的活性成分係存在於一個單元中而不為摻合物之醫藥組合。

**【0208】** 在本發明中，非固定組合或「部件套組」係如熟習本技術領域者已知的方式使用且經定義為其中第一活性成分及另外的活性成分係存在於一個以上的單元中之組合。非固定組合或部件套組的一個實例為其中第一活性成分及另外的活性成分係分開存在的組合。有可能使非固定組合或部件套組的組分分開、依序、同時、並行或按時間順序錯開地投予。

**【0209】** 本發明化合物可作為單一藥劑或與一或多種其他醫藥活性成分組合投予，其中組合不引起不可接受的副作用。本發明亦涵蓋此等醫藥組合。例如，本發明化合物可與已知的殺體外寄生蟲劑及/或殺體內寄生蟲劑組合。

**【0210】** 本文以彼等通用名稱識別之其他或另外的活性成分為已知且說明於例如殺蟲劑手冊(英國作物保護委員會(British Crop Protection Council) 2012 的第 16 版“殺蟲劑手冊(The Pesticide Manual)”)中或可於網路上搜尋(例如 <http://www.alanwood.net/pesticides>)。分類係基於本專利申請案申請時現行的作用分類方案之 IRAC 模式。

**【0211】** 殺體外寄生蟲劑及/或殺體內寄生蟲劑的實例為殺蟲劑、殺蟎劑及殺線蟲劑，且特別包括：

**【0212】** (1)乙醯膽鹼酯酶(AChE)抑制劑，諸如胺基甲酸酯類，例如亞拉克(alanycarb)、得滅克(aldicarb)、免敵克(bendiocarb)、免扶克(benfuracarb)、佈嘉信(butocarboxim)、丁氧喜信(butoxycarboxim)、加保利(carbaryl)、加保扶(carbofuran)、丁基加保扶(carbosulfan)、愛殺克(ethiofencarb)、丁基滅必蝨(fenobucarb)、覆滅滿(formetanate)、護拉克(furathiocarb)、滅必蝨(isoprocarb)、

滅賜克(methiocarb)、納乃得(methomyl)、治滅蟲(metolcarb)、歐殺滅(oxamyl)、比加普(pirimicarb)、安丹(propoxur)、硫敵克(thiodicarb)、硫化隆(thiofanox)、三雜滅(triazamate)、三美克(trimethacarb)、XMC 和滅爾蟲(xylylcarb)；或有機磷酸酯類，例如歐殺松(acephate)、亞滅松(azamethiphos)、谷速松(azinphos)-乙酯、谷速松-甲酯、卡杜松(cadusafos)、氯乙氧松(chlorethoxyfos)、毒蟲畏(chlorfenvinphos)、克美松(chlormephos)、陶斯松(chlorpyrifos)-甲酯、蠅毒磷(coumaphos)、氰基松(cyanophos)、滅賜松(demeton)-S-甲酯、大利松(diazinon)、二氯松(dichlorvos)/DDVP、雙特松(dicrotophos)、大滅松(dimethoate)、二甲基芬松(dimethylvinphos)、二硫松(disulfoton)、EPN、愛殺松(ethion)、普伏松(ethoprophos)、胺磺磷(famphur)、芬滅松(fenamiphos)、撲滅松(fenitrothion)、芬殺松(fenthion)、松賽殺(fosthiazate)、飛達松(heptenophos)、依米氰松(imicyafos)、亞芬松(isofenphos)、O-(甲氧基胺基硫磷醯基)水楊酸異丙酯、加福松(isoxathion)、馬拉松(malathion)、滅加松(mecarbam)、達馬松(methamidophos)、滅大松(methidathion)、美文松(mevinphos)、亞素靈(monocrotophos)、乃力松(naled)、歐滅松(omethoate)、滅多松(oxydemeton)-甲酯、巴拉松(parathion)-甲酯、賽達松(phenthoate)、福瑞松(phorate)、裕必松(phosalone)、益滅松(phosmet)、福賜米松(phosphamidon)、巴賽松(phoxim)、亞特松(pirimiphos)-甲酯、佈飛松(profenofos)、撲達松(propetamphos)、普硫松(prothiofos)、白克松(pyraclufos)、必芬松(pyridaphenthion)、拜裕松(quinalphos)、硫帖(sulfotep)、得寧松(tebupirimifos)、亞培松(temephos)、托福松(terbufos)、樂本松(tetrachlorvinphos)、硫滅松(thiometon)、三落松(triazophos)、三氯松(trichlorfon)和繁米松(vamidothion)。

【0213】(2) GABA-閘控之氯離子通道阻斷劑，諸如環二烯有機氯類，例如克氯丹(chlordane)和安殺番(endosulfan)；或苯基吡啶類(飛普洛(fiprole))，例如愛殺普洛(ethiprole)和芬普尼(fipronil)。

第 78 頁，共 136 頁(發明說明書)

【0214】 (3)鈉通道調節劑，諸如擬除蟲菊酯類，例如阿納寧(acrinathrin)、丙烯除蟲菊(allethrin)、d-順式-反式丙烯除蟲菊、d-反式丙烯除蟲菊、畢芬寧(bifenthrin)、生物丙烯除蟲菊(bioallethrin)、生物丙烯除蟲菊 S-環戊烯基異構物、必賽靈(bioresmethrin)、乙氰菊酯(cycloprothrin)、賽扶寧(cyfluthrin)、β-賽扶寧、賽洛寧(cyhalothrin)、λ-賽洛寧、γ-賽洛寧、賽滅寧(cypermethrin)、α-賽滅寧、β-賽滅寧、θ-賽滅寧、ζ-賽滅寧、賽芬寧(cyphenothrin)[(1R)-反式異構物]、第滅寧(deltamethrin)、依普靈(empenthrin)[(EZ)-(1R)異構物]、益化利(esfenvalerate)、依芬寧(etofenprox)、芬普寧(fenpropathrin)、芬化利(fenvalerate)、福本賽寧(flucythrinate)、伏滅寧(flumethrin)、τ-福化利(flualinate)、芬合寧(halfenprox)、益普靈(imiprothrin)、剋特寧(kadethrin)、滅伏寧(momfluorothrin)、百滅寧(permethrin)、酚丁滅寧(phenothrin)[(1R)-反式異構物]、普烈靈(prallethrin)、除蟲菊素(pyrethrin)(除蟲菊精(pyrethrum))、列滅靈(resmethrin)、希拉芬(silafluofen)、特伏靈(tefluthrin)、特滅靈(tetramethrin)、特滅靈(tetramethrin)[(1R)-異構物]、泰滅寧(tralomethrin)和參伏靈(transfluthrin)；或 DDT；或美克氯(methoxychlor)。

【0215】 (4)菸鹼能乙醯膽鹼受體(nAChR)競爭調節劑，諸如類尼古丁類(neonicotinoid)，例如亞滅培(acetamiprid)、可尼丁(clothianidin)、達特南(dinotefuran)、益達胺(imidacloprid)、烯啶蟲胺(nitenpyram)、噻蟲啉(thiacloprid)和賽速安(thiamethoxam)；或尼古丁(nicotine)；或速殺氟(sulfoxaflor)；或氟吡呋喃酮(flupyradifurone)。

【0216】 (5)菸鹼能乙醯膽鹼受體(nAChR)別位調節劑，諸如賜諾斯類(spinosyn)，例如賜諾特(spinetoram)和賜諾殺(spinosad)。

【0217】 (6)麩胺酸閘控之氯離子通道(GluCl)別位調節劑，諸如阿維菌素類(ivermectin)/米貝黴素類(milbemycin)，例如阿巴汀(abamectin)、苯甲酸因滅汀(emamectin)、雷皮菌素(lepimeetin)和密滅汀(milbemectin)。

【0218】 (7)保幼激素模擬物，諸如保幼激素類似物，例如烯蟲乙酯(hydroprene)、烯蟲炔酯(kinoprene)和美賜平(methoprene)或芬諾克(fenoxycarb)或百利普芬(pyriproxyfen)。

【0219】 (9)弦音器官之調節劑，諸如派滅淨(pymetrozine)或氟尼胺(flonicamid)。

【0220】 (10)蟎生長抑制劑，諸如克芬蟎(clofentezine)、合賽多(hexythiazox)和地伏辛(diflovidazin)或依殺蟎(etoxazole)。

【0221】 (12)粒腺體 ATP 合成酶抑制劑，諸如 ATP 干擾劑類，諸如汰芬隆(diafenthiuron)；或有機錫化合物類，例如亞環錫(azocyclotin)、錫蟎丹(cyhexatin)和芬佈賜(fenbutatin oxide)或毆蟎多(propargite)或得脫蟎(tetradifon)。

【0222】 (13)經由干擾質子梯度之氧化性磷酸化去偶合試劑，諸如克凡派(Chlorfenapyr)、DNOC 和氟蟲胺(sulfluramid)。

【0223】 (14)菸鹼能乙醯膽鹼受體通道阻斷劑，諸如免速達(bensultap)、培丹(cartap)鹽酸鹽、硫賜安(thiocylam)和殺蟲雙(thiosultap-sodium)。

【0224】 (15)第0型甲殼素生物合成抑制劑，諸如雙三氟蟲脲(bistrifluron)、克福隆(chlorfluazuron)、二福隆(diflubenzuron)、氟蟎脲(flucycloxuron)、氟芬隆(flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、祿芬隆(lufenuron)、諾伐隆(novaluron)、諾伏隆(noviflumuron)、得福隆(teflubenzuron)和三福隆(triflumuron)。

【0225】 (16)第1型甲殼素生物合成抑制劑，例如布芬淨(buprofezin)。

【0226】 (17)脫皮干擾劑(特別用於雙翅目(Diptera)，亦即雙翅類昆蟲)，諸如賽滅淨(cyromazine)。

【0227】 (18)蛻皮激素受體促效劑，諸如可芬諾(chromafenozide)、氯蟲醯肼(halofenozide)、滅芬諾(methoxyfenozide)和得芬諾(tebufenozide)。

【0228】 (19)章魚胺受體促效劑，諸如三亞蟎(amitraz)。

【0229】 (20)粒腺體複合物 III 電子傳輸抑制劑，諸如海滅隆(hydramethylnone)或亞醜蟎(acequinocyl)或嘧蟎酯(flucrypyrim)。

【0230】 (21)粒腺體複合物I電子傳輸抑制劑，諸如來自 METI 殺蟎劑群組，例如芬殺蟎(fenazaquin)、芬普蟎(fenpyroximate)、畢汰芬(pyrimidifen)、畢達本(pyridaben)、得芬瑞(tebufenpyrad)和脫芬瑞(tolfenpyrad)或魚藤酮(rotenone)(Derris)。

【0231】 (22)電壓依賴性鈉通道阻斷劑，諸如因得克(indoxacarb)或美氟綜(metaflumizone)。

【0232】 (23)乙醯基 CoA 羧酶抑制劑，諸如特窗酸和特密酸(tetramic acid)衍生物，例如賜派芬(spirodiclofen)、螺甲蟎酯(spiromesifen)和螺蟲乙酯(spirotetramat)。

【0233】 (25)粒腺體複合物 II 電子傳輸抑制劑，諸如  $\beta$ -酮脞衍生物，例如脞吡蟎酯(cyenopyrafen)和賽芬蟎(cyflumetofen)；及甲醯替苯胺類，諸如派福佈麥(pyflubumide)。

【0234】 (28)藍尼定(Ryanodine)受體調節劑，諸如二醯胺類，例如氯蟲醯胺(chlorantraniliprole)、氰蟲醯胺(cyantraniliprole)和氟蟲醯胺(flubendiamide)，

【0235】 另外的活性成分，諸如艾飛撲平(Afidopyropen)、阿佛拉那(Afoxolaner)、印棟素(Azadirachtin)、苯洛賽(Benclothiaz)、西脫蟎(Benzoximate)、聯苯胼酯(Bifenazate)、布伏利(Broflanilide)、新殺蟎(Bromopropylate)、蟎離丹(Chinomethionat)、氯普亞列寧(Chloroprallethrin)、冰晶石(Cryolite)、環安勃(Cyclaniliprole)、環氧蟲啉(Cycloxaprid)、氯氟氰蟲醯胺(Cyhalodiamide)、二氯泰茲(Dicloromezotiaz)、大克蟎(Dicofol)、 $\epsilon$ -甲氧苄氟菊酯(Metofluthrin)、 $\epsilon$ -莫弗洛寧(Momfluthrin)、芬滅克(Flometoquin)、氟紮吡啶啉(Fluzaindolizine)、氟噻蟲磺(Fluensulfone)、嘧蟲胺(Flufenerim)、氟菌蟎酯(Flufenoxystrobin)、丁烯氟蟲脞

(Flufiprole)、氟殺逢(Fluhexafon)、氟吡菌醯胺(Fluopyram)、氟拉蘭(Fluralaner)、  
 氟米塔麥(Fluxametamide)、呋喃蟲醯肼(Fufenozide)、戊吡蟲胍(Guadipyr)、七扶  
 寧(Heptafluthrin)、氯噻啉(Imidaclothiz)、依普同(Iprodione)、κ-畢芬寧(Bifenthrin)、  
 κ-七氟菊酯(Tefluthrin)、羅提蘭(Lotilaner)、氯氟醚菊酯(Meperfluthrin)、哌蟲啉  
 (Paichongding)、必達利(Pyridalyl)、必伏隆(Pyrifluquinazon)、嘧蟎胺  
 (Pyriminostrobin)、螺蟎雙酯(Spirobudiclofen)、四氟醚菊酯(Tetramethylfluthrin)、  
 特安勃(Tetraniliprole)、四氯查尼普洛(Tetrachlorantraniliprole)、替阿札芬  
 (Tioxazafen)、硫氟脲醯(Thiofluoximate)、三氟美佐批林(Triflumezopyrim)和碘甲  
 烷；另外以堅強桿菌(*Bacillus firmus*)為主之製劑(I-1582、BioNeem、Votivo)，以  
 及下列化合物：1-{2-氟-4-甲基-5-[(2,2,2-三氟乙基)亞磺醯基]苯基}-3-(三氟甲  
 基)-1H-1,2,4-三 唑-5-胺(自 WO2006/043635 已知)(CAS 885026-50-6)、  
 {1'-[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-氟螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1(2H)-基}(2-氯吡啶  
 -4-基)甲酮(自 WO2003/106457 已知)(CAS 637360-23-7)、2-氯-N-[2-{1-[(2E)-3-(4-  
 氯 苯 基)丙-2-烯-1-基]哌 啶-4-基}-4-(三 氟 甲 基)苯 基]異 菸 鹼 醯 胺(自  
 WO2006/003494 已知)(CAS 872999-66-1)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羥基-8-甲  
 氧 基-1,8-二 氮 雜 螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(自 WO 2010052161 已知)(CAS  
 1225292-17-0)、碳酸 3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-8-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜螺  
 [4.5]癸-3-烯-4-基乙酯(自 EP2647626 已知)(CAS 1440516-42-6)、4-(丁-2-炔-1-基  
 氧 基)-6-(3,5-二 甲 基 哌 啶-1-基)-5-氟 嘧 啶(自 WO2004/099160 已知)(CAS  
 792914-58-0)、PF1364 (自 JP2010/018586 已知)(CAS 1204776-60-2)、N-[(2E)-1-[(6-  
 氯吡啶-3-基)甲基]亞吡啶-2(1H)-基]-2,2,2-三氟乙醯胺(自 WO2012/029672 已  
 知)(CAS 1363400-41-2)、(3E)-3-[1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-亞吡啶基]-1,1,1-三氟  
 -丙-2-酮(自 WO2013/144213 已知)(CAS 1461743-15-6)、N-[3-(苯甲基胺甲醯基)-4-  
 氯 苯 基]-1-甲 基-3-(五 氟 乙 基)-4-(三 氟 甲 基)-1H-吡 啶-5-甲 醯 胺(自

WO2010/051926 已知)(CAS 1226889-14-0)、5-溴-4-氯-*N*-[4-氯-2-甲基-6-(甲基胺甲醯基)苯基]-2-(3-氯-2-吡啶基)吡啶-3-甲醯胺(自 CN103232431 已知)(CAS 1449220-44-3)、4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-2-甲基-*N*-(順式-1-氧負離子基-3-硫坦基)-苯甲醯胺、4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-2-甲基-*N*-(反式-1-氧負離子基-3-硫坦基)-苯甲醯胺和4-[(5*S*)-5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-2-甲基-*N*-(順式-1-氧負離子基-3-硫坦基)苯甲醯胺(自 WO 2013/050317 A1 已知)(CAS 1332628-83-7)、*N*-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1*H*-吡啶-4-基]-*N*-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)亞磺醯基]-丙醯胺、(+)-*N*-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1*H*-吡啶-4-yl]-*N*-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)亞磺醯基]-丙醯胺和(-)-*N*-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1*H*-吡啶-4-基]-*N*-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)亞磺醯基]-丙醯胺(自 WO 2013/162715 A2、WO 2013/162716 A2、US 2014/0213448 A1 已知)(CAS 1477923-37-7)、5-[[*(2E)*-3-氯-2-丙烯-1-基]胺基]-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-[(三氟甲基)亞磺醯基]-1*H*-吡啶-3-甲腈(自 CN 101337937 A 已知)(CAS 1105672-77-2)、3-溴-*N*-[4-氯-2-甲基-6-(甲胺基)側硫基甲基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(Liudaibenjiaxuanan, 自 CN 103109816 A 已知)(CAS 1232543-85-9)、*N*-[4-氯-2-[[*(1,1*-二甲基乙基)胺基]羰基]-6-甲基苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(氟甲氧基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(自 WO 2012/034403 A1 已知)(CAS 1268277-22-0)、*N*-[2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-氯-6-甲基苯基]-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(自 WO 2011/085575 A1 已知)(CAS 1233882-22-8)、4-[3-[2,6-二氯-4-[(3,3-二氯-2-丙烯-1-基)氧基]苯氧基]丙氧基]-2-甲氧基-6-(三氟甲基)-嘧啶(自 CN 101337940 A 已知)(CAS 1108184-52-6)、*(2E)*-和 *2(Z)*-2-[2-(4-氟基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-*N*-[4-(二氟甲氧基)苯基]-胼甲醯胺(自 CN 101715774 A 已知)(CAS 1232543-85-9)、3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基

-4-(1*H*-苯并咪唑-2-基)苯基-環丙烷甲酸酯(自 CN 103524422 A 已知)(CAS 1542271-46-4)、(4*aS*)-7-氯-2,5-二氫-2-[[[(甲氧基羰基)[4-[(三氟甲基)硫基]苯基]胺基]羰基]-茚并[1,2-*e*][1,3,4]喹二吡-4*a*(3*H*)-甲酸甲酯(自 CN 102391261 A 已知)(CAS 1370358-69-2)、6-脫氧基-3-*O*-乙基-2,4-二-*O*-甲基-1-[*N*-[4-[1-[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-1*H*-1,2,4-三唑-3-yl]苯基]胺甲酸酯]- $\alpha$ -L-呷喃甘露糖(自 US 2014/0275503 A1 已知)(CAS 1181213-14-8)、8-(2-環丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(CAS 1253850-56-4)、(8-反側)-8-(2-環丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(CAS 933798-27-7)、(8-同側)-8-(2-環丙基甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(自 WO 2007040280 A1、WO 2007040282 A1 已知)(CAS 934001-66-8)、*N*-[3-氯-1-(3-吡啶基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-乙基-3-[(3,3,3-三氟丙基)硫基]-丙醯胺(自 WO 2015/058021 A1、WO 2015/058028 A1 已知)(CAS 1477919-27-9)、*N*-[4-(胺基側硫基甲基)-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(自 CN 103265527 A 已知)(CAS 1452877-50-7)、5-(1,3-二氧吡-2-基)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]-嘧啶(自 WO 2013/115391 A1 已知)(CAS 1449021-97-9)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-1,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(自 WO 2010/066780 A1、WO 2011/151146 A1 已知)(CAS 1229023-34-0)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-8-甲氧基-1-甲基-1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(自 WO 2014/187846 A1 已知)(CAS 1638765-58-8)、3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-1,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-烯-4-基-碳酸乙酯(自 WO 2010/066780 A1、WO 2011/151146 A1 已知)(CAS 1229023-00-0)、*N*-[1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2(1*H*)-亞吡啶基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(自 DE 3639877 A1、WO 2012029672 A1 已知)(CAS 1363400-41-2)、[*N*(*E*)]-*N*-[1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2(1*H*)-亞吡啶基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(自 WO



2016005276 A1 已知)(CAS 1689566-03-7)、[N(Z)]-N-[1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2(1H)-亞吡啶基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(CAS 1702305-40-5)、3-內-3-[2-丙氧基-4-(三氟甲基)苯氧基]-9-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷(自 WO 2011/105506 A1、WO 2016/133011 A1 已知)(CAS 1332838-17-1)。

【0236】具有未知或非特異性作用模式之活性成分，例如氟硝二苯胺(fentrifanil)、芬諾靈(fenoxacrim)、環普靈(cycloprene)、克氯苯(chlorobenzilate)、殺蟲脒(chlordimeform)、氟苯滅(flubenzimine)、地昔尼爾(dicyclanil)、磺胺蟎酯(amidoflumet)、蟎離丹(quinomethionate)、苯蟎噻(triarathene)、氯噻唑苯(clothiazoben)、殺蟎硫醚(tetrasul)、油酸鉀、石油、惡蟲酮(metoxadiazone)、紅鈴蟲性誘素(gossyplure)、福特淨(flutenzine)、新殺蟎(bromopropylate)、冰晶石(cryolite)；

【0237】來自其他類別之活性成分，例如畜蟲威(butacarb)、敵蠅威(dimetilan)、除線威(cloethocarb)、磷蟲威(phosphocarb)、亞特松(pirimiphos)(-乙酯)、巴拉松(parathion)(-乙酯)、滅克松(methacrifos)、鄰水楊酸異丙酯、三氯松(trichlorfon)、硫丙磷(sulprofos)、加護松(propaphos)、克線丹(sebufos)、必達松(pyridathion)、發硫磷(prothoate)、除線磷(dichlofenthion)、風吸磷(demeton-S-methylsulphon)、依殺松(isazofos)、苯腈磷(cyanofenphos)、得拉松(dialifos)、三硫磷(carbophenothion)、奧他硫松(autathiofos)、阿隆芬文松(aromfenvinfos)(-甲酯)、谷速松(azinphos)(-乙酯)、陶斯松(chlorpyrifos)(-乙酯)、丁苯硫磷(fosmethilan)、碘硫磷(iodofenphos)、蔬果磷(dioxabenzofos)、福木松(formothion)、大福松(fonofos)、福拉松(flupyrazofos)、繁福松(fensulfothion)、益多松(etrifos)；

【0238】有機氯類，例如毒殺芬(camphechlor)、靈丹(lindane)、飛佈達(heptachlor)；或苯基吡唑類，例如乙醯蟲腈(acetoprole)、比拉扶普(pyrafluprole)、

比利普(pyriprole)、繁尼利普(vaniliprole)、維吉黴素(sisapronil)；或異啞唑啉類，例如賽蘭(sarolaner)、阿佛拉那(afoxolaner)、羅提蘭(lotilaner)、氟拉蘭(fluralaner)；

【0239】擬除蟲菊酯類(pyrethroid)，例如(順式-、反式-)甲氧苄氟菊酯(metofluthrin)、普福寧(profluthrin)、氟芬普(flufenprox)、福布賽寧特(flubrocycytrinate)、福芬普(fubfenprox)、芬福寧(fenfluthrin)、普垂芬布(protrifenbute)、必滅寧(pyresmethrin)、RU15525、環戊烯丙菊酯(terallethrin)、順式-列滅寧(cis-resmethrin)、氯氟醚菊酯(heptafluthrin)、百索美寧(bioethanomethrin)、百普美寧(biopermethrin)、芬比寧(fenpyrithrin)、順式-賽滅寧(cis-cypermethrin)、順式-百滅寧(permethrin)、氯氟氰菊(clocythrין)、賽洛寧(cyhalothrin)(λ-)、二氯炔戊菊酯(chlovaporthrin)或鹵化烴化合物(HCH)；

【0240】類尼古丁類(neonicotinoid)，例如硝蟲噻吡(nithiazine)、二氯滅齊(dicloromezotiaz)、三氟普靈(triflumezopyrim)；

【0241】巨環內酯類，例如奈馬克丁(nemadectin)、伊維菌素(ivermectin)、拉替菌素(latidectin)、莫西菌素(moxidectin)、塞拉菌素(selamectin)、依普菌素(eprinomectin)、多拉菌素(doramectin)、苯甲酸因滅汀(emamectin)；米貝黴素(milbemycin)脞；烯蟲硫酯(triprene)、保幼醚(epofenonane)、二苯丙醚(diofenolan)；

【0242】生物製劑類、荷爾蒙類或費洛蒙類，例如天然產物，例如蘇力菌素(thuringiensin)、十二碳二烯醇(codlemone)或苦楝樹(neem)組分；

【0243】二硝基酚類，例如白粉克(dinocap)、大脫蟎(dinobuton)、百蟎克(binapacryl)；

【0244】苯甲醯脲類，例如氟佐隆(fluzuron)、氟幼脲(penfluron)；

【0245】脘衍生物，例如殺蟲脘(chlormebuform)、蟎蟬脘(cymiazole)、得米地曲(demiditraz)；

【0246】 蜂窩瓦蟻殺蟻劑，例如有機酸類，例如甲酸、草酸。

【0247】 用於動物健康之特別有興趣的殺蟲劑及殺蟻劑的非限制性實例為且特別包括[亦即 Mehlhorn 等人之 Encyclpaedic Reference of Parasitology 4<sup>th</sup> edition (ISBN 978-3-662-43978-4)]：

【0248】 對節肢動物之配體閘控之氯離子通道效應物：克氯丹(chlordane)、飛佈達(heptachlor)、安殺番(endoculfan)、地特靈(Dieldrin)、溴烯殺(bromocyclene)、毒殺芬(toxaphene)、靈丹(lindane)、芬普尼(fipronil)、比利普(pyriprole)、維吉黴素(sisapronil)、阿佛拉那(afoxolaner)、氟拉蘭(fluralaner)、賽蘭(sarolaner)、羅提蘭(lotilaner)、氟米塔麥(fluxametamide)、布伏利(broflanilide)、阿維菌素(ivermectin)、多拉菌素(doramectin)、依普菌素(eprinomectin)、伊維菌素(ivermectin)、米貝黴素(milbemycin)、莫西菌素(moxidectin)、塞拉菌素(selamectin)；

【0249】 對節肢動物之章魚胺能受體調節劑：三亞蟻(amitraz)、BTS27271、蟻蟬胺(cymiazole)、得米地曲(demiditraz)；

【0250】 對節肢動物之電壓閘控之鈉通道效應物：DDT、美克氯(methoxychlor)、美氟綜(metaflumizone)、因得克(indoxacarb)、瓜菊酯(cinerin) I、瓜菊酯 II、茉莉菊酯(jasmolin) I、茉莉菊酯 II、除蟲菊酯 I、除蟲菊酯 II、丙烯除蟲菊(allethrin)、 $\alpha$ -賽滅寧(alphacypermethrin)、生物丙烯除蟲菊(bioallethrin)、 $\beta$ -賽扶寧、賽扶寧、賽洛寧(cyhalothrin)、賽滅寧(cypermethrin)、第滅寧(deltamethrin)、依芬寧(etofenprox)、芬化利(fenvalerate)、福本賽寧(flucythrinate)、伏滅寧(flumethrin)、合芬寧(halfenprox)、百滅寧(Permethrin)、酚丁滅寧(phenothrin)、列滅寧(resmethrin)、 $\tau$ -福化利( $\tau$ -fluvalinate)、特滅寧(tetramethrin)；

【0251】 對節肢動物之菸鹼膽鹼能突觸效應物(乙醯膽鹼酯酶、乙醯膽鹼受體)：新殺蟻(bromoprypylate)、免敵克(bendiocarb)、加保利(carbaryl)、納乃得

第 87 頁，共 136 頁(發明說明書)

(methomyl)、蟬蟲威(promacyl)、安丹(propoxur)、亞滅松(azamethiphos)、毒蟲畏(chlorfenvinphos)、陶斯松(chlorpyrifos)、蠅毒磷(coumaphos)、賽滅磷(cythioate)、大利松(diazinon)、敵敵畏(diclorvos)、雙特松(dicrotophos)、大滅松(dimethoate)、愛殺松(ethion)、胺磺磷(famphur)、撲滅松(fenitrothion)、芬殺松(fenthion)、飛達松(heptenophos)、馬拉松(malathion)、乃力松(naled)、益滅松(phosmet)、巴賽松(phoxim)、亞胺硫磷(phtalofos)、撲達松(propetamphos)、亞培松(temephos)、樂本松(tetrachlorvinphos)、三氯松(trichlorfon)、益達胺(imidacloprid)、烯啶蟲胺(nitenpyram)、達特南(dinotefuran)、賜諾殺(spinosad)、賜諾特(spinetoram)；

【0252】對節肢動物發育過程之效應物：賽滅淨(cyromazine)、地昔尼爾(dicyclanil)、二福隆(diflubenzuron)、氟佐隆(fluzuron)、祿芬隆(lufenuron)、三福隆(triflumuron)、芬諾克(fenoxycarb)、烯蟲乙酯(hydroprene)、美賜平(methoprene)、百利普芬(pyriproxyfen)、芬諾克(fenoxycarb)、烯蟲乙酯(hydroprene)、S-美賜平(methoprene)、百利普芬(pyriproxyfen)。

【0253】作為本發明之另外或其他活性成分的來自殺體內寄生蟲劑之群組的例示性活性成分包括而不限於驅蠕蟲活性化合物及抗原蟲活性化合物。

【0254】驅蠕蟲活性化合物包括而不限於下列的殺線蟲、殺白蟻及/或殺條蟲活性化合物：

【0255】來自巨環內酯之類別，例如：依普菌素(eprinomectin)、阿巴汀(abamectin)、奈馬克丁(nemadectin)、莫西菌素(moxidectin)、多拉菌素(doramectin)、塞拉菌素(selamectin)、雷皮菌素(lepimectin)、拉替菌素(latidectin)、密滅汀(milbemectin)、伊維菌素(ivermectin)、因滅汀(emamectin)、米貝黴素(milbemycin)；

【0256】來自苯并咪唑及前苯并咪唑之類別，例如：奧苯達唑(oxibendazole)、甲苯咪唑(mebendazole)、三氯苯咪唑(triclabendazole)、多保淨

(thiophanate)、帕苯達唑(parbendazole)、奧芬達唑(oxfendazole)、奈托比胺(netobimin)、芬苯嗒唑(fenbendazole)、非班太爾(febantel)、噻苯咪唑(thiabendazole)、環苯嗒唑(cyclobendazole)、卡班唑(cambendazole)、丙硫咪唑-亞砒(albendazole-sulphoxide)、丙硫咪唑(albendazole)、氟苯嗒唑(flubendazole)；

【0257】來自酯肽(depsipeptide)之類別，較佳為環狀酯肽；特別為 24 員環狀酯肽，例如：艾默德斯(emodepside)、PF1022A；

【0258】來自四氫嘧啶之類別，例如：莫侖太爾(morantel)、噻嘧啶(pyrantel)、奧克太爾(oxantel)；

【0259】來自咪唑并噻唑之類別，例如：布他米唑(butamisole)、左旋咪唑(levamisole)、四咪唑(tetramisole)；

【0260】來自胺基苯脒之類別，例如：阿米太爾(amidantel)、去醯基化阿米太爾(dAMD)、三苯雙脒(tribendimidine)；

【0261】來自胺基乙脒之類別，例如：莫盤太爾(monepantel)；

【0262】來自對郝青醯胺(paraherquamide)之類別，例如：對郝青醯胺(paraherquamide)、得曲恩特(derquantel)；

【0263】來自水楊醯胺苯之類別，例如：三溴沙侖(tribromsalan)、溴沙尼特(bromoxanide)、溴替尼特(brotianide)、氯碘沙尼(cloxanide)、氯氰碘柳胺(closantel)、氯硝柳胺(niclosamide)、氯羥柳胺(oxyclozanide)、碘醚柳胺(rafoxanide)；

【0264】來自經取代之酚之類別，例如：硝碘酚脒(nitroxynil)、硫氯酚(bithionol)、二碘硝酚(disophenol)、六氯酚(hexachlorophene)、聯硝氯酚(niclofolan)、曼尼克洛芙蘭(meniclopholan)；

【0265】來自有機磷酸鹽之類別，例如：三氯松(trichlorfon)、萘羅氟(naphthalofos)、二氯松(dichlorvos)/DDVP、育畜磷(crufomate)、蠅毒磷(coumaphos)、

鹵氧酮(haloxon)；

【0266】 來自哌啶酮/喹啉之類別，例如：吡嗪酮(praziquantel)、依西太爾(epsiprantel)；

【0267】 來自哌啶之類別，例如：哌啶、安泰樂(hydroxyzine)；

【0268】 來自四環素之類別，例如：四環素、氯四環素、去氧羥四環素(doxycyclin)、土黴素、羅利環素(rolitetracyclin)；

【0269】 來自多樣的其他類別，例如：丁萘脒(bunamidine)、尼立達唑(niridazole)、雷瑣太爾(resorantel)、歐姆泛洛丁(omphalotin)、奧替普拉(oltipraz)、硝硫氰酯(nitroscanate)、硝碘酚脒(nitroxynile)、奧沙尼喹(oxamniquine)、米拉散(mirasan)、米拉西(miracil)、硫蔥酮(lucanthone)、海恩酮(hycanthone)、海托啉(hetolin)、吐根素(emetine)、乙胺嗪(diethylcarbamazine)、二氯芬(dichlorophen)、地芬尼泰(diamfenetide)、氯硝西洋(clonazepam)、苜芬寧(bephenium)、硝硫氰胺(amoscanate)、氯舒隆(clorsulon)。

【0270】 在本發明中，抗原蟲活性成分包括而不限於下列的活性成分：

【0271】 來自三吡啶之類別，例如：地克朱利(diclazuril)、波那朱利(ponazuril)、來曲朱利(letrazuril)、托曲朱利(toltrazuril)；

【0272】 來自聚醚離子載體之類別，例如：莫能黴素(monensin)、鹽黴素(salinomycin)、馬杜黴素(maduramicin)、那拉黴素(narasin)；

【0273】 來自巨環內酯之類別，例如：米貝黴素(milbemycin)、紅黴素(erythromycin)；

【0274】 來自喹諾酮之類別，例如：恩諾沙星(enrofloxacin)、潑度沙星(pradofloxacin)；

【0275】 來自奎寧之類別，例如：氯奎寧(chloroquine)；

【0276】 來自嘧啶之類別，例如：乙胺嘧啶(pyrimethamine)；

【0277】來自磺醯胺之類別，例如：磺胺喹啉(sulfaquinoxaline)、甲氧苄啶(trimethoprim)、磺胺氯吡吡(sulfaclozin)；

【0278】來自硫胺之類別，例如：安保寧(amprolium)；

【0279】來自林克醯胺(lincosamide)之類別，例如：克林達黴素(clindamycin)；

【0280】來自碳醯替苯胺之類別，例如：雙咪苯脲(imidocarb)；

【0281】來自硝基呋喃之類別，例如：硝呋替莫(nifurtimox)；

【0282】來自喹啉酮生物鹼之類別，例如：常山酮(halofuginon)；

【0283】來自多樣的其他類別，例如：奧沙尼喹(oxamniquin)、巴龍黴素(paromomycin)；

【0284】來自微生物之疫苗或抗原之類別，例如：羅氏犬巴貝斯原蟲(*Babesia canis rossi*)、柔嫩艾美球蟲(*Eimeria tenella*)、早熟艾美球蟲(*Eimeria praecox*)、毒害艾美球蟲(*Eimeria necatrix*)、緩艾美球蟲(*Eimeria mitis*)、巨型艾美球蟲(*Eimeria maxima*)、布氏艾美球蟲(*Eimeria brunetti*)、堆型艾美球蟲(*Eimeria acervulina*)、澳氏犬巴貝斯原蟲(*Babesia canis vogeli*)、幼小利什曼原蟲(*Leishmania infantum*)、犬巴貝斯原蟲(*Babesia canis canis*)、牛肺蟲(*Dictyocaulus viviparus*)。

【0285】在本發明中，所有列名之其他或另外的活性成分可視需要地與適合的鹼或酸形成鹽，假設彼等的官能基能夠達成此點。

【0286】本發明化合物用於治療各所欲適應症的有效劑量可以評估可用於治療蠕蟲感染的化合物之已知的標準實驗室技術為基礎，藉由標準的毒性試驗及藉由測定用於治療動物中的上文鑑定之病況的標準藥理學檢定法，且藉由比較該等結果與用於治療該等病況之已知的活性成分或藥劑的結果而輕易地測定。治療該等病況中之一者所投予之活性成分的量可根據下列的考慮而廣泛地改變：諸如所使用之特定化合物和劑量單位、投予模式、治療期、所治療之個

體的年齡和性別、及所治療之病況的本性和程度。

【0287】 欲投予之活性成分的總量通常係在每天從約 0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg 體重，且較佳為每天從約從約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg 體重之範圍內。臨床上有用的給藥時程係在一天給藥一至三次至每四週給藥一次之範圍內。另外，其中在特定的時間期限內不對個體給藥的「藥物假期」有可能有益於藥理學效應與耐受性之間的總體平衡。此外，有可能具有長效治療，其中使個體以超過四週得到一次治療。有可能使單位劑量含有從約 0.5 mg 至約 1500 mg 之活性成分且可以每天投予一或多次或一天少於一次。以注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下或腸胃外注射)及使用輸注技術投予之平均每日劑量較佳為從 0.01 至 200 mg/kg 總體重。平均每日直腸劑量方案較佳為從 0.01 至 200 mg/kg 總體重。平均每日陰道劑量方案較佳為從 0.01 至 200 mg/kg 總體重。平均每日局部劑量方案較佳為從 0.1 至 200 mg，每日投予一至四次。透皮濃度較佳為維持從 0.01 至 200 mg/kg 之每日劑量的所需要濃度。平均每日吸入劑量方案較佳為從 0.01 至 100 mg/kg 總體重。

【0288】 當然，用於每一個體之特定的起始及持續劑量方案係根據如主治診斷醫師所測定之病況的本性和嚴重性、所使用之特定化合物的活性、個體的年齡及一般狀況、投予時間、投予途徑、藥物排泄速率、藥物組合及類似者而改變。本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽或酯或組成物的所欲治療模式及劑量次數可由那些熟習本技術領域者使用習知的治療試驗來確定。

#### 【圖式簡單說明】

無



## 【實施方式】

## 【0289】 實驗章節

## 【0290】 縮寫及首字母縮略字

aq.	水性
atm	標準大氣壓
DAD	二極體陣列檢測器
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
ELSD	蒸發光散射檢測器
ESI	電噴灑游離法
h	小時
LC-MS	液相層析術耦合之質譜術
LiHMDS	雙(三甲矽基)醯胺化鋰
min	分鐘
MCPBA	間氯過氧苯甲酸
MTBE	甲基三級丁醚
NMR	核磁共振光譜術
p.	頁
R <sub>t</sub>	滯留時間
RT	室溫
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析術

【0291】 在本申請案中所述之本發明的各種態樣係以下列的實施例例證，其不意謂著以任何方式限制本發明。

【0292】 本文所述之實施例測試實驗適用於例證本發明且本發明不受限於所給出之實施例。

【0293】 通用實驗部分

【0294】 在實驗部分中未說明之用於合成的所有試劑係於市場上取得，或為已知的化合物或可自己知的化合物由熟習本技術領域者已知的方法形成。

【0295】 所使用之所有溶劑係於市場上取得且無需進一步純化而使用。反應通常係在氮氣的惰性氛圍下使用無水溶劑操作。

【0296】 根據本發明之方法所製造之化合物及中間物可能需要純化。有機化合物之純化為熟習本技術領域者所熟知且可能有許多方式純化相同的化合物。在一些例子中，可能不必純化。在一些例子中，化合物可以結晶純化。在一些例子中，可使用適合的溶劑攪拌出雜質。在一些例子中，化合物可藉由使用例如預填充之矽膠匣(例如 Biotage SNAP 匣 KP-Sil<sup>®</sup>或 KP-NH<sup>®</sup>)與 Biotage 自動純化器系統(SP4<sup>®</sup>或 Isolera Four<sup>®</sup>)的組合及溶析劑(諸如己烷/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇的梯度)之層析術，特別為快速管柱層析術純化。在一些例子中，化合物可藉由使用例如配備有二極體陣列檢測器及/或連線電噴灑游離質譜儀之 Waters 自動純化器與適合的預填充之反相管柱的組合及溶析劑(諸如可含有添加劑(諸如三氟乙酸、甲酸或氨水)的水及乙腈的梯度)之製備性 HPLC 純化。

【0297】 在一些例子中，如上述之純化方法可提供那些呈鹽形式之具有足夠鹼性或酸性官能性之本發明化合物，諸如在足夠鹼性之本發明化合物的例子中，例如呈三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或在足夠酸性之本發明化合物的例子中，例如呈銨鹽。此類型之鹽可藉由熟習本技術領域者已知的各種方法分別轉變為其游離鹼或游離酸形式，或用作為後續生物檢定法中的鹽。應理解如本文所分離

及說明之本發明化合物的特定形式(例如鹽、游離鹼等)未必為唯一的形式，其中該化合物可應用於生物檢定法以定量特異性生物活性。

【0298】 分析及層析方法

【0299】 分析性及製備性液相層析術

【0300】 分析性(UP) LC-MS 係藉助於如下述之不同設備執行。質量(m/z)係自正電模式電噴灑游離法報告，除非指明負電模式(ESI-)。

【0301】 M+1 (或 M+H)意指分別如在以電噴灑游離(ESI+或-)之質譜法中所觀察之分子離子峰，正或負 1 a.m.u. (原子質量單位)。

【0302】 LC-MS，分析方法 A1：

【0303】 系統 MS：Thermo Scientific FT-MS；系統 UHPLC+：Thermo Scientific UltiMate 3000；管柱：Waters，HSST3，2.1 x 75 mm，C18 1.8  $\mu\text{m}$ ；溶析劑 A：1 l 之水 + 0.01%之甲酸；溶析劑 B：1 l 之乙腈 + 0.01%之甲酸；梯度：0.0 min 10%之 B  $\rightarrow$  2.5 min 95%之 B  $\rightarrow$  3.5 min 95%之 B；烘箱：50°C；流速：0.90 ml/min；UV 檢測：210 nm/最適化積分路徑 210 至 300 nm。

【0304】 LC-MS，分析方法 B1：

【0305】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；管柱：Gemini NX-C18 3.0  $\mu\text{m}$ ，50 x 3.0 mm；溶析劑 A：水 + 0.05 vol%之碳酸氫銨；溶析劑 B：乙腈；梯度：針對各化合物分配；流速 1.2 mL/min；溫度：40°C；PDA 掃描：190 至 400 nm。

【0306】 LC-MS，分析方法 C1：

【0307】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；管柱：Luna Omega 3.0  $\mu\text{m}$ ，50 x 3.0 mm；溶析劑 A：水 + 0.09 vol%之甲酸；溶析劑 B：乙腈 + 0.1 vol%之甲酸；梯度：針對各化合物分配；流速 1.5 mL/min；溫度：40°C；PDA 掃描：190 至 400 nm。

【0308】 LC-MS，分析方法 A2：

【0309】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；

管柱：CORTECS C18 2.7  $\mu\text{m}$ ，50 x 2.1 mm；溶析劑 A：水 + 0.1 vol%之甲酸；

溶析劑 B：乙腈 + 0.10 vol%之甲酸；梯度：針對各化合物分配；流速 1.2 mL/min；

溫度：40°C；PDA 掃描：190 至 400 nm。

【0310】 LC-MS，分析方法 B2：

【0311】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；

管柱：Infinity Lab Poroshell HPH-C18 2.7  $\mu\text{m}$ ，50 x 3.0 mm；溶析劑 A：水 + 0.04

vol%之氫氧化銨；溶析劑 B：乙腈；梯度：針對各化合物分配；流速 1.2 mL/min；

溫度：40°C；PDA 掃描：190 至 400 nm。

【0312】 LC-MS，分析方法 A3：

【0313】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；

管柱：Kinetex EVO C18 2.6  $\mu\text{m}$ ，50 x 3.0 mm；溶析劑 A：水 + 0.05 vol%之碳酸

氫銨；溶析劑 B：乙腈；梯度：針對各化合物分配；流速 1.5 mL/min；溫度：40°C；

PDA 掃描：190 至 400 nm。

【0314】 LC-MS，分析方法 B3：

【0315】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；

管柱：Kinetex EVO C18 2.6  $\mu\text{m}$ ，50 x 3.0 mm；溶析劑 A：水 + 0.03 vol%之氫氧

化銨；溶析劑 B：乙腈；梯度：針對各化合物分配；流速 1.5 mL/min；溫度：40°C；

PDA 掃描：190 至 400 nm。

【0316】 LC-MS，分析方法 C3：

【0317】 儀器：SHIMADZU LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 檢測器；

管柱：Kinetex XB-C18 2.6  $\mu\text{m}$ ，50 x 3.0 mm；溶析劑 A：水 + 0.1 vol%之甲酸；

溶析劑 B：乙腈 + 0.1 vol%之甲酸；梯度：針對各化合物分配；流速 1.2 mL/min；

溫度：40°C；PDA 掃描：190 至 400 nm。

**【0318】** 製備性 HPLC

**【0319】** 製備性反相 HPLC 係使用 Varian HPLC 系統執行。所使用之管柱為 XBridge Prep C18 OBD 管柱，5  $\mu\text{m}$ ，19 x 150 mm。儀器使用反相條件(乙腈/水，含有 0.1%之碳酸氫銨或甲酸)。

**【0320】**  $^1\text{H}$ -NMR 數據

**【0321】** 質子 NMR 光譜係使用 Bruker plus 400 NMR 光譜儀記錄，除非另有其他陳述。若使用四甲基矽烷作為參考信號( $^1\text{H}$  及  $^{13}\text{C}$  兩者皆設定在 d 0.00)，則所有氘代溶劑(諸如  $\text{CD}_3\text{CN}$ 、 $\text{CDCl}_3$  或  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )通常含有 0.03%至 0.05% v/v 之四甲基矽烷。

**【0322】** 化學位移( $\delta$ )係以百萬分點[ppm]顯示；使用下列縮寫：s=單峰，d=雙峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，br.=寬峰；偶合常數係以赫茲[Hz]展示。

**【0323】** NMR 峰列示

**【0324】** NMR 峰形式係如彼等於光譜中出現的方式陳述，未考慮可能的更高階效應。

**【0325】** 選定之實施例的  $^1\text{H}$  NMR 數據係呈  $^1\text{H}$  NMR 峰列示的形式書寫。各信號峰係以 ppm 計之  $\delta$  值及在圓括弧中的信號強度列示。在  $\delta$  值-信號強度對之間係以分號或逗號作為定界符。

**【0326】** 實施例的峰列示因此具有以下形式：

$\delta_1$  (強度  $i$ )； $\delta_2$  (強度  $j$ )；.....； $\delta_i$  (強度  $i$ )；.....； $\delta_n$  (強度  $n$ )或

$\delta_1$  (強度  $i$ ),  $\delta_2$  (強度  $j$ ),.....； $\delta_i$  (強度  $i$ ),.....,  $\delta_n$  (強度  $n$ )

**【0327】** 尖銳信號的強度係與以 cm 計之 NMR 光譜的列印例中之信號高度互相關聯且顯示信號強度的真實關係。可顯示來自寬信號的數個峰或信號半高(middle)及彼等與光譜中的最強信號相比之相對強度。

【0328】為了校準  $^1\text{H}$  光譜之化學位移，吾等使用四甲基矽烷及/或所使用之溶劑的化學位移，尤其在光譜於 DMSO 中測量的例子中。因此，四甲基矽烷峰可能但不一定出現在 NMR 峰列示中。

【0329】 $^1\text{H}$ -NMR 峰列示類似於傳統的  $^1\text{H}$  NMR 列印且因此通常含有以傳統的 NMR 判讀方式列示之所有峰。

【0330】另外，如同傳統的  $^1\text{H}$  NMR 列印，彼等可顯示溶劑、標的化合物之立體異構物(其亦為本發明之目的)及/或雜質峰之信號。

【0331】為了顯示在溶劑及/或水之  $\delta$  範圍內的化合物信號，將常見溶劑的峰(例如在 DMSO- $\text{D}_6$  中的 DMSO 峰)及水的峰顯示在吾等的  $^1\text{H}$  NMR 峰列示中且通常平均具有高強度。

【0332】標的化合物之立體異構物的峰及/或雜質的峰通常平均具有比標的化合物(例如具有  $> 90\%$  之純度)的峰更低的強度。

【0333】此等立體異構物及/或雜質可為特定的製備方法特有的。因此，彼等的峰可經由「副產物指紋(side-products-fingerprint)」而有助於識別吾等之製備方法的再現性。

【0334】以已知的方法(MestreC、ACD 模擬，但亦以憑經驗評估之期望值)計算標的化合物的峰之專家可視需要地使用附加的強度濾波器分離出依需要的標的化合物的峰。此分離可能類似於傳統的  $^1\text{H}$  NMR 判讀方式之相關的峰揀選。

【0335】具有峰列示之 NMR 數據說明的更多細節可見於出版物 Research Disclosure Database Number 564025 之“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”中。

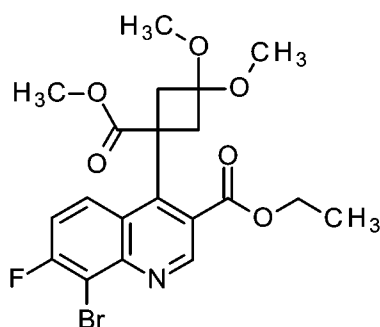
【0336】合成程序

【0337】式(I)化合物之通用合成可根據或類似於 WO 2018/087036 A1 和 WO 2019/215182 A1 中所述之流程執行。

【0338】 中間物

【0339】 中間物 1

【0340】 8-溴-4-[3,3-二甲氧基-1-(甲氧基羰基)環丁基]-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯



【0341】 將雙-(三甲矽基)醯胺化鋰(LiHMDS)(50 ml，在 THF 中的 1 M 溶液，50 mmol)在-78 至-68°C 下逐滴添加至無水 THF (60 ml)中的 3,3-二甲氧基環丁烷甲酸甲酯(8.05 g，46.2 mmol)之溶液中，且在此溫度下繼續攪拌 5 min。接著在 7 min 期間添加在 THF (40 ml)中的 8-溴-4-氟-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(例如在 WO 2019/215182 A1 所述之中間物 8A，11.0 g，33.0 mmol)之溶液，在此期間保持-72 至-65°C 之溫度範圍。形成沉澱物且將懸浮液以 THF (20 ml)稀釋，使其能夠再攪拌 20 min。容許混合物溫熱至 0°C 且接著緩慢地添加至冰水(800 ml)與乙酸(5.7 ml，99 mmol)之攪拌混合物中。將混合物溫熱至 50°C 且攪拌 40 min。將形成的沉澱物濾出，以水清洗且在真空中乾燥。

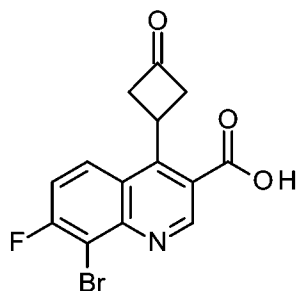
【0342】 產量：14.0 g (90%之理論值)

【0343】 LC-MS (分析方法 A1)：R<sub>t</sub> = 2.09 min；MS (ESIpos)：m/z = 470 [M+H]<sup>+</sup>

【0344】 <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：δ [ppm]= 9.10 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31 - 3.44 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.50 - 2.63 (m, 2H，以 DMSO 信號重疊), 1.32 (t, 3H)。

【0345】 中間物 2

【0346】 8-溴-7-氟-4-(3-側氧基環丁基)喹啉-3-甲酸



【0347】 將 1,2-二甲氧基乙烷(100 ml)中的 8-溴-4-[3,3-二甲氧基-1-(甲氧基羰基)環丁基]-7-氟喹啉-3-甲酸乙酯(14.0 g, 29.8 mmol)之懸浮液以氫氧化鈉(24 ml, 5.0 M 水溶液, 120 mmol)處理且在 60°C 下攪拌隔夜。在相同的溫度下逐滴添加氫氯酸(36 ml, 5.0 M, 180 mmol)且繼續攪拌 1,5 h, 導致沉澱物形成。在 60 °C 下添加水(160 ml), 引起更多沉澱, 繼續攪拌 5 min 且移除加熱。將沉澱物濾出, 以水清洗且在真空中乾燥。

【0348】 產量: 8.59 g (100%, 85%之理論值)

【0349】 LC-MS (分析方法 A1):  $R_t = 1.25$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 336$

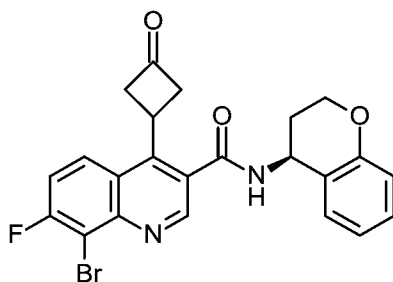
[M-H]<sup>-</sup>

【0350】 <sup>1</sup>H-NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 13.93 (b, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.29 - 8.39 (m, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 1H), 4.62 - 4.75 (m, 1H), 3.59 - 3.72 (m, 2H), 3.39 - 3.50 (m, 2H)。

【0351】 中間物 3

【0352】 8-溴-N-[(4S)-3,4-二氫-2H-吡啶-4-基]-7-氟-4-(3-側氧基環丁基)喹啉-3-甲醯胺





【0353】將 THF (32 ml)中的 8-溴-7-氟-4-(3-側氧基環丁基)喹啉-3-甲酸 (2.74 g, 8.10 mmol)以 DIPEA (4.2 ml, 24 mmol)及 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎊 3-氧化物六氟磷酸鹽(1-)(4.62 g, 12.2 mmol)處理且在 RT 下攪拌 20 min。將(4S)-吡啶-4-胺鹽酸鹽(CAS 登記號:1035093-81-2; 1:1; 2.11 g, 11.3 mmol)添加至溶液中且在 RT 下繼續攪拌隔夜。在攪拌下添加溫水(150 ml)且大部分的 THF 在減壓下於 50°C 下蒸發。將混合物經聲波處理 30 min, 將沉澱物濾出且以水清洗。將固體溶解在沸騰乙醇中, 在攪拌下添加熱水 (250 ml)且容許混合物冷卻至 RT。將沉澱物濾出, 以水清洗且在真空中乾燥。

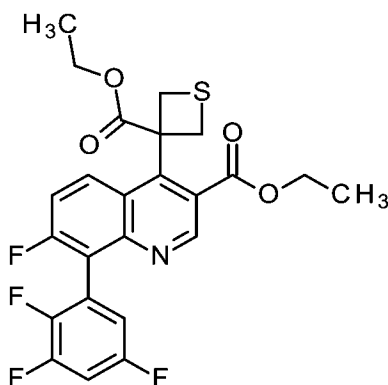
【0354】產量: 2.75 g (67%之理論值, 92%之純度)

【0355】LC-MS (分析方法 A1):  $R_t = 1.82$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 469$  [M+H]<sup>+</sup>

【0356】<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 9.31 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.20 - 5.26 (m, 1H), 4.61 (quin, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 2H), 3.49 - 3.68 (m, 4H), 2.17 - 2.25 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H)。

【0357】中間物 4

【0358】4-[3-(乙氧基羰基)硫坦-3-基]-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



【0359】將無水 THF(30 ml)中的硫坦-3-甲酸乙酯(CAS 登記號：1379028-98-4; 1.07 g, 7.30 mmol)在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下以 LiHMDS (7.8 ml, 1.0 M, 7.8 mmol)處理且在 $-75$  至 $-68^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 4 min。逐滴添加在 THF (10 ml)中的 4-氯-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(例如在 WO 2019/215182 中所述之實施例 IR-2)之溶液，在此溫度範圍下攪拌 3 min，然後移除冷卻浴。當反應混合物溫熱至室溫時，將其緩慢地添加至乙酸(0.9 ml, 16 mmol)與水(120 ml)之攪拌混合物中。將水性混合物以 DCM 萃取數次，將合併的有機相乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物在矽膠(100 g)上以環己烷/乙酸乙酯(9 至 14%)之快速層析術純化。

【0360】產量：2.22 g (86%之理論值)

【0361】LC-MS (分析方法 A1)：Rt = 2.46 min；MS (ESIpos)：m/z = 494 [M+H]<sup>+</sup>

【0362】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.98 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.66-7.80 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 4H), 3.92-4.08 (m, 4H), 1.30 (m, 3H), 1.17 (m, 3H)。

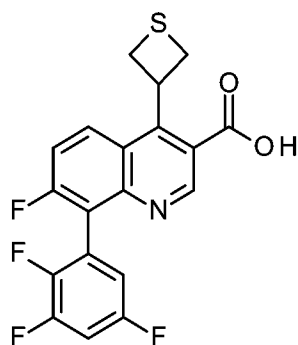
【0363】峰列示

【0364】<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm]：1.153 (7.45), 1.171 (16.00), 1.189 (7.72), 1.287 (7.01), 1.304 (15.16), 1.322 (7.26), 3.930 (2.25), 3.955 (3.57), 3.969 (1.82), 3.994 (3.26), 4.030 (6.42), 4.055 (3.59), 4.218 (2.39), 4.235 (7.29), 4.253 (7.25), 4.271 (2.31), 4.298 (2.14), 4.316 (6.73), 4.333 (6.65), 4.352 (2.08), 5.753

(2.98), 7.327 (1.20), 7.339 (1.21), 7.349 (1.21), 7.662 (0.44), 7.670 (0.53), 7.678 (0.62), 7.685 (1.01), 7.698 (0.99), 7.706 (1.01), 7.712 (1.01), 7.718 (0.63), 7.726 (0.56), 7.734 (0.52), 7.752 (1.95), 7.775 (3.46), 7.798 (2.15), 8.159 (1.97), 8.174 (2.09), 8.184 (1.99), 8.199 (1.86), 8.984 (9.08)。

【0365】 中間物 5

【0366】 7-氟-4-(硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



【0367】 將 1,2-二甲氧基乙烷(100 ml)中的 4-[3-(乙氧基羰基)硫坦-3-基]-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)-喹啉-3-甲酸乙酯(1.60 g, 3.24 mmol)之懸浮液以氫氧化鈉(2.6 ml, 5.0 M 水溶液, 13 mmol)處理且在 70°C 下攪拌 8 h 及在 RT 下攪拌 2 天。在 70°C 下添加水(20 ml), 移除加熱且在攪拌下逐滴添加氫氯酸(3.9 ml, 5.0 M, 19 mmol)。在冷卻至 RT 後, 形成沉澱物。在 60°C 下添加更多水(50 ml)且在減壓下移除有機溶劑, 導致更多的沉澱物形成。將沉澱物在 RT 下濾出, 以水清洗且在真空中乾燥。

【0368】 產量: 1.10 g (86%之理論值)

【0369】 LC-MS (分析方法 A1): Rt = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>

【0370】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.17 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 3.69-3.93 (m, 2H), 3.47-3.64 (m, 2H)。



且攪拌 3 h。將混合物分溶在水(80 ml)與乙酸乙酯(80 ml)之間且將水相以乙酸乙酯萃取。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物在矽膠(100 g)上以環己烷/乙酸乙酯(23 至 33%)之快速層析術純化。

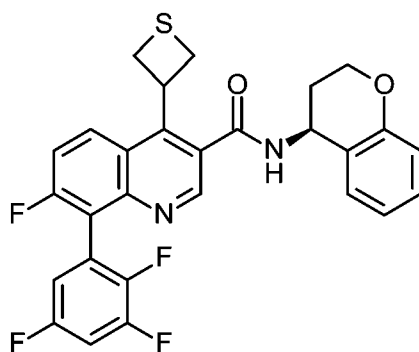
【0377】 產量：820 mg (54%之理論值)

【0378】 LC-MS (分析方法 A1) :  $R_t = 2.12 \text{ min}$  ; MS (ESIpos) :  $m/z = 521$  [M+H]<sup>+</sup>

【0379】 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  [ppm] = 9.29 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.22 (br dd, 1H), 4.64 (q, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 3.50 - 3.72 (m, 4H), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H)。

【0380】 實施例 2

【0381】 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-吡啶-4-基]-7-氟-4-(硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



【0382】 將 THF (4 ml)中的 7-氟-4-(硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(950 mg, 2.42 mmol)以 DIPEA (1.1 ml, 6.0 mmol)及 1-[雙(二甲氨基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎊 3-氧化物六氟磷酸鹽(1-)(1.19 g, 3.14 mmol)處理且在 RT 下攪拌 15 min。將(4S)-吡啶-4-胺鹽酸鹽(1:1)(538 mg, 2.90 mmol)添加至混濁的溶液中且在 RT 下繼續攪拌隔夜。將反應混合物倒入 50°C 的溫水中，在 50°C 下攪拌 30 min 且冷卻至 RT。將沉澱物濾出，以水清洗且在真空中乾燥。

【0383】 產量：1.19 g (94%之理論值)

【0384】 此產物具有以 LC-MS 的 100%純度且可用下一步驟中。

【0385】 LC-MS (分析方法 A1) :  $R_t = 2.33 \text{ min}$  ; MS (ESIpos) :  $m/z = 525$   
[M+H]<sup>+</sup>

【0386】 將用於 NMR 的樣品以製備性 HPLC (RP 18 , 以 0.1%之水性甲酸及乙腈的梯度)再純化。

【0387】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.22 (d, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.39 (br d, 1H), 7.30 (br m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.26-5.32 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.36-3.57 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H)。

【0388】 峰列示

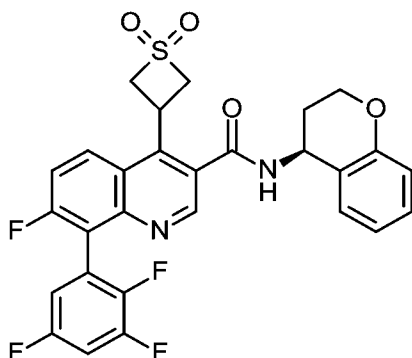
【0389】 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] : 2.063 (1.06), 2.069 (1.37), 2.075 (2.07), 2.081 (2.25), 2.091 (2.46), 2.103 (3.08), 2.109 (2.67), 2.115 (1.78), 2.121 (1.30), 2.213 (0.74), 2.224 (1.60), 2.231 (2.53), 2.241 (3.06), 2.248 (2.63), 2.251 (2.40), 2.258 (2.65), 2.269 (1.83), 2.276 (1.20), 2.286 (0.56), 3.482 (2.06), 3.496 (2.91), 3.500 (4.87), 3.515 (5.69), 3.519 (6.74), 3.539 (9.53), 3.558 (4.62), 3.844 (3.91), 3.847 (4.08), 3.858 (6.06), 3.863 (8.01), 3.865 (7.93), 3.876 (9.96), 3.881 (4.78), 3.883 (4.29), 3.895 (4.70), 4.209 (1.69), 4.215 (2.00), 4.227 (2.35), 4.232 (5.09), 4.237 (3.41), 4.249 (3.88), 4.254 (3.02), 4.278 (3.12), 4.283 (3.43), 4.290 (3.26), 4.295 (3.03), 4.306 (1.73), 4.312 (1.58), 5.267 (1.22), 5.278 (2.79), 5.284 (3.70), 5.288 (3.05), 5.294 (3.62), 5.299 (2.76), 5.311 (1.15), 5.438 (0.73), 5.446 (0.78), 5.457 (2.68), 5.465 (2.64), 5.476 (3.94), 5.484 (3.73), 5.495 (2.63), 5.503 (2.37), 5.514 (0.70), 5.522 (0.60), 5.756 (0.50), 6.787 (8.30), 6.804 (8.97), 6.910 (2.60), 6.913 (3.40), 6.916 (2.51), 6.925 (5.18), 6.928 (7.08), 6.931 (4.65), 6.940

第 106 頁，共 136 頁(發明說明書)

(3.15), 6.943 (3.96), 6.946 (2.68), 7.157 (4.25), 7.172 (6.38), 7.173 (6.38), 7.188 (3.42), 7.279 (1.66), 7.297 (2.67), 7.302 (2.78), 7.306 (2.19), 7.316 (1.54), 7.320 (1.70), 7.329 (0.83), 7.386 (3.95), 7.391 (3.93), 7.393 (3.92), 7.399 (3.93), 7.407 (3.57), 7.662 (1.21), 7.668 (1.47), 7.675 (1.73), 7.680 (2.69), 7.684 (2.57), 7.690 (2.68), 7.697 (2.64), 7.701 (2.62), 7.707 (1.67), 7.713 (1.47), 7.719 (1.35), 7.891 (5.14), 7.909 (9.32), 7.927 (5.15), 8.808 (15.44), 8.817 (16.00), 8.987 (3.04), 8.994 (3.37), 8.999 (3.61), 9.006 (5.77), 9.013 (3.40), 9.018 (3.29), 9.025 (2.77), 9.217 (5.41), 9.220 (5.54), 9.233 (5.30), 9.236 (5.22)。

**【0390】** 實施例 3

**【0391】** N-[(4S)-3,4-二氫-2H-吡啶-4-基]-4-(1,1-二氧離子基硫坦-3-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



**【0392】** 將 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-吡啶-4-基]-7-氟-4-(硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)-喹啉-3-甲醯胺(400 mg, 0.76 mmol)懸浮於 DCM (9 ml)中。添加 MCPBA (359 mg, 77%之純度, 1.60 mmol)且將形成之溶液在 RT 下攪拌隔夜。將沉澱之反應混合物以 DCM (15 ml)及碳酸鉀水溶液(15 ml, 0.5 M)稀釋且劇烈攪拌。將剩餘沉澱物濾出。將更多 DCM 添加至過濾物中且將相分離。將水相以 DCM 萃取兩次, 將合併的有機相乾燥且蒸發。將殘餘物與第一次沉澱物合併且以製備性 HPLC 純化(RP 18, 以 0.1%之水性甲酸及乙腈的梯度)。

**【0393】** 產量: 380 mg (90%之理論值)

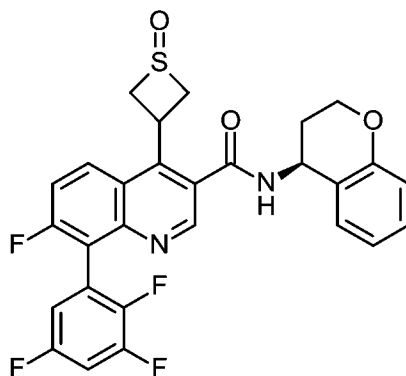
【0394】 LC-MS (分析方法 A1) :  $R_t = 2.08$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 557$   
[M+H]<sup>+</sup>

【0395】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.38 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.65 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.23-5.30 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 3H), 4.64-4.72 (m, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H)。

【0396】 實施例 4、實施例 5、實施例 6

【0397】 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-吡啶-4-基]-7-氟-4-(1-氧離子基硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺

【0398】 非鏡像異構物之混合物(實施例 4)



【0399】 將 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-吡啶-4-基]-7-氟-4-(硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(400 mg, 0.76 mmol)懸浮於 DCM (8 ml)中。添加 MCPBA (137 mg, 77%之純度, 0.61 mmol)且將形成之溶液在 RT 下攪拌 20 min。添加水, 將相分離且將水相以 DCM 萃取。將合併的有機相乾燥且蒸發。將殘餘物(410 mg)以製備性 HPLC 純化(RP 18, 以 0.1%之水性甲酸及乙腈的梯度), 以產出 217 mg 之混合流份。將此材料以製備性 LC (方法 1)再純化以產出兩種分離之異構物。

【0400】 異構物 1 (實施例 5) : 產量 : 26 mg (6%之理論值)

【0401】 LC-MS (分析方法 A1) :  $R_t = 1.89$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 541$   
[M+H]<sup>+</sup>



【0402】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.33 (br d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.65-7.81 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.26 (br m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H)。

【0403】 峰列示

【0404】  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] : -0.149 (1.62), 0.146 (1.64), 1.056 (0.53), 2.072 (3.49), 2.103 (3.61), 2.218 (3.04), 2.229 (3.36), 2.241 (3.59), 2.250 (2.55), 2.263 (2.13), 2.367 (2.09), 2.407 (0.51), 2.712 (2.08), 3.242 (1.87), 3.509 (5.61), 3.516 (4.16), 3.539 (9.78), 3.563 (6.74), 3.568 (5.92), 3.908 (5.06), 3.925 (6.95), 3.942 (5.90), 3.958 (4.82), 4.208 (1.85), 4.235 (4.98), 4.264 (5.56), 4.274 (5.40), 4.289 (4.78), 4.308 (2.10), 5.249 (3.77), 5.267 (4.73), 5.280 (3.97), 5.293 (1.39), 5.752 (13.70), 5.863 (1.33), 5.886 (4.96), 5.909 (7.31), 5.933 (4.73), 5.956 (1.21), 6.788 (9.95), 6.809 (11.07), 6.898 (4.22), 6.917 (8.80), 6.935 (5.07), 7.160 (5.33), 7.177 (8.64), 7.195 (4.13), 7.284 (3.76), 7.383 (8.99), 7.402 (8.33), 7.658 (1.77), 7.673 (3.38), 7.686 (3.36), 7.699 (3.45), 7.714 (1.82), 7.722 (1.58), 7.760 (5.73), 7.783 (10.89), 7.805 (6.10), 8.427 (6.26), 8.442 (6.66), 8.451 (6.62), 8.466 (6.15), 8.816 (15.13), 8.823 (16.00), 9.317 (7.21), 9.336 (6.84)。

【0405】 異構物 2 (實施例 6) : 產量 : 109 mg (26%之理論值)

【0406】 LC-MS (分析方法 A1) :  $R_t = 1.90$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 541$  [M+H] $^+$

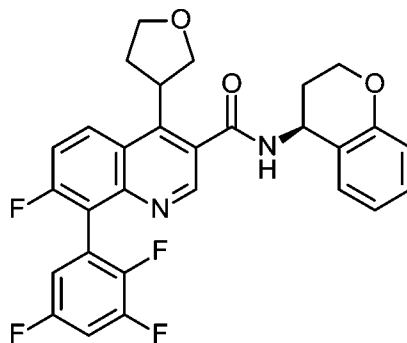
【0407】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.37 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.27 (br m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.13 (m, 1H)。

## 【0408】 峰列示

【0409】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] : 1.054 (0.66), 1.231 (0.71), 2.105 (2.73), 2.125 (3.29), 2.140 (4.26), 2.233 (3.52), 2.243 (3.80), 2.255 (3.82), 2.277 (2.24), 2.366 (1.32), 2.430 (0.47), 2.709 (1.24), 3.190 (0.52), 3.272 (2.57), 3.441 (3.26), 3.481 (1.76), 3.506 (5.14), 3.529 (9.30), 3.560 (10.10), 3.584 (5.48), 4.185 (5.09), 4.202 (12.56), 4.220 (13.98), 4.228 (11.12), 4.236 (10.66), 4.255 (9.63), 4.279 (5.41), 4.299 (2.33), 4.379 (2.04), 4.397 (3.40), 4.411 (4.26), 4.429 (6.16), 4.447 (3.37), 4.461 (2.96), 4.480 (1.29), 5.239 (1.34), 5.253 (4.15), 5.269 (6.16), 5.286 (4.28), 5.301 (1.55), 6.784 (10.78), 6.804 (12.11), 6.894 (3.47), 6.913 (7.15), 6.925 (4.04), 6.931 (4.12), 7.155 (5.80), 7.174 (9.65), 7.192 (4.67), 7.286 (3.27), 7.408 (10.27), 7.426 (9.67), 7.673 (3.77), 7.681 (3.76), 7.690 (3.90), 7.710 (2.03), 7.717 (1.77), 7.771 (6.30), 7.794 (12.17), 7.817 (6.79), 8.492 (6.47), 8.507 (7.11), 8.516 (7.14), 8.531 (6.52), 8.801 (14.53), 8.812 (16.00), 9.361 (10.25), 9.381 (10.18)。

## 【0410】 實施例 7

【0411】 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



【0412】 根據中間物 4 和 5 及實施例 2 所述之步驟，自四氫吡喃-3-甲酸甲酯及 4-氯-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯開始合成。

【0413】 LC-MS (分析方法 A1) :  $R_t = 2.16$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 523$

[M+H]<sup>+</sup>

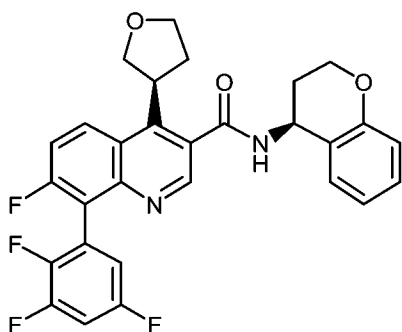
【0414】 <sup>1</sup>H NMR (氘仿-d) δ: 8.79 (m, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.15-6.24 (m, 1H), 5.40 (br m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 3H), 4.10-4.23 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.21 (m, 1H)。

【0415】 NMR 峰列示：

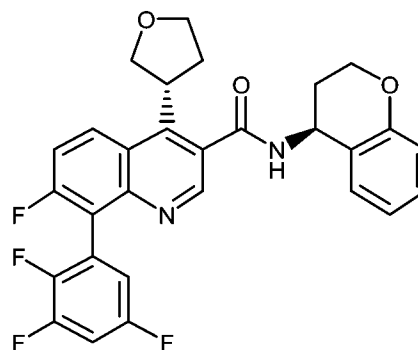
【0416】 <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] : 2.060 (0.68), 2.224 (1.03), 2.424 (0.41), 3.289 (16.00), 3.783 (0.71), 4.054 (0.45), 4.063 (0.50), 4.128 (0.56), 4.224 (1.58), 4.236 (1.44), 4.263 (1.17), 4.339 (1.00), 4.352 (0.99), 5.279 (0.94), 6.778 (1.23), 6.792 (1.38), 6.905 (0.65), 6.918 (1.28), 6.930 (0.79), 7.150 (0.68), 7.162 (1.17), 7.175 (0.68), 7.268 (0.80), 7.353 (1.16), 7.364 (1.02), 7.669 (0.70), 7.785 (0.64), 7.800 (1.24), 7.815 (0.72), 8.579 (0.94), 8.767 (1.45), 8.774 (1.45), 9.139 (0.83), 9.151 (1.09)。

【0417】 實施例 8 和 9

【0418】 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊-(3S)-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(實施例 8)和 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊-(3R)-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(實施例 9)



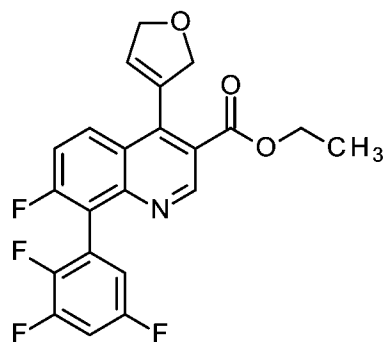
實施例 8



實施例 9

【0419】 步驟 1：

【0420】 4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯

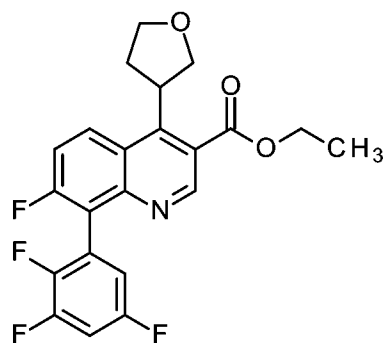


【0421】 將 2-(2,5-二氫呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷 (450 mg, 2.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (153 mg, 0.2 mmol) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (576 mg, 4.2 mmol) 添加至二噁烷(10 mL)及 H<sub>2</sub>O (2 mL) 中的 4-氟-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(800 mg, 2.1 mmol) 之溶液中。將反應混合物在氮氛圍下於 80°C 下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(乙酸乙酯：石油醚 = 0 至 20%)，以供給成為黃色油的 4-(2,5-二氫呋喃-3-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(619 mg, 1.48 mmol)。

【0422】 LC-MS (分析方法 B2) : R<sub>t</sub> = 1.283 min ; MS (ESIpos) : m/z = 418 (M+H)<sup>+</sup>。

【0423】 步驟 2 :

【0424】 7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



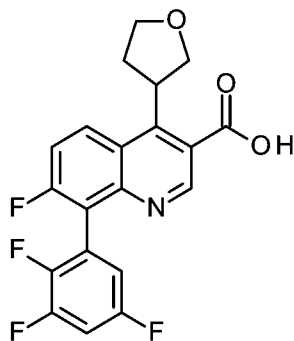
【0425】 將 Pd/C (80 mg, 0.8 mmol) 在 rt 下添加至 EtOH (10 mL) 中的 4-(2,5-

二氫呋喃-3-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(619 mg, 1.5 mmol)之溶液中。將反應混合物在氬氛圍(1.5 atm)下於 rt 下攪拌隔夜。在完成反應後，將混合物過濾。將過濾物在減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(乙酸乙酯：石油醚 = 0 至 20%)，以供給成為黃色油的 7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(592 mg, 1.4 mmol)。

【0426】 LC-MS (分析方法 B2) :  $R_t = 1.336$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 420$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0427】 步驟 3 :

【0428】 7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



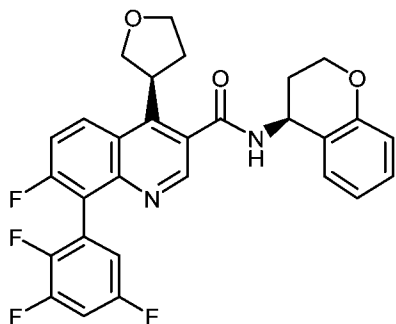
【0429】 將LiOH (169 mg, 7.1 mmol)添加至混合溶劑THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (V : V : V = 1 : 1 : 1, 6 mL)中的 7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(592 mg, 1.4 mmol)之溶液中。將混合物在 rt 下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且接著添加水。將溶液以HCl (2 N)調整至pH = 4且接著以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以供給成為黃色油的 7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(590 mg, 1.4 mmol)。

【0430】 LC-MS (分析方法 B2) :  $R_t = 0.715$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 392$  (M+H)<sup>+</sup>。

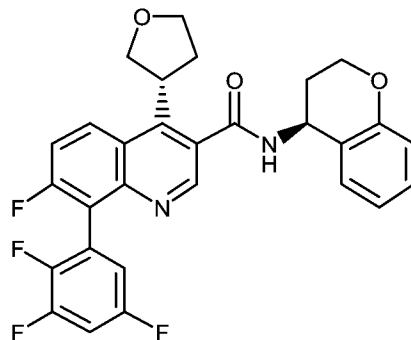
【0431】 步驟 4 :

【0432】 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊-3S)-

基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(實施例 8)和 *N*-[(4*S*)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(實施例 9)



實施例 8



實施例 9

【0433】將 HATU (806.28 mg, 2.12 mmol)、DIEA (365.41 mg, 2.83 mmol) 及(4*S*)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-4-胺(608.51 mg, 1.56 mmol)添加至 DMF (10 mL) 中的 7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(590 mg, 1.41 mmol) 之溶液中。將所得混合物在 rt 下攪拌隔夜。接著添加水且將所得混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(石油醚：乙酸乙酯 = 0 至 20%)，以供給成為黃色油的 *N*-[(4*S*)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(582 mg, 1.1 mmol)。

【0434】將兩種異構物以手性 Prep-HPLC 分離(管柱:Lux 5  $\mu$ m 纖維素-2, 2.12\*25 cm, 5  $\mu$ m; 流動相 A: 己烷(0.5%之 2M NH<sub>3</sub>-MeOH), 流動相 B: EtOH; 流速: 20 mL/min; 梯度: 在 31 min 內以 10%之 B 至 10%之 B; 波長: 220/254 nm; RT1 (min): 16.40; RT2 (min): 26.04; 樣品溶劑: EtOH), 以供給成為白色固體的 *N*-[(4*S*)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊-3*S*)-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(實施例 8)(69.7 mg, 133.40  $\mu$ mol, 13.44%之產率, 98.7% 之純度)。

【0435】<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.19 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (t,

1H), 7.82 (t, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H)。

【0436】 LC-MS (分析方法 A2) :  $R_t = 1.408\text{min}$  ; MS (ESIpos) :  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>。

和

成為白色固體的 *N*-[(4*S*)-3,4-二氫-2*H*-1-苯并吡喃-4-基]-7-氟-4-(氧雜環戊基-(3*R*)-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(實施例 9) (97.2 mg, 186.03  $\mu\text{mol}$ , 13.44%之產率, 99.3%之純度), 其絕對結構係以單晶光譜確認。

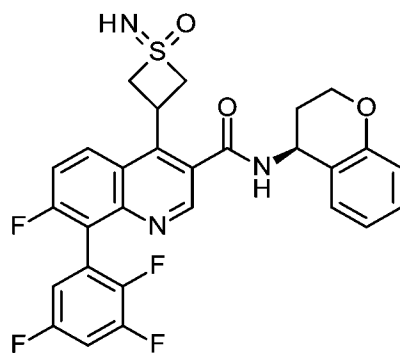
【0437】 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 9.19 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H)。

【0438】 LC-MS (分析方法 A2) :  $R_t = 1.269\text{ min}$  ; MS (ESIpos) :  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0439】 實施例 8 和 9 之立體異構源碳原子的絕對結構(4*S*; 3*S* 和 3*R*)係以單晶 X 射線分析確認。

【0440】 實施例 10

【0441】 *N*-[(4*S*)-3,4-二氫-2*H*-吡啶-4-基]-7-氟-4-(1-亞胺基-1-氧離子基-1 $\lambda^4$ -硫坦-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



【0442】 將甲醇 (2 ml)及 DCM (0.4 ml)中的 N-[(4S)-3,4-二氫-2H-噁啉-4-基]-7-氟-4-(硫唑-3-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)-喹啉-3-甲醯胺(75 mg, 0.14 mmol)之懸浮液以二乙醯氧基(苯基)- $\lambda^3$ -碘烷(115 mg, 0.36)及胺甲酸銨(22.3 mg, 0.29 mmol)處理。將混合物溶解且在 RT 下攪拌 30 min。接著添加碳酸氫鈉飽和水溶液且以乙酸乙酯萃取 3 次。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發且將殘餘物在矽膠(25 g)上以環己烷/乙酸乙酯(12 至 55%)之快速層析術純化。

【0443】 產量：39 mg (49%之理論值)

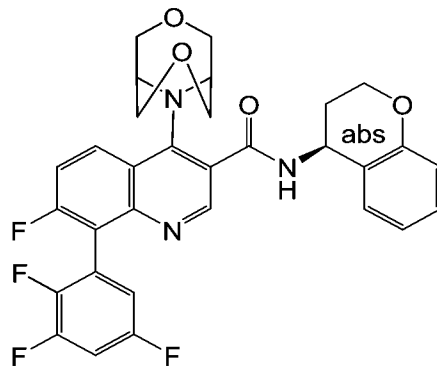
【0444】 LC-MS (分析方法 A1)： $R_t = 1.90$  min；MS (ESIpos)： $m/z = 556$  [M+H]<sup>+</sup>

【0445】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.33-9.43 (m, 1H), 8.82-8.89 (m, 1H), 8.72-8.80 (m, 1H), 7.79-7.88 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 5.22-5.34 (m, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 4.69-4.85 (m, 1H), 4.42-4.66 (m, 4H), 4.14-4.36 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H)。

【0446】 實施例 11

【0447】 4-((1R,5R)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-N-((S)-噁啉-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺





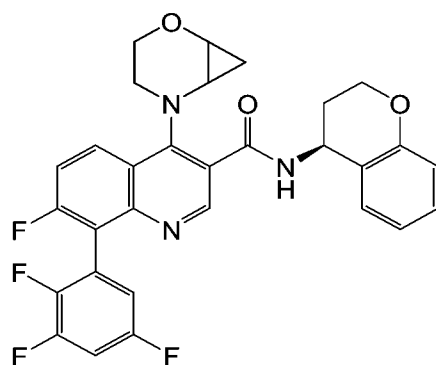
【0448】 將 4-氯-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺 (200 mg, 0.41 mmol)、(1*S*,5*S*)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷(80 mg, 0.62 mmol)、DMSO (5.00 mL)及 DIEA (159 mg, 1.23 mmol)放入 20 mL 圓底燒瓶中。將所得溶液在 75°C 下攪拌 4 小時。在冷卻至室溫後，將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(石油醚：乙酸乙酯 = 2：1)以給出粗製產物。將粗製產物(90 mg)以 Prep-HPLC 進一步純化[流動相 A：水(10 mmol/L 之 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)，流動相 B：ACN；梯度：在 7 min 內以 50%之 B 至 60%之 B]，以給出成為灰白色固體的 4-((1*R*,5*R*)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(19.3 mg, 8.1%之產率)。

【0449】 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ [ppm] = 9.47 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 6H), 4.01-3.92 (m, 6H), 2.20-2.00 (m, 2H)。

【0450】 LC-MS (分析方法 B1, 0.01 至 2.00 min 以 0 至 95%之 B, 2.00 至 2.70 min 以 100%之 B) : R<sub>t</sub> = 1.75 min ; MS (ESIpos) : m/z = 580 (M+H)<sup>+</sup>。

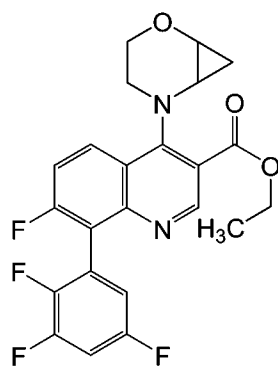
【0451】 實施例 12

【0452】 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



【0453】 步驟 1：

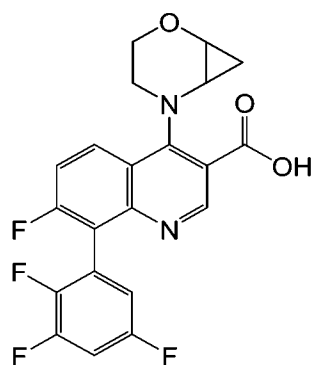
【0454】 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉 3-甲酸乙酯之合成



【0455】 將 4-溴-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(100 mg, 0.234 mmol)、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚烷鹽酸鹽(38 mg, 0.281 mmol)、碳酸鉀(130 mg, 0.936 mmol)及乙腈(10 mL)放入以氮惰性氛圍吹洗及維持的 100 mL 圓底燒瓶中。將所得溶液在 70°C 下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(石油醚：乙酸乙酯 = 5：1)，以給出成為淡黃色固體的 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(100 mg, 96%之產率)。

【0456】 步驟 2：

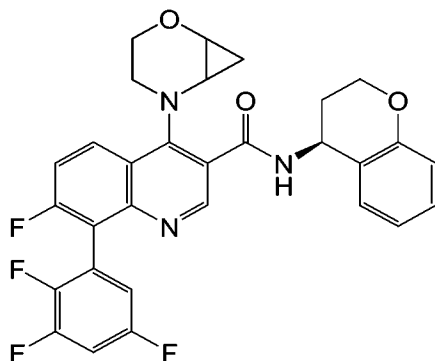
【0457】 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



【0458】將 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯(80 mg, 0.179 mmol)、THF (1 mL)、MeOH (1 mL)、H<sub>2</sub>O (1 mL) 及氫氧化鋰單水合物(34 mg, 0.810 mmol)放入 8 mL 圓底燒瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌 4 h。在反應完成後,在真空中移除 THF。將混合物的 pH 值以 1 M HCl 調整至 5。將所得混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層合併,經無水硫酸鈉乾燥,過濾且在真空下濃縮,以給出成為黃色油的 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(65 mg, 86.7%之產率)。

【0459】步驟 3:

【0460】4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-N-((S)-吡啶-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



【0461】將 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸(65 mg, 0.156 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)、(S)-吡啶-4-胺(24 mg, 0.161 mmol)、HATU (60 mg, 0.157 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(67 mg, 0.519 mmol)放入 20 mL 圓底燒瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌 2 小時。在反應完成後,

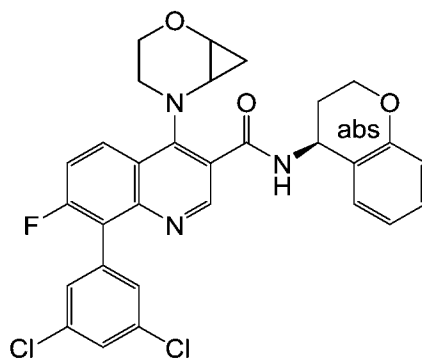
將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物以 Prep-HPLC 純化[流動相 A：水(10 mmol/L 之  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )，流動相 B:ACN；梯度：在 14 min 內以 70%之 B 至 75%之 B]，以給出成為灰白色固體的 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-N-((S)-吡啶-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(5.4 mg，6.3%之產率)。

【0462】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 9.15-9.13 (m, 1H), 8.66-8.61 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 3H), 0.85-0.70 (m, 1H)。

【0463】 LC-MS (分析方法 B1，0.01 至 2.00 min 以 5 至 95%之 B，2.00 至 2.70 min 以 95%之 B) :  $R_{\text{H}} = 1.87$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0464】 實施例 13

【0465】 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-N-((S)-吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺



【0466】 將(S)-4-氯-N-(吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺(70 mg，0.14 mmol)、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚烷鹽酸鹽(28 mg，0.21 mmol)、DMSO (2.0 mL)及 DIEA (54 mg，0.42 mmol)放入 20 mL 圓底燒瓶中。將所得溶液在 70°C 攪拌 4 小時。在冷卻至室溫後，將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將

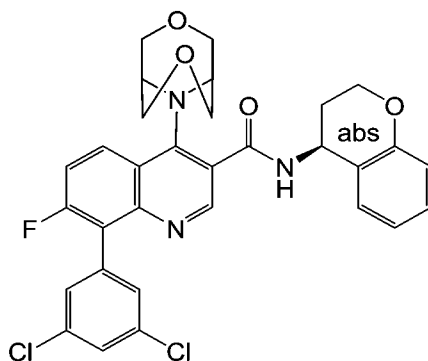
有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=2：1)，以給出粗製產物。將粗製產物以 Prep-HPLC 進一步純化[流動相 A：水(10 mmol/L 之  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )，流動相 B：ACN；梯度：在 14 min 內以 80%之 B 至 90%之 B]，以給出成為灰白色固體的 4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基)-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺 (17.8 mg，22.6%之產率)。

【0467】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 9.13-9.12 (m, 1H), 8.64-8.55 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.24-5.23 (m, 1H), 4.26-4.25 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H)。

【0468】 LC-MS (分析方法 C1，0.01 至 2.00 min 以 5 至 100%之 B，2.00 至 2.70 min 以 100%之 B) :  $R_t = 1.54$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 564$  (M+H) $^+$ 。

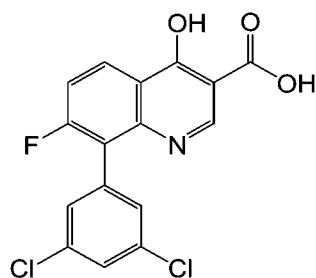
【0469】 實施例 14

【0470】 4-((1*R*,5*R*)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺



【0471】 步驟 1：

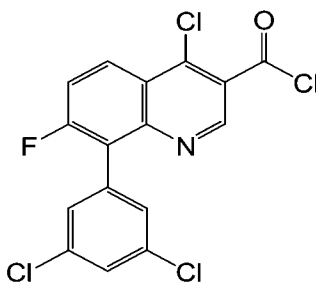
【0472】 8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸



【0473】 將 8-溴-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(5.00 g, 17.54 mmol)、(3,5-二氯苯基)硼酸(6.67 g, 35.09 mmol)、 $K_2CO_3$  (4.84 g, 35.09 mmol)、XPhos Pd G2 (1.38 g, 1.75 mmol)、1,4-二噁烷(50 mL)及  $H_2O$  (10 mL)放入以氮氣惰性氛圍吹洗及維持的 250-mL 之 3 頸圓底燒瓶中。將所得溶液在  $80^\circ C$  下攪拌隔夜。在冷卻至室溫後，反應混合物在真空下濃縮。將殘餘物以 10% NaOH 稀釋且過濾。將過濾物以 MTBE 清洗且將 pH 值以 1 M HCl 調整至 5。將所得混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮，以給出成為白色固體的 8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸(7.2 g, 80%之純度，93.5%)。

【0474】 步驟 2：

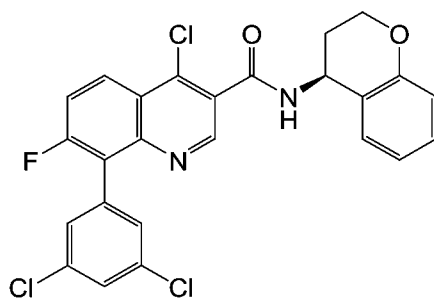
【0475】 4-氯-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-碳酰氯



【0476】 將 8-(3,5-二氯苯基)-7-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸(7.2 g, 80%之純度，16.6 mmol)、DCM (100 mL)、草酰氯(20 mL)及 DMF (0.02 mL)放入 250 mL 中。將所得溶液在室溫下攪拌 1 h。在反應完成後，將所得溶液在真空中濃縮以給出 4-氯-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-碳酰氯(粗製物)，將其直接用於下一步驟。

【0477】 步驟 3：

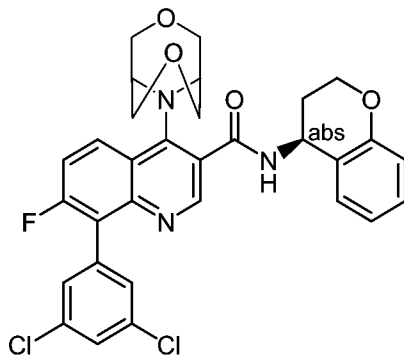
【0478】 (S)-4-氯-N-(吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲酰胺



【0479】將 4-氯-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-碳醯氯(粗製物)、DCM (100 mL)、(S)-吡啶-4-胺(2.47 g, 16.6 mmol)及 TEA (3.35 g, 22.2 mmol)放入以氮惰性氛圍吹洗及維持的 250 mL 之 3 頸圓底燒瓶中。將所得溶液在 rt 下攪拌 2 h。在反應完成後，將反應混合物以二氯甲烷稀釋，以水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物以矽膠層析術純化(石油醚：乙酸乙酯 = 3 : 1)，以給出成為灰白色固體的(S)-4-氯-N-(吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺(6.1 g, 74%之產率)。

【0480】步驟 4：

【0481】4-((1R,5R)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-N-((S)-吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺



【0482】將(S)-4-氯-N-(吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺(200 mg, 0.400 mmol)、(1S,5S)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷(77 mg, 0.60 mmol)、DMSO (5.00 mL)及 DIEA (155 mg, 1.20 mmol)放入 20 mL 圓底燒瓶中。將所得溶液在 75°C 下攪拌 4 小時。在冷卻至室溫後，將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘

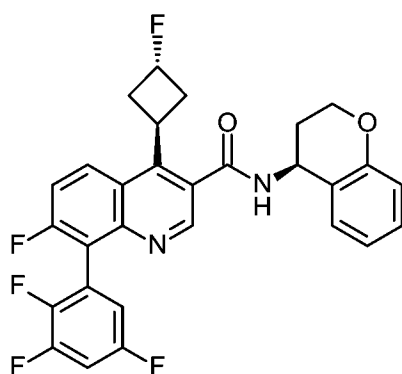
物以矽膠層析術純化(石油醚：乙酸乙酯 = 2 : 1)，以給出粗製產物。將粗製產物以 Prep-HPLC 進一步純化[流動相 A：水(0.05%之 FA)，流動相 B：ACN；梯度：在 8 min 內以 50%之 B 至 90%之 B]，以給出成為灰白色固體的 4-((1*R*,5*R*)-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-8-(3,5-二氯苯基)-7-氟喹啉-3-甲醯胺(17.1 mg，7.2%之產率)。

【0483】  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 9.36 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 4H), 4.01-3.94 (m, 6H), 2.18-2.01 (m, 2H)。

【0484】 LC-MS (分析方法 B1，0.01 至 2.00 min 以 0 至 95%之 B，2.00 至 2.70 min 以 95%之 B) :  $R_t = 1.92$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 594$  (M+H) $^+$ 。

【0485】 實施例 15

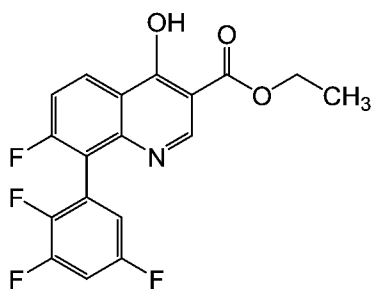
【0486】 *N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-4-((1*R*,3*S*)-3-氟環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



【0487】 步驟 1：

【0488】 7-氟-4-羥基-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



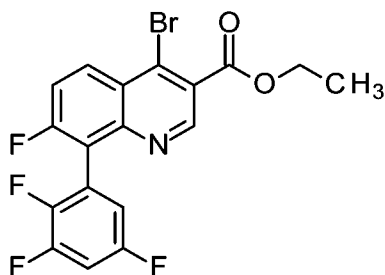


【0489】 將[2,3,5-三(氟)苯基]硼酸(6.72 g, 38.20 mmol)、XPhos Pd G3 (2.70 g, 3.18 mmol)及 CsF (6.31 g, 95.51 mmol)添加至甲苯(100 mL)及水(25 mL)中的 8-溴-7-氟-4-氧烷基-喹啉-3-甲酸乙酯(10.00 g, 31.84 mmol)之溶液中。將反應混合物在氮氛圍下於 100°C 下攪拌 16 小時。在冷卻至室溫後，將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物以石油醚漿液化。以過濾收集沉澱之固體且以石油醚清洗，以供給成為黑色固體的 7-氟-4-氧烷基-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸乙酯(4.00 g, 10.95 mmol, 34.40%之產率)。

【0490】 LC-MS (分析方法 A3, 1.20 至 1.90 min 以 95%之 B):  $R_t = 1.012$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 366$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0491】 步驟 2:

【0492】 4-溴-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



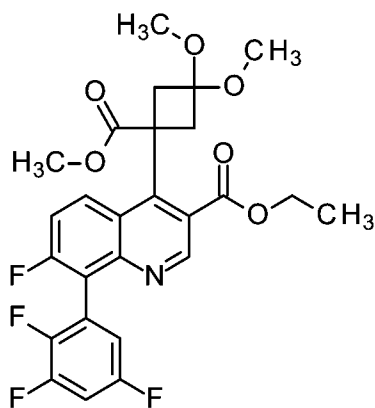
【0493】 將 POBr<sub>3</sub> (4.63 g, 16.14 mmol) 在 0°C 下部分地添加至 DCM (40 mL) 及 DMF (8 mL) 中的 7-氟-4-氧烷基-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸乙酯(3.93 g, 10.76 mmol)之溶液中。將所得混合物在 rt 下攪拌 2 小時。將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃

縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(乙酸乙酯：石油醚=0至50%)，以供給4-溴-7-氟-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸乙酯(3.37 g, 7.87 mmol, 73.15%之產率)。

【0494】 LC-MS (分析方法A3, 1.20至1.90 min以95%之B):  $R_t = 1.262$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 428$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0495】 步驟3:

【0496】 4-(3,3-二甲氧基-1-(甲氧基羰基)環丁基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸乙酯



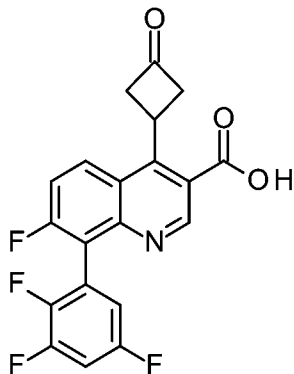
【0497】 將 LiHMDS (15.3 ml, 15.27 mmol, 1M 於 THF 中)在氮氛圍下於 -78°C 下逐滴添加至 THF (20 mL)中的 3,3-二(甲氧基)環丁烷甲酸甲酯(2.00 g, 11.46 mmol)之溶液中。將所得混合物在 -78°C 下攪拌 30 min。將 THF (20 mL)中的 4-溴-7-氟-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸乙酯(3.27 g, 7.64 mmol)在 -78°C 下逐滴添加至上述混合物中。將所得混合物在 -78°C 下再攪拌 1 小時。將反應在 0 °C 下以 NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液淬滅。將所得混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(乙酸乙酯：石油醚=0至30%)，以供給4-[3,3-二(甲氧基)-1-甲氧基羰基-環丁基]-7-氟-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸乙酯(2.9 g, 5.56 mmol, 72.82%之產率)。

【0498】 LC-MS (分析方法A3, 1.20至1.90 min以95%之B):  $R_t = 1.295$  min;

MS (ESIpos) :  $m/z = 522 (M+H)^+$ 。

【0499】 步驟 4 :

【0500】 7-氟-4-(3-側氧基環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸



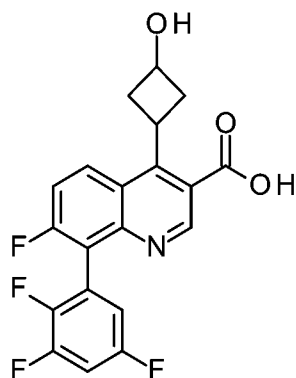
【0501】 將水(2.4 mL)中的 NaOH (874 mg, 21.86 mmol)添加至 DME (30 mL)中的 4-[3,3-二(甲氧基)-1-甲氧基羰基環丁基]-7-氟-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸乙酯(2.85 g, 5.47 mmol)之溶液中。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。接著將 HCl 水溶液(9 N, 3.6 mL)在 60°C 下添加至上述混合物中。將所得混合物在 60°C 下再攪拌 2 小時。在冷卻至室溫後，將所得混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以供給 7-氟-4-(3-亞氧烷基(oxidanylidene)環丁基)-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸(2.60 g, 6.68 mmol)。

【0502】 LC-MS (分析方法 B3, 1.40 至 1.90 min 以 95%之 B):  $R_t = 0.929$  min ;

MS (ESIpos) :  $m/z = 390 (M+H)^+$ 。

【0503】 步驟 5 :

【0504】 7-氟-4-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲酸

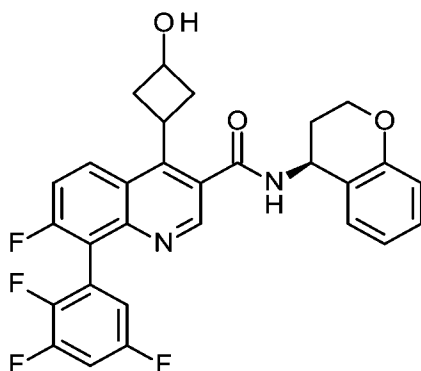


【0505】將硼氫化鈉(364 mg, 9.63 mmol)在 0°C 下部分地添加至 MeOH (20 mL)中的 7-氟-4-(3-亞氧烷基環丁基)-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲酸(2.50 g, 6.42 mmol)之溶液中。將所得混合物在 rt 下攪拌 2 小時。將所得混合物以水處理且以 HCl (2 N)酸化至 pH = 5。將所得混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以供給 7-氟-8-(3-氟-2,5-二氟苯基)-4-(3-羥基環丁基)喹啉-3-甲酸(1.20 g, 3.07 mmol, 47.75%之產率)。

【0506】LC-MS (分析方法 C3, 0.01 至 1.20 min 以 2 至 100%之 B, 1.20 至 1.75 min 以 100%之 B) :  $R_t = 1.035$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 392$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0507】步驟 6 :

【0508】*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-4-((1*R*,3*S*)-3-羥基環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



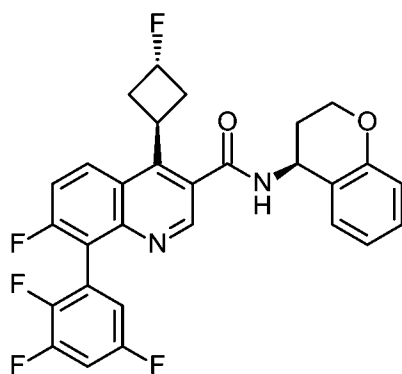
【0509】將(4*S*)-吡啶-4-胺(488 mg, 3.27 mmol)、HATU (932.81 mg, 2.45 mmol)及 DIEA (634 mg, 4.91 mmol)添加至 DMF (6 mL)中的 7-氟-8-(3-氟-2,5-二氟-苯基)-4-(3-羥基環丁基)喹啉-3-甲酸(640 mg, 1.64 mmol)之溶液中。將反應混

合物在 rt 下攪拌 1 小時。將所得混合物以水處理且以乙酸乙酯萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(乙酸乙酯:石油醚 = 0 至 50%)，以供給成為白色固體的 *N*-[(4*S*)-吡啶-4-基]-7-氟-4-(3-羥基環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(280 mg, 535.90  $\mu\text{mol}$ , 32.77%之產率)。

【0510】 LC-MS (分析方法 A3, 1.20 至 1.90 min 以 95%之 B):  $R_t = 1.135 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 523 (M+H)^+$ 。

【0511】 步驟 7:

【0512】 *N*-[(*S*)-吡啶-4-基]-7-氟-4-((1*R*,3*S*)-3-氟環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



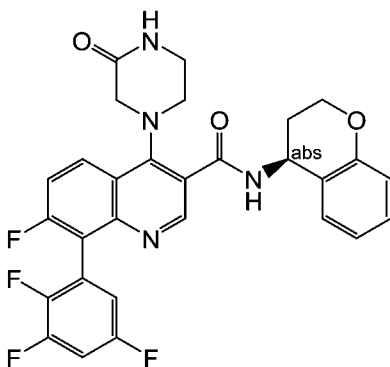
【0513】 將 BAST (346 mg, 1.56 mmol) 在氮氛圍下於 0°C 下逐滴添加至 DCM (3 mL) 中的 *N*-[(4*S*)-吡啶-4-基]-7-氟-4-(3-羥基環丁基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(272 mg, 520.58  $\mu\text{mol}$ ) 之攪拌溶液中。將所得混合物在氮氛圍下於 0°C 下攪拌 0.5 小時。將所得混合物以水處理且以二氯甲烷萃取。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物以 Prep-TLC 純化(乙酸乙酯:石油醚 = 1:2) 及以 Prep-HPLC 進一步純化(流動相 A: 水(10 mmol/L 之  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), 流動相 B: ACN; 梯度: 在 9 min 內以 47% 之 B 至 72% 之 B), 以供給成為白色固體的 *N*-[(4*S*)-吡啶-4-基]-7-氟-4-(3-氟環丁基)-8-[2,3,5-三(氟)苯基]喹啉-3-甲醯胺(32.3 mg, 60.66  $\mu\text{mol}$ , 11.65% 之產率, 98.5% 之純度)。

【0514】  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 9.17 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.28-5.14 (m, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 2.92-2.62 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H)。

【0515】 LC-MS (分析方法 B3, 0.01 至 1.90 min 以 30 至 70% 之 B, 1.90 至 2.00 min 以 70 至 95% 之 B, 2.00 至 2.70 min 以 95% 之 B) :  $R_{\text{t}} = 1.846$  min ; MS (ESIpos) :  $m/z = 525$  (M+H) $^+$ 。

【0516】 實施例 16

【0517】 *N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-4-(3-側氧基哌啶-1-基)-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺



【0518】 步驟 1 :

【0519】 將碳酸鉀(85 mg, 0.616 mmol)及哌啶-2-酮(31 mg, 0.308 mmol)添加至 ACN (3 mL)中的 4-氯-*N*-((*S*)-吡啶-4-基)-7-氟-8-(2,3,5-三氟苯基)喹啉-3-甲醯胺(100 mg, 0.205 mmol)之溶液中。將反應混合物在 70°C 下攪拌 36 h。接著將反應以添加 5 mL 之水淬滅。將所得溶液以乙酸乙酯萃取，將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析術純化(10 : 1 之二氯甲烷/甲醇)及以 prep-HPLC 進一步純化(管柱 : XBridge Prep OBD C18 管柱, 30 × 150 mm 5 μm ; 流動相 A : 水(10 MMOL/L 之  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) , 流動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL/min ; 梯度 : 在 8 min 內以 40% 至 55% ; 254 nm ; RT1 : 6.6) , 以供

給成為白色固體的 35.0 mg (30.71%)產物。

【0520】 LC-MS (分析方法 A3, 0 至 3.00 min 以 5 至 95%之 B) : Rt = 1.598 min ; MS (ESIpos) : m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>

【0521】 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.28-9.26 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H)。

【0522】 實驗章節-生物檢定法

【0523】 實施例係在選定之生物檢定法中測試一或多次。當測試超過一次時，數據係以平均值或以中位數值報告，其中

- 平均值(亦稱為算術平均值)表示所獲得的總和除以測試次數，及
- 中位數值表示該等值群組以升序或降序排列時的中間數。若數據組中的數值數目為奇數，則中位數為中間值。若數據組中的數值數目為偶數，則中位數為兩個中間值之算術平均值。

【0524】 實施例經合成一或多次。當合成超過一次時，來自生物檢定法之數據表示利用自一或多個合成批次之測試所獲得的數據組計算之平均值或中位數值。

【0525】 本發明化合物之試管內活性係在下列的檢定法中證明：

【0526】 試管內檢定法 1：在重組的犬心絲蟲(*D. immitis*)細胞系上的犬心絲蟲 Slo-1-作用

【0527】 穩定的犬心絲蟲 Slo-1 CHO 細胞系的產生

【0528】 CHO 細胞系係自 ATCC，編碼 ATCC CRL-9096 獲得。為了以質體 DNA 轉染以表現犬心絲蟲 Slo-1 (基於蛋白質序列 JQ730003，用於倉鼠的最適化之密碼子)，將 CHO 細胞繼代培養至 40%匯合，然後將轉染溶液添加至細

胞培養物中。轉染溶液包括 300  $\mu\text{L}$  之 OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985)、2  $\mu\text{L}$  (= 6  $\mu\text{g}$ )之含有犬心絲蟲 Slo-1 基因的質體 DNA 及 9 $\mu\text{L}$  之 FugeneHD (Promega, Nr.: E2311), 且添加至細胞中, 然後在 37°C, 5%之 CO<sub>2</sub> 下培養 48 小時。將轉染培養基以含有額外的 G418 (2 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131)之選擇培養基交換且將細胞接種至 384 孔板中(300 個細胞/孔)。在幾週後, 將剩餘的存活細胞以電壓敏感染料(膜電位檢定套組, Molecular Devices Nr.: R8034)測試 K<sup>+</sup>通道表現。將正細胞殖株以極限稀釋技術純化。為此, 將電壓敏感染料檢定中具有最高及最強信號之殖株在 384 孔板中進一步亞選殖(培育)(0.7 個細胞/孔), 以便於獲得殖株純度。這產生表現犬心絲蟲 Slo-1 之最終穩定的 CHO 細胞系。

**【0529】** 細胞培養條件

**【0530】** 將細胞在 37°C 和 5%之 CO<sub>2</sub> 下在以 10%(v/v)之熱滅活之胎牛血清 (Invitrogen, Nr.: 10500)、G418 (1 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131)補充之具有 Gutamax I 的 MEMalpha (Invitrogen, Nr.: 32571)中培養。細胞係使用 Accutase (Sigma, Nr.: A6964)分離。

**【0531】** 膜電位測量

**【0532】** 實驗室化合物測試係在 384 孔微量滴定板上(MTPs, Greiner, Nr.: 781092)進行。將 8000 個細胞/孔平鋪在 384 孔 MTP 上且在 37°C 和 5%之 CO<sub>2</sub> 下培養 20 至 24 小時。在移出細胞培養基後, 將細胞以 tyrode (150 mM NaCl、0.3 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、0.8 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、5 mM 葡萄糖、28 mM HEPES, pH 7.4)清洗一次且接著在室溫下經 1 h 裝載以 tyrode 稀釋之膜電位檢定套組的電壓敏感染料。

**【0533】** 在使用 FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510 至 545 nm, Emm. 565 至 625)開始螢光測量後, 添加試驗化合物, 接著添加 KCl tyrode (最終檢定濃度: 70 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、0.8 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、5 mM 葡萄



糖、28 mM Hepes，pH 7.4，包括電壓敏感染料)。在 7 分鐘後完成測量。

【0534】 統計

【0535】 數據係以用於曲線擬合及半最大有效濃度( $EC_{50}$ )計算之 ActivityBase XLfit 軟體(IDBS)評估，且以負十進制對數( $pE_{50}$ )報告。

【0536】 另一選擇地， $EC_{50}$  值係使用 Sciligence ELN /Regmol Software Tool, Bioassay 之四參數繪圖計算。

【0537】 已於下列的實施例發現  $EC_{50}$  為  $>1$  nM 至 10 nM：1、7、8、9、10、12、13、15。

【0538】 已於下列的實施例發現  $EC_{50}$  為  $>10$  nM 至 100 nM：3。

【0539】 已於下列的實施例發現  $EC_{50}$  為  $>100$  nM 至 1  $\mu$ M：6。

【0540】 試管內檢定法 2：巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)(NIPOBR)

【0541】 將巴西鼠鉤蟲成蟲以含有 100 U/ml 之青黴素、0.1 mg/ml 之鏈黴素及 2.5  $\mu$ g/ml 之雙性黴素 B 的鹽水緩衝液清洗。將試驗化合物溶解在 DMSO 中且將蠕蟲在最終濃度分別為 10  $\mu$ g/ml(10 ppm)、1  $\mu$ g/ml(1 ppm)的培養基中培育。使用等分的培養基測定與負對照組相比的乙醯膽鹼酯酶活性。測量乙醯膽鹼酯酶作為驅蟲劑活性讀出值的原理由 Rapson 等人(1986)及 Rapson 等人(1987)說明。

【0542】 下列的實施例之  $EC_{50}$  為  $\leq 0.1$  ppm：7、8、9、10、15、16。

【0543】 試管內檢定法 3：犬心絲蟲幼絲蟲(DIROIM L1)

【0544】 將自血液新鮮純化之  $\geq 250$  隻犬心絲蟲幼絲蟲添加至含有營養培養基及在 DMSO 中的試驗化合物之微量滴定板的孔中。化合物係以濃度-反應檢定法進行一式兩份測試。將幼蟲暴露於 DMSO 且以沒有試驗化合物用作為負對照組。在以化合物培育 72 h 後評估幼蟲。效力係以與負對照組相比的運動性降

低來確定。濃度-反應曲線以及  $EC_{50}$  值係以廣泛的濃度範圍之評估為基礎來計算。

【0545】 下列的實施例之  $EC_{50}$  為  $< 0.1$  ppm：1、3、6、7、8、9、10、13、15。

【0546】 試管內檢定法 4：犬心絲蟲(DIROIM L4)

【0547】 將自彼等病媒(中間宿主)新鮮分離的 10 隻犬心絲蟲第三期幼蟲添加至含有營養培養基及在 DMSO 中的試驗化合物之微量滴定板的孔中。化合物係以濃度-反應檢定法進行一式兩份測試。將幼蟲暴露於 DMSO 且以沒有試驗化合物用作為負對照組。在以化合物培育 72 h 後評估幼蟲。在該 72 小時培育期間，在負對照組中的大部分幼蟲蛻變成第四期幼蟲。效力係以與負對照組相比的運動性降低來確定。濃度-反應曲線以及  $EC_{50}$  值係以廣泛的濃度範圍之評估為基礎來計算。

【0548】 下列的實施例之  $EC_{50}$  為  $< 0.1$  ppm：1、7、8、9、10、15。

【0549】 試管內檢定法 5：捻轉胃蟲(Haemonchus contortus)(HAEMCO)

【0550】 溶劑：二甲亞砜

【0551】 為了生產適合的活性化合物製劑，將 10 mg 之活性化合物溶解在 0.5 毫升之溶劑中，且將濃縮物以「林格氏溶液」稀釋至所欲濃度。

【0552】 將約 40 隻紅色胃蟲(捻轉胃蟲)幼蟲轉移至含有化合物溶液的試管中。

【0553】 在 5 天後，記錄幼蟲死亡率百分比。100%之效力意指所有幼蟲被殺死；0%之效力意指沒有任何幼蟲被殺死。

【0554】 調配物實施例

【0555】 例示性調配物係由在 10%之 Transcutol、10%之 Cremophor EL 及 80%之等滲鹽水溶液中的活性物質所組成。首先將活性物質溶解在 Transcutol 中。

在 Transcutol 中溶解後，添加 Cremophor 及等滲鹽水溶液。將該等調配物用作為下列的活體內檢定法中的作用調配物。

**【0556】** 根據本發明之調配物的實施例為下列的調配物實施例 F1。在本文中，將活性物質溶解在 Transcutol 中以形成儲備溶液 A。接著取 0.100 mL 之此儲備溶液 A 且添加 0.100 mL 之 Cremophor EL 及 0.800 mL 之等滲鹽水溶液。所得液體調配物(調配物實施例 F1)具有 1 mL 體積。

儲備溶液 A：

4.0 mg 實施例 2 之化合物，

0.100 mL Transcutol。

調配物實施例 F1：

0.100 mL 儲備溶液 A，

0.100 mL Cremophor EL，及

0.800 mL 等滲鹽水溶液。

**【0557】** 活體內檢定法

**【0558】** 活體內檢定法 1：絲狀寄生線蟲(*A. viteae*)(絲狀寄生線蟲(*Acanthocheilonema viteae*))之絲狀線蟲

**【0559】** 將經由皮下注射感染性絲狀寄生線蟲幼蟲而經實驗感染之沙鼠(*Jird*)(長爪沙漠鼠)隨後以配製之試驗化合物經口管餵法或腹膜內處理一次。在感染後 12 週驗屍，效力係以使用 Abbot 公式與安慰劑處理組相比的蠕蟲數目減少%表示。

**【0560】** 活體內檢定法 2：棉鼠絲蟲(*L. sigmodontis*)(棉鼠絲蟲(*Litomosoides sigmodontis*))之絲狀線蟲

**【0561】** 將經由皮下注射感染性棉鼠絲蟲幼蟲而經實驗感染之小鼠隨後以配製之試驗化合物經口管餵法或腹膜內處理一次。在感染後 5 週驗屍，效力

係藉由計數相對於未處理之動物的發育幼蟲而使用 Abbot 公式計算。

【0562】 活體內檢定法 3：捻轉胃蟲(*H. contortus*)(捻轉胃蟲(*Haemonchus contortus*))及蛇形毛圓線蟲(*T. colubriformis*)(蛇形毛圓線蟲(*Trichostrongylus colubriformis*))之胃腸線蟲

【0563】 將藉由投予含有乙酸氫皮質酮<sup>21</sup>之嚙齒動物飼料而經免疫抑制之沙鼠(長爪沙漠鼠)經口管餵法以蛇形毛圓線蟲及捻轉胃蟲之各者的三齡幼蟲經實驗感染，且在感染後第6天以配製之試驗化合物經口或腹膜內處理一次。在處理後三天，將沙鼠安樂死且解剖，自胃回收捻轉胃蟲及自小腸回收蛇形毛圓線蟲。效力係以使用Abbot公式與安慰劑處理組相比的蠕蟲數目減少%表示。

【0564】 下列的實施例係於活體內試驗中測試：1、2 及/或 3，且以經口的 $\leq 25.0$  mg/kg 具有 100%對抗絲狀寄生線蟲之活性：1；

【0565】 以經口或腹膜內的 $\leq 3.0$  mg/kg 具有 80%或更高的對抗棉鼠絲蟲之活性：4、15；

【0566】 以腹膜內的 $\leq 1.0$  mg/kg具有100%對抗捻轉胃蟲及/或蛇形毛圓線蟲之活性：1、5、8、9、10、15和16。

#### 【符號說明】

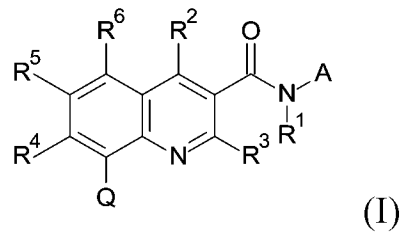
無

#### 【生物材料寄存】

無

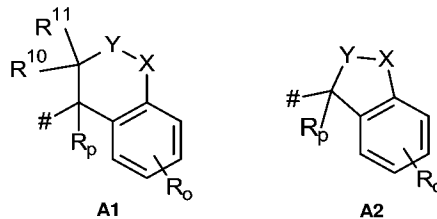
## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(I)化合物：



其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1、2、3 或 4，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、硝基、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sub>p</sub> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組：CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、O、S 和 N-R<sup>9</sup>，其中 X 和 Y 中至少一者為 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，或

X、Y 一起形成選自由下列所組成之群組的環成員：-C(O)-O-、-C(O)-NR<sup>9</sup>-、-S(O)-NR<sup>9</sup>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>-和-SO<sub>2</sub>-O-，

R<sup>1</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氰基、-CHO、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-鹵環烷

基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、氰基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C(O)-、苯甲氧基-C(O)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基；

視需要地經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基：鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基；

雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，其中該雜環基取代基係選自由下列所組成之群組：4 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-NO<sub>2</sub>、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫呔基、2-硫呔基、氧呔-3-基、氧呔-2-基、1-氧離子基硫呔-3-基、1-氧離子基硫呔-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫呔

-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、4-側硫基氮坦-2-基、2-側硫基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基，

5 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、-OH、-側氧基、-NO<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子

的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，  
或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 與彼等連接的碳原子一起形成選自由下列所組成之群組的 3 至 6 員環：C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基和 3 至 6 員雜環烷基，

R<sup>9</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，



$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

$R^{11}$  係選自由下列所組成之群組：氫、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  與彼等連接的碳原子一起形成選自由下列所組成之群組的 3 至 6 員環： $C_3$ - $C_6$ -環烷基和 3 至 6 員雜環烷基，

Q 表示具有 1 至 5 個鹵素原子之苯基，

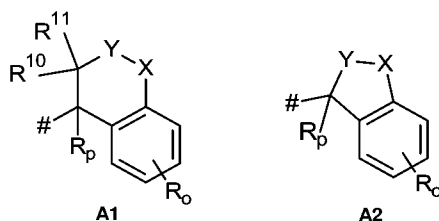
其中當 Y 為 O、S 或  $N-R^9$  時， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  中沒有一個為 -OH 或  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，且

其中當 X 為 O、S 或  $N-R^9$  時， $R^7$  和  $R^8$  中沒有一個為 -OH 或  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項2】 根據請求項 1 之化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1、2、3 或 4，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、氰基、硝基、-OH、 $C_1$ - $C_4$ -烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $C_1$ - $C_4$ -鹵烷基、 $C_1$ - $C_4$ -烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $C_1$ - $C_4$ -鹵烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ -環烷基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1$ - $C_4$ -烷基)、-N( $C_1$ - $C_4$ -烷基)<sub>2</sub>、-S- $C_1$ - $C_4$ -烷基、-S(O)- $C_1$ - $C_4$ -烷基、-SO<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_4$ -烷基、-S- $C_1$ - $C_4$ -鹵烷基、-S(O)- $C_1$ - $C_4$ -鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的 -SO<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_4$ -鹵烷基，

$R_p$  係選自由下列所組成之群組：氫、 $C_1$ - $C_4$ -烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組： $CR^7R^8$ 、O、S 和  $N-R^9$ ，其中 X 和 Y 中至少一者為  $CR^7R^8$ ，或

X、Y一起形成選自由下列所組成之群組的環成員： $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^9-$ 和 $-\text{SO}_2-\text{O}-$ ，

$\text{R}^1$  係選自由下列所組成之群組：氫、氰基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷氧基、 $\text{C}_3-\text{C}_6$ -環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_3-\text{C}_6$ -鹵環烷基、 $\text{C}_3-\text{C}_4$ -烯基、 $\text{C}_3-\text{C}_4$ -炔基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $\text{C}_3-\text{C}_6$ -環烷基- $\text{C}_1-\text{C}_3$ -烷基、氰基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $\text{NH}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基- $\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基-、 $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})_2\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基- $\text{C}(\text{O})-$ 、苯甲氧基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基；

視需要地經 1、2、3、4 或 5 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代之苯基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基；

雜環基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基，其中該雜環基取代基係選自由下列所組成之群組：4 至 10 員雜環烷基、5 員雜芳基和 6 員雜芳基，各者視需要地經 1、2 或 3 個獨立地選自由下列所組成之群組的取代基取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -鹵烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、具有 1 至 5 個鹵素原

子的-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基和具有 1 至 5 個鹵素原子的-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1,1-二氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-3-基、1-氧離子基-1,2-硫氮坦-4-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2-氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-3-基、2,2-二氧離子基-1,2-氧硫坦-4-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、4-側硫基氮坦-2-基、2-側硫基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-巯基環丁基、3-巯基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、2-氯環丁基、3-氯環丁基、2,2-二氯環丁基、3,3-二氯環丁基、2-溴環丁基、3-溴環丁基、2,2-二溴環丁基、3,3-二溴環丁基、2-碘環丁基、3-碘環丁基、2,2-二碘環丁基、3,3-二碘環丁基、3-甲氧基亞胺基環丁基、2-氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2-碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(甲氧基亞胺基)環丁基、3-(羥亞胺基)環丁基、2-氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氟-3-(羥亞胺基)環丁基、2-氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二氯-3-(羥亞胺基)環丁基、2-溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二溴-3-(羥亞胺基)環丁基、2-碘-3-(羥亞胺基)環丁基、2,2-二碘-3-(羥亞胺基)環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、2,5-二氫呋喃-3-基、2,3-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-3-基、4,5-二氫呋喃-2-

基、2,5-二氫呋喃-2-基、2,3-二氫呋喃-2-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基、四氫噻吩-3-基、四氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-3-基、2,3-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-3-基、4,5-二氫噻吩-2-基、2,5-二氫噻吩-2-基、2,3-二氫噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、4,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,5-二氫-1H-吡咯-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-2-基、3,4-二氫-2H-吡咯-5-基、4,5-二氫-1H-吡咯-3-基、3,4-二氫-2H-吡咯-4-基、3,4-二氫-2H-吡咯-3-基、2,3-二氫-1H-吡咯-3-基、2,5-二氫-1H-吡咯-3-基、2H-吡咯-5-基、3H-吡咯-2-基、2H-吡咯-4-基、1H-吡咯-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、4-烷基-3-側氧基哌啶-1-基、4-烷基-2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，其中該烷基為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

$R^7$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

$R^8$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、氟、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，  
或  $R^7$  和  $R^8$  一起形成側氧基(=O)，

$R^9$  係選自由下列所組成之群組：氫、 $C_1$ - $C_4$ -烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  
 $C_1$ - $C_4$ -鹵烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

$R^{11}$  係選自由下列所組成之群組：氫、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基，

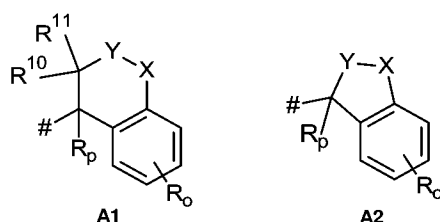
Q 表示具有 1 至 5 個鹵素原子之苯基，

其中當 Y 為 O、S 或  $N-R^9$  時， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  中沒有一個為 -OH 或  $C_1$ - $C_4$ -烷  
氧基，且其中當 X 為 O、S 或  $N-R^9$  時， $R^7$  和  $R^8$  中沒有一個為 -OH 或  $C_1$ - $C_4$ -烷氧  
基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之  
混合物。

【請求項3】 根據請求項 1 或 2 之化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1 或 2，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、 $C_1$ - $C_4$ -烷基和  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基、氰  
基、具有 1 至 5 個鹵素原子的  $C_1$ - $C_4$ -鹵烷基，

$R_p$  係選自由下列所組成之群組：氫、 $C_1$ - $C_4$ -烷基，

X、Y 獨立地選自由下列所組成之群組： $CR^7R^8$ 、O、S 和  $N-R^9$ ，其中 X 和 Y 中  
至少一者為  $CR^7R^8$ ，

- R<sup>1</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、氰基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，
- R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，
- R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，
- R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，
- R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，
- R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)<sub>2</sub>，

$R^7$  係選自由下列所組成之群組：氫和  $C_1-C_4$ -烷基，

$R^8$  係選自由下列所組成之群組：氫和  $C_1-C_4$ -烷基，

或  $R^7$  和  $R^8$  一起形成側氧基(=O)，

$R^9$  為氫或  $C_1-C_4$ -烷基，

$R^{10}$  係選自由下列所組成之群組：氫、-OH、 $C_1-C_4$ -烷基和  $C_1-C_4$ -烷氧基，

$R^{11}$  為氫，

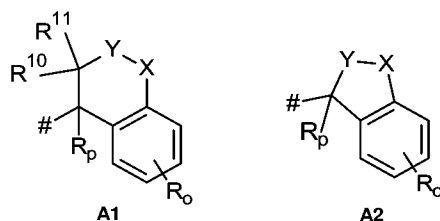
Q 表示具有 1 至 5 個獨立地選自下列的取代基之苯基：氟、氯或溴，

其中當 Y 為 O、S 或  $N-R^9$  時， $R^{10}$  不為 -OH 或  $C_1-C_4$ -烷氧基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項4】 根據請求項 1、2 或 3 之化合物，其中：

A 為 A1 或 A2，



o 為 0、1 或 2，

R 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、 $C_1-C_4$ -烷基、 $C_1-C_4$ -烷氧基和氰基，

$R_p$  係選自由下列所組成之群組：氫、 $C_1-C_4$ -烷基，

X 係選自由下列所組成之群組： $CR^7R^8$ 、O、S 和  $N-R^9$ ，

Y 為  $CR^7R^8$  或 O，

$R^1$  為氫或  $C_1-C_4$ -烷基，

$R^2$  係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基

硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、-NH<sub>2</sub>、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，

R<sup>7</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>8</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 一起形成側氧基(=O)，

R<sup>9</sup> 為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>10</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、-OH 和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>11</sup> 為氫，

Q 表示具有 2 或 3 個獨立地選自下列的取代基之苯基：氟、氯或溴，

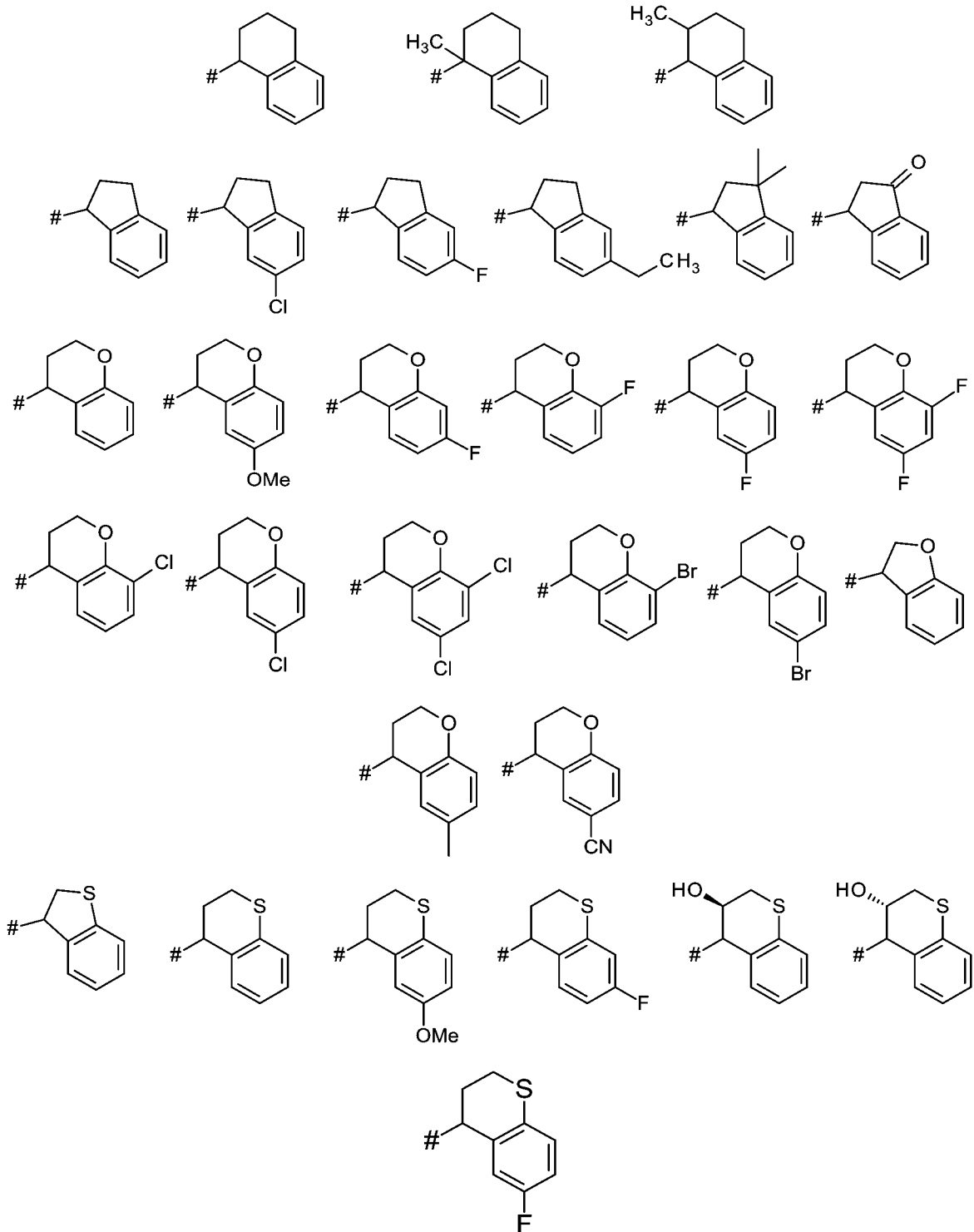
其中當 Y 為 O 時，R<sup>10</sup> 不為 -OH，

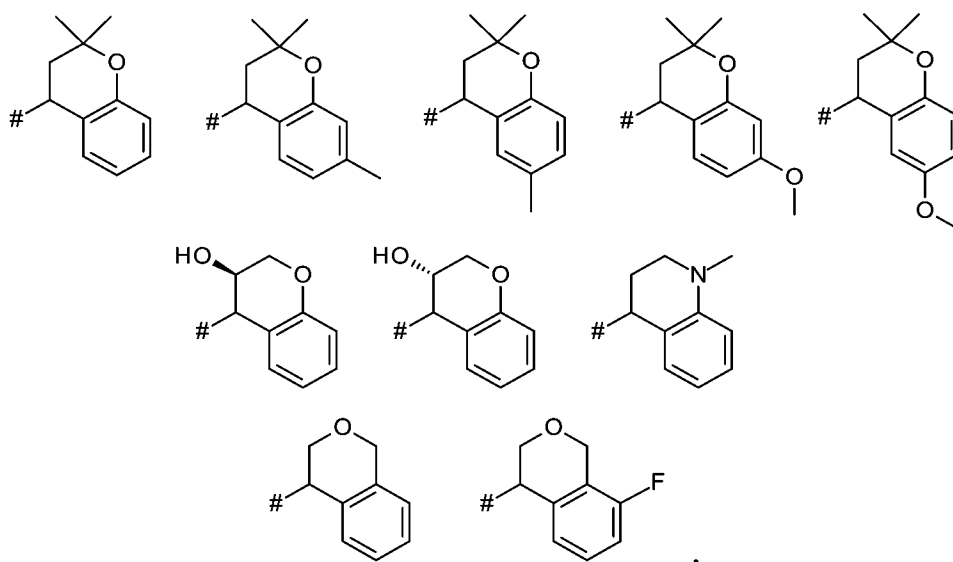


或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

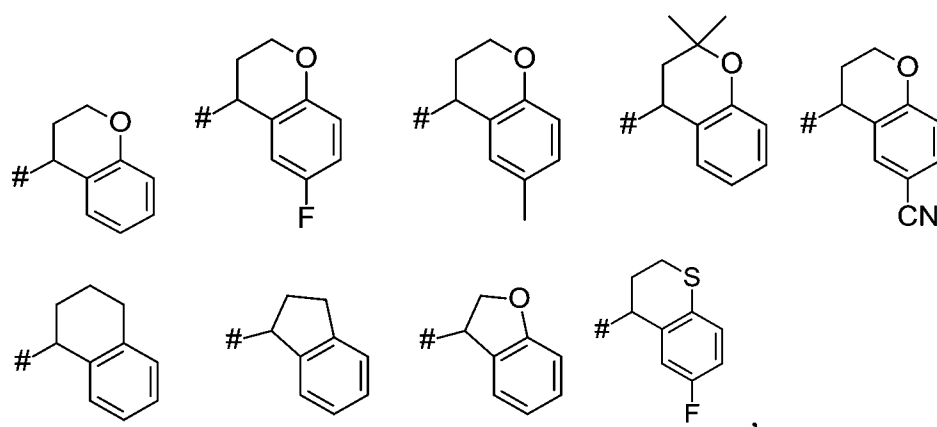
【請求項5】 根據請求項 1、2、3 或 4 之化合物，其中：

A 係選自由下列所組成之群組：





較佳為



R<sup>1</sup> 為氫或甲基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

第 14 頁，共 23 頁(發明申請專利範圍)

R<sup>3</sup> 為氫或甲基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、異丙氧基和三氟甲氧基，較佳為氫、氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和 NH<sub>2</sub>，

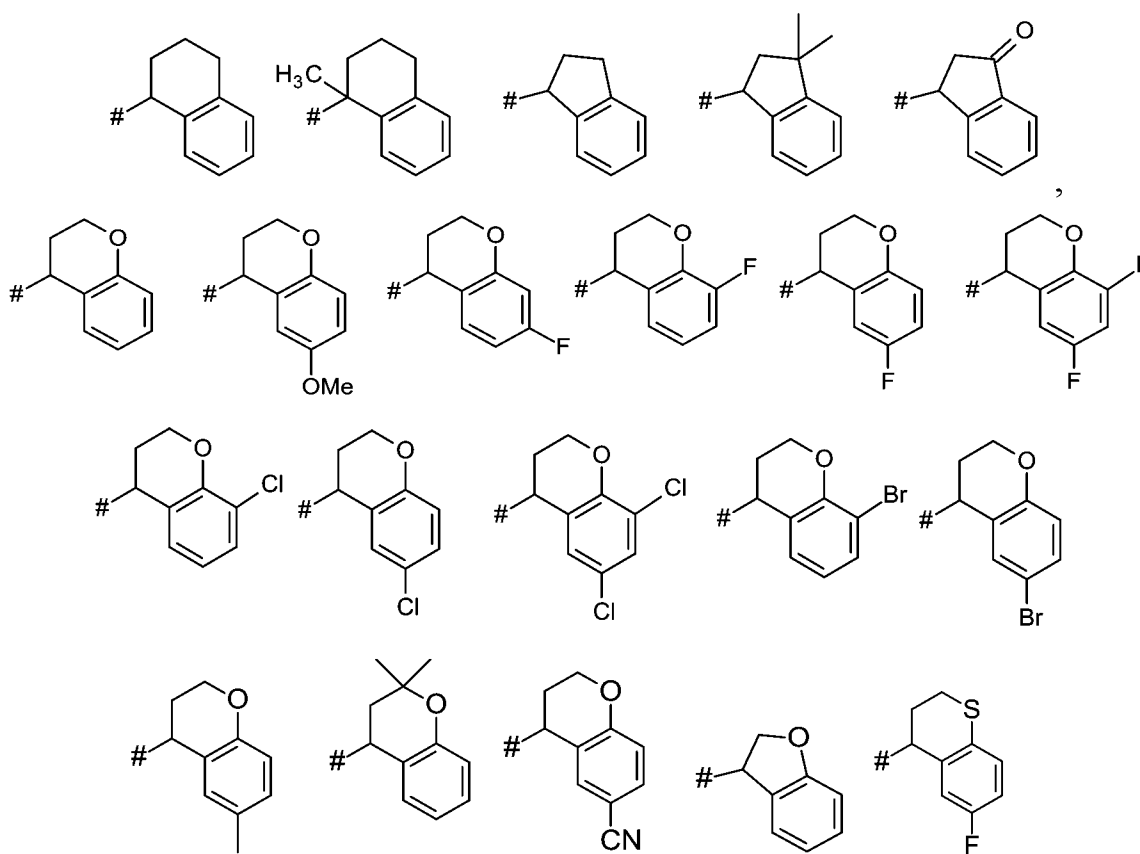
R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

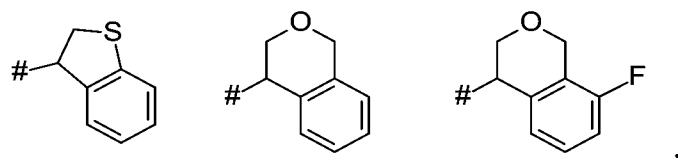
Q 係選自由下列所組成之群組：2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基和 2,3,5-三氟苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

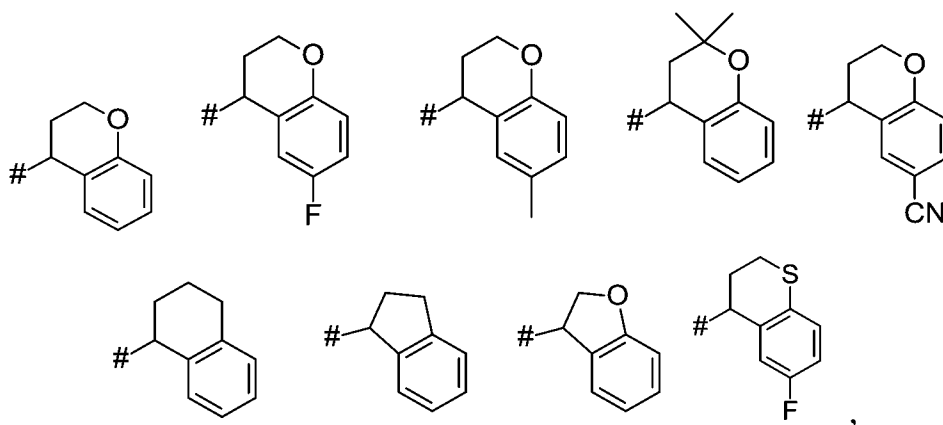
【請求項6】 根據請求項 1、2、3、4 或 5 之化合物，其中：

A 係選自由下列所組成之群組：





較佳為



R<sup>1</sup> 為氫或甲基，

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-氧離子基硫坦-2-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-2-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-2-基、4-側氧基氮坦-2-基、2-側氧基氮坦-3-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>3</sup> 為氫或甲基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、甲基、甲氧基、異丙氧基和三氟甲基，較佳為氫、氯、氟、甲氧基和異丙氧基，

R<sup>5</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氯、氟、-OH、氰基、甲基、三氟甲氧基和 NH<sub>2</sub>，

R<sup>6</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、氟、氯、-OH、氰基、甲基和甲氧基，

Q 係選自由下列群組：2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基和 2,3,5-三氟苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項7】 根據請求項 1、2、3、4、5 或 6 之化合物，其中：

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：3-側氧基環丁基、3-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、2-側氧基氮坦-3-基、3-羥基環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

Q 為 2,3,5-三氟苯基或 3,5-二氯苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項8】 根據請求項 1、2、3、4、5、6 或 7 之化合物，其中：

R<sup>2</sup> 係選自由下列所組成之群組：3-側氧基環丁基、3-硫坦基、1-氧離子基硫坦-3-基、1-亞胺基-1-氧離子基-1-硫坦-3-基、1,1-二氧離子基硫坦-3-基、2-側氧基氮坦-3-基、3-羥基環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-3-基、1-甲基吡咯啉-2-基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基、四氫吡喃-4-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[4.1.0]庚-5-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基，

R<sup>4</sup> 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、-OH、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷

基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、具有 1 至 5 個鹵素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-C(O)-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，較佳為氫、鹵素和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基，更佳為氟、氯、甲氧基和異丙氧基，

Q 為 2,3,5-三氟苯基或 3,5-二氯苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項9】 根據請求項 1、2、3、4、5、6、7 或 8 之化合物，其中：

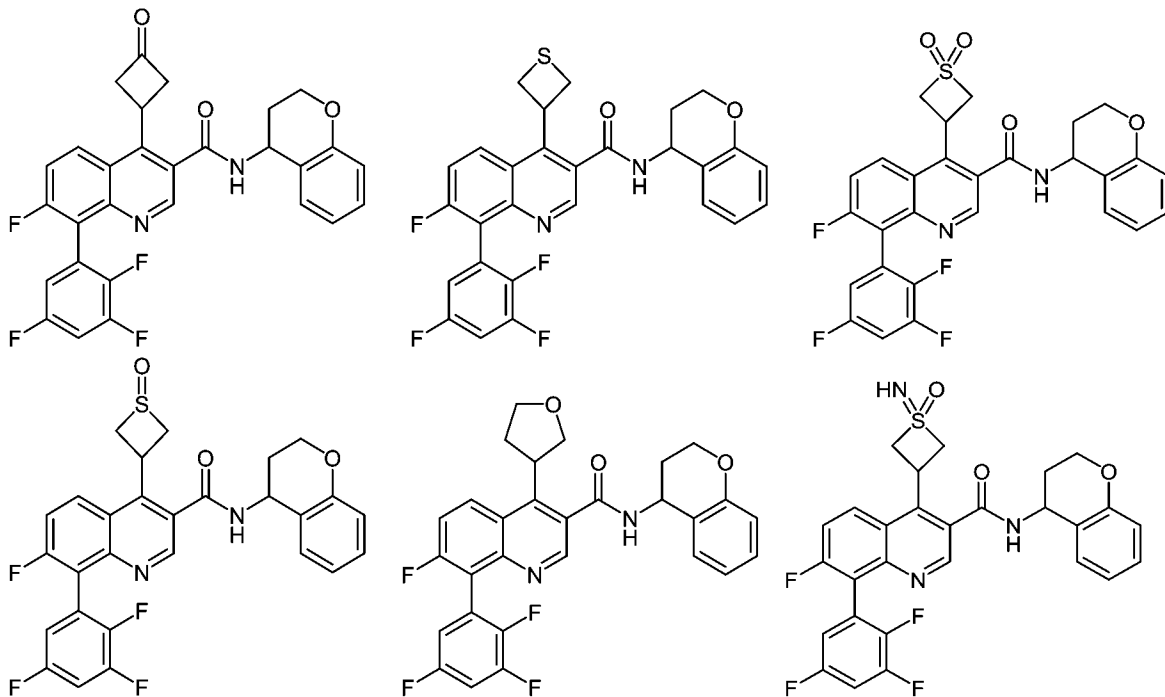
R<sup>2</sup> 為 3-羥基環丁基、3-氟環丁基、四氫呋喃-3-基或 3-側氧基環丁基，

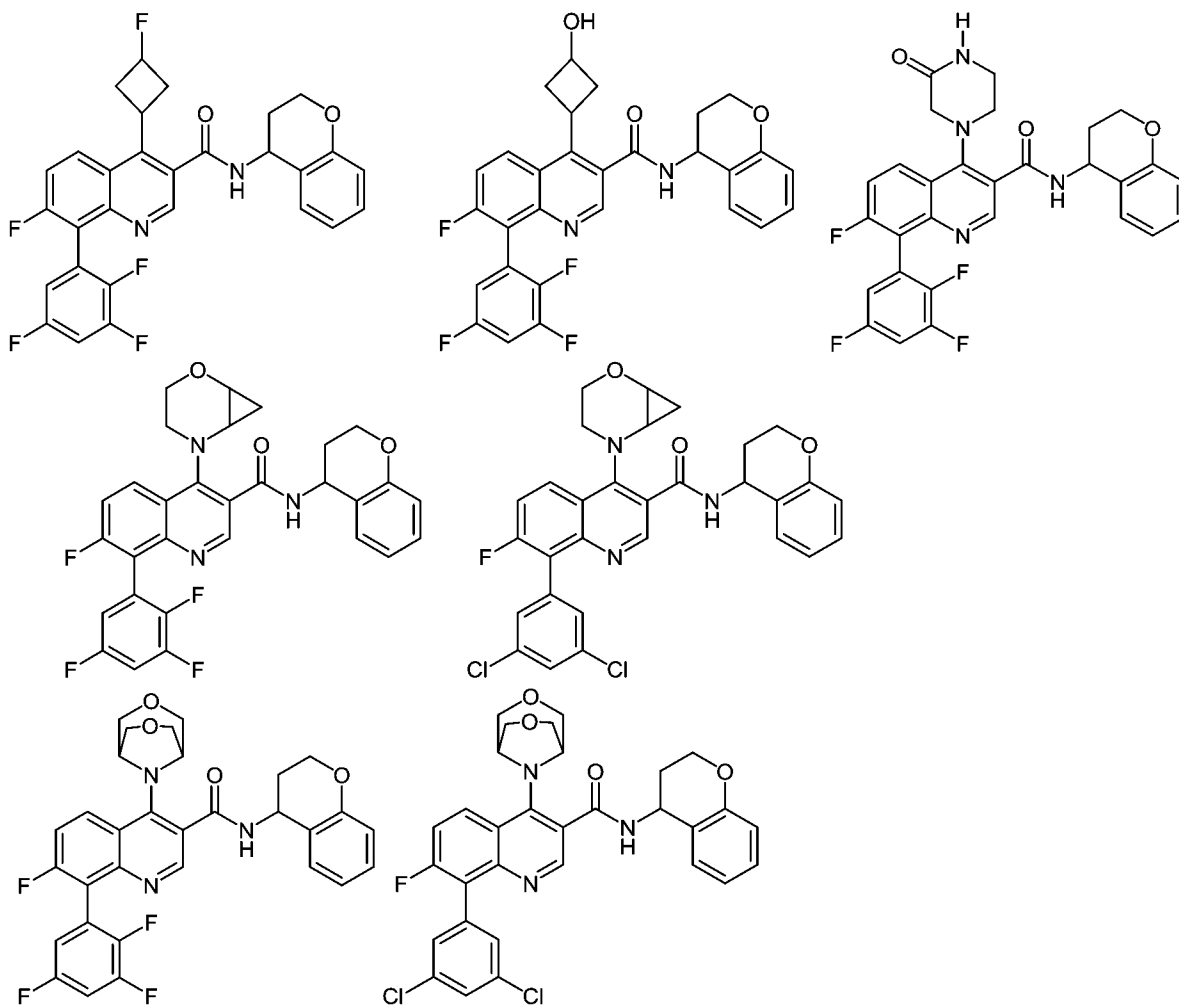
Q 為 2,3,5-三氟苯基或 3,5-二氯苯基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項10】 根據請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 之化合物，其中該

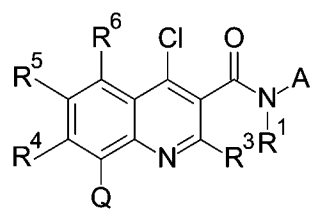
化合物係選自





或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項11】 一種製備根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物之方法，該方法包含以下步驟：容許通式 1N 之中間化合物：



1N，

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 Q 係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，

與通式 1F 化合物反應：

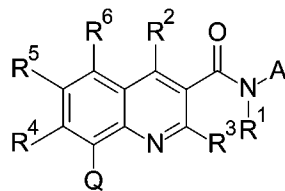


1F,

其中  $R^{2\#}$  係選自由下列所組成之群組：2,2-二甲氧基環丁烷-1-甲酸甲酯、3,3-二甲氧基環丁烷-1-甲酸甲酯、2,2-雙(甲硫基)環丁烷-1-甲酸甲酯、3,3-雙(甲硫基)環丁烷-1-甲酸甲酯、硫坦-3-甲酸乙酯、硫坦-2-甲酸乙酯、氧坦-3-甲酸乙酯、氧坦-2-甲酸乙酯、2-氟環丁烷-1-甲酸甲酯、3-氟環丁烷-1-甲酸甲酯、2,2-二氟環丁烷-1-甲酸甲酯、3,3-二氟環丁烷-1-甲酸甲酯、四氫呋喃-2-甲酸甲酯、四氫呋喃-3-甲酸甲酯、呋喃-3-甲酸甲酯、呋喃-2-甲酸甲酯、四氫噁吩-3-甲酸甲酯、四氫噁吩-2-甲酸甲酯、噁吩-3-甲酸甲酯、噁吩-2-甲酸甲酯、1-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯、1-甲基吡咯啉-3-甲酸甲酯、5-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯、2-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯、5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯、四氫吡喃-4-甲酸甲酯，

隨後在水性鹼金屬氫氧化物的存在下進行皂化反應及視需要的氧化步驟，

由此給出通式(I)化合物：



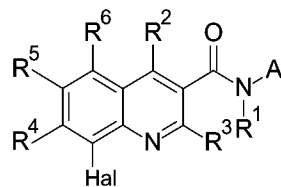
(I),

其中 A、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和 Q 係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I) 化合物所定義，且  $R^2$  係選自由下列所組成之群組：2-側氧基環丁基、3-側氧基環丁基、2-側硫基環丁基、3-側硫基環丁基、3-硫坦基、2-硫坦基、氧坦-3-基、氧坦-2-基、2-羥基環丁基、3-羥基環丁基、2-氟環丁基、3-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3,3-二氟環丁基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、呋喃-3-基、呋喃-2-基、四氫噁吩-3-基、四氫噁吩-2-基、噁吩-3-基、噁吩-2-基、1-甲基吡咯啉-2-



基、1-甲基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-3-基、2-側氧基吡咯啉-3-基、5-側氧基吡咯啉-2-基和四氫吡喃-4-基，

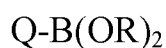
或以下步驟：容許通式 1T 之中間化合物：



1T，

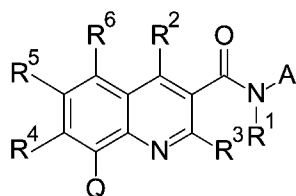
其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，且其中 Hal 為鹵素，特別為氯、溴或碘，

與通式 1H 化合物反應：



1H，

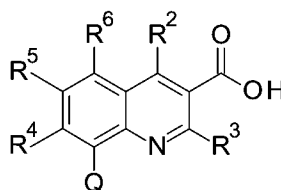
其中 Q 為 2,3,5-三氟苯基，且各 R 可個別為 H 或 Me 或兩個 R 皆為頻哪醇根，由此給出通式(I)化合物：



(I)，

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 Q 係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，

或以下步驟：容許通式 1W 之中間化合物：



1W，

其中 Q、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，

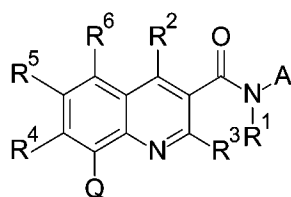
與通式 1M 化合物反應：



1M，

其中 R<sup>1</sup>和 A 係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，

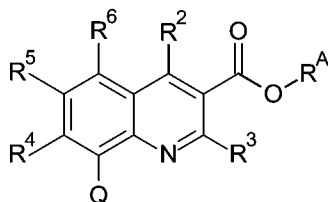
由此給出通式(I)化合物：



(I)，

其中 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 Q 係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式 (I)化合物所定義。

【請求項12】 一種通式(II)化合物：



(II)，

其中：

R<sup>2</sup> 為 OH、Cl、Br 或如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和 Q 係如根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物所定義，

且

R<sup>A</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或彼等之混合物。

【請求項13】 一種醫藥組成物，其包含根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I) 化合物及一或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【請求項14】 根據請求項 1 至 10 中任一項之通式(I)化合物或根據請求項 13 之醫藥組成物，其係用於控制、治療及/或預防疾病。

【請求項15】 根據請求項 14 之化合物或醫藥組成物，其中該疾病為蠕蟲感染。