



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I789401 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：107123161

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D205/04 (2006.01)**C07D205/12 (2006.01)**C07D207/12 (2006.01)**C07D211/54 (2006.01)**C07D211/96 (2006.01)**C07D213/71 (2006.01)**C07D213/84 (2006.01)**C07D215/36 (2006.01)**C07D223/06 (2006.01)**C07D239/60 (2006.01)**C07D241/18 (2006.01)**C07D401/02 (2006.01)**C07D403/02 (2006.01)**C07D405/02 (2006.01)**C07D409/04 (2006.01)**C07D451/04 (2006.01)**C07D453/02 (2006.01)**A61K31/64 (2006.01)**A61K31/655 (2006.01)*

(30)優先權：2017/07/07

英國

1710943.0

2017/08/15

英國

1713079.0

2017/11/09

英國

1718561.2

2017/08/15

英國

1713082.4

2017/11/09

英國

1718563.8

2017/12/22

英國

1721726.6

(71)申請人：愛爾蘭商英弗雷佐姆有限公司 (愛爾蘭) INFLAZOME LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：庫博 馬修 COOPER, MATTHEW (AU)；米勒 大衛 MILLER, DAVID (GB)；麥

克羅德 安格斯 MACLEOD, ANGUS (GB)；凡威爾頓伯格 吉米 VAN

WILTENBURG, JIMMY (NL)；索馬 史蒂芬 THOM, STEPHEN (GB)；聖加雷

史蒂芬 ST-GALLAY, STEPHEN (GB)；夏農 強納森 SHANNON, JONATHAN

(GB)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW 201837021A

WO 2016/131098A1

WO 2017/129897A1

WO 2017/140778A1

審查人員：蔡榮哲

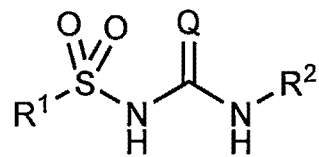
申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 377 頁

(54)名稱

新穎化合物

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：

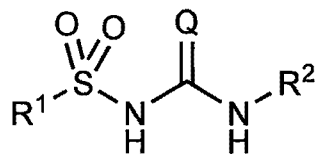


式(I)

其中 Q 係選自 O 或 S；R<sup>1</sup> 係包含至少一個環氮原子之非芳族雜環狀基團，其中 R<sup>1</sup> 藉由環碳原子連接至磺醯基脲基團之硫原子，且其中 R<sup>1</sup> 可視情況係取代的；且 R<sup>2</sup> 係在 α 位取代之環狀基團，其中 R<sup>2</sup> 可視情況係進一步取代的。

本發明進一步關於此類化合物之鹽、溶劑合物、及前藥，包含此類化合物之醫藥組成物，及此類化合物在治療及預防醫學病症及疾病中之用途，最尤其是藉由抑制 NLRP3 在治療及預防醫學病症及疾病中之用途。

The present invention relates to compounds of formula (I):

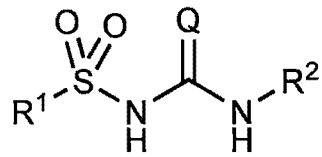


Formula (I)

wherein Q is selected from O or S; R<sup>1</sup> is a non-aromatic heterocyclic group comprising at least one ring nitrogen atom, wherein R<sup>1</sup> is attached to the sulfur atom of the sulfonylurea group by a ring carbon atom, and wherein R<sup>1</sup> may optionally be substituted; and R<sup>2</sup> is a cyclic group substituted at the α-position, wherein R<sup>2</sup> may optionally be further substituted.

The present invention further relates to salts, solvates and prodrugs of such compounds, to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and to the use of such compounds in the treatment and prevention of medical disorders and diseases, most especially by the inhibition of NLRP3.

特徵化學式：



式(I)

【中文】

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \quad \text{C}=\text{Q} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{NH} \quad \text{R}^2 \end{array}$$

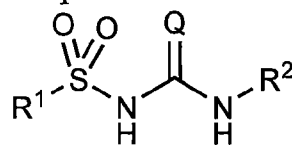
式(I)

其中 Q 係選自 O 或 S；R<sup>1</sup> 係包含至少一個環氮原子之非芳族雜環狀基團，其中 R<sup>1</sup> 藉由環碳原子連接至磺醯基脲基團之硫原子，且其中 R<sup>1</sup> 可視情況係取代的；且 R<sup>2</sup> 係在 α 位取代之環狀基團，其中 R<sup>2</sup> 可視情況係進一步取代的。

本發明進一步關於此類化合物之鹽、溶劑合物、及前藥，包含此類化合物之醫藥組成物，及此類化合物在治療及預防醫學病症及疾病中之用途，最尤其是藉由抑制 NLRP3 在治療及預防醫學病症及疾病中之用途。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I):



Formula (I)

wherein Q is selected from O or S; R<sup>1</sup> is a non-aromatic heterocyclic group comprising at least one ring nitrogen atom, wherein R<sup>1</sup> is attached to the sulfur atom of the sulfonylurea group by a ring carbon atom, and wherein R<sup>1</sup> may optionally be substituted; and R<sup>2</sup> is a cyclic group substituted at the  $\alpha$ -position, wherein R<sup>2</sup> may optionally be further substituted.

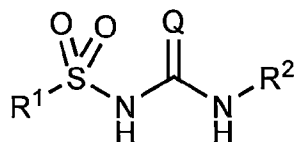
The present invention further relates to salts, solvates and prodrugs of such compounds, to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and to the use of such compounds in the treatment and prevention of medical disorders and diseases, most especially by the inhibition of NLRP3.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】



式(I)



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】新穎化合物

【英文發明名稱】NOVEL COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於噻嗪基脲及噻嗪基硫脲，其包含有包含至少一個環氮原子之非芳族雜環狀基團且進一步包含在  $\alpha$  位取代之第二環狀基團，且關於相關鹽、溶劑合物、前藥、及醫藥組成物。本發明進一步關於此類化合物在治療劑、預防醫學病症及疾病中之用途，最尤其是藉由抑制 NLRP3 在治療及預防醫學病症及疾病中之用途。

【先前技術】

【0002】 NOD 樣受體 (NLR) 家族、含熱蛋白結構域之蛋白 3 (pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 發炎體 (inflammasome) 為發炎過程之組件，且其異常活性在遺傳性病症諸如 cryopyrin 相關週期性症候群 (CAPS) 及複雜性疾病諸如多發性硬化症、第 2 型糖尿病、阿茲海默氏病、及動脈粥樣硬化中具有致病性。

【0003】 NLRP3 為感測許多病原體衍生因子、環境因子、及宿主衍生因子之細胞內傳訊分子。在活化時，NLRP3 結合含有凋亡蛋白酶活化及補充結構域之凋亡相關斑點樣蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain, ASC)。然後 ASC 聚合以形成稱為 ASC 斑點之大型聚集體。經聚合之 ASC 繼而與半胱胺酸蛋白酶凋亡蛋白酶-1 相互作用以形成稱為發炎體之複合物。這樣導致凋亡蛋白酶-1 之活化，凋亡蛋白酶-1 裂解促發炎細胞介素 IL-1 $\beta$  及 IL-18 之前驅物形式 (分別稱為 pro-IL-1 $\beta$  及 pro-IL-18) 從而將這些細胞介素活化。凋亡蛋白酶-1 亦介導稱為焦亡 (pyroptosis) 之一類發炎性細

胞死亡。ASC 斑點亦可補充並活化凋亡蛋白酶-8，其可加工 pro-IL-1 $\beta$  及 pro-IL-18 並觸發凋亡性細胞死亡。

【0004】 凋亡蛋白酶-1 將 pro-IL-1 $\beta$  及 pro-IL-18 裂解成其活性形式，從而自細胞分泌出。活性凋亡蛋白酶-1 亦裂解消皮素-D (gasdermin-D)以觸發焦亡。儘管其控制焦亡性細胞死亡途徑，但是凋亡蛋白酶-1 亦介導警報素分子諸如 IL-33 及高遷移率族蛋白 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)之釋放。凋亡蛋白酶-1 亦裂解細胞內 IL-1R2，導致其降解並允許 IL-1 $\alpha$  之釋放。在人類細胞中，凋亡蛋白酶-1 亦可控制 IL-37 之加工及分泌。許多其他凋亡蛋白酶-1 受質諸如細胞骨架及醣解途徑之組件可導致凋亡蛋白酶-1 依賴性發炎。

【0005】 NLRP3 依賴性 ASC 斑點被釋放至細胞外環境中，在細胞外環境中其可活化凋亡蛋白酶-1，誘導凋亡蛋白酶-1 受質之加工，且傳播發炎。

【0006】 衍生自 NLRP3 發炎體活化之活性細胞介素為發炎之重要驅使因子 (driver)且與其他細胞介素途徑相互作用以成形對感染及損傷之免疫反應。例如，IL-1 $\beta$  傳訊誘導促發炎細胞介素 IL-6 及 TNF 之分泌。IL-1 $\beta$  及 IL-18 與 IL-23 協同誘導由記憶 CD4 Th17 細胞及由  $\gamma\delta$  T 細胞在不存在 T 細胞受體接合之情況下之 IL-17 產生。IL-18 及 IL-12 亦協同以誘導自驅使 Th1 反應之記憶 T 細胞及 NK 細胞之 IFN- $\gamma$  產生。

【0007】 遺傳性 CAPS 疾病穆克爾-韋爾斯(Muckle-Wells)症候群(MWS)、家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、及新生兒多重系統發炎疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID)係由 NLRP3 中之功能獲得型突變引起，因此將 NLRP3 界定為發炎過程之關鍵組件。NLRP3 亦牽涉許多複雜性疾病之發病機制，該等發雜性疾病特別包括第 2 型糖尿病、動脈粥樣硬化、肥胖、及痛風。

【0008】 NLRP3 在中樞神經系統疾病中之作用正在浮現，且已顯示肺部疾病受 NLRP3 影響。此外，NLRP3 在肝部疾病、腎部疾病、及老化之發展中起作用。這些關聯中之許多係使用 *Nlrp3*<sup>-/-</sup> 小鼠界定，但亦有對這些疾病中 NLRP3 之特異性活化的瞭解。在第 2 型糖尿病(T2D)中，胰臟中胰島澱粉樣多肽之沉積活化 NLRP3 及 IL-1 $\beta$  傳訊，導致細胞死亡及發炎。

【0009】 已顯示若干小分子抑制 NLRP3 發炎體。格列本脲(Glyburide)回應於 NLRP3 而非 NLRC4 或 NLRP1 之活化而在微莫耳濃度下抑制 IL-1 $\beta$  產生。其他、先前經特性化之弱 NLRP3 抑制劑包括小白菊內酯(parthenolide)、3,4-亞甲基二氧基- $\beta$ -硝苯乙烯、及二甲亞砜(DMSO)，但是這些藥劑之效力有限且具有非特異性。

【0010】 目前對於 NLRP3 相關之疾病之治療包括靶向 IL-1 之生物藥劑。這些為重組 IL-1 受體拮抗劑阿那白滯素(anakinra)、中和 IL-1 $\beta$  抗體卡那單抗(canakinumab)、及可溶性誘餌 IL-1 受體利納西普(rilonacept)。這些方法已證明在 CAPS 之治療中是成功的，且這些生物藥劑已用於其他 IL-1 $\beta$  相關聯之疾病之臨床試驗。

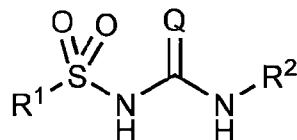
【0011】 一些含二芳基磺醯基脲之化合物已被鑒別為細胞介素釋放抑制藥(CRID) (Perregaux 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001)。CRID 為一類含二芳基磺醯基脲之化合物，其抑制 IL-1 $\beta$  之轉譯後加工。IL-1 $\beta$  之轉譯後加工伴隨著凋亡蛋白酶-1 之活化及細胞死亡。CRID 阻止活化之單核球，使得凋亡蛋白酶-1 保持非活性且保留質膜潛伏。

【0012】 某些含磺醯基脲之化合物亦揭示為 NLRP3 之抑制劑(參見例如，Baldwin 等人, J. Med. Chem., 59(5), 1691-1710, 2016；以及 WO 2016/131098 A1、WO 2017/129897 A1、WO 2017/140778 A1、WO 2017/184604 A1、WO 2017/184623 A1、WO 2017/184624 A1、及 WO 2018/015445 A1)。

【0013】 需要提供具有改善之藥理學及/或生理學及/或生理化學性質之化合物及/或提供已知化合物之實用替代之化合物。

【發明內容】

【0014】 本發明之第一態樣提供一種式(I)化合物：



式(I)

其中：

Q 係選自 O 或 S；

R<sup>1</sup> 係包含至少一個環氮原子之非芳族雜環狀基團，其中 R<sup>1</sup> 藉由環碳原子連接至磺醯基脲基團之硫原子，且其中 R<sup>1</sup> 可視情況係取代的；且

R<sup>2</sup> 係在 α 位取代之環狀基團，其中 R<sup>2</sup> 可視情況係進一步取代的。

【0015】 在本說明書之上下文中，「烴基」取代基基團或取代基基團中之烴基部分僅包括碳原子及氫原子，但是除非另外說明，否則在其碳骨架中不包括任何雜原子諸如 N、O、或 S。烴基基團/部分可為飽和或不飽和的(包括芳族)，且可為直鏈或分支的，或者為或包括環狀基團，其中除非另外說明，否則該環狀基團在其碳骨架中不包括任何雜原子諸如 N、O、或 S。烴基基團之實例包括烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、及芳基基團/部分以及所有這些基團/部分之組合。通常，烴基基團為 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烴基基團。更通常，烴基基團為 C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> 烴基基團。更通常，烴基基團為 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烴基基團。「亞烴基」基團類似地界定為二價烴基基團。

【0016】 在本說明書之上下文中，除非另外說明，否則「烷基」取代基基團或取代基基團中之烷基部分可為線性或分支的。烷基基團/部分之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、及正戊基基團/部分。除

非另外說明，否則術語「烷基」不包括「環烷基」。通常，烷基基團為  $C_1$ - $C_{12}$  烷基基團。更通常，烷基基團為  $C_1$ - $C_6$  烷基基團。「伸烷基」基團類似地界定為二價烷基基團。

**【0017】** 「烯基」取代基基團或取代基基團中之烯基部分係指具有一或多個碳-碳雙鍵之不飽和烷基基團或部分。烯基基團/部分之實例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、及 1,4-己二烯基基團/部分。除非另外說明，否則術語「烯基」不包括「環烯基」。通常，烯基基團為  $C_2$ - $C_{12}$  烯基基團。更通常，烯基基團為  $C_2$ - $C_6$  烯基基團。「伸烯基」基團類似地界定為二價烯基基團。

**【0018】** 「炔基」取代基基團或取代基基團中之炔基部分係指具有一或多個碳-碳參鍵之不飽和烷基基團或部分。炔基基團/部分之實例包括乙炔基、丙炔基、丁-1-炔基、及丁-2-炔基。通常，炔基基團為  $C_2$ - $C_{12}$  炔基基團。更通常，炔基基團為  $C_2$ - $C_6$  炔基基團。「伸炔基」基團類似地界定為二價炔基基團。

**【0019】** 「環狀」取代基基團或取代基基團中之環狀部分係指任何烴基環，其中該烴基環可為飽和或不飽和的(包括芳族)且可在其碳骨架中包括一或多個雜原子例如 N、O、或 S。環狀基團之實例包括如下文所討論之環烷基、環烯基、雜環狀基團、芳基、及雜芳基基團。環狀基團可為單環狀、雙環狀(例如，橋聯、稠合、或螺)、或多環狀的。通常，環狀基團為 3 至 12 員環狀基團，意指其含有 3 至 12 個環原子。更通常，環狀基團為 3 至 7 員單環狀基團，意指其含有 3 至 7 個環原子。

**【0020】** 如本文所用，當說明環狀基團為單環狀時，應理解該環狀基團未經二價橋聯取代基(例如 -O-、-S-、-NH-、-N( $R^{\beta}$ )-、或- $R^{\alpha}$ -)取代以便形成橋聯、稠合、或螺取代基。然而，除非另外說明，否則經取代之單環狀基團可經一或多個單價環狀基團取代。類似地，當說明基團為雙環狀時，應理解該環狀基團(包

括連接該環狀基團之任何橋聯、稠合、或螺二價橋聯取代基，但不包括任何單價環狀取代基)為雙環狀的。

【0021】 「雜環狀」取代基基團或取代基基團中之雜環狀部分係指在環結構中包括一或多個碳原子及一或多個雜原子例如 N、O、或 S 之環狀基團或部分。雜環狀基團之實例包括如下文所討論之雜芳基基團及諸如以下之非芳族雜環狀基團：吡啶基、氮環丁烯基(azetiny)l、四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫苯硫基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、氧呋喃基、噻呋喃基、吡嗪啉基、咪唑啉基、二噁啉基、氧硫雜環戊基(oxathiolany)l、噻烷基(thianyl)、及二噁烷基基團。

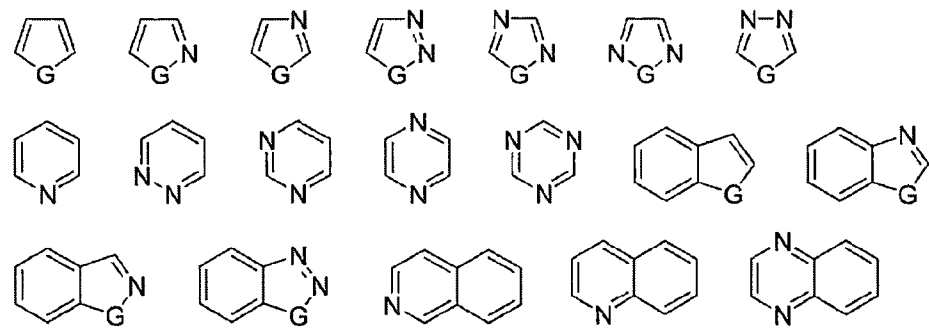
【0022】 「環烷基」取代基基團或取代基基團中之環烷基部分係指含有例如 3 至 7 個碳原子之飽和烴基環，其實例包括環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。除非另外說明，否則環烷基取代基基團或部分可包括單環狀、雙環狀、或多環狀烴基環。

【0023】 「環烯基」取代基基團或取代基基團中之環烯基部分係指具有一或多個碳-碳雙鍵且含有例如 3 至 7 個碳原子之非芳族不飽和烴基環，其實例包括環戊-1-烯-1-基、環己-1-烯-1-基、及環己-1,3-二烯-1-基。除非另外說明，否則環烯基取代基基團或部分可包括單環狀、雙環狀、或多環狀烴基環。

【0024】 「芳基」取代基基團或取代基基團中之芳基部分係指芳族烴基環。術語「芳基」包括單環狀芳族烴及多環狀稠環芳族烴，其中所有稠環系統(不包括是視情況選用之取代基之一部分或由視情況選用之取代基形成的任何環系統)為芳族的。芳基基團/部分之實例包括苯基、萘基、蒽基、及菲基。除非另外說明，否則術語「芳基」不包括「雜芳基」。

【0025】 「雜芳基」取代基基團或取代基基團中之雜芳基部分係指芳族雜環狀基團或部分。術語「雜芳基」包括單環狀芳族雜環及多環狀稠環芳族雜環，

其中所有稠環系統(不包括是視情況選用之取代基之一部分或由視情況選用之取代基形成的任何環系統)為芳族的。雜芳基基團/部分之實例包括以下：



其中 G = O、S、或 NH。

【0026】 除非另外說明，否則當說明環狀基團或部分為非芳族諸如環烷基、環烯基、或非芳族雜環狀基團時，應理解該基團或部分(不包括是視情況選用之取代基之一部分或由視情況選用之取代基形成的任何環系統)為非芳族的。類似地，當說明環狀基團或部分為芳族諸如芳基或雜芳基基團時，應理解該基團或部分(不包括是視情況選用之取代基之一部分或由視情況選用之取代基形成的任何環系統)為芳族的。通常，當環狀基團或部分不具有任何為芳族的互變異構物時，其被視為非芳族的。通常，當環狀基團或部分具有為芳族的互變異構物時，其被視為芳族的，即使其具有不為芳族的互變異構物。

【0027】 出於本說明書之目的，當將部分之組合稱為一個基團例如芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、烷基芳基、烯基芳基、或炔基芳基時，最後提及之部分含有該基團與該分子之其餘部分連接的原子。芳基烷基基團之實例為苄基。

【0028】 出於本說明書之目的，在視情況取代之基團或部分中：

- (i) 各氫原子可視情況由獨立地選自以下之基團置換：鹵基；-CN；-NO<sub>2</sub>；-N<sub>3</sub>；-R<sup>β</sup>；-OH；-OR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-鹵基；-R<sup>α</sup>-CN；-R<sup>α</sup>-NO<sub>2</sub>；-R<sup>α</sup>-N<sub>3</sub>；-R<sup>α</sup>-R<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-OH；-R<sup>α</sup>-OR<sup>β</sup>；-SH；-SR<sup>β</sup>；-SOR<sup>β</sup>；-SO<sub>2</sub>H；-SO<sub>2</sub>R<sup>β</sup>；-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>NHR<sup>β</sup>；-SO<sub>2</sub>N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub>；-R<sup>α</sup>-SH；-R<sup>α</sup>-SR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-SOR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>H；-R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>NHR<sup>β</sup>；

$-R^{\alpha}-SO_2N(R^{\beta})_2$ ;  $-Si(R^{\beta})_3$ ;  $-O-Si(R^{\beta})_3$ ;  $-R^{\alpha}-Si(R^{\beta})_3$ ;  $-R^{\alpha}-O-Si(R^{\beta})_3$ ;  $-NH_2$ ;  $-NHR^{\beta}$ ;  $-N(R^{\beta})_2$ ;  $-N(O)(R^{\beta})_2$ ;  $-N^+(R^{\beta})_3$ ;  $-R^{\alpha}-NH_2$ ;  $-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ;  $-R^{\alpha}-N(O)(R^{\beta})_2$ ;  $-R^{\alpha}-N^+(R^{\beta})_3$ ;  $-CHO$ ;  $-COR^{\beta}$ ;  $-COOH$ ;  $-COOR^{\beta}$ ;  $-OCOR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-CHO$ ;  $-R^{\alpha}-COR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-COOH$ ;  $-R^{\alpha}-COOR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-OCOR^{\beta}$ ;  $-C(=NH)R^{\beta}$ ;  $-C(=NH)NH_2$ ;  $-C(=NH)NHR^{\beta}$ ;  $-C(=NH)N(R^{\beta})_2$ ;  $-C(=NR^{\beta})R^{\beta}$ ;  $-C(=NR^{\beta})NHR^{\beta}$ ;  $-C(=NR^{\beta})N(R^{\beta})_2$ ;  $-C(=NOH)R^{\beta}$ ;  $-C(N_2)R^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NH)R^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NH)NH_2$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NH)NHR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NH)N(R^{\beta})_2$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NR^{\beta})R^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NR^{\beta})NHR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NR^{\beta})N(R^{\beta})_2$ ;  $-R^{\alpha}-C(=NOH)R^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-C(N_2)R^{\beta}$ ;  $-NH-CHO$ ;  $-NR^{\beta}-CHO$ ;  $-NH-COR^{\beta}$ ;  $-NR^{\beta}-COR^{\beta}$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONHR^{\beta}$ ;  $-CON(R^{\beta})_2$ ;  $-R^{\alpha}-NH-CHO$ ;  $-R^{\alpha}-NR^{\beta}-CHO$ ;  $-R^{\alpha}-NH-COR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-NR^{\beta}-COR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-CONH_2$ ;  $-R^{\alpha}-CONHR^{\beta}$ ;  $-R^{\alpha}-CON(R^{\beta})_2$ ;  $-O-R^{\alpha}-OH$ ;  $-O-R^{\alpha}-OR^{\beta}$ ;  $-O-R^{\alpha}-NH_2$ ;  $-O-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ;  $-O-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ;  $-O-R^{\alpha}-N(O)(R^{\beta})_2$ ;  $-O-R^{\alpha}-N^+(R^{\beta})_3$ ;  $-NH-R^{\alpha}-OH$ ;  $-NH-R^{\alpha}-OR^{\beta}$ ;  $-NH-R^{\alpha}-NH_2$ ;  $-NH-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ;  $-NH-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ;  $-NH-R^{\alpha}-N(O)(R^{\beta})_2$ ;  $-NH-R^{\alpha}-N^+(R^{\beta})_3$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-OH$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-OR^{\beta}$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-NH_2$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-N(O)(R^{\beta})_2$ ;  $-NR^{\beta}-R^{\alpha}-N^+(R^{\beta})_3$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-OH$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-OR^{\beta}$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-NH_2$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-N(O)(R^{\beta})_2$ ;  $-N(O)R^{\beta}-R^{\alpha}-N^+(R^{\beta})_3$ ;  $-N^+(R^{\beta})_2-R^{\alpha}-OH$ ;  $-N^+(R^{\beta})_2-R^{\alpha}-OR^{\beta}$ ;  $-N^+(R^{\beta})_2-R^{\alpha}-NH_2$ ;  $-N^+(R^{\beta})_2-R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ;  $-N^+(R^{\beta})_2-R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ; 或  $-N^+(R^{\beta})_2-R^{\alpha}-N(O)(R^{\beta})_2$ ; 及/或

(ii) 任何兩個連接相同原子之氫原子可視情況由獨立地選自以下之  $\pi$  鍵合取代基置換：側氧基(=O)、=S、=NH、或=NR <sup>$\beta$</sup> ；及/或

(iii) 任何兩個鏈接相同或不同原子(在相同視情況取代之基團或部分內)之氫原子可視情況由獨立地選自以下之橋聯取代基置換： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R^{\beta})-$ 、 $-N(O)(R^{\beta})-$ 、 $-N^+(R^{\beta})_2-$ 、或 $-R^{\alpha}-$ ；

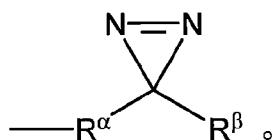


其中各- $R^{\alpha}$ -獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個原子，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團之該骨幹中之一或多個碳原子可視情況由一或多個雜原子 N、O、或 S 置換，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團之該骨幹中之一或多個- $CH_2$ -基團可視情況由一或多個-N(O)( $R^{\beta}$ )-或- $N^+(R^{\beta})_2$ -基團置換，且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或- $R^{\beta}$ 基團取代；且

其中各- $R^{\beta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，或其中任何二或三個連接相同氮原子之- $R^{\beta}$ 可連同其所連接的氮原子一起形成  $C_2$ - $C_7$  環狀基團，且其中任何- $R^{\beta}$ 可視情況經一或多個以下取代： $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  鹵烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、 $C_3$ - $C_7$  鹵基環烷基、-O( $C_1$ - $C_4$  烷基)、-O( $C_1$ - $C_4$  鹵烷基)、-O( $C_3$ - $C_7$  環烷基)、-O( $C_3$ - $C_7$  鹵基環烷基)、-CO( $C_1$ - $C_4$  烷基)、-CO( $C_1$ - $C_4$  鹵烷基)、-COO( $C_1$ - $C_4$  烷基)、-COO( $C_1$ - $C_4$  鹵烷基)、鹵基、-OH、- $NH_2$ 、-CN、- $C\equiv CH$ 、側氧基(=O)、或 4 至 6 員雜環狀基團。

【0029】 通常，本發明之化合物包含至少一個四級銨基團，諸如- $N^+(R^{\beta})_3$  或 - $N^+(R^{\beta})_2$ 。

【0030】 當提及- $R^{\alpha}$ -C( $N_2$ ) $R^{\beta}$ 基團時，意欲為：



【0031】 通常，在視情況取代之基團或部分中：

(i) 各氮原子可視情況由獨立地選自以下之基團置換：鹵基；-CN；- $NO_2$ ；- $N_3$ ；- $R^{\beta}$ ；-OH；-OR $^{\beta}$ ；-SH；-SR $^{\beta}$ ；-SOR $^{\beta}$ ；- $SO_2H$ ；- $SO_2R^{\beta}$ ；- $SO_2NH_2$ ；- $SO_2NHR^{\beta}$ ；- $SO_2N(R^{\beta})_2$ ；- $R^{\alpha}$ -SH；- $R^{\alpha}$ -SR $^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ -SOR $^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ - $SO_2H$ ；- $R^{\alpha}$ - $SO_2R^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ - $SO_2NH_2$ ；- $R^{\alpha}$ - $SO_2NHR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ - $SO_2N(R^{\beta})_2$ ；- $NH_2$ ；-NHR $^{\beta}$ ；-N( $R^{\beta}$ ) $_2$ ；- $R^{\alpha}$ - $NH_2$ ；- $R^{\alpha}$ -NHR $^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ -N( $R^{\beta}$ ) $_2$ ；-CHO；-COR $^{\beta}$ ；-COOH；-COOR $^{\beta}$ ；-OCOR $^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ -CHO；- $R^{\alpha}$ -COR $^{\beta}$ ；

-R<sup>α</sup>-COOH ; -R<sup>α</sup>-COOR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-OCOR<sup>β</sup> ; -NH-CHO ; -NR<sup>β</sup>-CHO ; -NH-COR<sup>β</sup> ;  
 -NR<sup>β</sup>-COR<sup>β</sup> ; -CONH<sub>2</sub> ; -CONHR<sup>β</sup> ; -CON(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-NH-CHO ; -R<sup>α</sup>-NR<sup>β</sup>-CHO ;  
 -R<sup>α</sup>-NH-COR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-NR<sup>β</sup>-COR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-CONH<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-CONHR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-CON(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ;  
 -O-R<sup>α</sup>-OH ; -O-R<sup>α</sup>-OR<sup>β</sup> ; -O-R<sup>α</sup>-NH<sub>2</sub> ; -O-R<sup>α</sup>-NHR<sup>β</sup> ; -O-R<sup>α</sup>-N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -NH-R<sup>α</sup>-OH ;  
 -NH-R<sup>α</sup>-OR<sup>β</sup> ; -NH-R<sup>α</sup>-NH<sub>2</sub> ; -NH-R<sup>α</sup>-NHR<sup>β</sup> ; -NH-R<sup>α</sup>-N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -NR<sup>β</sup>-R<sup>α</sup>-OH ;  
 -NR<sup>β</sup>-R<sup>α</sup>-OR<sup>β</sup> ; -NR<sup>β</sup>-R<sup>α</sup>-NH<sub>2</sub> ; -NR<sup>β</sup>-R<sup>α</sup>-NHR<sup>β</sup> ; -NR<sup>β</sup>-R<sup>α</sup>-N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; 視情況經一或多  
 個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基基團 ; 視情況經一或多個  
 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烯基基團 ; 或視情況經一或多個  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 3 至 7 員非芳族雜環狀基團 ; 及/或

(ii) 任何兩個連接相同碳原子之氫原子可視情況由獨立地選自以下之 π 鍵合取  
 代基置換：側氧基(=O)、=S、=NH、或=NR<sup>β</sup>；及/或

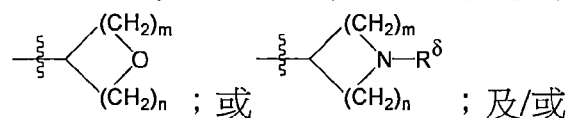
(iii) 任何兩個鏈接相同或不同原子(在相同視情況取代之基團或部分內)之氫原子  
 可視情況由獨立地選自以下之橋聯取代基置換：-O-、-S-、-NH-、-N(R<sup>β</sup>)-、或-R<sup>α</sup>-；  
 其中各-R<sup>α</sup>-獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、  
 或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個原子，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基  
 基團之該骨幹中之一或多個碳原子可視情況由一或多個雜原子 N、O、或 S 置換，  
 且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或-R<sup>β</sup>基團  
 取代；且

其中各-R<sup>β</sup>獨立地選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 環狀基團，  
 且其中任何-R<sup>β</sup>可視情況經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、  
 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基)、鹵基、-CN、-C≡CH、或側氧基(=O)基團取代。

【0032】 通常，在視情況取代之基團或部分中：

(i) 各氫原子可視情況由獨立地選自以下之基團置換：鹵基；-CN；-NO<sub>2</sub>；-N<sub>3</sub>；  
 -R<sup>β</sup>；-OH；-OR<sup>β</sup>；-SH；-SR<sup>β</sup>；-SOR<sup>β</sup>；-SO<sub>2</sub>H；-SO<sub>2</sub>R<sup>β</sup>；-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-SO<sub>2</sub>NHR<sup>β</sup>；

-SO<sub>2</sub>N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-SH ; -R<sup>α</sup>-SR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-SOR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>H ; -R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ;  
 -R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>NHR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-SO<sub>2</sub>N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -NH<sub>2</sub> ; -NHR<sup>β</sup> ; -N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-NH<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-NHR<sup>β</sup> ;  
 -R<sup>α</sup>-N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -CHO ; -COR<sup>β</sup> ; -COOH ; -COOR<sup>β</sup> ; -OCOR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-CHO ; -R<sup>α</sup>-COR<sup>β</sup> ;  
 -R<sup>α</sup>-COOH ; -R<sup>α</sup>-COOR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-OCOR<sup>β</sup> ; -NH-CHO ; -NR<sup>β</sup>-CHO ; -NH-COR<sup>β</sup> ;  
 -NR<sup>β</sup>-COR<sup>β</sup> ; -CONH<sub>2</sub> ; -CONHR<sup>β</sup> ; -CON(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-NH-CHO ; -R<sup>α</sup>-NR<sup>β</sup>-CHO ;  
 -R<sup>α</sup>-NH-COR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-NR<sup>β</sup>-COR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-CONH<sub>2</sub> ; -R<sup>α</sup>-CONHR<sup>β</sup> ; -R<sup>α</sup>-CON(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub> ; 視  
 情況經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基基團 ; 視情  
 況經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烯基基團 ;



(ii) 任何兩個連接相同碳原子之氫原子可視情況由獨立地選自以下之 π 鍵合取代基置換：(側氧基)=O、=S、=NH、或=NR<sup>β</sup>；及/或

(iii) 任何兩個鏈接相同或不同原子(在相同視情況取代之基團或部分內)之氫原子可視情況由獨立地選自以下之橋聯取代基置換：-O-、-S-、-NH-、-N(R<sup>β</sup>)-、或-R<sup>α</sup>-；其中各-R<sup>α</sup>-獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個原子，且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或-R<sup>β</sup>基團取代；

其中各-R<sup>β</sup>獨立地選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 環狀基團，且其中任何-R<sup>β</sup>可視情況經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基)、鹵基、-CN、-C≡CH、或側氧基(=O)基團取代；

其中各-R<sup>δ</sup>獨立地選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團；

其中各 m 獨立地選自 1、2、或 3；且

其中各 n 獨立地選自 1、2、或 3。

【0033】 通常，經取代之基團包含 1、2、3、或 4 個取代基，更通常 1、2、或 3 個取代基，更通常 1 或 2 個取代基，且更通常 1 個取代基。

【0034】 除非另外說明，否則視情況取代之基團或部分(例如  $R^1$ )之任何二價橋聯取代基(例如 -O-、-S-、-NH-、-N( $R^\beta$ )-、-N(O)( $R^\beta$ )-、-N<sup>+</sup>( $R^\beta$ )<sub>2</sub>-、或 -R <sup>$\alpha$</sup> -)必須僅連接特定基團或部分且可不連接第二基團或部分(例如  $R^2$ )，即使第二基團或部分可自身為視情況取代的。

【0035】 術語「鹵基」包括氟、氯、溴、及碘。

【0036】 除非另外說明，否則對元素之任何提及應視為對該元素之所有同位素之提及。因此，例如，除非另外說明，否則對氫之任何提及應視為涵蓋氫之所有同位素，包括氕及氘。

【0037】 當提及烴基或其他在其碳骨架中包括一或多個雜原子 N、O、及 S 之基團時，或當提及烴基或其他由 N、O、或 S 原子置換之基團之碳原子時，意欲：

$\begin{array}{c} \text{—CH—} \\ | \end{array}$  由  $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \end{array}$  置換；

-CH<sub>2</sub>-由-NH-、-O-、或-S-置換；

-CH<sub>3</sub>由-NH<sub>2</sub>、-OH、或-SH 置換；

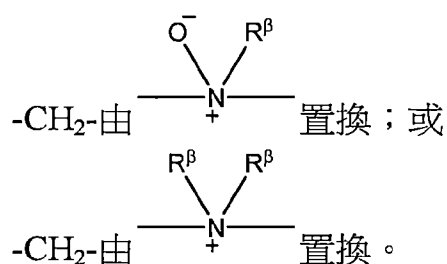
-CH=由-N=置換；

CH<sub>2</sub>=由 NH=、O=、或 S=置換；或

CH=由 N=置換；

其限制條件為，所得基團包含至少一個碳原子。例如，甲氧基、二甲胺基、及胺乙基基團視為在其碳骨架中包括一或多個雜原子 N、O、或 S 之烴基基團。

【0038】 當提及烴基或其他由-N(O)( $R^\beta$ )-或-N<sup>+</sup>( $R^\beta$ )<sub>2</sub>-基團置換之基團之骨幹中之-CH<sub>2</sub>-基團時，意欲：



【0039】 在本說明書上下文中，除非另外說明，否則  $C_x-C_y$  基團界定為含有  $x$  至  $y$  個碳原子之基團。例如， $C_1-C_4$  烷基基團界定為含有 1 至 4 個碳原子之烷基基團。當計算經視情況選用之取代基取代及/或含有視情況選用之部分的親體基團中碳原子之總數時，不考慮視情況選用之取代基及部分。為避免存疑，當計算  $C_x-C_y$  基團中之碳原子數時，不將置換雜原子例如 N、O、或 S 考慮為碳原子。例如，嗎啉基基團視為  $C_4$  雜環狀基團，非  $C_6$  雜環狀基團。

【0040】 出於本說明書之目的，當說明第一原子或基團「直接連接」第二原子或基團時，應理解第一原子或基團在不存在插入原子或基團之情況下共價鍵合第二原子或基團。所以，例如，對於基團  $(C=O)N(CH_3)_2$ ，各甲基基團之碳原子直接連接氮原子，且羰基基團之碳原子直接連接氮原子，但是羰基基團之碳原子不直接連接任一甲基基團之碳原子。

【0041】  $R^1$  為可視情況取代之非芳族雜環狀基團。為避免存疑，應指出其為直接連接磺醯基脲基團(非任何視情況選用之取代基)之硫原子的  $R^1$  之非芳族雜環狀基團之環原子。

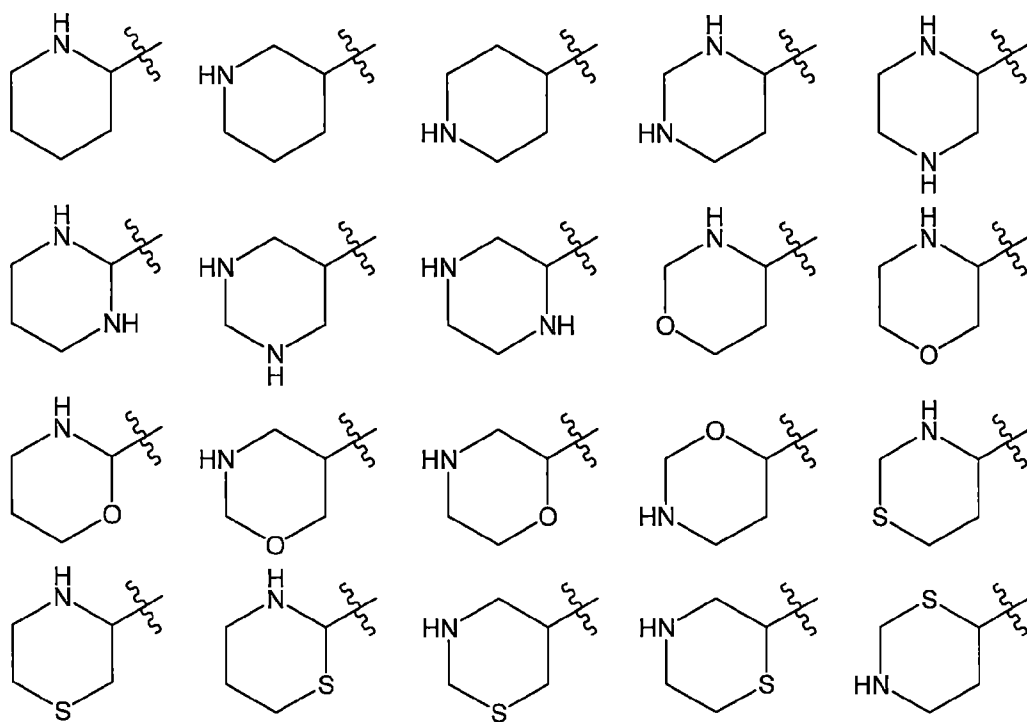
【0042】  $R^1$  為非芳族雜環狀基團，其可為單環狀、雙環狀(包括橋聯、稠合、及螺)、三環狀、或多環狀的。雙環狀、三環狀、及多環狀環結構可為部分芳族的。為避免存疑，應指出當  $R^1$  為部分芳族雙環狀、三環狀、或多環狀基團時，直接連接磺醯基脲基團之硫原子的  $R^1$  之環為非芳族的。為避免存疑，亦應指出當  $R^1$  為雙環狀、三環狀、或多環狀基團時， $R^1$  之該至少一個環氮原子在非芳族環中，但不必在直接連接磺醯基脲基團之硫原子的  $R^1$  之非芳族環中。在一個實

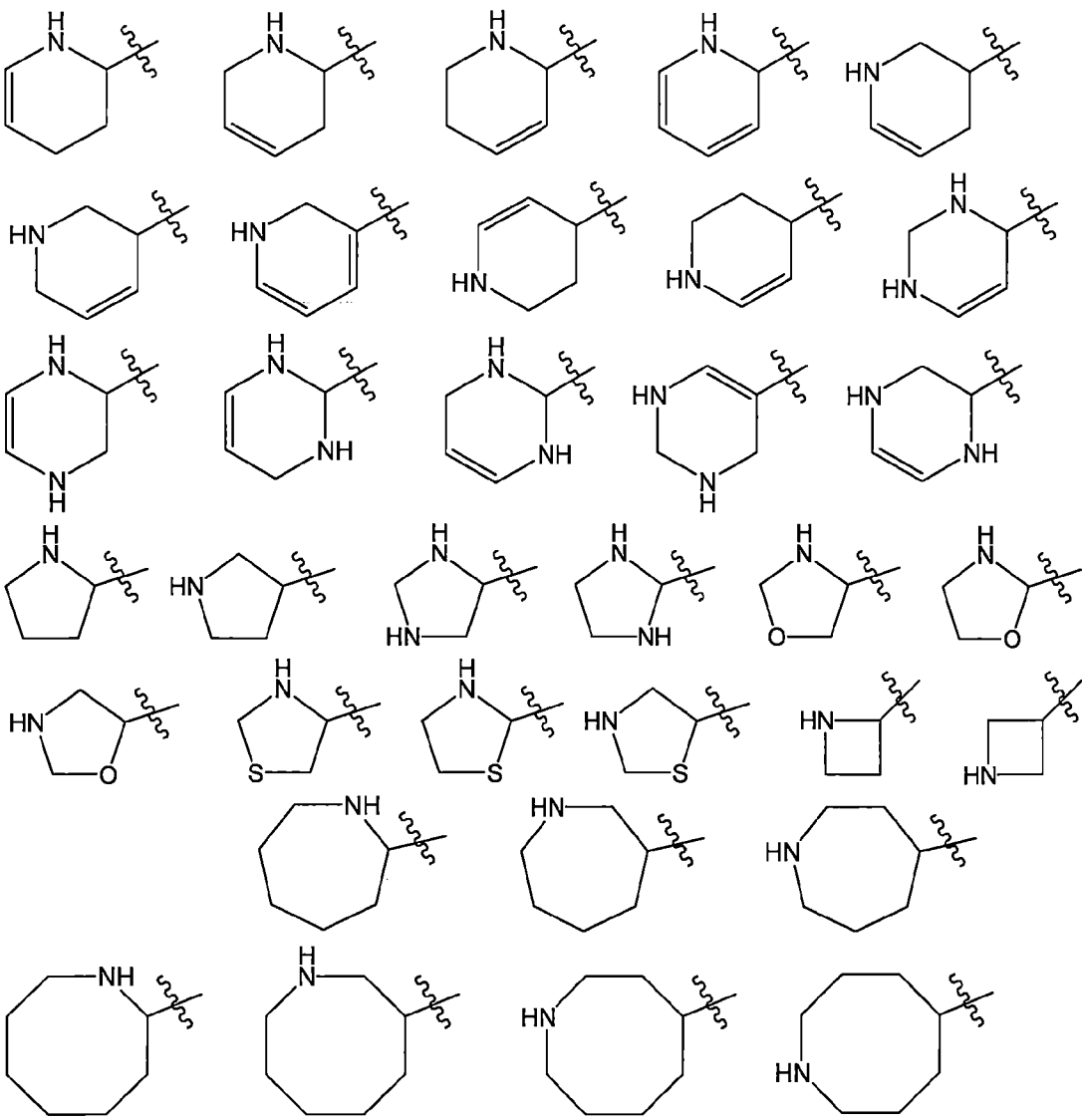
施例中，當  $R^1$  為雙環狀、三環狀、或多環狀基團時， $R^1$  之該至少一個環氮原子在直接連接磺醯基脲基團之硫原子的  $R^1$  之非芳族環中。

【0043】 通常， $R^1$  為單環狀或雙環狀的。在一個實施例中， $R^1$  為 4、5、6、或 7 員單環狀環或 7、8、9、或 10 員雙環狀環，其中  $R^1$  可視情況係取代的。在一個實施例中， $R^1$  為 4、5、或 6 員單環狀環或 7、8、9、或 10 員雙環狀環，其中  $R^1$  可視情況係取代的。

【0044】  $R^1$  之非芳族雜環狀基團可為完全飽和的或部分飽和的。在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團為完全飽和的。

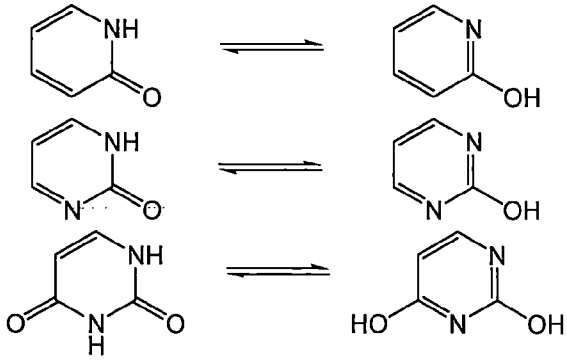
【0045】 在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團為單環狀的。當  $R^1$  之非芳族雜環狀基團為單環狀時，其可視情況經任何單價取代基或任何二價  $\pi$  鍵合取代基(諸如上文所界定者)取代，但可不經二價橋聯取代基(例如 -O-、-S-、-NH-、-N( $R^\beta$ )-、或 - $R^\alpha$ -)取代以便形成橋聯、稠合、或螺取代基。單環狀非芳族雜環狀基團之實例包括：

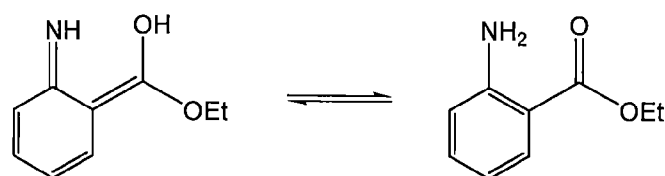




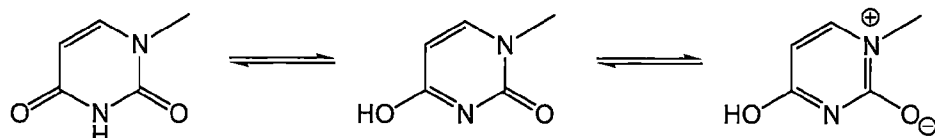
【0046】 R<sup>1</sup> 之非芳族雜環狀基團可在雜環狀環中包含一或多個雙鍵，其限制條件為雜環狀環為非芳族。R<sup>1</sup> 之非芳族雜環狀基團不具有為芳族的任何互變異構物。

【0047】 考慮以下芳族雜環狀基團，因為其具有芳族互變異構物：



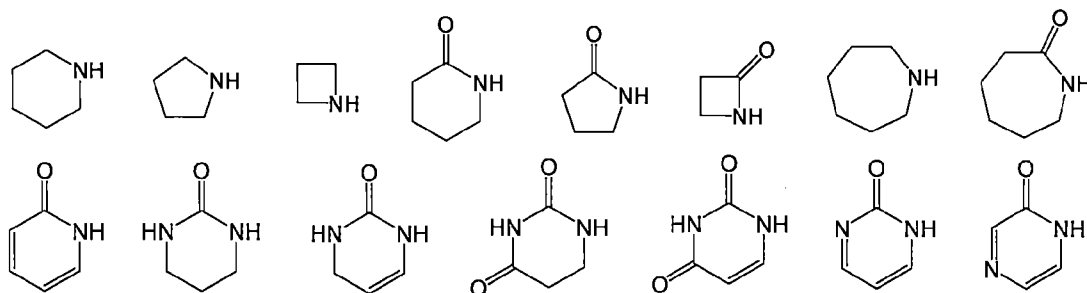


【0048】 為避免存疑，術語「非芳族雜環狀基團」不排除僅藉助於內消旋電荷分離而具有芳族特性的雜環狀基團或部分。例如，考慮以下非芳族雜環狀基團，因為其不具有芳族互變異構物：

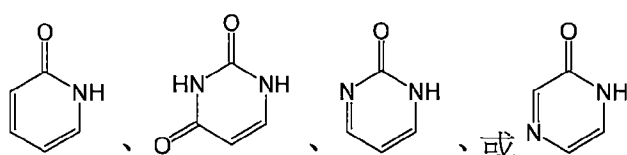


因為由於內消旋電荷分離而不考慮最後一個顯示之互變異構物。

【0049】 在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團為單環狀的且選自：



其中  $R^1$  可視情況係取代或進一步取代的。此類非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。當  $R^1$  之非芳族雜環狀基團為單環狀的且選自：

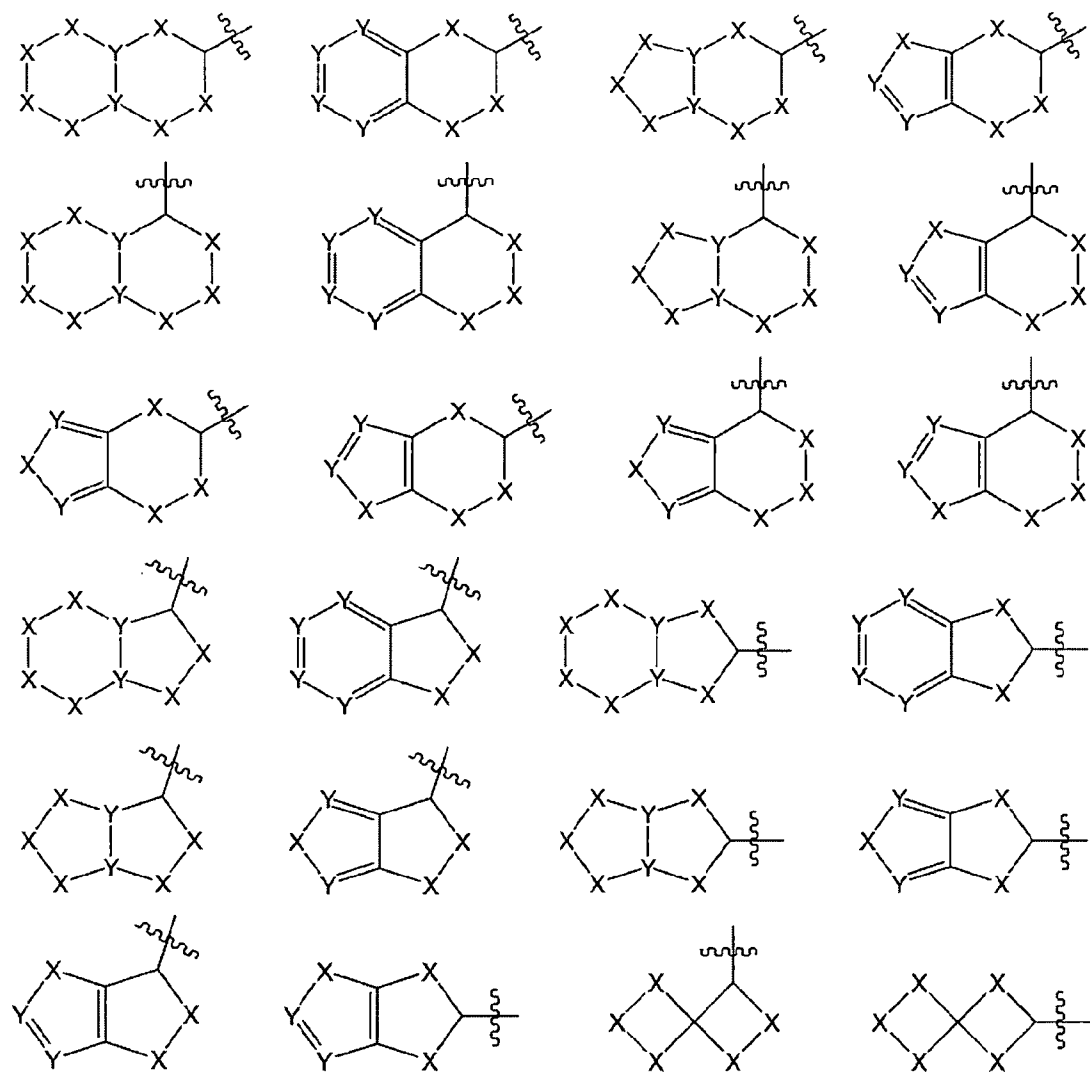


時，相鄰於羰基基團的至少一個環氮原子為取代的，使得  $R^1$  之非芳族雜環狀基團不具有為芳族的任何互變異構物。

【0050】 在另一實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團可經一或多個稠合環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，使得所得基團為雙環狀、三環狀、或多環狀。例如， $R^1$  之非芳族雜環狀基團可視情況經如上文所界定之  $-R^a-$  取代。所得基團可視情況經任何單價取代基或任何二價  $\pi$  鍵合取代基(諸如上文

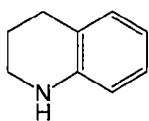


所界定者)進一步取代。通常在此一實施例中，所得基團為雙環狀或三環狀，最通常為雙環狀。此類所得雙環狀基團之實例包括：



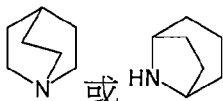
其中各 X 獨立地為 CH<sub>2</sub>、NH、O、或 S，且各 Y 獨立地為 CH 或 N，且其中 R<sup>1</sup> 之該至少一個環氮原子在非芳族環中，且其限制條件為非芳族雜原子彼此不相鄰。通常，此類雙環狀基團包含 1、2、或 3 個環雜原子 N、O、或 S。在一個實施例中，R<sup>1</sup> 之該至少一個環氮原子在直接連接磺醯基脲基團之硫原子的 R<sup>1</sup> 之非芳族環中。

【0051】 在一個實施例中，R<sup>1</sup> 之非芳族雜環狀基團為稠合雙環狀環。例如，R<sup>1</sup> 之非芳族雜環狀基團可為：



，其中  $R^1$  可視情況係取代的。此一非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之非芳族環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。

在另一實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團為橋聯雙環狀環。例如， $R^1$  之非芳族雜環狀基團可為：



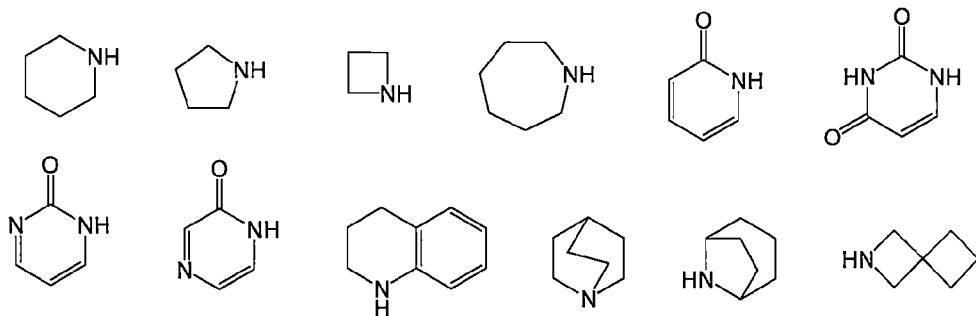
，其中  $R^1$  可視情況係取代的。此類非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。

在另一實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團為螺雙環狀環。例如， $R^1$  之非芳族雜環狀基團可為：

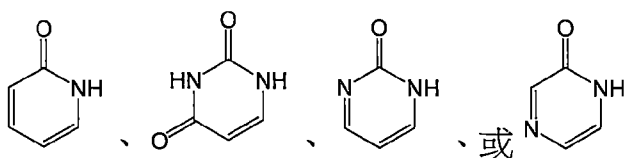


，其中  $R^1$  可視情況係取代的。此一非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。

【0052】 在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：

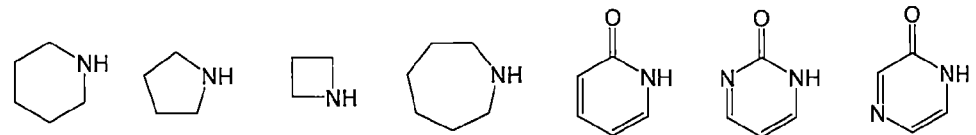


其中  $R^1$  可視情況係取代或進一步取代的。此類非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之非芳族環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。當  $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：

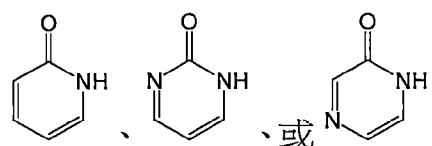


時，相鄰於羰基基團的至少一個環氮原子為取代的，使得  $R^1$  之非芳族雜環狀基團不具有為芳族的任何互變異構物。

【0053】 在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：

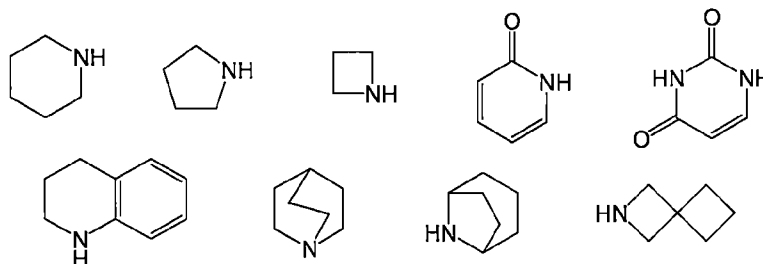


其中  $R^1$  可視情況係取代或進一步取代的。此類非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。當  $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：

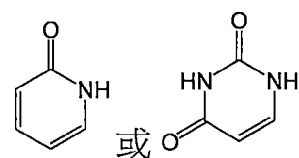


時，相鄰於羰基基團的至少一個環氮原子為取代的，使得  $R^1$  之非芳族雜環狀基團不具有為芳族的任何互變異構物。

【0054】 在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：

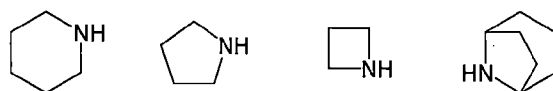


其中  $R^1$  可視情況係取代或進一步取代的。此類非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之非芳族環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。當  $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：



時，至少一個環氮原子為取代的，使得  $R^1$  之非芳族雜環狀基團不具有為芳族的任何互變異構物。

【0055】 在一個實施例中， $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：



其中  $R^1$  可視情況係取代或進一步取代的。此類非芳族雜環狀  $R^1$  基團藉由任何合適之環碳原子連接磺醯基脲基團之硫原子。

【0056】  $R^1$  為包含至少一個環氮原子之非芳族雜環狀基團。在一個實施例中， $R^1$  包含一、二、或三個環氮、氧、或硫原子。在另一實施例中， $R^1$  包含一或兩個環氮或氧原子。在另一實施例中， $R^1$  包含一或兩個環氮原子。在另一實施例中， $R^1$  包含一個環氮原子。

【0057】  $R^1$  可視情況經一或多個取代基諸如上文所界定者取代。

【0058】 在一個實施例中， $R^1$  經一或多個(諸如一二、或三個)獨立地選自以下之取代基取代：鹵基； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-R^\beta$ ； $-OH$ ； $-OR^\beta$ ； $-R^\alpha$ -鹵基； $-R^\alpha-CN$ ； $-R^\alpha-NO_2$ ； $-R^\alpha-N_3$ ； $-R^\alpha-R^\beta$ ； $-R^\alpha-OH$ ； $-R^\alpha-OR^\beta$ ； $-SH$ ； $-SR^\beta$ ； $-SOR^\beta$ ； $-SO_2H$ ； $-SO_2R^\beta$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-SO_2NHR^\beta$ ； $-SO_2N(R^\beta)_2$ ； $-R^\alpha-SH$ ； $-R^\alpha-SR^\beta$ ； $-R^\alpha-SOR^\beta$ ； $-R^\alpha-SO_2H$ ； $-R^\alpha-SO_2R^\beta$ ； $-R^\alpha-SO_2NH_2$ ； $-R^\alpha-SO_2NHR^\beta$ ； $-R^\alpha-SO_2N(R^\beta)_2$ ； $-Si(R^\beta)_3$ ； $-O-Si(R^\beta)_3$ ； $-R^\alpha-Si(R^\beta)_3$ ； $-R^\alpha-O-Si(R^\beta)_3$ ； $-NH_2$ ； $-NHR^\beta$ ； $-N(R^\beta)_2$ ； $-N(O)(R^\beta)_2$ ； $-N^+(R^\beta)_3$ ； $-R^\alpha-NH_2$ ； $-R^\alpha-NHR^\beta$ ； $-R^\alpha-N(R^\beta)_2$ ； $-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$ ； $-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$ ； $-CHO$ ； $-COR^\beta$ ； $-COOH$ ； $-COOR^\beta$ ； $-OCOR^\beta$ ； $-R^\alpha-CHO$ ； $-R^\alpha-COR^\beta$ ； $-R^\alpha-COOH$ ； $-R^\alpha-COOR^\beta$ ； $-R^\alpha-OCOR^\beta$ ； $-C(=NH)R^\beta$ ； $-C(=NH)NH_2$ ； $-C(=NH)NHR^\beta$ ； $-C(=NH)N(R^\beta)_2$ ； $-C(=NR^\beta)R^\beta$ ； $-C(=NR^\beta)NHR^\beta$ ； $-C(=NR^\beta)N(R^\beta)_2$ ； $-C(=NOH)R^\beta$ ； $-C(N_2)R^\beta$ ； $-R^\alpha-C(=NH)R^\beta$ ； $-R^\alpha-C(=NH)NH_2$ ； $-R^\alpha-C(=NH)NHR^\beta$ ； $-R^\alpha-C(=NH)N(R^\beta)_2$ ； $-R^\alpha-C(=NR^\beta)R^\beta$ ； $-R^\alpha-C(=NR^\beta)NHR^\beta$ ； $-R^\alpha-C(=NR^\beta)N(R^\beta)_2$ ； $-R^\alpha-C(=NOH)R^\beta$ ； $-R^\alpha-C(N_2)R^\beta$ ； $-NH-CHO$ ； $-NR^\beta-CHO$ ； $-NH-COR^\beta$ ； $-NR^\beta-COR^\beta$ ； $-CONH_2$ ； $-CONHR^\beta$ ； $-CON(R^\beta)_2$ ； $-R^\alpha-NH-CHO$ ； $-R^\alpha-NR^\beta-CHO$ ； $-R^\alpha-NH-COR^\beta$ ； $-R^\alpha-NR^\beta-COR^\beta$ ； $-R^\alpha-CONH_2$ ； $-R^\alpha-CONHR^\beta$ ； $-R^\alpha-CON(R^\beta)_2$ ； $-O-R^\alpha-OH$ ； $-O-R^\alpha-OR^\beta$ ； $-O-R^\alpha-NH_2$ ； $-O-R^\alpha-NHR^\beta$ ； $-O-R^\alpha-N(R^\beta)_2$ ； $-O-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$ ； $-O-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$ ； $-NH-R^\alpha-OH$ ； $-NH-R^\alpha-OR^\beta$ ； $-NH-R^\alpha-NH_2$ ； $-NH-R^\alpha-NHR^\beta$ ； $-NH-R^\alpha-N(R^\beta)_2$ ； $-NH-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$ ； $-NH-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-OH$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-OR^\beta$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-NH_2$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-NHR^\beta$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-N(R^\beta)_2$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$ ； $-NR^\beta-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-OH$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-OR^\beta$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-NH_2$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-NHR^\beta$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-N(R^\beta)_2$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$ ； $-N(O)R^\beta-R^\alpha-N^+(R^\beta)_3$ ； $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-OH$ ； $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-OR^\beta$ ； $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-NH_2$ ； $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-NHR^\beta$ ； $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-N(R^\beta)_2$ ；或 $-N^+(R^\beta)_2-R^\alpha-N(O)(R^\beta)_2$ ；

其中各 $-R^\alpha$ -獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個原子，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基

基團之該骨幹中之一或多個碳原子可視情況由一或多個雜原子 N、O、或 S 置換，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團之該骨幹中之一或多個  $-\text{CH}_2-$  基團可視情況由一或多個  $-\text{N}(\text{O})(\text{R}^\beta)-$  或  $-\text{N}^+(\text{R}^\beta)_2-$  基團置換，且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或  $-\text{R}^\beta$  基團取代；且

其中各  $-\text{R}^\beta$  獨立地選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、或  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  環狀基團，或其中任何二或三個連接相同氮原子之  $-\text{R}^\beta$  可連同其所連接的氮原子一起形成  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$  環狀基團，且其中任何  $-\text{R}^\beta$  可視情況經一或多個以下取代： $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  環烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  鹵基環烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{ 環烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{ 鹵基環烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基})$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 鹵烷基})$ 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、側氧基(=O)、或 4 至 6 員雜環狀基團。

通常， $\text{R}^1$  在一或多個環氮原子上經此一取代基取代。

**【0059】** 在另一實施例中， $\text{R}^1$  經一或多個(諸如一、二、或三個)獨立地選自以下之取代基取代：鹵基； $-\text{CN}$ ； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{N}_3$ ； $-\text{R}^\beta$ ； $-\text{OH}$ ； $-\text{OR}^\beta$ ； $-\text{SH}$ ； $-\text{SR}^\beta$ ； $-\text{SO}_2\text{R}^\beta$ ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NHR}^\beta$ ； $-\text{N}(\text{R}^\beta)_2$ ； $-\text{CHO}$ ； $-\text{COR}^\beta$ ； $-\text{COOH}$ ； $-\text{COOR}^\beta$ ； $-\text{OCOR}^\beta$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-CHO}$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-COR}^\beta$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-COOH}$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-COOR}^\beta$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-OCOR}^\beta$ ； $-\text{NH-CHO}$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-CHO}$ ； $-\text{NH-COR}^\beta$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-COR}^\beta$ ； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONHR}^\beta$ ； $-\text{CON}(\text{R}^\beta)_2$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-NH-CHO}$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-NR}^\beta\text{-CHO}$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-NH-COR}^\beta$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-NR}^\beta\text{-COR}^\beta$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-CONH}_2$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-CONHR}^\beta$ ； $-\text{R}^\alpha\text{-CON}(\text{R}^\beta)_2$ ； $-\text{O-R}^\alpha\text{-OH}$ ； $-\text{O-R}^\alpha\text{-OR}^\beta$ ； $-\text{O-R}^\alpha\text{-NH}_2$ ； $-\text{O-R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$ ； $-\text{O-R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$ ； $-\text{NH-R}^\alpha\text{-OH}$ ； $-\text{NH-R}^\alpha\text{-OR}^\beta$ ； $-\text{NH-R}^\alpha\text{-NH}_2$ ； $-\text{NH-R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$ ； $-\text{NH-R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-OH}$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-OR}^\beta$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-NH}_2$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-NHR}^\beta$ ； $-\text{NR}^\beta\text{-R}^\alpha\text{-N}(\text{R}^\beta)_2$ ；視情況經一或多個  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  鹵烷基基團取代之  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  環烷基基團；視情況經一或多個  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  鹵烷基基團取代之  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  環烯基基團；視情況經一或多個  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$

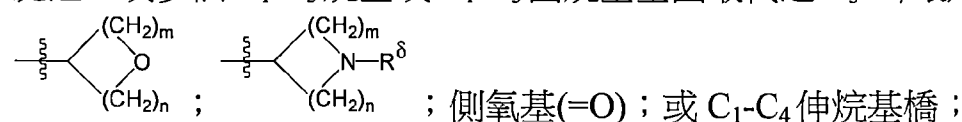
烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團取代之 3 至 7 員非芳族雜環狀基團；側氧基(=O)；或  $C_1$ - $C_4$  伸烷基橋；

其中各- $R^a$ -獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個原子，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團之該骨幹中之一或多個碳原子可視情況由一或多個雜原子 N、O、或 S 置換，且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或- $R^b$  基團取代；且

其中各- $R^b$  獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中任何- $R^b$  可視情況經一或多個  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  鹵烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、-O( $C_1$ - $C_3$  烷基)、鹵基、-CN、-C≡CH、或側氧基(=O)基團取代。

通常， $R^1$  在一或多個環氮原子上經此一取代基取代。

【0060】 在另一實施例中， $R^1$  經一或多個(諸如一、二、或三個)獨立地選自以下之取代基取代：鹵基；-CN；-NO<sub>2</sub>；-N<sub>3</sub>；- $R^b$ ；-OH；-OR<sup>b</sup>；-SH；-SR<sup>b</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>；-NH<sub>2</sub>；-NHR<sup>b</sup>；-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>；-CHO；-COR<sup>b</sup>；-COOH；-COOR<sup>b</sup>；-OCOR<sup>b</sup>；-R<sup>a</sup>-CHO；-R<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>；-R<sup>a</sup>-COOH；-R<sup>a</sup>-COOR<sup>b</sup>；-R<sup>a</sup>-OCOR<sup>b</sup>；-NH-CHO；-NR<sup>b</sup>-CHO；-NH-COR<sup>b</sup>；-NR<sup>b</sup>-COR<sup>b</sup>；-CONH<sub>2</sub>；-CONHR<sup>b</sup>；-CON(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>；-R<sup>a</sup>-NH-CHO；-R<sup>a</sup>-NR<sup>b</sup>-CHO；-R<sup>a</sup>-NH-COR<sup>b</sup>；-R<sup>a</sup>-NR<sup>b</sup>-COR<sup>b</sup>；-R<sup>a</sup>-CONH<sub>2</sub>；-R<sup>a</sup>-CONHR<sup>b</sup>；-R<sup>a</sup>-CON(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>；視情況經一或多個  $C_1$ - $C_3$  烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團取代之  $C_3$ - $C_7$  環烷基基團；視情況經一或多個  $C_1$ - $C_3$  烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團取代之  $C_3$ - $C_7$  環烯基基團；



其中各- $R^a$ -獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個原子，且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或- $R^b$  基團取代；

其中各- $R^{\beta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、或  $C_2$ - $C_6$ 環狀基團，且其中任何- $R^{\beta}$ 可視情況經一或多個  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  鹵烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、- $O$ ( $C_1$ - $C_3$  烷基)、鹵基、-CN、- $C\equiv CH$ 、或側氧基(=O)基團取代；

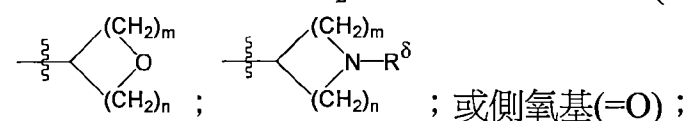
其中各- $R^{\delta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$ 烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團；

其中各  $m$  獨立地選自 1、2、或 3；且

其中各  $n$  獨立地選自 1、2、或 3。

通常， $R^1$  在一或多個環氮原子上經此一取代基取代。

【0061】 在另一實施例中， $R^1$  經一或多個(諸如一、二、或三個)獨立地選自以下之取代基取代：鹵基；-CN；- $N_3$ ；- $R^{\beta}$ ；- $SO_2R^{\beta}$ ；- $NH_2$ ；- $NHR^{\beta}$ ；- $N(R^{\beta})_2$ ；- $R^{\alpha}-NH_2$ ；- $R^{\alpha}-NHR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}-N(R^{\beta})_2$ ；-CHO；- $COR^{\beta}$ ；- $COOR^{\beta}$ ；- $OCOR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}-CHO$ ；- $R^{\alpha}-COR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}-COOR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}-OCOR^{\beta}$ ；-NH-CHO；- $NR^{\beta}-CHO$ ；-NH- $COR^{\beta}$ ；- $NR^{\beta}-COR^{\beta}$ ；-CONH $_2$ ；-CONH $R^{\beta}$ ；-CON( $R^{\beta}$ ) $_2$ ；



其中各- $R^{\alpha}$ -獨立地選自  $C_1$ - $C_3$  伸烷基基團；

其中各- $R^{\beta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$ 烷基或  $C_3$ - $C_6$ 環烷基基團，且其中任何- $R^{\beta}$ 可視情況經一或多個  $C_3$ - $C_6$ 環烷基、- $O$ ( $C_1$ - $C_3$  烷基)、鹵基、-CN、或- $C\equiv CH$  基團取代；

其中各- $R^{\delta}$ -獨立地選自  $C_1$ - $C_6$ 烷基基團；

其中各  $m$  獨立地選自 1 或 2；且

其中各  $n$  獨立地選自 1 或 2。

通常， $R^1$  在一或多個環氮原子上經此一取代基取代。

【0062】 在一個實施例中， $R^1$  經一或多個(諸如一、二、或三個)獨立地選自以下之取代基取代：鹵基； $C_1$ - $C_6$ 烷基； $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基； $C_2$ - $C_6$ 烯基； $C_2$ - $C_6$ 鹵基烯基； $C_2$ - $C_6$ 炔基； $C_2$ - $C_6$ 鹵基炔基；- $R^5$ -CN；- $R^5$ - $N_3$ ；- $R^5$ -NO $_2$ ；- $R^5$ -N( $R^6$ ) $_2$ ；- $R^5$ -OR $^6$ ；





$$\begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} (\text{CH}_2)_p \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_2)_m \\ \searrow \text{X} \\ \nearrow (\text{CH}_2)_n \end{array} \end{array} ; \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} (\text{CH}_2)_p \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_2)_m \\ \searrow \text{N-R}^6 \\ \nearrow (\text{CH}_2)_n \end{array} \end{array} ;$$
 側氧基(=O)；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；或-R<sup>5</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基)，其中 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基基團視情況經一或兩個獨立地選自 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基之取代基取代；其中

R<sup>5</sup>獨立地選自鍵或 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>伸烷基；

R<sup>6</sup>獨立地選自氫、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)、-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或苄基；

Het 選自吡啶基、2-側氧基-1,2-二氫吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、或二吡啶基基團，其各自可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基；

X 選自 O、S、SO、或 SO<sub>2</sub>；

m 為 1、2、或 3；

n 為 1、2、或 3；且

p 為 0、1、或 2。

**【0064】** 在一個實施例中，R<sup>1</sup> 在一或多個(諸如一、二、或三個)環氮原子上經獨立地選自以下之取代基取代：鹵基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基；C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基；C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>鹵基烯基；C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>鹵基炔基；-R<sup>5</sup>-CN；-R<sup>5</sup>-N<sub>3</sub>；-R<sup>5</sup>-NO<sub>2</sub>；-R<sup>5</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>；-R<sup>5</sup>-COR<sup>6</sup>；-R<sup>5</sup>-COOR<sup>6</sup>；-R<sup>5</sup>-CO-R<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>；-R<sup>5</sup>-CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；-R<sup>5</sup>-CO-R<sup>5</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>；-R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>；-R<sup>5</sup>-苯基；-R<sup>5</sup>-吡啶基；-R<sup>5</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基)；

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_2)_m \\ \searrow \text{O} \\ \nearrow (\text{CH}_2)_n \end{array} \end{array} ; \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_2)_m \\ \searrow \text{N-R}^6 \\ \nearrow (\text{CH}_2)_n \end{array} \end{array} ;$$
 側氧基(=O)；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

其中

R<sup>5</sup>獨立地選自鍵或 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>伸烷基；

R<sup>6</sup>獨立地選自氫、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)、或苄基；

m 為 1、2、或 3；且

n 為 1、2、或 3。

【0065】 在一個實施例中， $R^1$  在一或多個(諸如一、二、或三個)環碳原子上經獨立地選自以下之取代基取代：側氧基(=O)； $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2-$ ； $-\text{OR}^7$  或  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ；其中  $\text{R}^7$  獨立地選自氫或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基。

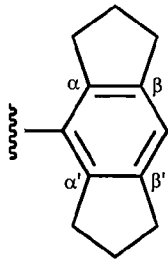
【0066】 在一個實施例中， $R^1$  在一或多個(諸如一、二、或三個)環碳原子上經獨立地選自以下之取代基取代：側氧基(=O)； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；或  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2-$ 。

【0067】 在上文實施例中任一項之一個態樣中， $R^1$  含有 4 至 25 個除氫之外的原子。更通常， $R^1$  含有 4 至 20 個除氫之外的原子。更通常， $R^1$  含有 4 至 17 個除氫之外的原子。

【0068】  $\text{R}^2$  係在  $\alpha$  位取代之環狀基團，其中  $\text{R}^2$  可視情況係進一步取代的。為避免存疑，應指出其為直接連接脲或硫脲基團(非任何取代基)之氮原子的  $\text{R}^2$  之環狀基團之環原子。

【0069】 在本發明之第一態樣之一個實施例中，中  $\text{R}^2$  係芳基或雜芳基基團，其中該芳基或該雜芳基基團係  $\alpha$  位取代的，且其中  $\text{R}^2$  可視情況係進一步取代的。通常， $\text{R}^2$  為苯基或 5 或 6 員雜芳基基團，其中該苯基或該雜芳基基團係  $\alpha$  位取代的，且其中  $\text{R}^2$  可視情況係進一步取代的。通常， $\text{R}^2$  係芳基或雜芳基基團，其中該芳基或該雜芳基基團係  $\alpha$  及  $\alpha'$  位取代的，且其中  $\text{R}^2$  可視情況係進一步取代的。通常， $\text{R}^2$  為苯基或 5 或 6 員雜芳基基團，其中該苯基或該雜芳基基團係  $\alpha$  及  $\alpha'$  位取代的，且其中  $\text{R}^2$  可視情況係進一步取代的。例如， $\text{R}^2$  可為在 2 及 6 位取代之苯基基團或在 2、4、及 6 位取代之苯基基團。

【0070】 如本文所用，命名  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\alpha'$ 、 $\beta'$  係指環狀基團(諸如- $R^2$ )之原子相對於該環狀基團與分子之其餘部分之連接點的位置。例如，當- $R^2$  為 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基部分時， $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\alpha'$ 、及  $\beta'$  位係如下：

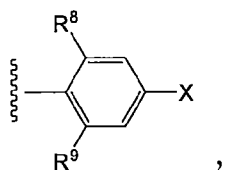


【0071】 在另一實施例中， $R^2$  為在  $\alpha$  及  $\alpha'$  位取代之環狀基團，其中  $R^2$  可視情況係進一步取代的。例如， $R^2$  可為在  $\alpha$  及  $\alpha'$  位取代之環烷基、環烯基、或非芳族雜環狀基團。

【0072】 在上文實施例之任一項中，在  $R^2$  之親體環狀基團之  $\alpha$  及/或  $\alpha'$  位之典型取代基包含碳原子。例如，在  $R^2$  之親體環狀基團之  $\alpha$  及/或  $\alpha'$  位之典型取代基可獨立地選自- $R^4$ 、- $OR^4$ 、及- $COR^4$  基團，其中各  $R^4$  獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中各  $R^4$  視情況經一或多個鹵基基團進一步取代。更通常，在  $\alpha$  及/或  $\alpha'$  位之取代基獨立地選自烷基及環烷基基團，諸如  $C_3$ - $C_6$  分支烷基及  $C_3$ - $C_6$  環烷基基團，例如異丙基、環丙基、環己基、或第三丁基基團，其中該烷基及環烷基基團視情況經一或多個氟及/或氯基團進一步取代。

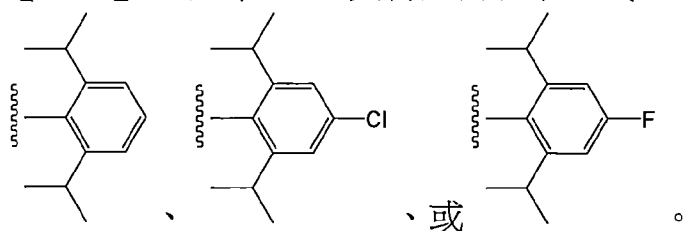
【0073】 在上文實施例中任一項之一個態樣中，在  $\alpha$  及  $\alpha'$  位之各取代基包含碳原子。

【0074】 在一個實施例中，- $R^2$  具有選自以下之式：



其中  $R^8$  及  $R^9$  獨立地選自  $C_1$ - $C_4$  烷基，且 X 為氫或鹵基。

【0075】 通常， $-R^2$  具有選自以下之式：



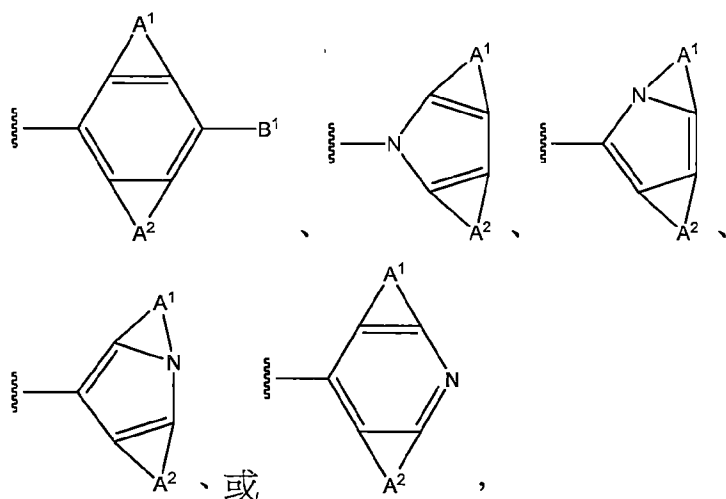
【0076】 在  $R^2$  之親體環狀基團之  $\alpha$  及/或  $\alpha'$  位之其他典型取代基可包括環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環，其分別在  $\alpha, \beta$  及/或  $\alpha', \beta'$  位上稠合至親體環狀基團。以下更詳細描述此類稠合環狀基團。

【0077】 在一個實施例中， $R^2$  為稠合芳基或稠合雜芳基基團，其中該芳基或雜芳基基團稠合至一或多個環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環，其中  $R^2$  可視情況為進一步取代的。

【0078】 在另一實施例中， $R^2$  為稠合芳基或稠合雜芳基基團，其中該芳基或雜芳基基團稠合至二或更多個經獨立地選擇之環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環，其中  $R^2$  可視情況為進一步取代的。通常，該二或更多個環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環各自鄰位稠合至芳基或雜芳基基團，即各稠合之環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環與芳基或雜芳基基團共同具有僅兩個原子及一個鍵。通常， $R^2$  為三環狀。

【0079】 在另一實施例中， $R^2$  係稠合芳基或稠合雜芳基基團，其中第一環烷基環、環烯基環、非芳族雜環狀環、芳基環、或雜芳基環在  $\alpha, \beta$  位上稠合至該芳基或雜芳基基團且第二環烷基環、環烯基環、非芳族雜環狀環、芳基環、或雜芳基環在  $\alpha', \beta'$  位稠合至該芳基或雜芳基基團，其中  $R^2$  可視情況係進一步取代的。

【0080】 在一個實施例中， $-R^2$  具有選自以下之式：

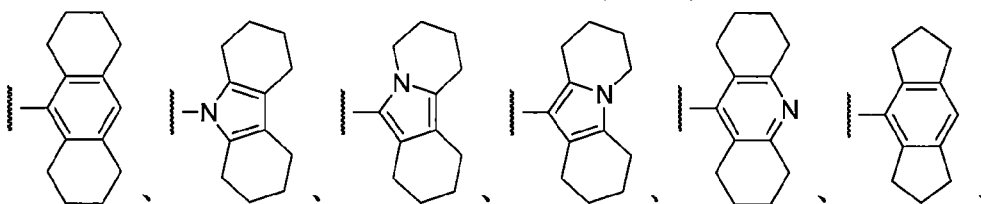


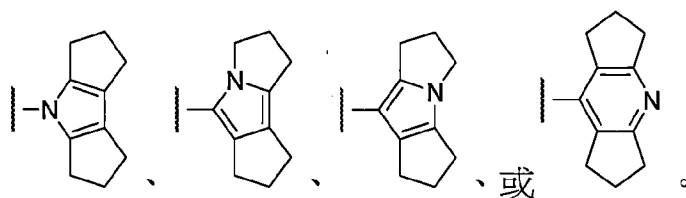
其中  $A^1$  及  $A^2$  各自獨立地選自視情況取代之伸烷基或伸烯基基團，其中該伸烷基或伸烯基基團之骨幹中之一或多個碳原子可視情況由一或多個雜原子 N、O、或 S 置換，且其中  $B^1$  為氫或任何視情況選用之取代基。連接  $A^1$  或  $A^2$  之  $B^1$  及任何視情況選用之取代基可連同其所連接的原子一起形成進一步稠合之環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環，其可自身為視情況取代的。類似地，連接  $A^1$  之任何視情況選用之取代基及連接  $A^2$  之任何視情況選用之取代基亦可連同其所連接的原子一起形成進一步稠合之環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環，其可自身為視情況取代的。

【0081】 通常， $B^1$  為氫或鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}^2$ 、或  $-\text{OB}^2$  基團，其中  $B^2$  為可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基基團。

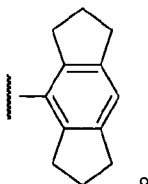
【0082】 通常，任何含有  $A^1$  或  $A^2$  之環為 5 或 6 員環。通常， $A^1$  及  $A^2$  為未取代的或經一或多個鹵基、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}^3$ 、或  $-\text{OB}^3$  基團取代，其中  $B^3$  為可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基基團。

【0083】 在另一實施例中， $-\text{R}^2$  具有選自以下之式：





【0084】 通常， $-R^2$  具有下式：



【0085】 在  $R^2$  之親體環狀基團之  $\alpha$  位之其他典型取代基可包括單價雜環狀基團及單價芳族基團，其中該雜環狀或芳族基團之環原子經由單鍵直接連接該親體環狀基團之  $\alpha$  環原子，其中該雜環狀或芳族基團可視情況為取代的，且其中該親體環狀基團可視情況為進一步取代的。以下更詳細描述此類  $R^2$  基團。

【0086】 在一個實施例中， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團為 5 或 6 員環狀基團，其中該環狀基團可視情況為進一步取代的。在一個實施例中， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團為芳基或雜芳基基團，其全部可視情況為進一步取代的。在一個實施例中， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團為苯基或 5 或 6 員雜芳基基團，其全部可視情況為進一步取代的。在一個實施例中， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團為苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、或噁二唑基基團，其全部可視情況為進一步取代的。在一個實施例中， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團為苯基基團，其可視情況為進一步取代的。

【0087】 在一個實施例中， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團為在  $\alpha$  及  $\alpha'$  位取代的，且可視情況為進一步取代的。例如， $R^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團可為在 2 及 6 位取代之苯基基團或在 2、4、及 6 位取代之苯基基團。

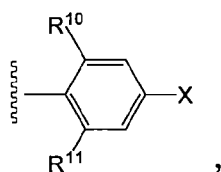
【0088】 在一個實施例中， $R^2$  為在  $\alpha$  位經單價雜環狀基團或單價芳族基團取代之親體環狀基團，其中該雜環狀或芳族基團可視情況為取代的，且其中該親

體環狀基團可視情況為進一步取代的。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀或芳族基團為苯基或 5 或 6 員雜環狀基團，其全部可視情況為取代的。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀或芳族基團為苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、氮環丁烯基、吡嗪基、氧呋喃基、噻呋喃基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫苯硫基、吡唑啉基、咪唑啉基、1,3-二噁啉基、1,2-氧硫雜環戊基、1,3-氧硫雜環戊基、哌啶基、四氫哌喃基、噻烷基、哌嗪基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、或硫嗎啉基基團，其全部可視情況為取代的。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀或芳族基團為苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、哌啶基、或四氫哌喃基基團，其全部可視情況為取代的。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀或芳族基團為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噻唑基、或四氫哌喃基基團，其全部可視情況為取代的。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀或芳族基團為苯基、吡啶基、嘧啶基、或吡唑基基團，其全部可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-B<sup>4</sup>、-OB<sup>4</sup>、-NHB<sup>4</sup>、或-N(B<sup>4</sup>)<sub>2</sub>，其中 B<sup>4</sup> 獨立地選自全部可視情況為鹵基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基基團。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀或芳族基團為未取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、或吡唑基基團。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀基團為吡啶-2-基、吡啶-3-基、或吡啶-4-基基團，其全部可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-B<sup>4</sup>、-OB<sup>4</sup>、-NHB<sup>4</sup>、或-N(B<sup>4</sup>)<sub>2</sub>，其中 B<sup>4</sup> 獨立地選自全部可視情況為鹵基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基基團。在一個實施例中，在  $\alpha$  位之單價雜環狀基團為未取代之吡啶-3-基基團或視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代之吡啶-4-基基團：鹵基、

-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-B<sup>4</sup>、-OB<sup>4</sup>、-NHB<sup>4</sup>、或-N(B<sup>4</sup>)<sub>2</sub>，其中 B<sup>4</sup> 獨立地選自全部可視情況為鹵基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基基團。替代地，這些在 α 位之單價雜環狀基團之任一者可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 鹵烷基、-OB<sup>8</sup>、或-N(B<sup>8</sup>)<sub>2</sub>，其中 B<sup>8</sup> 獨立地選自可視情況為鹵基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

【0089】 在一個實施例中，R<sup>2</sup> 為在 α 位經單價雜環狀基團或單價芳族基團取代之親體環狀基團，其中該雜環狀或芳族基團可視情況為取代的，且其中該親體環狀基團可視情況為進一步取代的。在一個實施例中，此類進一步取代基在 R<sup>2</sup> 之 α 取代親體環狀基團之 α' 位中。此類進一步取代基可獨立地選自：鹵基、-R<sup>δ</sup>、-OR<sup>δ</sup>、或-COR<sup>δ</sup> 基團，其中各 R<sup>δ</sup> 獨立地選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 環狀基團，且其中各 R<sup>δ</sup> 視情況經一或多個鹵基基團進一步取代。通常，R<sup>2</sup> 之 α 取代親體環狀基團上之此類進一步取代基獨立地選自鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基(具體而言 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 分支烷基)或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基基團，例如氟、氯、異丙基、環丙基、環己基、或第三丁基基團，其中該烷基及環烷基基團視情況經一或多個氟及/或氯基團進一步取代。

【0090】 在一個實施例中，-R<sup>2</sup> 具有選自以下之式：

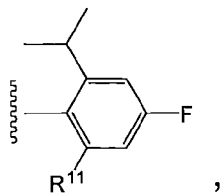


其中 R<sup>10</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，R<sup>11</sup> 為 5 或 6 員視情況取代之雜環狀或芳族基團，且 X 為氫或鹵基。在一個實施例中，雜環狀或芳族基團上之視情況選用之取代基選自鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-B<sup>5</sup>、-OB<sup>5</sup>、-NHB<sup>5</sup>、或-N(B<sup>5</sup>)<sub>2</sub>，其中 B<sup>5</sup> 獨立地選自全部可視情況為鹵基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基基團。



替代地，雜環狀或芳族基團上之視情況選用之取代基選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$  炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷基、 $-\text{OB}^8$ 、或 $-\text{N}(\text{B}^8)_2$ ，其中  $\text{B}^8$  獨立地選自可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基。

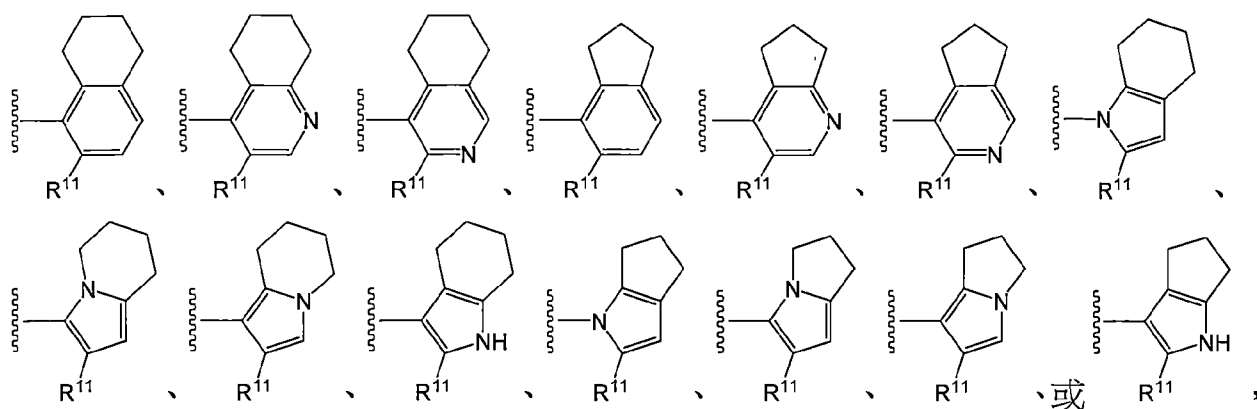
【0091】 通常， $-\text{R}^2$  具有選自以下之式：



其中  $\text{R}^{11}$  為 5 或 6 員視情況取代之雜環狀或芳族基團。在一個實施例中，雜環狀或芳族基團上之視情況選用之取代基選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}^6$ 、 $-\text{OB}^6$ 、 $-\text{NHB}^6$ 、或 $-\text{N}(\text{B}^6)_2$ ，其中  $\text{B}^6$  獨立地選自全部可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$  烯基、或  $\text{C}_2\text{-C}_4$  炔基基團。替代地，雜環狀或芳族基團上之視情況選用之取代基選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$  炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷基、 $-\text{OB}^8$ 、或 $-\text{N}(\text{B}^8)_2$ ，其中  $\text{B}^8$  獨立地選自可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基。

【0092】 在一個實施例中， $\text{R}^2$  為在  $\alpha$  位經單價雜環狀基團或單價芳族基團取代之親體環狀基團，其中該雜環狀或芳族基團可視情況為取代的，且其中該親體環狀基團可視情況為進一步取代的。 $\text{R}^2$  之  $\alpha$  取代之親體環狀基團上之進一步取代基亦包括環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環，其可稠合至  $\text{R}^2$  之  $\alpha$  取代之親體環狀基團。通常，環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環鄰位稠合至  $\text{R}^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團，即各稠合之環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環與  $\text{R}^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團共同具有僅兩個原子及一個鍵。通常，環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環在  $\alpha', \beta'$  位上鄰位稠合至  $\text{R}^2$  之  $\alpha$  取代親體環狀基團。

【0093】 在一個實施例中， $-\text{R}^2$  具有選自以下之式：



其中  $R^{11}$  為 5 或 6 員視情況取代之雜環狀或芳族基團。在一個實施例中，雜環狀或芳族基團上之視情況選用之取代基選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}^7$ 、 $-\text{OB}^7$ 、 $-\text{NHB}^7$ 、或  $-\text{N}(\text{B}^7)_2$ ，其中  $\text{B}^7$  獨立地選自全部可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  烯基、或  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  炔基基團。替代地，雜環狀或芳族基團上之視情況選用之取代基選自鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  炔基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基、 $-\text{OB}^8$ 、或  $-\text{N}(\text{B}^8)_2$ ，其中  $\text{B}^8$  獨立地選自可視情況為鹵基取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基。

【0094】 在一個實施例中， $\text{R}^2$  為苯基或 5 或 6 員雜芳基基團(諸如苯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、或吡嗪基)；其中

(i) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha$  位經選自以下之取代基取代： $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、及  $-\text{COR}^4$ ，其中  $\text{R}^4$  選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、或  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  環狀基團，且其中  $\text{R}^4$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha'$  位經選自以下之取代基進一步取代： $-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、及  $-\text{COR}^{14}$ ，其中  $\text{R}^{14}$  選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、或  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  環狀基團，且其中  $\text{R}^{14}$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一、二、或三個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或  $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各  $\text{R}^{15}$  獨立地選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基基團)；或

(ii) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，該環在  $\alpha, \beta$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha'$  位經選自以下之取代基進一步取代： $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、及 $-COR^4$ ，其中  $R^4$  選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中  $R^4$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各 $-\text{R}^{15}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  鹵烷基基團)；或

(iii) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經第一環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，該環在  $\alpha, \beta$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經第二環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，該環在  $\alpha', \beta'$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各 $-\text{R}^{15}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  鹵烷基基團)；或

(iv) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha$  位經單價雜環狀基團或選自以下之單價芳族基團取代：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、或四氫吡喃基，其中單價雜環狀或芳族基團可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  鹵烷基、 $-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{R}^{12}$ - $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{R}^{12}$ - $\text{CN}$ 、或 $-\text{R}^{12}$ - $\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ，且其中單價雜環狀或芳族基團之還源自直接連接親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基

團之  $\alpha$  環原子；其中  $R^{12}$  獨立地選自鍵或  $C_1$ - $C_3$  伸烷基基團；且  $R^{13}$  獨立地選自氫或  $C_1$ - $C_3$  烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha'$  位經選自以下之取代基進一步取代： $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、及  $-COR^4$ ，其中  $R^4$  選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中  $R^4$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一、二、或三個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或  $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各  $\text{R}^{15}$  獨立地選自  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  鹵烷基基團)；或

(v) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha$  位經單價雜環狀基團或選自以下之單價芳族基團取代：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、或四氫吡喃基，其中單價雜環狀或芳族基團可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  鹵烷基、 $-\text{R}^{12}-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{R}^{12}-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{R}^{12}-\text{CN}$ 、或  $-\text{R}^{12}-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ，且其中單價雜環狀或芳族基團之還源自直接連接親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團之  $\alpha$  環原子；其中  $R^{12}$  獨立地選自鍵或  $C_1$ - $C_3$  伸烷基基團；且  $R^{13}$  獨立地選自氫或  $C_1$ - $C_3$  烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環進一步取代，該環在  $\alpha'$ 、 $\beta'$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或  $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各  $\text{R}^{15}$  獨立地選自  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  鹵烷基基團)。

**【0095】** 在就在以上之實施例中，當基團或部分視情況經一或多個鹵基基團取代時，其可例如經一、二、三、四、五、或六個鹵基基團取代。

【0096】 在上文實施例中任一項之一個態樣中， $R^2$  含有 15 至 50 個原子。更通常， $R^2$  含有 20 至 40 個原子。最通常， $R^2$  含有 25 至 35 個原子。

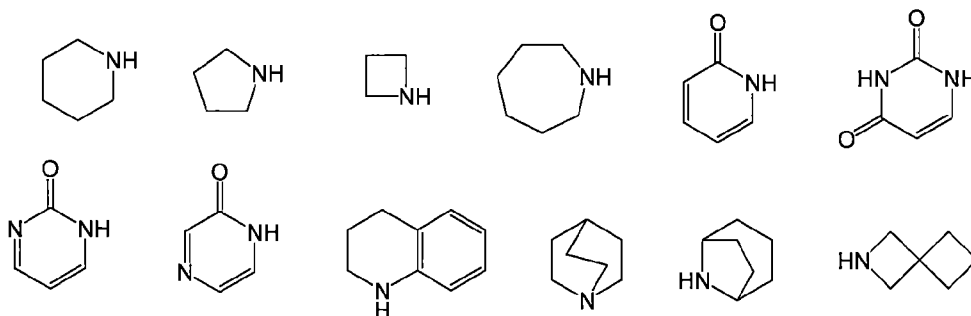
【0097】 在上文實施例中任一項之另一態樣中， $R^2$  含有 10 至 50 個除氫之外的原子。更通常， $R^2$  含有 10 至 40 個除氫之外的原子。更通常， $R^2$  含有 10 至 35 個除氫之外的原子。最通常， $R^2$  含有 12 至 30 個除氫之外的原子。

【0098】 Q 選自 O 或 S。在本發明之第一態樣之一個實施例中，Q 為 O。

【0099】 在一個特定實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中：

Q 為 O；

$R^1$  為選自以下之非芳族雜環狀基團：



其中  $R^1$  藉由非芳族環碳原子連接至磺醯基脲基團之硫原子，且其中  $R^1$  可視情況係取代的；且

$R^2$  為苯基或 5 或 6 員雜芳基基團；其中

(i) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha$  位經選自以下之取代基取代： $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、及  $-COR^4$ ，其中  $R^4$  選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中  $R^4$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha'$  位經選自以下之取代基進一步取代： $-R^{14}$ 、 $-OR^{14}$ 、及  $-COR^{14}$ ，其中  $R^{14}$  選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中  $R^{14}$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一、二、或三個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各 $-\text{R}^{15}$ 獨立地選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基基團)；或

(ii) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，該環在  $\alpha, \beta$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha'$  位經選自以下之取代基進一步取代： $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、及 $-\text{COR}^4$ ，其中  $\text{R}^4$  選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、或  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  環狀基團，且其中  $\text{R}^4$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各 $-\text{R}^{15}$ 獨立地選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基基團)；或

(iii) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經第一環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，該環在  $\alpha, \beta$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經第二環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、或雜芳基環取代，該環在  $\alpha', \beta'$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{15}$ 、或 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ ，其中各 $-\text{R}^{15}$ 獨立地選自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  鹵烷基基團)；或

(iv) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha$  位經單價雜環狀基團或選自以下之單價芳族基團取代：苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、咪唑基、三唑基、或四氫吡喃基，其中單價雜環狀或芳族基團可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：

鹵基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $-R^{12}-OR^{13}$ 、 $-R^{12}-N(R^{13})_2$ 、 $-R^{12}-CN$ 、或  $-R^{12}-C\equiv CR^{13}$ ，  
且其中單價雜環狀或芳族基團之還原自直接連接親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團之  $\alpha$  環原子；其中  $R^{12}$  獨立地選自鍵或  $C_1-C_3$  伸烷基基團；且  $R^{13}$  獨立地選自  
氫或  $C_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  鹵烷基基團；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha'$  位經選自以下之取代基進一步取代： $-R^4$ 、  
 $-OR^4$ 、及  $-COR^4$ ，其中  $R^4$  選自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、或  $C_2-C_6$  環  
狀基團，且其中  $R^4$  視情況經一或多個鹵基基團取代；且

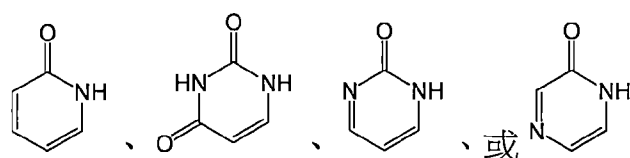
視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一、二、或三個獨  
立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{15}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{15}$ 、  
或  $-CON(R^{15})_2$ ，其中各  $-R^{15}$  獨立地選自  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  鹵烷基基團)；或

(v) 苯基或 5 或 6 員雜芳基基團在  $\alpha$  位經單價雜環狀基團或選自以下之單價芳族  
基團取代：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、或四氫吡喃基，  
其中單價雜環狀或芳族基團可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：  
鹵基、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  鹵烷基、 $-R^{12}-OR^{13}$ 、 $-R^{12}-N(R^{13})_2$ 、 $-R^{12}-CN$ 、或  $-R^{12}-C\equiv CR^{13}$ ，  
且其中單價雜環狀或芳族基團之還原自直接連接親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團之  $\alpha$  環原子；其中  $R^{12}$  獨立地選自鍵或  $C_1-C_3$  伸烷基基團；且  $R^{13}$  獨立地選自  
氫或  $C_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  鹵烷基基團；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團經環烷基、環烯基、非芳族雜環狀、芳基、  
或雜芳基環進一步取代，該環在  $\alpha'$ 、 $\beta'$  位上稠合至親體苯基或 5 或 6 員雜芳基基團  
且其視情況經一或多個鹵基基團取代；且

視情況，苯基或 5 或 6 員雜芳基基團為進一步取代的(通常經一或兩個獨立地選  
自以下之取代基取代：鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{15}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{15}$ 、或  
 $-CON(R^{15})_2$ ，其中各  $-R^{15}$  獨立地選自  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  鹵烷基基團)；

其限制條件為，當  $R^1$  之非芳族雜環狀基團選自：

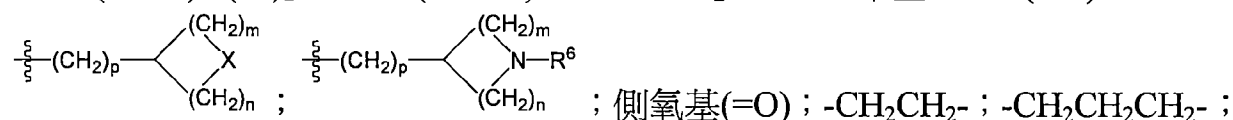


時，至少一個相鄰於羰基基團之環氮原子為取代的。

【0100】 在就在以上之此特定實施例中，當基團或部分視情況經一或多個鹵基基團取代時，其可例如經一、二、三、四、五、或六個鹵基基團取代。

【0101】 在就在以上之此特定實施例中， $R^2$ 之親體苯基或5或6員雜芳基基團可選自苯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、或吡嗪基。

【0102】 在就在以上之此特定實施例中， $R^1$ 可視情況經一或多個(諸如一、二、或三個)獨立地選自以下之取代基取代：鹵基； $C_1$ - $C_6$ 烷基； $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基； $C_2$ - $C_6$ 烯基； $C_2$ - $C_6$ 鹵基烯基； $C_2$ - $C_6$ 炔基； $C_2$ - $C_6$ 鹵基炔基； $-R^5-CN$ ； $-R^5-N_3$ ； $-R^5-NO_2$ ； $-R^5-N(R^6)_2$ ； $-R^5-OR^6$ ； $-R^5-SR^6$ ； $-R^5-Si(R^6)_3$ ； $-R^5-O-Si(R^6)_3$ ； $-R^5-COR^6$ ； $-R^5-COOR^6$ ； $-R^5-CO-R^5-OR^6$ ； $-R^5-CON(R^6)_2$ ； $-R^5-CO-R^5-N(R^6)_2$ ； $-R^5-C(=NR^6)R^6$ ； $-R^5-C(=NR^6)N(R^6)_2$ ； $-R^5-C(=NOH)R^6$ ； $-R^5-SO_2R^6$ ； $-R^5$ -苯基； $-R^5$ -(Het)；



$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ； $-CH=CH-CH=CH_2-$ ；或 $-R^5-(C_3-C_6$ 環烷基)，其中  $C_3$ - $C_6$  環烷基基團視情況經一或兩個獨立地選自  $C_1$ - $C_3$  烷基之取代基取代；其中

$R^5$ 獨立地選自鍵或  $C_1$ - $C_5$  伸烷基；

$R^6$ 獨立地選自氫、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  鹵烷基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基、 $-CO-(C_1-C_3$  烷基)、 $-COO-(C_1-C_4$  烷基)、或苄基；

Het 選自吡啶基、2-側氧基-1,2-二氫吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、或二吡啶基基團，其各自可視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_2$ - $C_4$  烯基、或  $C_2$ - $C_4$  炔基；

X 選自 O、S、SO、或  $SO_2$ ；

m 為 1、2、或 3；



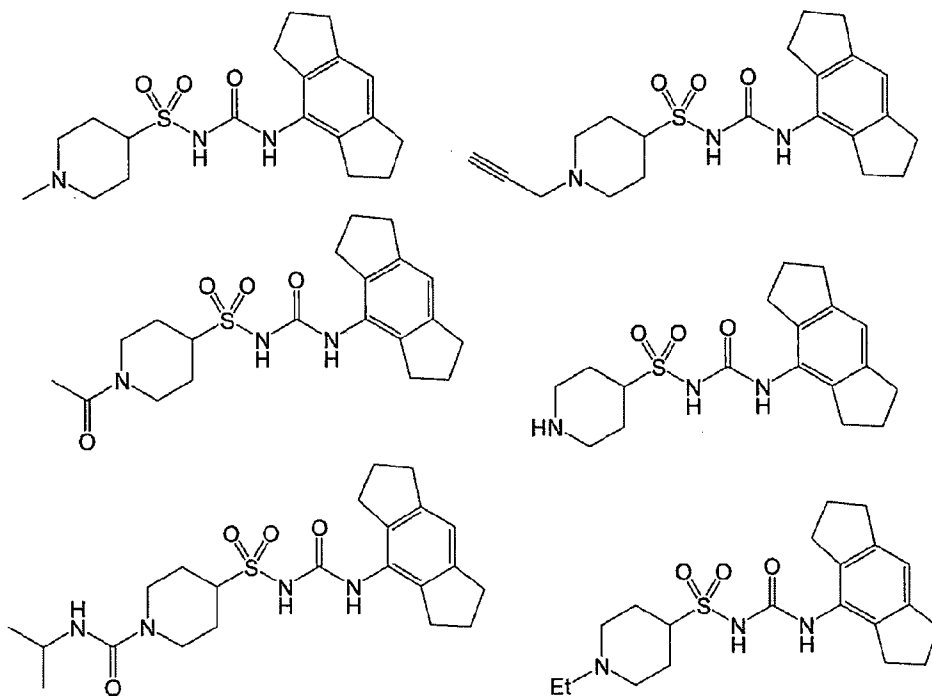
n 為 1、2、或 3；且

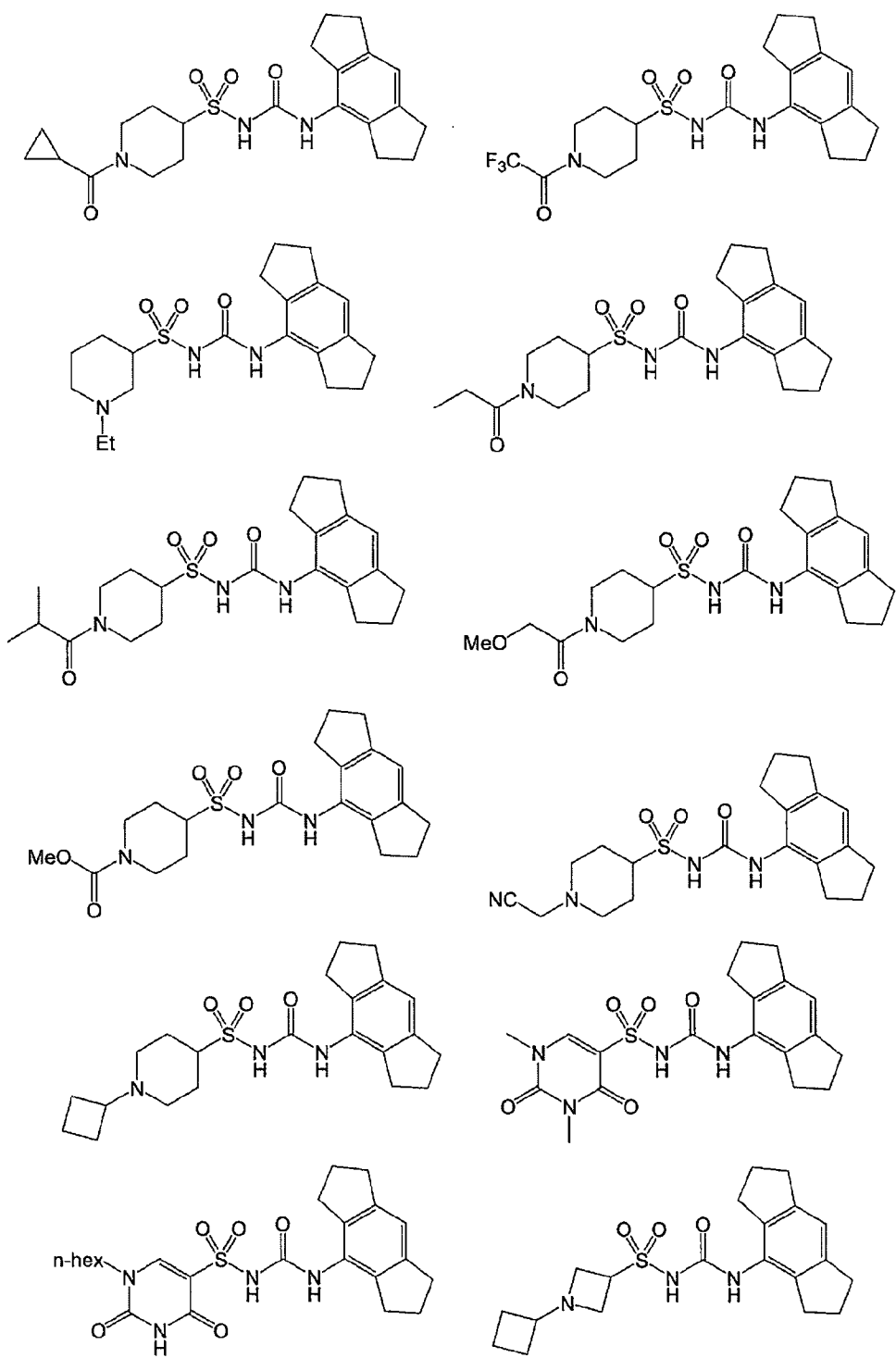
p 為 0、1、或 2。

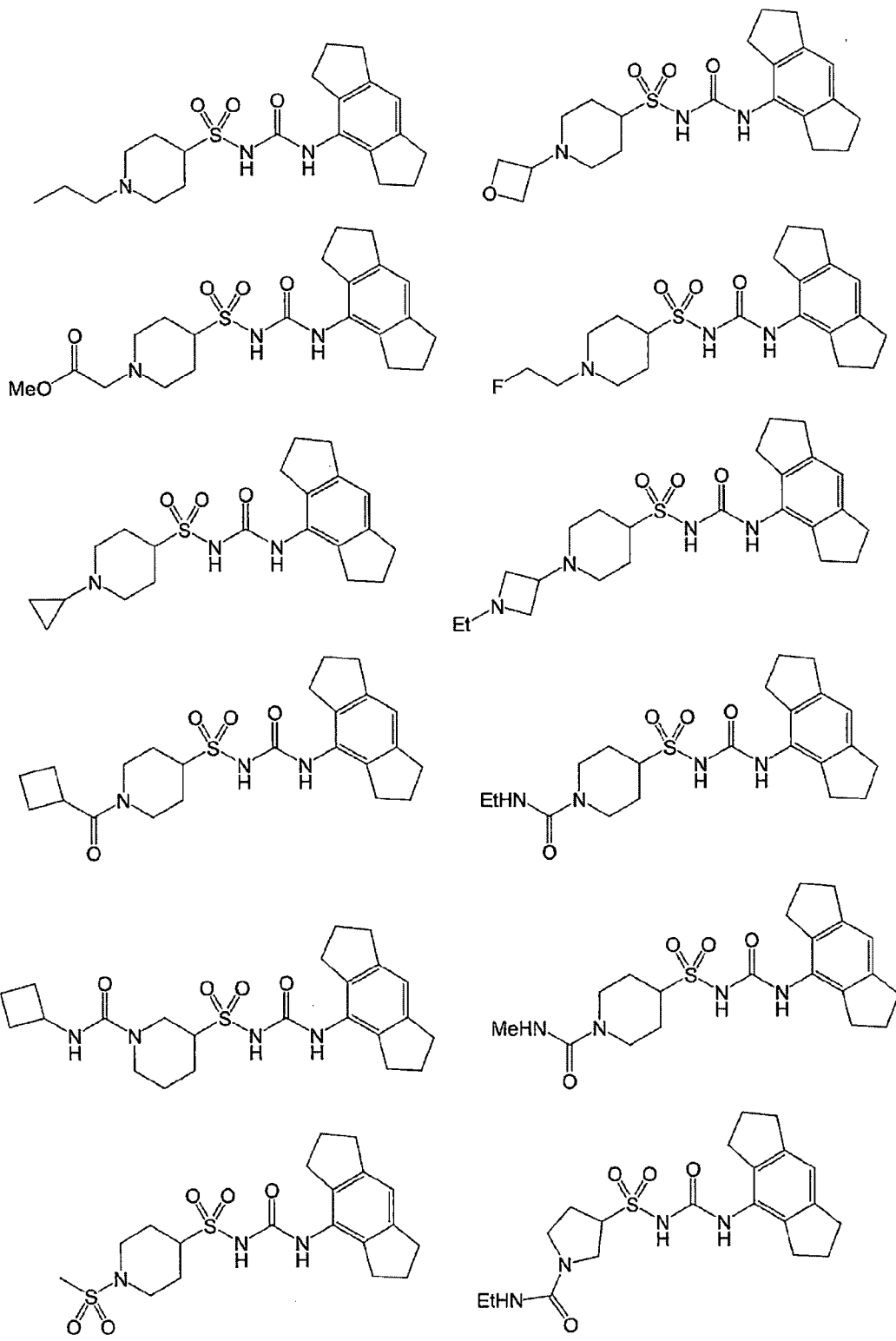
通常，R<sup>1</sup> 在一或多個(諸如一、二、或三個)環氮原子上經此一取代基取代。

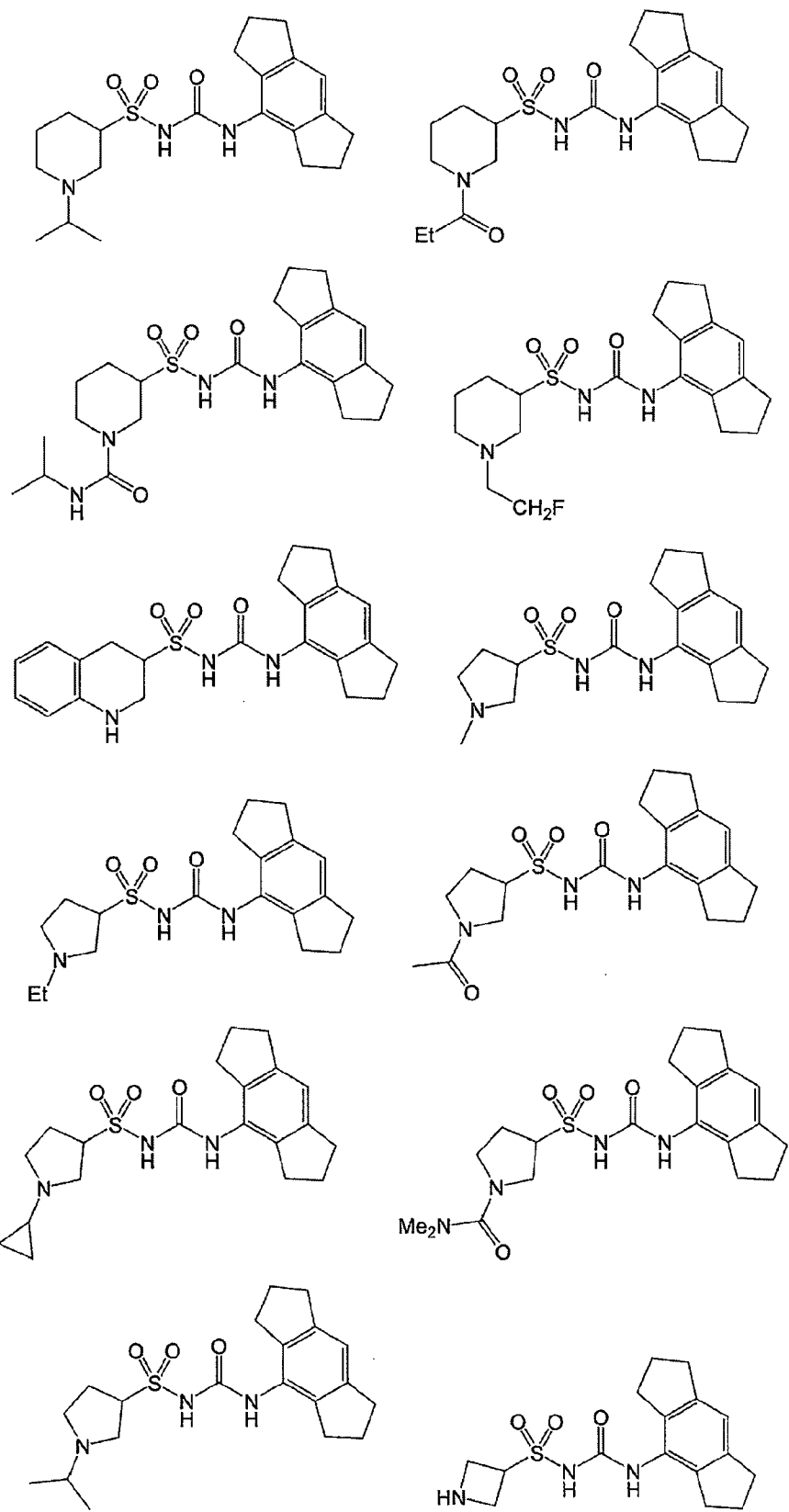
【0103】 在上文實施例中任一項之一個態樣中，式(I)化合物之分子量為 250 至 2000 Da。通常，式(I)化合物之分子量為 280 至 900 Da。更通常，式(I)化合物之分子量為 310 至 550 Da。

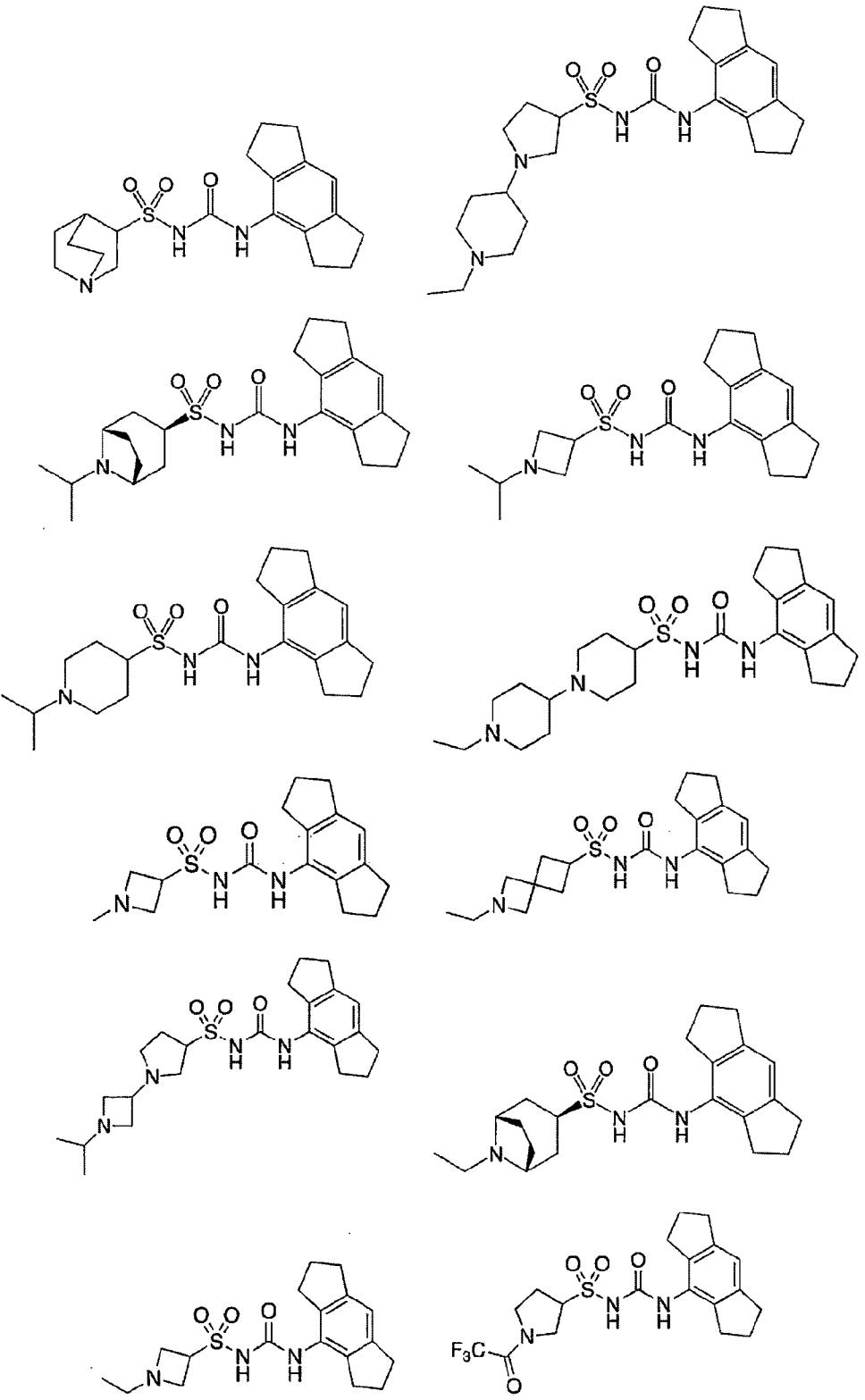
【0104】 本發明之第二態樣提供一種化合物，其選自由以下組成之群：

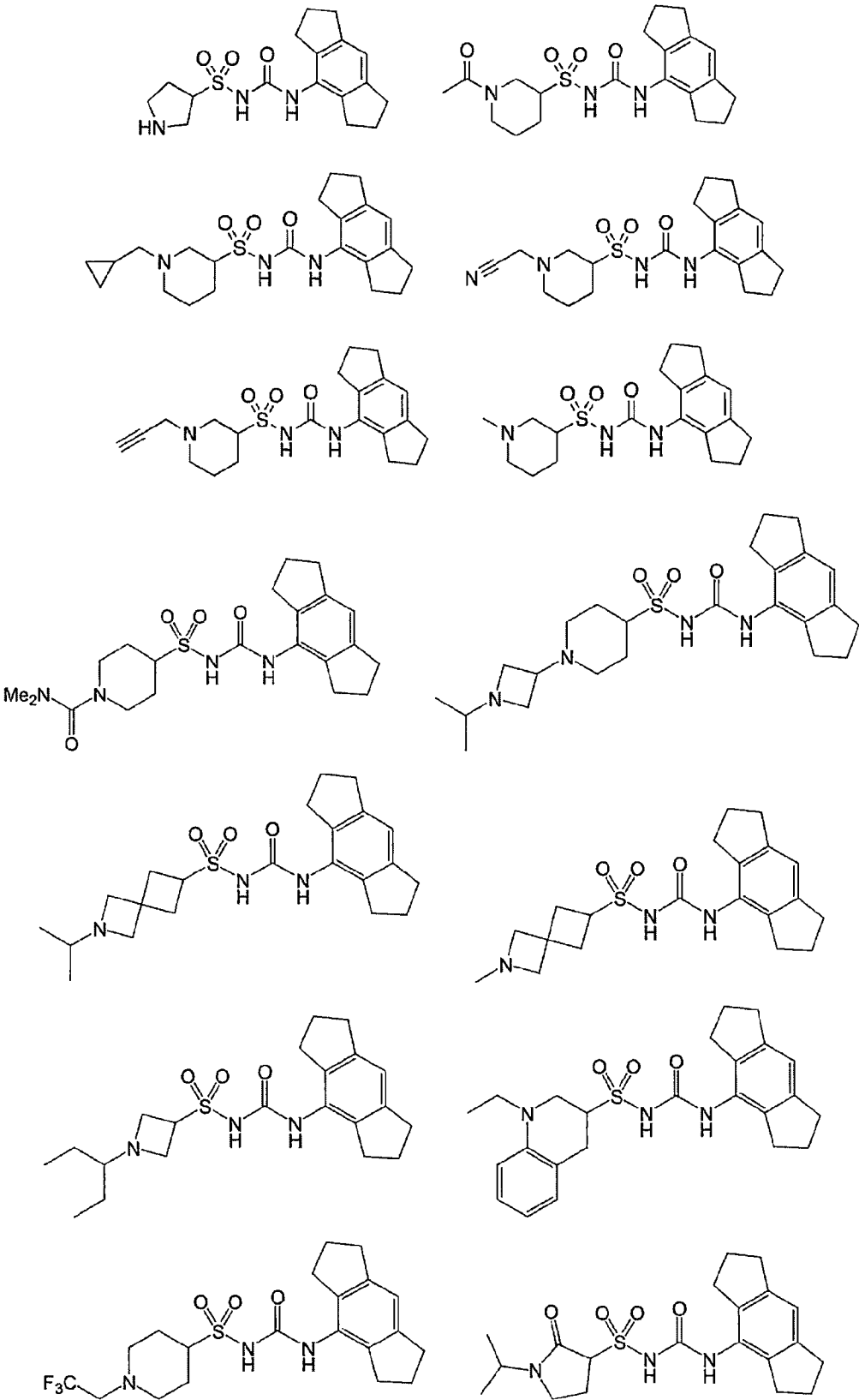


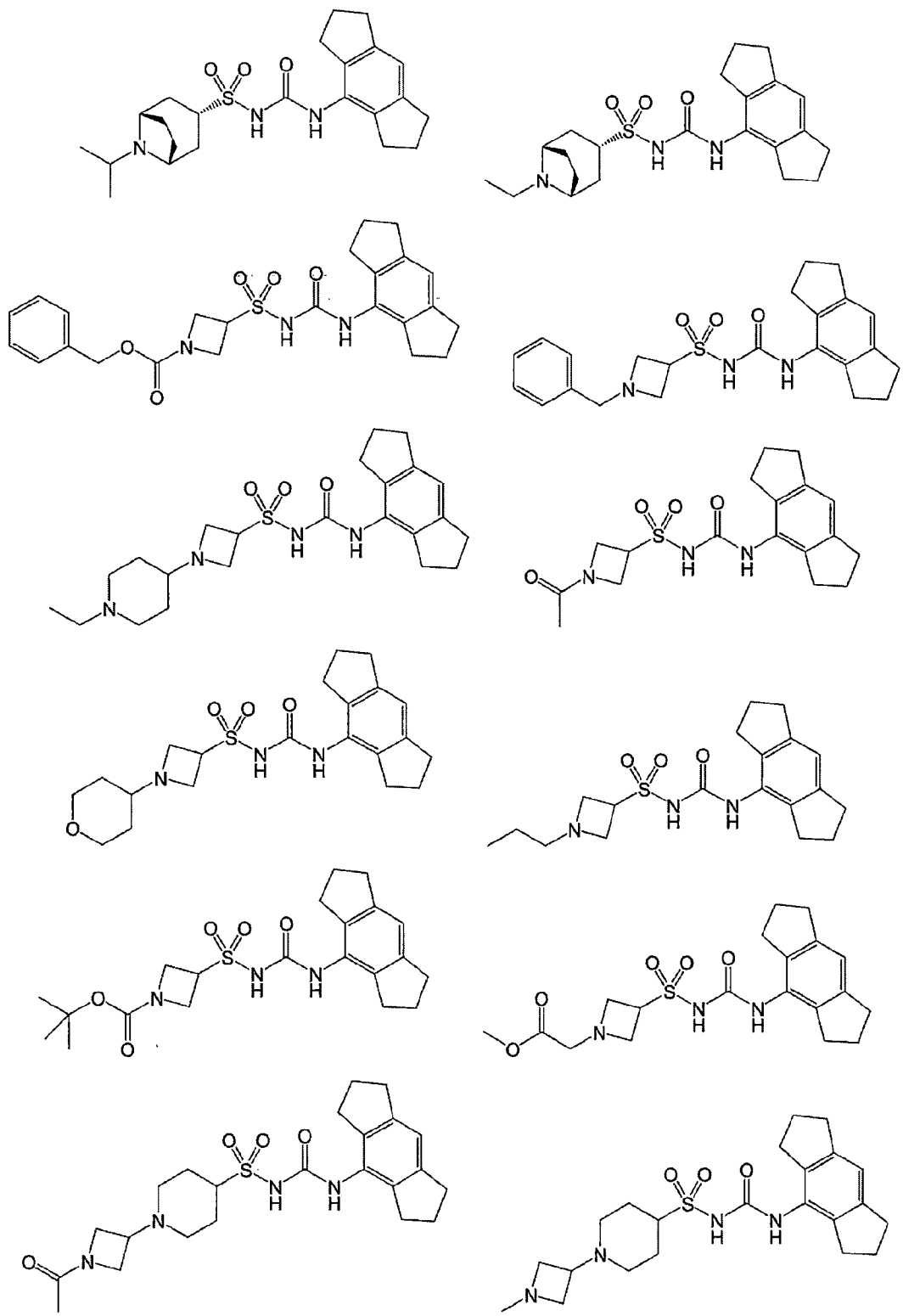


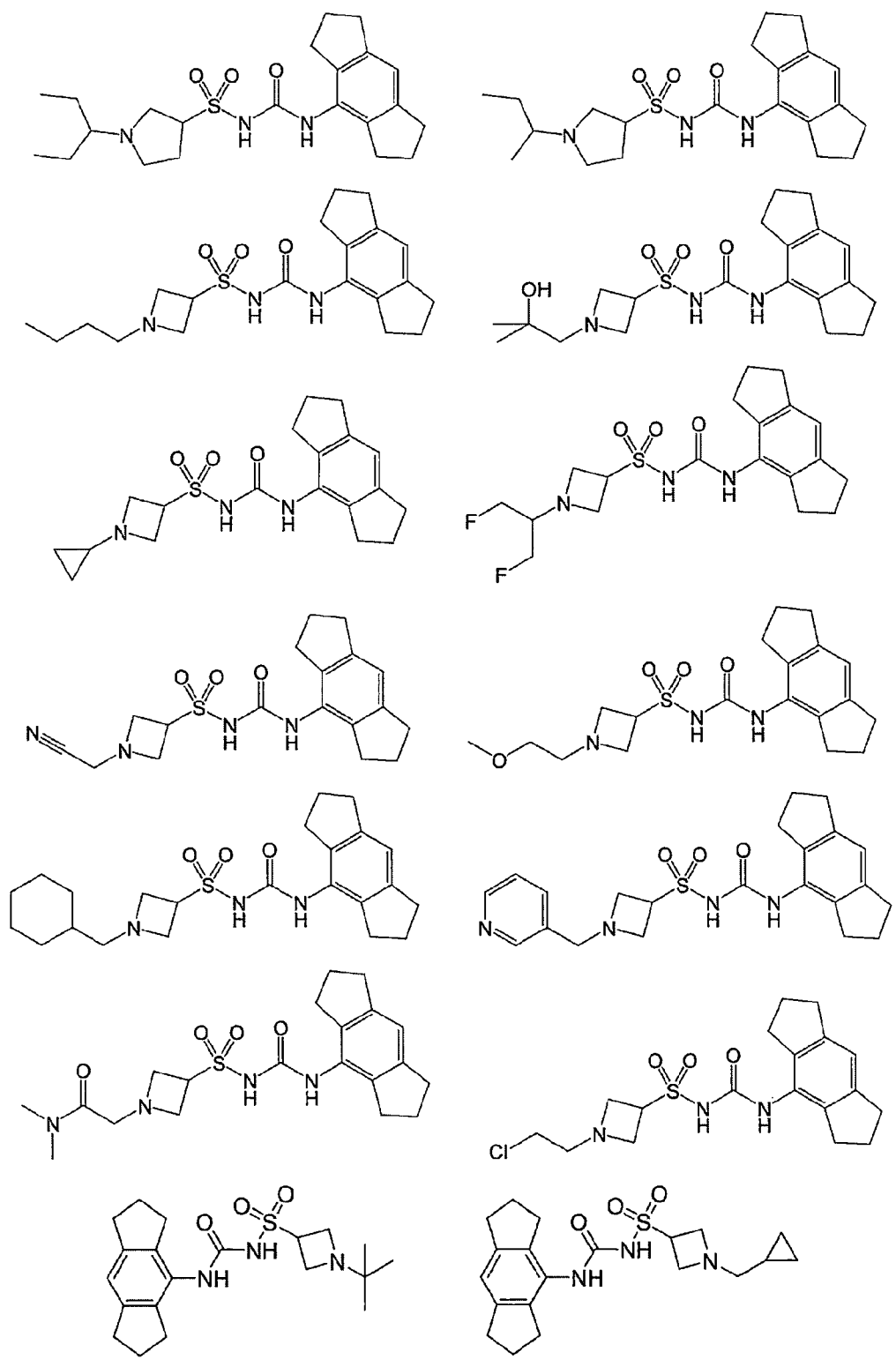




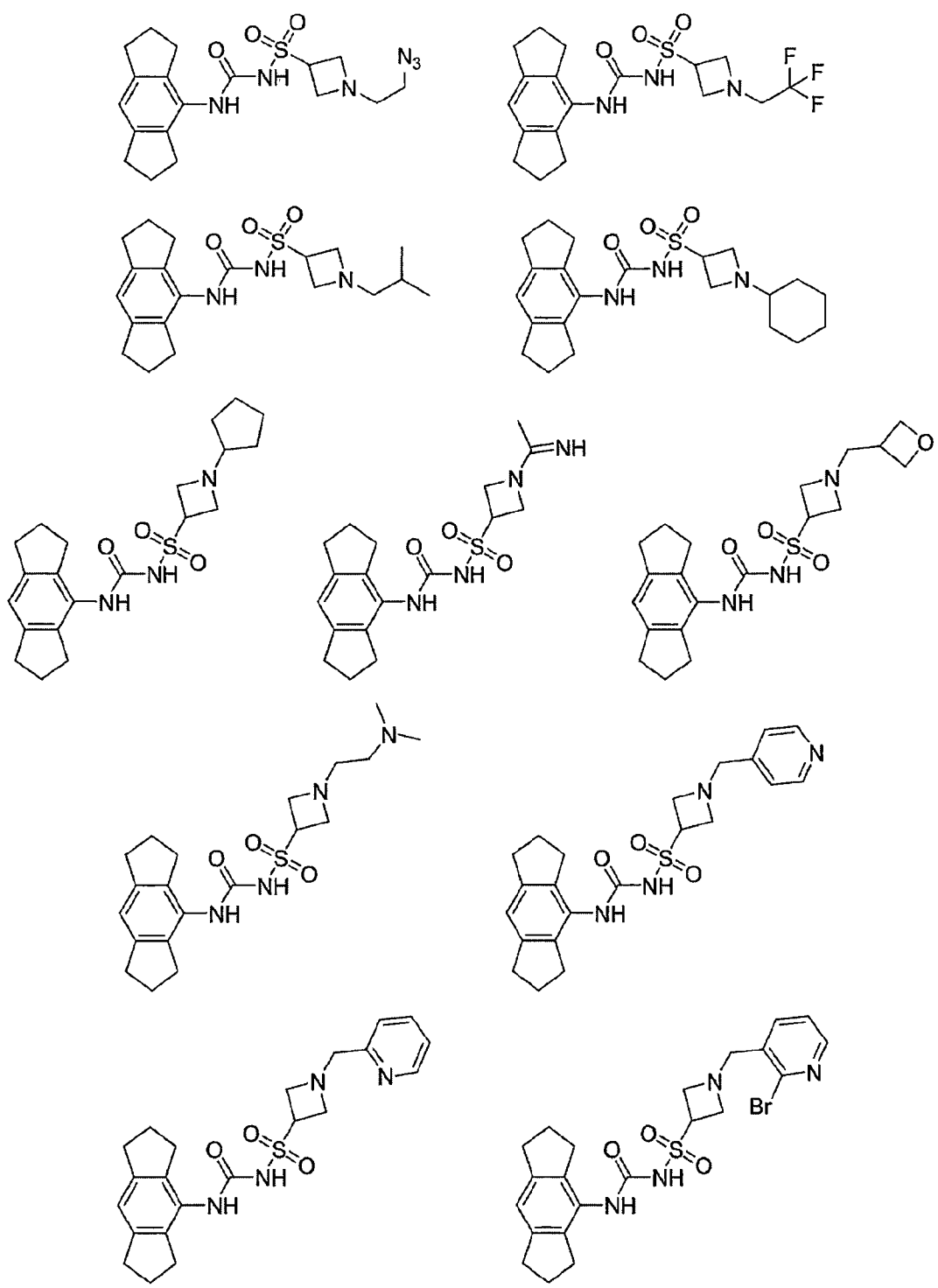


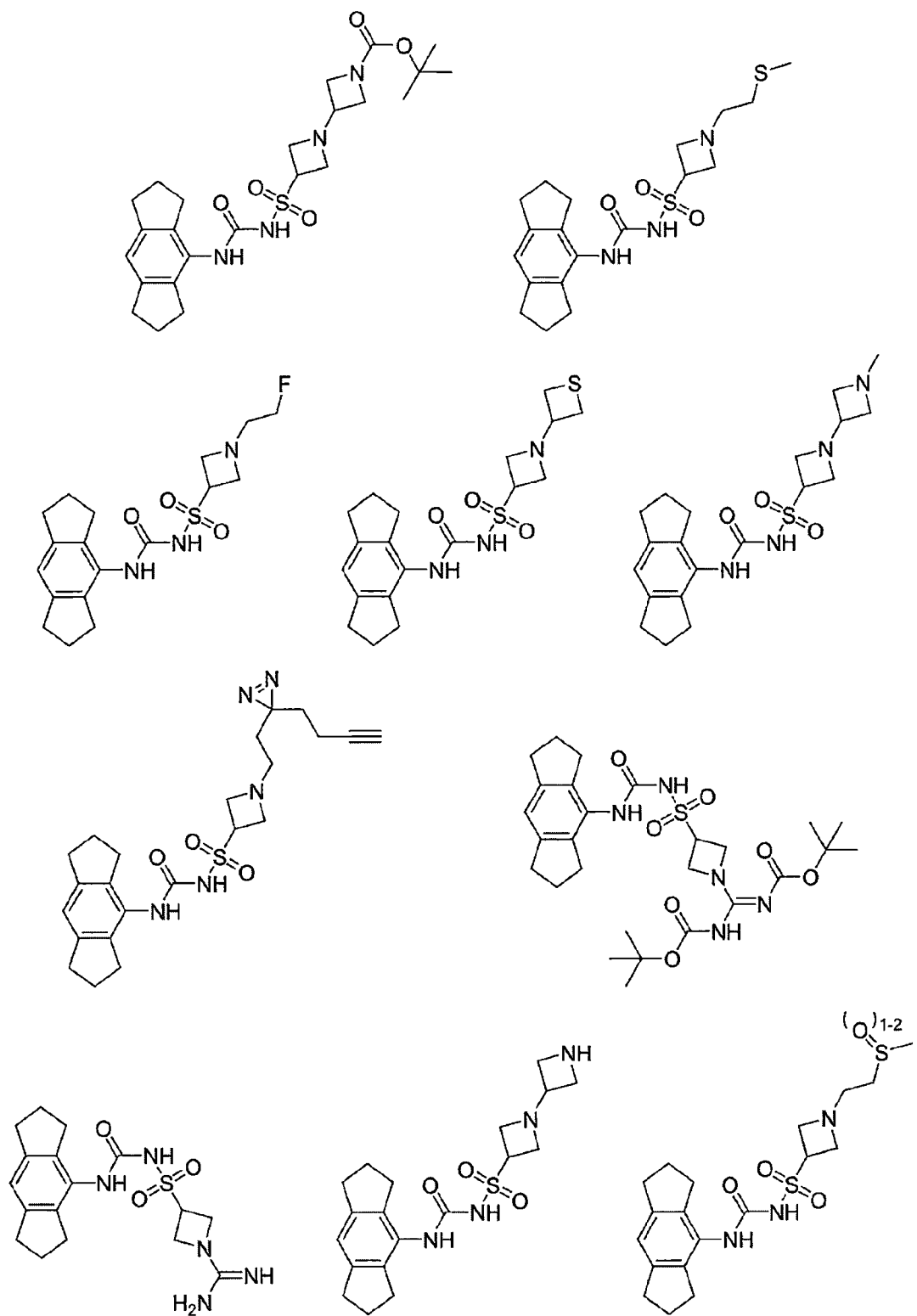


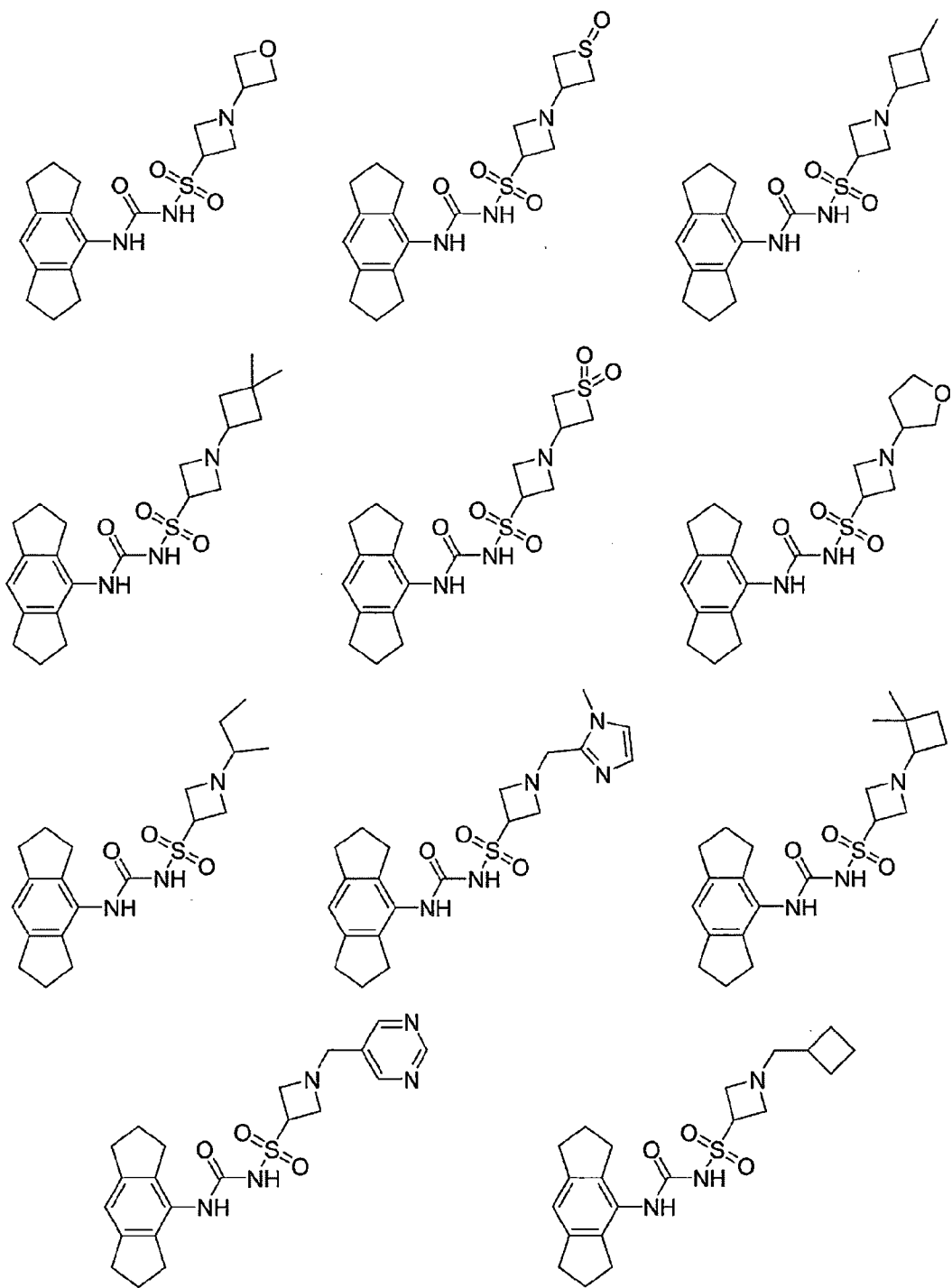


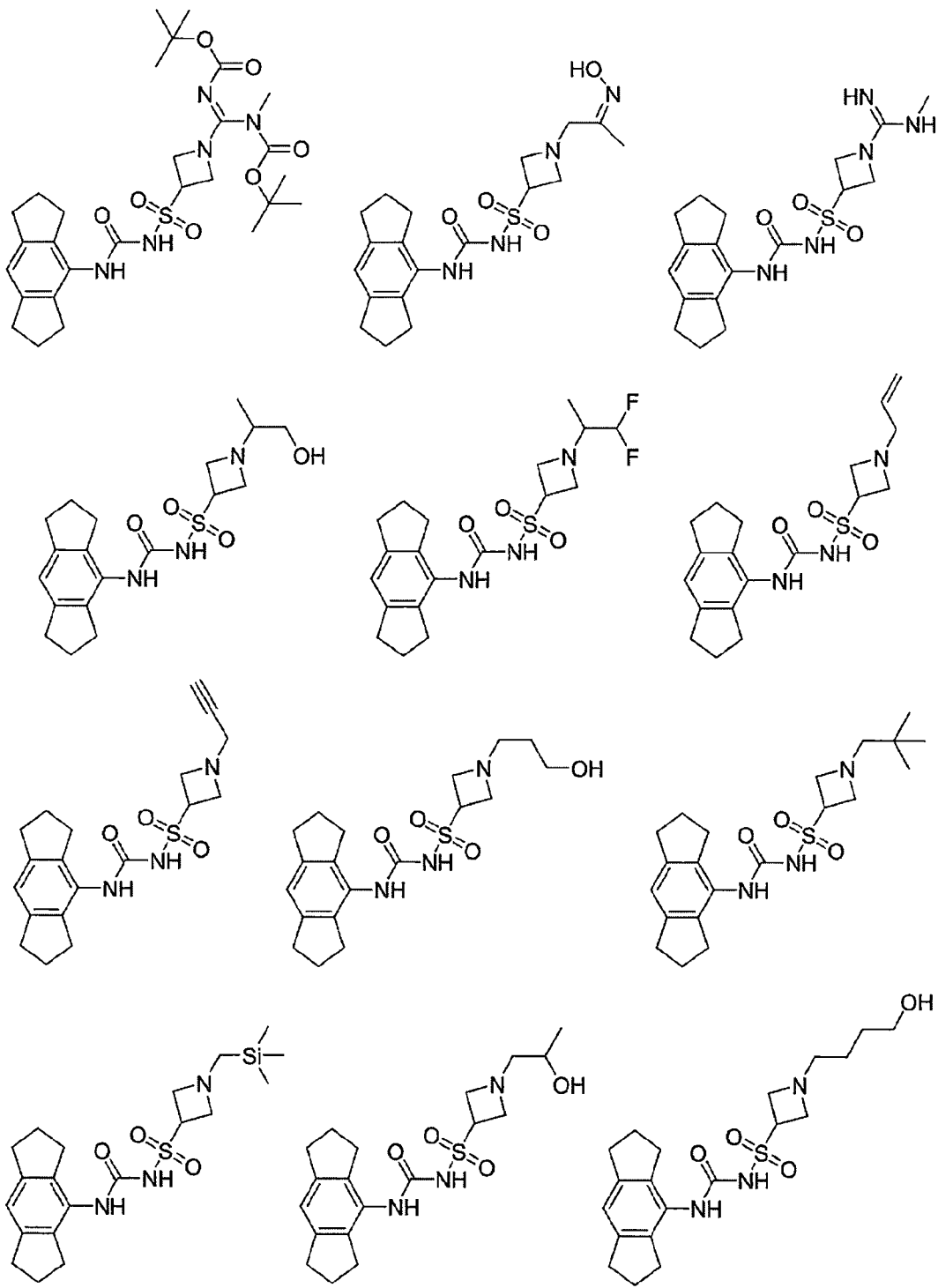


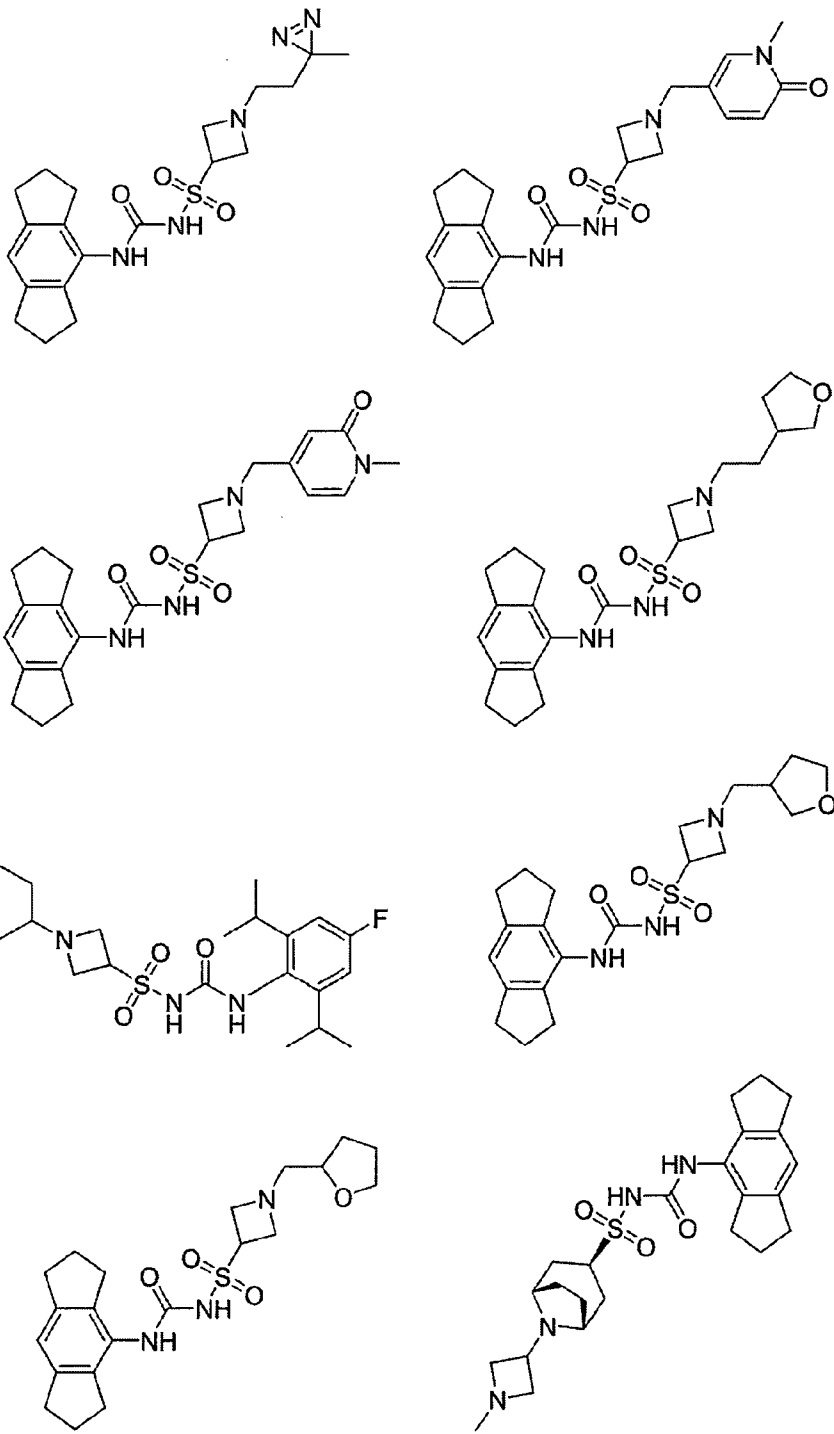


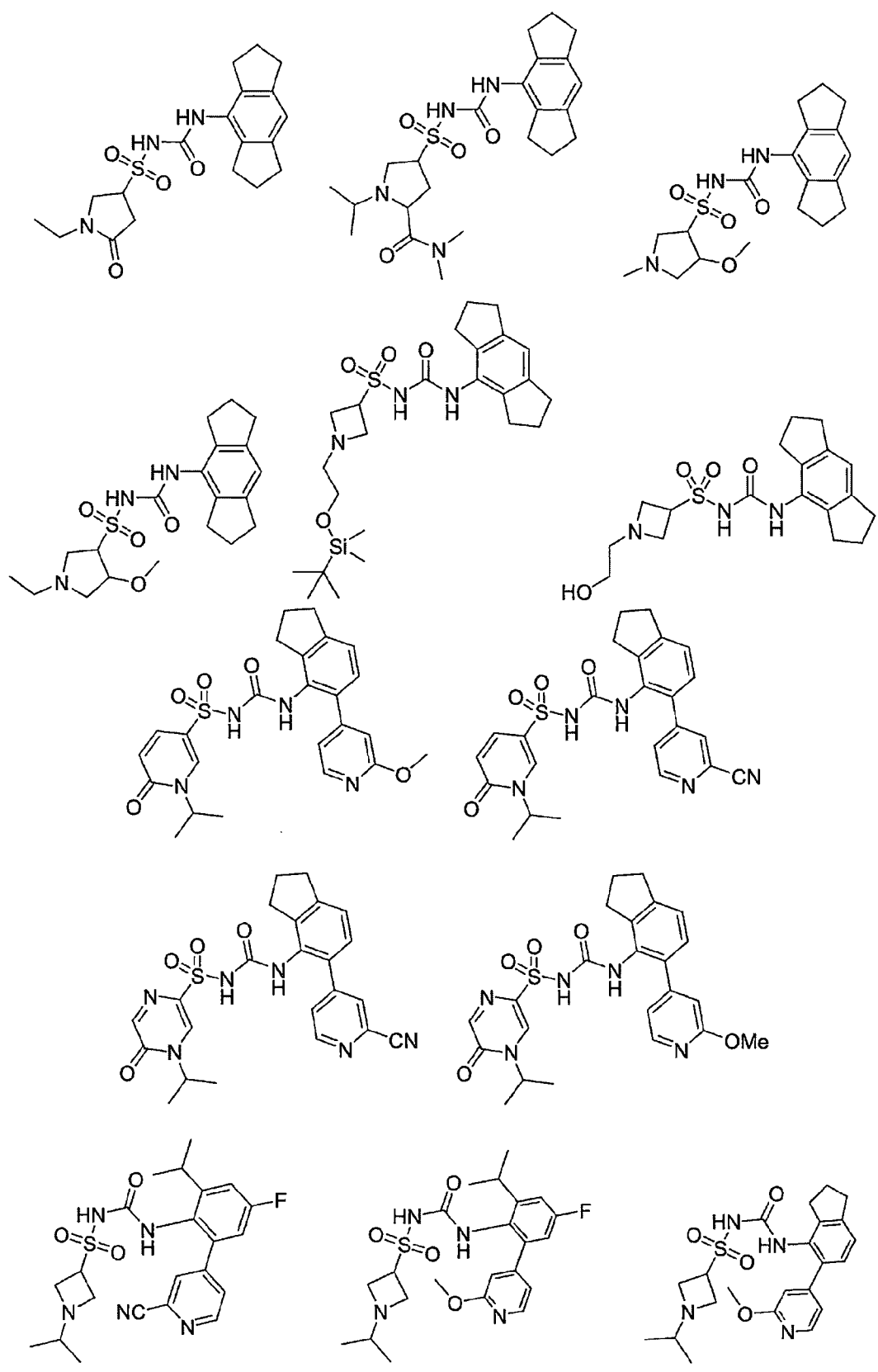


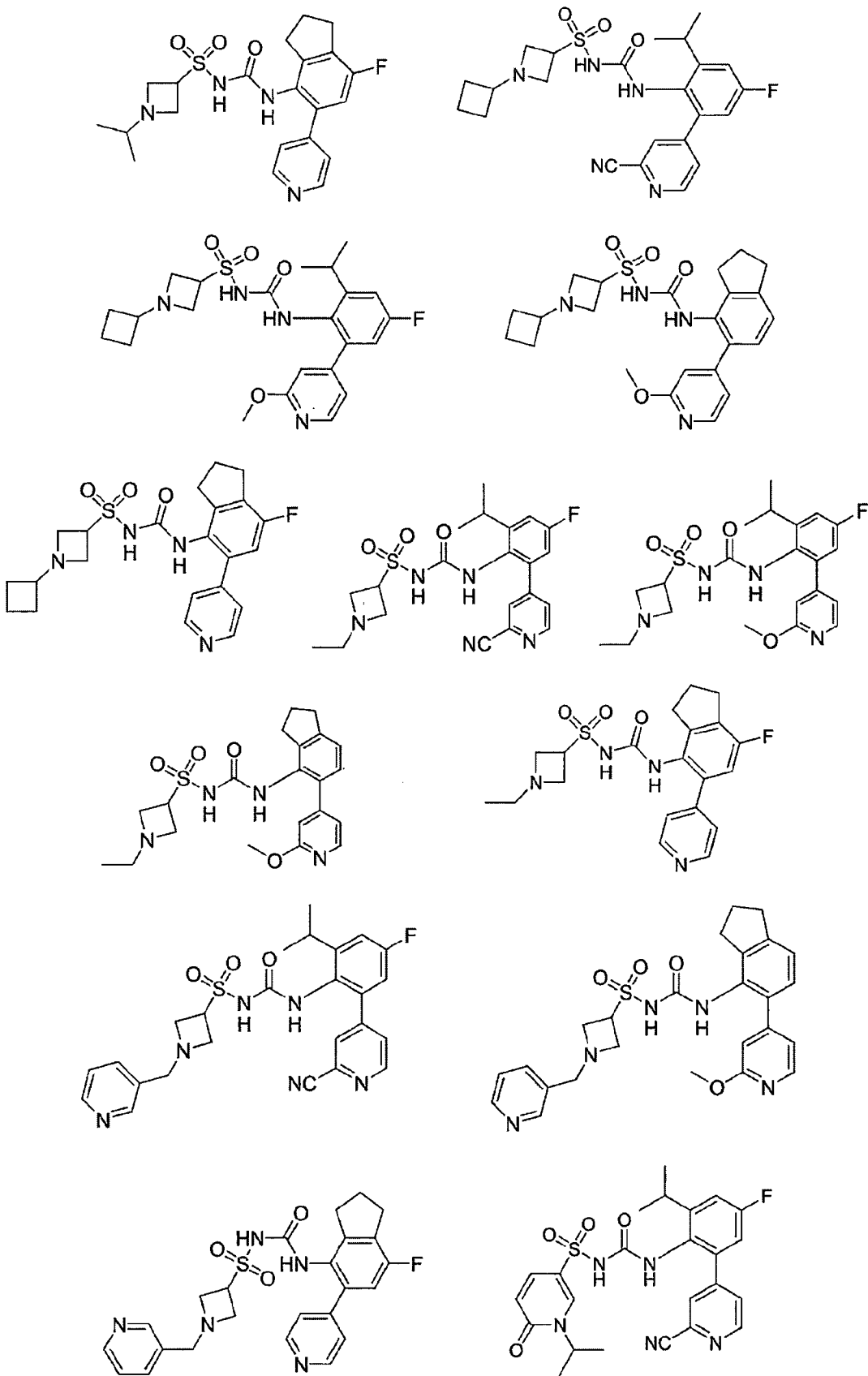


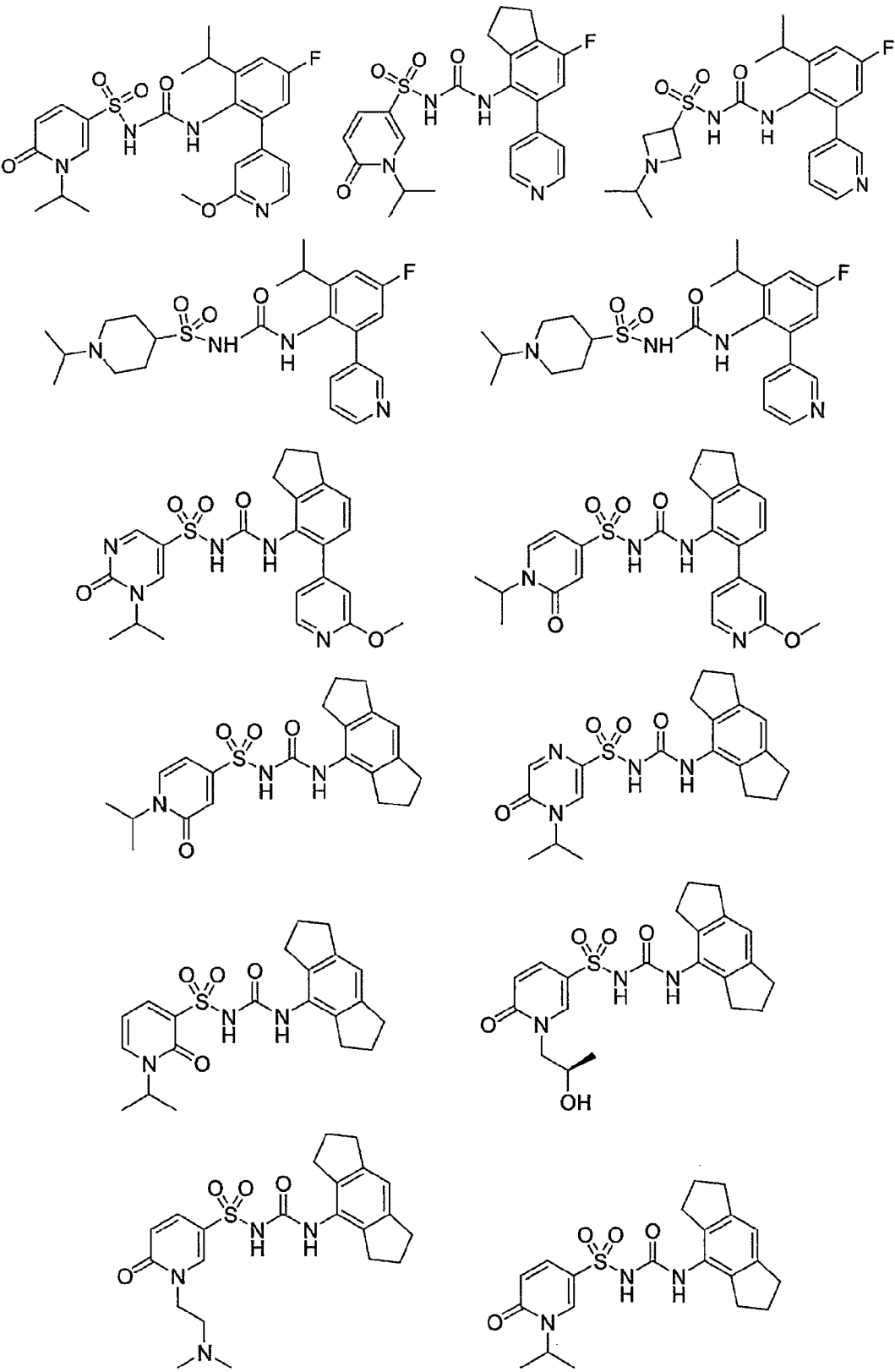




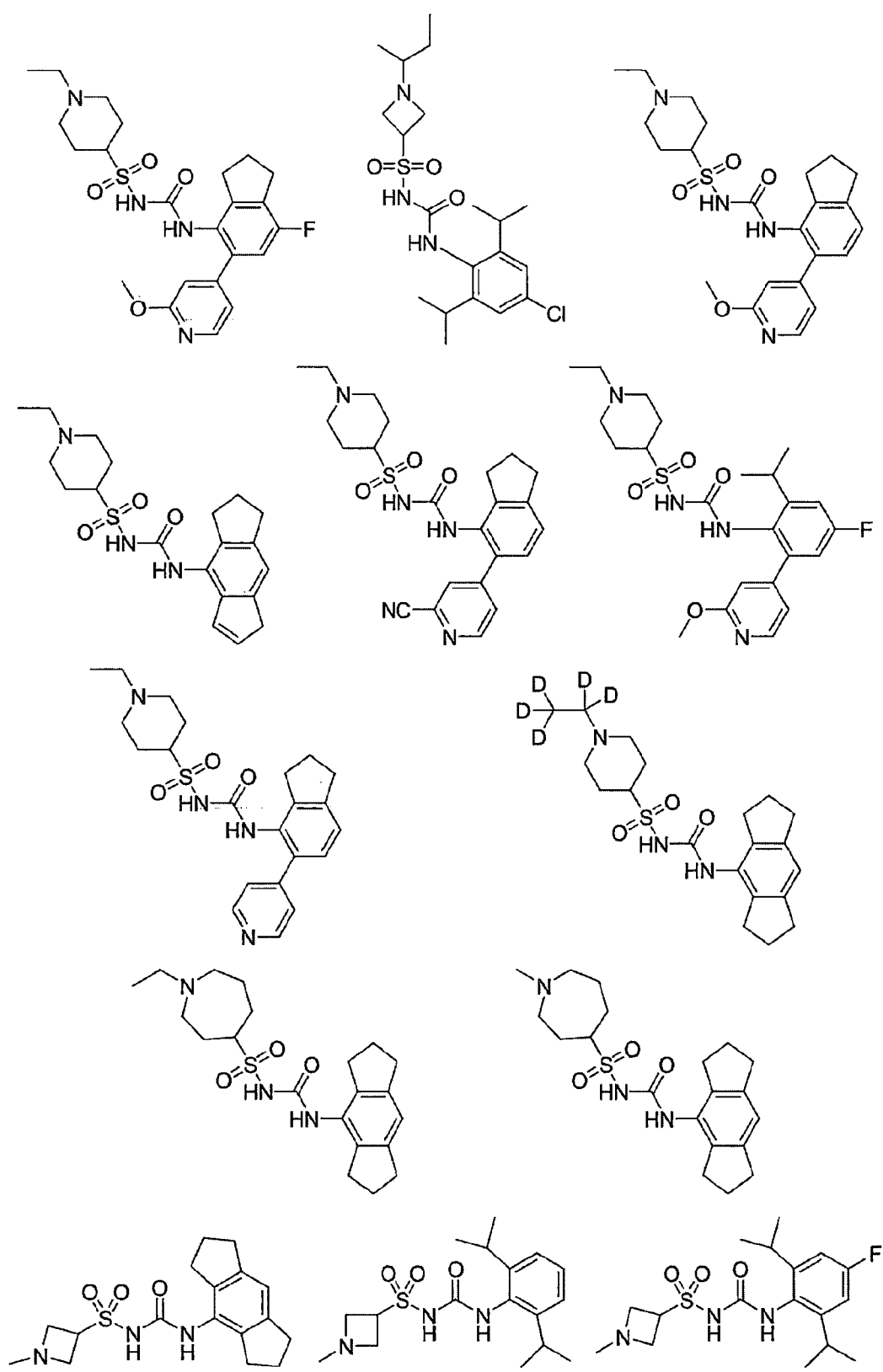


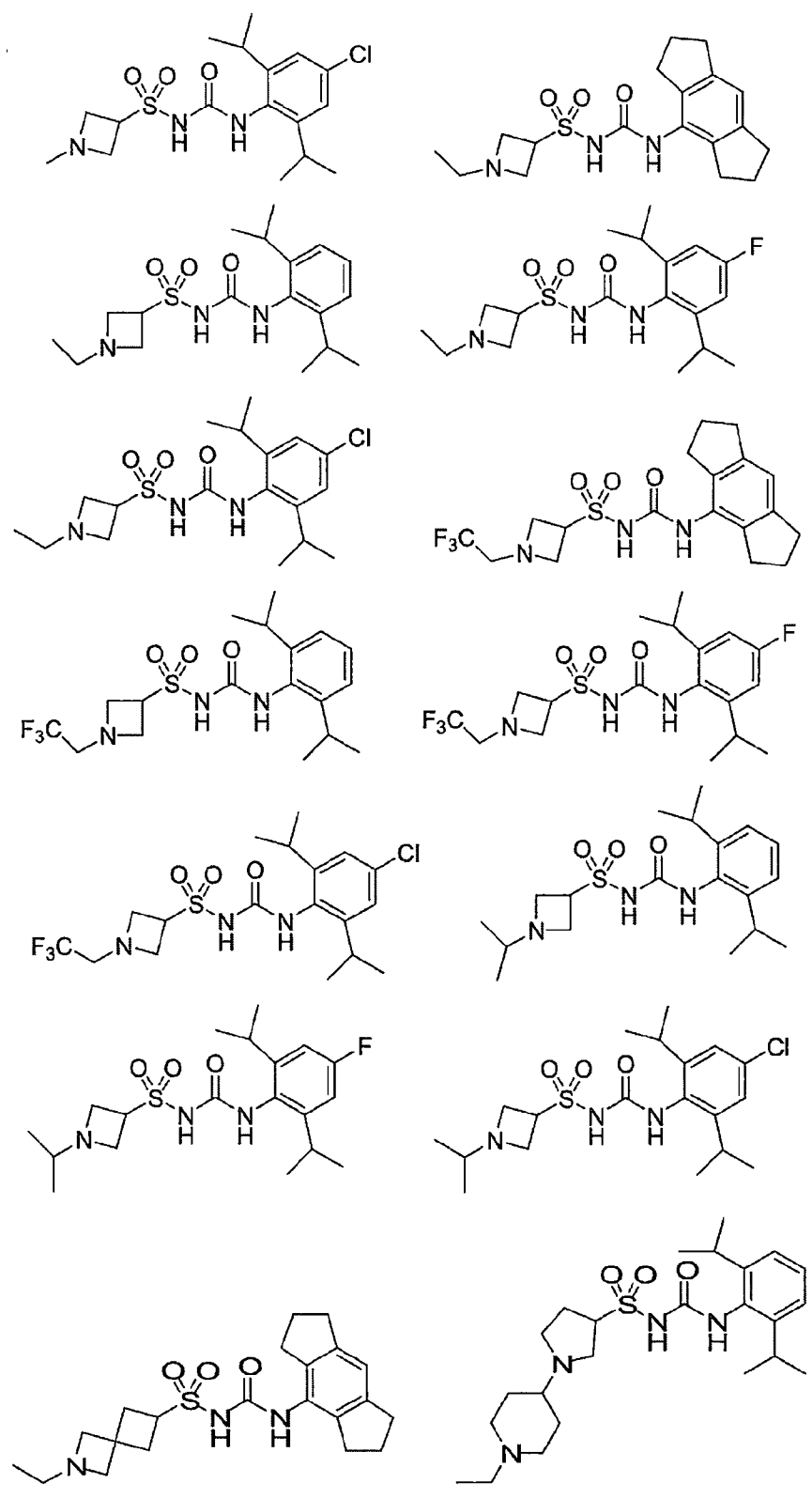


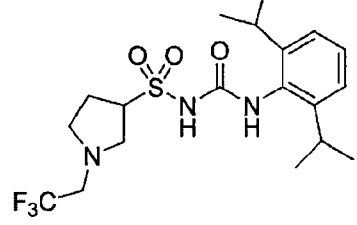
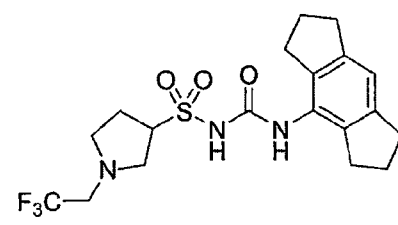
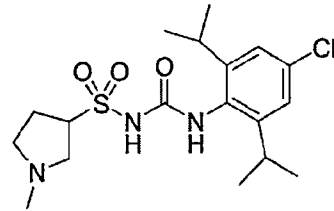
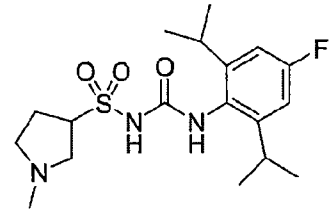
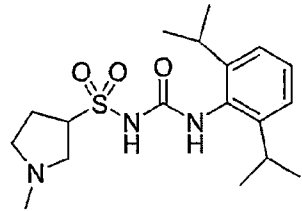
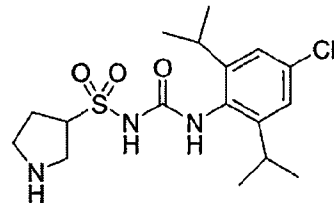
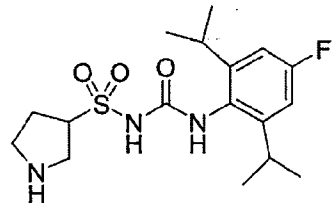
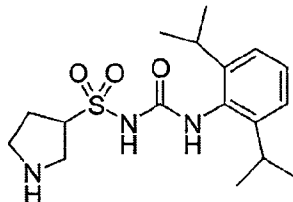
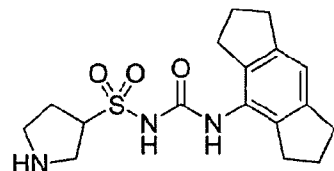
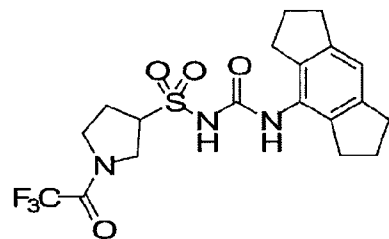
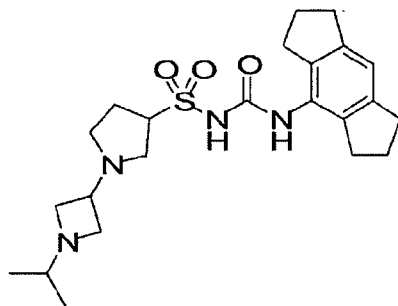
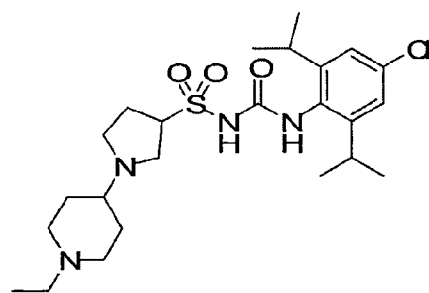
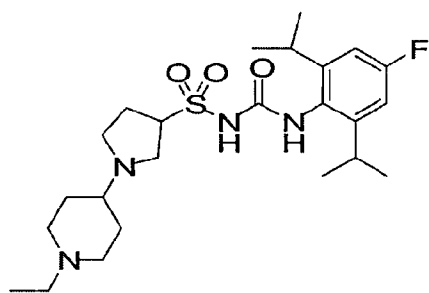


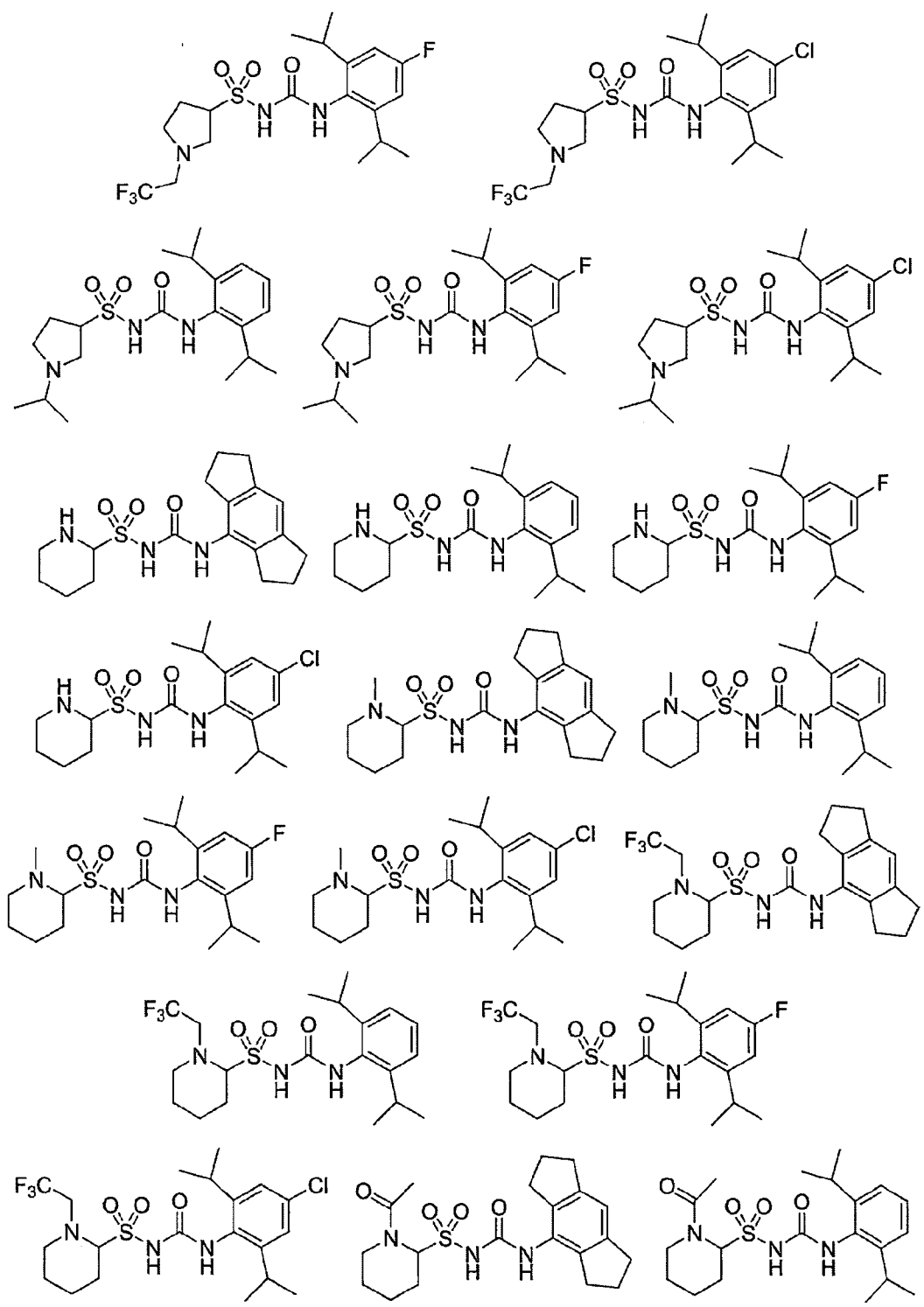


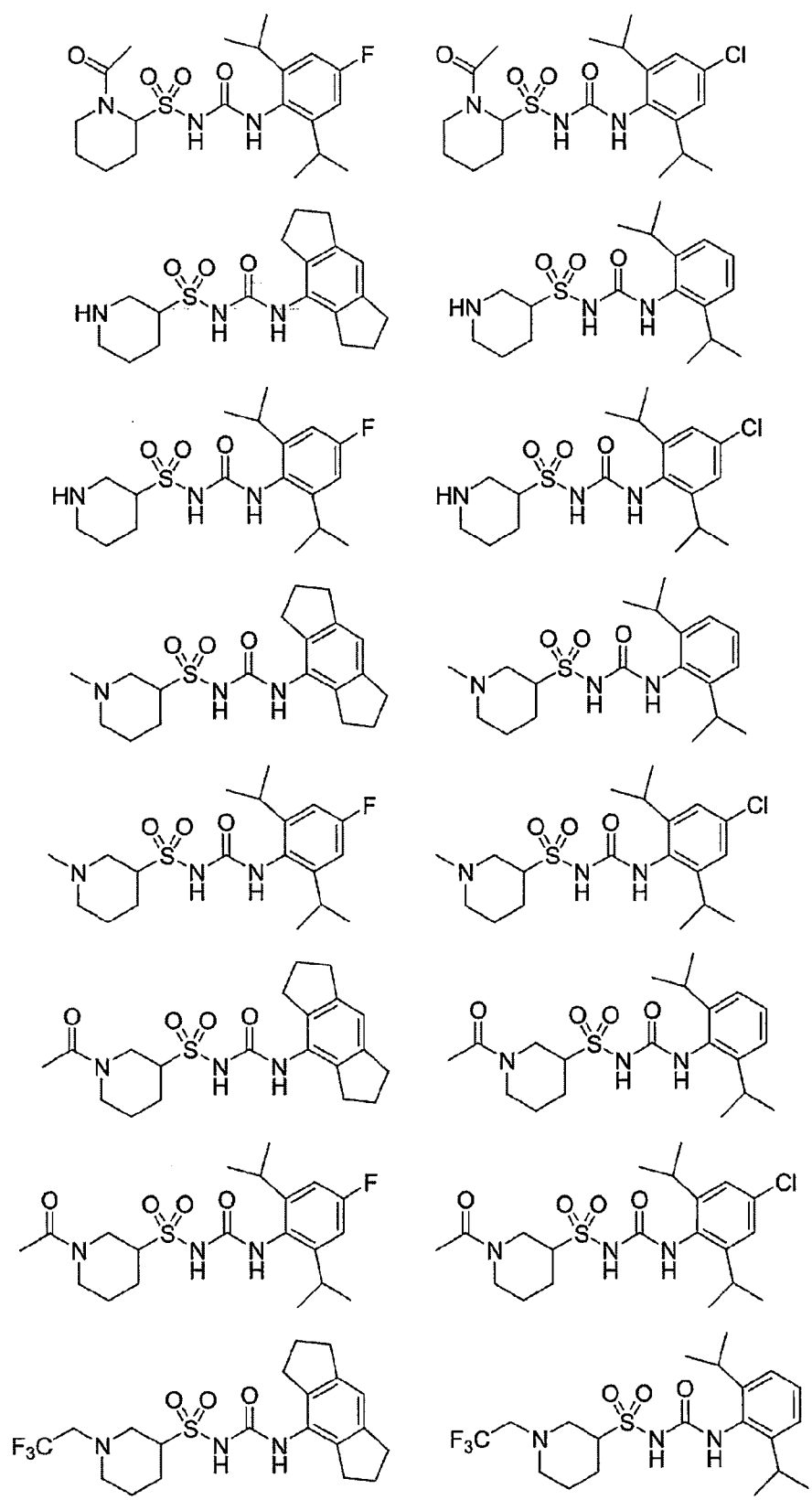


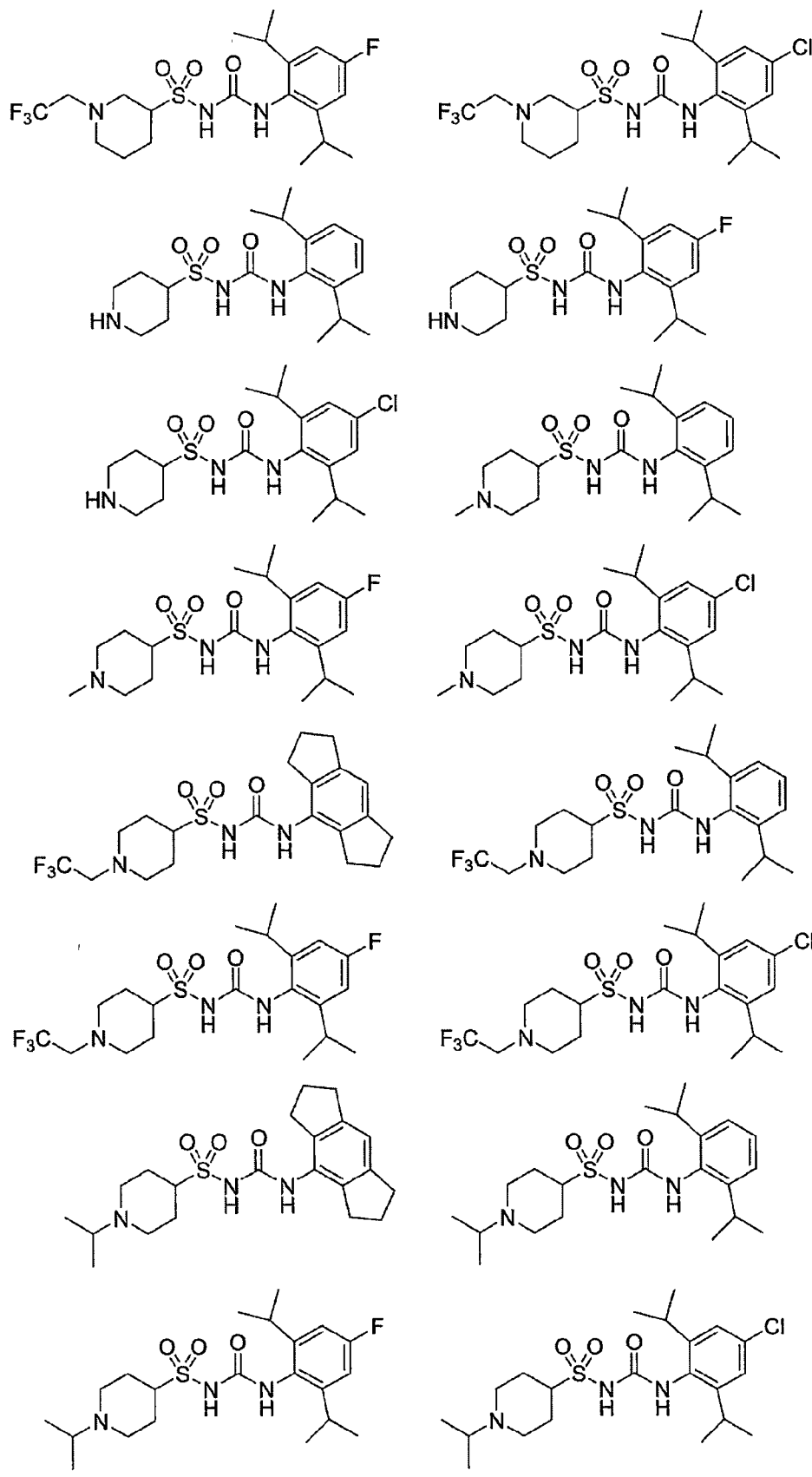


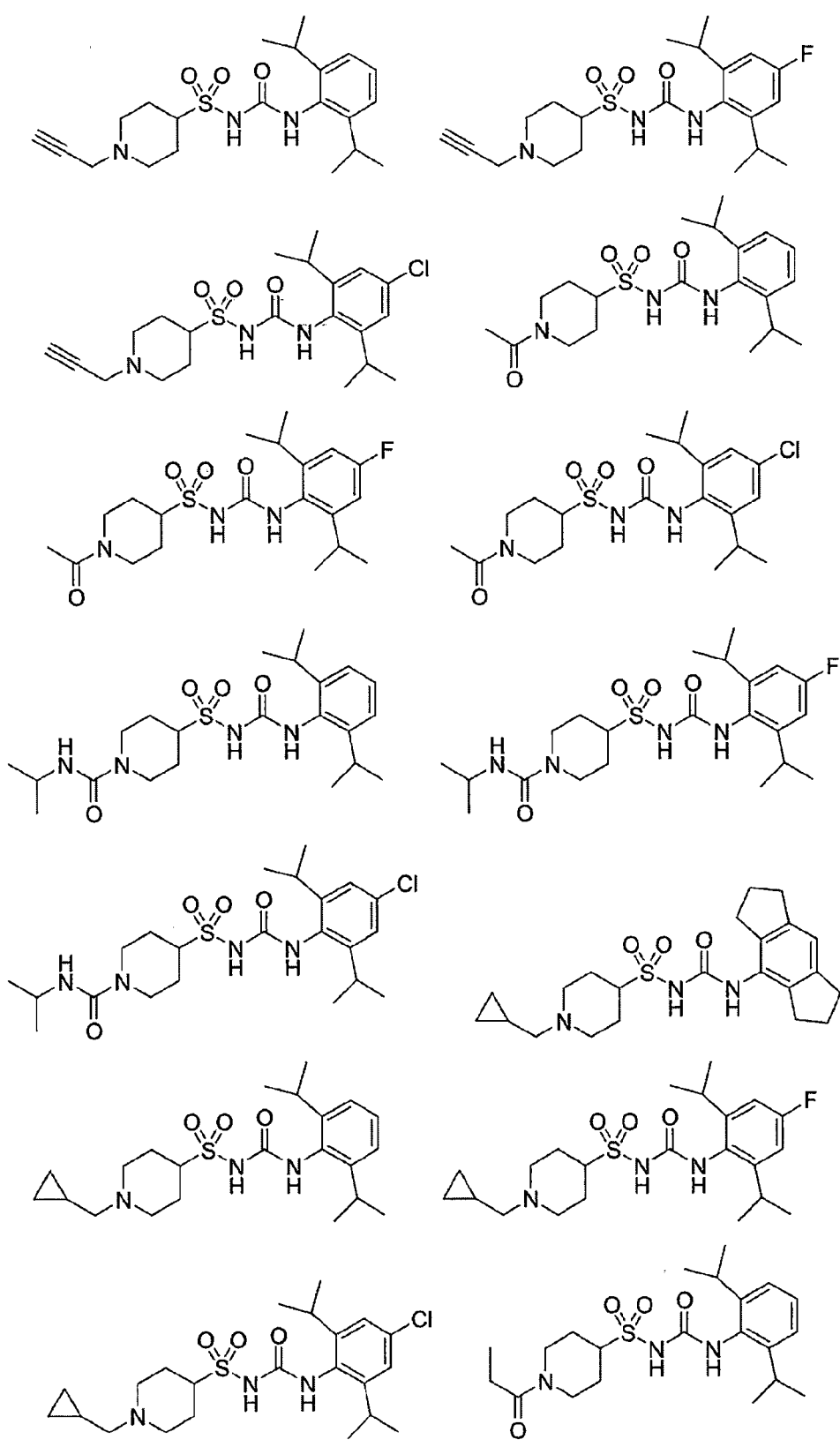


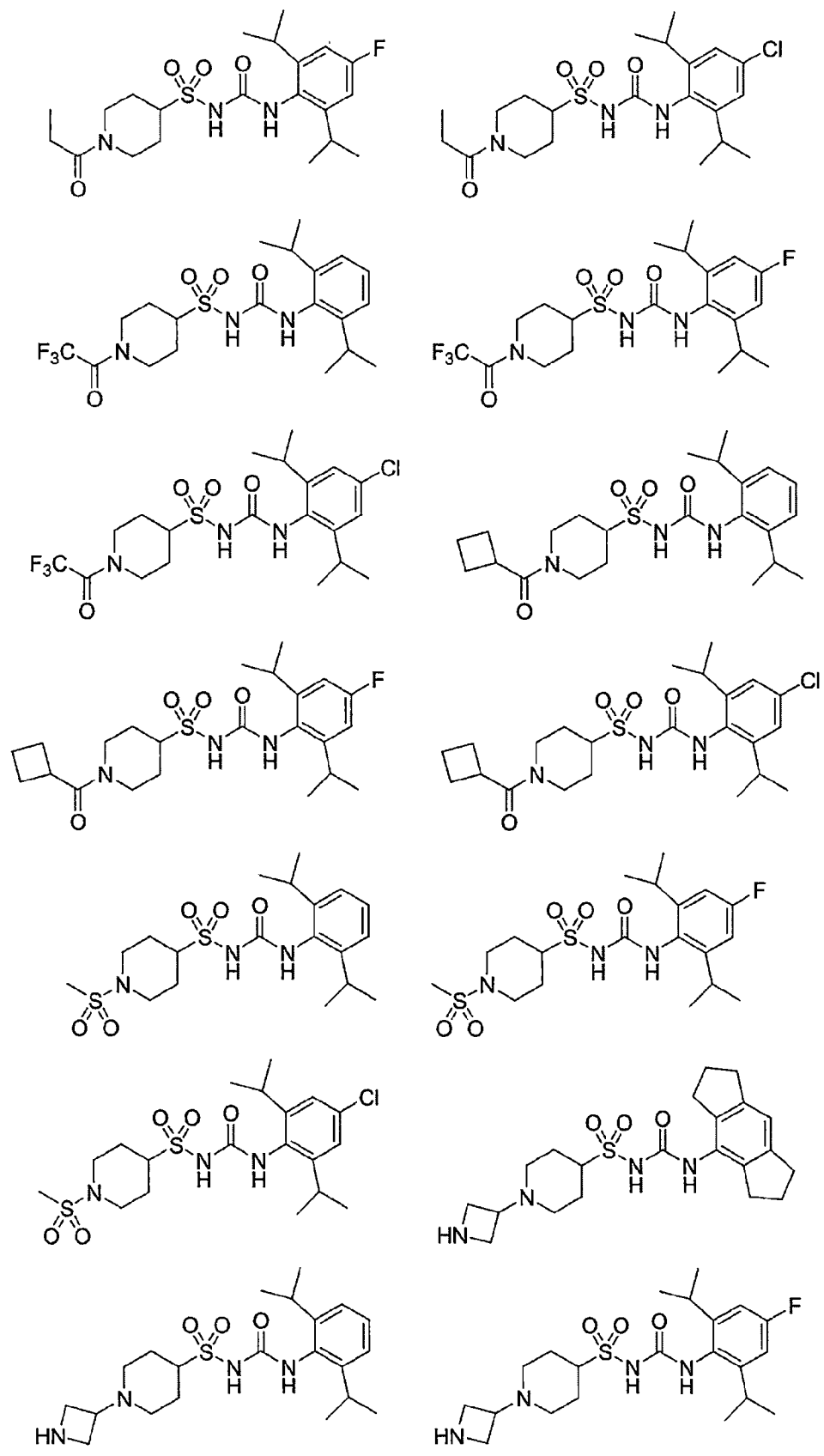




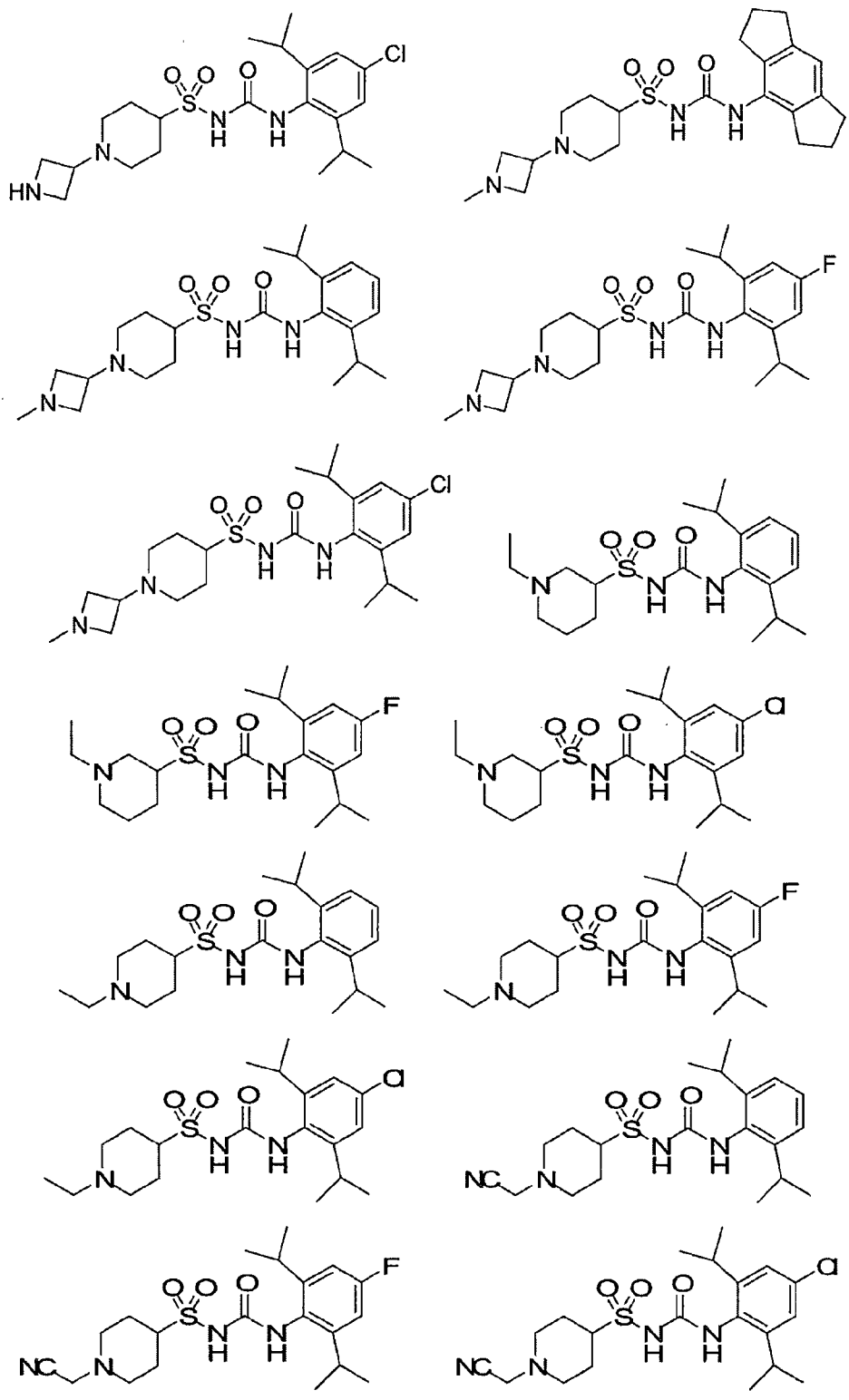


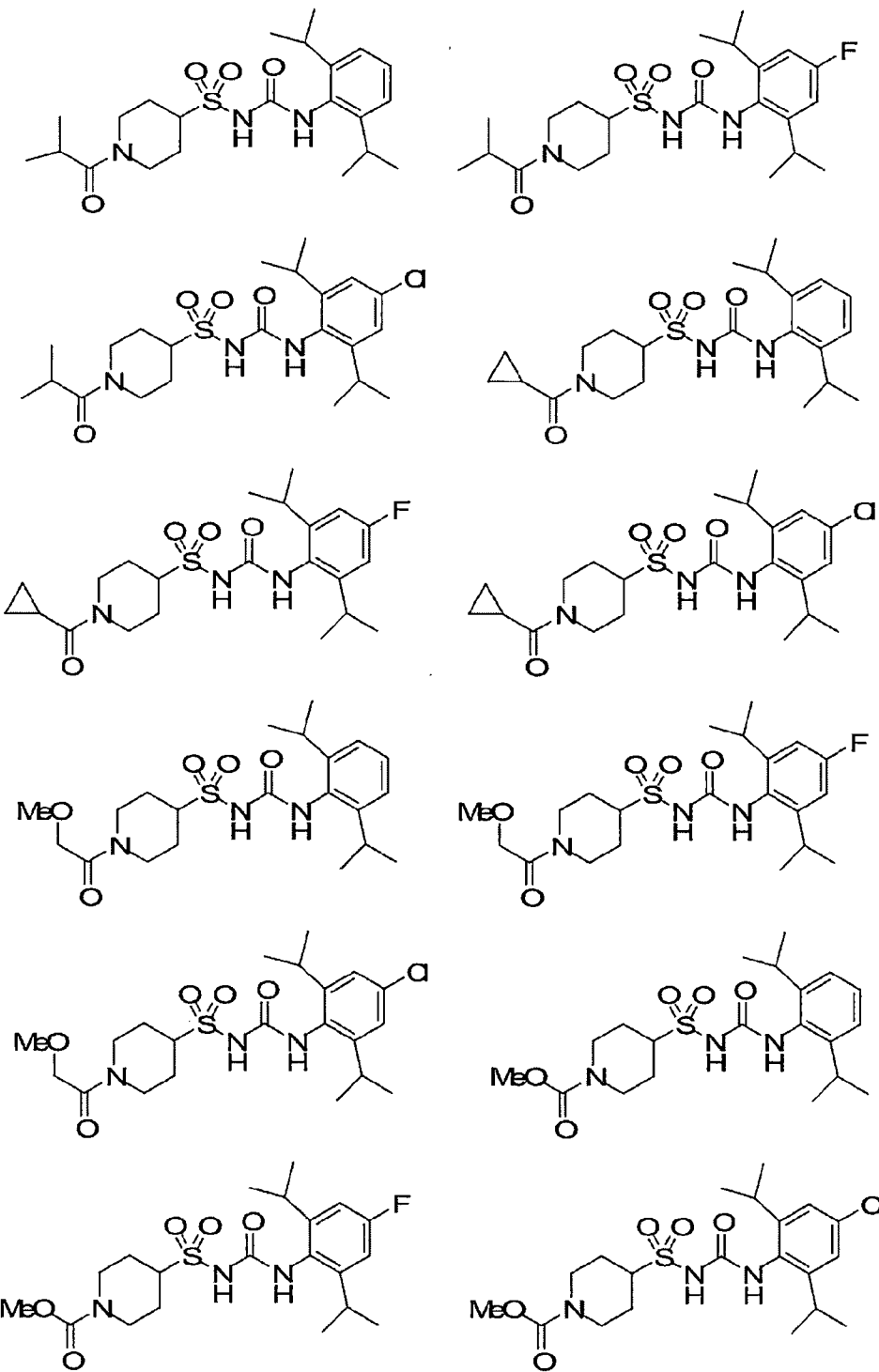


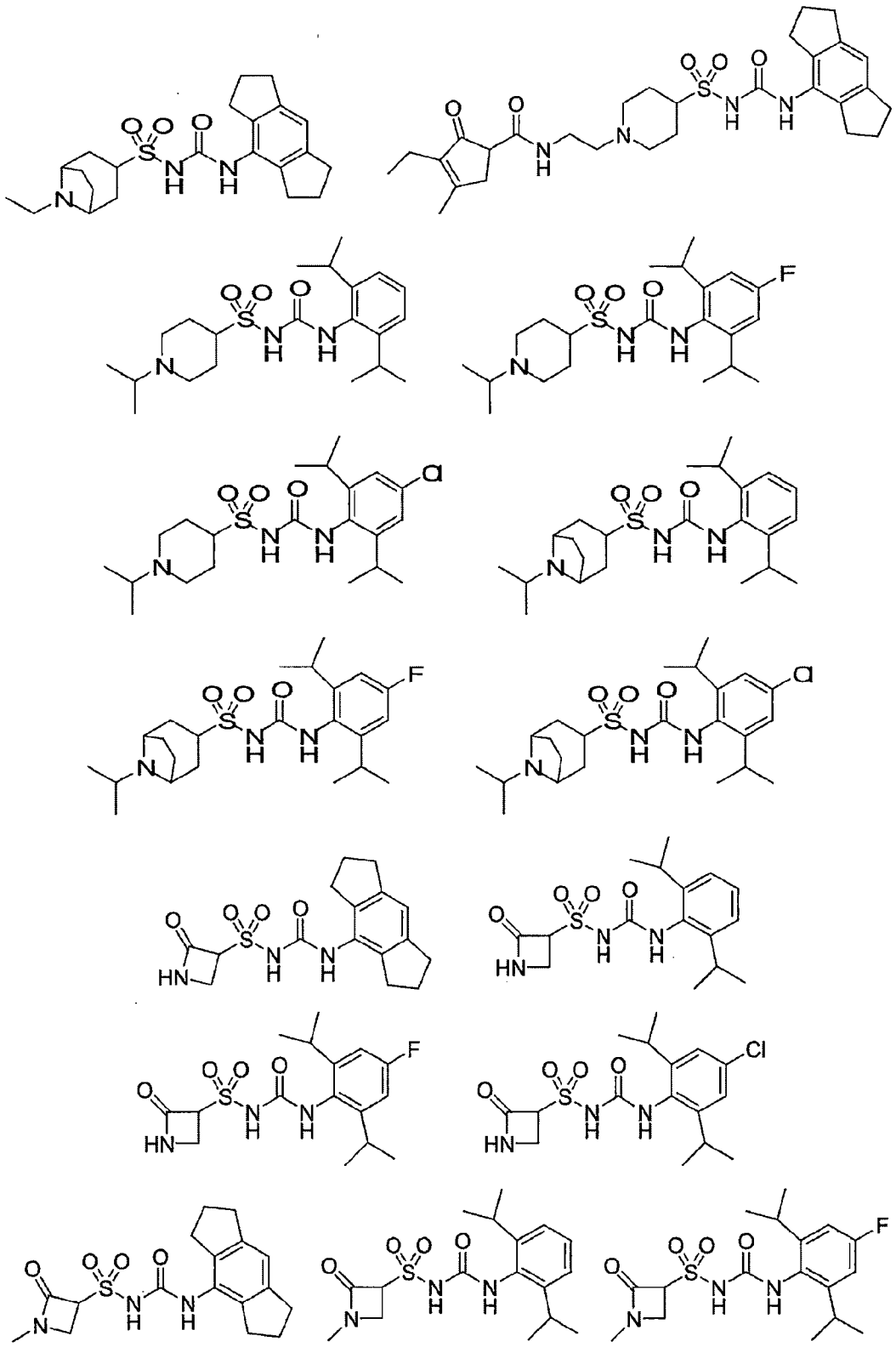


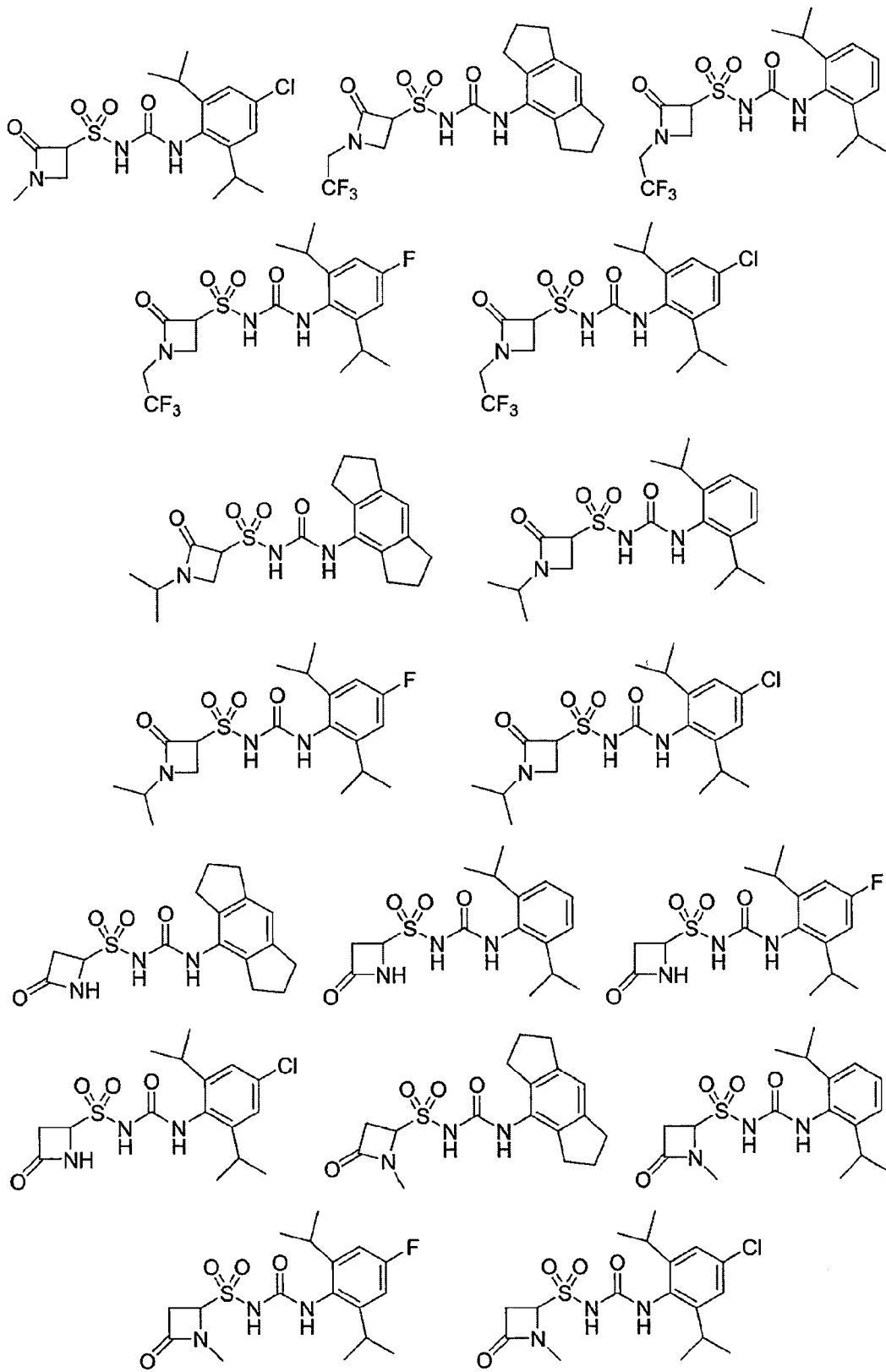


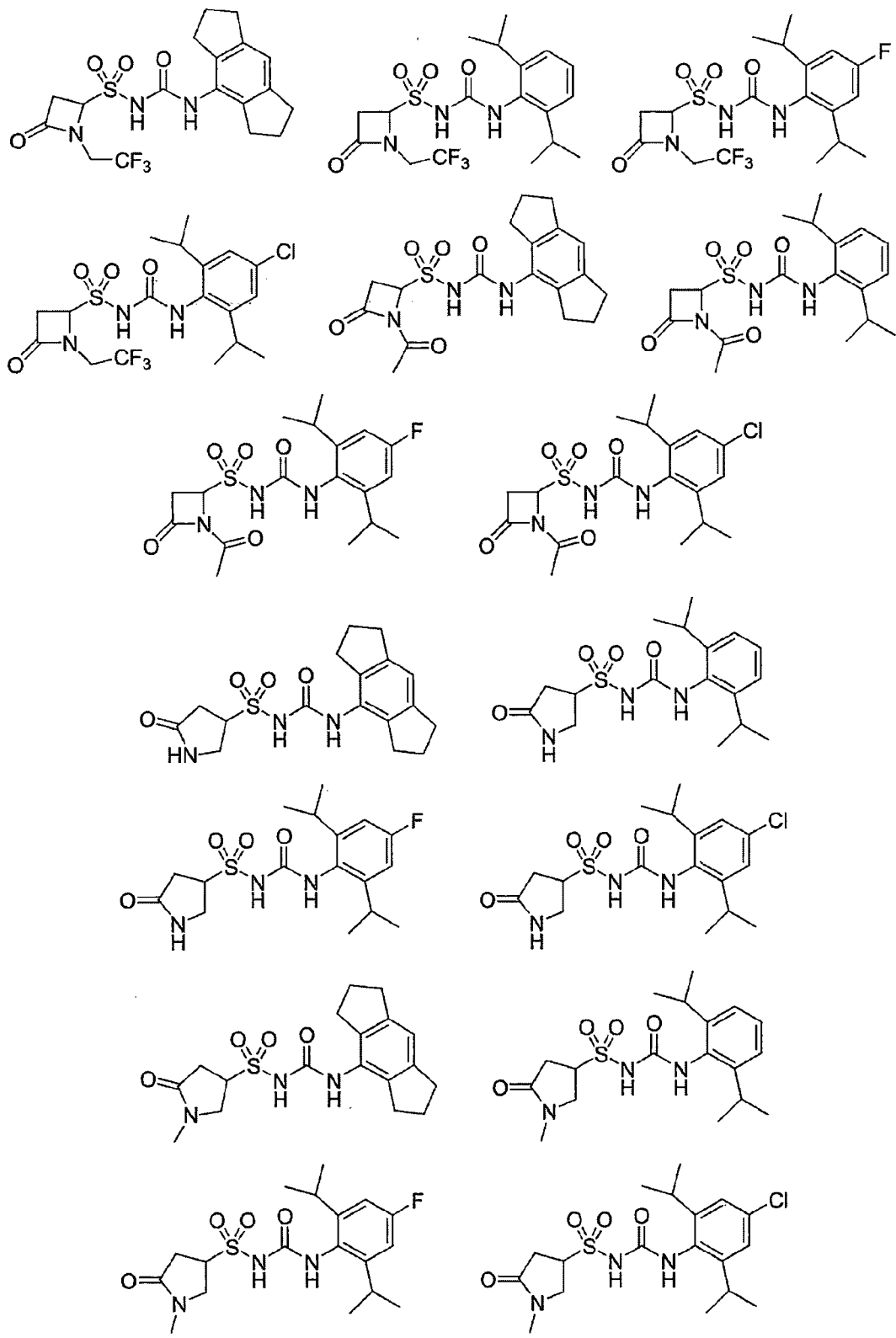


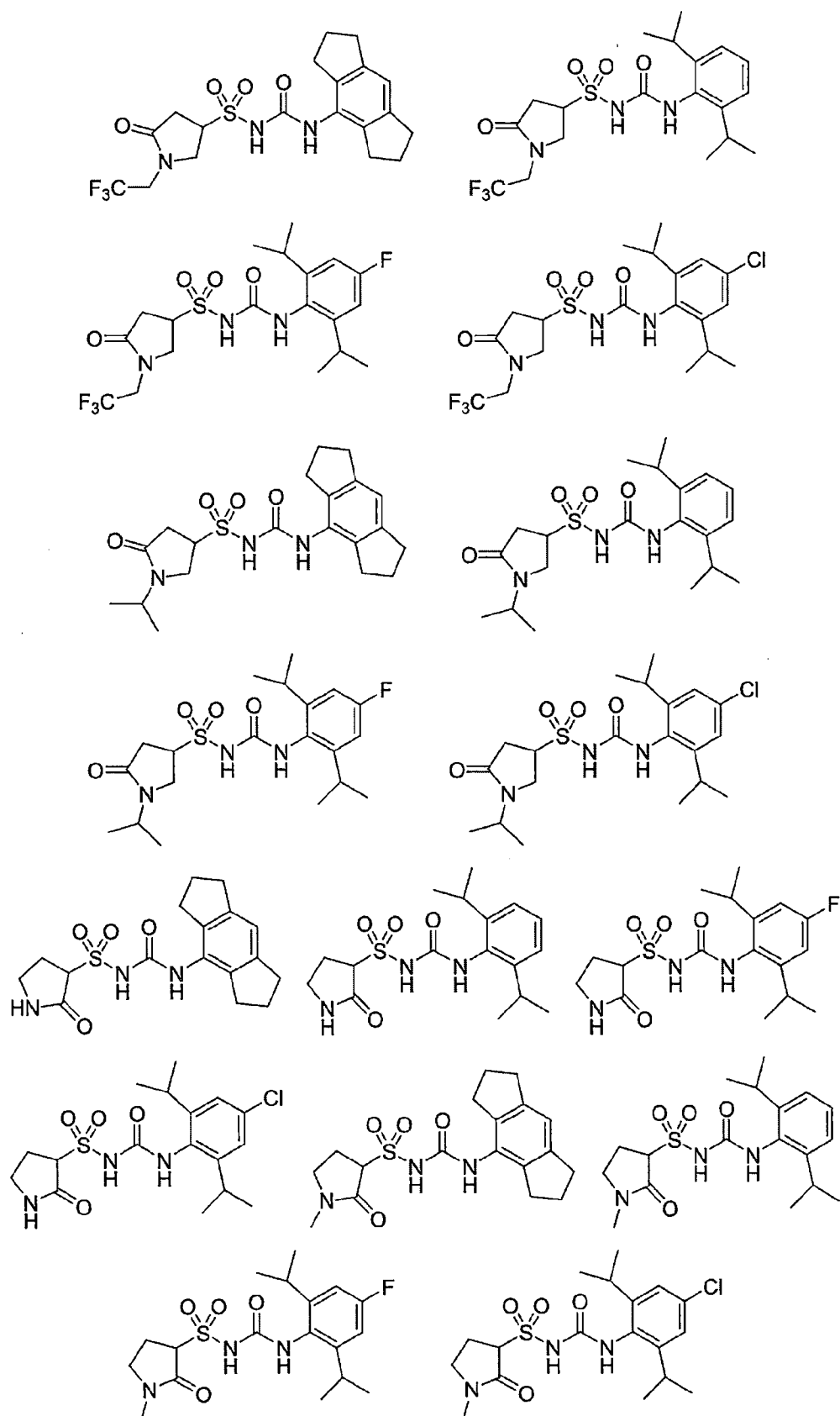


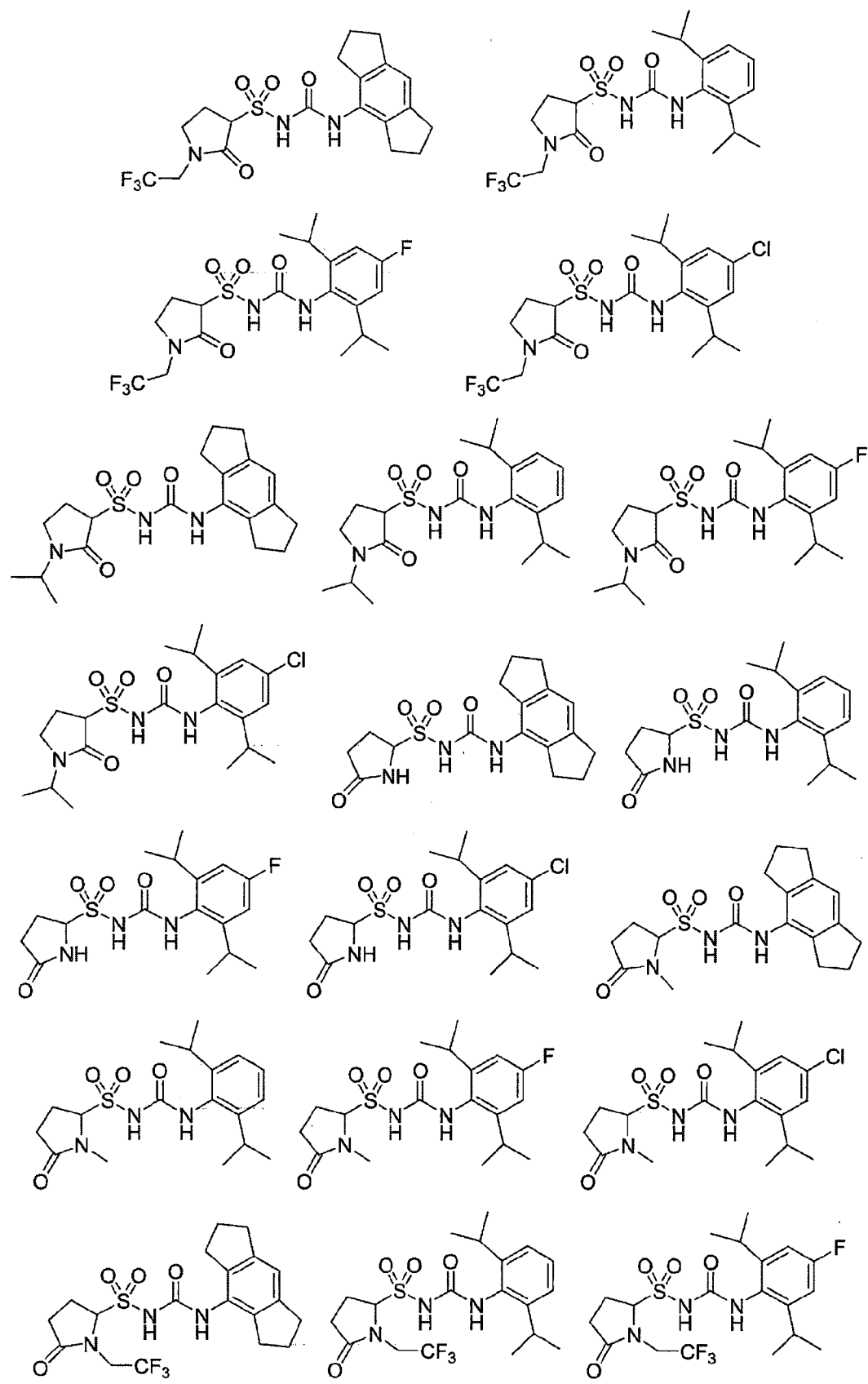


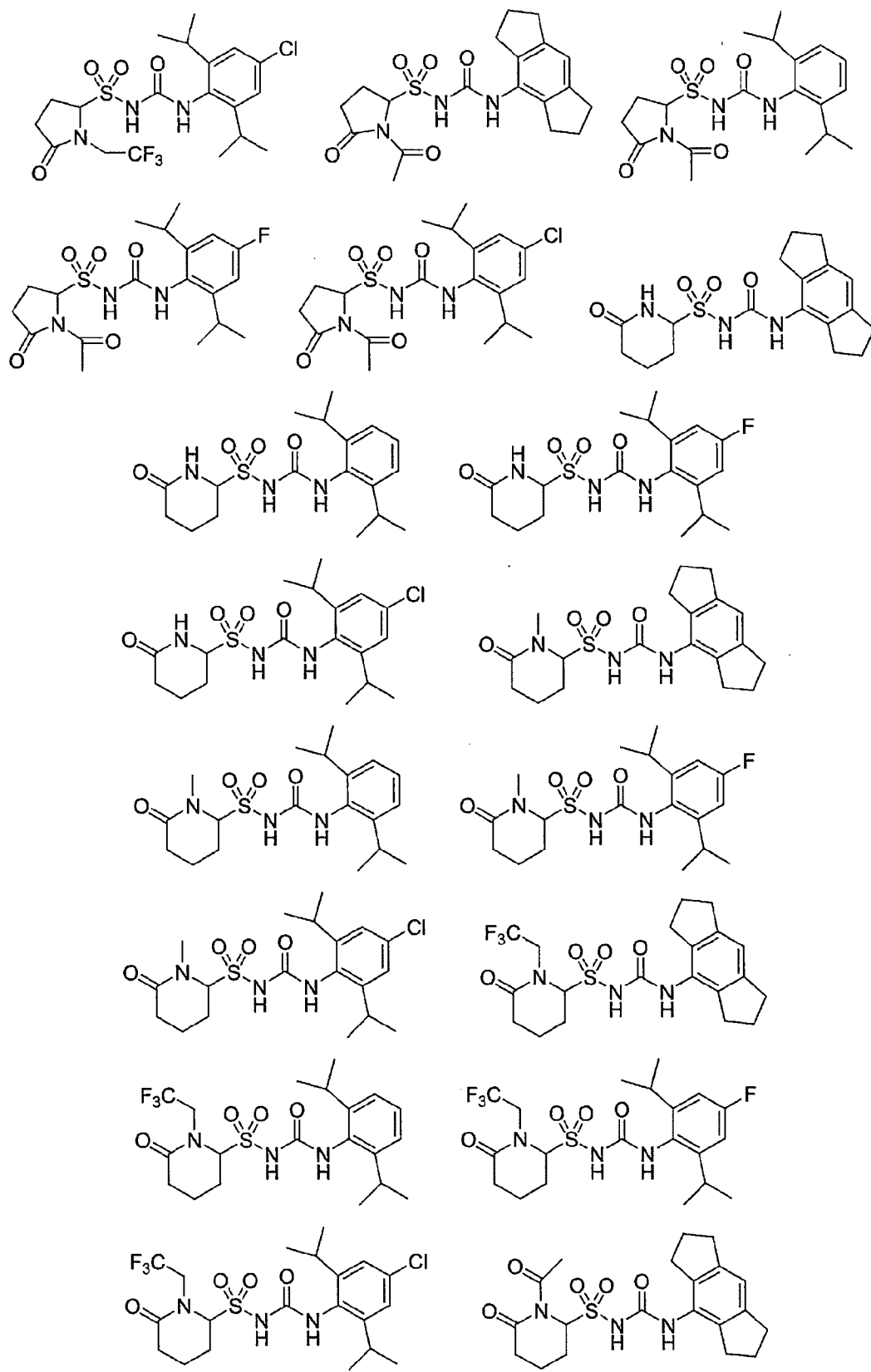




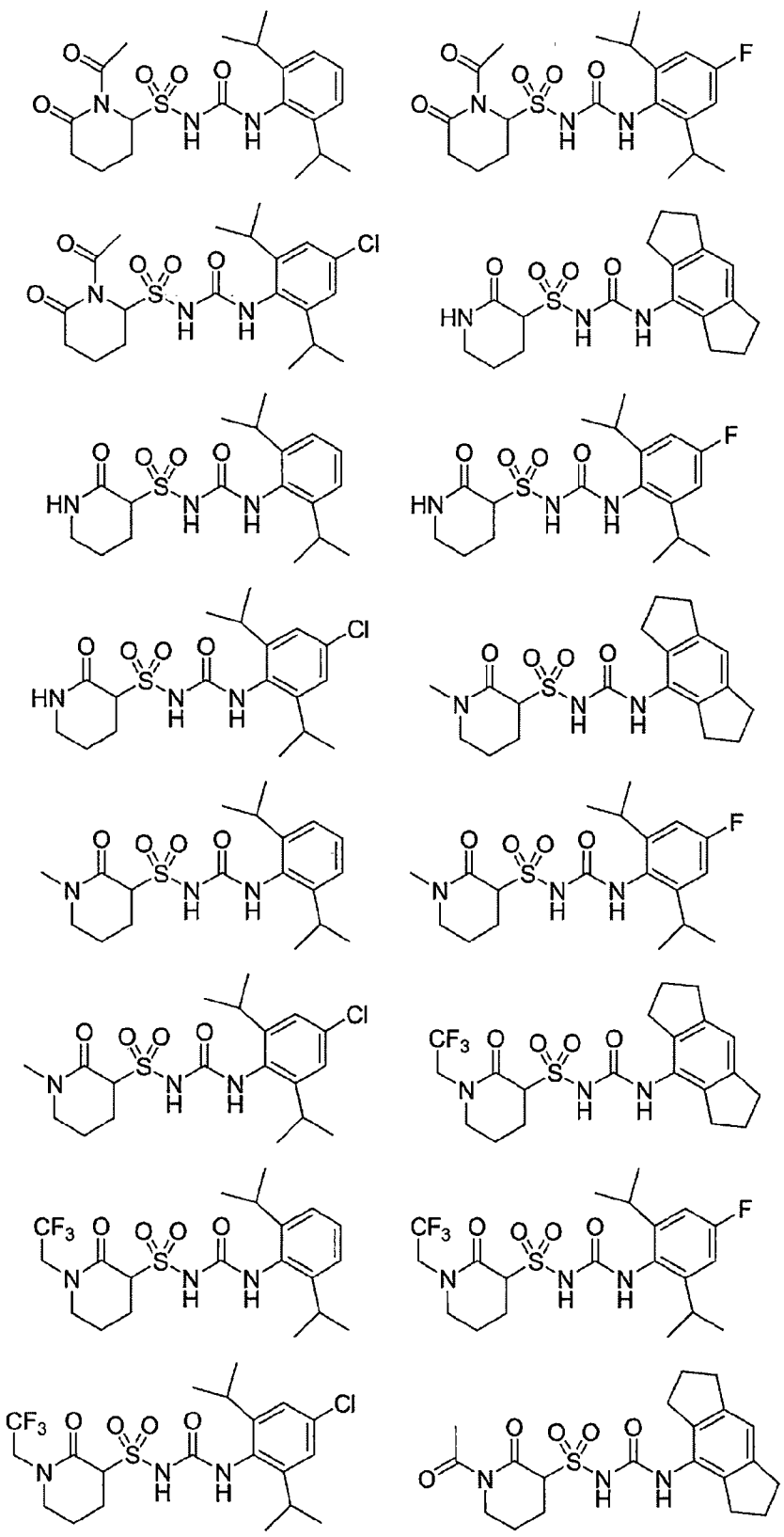


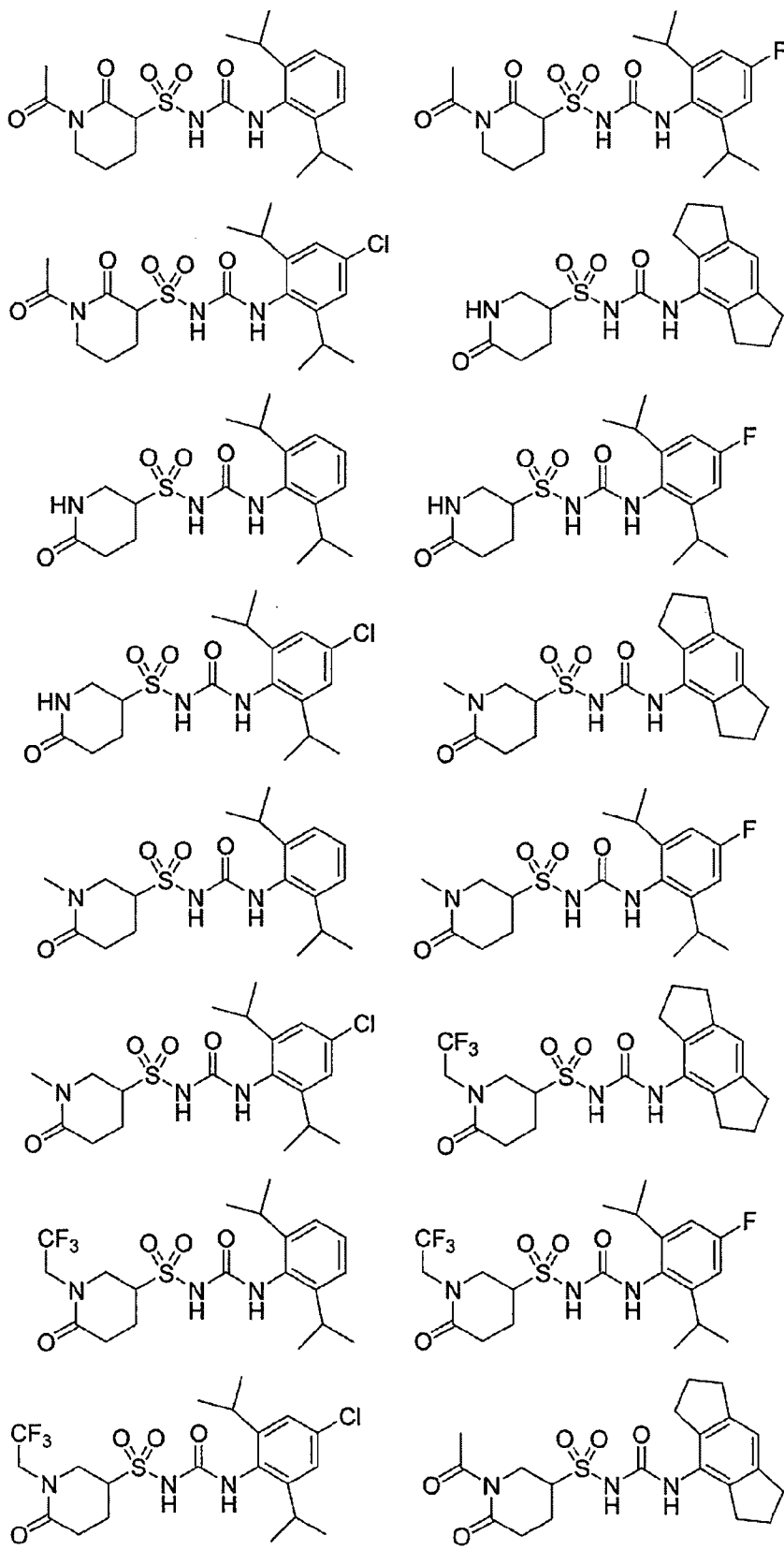


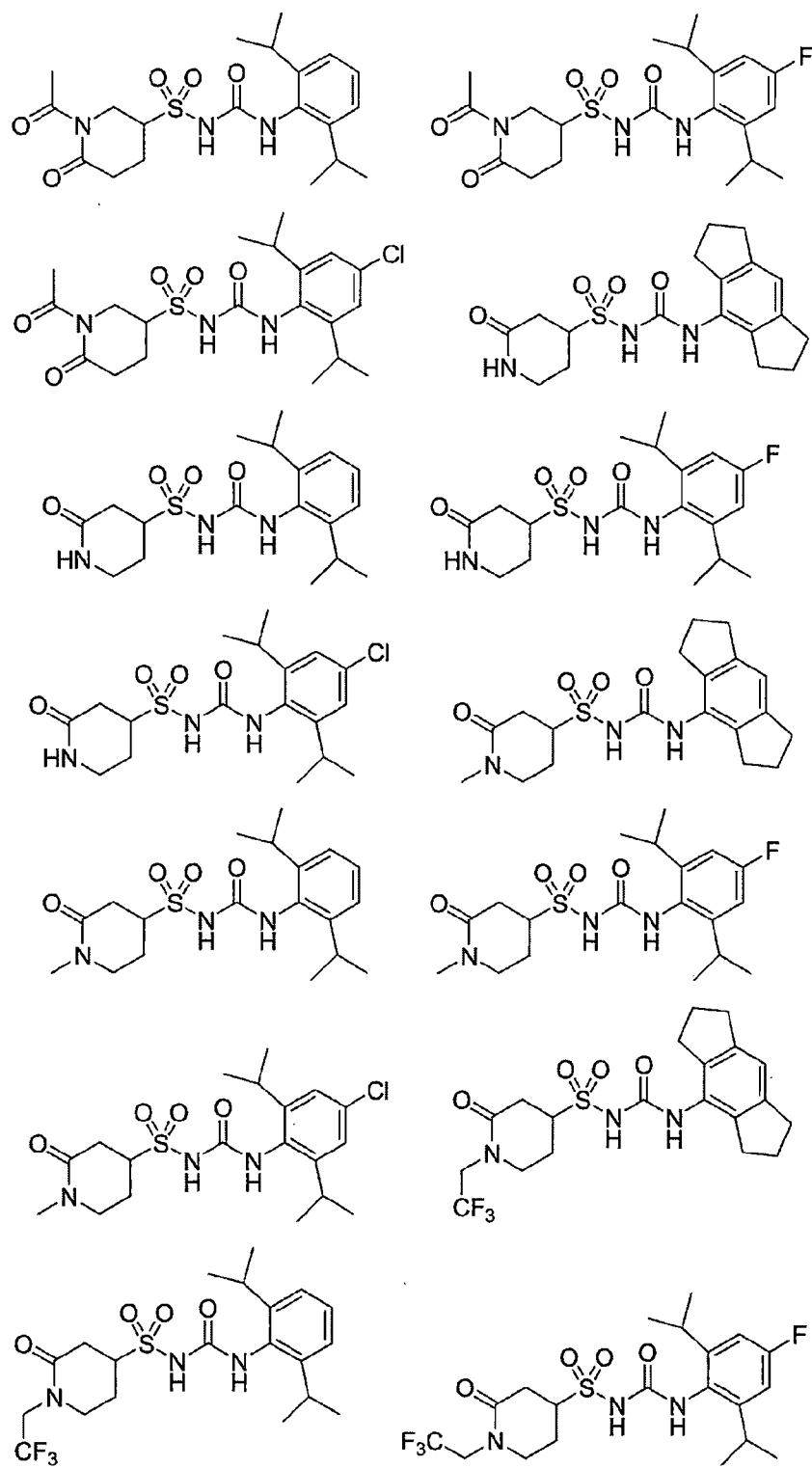


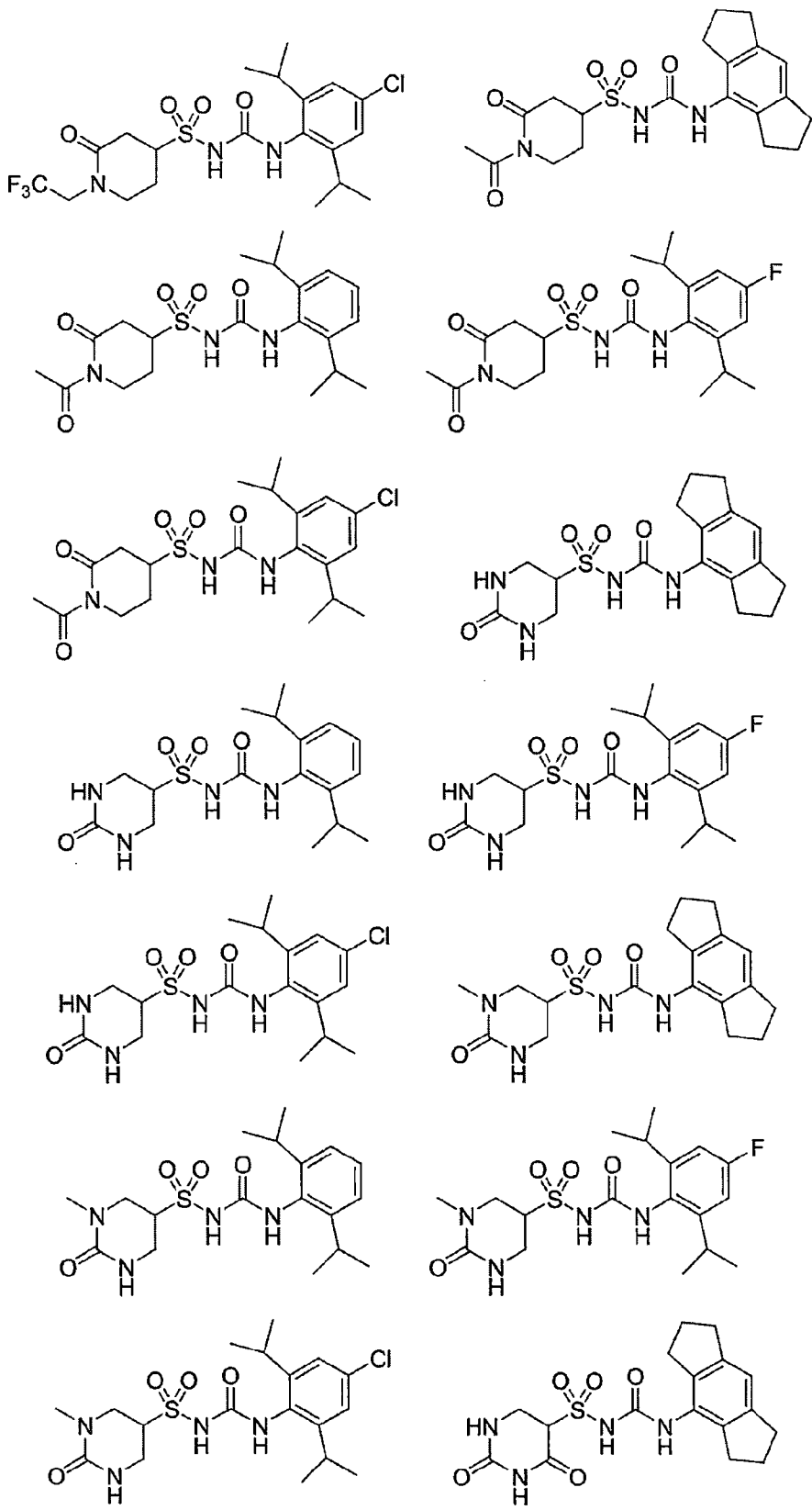


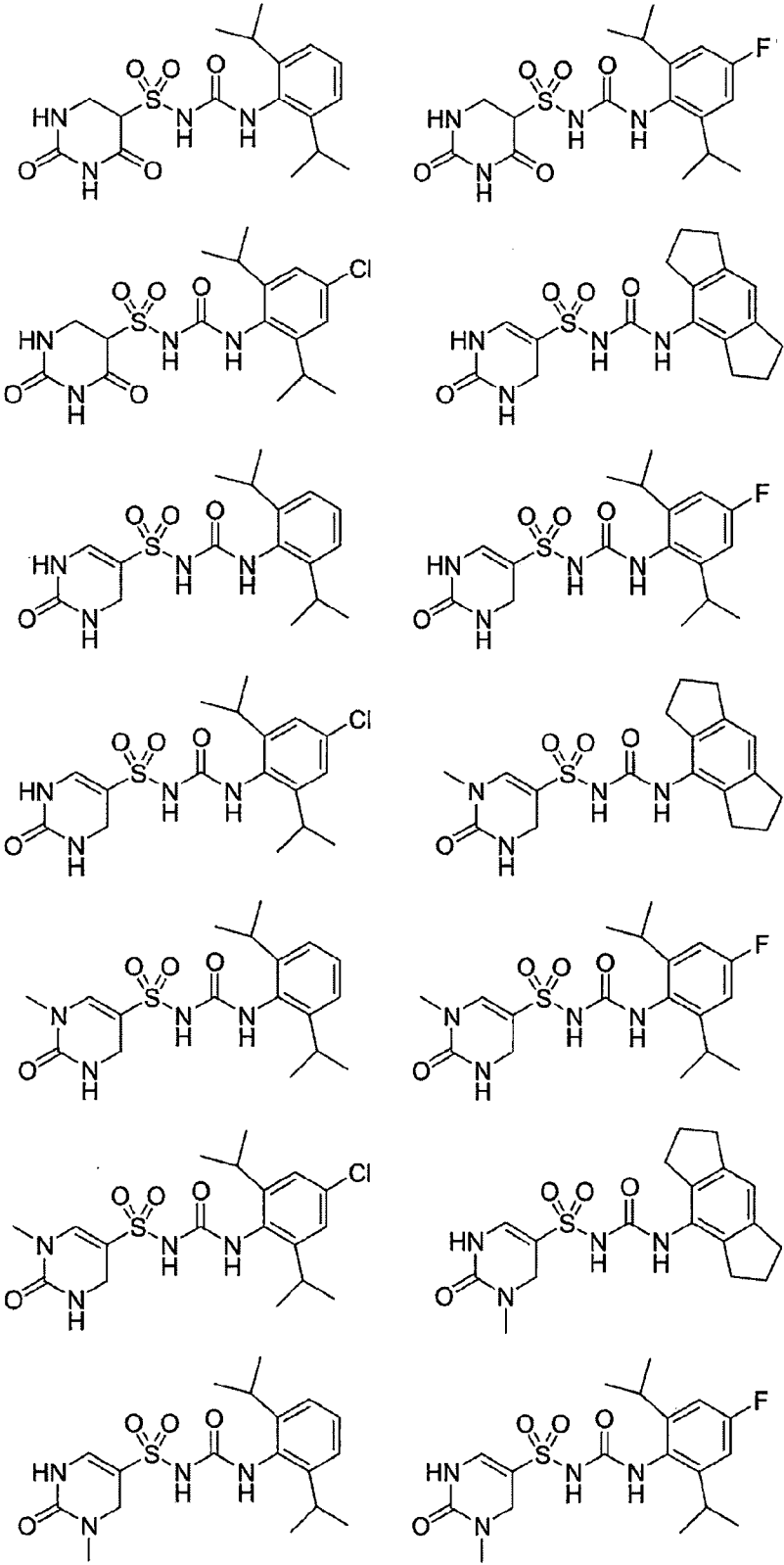


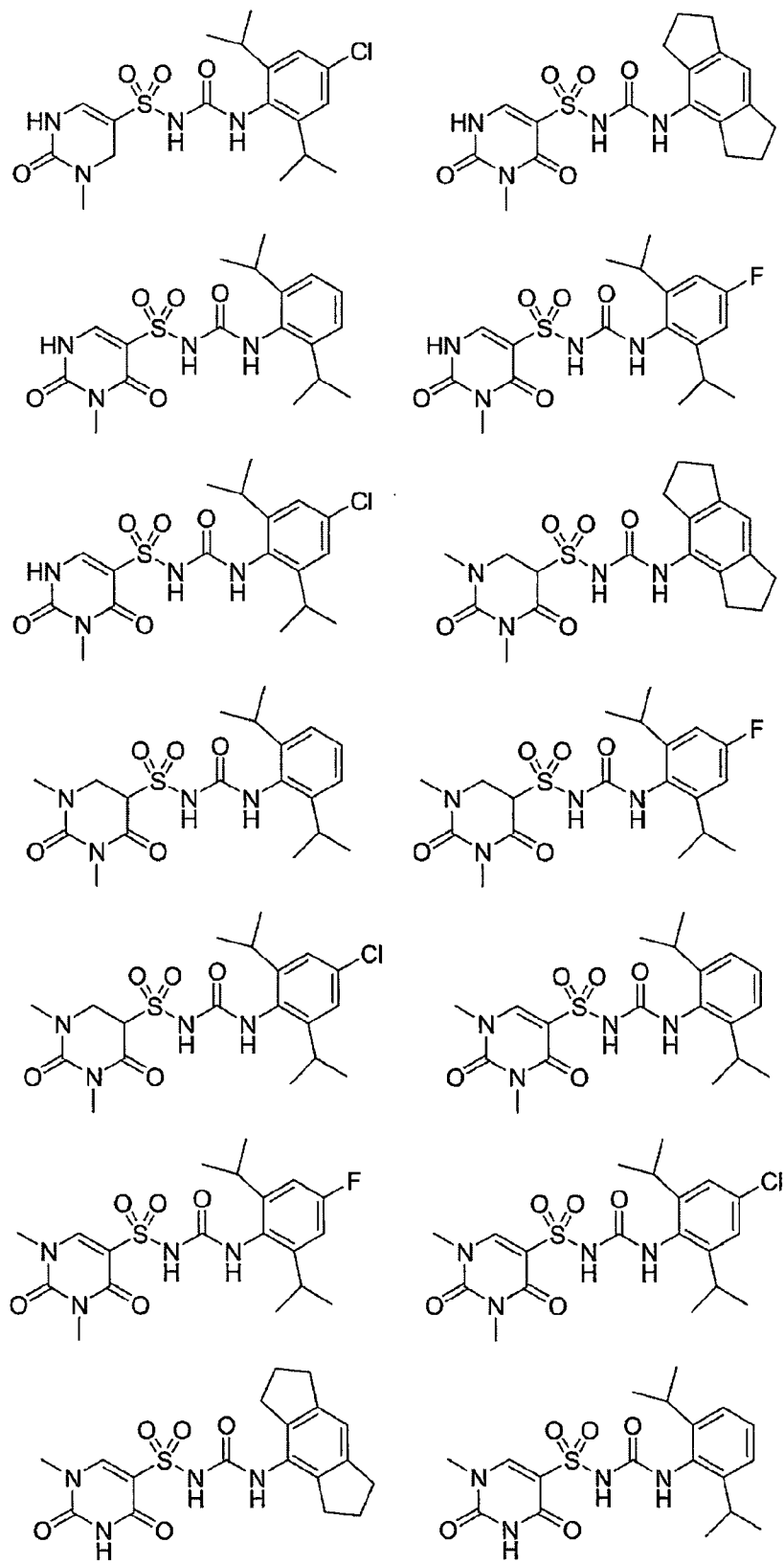


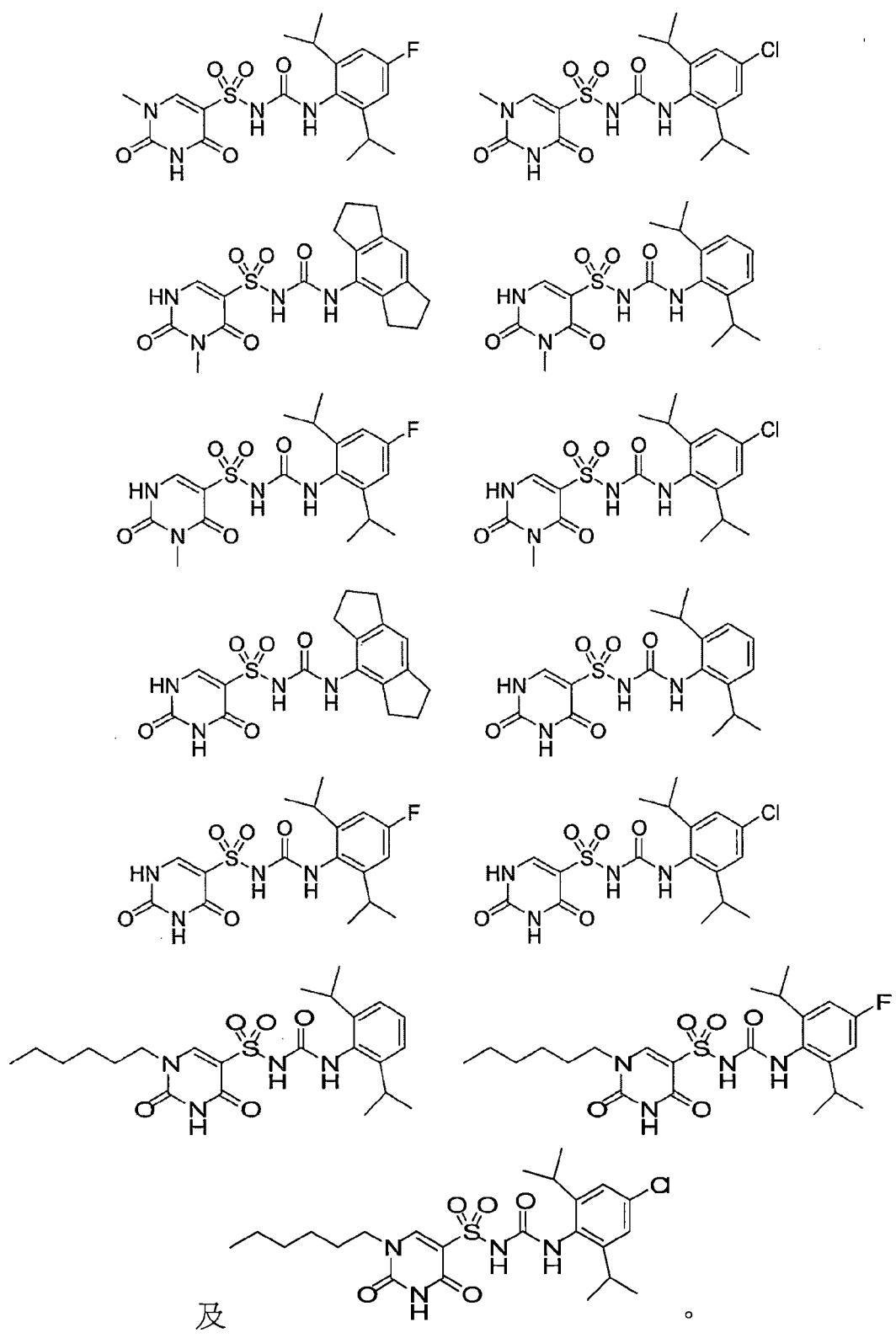












【0105】 本發明之第三態樣提供本發明之第一或第二態樣之任一化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥。

【0106】 本發明之化合物可以其游離鹼形式及其酸加成鹽形式使用。出於本發明之目的，本發明之化合物之「鹽」包括酸加成鹽。酸加成鹽較佳為與合適之酸之醫藥上可接受之非毒性加成鹽，該等酸包括但不限於：無機酸，諸如氫鹵酸(例如，氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、或氫碘酸)或其他無機酸(例如，硝酸、過氯酸、硫酸、或磷酸)；或有機酸，諸如有機羧酸(例如，丙酸、丁酸、乙醇酸、乳酸、苦杏仁酸、檸檬酸、乙酸、苯甲酸、柳酸、琥珀酸、蘋果酸、或羥基琥珀酸、酒石酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、黏液酸或半乳糖二酸、葡萄糖酸、泛酸、或撲酸)、有基磺酸(例如，甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘-2-磺酸、或樟腦磺酸)、或胺基酸(例如，鳥胺酸、麩胺酸、或天冬胺酸)。酸加成鹽可為單酸加成鹽、二酸加成鹽、三酸加成鹽、或多酸加成鹽。較佳鹽為氫鹵酸、磺酸、磷酸、或有機酸加成鹽。較佳鹽為鹽酸加成鹽。

【0107】 當本發明之化合物包括四級銨基團時，通常該化合物以其鹽形式使用。四級銨基團之相對離子可為任何醫藥上可接受之非毒性相對離子。合適之相對離子之實例包括上文關於酸加成鹽所討論之質子酸之共軛鹼。

【0108】 本發明之化合物亦可以其游離酸形式及其酸鹽形式使用。出於本發明之目的，本發明之化合物之「鹽」包括在本發明之化合物之質子酸官能性(諸如羧酸基團)與合適之陽離子之間形成之鹽。合適之陽離子包括但不限於鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、及銨。鹽可為單鹽、二鹽、三鹽、或多鹽。較佳的是，鹽為單或二鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、或銨鹽。更佳的是，鹽為單或二鈉鹽或單或二鉀鹽。

【0109】 較佳的是，任一鹽為醫藥上可接受之非毒性鹽。然而，除醫藥上可接受之鹽之外，本發明中包括其他鹽，因為其有可能充當其他例如醫藥上可接受之鹽之純化或製備中之中間物，或實用於游離酸或鹼之鑒別、特性化、或純化。



【0110】 本發明之化合物及/或鹽可為無水的或以水合物(例如半水合物、單水合物、二水合物、或三水合物)或其他溶劑合物之形式。此類溶劑合物可用常見有機溶劑(包括但不限於醇溶劑例如甲醇、乙醇、或異丙醇)形成。

【0111】 在本發明之一些實施例中，提供治療非活性前藥。前藥為當向受試者諸如人類投與時完全或部分轉化成本發明之化合物的化合物。在大多數實施例中，前藥為可體內轉化成活性藥物分子以發揮治療作用的藥理學惰性化學衍生物。本文所述之任一化合物可呈前藥投與以增加化合物之活性、生物可用度、或穩定性或以其他方式改變化合物之性質。前藥之典型實例包括具有活性化合物之官能部分上之生物不穩定保護基團的化合物。前藥包括但不限於可經氧化、還原、胺化、去胺化、羥基化、去羥基化、水解、去水解、烷化、去烷化、醯化、去醯化、磷酸化、及/或去磷酸化以產生活性化合物的化合物。本發明亦涵蓋此類前藥之鹽及溶劑合物，如上文所述。

【0112】 本發明之化合物、鹽、溶劑合物、及前藥可含有至少一個掌性中心。化合物、鹽、溶劑合物、及前藥因此可以至少兩種異構形式存在。本發明涵蓋本發明之化合物、鹽、溶劑合物、及前藥以及經鏡像異構濃化及實質上鏡像異構純異構物之外消旋混合物。出於本發明之目的，化合物之「實質上鏡像異構純」異構物佔相同化合物之其他異構物之按重量計小於 5%，更通常小於 2%，且最通常小於 0.5%。

【0113】 本發明之化合物、鹽、溶劑合物、及前藥可含有：任何穩定同位素，包括但不限於  $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (D)、 $^{14}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、及  $^{127}\text{I}$ ；及任何放射同位素，包括但不限於  $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$  (T)、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、及  $^{131}\text{I}$ 。

【0114】 本發明之化合物、鹽、溶劑合物、及前藥可為任何多形或非晶形式。

【0115】 本發明之第四態樣提供一種醫藥組成物，其包含本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，及醫藥上可接受之賦形劑。

【0116】 合適之醫藥調配物之選擇及製備之習知程序描述於例如「Aulton's Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines」, M. E. Aulton 及 K. M. G. Taylor, Churchill Livingstone Elsevier, 第 4 版, 2013。

【0117】 可用於本發明之醫藥組成物之醫藥上可接受之賦形劑(包括佐劑、稀釋劑、或載劑)為習知用於醫藥調配物之領域之賦形劑且包括但不限於糖、糖醇、澱粉、離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇、及羊毛脂。

【0118】 在一個實施例中，本發明之第四態樣之醫藥組成物另外包含一或多種另外活性劑。

【0119】 在另一實施例中，本發明之第四態樣之醫藥組成物可呈成套套組之一部分，其中該成套套組包含本發明之第四態樣之醫藥組成物及一或多種另外的醫藥組成物，其中該一或多種另外的醫藥組成物各自包含醫藥上可接受之賦形劑及一或多種另外的活性劑。

【0120】 本發明之第五態樣提供本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或本發明之第四態樣之醫藥組成物，其用於醫學及/或用於治療或預防疾病、病症、或病況。通常，

該用途包含向受試者投與該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物。在一個實施例中，該用途包含共同投與一或多種另外的活性劑。

【0121】 如本文所用之術語「治療」同等地指代治癒性療法、及改善或姑息療法。該術語包括獲得有益或所要生理學結果，其可或可不為臨床確立的。有益或所要臨床結果包括但不限於症狀之緩解、症狀之預防、疾病程度之減弱、病況之穩定(即不惡化)、病況/症狀之進展/惡化之延緩/減慢、病況/症狀之改善或緩和、及減輕(不管是部分還是總計)，不管是可偵測的還是不可偵測的。如本文所用之術語「緩和」及其變化意指相較於未投與本發明之化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物，生理學病況或症狀之程度及/或非所要表現減小及/或進展之時程減慢或延長。如本文關於疾病、病症、或病況所用之術語「預防」係關於防治性或預防性療法，以及減小發展疾病、病症、或病況之風險的療法。術語「預防」包括避免疾病、病症、或病況之發生，及延緩疾病、病症、或病況之發作。如藉由受控之臨床試驗所測量之任何統計學顯著的( $p \leq 0.05$ )避免發生、延緩發作、或減小風險可視為疾病、病症、或病況之預防。適於預防之受試者包括如藉由遺傳或生化標記物所鑒別處於升高之疾病、病症、或病況風險的受試者。通常，遺傳或生化標記物適合於考慮中的疾病、病症、或病況，且可包括例如發炎生物標記物諸如：在發炎之情況下，C 反應蛋白(CRP)及單核球趨化蛋白 1 (MCP-1)；在 NAFLD 及 NASH 之情況下，總膽固醇、三酸甘油酯、胰島素抗性、及 C 肽；及更一般而言，在對 NLRP3 抑制有反應之疾病、病症、或病況之情況下，IL1 $\beta$  及 IL18。

【0122】 本發明之第六態樣提供第一或第二態樣之化合物、或第三態樣之醫藥上有效的鹽、溶劑合物或前藥在製造用於治療或預防疾病、病症、或病況之藥品中之用途。通常，治療或預防包含向受試者投與該化合物、鹽、溶劑合物、

前藥、或藥品。在一個實施例中，該治療或預防包含共同投與一或多種另外的活性劑。

【0123】 本發明之第七態樣提供一種治療或預防疾病、病症、或病況之方法，該方法包含以下步驟：投與有效量第一或第二態樣之化合物，或第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或第四態樣之醫藥組成物，從而治療或預防該疾病、病症、或病況。在一個實施例中，該方法進一步包含共同投與有效量一或多種另外的活性劑之步驟。通常，投與係向有需要之受試者進行。

【0124】 本發明之第八態樣提供本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或本發明之第四態樣之醫藥組成物，其用於治療或預防個體之疾病、病症、或病況，其中該個體具有 NLRP3 之生殖系或體細胞非緘默突變。突變可為例如功能獲得型突變或其他導致增加之 NLRP3 活性之突變。通常，該用途包含向個體投與該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物。在一個實施例中，該用途包含共同投與一或多種另外的活性劑。該用途亦可包含診斷具有 NLRP3 之生殖系或體細胞非緘默突變的個體，其中該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物係基於突變之陽性診斷來向個體投與。通常，個體之 NLRP3 之突變之鑒別可藉由任何合適之遺傳或生化手段。

【0125】 本發明之第九態樣提供第一或第二態樣之化合物，或第三態樣之醫藥上有效的鹽、溶劑合物、或前藥在製造用於治療或預防個體之疾病、病症、或病況之藥品中之用途，其中該個體具有 NLRP3 之生殖系或體細胞非緘默突變。突變可為例如功能獲得型突變或其他導致增加之 NLRP3 活性之突變。通常，治療或預防包含向個體投與該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或藥品。在一個實施例中，該治療或預防包含共同投與一或多種另外的活性劑。該治療或預防亦可包含診斷具有 NLRP3 之生殖系或體細胞非緘默突變的個體，其中該化合物、

鹽、溶劑合物、前藥、或藥品係基於突變之陽性診斷來向個體投與。通常，個體之 NLRP3 之突變之鑒別可藉由任何合適之遺傳或生化手段。

【0126】 本發明之第十態樣提供一種治療或預防疾病、病症、或病況之方法，該方法包含以下步驟：診斷具有 NLRP3 之生殖系或體細胞非緘默突變之個體，及投與向陽性診斷之個體有效量第一或第二態樣之化合物，或第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或第四態樣之醫藥組成物，從而治療或預防該疾病、病症、或病況。在一個實施例中，該方法進一步包含共同投與有效量一或多種另外的活性劑之步驟。通常，投與係向有需要之受試者進行。

【0127】 在一般實施例中，該疾病、病症、或病況可為免疫系統、心血管系統、內分泌系統、胃腸道、腎臟系統、肝臟系統、代謝系統、呼吸系統、中樞神經系統之疾病、病症、或病況，可為癌症或其他惡性腫瘤，及/或可由病原體引起或與病原體相關聯。

【0128】 應理解，根據廣義的疾病、病症、及病況類別所界定之這些一般實施例並不互相排斥。就此而言，任何具體疾病、病症、或病況可根據多於一種上文一般實施例進行分類。非限制性實例為第一型糖尿病，其為自體免疫疾病及內分泌系統之疾病。

【0129】 在本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣之一個實施例中，該疾病、病症、或病況對 NLRP3 抑制有反應。如本文所用，術語「NLRP3 抑制」係指 NLRP3 活性水準之完全或部分減小且包括例如活性 NLRP3 之抑制及/或 NLRP3 活化之抑制。

【0130】 有證據表明 NLRP3 誘導之 IL-1 及 IL-18 在結合大量不同病症或因其而發生的發炎反應中起作用(Menu 等人, Clinical and Experimental Immunology, 166: 1-15, 2011 ; Strowig 等人, Nature, 481:278-286, 2012)。

【0131】 NLRP3 牽涉許多自體發炎疾病，包括家族性地中海熱(FMF)、TNF 受體相關聯之週期性症候群(TRAPS)、高免疫球蛋白 D 血症及週期性熱症候群(HIDS)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症及痤瘡(PAPA)、史維德氏症候群、慢性非細菌骨髓炎(CNO)、及尋常性痤瘡(Cook 等人, Eur. J. Immunol., 40: 595-653, 2010)。具體而言，已發現 NLRP3 突變引起一組罕見的自體發炎疾病，稱為 CAPS (Ozaki 等人, J. Inflammation Research, 8:15-27, 2015；Schroder 等人, Cell, 140: 821-832, 2010；及 Menu 等人, Clinical and Experimental Immunology, 166: 1-15, 2011)。CAPS 為特性在於復發性發熱及發炎的可遺傳疾病，且包含三種自體發炎病症，其形成臨床連續體。按遞增敏感性之次序，這些疾病為家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、穆克爾-韋爾斯症候群(MWS)、及慢性幼兒神經皮膚關節症候群(CINCA；亦稱為新生兒多重系統發炎疾病，NOMID)，且已顯示所有均由 NLRP3 基因之功能獲得型突變引起，其引起增加之 IL-1 $\beta$  分泌。

【0132】 已顯示許多自體免疫疾病涉及 NLRP3，具體而言包括多發性硬化症、第 1 型糖尿病(T1D)、牛皮癬、類風濕性關節炎(RA)、貝賽特氏病(Behcet's disease)、薛尼茲勒症候群、巨噬細胞活化症候群(Masters Clin. Immunol. 2013；Braddock 等人, at. Rev. Drug Disc. 2004 3: 1-10；Inoue 等人, Immunology 139: 11-18；Coll 等人, Nat. Med. 2015 21(3):248-55；及 Scott 等人, Clin. Exp. Rheumatol 2016 34(1): 88-93)、全身性紅斑性狼瘡(Lu 等人, J Immunol. 2017 198(3): 1119-29)、及全身性硬化症(Artlett 等人, Arthritis Rheum. 2011; 63(11): 3563-74)。亦顯示 NLRP3 在許多肺部疾病包括慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘(包括類固醇抗性氣喘)、石棉沉著症、及矽粉沉著症(De Nardo 等人, Am. J. Pathol., 184: 42-54, 2014 及 Kim 等人, Am J Respir Crit Care Med. 2017 196(3): 283-97)。亦提出 NLRP3 在許多中樞神經系統病況中起作用，該等中樞神經系統病況包括帕金森氏病(PD)、阿茲海默氏病(AD)、失智症、杭丁頓氏病、腦型瘡、由肺炎球菌性腦膜炎引起之腦損傷(Walsh

等人, *Nature Reviews*, 15: 84-97, 2014, 及 Dempsey 等人, *Brain. Behav. Immun.* 2017 61: 306-316)、顱內動脈瘤(Zhang 等人, *J. Stroke & Cerebrovascular Dis.* 2015 24; 5: 972-979)、及創傷性腦損傷(Ismael 等人, *J Neurotrauma.* 2018 Jan 2)。亦顯示 NLRP3 活性涉及各種代謝疾病, 包括第 2 型糖尿病(T2D)、動脈粥樣硬化、肥胖、痛風、假性痛風、代謝症候群(Wen 等人, *Nature Immunology*, 13: 352-357, 2012; Duewell 等人, *Nature*, 464: 1357-1361, 2010; Strowig 等人, *Nature*, 481: 278-286, 2012)、及非酒精性肝纖維變性(Mridha 等人, *J Hepatol.* 2017 66(5): 1037-46)。亦提出 NLRP3 經由 IL-1 $\beta$  在以下中起作用: 動脈粥樣硬化、心肌梗塞(van Hout 等人, *Eur. Heart J* 2017 38(11): 828-36)、心臟衰竭(Sano 等人, *J AM. Coll. Cardiol.* 2018 71(8): 875-66)、主動脈瘤及剝離(Wu 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017 37(4): 694-706)、及其他心血管事件(Ridker 等人, *N Engl J Med.*, doi: 10.1056/ NEJMoal707914, 2017)。已顯示 NLRP3 涉及之其他疾病包括: 眼部疾病, 諸如濕性及乾性年齡相關黃斑退化(Doyle 等人, *Nature Medicine*, 18: 791-798, 2012 及 Tarallo 等人, *Cell* 2012 149(4): 847-59)、糖尿病性視網膜病(Loukovaara 等人, *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(8): 803-808)、及視神經損傷(Puyang 等人, *Sci Rep.* 2016 Feb 19;6:20998); 肝病, 包括非酒精性肝纖維變性(NASH)(Henao-Meija 等人, *Nature*, 482: 179-185, 2012); 肺及皮膚之發炎反應(Primiano 等人, *J Immunol.* 2016 197(6): 2421-33), 包括接觸性過敏(諸如大皰性類天皰瘡(Fang 等人, *J Dermatol Sci.* 2016; 83(2): 116-23))、異位性皮膚炎(Niebuhr 等人, *Allergy* 2014 69(8): 1058-67)、化膿性汗腺炎(Alikhan 等人, 2009 *J Am Acad Dermatol* 60(4): 539-61)、尋常性痤瘡(Qin 等人, *J Invest. Dermatol.* 2014 134(2): 381-88)、及類肉瘤病(Jager 等人, *Am J Respir Crit Care Med* 2015 191: A5816); 關節之發炎反應(Braddock 等人, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 3: 1-10, 2004); 肌萎縮側索硬化症(Gugliandolo 等人, *Inflammation* 2018 41(1): 93-103); 囊腫纖維化(Iannitti 等人, *Nat.*

Commun. 2016 7: 10791)；中風(Walsh 等人, Nature Reviews, 15: 84-97, 2014)；慢性腎病(Granata 等人, PLoS One 2015 10(3): e0122272)；及發炎性腸病，包括潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Braddock 等人, Nat. Rev. Drug Disc., 3: 1-10, 2004，Neudecker 等人, J Exp. Med. 2017 214(6): 1737-52，及 Lazaridis 等人, Dig. Dis. Sci. 2017 62(9): 2348-56)。已發現 NLRP3 發炎體回應於氧化壓力及 UVB 照射而活化(Schroder 等人, Science, 327: 296-300, 2010)。亦顯示，NLRP3 涉及發炎性痛覺過敏(Dolunay 等人, Inflammation, 40: 366-386, 2017)。

【0133】 亦提出發炎體及特定言之 NLRP3 為由各種病原體包括病毒諸如 DNA 病毒調節之靶標(Amsler 等人, Future Virol. (2013) 8(4), 357-370)。

【0134】 NLRP3 亦牽涉許多癌症之發病機制(Menu 等人, Clinical and Experimental Immunology 166: 1-15, 2011; and Masters Clin. Immunol. 2013)。例如，若干先前研究提出，已顯示 IL-1 $\beta$  在癌症侵襲性、生長及轉移、及以卡那單抗之 IL-1 $\beta$  之抑制中之作用在隨機、雙盲、安慰劑對照之試驗中減小肺癌之發生率及總癌症死亡率(Ridker 等人, Lancet, S0140-6736(17)32247-X, 2017)。亦顯示抑制 NLRP3 發炎體或 IL-1 $\beta$  抑制體外肺癌細胞之增殖及遷移(Wang 等人, Oncol Rep. 2016; 35(4): 2053-64)。在以下方面中提出對 NLRP3 發炎體之作用：骨髓增生不良症候群(Basiorka 等人, Blood. 2016 Dec 22;128(25):2960-2975)；及亦各種其他癌症之致癌作用，包括神經膠瘤(Li 等人, Am J Cancer Res. 2015; 5(1): 442-449)、發炎誘導之腫瘤(Allen 等人, J Exp Med. 2010; 207(5): 1045-56 及 Hu 等人, PNAS. 2010; 107(50): 21635-40)、多發性骨髓瘤(Li 等人, Hematology 2016 21(3): 144-51)、及頭頸部鱗狀細胞癌(Huang 等人, J Exp Clin Cancer Res. 2017 2; 36(1): 116)。亦顯示 NLRP3 發炎體之活化介導腫瘤細胞對 5-氟尿嘧啶之化學抗性(Feng 等人, J Exp Clin Cancer Res. 2017 21; 36(1): 81)，且周邊神經中 NLRP3 發炎體之活化導致化療誘導之神經疼痛(Jia 等人, Mol Pain. 2017; 13: 1-11)。



【0135】 亦顯示 NLRP3 為有效控制病毒、細菌、真菌、及蠕蟲病原體感染所需的(Strowig 等人., Nature, 481:278-286, 2012)。

【0136】 據此，可對 NLRP3 抑制有反應且可根據本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣治療或預防的疾病、病症、或病況之實例包括：

(i) 發炎，包括因發炎性病征例如自體發炎疾病所致之發炎、因非發炎性病征之症狀所致之發炎、因感染所致之發炎、或繼發於創傷、損傷、或自體免疫之發炎；

(ii) 自體免疫疾病，諸如急性散佈性腦脊髓炎、愛迪生氏病、僵直性脊椎炎、抗磷脂質抗體症候群、(APS)、抗合成酶症候群、再生不良性貧血、自體免疫腎上腺炎、自體免疫肝炎、自體免疫卵巢炎、自體免疫多腺體衰竭、自體免疫甲狀腺炎、乳糜瀉、克羅恩氏病、第 1 型糖尿病(T1D)、古巴士德氏症候群、格雷氏病、吉巴氏症候群(GBS)、橋本氏病、特發性血小板減少性紫癰、川崎氏病、紅斑狼瘡(包括全身性紅斑性狼瘡(SLE))、多發性硬化症(MS)(包括原發性進行性多發性硬化症(PPMS)、繼發性進行性多發性硬化症(SPMS)、及復發緩解性多發性硬化症(RRMS))、重症肌無力、眼陣攣肌陣攣症候群(OMS)、視神經炎、奧德氏甲狀腺炎、天皰瘡、惡性貧血、多發性關節炎、原發性膽汁性肝硬變、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬性關節炎、幼年型特發性關節炎、或史迪爾氏病、不反應痛風性關節炎、萊特氏症候群、休格連氏症候群、全身性硬化症全身性結締組織症、高安氏動脈炎、顱動脈炎、有溫型自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫、圓禿、貝賽特氏病、查加斯病、自主神經障礙、子宮內膜異位、化膿性汗腺炎(HS)、間質性膀胱炎、神經性肌強直、牛皮癬、類肉瘤病、硬皮症、潰瘍性結腸炎、薛尼茲勒症候群、巨噬細胞活化症候群、布勞症候群、白斑病、或外陰疼痛；

(iii) 癌症，包括肺癌、胰腺癌、胃癌、骨髓增生不良症候群、白血病(包括急性淋巴球性白血病(ALL)及急性骨髓性白血病(AML))、腎上腺癌、肛門癌、基底及鱗狀細胞皮膚癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦及脊髓瘤、乳癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食管癌、伊文腫瘤家族、眼癌、膽囊癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質瘤(GIST)、妊娠滋養細胞疾病、神經膠瘤、霍奇金氏淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉及下嚥癌、肝癌、肺類癌瘤、淋巴瘤(包括皮膚 T 細胞淋巴瘤)、惡性間皮瘤、黑色素瘤皮膚癌、默克細胞皮膚癌、多發性骨髓瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔及口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、陰莖癌、垂體腫瘤、前列腺癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾腺癌、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌、睪丸癌、胸腺癌、甲狀腺癌(包括未分化甲狀腺癌)、子宮肉瘤、陰道癌、陰門癌、華氏巨球蛋白血症、及威爾姆氏腫瘤；

(iv) 感染，包括病毒感染(例如自流感病毒、免疫缺乏病毒(HIV)、 $\alpha$  病毒(諸如屈公病病毒及羅氏河病毒)、黃病毒(諸如登革熱病毒及茲卡病毒)、疱疹病毒(諸如愛氏頓病毒、巨細胞病毒、水痘-帶狀疱疹病毒、及 KSHV)、痘病毒(諸如痘瘡病毒(改質痘苗病毒安卡拉(Ankara))及黏液病毒)、腺病毒(諸如腺病毒 5)、或乳突病毒)；細菌感染(例如自金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)、百日咳桿菌(*Bordetella pertussis*)、類鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)、白喉桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、破傷風桿菌(*Clostridium tetani*)、肉毒桿菌(*Clostridium botulinum*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、膿腫鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、嗜血桿菌(*Hemophilus influenzae*)、巴氏桿菌(*Pasteurella multocida*)、痢疾志賀氏桿菌

(*Shigella dysenteriae*)、結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻瘋分枝桿菌(*Mycobacterium leprae*)、肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、人黴漿菌(*Mycoplasma hominis*)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、奈瑟氏淋病雙球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、立克次氏立克次體(*Rickettsia rickettsii*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、痤瘡丙酸桿菌(*Propionibacterium acnes*)、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)、披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、鼠傷寒沙氏桿菌(*Salmonella typhimurium, Salmonella typhi*)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)、或鼠疫桿菌(*Yersinia pestis*))；真菌感染(例如自念珠菌種或麴菌種)；原蟲感染(例如自瘡原蟲、焦蟲、梨形鞭毛蟲、內阿米巴、利什曼原蟲、或錐蟲)；蠕蟲感染(例如自住血吸蟲、蛔蟲、條蟲、或吸蟲)；及普里昂蛋白感染；

(v) 中樞神經系統疾病，諸如帕金森氏病、阿茲海默氏病、失智症、運動神經元疾病、亨丁頓氏病、腦型瘡、由肺炎球菌性腦膜炎所致之腦損傷、顱內動脈瘤、創傷性腦損傷、及肌萎縮側索硬化症；

(vi) 代謝疾病，諸如第 2 型糖尿病(T2D)、動脈粥樣硬化、肥胖、痛風、及假性痛風；

(vii) 心血管疾病，諸如高血壓、局部缺血、再灌注損傷(包括 MI 後缺血性再灌注損傷)、中風(包括缺血性中風)、短暫性缺血性發作、心肌梗塞(包括復發性心肌梗塞)、心臟衰竭(包括充血性心臟衰竭及射血分數維持之心臟衰竭)、栓塞、動脈瘤(包括腹部主動脈瘤)、及心包炎(包括卓斯勒氏症候群)；

(viii) 呼吸疾病，包括慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘(諸如過敏性氣喘及類固醇抗性氣喘)、石棉沉著症、矽粉沉著症、奈米粒子誘導之發炎、囊腫纖維化、及特發性肺纖維化；

- (ix) 肝病，包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)包括後期的纖維化 F3 及 F4 階段、酒精性脂肪肝病(AFLD)、及酒精性脂肪肝炎(ASH)；
- (x) 腎病，包括慢性腎病、草酸性腎病變、腎鈣沉積病、腎小球性腎炎、及糖尿病腎病變；
- (xi) 眼部疾病，包括眼部上皮之疾病、與年齡有關的黃斑退化(AMD) (乾性及濕性)、眼色素層炎、角膜感染、糖尿病性視網膜病、視神經損傷、乾眼症、及青光眼；
- (xii) 皮膚疾病，包括皮膚炎(諸如接觸性皮膚炎及異位性皮膚炎)、接觸性過敏、曬傷、皮膚病變、化膿性汗腺炎(HS)、其他囊腫引起之皮膚疾病、及聚合性痤瘡；
- (xiii) 淋巴病況，諸如淋巴管炎及卡斯爾曼病(Castleman's disease)；
- (xiv) 心理病症，諸如憂鬱及心理壓力；
- (xv) 移植物抗宿主病；
- (xvi) 異感痛(allodynia)，包括機械性異感痛(mechanical allodynia)；及
- (xvii) 已確定個體攜帶 NLRP3 之生殖系或體細胞非編碼突變的任何疾病。

**【0137】** 在一個實施例中，疾病、病症、或病況係選自：

- (i) 癌症；
- (ii) 感染；
- (iii) 中樞神經系統疾病；
- (iv) 心血管疾病；
- (v) 肝病；
- (vi) 眼部疾病；或
- (vii) 皮膚疾病。

**【0138】** 更通常，疾病、病症、或病況係選自：

- (i) 癌症；
- (ii) 感染；
- (iii) 中樞神經系統疾病；或
- (iv) 心血管疾病。

【0139】 在一個實施例中，疾病、病症、或病況係選自：

- (i) 聚合性痤瘡；
- (ii) 異位性皮膚炎；
- (iii) 阿茲海默氏病；
- (iv) 肌萎縮側索硬化症；
- (v) 與年齡有關的黃斑退化(AMD)；
- (vi) 未分化甲狀腺癌；
- (vii) cryopyrin 相關週期性症候群(CAPS)；
- (viii) 接觸性皮膚炎；
- (ix) 囊腫纖維化；
- (x) 充血性心臟衰竭；
- (xi) 慢性腎病；
- (xii) 克羅恩氏病；
- (xiii) 家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)；
- (xiv) 亨丁頓氏病；
- (xv) 心臟衰竭；
- (xvi) 射血分數維持之心臟衰竭；
- (xvii) 缺血性再灌注損傷；
- (xviii) 幼年型特發性關節炎；
- (xix) 心肌梗塞；

- (xx) 巨噬細胞活化症候群；
- (xxi) 骨髓增生不良症候群；
- (xxii) 多發性骨髓瘤；
- (xxiii) 運動神經元疾病；
- (xxiv) 多發性硬化症；
- (xxv) 穆克爾-韋爾斯症候群；
- (xxvi) 非酒精性肝纖維變性(NASH)；
- (xxvii) 新生兒多重系統發炎疾病(NOMID)；
- (xxviii) 帕金森氏病；
- (xxix) 全身性幼年型特發性關節炎；
- (xxx) 全身性紅斑性狼瘡；
- (xxxi) 創傷性腦損傷；
- (xxxii) 短暫性缺血性發作；及
- (xxxiii) 潰瘍性結腸炎。

**【0140】** 在本發明之另一典型實施例中，疾病、病症、或病況為發炎。可根據本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣治療或預防之發炎之實例包括結合以下或因其而發生的發炎反應：

- (i) 皮膚病況，諸如諸如接觸性過敏、大皰性類天皰瘡、曬傷、牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、脂溢性皮膚炎、扁平苔蘚、硬皮症、天皰瘡、水皰性表皮鬆解症、風疹塊、紅斑、或脫髮；
- (ii) 關節病況，諸如骨關節炎、全身性幼年型特發性關節炎、成人史迪爾氏病、復發性多發性軟骨炎、類風濕性關節炎、幼年型慢性關節炎、痛風、或血清陰性脊椎關節病變(例如僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、或萊特氏病(Reiter's disease))；

(iii) 肌肉病況，諸如多發性肌炎或重症肌無力；

(iv) 胃腸道病況，諸如發炎性腸病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、胃潰瘍、乳糜瀉、直腸炎、胰腺炎、嗜酸性球性胃腸炎(eosinophilic gastro-enteritis)、肥大細胞增多症(mastocytosis)、抗磷脂質症候群、或可具有遠離腸之作用的與食物有關之過敏症(例如，偏頭痛、鼻炎、或濕疹)；

(v) 呼吸系統病況，諸如慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、氣喘(包括支氣管、過敏性、內因性、外因性、或粉塵性氣喘，及特別是慢性或痼疾性氣喘，諸如晚期氣喘及氣道過度反應)、支氣管炎、鼻炎(包括急性鼻炎、過敏性鼻炎、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎(rhinitis purulenta)、乾燥性鼻炎、藥物性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎例如花粉熱、及血管運動型鼻炎)、竇炎、特發性肺纖維化(IPF)、類肉瘤病、農夫肺、矽粉沉著症、石棉沉著症、成人呼吸窘迫症候群、過敏性肺炎、或特發性間質性肺炎；

(vi) 血管病況，諸如動脈粥樣硬化、貝賽特氏病、血管炎、或華格納氏肉芽病；

(vii) 自體免疫病況，諸如全身性紅斑性狼瘡、休格連氏症候群、全身性硬化症、橋本氏甲狀腺炎、第一型糖尿病、特發性血小板減少性紫癰、或格雷氏病；

(viii) 眼部病況，諸如眼色素層炎、過敏性結膜炎、或春季結膜炎；

(ix) 神經病況，諸如多發性硬化症或腦脊髓炎；

(x) 感染或與感染有關之病況，諸如後天免疫性缺乏症候群(AIDS)、急性或慢性細菌感染、急性或慢性寄生蟲感染、急性或慢性病毒感染、急性或慢性真菌感染、腦膜炎、肝炎(A、B、或 C 型肝炎，或其他病毒性肝炎)、腹膜炎、肺炎、會厭炎、瘧疾、登革出血熱、利什曼病、鏈球菌性肌炎、結核桿菌、禽結核桿菌 (*Mycobacterium avium intracellulare*)、肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis carinii* pneumonia)、睪丸炎/副睪丸炎、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、萊姆病(Lyme disease)、

A 型流感、埃-巴二氏病毒(epstein-barr virus)、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、或骨盆發炎性疾病；

(xi) 腎病況，諸如系膜增生性腎小球性腎炎、腎病症候群、腎炎、腎小球腎炎、急性腎衰竭、尿毒症、或腎症候群；

(xii) 淋巴病況，諸如卡斯爾曼病；

(xiii) 免疫系統或涉及免疫系統之病況，諸如高 IgE 症候群、瘤型麻風(lepromatous leprosy)、家族性噬血性淋巴組織球增生症(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)、或移植物抗宿主病；

(xiv) 肝病況，諸如慢性主動性肝炎、非酒精性肝纖維變性(NASH)、酒精誘導之肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性脂肪肝病(AFLD)、酒精性脂肪肝炎(ASH)、或原發性膽汁性肝硬變；

(xv) 癌症，包括上文所列舉之癌症；

(xvi) 燒傷、傷口、創傷、出血、或中風；

(xvii) 輻射暴露；及/或

(xviii) 肥胖；及/或

(xix) 疼痛，諸如發炎性痛覺過敏。

**【0141】** 在本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況為自體發炎疾病諸如 cryopyrin 相關週期性症候群(CAPS)、穆克爾-韋爾斯症候群(MWS)、家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、家族性地中海熱(FMF)、新生兒多重系統發炎疾病(NOMID)、腫瘤壞死因子(TNF)受體相關週期性症候群(TRAPS)、高免疫球蛋白 D 血症及週期性熱症候群(HIDS)、介白素 1 受體拮抗劑缺乏(DIRA)、Majeed 症候群、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症、及痤瘡症候群(PAPA)、成人史迪爾氏病(AOSD)、A20 之單倍不足(HA20)、兒科肉芽腫關節炎(PGA)、PLCG2 相關聯之抗體缺乏及免疫調節異常(PLAID)、



PLCG2 相關聯之自體發炎、抗體缺乏及免疫調節異常(APLAID)、或含鐵母細胞性貧血伴 B 細胞免疫性缺乏、週期性發熱及發展遲緩(SIFD)。

【0142】 上文列舉可對 NLRP3 抑制有反應且可根據本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣治療或預防的疾病、病症、或病況之實例。這些疾病、病症、或病況中之一些實質上或完全由 NLRP3 發炎體活性、及 NLRP3 誘導之 IL-1 $\beta$  及/或 IL-18 介導。因此，此類疾病、病症、或病況可特別對 NLRP3 抑制有反應，且特別合適於根據本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣之治療或預防。此類疾病、病症、或病況之實例包括 cryopyrin 相關週期性症候群(CAPS)、穆克爾-韋爾斯症候群(MWS)、家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、新生兒多重系統發炎疾病(NOMID)、家族性地中海熱(FMF)、化膿性關節炎、壞疽性膿皮症及痤瘡症候群(PAPA)、高免疫球蛋白 D 血症及週期性熱症候群(HIDS)、腫瘤壞死因子(TNF)受體相關週期性症候群(TRAPS)、全身性幼年型特發性關節炎、成人史迪爾氏病(AOSD)、復發性多發性軟骨炎、薛尼茲勒氏症候群、史維德氏症候群、貝賽特氏病、抗合成酶症候群、介白素 1 受體拮抗劑缺乏(DIRA)、及 A20 之單倍不足(HA20)。

【0143】 此外，一些上文提及之疾病、病症、或病況由於 NLRP3 之突變而升高，具體而言，導致增加之 NLRP3 活性。因此，此類疾病、病症、或病況可特別對 NLRP3 抑制有反應，且特別合適於根據本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣之治療或預防。此類疾病、病症、或病況之實例包括 cryopyrin 相關週期性症候群(CAPS)、穆克爾-韋爾斯症候群(MWS)、家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、及新生兒多重系統發炎疾病(NOMID)。

【0144】 在本發明之第五、第六、第七、第八、第九、或第十態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係眼發炎性疾病或眼發炎性疾病之症狀。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係皮

膚疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係涉及趨化介素受體之疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係皮膚疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係皮膚炎。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係涉及嗜伊紅細胞增加之疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係過敏性皮膚炎。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係易感於以凝乳酶抑制劑治療之疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係纖維化或細胞外基質代謝障礙。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係伴隨著異常血管功能之疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係風濕性關節炎。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係心臟或循環系統疾病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係發炎性腸病。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係 HCV 感染。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係癌症。在本發明之第五、第六、或第七態樣之一個實施例中，疾病、病症、或病況非係易感於以降血糖藥治療之疾病。

【0145】 本發明之第十一態樣提供一種抑制 NLRP3 之方法，該方法包含使用本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或本發明之第四態樣之醫藥組成物，來抑制 NLRP3。

【0146】 在本發明之第十一態樣之一個實施例中，該方法包含使用本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或本發明之第四態樣之醫藥組成物，以及一或多種另外的活性劑。

【0147】 在本發明之第十一態樣之一個實施例中，該方法係離體或體外進行，例如以分析對 NLRP3 抑制之細胞之作用。

【0148】 在本發明之第十一態樣之另一實施例中，該方法係體內進行。例如，該方法可包含以下步驟：投與有效量第一或第二態樣之化合物，或第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或第四態樣之醫藥組成物，從而抑制 NLRP3。在一個實施例中，該方法進一步包含共同投與有效量一或多種另外的活性劑之步驟。通常，投與係向有需要之受試者進行。

【0149】 或者，本發明之第十一態樣之方法可為抑制非人類動物受試者之 NLRP3 之方法，該方法包含以下步驟：向非人類動物受試者投與該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物，且視情況隨後切斷或殺死非人類動物受試者。通常，此一方法進一步包含以下步驟：分析視情況切斷或殺死之非人類動物受試者之一或多個組織或流體樣本。在一個實施例中，該方法進一步包含共同投與有效量一或多種另外的活性劑之步驟。

【0150】 本發明之第十二態樣提供本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或本發明之第四態樣之醫藥組成物，其用於 NLRP3 之抑制。通常，該用途包含向受試者投與該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物。在一個實施例中，該方法進一步包含共同投與有效量一或多種另外的活性劑之步驟。

【0151】 本發明之第十三態樣提供本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥有效的鹽、溶劑合物、或前藥，在製造 NLRP3 之抑制之藥品中之用途。通常，該抑制包含向受試者投與該化合物、鹽、溶劑合物、前

藥、或藥品。在一個實施例中，該化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或藥品與一或多種另外的活性劑共同投與。

**【0152】** 在包含使用或共同投與一或多種另外的活性劑的本發明之第五至第十三態樣中任一項之任一實施例中，該一或多種另外的活性劑可包含例如一、二、或三種不同另外的活性劑。

**【0153】** 該一或多種另外的活性劑可彼此及/或在本發明之第一或第二態樣之化合物，本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥，或本發明之第四態樣之醫藥組成物之前、與之同時、與之依序、或在其之後投與。當該一或多種另外的活性劑與本發明之第一或第二態樣之化合物，或本發明之第三態樣之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、或前藥同時投與時，可投與本發明之第四態樣之醫藥組成物，其中該醫藥組成物另外包含該一或多種另外的活性劑。

**【0154】** 在包含使用或共同投與一或多種另外的活性劑的本發明之第五至第十三態樣中任一項之一個實施例中，該一或多種另外的活性劑選自：

- (i) 化療劑；
- (ii) 抗體；
- (iii) 烷化劑；
- (iv) 抗代謝物；
- (v) 抗血管生成劑；
- (vi) 植物鹼及/或類萜；
- (vii) 拓撲異構酶抑制劑；
- (viii) mTOR 抑制劑；
- (ix) 類二苯乙烯；
- (x) STING 促效劑；

- (xi) 癌症疫苗；
- (xii) 免疫調節劑；
- (xiii) 抗生素；
- (xiv) 抗真菌劑；
- (xv) 抗腸蟲劑；及/或
- (xvi) 其他活性劑。

【0155】 應理解，根據廣義的活性劑類別所界定之這些一般實施例並不互相排斥。就此而言，任何具體活性劑可根據多於一種上文一般實施例進行分類。非限制性實例為烏瑞魯單抗，其為係治療癌症之免疫調節劑的抗體。

【0156】 在一些實施例中，該一或多種化療劑選自乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、六甲蜜胺(altretamine)、安吡啶(amsacrine)、脫水長春鹼(anhydrovinblastine)、阿里他汀(auristatin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、阿黴素(adriamycin)、蓓薩羅丁(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、BMS 184476、博來黴素(bleomycin)、N,N-二甲基-L-纈胺鹽基-L-纈胺鹽基-N-甲基-L-纈胺鹽基-L-脯胺鹽基-L-脯胺酸-第三丁基鹽基、順鉑、卡鉑、卡鉑環磷鹽基、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、惡病質素(cachectin)、西馬多丁(cemadotin)、環磷鹽基、卡莫司汀(carmustine)、念珠藻素(cryptophycin)、阿糖胞苷(cytarabine)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、歐洲紫杉醇、多柔比星、達卡巴仁(DTIC)、放線菌素、唐黴素、地西他濱(decitabine)、多拉司他汀(dolastatin)、依託泊苷(etoposide)、依託泊苷磷酸鹽、恩雜魯胺(enzalutamide) (MDV3100)、5-氟尿嘧啶、氟達拉濱(fludarabine)、氟他胺、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲及羥基脲紫杉烷、伊達比星(idarubicin)、異環磷鹽基(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)、亞葉酸(leucovorin)、氯尼達明(lonidamine)、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、拉洛他賽(larotaxel) (RPR109881)、二氯甲基二乙酸(mechlorethamine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤、絲裂黴

素 C、米托蒽醌(mitoxantrone)、美法侖(melphalan)、米伏布林(mivobulin)、3',4'-二去氫-4'-去氧基-8'-去甲長春鹼(norvin-calculeoblastine)、尼魯他胺(nilutamide)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奧那司酮(onapristone)、潑尼莫司汀(prednimustine)、甲基苄肼(procarbazine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、含有鉑之抗癌劑、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺醯胺、潑尼莫司汀、甲基苄根黴素、sertenef、鏈脲佐菌素(streptozocin)、雌氫芥磷酸鹽(stramustine phosphate)、視網酸、他索納明(tasonermin)、紫杉醇(taxol)、拓撲替康(topotecan)、他莫昔芬(tamoxifen)、替尼泊苷(teniposide)、紫杉烷、替加氟(tegafur)/尿嘧啶、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、長春地辛硫酸鹽、及/或長春氟寧(vinflunine)。

【0157】 或者或此外，該一或多種化療劑可選自 CD59 互補片段、纖維蛋白片段、gro-β (CXCL2)、肝素酶、肝素六糖片段、人絨毛膜促性腺激素(hCG)、干擾素 α、干擾素 β、干擾素 γ、干擾素誘導性蛋白(IP-10)、介白素-12、三環(kringle)5 (胞漿素原片段)、金屬蛋白酶抑制劑(TIMP)、2-甲氧基 雌二醇、胎盤核糖核酸酶抑制劑、胞漿素原活化劑抑制劑、血小板因子-4 (PF4)、泌乳素 16 kD 片段、泌乳素相關蛋白(PRP)、各種類視色素、四氫皮質醇-S、血小板反應蛋白-1 (TSP-1)、轉化生長因子-β (TGF-β)、血管抑制素(vasculostatin)、血管新生抑制劑(vasostatin) (鈣網蛋白片段)、及/或細胞介素(包括介白素，諸如介白素-2 (IL-2)或 IL-10)。

【0158】 在一些實施例中，該一或多種抗體可包含一或多種單株抗體。在一些實施例中，該一或多種單株抗體選自阿昔單抗(abciximab)、阿達木單抗(adalimumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿替珠單抗(atlizumab)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝利木單抗(belimumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、本妥昔單抗(bretuximab vedotin)、卡那單抗(canakinumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、賽妥珠單抗(ceertolizumab pegol)、達利珠單抗(daclizumab)、地諾單抗(denosumab)、依

庫珠單抗(eculizumab)、依法利珠單抗(efalizumab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、戈利木單抗(golimumab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、英夫利昔單抗(infliximab)、依匹木單抗(ipilimumab)、莫羅單抗(muromonab)-CD3、那他珠單抗(natalizumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧馬佐單抗(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕尼單抗(panitumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托珠單抗(tocilizumab)、托西莫單抗(tositumomab)、及/或曲妥珠單抗(trastuzumab)。

【0159】 在一些實施例中，該一或多種烷化劑可包含能夠在細胞包括例如癌細胞中存在之條件下烷化親核官能基的試劑。在一些實施例中，該一或多種烷化劑選自順鉑、卡鉑、二氯甲基二乙酸、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、異環磷醯胺、及/或奧沙利鉑。在一些實施例中，烷化劑可藉由與生物學上重要的分子中之胺基、羧基、硫氫基、及/或磷酸酯基形成共價鍵影響細胞功能來起作用。在一些實施例中，烷化劑可藉由修飾細胞之 DNA 來起作用。

【0160】 在一些實施例中，該一或多種抗代謝物可包含能夠影響或防止 RNA 或 DNA 合成的試劑。在一些實施例中，該一或多種抗代謝物選自硫唑嘌呤及/或巯嘌呤。

【0161】 在一些實施例中，該一或多種抗血管生成劑選自內皮他丁(endostatin)、血管生成素抑制劑、血管阻斷素(angiostatin)、血管抑制蛋白(angioarrestin)、血纖維靜止蛋白(angiostatin)(胞漿素原片段)、基底膜膠原蛋白衍生之抗血管生成因子(腫瘤抑素(tumstatin)、血管能抑素(canstatin)、或抑制蛋白(arrestin))、抗血管生成抗凝血酶 III、及/或軟骨衍生之抑制劑(CDI)。

【0162】 在一些實施例中，該一或多種植物鹼及/或類萜可提供微管功能。在一些實施例中，該一或多種植物鹼及/或類萜選自長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、及/或紫杉烷。在一些實施例中，該一或多種長春花

屬生物鹼可衍生自馬達加斯加長春花(Madagascar periwinkle)、粉花紅心斑長春花(Catharanthus roseus)(以前稱為日日春(Vinca rosea))，且可選自長春新鹼、長春鹼、長春瑞濱、及/或長春地辛。在一些實施例中，該一或多種紫杉烷選自紫杉醇、太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇、及/或沃塔紫杉醇(ortataxel)。在一些實施例中，該一或多種鬼臼毒素選自依託泊苷及/或替尼泊苷。

【0163】 在一些實施例中，該一或多種拓撲異構酶抑制劑選自 I 型拓撲異構酶抑制劑及/或 II 型拓撲異構酶抑制劑，且可藉由干擾 DNA 超螺旋來干擾 DNA 之反轉錄及/或複製。在一些實施例中，該一或多種 I 型拓撲異構酶抑制劑可包含喜樹鹼，其可選自依喜替康(exatecan)、伊立替康、勒托替康(lurtotecan)、拓撲替康、BNP 1350、CKD 602、DB 67 (AR67)、及/或 ST 1481。在一些實施例中，該一或多種 II 類拓撲異構酶抑制劑可包含表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)，其可選自安吡啶、依託泊苷、依託泊苷磷酸鹽、及/或替尼泊苷。

【0164】 在一些實施例中，該一或多種 mTOR (雷帕黴素(rapamycin)哺乳動物靶，亦稱為雷帕黴素機理靶)抑制劑選自雷帕黴素、依維莫司(everolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)、及/或地佛莫司(deforolimus)。

【0165】 在一些實施例中，該一或多種類二苯乙烯選自白藜蘆醇、雲杉醇(piceatannol)、赤松素(pinosylvin)、紫檀芪(pterostilbene)、 $\alpha$ -葡萄糖素、蛇葡萄糖素(ampelopsin)A、蛇葡萄糖素 E、diptoindonesin C、diptoindonesin F、epsilon-葡萄糖素、flexuosol A、gnetin H、hemsleyanol D、希臘苯酚(hopeaphenol)、反式 diptoindonesin B、白皮杉醇葡萄糖苷(astringin)、白藜蘆醇苷(piceid)、及/或 diptoindonesin A。

【0166】 在一些實施例中，該一或多種 STING (干擾素基因刺激蛋白，亦稱為跨膜蛋白(TM) 173)促效劑可包含環雙核苷酸(cyclic di-nucleotide)，諸如 cAMP、cGMP、及 cGAMP，及/或修飾環雙核苷酸，其可包括以下修飾特徵之



一或多者：2'-O/3'-O 鍵聯、硫代磷酸酯鍵聯、腺嘌呤及/或鳥嘌呤類似物、及/或 2'-OH 修飾(例如，以甲基基團保護 2'-OH 或由 F 或 N<sub>3</sub> 置換 2'-OH)。

【0167】 在一些實施例中，該一或多種癌症疫苗選自 HPV 疫苗、B 型肝炎疫苗、Oncophage、及/或 Provenge。

【0168】 在一些實施例中，該一或多種免疫調節劑可包含免疫核查點抑制劑。免疫核查點抑制劑可靶向免疫核查點受體，或包含例如以下之受體之組合：CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、T 細胞免疫球蛋白及黏蛋白 3 (TIM3 或 HAVCR2)、半乳糖凝集素(galectin)9、磷脂絲胺酸、淋巴球活化基因 3 蛋白(LAG3)、I 類 MHC、II 類 MHC、4-1BB、4-1BBL、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD27、CD70、TNFRSF25、TL1A、CD40、CD40L、HVEM、LIGHT、BTLA、CD160、CD80、CD244、CD48、ICOS、ICOSL、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2、TMIGD2、嗜乳脂蛋白(butyrophilin)(包括 BTNL2)、Siglec 家族成員、TIGIT、PVR、殺手細胞類免疫球蛋白受體、ILT、白血球類免疫球蛋白受體、NKG2D、NKG2A、MICA、MICB、CD28、CD86、SIRPA、CD47、VEGF、神經纖毛蛋白、CD30、CD39、CD73、CXCR4、及/或 CXCL12。

【0169】 在一些實施例中，免疫核查點抑制劑選自烏瑞魯單抗、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、varlilumab、CP-870893、派姆單抗(pembrolizumab)(PD1)、納武單抗(nivolumab)(PD1)、阿特立單抗(atezolizumab) (以前為 MPDL3280A) (PD-L1)、MEDI4736 (PD-L1)、阿維單抗(avelumab)(PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS-986016、MGA271、利魯單抗(lirilumab)、IPH2201、艾瑪株單抗(emactuzumab)、INCB024360、蓋倫薩替(galunisertib)、ulocuplumab、BKT140、巴維昔單抗(bavituximab)、CC-90002、貝伐珠單抗、及/或 MNRP1685A。

【0170】 在一些實施例中，該一或多種抗生素選自阿米卡星(amikacin)、慶大黴素(gentamicin)、卡那黴素(kanamycin)、新黴素(neomycin)、奈替黴素(netilmicin)、

妥布黴素(tobramycin)、巴龍黴素(paromomycin)、鏈黴素、觀黴素(spectinomycin)、格爾德黴素(geldanamycin)、除莠黴素(herbimycin)、利福昔明(rifaximin)、羅拉卡倍芙(loracarbef)、厄他培南(ertapenem)、多尼培南(doripenem)、伊米配能(imipenem)、西司他丁(cilastatin)、美羅培南(meropenem)、賜福得修(cefadroxil)、西華樂林(cefazolin)、噻孢黴素(cefalotin)、頭孢黴素(cefalothin)、先鋒力可新(cefalexin)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢孟多酯(cefamandole)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托侖(cefditoren)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢泊肟(cefpodoxime)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢洛林(ceftaroline fosamil)、頭孢比普(ceftobiprole)、替考拉寧(teicoplanin)、萬古黴素(vancomycin)、泰拉萬星(telavancin)、達巴萬星(dalbavancin)、奧利萬星(oritavancin)、克林黴素(clindamycin)、林可黴素(lincomycin)、達托黴素(daptomycin)、阿奇黴素(azithromycin)、克拉黴素(clarithromycin)、地紅黴素(dirithromycin)、紅黴素(erythromycin)、羅紅黴素(roxithromycin)、醋竹桃黴素(troleandomycin)、泰利黴素(telithromycin)、螺旋黴素(spiramycin)、氨曲南(aztreonam)、富來頓(furazolidone)、硝基呋喃妥因(nitrofurantoin)、利奈唑胺(linezolid)、潑斯唑胺(posizolid)、雷得唑胺(radezolid)、泰地唑胺(torezolid)、阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、阿諾西林(azlocillin)、卡比西林(carbenicillin)、氯瀝西林(cloxacillin)、達可西林(dicloxacillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、美洛西林(mezlocillin)、甲氧西林(methicillin)、萘夫西林(nafcillin)、扼煞西林(oxacillin)、青黴素 G、青黴素 V、必倍西林(piperacillin)、替莫西林(temocillin)、替卡西林(ticarcillin)、克拉維酸(calvulanate)、安比西林、舒巴坦(subbactam)、他唑巴坦(tazobactam)、替卡西林、克拉維酸、枯草菌素、黏菌素、多黏菌素 B、賽普沙星(ciprofloxacin)、依諾沙星

(enoxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、喹啉酮酸(nalidixic acid)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲氟沙星(trovafloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、每芬耐(mafenide)、乙醯磺胺、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶銀(silver sulfadiazine)、達美磺胺(sulfadimethoxine)、磺胺甲異噁唑、氨苯磺胺(sulfanamide)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、美坐磺胺曲美普林(trimethoprim-sulfamethoxazole)、磺醯胺柯衣定(sulfonamideochrysoidine)、去甲基氯四環素(demeclocycline)、米諾四環素(minocycline)、羥四環素(oytetracycline)、四環素(tetracycline)、氯法齊明(clofazimine)、達普頌(dapsone)、達普利黴素(dapreomycin)、環絲胺酸、乙胺丁醇、乙硫異菸醯胺、異菸酸酐、吡嗪甲醯胺、利福平(rifampicin)、利福布汀(rifabutin)、利福噴丁(rifapentine)、鏈黴素、砷凡納明(arsphenamine)、氯黴素、弗斯黴素(fosfomicin)、梭鏈孢酸(fusidic acid)、甲硝唑(metronidazole)、莫匹羅星(mupirocin)、平板黴素(platensimycin)、奎奴普丁(quinupristin)、達福普汀(dalopristin)、甲磺氯黴素(thiamphenicol)、替加環素(tigecycline)、替硝唑(tinidazole)、甲氧苄啶(trimethoprim)、及/或泰斯巴汀(teixobactin)。

**【0171】** 在一些實施例中，該一或多種抗生素可包含一或多種細胞毒性抗生素。在一些實施例中，該一或多種細胞毒性抗生素選自放線菌素、蔥醌、蔥環、沙利多邁(thalidomide)、二氯乙酸、菸鹼酸、2-去氧葡萄糖酸、及/或氯法齊明(chlofazimine)。在一些實施例中，該一或多種放線菌素選自放線菌素 D、枯草菌素、黏菌素(多黏菌素 E)、及/或多黏菌素 B。在一些實施例中，該一或多種蔥醌選自米托蔥醌(mitoxantrone)及/或比生群(pixantrone)。在一些實施例中，該一或多種蔥環選自博來黴素、多柔比星(阿黴素)、唐黴素(道諾黴素)、表柔比星

(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素、普卡黴素、及/或戊柔比星(valrubicin)。

【0172】 在一些實施例中，該一或多種抗真菌劑選自聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、克氯黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、酮康唑(ketoconazole)、盧立康唑(luliconazole)、美可那唑(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、奧昔康唑(oxiconazole)、舍他康唑(sertaconazole)、硫可吡唑(sulconazole)、噻康唑(tioconazole)、阿巴康唑(albaconazole)、艾氟康唑(efinaconazole)、依普康唑(epoziconazole)、氟康那唑(fluconazole)、艾沙康唑(isavuconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、丙環唑(propiconazole)、雷夫康唑(ravusconazole)、特康唑(terconazole)、伏立康唑(voriconazole)、阿巴芬淨(abafungin)、阿莫羅芬(amorolfine)、布特那芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)、特比奈芬(terbinafine)、阿尼芬淨(anidulafungin)、卡泊芬淨(caspofungin)、米卡芬淨(micafungin)、苯甲酸、環吡酮(ciclopirox)、弗路欣(flucytosine)、5-氟胞嘧啶、灰黃黴素(griseofulvin)、鹵普羅近(haloprogin)、托奈福特(tolnaftate)、十一烯酸(undecylenic acid)、及/或秘魯香膠。

【0173】 在一些實施例中，該一或多種抗腸蟲劑選自苯并咪唑(包括阿苯達唑(albendazole)、美邊達唑(mebendazole)、噻苯達唑(thiabendazole)、芬苯達唑(fenbendazole)、三氯苯達唑(triclabendazole)、及氟苯達唑(flubendazole))、阿巴汀(abamectin)、乙胺嗪(diethylcarbamazine)、伊維菌素(ivermectin)、蘇拉明(suramin)、雙羥萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate)、左旋咪唑(levamisole)、水楊酸醯苯胺(salicylanilide)(包括耐克螺(niclosamide)及羥氯紫胺(oxyclozanide))、及/或硝唑尼特(nitazoxanide)。

【0174】 在一些實施例中，其他活性劑選自生長抑制劑、消炎劑(包括非類固醇消炎劑)、抗牛皮癬劑(包括蒽酚及其衍生物)、維生素及維生素衍生物(包括類

視色素及 VDR 受體配體)、皮質類固醇、離子通道阻斷劑(包括鉀離子通道阻斷劑)、免疫系統調節劑(包括環孢素、FK 506、及醣皮質素)、黃體激素釋放激素促效劑(諸如柳普林(leuprolidine)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、組氨瑞林(histrelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、及/或尼魯米特(nilutamide))、及/或激素(包括雌激素)。

【0175】 除非另外說明，否則在本發明之第五至第十三態樣中任一項中，受試者可為任何人類或另一動物。通常，受試者為哺乳動物，更通常為人類或馴養哺乳動物諸如奶牛、豬、羔羊、綿羊、山羊、馬、貓、狗、兔、小鼠等。更通常，受試者為人類。

【0176】 本發明中所用之任何藥品可藉由口服、腸胃外(包括靜脈內、皮下、肌肉內、皮內、氣管內、腹膜內、關節內、顱內、及硬膜外)、氣道(氣溶膠)、直腸、陰道、或局部(包括經皮、頰、黏膜、及舌下)投與來投與。

【0177】 通常，所選擇之投與模式為最適合於欲治療或預防之病症、疾病、或病況之投與模式。當投與一或多種另外的活性劑時，投與模式可與本發明之化合物、鹽、溶劑合物、前藥、或醫藥組成物之投與模式相同或不同。

【0178】 對於口服投與，本發明之化合物、鹽、溶劑合物、或前藥將一般以錠劑、膠囊、硬質或軟質明膠膠囊、小膠囊、口含錠、或菱形錠之形式，呈粉末或顆粒，或呈水溶液、懸浮液、或分散液來提供。

【0179】 用於口服之錠劑可包括與醫藥上可接受之賦形劑諸如惰性稀釋劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑、及防腐劑混合之活性成分。合適之惰性稀釋劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、及乳糖。玉米澱粉及海藻酸為合適之崩解劑。結合劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑(存在時)可為硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。需要時，錠劑可經材料諸如之單硬脂酸甘油酯或

二硬脂酸甘油酯包衣，以延緩胃腸道中之吸收。錠劑亦可為發泡性及/或溶解性錠劑。

【0180】 用於口服用途之膠囊包括活性成分與固態稀釋劑混合之硬質明膠膠囊、及活性成分與水或油諸如花生油、液體石蠟、或橄欖油混合之軟質明膠膠囊。

【0181】 用於口服用途之粉末或顆粒提供於藥囊或藥桶中。水溶液、懸浮液、或分散液可藉由添加粉末、顆粒、或錠劑來製備。

【0182】 合適於口服投與之任何形式可視情況包括甜味劑諸如糖、調味劑、著色劑、及/或防腐劑。

【0183】 用於直腸投與之調配物可提供為具有包含例如可可脂或柳酸鹽之合適鹼的栓劑。

【0184】 合適於陰道投與之調配物可提供為子宮托、衛生棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫體或噴霧劑調配物，該等調配物除活性成分外亦含有諸如此項技術中已知為適當之載劑。

【0185】 對於腸胃外用途，本發明之化合物、鹽、溶劑合物、或前藥將一般提供於無菌水溶液或懸浮液中，其緩衝至適當 pH 及等滲性。合適之水性媒劑包括林格氏溶液及等滲氯化鈉或葡萄糖。根據本發明之水溶液可包括懸浮劑諸如纖維素衍生物、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、及黃蓍膠，以及潤濕劑諸如卵磷脂。用於水性懸浮液之合適防腐劑包括對羥基苯甲基乙酯及對羥基苯甲基正丙酯。本發明之化合物亦可提供為脂質體調配物。

【0186】 對於經皮及其他局部投與，本發明之化合物、鹽、溶劑合物、或前藥將一般以軟膏、泥罨劑(泥敷劑)、糊劑、粉末、敷料、乳膏、石膏、或貼劑之形式提供。

【0187】 合適之懸浮液及溶液可用於吸入器中以供氣道(氣溶膠)投與。

**【0188】** 本發明之化合物、鹽、溶劑合物、或前藥之劑量將當然隨預治療或預防之病症、疾病、或病況而不同。一般而言，合適之劑量將在每天每公斤接受者體重 0.01 至 500 mg 之範圍內。所要劑量可以適當間隔提供，諸如每隔一天一次、一天一次、一天兩次、一天三次、或一天四次。所要劑量可以單位劑型投與，例如，其含有每單位劑型 1 mg 至 50 g 活性成分。

**【0189】** 為避免存疑，只要可實踐，本發明之給定態樣之任一實施例可與本發明之相同態樣之任一其他實施例組合發生。此外，只要可實踐，應理解，本發明之任一態樣之任一較佳、典型、或視情況選用之實施例亦應視為本發明之任一其他態樣之較佳、典型、或視情況選用之實施例。

**【圖式簡單說明】**

(無)

**【實施方式】**

**實例 - 化合物合成**

**【0190】** 除非另外說明，否則所有溶劑、試劑、及化合物均為購買的且未經進一步純化即使用。

**縮寫**

|         |                    |
|---------|--------------------|
| 2-MeTHF | 2-甲基四氫呋喃           |
| AcOH    | 乙酸                 |
| aq      | 水性                 |
| Boc     | 第三丁氧基羰基            |
| br      | 寬峰                 |
| Cbz     | 羧基苄基               |
| CDI     | 1,1-羰基-二咪唑         |
| conc    | 濃                  |
| d       | 雙峰                 |
| DABCO   | 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 |

|                    |                                                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------|
| DCE                | 1,2-二氯乙烷，亦稱為二氯化乙烯                                               |
| DCM                | 二氯甲烷                                                            |
| DIPEA              | <i>N,N</i> -二異丙基乙胺，亦稱為胡尼希氏鹼                                     |
| DMAP               | 4-二甲基胺基吡啶，亦稱為 <i>N,N</i> -二甲基吡啶-4-胺                             |
| DME                | 二甲氧基乙烷                                                          |
| DMF                | <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺                                              |
| DMSO               | 二甲亞砜                                                            |
| (ES+)              | 電噴灑離子化，陽性模式                                                     |
| Et                 | 乙基                                                              |
| EtOAc              | 乙酸乙酯                                                            |
| EtOH               | 乙醇                                                              |
| h                  | 小時                                                              |
| HATU               | 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑[4,5- <i>b</i> ]吡啶鎘 3-氧六氟磷酸鹽 |
| HPLC               | 高效液相層析法                                                         |
| LC                 | 液相層析法                                                           |
| m                  | 多重峰                                                             |
| m-CPBA             | 3-氯過氧苯甲酸                                                        |
| Me                 | 甲基                                                              |
| MeCN               | 乙腈                                                              |
| MeOH               | 甲醇                                                              |
| (M+H) <sup>+</sup> | 質子化分子離子                                                         |
| MHz                | 百萬赫                                                             |
| min                | 分鐘                                                              |



|                         |                                    |
|-------------------------|------------------------------------|
| MS                      | 質譜法                                |
| Ms                      | 甲磺醯氯，亦稱為甲烷磺醯基                      |
| MsCl                    | 甲磺醯氯，亦稱為甲烷磺醯氯                      |
| MTBE                    | 甲基第三丁基醚，亦稱為第三丁基甲基醚                 |
| m/z                     | 質荷比                                |
| NaO <sup>t</sup> Bu     | 第三丁醇鈉                              |
| NBS                     | 1-溴吡咯啉-2,5-二酮，亦稱為 <i>N</i> -溴琥珀醯亞胺 |
| NCS                     | 1-氯吡咯啉-2,5-二酮，亦稱為 <i>N</i> -氯琥珀醯亞胺 |
| NMP                     | <i>N</i> -甲基吡咯啉                    |
| NMR                     | 核磁共振(光譜法)                          |
| Pd(dba) <sub>3</sub>    | 三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)                     |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | [1,1'-雙(二苺基磷基)二茂鐵]二氯鈀(II)          |
| PE                      | 石油醚                                |
| Ph                      | 苺基                                 |
| PMB                     | 對甲氧苺基                              |
| 製備型 HPLC                | 製備型高效液相層析法                         |
| 製備型 TLC                 | 製備型薄層層析法                           |
| PTSA                    | 對甲苺磺酸                              |
| q                       | 四重峰                                |
| RP                      | 逆相                                 |
| RT                      | 室溫                                 |
| s                       | 單峰                                 |
| Sept                    | 七重峰                                |
| sat                     | 飽和                                 |

|      |                                           |
|------|-------------------------------------------|
| SCX  | 固體支撐之陽離子交換(樹脂)                            |
| t    | 三重峰                                       |
| TBME | 第三丁基甲基醚，亦稱為甲基第三丁基醚                        |
| TEA  | 三乙胺                                       |
| TFA  | 2,2,2-三氟乙酸                                |
| THF  | 四氫呋喃                                      |
| TLC  | 薄層層析法                                     |
| wt%  | 重量百分比(weight percent 或 percent by weight) |

## 實驗方法

### 分析方法

**【0191】** 以 300 MHz 或 400 MHz 記錄 NMR 光譜，其中化學位移以百萬分點記錄。使用以下三種機器之一收集光譜：-

- Agilent VNMRS 300 儀器，其配合有來自 Oxford instruments 之 7.05 Tesla 磁體、間接偵測探針、及直接驅動控制台包括 PFG 模組。
- Agilent MercuryPlus 300 儀器，其配合有來自 Oxford instruments 之 7.05 Tesla 磁體、4 核可自動切換探針、及 Mercury 加控制台。
- Bruker 400 MHz 分光計，其使用 ICON-NMR，在 TopSpin 程式控制下。

**【0192】** HPLC 及 LC-MS 在具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵測器之 Agilent 1290 系列上記錄。流動相 A：乙酸銨(10 mM)；水/MeOH/乙腈(900:60:40)；流動相 B：乙酸銨(10 mM)；水/MeOH/乙腈(100:540:360)；管柱，Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 × 50 mm, 2.5 μm)

泵流速：0.6 mL/min UV 偵測：215, 238 nm

注射體積：0.2 μL 運行時間：4.0 min

管柱溫度：35°C 質量偵測：API-ES +ve 及 -ve

泵程式：

| 梯度時間(min) | A% | B%  |
|-----------|----|-----|
| 0.0       | 80 | 20  |
| 0.5       | 80 | 20  |
| 2.0       | 0  | 100 |

【0193】 替代地，使用 SHIMADZU LCMS-2020、Agilent 1200 LC/G1956A MSD、及 Agilent 1200\G6110A、Agilent 1200 LC、及 Agilent 6110 MSD 記錄 LC-MS。流動相：A：0.025%於水中之 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (v/v)；B：乙腈。管柱：Kinetex EVO C18 2.1 × 30 mm, 5μm。

純化方法 1

【0194】 使用 Buchi Sepracore® X50 系統進行自動化逆相管柱層析法，該系統由 C-605 泵模組、C-620 Sepracore 控制套裝、C-640 UV 光度計偵測單元、及 C-660 流分收集器驅動。

Revelis C18 逆相 12 g 筒

|           |                       |
|-----------|-----------------------|
| 碳加載       | 18%                   |
| 表面積       | 568 m <sup>2</sup> /g |
| 孔直徑       | 65 埃                  |
| pH (5%漿料) | 5.1                   |
| 平均粒子大小    | 40 μm                 |

【0195】 調節管柱，之後以 MeOH (5 min)使用，然後用 H<sub>2</sub>O (在 5 min 內)，且以 H<sub>2</sub>O 保持 5 min。流速= 30 mL/min。

分離運行：

| 時間(min) | A：水(%) | B：MeOH (%) |
|---------|--------|------------|
| 0       | 100    | 0          |
| 5       | 100    | 0          |
| 30      | 30     | 70         |
| 30.1    | 0      | 100        |
| 35      | 0      | 100        |

偵測波長：215, 235, 254 及 280 nm。在每次新運行之前，使用調節方法清潔筒。

純化方法 2

【0196】 替代地，使用 Gilson GX-281 系統進行自動化逆相管柱層析法，該系統由 Gilson-322 泵模組、Gilson-156 UV 光度計偵測單元、及 Gilson-281 流分收集器驅動。

Phenomenex Gemini 150mm × 25mm × 10μm

pH (水(0.05% 氫氧化銨 v/v) - 乙腈) = 10

平均粒子大小 = 10 μm

【0197】 調節管柱，之後以 100%乙腈(2 min)使用，然後用 5%乙腈(在 1.5 min 內)。流速= 25 mL/min。

分離運行：

| 時間(min) | A：水(0.05%氫氧化銨 v/v) | B：乙腈(%) |
|---------|--------------------|---------|
| 0       | 99                 | 1       |
| 12      | 85                 | 15      |
| 12.2    | 0                  | 100     |
| 14.2    | 0                  | 100     |
| 14.5    | 95                 | 5       |
| 16.0    | 95                 | 5       |

偵測波長：220 及 254 nm。在每次新運行之前，使用調節方法清潔筒。

中間物之合成

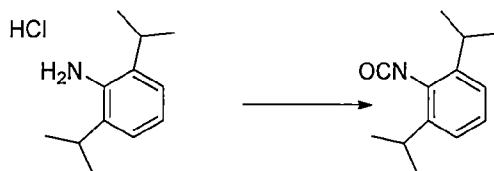
中間物 A1：4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(indacene)



【0198】 在環境溫度下，向光氣(4.45 mL, 20 重量%於甲苯中, 8.4 mmol)之 EtOAc (90 mL)溶液中逐滴添加 1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(589 mg, 3.4 mmol)之 EtOAc (45 mL)溶液。然後將所得反應混合物加熱至回流達 3 小時，且在冷卻之後過濾並在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(756 mg, 100%產率)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0199】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.8 (s, 1 H), 2.89 (m, 8 H)及 2.09 (m, 4 H)。

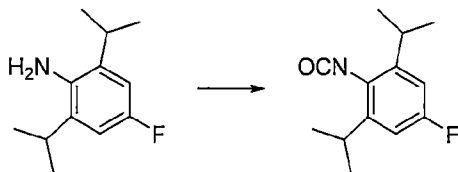
中間物 A2：2-異氰酸基-1,3-二異丙基苯



【0200】 向 2,6-二異丙基苯胺鹽酸鹽(1 g, 4.7 mmol)於甲苯(50 mL)中之懸浮液中添加 1 滴吡啶，且將所得混合物加熱至接近回流，同時在 10 分鐘之時期內逐滴添加光氣(7.3 mL, 20 wt%於甲苯中, 13.8 mmol)溶液。將混合物在 105°C 下再攪拌 45 分鐘，然後使其部分冷卻，之後在真空中濃縮以得到呈流動之黃色油狀物之標題化合物(1.5 g, >100%產率)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0201】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.2 (m, 3 H), 3.12 (m, 2 H)及 1.25 (d, 12 H)。

中間物 A3：5-氟-2-異氰酸基-1,3-二異丙基苯

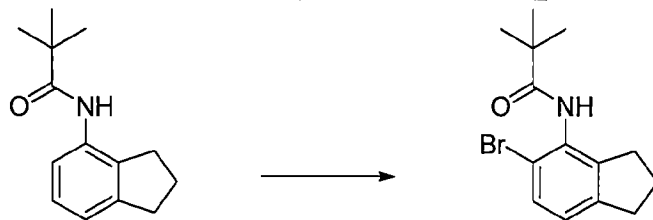


【0202】 向 4-氟-2,6-二異丙基苯胺(0.103 g, 0.527 mmol)之甲苯(1.4 mL)溶液中添加光氣溶液(0.69 mL, 20 重量%於甲苯中, 1.3 mmol)，且將反應混合物回流 1 小時。冷卻之後，將混合物在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(0.110 g, 產率 100%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0203】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.80 (d, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.24 (d, 12H)。

中間物 A4：5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-胺

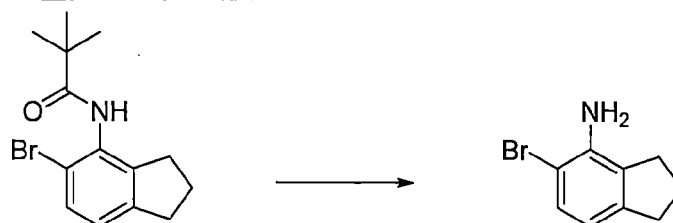
步驟 A：N-(5-溴-2,3-二氫-1H-茚-4-基)三甲基乙醯胺(pivalamide)



【0204】 將 *N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)三甲基乙醯胺(1 g, 4.60 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(0.45 g, 2.366 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 g, 0.223 mmol)、及 NBS (0.9 g, 5.06 mmol)懸浮於甲苯(20 mL)中且攪拌 16 小時。將深綠色混合物稀釋於 EtOAc (20 mL)中,然後以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(2 × 10 mL)、水(2 × 10 mL)、及鹽水(10 mL)洗滌。將有機相乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),過濾且在真空中濃縮以得到深綠色非晶固體。將粗產物藉由矽膠層析法(40 g 管柱, 0-30% EtOAc/異己烷)純化以得到呈無色結晶固體之標題化合物(1.662 g, 100%),其經少量反應副產物污染。

【0205】 LCMS: *m/z* 296.3/298.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

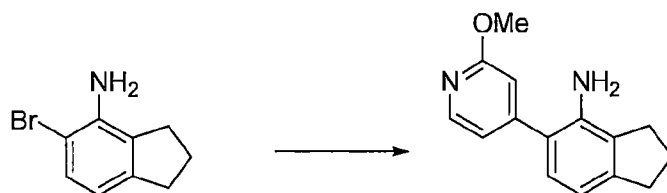
步驟 B: 5-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺



【0206】 在室溫下,將 *N*-(5-溴-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)三甲基乙醯胺(0.632 g, 2.134 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中並攪拌。將 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95%水溶液) (5 mL, 89 mmol)緩慢添加至水(5 mL)中,然後將此混合物添加至反應混合物中。將漿料加熱至 100°C (浴溫度),此時混合物變得均質,且在此溫度下將其歷經週末進行攪拌。將混合物冷卻至室溫,然後以 2 M NaOH 水溶液鹼化。以 DCM (3 × 20 mL)萃取混合物。將有機相藉由穿過疏水性玻璃料進行乾燥,然後在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法(40 g 管柱, 0-50% EtOAc/異己烷)純化以得到標題化合物(0.14 g, 29%)。

【0207】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

步驟 C: 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-胺

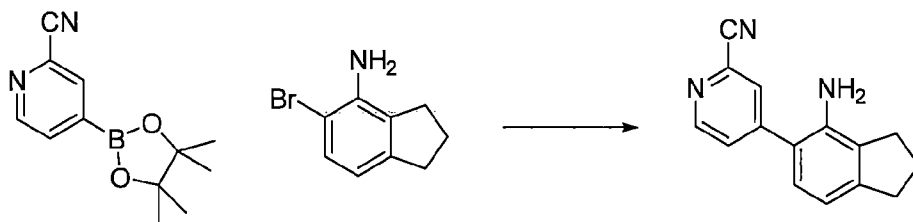


【0208】 將 5-溴-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(280 mg, 1.320 mmol)溶解於二噁烷(5 mL)中。添加碳酸鉀(600 mg, 4.34 mmol)之水(1 mL)溶液及(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(250 mg, 1.635 mmol)。將混合物以氫氣除氣 15 分鐘，之後添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (60 mg, 0.073 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C (浴溫度)達 2 小時。然後將混合物冷卻至室溫並分配於 DCM (30 mL)與水(20 mL)之間。將有機相藉由穿過疏水性玻璃料進行乾燥且在真空中濃縮以得到棕色油狀物。將粗產物藉由矽膠層析法(12 g 管柱, 0-50% EtOAc/異己烷)純化以得到呈淡黃色結晶固體之標題化合物(0.29 g, 87%)。

【0209】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (p, J = 7.5 Hz, 2H)。未觀察到兩種可交換質子。

【0210】 LCMS: m/z 241.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

中間物 A5：4-(4-胺基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)2-氰吡啶



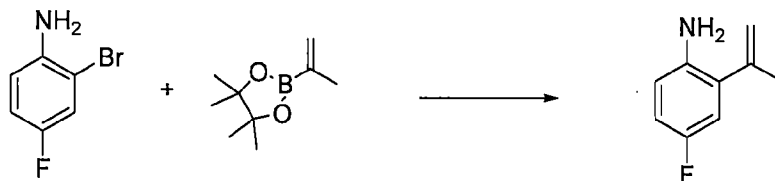
【0211】 根據一般程序由 5-溴-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(中間物 A4，步驟 B)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)2-氰吡啶製備 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(中間物 A4，步驟 C)以得到呈淡黃色固體之標題化合物(215 mg, 61%)。

【0212】  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 5.1, 1.8$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.03 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H)。

【0213】 LCMS:  $m/z$  236.3 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

中間物 A6：4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)2-氰吡啶

步驟 A：4-氟-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺

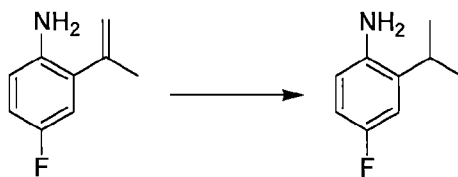


【0214】 在氮氣氣氛下，向 2-溴-4-氟苯胺(39 g, 205.25 mmol, 1 當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(36.21 g, 215.51 mmol, 1.05 當量)、及  $K_2CO_3$  (70.92 g, 513.12 mmol, 2.5 當量)於二噁烷(200 mL)及  $H_2O$  (40 mL)中之混合物中添加  $Pd(dppf)Cl_2$  (7.51 g, 10.26 mmol, 0.05 當量)。然後在  $80^\circ\text{C}$  下將反應混合物攪拌 5 小時。將反應混合物藉由添加  $H_2O$  (600 mL)來淬滅並以 EtOAc ( $2 \times 500$  mL)萃取。將合併之有機層以鹽水( $2 \times 600$  mL)洗滌，經由無水  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法( $SiO_2$ , 石油醚:乙酸乙酯 1:0 至 100:1)純化以得到呈黃色油狀物之標題化合物(27 g, 77%產率, 89% LCMS 純度)。

【0215】  $^1\text{H}$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6.81-6.76 (m, 2 H), 6.66-6.62 (m, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 3.69 (br s, 2 H) and 1.25 (s, 3 H)。

【0216】 LCMS:  $m/z$  152.2 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

步驟 B：4-氟-2-異丙基苯胺



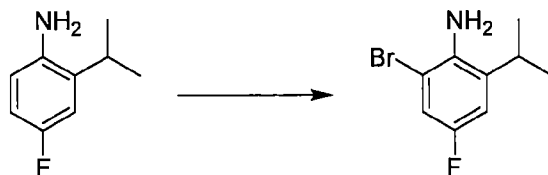


【0217】 在氬氣氣氛下，向 4-氟-2-(丙-1-烯-2-基)苯胺(21 g, 138.91 mmol, 1 當量)之 MeOH (300 mL)溶液中添加 Pd/C (2.1 g, 178.59 mmol, 10 wt%加載於活性碳上)。將反應混合物在真空中除氣並以氬氣吹掃若干次。在 25°C、氬氣(50 psi)下將反應混合物攪拌 12 小時。將反應混合物過濾，且將濾液在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之標題化合物(20 g, 粗物質)。

【0218】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 (dd, 1 H), 6.75-6.72 (m, 1 H), 6.63-6.61 (m, 1 H), 3.50 (br s, 2 H), 2.95-2.84 (m, 1 H)及 1.25 (d, 6 H)。

【0219】 LCMS:  $m/z$  154.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 C：2-溴-4-氟-6-異丙基苯胺

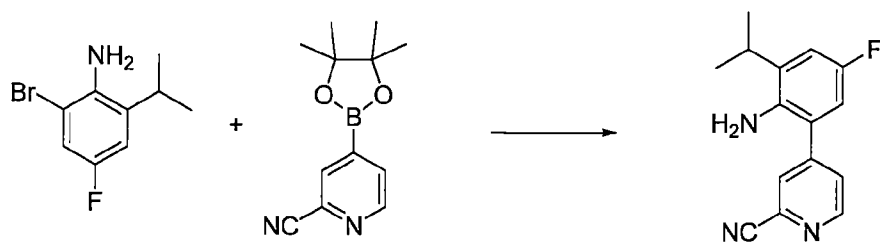


【0220】 在 25°C 下向 4-氟-2-異丙基苯胺(20 g, 130.55 mmol, 1 當量)之甲苯(250 mL)溶液中添加 NBS (23.24 g, 130.55 mmol, 1 當量)。在 25°C 下將反應混合物攪拌 10 分鐘。將反應混合物傾倒至  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL)中並以 EtOAc ( $2 \times 250$  mL)萃取。將合併之有機相以鹽水( $2 \times 400$  mL)洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法( $\text{SiO}_2$ ，僅藉由使用石油醚進行溶離)以得到呈棕黑色油狀物之標題化合物(30 g, 99%)。

【0221】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 3.91 (br s, 2 H), 2.88-2.71 (m, 1 H)及 1.17 (d, 6 H)。

【0222】 LCMS:  $m/z$  232.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 D：4-(2-胺基-5-氟-3-異丙基苯基)2-氰吡啶

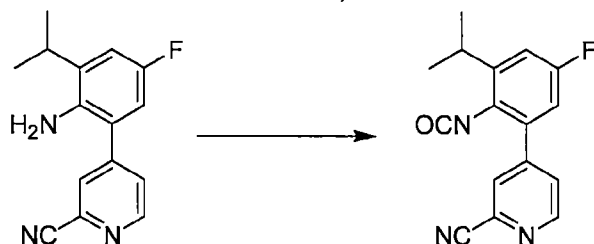


【0223】 向 2-溴-4-氟-6-異丙基苯胺(3.6 g, 15.51 mmol, 1 當量)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)2-氰吡啶(3.60 g, 15.67 mmol, 1.01 當量)之二噁烷(90 mL)及 H<sub>2</sub>O (9 mL)溶液中添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.11 g, 38.78 mmol, 2.5 當量)。然後在氮氣氣氛下，將 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.13 g, 1.55 mmol, 0.1 當量)添加至混合物中。在 80°C、氮氣下將所得混合物攪拌 2 小時。然後將混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯 20:1 至 5:1)純化然後以石油醚(10 mL)濕磨以得到呈黃色固體之標題化合物(2.65 g, 65 %產率, 97 % LCMS 純度)。

【0224】 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.70 (dd, 1 H), 3.63 (br s, 2 H), 2.98-2.87 (m, 1 H)及 1.30 (d, 6 H)。

【0225】 LCMS: m/z 256.2 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 E：4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)2-氰吡啶

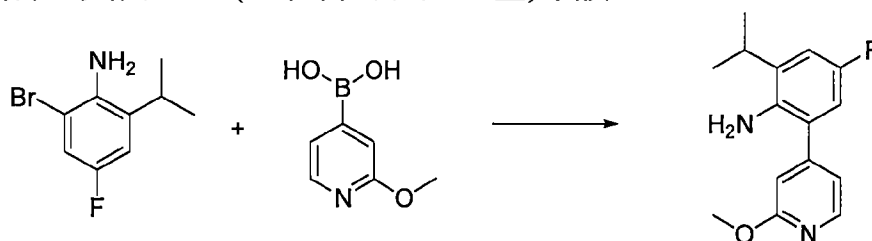


【0226】 向 4-(2-胺基-5-氟-3-異丙基苯基)2-氰吡啶(1 g, 3.92 mmol, 1 當量)之 THF (40 mL)溶液中添加 TEA (793 mg, 7.83 mmol, 2 當量)。在 5°C 下，向上文混合物中分批添加三光氣(465 mg, 1.57 mmol, 0.4 當量)。然後在 70°C 下，將混合物攪拌 1 小時。將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋，然後透過矽膠過濾。將濾液在

真空中濃縮以得到呈黃色固體之標題化合物(1.2 g, 粗物質)，其直接用於下一步驟中。

中間物 A7：4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶

步驟 A：4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯胺

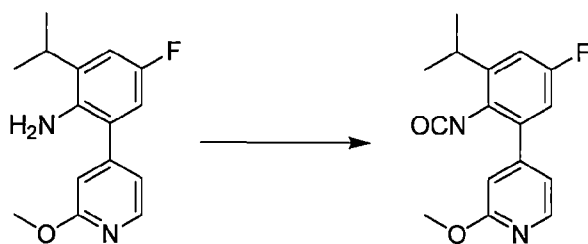


【0227】 向 2-溴-4-氟-6-異丙基苯胺(12 g, 51.70 mmol, 1 當量)之二噁烷(240 mL)及 H<sub>2</sub>O (48 mL)溶液中添加(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(9.49 g, 62.04 mmol, 1.2 當量)及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.70 g, 129.26 mmol, 2.5 當量)。將反應混合物以氮氣吹掃三次。然後在氮氣氣氛下，將 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3.78 g, 5.17 mmol, 0.1 當量)添加至混合物中。在 80°C 下，將反應混合物攪拌 2 小時。將反應混合物以 H<sub>2</sub>O (800 mL)淬滅並以 EtOAc (2 × 600 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 × 800 mL)洗滌，經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯 70:1 至 10:1)純化然後以己烷(100 mL)濕磨以得到標題化合物(10.05 g, 72 %產率, 96% LCMS 純度)。

【0228】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.66 (br s, 2 H), 2.97-2.89 (m, 1 H)及 1.29 (dd, 6 H)。

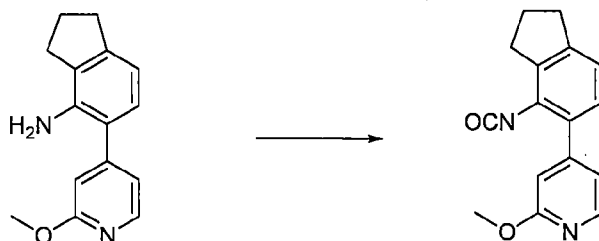
【0229】 LCMS: m/z 261.1 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 B：4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶



【0230】 向 4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯胺(1 g, 3.84 mmol, 1 當量)之 THF (40 mL)溶液中添加 TEA (777 mg, 7.68 mmol, 2 當量)。然後在 5°C 下，分批添加三光氣(456 mg, 1.54 mmol, 0.4 當量)。在 70°C 下，將混合物攪拌 1 小時。將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋且透過矽膠過濾。將濾液在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.1 g, 粗物質)，其直接用於下一步驟中。

中間物 A8：4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶

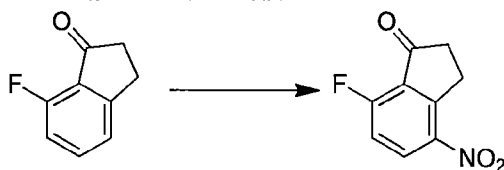


【0231】 在 0°C 下，向 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-胺(中間物 A4) (11 g, 45.78 mmol, 1 當量)及 TEA (5.10 g, 50.35 mmol, 1.1 當量)之 THF (275 mL)溶液中分批添加雙(三氯甲基)碳酸酯(4.93 g, 16.61 mmol, 0.36 當量)。然後在 16°C 下將反應混合物攪拌 0.5 小時。將反應混合物過濾，且將濾餅以 THF (2 L)洗滌。將濾液在真空中濃縮以得到呈淺黃色固體之標題化合物(9.04 g, 74%)。

【0232】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (d, 1 H), 7.20-7.16 (m, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.04-2.99 (m, 4 H)及 2.23-2.15 (m, 2 H)。

中間物 A9：4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡啶

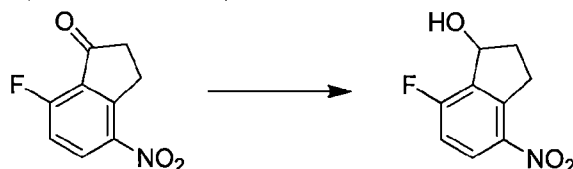
步驟 A：7-氟-4-硝基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮



【0233】 在-15°C下，向 7-氟-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(9.5 g, 63.27 mmol, 1 當量)於濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 mL)中之混合物中逐滴添加 HNO<sub>3</sub> (5.37 mL, 82.25 mmol, 69 wt% 於水中, 1.3 當量)之濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL)溶液。然後在 0°C 下將反應混合物攪拌 0.5 小時。在 0°C 下將混合物以水(500 mL)淬滅，然後以 EtOAc (3 × 300 mL)萃取。將合併之有機相經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯, 10:1 至 3:1)純化以得到呈黃色固體之標題化合物(11.4 g, 92%)。

【0234】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 3.69-3.65 (m, 2 H)及 2.88-2.82 (m, 2 H)。

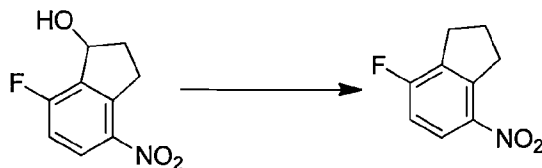
步驟 B：7-氟-4-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-醇



【0235】 向 7-氟-4-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮(30 g, 153.73 mmol, 1 當量)於 EtOH (450 mL)中之混合物中分批添加 NaBH<sub>4</sub> (11.63 g, 307.46 mmol, 2 當量)。在 15°C 下，將反應混合物攪拌 1 小時。然後將混合物傾倒至水(500 mL)中且以 DCM (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機相以鹽水(200 mL)洗滌，經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(30 g, 粗物質)。

【0236】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (dd, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 5.59-5.56 (m, 1 H), 3.66-3.59 (m, 1 H), 3.44-3.39 (m, 1 H), 2.56-2.51 (m, 1 H)及 2.22-2.17 (m, 2 H)。

步驟 C：4-氟-7-硝基-2,3-二氫-1*H*-茚



【0237】 向 7-氟-4-硝基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇(4.5 g, 22.82 mmol, 1 當量)於 TFA (20 mL)中之混合物中一次性添加 Et<sub>3</sub>SiH (7.96 g, 68.47 mmol, 3 當量)。在 25°C 下，將反應混合物攪拌 12 小時。然後將混合物以水(100 mL)淬滅並以 EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(2 × 100 mL)洗滌，經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(5 g, 粗物質)。

【0238】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 3.46 (t, 2 H), 3.04 (t, 2 H) 及 2.25-2.20 (m, 2 H)。

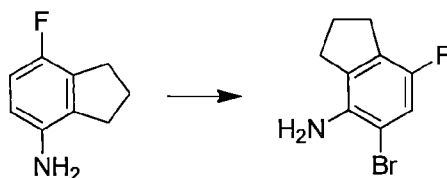
步驟 D：7-氟-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺



【0239】 在 25°C、氬氣氣氛下，向 4-氟-7-硝基-2,3-二氫-1*H*-茛(5 g, 27.60 mmol, 1 當量)於 MeOH (50 mL)中之混合物中添加 Pd/C (0.5 g, 10 wt% 加載於活性碳上)。然後在 25°C、氬氣(15 psi)下將反應混合物攪拌 12 小時。將混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯, 50:1 至 10:1)純化以得到呈棕色固體之標題化合物(1.8 g, 43 %)。

【0240】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.69 (t, 1 H), 6.44 (dd, 1 H), 3.47 (br s, 2 H), 2.95 (t, 2 H), 2.75 (t, 2 H) 及 2.19-2.11 (m, 2 H)。

步驟 E：5-溴-7-氟-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺

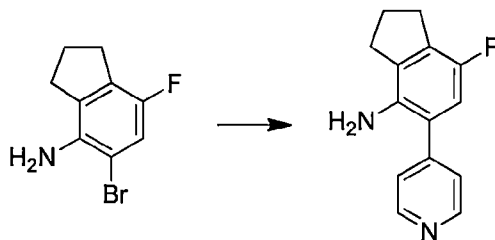


【0241】 在 25°C 下，向 7-氟-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(8.3 g, 54.90 mmol, 1 當量)之甲苯(100 mL)溶液中一次性添加 NBS (10.26 g, 57.65 mmol, 1.05 當量)。反應混

合物立即變成深棕色，然後在 25°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。將反應混合物以飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液(200 mL)淬滅並以 EtOAc ( $2 \times 100$  mL)萃取。將合併之有機相以鹽水(100 mL)洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯, 1:0 至 20:1)純化以得到呈棕色固體之標題化合物(8.51 g, 67 %)。

【0242】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (d, 1 H), 3.81 (br s, 2 H), 2.92 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H) 及 2.21-2.13 (m, 2 H)。

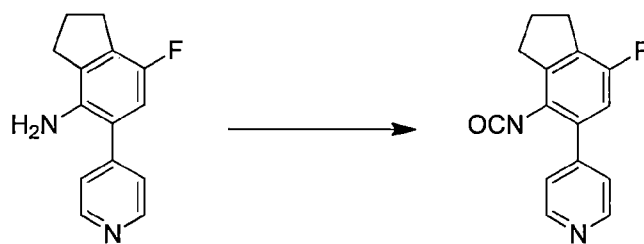
步驟 F：7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-胺



【0243】 在氮氣氣氛下，向 5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(3.5 g, 15.21 mmol, 1 當量)及吡啶-4-基硼酸(1.96 g, 15.97 mmol, 1.05 當量)於二噁烷(50 mL)及  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)中之混合物中一次性添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.31 g, 45.64 mmol, 3 當量)及  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1.11 g, 1.52 mmol, 0.1 當量)。然後將反應混合物加熱至 80°C 達 12 小時。將反應混合物過濾。將濾液以水(50 mL)稀釋並以 EtOAc ( $3 \times 100$  mL)萃取。將合併之有機相以鹽水(100 mL)洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯 10:1 至 2:1)純化以得到呈棕色固體之標題化合物(1.7 g, 45%產率, 90.98% HPLC 純度)。

【0244】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (dd, 2 H), 7.40 (dd, 2 H), 6.72 (d, 1 H), 3.76 (br s, 2 H), 3.01 (t, 2 H), 2.80 (t, 2 H) 及 2.26-2.18 (m, 2 H)。

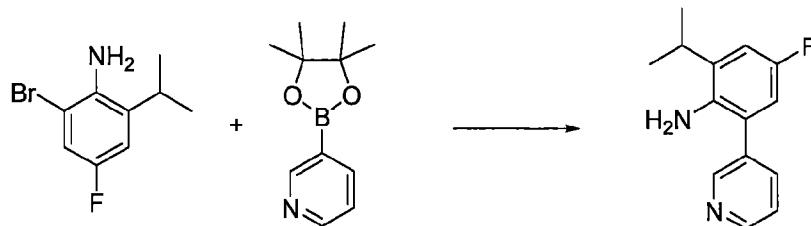
步驟 G：4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)吡啶



【0245】 在 0℃下，向 7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(400 mg, 1.75 mmol, 1 當量)及 TEA (355 mg, 3.50 mmol, 2 當量)之 THF (30 mL)溶液中添加雙(三氯甲基)碳酸酯(208 mg, 700.94  $\mu$ mol, 0.4 當量)。在 70℃下將反應混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物透過矽膠墊過濾，且將濾餅以 THF (20 mL)洗滌。將濾液在真空中濃縮以減少至 10 mL，其直接用於下一步驟中。

中間物 A10：3-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)吡啶

步驟 A：4-氟-2-異丙基-6-(吡啶-3-基)苯胺



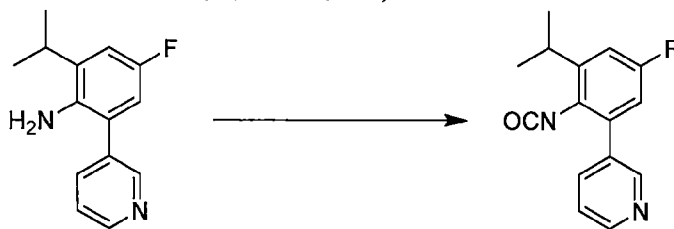
【0246】 向 2-溴-4-氟-6-異丙基苯胺(21 g, 90.48 mmol, 1 當量)之二噁烷(450 mL)及 H<sub>2</sub>O (90 mL)溶液中添加 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(22.26 g, 108.58 mmol, 1.2 當量)及 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.98 g, 226.20 mmol, 2.5 當量)。將反應混合物以氮氣吹掃三次。然後在氮氣氣氛下，添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5.10 g, 6.97 mmol, 0.077 當量)。將所得混合物加熱至 80℃並攪拌 2 小時。將反應混合物藉由添加 H<sub>2</sub>O (800 mL)來淬滅並以 EtOAc (2 × 600 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水 (2 × 800 mL)洗滌，經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯 50:1 至 1:1)純化然後以己烷(40 mL)濕磨以得到呈灰色固體之標題化合物(17 g, 82 %)。



【0247】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.41-7.38 (m, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 2.97-2.88 (m, 1 H) 及 1.30 (d, 6 H)。

【0248】 LCMS:  $m/z$  231.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

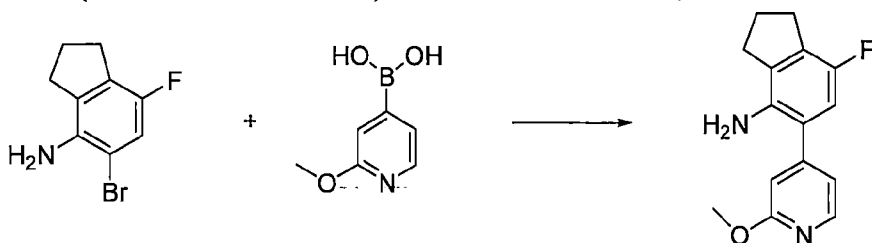
步驟 B：3-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)吡啶



【0249】 在  $5^\circ\text{C}$  下，向 4-氟-2-異丙基-6-(吡啶-3-基)苯胺(0.5 g, 2.17 mmol, 1 當量)及 TEA (439 mg, 4.34 mmol, 2 當量)之 THF (10 mL) 溶液中分批添加三光氣(257 mg, 868.51  $\mu\text{mol}$ , 0.4 當量)。然後將反應混合物加熱至  $70^\circ\text{C}$  並攪拌 1 小時。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物以 EtOAc (100 mL) 處理並過濾。將濾液在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.2 g, 粗物質)，其直接用於下一步驟中。

中間物 A11：4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶

步驟 A：7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-胺

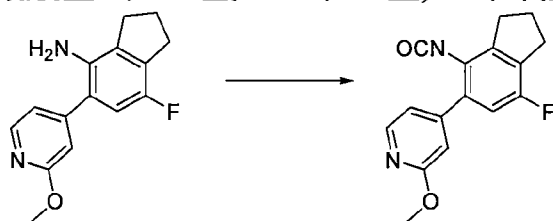


【0250】 在氮氣下，向 5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-4-胺(中間物 A9, 步驟 E) (8.5 g, 36.94 mmol, 1 當量)及(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(5.93 g, 38.79 mmol, 1.05 當量)於二噁烷(150 mL)及水(15 mL)中之混合物中一次性添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15.32 g, 110.83 mmol, 3 當量)及  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2.70 g, 3.69 mmol, 0.1 當量)。然後將反應混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$  並攪拌 12 小時。將反應混合物以水(300 mL)淬滅且以 EtOAc ( $3 \times 300$

mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(100 mL)洗滌，以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(石油醚:EtOAc, 1:0 至 10:1)純化，然後藉由以 TBME 及正己烷(50 mL, 1:20)之混合物之濕磨來純化，以得到呈灰白色固體之標題化合物(5.06 g, 52%產率, 97.44% LCMS 純度)。

【0251】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.67 (br s, 2 H), 3.00 (t, 2 H), 2.79 (t, 2 H)及 2.25-2.17 (m, 2 H)。

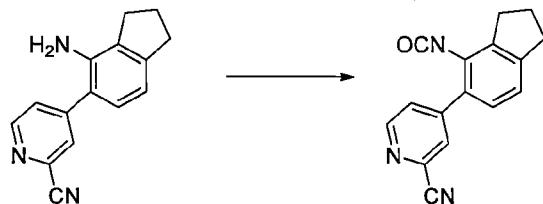
步驟 B：4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶



【0252】 在環境溫度下，向光氣(1.5 mL, 20 wt%於甲苯中, 2.9 mmol)之甲苯(40 mL)溶液中逐滴添加 7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-胺(300 mg, 1.16 mmol)之甲苯(20 mL)溶液。然後將所得反應混合物加熱至回流達 70 分鐘，且在冷卻之後在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(325 mg, 98%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0253】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 2.32 - 2.12 (m, 2H)。

中間物 A12：4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-氰吡啶



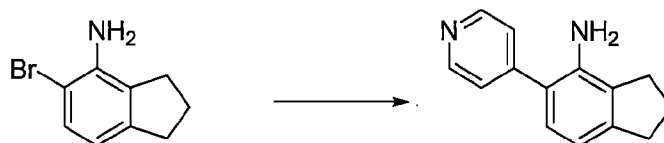
【0254】 在環境溫度下，向光氣(1.7 mL, 20 wt%於甲苯中, 3.2 mmol)之甲苯(40 mL)溶液中逐滴添加 4-(4-胺基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-氰吡啶(中間物 A5) (300 mg, 1.3 mmol)之甲苯(20 mL)溶液。然後將所得反應混合物加熱至回流達 70 分鐘，

且在冷卻之後在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(333 mg, 100%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0255】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.23 (m, 2H)。

中間物 A13：4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)吡啶

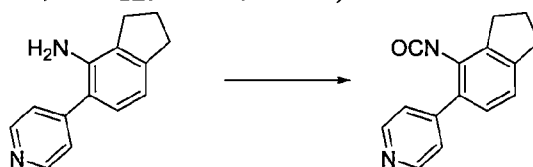
步驟 A：5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺



【0256】 將 5-溴-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(1.2 g, 5.7 mmol)溶解於二噁烷(25 mL)中。添加碳酸鉀(3.1 g, 23 mmol)之水(6 mL)及吡啶-4-基硼酸(0.83 g, 6.8 mmol)溶液。將混合物以氮氣除氣 20 分鐘，之後添加  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0.74 g, 0.91 mmol)。將反應混合物加熱至  $77^\circ\text{C}$  達 2 小時。然後將混合物冷卻至室溫且以 DCM (100 mL) 及水(25 mL)經由矽藻土過濾。將有機相乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且在真空中濃縮以得到棕色油狀物(3.3 g)。將粗產物藉由矽膠層析法(80 g 管柱, 0-100% EtOAc/庚烷)純化以得到呈淡黃色結晶固體之標題化合物(0.75 g, 63%)。

【0257】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 - 8.54 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.18 (m, 2H)。

步驟 B：4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)吡啶

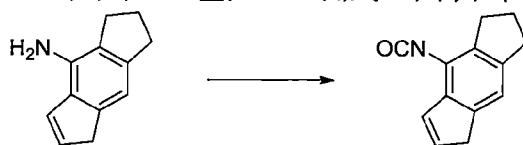


【0258】 在環境溫度下，向光氣(1.1 mL, 20 wt%於甲苯中, 2.06 mmol)之甲苯(40 mL)溶液中逐滴添加 5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(175 mg, 0.83 mmol)之甲苯(20 mL)溶液。然後將所得混合物加熱至回流達 70 分鐘，且在冷卻至室溫

之後，形成黃色沉澱物。將固體過濾且在真空中乾燥，以得到呈黃色固體之標題化合物(145 mg, 74%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0259】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.26 (m, 2H)。

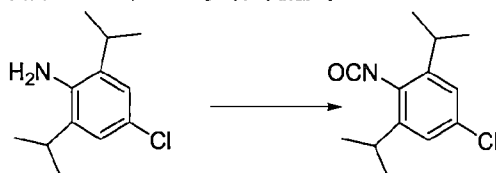
中間物 A14：8-異氰酸基-1,2,3,5-四氫-s-二環戊二烯并苯



【0260】 在環境溫度下，向光氣(1.4 mL, 20 wt%於甲苯中, 2.6 mmol)之甲苯(40 mL)溶液中逐滴添加 1,2,3,7-四氫-s-二環戊二烯并苯-4-胺(180 mg, 1.05 mmol)之甲苯(20 mL)溶液。然後將所得反應混合物加熱至回流達 70 分鐘，且在冷卻之後在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物之標題化合物(207 mg, 100%)。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0261】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (異構物的混合物)  $\delta$  7.18, 7.12 (m, 1H), 6.94, 6.80 (m, 1H), 6.52, 6.50 (s, 1H), 3.38, 3.34 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.16 (m, 2H)。

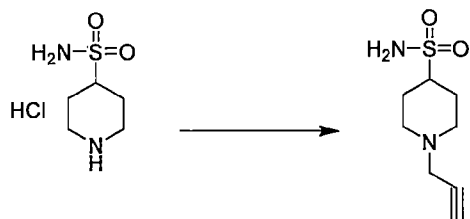
中間物 A15：5-氯-2-異氰酸基-1,3-二異丙基苯



【0262】 向 4-氯-2,6-二異丙基苯胺(0.105 g, 0.496 mmol)之甲苯(1 mL)溶液中添加光氣溶液(0.65 mL, 20 wt%於甲苯中, 1.22 mmol)，且將反應混合物回流 1 小時。冷卻之後，將混合物在真空中濃縮以得到呈橙色油狀物之標題化合物(0.111 g, 94%)。

【0263】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (d, 2H), 3.17 (h, 2H), 1.24 (d, 12H)。

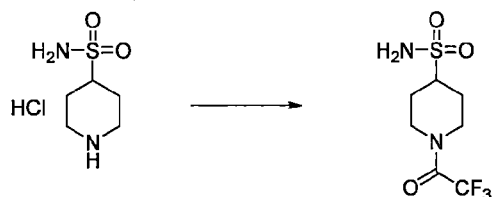
中間物 P3：1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺



【0264】 向鹽酸哌啶-4-磺醯胺(200 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)、碳酸鉀(4.0 當量, 4.0 mmol, 552 mg)、及乙腈(10 mL)之混合物中添加 3-溴丙炔(0.1 mL, 1.0 mmol, 1.0 當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應混合物在真空中濃縮，且將粗物質懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(115 mg, 56%)。

【0265】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.42 (*br s*, 1 H), 3.38 (*s*, 2 H), 3.05 (*d*, 2 H), 2.95 (*m*, 1 H), 2.12 (*m*, 4 H)及 1.95 (*m*, 2 H)。

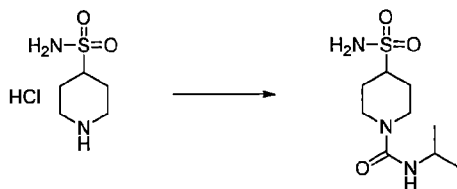
中間物 P4：1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺



【0266】 向鹽酸哌啶-4-磺醯胺(200 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)及三乙胺(0.35 mL, 2.5 mmol, 2.5 當量)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸酐(0.14 mL, 1.0 mmol, 1.0 當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應混合物在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，且使用二氯甲烷及三甲胺-甲醇(比率 1:1)之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(61 mg, 產率 23%)。

【0267】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.73 (*d*, 1 H), 4.52 (*s*, 2 H), 4.20 (*d*, 1 H), 3.21 (*t*, 2 H), 2.91 (*t*, 1 H), 2.37 (*d*, 2 H)及 1.95 (*m*, 2 H)。

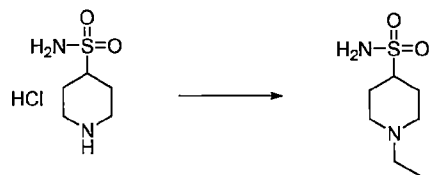
中間物 P5：N-異丙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺



【0268】 向鹽酸哌啶-4-磺醯胺(200 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)、4-二甲胺基嘧啶(12 mg, 0.1 mmol, 0.1 當量)、及三乙胺(0.34 mL, 2.5 mmol, 2.5 當量)之懸浮液中添加異氰酸異丙酯(0.1 mL, 1.0 mmol, 1.0 當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，將反應混合物在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後藉由使用二氯甲烷及三甲胺-甲醇(比率 1:1)之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法純化以得到標題化合物(55 mg, 產率 22%)。

【0269】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.45 (*br s*, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.10 (d, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.81 (t, 2 H), 2.20 (d, 2 H), 1.80 (m, 2 H)及 1.19 (d, 6 H)。

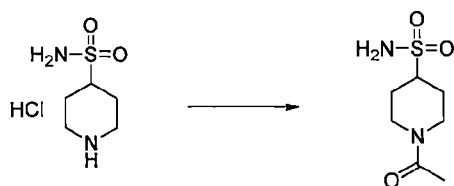
中間物 P6：1-乙基哌啶-4-磺醯胺



【0270】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P3)所述，使用碘化乙基代替 3-溴丙炔進行製備。將粗產物塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，且使用二氯甲烷及三甲胺-甲醇(比率 1:1)之混合物作為溶離劑進行正相急驟層析法以得到經三乙胺鹽酸鹽污染之標題化合物(50 mg, 產率 26%)。如此在製備實例時使用粗產物。

【0271】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.05 (*br s*, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.20 (d, 2 H), 1.95 (m, 4 H)及 1.08 (t, 3 H)。

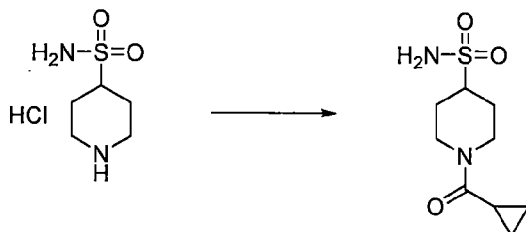
中間物 P7：1-乙酰基哌啶-4-磺醯胺



【0272】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P4)所述進行製備，除了將懸浮液冷卻至 0°C，然後添加乙酸酐代替三氟乙酸酐。使反應混合物升溫至室溫隔夜。將粗產物塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，且使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物作為溶離劑進行正相急驟層析法以得到呈與三乙胺鹽酸鹽之混合物之標題化合物(139 mg, 產率 67%)。如此在實例之製備中使用粗產物。

【0273】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.90 (m, 3 H), 3.99 (d, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.60 (t, 1 H), 2.10 (t, 2 H), 2.05 (s, 3 H) 及 1.75 (m, 2 H)。

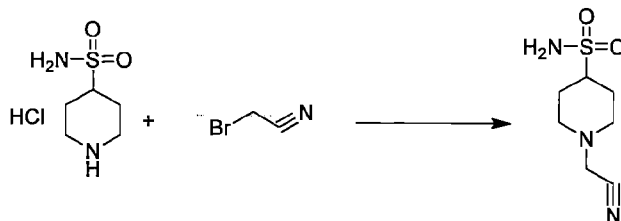
中間物 P8：1-(環丙烷羰基)哌啶-4-磺醯胺



【0274】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P4)所述進行製備，除了使用環丙烷羰基氯(1.0 當量)代替三氟乙酸酐。將粗產物塗佈於 Agilent hydromatrix 上，且使用二氯甲烷及三甲胺-甲醇(比率 1:1)之混合物作為溶離劑進行正相急驟層析法以得到標題化合物(84 mg, 產率 36%)。

【0275】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.80 (*br s*, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.40 (*br s*, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.64 (*br s*, 1 H), 2.25 (*br s*, 2 H), 1.78 (m, 3 H), 1.00 (m, 2 H) 及 0.79 (m, 2 H)。

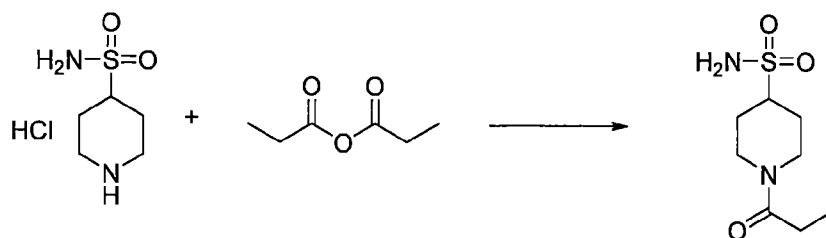
中間物 P9：1-(氰基甲基)哌啶-4-磺醯胺



【0276】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，使用溴乙腈代替 3-溴丙炔進行製備，以得到呈固體之標題化合物(40%)。

【0277】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 6.71 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.89 (d, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 2.19 (t, 2 H), 1.99 (d, 2 H)及 1.60 (m, 2 H)。

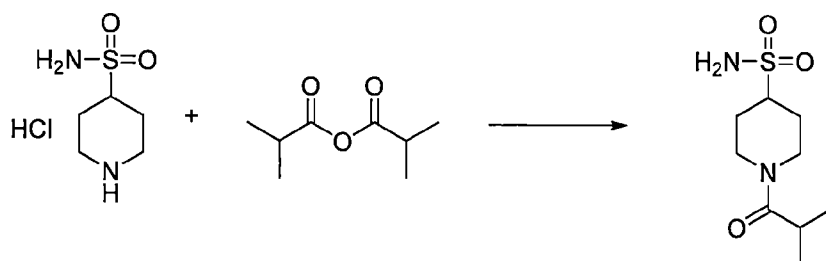
中間物 **P10**：1-丙醯基哌啶-4-磺醯胺



【0278】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，使用丙酸酐代替三氟乙酸酐進行製備，以得到呈固體之標題化合物(71%)。

【0279】  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.67 (d, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 2.65 (t, 1 H), 2.42 (q, 2 H), 2.18 (t, 2 H), 1.65 (m, 2 H)及 1.10 (t, 3 H)。

中間物 **P11**：1-異丁醯基哌啶-4-磺醯胺

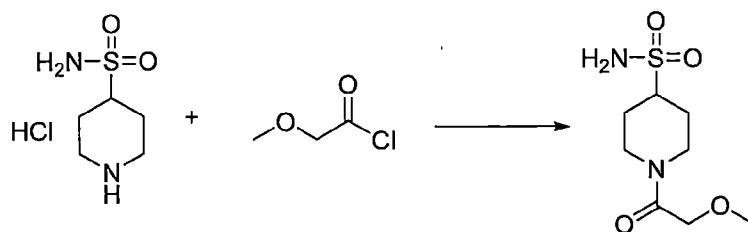


【0280】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，使用異丁酸酐代替三氟乙酸酐進行製備，以得到經之三乙胺鹽酸鹽污染之標題化合物(64%)。

【0281】  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.83 (d, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.10 (d, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 2.60 (t, 1 H), 2.14 (m, 2 H), 2.76 (m, 2 H)及 1.16 (d, 6 H)。

中間物 **P12**：1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-磺醯胺

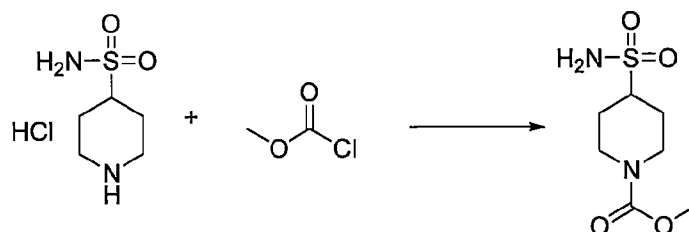




【0282】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，使用 2-甲氧基乙醯基氯代替環丙烷羰基氯進行製備，以得到經之三乙胺鹽酸鹽污染之標題化合物(55%)。

【0283】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.37$  (bs, 2 H), 4.72 (d, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 2.64 (t, 1 H), 2.23 (d, 2 H) 及 1.79 (m, 2 H)。

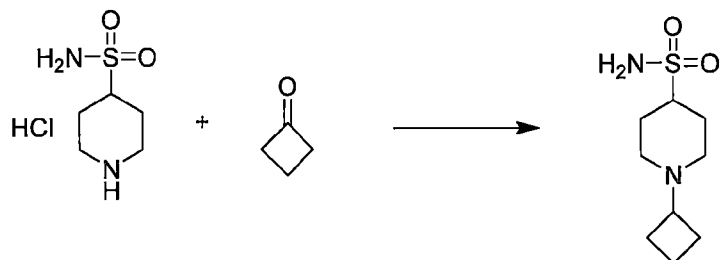
中間物 **P13**：4-胺磺醯基哌啶-1-羧酸甲酯



【0284】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，使用氯甲酸甲酯代替環丙烷羰基氯進行製備，以得到呈固體之標題化合物(10%)。

【0285】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.49$  (s, 2 H), 4.33 (bs, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 2.19 (d, 2 H) 及 1.77 (m, 2 H)。

中間物 **P14**：1-環丁基哌啶-4-磺醯胺

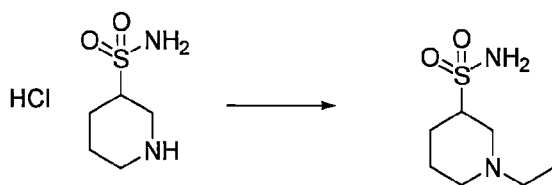


【0286】 向鹽酸哌啶-4-磺醯胺(157 mg, 0.79 mmol, 1.0 當量)及三乙胺(0.12 mL, 0.86 mmol, 1.1 當量)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加環丁酮(61  $\mu\text{L}$ , 0.82 mmol, 1.05 當量)，接著添加三乙氧基硼氫化鈉(207 mg, 0.98 mmol, 1.25 當量)。在攪拌

隔夜之後，將反應混合物在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 hydromatrix 上，然後藉由使用二氯甲烷及三甲胺-甲醇(1:1)之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法來純化以得到經三甲胺鹽酸鹽污染之標題化合物(110 mg 產物, 產率 64%)。

【0287】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.76 (bs, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.19 (d, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 1.88 (m, 6 H) 及 1.65 (m, 2 H)。

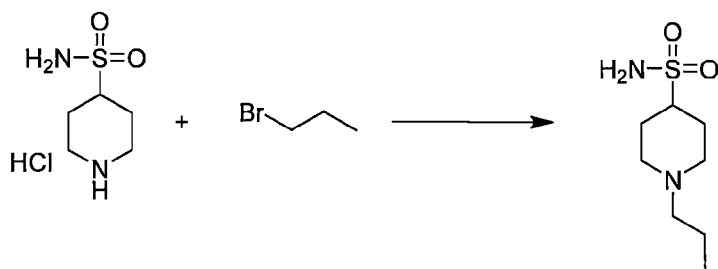
中間物 P15：1-乙基哌啶-3-磺醯胺



【0288】 將哌啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(0.5 g, 3.2 mmol)懸浮於乙腈(10 mL)中，且添加碳酸鉀(1.75 g, 12.6 mmol)，之後使混合物攪拌 30 分鐘。向所得漿料中添加溴化乙基(0.24 mL, 0.34 g, 3.2 mmol)，且在環境溫度下，使混合物攪拌 60 小時。將反應物在真空中濃縮，然後藉由管柱層析法(40 g Silicycle FLH-R10030B-ISO40 筒, 5-25% 甲醇於 DCM 中)純化，以得到標題化合物(0.11 g, 0.57 mmol, 產率 18%)。

【0289】  $^1\text{H NMR}$  (1:1  $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.36 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 2.92 (bd, 1 H), 2.56 (q, 2 H), 2.22 (bd, 1 H), 2.11 (t, 1 H), 1.88 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H) 及 1.10 (t, 3 H)。

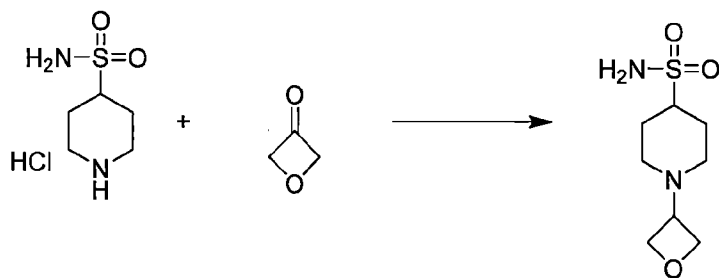
中間物 P16：1-丙基哌啶-4-磺醯胺



【0290】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，由 1-溴丙烷及鹽酸哌啶-4-磺醯胺進行製備。此舉得到不純的標題化合物(44 mg, 產率 40%)，其未經純化即使用。

【0291】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.10$  (m, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H) 及 0.95 (t, 3 H)。

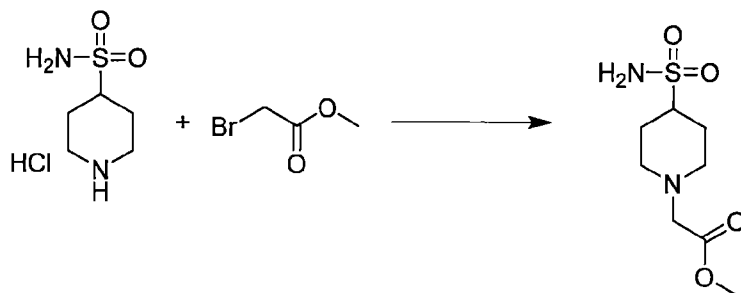
中間物 **P17**：1-(氧呋-3-基)哌啶-4-磺醯胺



【0292】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自 3-氧呋酮及鹽酸哌啶-4-磺醯胺進行製備(130 mg, 產率 59%)。

【0293】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.75$  (s, 2 H), 4.49 (t, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 1.98 (d, 2 H), 1.79 (t, 2 H) 及 1.59 (m, 2 H)。

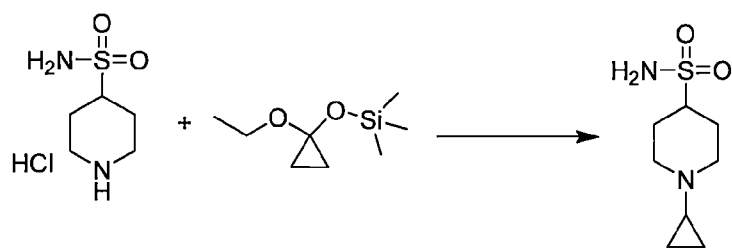
中間物 **P18**：2-(4-胺磺醯基哌啶-1-基)乙酸甲酯



【0294】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，使用溴乙酸甲酯代替 3-溴丙炔進行製備(91 mg, 產率 39%)。

【0295】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.70$  (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.19 (s, 2 H), 2.93 (d, 2 H), 2.76 (m, 1 H), 2.18 (t, 2 H), 1.93 (d, 2 H) 及 1.59 (m, 2 H)。

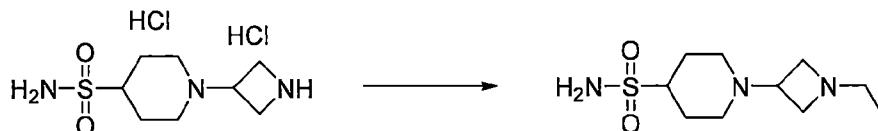
中間物 **P19**：1-環丙基哌啶-4-磺醯胺



【0296】 如針對 1-環丙基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P30)所述，自鹽酸吡啶-4-磺醯胺進行製備，且將三乙胺(1.1 當量)添加至懸浮液中。此舉得到標題化合物 (150 mg, 產率 73%)，如此其未經進一步純化即使用。

【0297】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.67 (s, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.15 (t, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.52 (m, 3 H), 0.23 (m, 2 H)及 0.39 (m, 2 H)。

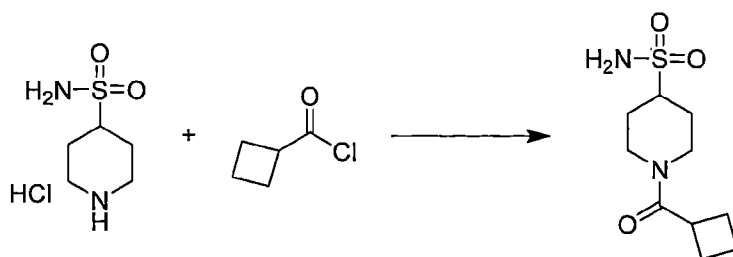
中間物 P20：1-(1-乙基吡啶-3-基)吡啶-4-磺醯胺



【0298】 將 1-(吡啶-3-基)吡啶-4-磺醯胺二鹽酸鹽(145 mg, 0.45 mmol)於乙腈 (5.8 mL)中之懸浮液與三乙胺(0.13 mL, 95 mg, 0.94 mmol)攪拌 30 分鐘。向其中添加乙醛(0.03 mL, 25 mg, 0.6 mmol)及三乙氧基硼氫化鈉(122 mg, 0.56 mmol)。繼續攪拌 20 小時，然後將混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲醇/二氯甲烷(1:1)中，且藉由層析法(40 g Silicycle SiO<sub>2</sub> 筒，透過針筒過濾器，且以 5-30% 3.5 N 於甲醇/二氯甲烷中之氨溶離)純化，以得到標題化合物(73 mg, 0.28 mmol, 產率 63%)。

【0299】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.71 (br s, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 2.89 (m, 3 H), 2.77 (m, 3 H), 1.95 (br d, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.57 (dq, 2 H)及 0.89 (t, 3 H)。

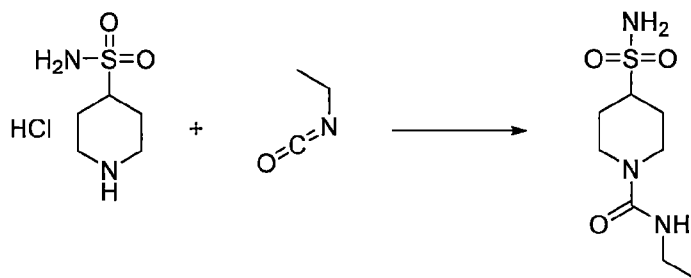
中間物 P21：1-(環丁烷羰基)吡啶-4-磺醯胺



【0300】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，使用環丁烷羰基氯代替三氟乙酸酐進行製備，以得到標題化合物(158 mg, 產率 64%)。

【0301】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.81 (d, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.84 (d, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.01 (t, 1 H), 2.60 (t, 1 H), 2.37 (m, 2 H), 2.20 (m, 4 H), 1.99 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H)及 1.72 (m, 2 H)。

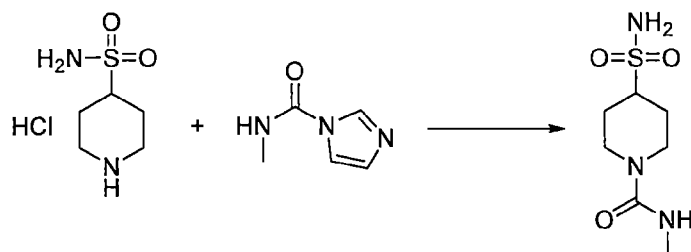
中間物 **P22**：N-乙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺



【0302】 向鹽酸哌啶-4-磺醯胺(200 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)及三乙胺(0.34 mL, 2.5 mmol, 2.5 當量)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加異氰酸乙酯(79  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 當量)。將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗產物塗佈於 Agilent Hydromatrix 上，然後使用二氯甲烷及甲醇及三乙胺(比率 1:1)之混合物進行正相急驟矽膠層析法，以得到標題化合物(141 mg, 產率 60%)，其未經任何進一步純化即使用。

【0303】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.78 (br s, 2 H), 4.04 (d, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 2.64 (t, 2 H), 1.91 (d, 2 H), 1.39 (m, 2 H)及 0.98 (t, 3 H)。

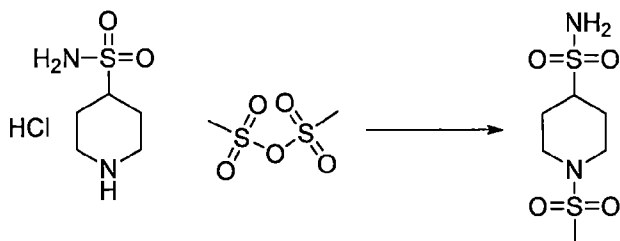
中間物 **P23**：N-甲基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺



【0304】 如針對 *N*-異丙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 **P5**)所述，自鹽酸哌啶-4-磺醯胺及 *N*-甲基-1*H*-咪唑-1-羧醯胺進行製備，但不需要 4-二甲胺基嘧啶。標題化合物(12 mg, 產率 5 %)未經純化即使用。

【0305】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.18$  (d, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.78 (m, 5 H), 2.20 (m, 2 H) 及 1.75 (m, 2 H)。

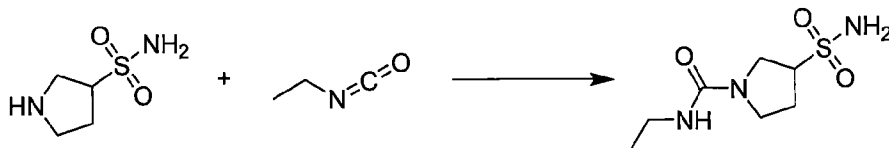
中間物 **P24** : 1-(甲基磺醯基)哌啶-4-磺醯胺



【0306】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，自鹽酸哌啶-4-磺醯胺及甲磺酸酐進行製備。標題化合物(18 mg, 產率 7 %)未經純化即使用。

【0307】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.90$  (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.23 (d, 2 H) 及 1.83 (m, 2 H)。

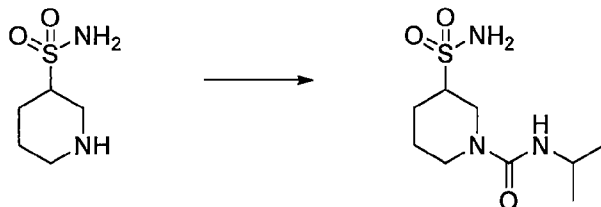
中間物 **P25** : *N*-乙基-3-胺磺醯基吡咯啶-1-羧醯胺



【0308】 如針對 *N*-異丙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 **P5**)所述，自異氰酸乙酯及吡咯啶-3-磺醯胺進行製備，但不需要 4-二甲胺基嘧啶或三乙胺。標題化合物(13 mg, 產率 5 %)未經純化即粗製地使用。

【0309】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.81$  (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.19 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H) 及 1.10 (t, 3 H)。

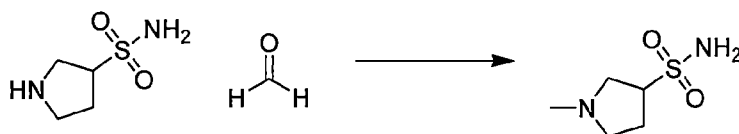
中間物 **P26**：N-異丙基-3-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺



【0310】 如針對 N-異丙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 **P5**)所述，自異氰酸異丙酯及哌啶-3-磺醯胺鹽酸鹽進行製備，以得到標題化合物(0.11 g, 0.44 mmol, 產率 41%)。

【0311】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.85$  (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.77 (br t, 1 H), 2.25 (br d, 1 H), 2.00 (s, 2 H), 1.65-1.90 (m, 2 H) 及 1.13 (d, 6 H)。

中間物 **P27**：1-甲基吡咯啶-3-磺醯胺



【0312】 向吡咯啶-3-磺醯胺(150 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)及甲醛(37%於以甲醇穩定之水中；78  $\mu\text{L}$ , 1.05 mmol, 1.05 當量)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加三乙氧基硼氫化鈉(265 mg, 1.25 mmol, 1.25 當量)。在室溫下，將反應混合物 5 天，然後在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，塗佈於 hydromatrix 上，然後使用二氯甲烷及三乙胺:甲醇(比率 1:1)之混合物作為溶離劑進行正相急驟層析法以得到不純的標題化合物(80 mg, 產率 49%)，如此其用於進一步反應中。

【0313】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.78$  (m, 1 H), 3.18 (m, 3 H), 2.86 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H) 及 2.43 (s, 3 H)。

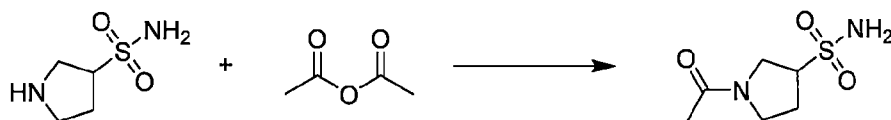
中間物 **P28**：1-乙基吡咯啶-3-磺醯胺



【0314】 如針對 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P6)所述，自吡咯啉-3-磺醯胺及碘化乙基進行製備。標題化合物(75 mg, 產率 42 %)未經進一步純化即使用。

【0315】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.77$  (m, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 2.79 (m, 2 H), 2.57 (m, 3 H), 2.19 (m, 2 H) 及 1.16 (t, 3 H)。

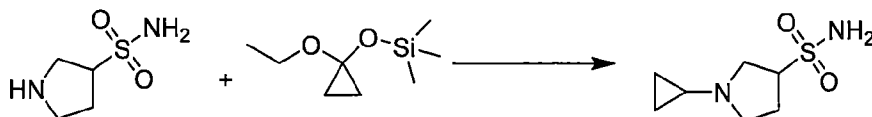
中間物 P29：1-乙醯基吡咯啉-3-磺醯胺



【0316】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P4)所述，自乙酸酐(1.0 當量)及吡咯啉-3-磺醯胺進行製備。標題化合物(75 mg, 產率 39 %)未經純化即使用。

【0317】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.89$  (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H) 及 2.08 (s, 3 H)。

中間物 P30：1-環丙基吡咯啉-3-磺醯胺

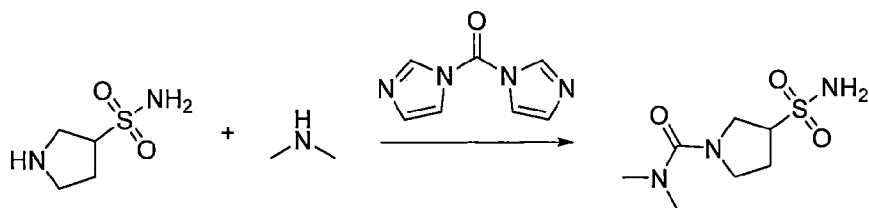


【0318】 向吡咯啉-3-磺醯胺(150 mg, 1.00 mmol)及 1-(乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(0.4 mL, 2.0 mmol, 2.0 當量)於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(5 mL)中之懸浮液中添加乙酸(0.12 mL, 2.2 mmol, 2.2 當量)，接著添加氰基硼氫化鈉(94 mg, 1.5 mmol, 1.5 當量)。將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，塗佈於 hydromatrix 上，然後使用二氯甲烷及三乙胺:甲醇(比率 1:1)之混合物作為溶離劑進行正相急驟層析法以得到標題化合物(75 mg, 產率 39%)。

【0319】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.79$  (s, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 2.98 (t, 1 H), 2.80 (t, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.58 (q, 1 H), 2.01 (q, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 0.28 (m, 2 H) 及 0.38 (m, 2 H)。

中間物 P31：N,N-二甲基-3-胺磺醯基吡咯啉-1-羧醯胺





【0320】 向羰基二咪唑(269 mg, 1.66 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中添加二甲胺鹽酸鹽(122 mg, 1.55 mmol, 0.9 當量)。在室溫下，使所得溶液攪拌 1.5 小時，之後添加三乙胺(0.3 mL, 2.0 mmol, 1.2 當量)及吡咯啉-3-磺醯胺(250 mg, 1.66 mmol)。將反應混合物攪拌 3 小時，之後將額外的三乙胺(0.3 mL, 2.0 mmol, 1.2 當量)添加至懸浮液中。在攪拌隔夜之後，添加更多羰基二咪唑(269 mg, 1.66 mmol, 1.0 當量)及 2 M 於四氫呋喃中之二甲胺(0.83 mL, 1.66 mmol, 1.0 當量)。將反應混合物加熱至 50°C 隔夜，然後添加更多二甲胺(2 M 於四氫呋喃中；0.83 mL, 1.66 mmol, 1.0 當量)。在加熱隔夜之後，添加更多二甲胺(2 M 於四氫呋喃中；4.2 mL, 8.3 mmol, 5.0 當量)。再次將反應混合物加熱隔夜。冷卻之後，將反應混合物在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，塗佈於 hydromatrix 上，然後使用二氯甲烷及 3.5 M 於甲醇中之氨之混合物作為溶離劑進行正相矽膠急驟層析法以得到仍不完全純的標題化合物(35 mg, 產率 15%)。如此使用產物。

【0321】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.19 (s, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 2.73 (s, 6 H) 及 2.02 (m, 2 H)。

中間物 P32：1-異丙基吡咯啉-3-磺醯胺

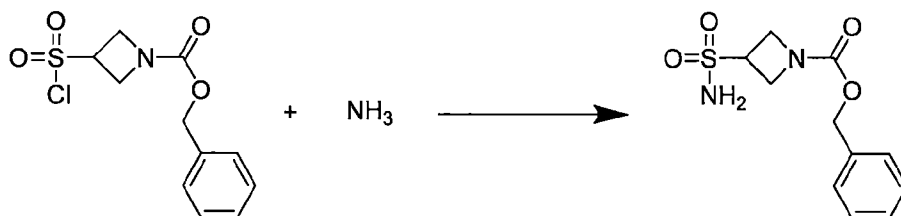


【0322】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咯啉-3-磺醯胺及丙酮進行製備，但不需要三乙胺。標題化合物(130 mg, 產率 67%)未經純化即使用。

【0323】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.76$  (m, 1 H), 3.23 (t, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.21 (m, 2 H) 及 1.17 (m, 6 H)。

中間物 P33：吡啶-3-磺醯胺

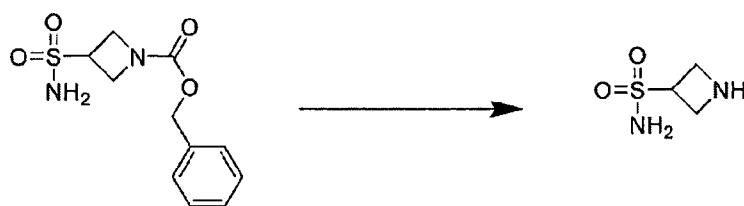
步驟 A：3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸苄酯



【0324】 將氫氧化銨(25%於水中; 22 mL, 73 mmol, 10.0 當量)溶液添加至 3-(氯磺醯基)吡啶-1-羧酸苄酯(2.1 g, 7.3 mmol, 1.0 當量)中。將懸浮液在室溫下攪拌 20 分鐘以得到澄清溶液，然後將所得混合物使用鹽酸(2 M, 水溶液)酸化至 pH 8-9 且萃取至乙酸乙酯中。將有機層以鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮，以得到標題化合物(1.52 g, 5.62 mmol, 產率 77%)，其未經進一步純化即使用。

【0325】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  (m, 5 H), 5.18 (s, 4 H), 4.40 (m, 4 H) 及 4.00 (m, 1 H)。

步驟 B：吡啶-3-磺醯胺



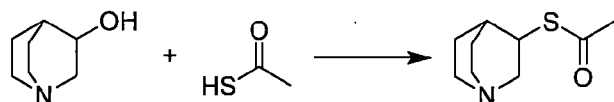
【0326】 將 3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸苄酯(1.52 g, 5.62 mmol, 1.0 當量)於乙酸乙酯(30 mL)中之懸浮液以氫氣流沖洗，之後添加 Pd/C (10 wt%加載, 595 mg, 0.56 mmol, 0.1 當量)，然後以氫氣沖洗燒瓶。在氫氣氣氛下(氣球)，將反應混合物加熱至回流達 20 小時。冷卻之後，將懸浮液經由 Celite® 545 過濾，且將矽藻土以

甲醇徹底地洗滌。將濾液合併且在真空中濃縮，以得到標題化合物(541 mg, 3.97 mmol, 產率 70%)，其未經進一步純化即使用。

【0327】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (br s, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.74 (t, 2 H)及 3.63 (t, 2 H)。

中間物 P34：吡啶-3-磺醯胺

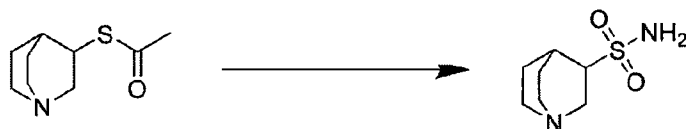
步驟 A：(吡啶-3-基)硫代乙酸酯



【0328】 向於冰浴中冷卻之三苯基膦(4.12 g, 15.7 mmol, 2.0 當量)之四氫呋喃(64 mL)溶液中添加偶氮二羧酸二異丙酯(3.1 mL, 15.7 mmol, 2.0 當量)。將澄清黃色溶液攪拌 10 分鐘，期間出現沉澱物。添加 3-吡啶醇(1.0 g, 7.86 mmol, 1.0 當量)，接著添加硫基乙酸(1.2 mL, 15.7 mmol, 2.0 當量)，然後移除冰浴，且將綠色溶液攪拌 2.5 小時。將反應混合物在真空中濃縮，且將粗物質藉由使用二氯甲烷及甲醇作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到標題化合物(581 mg, 產率 40%)。

【0329】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.71 (m, 1 H), 2.97 (m, 5 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.33 (s, 3 H) 1.92 (m, 1 H), 1.81 (m, 3 H)及 1.57 (m, 1 H)。

步驟 B：吡啶-3-磺醯胺

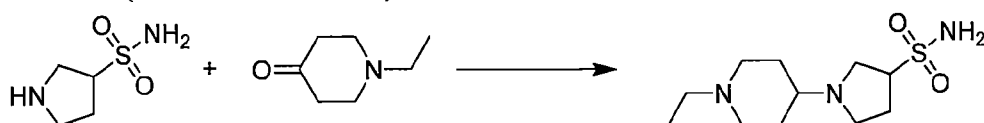


【0330】 向 *N*-氯琥珀醯亞胺(1.7 g, 12.5 mmol, 4.0 當量)於乙腈(7.0 mL)中之懸浮液中添加鹽酸(水溶液, 2 M, 1.2 mL, 2.50 mmol, 0.8 當量)。將溶液於冰浴中冷卻，之後添加硫代乙酸 *S*-(吡啶-3-基)酯(581 mg, 3.14 mmol, 1.0 當量)之乙腈(3.0 mL)溶液，且移除冰浴。將反應混合物攪拌 45 分鐘，然後逐滴添加至氫氧化銨溶液(25 wt%於水中；25 mL, 160 mmol, 51 當量)。將混合物攪拌 10 分鐘，然後

在真空中濃縮。將所得固體懸浮於甲醇中，過濾且將濾液在真空中濃縮。將粗物質藉由使用水及甲醇作為溶離劑之逆相急驟層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)來純化，以得到不純的標題化合物(43 mg, 0.22 mmol, 產率 7%)。

【0331】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 3.74$  (m, 1 H), 3.55 (m, 4 H), 3.01 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 2.23 (m, 2 H) 及 2.01 (m, 1 H)。

中間物 P35：1-(1-乙基哌啶-4-基)吡咯啉-3-磺醯胺

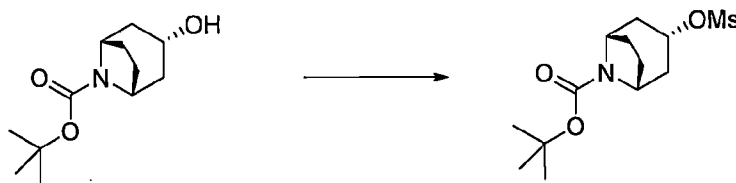


【0332】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14))所述，自吡咯啉-3-磺醯胺及 1-乙基-4-哌啶酮進行製備，但不需要三乙胺。將粗化合物藉由使用二氯甲烷及 3.5 M 於甲醇中之氨之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到標題化合物(217 mg, 產率 83%)。

【0333】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.81$  (s, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.00 (m, 3 H), 2.65 (m, 4 H), 2.44 (m, 3 H), 2.08 (br s, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.49 (br s, 2 H) 及 1.07 (t, 3 H)。

中間物 P36：(1R\*,3R\*,5S\*)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺

步驟 A：(1R\*,3S\*,5S\*)-3-((甲基磺醯基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯

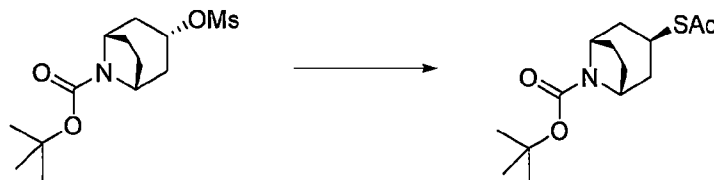


【0334】 向 3-外-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(3.0 g, 13.2 mmol, 1.0 當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(3.0 mL, 17.2 mmol, 1.3 當量)於二氯甲烷(66 mL)中之混合物中添加甲烷磺醯氯(1.1 mL, 14.5 mmol, 1.1 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 2.5 小時，然後將溶液以水洗滌兩次，以鹽水洗滌一次，然後經由

硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物(4.08 g, 13.2 mmol, 定量產率)。

【0335】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.08$  (m, 1 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.10 (br d, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.63 (d, 2 H)及 1.44 (s, 9 H)。

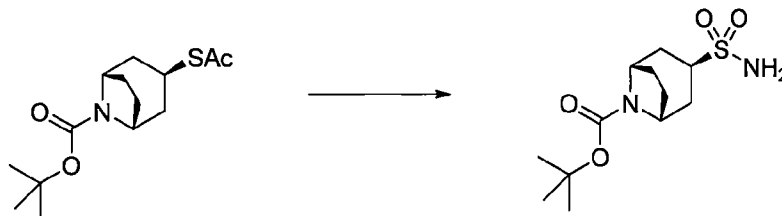
步驟 B：(1R\*,3R\*,5S\*)-3-(乙醯基硫基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯



【0336】 向(1R\*,3S\*,5S\*)-3-((甲基磺基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(4.08 g, 13.2 mmol, 1.0 當量)之二甲基甲醯胺(50 mL)及乙腈(13 mL)溶液中添加硫代乙酸鉀(4.52 g, 39.6 mmol, 3.0 當量)。將反應混合物加熱至回流達 1 小時，然後使其冷卻至室溫。將鹽水及乙酸乙酯添加至溶液中，且在徹底混合之後，將有機層分離，經鹽水洗滌兩次，乾燥(經由硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。將粗物質藉由使用乙酸乙酯及庚烷作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到標題化合物(2.95 g, 產率 78%)。

【0337】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.20$  (br s, 2 H), 3.98 (t, 1 H), 2.42 (br s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98 (m, 4 H), 1.64 (m, 2 H)及 1.44 (s, 9 H)。

步驟 C：(1R\*,3R\*,5S\*)-3-胺磺基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯

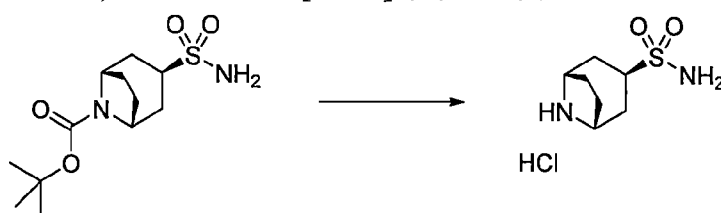


【0338】 向(1R\*,3R\*,5S\*)-3-(乙醯基硫基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(2.95 g, 10.3 mmol, 1.0 當量)之水(10.3 mL)及乙酸(103 mL)溶液中添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(4.1 g, 30.9 mmol, 3.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後濃縮至約 20-30 mL，之後將所得溶液逐滴添加至氫氧化銨溶液(25 wt%於水中；

400 mL)，且之後在室溫下攪拌 10 分鐘。然後將溶液以鹽酸(水溶液, 1 M)酸化至 pH 7-8 且以乙酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到不純的標題化合物(387 mg, 產率 12 %)，其未經進一步純化即使用。

【0339】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.33$  (br s, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 2.00 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H) 及 1.44 (s, 9 H)。

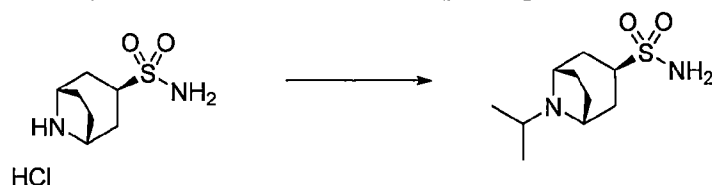
步驟 D：(1R\*,3R\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽



【0340】 向(1R\*,3R\*,5S\*)-3-胺磺醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(387 mg, 1.33 mmol, 1.0 當量)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 3.3 mL, 13.3 mmol, 10.0 當量)。在室溫下，將溶液攪拌 1.5 小時。然後將溶劑傾析，且添加二氯甲烷，然後再傾析。此舉得到不純的標題化合物(200 mg, 產率 66 %)，其未經純化即使用。

【0341】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 9.40$  (br s, 1 H), 9.20 (br s, 1 H), 6.93 (br s, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.98 (m, 6 H) 及 1.79 (m, 1 H)。

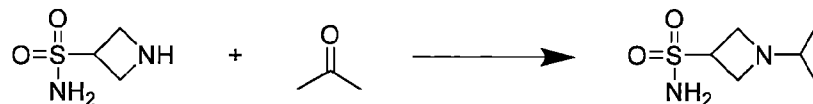
步驟 E：(1R\*,3R\*,5S\*)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺



【0342】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自(1R\*,3R\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽及丙酮進行製備。將粗化合物藉由使用二氯甲烷及 3.5 M 於甲醇中之氨之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到非均質狀態之標題化合物(22 mg, 產率 21 %)，其未經進一步純化即使用。

【0343】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.61$  (s, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 1.82 (m, 4 H), 1.50 (m, 4 H) 及 0.97 (d, 6 H)。

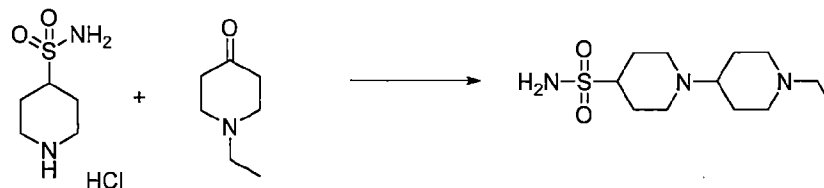
中間物 P37：1-異丙基吡啶-3-磺醯胺



【0344】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺(中間物 P33)及丙酮進行製備，但不需要三乙胺。標題化合物(12 mg, 產率 6%)未經純化即使用。

【0345】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.87$  (br s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.39 (m, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 2.32 (m, 1 H) 及 0.81 (d, 6 H)。

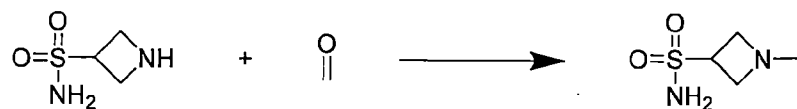
中間物 P38：1'-乙基-[1,4'-聯哌啶]-4-磺醯胺



【0346】 將鹽酸 4-哌啶磺醯胺(0.35 g, 1.6 mmol)於乙腈(14 mL)中之懸浮液與三乙胺(0.17 g, 0.24 mL, 1.7 mmol)攪拌 30 分鐘。向其中添加 1-乙基-4-哌啶酮(0.21 g, 0.23 mL, 1.6 mmol)及三乙氧基硼氫化鈉(0.43 g, 2.0 mmol)。繼續攪拌 20 小時，然後將溶液在真空中濃縮。將粗物質懸浮於數 mL 二氯甲烷/甲醇/7 N 於甲醇中之氨(1:1:1)中，且藉由層析法(40 g Silicycle  $\text{SiO}_2$  筒，透過針筒過濾器，以 5-30% 3.5 N 於二氯甲烷中之氨/甲醇溶離)純化，以得到標題化合物(290 mg, 產率 90%)。

【0347】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.09$  (m, 4 H), 2.88 (m, 1 H), 2.52 (q, 2 H), 2.40 (m, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 2.15 (m, 4 H), 1.84 (m, 4 H), 1.64 (m, 2 H) 及 1.13 (t, 3 H)。

中間物 P39：1-甲基吡啶-3-磺醯胺

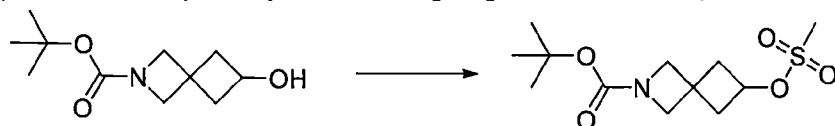


【0348】 如針對 1-甲基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P27)所述，自吡啶-3-磺醯胺(中間物 P33)及甲醛進行製備。將粗化合物藉由使用二氯甲烷及 3.5 M 於甲醇中之氨之混合物作為溶離劑之正相矽膠急驟層析法來純化，以得到標題化合物(24 mg, 產率 16 %)。

【0349】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.08 (m, 1 H), 3.91 (t, 2 H), 3.87 (t, 2 H) 及 2.54 (s, 3 H)。

中間物 P40：2-乙基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺

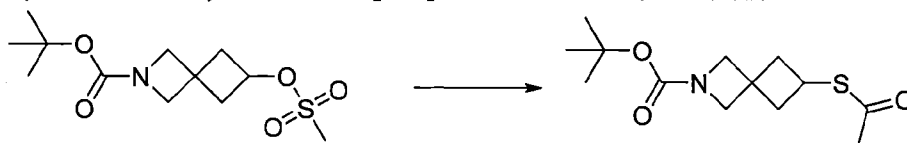
步驟 A：6-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯



【0350】 向 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯(2 g, 9.4 mmol)之二氯甲烷(25 mL)溶液中添加三乙胺(2.6 mL, 18.8 mmol)。將溶液冷卻至 0°C，且逐滴添加甲烷磺醯氯(0.8 mL, 10.3 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液。將混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後以水及鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾且蒸發，以得到呈白色固體之標題化合物(2.7 g, 產率 100%)。

【0351】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.89 (m, 1 H), 3.94 (s, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 2.70 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H) 及 1.44 (s, 9 H)。

步驟 B：6-(乙醯基硫基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯



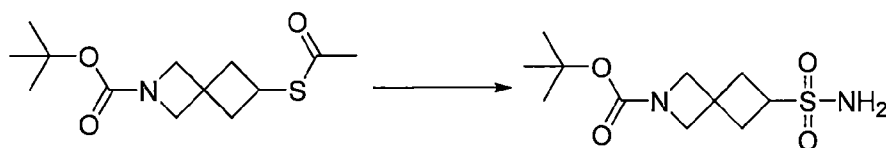
【0352】 向 6-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯(1 g, 3.4 mmol)之乙腈(10 mL)及二甲基甲醯胺(40 mL)溶液中添加硫代乙酸鉀(1.57 g, 13.7 mmol)。將反應物加熱至回流達 18 小時，且在冷卻後傾倒至水(200 mL)及乙酸



乙酯(100 mL)中。將混合物分離，且將水層以乙酸乙酯萃取。將合併之有機層以水(4×)及鹽水洗滌，之後乾燥(硫酸鈉)，過濾且在真空中蒸發，以得到呈棕色油狀物之標題化合物(1 g, 產率 100%)。

【0353】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.96$  (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.18 (m, 2 H) 及 1.42 (s, 9 H)。

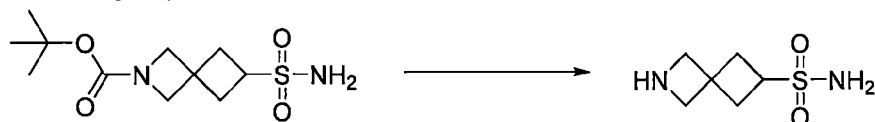
步驟 C：6-胺磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯



【0354】 將 6-(乙醯基硫基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯(650 mg, 2.4 mmol)、乙酸(5 mL)、及水(1 mL)之混合物於冰/水中冷卻。在 10 分鐘時期內分批添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(960 mg, 7.8 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，之後傾倒至冷的氫氧化銨水溶液(50 mL, 25%)中。使混合物在室溫下攪拌 18 小時，之後將溶劑在真空中蒸發，且將殘餘物於四氫呋喃中濕磨並傾析。將合併之四氫呋喃層蒸發，且將殘餘物經由二氧化矽純化，其使用二氯甲烷/甲醇(9:1)作為溶離劑。獲得呈白色泡沫之標題化合物(240 mg, 產率 36%)。

【0355】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.87$  (br s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.72 (m, 1 H), 2.62 (m, 4 H) 及 1.44 (s, 9 H)。

步驟 D：2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺



【0356】 向 6-胺磺醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸第三丁酯(240 mg, 0.87 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加三氟乙酸(0.26 mL, 3.5 mmol)。將反應物攪拌 48 小時，且將溶劑蒸發。將殘餘物溶解於甲醇中，且經由 Amberlite 410 離子交換樹脂純化，以得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(100 mg, 產率 67%)。

【0357】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.93$  (s, 4 H), 3.66 (m, 1 H)及 2.64 (m, 4 H)。

步驟 E：2-乙基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺

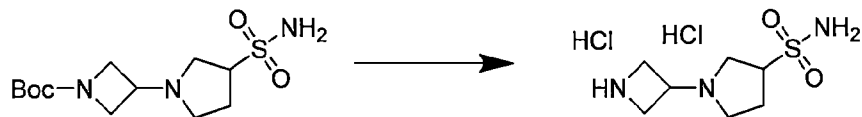


【0358】 遵循如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P3)所述之程序，自碘化乙基及 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺進行製備。將粗物質藉由使用乙酸乙酯及甲醇(9:1)作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到呈與三乙胺鹽之混合物之產物。將粗產物溶解於甲醇中且經由 Amberlite 410 過濾。將溶劑蒸發以得到標題化合物(8 mg, 產率 15%)。

【0359】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.67$  (m, 1 H), 3.24 (d, 4 H), 2.50 (d, 4 H), 2.43 (q, 2 H)及 0.95 (t, 3 H)。

中間物 P41：1-(1-異丙基吡啶-3-基)吡咯啶-3-磺醯胺

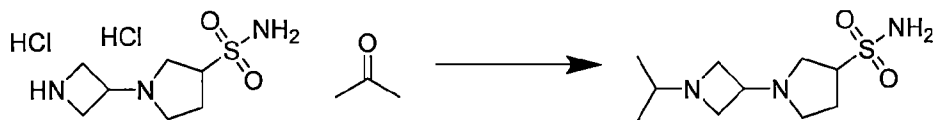
步驟 A：1-(吡啶-3-基)吡咯啶-3-磺醯胺二鹽酸鹽



【0360】 向 3-(3-胺磺醯基吡咯啶-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯 (726 mg, 2.38 mmol, 1.0 當量)之二氯甲烷(24 mL)溶液中添加於二噁烷中之鹽酸(4 M, 6.0 mL, 23.8 mmol, 10.0 當量)。將反應混合物攪拌 1.5 小時，然後在真空中濃縮，以得到呈二鹽酸鹽之標題化合物(774 mg, 2.38 mmol, 產率 100%)，其未經純化即使用。

【0361】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 9.60$  (br s, 1 H), 9.17 (br s, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 4.34 (m, 4 H), 4.11 (m, 3 H), 3.91 (m, 2 H)及 2.23 (m, 4 H)。

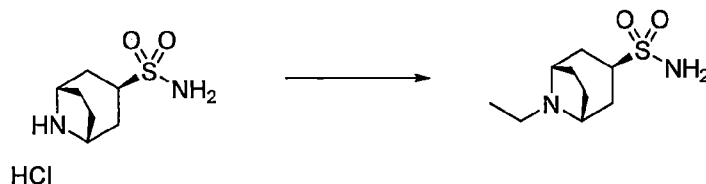
步驟 B：1-(1-異丙基吡啶-3-基)吡咯啶-3-磺醯胺



【0362】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自 1-(吡啶-3-基)吡咯啉-3-磺醯胺二鹽酸鹽及丙酮進行製備，但需要 2.5 當量三乙胺。將粗化合物藉由使用二氯甲烷及 3.5 M 於甲醇中之氨之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到標題化合物(94 mg, 產率 38 %)。

【0363】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.24 (t, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.90 (m, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 2.38 (q, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.01 (m, 2 H) 及 0.81 (d, 6 H)。

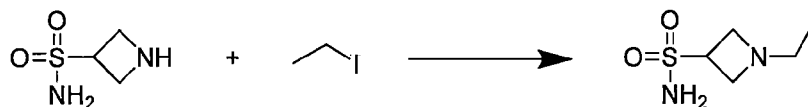
中間物 **P42** : (1R\*,3R\*,5S\*)-8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺



【0364】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，自碘乙烷及 (1R,3R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽進行製備。標題化合物(36 mg, 產率 41 %)未經進一步純化即使用。

【0365】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.63 (br s, 2 H), 3.97 (br s, 2 H), 3.10 (q, 2 H), 2.98 (br s, 1 H), 2.58 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.11 (m, 4 H) 及 1.11 (m, 3 H)。

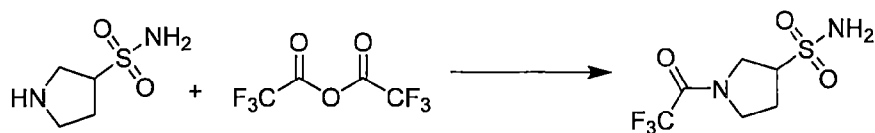
中間物 **P43** : 1-乙基吡啶-3-磺醯胺



【0366】 如針對 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P6**)所述，自吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P33**)及碘化乙基進行製備。此舉得到不純的標題化合物(15 mg, 產率 9%)，其未經進一步純化即使用。

【0367】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.11 (m, 1 H), 3.81 (t, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 2.74 (q, 2 H) 及 1.02 (t, 3 H)。

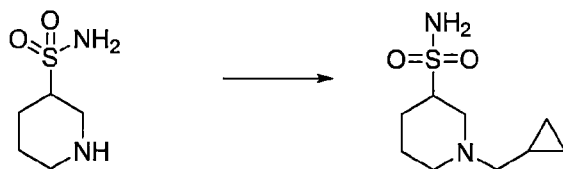
中間物 **P44** : 1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-3-磺醯胺



【0368】 如針對 1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)所述，自吡咯啉-3-磺醯胺及雙-三氟乙酸酐進行製備。此舉得到標題化合物(72 mg, 產率36%)，其未經純化即使用。

【0369】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.08 (m, 1 H), 3.91 (m, 3 H), 3.63 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H)及 2.38 (m, 1 H)。

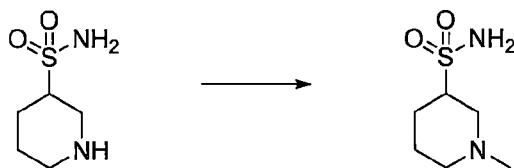
中間物 **P45**：1-(環丙基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0370】 如針對 1-乙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P15**)所述，使用吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(0.5 g, 3.2 mmol)及碘甲基-環丙烷(0.29 mL, 0.58 g, 3.2 mmol)進行製備，以在管柱純化之後得到標題化合物(0.28 g, 1.26 mmol, 產率 40%)。

【0371】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.41 (br d, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 2.96 (br d, 1 H), 2.44 (t, 1 H), 2.36 (d, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.71 (m, 2 H), 0.90 (m, 1 H), 0.57 (m, 2 H)及 0.15 (m, 2 H)。

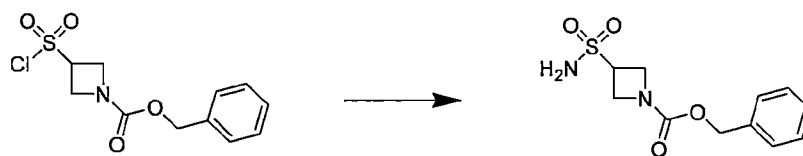
中間物 **P46**：1-甲基吡啶-3-磺醯胺



【0372】 如針對 1-乙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P15**)所述，使用吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(0.5 g, 3.2 mmol)及碘化甲基(0.20 mL, 0.45 g, 3.2 mmol)進行製備，以得到標題化合物(0.24 g, 1.35 mmol, 產率 43%)。粗產物未經進一步純化即使用。

【0373】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 3.2-3.4 (m, 3 H), 2.97 (br d, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38 (br t, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 1.90 (br d, 1 H)及 1.5-1.8 (m, 2 H)。

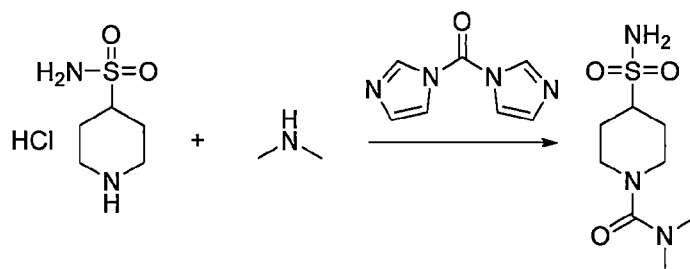
中間物 P47：3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸苄酯



【0374】 向 0°C 之攪拌之 3-(氯磺醯基)吡啶-1-羧酸苄酯(2.0g, 6.9 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中添加氨(7 N 於甲醇中, 30 mL)。將所得混合物攪拌隔夜，緩慢升溫至室溫，然後濃縮至白色固體，以 THF 濕磨，且將所得標題化合物藉由過濾來分離成白色固體(產率 95%)，且其未經進一步純化即使用。

【0375】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.3$  (m, 5 H), 5.05 (d, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H) 及 2.47 (m, 1 H)。

中間物 P48：N,N-二甲基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺



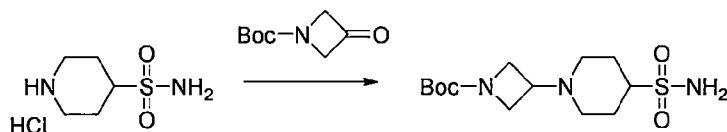
【0376】 向羰基二咪唑(162 mg, 1.0 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中添加二甲胺鹽酸鹽(81 mg, 1.0 mmol)，且在室溫下將溶液攪拌隔夜。將三乙胺(0.42 mL, 3.0 mmol, 3.0 當量)及鹽酸哌啶-4-磺醯胺(200 mg, 1.0 mmol)添加至懸浮液中。將反應混合物攪拌隔夜，且添加額外部分的羰基二咪唑(162 mg, 1.0 mmol)、三乙胺(0.42 mL, 3.0 mmol, 3.0 當量)、及 2 M 於四氫呋喃中之二甲胺(0.5 mL, 1.0 mmol)。攪拌隔夜之後，添加額外的 2 M 於四氫呋喃中之二甲胺(2 mL, 4.0 mmol, 4.0 當量)。然後將反應混合物在室溫下攪拌 3 天，之後轉移至微波小瓶中，且添加額外的 2 M 於四氫呋喃中之二甲胺(2.0 mL, 4.0 mmol, 4.0 當量)。將小瓶加熱至 50°C 隔夜，然後在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，塗佈於 hydromatrix 上，然後藉由

使用二氯甲烷及三乙胺與甲醇(比率 1:1)之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法純化以得到標題化合物(73 mg, 產率 31%)。

【0377】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.72 (s, 2 H), 3.60 (d, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.72 (m, 8 H), 1.94 (d, 2 H), 1.52 (m, 2 H)。

中間物 P49：1-(1-異丙基-吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺

步驟 A：3-(4-胺磺醯基哌啶-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

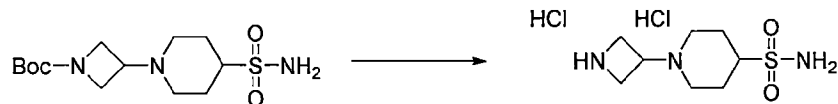


【0378】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自哌啶-4-磺醯胺鹽酸鹽(0.35 g, 1.6 mmol)及 1-Boc-吡啶酮(0.28 g, 1.6 mmol)，使用 2 當量三乙胺進行製備。將粗化合物藉由使用二氯甲烷及 3.5 M 於甲醇中之氨之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法來純化，以得到呈白色蠟狀固體之標題化合物(236 mg, 產率 47%)。

【0379】 HPLC-MS: 100% (ELSD), M 319+1 (ACPI pos.)

【0380】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  = 4.37 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.70 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

步驟 B：1-(吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺二鹽酸鹽

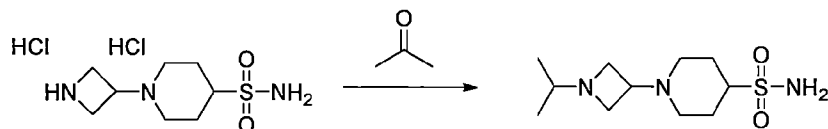


【0381】 將步驟 A 之 3-(4-胺磺醯基哌啶-1-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(0.23 g, 0.7 mmol) 懸浮於二噁烷中之 HCl (4N, 9 mL, 36 mmol) 中，且在環境溫度下攪拌 20 小時。將溶劑在真空中蒸發，且將殘餘物以二噁烷(25 mL)汽提一次，以得到粗產物(250 mg, 當量產率)，其用於下一步驟。

【0382】 HPLC-MS: 97% (ELSD), M 291+1 (ACPI pos.)

【0383】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta = 4.72 - 4.57$  (m, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 3.61 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 3.26 (dd,  $J = 11.1, 4.2$  Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.44 (dd,  $J = 14.3, 3.1$  Hz, 2H), 2.24 (t, 1H), 1.61 (s, 1H)。

步驟 C：1-(1-異丙基-吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺

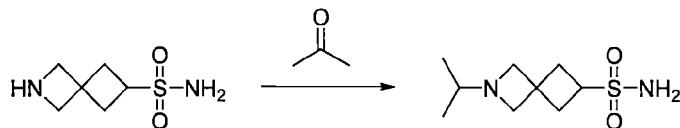


【0384】 遵循如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述之程序，自步驟 B 之 1-(吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺二鹽酸鹽(100 mg, 0.31 mmol)及丙酮(0.03 mL, 22 mg, 0.39 mmol)進行製備，以在管柱層析法之後產生呈白色固體之標題化合物(70 mg, 產率 87%)。

【0385】 HPLC-MS: 59+40% (ELSD)顯示兩個峰均具有  $M\ 262+1$  (ACPI pos.)

【0386】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $\text{d}_4$ ):  $\delta = 3.55$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 6H), 2.49 (h,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.13 (ddd,  $J = 12.0, 4.2, 2.2$  Hz, 2H), 1.88 (dd,  $J = 11.3, 2.1$  Hz, 2H), 1.77 (qd,  $J = 12.1, 3.5$  Hz, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H)。

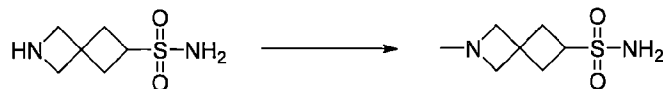
中間物 P50：2-異丙基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺



【0387】 向 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺(50 mg, 0.28 mmol)及丙酮(25 mg, 0.43 mmol, 1.5 當量)之乙腈(5 mL)溶液中添加三乙氧基硼氫化鈉(89 mg, 0.43 mmol, 1.5 當量)。在室溫下，將反應混合物攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，且以 Amberlite 410 離子交換樹脂處理。將混合物過濾，且將甲醇蒸發。將殘餘物於 THF 中濕磨。將混合物過濾，且將 THF 蒸發，以得到標題化合物(40 mg, 產率 65%)，其如此使用。

【0388】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.71$  (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)。

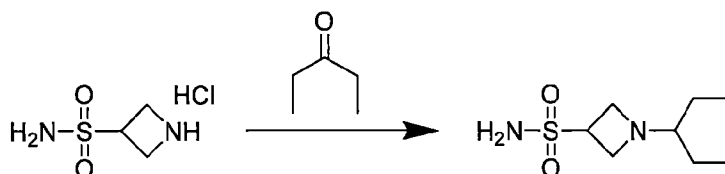
中間物 **P51**：2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺



【0389】 向 2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺(50 mg, 0.28 mmol)及甲醛(32  $\mu\text{L}$ , 37% 於水中, 0.43 mmol, 1.5 當量)之乙腈(5 mL)溶液中添加三乙氧基硼氫化鈉(90 mg, 0.43 mmol, 1.5 當量)。在室溫下，將反應混合物 18 小時，然後在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，且以 Amberlite 410 離子交換樹脂處理。將混合物過濾，且將甲醇蒸發。將殘餘物於 THF 中濕磨。將混合物過濾，且將 THF 蒸發，以得到標題化合物(40 mg, 產率 74 %)，其如此使用。

【0390】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.71$  (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。

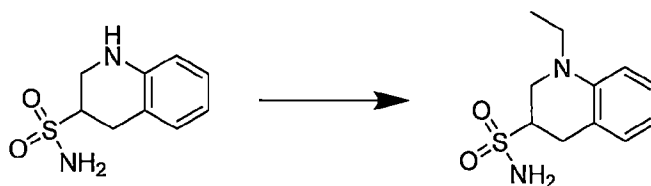
中間物 **P52**：1-(戊-3-基)吡唑-3-磺醯胺



【0391】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡唑-3-磺醯胺鹽酸鹽及 3-戊酮進行製備。標題化合物(20 mg, 產率 12 %)未經進一步純化即使用。

【0392】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.86$  (s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.42 (t, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 1.24 (m, 4 H), 0.74 (m, 6 H)。

中間物 **P53**：1-乙基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-磺醯胺



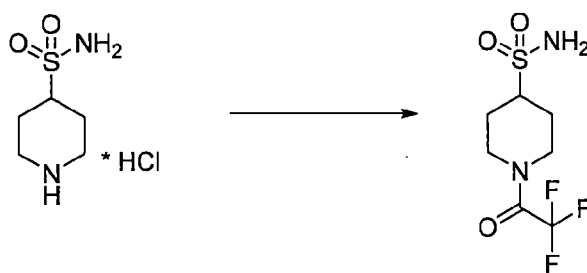


【0393】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自 1,2,3,4-四氫喹啉-3-磺醯胺、丙酮、及乙酸進行製備，但不需要三乙胺。標題化合物(27 mg, 產率 11 %)未經進一步純化即使用。預期之異丙基類似物未分離。

【0394】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.09 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.52 (br s, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.17 (t, 3H)。

中間物 P54：1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺

步驟 A：1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺



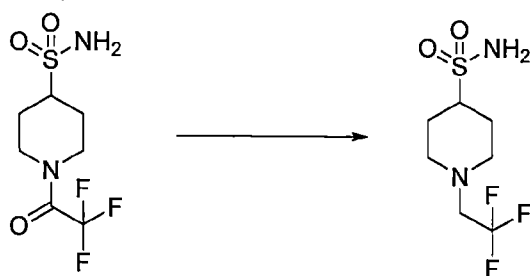
【0395】 將哌啶-4-磺醯胺鹽酸鹽(600 mg, 2.7 mmol)與於乙腈(12 mL)中之三乙胺(0.75 mL, 0.54 g, 5.4 mmol)攪拌達 30 分鐘。向此漿料中添加三氟乙酸酐(0.38 mL, 0.57 g, 2.7 mmol)，且繼續攪拌 20 小時。將混合物在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇中，然後施加於二氧化矽管柱(40 g)且以 0-30%於 DCM 中之甲醇溶離，以得到 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺(182 mg, 產率 26%)，其經雙三氟乙基化副產物污染。將其如此用於下一步驟。

【0396】 HPLC-MS: 76% (ELSD), M 260+1 (ACPI pos.).

【0397】 HPLC-MS: 23% (ELSD), M 356+1 (ACPI pos.)，對於雙三氟乙基化副產物。

【0398】  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.39 (s, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.51 (tt, J = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.21 (ddt, J = 20.3, 13.9, 3.2 Hz, 2H), 1.78 (ddtt, J = 24.0, 16.4, 7.6, 4.4 Hz, 2H)。

**步驟 B：1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺**



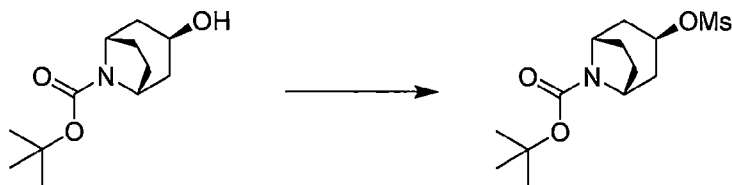
【0399】 將步驟 A 之 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺(65 mg, 0.22 mmol) 溶解於 THF (3.25 mL) 中且冷卻至 0°C。在 0°C 下，向此溶液中逐滴添加硼烷-DMS-加成物(94%, 9.9M, 0.10 mL, 1.01 mmol)，然後將混合物加熱至回流達 4 小時，且隨後使其歷經週末冷卻至室溫。將此混合物以 MeOH 淬滅，直至不再有明顯的氣體逸出，然後在真空中蒸發，且以甲醇汽提兩次。在真空中進行乾燥，得到呈澄清油狀物之粗產物(具有略微 DMS 氣味)，將其藉由 ISCO 5-30% 於 DCM 中之 MeOH (3.5N NH<sub>3</sub>) 純化，以得到標題化合物(31 mg, 產率 56%)。

【0400】 HPLC-MS: 100% (ELSD), M 246+1 (ACPI pos.)

【0401】 <sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>): δ = 3.16 - 3.00 (m, 4H), 2.88 (tt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 2.08 (dt, J = 13.1, 2.9 Hz, 2H), 1.80 (qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.00 - 0.81 (m, 1H)。

中間物 P55：(1R\*,3S\*,5S\*)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺

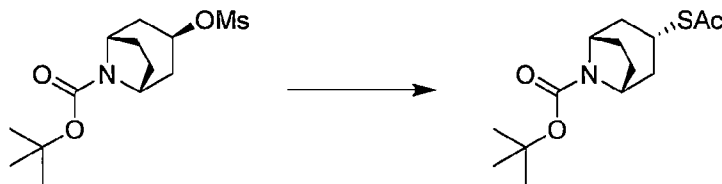
步驟 A：(1R\*,3R\*,5S\*)-3-((甲基磺醯基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯



【0402】 如針對(1R\*,3S\*,5S\*)-3-((甲基磺醯基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(中間物 P36 步驟 A)，自 3-內-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯進行製備，以得到標題化合物(3.3 g, 產率 81%)。

【0403】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.02$  (t, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.03 (m, 8H), 1.45 (s, 9H)。

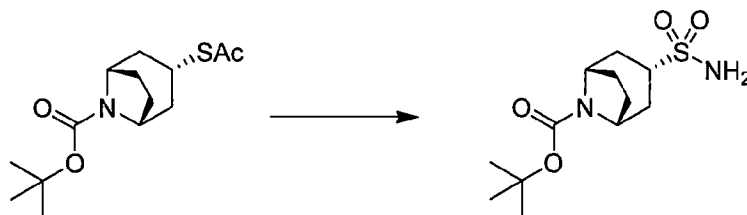
步驟 B：(1R\*,3S\*,5S\*)-3-(乙醯基硫基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯



【0404】 如針對(1R\*,3R\*,5S\*)-3-(乙醯基硫基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(中間物 **P36** 步驟 B)，自(1R\*,3R\*,5S\*)-3-((甲基磺醯基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯進行製備，以得到標題化合物(1.65 g, 產率 53%)。

【0405】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.19$  (br s, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.79 (d, 6H), 1.45 (s, 9H)。

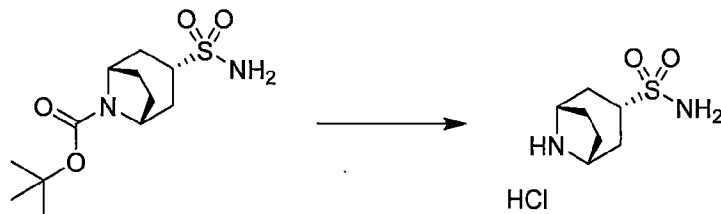
步驟 C：(1R\*,3S\*,5S\*)-3-胺磺醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯



【0406】 如針對(1R\*,3R\*,5S\*)-3-胺磺醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯(中間物 **P36** 步驟 C)，自(1R\*,3S\*,5S\*)-3-(乙醯基硫基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯進行製備，除了將粗標題化合物藉由使用庚烷及乙酸乙酯之正相急驟層析法來純化，以得到標題化合物(235 mg, 產率 14%)。

【0407】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.50$  (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

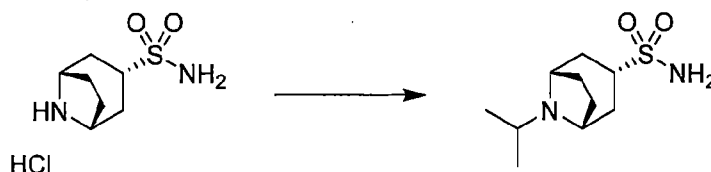
步驟 D：(1R\*,3S\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽



【0408】 如針對(1R\*,3R\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽(中間物 P36 步驟 D)，自(1R\*,3S\*,5S\*)-3-胺磺醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三丁酯進行製備，以得到標題化合物(203 mg, 定量產率)。

【0409】  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.28 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 6H), 1.82 (d, 1H)。

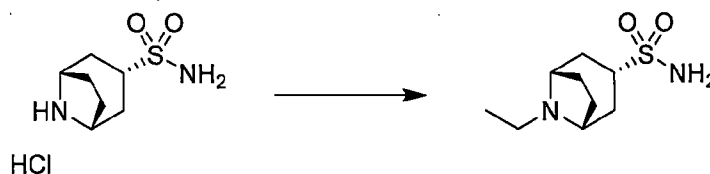
步驟 E：(1R\*,3S\*,5S\*)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺



【0410】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)，自(1R\*,3S\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽進行製備，除了將粗化合物藉由使用二氯甲烷及 7M 氨於甲醇中之混合物之正相急驟層析法來純化，以得到標題化合物(15 mg, 產率 16%)，其未經進一步純化即使用。

【0411】  $^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  = 4.24 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.20 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.37 (d, 6H)。

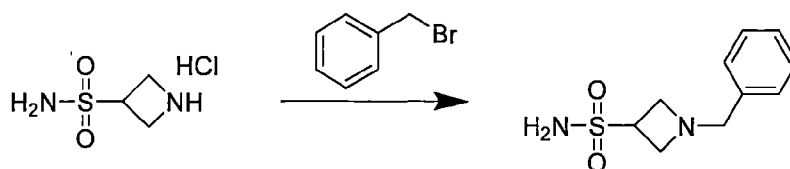
中間物 P56：(1R\*,3S\*,5S\*)-8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺



【0412】 如針對 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P6)，自(1R\*,3S\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽進行製備，以得到標題化合物(30 mg, 產率 34%)，其未經進一步純化即使用。

【0413】  $^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD):  $\delta$  = 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.24 (m, 5H), 2.02 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)。

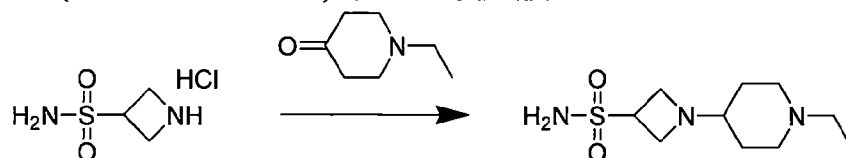
中間物 P57：1-苄基吡啶-3-磺醯胺



【0414】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及溴化苄基進行製備。標題化合物(57 mg, 產率 25 %)未經進一步純化即使用。

【0415】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.24 (m, 5 H), 6.93 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.46 (t, 2 H), 3.35 (m, 2 H)。

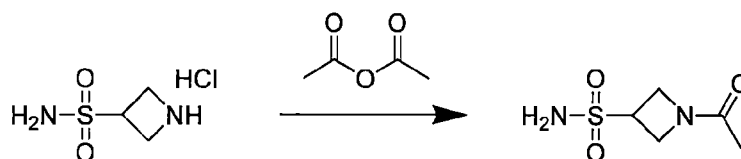
中間物 **P58** : 1-(1-乙基吡啶-4-基)吡啶-3-磺醯胺



【0416】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-乙基-4-吡啶酮進行製備。標題化合物(111 mg, 產率 44 %)未經進一步純化即使用。

【0417】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.42 (t, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.27 (q, 2 H), 2.02 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.57 (dd, 2 H), 1.09 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H)。

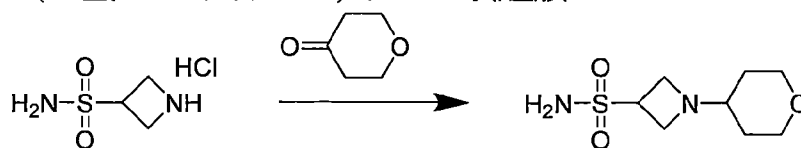
中間物 **P59** : 1-乙醯基吡啶-3-磺醯胺



【0418】 如針對 1-乙醯基吡啶-4-磺醯胺(中間物 **P7**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽進行製備。標題化合物(31 mg, 產率 20 %)未經進一步純化即使用。

【0419】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.57 (m, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.36 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H)。

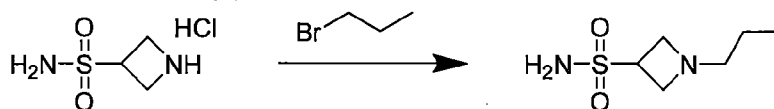
中間物 P60：1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咁-3-磺醯胺



【0420】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咁-3-磺醯胺鹽酸鹽及四氫-4H-哌喃-4-酮進行製備。標題化合物(112 mg, 產率 50%)未經進一步純化即使用。

【0421】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.89 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.77 (dt, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 3.24 (m, 3 H), 2.98 (q, 1 H), 2.26 (tq, 1 H), 1.55 (dd, 2 H), 1.11 (m, 2 H)。

中間物 P61：1-丙基吡咁-3-磺醯胺

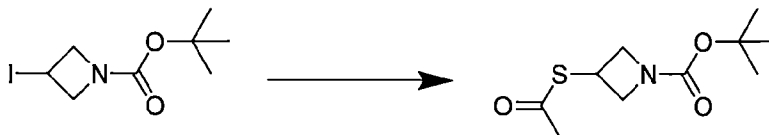


【0422】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P3)，自吡咁-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-溴丙烷進行製備。標題化合物(15 mg, 產率 8%)未經進一步純化即使用。

【0423】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.32 (t, 2 H), 1.24 (m, 2 H), 0.80 (t, 3 H)。

中間物 P62：3-胺磺醯基吡咁-1-羧酸第三丁酯

步驟 A：3-(乙醯基硫基)吡咁-1-羧酸第三丁酯

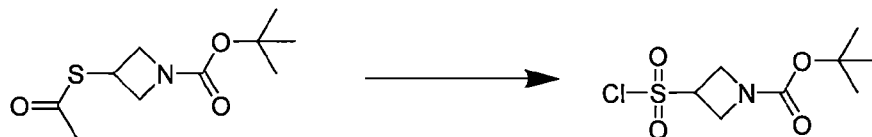


【0424】 向 3-碘吡咁-1-羧酸第三丁酯(17.2 g, 60.8 mmol, 1.0 當量)及硫基乙酸(8.7 mL, 121.6 mmol, 2.0 當量)之二甲基甲醯胺(83 mL)之溶液中逐份添加碳酸鉀(39.6 g, 121.6 mmol, 2.0 當量)。反應在此添加期間為放熱的。然後將反應混合物加熱至 70°C 達 1 小時，以得到完全轉化。將混合物以水(600 mL)稀釋，然後以二乙醚(600 mL)萃取。將有機層以水(600 mL)洗滌兩次，以鹽水(500 mL)洗滌一

次，經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗物質進行使用庚烷及乙酸乙酯作為溶離劑之正相矽膠急驟層析法，以得到標題化合物(8.76 g, 產率 62%)。

【0425】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.35 (t, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H)。

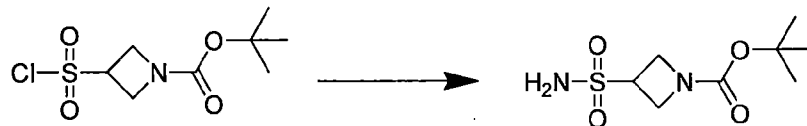
**步驟 B：3-(氯磺醯基)吡啶-1-羧酸第三丁酯**



【0426】 向 3-(乙醯基硫基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(8.76 g, 37.9 mmol, 1.0 當量)之水(38 mL)及乙酸(380 mL)溶液中添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(15.2 g, 113.7 mmol, 3.0 當量)。將懸浮液在室溫下攪拌 20 分鐘，以得到澄清溶液及完全轉化。將反應混合物以水(600 mL)稀釋，然後以二氯甲烷(600 mL)萃取。將有機層以水(600 mL)洗滌兩次，以鹽水(300 mL)洗滌一次，經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，然後如此用於以下反應，而無需進一步濃縮有機層。

【0427】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.57 (m, 1 H), 4.38 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H)。

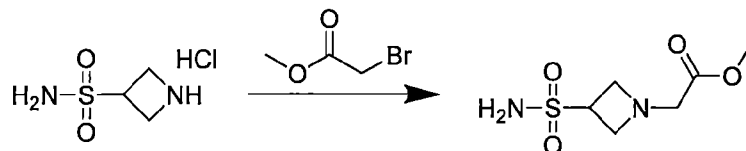
**步驟 C：3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸第三丁酯**



【0428】 向 3-(氯磺醯基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(最大 37.9 mmol)之二氯甲烷(600 mL)溶液中添加 7M 於甲醇中之氨(55 mL, 379 mmol, 10 當量)。將澄清溶液在室溫下攪拌半小時。將懸浮液在真空中濃縮。將粗物質溶解於甲醇中，塗佈於 hydromatrix 上，然後進行施用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物作為溶離劑之正相急驟層析法，以得到標題化合物(2.67 g, 11.3 mmol, 歷經兩個步驟之產率 30%)。

【0429】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.18 (s, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 3.98 (m, 3 H), 1.39 (s, 9 H)。

中間物 P63：2-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)乙酸甲酯



【0430】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺(中間物 P3)，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及溴乙酸甲酯進行製備。標題化合物(43 mg, 產率 21 %)未經進一步純化即使用。

【0431】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.92 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.58 (m, 5 H), 3.41 (dd, 2 H), 3.29 (s, 2 H)。

中間物 P64：1-異丙基-2-側氧基吡咯啶-3-磺醯胺

步驟 A：2-溴-4-氯丁醯氯

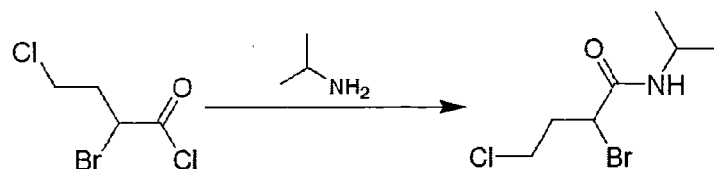


【0432】 在 25°C 下，向 4-氯丁醯氯(25 g, 177.31 mmol, 1 當量)之 DCM (45 mL) 溶液中添加 NBS (47.34 g, 265.97 mmol, 1.5 當量)及  $\text{SOCl}_2$  (1.05 g, 8.87 mmol, 643.13  $\mu\text{L}$ , 0.05 當量)，接著添加 HBr (1.33 g, 6.58 mmol, 892.86  $\mu\text{L}$ , 40%純度, 0.037 當量)。在 50°C 下將混合物攪拌 1.5 小時。將反應混合物以己烷(300 mL)稀釋並過濾。將濾液在真空中濃縮以得到標題化合物(35 g, 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0433】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.87-4.80 (m, 1 H), 3.76-3.74 (m, 2 H) and 2.59-2.44 (m, 2 H)。

步驟 B：2-溴-4-氯-N-異丙基丁醯胺





【0434】 在 0°C 下，向 2-溴-4-氯丁酰氯(20 g, 90.95 mmol, 1 當量)之 DCM (50 mL)溶液中添加丙-2-胺(6.45 g, 109.14 mmol, 9.38 mL, 1.2 當量)。將混合物升溫至 25°C 並在 25°C 下再攪拌 1 小時。將反應混合物以 DCM (200 mL)稀釋並以水(100 mL)洗滌。將有機層經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物(19.1 g, 78.75 mmol, 產率 87%)。

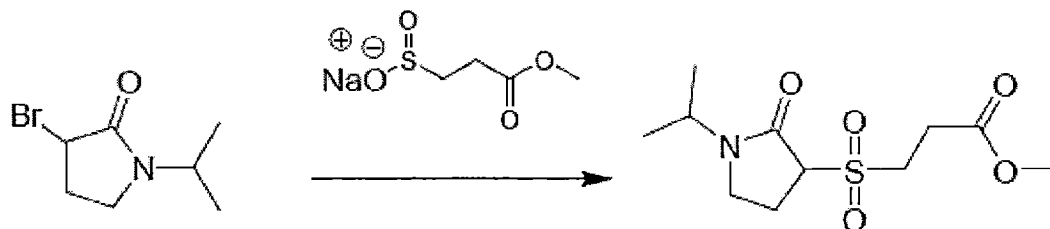
步驟 C：3-溴-1-異丙基吡咯啉-2-酮



【0435】 在 0°C 下，向 2-溴-4-氯-N-異丙基丁酰胺(19 g, 78.34 mmol, 1 當量)之 THF (200 mL)中添加 NaH (6.27 g, 156.67 mmol, 60%純度, 2 當量)。在 25°C 下，將混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物以 H<sub>2</sub>O (200 mL)淬滅並以乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(200 mL)洗滌，經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯, 20:1 至 1:1)純化以得到標題化合物(11.5 g, 55.80 mmol, 產率 71 %)。

【0436】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.41-4.31 (m, 2 H), 3.46-3.43 (m, 1 H), 3.32-3.29 (m, 1 H), 2.55-2.49 (m, 1 H), 2.32-2.30 (m, 1 H) and 1.16-1.14 (m, 6 H)。

步驟 D：3-((1-異丙基-2-側氧基吡咯啉-3-基)磺基)丙酸甲酯

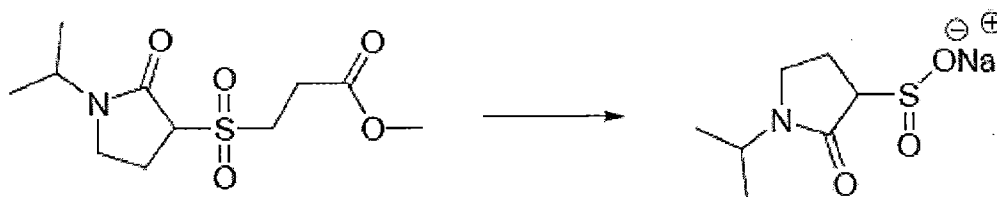


【0437】 向 3-溴-1-異丙基吡咯啉-2-酮(1 g, 4.85 mmol, 1 當量)之 DMSO (10 mL) 溶液中添加 3-甲氧基-3-側氧基-丙烷-1-亞磺酸鈉(845 mg, 4.85 mmol, 1 當量)。在 25°C 下將混合物攪拌 16 小時。將反應混合物以鹽水(80 mL)淬滅且以乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(60 mL)洗滌，經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚:乙酸乙酯, 10:1 至 1:1)純化以得到標題化合物(1.1 g, 3.97 mmol, 產率 82 %)。

【0438】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.37-4.33 (m, 1 H), 3.97-3.93 (m, 1 H), 3.82-3.72 (m, 5 H), 3.58-3.51 (m, 1 H), 3.39-3.38 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 2 H), 2.77-2.73 (m, 1 H), 2.44-2.34 (m, 1 H) and 1.18 (d, 6 H)。

【0439】 LCMS: m/z 277.9 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 E：1-異丙基-2-側氧基吡咯啉-3-亞磺酸鈉

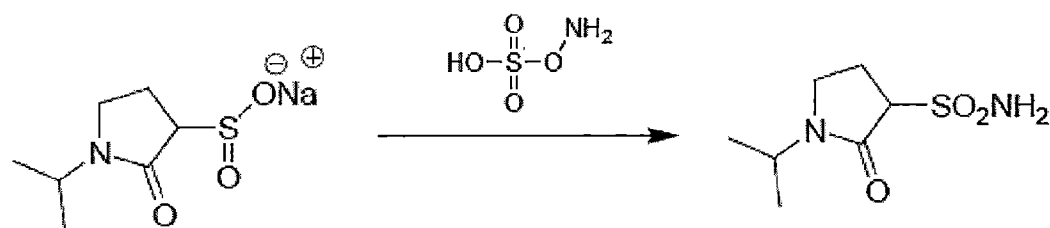


【0440】 在 25°C 下，向 3-((1-異丙基-2-側氧基吡咯啉-3-基)磺醯基)丙酸甲酯 (0.6 g, 2.16 mmol, 1 當量)於 MeOH (4.8 mL)及 THF (4.8 mL)之混合物中之溶液中添加 NaOMe 之 MeOH 溶液(6.2 M, 1.05 mL, 3 當量)。在 25°C 下將混合物攪拌 3 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮以得到呈棕色固體之標題化合物(461.3 mg, 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0441】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 4.34-4.27 (m, 1 H), 3.53-3.41 (m, 1 H), 3.19-3.15 (m, 2 H), 2.54-2.51 (m, 1 H), 2.17-2.12 (m, 1 H) and 1.19-1.14 (m, 6 H)。

【0442】 LCMS: m/z 192.0 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 F：1-異丙基-2-側氧基吡咯啉-3-磺醯胺

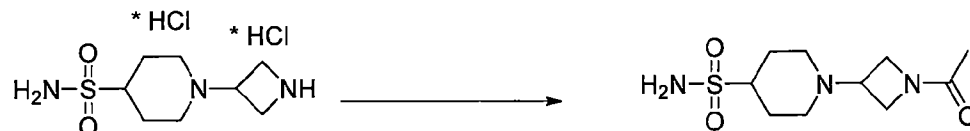


【0443】 在 0℃下，向 1-異丙基-2-側氧基吡咯啉-3-亞磺酸鈉(461 mg, 2.16 mmol, 1 當量)之 DMSO (6 mL)溶液中添加(胺基氧基)磺酸(1.22 g, 10.82 mmol, 5 當量)及 AcONa (709 mg, 8.65 mmol, 4 當量)之 H<sub>2</sub>O (2 mL)溶液。將混合物升溫至 25℃並在 25℃下攪拌 16 小時。將反應混合物過濾，且將濾餅以 MeOH (10 mL)洗滌。將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (參見「實驗方法」，「純化方法 2」)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(219.8 mg, 1.07 mmol, 產率 49%, 100%純度)。

【0444】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.92 (br s, 2 H), 4.18-4.15 (m, 1 H), 3.91-3.88 (m, 1 H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2 H)及 1.10-1.03 (m, 6 H)。

【0445】 LCMS: *m/z* 206.9 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

中間物 P65: 1-(1-乙醯基吡咯-3-基)哌啶-4-磺醯胺



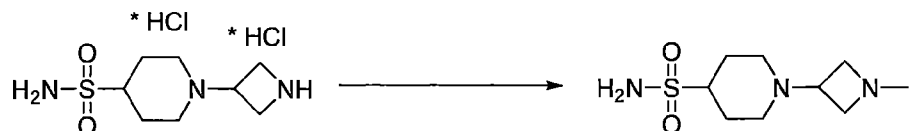
【0446】 將 1-(吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺二鹽酸鹽(95%, 250 mg, 0.81 mmol)及三乙胺(0.23 mL, 164 mg, 1.63 mmol)於乙腈(10 mL)中之懸浮液攪拌 30 分鐘。將乙酸酐(0.08 mL, 87 mg, 0.85 mmol)添加至此漿料中，且繼續攪拌 20 小時。將混合物在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於甲醇中，然後施加於二氧化矽管柱(40 g)且以 0-30%於 DCM 中之甲醇溶離，以得到標題化合物(93 mg, 產率 43%)。

【0447】 HPLC-MS: 100% (ELSD), M 261+1 (ACPI pos.)

【0448】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.72 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.13

- 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 5H), 1.59 (qt, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H)。

**中間物 P66：1-(1-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺**

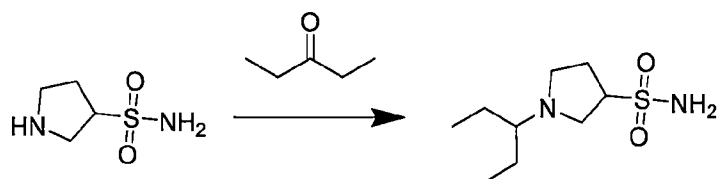


【0449】 將 1-(吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺二鹽酸鹽(95%, 200 mg, 0.65 mmol)及三乙胺(0.19 mL, 138 mg, 1.36 mmol)於乙腈(8 mL)中之懸浮液攪拌 30 分鐘。將福馬林溶液(37% w/w, 15% 甲醇, 0.09 mL, 0.81 mmol)及三乙氧基硼氫化鈉(1.25 當量, 178 mg, 0.81 mmol)逐份添加至所得漿料中。在環境溫度下，繼續攪拌 20 小時，然後將混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 3.5N 於甲醇中之氨且施加於二氧化矽筒(40g, silicycle)。將標題化合物(65 mg, 產率 38%)藉由以 0-30% 梯度 3.5N 於 DCM 中之(氨/甲醇)之溶離進行分離。

【0450】 HPLC-MS: 100% (ELSD), M 233+1 (ACPI pos.)

【0451】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.70 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 6H), 2.25 (s, 2H), 1.95 (dd, J = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 3H), 1.56 (qd, J = 12.2, 3.9 Hz, 2H)。

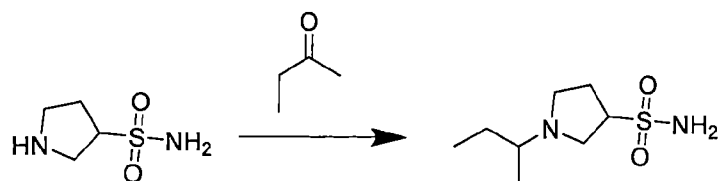
**中間物 P67：1-(戊-3-基)吡咯啶-3-磺醯胺**



【0452】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咯啶-3-磺醯胺及 3-戊酮進行製備，但不需要三乙胺。標題化合物(143 mg, 產率 64%)未經進一步純化即使用。

【0453】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.80 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.40 (m, 4H), 0.79 (m, 6H)。

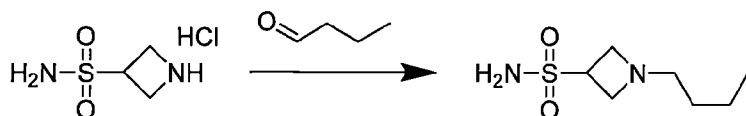
中間物 P68：1-(第二丁基)吡咯啉-3-磺醯胺



【0454】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咯啉-3-磺醯胺及 2-丁酮進行製備，但不需要三乙胺。標題化合物(143 mg, 產率 64 %)未經進一步純化即使用。

【0455】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.78$  (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.15 (dd, 3H), 0.93 (t, 3H)。

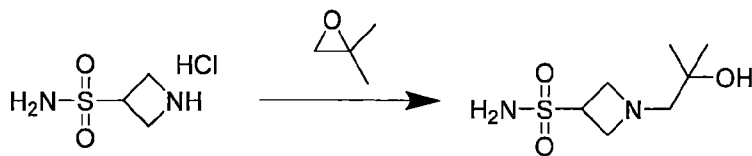
中間物 P69：1-丁基吡啶-3-磺醯胺



【0456】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及丁醛進行製備。標題化合物(82 mg, 產率 42 %)未經進一步純化即使用。

【0457】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.34 (t, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 0.83 (t, 3 H)。

中間物 P70：1-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-磺醯胺

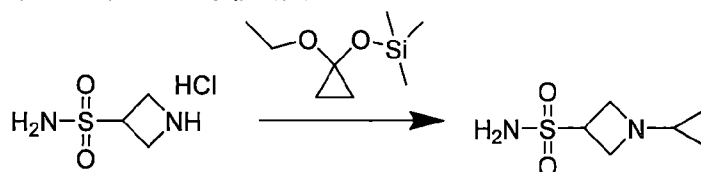


【0458】 向微波小瓶(20 mL)中之吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(172 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)及碳酸鉀(691 mg, 5.0 mmol, 5.0 當量)之水(5 mL)及乙醇(5 mL)溶液添加 1,2-環氧基-2-甲基丙烷(88  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在  $110^\circ\text{C}$  下於微波中加熱 30 分鐘，然後在真空中濃縮。將粗物質懸浮於甲醇中並過濾。將濾液塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及

氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(38 mg, 產率 18%), 其未經進一步純化即使用。

【0459】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.54 (t, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 1.00 (s, 6 H)。

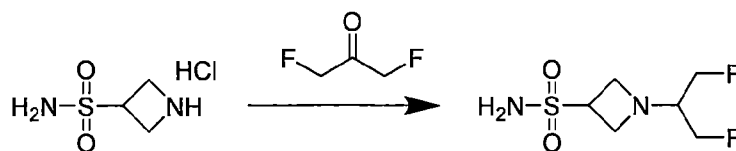
中間物 P71 : 1-環丙基吡啶-3-磺醯胺



【0460】 如針對 1-環丙基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P30)所述, 自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽進行製備, 除了將反應物在室溫下攪拌 3 天並在 50°C 下再攪拌 8 小時。標題化合物(47 mg, 產率 26%)未經進一步純化即使用。

【0461】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.92 (s, 2H), 3.84 (m, 1 H), 3.50 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 0.32 (m, 2 H), 0.19 (m, 2 H)。

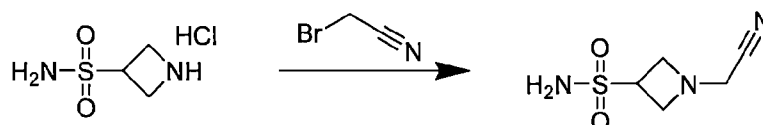
中間物 P72 : 1-(1,3-二氟丙-2-基)吡啶-3-磺醯胺



【0462】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述, 自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1,3-二氟丙酮進行製備。標題化合物(87 mg, 產率 40%)未經進一步純化即使用。

【0463】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.93 (s, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.80 (m, 1 H)。

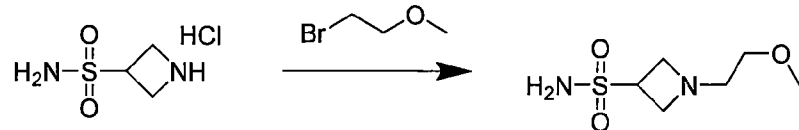
中間物 P73 : 1-(氰基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0464】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及溴乙腈進行製備。標題化合物(47 mg, 產率 26 %)未經進一步純化即使用。

【0465】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.98 (s, 2 H), 3.91 (m, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 3.53 (m, 4 H)。

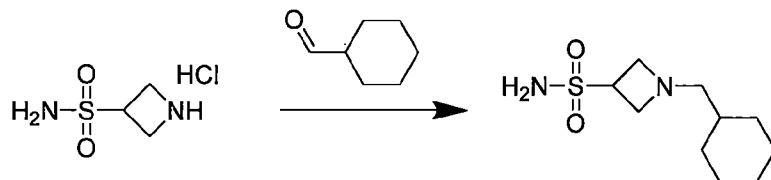
中間物 **P74** : 1-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0466】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2-溴乙基甲基醚進行製備。標題化合物(38 mg, 產率 20%)未經進一步純化即使用。

【0467】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.89 (s, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.54 (m, 2 H)。

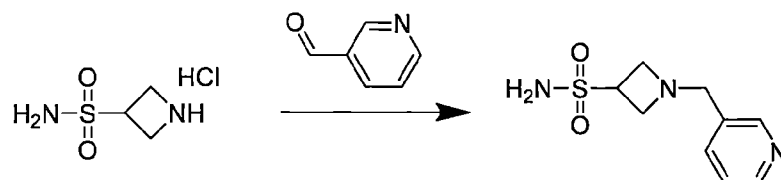
中間物 **P75** : 1-(環己基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0468】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及環己烷羧醛進行製備。標題化合物(202 mg, 產率 86 %)未經進一步純化即使用。

【0469】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.21 (d, 2 H), 1.63 (m, 5 H), 1.14 (m, 4 H), 0.81 (m, 2 H)。

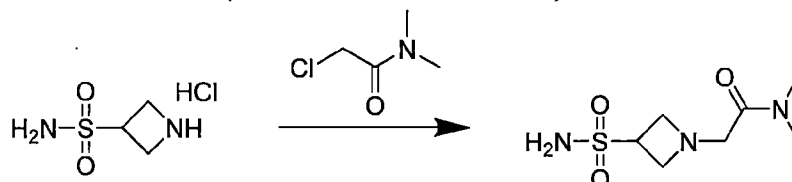
中間物 **P76** : 1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0470】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及吡啶-3-醛進行製備。標題化合物(131 mg, 產率 58 %)未經進一步純化即使用。

【0471】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.44 (m, 2 H), 7.65 (dt, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.37 (m, 2 H)。

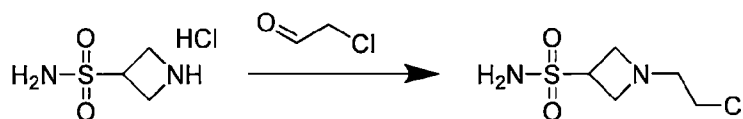
中間物 **P77** : *N,N*-二甲基-2-(3-胺磺醯基吡啶-1-基)乙醯胺



【0472】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2-氯-*N,N*-二甲基乙醯胺進行製備，除了將碘化鉀(0.5 當量)添加至反應混合物中。標題化合物(40 mg, 產率 18 %)未經進一步純化即使用。

【0473】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.17 (s, 2 H), 4.07 (m, 3 H), 3.90 (m, 4 H), 2.88 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H)。

中間物 **P78** : 1-(2-氯乙基)吡啶-3-磺醯胺

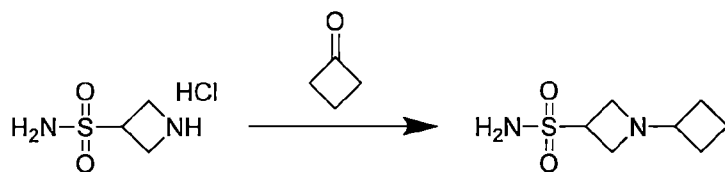


【0474】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及氯乙醛(約 50 wt%於  $\text{H}_2\text{O}$  中)進行製備。標題化合物(100 mg, 產率 50 %)未經進一步純化即使用。

【0475】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.53 (m, 4 H), 3.36 (t, 2 H), 2.73 (t, 2 H)。



中間物 P79：1-環丁基吡啶-3-磺醯胺

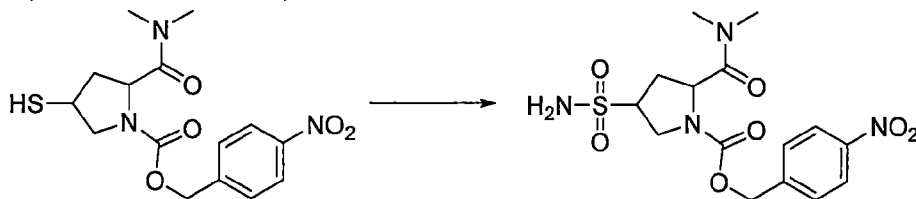


【0476】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及環丁酮進行製備。標題化合物(127 mg, 產率 66%)未經進一步純化即使用。

【0477】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.39 (t, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.09 (q, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.67 (m, 4 H)。

中間物 P80：1-異丙基-*N,N*-二甲基-4-胺磺醯基吡咯啉-2-羧醯胺

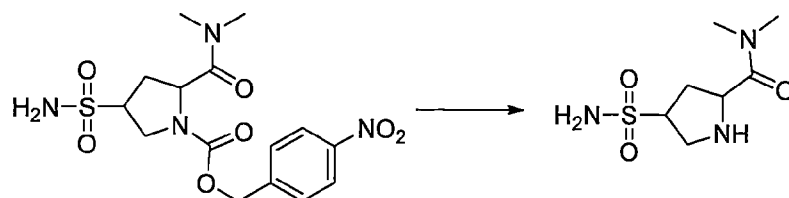
步驟 A：2-(二甲基胺甲醯基)-4-胺磺醯基吡咯啉-1-羧酸 4-硝苄酯



【0478】 在 0°C 下，將 2-(二甲基胺甲醯基)-4-巰基吡咯啉-1-羧酸 4-硝苄酯(1 g, 2.83 mmol)於乙酸(5 mL)/水(1 mL)中之懸浮液冷卻於冰浴中。在 5 分鐘時期內，分批添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(1.13 g, 8.49 mmol, 3.0 當量)。在室溫下，使混合物再攪拌一小時。然後將反應物傾倒至氨(50 mL, 25%水溶液)中。在室溫下，將所得溶液攪拌 18 小時。將溶劑蒸發，且將殘餘物以乙醇(50 mL)濕磨。添加硫酸鈉(15 g)，且將混合物過濾並蒸發。將殘餘物溶解於甲醇(50 mL)中，且添加 Amberlite 400 (OH<sup>-</sup>) (20 g)。攪拌 18 小時之後，將混合物過濾且蒸發，以得到呈油狀物之標題化合物(610 mg, 產率 54%)，其靜置後結晶。

【0479】  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.20 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 5.26 (d, 2 H), 4.08 - 3.66 (m, 4 H), 3.00 (m, 6 H), 2.12 (m, 2H)。

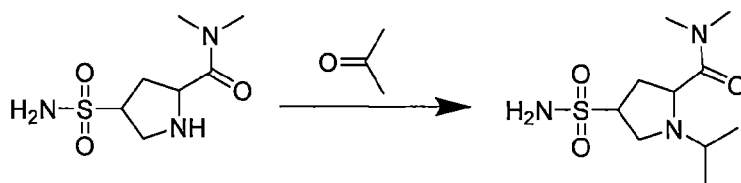
步驟 B：*N,N*-二甲基-4-胺磺醯基吡咯啉-2-羧醯胺



【0480】 將 2-(二甲基胺甲醯基)-4-胺磺醯基吡咯啉-1-羧酸 4-硝苄酯(610 mg, 1.53 mmol)溶解於甲醇(10 mL)中。添加鈀(47 mg, 10%於木炭上)，且在氫氣氣氛下(氣球)將混合物攪拌 18 小時。將混合物經由矽藻土過濾並蒸發。將殘餘物藉由逆相二氧化矽純化以得到白色固體(0.5 g)，將其以 THF 濕磨。將 THF 層傾析並蒸發，以得到呈白色固體之標題化合物(350 mg, 產率 100%)。

【0481】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.79 - 3.55$  (m, 4 H), 3.00 (m, 6 H), 1.90 (m, 2H)。

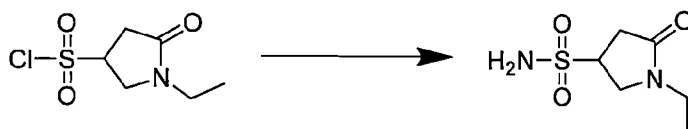
步驟 C：1-異丙基-*N,N*-二甲基-4-胺磺醯基吡咯啉-2-羧醯胺



【0482】 將 *N,N*-二甲基-4-胺磺醯基吡咯啉-2-羧醯胺(84 mg, 0.38 mmol)溶解於乙腈(10 mL)中。添加丙酮(90 mg, 1.5 mmol)，接著添加三乙氧基硼氫化鈉。在室溫下攪拌 18 小時之後，將溶劑蒸發，且將殘餘物經由二氧化矽純化，以得到呈油狀物之標題化合物(10 mg, 產率 10%)。

【0483】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.92$  (t, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.08 (d, 3 H), 1.03 (d, 3 H)。

中間物 P81：1-乙基-5-側氧基吡咯啉-3-磺醯胺

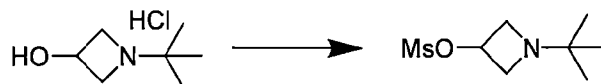


【0484】 在 4°C 下，將 1-乙基-5-側氧基吡咯啉-3-磺醯氯(150 mg, 0.71 mmol) 溶解於 THF (3 mL)中且逐滴添加至氨(25%水溶液, 5 mL)中。在室溫下攪拌 18 小時之後，將溶劑蒸發。將殘餘物於 THF 中濕磨。將 THF 層傾析並蒸發，以得到呈棕色油狀物之標題化合物(30 mg, 產率 22%)。

【0485】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 3.80$  (m, 2 H), 3.34 (m, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 1.13 (t, 3 H)。

中間物 P82：1-(第三丁基)吡啶-3-磺醯胺

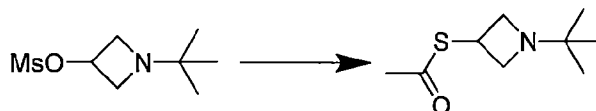
步驟 A：甲烷磺酸 1-(第三丁基)吡啶-3-基酯



【0486】 向 *N*-第三丁基-3-羥基吡啶鹽酸鹽(1.0 g, 6.0 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之懸浮液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(2.4 mL, 13.8 mmol, 2.5 當量)。在室溫下攪拌 20 分鐘之後，將澄清溶液冷卻至 0°C，且逐滴添加甲磺醯氯(0.5 mL, 6.6 mmol, 1.1 當量)。將反應混合物攪拌 1 小時，同時使其升溫至室溫。然後將溶劑藉由在真空中蒸發來移除。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(456 mg, 產率 37%)。

【0487】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.10$  (m, 1 H), 3.74 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H)。

步驟 B：硫代乙酸 *S*-(1-(第三丁基)吡啶-3-基)酯

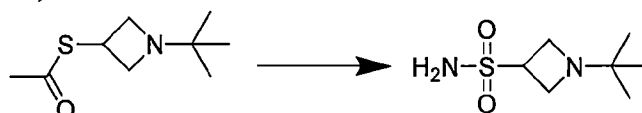


【0488】 向甲烷磺酸 1-(第三丁基)吡啶-3-基酯(269 mg, 1.3 mmol)之乙腈(20 mL)溶液中添加硫代乙酸鉀(447 mg, 3.9 mmol, 3 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，然後在 50°C 下再攪拌 7 小時。將溶劑藉由在真空中蒸發來移除。將

粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑) 上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(90 mg, 產率 37%)。

【0489】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.15 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.03 (s, 9 H)。

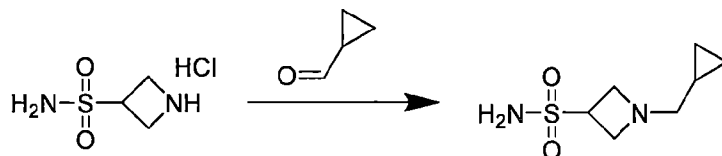
步驟 C：1-(第三丁基)吡啶-3-磺醯胺



【0490】 向 *N*-氯琥珀醯亞胺(200 mg, 1.5 mmol, 3 當量)於乙腈(2.0 mL)中之懸浮液中添加鹽酸(水溶液, 2 M, 0.2 mL, 0.38 mmol, 0.8 當量)。將溶液於冰浴中冷卻，之後添加硫代乙酸 *S*-(1-(第三丁基)吡啶-3-基)酯(90 mg, 0.48 mmol, 1.0 當量)之乙腈(1.0 mL)溶液，且移除冰浴。將反應混合物攪拌 1 小時，然後逐滴添加至氨之甲醇溶液(7 M, 50 mL, 350 mmol, 729 當量)中。將混合物攪拌 30 分鐘，然後在真空中濃縮。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(11 mg, 產率 10%)。

【0491】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 3.97 (m, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 1.02 (s, 9 H)。

中間物 P83：1-(環丙基甲基)吡啶-3-磺醯胺

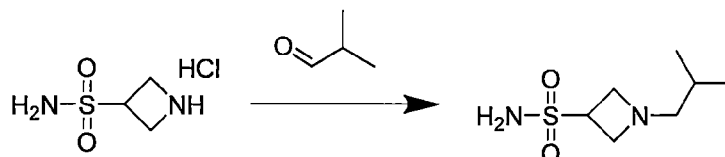


【0492】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及環丙烷羧醛進行製備。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲

醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(180 mg, 產率 94 %)，其未經進一步純化即使用。

【0493】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.30 (t, 2 H), 2.26 (d, 2 H), 0.69 (m, 1 H), 0.37 (m, 2 H), 0.07 (m, 2 H)。

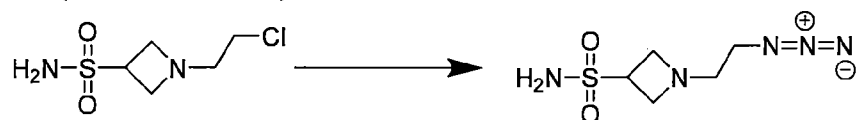
中間物 P84：1-異丁基吡啶-3-磺醯胺



【0494】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及異丁醛進行製備。標題化合物(138 mg, 產率 71 %)未經進一步純化即使用。

【0495】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 3.46 (t, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.18 (d, 2H), 1.47 (m, 1 H), 0.80 (d, 6 H)。

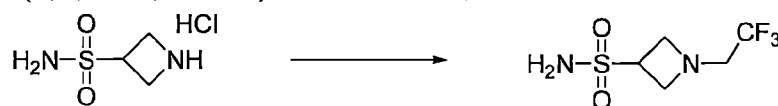
中間物 P85：1-(2-疊氮基乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0496】 向 1-(2-氯乙基)吡啶-3-磺醯胺(45 mg, 0.22 mmol, 1.0 當量)之乙腈(5 mL)溶液中添加疊氮化鈉(14 mg, 0.22 mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下歷經週末攪拌。添加額外的疊氮化鈉(56 mg, 0.88 mmol, 4.0 當量)，且將反應混合物加熱至 50°C。攪拌隔夜之後，添加水(0.4 mL)，且將反應混合物再攪拌 2 天。將溶液在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於甲醇中，過濾，且將濾液在真空中濃縮，以得到粗標題化合物(45 mg, 0.22 mmol, 定量產率)。該粗標題化合物未經進一步純化即使用。

【0497】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.93 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.53 (t, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.21 (dd, 2 H), 2.59 (dd, 2 H)。

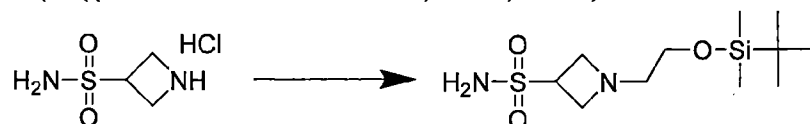
中間物 P86：1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0498】 向吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(333 mg, 1.92 mmol)及三乙胺(0.67 mL, 4.8 mmol, 2.5 當量)於乙腈(20 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸酐(0.24 mL, 1.73 mmol, 0.9 當量)。在室溫下攪拌 4 小時之後，將反應混合物在真空中濃縮。將粗中間物 1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-磺醯胺溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法。將不純的中間物(最大 1.92 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)中，然後冷卻至 0°C。向此溶液中逐滴添加硼烷二甲硫(0.85 mL, 9.0 mmol, 4.5 當量)。將反應混合物回流隔夜，然後冷卻至室溫。將甲醇添加至反應混合物中，直至未觀察到更多氣體逸出，然後將反應混合物在真空中濃縮。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(20 mg, 產率 5%)。標題化合物未經進一步純化即使用。

【0499】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.07 (s, 2 H), 4.24 - 4.08 (m, 1 H), 3.65 (t, 2 H), 3.52 (dd, 2 H), 3.31 - 3.16 (m, 2 H)。

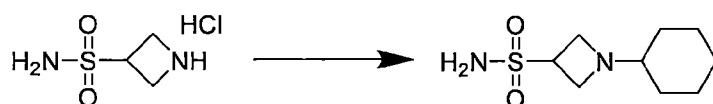
中間物 P87：1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0500】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P3)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷進行製備。標題化合物(44 mg, 產率 16 %)未經進一步純化即使用。

【0501】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.89 (s, 2 H), 3.88 (q, 1 H), 3.50 (m, 4 H), 3.31 (m, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H)。

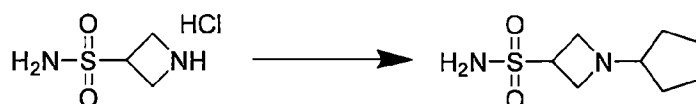
## 中間物 P88：1-環己基吡啶-3-磺醯胺



【0502】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及環己酮進行製備。標題化合物(218 mg, 當量產率)未經進一步純化即使用。

【0503】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 2 H), 3.83 (p, 1 H), 3.41 (t, 2 H), 3.21 (dd, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.59 (m, 6 H), 1.15 (q, 2 H), 0.93 (m, 2 H)。

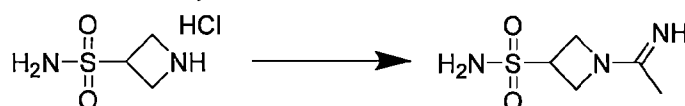
## 中間物 P89：1-環戊基吡啶-3-磺醯胺



【0504】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及環戊酮進行製備。標題化合物(204 mg, 當量產率)未經進一步純化即使用。

【0505】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.41 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 1.49 (m, 6 H), 1.24 (m, 2 H)。

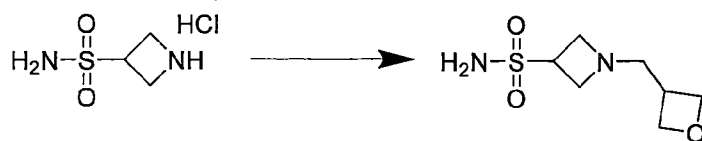
## 中間物 P90：1-(1-亞胺基乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0506】 向吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(172 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)及三乙胺(0.49 mL, 3.5 mmol, 3.5 當量)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加亞胺逐乙酸乙酯鹽酸鹽(123 mg, 1.0 mmol, 1.0 當量)。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗化合物(大約 300 mg)溶解於水/甲醇(比率 1:1) (3 mL)中。將 1 mL 此溶液藉由逆相急驟層析法純化，以得到標題化合物(30 mg, 產率 9%)。

【0507】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.25 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 4.61 (dd, 1 H), 4.44 (m, 2 H), 4.21 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H)。

中間物 P91：1-(氧呔-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0508】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 3-氧呔羧醛進行製備。標題化合物(156 mg, 產率 75%)未經進一步純化即使用。

【0509】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 4.57 (dd, 2 H), 4.22 (t, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 2.68 (d, 2 H)。

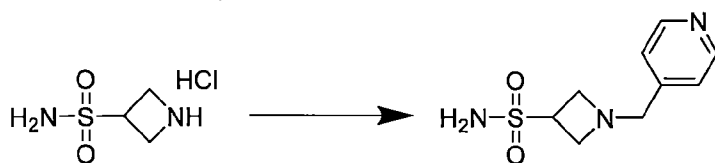
中間物 P92：1-(2-(二甲胺基)乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0510】 向冷卻至 0°C 之 1-(氰基甲基)吡啶-3-磺醯胺(220 mg, 1.25 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液中添加硼烷二甲硫(0.16 mL, 1.63 mmol, 1.3 當量)。將反應混合物回流隔夜，然後以甲醇淬滅。將溶液在真空中濃縮。將粗中間物懸浮於乙腈(20 mL)及甲醛(37%於以甲醇穩定之水中, 186  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 2.1 當量)中，接著添加三乙氧基硼氫化鈉(688 mg, 3.25 mmol, 2.6 當量)。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(28 mg, 產率 14 %)。

【0511】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.02 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.74 (dt, 4 H), 2.56 (s, 6 H)。

中間物 P93：1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-3-磺醯胺

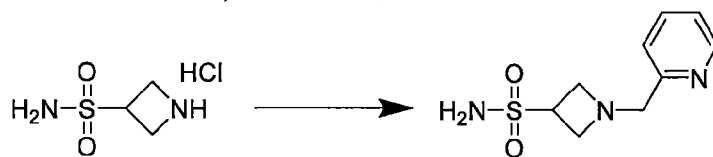




【0512】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 4-吡啶羧醛進行製備。標題化合物(130 mg, 產率 57 %)未經進一步純化即使用。

【0513】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.47 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.39 (t, 2 H)。

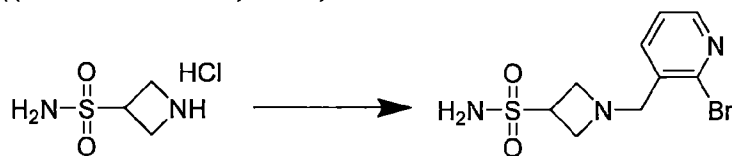
中間物 P94：1-(吡啶-2-基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0514】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2-吡啶羧醛進行製備。標題化合物(196 mg, 產率 86 %)未經進一步純化即使用。

【0515】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.46 (dd, 1 H), 7.73 (td, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 3.94 (tt, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.44 (t, 2 H)。

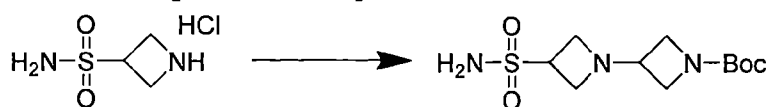
中間物 P95：1-((2-溴吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0516】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2-溴-3-吡啶羧醛進行製備。標題化合物(137 mg, 產率 45 %)未經進一步純化即使用。

【0517】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.27 (dd, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.61 (t, 2 H), 3.49 (dd, 2 H)。

中間物 P96：3-胺磺醯基-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸第三丁酯



【0518】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及第三丁基-3-側氧基吡啶-1-羧酸酯進行製備。標題化合物(350 mg, 產率 24 %)未經進一步純化即使用。

【0519】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.95 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.80 (t, 2 H), 3.57 (d, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.36 (m, 3 H), 1.35 (s, 9 H)。

中間物 **P97** : 1'-甲基-[1,3'-聯吡啶]-3-磺醯胺

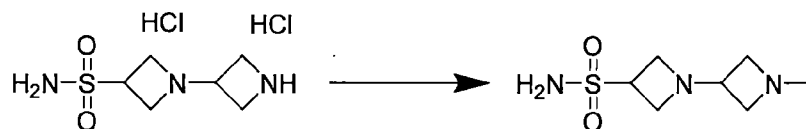
步驟 A : [1,3'-聯吡啶]-3-磺醯胺二鹽酸鹽



【0520】 向 3-胺磺醯基-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(中間物 **P96** ; 315 mg, 1.08 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加 4M 於二噁烷中之鹽酸(2.7 mL, 10.8 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時之後，將反應混合物在真空中濃縮，以得到標題化合物(285 mg, 定量產率)，其未經進一步純化即使用。

【0521】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.50 (bs, 1 H), 9.18 (bs, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 4.57 - 4.31 (m, 3 H), 4.31 - 4.00 (m, 8 H)。

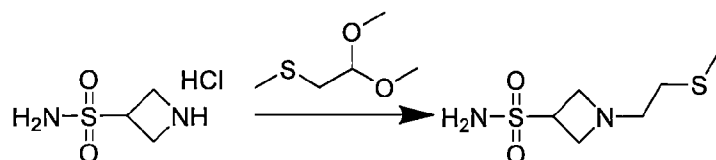
步驟 B : 1'-甲基-[1,3'-聯吡啶]-3-磺醯胺



【0522】 如針對 1-甲基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P39**)所述，自[1,3'-聯吡啶]-3-磺醯胺二鹽酸鹽進行製備。標題化合物(63 mg, 產率 61 %)未經進一步純化即使用。

【0523】  $^1\text{H}$  NMR (CD $_3$ OD):  $\delta$  = 4.10 - 3.94 (m, 1 H), 3.75 - 3.60 (m, 4 H), 3.59 - 3.51 (m, 2 H), 3.51 - 3.44 (m, 1 H), 3.41 - 3.32 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)。

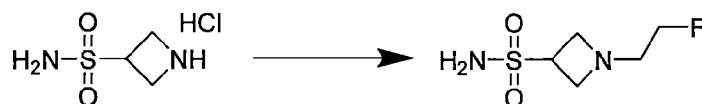
中間物 **P98** : 1-(2-(甲基硫基)乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0524】 向 0.5M 於水中之鹽酸(6.0 mL, 3.0 mmol)中添加(甲基硫基)乙醛二甲基羧醛(0.4 mL, 3.0 mmol)。在 50°C 下將反應物加熱 1 小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，然後以二氯甲烷(10 mL)萃取。將有機層添加至吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(172 mg, 1.0 mmol)及三乙胺(0.17 mL, 1.2 mmol)於乙腈中之懸浮液中。之後，添加三乙氧基硼氫化鈉(265 mg, 1.25 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(89 mg, 產率 42 %)。

【0525】  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 3.89 (p, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.33 - 3.25 (m, 2 H), 2.59 (dd, 2 H), 2.37 (dd, 2 H), 2.03 (s, 3 H)。

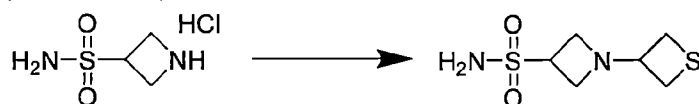
中間物 P99：1-(2-氟乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0526】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P3)，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-溴-2-氟乙烷進行製備。標題化合物(產率 10 %)未經進一步純化即使用。

【0527】  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 4.44 (t, 1 H), 4.29 (t, 1 H), 3.90 (q, 1 H), 3.53 (t, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 2.79 - 2.69 (m, 1 H), 2.64 (t, 1 H)。

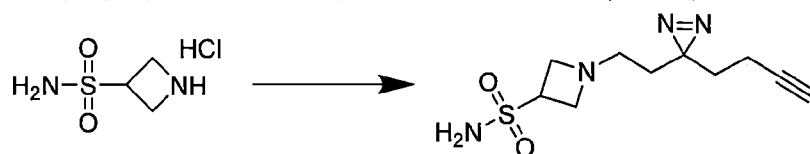
中間物 P100：1-(噻唑-3-基)吡啶-3-磺醯胺



【0528】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及噻唑-3-酮進行製備。標題化合物(54 mg, 產率 26 %)未經進一步純化即使用。

【0529】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6.95$  (s, 2 H), 3.98 - 3.83 (m, 2 H), 3.43 (p, 4 H), 3.19 (t, 2 H), 2.97 (t, 2 H)。

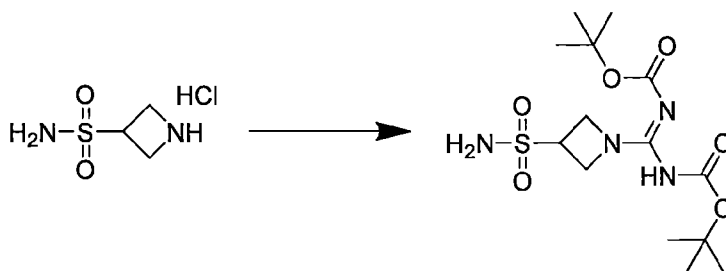
中間物 **P101** : 1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0530】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及(3-(丁-3-炔-1-基)-3-(2-碘乙基)-3*H*-二吡啶(0.8 當量)進行製備，除了使用更稀的溶液(0.02 M 溶液)。標題化合物(產率 10%)未經進一步純化即使用。

【0531】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.09$  - 3.92 (m, 1 H), 3.61 (td, 2 H), 3.47 - 3.35 (m, 2 H), 2.37 (dd, 2 H), 2.27 (t, 1 H), 2.02 (td, 2 H), 1.60 (t, 2 H), 1.51 - 1.39 (m, 2 H)。

中間物 **P102** : (Z)-(((第三丁氧基羰基)胺基)(3-胺磺醯基吡啶-1-基)亞甲基)胺甲酸第三丁酯



【0532】 向吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(172 mg, 1.0 mmol)、三乙胺(0.49 mmol, 3.5 mmol)、及 1,3-雙(第三丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脲(290 mg, 1.0 mmol)於乙腈(10 mL)中之懸浮液中添加二氯化汞(271 mg, 1.0 mmol)。歷經週末攪拌之後，將反應混合物在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix

(高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(216 mg, 產率 57 %)。

【0533】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 10.24$  (s, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 4.41 - 3.94 (m, 5 H), 1.41 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H)。

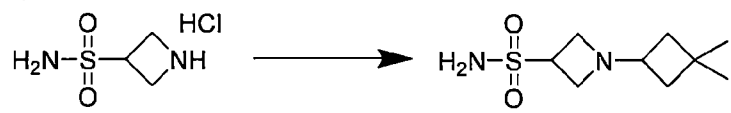
中間物 P103：1-(3-甲基環丁基)吡咂-3-磺醯胺



【0534】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咂-3-磺醯胺鹽酸鹽及 3-甲基環丁-1-酮進行製備。標題化合物(79 mg, 產率 39 %)未經進一步純化即使用。

【0535】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 2 H), 3.84 (td, 1 H), 3.44 - 3.18 (m, 4 H), 2.92 (m, 1 H), 2.10 - 1.96 (m, 1 H), 1.91 - 1.78 (m, 2 H), 1.59 - 1.45 (m, 1 H), 1.39 - 1.24 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H)。

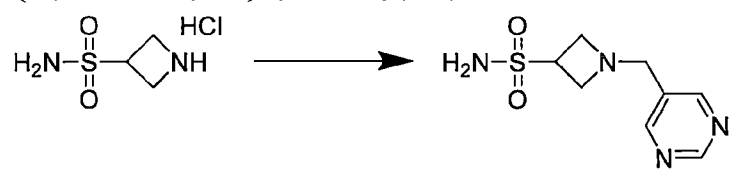
中間物 P104：1-(3,3-二甲基環丁基)吡咂-3-磺醯胺



【0536】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咂-3-磺醯胺鹽酸鹽及 3,3-二甲基環丁-1-酮進行製備。標題化合物(96 mg, 產率 44 %)未經進一步純化即使用。

【0537】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.34 (t, 2 H), 3.29 - 3.19 (m, 2 H), 3.08 (dq, 1 H), 1.77 - 1.62 (m, 2 H), 1.58 - 1.43 (m, 2 H), 1.03 (td, 6 H)。

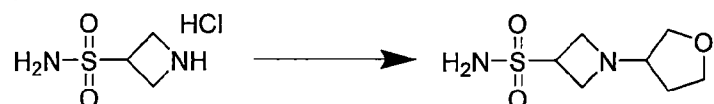
中間物 P105：1-(嘧啶-5-基甲基)吡咂-3-磺醯胺



【0538】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咁-3-磺醯胺鹽酸鹽及嘧啶-5-羧醛進行製備。標題化合物(98 mg, 產率 43 %)未經進一步純化即使用。

【0539】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.07 (s, 1 H), 8.69 (s, 2 H), 6.96 (s, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H)。

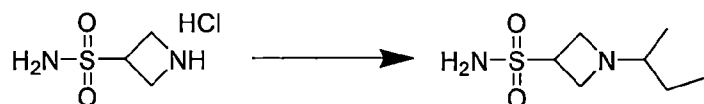
中間物 P106：1-(四氫呋喃-3-基)吡咁-3-磺醯胺



【0540】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咁-3-磺醯胺鹽酸鹽及四氫呋喃-3-酮進行製備。標題化合物(31 mg, 產率 15 %)未經進一步純化即使用。

【0541】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.70 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.34 (m, 4 H), 3.29 - 3.19 (m, 2 H), 3.08 - 2.98 (m, 1 H), 1.83 - 1.67 (m, 1 H), 1.62 - 1.49 (m, 1 H)。

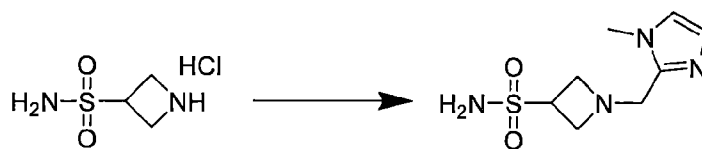
中間物 P107：1-(第二丁基)吡咁-3-磺醯胺



【0542】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡咁-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2-丁酮進行製備。標題化合物(191 mg, 產率 85 %)未經進一步純化即使用。

【0543】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.41 (td, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.45 - 2.34 (m, 1 H), 2.18 - 2.03 (m, 1 H), 1.42 - 1.25 (m, 1 H), 1.01 (t, 3 H), 0.78 (d, 3 H)。

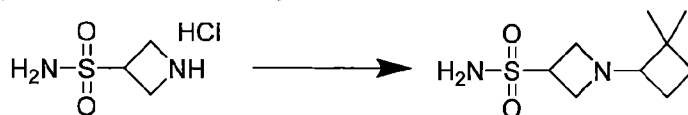
中間物 P108：1-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)吡咁-3-磺醯胺



【0544】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-甲基咪唑-2-甲醛進行製備。標題化合物(144 mg, 產率 63 %)未經進一步純化即使用。

【0545】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.03 (d, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 6.71 (d, 1 H), 3.96 - 3.80 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.45 (t, 2 H), 3.37 (dd, 2 H)。

中間物 **P109** : 1-(2,2-二甲基環丁基)吡啶-3-磺醯胺

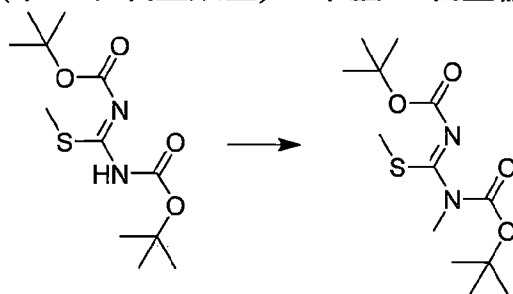


【0546】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2,2-二甲基環丁酮進行製備。標題化合物(24 mg, 產率 11 %)未經進一步純化即使用。

【0547】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 2 H), 3.90 (p, 1 H), 3.40 (dd, 2 H), 3.20 (dt, 2 H), 2.57 (d, 1 H), 1.86 - 1.72 (m, 1 H), 1.56 - 1.33 (m, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。

中間物 **P110** : (E)-(((第三丁氧基羰基)亞胺基)(3-胺磺醯基吡啶-1-基)甲基)(甲基)胺甲酸第三丁酯

步驟 A : 1-甲基-1,3-雙(第三丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脛

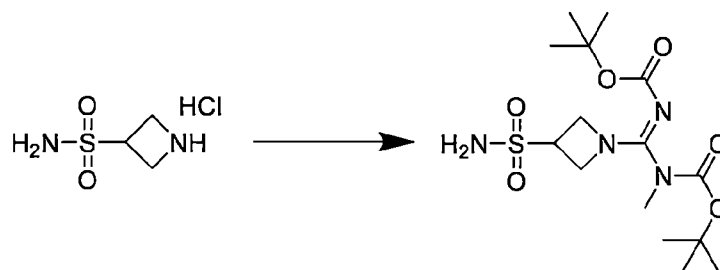


【0548】 在冷卻浴中，將 1,3-雙(第三丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脛(435 mg, 1.5 mmol)之二甲基甲醯胺(5 mL)溶液冷卻至 0°C，然後添加氫化鈉(60%於礦物油

中之分散液, 72 mg, 1.8 mmol)。將冷卻浴移除。在室溫下攪拌 1 小時之後，添加碘化甲基(0.19 mL, 3.0 mmol)。攪拌隔夜之後，將反應混合物傾倒至水中，然後以二氯甲烷萃取一次，並以乙酸乙酯萃取一次。將有機層合併，以水洗滌兩次，以鹽水洗滌一次，經由硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮，以得到標題化合物(230 mg, 產率 50%)，其未經進一步純化即使用。

【0549】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.12 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 1.48 (s, 9 H)。

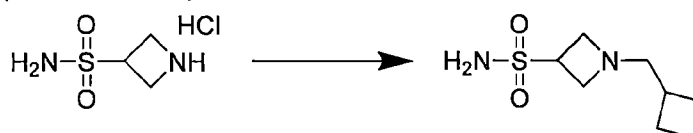
步驟 B：(E)-(((第三丁氧基羰基)亞胺基)(3-胺磺醯基吡啶-1-基)甲基)(甲基)胺甲酸第三丁酯



【0550】 如針對(Z)-(((第三丁氧基羰基)胺基)(3-胺磺醯基吡啶-1-基)亞甲基)胺甲酸第三丁酯(中間物 P102)所述，自 1-甲基-1,3-雙(第三丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫基假脲進行製備，除了歷經週末攪拌之後，將水添加至反應混合物中。將混合物以二氯甲烷萃取三次。將有機層合併，經由硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(48 mg, 產率 16 %)。

【0551】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 7.23 (s, 2 H), 4.20 (bs, 1 H), 4.09 (p, 4 H), 2.84 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.36 (s, 9 H)。

中間物 P111：1-(環丁基甲基)吡啶-3-磺醯胺



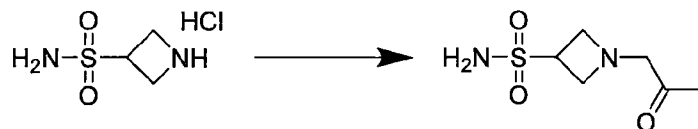


【0552】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及環丁烷羧醛進行製備。標題化合物(145 mg, 產率 11 %)未經進一步純化即使用。

【0553】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.29 - 3.18 (m, 2 H), 2.39 (d, 2 H), 2.22 (dt, 1 H), 1.98 - 1.85 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.67 - 1.49 (m, 2 H)。

中間物 **P112** : 1-(2-(羥基亞胺基)丙基)吡啶-3-磺醯胺

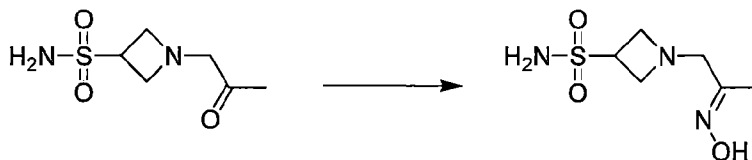
步驟 A : 1-(2-側氧基丙基)吡啶-3-磺醯胺



【0554】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及氯丙酮進行製備，以得到標題化合物(125 mg, 產率 21%)。

【0555】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.06 (m, 1 H), 3.75 (td, 2 H), 3.60 - 3.49 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H)。

步驟 B : 1-(2-(羥基亞胺基)丙基)吡啶-3-磺醯胺

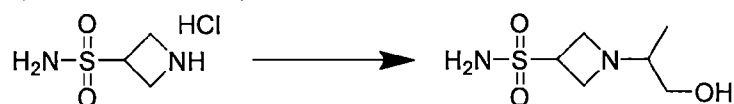


【0556】 將 1-(2-側氧基丙基)吡啶-3-磺醯胺(138 mg, 0.72 mmol)及 7M 於甲醇中之氨(4.1 mL, 28.7 mmol)冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，然後添加羥胺-O-磺酸(81 mg, 0.72 mmol)。攪拌 3 小時之後，將反應混合物經由棉過濾，且將殘餘物以甲醇徹底洗滌。將濾液合併，然後在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中，然後添加三乙胺(0.1 mL, 0.72 mmol)。將混合物冷卻於冰浴中，且分少量批添加碘(183 mg, 0.72 mmol)。攪拌 5 分鐘之後，將混合物在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及

氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(18 mg, 產率 12 %)。

【0557】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.16 - 4.01$  (m, 1 H), 3.82 - 3.72 (m, 2 H), 3.60 (dd, 2 H), 3.33 (p, 2 H), 1.85 (s, 3 H)。

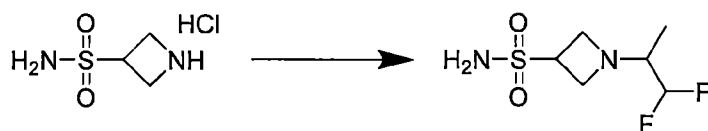
中間物 P113: 1-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-磺醯胺



【0558】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及羥基丙酮進行製備。標題化合物(36 mg, 產率 18 %)未經進一步純化即使用。

【0559】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.85$  (s, 2 H), 4.41 (t, 1 H), 3.83 (t, 1 H), 3.45 (dt, 2 H), 3.27 - 3.17 (m, 3 H), 3.05 (dd, 2 H), 0.78 (d, 3 H)。

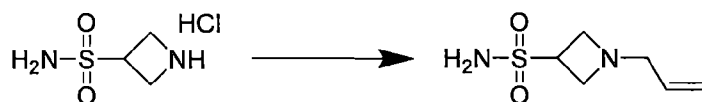
中間物 P114: 1-(1,1-二氟丙-2-基)吡啶-3-磺醯胺



【0560】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1,1-二氟丙酮進行製備。標題化合物(81 mg, 產率 38 %)未經進一步純化即使用。

【0561】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 6.93$  (s, 2 H), 5.73 (td, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.55 (q, 2 H), 3.44 (dd, J 2 H), 2.68 - 2.57 (m, 1 H), 0.90 (d, 3 H)。

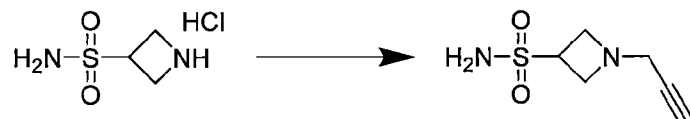
中間物 P115: 1-烯丙基吡啶-3-磺醯胺



【0562】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P3)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及溴化烯丙基進行製備，以得到標題化合物(56 mg, 產率 32 %)。

【0563】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 2 H), 5.77 - 5.57 (m, 1 H), 5.22 - 4.96 (m, 2 H), 3.96 - 3.82 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.31 - 3.22 (m, 2 H), 3.01 (dt, 2 H)。

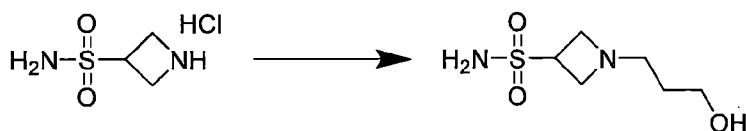
中間物 P116：1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-磺醯胺



【0564】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺(中間物 P3)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 3-溴丙炔(80 wt%於甲苯中)進行製備，以得到標題化合物(21 mg, 產率 15%)。

【0565】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.43 (dt, 4 H), 3.20 (d, 2 H), 3.16 - 3.12 (m, 1 H)。

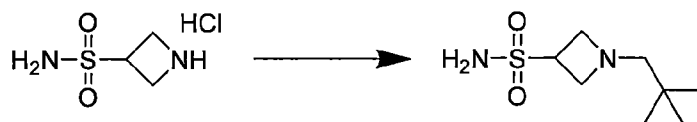
中間物 P117：1-(3-羥基丙基)吡啶-3-磺醯胺



【0566】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺(中間物 P3)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 3-溴-1-丙醇進行製備，以得到標題化合物(60 mg, 產率 38%)。

【0567】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 2 H), 3.89 (m, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.37 (t, 2 H), 3.32 - 3.24 (m, 2 H), 2.47 - 2.41 (m, 2 H), 1.39 (p, 2 H)。

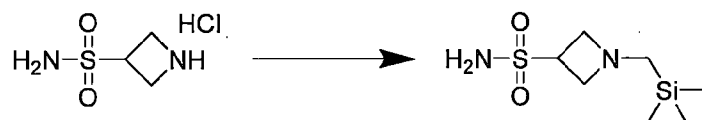
中間物 P118：1-新戊基吡啶-3-磺醯胺



【0568】 如針對 1-環丁基吡啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及三甲基乙醛進行製備。標題化合物(71 mg, 產率 35%)未經進一步純化即使用。

【0569】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.57 (t, 2 H), 3.39 - 3.29 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 0.80 (s, 9 H)。

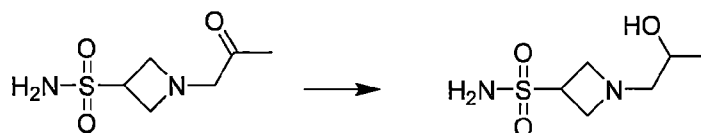
中間物 **P119** : 1-((三甲基矽基)甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0570】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及(碘甲基)三甲基矽烷進行製備，以得到標題化合物(60 mg, 產率 33%)。

【0571】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.92 (s, 2H), 3.89 (t, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2H), 2.07 (s, 2H), -0.01 (s, 9H)。

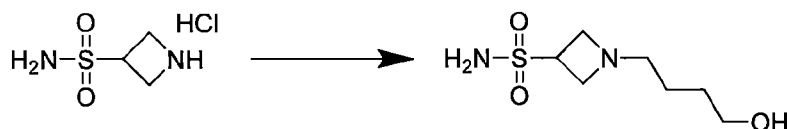
中間物 **P120** : 1-(2-羥基丙基)吡啶-3-磺醯胺



【0572】 向 1-(2-側氧基丙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P112** 步驟 A, 125 mg, 0.65 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中添加硼氫化鈉(29 mg, 0.78 mmol)。在室溫下攪拌 4 小時之後，添加更多硼氫化鈉(7.4 mg, 0.2 mmol)。攪拌隔夜之後，將反應混合物以水(1.0 mL)淬滅，然後在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(11 mg, 產率 8%)。

【0573】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.09 - 3.96 (m, 1 H), 3.77 - 3.64 (m, 3 H), 3.61 - 3.48 (m, 2 H), 2.55 - 2.44 (m, 2 H), 1.12 (d, 3 H)。

中間物 **P121** : 1-(4-羥基丁基)吡啶-3-磺醯胺

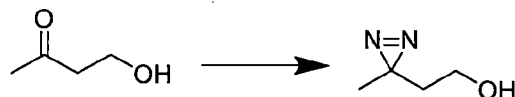


【0574】 如針對 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 4-溴-1-丁醇進行製備，以得到標題化合物(41 mg, 產率 20%)。

【0575】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 6.98$  (s, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 3.57 (t, 2 H), 3.36 (t, 4 H), 3.16 (d, 1 H), 2.50 - 2.42 (m, 2 H), 1.47 - 1.21 (m, 4 H)。

中間物 P122：1-(2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺

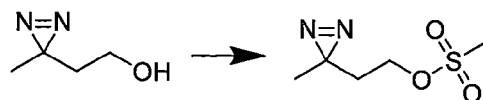
步驟 A：2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙-1-醇



【0576】 向冷卻之液氨( $-78^\circ\text{C}$ , 30 mL)中添加 4-羥基-2-丁酮(5.3 mL, 60.5 mmol)。在 $-40^\circ\text{C}$ 下將溶液攪拌 4 小時，然後冷卻回 $-78^\circ\text{C}$ 。向冷卻之混合物中逐滴添加羥胺-O-磺酸(7.6 g, 67 mmol)之甲醇(60 mL)溶液。將冷卻浴移除，且在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜。將懸浮液過濾，且將殘餘物以甲醇徹底洗滌。將濾液合併且在真空中濃縮至約 100 mL，然後藉由使氮氣穿過濾液達 20 分鐘來除氣。將溶液於冰浴中冷卻，然後添加三乙胺(7.5 mL, 53.8 mmol)，接著添加碘(5.0 g, 19.7 mmol)。攪拌 1 小時之後，添加另一批碘(4.0 g, 15.8 mmol)。5 分鐘之後，將反應混合物在真空中濃縮至約 100 mL，然後添加鹽水。將水溶液以二乙醚萃取三次。將有機層合併，經由硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮。真空蒸餾( $90^\circ\text{C}$ ,  $10^{-2}$  毫巴)得到呈黃色油狀物之標題化合物(226 mg, 產率 3%)。

【0577】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.53$  (t, 2 H), 1.73 (s, 1 H), 1.64 (t, 2 H), 1.07 (s, 3 H)。

步驟 B：甲烷磺酸 2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙酯



【0578】 將 2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙-1-醇(100 mg, 1.0 mmol)及三乙胺(160  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol)之二氯甲烷(5 mL)溶液於冰浴中冷卻。向冷卻之溶液中添加甲烷磺醯氯(93  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol)。將反應混合物於冰浴中攪拌 1.5 小時，然後添加飽和氯化銨，且將有機層分離。將水層以二氯甲烷萃取一次。將有機層合併，

經由硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮，以得到標題化合物(178 mg, 定量產率)，其未經進一步純化即使用。

【0579】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.13 (t, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 1.79 (t, 2 H), 1.09 (s, 3 H)。

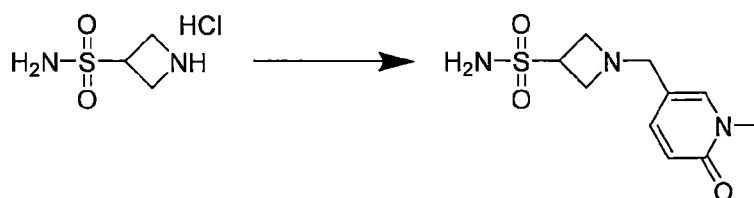
步驟 C：1-(2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0580】 向甲烷磺酸 2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙酯(178 mg, 1.0 mmol)之乙腈(20 mL)溶液中添加吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(344 mg, 2.0 mmol)，然後添加碳酸鉀(1.1 g, 8.0 mmol)。在 55°C 下，將反應混合物攪拌隔夜，然後添加碘化鉀(158 mg, 1.0 mmol)及 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)。在 60°C 下將反應混合物攪拌 6 小時，然後經由玻璃過濾器過濾。將殘餘物以甲醇洗滌。將濾液合併，並在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(16 mg, 產率 7%)。

【0581】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 2 H), 3.92 - 3.82 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.27 (t, 2 H), 1.25 (t, 2 H), 0.97 (s, 3 H)。

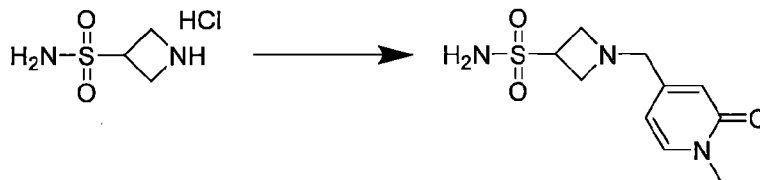
中間物 P123：1-((1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0582】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛進行製備。標題化合物(116 mg, 產率 62%)未經進一步純化即使用。

【0583】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.54 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 6.32 (d, 1 H), 3.97 - 3.79 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.31 - 3.24 (m, 4 H)。

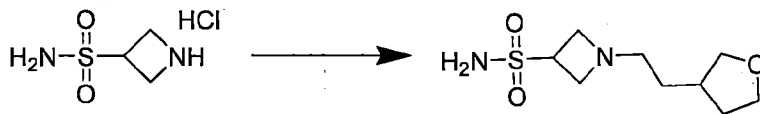
中間物 P124 : 1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0584】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醛進行製備。標題化合物(51 mg, 產率 27 %)未經進一步純化即使用。

【0585】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.57 (d, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 6.07 (d, 1 H), 4.00 - 3.79 (m, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.40 - 3.33 (m, 4 H)。

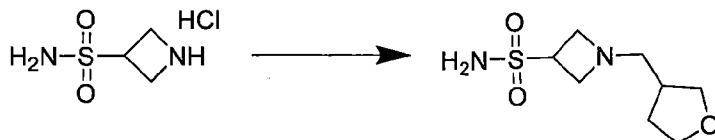
中間物 P125 : 1-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺



【0586】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及 2-(氧戊環-3-基)乙醛進行製備。標題化合物(90 mg, 產率 27 %)未經進一步純化即使用。

【0587】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.93 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.75 (t, 1 H), 3.68 (dt, 1 H), 3.59 (q, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.26 (t, 3 H), 2.45 - 2.33 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.00 - 1.86 (m, 1 H), 1.42 (dt, 1 H), 1.30 (q, 2 H)。

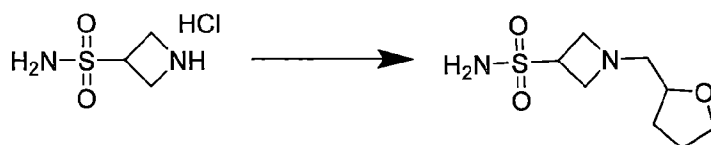
中間物 P126 : 1-((四氫呋喃-3-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺



【0588】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述，自吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽及四氫呋喃-3-甲醛進行製備。標題化合物(85 mg, 產率 39 %)未經進一步純化即使用。

【0589】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.06 (t, 1 H), 3.88 - 3.66 (m, 5 H), 3.59 (t, 2 H), 3.43 (dd, 1 H), 2.66 (d, 2 H), 2.35 - 2.22 (m, 1 H), 2.12 - 1.97 (m, 1 H), 1.65 - 1.52 (m, 1 H)。

中間物 P127: 1-((四氫呋喃-2-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺

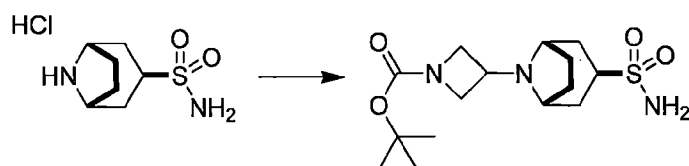


【0590】 向(四氫呋喃-2-基)甲醇(291  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol)之二氯甲烷(30 mL)溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(1.40 g, 3.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。攪拌 1 小時之後，將溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌一次。向有機溶液中添加乙腈(10 mL)、吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽(172 mg, 1.00 mmol)、三乙胺(0.17 mL, 1.20 mmol)，然後添加三乙氧基硼氫化鈉(265 mg, 1.25 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗產物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法以得到標題化合物(77 mg, 產率 35 %)。

【0591】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.69 (q, 2 H), 3.60 - 3.46 (m, 3 H), 3.43 - 3.33 (m, 2 H), 2.44 (d, 2 H), 1.89 - 1.68 (m, 3 H), 1.47 (q, 1 H)。

中間物 P128: (1R,3R,5S)-8-(1-甲基吡啶-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺

步驟 A: 3-((1R,3R,5S)-3-胺磺醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

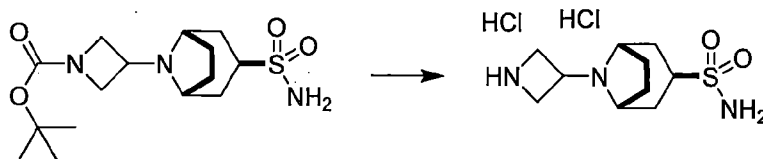




【0592】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述,自(1R\*,3R\*,5S\*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鹽酸鹽及 1-Boc-3-吡啶酮進行製備。標題化合物(286 mg, 產率 41 %)未經進一步純化即使用。

【0593】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.62 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.20 - 3.04 (m, 4 H), 2.36 - 2.18 (m, 2 H), 1.85 - 1.74 (m, 2 H), 1.72 - 1.64 (m, 2 H), 1.58 (dd, 2 H), 1.35 (s, 9 H)。

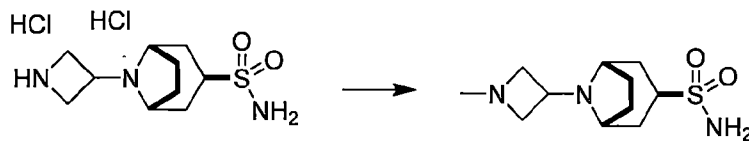
步驟 B : (1R,3R,5S)-8-(吡啶-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺二鹽酸鹽



【0594】 向 3-((1R,3R,5S)-3-胺磺醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(286 mg, 0.83 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加鹽酸(4 M 於二噁烷中, 2.1 mL, 8.3 mmol)。攪拌 2 小時之後,將反應混合物在真空中濃縮,以得到標題化合物(237 mg, 產率 89%),其未經進一步純化即使用。

【0595】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.86 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.46 (bs, 2H), 4.21 - 3.84 (m, 6H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 2.83 (bs, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 4H)。

步驟 C : (1R,3R,5S)-8-(1-甲基吡啶-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺

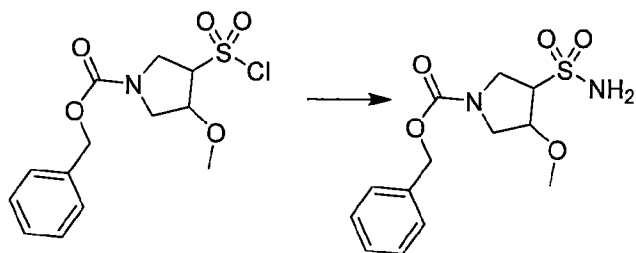


【0596】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)所述,自(1R,3R,5S)-8-(吡啶-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺二鹽酸鹽及甲醛(37 wt%於水中)進行製備。標題化合物(37 mg, 產率 35 %)未經進一步純化即使用。

【0597】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.15 (bs, 3 H), 3.92 (bs, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.61 - 2.39 (m, 2 H), 2.03 - 1.89 (m, 4 H), 1.89 - 1.63 (m, 4 H)。

中間物 P129：4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-3-磺醯胺

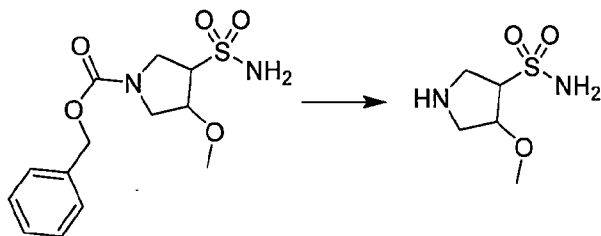
步驟 A：3-甲氧基-4-胺磺醯基吡咯啉-1-羧酸苄酯



【0598】 向氨之甲醇溶液(7M, 42 mL)中逐滴添加 3-(氯磺醯基)-4-甲氧基吡咯啉-1-羧酸苄酯(500 mg, 1.49 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液。在室溫下攪拌 1.5 小時之後，將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物以乙酸乙酯稀釋，然後以飽和碳酸氫鈉洗滌。將有機層經由硫酸鈉乾燥，然後在真空中濃縮，以得到標題化合物(236 mg, 產率 50%)。

【0599】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.43 - 7.28 (m, 5 H), 7.21 (s, 2 H), 5.08 (s, 2H), 4.24 (bs, 1 H), 3.82 - 3.64 (m, 3 H), 3.66 - 3.55 (m, 1 H), 3.46 (d, 1 H), 3.29 (s, 3 H)。

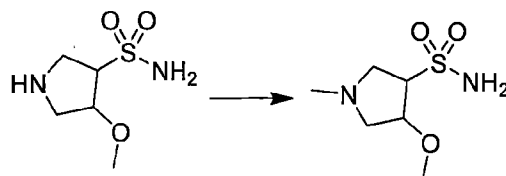
步驟 B：4-甲氧基吡咯啉-3-磺醯胺



【0600】 如針對吡啶-3-磺醯胺(中間物 P33)所述，自 3-甲氧基-4-胺磺醯基吡咯啉-1-羧酸苄酯進行製備，以得到標題化合物(91 mg, 產率 67%)，其未經進一步純化即使用。

【0601】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.98 (s, 2 H), 4.08 (dt, 1 H), 3.76 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 - 3.33 (m, 3 H), 3.30 - 3.15 (m, 3 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.83 (t, 1 H)。

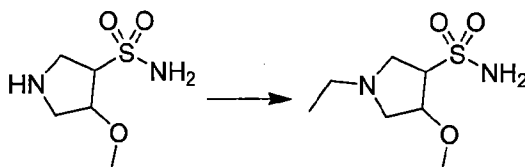
步驟 C：4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-3-磺醯胺



【0602】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自 4-甲氧基吡咯啉-3-磺醯胺及甲醛(37 wt%於水中)進行製備。標題化合物(非鏡像異構物之混合物, 17 mg, 產率 35 %)未經進一步純化即使用。

【0603】 主要非鏡像異構物之  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.21 - 4.11$  (m, 1 H), 3.65 (td, 1 H), 3.40 - 3.35 (m, 2 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 2.70 - 2.52 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H)。

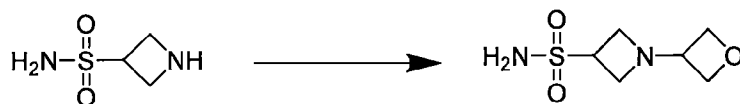
中間物 **P130** : 1-乙基-4-甲氧基吡咯啉-3-磺醯胺



【0604】 如針對 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P14**)所述，自 4-甲氧基吡咯啉-3-磺醯胺及乙醛進行製備。標題化合物(非鏡像異構物之混合物, 12 mg, 產率 23 %)未經進一步純化即使用。

【0605】 主要非鏡像異構物之  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.18$  (d, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.13 - 2.94 (m, 2 H), 2.72 (dd, 2 H), 2.66 - 2.50 (m, 2 H), 1.14 (dd, 3 H)。

中間物 **P131** : 1-(氧呔-3-基)吡呔-3-磺醯胺



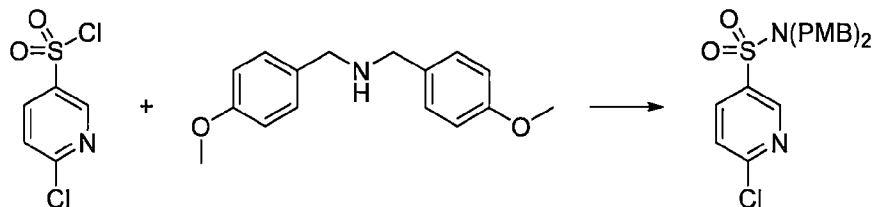
【0606】 向吡呔-3-磺醯胺(22 mg, 0.16 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中添加氧呔-3-酮(23 mg, 0.32 mmol)及 2 滴乙酸。接著，添加氰基硼氫化鈉(20 mg, 0.32 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌 18 小時。然後將溶劑蒸發，以得到呈油狀物之粗標題化合物(80 mg)，其未經進一步純化即使用。

【0607】 粗產物之 NMR 數據非常複雜。LCMS 顯示所要質量。

【0608】 LCMS:  $m/z$  193 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); 191 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

中間物 **P132**：1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

步驟 A：6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺

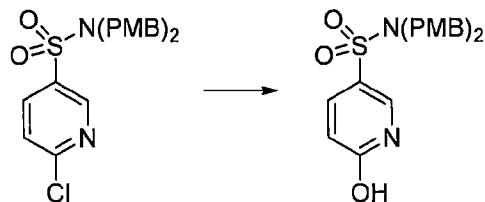


【0609】 在 0°C 下，將雙(4-甲氧基苄基)胺(3.71 g, 14.4 mmol)添加至 2-氯吡啶-5-磺醯氯(3.00 g, 13.7 mmol)及三乙胺(2.49 mL, 17.8 mmol)之 DCM (50 mL)溶液中。將反應物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，然後使其升溫至室溫並攪拌 20 小時。然後將反應混合物以 DCM (150 mL)稀釋，以飽和  $NH_4Cl$  水溶液(3 × 40 mL)及水(40 mL)洗滌，經由  $MgSO_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈奶白色固體之粗產物。將粗產物以 TBME (70 mL)濕磨，過濾且以 TBME (2 × 40 mL)潤洗，以得到呈灰白色固體之標題化合物(4.97 g, 83%)。

【0610】  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.76 (dd,  $J = 2.6, 0.7$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 4H), 6.83 - 6.76 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

【0611】 LCMS:  $m/z$  433.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

步驟 B：6-羟基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺



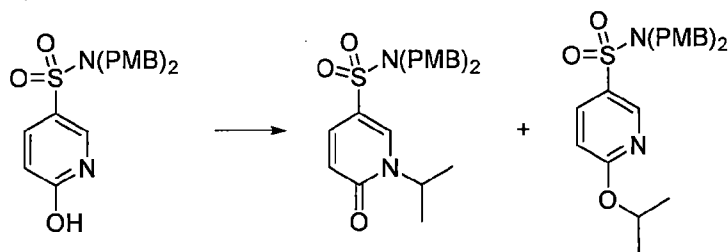
【0612】 將 6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺(0.508 g, 1.17 mmol)於乙烷-1,2-二醇(10 mL)中之懸浮液以 2 M KOH (水溶液) (2.4 mL, 4.80 mmol)處理。

在 140°C 下將所得懸浮液攪拌 18 小時。然後，將反應混合物以另外 2 M KOH (水溶液) (0.6 mL, 1.2 mmol, 1 當量) 處理並在 140°C 下再加熱 6 小時，且以另外 2 M KOH (水溶液) (0.6 mL, 1.2 mmol, 1 當量) 處理並在 140°C 下再加熱 18 小時。然後將反應混合物以水 (40 mL) 及 DCM (30 mL) 稀釋。添加鹽水 (5 mL) 並收集有機層。將水相以 DCM (5 × 30 mL) 萃取。將合併之有機萃取物以水 (10 mL) 洗滌，經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物在 50°C、減壓下乾燥隔夜，以得到標題化合物 (542 mg, 100%)。

【0613】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 4H), 6.87 - 6.79 (m, 4H), 6.37 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.72 (s, 6H)。

【0614】 LCMS: m/z 415.4 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), 413.4 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

步驟 C：1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺及 6-異丙氧基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺



【0615】 在 0°C 下，將氫化鈉 (60 wt% 於礦物油中之分散液) (36 mg, 0.91 mmol) 添加至 6-羥基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺 (0.40 g, 0.869 mmol) 及溴化鋰 (0.154 g, 1.737 mmol) 於 DME:DMF (5 mL, 4:1) 中之混合物中。將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，然後在室溫下再攪拌 10 分鐘。然後添加 2-碘丙烷 (0.10 mL, 1.04 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 46 小時。將反應混合物加熱至 65°C 達 17 小時，冷卻至室溫，且以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5 mL) 淬滅，並以 EtOAc (100 mL) 稀釋。將有機層以水 (15 mL) 及鹽水 (3 × 15 mL) 洗滌，經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (24 g 管柱, 0-100% EtOAc/異己烷) 純化，以

得到呈白色固體之 1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.28 g, 70%)及 6-異丙氧基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺(0.11 g, 27%)。

**1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺：**

【0616】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 9.6, 2.6$  Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 4H), 6.54 (dd,  $J = 9.6, 0.5$  Hz, 1H), 5.17 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

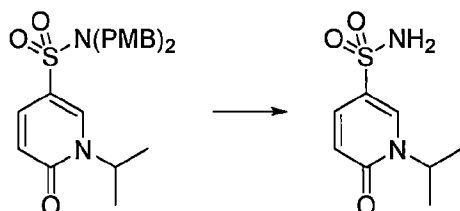
【0617】 LCMS:  $m/z$  457.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**6-異丙氧基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺：**

【0618】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 - 8.55 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 4H), 6.81 - 6.75 (m, 4H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 1.37 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H)。

【0619】 LCMS:  $m/z$  457.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

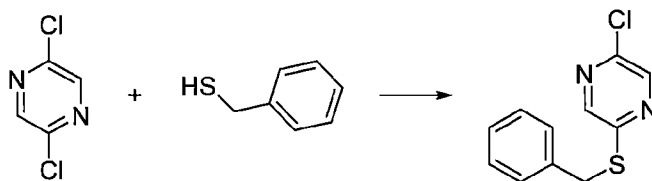
**步驟 D：1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺**



【0620】 在室溫下，將 TFA (0.43 ml, 5.64 mmol)添加至 1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.26 g, 0.564 mmol)之 DCM (3 mL) 溶液中，且將混合物攪拌 66 小時。然後將反應物在真空中濃縮，且將殘餘物再溶解於 DCM (5 mL)中。將產物藉由矽膠層析法(12 g 管柱, 0-10% MeOH/DCM) 純化以得到呈白色固體之標題化合物(60 mg, 49%)。

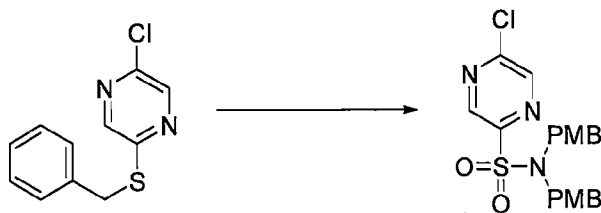
【0621】 LCMS:  $m/z$  217.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**中間物 P133：4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺**

**步驟 A：2-(苄基硫基)-5-氯吡嗪**

【0622】 在 0°C 下，向 NaH (0.755 g, 18.88 mmol) 之 THF (55 mL) 溶液中添加苄硫醇 (1.5 mL, 12.68 mmol)。將反應混合物以 THF (20 mL) 稀釋且在 0°C 下攪拌 10 分鐘。然後逐滴添加 2,5-二氯吡嗪 (1.370 mL, 13.42 mmol) 之 THF (10 mL) 溶液。在 0°C 下，將反應混合物攪拌 1 小時，然後升溫至室溫並攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至 0°C，謹慎地添加 MeOH (1 mL) 並攪拌 5 分鐘。添加水 (20 mL)，然後添加 DCM (150 mL)，且將雙相混合物穿過相分離器。將有機相在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (40 g 管柱, 0-3% EtOAc/異己烷) 純化以得到呈澄清黃色油狀物之標題化合物 (2.373 g, 72 %)。

【0623】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.46 (s, 2H)。

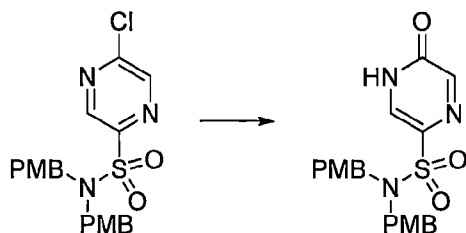
**步驟 B：5-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-磺醯胺**

【0624】 將 2-(苄基硫基)-5-氯吡嗪 (0.916 g, 3.87 mmol) 之 DCM (15 mL, 233 mmol) 溶液以水 (1.5 mL) 處理，且將所得懸浮液冷卻至 -5 與 0°C 之間。添加磺醯氯 (2.2 mL, 26.2 mmol)，且將反應混合物攪拌 2 小時，將溫度維持在 -5 與 0°C 之間。添加冰/水之漿料 (10 mL)，且收集有機相。以 DCM (2 × 10 mL) 萃取水相，且將合併之有機萃取物乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 並在真空中濃縮，以得到呈淡黃色液體之粗中間物 5-氯吡嗪-2-磺醯氯 (1.198 g)。

【0625】 將 0°C 之雙(4-甲氧基苄基)胺鹽酸鹽(1.198 g, 4.08 mmol)及 TEA (1.2 mL, 8.61 mmol)於 DCM (15 mL)中之懸浮液以逐滴 5-氯吡嗪-2-磺醯氯(0.824 g, 3.87 mmol)之 DCM (5 mL)溶液處理。將所得溶液在 0°C 下攪拌 15 分鐘，然後使其升溫至室溫達 16 小時。添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(10 mL)，且收集有機相。將水相以 DCM (2 × 10 mL)萃取且將合併之有機萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法(24 g 管柱, 0-30% EtOAc/異己烷)純化以得到呈白色固體之標題化合物(1.312 g, 77%)。

【0626】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 4H), 6.79 - 6.75 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 3.79 (s, 6H)。

步驟 C：N,N-雙(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺



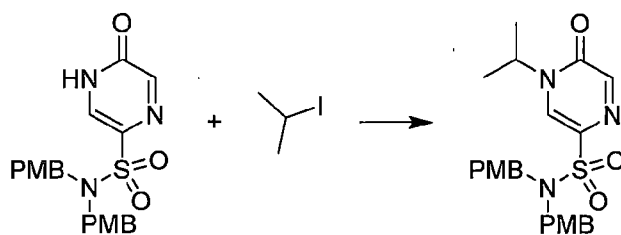
【0627】 將 5-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡嗪-2-磺醯胺(1.31 g, 2.99 mmol)於甘醇(15 mL)中之懸浮液以 2 M KOH (水溶液) (7.5 mL, 15 mmol)處理。在 140°C 下將所得懸浮液攪拌 18 小時。然後使反應渾濁液為冷卻至室溫，以水(100 mL)稀釋，且以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(30 mL)中和。將白色沉澱物藉由過濾來收集，以水洗滌，且在 60°C、真空下乾燥，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.094 g, 79%)。

【0628】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。未觀察到一種可交換質子。

【0629】 LCMS: m/z 438.2 (M+Na)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 414.2 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

步驟 D：4-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺



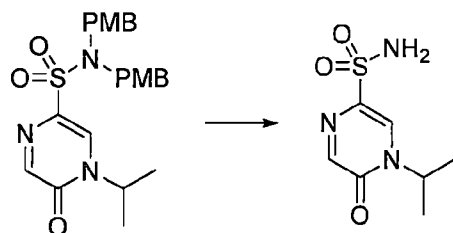


【0630】 將 0℃ 之 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺 (0.503 g, 1.090 mmol) 及溴化鋰 (0.192 g, 2.167 mmol) 於 DME:DMF (6 mL, 4:1) 中之懸浮液以 NaH (0.053 g, 1.325 mmol) 處理。將所得懸浮液在 0℃ 下攪拌 10 分鐘，以 2-碘丙烷 (0.218 mL, 2.136 mmol) 處理，然後在 65℃ 下攪拌 64 小時。添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (6 mL) 及 EtOAc (10 mL)，且收集有機層。以 EtOAc (2 × 10 mL) 萃取水層，且將合併之有機萃取物以水 (10 mL) 及鹽水 (2 × 10 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 且在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (12 g 管柱, 0-100% EtOAc/異己烷) 純化以得到呈澄清黃色油狀物之標題化合物 (0.293 g, 53 %)。

【0631】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 4H), 6.83 - 6.79 (m, 4H), 4.78 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0632】 LCMS: m/z 480.3 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 458.5 (9, [M+H]<sup>+</sup>) (ES<sup>+</sup>)。

步驟 E：4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺



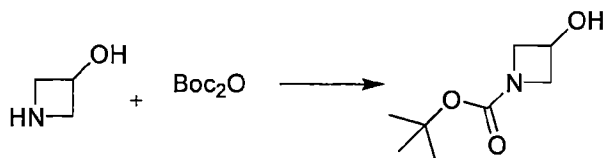
【0633】 在室溫下，將 4-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺 (0.287 g, 0.565 mmol) 之 DCM (1 mL) 溶液以 TFA (1 mL, 12.98 mmol) 處理。將所得溶液攪拌 28 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮，且將粗產物藉由矽膠層析法 (4 g 管柱, 0-10% MeOH/DCM) 純化以得到呈白色固體之標題化合物 (0.116 g, 94 %)。

【0634】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.88 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【0635】 LCMS: 216.1 (M-H) $^-$  (ES $^-$ )。

中間物 P134：1-異丙基吡啶-3-磺醯胺

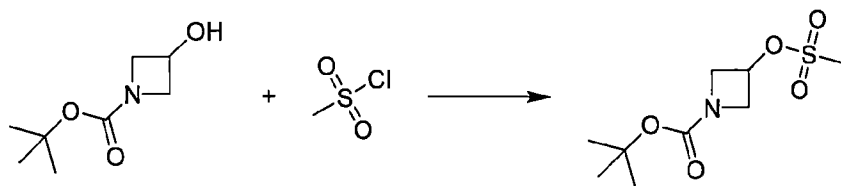
步驟 A：3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯



【0636】 向吡啶-3-醇鹽酸鹽(45 g, 410.75 mmol, 1 當量)之 MeOH (1.2 L) 溶液中添加 TEA (83.13 g, 821.51 mmol, 2 當量) 及二碳酸二第三丁酯(89.65 g, 410.75 mmol, 1 當量)。在 25°C 下將混合物攪拌 16 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於 EtOAc (1 L) 中。將混合物以  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 500$  mL) 及鹽水( $3 \times 500$  mL)洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(65 g, 91%)，其直接用於下一步驟。

【0637】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.59 (s, 1 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 3.84-3.79 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

步驟 B：3-((甲基磺醯基)氧基)吡啶-1-羧酸第三丁酯

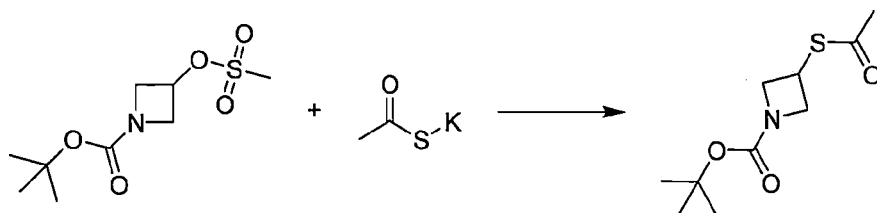


【0638】 在 0°C 下，向 3-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯(65 g, 375.27 mmol, 1 當量) 及 TEA (113.92 g, 3 當量) 之 THF (650 mL) 溶液中添加甲烷磺醯氯(51.58 g, 450.32 mmol, 1.2 當量)。然後在 25°C 下，將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物以 EtOAc (2 L) 稀釋，以水( $3 \times 1.5$  L)及鹽水( $3 \times 1.5$  L)洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，

且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(90 g, 95 %)，其直接用於下一步驟。

【0639】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.25-5.20 (m, 1 H), 4.32-4.27 (m, 2 H), 4.14-4.10 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H)及 1.46 (s, 9 H)。

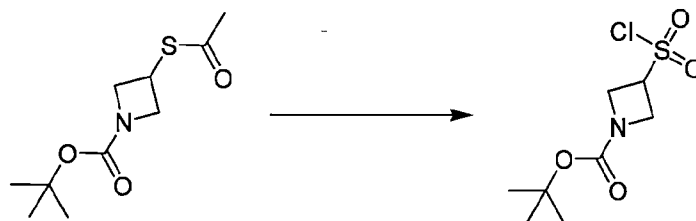
步驟 C：3-(乙醯基硫基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



【0640】 向 3-((甲基磺醯基)氧基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(90 g, 358.14 mmol, 1 當量)之 DMF (1.5 L)溶液中添加硫代乙酸鉀(49.08 g, 429.77 mmol, 1.2 當量)。在  $80^\circ\text{C}$  下將混合物攪拌 12 小時。然後將反應混合物以 EtOAc (3 L)稀釋，以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液( $3 \times 2$  L)及鹽水( $3 \times 2$  L)洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯, 100:1 至 20:1)純化以得到呈黃色油狀物之標題化合物(54 g, 65 %)。

【0641】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 (t, 2 H), 4.17-4.14 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 2.34 (s, 3 H)及 1.44 (s, 9 H)。

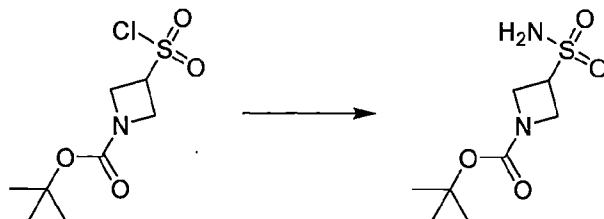
步驟 D：3-(氯磺醯基)吡啶-1-羧酸第三丁酯



【0642】 向 3-(乙醯基硫基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(5 g, 21.62 mmol, 1 當量)之 AcOH (200 mL)及  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)溶液中添加 NCS (8.66 g, 64.85 mmol, 3 當量)。在  $25^\circ\text{C}$  下，將反應混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物以 DCM (300 mL)稀釋，

以水(3 × 300 mL)及鹽水(3 × 300 mL)洗滌，經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且過濾。將溶液直接用於下一步驟中。

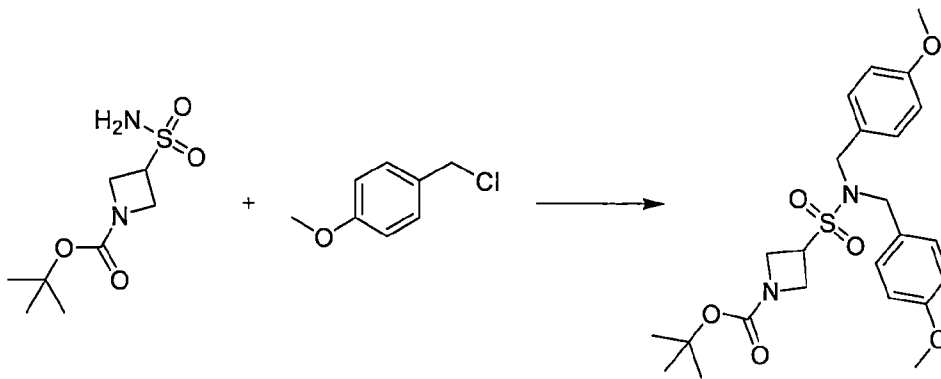
**步驟 E：3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸第三丁酯**



【0643】 在 0°C 下，將 NH<sub>3</sub> 鼓泡穿過 3-(氯磺醯基)吡啶-1-羧酸第三丁酯(55.28 g, 粗物質)之 DCM (1.5 L) 溶液達 30 分鐘。然後將反應混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物以石油醚及 EtOAc (21 mL, 20:1) 之混合物濕磨，以得到呈白色固體之標題化合物(27 g, 53%)。

【0644】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.16 (br s, 2 H), 4.18–4.03 (m, 2 H), 4.03–3.90 (m, 3 H) 及 1.38 (s, 9 H)。

**步驟 F：3-(N,N-雙(4-甲氧基苄基)胺磺醯基)吡啶-1-羧酸第三丁酯**



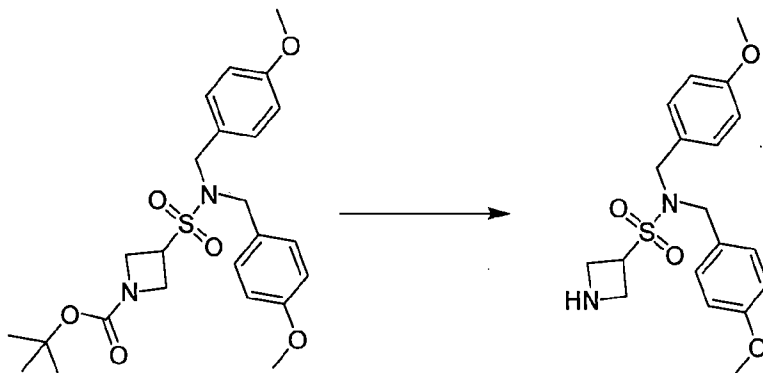
【0645】 在 0°C 下，向 3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸第三丁酯(1 g, 4.23 mmol, 1 當量)之 DMF (10 mL) 溶液中添加 NaH (507 mg, 12.69 mmol, 60 wt% 於礦物油中, 3 當量)。將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後添加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(1.99 g, 12.69 mmol, 3 當量)。在 25°C 下將混合物攪拌 14 小時。然後將反應混合物以 EtOAc (50 mL) 稀釋，以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(3 × 30 mL)及鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經由無水

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以 MeOH (10 mL) 濕磨，以得到呈白色固體之標題化合物 (1 g, 50%)。

【0646】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (d, 4 H), 6.91-6.88 (m, 4 H), 4.30 (s, 4 H), 4.22 (dd, 2 H), 4.01 (t, 2 H), 3.83 (s, 6 H), 3.75-3.62 (m, 1 H) 及 1.44 (s, 9 H)。

【0647】 LCMS: m/z 499.2 (M+Na)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 G：N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺

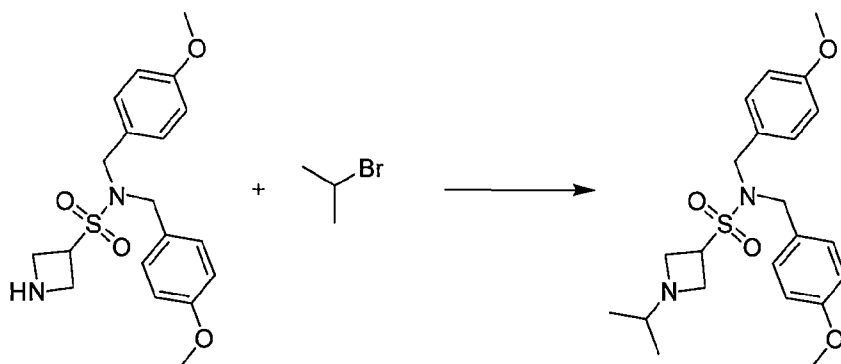


【0648】 在 0°C 下，向 3-(N,N-雙(4-甲氧基苄基)胺磺醯基)吡啶-1-羧酸第三丁酯 (7 g, 14.69 mmol, 1 當量) 及 2,6-二甲吡啶 (4.72 g, 44.06 mmol, 3 當量) 之 DCM (80 mL) 溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基矽酯 (9.79 g, 44.06 mmol, 3 當量)。然後在 0 °C 下將反應混合物攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) 淬滅並以 DCM (3 × 50 mL) 萃取。將合併之有機層經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物以石油醚及乙酸乙酯 (40 mL, 1:1) 之混合物濕磨，以得到呈白色固體之標題化合物 (4 g, 72 %)。

【0649】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.21 (d, 4 H), 6.94-6.85 (m, 4 H), 4.35 (s, 4 H), 4.28-4.11 (m, 5 H) 及 3.81 (s, 6 H)。

【0650】 LCMS: m/z 377.2 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 H：1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺

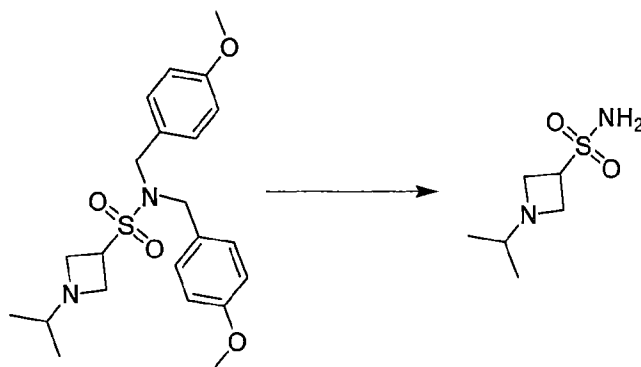


【0651】 向 N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡唑-3-磺醯胺(2.5 g, 6.64 mmol, 1 當量)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.38 g, 9.96 mmol, 1.5 當量)之 MeCN (5 mL)之溶液中添加 2-溴丙烷(1.63 g, 13.28 mmol, 2 當量)。在 70°C 下將混合物攪拌 12 小時。然後添加 H<sub>2</sub>O (10 mL)，且以 EtOAc (3 × 30 mL)萃取反應混合物。將合併之有機層經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物(2.5 g, 90%)。

【0652】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12-7.07 (m, 4 H), 6.83-6.76 (m, 4 H), 4.16 (s, 4 H), 3.74 (s, 6 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.28 (t, 2 H), 2.38-2.29 (m, 1 H)及 0.82 (d, 6 H)。

【0653】 LCMS: m/z 419.2 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 I：1-異丙基吡唑-3-磺醯胺



【0654】 在 25°C 下，將 1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡唑-3-磺醯胺(1 g, 2.39 mmol, 1 當量)之 TFA (7.70 g, 67.53 mmol, 28.27 當量)溶液攪拌 12 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物以 MeOH (10 mL)處理，過濾，且將濾液以 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (30%於水中之 NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)調整至 pH = 8-9。將所得混合物在真空中

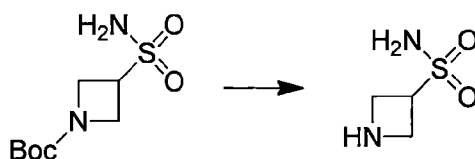
濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(水(0.1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )-MeCN)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(220 mg, 52%)。

【0655】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.05-3.98 (m, 1 H), 3.67 (t, 2 H), 3.46 (t, 2 H), 2.59-2.48 (m, 1 H)及 0.97 (d, 6 H)。未觀察到兩種可交換質子。

【0656】 LCMS:  $m/z$  179.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

中間物 P135：1-環丁基吡啶-3-磺醯胺

步驟 A：吡啶-3-磺醯胺

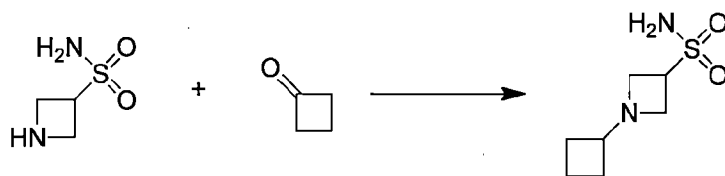


【0657】 向 3-胺磺醯基吡啶-1-羧酸第三丁酯(3 g, 12.70 mmol, 1 當量, 根據中間物 P134 之合成之步驟 E 獲得)之 DCM (10 mL)溶液中添加 HCl/EtOAc (12.70 mmol, 20 mL, 1 當量)。在 25°C 下，將混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(水(0.05%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )-MeCN)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(0.8 g, 46 %)。

【0658】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.92 (s, 1 H), 4.23-4.19 (m, 2 H)及 3.77-3.70 (m, 3 H)。未觀察到兩種可交換質子。

【0659】 LCMS:  $m/z$  137.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 B：1-環丁基吡啶-3-磺醯胺



【0660】 向吡啶-3-磺醯胺(50 mg, 367.18  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 MeOH (1 mL)溶液中添加環丁酮(31 mg, 440.62  $\mu\text{mol}$ , 1.2 當量)及  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (97 mg, 458.98  $\mu\text{mol}$ , 1.25 當量)。在 20°C 下，將反應混合物攪拌 2 小時。然後將反應混合物在真空中

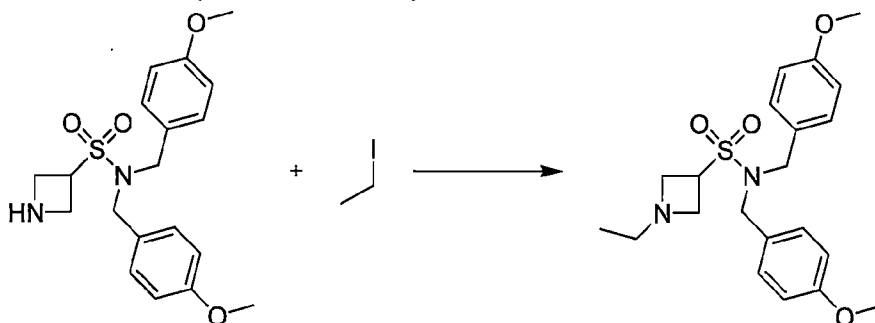
濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(水(0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )-MeCN)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(12.25 mg, 18 %)。

【0661】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.92 (s, 2 H), 3.88-3.85 (m, 1 H), 3.41-3.33 (m, 2 H), 3.32-3.29 (m, 2 H), 3.12-3.09 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 2 H)及 1.77-1.60 (m, 4 H)。

【0662】 LCMS:  $m/z$  191.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

中間物 P136：1-乙基吡嗪-3-磺醯胺

步驟 A：1-乙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡嗪-3-磺醯胺



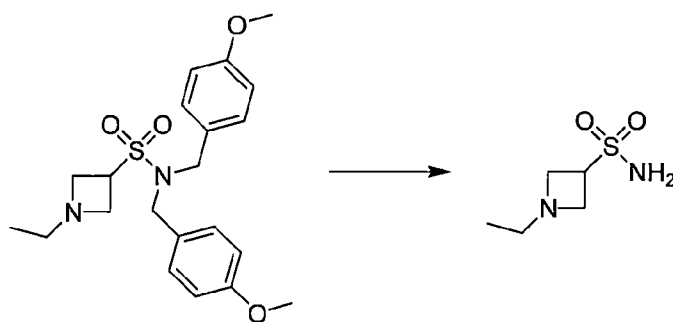
【0663】 向 N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡嗪-3-磺醯胺(1 g, 2.66 mmol, 1 當量, 根據中間物 P134 之合成之步驟 G 獲得)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (367 mg, 2.66 mmol, 1 當量)之 MeCN (2 mL)之溶液中添加碘乙烷(414 mg, 2.66 mmol, 1 當量)。在  $70^\circ\text{C}$  下，將混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物以水(30 mL)淬滅並以 EtOAc ( $3 \times 50$  mL)萃取。將合併之有機層經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(水(0.1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )-MeCN)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(0.7 g, 22%產率, 100% LCMS 純度)。

【0664】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.20 (d, 4 H), 6.90 (d, 4 H), 4.28 (s, 4 H), 4.00-3.93 (m, 1 H), 3.81 (s, 6 H), 3.51 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 2.53 (q, 2 H)及 0.96 (t, 3 H)。

【0665】 LCMS:  $m/z$  405.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 B：1-乙基吡嗪-3-磺醯胺





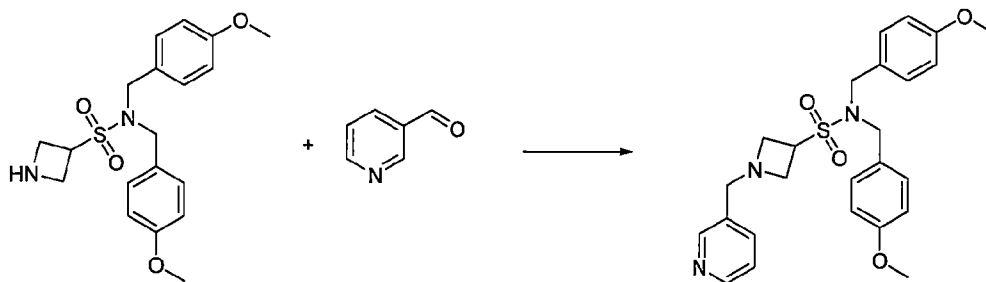
【0666】 在 50℃下，將 1-乙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺(800 mg, 1.98 mmol, 1 當量)之 TFA (82.13 g, 720.32 mmol, 364 當量)溶液攪拌 1 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(水(0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O)-MeCN)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(160 mg, 47 %產率, 95 % LCMS 純度)。

【0667】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.94 (s, 2 H), 3.95-3.86 (m, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.31-3.25 (m, 2 H), 2.43 (q, 2 H)及 0.86 (t, 3 H)。

【0668】 LCMS: *m/z* 165.1 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

中間物 P137：1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺

步驟 A：N,N-雙(4-甲氧基苄基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺

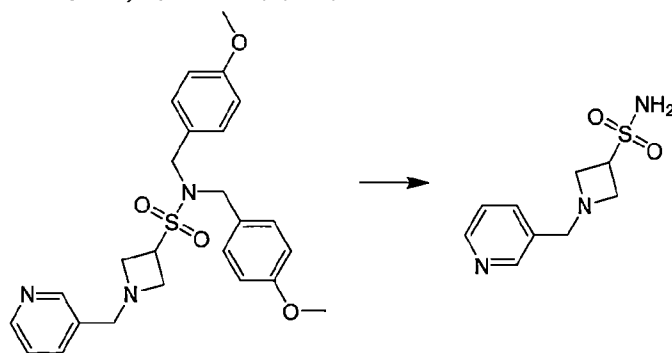


【0669】 向 N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺(1 g, 2.66 mmol, 1 當量, 根據中間物 P134 之合成紙步驟 G 獲得)之 MeCN (20 mL)溶液中添加菸鹼甲醛(341 mg, 3.19 mmol, 1.2 當量)及 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.13 g, 5.31 mmol, 2 當量)。在 15℃下，將混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物以水(80 mL)淬滅並以 EtOAc (6 × 100 mL)萃取。將合併之有機層經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由

矽膠管柱層析法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯, 1:1 至 0:1)純化以得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.1 g, 89%)。

【0670】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.53 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 7.13 (d, 4 H), 6.88 (d, 4 H), 4.21-4.17 (m, 5 H), 3.73 (s, 6 H), 3.61 (s, 2 H), 3.47-3.41 (m, 2 H) 及 3.33-3.31 (m, 2 H)。

步驟 B：1-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-3-磺醯胺



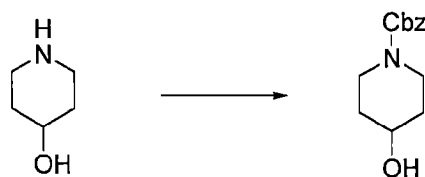
【0671】 在  $10^\circ\text{C}$  下，將 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-3-磺醯胺(1 g, 2.14 mmol, 1 當量)之 TFA (10 mL) 溶液攪拌 36 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物以 MeOH (80 mL) 處理，且將混合物再攪拌 1 小時。然後將混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(水(0.1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )-MeCN)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(240 mg, 49%)。

【0672】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.52-8.45 (m, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 3.99-3.94 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.54-3.49 (m, 2 H) 及 3.44-3.35 (m, 2 H)。

【0673】 LCMS:  $m/z$  228.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ )。

中間物 P138：1-異丙基哌啶-4-磺醯胺

步驟 A：4-羥基哌啶-1-羧酸苄酯

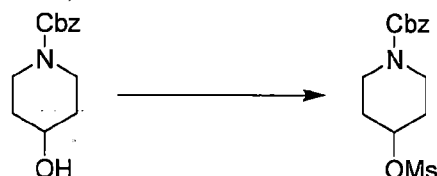


【0674】 在 0°C 下，向哌啶-4-醇(100 g, 988.66 mmol, 1 當量)之 DCM (1 L) 溶液中添加 TEA (100.04 g, 988.66 mmol, 1 當量) 及氯甲酸苄酯(168.66 g, 988.66 mmol, 1 當量)。將混合物升溫至 25°C 並攪拌 12 小時。然後將反應混合物以 DCM (500 mL) 稀釋，以鹽水(3 × 500 mL)洗滌，經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在減壓下濃縮，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(220 g, 95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0675】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.29 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 3.90-3.81 (m, 3 H), 3.15-3.08 (m, 2 H), 1.83-1.81 (m, 2 H) 及 1.47-1.45 (m, 2 H)。未觀察到一種可交換質子。

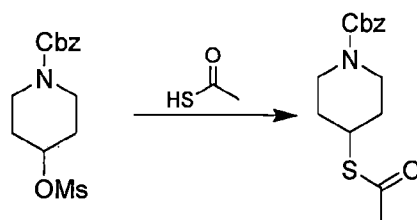
【0676】 LCMS: m/z 258.1 (M+Na)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 B：4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-羧酸苄酯



【0677】 向 4-羥基哌啶-1-羧酸苄酯(220 g, 935.06 mmol, 1 當量)之 DCM (1.7 L) 溶液中添加 TEA (189.24 g, 1.87 mol, 2 當量)。然後，在 0°C 下逐滴添加甲磺醯氯(128.54 g, 1.12 mol, 1.2 當量)。將溶液加熱至 25°C 且攪拌 1 小時。然後將反應混合物以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(1.2 L)淬滅，且將兩個層分離。將有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(1.2 L)及鹽水(2 × 1 L)洗滌，經由無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物(293 g, 100%)，其直接用於下一步驟中。

步驟 C：4-(乙醯基硫基)哌啶-1-羧酸苄酯

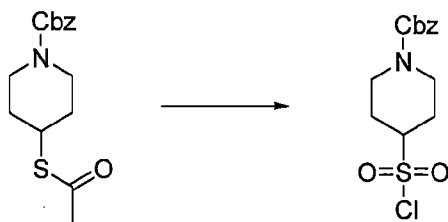


【0678】 向 4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(290 g, 925.43 mmol, 1 當量)之 DMF (1.4 L)溶液中添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (331.67 g, 1.02 mol, 1.1 當量)及乙烷硫化 S-酸 (77.49 g, 1.02 mol, 1.1 當量)。在  $80^\circ\text{C}$  下將混合物攪拌 12 小時。沉澱出一些固體。將反應混合物過濾。將濾液在真空中濃縮以移除大部分 DMF。將殘餘物以 EtOAc (1.5 L)稀釋，以  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 1 \text{ L}$ )及鹽水( $2 \times 1 \text{ L}$ )洗滌，經由無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法( $\text{SiO}_2$ , 石油醚:乙酸乙酯, 50:1 至 40:1)純化以得到呈黃色油狀物之標題化合物(146 g, 粗物質)。

【0679】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.35 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.07-3.93 (m, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.19-3.12 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.94-1.91 (m, 2 H)及 1.59-1.56 (m, 2 H)。

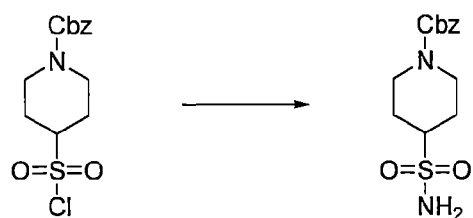
【0680】 LCMS:  $m/z$  294.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 D：4-(氯磺醯基)哌啶-1-羧酸苄酯



【0681】 向 4-(乙醯基硫基)哌啶-1-羧酸苄酯(30.00 g, 102.26 mmol, 1 當量)之 AcOH (1 L)及  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)溶液中添加 NCS (40.96 g, 306.77 mmol, 3 當量)。在  $25^\circ\text{C}$  下將反應混合物攪拌 40 分鐘。然後將反應混合物傾倒至水(1 L)中且以 DCM (1 L)萃取。將有機層以水( $3 \times 1 \text{ L}$ )及鹽水(1 L)洗滌，經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且過濾，以得到標題化合物之 DCM (1 L)溶液(理論量：32.4 g, 粗製)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

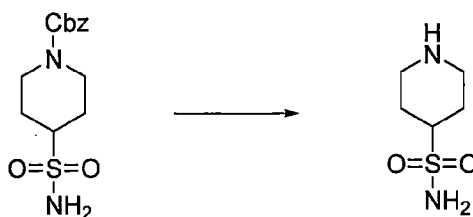
步驟 E：4-胺磺醯基哌啶-1-羧酸苄酯



【0682】 在 0°C 下，將 NH<sub>3</sub> 鼓泡至 4-(氯磺醯基)哌啶-1-羧酸苄酯(理論量: 30 g, 粗物質)之 DCM (1 L) 溶液中達 20 分鐘。然後在 25°C 下將反應混合物攪拌 40 分鐘。將反應混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物以 EtOAc (50 mL) 及石油醚(40 mL)之混合物濕磨，以得到呈黃色固體之標題化合物(21 g, 75%)。

【0683】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.38-7.32 (m, 5 H), 6.79 (br s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.12-4.01 (m, 2 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 3.01-2.75 (m, 2 H), 2.02-1.96 (m, 2 H) 及 1.51-1.41 (m, 2 H)。

步驟 F：哌啶-4-磺醯胺

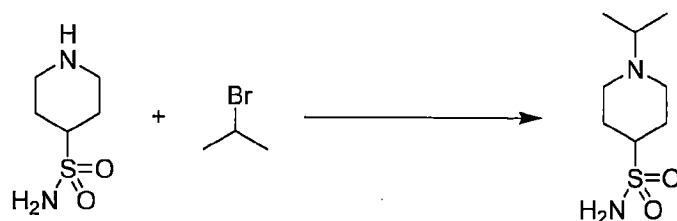


【0684】 在氬氣下，向 4-胺磺醯基哌啶-1-羧酸苄酯(21 g, 70.39 mmol, 1 當量)之 MeOH (200 mL) 溶液中添加 Pd/C (10 wt% 加載於活性碳上, 4 g)。將懸浮液在真空中除氣並以氬氣吹掃若干次。在 25°C、氬氣(50 psi)下，將混合物攪拌 30 小時。然後將反應混合物過濾且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物以 EtOAc (200 mL) 濕磨，以得到呈白色固體之標題化合物(11.2 g, 97% 產率, 100% LCMS 純度)。

【0685】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 3.06-2.90 (m, 2 H), 2.89-2.86 (m, 1 H), 2.50-2.46 (m, 2 H), 1.95-1.91 (m, 2 H) 及 1.53-1.46 (m, 2 H)。未觀察到三種可交換質子。

【0686】 LCMS: *m/z* 165.1 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

**步驟 G：1-異丙基哌啶-4-磺醯胺**



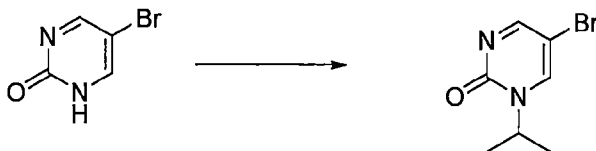
【0687】 向哌啶-4-磺醯胺(1.2 g, 7.31 mmol, 1 當量)之乙腈(20 mL)中添加 2-溴丙烷(3.59 g, 29.23 mmol, 4 當量)及  $\text{NaHCO}_3$  (1.84 g, 21.92 mmol, 3 當量)。然後在  $70^\circ\text{C}$  下將反應混合物攪拌 18 小時。將熱混合物過濾，且將濾液在真空中濃縮以得到呈白色固體之標題化合物(1.05 g, 69%產率, 98.5% LCMS 純度)。

【0688】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.61 (s, 2 H), 2.81-2.77 (m, 2 H), 2.66-2.61 (m, 2 H), 2.05-1.99 (m, 2 H), 1.91-1.87 (m, 2 H), 1.50-1.45 (m, 2 H) 及 0.89 (dd, 6 H)。

【0689】 LCMS:  $m/z$  207.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

中間物 P139：(4-(二甲胺基)吡啶-1-鎗-1-羰基)((1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫嘓啶-5-基)磺醯基)醯胺

**步驟 A：5-溴-1-異丙基嘓啶-2(1H)-酮**



【0690】 在氫氣下，將 5-溴嘓啶-2(1H)-酮(10.07 g, 57.5 mmol)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.35 g, 60.4 mmol)於 DMF (200 mL)中之懸浮液以 2-碘丙烷(6.4 mL, 62.7 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌 40 小時，在真空中濃縮，且將殘餘物分配於 EtOAc (100 mL)與水(50 mL)之間。收集有機層，且以 EtOAc ( $3 \times 50$  mL)萃取水層。將合併之有機萃取物以 20% v/v 鹽水( $3 \times 50$  mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之粗產物(4.71 g)。將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(40 g 筒, 0-5% MeOH/DCM)純化以得到呈澄清黃色油狀物之標題化合物(1.34 g, 10%)，其在靜置時固化。

【0691】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (dd,  $J = 3.3, 1.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.99 (pd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 1.40 (dd,  $J = 6.8, 1.0$  Hz, 6H)。

【0692】 LCMS:  $m/z$  217.0 ( $\text{MBr}^{79} + \text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 B：5-(苄基硫基)-1-異丙基嘧啶-2(1H)-酮

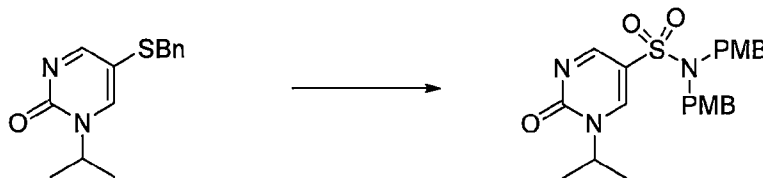


【0693】 將 5-溴-1-異丙基嘧啶-2(1H)-酮(1.217 g, 5.05 mmol)、DIPEA (1.8 ml, 10.31 mmol)、及苄硫醇(0.6 ml, 5.07 mmol)之二噁烷(25 mL)溶液以氮氣噴氣 15 分鐘，之後添加  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.233 g, 0.254 mmol)及 Xantphos (0.294 g, 0.508 mmol)。將反應混合物在  $100^\circ\text{C}$  下加熱 22 小時，然後在真空中濃縮。將殘餘物分配於 EtOAc (30 mL)與飽和  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL)水溶液之間。以 EtOAc ( $3 \times 30$  mL)萃取水層，且將合併之有機萃取物以鹽水(30 mL)洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )且在真空中濃縮，以得到呈棕色油狀物之粗產物(2.3 g)。將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(40 g 筒, 0-5% MeOH/DCM)純化以得到呈棕色油狀物之標題化合物(1.49 g, 99 %)。

【0694】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 4.84 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【0695】 LCMS;  $m/z$  261.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 C：1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-磺醯胺



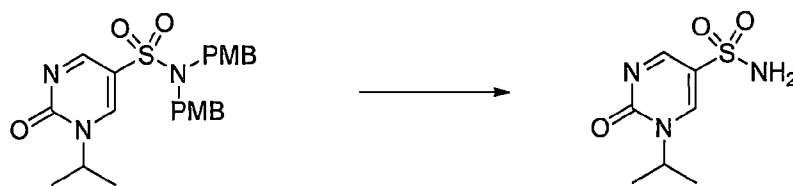
【0696】 將  $0^\circ\text{C}$  之 5-(苄基硫基)-1-異丙基嘧啶-2(1H)-酮(1.012 g, 3.69 mmol)於 DCM (15 mL)及水(1.5 mL)中之懸浮液以  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (2 ml, 23.86 mmol)逐滴處理。在

0°C下將所得黃色懸浮液攪拌 1 小時。添加冰/水之漿料(20 mL)，且收集並保留有機相。以 DCM (2 × 10 mL)萃取水層，且將合併之有機萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮，以得到呈淡黃色油狀物之粗磺醯氯中間物(1.024 g)，其未經進一步純化即使用。將 0°C 之雙(4-甲氧基苄基)胺(1.007 g, 3.91 mmol)及 Et<sub>3</sub>N (0.6 ml, 4.30 mmol)之 DCM (20 mL)溶液以粗磺醯氯中間物之 DCM 溶液(10 mL)處理。使所得溶液升溫至室溫，攪拌 1 小時，然後以 DCM (20 mL)及飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)水溶液稀釋。將有機層收集且以飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)水溶液及水(20 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮，以得到呈橙色油狀物之粗產物(2.0 g)。將粗產物以 TBME (30 mL)濕磨，過濾，以 TBME 潤洗且在真空中乾燥，以得到粗產物，將其藉由矽膠層析法(24 g 筒, 0-5% MeOH/DCM)純化，以得到呈黏性橙色油狀物之標題化合物(0.941 g, 44 %)。

【0697】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (m, 4H), 4.88 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0698】 LCMS: m/z 458.1 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 D：1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-磺醯胺



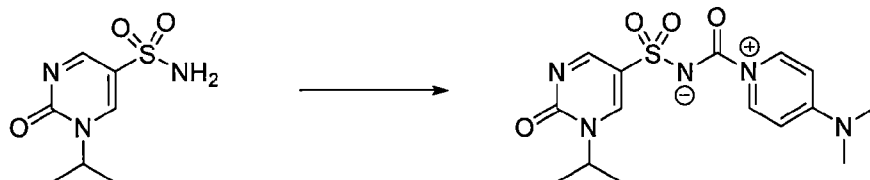
【0699】 將 1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-磺醯胺 (0.941 g, 1.625 mmol)以 TFA (15 ml, 195 mmol)處理，且將所得溶液在室溫下攪拌 64 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮，且將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(12 g 筒, 0-10% MeOH/DCM)純化以得到呈褐色固體之標題化合物(0.350 g, 94 %)。



【0700】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.77 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【0701】 LCMS;  $m/z$  218.1 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ ); 215.8 ( $M-H$ ) $^-$  ( $ES^-$ )。

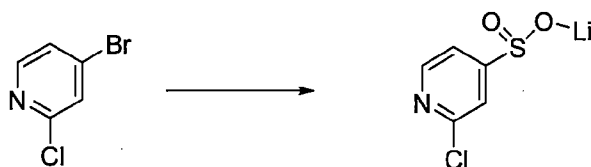
步驟 E：(4-(二甲胺基)吡啶-1-鎗-1-羰基)((1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)磺醯基)醯胺



【0702】 將 1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-磺醯胺(0.150 g, 0.690 mmol)及 DMAP (0.169 g, 1.383 mmol)於乾式 MeCN (2 mL)中之懸浮液在室溫下攪拌 10 分鐘，之後一次性添加碳酸二苯酯(0.163 g, 0.761 mmol)。將反應物攪拌 18 小時，以 TBME (20 mL)及 DCM (2 mL)稀釋，且將沉澱物藉由過濾來收集並粗製地用於下一步驟中。

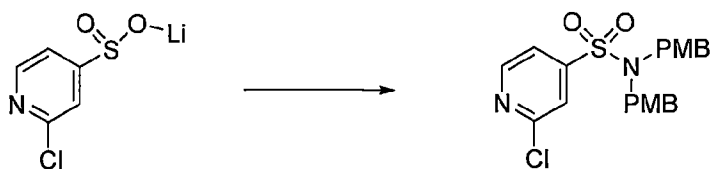
中間物 P140：1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺

步驟 A：2-氯吡啶-4-亞磺酸鋰



【0703】 在氮氣下，將-78°C之 4-溴-2-氯吡啶(5.8 mL, 52.3 mmol)之乾式 THF (100 mL)溶液以 2.5 M BuLi (於己烷中) (22 mL, 55.0 mmol)逐滴處理。將所得溶液在-78°C下攪拌 10 分鐘，然後將  $\text{SO}_2$  氣體鼓泡穿過溶液達 20 分鐘。使反應物升溫至室溫，然後在真空中濃縮。將殘餘物以 TBME (100 mL)濕磨。將所得固體過濾，以 TBME 潤洗，且在真空中乾燥，以得到呈深紫色固體之標題化合物(8.80 g, 92%)，其粗製地用於下一步驟中。

步驟 B：2-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-4-磺醯胺

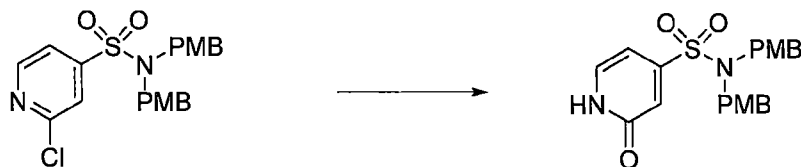


【0704】 將 0℃ 之 2-氯吡啶-4-亞磺酸鋰(6.55 g, 35.7 mmol)於 DCM (100 mL) 中之懸浮液一次性以 NCS (4.862 g, 35.7 mmol)處理。將所得懸浮液在 0℃ 下攪拌 2 小時，以水(50 mL)淬滅，且收集有機層。以 DCM (2 × 50 mL)萃取水層，且將合併之有機萃取物以水(50 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮，以得到粗磺酰氯中間物。在 0℃ 下，將磺酰氯中間物之 DCM (10 mL)溶液逐滴添加至雙(4-甲氧基苄基)胺(9.42 g, 36.6 mmol)及三乙胺(15.92 mL, 114 mmol)於 DCM (100 mL) 中之懸浮液中。使反應混合物升溫至室溫，攪拌 16 小時，然後添加水(100 mL)。收集有機層，且以 DCM (2 × 50 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物以水(100 mL)、1 M HCl (水溶液) (2 × 100 mL)、水(100 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮，以得到粗產物，將其藉由矽膠(乾式加載)層析法 (80 g 筒, 0-50% EtOAc/異己烷)純化，以得到呈橙色固體之標題化合物(0.677 g, 4%)。

【0705】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 4H), 6.81 - 6.75 (m, 4H), 4.38 (s, 4H), 3.78 (s, 6H)。

【0706】 LCMS: m/z 433 (MCl<sup>35</sup>+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 C：N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺酰胺

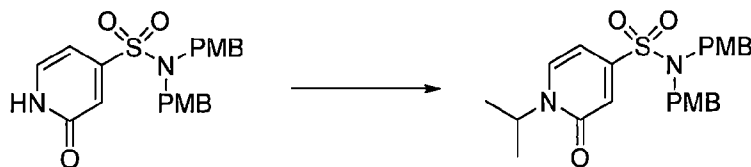


【0707】 將 2-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-4-磺酰胺(0.365 g, 0.759 mmol)於 乙烷-1,2-二醇(5 mL, 0.759 mmol)中之懸浮液以 2 M KOH (水溶液) (1.9 mL, 3.80 mmol)處理。將所得懸浮液在 140℃ 下攪拌 72 小時，使其冷卻至室溫，然後以飽

和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(30 mL)及  $\text{EtOAc}$  (20 mL)稀釋。收集有機層，且以  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  mL)萃取水層。將合併之萃取物乾燥( $\text{MgSO}_4$ )且在真空中濃縮，以得到呈黃色固體之粗產物(510 mg)。將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(12 g 筒, 0-100%  $\text{EtOAc}$ /異己烷)純化以得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.437 g, 68%)。

【0708】 LCMS:  $m/z$  437.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 413.1 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ ) 。

步驟 D：1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺

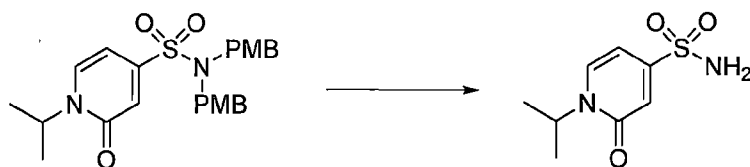


【0709】 將  $0^\circ\text{C}$  之 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺 (0.437 g, 0.949 mmol)及溴化鋰(0.171 g, 1.930 mmol)於  $\text{DME}:\text{DMF}$  (7.5 mL, 4:1)中之懸浮液一次性以  $\text{NaH}$  處理。將所得懸浮液在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 15 分鐘，以 2-碘丙烷 (0.194 mL, 1.898 mmol)處理且加熱至  $65^\circ\text{C}$  達 65 小時。添加另外的溴化鋰(0.171 g, 1.930 mmol)，接著添加  $\text{NaH}$  (0.053 g, 1.328 mmol)，且在  $65^\circ\text{C}$  下將反應混合物攪拌 10 分鐘。添加另外的 2-碘丙烷(0.194 mL, 1.898 mmol)，且將反應混合物在  $65^\circ\text{C}$  下攪拌 18 小時。添加  $\text{EtOAc}$  (10 mL)及飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(5 mL)，且收集有機層。以  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  mL)萃取水層，且將合併之有機萃取物以 20% v/v 鹽水( $3 \times 10$  mL)及鹽水(10 mL)萃取，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之粗產物。將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(12 g 筒, 0-100%  $\text{EtOAc}$ /異己烷)純化以得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(0.385 g, 77 %)。

【0710】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 6.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 4H), 6.82 - 6.78 (m, 4H), 6.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.99 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H) 。

【0711】 LCMS;  $m/z$  479.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) 。

步驟 E：1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺



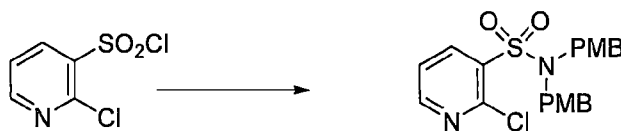
【0712】 將 1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺 (0.375 g, 0.715 mmol) 以 TFA (2 ml, 26.0 mmol) 處理，且將所得紅色溶液在室溫下攪拌 17 小時。將反應混合物在真空中濃縮，與 DCM (2 × 5 mL) 共沸，且將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(4 g 筒, 0-10% MeOH/DCM)純化以得到呈白色固體之標題化合物(0.160 g, 100 %)。

【0713】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 1H), 6.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.38 (br s, 2H), 5.32 (sept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【0714】 LCMS:  $m/z$  217.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 215.1 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

中間物 P141：1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-磺醯胺

步驟 A：2-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺

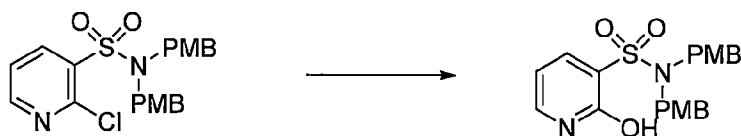


【0715】 在  $0^\circ\text{C}$  下，將於無水 DCM (15 mL) 中之雙(4-甲氧基苄基)胺(3.78 g, 14.41 mmol)及三乙胺(2.49 ml, 17.8 mmol)添加至 2-氯吡啶-3-磺醯氯(3.00 g, 13.72 mmol)之無水 DCM (35 mL) 溶液中。將混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 0.5 小時，然後升溫至室溫。19 小時之後，將反應混合物以另一份 DCM (150 mL) 稀釋，以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(2 × 50 mL)、水(50 mL)、及鹽水(50 mL)洗滌，經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈淡橙色固體之粗產物。將粗產物以 TBME (50 mL) 濕磨，過濾，以 TBME (2 × 40 mL) 潤洗，以得到呈奶白色固體之標題化合物(5.10 g, 80%)。

【0716】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 4H), 6.86 - 6.78 (m, 4H), 4.37 (s, 4H), 3.72 (s, 6H)。

【0717】 LCMS:  $m/z$  433.3 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

步驟 B：2-羥基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺

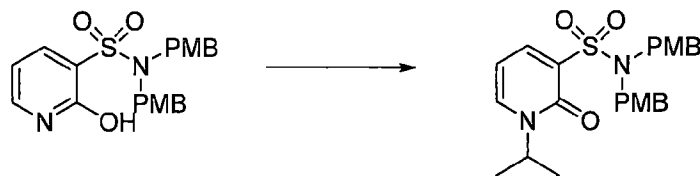


【0718】 將 2 M KOH (水溶液) (2.15 ml, 4.30 mmol) 添加至 2-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺 (0.50 g, 1.074 mmol) 於乙烷-1,2-二醇 (10 mL) 中之懸浮液中。將反應混合物在 140°C 下攪拌 66 小時，冷卻至室溫且以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 mL) 中和。然後以 DCM ( $5 \times 40$  mL) 萃取，且將合併之有機物以鹽水 (20 mL) 洗滌，經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到奶白色固體，將其以 TBME (15 mL) 濕磨以得到呈淡奶白色固體之標題化合物 (0.38 g, 84%)。

【0719】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.29 (br s, 1H), 8.03 (dd,  $J=7.2, 2.2$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=6.3, 2.2$ , 1H), 7.07 - 7.02 (m, 4H), 6.82 - 6.77 (m, 4H), 6.29 (dd,  $J=7.2, 6.3$ , 1H), 4.32 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

【0720】 LCMS:  $m/z$  437.4 ( $M+Na$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

步驟 C：1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-磺醯胺



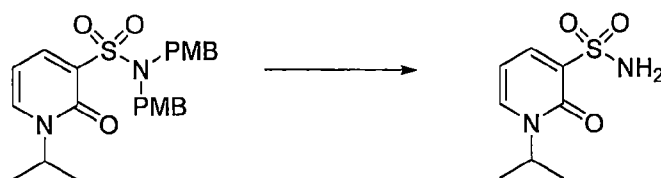
【0721】 在 0°C 下，將氫化鈉 (60% 於礦物油中之分散液) (0.026 g, 0.645 mmol) 添加至 2-羥基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺 (0.26 g, 0.615 mmol) 及溴化鋰 (0.109 g, 1.230 mmol) 於無水 DME/無水 DMF (3 mL, 4:1) 之混合物中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，之後添加 2-碘丙烷 (0.07 ml, 0.74 mmol)，

且將反應混合物在 60°C 下攪拌 27 小時。將反應物以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(5 mL)萃取並以 EtOAc (100 mL)稀釋。將有機層以水(15 mL)及鹽水( $3 \times 15$  mL)洗滌，經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之粗產物。將粗產物藉由矽膠層析法(24 g 筒, 0-100% EtOAc/異己烷)純化以得到呈無色油狀物之標題化合物(0.25 g, 88%)。

【0722】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 7.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 6.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 4H), 6.77 - 6.72 (m, 4H), 6.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.21 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【0723】 LCMS:  $m/z$  479.4 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

步驟 D：1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-磺醯胺

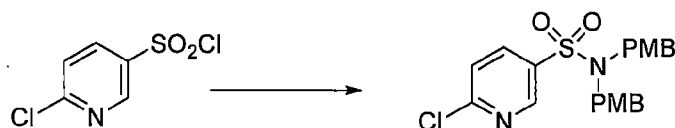


【0724】 在室溫下，將 TFA (0.43 mL, 5.64 mmol)添加至 1-異丙基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.27 g, 0.591 mmol)之無水 DCM (3 mL)溶液中。將反應混合物攪拌 66 小時，在真空中濃縮，然後溶解於 DCM (5 mL)中，預吸附至二氧化矽上，且藉由矽膠層析法(12 g 筒, 0-10% MeOH/DCM)純化，以得到呈淡棕色固體之標題化合物(0.11 g, 82%)。

【0725】 LCMS:  $m/z$  217.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

中間物 P142：(R)-1-(2-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

步驟 A：6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺



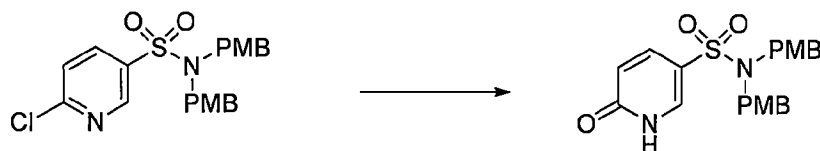
【0726】 在 0°C 下，將雙(4-甲氧基苄基)胺(3.71 g, 14.41 mmol)添加至 2-氯吡啶-5-磺醯氯(3.00 g, 13.72 mmol)及三乙胺(2.49 mL, 17.8 mmol)之無水 DCM (50

mL)溶液中。將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，然後在室溫下攪拌 20 小時。將反應混合物以另一份 DCM (150 mL)稀釋，以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(3 × 40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈奶白色固體之粗產物。以 TBME (70 mL)濕磨，且藉由過濾來收集固體，接著以 TBME (2 × 40 mL)潤洗，得到呈灰白色固體之標題化合物(4.97 g, 83 %)。

【0727】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 4H), 6.83 - 6.76 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

【0728】 LCMS: m/z 433.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

步驟 B：N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

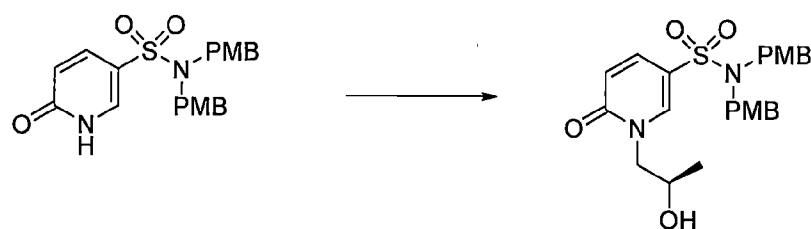


【0729】 將 6-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)吡啶-3-磺醯胺(4.07 g, 9.40 mmol)於乙烷-1,2-二醇(90 ml, 9.40 mmol)中之懸浮液以 2 M KOH (水溶液) (23.50 ml, 47.0 mmol)處理，且在 140°C 下將所得懸浮液攪拌 42 小時。然後將反應混合物以水(200 mL)及 DCM (300 mL)稀釋。添加鹽水(5 mL)並收集有機層。以 DCM (5 × 100 mL)萃取水層，且將合併之有機萃取物以水(100 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中濃縮，以得到呈白色固體之標題化合物(2.764 g, 61%)。

【0730】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 4H), 6.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。未觀察到一種可交換質子。

【0731】 LCMS: m/z 415.4 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)；413.3 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

步驟 C：(R)-1-(2-羥基丙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



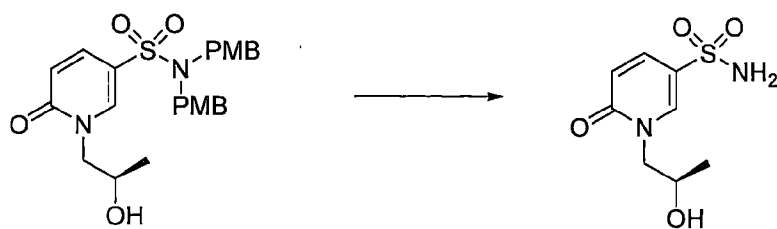
【0732】 將 0℃ 之 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺 (0.206 g, 0.427 mmol) 及溴化鋰 (0.076 g, 0.855 mmol) 於 DME:DMF (2 mL, 4:1) 之混合物中之混合物以 NaH (0.026 g, 0.641 mmol) 處理。將反應混合物在 0℃ 下攪拌 10 分鐘，然後在室溫下攪拌 10 分鐘。添加 (R)-2-甲基環氧乙烷 (0.3 mL, 4.24 mmol)，然後將反應混合物加熱至 30℃ 並攪拌 16 小時。添加另一份 (R)-2-甲基環氧乙烷 (0.3 mL, 4.24 mmol)，且將反應物在 30℃ 下攪拌 6 小時。添加另外的溴化鋰 (0.076 g, 0.855 mmol)，接著添加 NaH (0.026 g, 0.641 mmol)，且在 30℃ 下將反應混合物攪拌 5 分鐘。添加另外的 (R)-2-甲基環氧乙烷 (0.3 mL, 4.24 mmol)，且將反應混合物在 30℃ 下攪拌 16 小時。添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (4 mL)，接著添加 EtOAc (10 mL)。收集有機層，且以 EtOAc (2 × 5 mL) 萃取水層。將合併之有機萃取物以水 (2 × 5 mL)、鹽水 (2 × 5 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 且在真空中濃縮，以得到粗產物，將其藉由矽膠 (乾式加載) 層析法 (4 g 筒, 50-100% EtOAc/異己烷) 純化，以得到呈白色固體之標題化合物 (0.189 g, 89%)。

【0733】 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 4H), 6.83 - 6.80 (m, 4H), 6.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.62 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。未觀察到一種可交換質子。

【0734】 LCMS: m/z 473.4 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 471.3 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

步驟 D : (R)-1-(2-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺





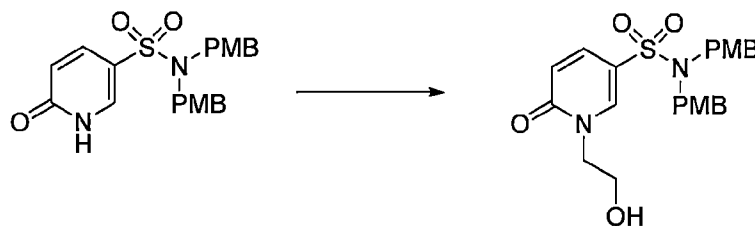
【0735】 將(R)-1-(2-羥基丙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.182 g, 0.366 mmol)懸浮於 DCM (1 ml, 15.54 mmol)中，然後以 TFA (1 ml, 12.98 mmol)處理。在室溫下攪拌所得溶液 24 小時。將 DCM 蒸發，且將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時，然後在 40℃下攪拌 21 小時。將反應混合物在真空中濃縮且與 DCM (3 × 5 mL)共沸，以得到呈棕色泡沫之粗產物(0.241 g)。將粗產物藉由矽膠(乾式加載)層析法(12 g 筒, 0-10% MeOH/DCM)純化以得到呈白色固體之標題化合物(0.049 g, 56 %)。

【0736】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J$  = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.08 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H)。

【0737】 LCMS:  $m/z$  233.0 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ ) ; 230.9 ( $M-H$ ) $^-$  ( $ES^-$ )。

中間物 P143 : 1-(2-(二甲胺基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

步驟 A : 1-(2-羥基乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



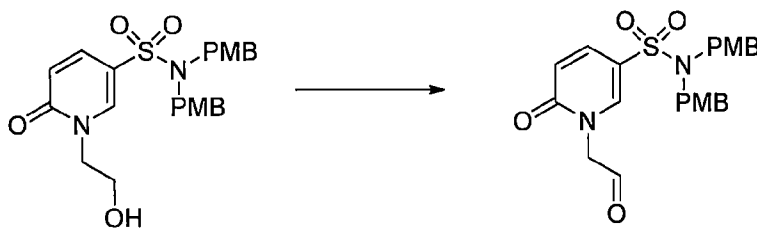
【0738】 將室溫之 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P142, 步驟 B) (0.15 g, 0.355 mmol)及溴化鋰(0.063 g, 0.709 mmol)於 DME:DMF (2 mL, 4:1)中之混合物以氫化鈉(0.021 g, 0.532 mmol)處理。將反應混合物攪拌 10 分鐘，以 2-溴乙醇(0.030 ml, 0.426 mmol)處理，然後在 50℃下攪拌

69 小時。將反應物以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(2 mL)萃取並以 EtOAc (10 mL)稀釋。將有機層收集，以水( $2 \times 5$  mL)及鹽水( $2 \times 5$  mL)洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )且在真空中濃縮，以得到粗產物，將其藉由矽膠(乾式加載)層析法(4 g 筒, 50-100% EtOAc/異己烷)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(0.124 g, 75 %)。

【0739】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 4H), 6.84 - 6.80 (m, 4H), 6.44 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.95 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.99 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.62 (app. q,  $J = 5.3$  Hz, 2H)。

【0740】 LCMS:  $m/z$  459.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

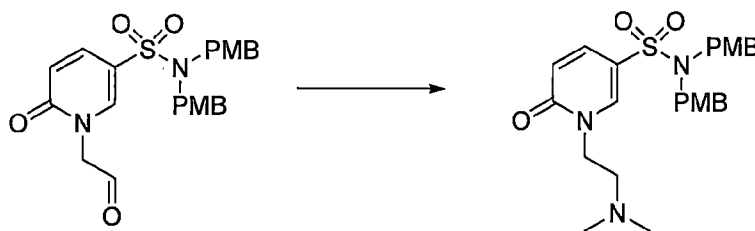
步驟 B：N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1-(2-側氧基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



【0741】 將 1-(2-羥基乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.177 g, 0.363 mmol)之 DCM (5 mL)溶液以戴斯-馬丁高碘烷(0.18 g, 0.424 mmol)處理且在室溫下攪拌 1 小時。添加另外的戴斯-馬丁高碘烷(0.09 g, 0.212 mmol)，且將反應混合物攪拌 0.5 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(5 mL)及 DCM (5 mL)，且將反應混合物劇烈攪拌 10 分鐘。收集有機層，且以 DCM (10 mL)萃取水層。將合併之有機萃取物以飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(183 mg, 94%)。

【0742】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.47 (dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 4H), 6.86 - 6.82 (m, 4H), 6.57 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.80 (s, 6H)。

步驟 C：1-(2-(二甲胺基)乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



【0743】 將 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1-(2-側氧基乙基)-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.183 g, 0.341 mmol)之 1,2-二氯乙烷(3 ml, 38.1 mmol)溶液以 2M 二甲胺(於 THF 中) (0.35 ml, 0.700 mmol)處理。將所得黃色/綠色溶液攪拌 30 分鐘，之後一次性添加三乙氧基硼氫化鈉(0.15 g, 0.708 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，然後添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(5 mL)，且收集有機層。以 DCM (2  $\times$  5 mL)萃取水層，且將合併之有機萃取物以水(5 mL)洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之粗產物(196 mg)。將粗產物加載至 SCX (1.8 g)於 MeOH 中之管柱上。將管柱以 MeOH 洗滌，然後將產物以 0.7 M 於 MeOH 中之氨溶離。將所得混合物在真空中濃縮以得到呈澄清黃色油狀物之標題化合物(0.162 g, 96%)。

【0744】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 4H), 6.85 - 6.79 (m, 4H), 6.43 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.03 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.15 (s, 6H)。在 2.51-2.45 之多重線被  $\text{DMSO}-d_6$  溶劑信號遮蔽。

步驟 D：1-(2-(二甲胺基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

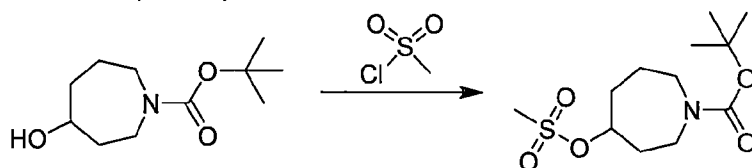


【0745】 在室溫下，將 1-(2-(二甲胺基)乙基)-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.159 g, 0.321 mmol)之 DCM (3 ml, 46.6 mmol)溶液以 TFA (0.25 ml, 3.24 mmol)逐滴處理，且將反應混合物攪拌 16 小時。添加另外的 TFA (0.25 ml, 3.24 mmol)。將反應混合物攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (0.5 mL)及 TFA (0.5 mL)中。將反應混合物攪拌 4 小時，然後在真空中濃縮。將殘餘物以 TFA (2 mL)及水(0.2 mL)處理。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時，然後加熱至 40°C 達 18 小時。將反應混合物在真空中濃縮，且將粗產物加載至 SCX (1.9 g)於 DCM 中之管柱上。將管柱以 DCM 洗滌，然後將產物以 0.7 M 於 MeOH/DCM (1:1)中之氨溶離。將所得混合物在真空中濃縮以得到呈淡棕色固體之標題化合物(0.038 g, 35 %)。

【0746】 LCMS:  $m/z$  246.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 244.0 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

中間物 P144：1-乙基吡環庚烷-4-磺醯胺

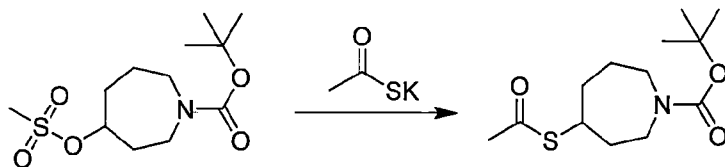
步驟 A：4-((甲基磺醯基)氧基)吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯



【0747】 向 4-羥基吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯(3.0 g, 14.0 mmol, 1.0 當量)及 N,N-二異丙基乙胺(3.2 mL, 18.0 mmol, 1.3 當量)之二氯甲烷(70 mL)溶液中添加甲烷磺醯氯(1.2 mL, 15.0 mmol, 1.1 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後添加水。將有機層分離，然後以水洗滌兩次，以鹽水洗滌一次，經由硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物(3.87 g, 95%)。

【0748】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.97 - 4.76 (m, 1 H), 3.62 - 3.24 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H), 2.14 - 1.83 (m, 4 H), 1.68 (q, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

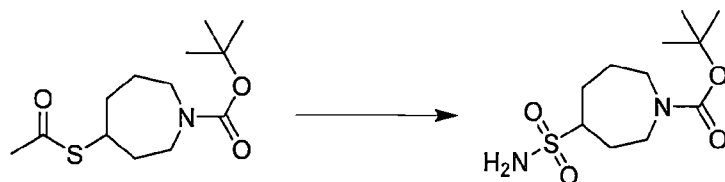
步驟 B：4-(乙醯基硫基)吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯



【0749】 向 4-((甲基磺醯基)氧基)吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯(3.87 g, 13.2 mmol, 1.0 當量)之二甲基甲醯胺(50 mL)及乙腈(13 mL)溶液中添加硫代乙酸鉀(4.52 g, 39.6 mmol, 3.0 當量)。將反應混合物加熱至  $90^\circ\text{C}$  達 50 分鐘，然後冷卻至室溫。向懸浮液中添加鹽水及乙酸乙酯。將有機層分離，然後以鹽水洗滌三次，經由硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物進行使用庚烷及乙酸乙酯作為溶離劑之急驟管柱層析法，以得到標題化合物(2.3 g, 64%)。

【0750】 LC-MS:  $m/z$  174.4 ( $\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

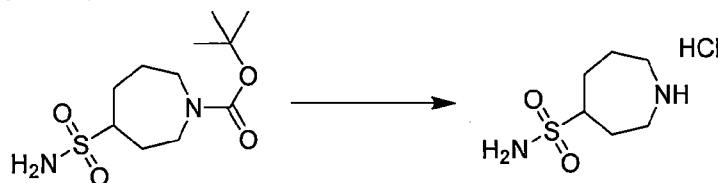
步驟 C：4-胺磺醯基吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯



【0751】 向 4-(乙醯基硫基)吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯(2.2 g, 8.0 mmol, 1.0 當量)之水(8.0 mL)及乙酸(80 mL)溶液中添加 N-氯琥珀醯亞胺(3.2 g, 24.1 mmol, 3.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌一小時，然後逐滴添加至於冰浴中冷卻之氨之水溶液(25 wt%, 500 mL)中。藉由添加濃鹽酸，將混合物調整至 pH 9，然後以乙酸乙酯萃取兩次。將有機層合併，經由硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮。將粗產物進行施用二氯甲烷及甲醇作為溶離劑之正相急驟管柱層析法，以得到標題化合物(250 mg, 11%)。

【0752】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47 (s, 2 H), 3.71 - 3.46 (m, 2 H), 3.48 - 3.35 (m, 1 H), 3.36 - 3.16 (m, 1 H), 2.97 (dt, 1 H), 2.55 - 2.36 (m, 2 H), 2.07 - 1.96 (m, 1 H), 1.94 - 1.80 (m, 1 H), 1.70 - 1.60 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

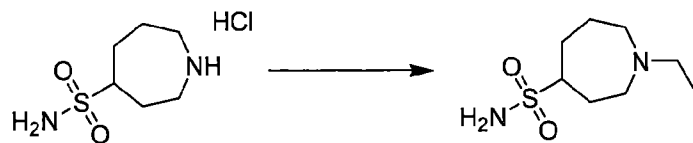
步驟 D：吡環庚烷-4-磺醯胺鹽酸鹽



【0753】 向 4-胺磺醯基吡環庚烷-1-羧酸第三丁酯(252 mg, 0.9 mmol, 1.0 當量)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加 4M 於二噁烷中之鹽酸(5.0 mL, 18.1 mmol, 20.0 當量)。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜，然後在真空中濃縮，以得到標題化合物(194 mg, 定量產率)。

【0754】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.47 (ddd, 1 H), 3.29 - 3.16 (m, 4 H), 2.57 - 2.34 (m, 2 H), 2.31 - 2.08 (m, 2 H), 2.06 - 1.80 (m, 2 H)。

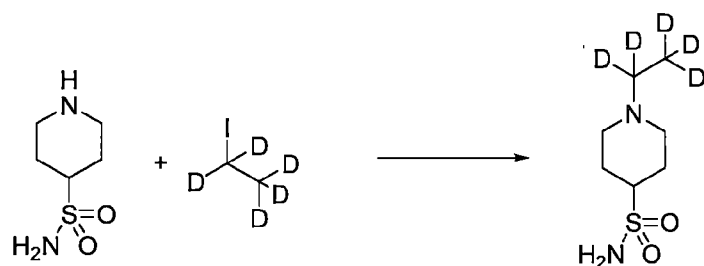
步驟 E：1-乙基吡環庚烷-4-磺醯胺



【0755】 向吡環庚烷-4-磺醯胺鹽酸鹽(97 mg, 0.45 mmol, 1.0 當量)於乙腈(10 mL)中之混懸液中添加乙醛(28  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol, 1.1 當量)、三乙胺(69  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol, 1.1 當量)，然後添加三乙氧基硼氫化鈉(120 mg, 0.56 mmol, 1.25 當量)。在室溫下，將懸浮液攪拌隔夜，然後在真空中濃縮。將粗產物溶解於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後進行正相急驟管柱層析法，以得到標題化合物(29 mg, 31%)。

【0756】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.69 (s, 2 H), 3.07 - 2.93 (m, 1 H), 2.81 - 2.51 (m, 4 H), 2.22 - 2.00 (m, 2 H), 1.91 - 1.42 (m, 6 H), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)。

中間物 P145：1-(乙基- $d_5$ )哌啶-4-磺醯胺

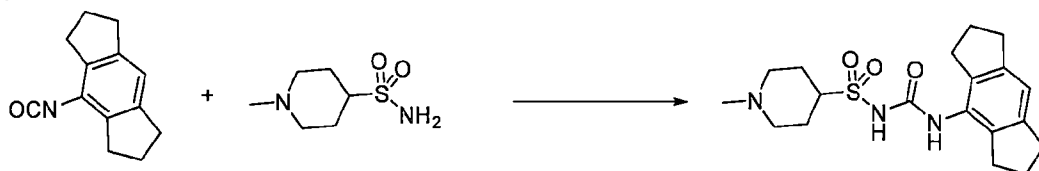


【0757】 向哌啶-4-磺醯胺鹽酸鹽(733 mg, 3.65 mmol, 1 當量)及  $K_2CO_3$  (2.02 g, 14.6 mmol, 4 當量)之乙腈(30 mL)溶液中添加 1-碘乙烷-1,1,2,2,2-d<sub>5</sub> (588 mg, 3.65 mmol, 1 當量)，然後在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。將混合物在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於甲醇中，塗佈於 Agilent hydromatrix (高純度、惰性矽藻土吸著劑)上，然後使用二氯甲烷及氨(3.5 M)於甲醇中之混合物進行正相急驟層析法，以得到呈灰白色固體之標題化合物(63 mg, 9%)。

【0758】 LCMS:  $m/z$  198 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

#### 實例之製備

實例 1：N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。

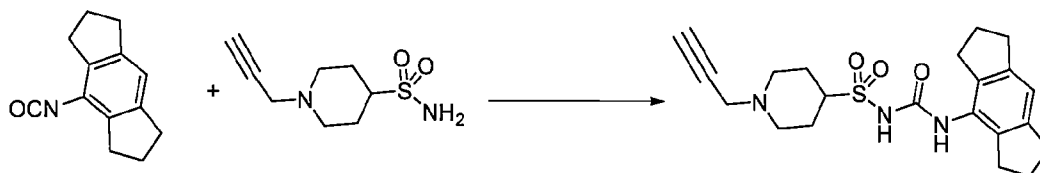


【0759】 向冷卻之(0°C) 1-甲基哌啶-4-磺醯胺(55 mg, 0.31 mmol)之 THF (2 mL) 溶液中添加第三丁醇鉀(38 mg, 0.34 mmol)中。攪拌反應混合物，並使其歷經 40 分鐘升溫至室溫，然後添加 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1；68 mg, 0.34 mmol)之 THF (1 mL)溶液。在室溫下，將混合物攪拌隔夜，且將所得沉澱物藉由過濾進行分離並以 THF (1 mL)洗滌。將固體以 EtOAc (2 mL) 濕磨 1 小時，過濾且在真空中乾燥，以得到呈白色固體之標題化合物(17 mg; 13%)。

【0760】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 4.58 (br s, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.02 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.3 (s, 3 H) and 1.82-2.1 (m, 10 H)。

【0761】 LCMS:  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 376 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 2：N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。

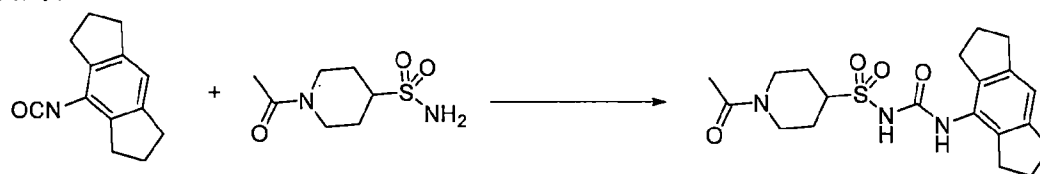


【0762】 向冷卻之( $0^\circ\text{C}$ ) 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P3**; 64 mg, 0.31 mmol)之 THF (3 mL)溶液中添加第三丁醇鉀(39 mg, 0.35 mmol)中。將冰浴移除並攪拌反應混合物同時使其歷經 40 分鐘升溫至室溫。添加 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**; 69 mg, 0.35 mmol)之 THF (1 mL)溶液，並在室溫下，將混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮且添加水(2 mL)。將懸浮液經由棉絨過濾，且隨後藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)進行純化，以得到呈白色固體之標題化合物(95 mg; 75%)。

【0763】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.02 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.63 (s, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) and 1.88 (m, 2 H)。

【0764】 LCMS:  $m/z$  402 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 400 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 3：1-乙醯基-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。



【0765】 如針對 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二

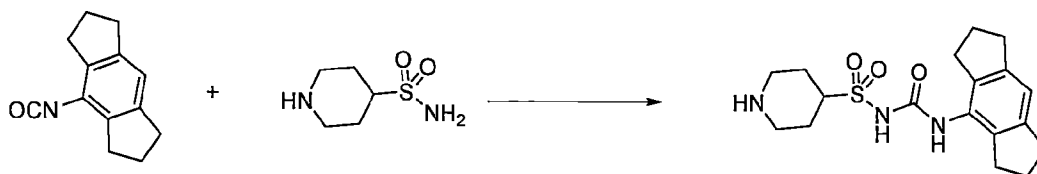


環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-乙醯基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P7**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(73%)。

【0766】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.84 (s, 1 H), 4.6 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.64 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.02 (m, 4 H) and 1.6-1.85 (m, 2 H)。

【0767】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 4：N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。

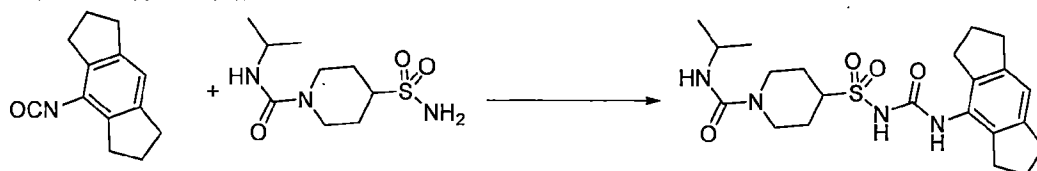


【0768】 如針對 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)進行製備，以得到呈白色固體之去保護標題化合物(11%)。

【0769】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 4.6 (br s, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.21 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) and 1.86 (m, 4 H)。

【0770】 LCMS:  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 362 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 5：4-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-N-異丙基哌啶-1-羧醯胺鉀鹽。



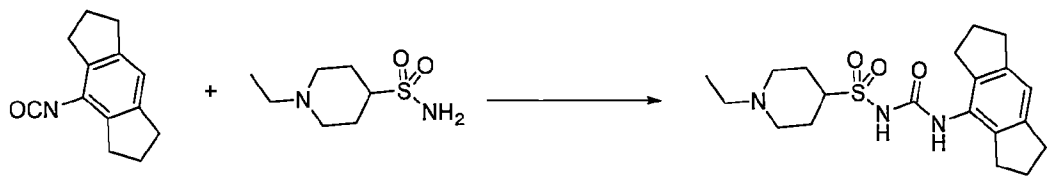
【0771】 如針對 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二

環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 *N*-異丙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 **P5**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(39%)。

【0772】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.84 (s, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.05 (m, 6 H), 1.7 (m, 2 H) and 1.12 (d, 6 H)。

【0773】 LCMS:  $m/z$  449 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 447 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 6：1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。

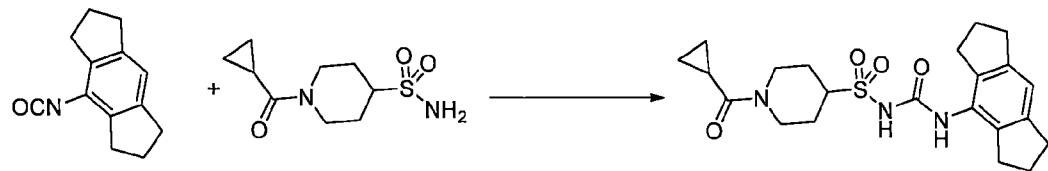


【0774】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P6**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14 %)。

【0775】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 4.6 (*br s*, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.55 (q, 2 H), 2.17 (m, 4 H), 1.85-2.08 (m, 6 H) and 1.16 (t, 3 H)。

【0776】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 7：1-(環丙烷羰基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。



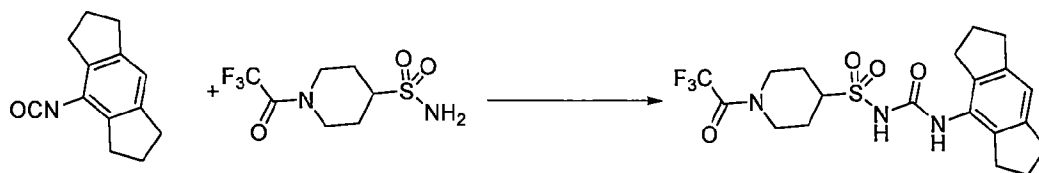
【0777】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(環丙烷羰基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P7**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14 %)。

環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(環丙烷羰基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P8**)進行製備, 以得到呈白色固體之標題化合物(72%)。

【0778】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.84 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.64 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.02 (m, 6 H), 1.8-1.94 (m, 2 H) and 0.92 (m, 4 H)。

【0779】 LCMS:  $m/z$  432 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 430 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 8: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽。

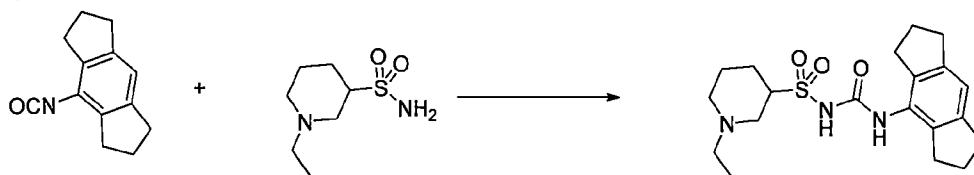


【0780】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述, 自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P4**)進行製備, 以得到呈白色固體之標題化合物(19%)。

【0781】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.84 (s, 1 H), 4.51 (m, 2 H), 4.09 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.12 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) and 1.8 (m, 2 H)。

【0782】 LCMS:  $m/z$  460 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 458 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 9: 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽



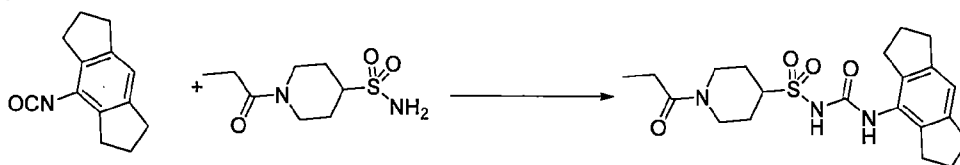
【0783】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述, 自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二

環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-乙基哌啶-3-磺醯胺(中間物 **P15**)進行製備,以得到呈白色固體之標題化合物(23%)。

【0784】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.55 (q, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 2.03 (m, 6 H), 1.83 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H) and 1.16 (t, 3 H)。

【0785】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 10: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-丙醯基哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

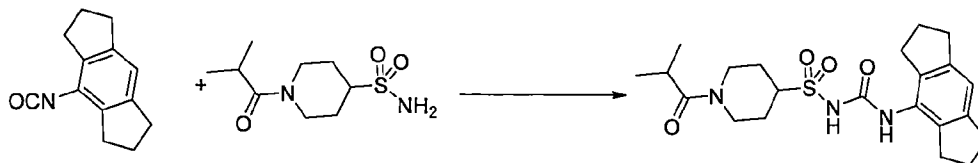


【0786】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述,自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-丙醯基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P10**)以得到呈白色固體之標題化合物(32%)。

【0787】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 2.42 (q, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H) and 1.12 (t, 3 H)。

【0788】 LCMS:  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 418 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 11: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丁醯基哌啶-4-磺醯胺鉀鹽



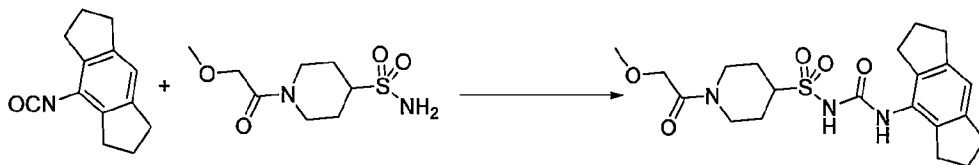
【0789】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述,自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二

烯并苯(中間物 A1)及 1-異丁醯基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P11)以得到呈白色固體之標題化合物(9%)。

【0790】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.83 (s, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H) 及 1.09 (t, 6 H)。

【0791】 LCMS:  $m/z$  434 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 12: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

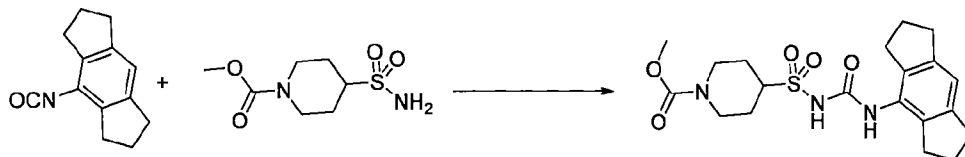


【0792】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-甲氧基乙醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P12)以得到呈白色固體之標題化合物(5%)。

【0793】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.91 (s, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 4.0 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.23-3.03 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.7 (m, 1 H), 2.19 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.77 (m, 2 H)。

【0794】 LCMS:  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 13: 4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧酸甲酯鉀鹽



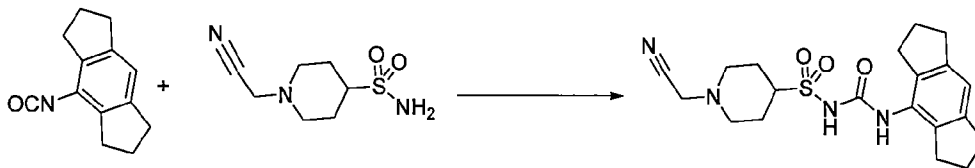
【0795】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二

烯并苯(中間物 **A1**)及 4-胺磺醯基哌啶-1-羧酸甲酯(中間物 **P13**)以得到呈白色固體之標題化合物(32%)。

【0796】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.85 (s, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.55 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.03 (m, 6 H)及 1.7 (m, 2 H)。

【0797】 LCMS:  $m/z$  422 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 420 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 14：1-(氰基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

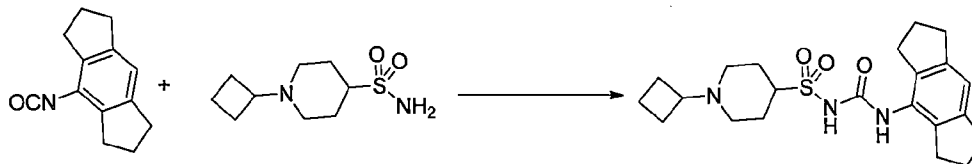


【0798】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(氰基甲基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P9**)以得到呈白色固體之標題化合物(51%)。

【0799】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.87 (s, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.38 (m, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.3 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.02 (m, 5 H)及 1.88 (m, 2 H)。

【0800】 LCMS:  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 401 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 15：1-環丁基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽



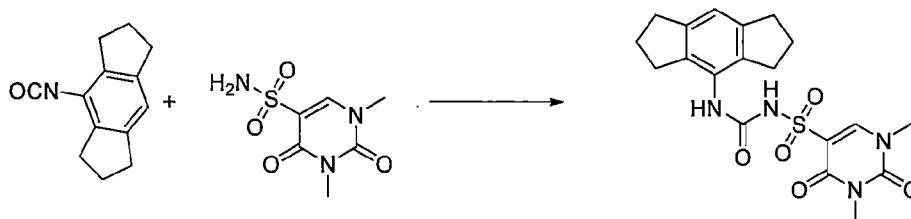
【0801】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二

烯并苯(中間物 A1)及 1-環丁基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P14)以得到呈白色固體之標題化合物(20 %)。

【0802】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.87 (s, 1 H), 5.2 (s, 1 H), 3.47 (q, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.18-1.97 (m, 6 H), 1.97-1.82 (m, 4 H), 1.72 (m, 2 H) 及 1.35 (m, 4 H)。

【0803】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 16: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-磺醯胺鉀鹽

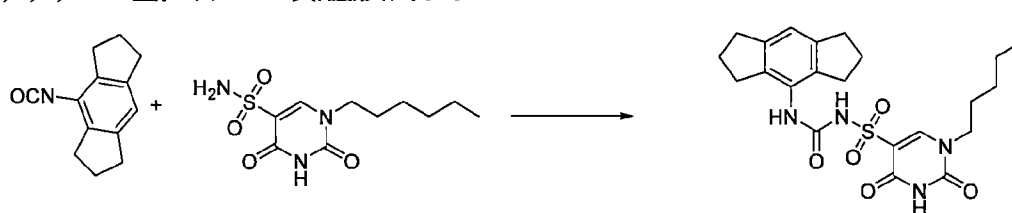


【0804】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1,2,3,4-四氫-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-嘧啶-5-磺酸酯以得到呈白色固體之標題化合物(50%)。

【0805】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.8 (t, 4 H), 2.75 (t, 4 H) 及 2.0 (m, 4 H)。

【0806】 LCMS:  $m/z$  419 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 417 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 17: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-己基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-磺醯胺鉀鹽

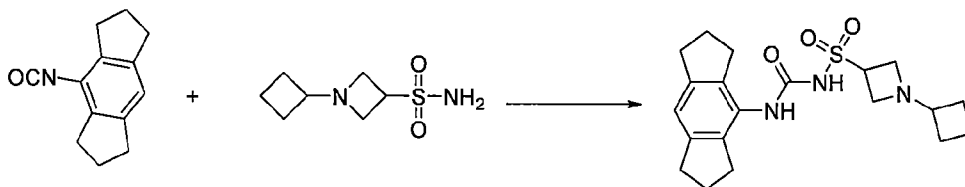


【0807】 如針對 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 9)所述，自 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-己基-1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-嘓啶-5-磺醯胺以得到呈白色固體之標題化合物(30%)。

【0808】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.19 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.78 (t, 2 H), 2.8 (t, 4 H), 2.7 (t, 4 H), 1.98 (m, 4 H), 1.67 (m, 2 H), 1.29 (m, 6 H) 及 0.88 (t, 3 H)

【0809】 LCMS:  $m/z$  475 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 473 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 18: 1-環丁基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

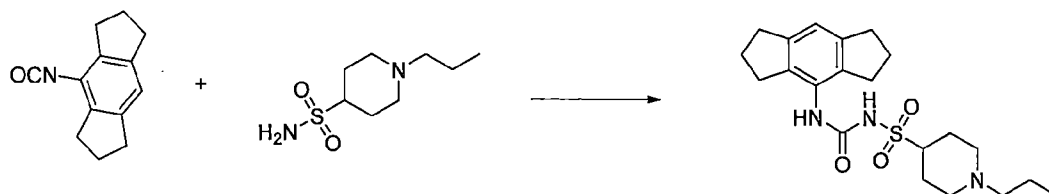


【0810】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環丁基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P79)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(25%)。

【0811】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 3.63 (dd, 4H), 2.81 (m, 11H), 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H)。

【0812】 LCMS:  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 388 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 19: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-丙基吡啶-4-磺醯胺鉀鹽

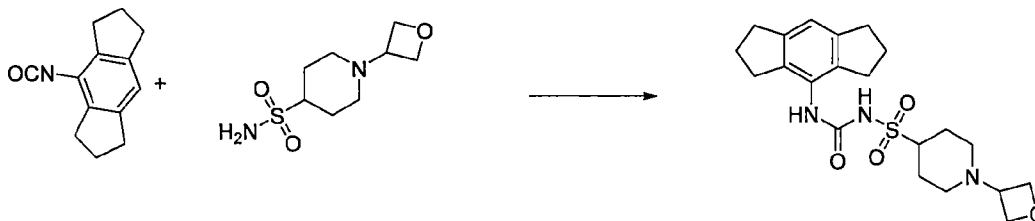




【0813】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-丙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P16)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(2%)。

【0814】 LCMS:  $m/z$  406 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); 404 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

實例 20：*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(氧坦-3-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

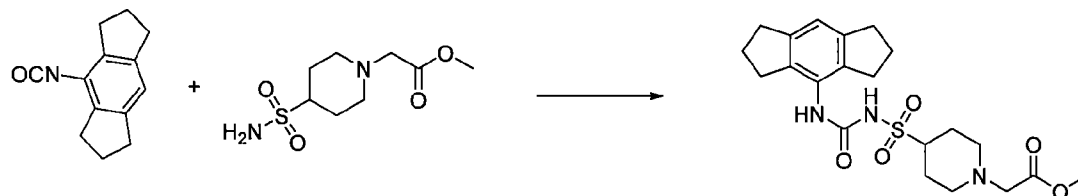


【0815】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(氧坦-3-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P17)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(12%)。

【0816】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.62 (m, 4 H), 3.47 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.18 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.87 (m, 4 H)。

【0817】 LCMS:  $m/z$  420 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); 418 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

實例 21：2-(4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)哌啶-1-基)乙酸甲酯鉀鹽



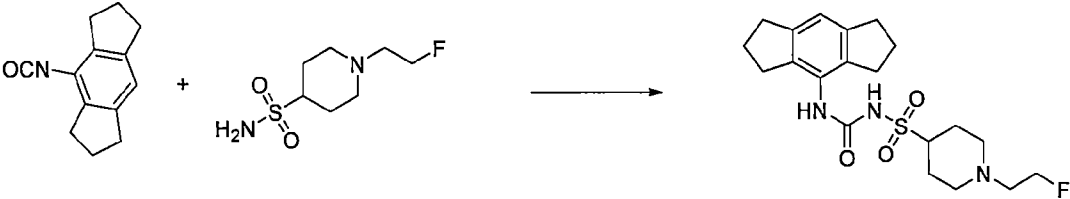
【0818】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-

二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 2-(4-胺磺醯基哌啶-1-基)乙酸甲酯(中間物 **P18**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(46%)。

【0819】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.3 (m, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.22 (m, 2 H)及 2.03 (m, 8 H)。

【0820】 LCMS:  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 434 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 22：1-(2-氟乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

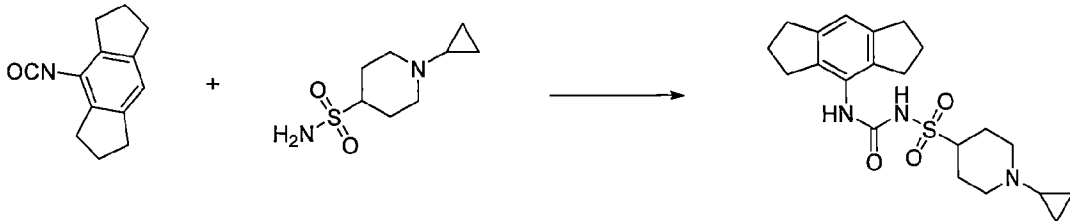


【0821】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(2-氟乙基)哌啶-4-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14%)。

【0822】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.08 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.74 (m, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.13 (m, 4 H), 2.02 (m, 4 H)及 1.9 (m, 2 H)。

【0823】 LCMS:  $m/z$  410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 23：1-環丙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

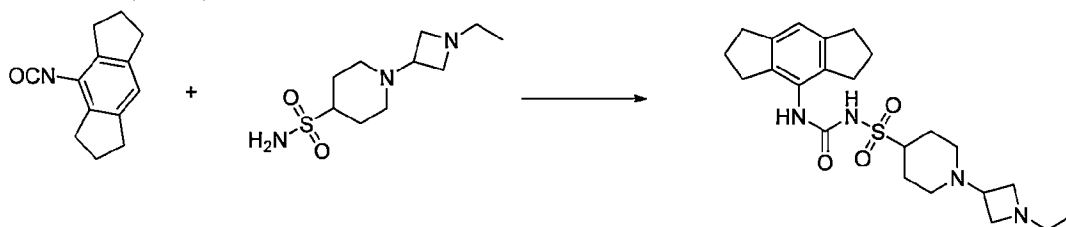


【0824】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環丙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P19)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(17%)。

【0825】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.25 (m, 2 H), 2.04 (m, 6 H), 1.82 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H) 及 0.44 (m, 4 H)。

【0826】 LCMS:  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 402 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 24：1-(1-乙基吡咁-3-基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

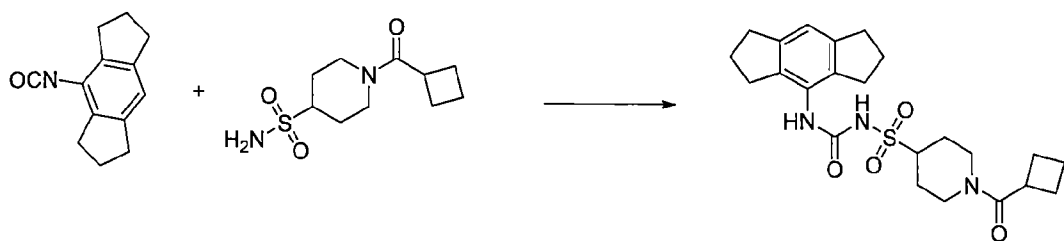


【0827】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-乙基吡咁-3-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P20)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(34%)。

【0828】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.33 (m, 1 H), 3.05 (m, 3), 2.82 (m, 10 H), 2.63 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.83 (m, 4 H) 及 1.01 (t, 3 H)。

【0829】 LCMS:  $m/z$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 445 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 25：1-(環丁烷羰基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

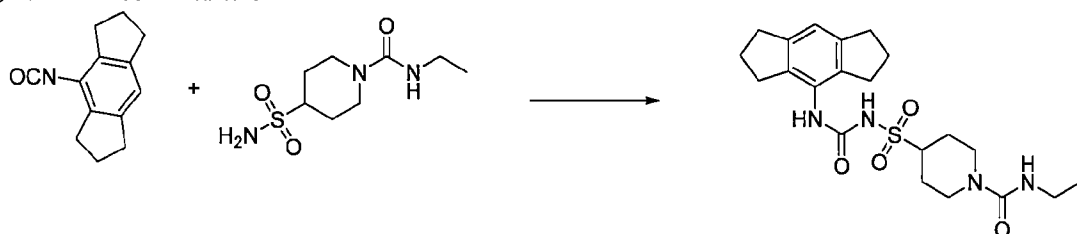


【0830】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(環丁烷羰基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P21)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(29%)。

【0831】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.63 (m, 1 H), 2.2 (m, 6 H), 2.02 (m, 6 H), 1.83 (m, 1 H)及 1.67 (m, 2 H)。

【0832】 LCMS:  $m/z$  446 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 444 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 26：*N*-乙基-4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧醯胺鉀鹽

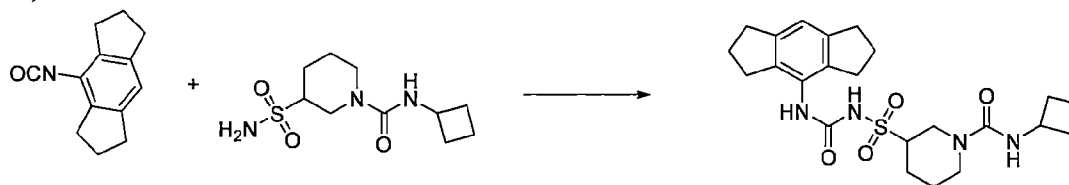


【0833】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N*-乙基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 P22)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(5%)。

【0834】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.02 (m, 6 H), 1.7 (m, 2 H)及 1.1 (t, 3 H)。

【0835】 LCMS:  $m/z$  435 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 27：***N*-環丁基-3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)哌啶-1-羧醯胺鉀鹽

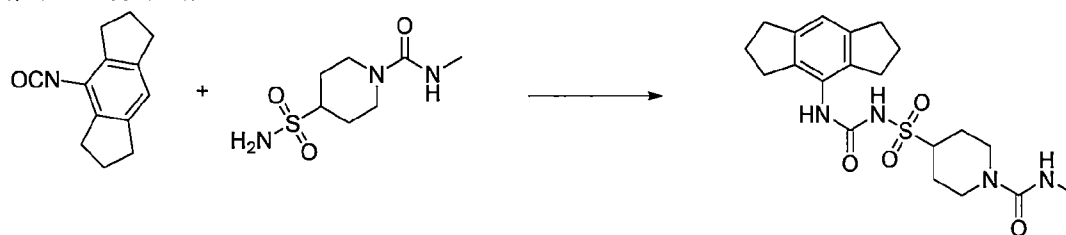


**【0836】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N*-環丁基-3-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(11%)。

**【0837】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.8 (m, 4 H), 1.6 (m, 2 H), 1.44 (m, 1 H)。

**【0838】** LCMS:  $m/z$  461 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 28：**4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-*N*-甲基哌啶-1-羧醯胺鉀鹽

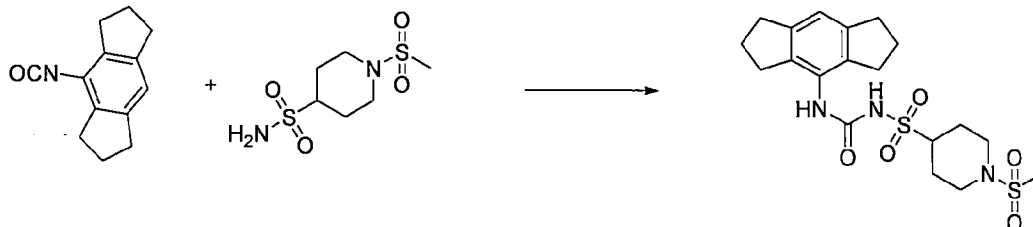


**【0839】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N*-甲基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 P23)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(9%)。

**【0840】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.73 (m, 1 H), 2.7 (s, 3 H), 2.02 (m, 6 H)及 1.7 (m, 2 H)。

【0841】 LCMS:  $m/z$  421 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES$ )<sup>+</sup>。

實例 29：N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

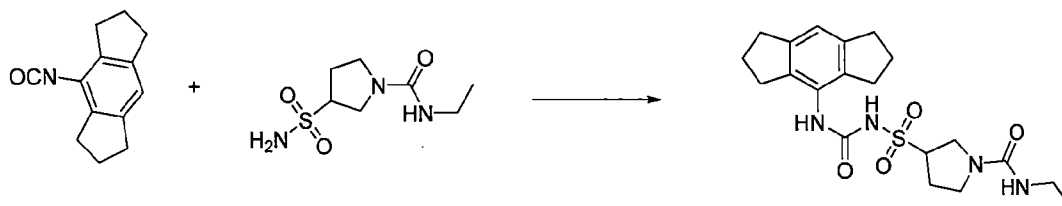


【0842】 如針對 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(甲基磺醯基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P24)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(33 %)。

【0843】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ) 旋轉異構體混合物  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H, 旋轉異構體 a), 3.82 (m, 2 H, 旋轉異構體 b), 3.55 (m, 1 H), 3.0 (m, 1 H) 2.82 (m, 12 H), 2.22 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.87 (m, 2 H)。

【0844】 LCMS:  $m/z$  442 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES$ )<sup>+</sup>。

實例 30：N-乙基-3-(N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)吡咯啶-1-羧醯胺鉀鹽

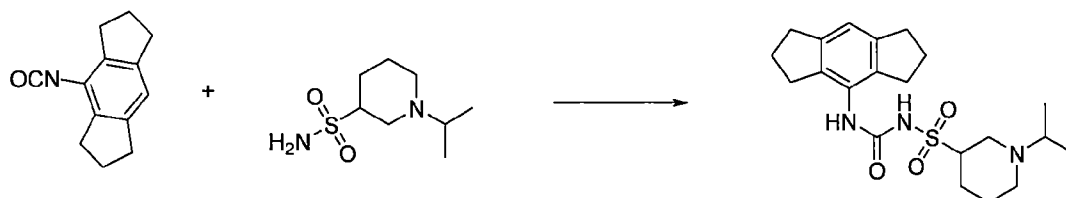


【0845】 如針對 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 N-乙基-3-胺磺醯基吡咯啶-1-羧醯胺(中間物 P25)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(48%)。

【0846】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.63 (m, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.39 (m, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.08 (t, 3 H)。

【0847】 LCMS:  $m/z$  421 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 419 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 31: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

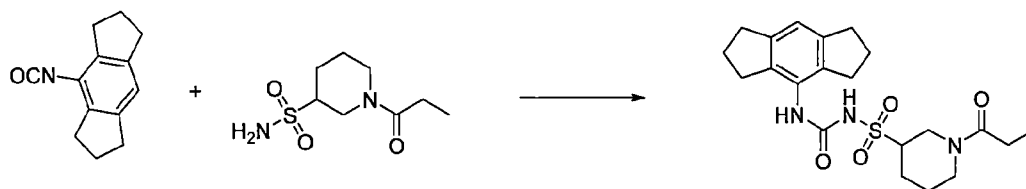


【0848】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丙基哌啶-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(18%)。

【0849】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.89 (s, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H), 2.7 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H) 及 1.17 (d, 6 H)。

【0850】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 32: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-丙醯基哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

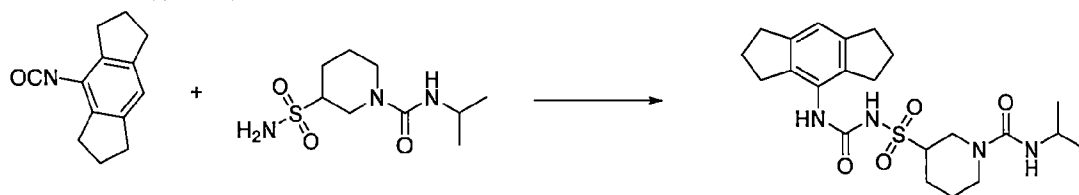


【0851】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-丙醯基哌啶-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(27%)。

【0852】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 旋轉異構體混合物  $\delta$  6.87 (s, 1 H), 4.96 (m, 1 H, 旋轉異構體 a), 4.4 (m, 1 H, 旋轉異構體 b), 4.28 (m, 1 H, 旋轉異構體 a), 3.87 (m, 1 H, 旋轉異構體 b), 3.52 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.64 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H) 及 1.1 (t, 3 H)。

【0853】 LCMS:  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 418 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 33：3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-*N*-異丙基哌啶-1-羧醯胺鉀鹽

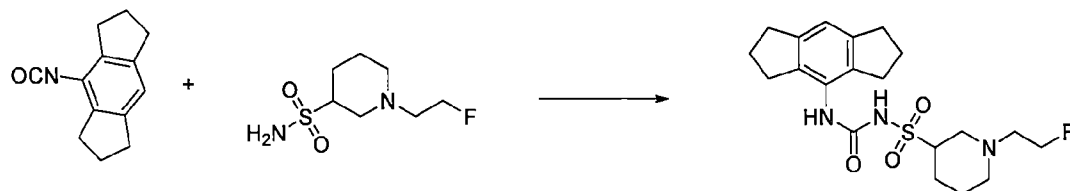


【0854】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N*-異丙基-3-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 P26)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(55%)。

【0855】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.0 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.68 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.79 (m, 2 H), 1.45 (m, 1 H) 及 1.1 (d, 6 H)。

【0856】 LCMS:  $m/z$  449 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 447 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 34：1-(2-氟乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-3-磺醯胺鉀鹽



【0857】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-

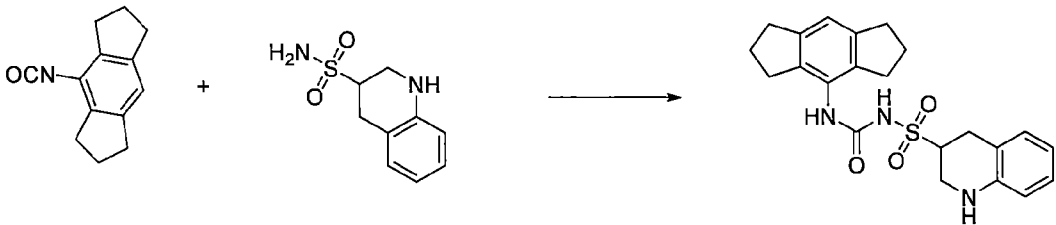


二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-氟乙基)哌啶-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(2%)。

【0858】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.69 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.02 (m, 5 H), 1.79 (m, 1 H)及 1.61 (m, 2 H)。

【0859】 LCMS:  $m/z$  410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 408 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 35: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-磺醯胺鉀鹽

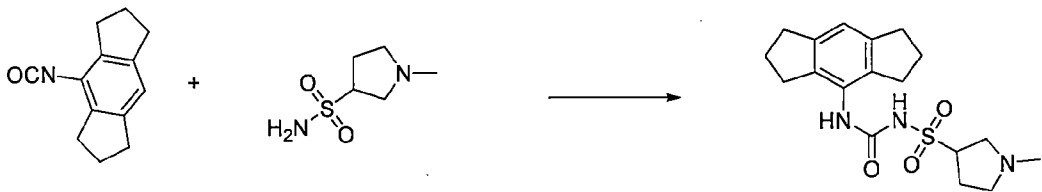


【0860】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1,2,3,4-四氫喹啉-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(13%)。

【0861】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.92 (m, 3 H), 6.58 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H)及 2.02 (m, 4 H)。

【0862】 LCMS:  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 36: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基吡咯啶-3-磺醯胺鉀鹽

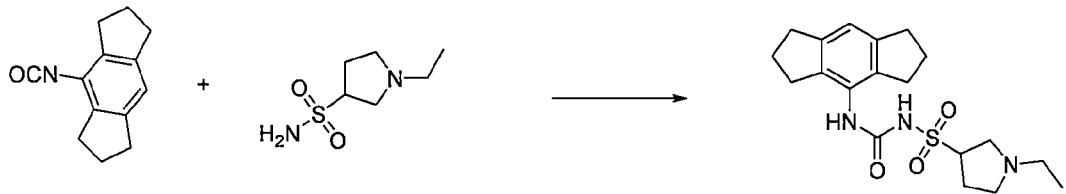


【0863】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-甲基-吡咯啶-3-磺醯胺(中間物 P27)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(19%)。

【0864】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.62 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H) 及 2.02 (m, 4 H)。

【0865】 LCMS:  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 362 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 37: 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咯啶-3-磺醯胺鉀鹽

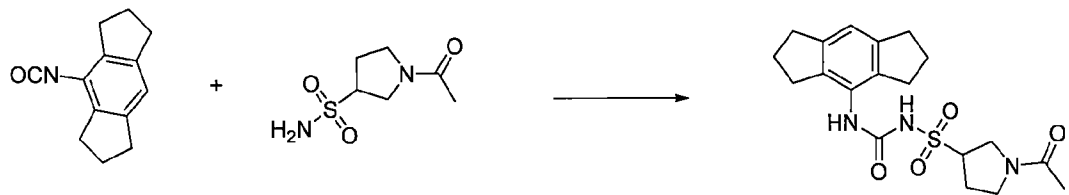


【0866】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙基-吡咯啶-3-磺醯胺(中間物 P28)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(30%)。

【0867】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.0 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.7 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.18 (t, 3 H)。

【0868】 LCMS:  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 376 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 38: 1-乙醯基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咯啶-3-磺醯胺鉀鹽

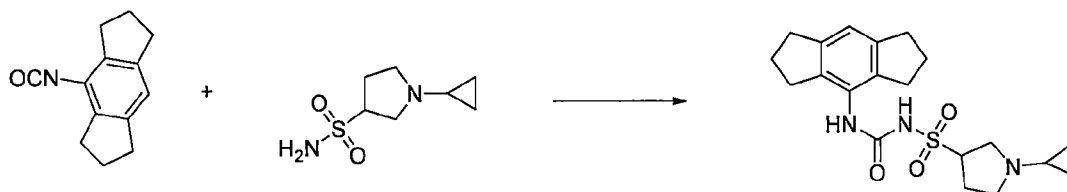


【0869】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙醯基-吡咯啶-3-磺醯胺(中間物 P29)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(21%)。

【0870】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 3.9 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.38 (m, 2 H) 及 2.02 (m, 7 H)。

【0871】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 39：1-環丙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咯啶-3-磺醯胺鉀鹽

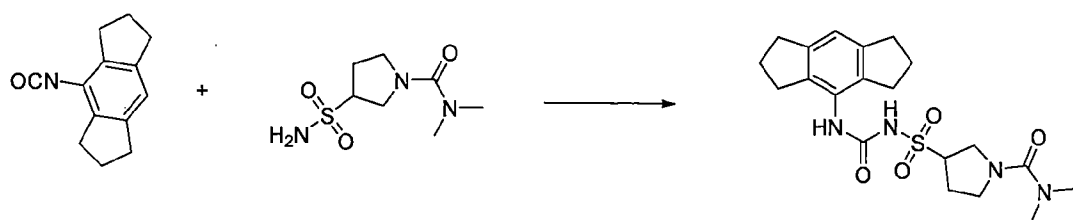


【0872】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環丙基-吡咯啶-3-磺醯胺(中間物 P30)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(30%)。

【0873】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.29 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H) 及 1.45 (m, 4 H)。

【0874】 LCMS:  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 388 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 40：3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-*N,N*-二甲基吡咯啶-1-羧醯胺

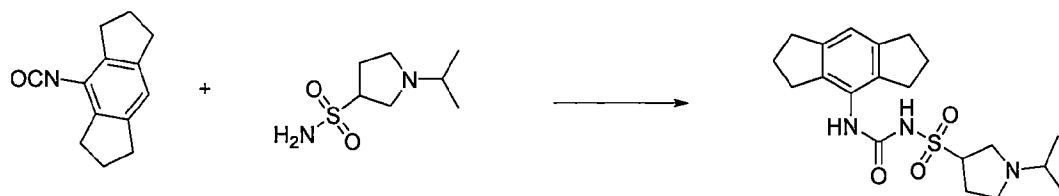


【0875】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N,N*-二甲基-3-胺磺醯基吡咯啉-1-羧醯胺(中間物 P31)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物。

【0876】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (s, 6 H), 2.82 (m, 8 H), 2.34 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H) 及 2.02 (m, 4 H)。

【0877】 LCMS:  $m/z$  421 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 419 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 41 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

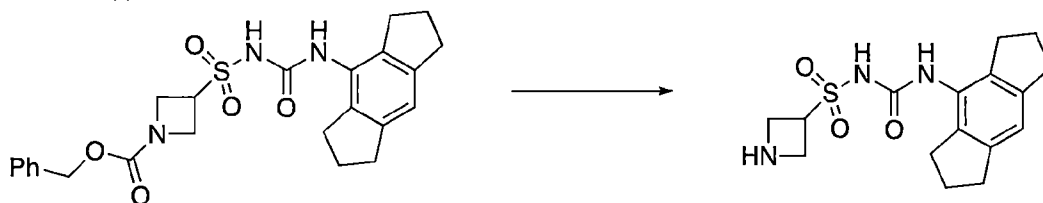


【0878】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丙基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P32)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(36%)。

【0879】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.72 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.19 (d, 6 H)。

【0880】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 42：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺。

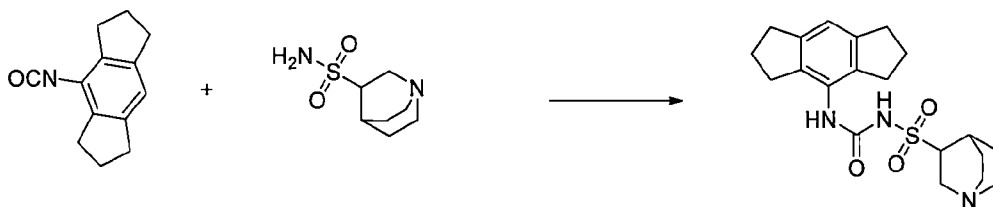


【0881】 向 3-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺醯基)吡啶-1-羧酸苄酯鉀鹽(實例 71)之甲醇溶液中添加 Pd/C，且在氫氣氣氛下，將反應物加熱至 65°C。冷卻之後，將混合物過濾並藉由逆相層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(28%)。

【0882】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.84 (s, 1 H), 4.8 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H)及 2.02 (m, 4 H)。

【0883】 LCMS:  $m/z$  337 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 43：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

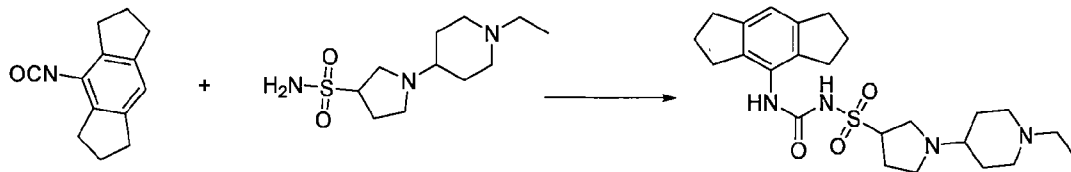


【0884】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及吡啶-3-磺醯胺(中間物 P34)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(7%)。

【0885】  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.41 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.77 (m, 2 H)及 1.48 (m, 1 H)。

【0886】 LCMS:  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 388 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 44：**1-(1-乙基哌啶-4-基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

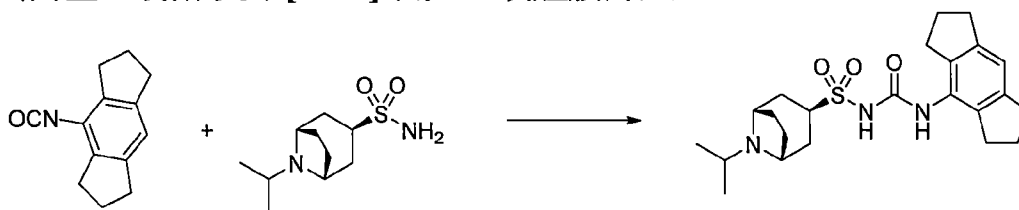


**【0887】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-乙基哌啶-4-基)吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P35)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(29%)。

**【0888】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.93 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.71 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.23 (m, 4 H), 2.02 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H) 及 1.18 (t, 3 H)。

**【0889】** LCMS:  $m/z$  461 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 459 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 45：**(1*R*\*,3*R*\*,5*S*\*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鉀鹽

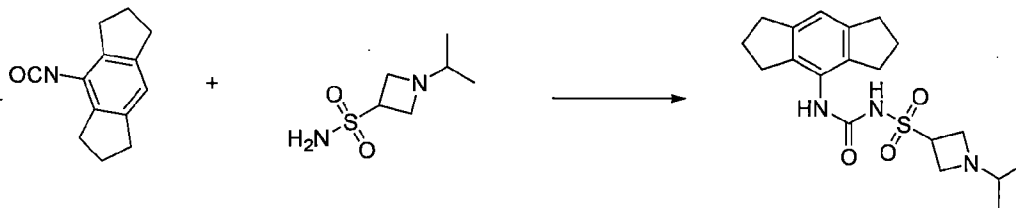


**【0890】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及(1*R*\*,3*R*\*,5*S*\*)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺(中間物 P36)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(12%)。

**【0891】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.68 (m, 1 H), 2.22 (m, 10 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.38 (d, 6 H)。

**【0892】** LCMS:  $m/z$  432 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 430 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 46：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

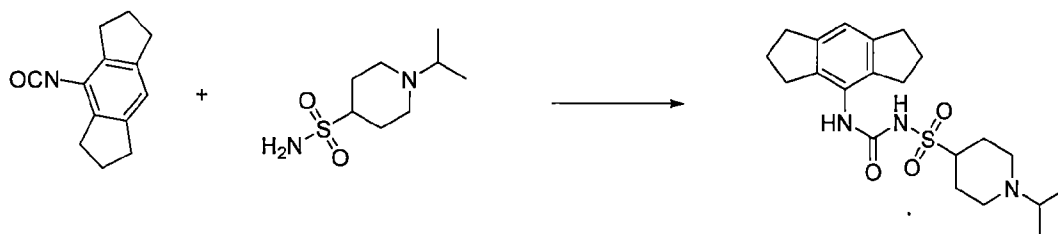


【0893】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P37)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(57%)。

【0894】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 3.88 (m, 4 H), 2.82 (m, 9 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.03 (d, 6 H)。

【0895】 LCMS:  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 376 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 47：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基吡啶-4-磺醯胺鉀鹽

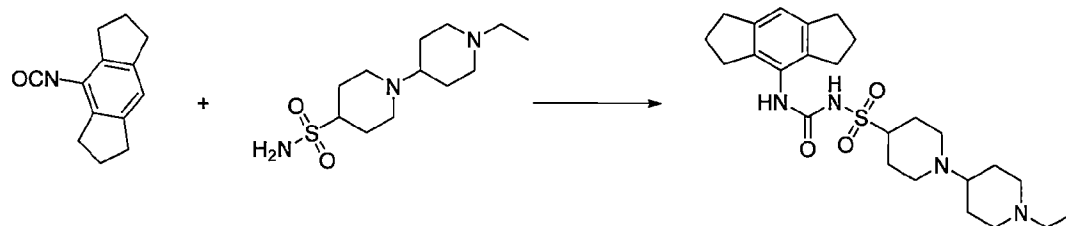


【0896】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丙基吡啶-4-磺醯胺(中間物 P138)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(59%)。

【0897】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.72 (m, 1 H), 2.18 (m, 5 H), 2.02 (m, 4 H), 1.88 (m, 2 H) 及 1.07 (d, 6 H)。

【0898】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 48：**1'-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-[1,4'-聯哌啶]-4-磺醯胺鉀鹽

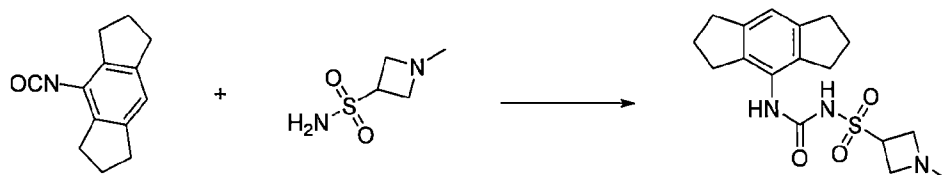


**【0899】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1'-乙基-[1,4'-聯哌啶]-4-磺醯胺(中間物 P38)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(22%)。

**【0900】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.19 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.7 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 2.38 (m, 4 H), 2.18 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.93 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H)及 1.18 (t, 3 H)。

**【0901】** LCMS:  $m/z$  475 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 473 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 49：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基吡啶-3-磺醯胺鉀鹽



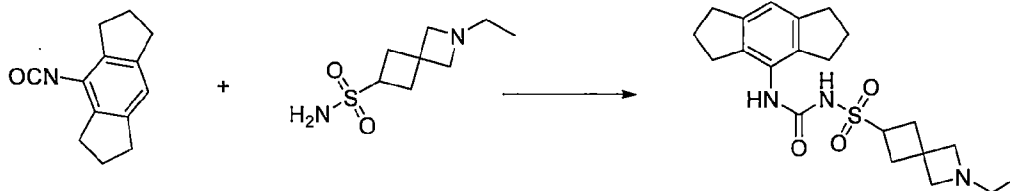
**【0902】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-甲基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P39)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(13%)。

**【0903】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.18 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.77 (s, 3 H)及 2.02 (m, 4 H)。



【0904】 LCMS:  $m/z$  350 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 348 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 50: 2-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺鉀鹽

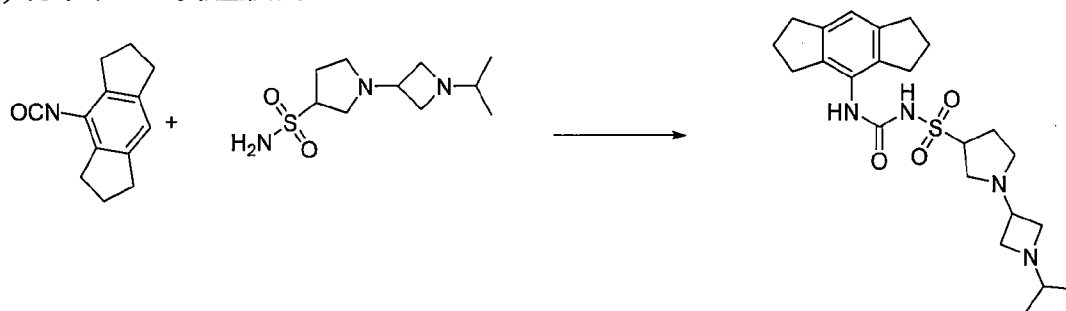


【0905】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 2-乙基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺(中間物 P40)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(35%)。

【0906】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.61 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.73 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.03 (t, 3 H) 。

【0907】 LCMS:  $m/z$  404 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 402 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 51: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(1-異丙基吡啶-3-基)吡咯啶-3-磺醯胺鉀鹽

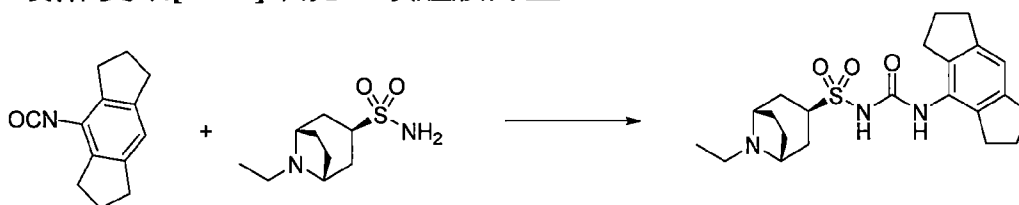


【0908】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-異丙基吡啶-3-基)吡咯啶-3-磺醯胺(中間物 P41)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(21%)。

【0909】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.8 (m, 1 H), 2.63 (m, 2 H), 2.33 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.03 (d, 6 H)。

【0910】 LCMS:  $m/z$  447 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 52: (1R\*,3R\*,5S\*)-8-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鉀鹽

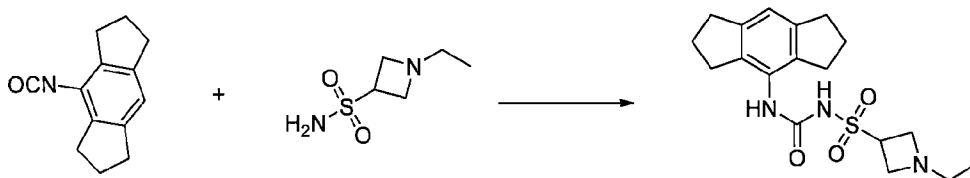


【0911】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及(1R\*,3R\*,5S\*)-8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺(中間物 P42)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(12%)。

【0912】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.5 (m, 3 H), 2.29 (m, 3 H), 2.02 (m, 6 H) 及 1.12 (t, 3 H)。

【0913】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 53: 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

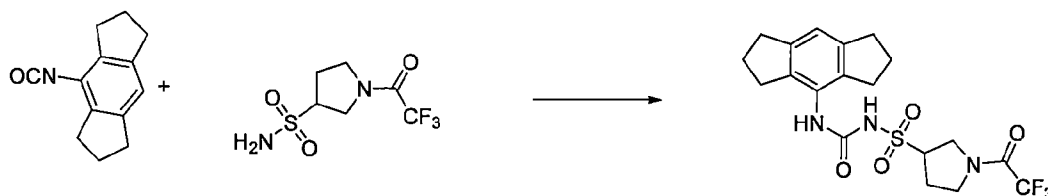


【0914】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P43)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(18%)。

【0915】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.68 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) 及 1.01 (t, 3 H)。

【0916】 LCMS:  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 362 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 54 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

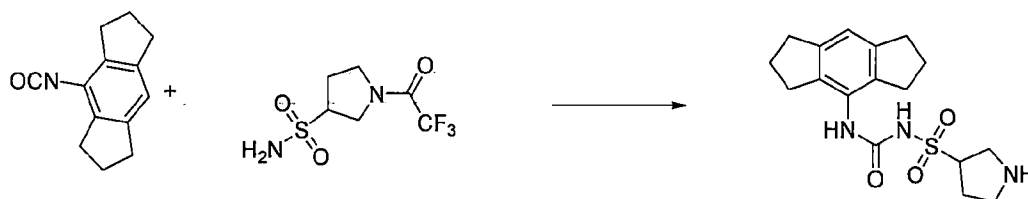


【0917】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P44)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(15%)。

【0918】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.96 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H), 2.5 (m, 2 H) 及 2.04 (m, 4 H)。

【0919】 LCMS:  $m/z$  446 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 444 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 55 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

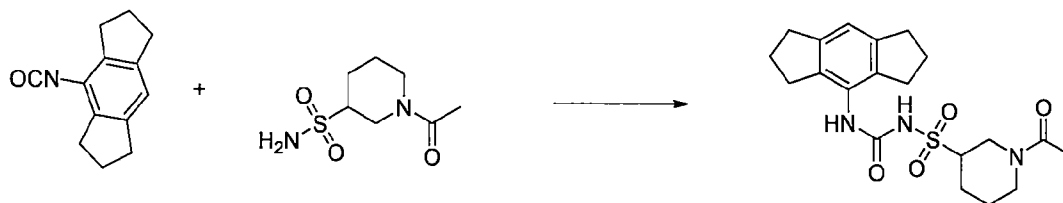


【0920】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2,2,2-三氟乙醯基)吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P44)進行製備，以得到呈白色固體之去保護標題化合物(5%)。

【0921】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.45 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H) 及 2.02 (m, 4 H)。

【0922】 LCMS:  $m/z$  350 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 348 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 56：1-乙醯基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

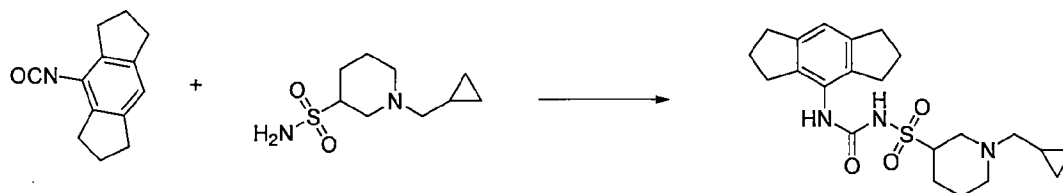


【0923】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙醯基-哌啶-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(33%)。

【0924】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 旋轉異構體混合物  $\delta$  6.87 (s, 1 H), 4.96 (m, 1 H, 旋轉異構體), 4.32 (m, 1 H, 旋轉異構體), 4.25 (m, 1 H, 旋轉異構體), 3.85 (m, 1 H, 旋轉異構體), 3.55 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.69 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H, 旋轉異構體), 2.09 (s, 3 H, 旋轉異構體), 2.02 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H)。

【0925】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 57：1-(環丙基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

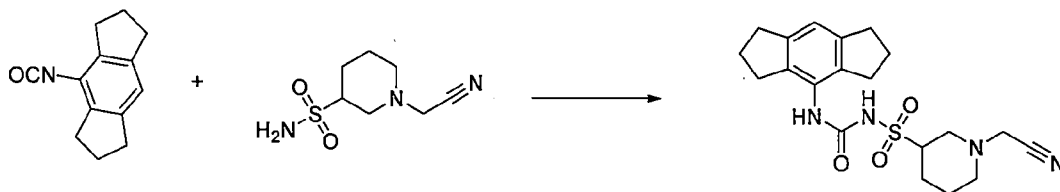


【0926】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(環丙基甲基)哌啶-3-磺醯胺(中間物 P45)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(21%)。

【0927】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.06 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H), 2.5 (m, 3 H), 2.22 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 0.6 (m, 2 H) 及 0.21 (m, 2 H)。

【0928】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 58 : 1-(氰基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

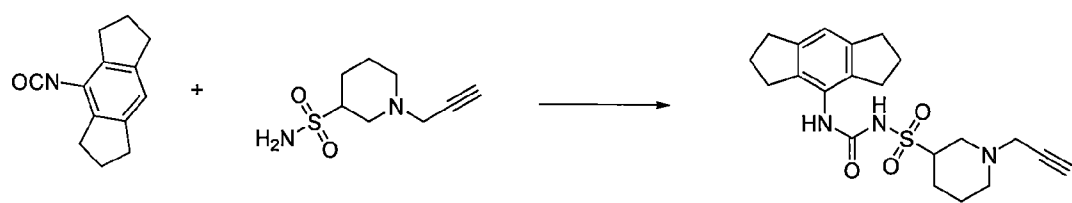


【0929】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(氰基甲基)哌啶-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(41%)。

【0930】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.6 (m, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.47 (t, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.84 (m, 1 H) 及 1.58 (m, 2 H)。

【0931】 LCMS:  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 401 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 59 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

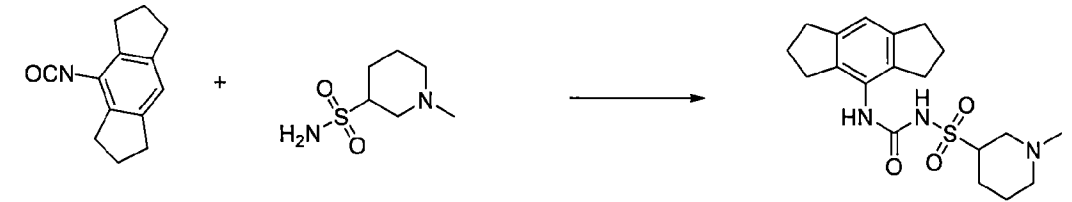


【0932】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-3-磺醯胺進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(44%)。

【0933】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 2.42 (t, 1 H), 2.2 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H)及 1.58 (m, 2 H)。

【0934】 LCMS: m/z 402 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 400 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 60：*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基哌啶-3-磺醯胺鉀鹽

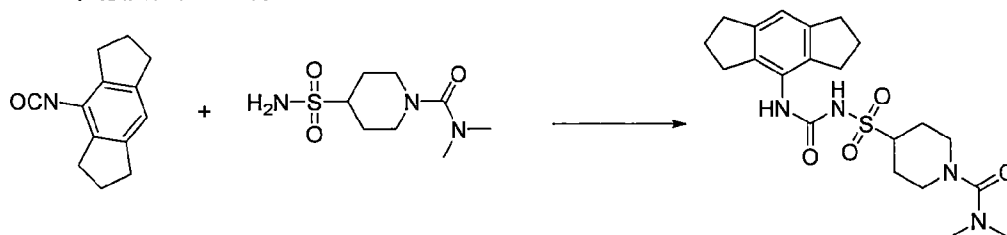


【0935】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-甲基哌啶-3-磺醯胺(中間物 P46)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(11%)。

【0936】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 6.88 (s, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.43 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.2 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.9 (m, 1 H)及 1.64 (m, 2 H)。

【0937】 LCMS: m/z 378 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

**實例 61：**4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-*N,N*-二甲基哌啶-1-羧醯胺

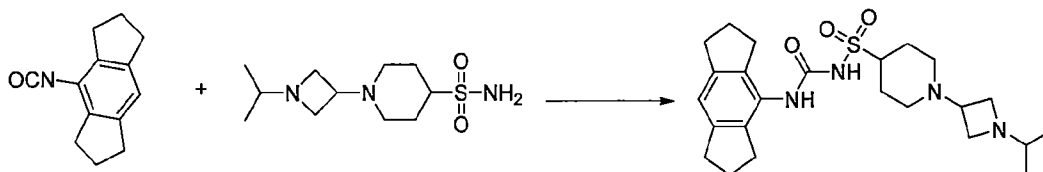


【0938】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N,N*-二甲基-4-胺磺醯基哌啶-1-羧醯胺(中間物 P48)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(46%)。

【0939】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.86 (s, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.80 (s, 6 H), 2.05 (m, 6 H)及 1.8 (m, 2 H)。

【0940】 LCMS:  $m/z$  435 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 433 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 62：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(1-異丙基吡嗪-3-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

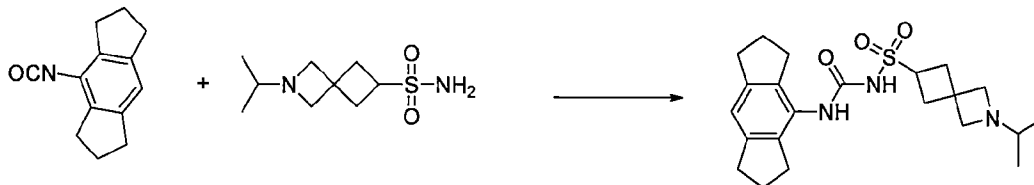


【0941】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-異丙基吡嗪-3-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P49)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(37%)。

【0942】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.99 - 2.69 (m, 12H), 2.13 (d, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.05 (d, 6H)。

【0943】 LCMS:  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 459 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>) 。

實例 63: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2-異丙基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺鉀鹽

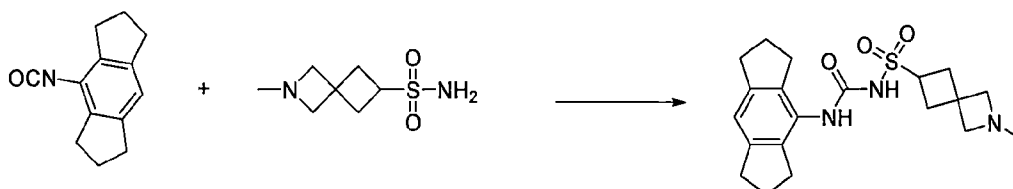


【0944】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 2-異丙基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺(中間物 P50)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(41%)。

【0945】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.89 (s, 1H), 4.28 - 3.80 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.81 (dt, 8H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.04 (q, 4H), 1.14 (d, 6H) 。

【0946】 LCMS:  $m/z$  418 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 416 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>) 。

實例 64: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺鉀鹽



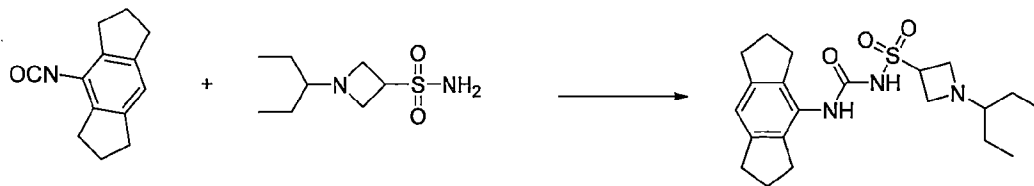
【0947】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-磺醯胺(中間物 P51)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14%)。

【0948】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.88 (s, 1H), 4.04 (m, 5H), 2.96 - 2.72 (m, 11H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.02 (m, 4H) 。

【0949】 LCMS:  $m/z$  390 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 388 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>) 。



**實例 65：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(戊-3-基)吡坦-3-磺醯胺鉀鹽

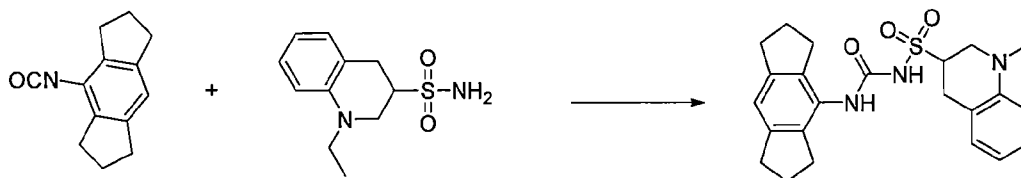


【0950】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡坦-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(戊-3-基)吡坦-3-磺醯胺(中間物 P52)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(31%)。

【0951】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1 H), 4.31 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.04 (q, 4H), 1.78 - 1.41 (m, 4H), 0.92 (t, 6H)。

【0952】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 404 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 66：**1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-磺醯胺鉀鹽

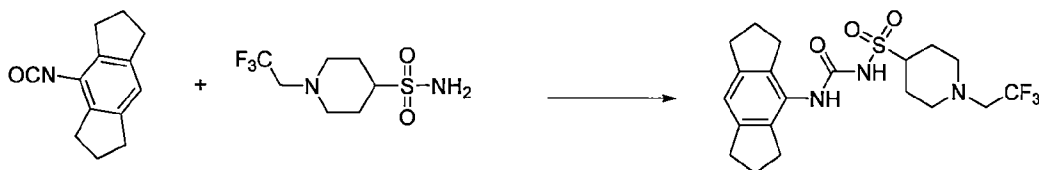


【0953】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡坦-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-磺醯胺(中間物 P53)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(33%)。

【0954】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.95 (m, 3H), 6.81 - 6.51 (m, 2H), 3.76 - 3.41 (m, 2H), 3.21 - 3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 10H), 2.29 - 1.91 (m, 5H), 1.15 (t, 3H)。

【0955】 LCMS:  $m/z$  440 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 438 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 67：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

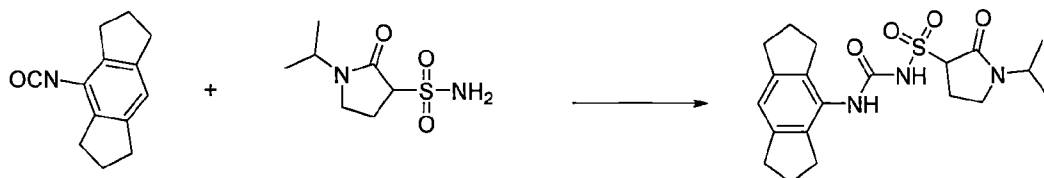


**【0956】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P54)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(49%)。

**【0957】**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.96 (s, 1H), 3.66 - 3.39 (m, 1H), 3.09 (dt, 5H), 2.82 (dt, 9H), 2.44 (t, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (dd, 2H)。

**【0958】** LCMS:  $m/z$  446 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 444 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 68：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-2-側氧基吡咯啶-3-磺醯胺鉀鹽

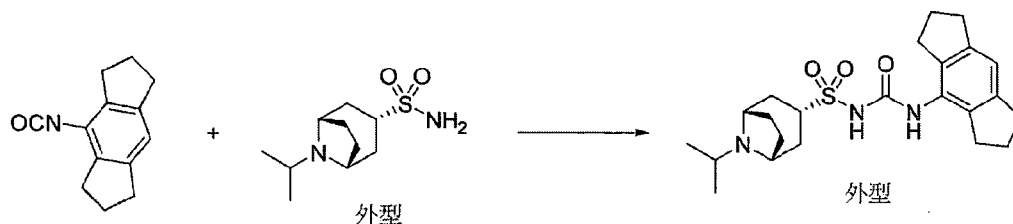


**【0959】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丙基-2-側氧基吡咯啶-3-磺醯胺(中間物 P64)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(64%)。

**【0960】**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 1H), 4.47 - 4.13 (m, 2H), 3.52 (dt, 1H), 3.32 (dt, 1H), 2.82 (q, 8H), 2.68 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 4H), 1.15 (d, 6H)。

**【0961】** LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 69: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺外型異構物鉀鹽

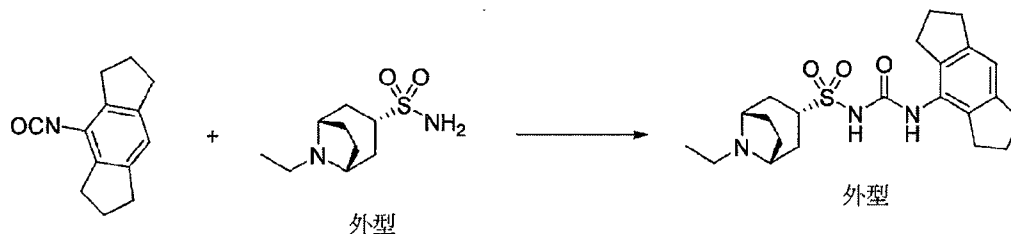


【0962】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及(1*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺(中間物 P55)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(40%)。

【0963】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.95 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.85 (dt, 9H), 2.59 (s, 1H), 2.47 - 2.16 (m, 5H), 2.06 (m, 6H), 1.41 (d, 6H)。

【0964】 LCMS:  $m/z$  432 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 430 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 70: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺外型異構物鉀鹽

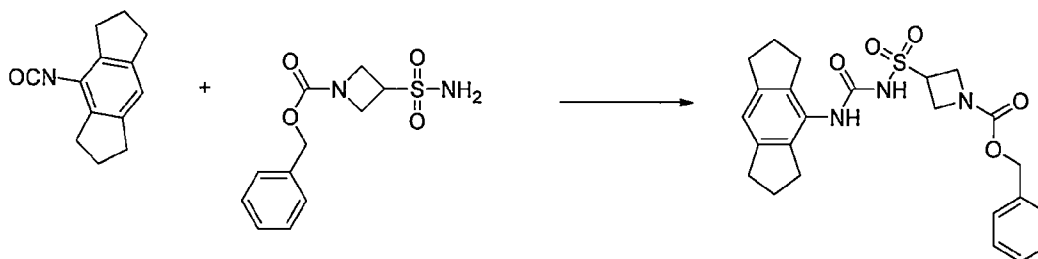


【0965】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及(1*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-8-乙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺(中間物 P56)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(23%)。

【0966】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.85 (q, 9H), 2.65 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 1.65 (m, 9H)。

【0967】 LCMS:  $m/z$  418 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 416 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 71 : 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)吡  
咁-1-羧酸苄酯鉀鹽

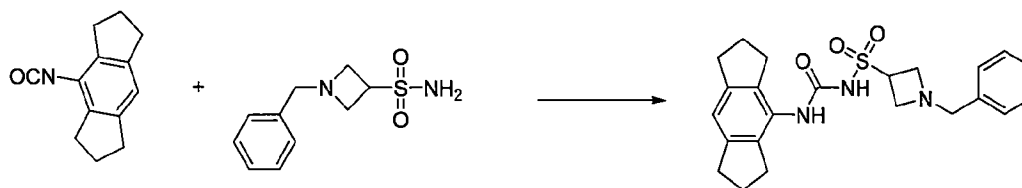


【0968】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙  
-2-炔-1-基)吡咁-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-  
二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 3-胺磺醯基吡咁-1-羧酸苄酯(中間物 P47)進行製  
備，以得到呈白色固體之標題化合物(41%)。

【0969】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.51 - 7.15 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.09 (s, 2H),  
4.31 (m, 4H), 2.80 (dt, 9H), 2.03 (m, 4H) 。

【0970】 LCMS:  $m/z$  470 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 468 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 72 : 1-苄基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡  
咁-3-磺醯胺鉀鹽

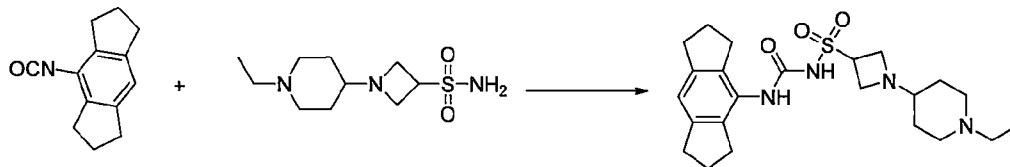


【0971】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙  
-2-炔-1-基)吡咁-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-  
二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-苄基吡咁-3-磺醯胺(中間物 P57)進行製備，以得  
到呈白色固體之標題化合物(47%)。

【0972】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.41 - 7.15 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (t, 1H),  
3.69 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 2.80 (dt, 8H), 2.02 (q, 4H) 。

【0973】 LCMS:  $m/z$  426 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 424 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 73 : 1-(1-乙基哌啶-4-基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

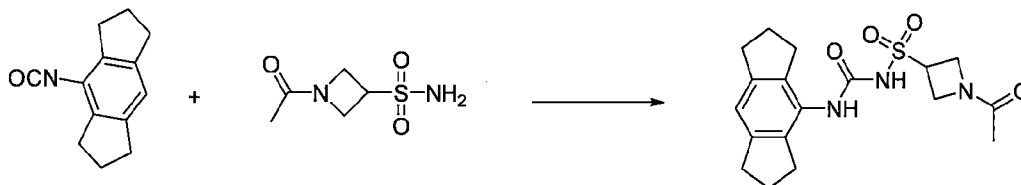


【0974】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-乙基哌啶-4-基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P58)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(59%)。

【0975】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.83 (q, 9H), 2.51 (q, 2H), 2.25 - 1.93 (m, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.34 (q, 2H), 1.12 (t, 3H) 。

【0976】 LCMS:  $m/z$  447 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 445 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 74 : 1-乙醯基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

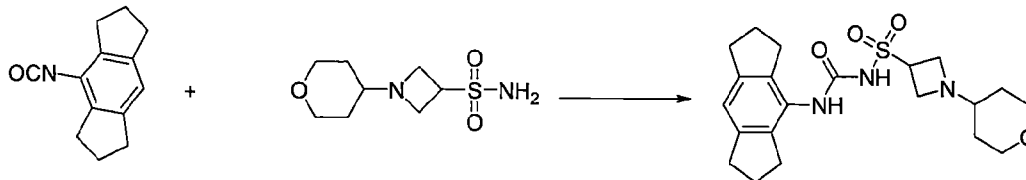


【0977】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙醯基吡咁-3-磺醯胺(中間物 P59)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(5%)。

【0978】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.07 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (d, 3H) 。

【0979】 LCMS:  $m/z$  378 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 376 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 75: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)吡咻-3-磺醯胺鉀鹽

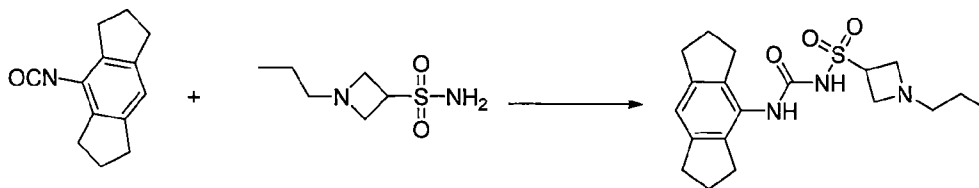


【0980】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)嘓啉-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(四氫-2*H*-嘓喃-4-基)吡咻-3-磺醯胺(中間物 P60)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(29%)。

【0981】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.92 (ddd, 2H), 3.74 - 3.48 (m, 4H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.45 (dt, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.70 (dt, 2H), 1.24 (dd, 2H) 。

【0982】 LCMS:  $m/z$  420 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 418 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 76: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-丙基吡咻-3-磺醯胺鉀鹽

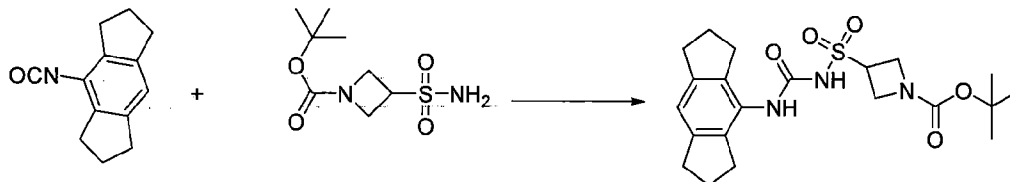


【0983】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)嘓啉-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-丙基吡咻-3-磺醯胺(中間物 P61)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(30%)。

【0984】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (d, 4H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 0.99 (t, 3H) 。

【0985】 LCMS:  $m/z$  378 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 376 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 77 : 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺鹽基)吡  
 咁-1-羧酸第三丁酯鉀鹽

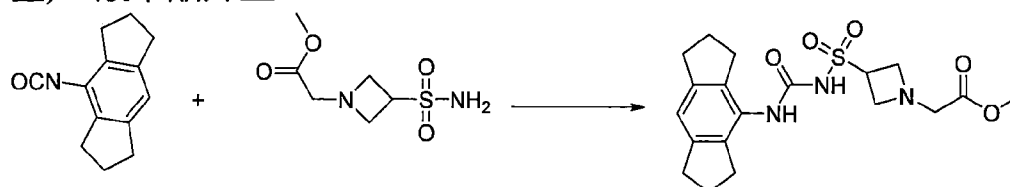


【0986】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙  
 -2-炔-1-基)吡啶-4-磺鹽鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-  
 二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 3-胺磺鹽基吡咁-1-羧酸第三丁酯(中間物 P62)進  
 行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(9%)。

【0987】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.93 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.33 - 4.03 (m, 4H),  
 2.82 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) 。

【0988】 LCMS:  $m/z$  434 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 78 : 2-(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺鹽基)  
 吡咁-1-基)乙酸甲酯鉀鹽

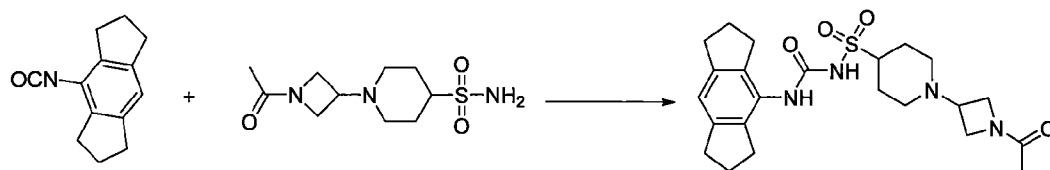


【0989】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙  
 -2-炔-1-基)吡啶-4-磺鹽鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-  
 二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 2-(3-胺磺鹽基吡咁-1-基)乙酸甲酯(中間物 P63)進  
 行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(43%)。

【0990】 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H),  
 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.03 (m, 4H) 。

【0991】 LCMS:  $m/z$  408 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 406 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

**實例 79：1-(1-乙醯基吡啶-3-基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽**

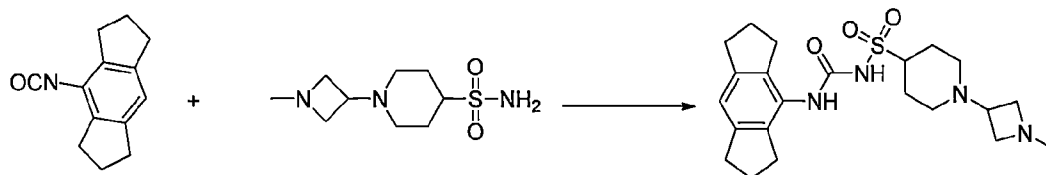


**【0992】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-乙醯基吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P65)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(20%)。

**【0993】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.20 (q, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (m, 10H), 2.17 (d, 2H), 2.04 (m, 5H), 1.97 - 1.78 (m, 4H)。

**【0994】** LCMS:  $m/z$  461 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 459 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 80：*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(1-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽**



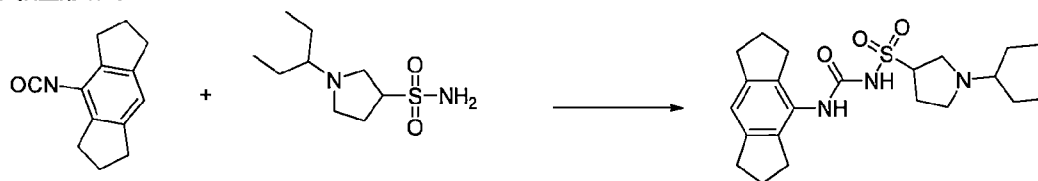
**【0995】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1-甲基吡啶-3-基)哌啶-4-磺醯胺(中間物 P66)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(29%)。

**【0996】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (dq, 3H), 2.83 (m, 11H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.89 (q, 4H)。

**【0997】** LCMS:  $m/z$  433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 431 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。



**實例 81：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(戊-3-基)吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

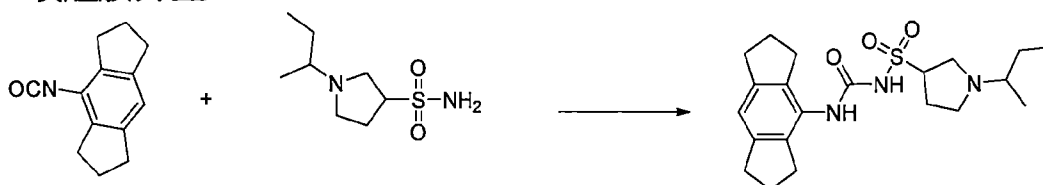


【0998】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡咯啉-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(戊-3-基)吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P67)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(33%)。

【0999】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.62-2.18 (m, 5H), 2.03 (m, 4H), 1.86 - 1.48 (m, 4H), 0.94 (td, 6H)。

【1000】 LCMS:  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 418 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 82：**1-(第二丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

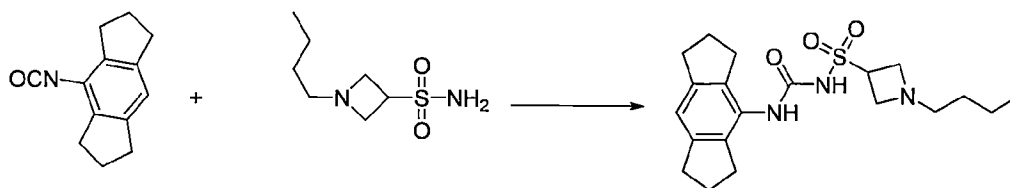


【1001】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡咯啉-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(第二丁基)吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P68)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(34%)。

【1002】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.90$  (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.84 (q, 10H), 2.35 (dd, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.85 (d, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 - 0.82 (m, 3H)。

【1003】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 83：**1-丁基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

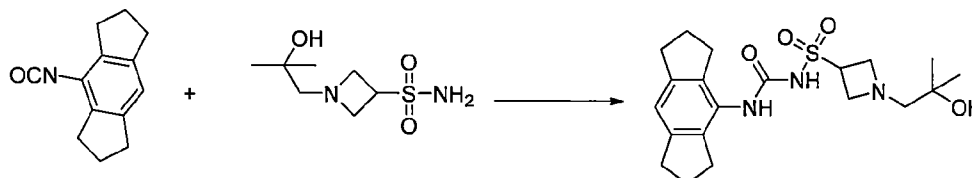


【1004】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-丁基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P69)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(43%)。

【1005】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1 H), 4.36 (m, 1H), 3.93 - 3.59 (m, 4H), 2.81 (q, 8H), 2.66 (t, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.48 - 1.16 (m, 4H), 0.93 (t, 3H)。

【1006】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 390 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 84：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

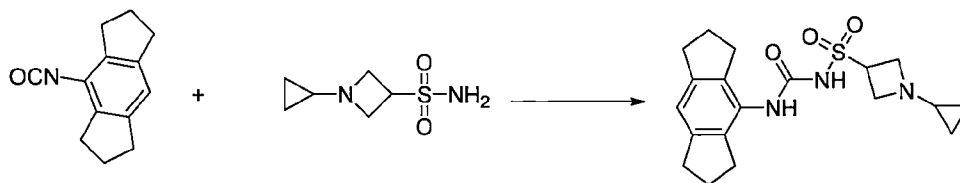


【1007】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P70)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(54%)。

【1008】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.57 (s, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.15 (s, 6H)。

【1009】 LCMS:  $m/z$  408 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 406 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 85：1-環丙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽**

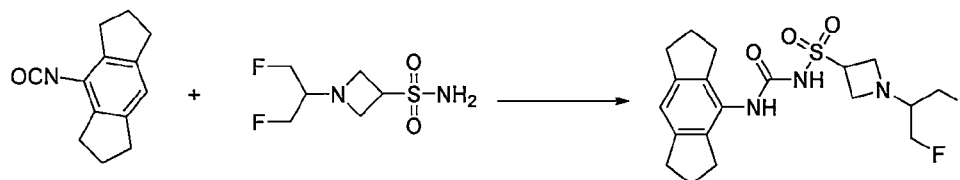


【1010】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡咁-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環丙基吡咁-3-磺醯胺(中間物 P71)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(27%)。

【1011】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.86$  (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.67 (m, 4 H), 2.81 (m, 8 H), 2.02 (m, 5 H), 0.43 (m, 2H), 0.33 (m, 2 H)。

【1012】 LCMS:  $m/z$  376 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 374 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 86：1-(1,3-二氟丙-2-基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽**

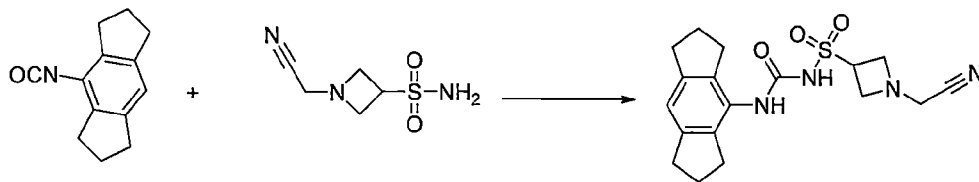


【1013】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡咁-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P72)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(91%)。

【1014】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.86$  (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.37 (m, 3H), 3.72 (d, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

【1015】 LCMS:  $m/z$  414 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 412 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 87：**1-(氰基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡  
 咁-3-磺醯胺鉀鹽

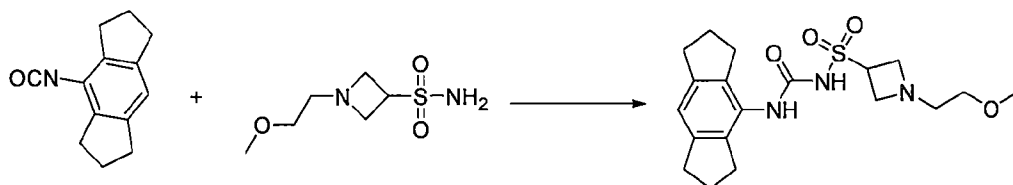


【1016】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡咁-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(氰基甲基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P73)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(57%)。

【1017】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。

【1018】 LCMS:  $m/z$  375 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 373 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 88：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(2-甲氧基乙基)  
 吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

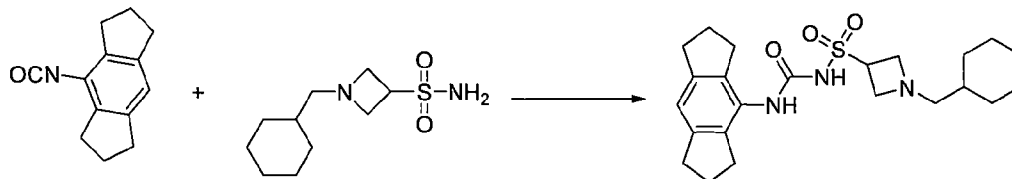


【1019】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡咁-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-甲氧基乙基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P74)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(35%)。

【1020】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 4H), 3.41 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.81 (m, 10H), 2.13 - 1.92 (m, 4H)。

【1021】 LCMS:  $m/z$  394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 89：**1-(環己基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

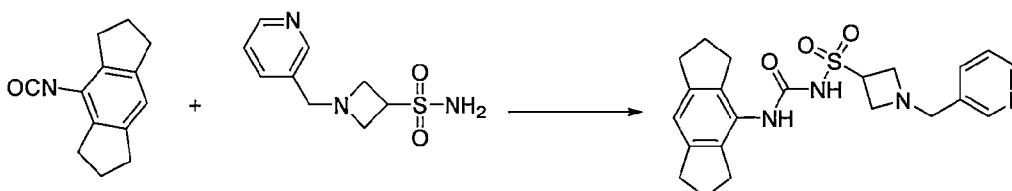


【1022】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(環己基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P75)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(7%)。

【1023】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.89$  (s, 1H), 4.37 (t, 1H), 3.93-3.67 (m, 4H), 2.83 (m, 9H), 2.61 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.73 (d, 5H), 1.27 (d, 4H), 0.95 (d, 2H)。

【1024】 LCMS:  $m/z$  432 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 430 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 90：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

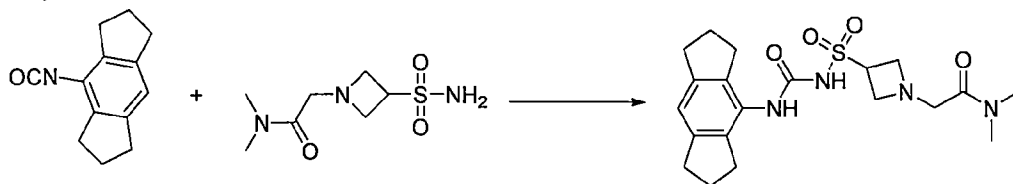


【1025】 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P76)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(51%)。

【1026】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.57 - 8.37$  (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.36 (q, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 4H), 2.96 - 2.70 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

【1027】 LCMS:  $m/z$  427 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 425 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 91：2-(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺鹽基)吡啶-1-基)-*N,N*-二甲基乙鹽胺鉀鹽**

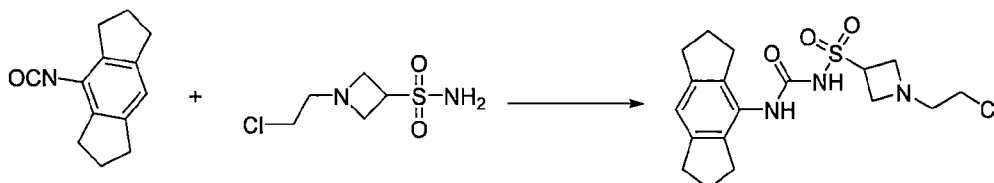


**【1028】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺鹽胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 *N,N*-二甲基-2-(3-胺磺鹽基吡啶-1-基)乙鹽胺(中間物 P77)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(15%)。

**【1029】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.86$  (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (m, 8H), 2.11 - 1.92 (m, 4H)。

**【1030】** LCMS:  $m/z$  421 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 419 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 92：1-(2-氯乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺鹽胺鉀鹽**

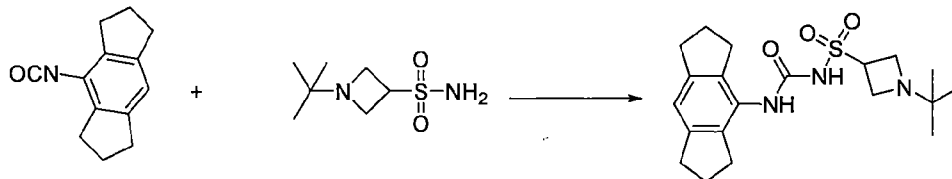


**【1031】** 如針對 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-4-磺鹽胺鉀鹽(實例 2)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-氯乙基)吡啶-3-磺鹽胺(中間物 P78)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(55%)。

**【1032】**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.98 - 2.69 (m, 10H), 2.02 (m, 4H)。

**【1033】** LCMS:  $m/z$  398 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 396 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 93：**1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡  
 咁-3-磺醯胺鉀鹽

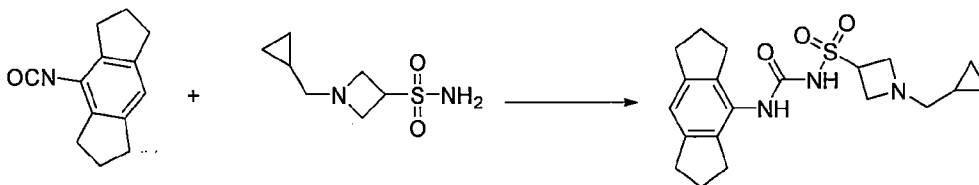


【1034】 向 1-(第三丁基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 **P82**；10 mg, 0.052 mmol)之 THF (3 mL)溶液中添加第三丁醇鉀(6 mg, 0.052 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 40 分鐘。添加 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**；10 mg, 0.052 mmol)之 THF (1 mL)溶液，並在室溫下，將混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮且添加 DMSO (0.5 - 1 mL)。將混合物(當存在固體時經由棉絨過濾)藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)進行純化，以得到呈白色固體之標題化合物(5 mg, 25%)。

【1035】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。

【1036】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )；390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 94：**1-(環丙基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡  
 咁-3-磺醯胺鉀鹽

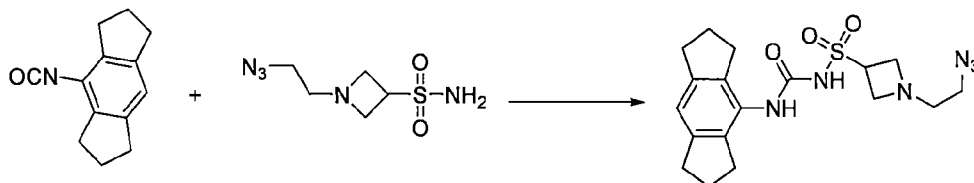


【1037】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(環丙基甲基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 **P83**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(34%)。

【1038】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.09 (q, 4H), 2.83 (m, 10H), 2.02 (m, 4H), 0.89 (d, 1H), 0.58 (q, 2H), 0.28 (q, 2H)。

【1039】 LCMS:  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 388 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 95: 1-(2-疊氮基乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

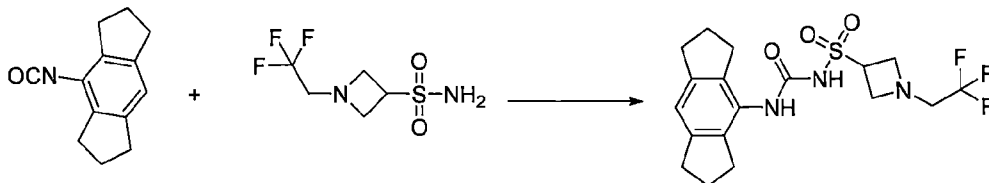


【1040】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-疊氮基乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P85)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(33%)。

【1041】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.36 (p, 1H), 3.71 (td, 2H), 3.58 (dd, 2H), 2.81 (m, 10H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.03 (m, 4H)。

【1042】 LCMS:  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 403 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 96: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽



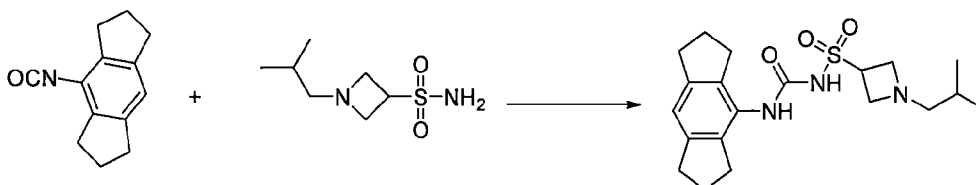
【1043】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P86)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(11%)。



【1044】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.73 (dt, 4H), 3.16 (q, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。

【1045】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 97: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丁基吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

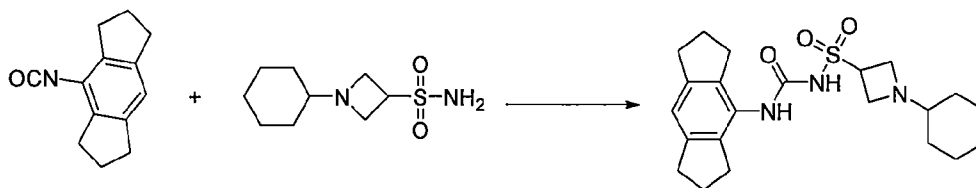


【1046】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丁基吡咁-3-磺醯胺(中間物 P84)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(19%)。

【1047】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 1H), 4.36 (p, 1H), 3.92 (dt, 4H), 2.92 - 2.74 (m, 8H), 2.67 (d, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.77 (dt, 1H), 0.92 (dd, 6H)。

【1048】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 98: 1-環己基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

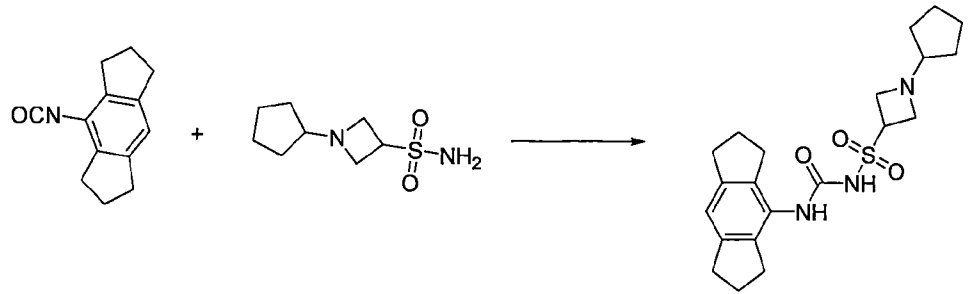


【1049】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環己基吡咁-3-磺醯胺(中間物 P88)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(9%)。

【1050】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.32 (p, 1H), 3.79 (dt, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.44 (s, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.54 (m, 5H), 1.41 - 0.84 (m, 5H)。

【1051】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 99: 1-環戊基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基) 胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

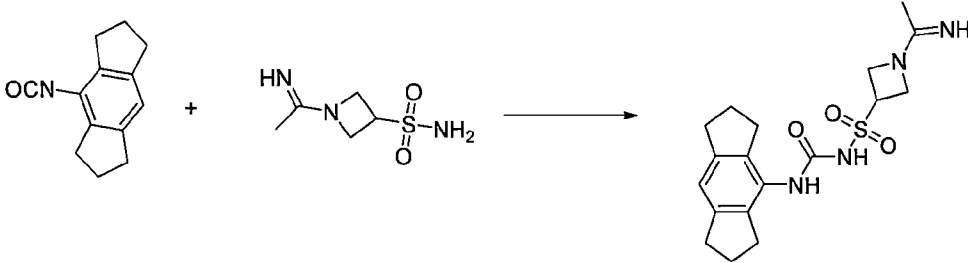


【1052】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環戊基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P89)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(10%)。

【1053】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.32 (q, 1H), 3.78 (dt, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.24 (m, 2H)。

【1054】 LCMS:  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 402 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 100 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(1-亞胺基乙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽



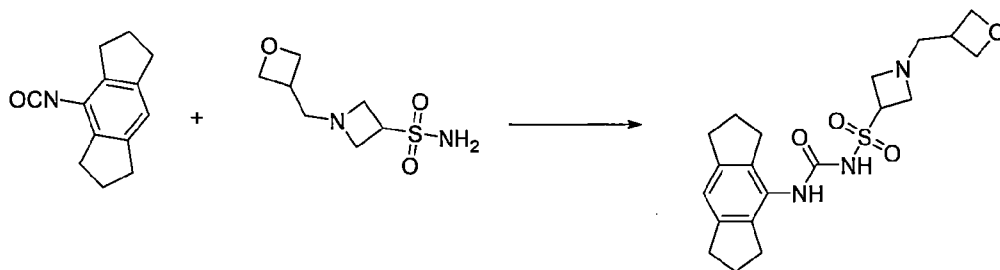
【1055】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-環戊基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P89)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(10%)。

環戊二烯并苯(中間物 **A1**)、第三丁醇鉀(2 當量)、及 1-(1-亞胺基乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P90**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(8%)。

【1056】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (互變異構物 ic mixture):  $\delta$  = 6.89 (s, 1H), 4.60 (q, 2H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 3.68 - 3.43 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (m, 4H)。

【1057】 LCMS:  $m/z$  377 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 375 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 101: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(氧吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

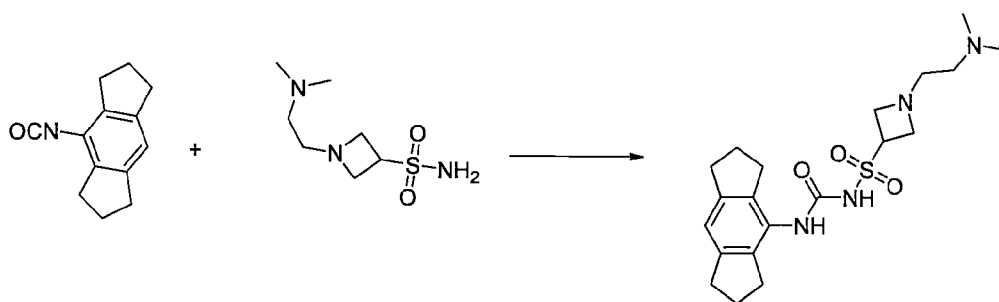


【1058】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(氧吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P91**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(53%)。

【1059】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.75 (dd, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.31 (d, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.02 (m, 4H)。

【1060】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 102: 1-(2-(二甲胺基)乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

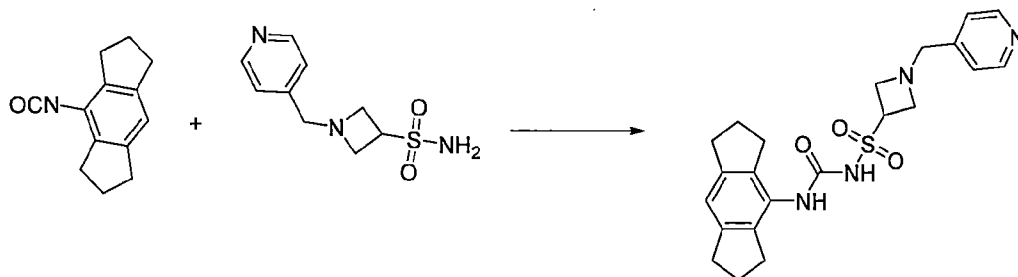


【1061】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-(二甲胺基)乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P92)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(20%)。

【1062】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.94$  (s, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.72 (m, 8H), 2.60 (t, 5H), 2.54 (s, 6H), 2.05 - 1.81 (m, 3H)。

【1063】 LCMS:  $m/z$  407 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 405 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 103 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

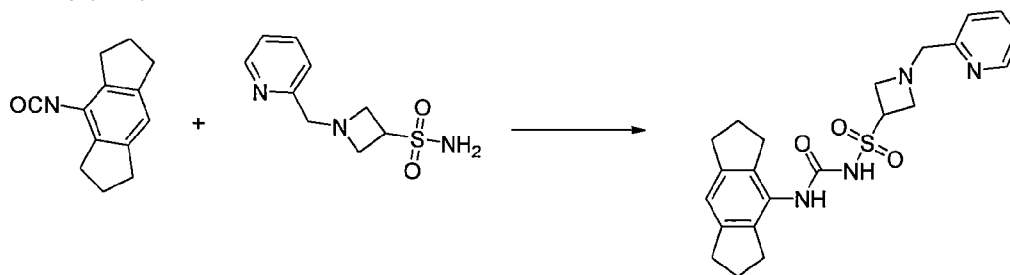


【1064】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P93)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(60%)。

【1065】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 8.38$  (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.75 (t, 4H), 2.63 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

【1066】 LCMS:  $m/z$  427 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 425 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 104：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

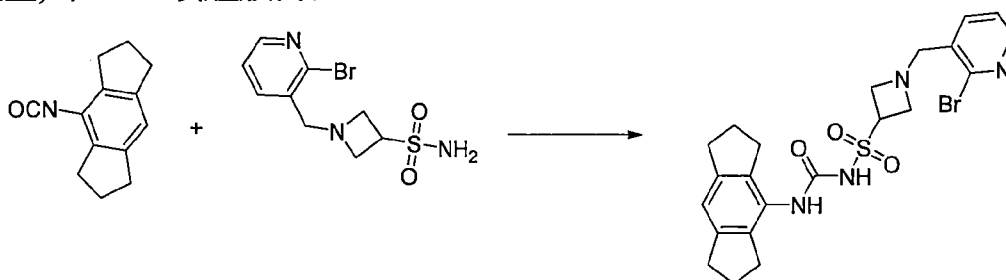


【1067】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(吡啶-2-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P94)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(47%)。

【1068】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 8.32 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (dt, 4H), 2.71 (t, 4H), 2.59 (t, 4H), 1.87 (p, 4H)。

【1069】 LCMS:  $m/z$  427 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 425 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 105：**1-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

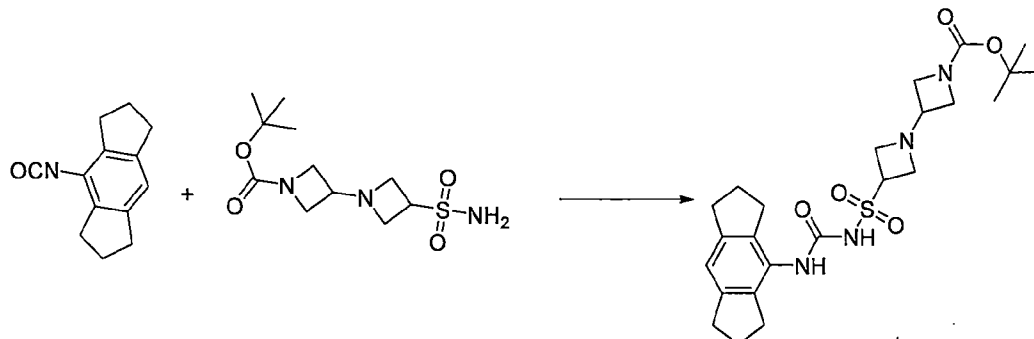


【1070】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((2-溴吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P95)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(46%)。

【1071】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 8.14 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (p, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (dt, 4H), 2.75 (t, 4H), 2.64 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

【1072】 LCMS:  $m/z$  505 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 503 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 106 : 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺醯基)-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸第三丁酯鉀鹽

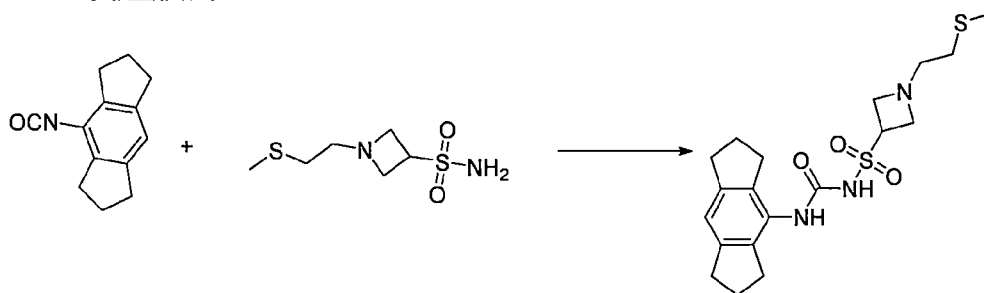


【1073】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 3-胺磺醯基-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸第三丁酯(中間物 P96)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(33%)。

【1074】 <sup>1</sup>H NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  = 6.94 (s, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 2.72 (t, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.27 (d, 9H) 。

【1075】 LCMS:  $m/z$  491 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 489 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 107: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(2-(甲基硫基)乙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

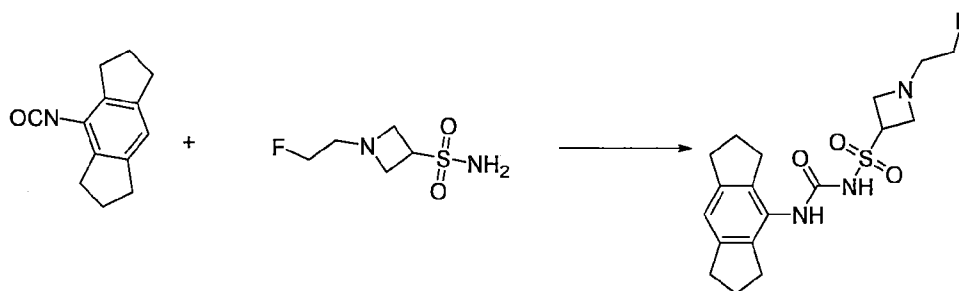


【1076】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-(甲基硫基)乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P98)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(17%)。

【1077】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.99$  (s, 1H), 4.26 (p, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.78 (m, 6H), 2.66 (t, 4H), 2.46 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (m, 4H)。

【1078】 LCMS:  $m/z$  410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 408 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 108 : 1-(2-氟乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

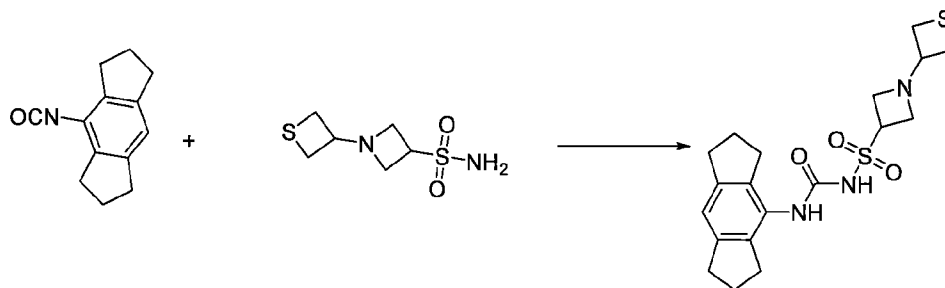


【1079】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-氟乙基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P99)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(61%)。

【1080】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 6.94$  (s, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 6H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 4H)。

【1081】 LCMS:  $m/z$  382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 380 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 109 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(噻咁-3-基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽



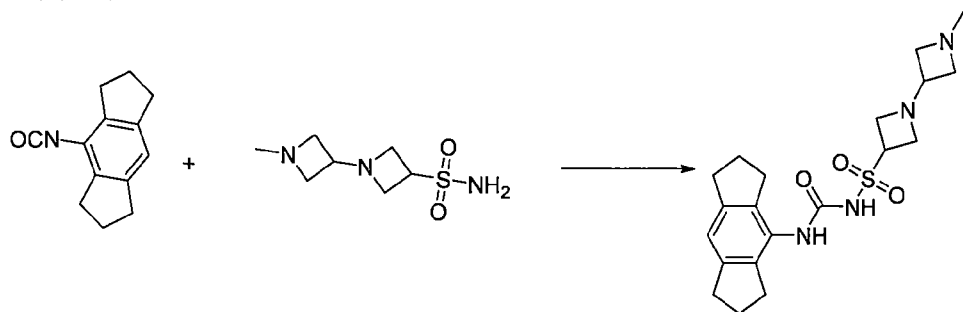
【1082】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-噻吩基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P99)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(61%)。

環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(噻唑-3-基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P100)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(16%)。

【1083】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 6.94 (s, 1H), 4.17 (p, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.44 (p, 4H), 3.09 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.72 (t, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.89 (m, 4H)。

【1084】 LCMS:  $m/z$  408 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 406 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 110 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1'-甲基-[1,3'-聯吡啶]-3-磺醯胺鉀鹽



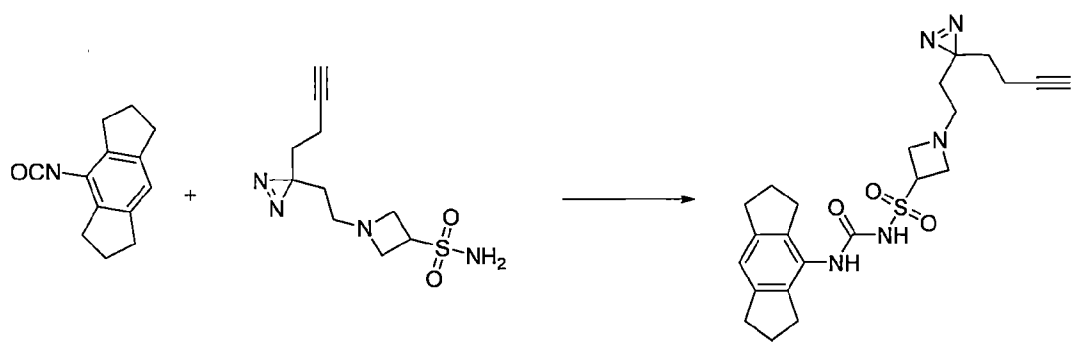
【1085】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1'-甲基-[1,3'-聯吡啶]-3-磺醯胺(中間物 P97)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(13%)。

【1086】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 6.95 (s, 1H), 4.20 (p, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.36 (m, 7H), 2.72 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.89 (m, 4H)。

【1087】 LCMS:  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 403 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 111 : 1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽



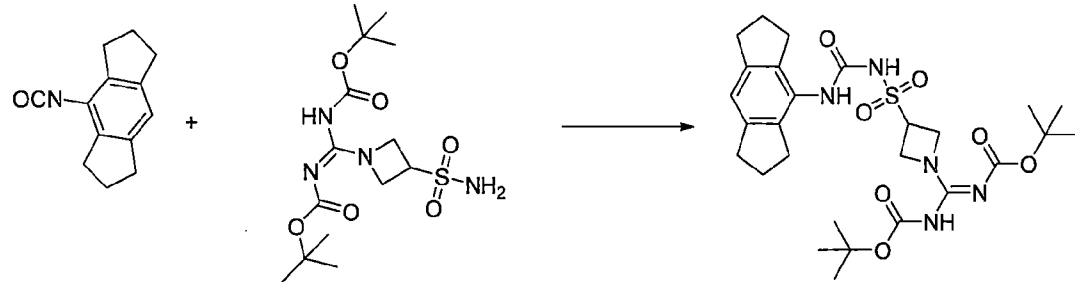


【1088】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-(3-(丁-3-炔-1-基)-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P101)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(58%)(光敏感)。

【1089】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.38 (t, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (t, 2H), 1.44 (t, 2H)。

【1090】 LCMS: m/z 456 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 454 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 112：第三丁基-(((第三丁氧基羰基)亞胺基)(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺醯基)吡啶-1-基)甲基)胺甲酸酯鉀鹽

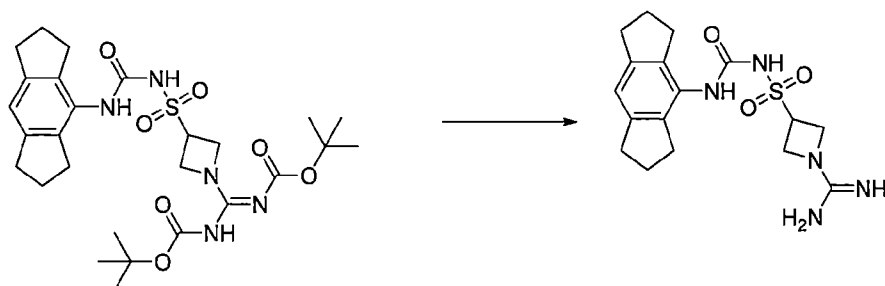


【1091】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及(*Z*)-(((第三丁氧基羰基)胺基)(3-胺磺醯基吡啶-1-基)亞甲基)胺甲酸第三丁酯(中間物 P102)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(31%)。

【1092】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.85$  (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.62 - 4.08 (m, 5H), 2.90 - 2.56 (m, 8H), 1.96 (m, 4H), 1.41 (d, 18H)。

【1093】 LCMS:  $m/z$  578 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 576 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 113 : 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)吡  
 咁-1-甲脒 TFA 鹽

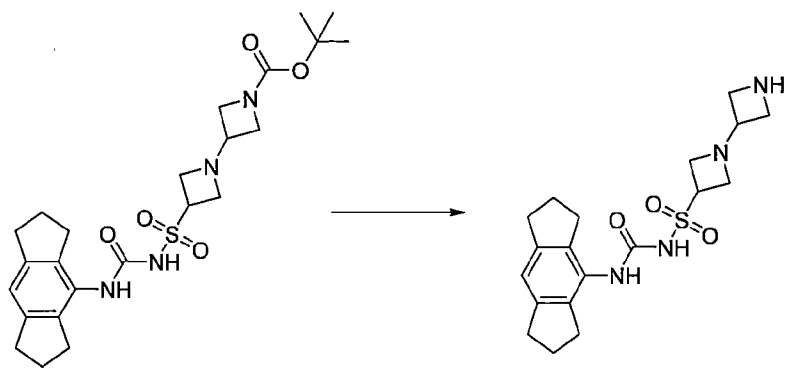


【1094】 將於 DCM (0.5 mL)中之第三丁基-(((第三丁氧基羰基)亞胺基)(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)吡咁-1-基)甲基)胺甲酸酯鉀鹽(實例 112 ; 100 mg, 0.17 mmol)以三氟乙酸(0.5 mL)處理且攪拌 2 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮且添加 DMSO (0.5 - 1 mL)。將混合物藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」, 「純化方法 1」)進行純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(28%)。

【1095】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 5H), 2.82 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。 $^{19}\text{F-NMR}$  指示存在 TFA。

【1096】 LCMS:  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 376 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 114 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-[1,3'-聯吡咁]-3-磺醯胺 TFA 鹽

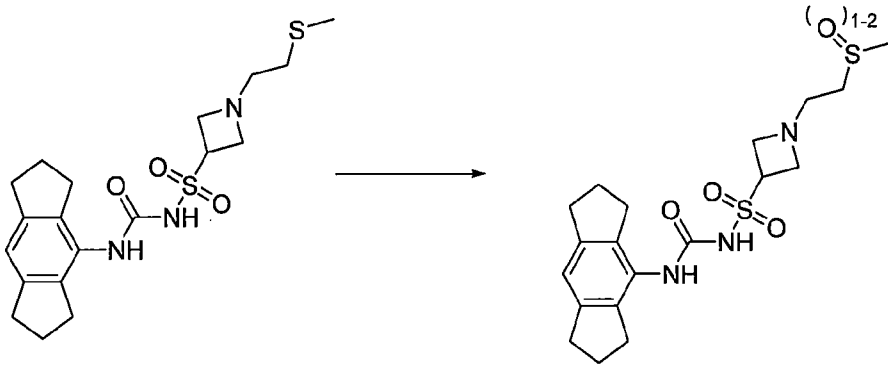


【1097】 如針對 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺鹽基)吡啶-1-甲脒 TFA 鹽(實例 113)所述，自 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺鹽基)-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸第三丁酯鉀鹽(實例 106)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(24%)。

【1098】 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 6.96 (s, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.67 (m, 3H), 3.54 (m, 4H), 2.73 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

【1099】 LCMS: m/z 391 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 389 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 115 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(2-(甲基磺鹽基)乙基)吡啶-3-磺鹽胺鉀鹽及 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(2-(甲基亞磺鹽基)乙基)吡啶-3-磺鹽胺鉀鹽



【1100】 將 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(2-(甲基硫基)乙基)吡啶-3-磺鹽胺鉀鹽(實例 107 ; 20 mg, 0.05 mmol)溶解於 THF (2 mL) 中並在冰上冷卻。一次性添加間氯過氧苯甲酸(75 wt%, 13 mg, 0.057 mmol)，且在 0°C 下將混合物攪拌 2 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮且添加 DMSO

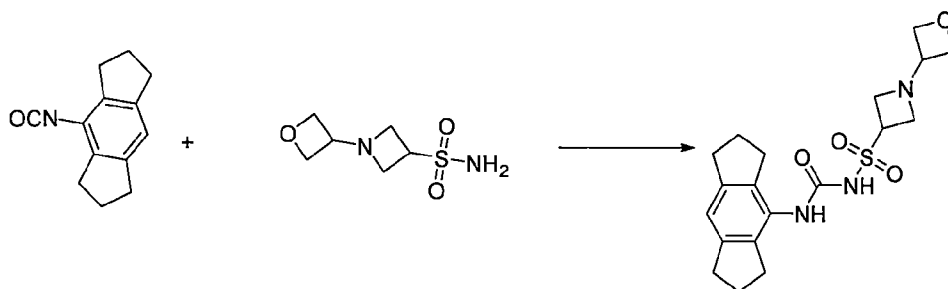
(0.5 - 1 mL)。將混合物藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」,「純化方法 1」)進行純化,以得到呈白色固體之標題化合物(38%)。

【1101】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (磺醯基/亞磺醯基之混合物, 比率 2/1):  $\delta = 7.01$  (磺醯基) 6.95 (亞磺醯基) (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94 - 3.58 (m, 4H), 3.19 - 2.97 (m, 4H), 2.97 - 2.73 (m, 8H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.23 - 1.97 (m, 4H)。

【1102】 LCMS:  $m/z$  442 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 440 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ ), 磺醯基。

【1103】 LCMS:  $m/z$  426 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 424 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ ), 亞磺醯基。

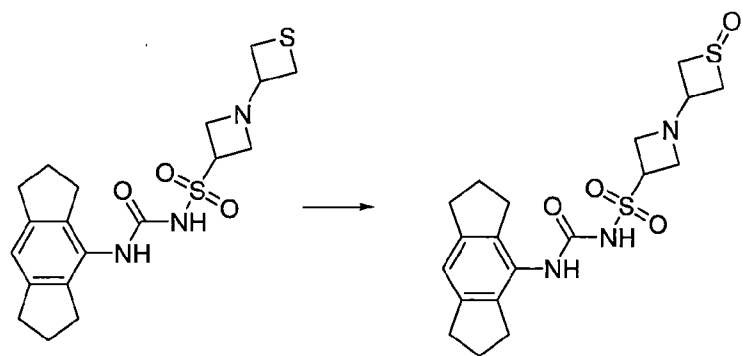
實例 116: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(氧呔-3-基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽



【1104】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述, 使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(氧呔-3-基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P131)進行製備, 以得到呈白色固體之標題化合物(1%)。

【1105】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ); 390 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 117: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(1-氧噻呔-3-基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

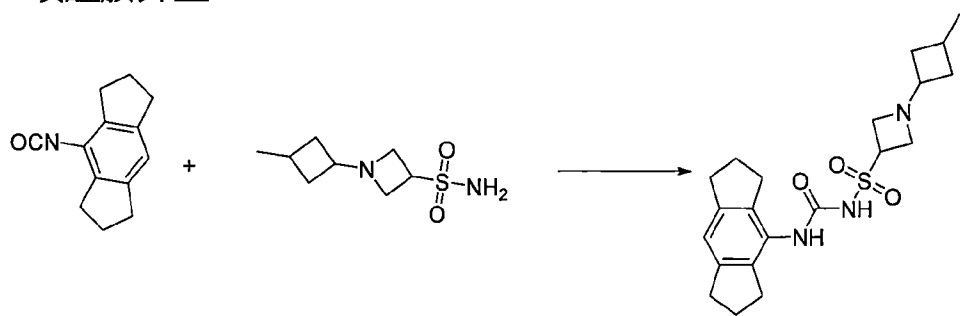


【1106】 將 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(噻唑-3-基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽(實例 109；25 mg, 0.06 mmol)溶解於 THF (2 mL)中並在冰上冷卻。一次性添加間氯過氧苯甲酸(75 wt%, 17 mg, 0.74 mmol)，且在 0°C 下將混合物攪拌 2 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮且添加 DMSO (0.5 - 1 mL)。將混合物藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)進行純化，以得到呈白色固體之標題化合物(15 %)。

【1107】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.00 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.03 (dt, 3H), 2.95 - 2.78 (m, 8H), 2.78 - 2.66 (m, 3H), 2.06 (m, 4H)。

【1108】 LCMS: *m/z* 424 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)；422 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 118：*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(3-甲基環丁基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽



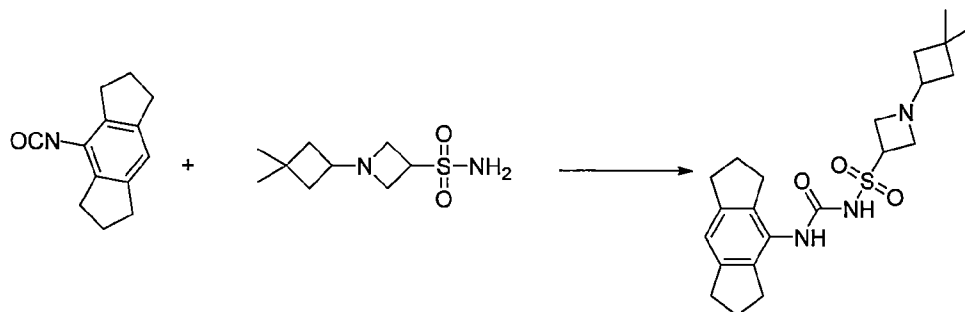
【1109】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二

環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(3-甲基環丁基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P103)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(22%)。

【1110】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.31 (qd, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 4H), 2.93 - 2.71 (m, 8H), 2.37 (d, 1H), 2.20 (td, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.47 (dt, 1H), 1.08 (dd, 3H)。

【1111】 LCMS:  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 402 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 119 : 1-(3,3-二甲基環丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

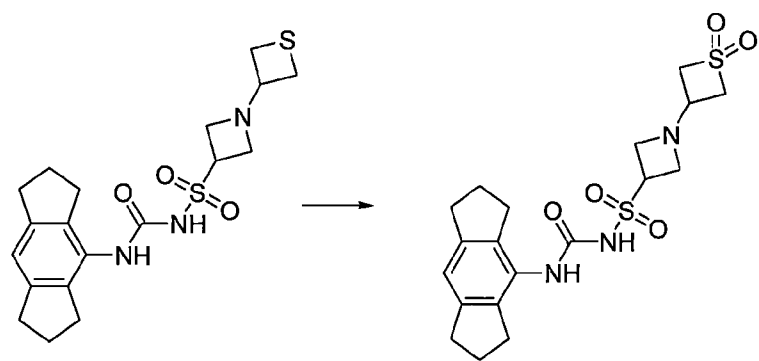


【1112】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(3,3-二甲基環丁基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P104)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(9%)。

【1113】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.89 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.25 - 3.94 (m, 4H), 3.94 - 3.69 (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 2.04 (m, 6H), 1.82 (t, 2H), 1.15 (d, 6H)。

【1114】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 120 : 1-(1,1-二氧噻唑-3-基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

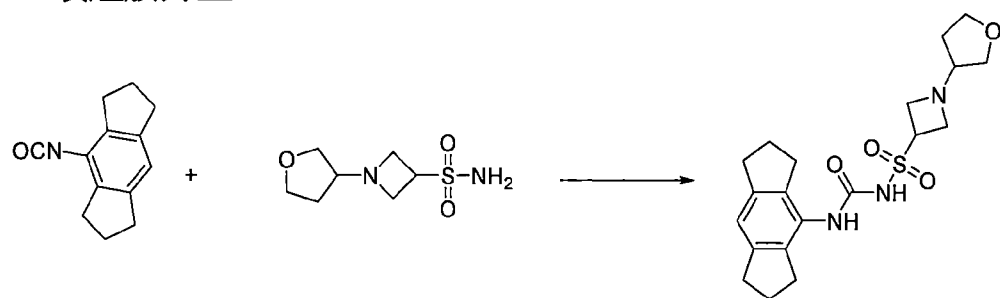


【1115】 將 *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(噻唑-3-基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽(實例 109；18 mg, 0.044 mmol)溶解於 THF (2 mL)中並在冰上冷卻。一次性添加間氯過氧苯甲酸(75 wt%, 18 mg, 0.078 mmol)，且在 0℃下將混合物攪拌 2 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮且添加 DMSO (0.5 - 1 mL)。將混合物藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)進行純化，以得到呈白色固體之標題化合物(47%)。

【1116】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.00 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.13 (dd, 1H), 2.83 (m, 12H), 2.07 (m, 4H)。

【1117】 LCMS: m/z 440 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)；438 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 121：*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(四氫呋喃-3-基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽

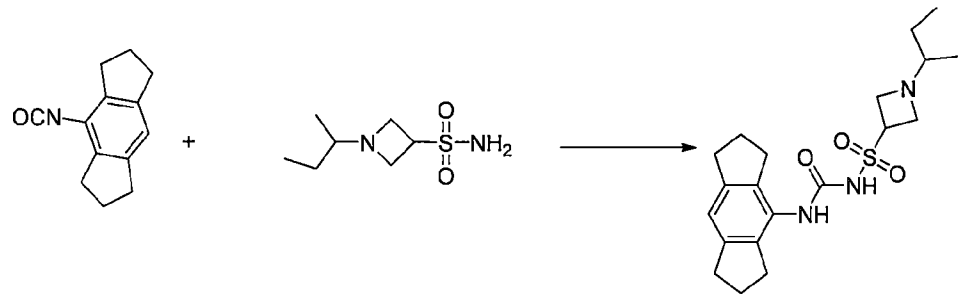


【1118】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(四氫呋喃-3-基)吡唑-3-磺醯胺(中間物 P106)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(27%)。

【1119】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.31 (p, 1H), 3.87 (q, 1H), 3.79 - 3.43 (m, 7H), 2.81 (m, 9H), 2.03 (m, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 1H)。

【1120】 LCMS:  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 403 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 122 : 1-(第二丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咻-3-磺醯胺鉀鹽

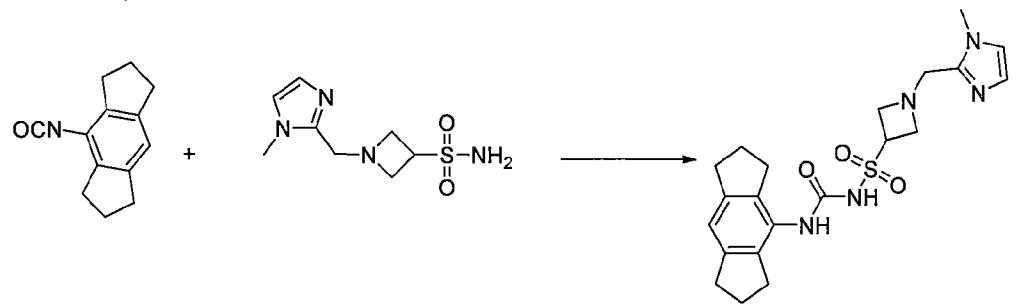


【1121】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咻-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(第二丁基)吡咻-3-磺醯胺(中間物 P107)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(43%)。

【1122】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.29 (p, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 6H)。

【1123】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 123 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)吡咻-3-磺醯胺鉀鹽



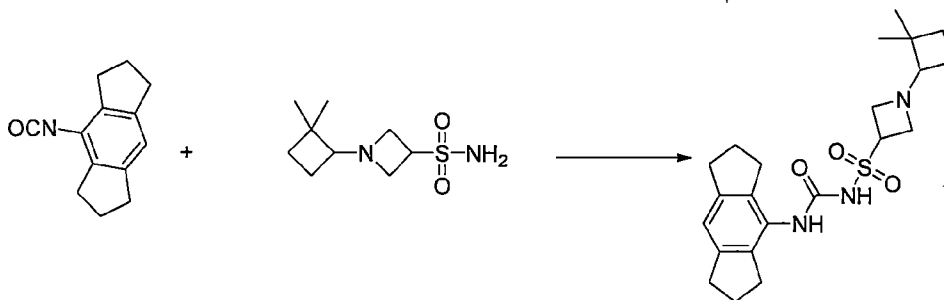


【1124】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P108)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(49%)。

【1125】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.00 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 4.34 (p, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 2.80 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

【1126】 LCMS:  $m/z$  430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 428 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 124 : 1-(2,2-二甲基環丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

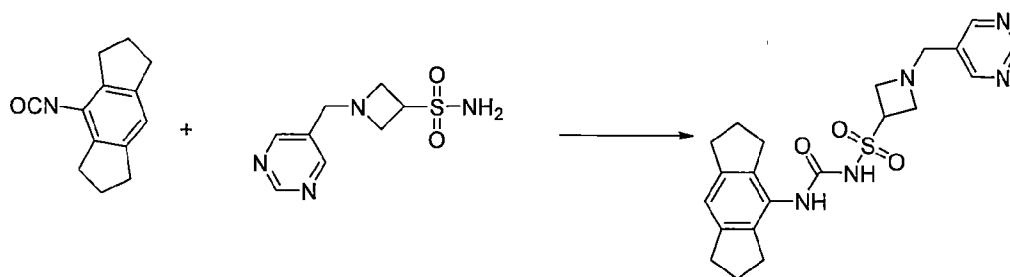


【1127】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2,2-二甲基環丁基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P109)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(16%)。

【1128】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.89 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.73 (dq, 4H), 3.02 (t, 1H), 2.83 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.10 (d, 6H)。

【1129】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 125 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(嘧啶-5-基甲基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

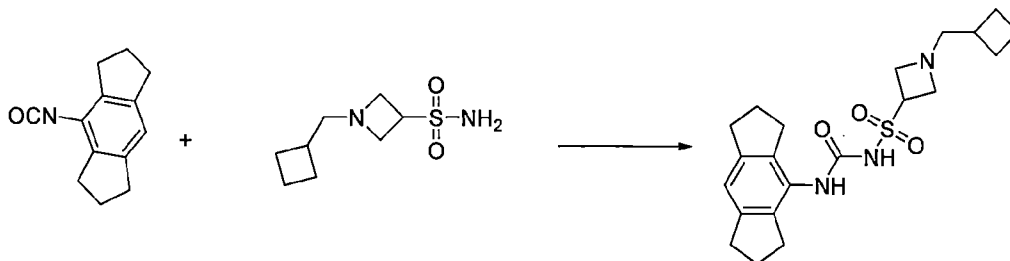


【1130】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(吡啶-5-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P105)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(8%)。

【1131】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 9.06$  (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 4H), 2.96 - 2.73 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

【1132】 LCMS:  $m/z$  428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 426 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 126: 1-(環丁基甲基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

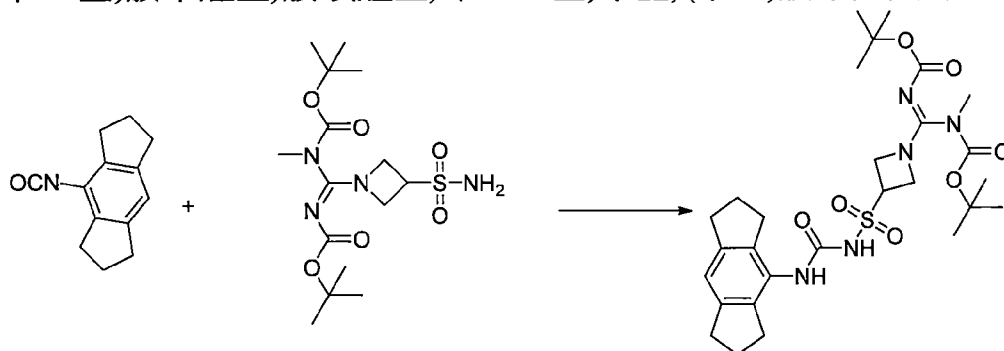


【1133】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(環丁基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P111)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14%)。

【1134】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.65 (d, 2H), 2.40 (p, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.95 - 1.64 (m, 4H)。

【1135】 LCMS:  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 402 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 127：**第三丁基-(((第三丁氧基羰基)亞胺基)(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)吡啶-1-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯鉀鹽

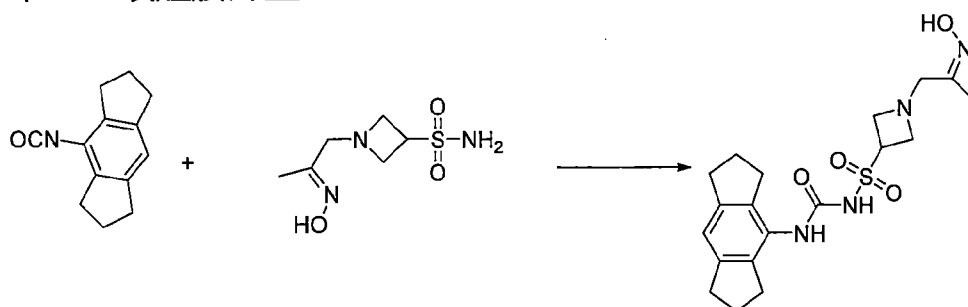


【1136】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及第三丁基-(*E*)-(((第三丁氧基羰基)亞胺基)(3-胺磺醯基吡啶-1-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯(中間物 P110)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(49%)。

【1137】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.24 (dd, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.75 (m, 8H), 1.95 (m, 4H), 1.41 (d, 18H).

【1138】 LCMS:  $m/z$  592 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 590 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 128：***N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-(羥基亞胺基)丙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽



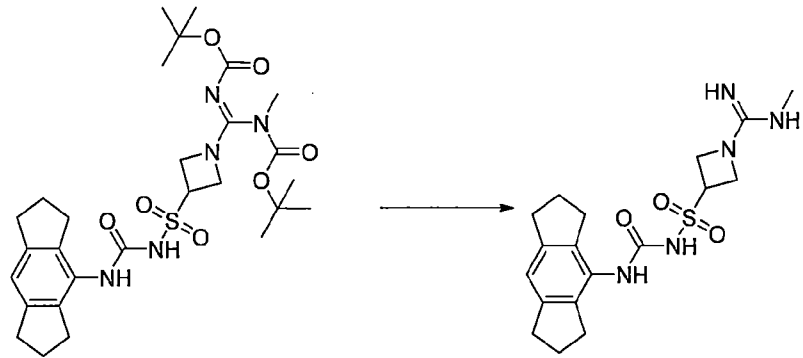
【1139】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二

環戊二烯并苯 (中間物 **A1**)、第三丁醇鉀(2 當量)、及 1-(2-(羥基亞胺基)丙基)吡  
啶-3-磺醯胺(中間物 **P112**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(6%)。

【1140】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 3.59 (dt, 4H),  
3.19 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.81 (s, 3H)。

【1141】 LCMS:  $m/z$  407 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 405 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 129: 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)-*N*-  
甲基吡啶-1-甲脒 TFA 鹽

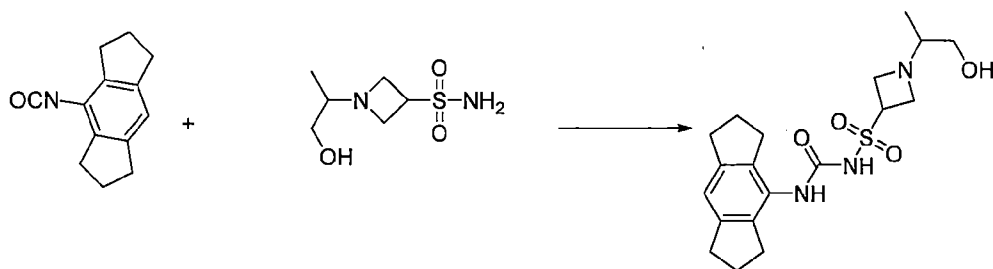


【1142】 如針對 3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺  
磺醯基)吡啶-1-甲脒 TFA 鹽(實例 113)所述，自第三丁基-(((第三丁氧基羰基)亞  
胺基)(3-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)胺磺醯基)吡  
啶-1-基)甲基)(甲基)胺甲酸酯鉀鹽(實例 127)進行製備，以得到呈白色固體之標題化  
合物(48%)。

【1143】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m,  
2H), 2.93 - 2.71 (m, 11H), 2.71 - 2.50 (m, 1H), 2.02 (m, 4H)。

【1144】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 130: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(1-羥基丙-2-  
基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

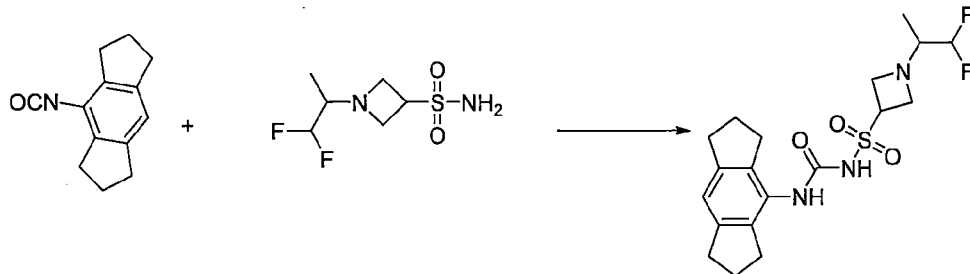


【1145】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯 (中間物 A1)、第三丁醇鉀(2 當量)、及 1-(1-羥基丙-2-基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P113)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(12%)。

【1146】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.33 (p, 1H), 3.63 (tt, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.81 (m, 9H), 2.52 (q, 1H), 2.03 (m, 4H), 0.94 (d, 3H)。

【1147】 LCMS:  $m/z$  394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 392 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 131 : 1-(1,1-二氟丙-2-基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

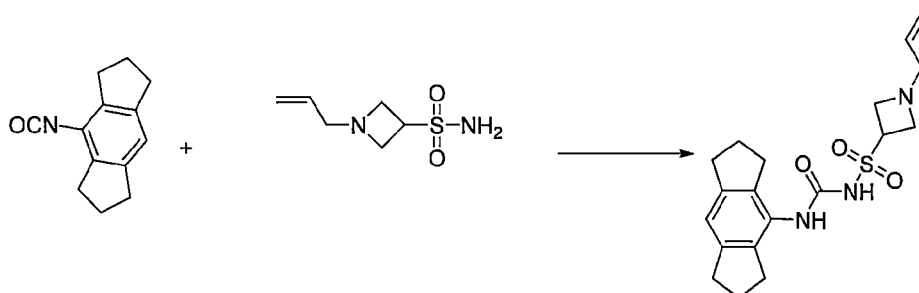


【1148】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(1,1-二氟丙-2-基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P114)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(46%)。

【1149】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 5.58 (td, 1H), 4.30 (p, 1H), 3.82 - 3.51 (m, 4H), 2.81 (m, 8H), 2.69 (ddd, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.00 (d, 3H)。

【1150】 LCMS:  $m/z$  414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 412 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 132：1-烯丙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽**

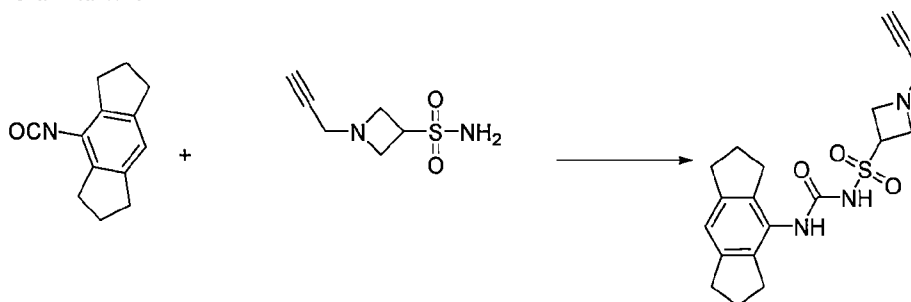


【1151】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-烯丙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P115)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(15%)。

【1152】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.89$  (s, 1H), 5.77 (ddt, 1H), 5.54 - 5.30 (m, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.20 - 3.97 (m, 4H), 3.55 (d, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.17 - 1.93 (m, 4H)。

【1153】 LCMS:  $m/z$  376 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 374 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

**實例 133：*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽**

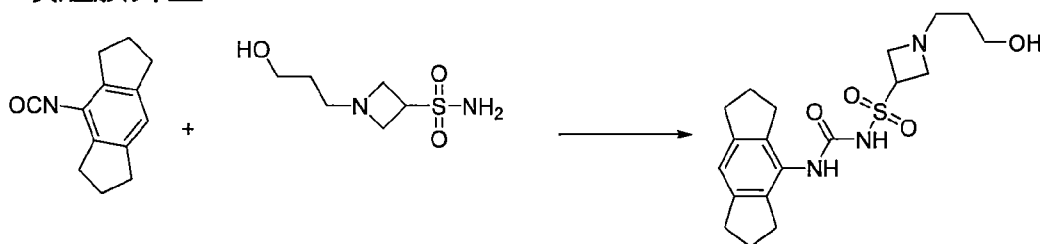


【1154】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P116)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14%)。

【1155】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.66 (d, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.81 (q, 8H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.02 (m, 4H)。

【1156】 LCMS:  $m/z$  374 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 372 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

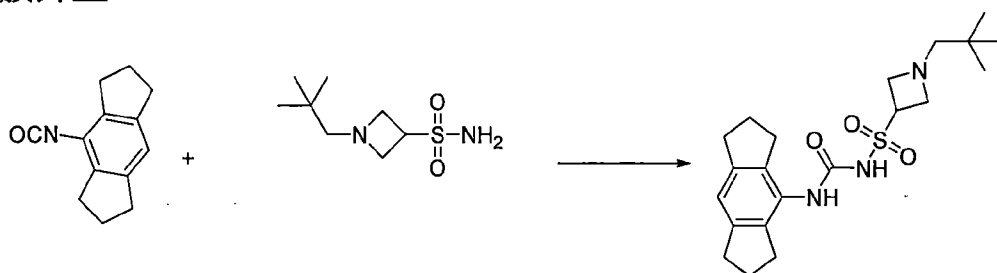
實例 134 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-(3-羥基丙基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽



【1157】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)、第三丁醇鉀(2 當量)、及 1-(3-羥基丙基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P117)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(3%)。

【1158】 LCMS:  $m/z$  394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 392 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 135 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-新戊基吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

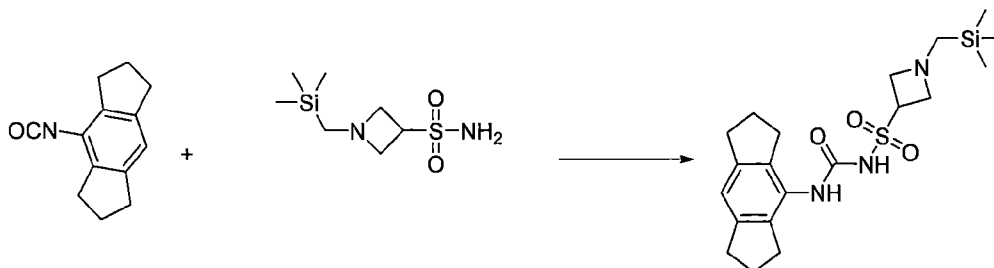


【1159】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-新戊基吡咁-3-磺醯胺(中間物 P118)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(12%)。

【1160】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.92$  (s, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 5H), 3.06 (s, 2H), 2.79 (m, 8H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。

【1161】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 136: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-((三甲基矽基)甲基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

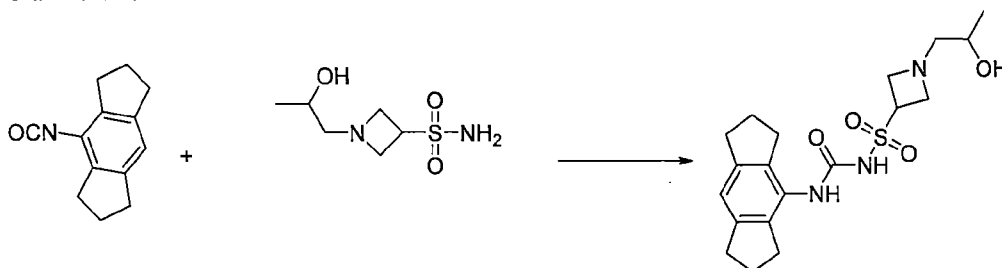


【1162】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((三甲基矽基)甲基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P119)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(32%)。

【1163】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.32 (t, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.33 (s, 2H), 2.02 (m, 4H), 0.08 (s, 9H)。

【1164】 LCMS:  $m/z$  422 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 420 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 137: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-羥基丙基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽



【1165】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二

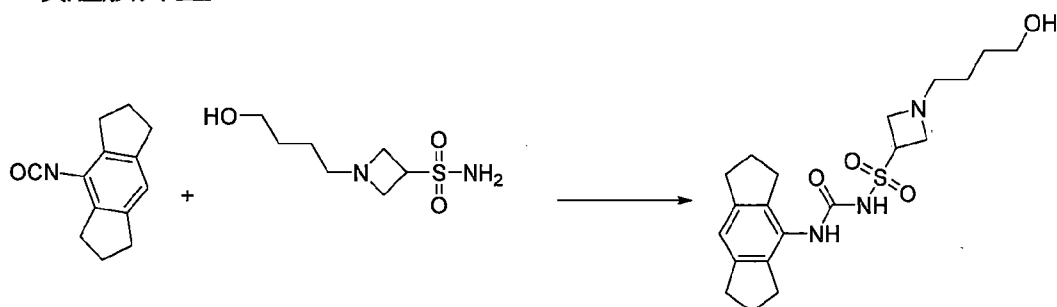


環戊二烯并苯(中間物 **A1**)、第三丁醇鉀(2 當量)、及 1-(2-羥基丙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P120**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(14%)。

【1166】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.86 (s, 1H), 4.37 (p, 1H), 3.84 - 3.47 (m, 4H), 2.81 (m, 9H), 2.50 (d, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.10 (d, 3H)。

【1167】 LCMS:  $m/z$  394 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 392 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 138 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(4-羥基丁基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

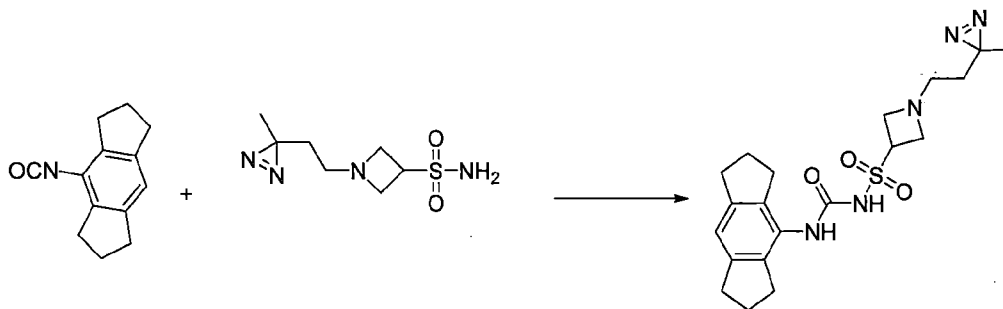


【1168】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)、第三丁醇鉀(2 當量)、及 1-(4-羥基丁基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P121**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(4%)。

【1169】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.57 (t, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。

【1170】 LCMS:  $m/z$  408 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 406 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 139 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

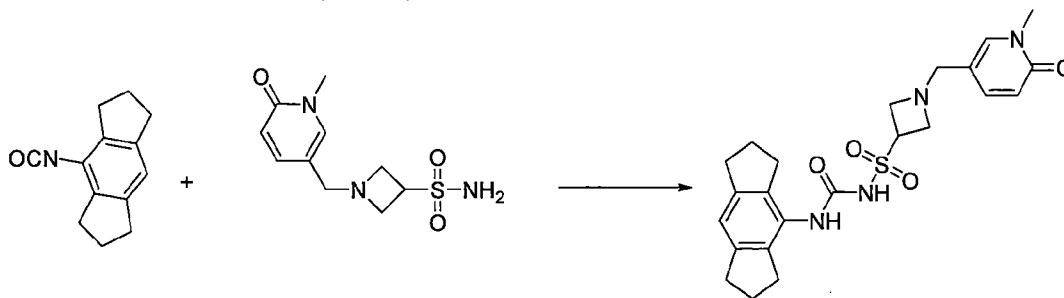


【1171】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-(3-甲基-3*H*-二吡啶-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P122)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(3%)。

【1172】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.33 (p, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.46 (t, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.35 (t, 2H), 1.00 (s, 3H)。

【1173】 LCMS:  $m/z$  418 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 416 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 140 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-((1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

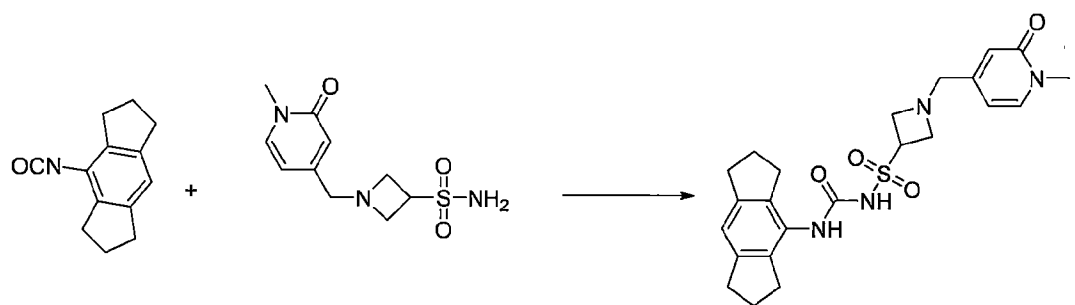


【1174】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P123)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(16%)。

【1175】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.59$  (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.32 (p, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 3.53 (d, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.80 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

【1176】 LCMS:  $m/z$  457 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 455 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 141 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

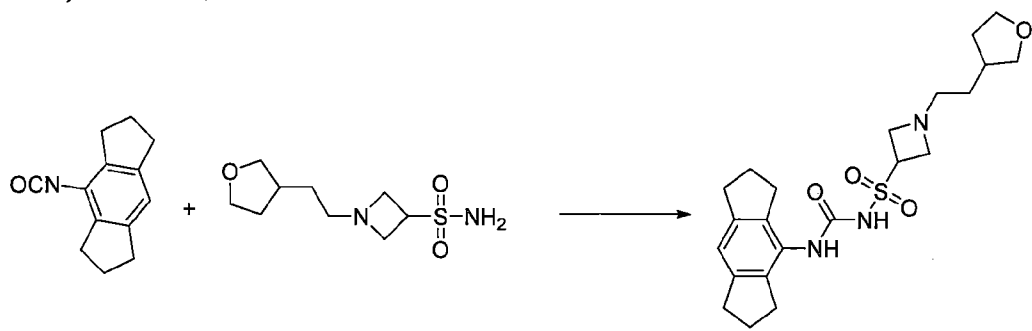


【1177】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P124)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(13%)。

【1178】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.56 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.37 (p, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.59 (t, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.93 - 2.73 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

【1179】 LCMS:  $m/z$  457 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 455 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 142 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽

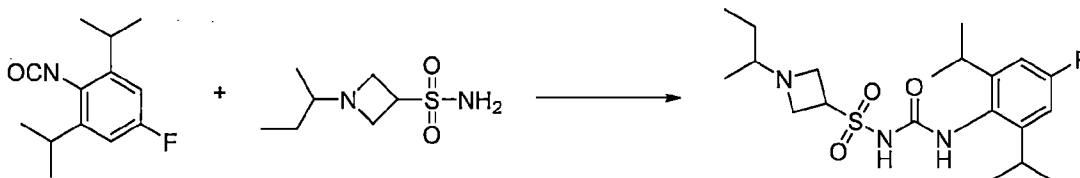


【1180】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P125)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(26%)。

【1181】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.55 (dd, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.71 - 2.49 (m, 2H), 2.17 (td, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 5H), 1.62 - 1.37 (m, 3H)。

【1182】 LCMS:  $m/z$  434 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 432 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

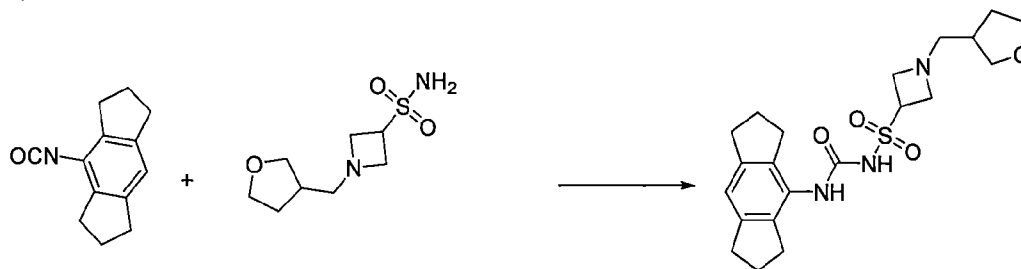
實例 143 : 1-(第二丁基)-*N*-((4-氟-2,6-二異丙基苯基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺



【1183】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 5-氟-2-異氰酸基-1,3-二異丙基苯(中間物 A3)及 1-(第二丁基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P107)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(26%)。

【1184】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 6.82 (d, 2H), 4.27 (p, 1H), 3.89 (p, 4H), 3.22 (q, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.18 (d, 14H), 1.03 (d, 3H), 0.92 (t, 3H)。

實例 144: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

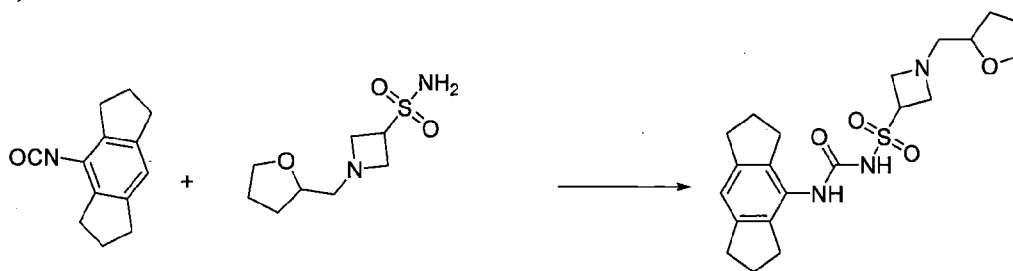


【1185】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((四氫呋喃-3-基)甲基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P126)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(51%)。

【1186】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.82 (ddd, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.51 (td, 2H), 3.39 (dd, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.56 (dd, 2H), 2.39 - 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 5H), 1.57 (dq, 1H)。

【1187】 LCMS:  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 418 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 145: *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

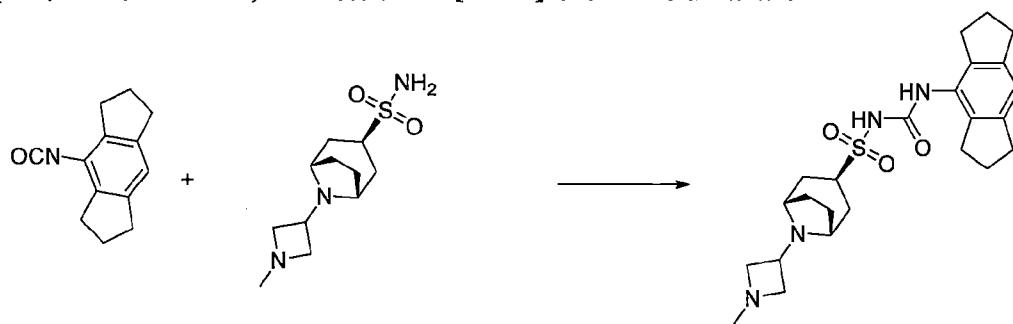


【1188】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-((四氫呋喃-2-基)甲基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P127)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(22%)。

【1189】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 5H), 2.81 (m, 8H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.02 (m, 5H), 1.87 (dt, 2H), 1.50 (dd, 1H)。

【1190】 LCMS:  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ) ; 418 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) ( $\text{ES}^-$ )。

實例 146: (1*R*\*,3*R*\*,5*S*\*)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-8-(1-甲基吡咁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺鉀鹽

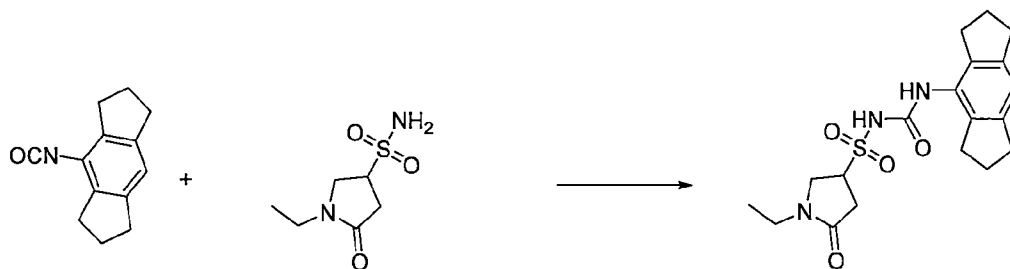


【1191】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及(1*R*,3*R*,5*S*)-8-(1-甲基吡啶-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-磺醯胺(中間物 P128)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(8%)。

【1192】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.89$  (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.97 - 2.66 (m, 11H), 2.43 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。

【1193】 LCMS:  $m/z$  459 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 457 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 147：1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-5-側氧基吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

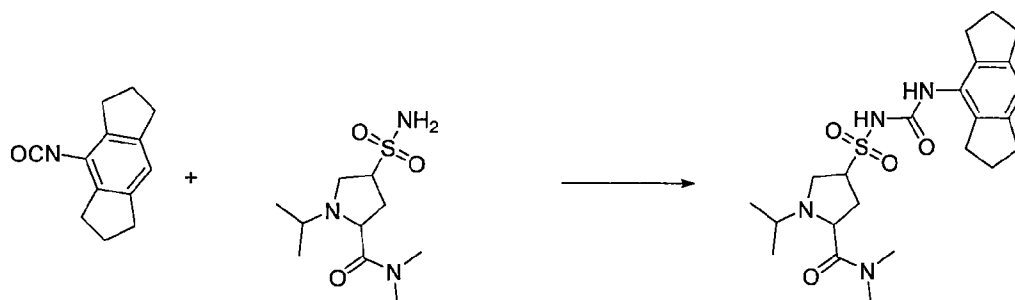


【1194】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙基-5-側氧基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P81)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(62%)。

【1195】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.87$  (s, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 10H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.13 (t, 3H)。

【1196】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 390 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 148：4-(*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)胺磺醯基)-1-異丙基-*N,N*-二甲基吡咯啉-2-羧醯胺鉀鹽

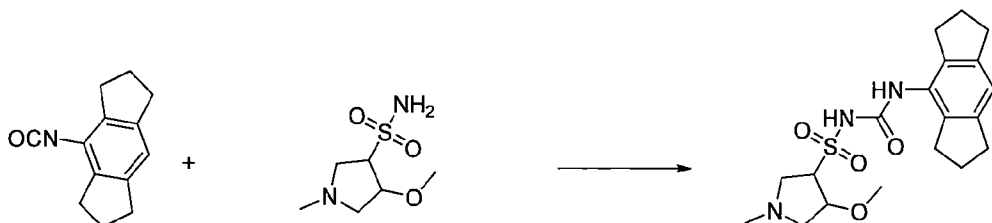


【1197】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-異丙基-*N,N*-二甲基-4-胺磺醯基吡咯啉-2-羧醯胺(中間物 P80)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(25%)。

【1198】 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 6.96 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (d, 6H), 2.68 (m, 8H), 2.46 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.01 - 0.83 (m, 6H)。

【1199】 LCMS: m/z 463 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 461 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 149： *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽



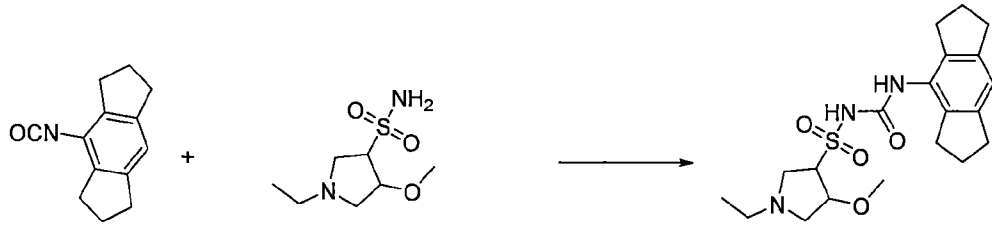
【1200】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P129)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(53%)。

【1201】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (異構物之混合物, 比率 2.5:1): δ = 6.90 (s, 1H), 4.50 (次要), 4.57 - 4.19 (主要) (m, 2H), 3.67 (dt, 1H), 3.45 (次要), 3.40 (主要) (s, 3H), 3.14

(dd, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.83 (m, 8H), 2.74 (次要), 2.70 (主要) (s, 3H), 2.04 (m, 4H)。

【1202】 LCMS:  $m/z$  394 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 392 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

實例 150 : 1-乙基-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-4-甲氧基吡咯啉-3-磺醯胺鉀鹽

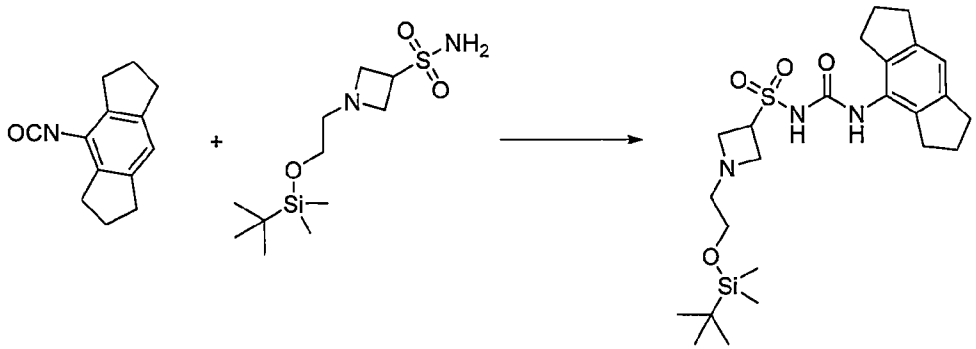


【1203】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙基-4-甲氧基吡咯啉-3-磺醯胺(中間物 P130)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(26%)。

【1204】 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) (異構物之混合物, 比率 6:1): δ = 6.85 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (次要), 3.39 (主要) (s, 3H), 3.16-2.89 (m, 2H), 2.82 (m, 11H), 2.04 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)。

【1205】 LCMS:  $m/z$  408 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 406 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

實例 151 : 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡啶-3-磺醯胺鉀鹽



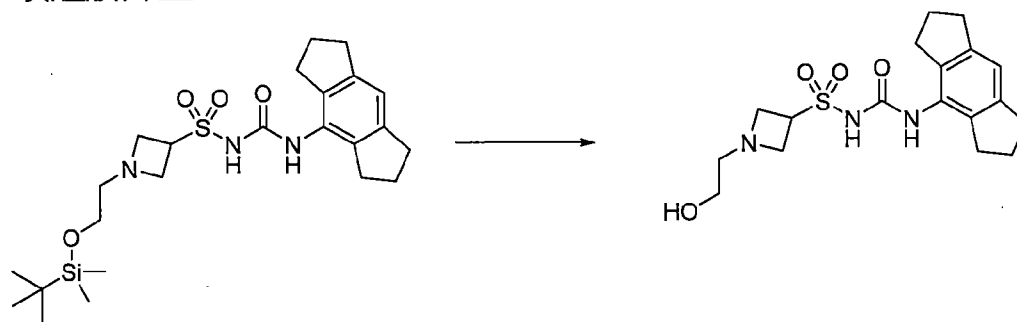


【1206】 如針對 1-(第三丁基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 93)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)吡咁-3-磺醯胺(中間物 P87)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(50%)。

【1207】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.88 (t, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.13 (m, 2H), 2.84 (m, 8H), 2.00 (m, 4H), 1.18 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

【1208】 LCMS:  $m/z$  494 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 492 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 152 : 1-(2-羥基乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽

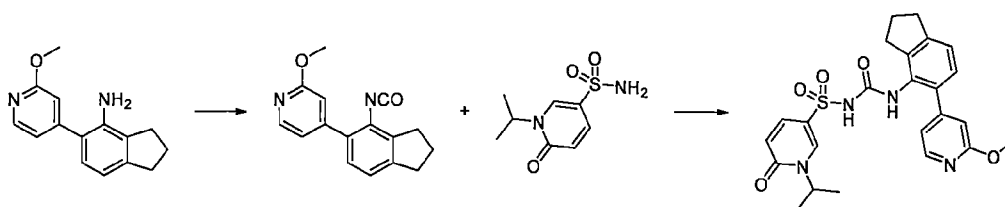


【1209】 在 1-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-*N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)吡咁-3-磺醯胺鉀鹽(實例 151)之逆相純化之後，亦將去保護產物分離(10%)成白色固體。

【1210】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.66 (t, 2H) (3.55 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.70 (t, 2H), 2.04 (m, 4H)。

【1211】 LCMS:  $m/z$  380 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}$ )。

實例 153: 1-異丙基-*N*-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲鹽基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



【1212】 將 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(中間物 A4) (0.30 g, 1.25 mmol)溶解於 THF (10 mL)中。添加 TEA (0.20 mL, 1.43 mmol)，接著添加碳酸雙(三氯甲基)酯(0.35 g, 1.18 mmol)之 THF (2 mL)溶液。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後在真空中濃縮並乾燥 30 分鐘，以得到呈淡黃色固體之中間物 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-2-甲氧基吡啶，其未經進一步純化即使用。

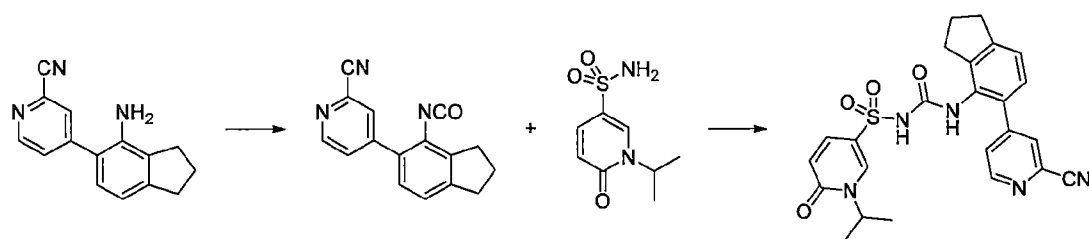
【1213】 將 1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P132) (45 mg, 0.21 mmol)溶解於乾式 THF (2 mL)中。添加 NaO<sup>t</sup>Bu (2 M 於 THF 中) (0.125 ml, 0.250 mmol)，且在室溫下，將混合物攪拌 1 小時。添加 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-2-甲氧基吡啶(上文製備) (55 mg)之 THF (2 mL)溶液，且在室溫下，將混合物攪拌隔夜。在真空中將溶劑移除，且將殘餘物溶解於 DMSO (2 mL)中，並藉由鹼性製備型 HPLC 純化，以得到呈無色粉末之標題化合物(41 mg, 40%)。

【1214】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.76 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.99 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【1215】 LCMS: m/z 483.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 481.5 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 154：N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基) 胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺鈉鹽

步驟 A：N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

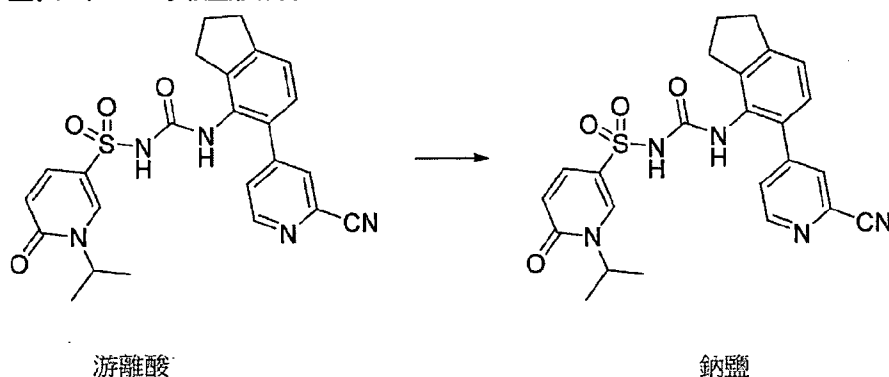


【1216】 根據 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(實例 153)之一般程序，自 4-(4-胺基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)2-氰吡啶(中間物 A5) (0.03g, 0.123mmol)及 1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P132) (0.027 g, 0.123 mmol)進行製備，且藉由逆向急驟 C18 層析法(12 g 管柱, 0-60% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化，以得到呈絨毛狀白色固體之標題化合物(35 mg, 30%)。

【1217】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.32 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 4.96 (sept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 2.91 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.98 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H)。未觀察到一種可交換質子。

【1218】 LCMS:  $m/z$  478.3 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ ) ; 476.2 ( $M-H$ ) $^-$  ( $ES^-$ )。

步驟 B : N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺鈉鹽



【1219】 將 N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(0.025 g, 0.052 mmol)以 0.1 M NaOH 溶液(520

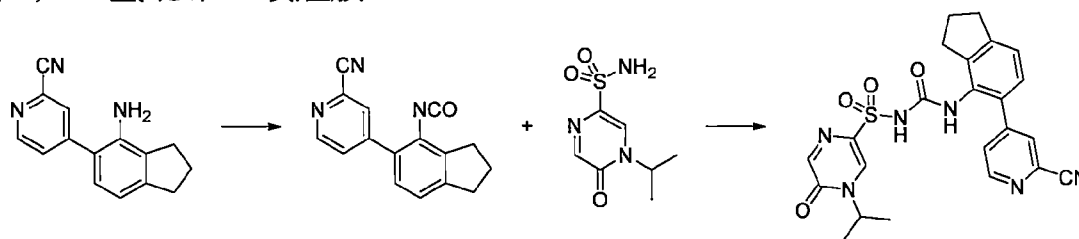
$\mu\text{L}$ )處理，且將所得溶液冷凍乾燥，以得到呈白色固體之標題化合物(26 mg, 99%)。

【1220】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 5.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.27 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.97 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.96 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【1221】 LCMS:  $m/z$  478.3 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ ); 476.2 ( $M-H$ ) $^-$  ( $ES^-$ )。

實例 155：N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲醯基)-4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺鈉鹽

步驟 A：N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲醯基)-4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺

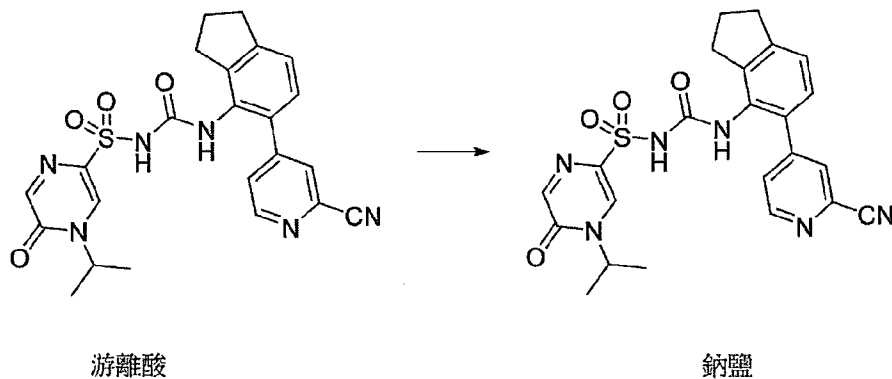


【1222】 根據 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(實例 153)之一般程序，自 4-(4-胺基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)2-氰吡啶(中間物 A5) (0.03 g, 0.123 mmol)及 4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺(中間物 P133) (0.027 g, 0.123 mmol)進行製備，且藉由逆向急驟 C18 層析法(12 g 管柱, 0-60% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化，以得到呈絨毛狀黃色固體之標題化合物(0.023 g, 19%)。

【1223】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.89 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 5.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.84 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.99 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【1224】 LCMS:  $m/z$  479.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES$ <sup>+</sup>) ; 477.2 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES$ <sup>-</sup>) 。

步驟 B : N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺鈉鹽

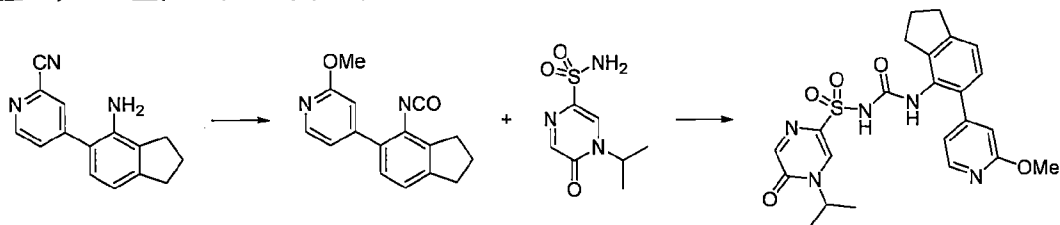


【1225】 將 N-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺(0.015 g, 0.031 mmol)以 0.1 M NaOH 溶液(310  $\mu$ L)處理，且將所得溶液冷凍乾燥，以得到呈黃色固體之標題化合物(16 mg, 定量產率)。

【1226】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 4.85 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.98 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H) 。

【1227】 LCMS:  $m/z$  479.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES$ <sup>+</sup>) ; 477.1 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES$ <sup>-</sup>) 。

實例 156: 4-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺



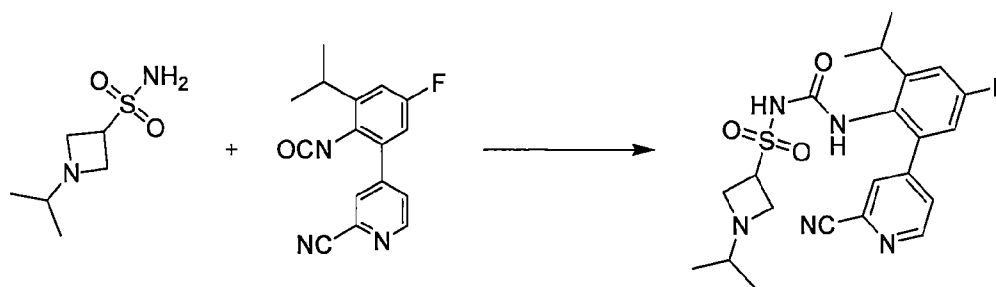
【1228】 根據 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(實例 153)之一般程序，自 4-異丙基-5-側

氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺(中間物 **P133**) (26mg, 0.12mmol)及 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-胺(中間物 **A4**) (50mg, 0.21mmol)進行製備，以得到標題化合物(13.2 mg, 23%)。

【1229】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.86 (sept,  $J = 7.2, 6.7$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.98 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.30 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H)。部分銨鹽。

【1230】 LCMS:  $m/z$  484.3 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

實例 157 : N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-異丙基吡啶-3-磺醯胺

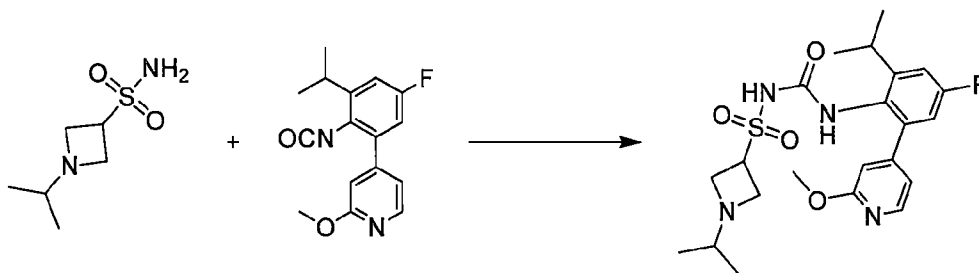


【1231】 向 1-異丙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P134**) (70 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 THF (2 mL)溶液中添加 *t*-BuONa (37 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 25  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。然後添加 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-氰吡啶(中間物 **A6**) (110 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。在 70  $^{\circ}\text{C}$  下，將反應混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%: 12%-42%, 11.5 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(80.02 mg, 43% 產率, 96% LCMS 純度)。

【1232】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.75 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.77-7.66 (m, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 3.78-3.49 (m, 4 H), 3.26-3.22 (d, 2 H), 2.83-2.79 (m, 1 H), 1.15 (d, 6 H) 及 0.95 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1233】 LCMS:  $m/z$  460.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 158：N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲磺基)-1-異丙基吡啶-3-磺酰胺

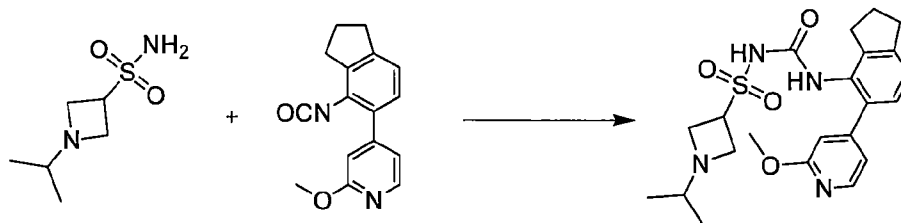


【1234】 向 1-異丙基吡啶-3-磺酰胺(中間物 P134) (70 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量) 之 THF (2 mL) 溶液中添加 *t*-BuONa (38 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 25  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。然後添加 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中間物 A7) (112 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 70  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%: 12%-42%, 11.5 min) 純化，以得到呈白色固體之標題化合物(87.88 mg, 48 %產率, 99% LCMS 純度)。

【1235】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.11 (d, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81-3.77 (m, 1 H), 3.26-3.22 (m, 1 H), 3.18-3.15 (m, 2 H), 3.03-3.00 (m, 2 H), 2.22-1.98 (m, 1 H), 1.16-1.12 (m, 6 H) 及 0.80 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1236】 LCMS:  $m/z$  465.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 159：**1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺

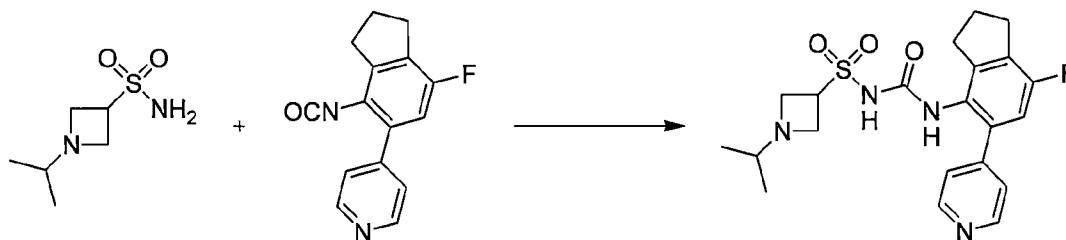


**【1237】** 向 1-異丙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P134**) (70 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量) 之 THF (2 mL) 溶液中添加 *t*-BuONa (38 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 25  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。然後添加 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶 (中間物 **A8**) (104 mg, 392.70  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 70  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ; 流動相: [A: 水(0.05% 氨水 v/v); B: MeCN]; B%: 8%-38%, 11.5 min) 純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(56.2 mg, 32 % 產率, 100% LCMS 純度)。

**【1238】**  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (d, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.00-3.94 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 2 H), 3.58-3.54 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 2.76-2.73 (m, 1 H), 2.04-1.97 (m, 2 H) 及 0.94 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

**【1239】** LCMS:  $m/z$  445.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 160：**N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基吡啶-3-磺醯胺



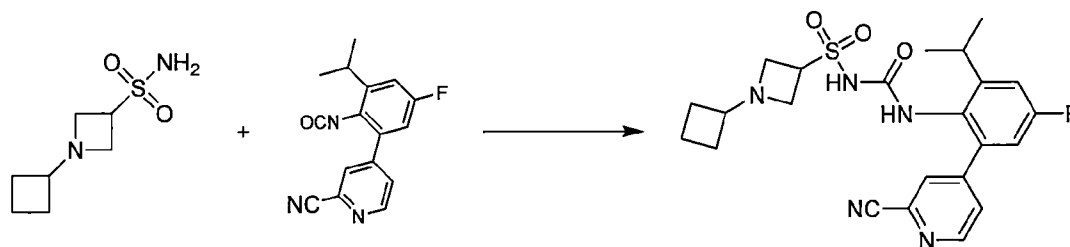


【1240】 在 25°C 下，將 1-異丙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P134**) (50 mg, 280.50  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)及 *t*-BuONa (27 mg, 280.50  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)於 THF (2 mL)中之混合物攪拌 10 分鐘。添加 4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)吡啶(中間物 **A9**) (71 mg, 280.50  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)，且在 70°C 下將所得混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%：12%-42%，10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(7.96 mg, 7 %產率, 100 % LCMS 純度)。

【1241】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.55 (d, 2 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 3.94-3.88 (m, 1 H), 3.70-3.67 (m, 2 H), 3.61-3.58 (m, 2 H), 2.95 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H), 2.82-2.75 (m, 1 H), 2.10-2.02 (m, 2 H)及 0.96 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1242】 LCMS:  $m/z$  433.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

實例 161：N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-環丁基吡啶-3-磺醯胺



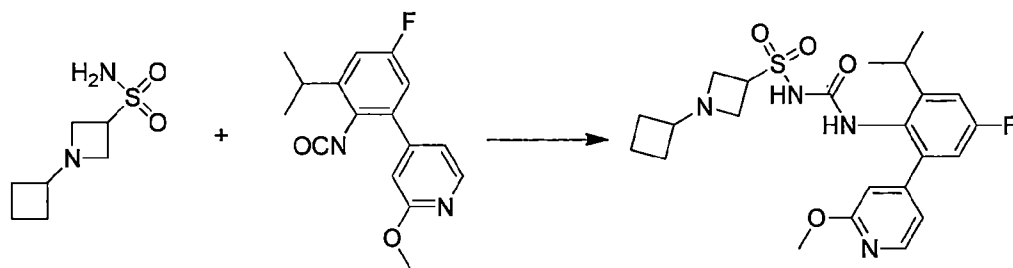
【1243】 在 25°C 下，將 1-環丁基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P135**) (30 mg, 157.68  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)及 *t*-BuONa (15 mg, 157.68  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 THF (1 mL)溶液攪拌 10 分鐘。添加 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)2-氰吡啶 (中間物 **A6**) (44 mg, 157.68  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)，且在 25°C 下將所得混合物攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%：5%-35%，

10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(6.35 mg, 8 %產率, 97% LCMS 純度)。

【1244】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.75 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.77-7.75 (m, 1 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.23-7.18 (m, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 3.95-3.68 (m, 2 H), 3.67-3.56 (m, 2 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.25-3.21 (m, 1 H), 1.99-1.97 (m, 2 H), 1.86-1.84 (m, 2 H), 1.71-1.62 (m, 2 H)及 1.16 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1245】 LCMS:  $m/z$  472.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 162：**1-環丁基-N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲酰基)吡啶-3-磺酰胺



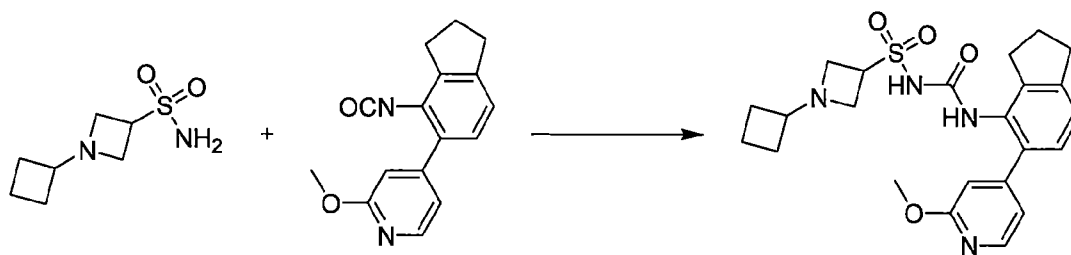
【1246】 向 1-環丁基吡啶-3-磺酰胺(中間物 **P135**) (25 mg, 131.40  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 THF (1 mL)溶液中添加  $t\text{-BuONa}$  (13 mg, 131.40  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。在  $20^\circ\text{C}$  下，將反應混合物攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶 (中間物 **A7**) (38 mg, 131.40  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)，且在  $20^\circ\text{C}$  下將所得混合物攪拌 20 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18, 150mm\*25mm\*10 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )；B：MeCN]；B%：15%-45%, 10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(41.16 mg, 66%產率, 100% LCMS 純度)。

【1247】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.16 (d, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.03-6.96 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 4.02-3.92 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.75-3.48 (m, 4 H),

3.22-3.02 (m, 2 H), 2.15-1.95 (m, 2 H), 1.94-1.76 (m, 2 H), 1.74-1.56 (m, 2 H)及 1.14 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1248】 LCMS:  $m/z$  477.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 163：1-環丁基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺

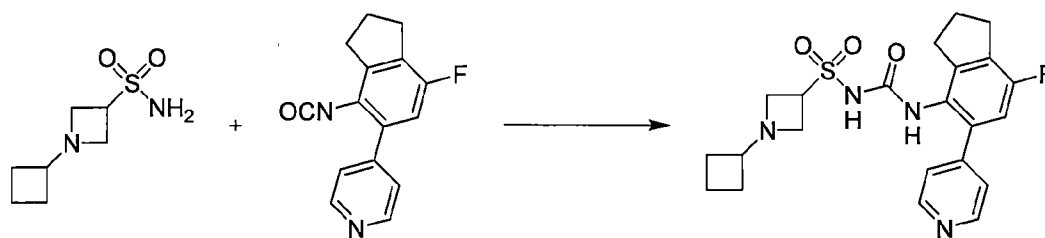


【1249】 在 25°C 下，將 1-環丁基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P135**) (40 mg, 210.24  $\mu$ mol, 1 當量)及 *t*-BuONa (20 mg, 210.24  $\mu$ mol, 1 當量)於 THF (2 mL)中之混合物攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中間物 **A8**) (56 mg, 210.24  $\mu$ mol, 1 當量)，且在 70°C 下將所得混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu$ m；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%: 10%-40%, 10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(20.06 mg, 21 %產率, 100% LCMS 純度)。

【1250】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.13 (d, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.49-3.44 (m, 3 H), 3.38-3.35 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.03-1.99 (m, 2 H), 1.98-1.94 (m, 2 H), 1.85-1.81 (m, 2 H)及 1.71-1.62 (m, 2 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1251】 LCMS:  $m/z$  457.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 164：1-環丁基-N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺

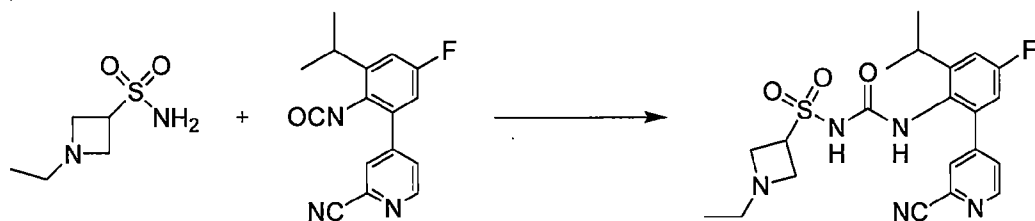


【1252】 在 25°C 下，將 1-環丁基吡咯-3-磺醯胺(中間物 **P135**) (37 mg, 194.47  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)及 *t*-BuONa (19 mg, 194.47  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)於 THF (2 mL)中之混合物攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)吡啶(中間物 **A9**) (49 mg, 194.47  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)，且在 25°C 下將所得混合物攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Xtimate C18, 250mm\*50mm\*10 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%：0%-30%，10 min)純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(18.09 mg, 20 %產率, 97% LCMS 純度)。

【1253】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 4.02-3.95 (m, 1 H), 3.70-3.66 (m, 3 H), 3.57-3.54 (m, 1 H), 3.37-3.27 (m, 1 H), 2.96 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H), 2.11-2.00 (m, 4 H), 1.92-1.87 (m, 2 H)及 1.72-1.65 (m, 2 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1254】 LCMS:  $m/z$  445.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 165：N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-乙基吡咯-3-磺醯胺



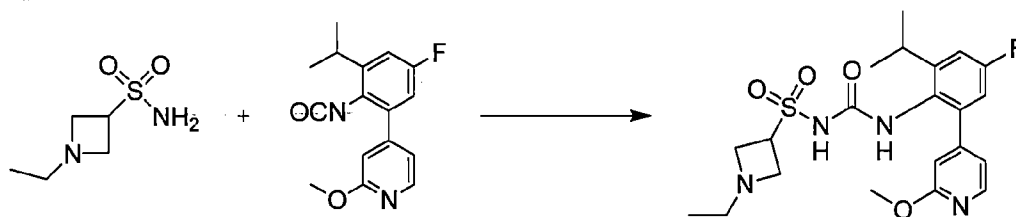
【1255】 向 1-乙基吡咯-3-磺醯胺(中間物 **P136**) (40 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 THF (1 mL)溶液中添加 *t*-BuONa (23 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 25 °C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)2-氰吡啶(中間物

**A6)** (68 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量), 且在 70°C 下將混合物攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Waters Xbridge C18, 150mm\*50mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 流動相: [A: 水(0.05% 氨水 v/v); B: MeCN]; B%: 8%-38%, 11.5 min) 純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(48.97 mg, 45 % 產率, 100% LCMS 純度)。

【1256】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.12-7.09 (m, 1 H), 3.83-3.76 (m, 5 H), 3.24-3.20 (m, 1 H), 2.93-2.88 (m, 2 H), 1.16 (d, 6 H) 及 0.99 (t, 3 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1257】 LCMS:  $m/z$  446.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

**實例 166:** 1-乙基-N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺

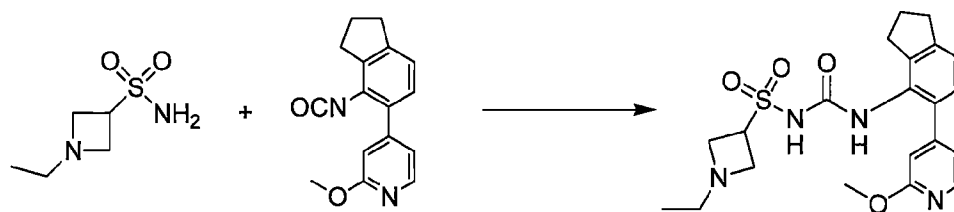


【1258】 向 1-乙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P136**) (40 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量) 之 THF (1 mL) 溶液中添加 *t*-BuONa (23 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 25 °C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中間物 **A7**) (69 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量), 且在 75°C 下再將混合物攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Waters Xbridge C18, 150mm\*50mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 流動相: [A: 水(0.05% 氨水 v/v); B: MeCN]; B%: 8%-38%, 11.5 min) 純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(46.05 mg, 42 % 產率, 100% LCMS 純度)。

【1259】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.15 (d, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17-7.12 (m, 1 H), 7.03-6.94 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 3.99-3.77 (m, 8 H), 3.24-3.20 (m, 1 H), 2.95-2.92 (m, 2 H), 1.15 (d, 6 H)及 1.00 (t, 3 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1260】 LCMS:  $m/z$  451.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 167：1-乙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基) 胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺

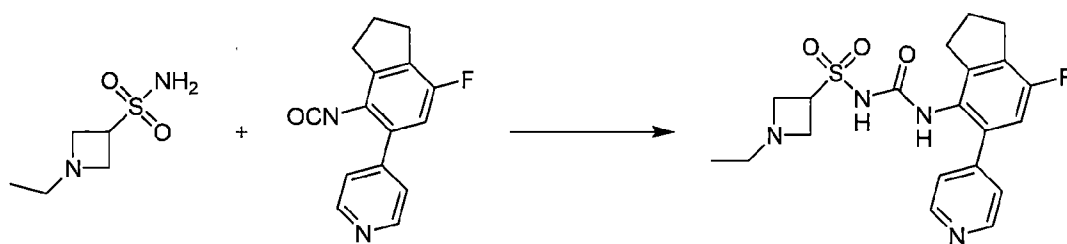


【1261】 向 1-乙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 P136) (40 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量) 之 THF (1 mL)溶液中添加 *t*-BuONa (23 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)。將混合物在 25  $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶 (中間物 A8) (64 mg, 243.57  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)，且在 70 $^{\circ}\text{C}$  下將混合物攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*50mm\*10 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%: 8%-38%, 11.5 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(52.99 mg, 51 %產率, 100% LCMS 純度)。

【1262】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.13 (d, 1 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85-3.80 (m, 2 H), 3.77-3.72 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.87-2.80 (m, 4 H), 2.04-1.96 (m, 2 H)及 0.98 (t, 3 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1263】 LCMS:  $m/z$  431.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 168：1-乙基-N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)吡啶-3-磺醯胺

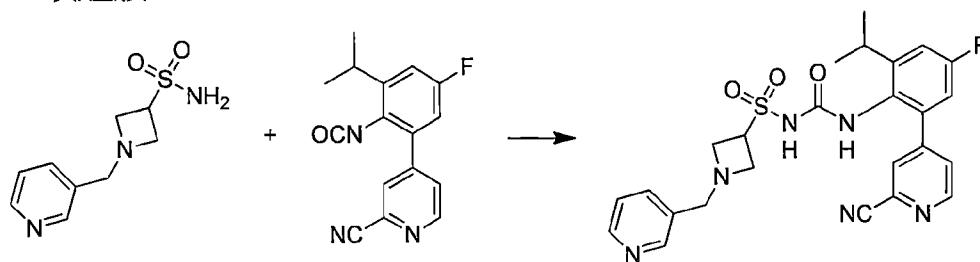


【1264】 在 25°C 下，將 1-乙基吡咯-3-磺醯胺(中間物 **P136**) (50 mg, 304.46  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)及 *t*-BuONa (29 mg, 304.46  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 THF (1 mL)溶液攪拌 10 分鐘。然後添加 4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-吡-5-基)吡啶(中間物 **A9**) (77 mg, 304.46  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)之 THF (2 mL)溶液，且在 25°C 下將所得混合物攪拌 10 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 150mm\*25mm\*5 $\mu\text{m}$ ；流動相：[A：水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%: 5%-35%, 10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(9.59 mg, 8 %產率, 100% LCMS 純度)。

【1265】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d, 2 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 4.01-3.88 (m, 5 H), 2.98-2.93 (m, 4 H), 2.86 (t, 2 H), 2.11-2.03 (m, 2 H)及 1.01 (t, 3 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1266】 LCMS:  $m/z$  419.2 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

實例 169：N-((2-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯-3-磺醯胺



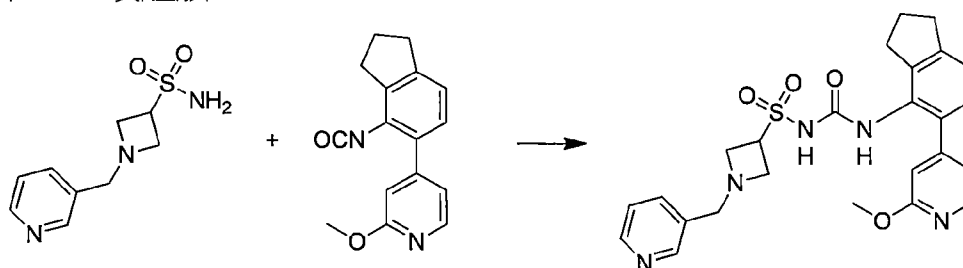
【1267】 在 16°C 下，將 1-(吡啶-3-基甲基)吡咯-3-磺醯胺(中間物 **P137**) (50 mg, 219.99  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)、4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)2-氰吡啶(中間物 **A6**) (68 mg, 241.99  $\mu\text{mol}$ , 1.1 當量)、及 *t*-BuONa (25 mg, 263.99  $\mu\text{mol}$ , 1.2 當量)之 THF (1.5

mL)溶液攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18, 150mm\*25mm\*10 $\mu$ m；流動相：[A：水(0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> v/v)；B: MeCN]；B%: 15%-45%, 12 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(10 mg, 9%)。

【1268】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.74 (d, 1 H), 8.50-8.47 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.73-3.68 (m, 2 H), 3.45-3.38 (m, 4 H), 3.19-3.15 (m, 1 H)及 1.14 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1269】 LCMS: *m/z* 509.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

實例 170：N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺



【1270】 在 16°C 下，將 1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P137) (50 mg, 219.99  $\mu$ mol, 1 當量)、4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲氧基吡啶(中間物 A8) (64 mg, 241.99  $\mu$ mol, 1.1 當量)、及 *t*-BuONa (25 mg, 263.99  $\mu$ mol, 1.2 當量)之 THF (1.5 mL)溶液攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18, 150mm\*25mm\*10 $\mu$ m；流動相：[A：水(0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> v/v)；B: MeCN]；B%: 15%-45%, 12 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(37 mg, 34%)。

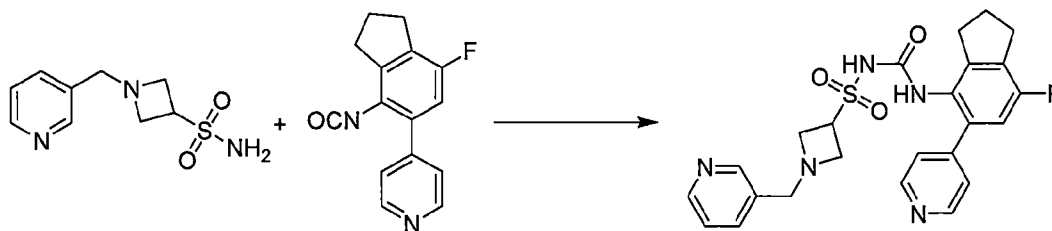
【1271】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.49-8.45 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 7.79 (br s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.38-7.33 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.73 (s, 1



H), 4.19-4.15 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 3.38-3.34 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H)及 2.04-1.98 (m, 2 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1272】 LCMS:  $m/z$  494.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 171 : N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺

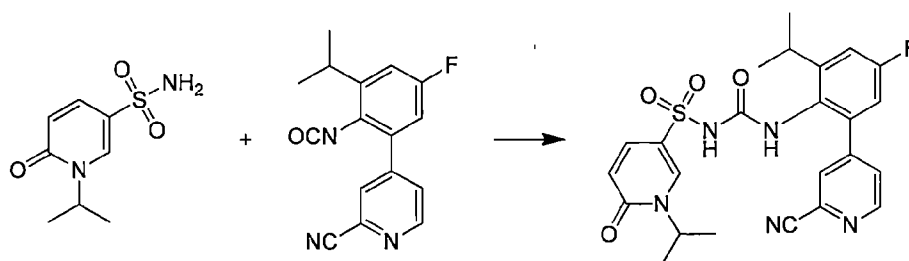


【1273】 向 1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 P137) (54 mg, 235.98  $\mu$ mol, 1 當量)之 THF (5 mL)溶液中添加 *t*-BuONa (27 mg, 283.18  $\mu$ mol, 1.2 當量)以及 4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)吡啶(中間物 A9) (60 mg, 235.98  $\mu$ mol, 1 當量)之 THF (5 mL)及 DCM (5 mL)溶液。在 16°C 下，將反應混合物攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Gemini C18, 150mm\*25mm\*10 $\mu$ m；流動相：[A：水(0.05%  $NH_4HCO_3$  v/v)；B: MeCN]；B%: 5%-50%, 10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物 (35.53 mg, 31%產率, 99.4% LCMS 純度)。

【1274】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56-8.54 (m, 2 H), 8.49-8.47 (m, 2 H), 7.76 (br s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.36 (dd, 3 H), 7.00 (d, 1 H), 4.17-4.12 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.47 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H)及 2.11-2.03 (m, 2 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1275】 LCMS:  $m/z$  482.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 172 : N-((2-(2-氟基吡啶-4-基)-4-氟-6-異丙基苯基)胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

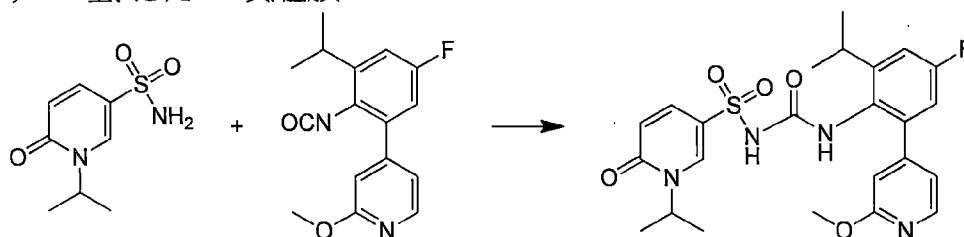


【1276】 在 16°C 下，將 1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P132) (60 mg, 225.09  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)、4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-氰吡啶(中間物 A6) (70 mg, 247.60  $\mu\text{mol}$ , 1.1 當量)、及 *t*-BuONa (26 mg, 270.11  $\mu\text{mol}$ , 1.2 當量)之 THF (1.5 mL)溶液攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Phenomenex Gemini C18, 150mm\*25mm\*10 $\mu\text{m}$ ; 流動相: [A: 水(0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  v/v); B: MeCN]; B%: 15%-45%, 12 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(30 mg, 26%)。

【1277】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (d, 1 H), 7.99-7.92 (m, 3 H), 7.64-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.45 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.14-7.11 (m, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 4.99-4.91 (m, 1 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 1.25 (d, 6 H)及 1.09 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1278】 LCMS:  $m/z$  498.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 173: N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲磺基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



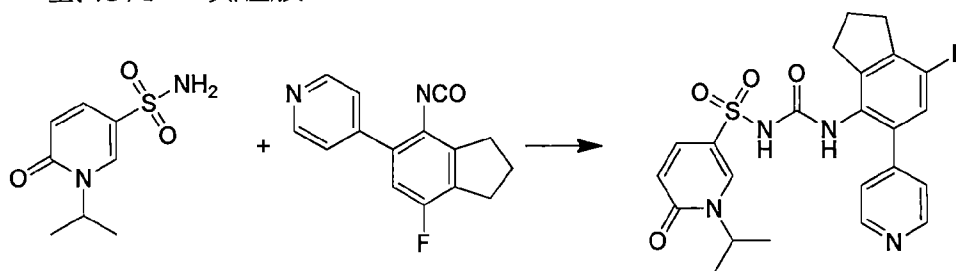
【1279】 在 16°C 下，將 1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P132) (60 mg, 225.09  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)、4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中間物 A7) (71 mg, 247.60  $\mu\text{mol}$ , 1.1 當量)、及 *t*-BuONa (26 mg, 270.11  $\mu\text{mol}$ ,

1.2 當量)之 THF (1.5 mL)溶液攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Xtimate C18, 250mm\*50mm\*10 $\mu$ m; 流動相: [A: 水(0.05%氨水 v/v); B: MeCN]; B%: 2%-32%, 10 min)純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(61 mg, 54%)。

【1280】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (d, 2 H), 7.51 (d, 2 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.96-6.89 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 5.00-4.95 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.09-3.04 (m, 1 H), 1.25 (d, 6 H)及 1.05 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1281】 LCMS:  $m/z$  503.2 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

實例 174: N-((7-氟-5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺

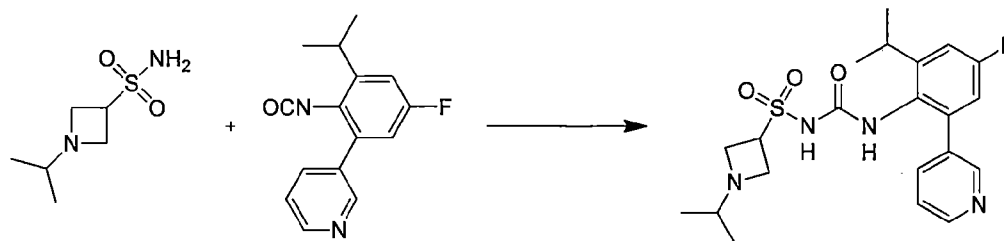


【1282】 在 16 $^{\circ}\text{C}$ 下, 將 1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P132) (50 mg, 187.58  $\mu\text{mol}$ , 1 當量)、4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡啶(中間物 A9) (52 mg, 206.34  $\mu\text{mol}$ , 1.1 當量)、及  $t\text{-BuONa}$  (22 mg, 225.10  $\mu\text{mol}$ , 1.2 當量)之 THF (1.5 mL)溶液攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Phenomenex Gemini C18, 150mm\*25mm\*10 $\mu$ m; 流動相: [A: 水(0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  v/v); B: MeCN]; B%: 12%-42%, 12 min)純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(6 mg, 7 %產率, 99.17 % LCMS 純度)。

【1283】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (d, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.83 (br s, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.02-4.94 (m, 1 H), 2.94 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.07-2.01 (m, 2 H)及 1.28 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1284】 LCMS:  $m/z$  471.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 175：N-((4-氟-2-異丙基-6-(吡啶-3-基)苯基)胺甲醯基)-1-異丙基吡啶-3-磺醯胺

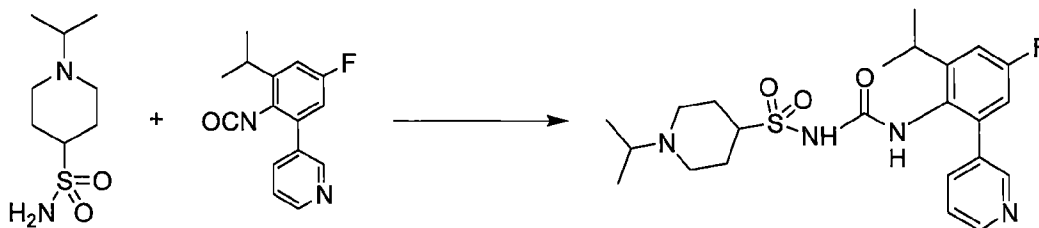


【1285】 向 1-異丙基吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P134**) (200 mg, 1.12 mmol, 1 當量) 之 THF (5 mL) 溶液中添加 MeONa (60 mg, 1.12 mmol, 1 當量)。在 25°C 下，將反應混合物攪拌 30 分鐘。然後添加 3-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)吡啶(中間物 **A10**) (431 mg, 1.68 mmol, 1.5 當量)，且在 70°C 下將所得混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由逆相急驟層析法(管柱：Welch Ultimate XB\_C18, 35mm\*235mm\*20/35 $\mu$ m，流動相：[A：水(0.05%氨水)；B：MeCN]；B%: 0%-40%, 10 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(33 mg, 7% 產率, 100% LCMS 純度)。

【1286】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.60-8.51 (m, 2 H), 7.92-7.77 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 3.92-3.74 (m, 3 H), 3.29-2.95 (m, 4 H), 1.26-1.10 (m, 6 H) 及 1.02 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1287】 LCMS:  $m/z$  435.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 176：N-((4-氟-2-異丙基-6-(吡啶-3-基)苯基)胺甲醯基)-1-異丙基哌啶-4-磺醯胺

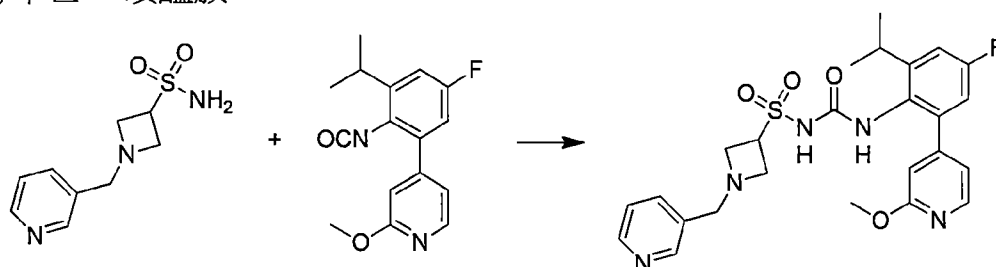


【1288】 向 1-異丙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P138**) (720 mg, 3.49 mmol, 1 當量) 之 THF (10 mL) 溶液中添加 NaOMe (226 mg, 4.19 mmol, 1.2 當量) 及 3-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)吡啶(中間物 **A10**) (805 mg, 3.14 mmol, 0.9 當量)。然後在 70°C 下將反應混合物攪拌 20 分鐘。將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Phenomenex Gemini C18, 250mm\*50mm\*10 $\mu$ m; 流動相: [A: 水(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); B: MeCN]; B%: 15%-45%, 10 min) 純化, 以得到呈白色固體之標題化合物(69.36 mg, 4 %產率, 100% LCMS 純度)。

【1289】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.57 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.87-7.80 (m, 1 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.79-2.76 (m, 2 H), 2.70-2.63 (m, 2 H), 1.98-1.85 (m, 2 H), 1.65-1.61 (m, 2 H), 1.42-1.38 (m, 2 H), 1.14 (d, 6 H) 及 0.94 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1290】 LCMS: *m/z* 463.4 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

實例 177: N-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲醯基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺



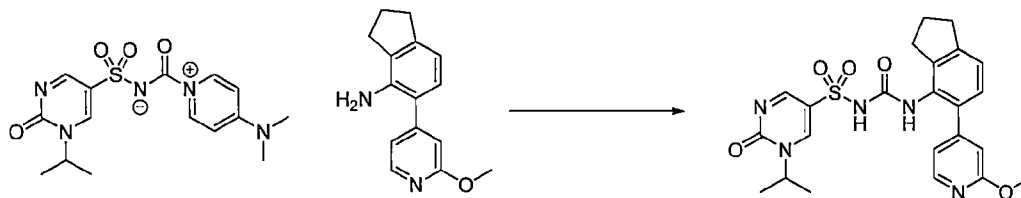
【1291】 在 16°C 下, 將 1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P137**) (50 mg, 219.99  $\mu$ mol, 1 當量)、4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中間物 **A7**) (69 mg, 241.99  $\mu$ mol, 1.1 當量)、及 *t*-BuONa (25 mg, 263.99  $\mu$ mol, 1.2 當量) 之 THF (1.5 mL) 溶液攪拌 0.5 小時。然後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Waters Xbridge C18, 150mm\*50mm\*10 $\mu$ m; 流動相: [A:

水(0.05%氨水 v/v)；B：MeCN]；B%: 8%-38%, 11.5 min)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(44 mg, 38%)。

【1292】  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.01-6.95 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.04-3.98 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.43-3.36 (m, 4 H), 3.16-3.12 (m, 1 H)及 1.12 (d, 6 H)。未觀察到一種可交換質子。

【1293】 LCMS:  $m/z$  514.3 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

**實例 178: 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-磺醯胺鈉鹽**



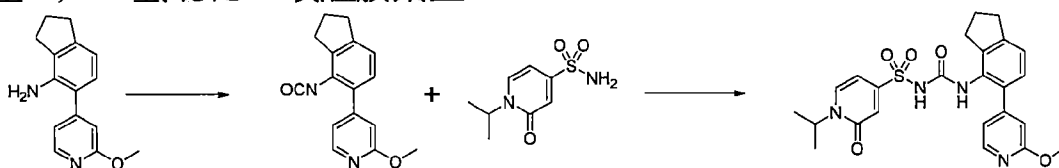
【1294】 在 50°C 下，將 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(0.033 g, 0.137 mmol) (中間物 A4)及(4-(二甲胺基)吡啶-1-鎗-1-羰基)((1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)磺醯基)醯胺(中間物 P139) (0.069 g, 0.123 mmol)於乾式 MeCN (2 mL)中之懸浮液攪拌 2 小時。然後將所得混合在真空中濃縮，且將粗產物藉由製備型 HPLC (管柱: Waters Xbridge C18, 19mm\*15mm\*5 $\mu$ m;流動相:[A：水(0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )；B：MeCN]；B%: 10%-40%)純化，以得到呈絨毛狀白色固體之 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-磺醯胺(0.031 g, 52%)。將游離酸(0.024 g, 0.050 mmol)以 0.1 M NaOH (水溶液) (0.500 ml, 0.05 mmol)處理，且將所得溶液冷凍乾燥，以得到白色固體之標題化合物(0.025 g, 99%)。

【1295】  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 7.6 Hz,

1H), 6.88 (dd,  $J = 5.3, 1.4$  Hz, 1H), 6.70 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.76 (sept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.70 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.94 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【1296】 LCMS:  $m/z$  484.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES$ <sup>+</sup>) ; 482.1 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES$ <sup>-</sup>)。

實例 179: 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺鈉鹽



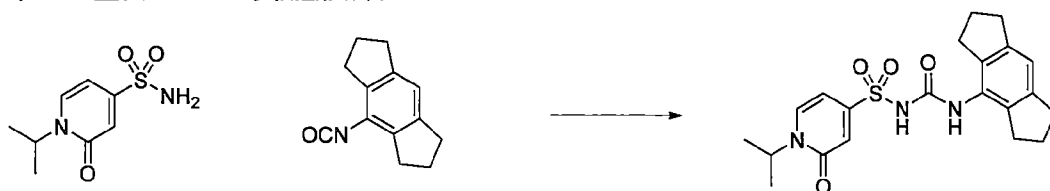
【1297】 在不攪拌之情況下，向 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-胺(中間物 A4) (0.156 g, 0.65 mmol)之 DCM (5 mL)及飽和  $NaHCO_3$  水溶液(5 mL)之溶液中添加碳酸雙(三氯甲基)酯(0.079 g, 0.264 mmol)之甲苯(1 mL)溶液至 DCM 層。將反應混合物攪拌 1 小時，穿過相分離器，乾燥( $MgSO_4$ )，過濾且在真空中濃縮，以得到呈橙色油狀物之粗異氰酸酯中間物，其未經進一步純化即使用。將粗異氰酸酯中間物溶解於乾式 THF (11 mL)中。

【1298】 將 1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺(中間物 P140) (0.050 g, 0.224 mmol)之乾式 THF (3 mL)溶液以第三丁醇鈉(2 M 於 THF 中) (0.120 ml, 0.24 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌，以粗異氰酸酯中間物之乾式 THF (4 mL)溶液處理，然後在室溫下攪拌 22 小時。將反應混合物在真空中濃縮，且將殘餘物藉由逆相急驟 C18 層析法(液體加載) (12 g 筒, 5-50% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化，以得到呈絨毛狀白色固體之 1-異丙基-N-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺(0.079 g, 70%)。將游離酸(0.071 g, 0.141 mmol)以 0.1 M  $NaOH$  (水溶液) (1.410 ml, 0.141 mmol)處理，且將混合物冷凍乾燥，以得到白色固體之標題化合物(0.073 g, 102 %)。

【1299】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 5.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 7.0, 2.1$  Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.3, 1.5$  Hz, 1H), 6.76 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.30 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.14 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.90 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【1300】 LCMS:  $m/z$  483.1 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ ) ; 481.0 ( $M-H$ ) $^-$  ( $ES^-$ )。

實例 180 : N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺鈉鹽



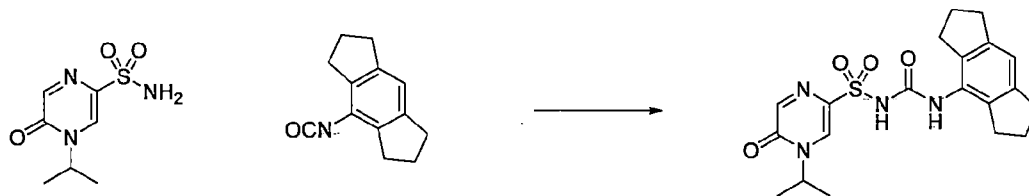
【1301】 在氮氣下，將 1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺(中間物 P140) (0.05 g, 0.224 mmol)之乾式 THF (4 mL)溶液以 2 M 於 THF 中之第三丁醇鈉(0.12 ml, 0.240 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 小時，然後以 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1) (0.049 g, 0.247 mmol)之乾式 THF (1 mL)處理，且攪拌 18 小時。將反應混合物在真空中濃縮，且將殘餘物藉由逆相急驟 C18 層析法(液體加載) (12 g 筒, 0-75% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化，以得到呈絨毛狀白色固體之 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-磺醯胺(0.059 g, 63%)。將游離酸(0.05 g, 0.119 mmol)以 0.1 M NaOH (1.191 ml, 0.119 mmol)處理，且將所得溶液冷凍乾燥，以得到白色固體之標題化合物(0.052 g, 99%)。

【1302】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88-7.84 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.11 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.87 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。



**【1303】** LCMS:  $m/z$  438.3 ( $M+Na$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 414.2 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) .

**實例 181：N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺鈉鹽**

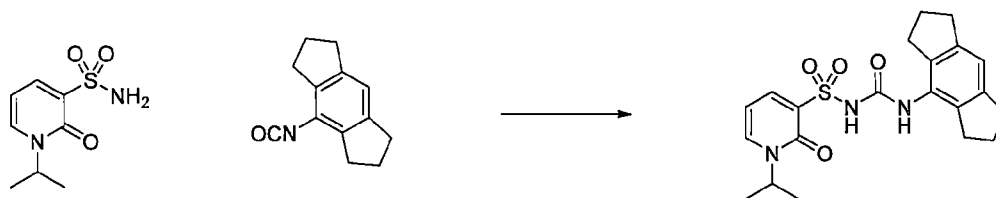


【1304】 在氮氣下，將4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺(中間物 P133) (0.06 g, 0.273 mmol)之乾式 THF (4 mL)溶液以 2M 於 THF 中之第三丁醇鈉(0.15 ml, 0.300 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌 45 分鐘，然後以 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1) (0.061 g, 0.306 mmol)之乾式 THF (1 mL)處理，且攪拌 21 小時。將反應混合物以 EtOAc (10 mL)稀釋並以水(2 × 2 mL)洗滌。收集水層並保留。將有機層在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於 MeCN (2 mL)中並與水層合併。將所得懸浮液穿過棉絨過濾，然後藉由逆相急驟 C18 層析法 (12 g 筒, 5-75% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化，以得到呈絨毛狀白色固體之 N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-4-異丙基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-磺醯胺(0.075 g, 66%)。將游離酸(0.05 g, 0.120 mmol)以 0.1 M NaOH (1.200 ml, 0.120 mmol)處理，且將所得溶液冷凍乾燥，以得到白色固體之標題化合物(0.053 g, 101 %)。

**【1305】**  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.88 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.63 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 1.88 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)  $\circ$

【1306】 LCMS:  $m/z$  417.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES$ )<sup>+</sup>; 415.2 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES$ )<sup>-</sup>。

實例 182：N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲鹽基)-1-異丙基-2-側  
氧基-1,2-二氫吡啶-3-磺醯胺

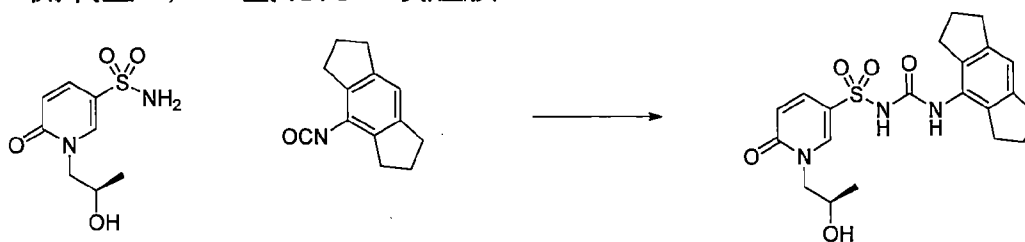


【1307】 在室溫下，將 2 M 於 THF 中之第三丁醇鈉(0.138 ml, 0.277 mmol)添加至 1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P141**) (0.06 g, 0.264 mmol) 之無水 THF (4 mL) 溶液中。將混合物攪拌 1 小時，之後一次性添加 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**) (0.058 g, 0.290 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 21 小時，在真空中濃縮，然後再溶解於 DMSO (1.5 mL) 中，且藉由逆相急驟 C18 層析法(12 g 筒, 5-100% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化以得到呈白色固體之標題化合物(0.023 g, 21%)。

【1308】  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.19 - 8.00 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.46 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.11 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.76 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.91 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。未觀察到一種可交換質子。

【1309】 LCMS:  $m/z$  416.2 ( $M+H$ ) $^+$  ( $ES^+$ ), 438.3 ( $M+Na$ ) $^+$  ( $ES^+$ )。

實例 183：(R)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-(2-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



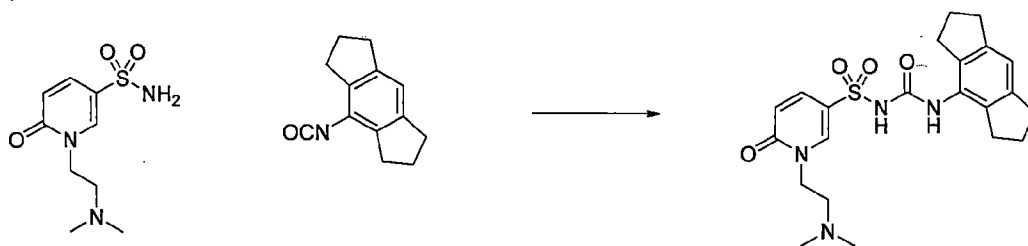
【1310】 在氮氣下，將(R)-1-(2-羥基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P142**) (0.047 g, 0.196 mmol) 之乾式 THF (4 mL) 溶液以 2M 於 THF 中之第三丁醇鈉(0.103 ml, 0.206 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 小時，然後以 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 **A1**) (0.043 g, 0.216 mmol) 之乾式 THF (1 mL) 處理，且攪拌 20 小時。將反應混合物在真空中濃縮，以得到

呈綠色固體之粗產物，將其藉由製備型 HPLC (管柱：Waters Xbridge C18, 19mm\*15mm\*5 $\mu$ m；流動相：[A：水(0.1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)；B：MeCN]；B%：10%-40%) 純化，以得到呈絨毛狀白色固體之標題化合物(0.016 g, 19%)。

【1311】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 9.4, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.92 (p, J = 7.5 Hz, 4H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。未觀察到一種可交換質子。

【1312】 LCMS: m/z 432.3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) ; 430.1 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 184：1-(2-(二甲氨基)乙基)-N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺



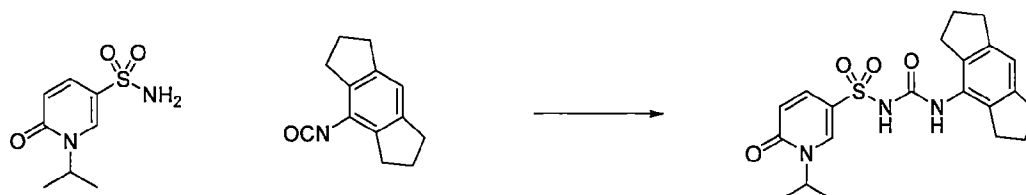
【1313】 在氫氣下，將 1-(2-(二甲氨基)乙基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺 (中間物 P143) (0.034 g, 0.100 mmol) 之乾式 THF (3 mL) 溶液以 2M 於 THF 中之第三丁醇鈉(0.07 ml, 0.140 mmol)處理。將所得懸浮液在室溫下攪拌 1 小時，然後以 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1) (0.035 g, 0.176 mmol) 之乾式 THF (1 mL) 處理，且攪拌 20 小時。將反應混合物在真空中濃縮，以得到呈灰白色固體之粗產物，將其藉由逆相急驟 C18 層析法(於水中之液體加載) (12 g 筒, 5-75% MeCN/10 mM 碳酸氫銨)純化，以得到呈絨毛狀白色固體之標題化合物(0.017 g, 38%)。

【1314】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H),

2.80-2.70 (m, 6H), 2.60 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.92 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H)。未觀察到一種可交換質子。

【1315】 LCMS:  $m/z$  445.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 443.3 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ )。

實例 185 : N-((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺鈉鹽

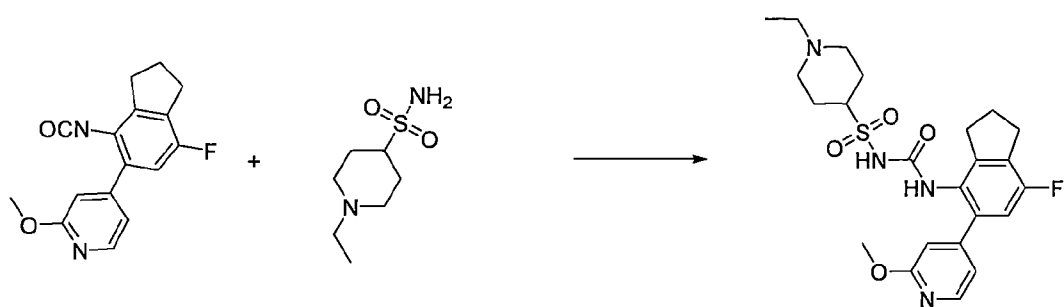


【1316】 將第三丁醇鈉(2 M 於 THF 中) (0.048 mL, 0.096 mmol)添加至 1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-磺醯胺(中間物 P132) (19.7 mg, 0.091 mmol)之 THF (2 mL)溶液中，且在室溫下，將反應混合物攪拌 1 小時。然後添加 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯并苯(中間物 A1) (20 mg, 0.100 mmol)，且在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜。將所得白色沉澱物藉由過濾收集，以 THF 洗滌。將固體溶解於 MeCN 中，過濾且在真空中乾燥，以得到呈白色固體之標題化合物(5 mg, 12 %)。

【1317】 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.00 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 9.4, 2.5$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 5.01 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.63 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 1.88 (p,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

【1318】 LCMS:  $m/z$  416.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )。

實例 186 : 1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

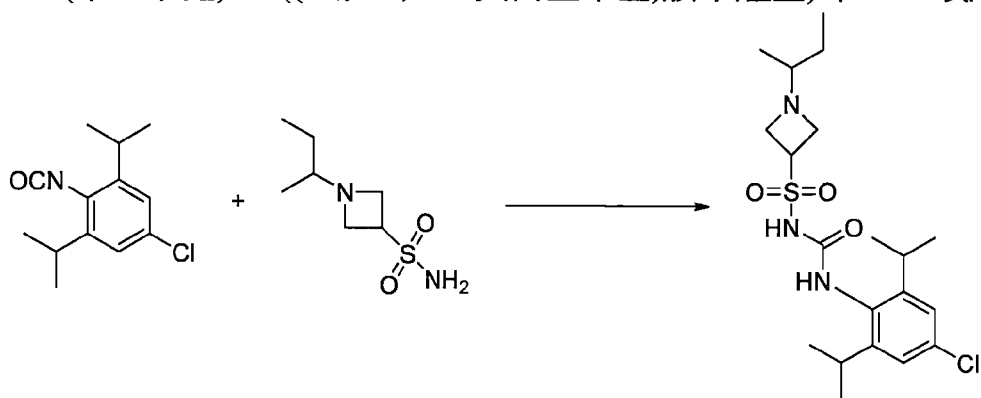


【1319】 向 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P6**；90 mg, 0.37 mmol)之 THF (5 mL) 溶液中添加第三丁醇鉀(49 mg, 0.44 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 45 分鐘。然後添加 4-(7-氟-4-異氰酸基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲氧基吡啶(中間物 **A11**；90 mg, 0.32 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物在真空中濃縮且添加 DMSO (0.5 - 1 mL)。將混合物(當存在固體時經由棉絨過濾)藉由逆相管柱層析法(參見「實驗方法」，「純化方法 1」)進行純化，以得到呈白色固體之標題化合物(18 mg, 10 %)。

【1320】 <sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。

【1321】 LCMS: *m/z* 477 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)；475 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>)。

實例 187: 1-(第二丁基)-N-((4-氯-2,6-二異丙基苯基)胺甲醯基)吡唑-3-磺醯胺鉀鹽



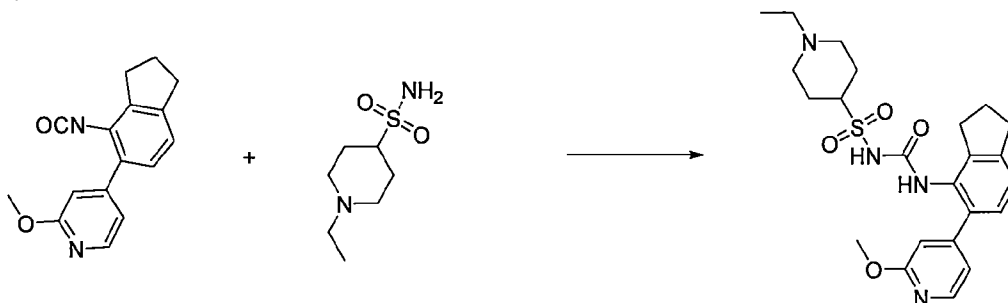
【1322】 如針對 1-乙基-N-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 5-氯-2-異氰酸基-1,3-二異丙

基苯(中間物 **A15**)及 1-(第二丁基)吡啶-3-磺醯胺(中間物 **P107**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(25%)。

【1323】  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.08 (m, 2 H), 4.28 (t, 1 H), 3.70 (t, 2 H), 3.58 (t, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.42 (d, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.18 (d, 13 H), 0.95 (d, 3 H), 0.89 (t, 3 H)。

【1324】 LCMS:  $m/z$  431 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 429 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 188: 1-乙基-*N*-((5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

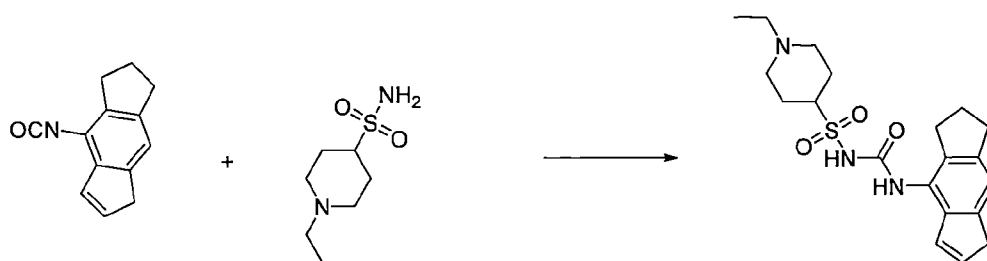


【1325】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)-2-甲氧基吡啶(中間物 **A8**)及 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P6**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(54 mg, 30%)。

【1326】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.08 (d, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.39 - 3.17 (m, 3H), 2.95 (m, 4H), 2.71 (q, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.22 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.72 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。

【1327】 LCMS:  $m/z$  459 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 457 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 189: 1-乙基-*N*-((1,2,3,7-四氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

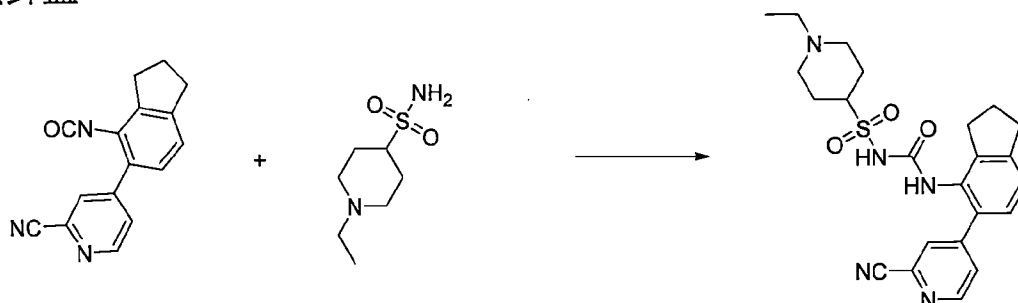


【1328】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲鹽基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 8-異氰酸基-1,2,3,5-四氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A14)及 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P6)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(77 mg, 34%)。

【1329】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ ) (異構物之混合物)  $\delta$  7.14, 7.06 (s, 1H), 6.91, 6.77 (m, 1H), 6.46, 6.41 (m, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.31 (d, 2H), 2.25 - 1.85 (m, 6H), 1.16 (t, 3H)。

【1330】 LCMS:  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 388 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 190: *N*-((5-(2-氰基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲鹽基)-1-乙基哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

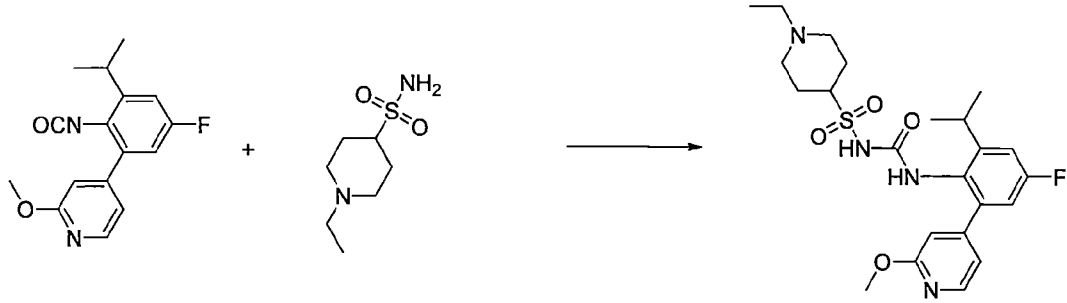


【1331】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-4-基)胺甲鹽基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)2-氰吡啶(中間物 A12)及 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P6)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(18 mg, 18%)。

【1332】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.66 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.20 (q, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.09 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 2.1-1.97 (m, 4H), 1.31 (t, 3H)。

【1333】 LCMS:  $m/z$  454 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 452 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 191：1-乙基-*N*-((4-氟-2-異丙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺甲酰基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽

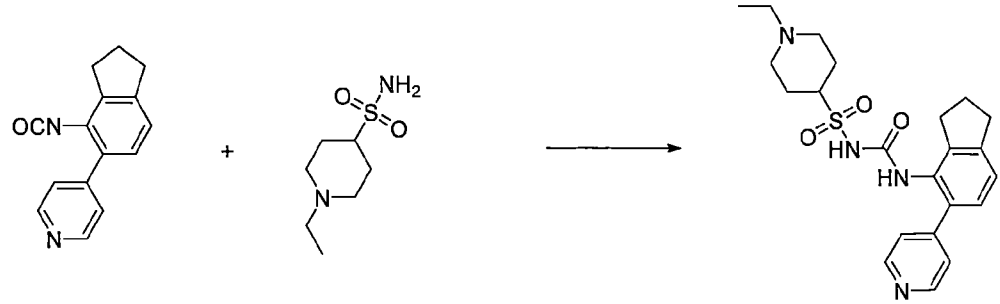


【1334】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲酰基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 4-(5-氟-2-異氰酸基-3-異丙基苯基)-2-甲氧基吡啶(中間物 A7)及 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 P6)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(23 mg, 14%)。

【1335】 <sup>1</sup>H NMR (甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.09 (d, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.49 (d, 2H), 1.87 (m, 6H), 1.23 (d, 6H), 1.12 (t, 3H) 。

【1336】 LCMS:  $m/z$  479 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ) ; 477 ( $M-H$ )<sup>-</sup> ( $ES^-$ ) 。

實例 192：1-乙基-*N*-((5-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲酰基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽



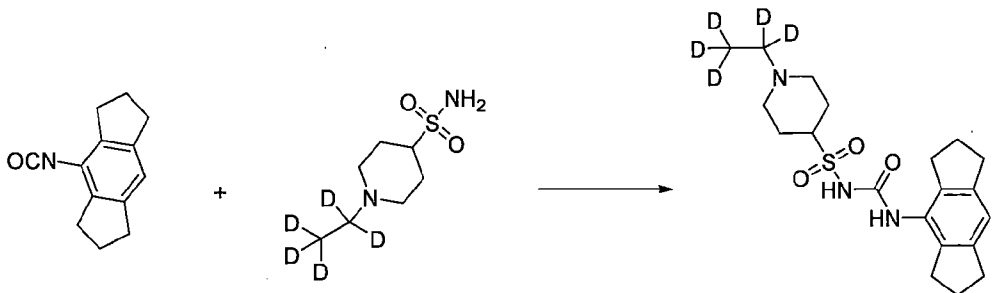
【1337】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲酰基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 4-(4-異氰酸基-2,3-二氫-1*H*-



茛-5-基)吡啶(中間物 **A13**)及 1-乙基哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P6**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(11 mg, 13%)。

【1338】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.55 - 8.42 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.67 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)。

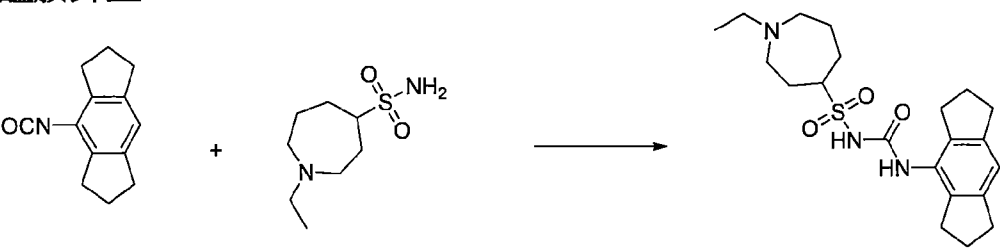
【1339】 LCMS:  $m/z$  429 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 427 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。  
實例 193 : 1-(乙基- $d_5$ )- $N$ -((1,2,3,5,6,7-六氫- $s$ -二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽



【1340】 如針對 1-乙基- $N$ -((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1 $H$ -茛-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述，使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫- $s$ -二環戊二烯并苯(中間物 **A1**)及 1-(乙基- $d_5$ )哌啶-4-磺醯胺(中間物 **P145**)進行製備，以得到呈白色固體之標題化合物(75 mg, 38%)。

【1341】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  6.87 (s, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.15 (m, 4H), 2.10 - 1.84 (m, 6H)。

【1342】 LCMS:  $m/z$  397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ) ; 395 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。  
實例 194 : 1-乙基- $N$ -((1,2,3,5,6,7-六氫- $s$ -二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)吡環庚烷-4-磺醯胺鉀鹽

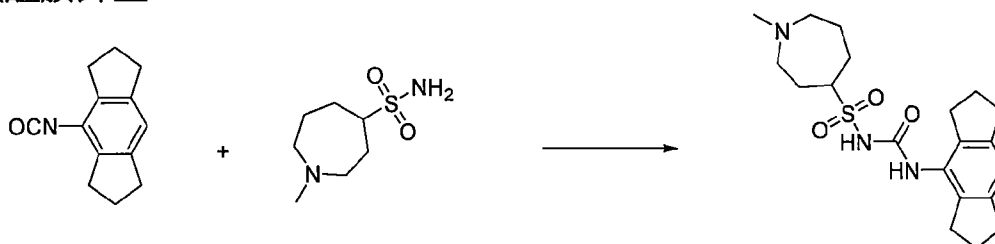


【1343】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述,使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-乙基吡環庚烷-4-磺醯胺(中間物 P144)進行製備,以得到呈白色固體之標題化合物(17 mg, 27%)。

【1344】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  6.89 (s, 1H), 3.72 (dp, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 3H), 2.85 (dq, 8H), 2.41 (ddt, 1H), 2.24 (ddd, 2H), 2.03 (m, 6H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)。

【1345】 LCMS:  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ ); 404 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  ( $\text{ES}^-$ )。

實例 195 : *N*-((1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯-4-基)胺甲醯基)-1-甲基吡環庚烷-4-磺醯胺鉀鹽



【1346】 如針對 1-乙基-*N*-((7-氟-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基)胺甲醯基)哌啶-4-磺醯胺鉀鹽(實例 186)所述,使用 4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-*s*-二環戊二烯并苯(中間物 A1)及 1-甲基吡環庚烷-4-磺醯胺(如中間物 P144 所製備)進行製備,以得到呈白色固體之標題化合物(11 mg, 9%)。

【1347】  $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  6.89 (s, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.83 (m, 8H), 2.66 (s, 3H), 2.47 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 1.93 (m, 6H), 1.83 (dd, 2H)。

【1348】 LCMS:  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ( $\text{ES}^+$ )。

實例 - 生物研究

NLRP3 及焦亡

【1349】 已充分確定, NLRP3 之活化導致細胞焦亡, 且此特徵在臨床疾病之表現中起重要作用(Yan-gang Liu 等人, Cell Death & Disease, 2017, 8(2), e2579 ;

Alexander Wree 等人, *Hepatology*, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin 等人, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki 等人, *Journal of Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, *Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco 等人, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh 等人, *Cell Death & Disease*, 2013, 4, e644)。因此，預期 NLRP3 之抑制劑將阻斷焦亡，以及自細胞釋放促發炎細胞介素(例如 IL-1 $\beta$ )。

#### THP-1 細胞：培養及製備

【1350】 將 THP-1 細胞(ATCC # TIB-202)生長於含有 RPMI 之 L-麩醯胺(Gibco #11835)，其補充有於 10%胎牛血清(FBS) (Sigma # F0804)中之 1 mM 丙酮酸鈉 (Sigma # S8636)及青黴素(100 單位/ml)/鏈黴素(0.1mg/ml) (Sigma # P4333)。將細胞常規地繼代並生長至匯合(約 10<sup>6</sup>個細胞/ml)。在實驗當天，收穫 THP-1 細胞且再懸浮於 RPMI 培養基(不具有 FBS)中。然後將細胞進行計數且藉由台盼藍 (Sigma # T8154)核查活力(>90%)。進行適當稀釋以得到 625,000 個細胞/ml 之濃度。向此稀釋之細胞溶液中添加 LPS (Sigma # L4524)以得到 1  $\mu$ g/ml 最終檢定濃度(FAC)。將 40  $\mu$ l 最終製劑等分至 96 孔盤之各孔中。將如此製備之盤用於化合物篩選。

#### THP-1 細胞焦亡檢定

【1351】 化合物篩選遵循以下方法逐步檢定。

1. 在塗佈有聚-D-賴胺酸(VWR # 734-0317)之 96 孔黑壁透明底細胞培養盤中，將含有 1.0  $\mu$ g/ml LPS 之 THP-1 細胞(25,000 個細胞/孔)接種於 40  $\mu$ l RPMI 培養基(不具有 FBS)中
2. 將 5  $\mu$ l 化合物(8 點半對數稀釋，具有 10  $\mu$ M 最高劑量)或媒劑(DMSO 0.1% FAC)添加至適當孔中

- 3. 在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下孵育 3 小時
- 4. 將 5 µl 奈及利亞菌素(Sigma # N7143) (FAC 5µM)添加至所有孔中
- 5. 在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下孵育 1 小時
- 6. 孵育期結束時，將盤以 300xg 旋轉 3 min 且移除上清液
- 7. 然後添加 50 µl 刃天青(Sigma # R7017) (FAC 100 µM 刃天青於不具有 FBS 之 RPMI 培養基中)，且在 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下將盤再孵育 1-2 小時
- 8. 以 Ex 560nm 及 Em 590nm 在 Envision 讀取器中讀取盤
- 9. 將 IC<sub>50</sub> 數據擬合於非線性迴歸方程式(對數抑制劑對反應-可變斜率 4 參數)

96 孔盤圖

|   | 1 | 2              | 3    | 4    | 5    | 6          | 7    | 8    | 9    | 10   | 11    | 12 |
|---|---|----------------|------|------|------|------------|------|------|------|------|-------|----|
| A | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| B | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| C | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| D | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| E | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| F | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| G | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
| H | 高 | 化合物1           | 化合物2 | 化合物3 | 化合物4 | 化合物5       | 化合物6 | 化合物7 | 化合物8 | 化合物9 | 化合物10 |    |
|   | 高 | MCC950 (100µM) |      |      |      | 化合物8點半對數稀釋 |      |      |      |      |       |    |
|   |   | 無藥物對照          |      |      |      |            |      |      |      |      |       |    |

【1352】 所進行之焦亡檢定之結果呈 THP IC<sub>50</sub> 概述於以下表 1 中。

人類全血 IL1β 釋放檢定

【1353】 對於全身遞送，當血流內存在化合物時抑制 NLRP3 之能力非常重要。出於此原因，根據以下規程研究許多化合物在人類全血中之 NLRP3 抑制活性。

【1354】 Li-肝素管中之人類全血獲自志願者予體組之健康予體。

- 1. 在 96 孔透明底細胞培養盤(Corning # 3585)中鋪板 80 µl 含有 1 µg/ml LPS 之全血。
- 2. 將 10 µl 化合物(8 點半對數稀釋，具有 10 µM 最高劑量)或媒劑(DMSO 0.1% FAC)添加至適當孔中
- 3. 在 37°C 、5% CO<sub>2</sub> 下孵育 3 小時
- 4. 將 10 µl 奈及利亞菌素(Sigma # N7143) (10µM FAC)添加至所有孔中

- 5. 在 37℃、5% CO<sub>2</sub> 下孵育 1 小時
- 6. 孵育期結束時，將盤以 300xg 旋轉 5 min 以使細胞成團且移除 20 µl 上清液，並添加至 96 孔 v 形底盤中 以供 IL-1β 分析(注意：這些含有上清液之盤可在-80℃下儲存以在日後分析)
- 7. 根據製造商規程(Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 套組 AL220F-5000)測量 IL-1β
- 8. 將 IC<sub>50</sub> 數據擬合於非線性迴歸方程式(對數抑制劑對反應-可變斜率 4 參數)

【1355】 人類全血檢定之結果呈 HWB IC<sub>50</sub> 概述於以下表 1 中。

| 實例編號 | THP IC <sub>50</sub> | HWB IC <sub>50</sub> | 實例編號 | THP IC <sub>50</sub> | HWB IC <sub>50</sub> |
|------|----------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|
| 1    | ++                   | ++                   | 99   | +++                  | +++                  |
| 2    | ++                   | ++                   | 100  | ++                   | ND                   |
| 3    | ++                   | ++                   | 101  | +++                  | +++                  |
| 4    | ++                   | ++                   | 102  | ++                   | ND                   |
| 5    | +++                  | ++                   | 103  | +++                  | ++                   |
| 6    | +++                  | +++                  | 104  | +++                  | ND                   |
| 7    | +++                  | ++                   | 105  | +++                  | +                    |
| 8    | ++                   | +++                  | 106  | ++                   | ND                   |
| 9    | +++                  | +++                  | 107  | +++                  | ND                   |
| 10   | ++                   | ND                   | 108  | +++                  | +++                  |
| 11   | ++                   | ND                   | 109  | +++                  | +++                  |
| 12   | ++                   | ND                   | 110  | ++                   | ND                   |
| 13   | +++                  | +                    | 111  | ++                   | ND                   |
| 14   | ++                   | ND                   | 112  | ++                   | ND                   |
| 15   | ++                   | ND                   | 113  | +++                  | +++                  |
| 16   | ++                   | ++                   | 114  | ++                   | ND                   |
| 17   | ++                   | ND                   | 115  | ++                   | ND                   |
| 18   | +++                  | +++                  | 116  | ++                   | ND                   |
| 19   | ++                   | ND                   | 117  | +++                  | ND                   |
| 20   | ++                   | ND                   | 118  | +++                  | ND                   |
| 21   | ++                   | ND                   | 119  | ++                   | ND                   |
| 22   | ++                   | ND                   | 120  | ++                   | ND                   |
| 23   | ++                   | ND                   | 121  | +++                  | +++                  |
| 24   | +++                  | +++                  | 122  | +++                  | +++                  |
| 25   | ++                   | ND                   | 123  | ++                   | ND                   |
| 26   | ++                   | ND                   | 124  | +++                  | ++                   |
| 27   | ++                   | ND                   | 125  | +++                  | ++                   |
| 28   | ++                   | ND                   | 126  | ++                   | ++                   |
| 29   | ++                   | ND                   | 127  | ++                   | ND                   |
| 30   | ++                   | ND                   | 128  | ++                   | ND                   |
| 31   | +++                  | +++                  | 129  | ++                   | ND                   |
| 32   | ++                   | ++                   | 130  | +++                  | +++                  |
| 33   | ++                   | ND                   | 131  | +++                  | ++                   |
| 34   | +++                  | ++                   | 132  | +++                  | +++                  |
| 35   | +++                  | +                    | 133  | +++                  | +++                  |

| 實例編號 | THP IC <sub>50</sub> | HWB IC <sub>50</sub> |
|------|----------------------|----------------------|
| 36   | ++                   | ND                   |
| 37   | +++                  | +++                  |
| 38   | ++                   | ND                   |
| 39   | +++                  | ++                   |
| 40   | ++                   | ND                   |
| 41   | +++                  | +++                  |
| 42   | ++                   | ND                   |
| 43   | ++                   | ND                   |
| 44   | ++                   | ND                   |
| 45   | +++                  | +++                  |
| 46   | +++                  | +++                  |
| 47   | ++                   | ND                   |
| 48   | ++                   | ND                   |
| 49   | +++                  | +++                  |
| 50   | ++                   | ND                   |
| 51   | ++                   | ND                   |
| 52   | ++                   | ND                   |
| 53   | +++                  | +++                  |
| 54   | ++                   | ND                   |
| 55   | ++                   | ND                   |
| 56   | ++                   | ND                   |
| 57   | ++                   | ND                   |
| 58   | ++                   | ND                   |
| 59   | ++                   | ND                   |
| 60   | ++                   | ND                   |
| 61   | ++                   | ND                   |
| 62   | ++                   | ND                   |
| 63   | ++                   | ND                   |
| 64   | ++                   | ND                   |
| 65   | +++                  | +++                  |
| 66   | +++                  | ND                   |
| 67   | ++                   | ND                   |
| 68   | +++                  | ND                   |
| 69   | +++                  | ND                   |
| 70   | +++                  | +++                  |
| 71   | +++                  | +                    |
| 72   | +++                  | ++                   |
| 73   | ++                   | ND                   |
| 74   | ++                   | ND                   |
| 75   | +++                  | +++                  |
| 76   | +++                  | +++                  |
| 77   | ++                   | ND                   |
| 78   | ++                   | ND                   |
| 79   | ++                   | ND                   |
| 80   | ++                   | ND                   |
| 81   | ++                   | ND                   |
| 82   | ++                   | ND                   |
| 83   | ++                   | ND                   |
| 84   | +++                  | ND                   |

| 實例編號 | THP IC <sub>50</sub> | HWB IC <sub>50</sub> |
|------|----------------------|----------------------|
| 134  | +++                  | ++                   |
| 135  | +++                  | ++                   |
| 136  | ++                   | ND                   |
| 137  | +++                  | ++                   |
| 138  | +++                  | +++                  |
| 139  | ++                   | ND                   |
| 140  | +++                  | ND                   |
| 141  | +++                  | ++                   |
| 142  | +++                  | ND                   |
| 143  | ++                   | ND                   |
| 144  | +++                  | ++                   |
| 145  | +++                  | ++                   |
| 146  | ++                   | ND                   |
| 147  | ++                   | ND                   |
| 148  | ++                   | ND                   |
| 149  | ++                   | ND                   |
| 150  | +++                  | ND                   |
| 151  | +++                  | ND                   |
| 152  | +++                  | +++                  |
| 153  | +++                  | +++                  |
| 154  | +++                  | +++                  |
| 155  | +++                  | +++                  |
| 156  | +++                  | +++                  |
| 157  | ++                   | ND                   |
| 158  | +++                  | +++                  |
| 159  | +++                  | +++                  |
| 160  | +++                  | +++                  |
| 161  | ++                   | ND                   |
| 162  | +++                  | +++                  |
| 163  | +++                  | +++                  |
| 164  | +++                  | +++                  |
| 165  | ++                   | ND                   |
| 166  | ++                   | ND                   |
| 167  | +++                  | +++                  |
| 168  | +++                  | ND                   |
| 169  | ++                   | ND                   |
| 170  | ++                   | ++                   |
| 171  | +++                  | ND                   |
| 172  | +++                  | +++                  |
| 173  | +++                  | +++                  |
| 174  | +++                  | +++                  |
| 175  | +++                  | ND                   |
| 176  | ++                   | ND                   |
| 177  | ++                   | ND                   |
| 178  | +++                  | +++                  |
| 179  | +++                  | ND                   |
| 180  | ++                   | ND                   |
| 181  | +++                  | +++                  |
| 182  | ++                   | ND                   |

| 實例編號 | THP IC <sub>50</sub> | HWB IC <sub>50</sub> | 實例編號 | THP IC <sub>50</sub> | HWB IC <sub>50</sub> |
|------|----------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|
| 85   | +++                  | ND                   | 183  | +++                  | ND                   |
| 86   | ++                   | ND                   | 184  | ++                   | ND                   |
| 87   | ++                   | ND                   | 185  | +++                  | ++                   |
| 88   | +++                  | ND                   | 186  | ++                   | ND                   |
| 89   | ++                   | ND                   | 187  | ++                   | ND                   |
| 90   | +++                  | +++                  | 188  | ++                   | ND                   |
| 91   | ++                   | ND                   | 189  | +++                  | ++                   |
| 92   | +++                  | ++                   | 190  | ++                   | ND                   |
| 93   | +++                  | +++                  | 191  | ++                   | ++                   |
| 94   | +++                  | +++                  | 192  | ++                   | ++                   |
| 95   | +++                  | ++                   | 193  | +++                  | +++                  |
| 96   | +++                  | ++                   | 194  | +++                  | +++                  |
| 97   | +++                  | +++                  | 195  | +++                  | ND                   |
| 98   | +++                  | +++                  |      |                      |                      |

表 1：NLRP3 抑制活性(≤1 μM=『+++』，≤10 μM=『++』，>10 μM=『+』，未確定=『ND』)。

PK 規程

【1356】 確定雄性史-道二氏大鼠(Charles River, UK, 250-300g；或 Vital River Laboratory Animal Technology Co Ltd, Beijing, China, 7-9 週齡)中之藥物動力學參數。動物在研究期間單獨圈養且以 12 h 明/暗循環維持。動物自由取用食物及水，除了口服給藥之動物在研究之前禁食隔夜。

【1357】 對於靜脈內投與，將化合物調配為以 2 mL/kg 給藥體積之水或 DMSO:PBS [10:90]溶液且經由尾部靜脈投與。對於口服投與，將化合物調配為以 5 mL/kg 給藥體積之水或 DMSO:水[10:90]溶液且口服投與。

【1358】 在給藥後 8 個時間點(0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、及 24 h)之各時間點，自各動物取得系列血液樣本(約 120-300 μL)。將樣本在冰上保持不多於 30 分鐘，之後內進行離心(10,000 rpm (8,385g)達 3 分鐘；或 5,696 rpm (3,000g)達 15 分鐘)以產生血漿。將血漿在乾冰上冷凍，之後進行生物分析。使用 Dotmatics 或 Phoenix WinNonlin 6.3 軟體，自 LC-MS/MS 數據得到 PK 參數。

| 實例<br>否 | 劑量<br>(mg/kg) | AUC<br>(ng · h/mL) | T <sub>½</sub> (h) | V <sub>dss</sub> (L/kg) | Cl<br>(mL/min · kg) |
|---------|---------------|--------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| 1       | 1             | 1949.4             | 1.2                | 0.58                    | 8.5                 |
| 6       | 1             | 2344.0             | 2.7                | 0.61                    | 7.2                 |
| 9       | 1             | 2669.0             | 3.9                | 0.63                    | 6.5                 |
| 18      | 1             | 1531.6             | 0.9                | 0.42                    | 10.9                |
| 31      | 1             | 2753.6             | 4.5                | 0.47                    | 6.1                 |
| 37      | 1.46          | 2247.9             | 2.1                | 0.59                    | 10.8                |
| 41      | 1             | 1853.9             | 2.9                | 0.78                    | 9.1                 |
| 45      | 0.66          | 703.1              | 3.3                | 2.06                    | 15.6                |
| 46      | 1             | 2077.2             | 1.2                | 0.45                    | 8.2                 |
| 70      | 1.86          | 2552.9             | 1.7                | 0.53                    | 12.1                |
| 76      | 1             | 2647.5             | 1.0                | 0.25                    | 6.3                 |
| 94      | 2.09          | 1407.8             | 1.1                | 1.62                    | 25.2                |
| 99      | 1             | 1670.9             | 0.6                | 0.42                    | 10.0                |
| 109     | 1             | 1732.0             | 1.3                | 0.64                    | 9.6                 |
| 153     | 1             | 510.7              | 1.1                | 1.21                    | 32.6                |
| 156     | 1             | 1518.0             | 1.0                | 0.31                    | 11.0                |

表 2：PK 數據(靜脈內投與)

| 實例<br>否 | 劑量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng · h/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>½</sub><br>(h) | Cl<br>(mL/min · kg) | 生物可用度 |
|---------|---------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| 6       | 3             | 1768.6                      | 5395.0             | 0.5                     | 2.7                   | 9.3                 | 76.7  |
| 46      | 3             | 1330.0                      | 3513.7             | 0.67                    | 1.4                   | 14.6                | 56.4  |

表 3：PK 數據(口服投與)

【1359】 如自表 1 所提供之結果顯而易見，意外地，儘管與先前技術化合物存在結構差異，但本發明之化合物顯示在焦亡檢定及具體而言人類全血檢定中高水準的 NLRP3 抑制活性。

【1360】 如自表 2 及 3 所提供之結果顯而易見，相較於先前技術化合物，本發明之化合物顯示有利的藥物動力學性質，例如半衰期 T<sub>½</sub>、曲線下面積 AUC、清除率 Cl、及/或生物可用度。

【1361】 應理解，上文僅藉助於實例描述本發明。實例決不意欲限制本發明之範疇。可以在不脫離本發明之範疇及精神之情況下進行各種修改及實施例，本發明僅由以下申請專利範圍加以界定。

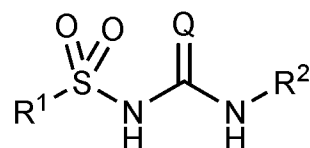
【符號說明】

(無)



## 【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式(I)化合物：



式(I)

其中：

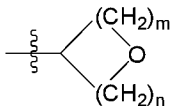
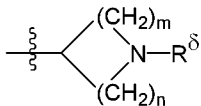
Q 係 O；

R¹ 係選自以下的非芳族雜環狀基團：



其中 R¹ 藉由環碳原子連接至磺醯基脲基團之硫原子，且其中 R¹ 可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：

鹵基；-CN；-NO<sub>2</sub>；-N<sub>3</sub>；-R<sup>β</sup>；-OH；-OR<sup>β</sup>；-SH；-SR<sup>β</sup>；-SO<sub>2</sub>R<sup>β</sup>；-NH<sub>2</sub>；  
-NHR<sup>β</sup>；-N(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub>；-CHO；-COR<sup>β</sup>；-COOH；-COOR<sup>β</sup>；-OCOR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-CHO；  
-R<sup>α</sup>-COR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-COOH；-R<sup>α</sup>-COOR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-OCOR<sup>β</sup>；-NH-CHO；-NR<sup>β</sup>-CHO；  
-NH-COR<sup>β</sup>；-NR<sup>β</sup>-COR<sup>β</sup>；-CONH<sub>2</sub>；-CONHR<sup>β</sup>；-CON(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub>；-R<sup>α</sup>-NH-CHO；  
-R<sup>α</sup>-NR<sup>β</sup>-CHO；-R<sup>α</sup>-NH-COR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-NR<sup>β</sup>-COR<sup>β</sup>；-R<sup>α</sup>-CONH<sub>2</sub>；-R<sup>α</sup>-CONHR<sup>β</sup>；  
-R<sup>α</sup>-CON(R<sup>β</sup>)<sub>2</sub>；視情況經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>  
環烷基基團；視情況經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 鹵烷基基團取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>

環烯基基團；；；側氧基(=O)；或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 伸烷基橋；

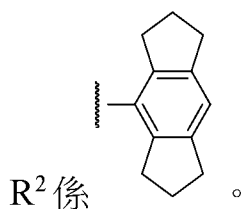
各-R<sup>α</sup>-獨立地選自伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團，其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團在其骨幹中含有 1 至 6 個碳原子，且其中該伸烷基、伸烯基、或伸炔基基團可視情況經一或多個鹵基及/或-R<sup>β</sup>基團取代；

各- $R^{\beta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、或  $C_2$ - $C_6$  環狀基團，且其中任何- $R^{\beta}$ 可視情況經一或多個  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  鹵烷基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基、- $O$ ( $C_1$ - $C_3$  烷基)、鹵基、-CN、- $C\equiv CH$ 、或側氧基(=O)基團取代；

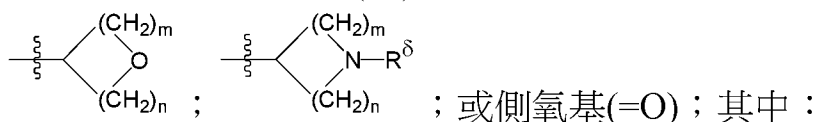
各- $R^{\delta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_3$  鹵烷基基團；

各  $m$  獨立地選自 1、2、或 3；

各  $n$  獨立地選自 1、2、或 3；且



【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其中  $R^1$  係經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素；-CN；- $N_3$ ；- $R^{\beta}$ ；- $SO_2R^{\beta}$ ；- $NH_2$ ；- $NHR^{\beta}$ ；- $N(R^{\beta})_2$ ；-CHO；- $COR^{\beta}$ ；- $COOR^{\beta}$ ；- $OCOR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ -CHO；- $R^{\alpha}$ - $COR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ - $COOR^{\beta}$ ；- $R^{\alpha}$ - $OCOR^{\beta}$ ；-NH-CHO；- $NR^{\beta}$ -CHO；-NH- $COR^{\beta}$ ；- $NR^{\beta}$ - $COR^{\beta}$ ；- $CONH_2$ ；- $CONHR^{\beta}$ ；- $CON(R^{\beta})_2$ ；



各- $R^{\alpha}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_3$  伸烷基基團；

各- $R^{\beta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基基團，且其中任何- $R^{\beta}$ 可視情況經一或多個  $C_3$ - $C_6$  環烷基、- $O$ ( $C_1$ - $C_3$  烷基)、鹵基、-CN 或- $C\equiv CH$  基團取代；

各- $R^{\delta}$ 獨立地選自  $C_1$ - $C_6$  烷基基團；

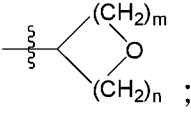
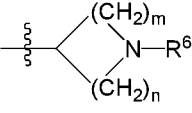
各  $m$  獨立地選自 1 或 2；且

各  $n$  獨立地選自 1 或 2。

【請求項 3】 如請求項 1 之化合物，其中  $R^1$  係在環氮原子上經如請求項 1 所界定之取代基取代。

【請求項 4】 如請求項 2 之化合物，其中  $R^1$  係在環氮原子上經如請求項 2 所界定之取代基取代。

【請求項 5】 如請求項 1 之化合物，其中  $R^1$  係在環氮原子上經選自以下之取代基取代：鹵基； $C_1$ - $C_6$  烷基； $C_1$ - $C_6$  鹵烷基； $C_2$ - $C_6$  烯基； $C_2$ - $C_6$  鹵基烯基； $C_2$ - $C_6$  炔基； $C_2$ - $C_6$  鹵基炔基； $-R^5-CN$ ； $-R^5-COR^6$ ； $-R^5-COOR^6$ ； $-R^5-CON(R^6)_2$ ；

$-R^5-(C_3-C_6 \text{ 環烷基})$ ；；；側氧基(=O)； $-CH_2CH_2CH_2-$ ；或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ；其中：

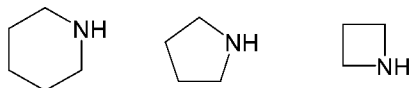
$R^5$  獨立地選自鍵或  $C_1$ - $C_5$  伸烷基；

$R^6$  獨立地選自氫、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  鹵烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基；

$m$  為 1、2 或 3；及

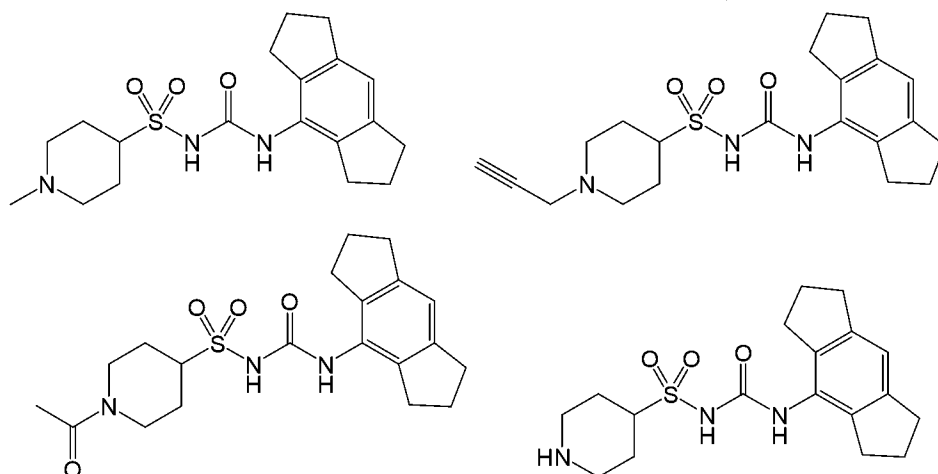
$n$  為 1、2 或 3。

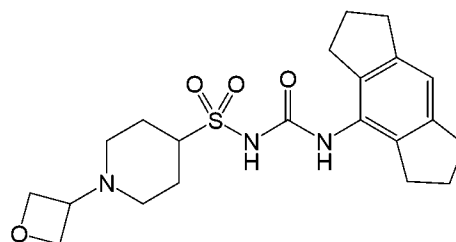
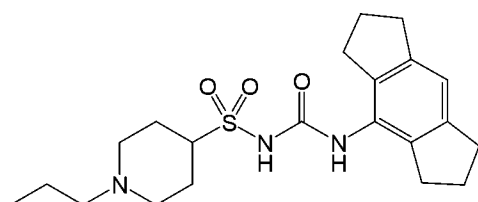
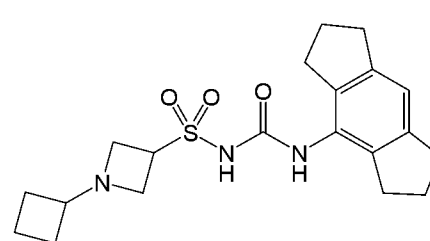
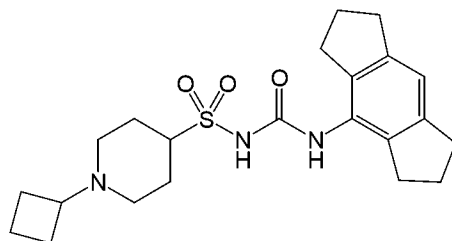
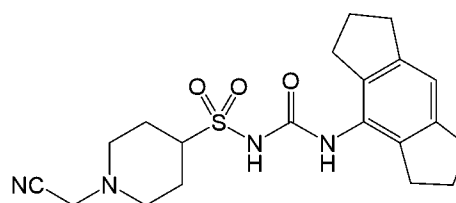
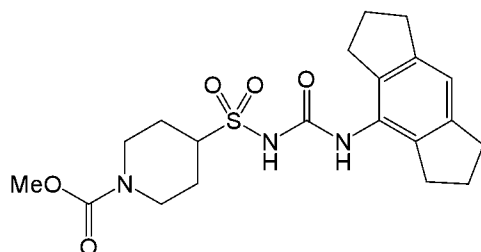
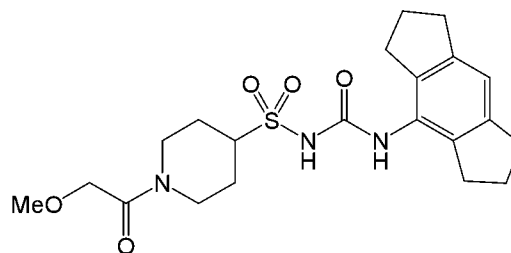
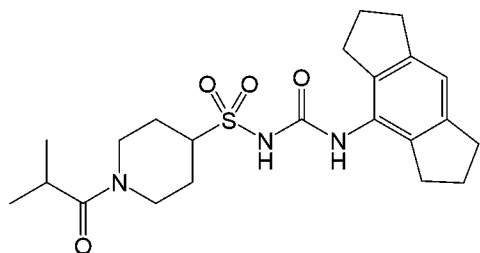
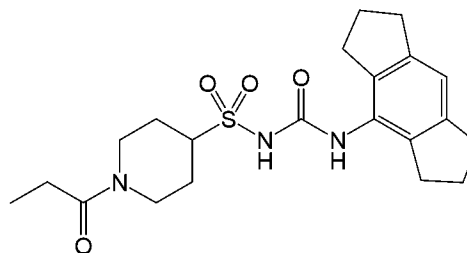
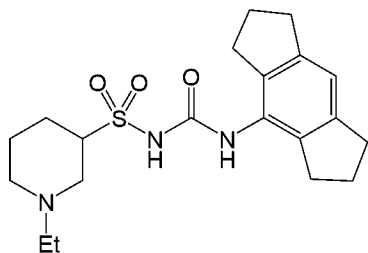
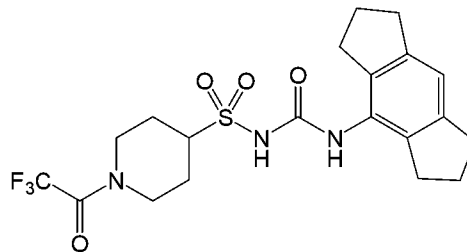
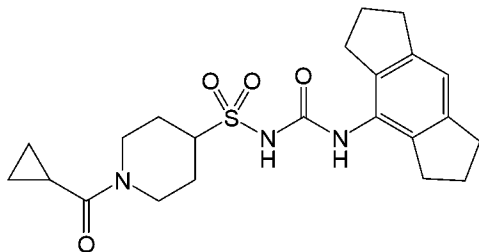
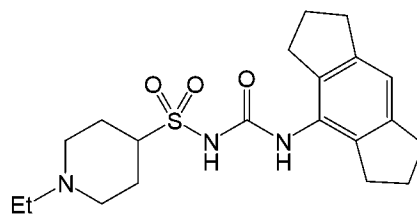
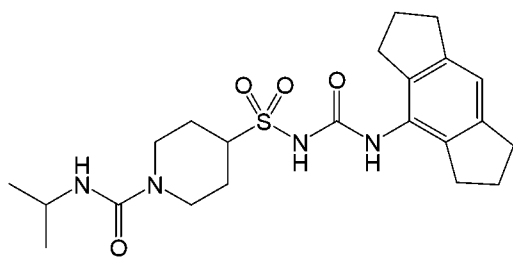
【請求項 6】 如請求項 1 之化合物，其中  $R^1$  係單環狀非芳族雜環狀基團，其選自：

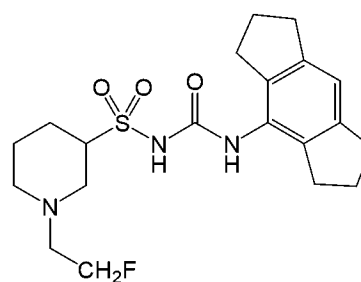
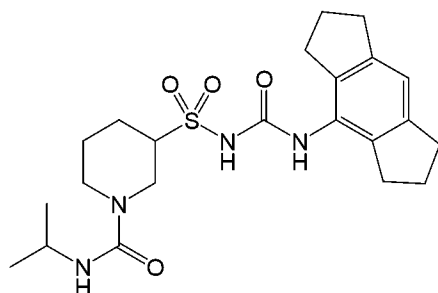
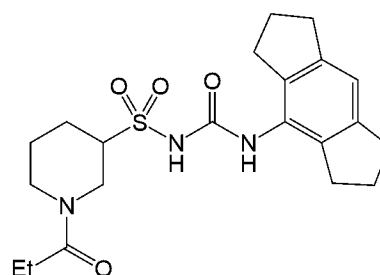
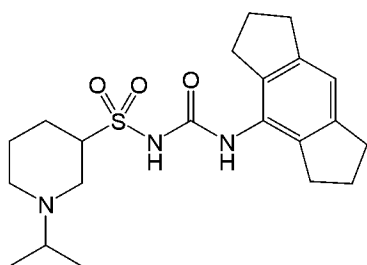
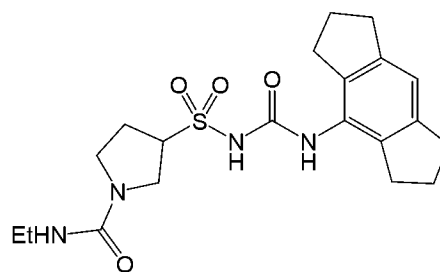
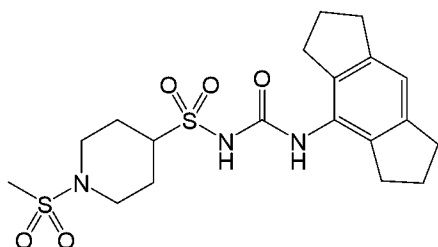
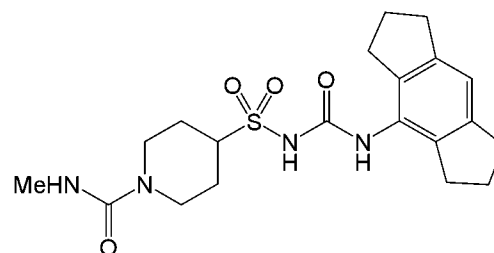
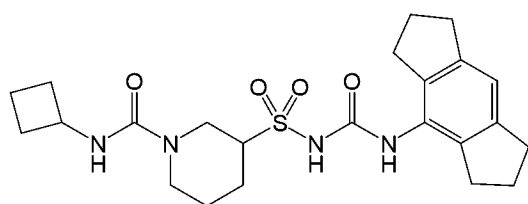
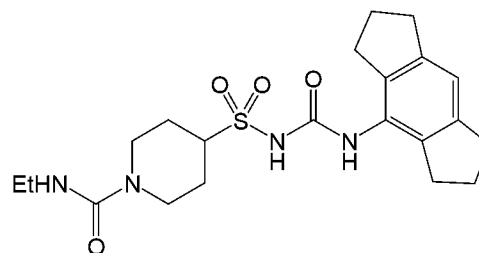
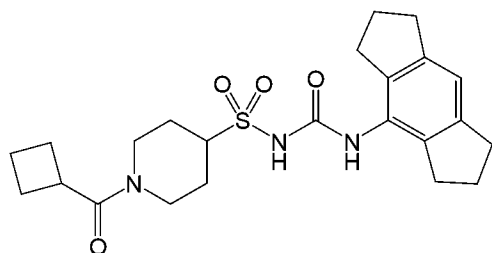
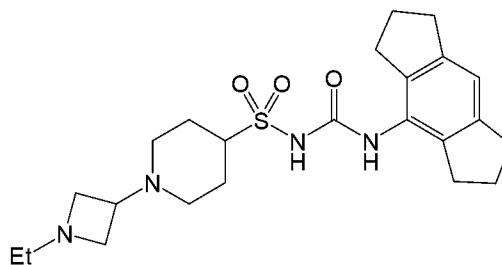
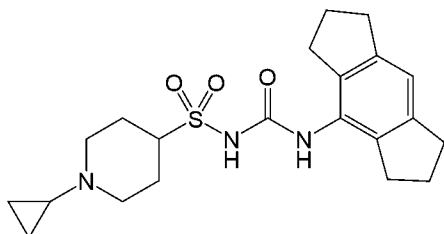
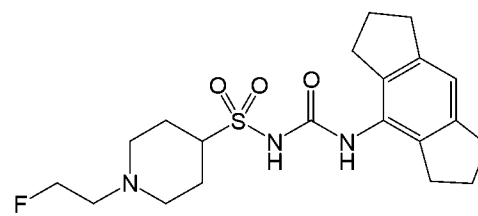
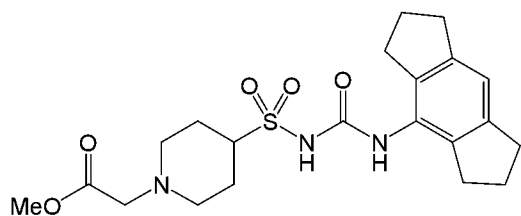


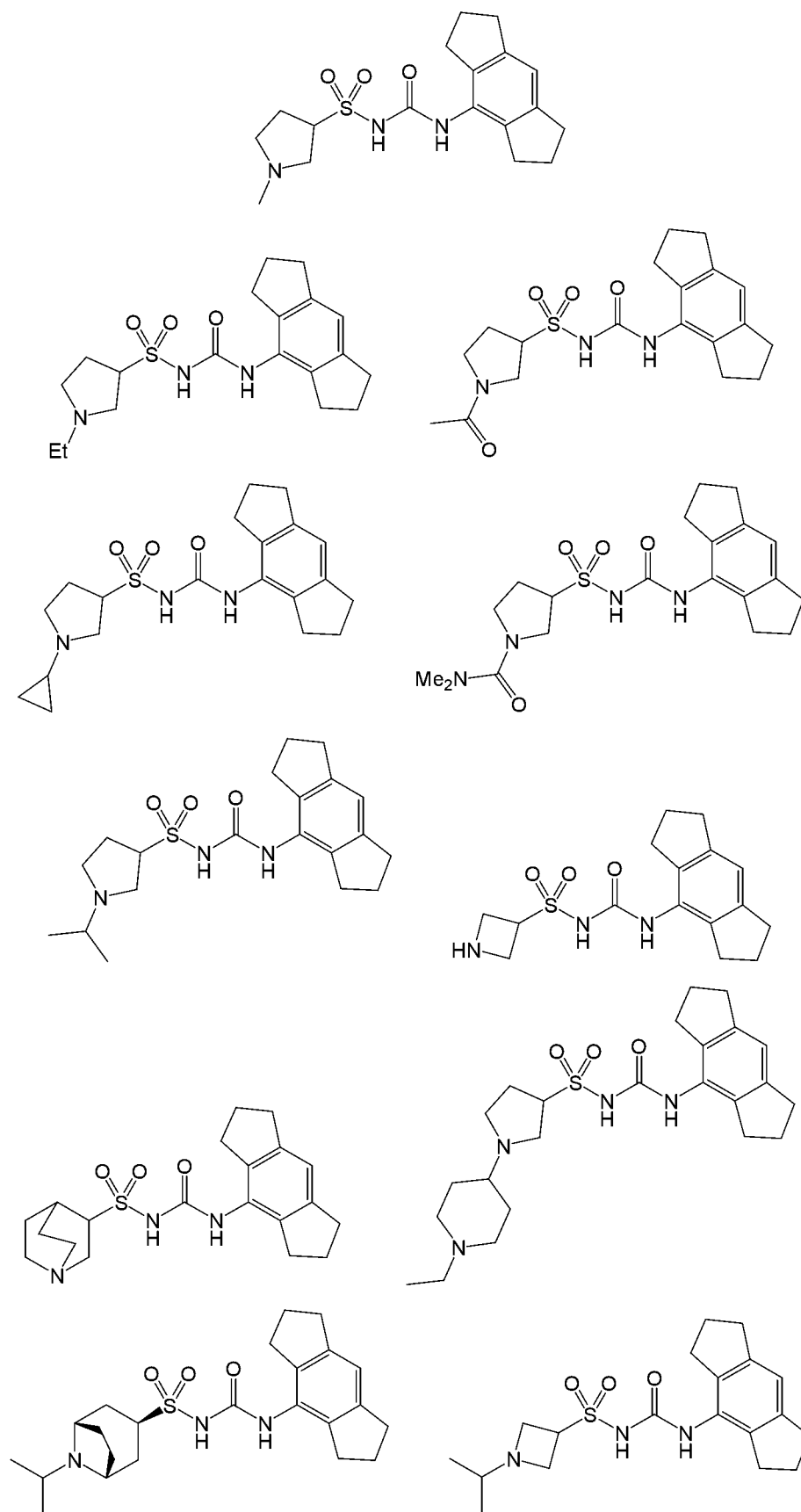
其中  $R^1$  藉由環碳原子連接至磺醯基脲基團之硫原子，且其中  $R^1$  可視情況經如請求項 1 所界定之取代。

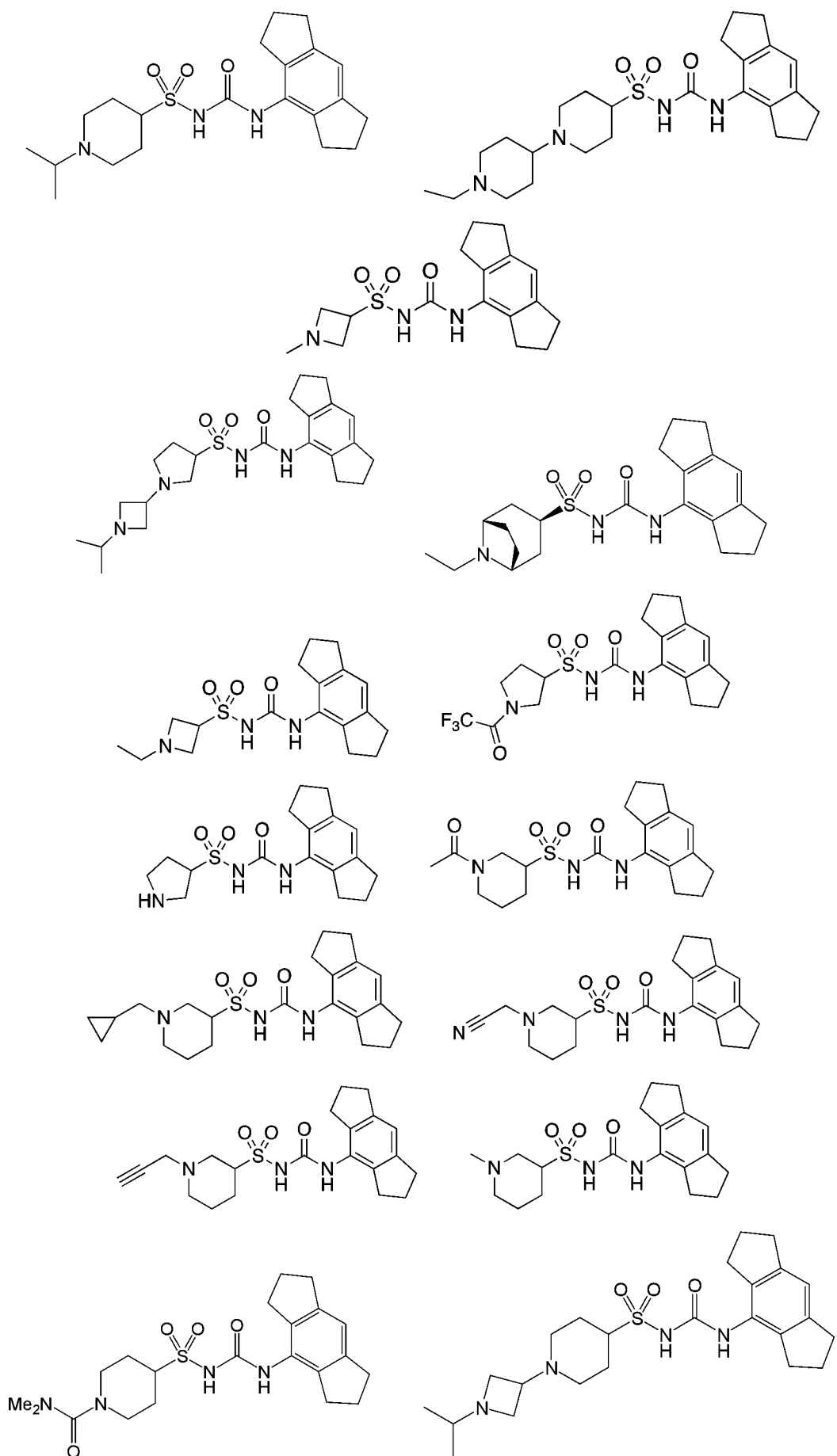
【請求項 7】 如請求項 1 之化合物，其選自由以下組成之群：

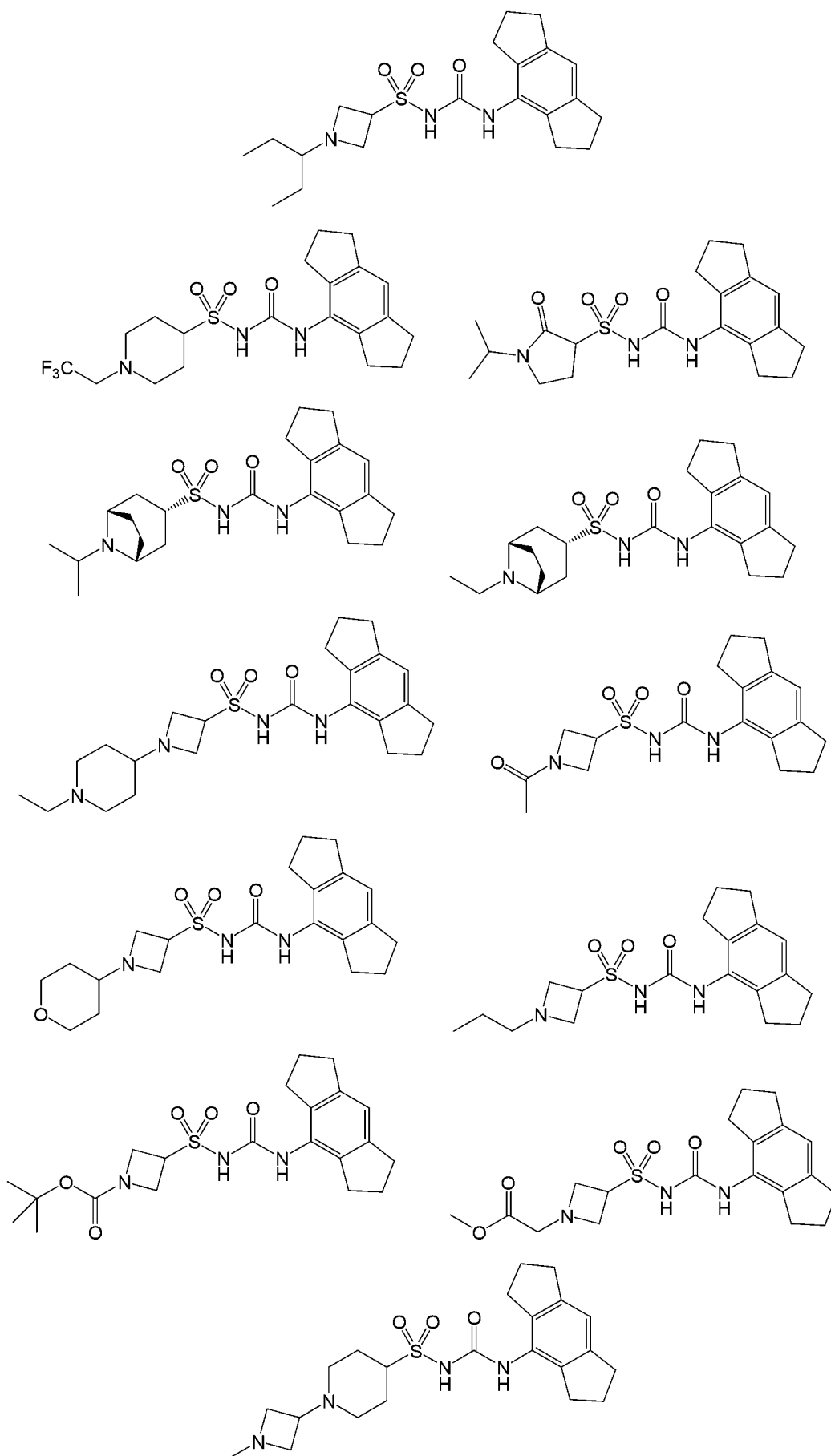




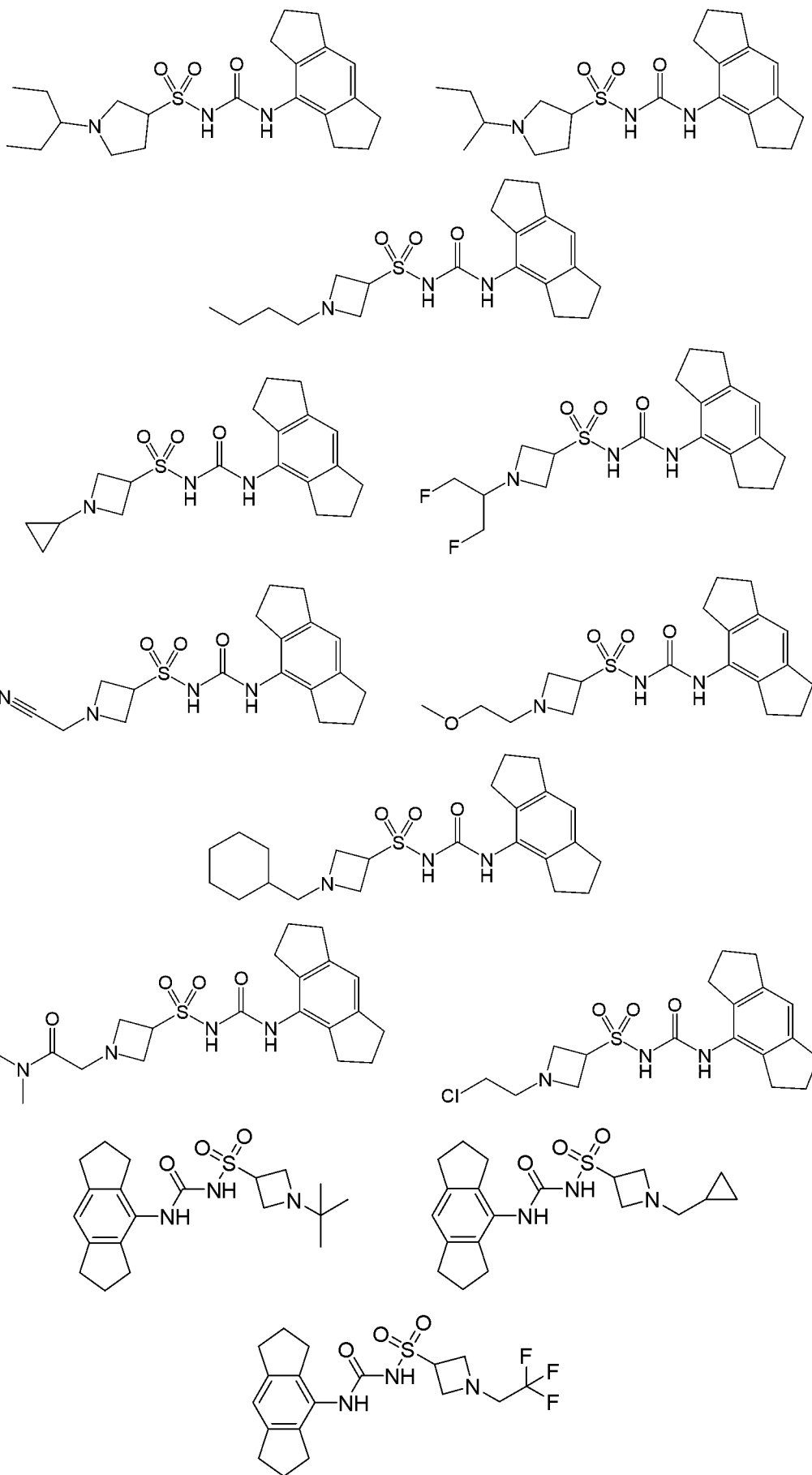


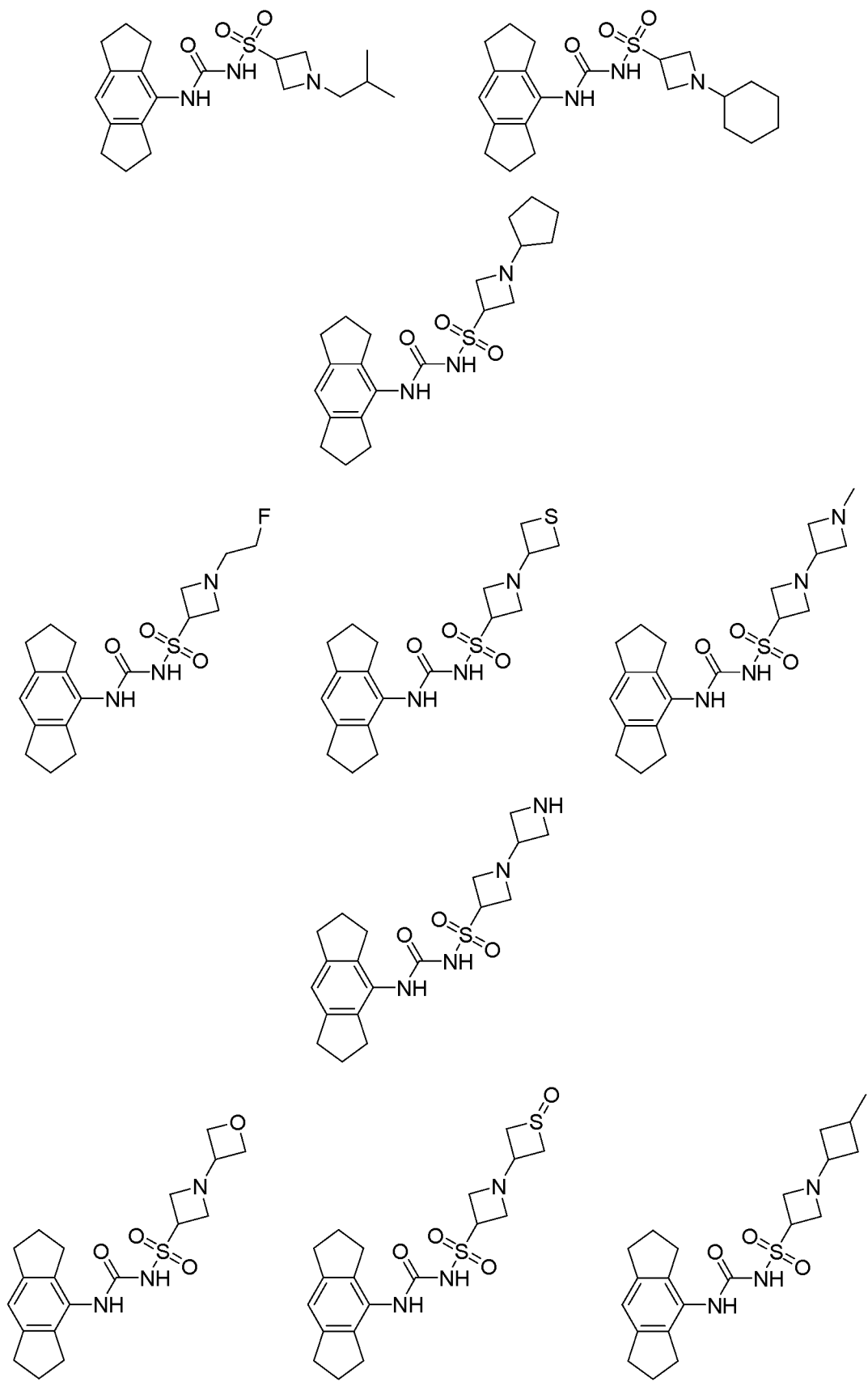


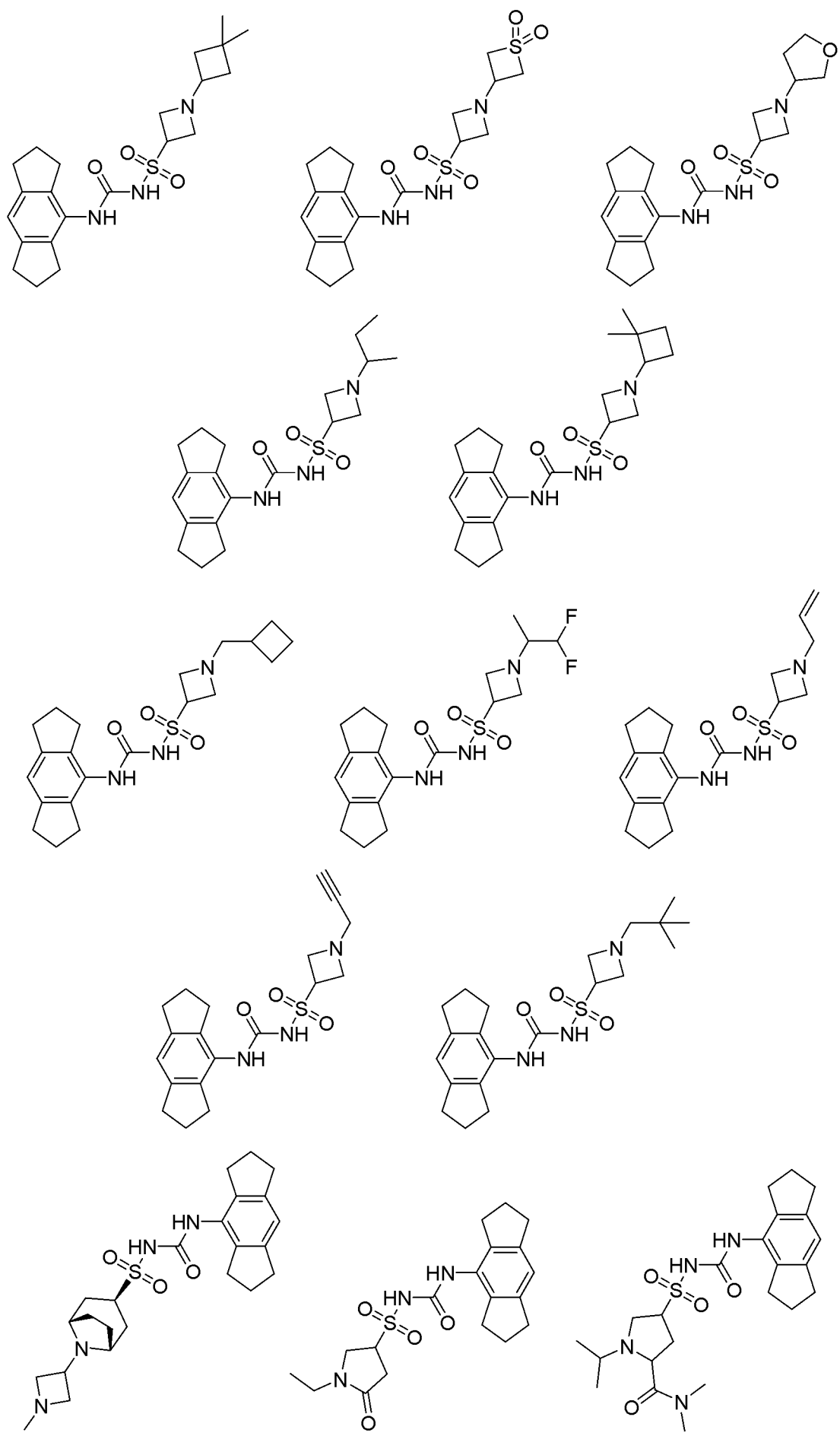


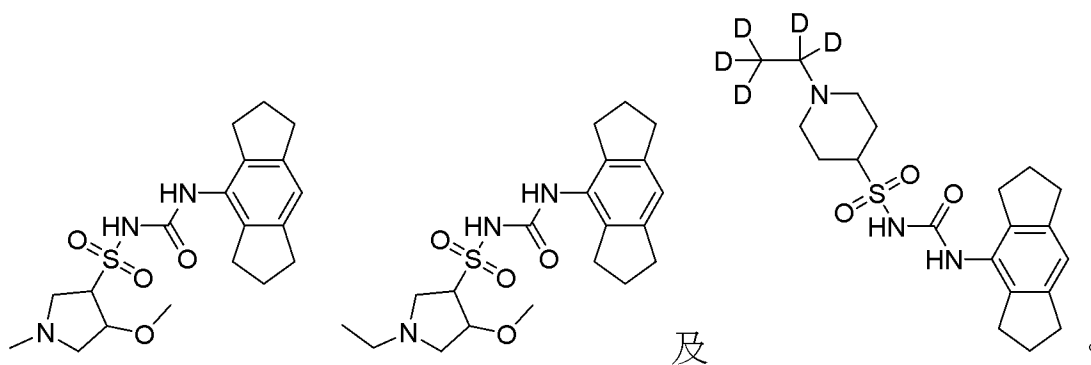




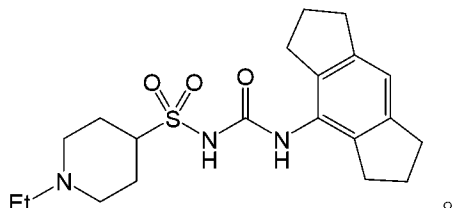




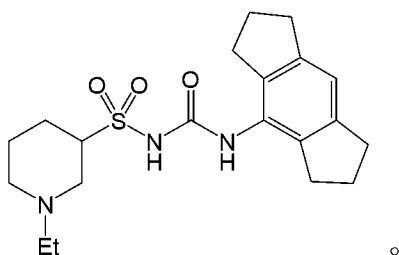




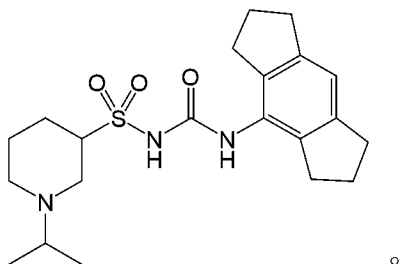
【請求項 8】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為：



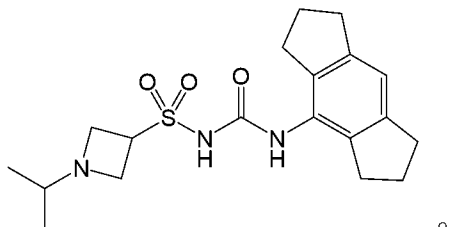
【請求項 9】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為：



【請求項 10】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為：



【請求項 11】 如請求項 1 之化合物，其中該化合物為：



【請求項 12】 一種如請求項 1 至 7 中任一項之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【請求項 13】 一種如請求項 8 之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【請求項 14】 一種如請求項 9 之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【請求項 15】 一種如請求項 10 之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【請求項 16】 一種如請求項 11 之化合物之醫藥上可接受之鹽。

【請求項 17】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，或如請求項 12 至 16 中任一項之醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項 18】 一種如請求項 1 至 11 中任一項之化合物或如請求項 12 至 16 中任一項之醫藥上可接受之鹽於製備藥物的用途，該藥物是用於治療疾病、病症或病況、延緩疾病、病症或病況發作、或減小疾病、病症或病況之風險，其中該疾病、病症或病況對 NLRP3 抑制有反應。

【請求項 19】 如請求項 18 之用途，其中該疾病、病症、或病況係選自：

- (i) 發炎；
- (ii) 自體免疫疾病；
- (iii) 癌症；
- (iv) 感染；
- (v) 中樞神經系統疾病；
- (vi) 代謝疾病；
- (vii) 心血管疾病；
- (viii) 呼吸疾病；
- (ix) 肝病；
- (x) 腎病；
- (xi) 眼部疾病；
- (xii) 皮膚疾病；
- (xiii) 淋巴病況；

- (xiv) 心理病症；
- (xv) 移植物抗宿主病；
- (xvi) 異感痛；及
- (xvii) 已確定個體攜帶 NLRP3 之生殖系或體細胞非緘默突變的任何疾病。

【請求項 20】 如請求項 18 之用途，其中該疾病、病症、或病況係選自：

- (i) cryopyrin 相關週期性症候群(CAPS)；
- (ii) 穆克爾-韋爾斯症候群(MWS)；
- (iii) 家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)；
- (iv) 新生兒多重系統發炎疾病(NOMID)；
- (v) 家族性地中海熱(FMF)；
- (vi) 化膿性關節炎、壞疽性膿皮症、及痤瘡症候群(PAPA)；
- (vii) 高免疫球蛋白 D 血症及週期性熱症候群(HIDS)；
- (viii) 腫瘤壞死因子(TNF)受體相關週期性症候群(TRAPS)；
- (ix) 全身性幼年型特發性關節炎；
- (x) 成人史迪爾氏病(AOSD)；
- (xi) 復發性多發性軟骨炎；
- (xii) 薛尼茲勒氏症候群；
- (xiii) 史維德氏症候群；
- (xiv) 貝賽特氏病；
- (xv) 抗合成酶症候群；
- (xvi) 介白素 1 受體拮抗劑缺乏(DIRA)；及
- (xvii) A20 之單倍不足(HA20)。

【請求項 21】 一種抑制 NLRP3 之離體或體外方法，該方法包含使用如請求項 1 至 11 中任一項之化合物，或如請求項 12 至 16 中任一項之醫藥上可接受之鹽，或如請求項 17 之醫藥組成物以抑制 NLRP3。