202400593

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400593 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112111423 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D413/06 (2006.01)*
C07D307/85 (2006.01) *C07D213/06 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D401/04 (2006.01)*
C07D263/48 (2006.01) *C07D233/58 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/423 (2006.01) *A61K31/44 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/417 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/496 (2006.01)*
A61K31/416 (2006.01) *A61K31/343 (2006.01)*
A61K31/4523 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/03/28 美國 63/324,619
2022/03/28 美國 63/324,624
2022/12/22 美國 63/476,826

(71)申請人：美商艾索司特瑞克斯公司 (美國) ISOSTERIX, INC. (US)
美國

(72)發明人：拉以 魯帕 RAI, ROOPA (US)；布爾斯 馬克 BURES, MARK (US)

(74)代理人：陳長文；呂光；姚金梅

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：99 項 圖式數：1 共 424 頁

(54)名稱

ＭＹＳＴ家族離胺酸乙醯轉移酶之抑制劑

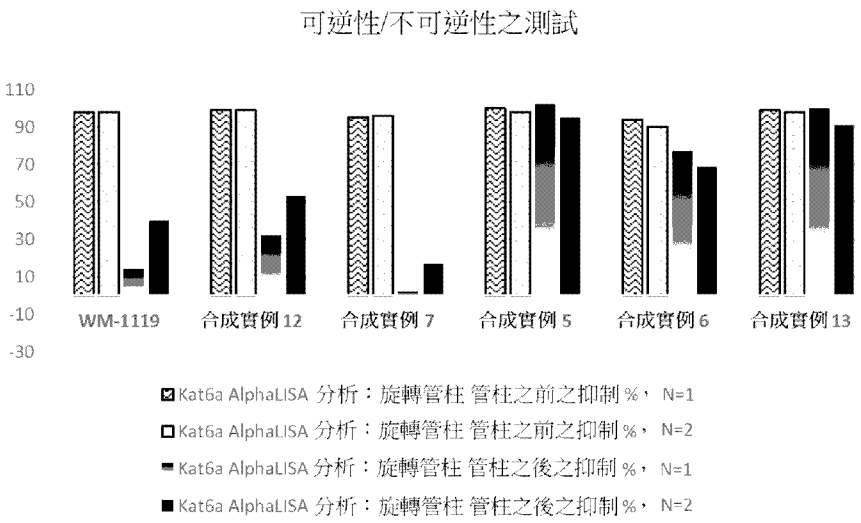
(57)摘要

本文提供式(I)化合物。本文闡述用於製備該等式(I)化合物之方法及可用於製備該等式(I)化合物之中間體。該等式(I)化合物可用作 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶(KAT)之抑制劑，用於治療及/或預防過度增生性疾病、病症或疾患，例如癌症。具體而言，該等式(I)化合物可用於抑制 KAT6A 及 KAT6B，其係在癌症中頻繁突變、過表現、擴增及/或易位，從而改變其正常表現、活性及功能之酶。進一步闡述使用該等式(I)化合物來製造醫藥組合物或治療癌症，包括與其他抗癌劑組合治療癌症。

Provided herein are compounds of Formula (I). Methods for the preparation of the compounds of Formula (I) and intermediates useful in the preparation of the compounds of Formula (I) are described herein. The compounds of Formula (I) may be useful as inhibitors of the MYST family of lysine acetyltransferases (KATs) for the treatment of and/or prophylaxis of hyperproliferative diseases, disorders or conditions such as cancer. In particular, the compounds of Formula (I) are useful for the inhibition of KAT6A and KAT6B which are enzymes frequently mutated, overexpressed, amplified and/or translocated in cancer altering their normal expression, activity and function. The use of the compounds of Formula (I) in the manufacture of pharmaceutical compositions or for treating cancers is further described, including for treating cancer in combination with other anti-cancer agents.

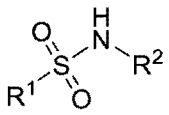
TW 202400593 A

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶之抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITORS OF THE MYST FAMILY OF LYSINE ACETYL TRANSFERASES

【中文】

本文提供式(I)化合物。本文闡述用於製備該等式(I)化合物之方法及可用於製備該等式(I)化合物之中間體。該等式(I)化合物可用作 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶(KAT)之抑制劑，用於治療及/或預防過度增生性疾病、病症或疾患，例如癌症。具體而言，該等式(I)化合物可用於抑制 KAT6A 及 KAT6B，其係在癌症中頻繁突變、過表現、擴增及/或易位，從而改變其正常表現、活性及功能之酶。進一步闡述使用該等式(I)化合物來製造醫藥組合物或治療癌症，包括與其他抗癌劑組合治療癌症。

【英文】

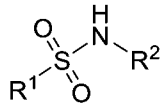
Provided herein are compounds of Formula (I). Methods for the preparation of the compounds of Formula (I) and intermediates useful in the preparation of the compounds of Formula (I) are described herein. The compounds of Formula (I) may be useful as inhibitors of the MYST family of lysine acetyltransferases (KATs) for the treatment of and/or prophylaxis of hyperproliferative diseases, disorders or conditions such as cancer. In particular, the compounds of Formula (I) are useful for the inhibition of KAT6A and KAT6B which are enzymes frequently mutated, overexpressed, amplified and/or translocated in cancer altering their normal expression, activity and function. The use of the compounds of Formula (I) in the manufacture of pharmaceutical compositions or for treating cancers is further described, including for treating cancer in combination with other anti-cancer agents.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶之抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITORS OF THE MYST FAMILY OF LYSINE ACETYL TRANSFERASES

【技術領域】

【0001】 本文提供式(I)化合物。本文闡述用於製備式(I)化合物之方法及可用於製備式(I)化合物之中間體。式(I)化合物可用作 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶(KAT)之抑制劑，用於治療及/或預防過度增生性疾病、病症或疾患，例如癌症。具體而言，式(I)化合物可用於抑制 KAT6A 及 KAT6B，其係在癌症中頻繁突變、過表現、擴增及/或易位，從而改變其正常表現、活性及功能之酶。進一步闡述使用式(I)化合物來製造醫藥組合物或治療癌症，包括與其他抗癌劑組合治療癌症。

【先前技術】

【0002】 表觀遺傳調控係複雜的動態過程，其對細胞生理學以及基因表現、細胞週期進展、細胞增殖速率及幹細胞維持及分化的控制至關重要(Allis 及 Jenuwein，*Nature Reviews Genetics* **2016**，第 17 卷，第 487-500 頁)。離胺酸乙醯轉移酶(KAT)及組蛋白去乙醯酶(HDAC)在表觀遺傳調控中起關鍵作用。KAT 係乙醯化組蛋白及非組蛋白蛋白質之多家族酶。組蛋白係染色質-DNA 複合物之關鍵組分且其乙醯化狀態對其功能至關重要(Vernarecci 等人，*Epigentics* **2009**，第 5 卷，第 105-111 頁)。KAT 經由乙醯化組蛋白上離胺酸之 ε 胺基來催化組蛋白之轉譯後修飾。此乙醯化賦予染色質開放的構形且通常促進基因轉錄。

【0003】 KAT 酶之一個關鍵家族稱為 MYST 家族。此家族由五個成員組成，包括 KAT6A (亦稱為 MOZ 或 MYST3)、KAT6B (亦稱為 MORF 或 MYST4)、KAT5 (亦稱為 Tip60)、KAT7 (亦稱為 HBO1 或 MYST2)及 Kat8 (亦稱為 MOF 或

MYST1) (Wiesel-Motiuk 及 Assaraf，*Drug Resistance Updates* **2020**，第 53 卷，100729 ； Wapenaar 及 Dekker ， Clinical *Epigenetics* **2016**, *8:59,* 1 (DOI 10.1186/s13148-016-0225-2),「Wapenaar 等人，2016」)。MYST 家族 KAT 在細胞週期之調控中尤其重要(Carrozza 等人，*Trends in Genetics* **2003**，第 19 卷，第 321-329 頁)。

【0004】 KAT6 蛋白表現之失調支持腫瘤進展(Trisciuoglio 等人，Emerging role of histone acetyltransferase in stem cells and Cancer. *Stem Cells Int.*第 2018 卷，論文 ID 8908751 (https://doi.org/10.1155/2018/8908751))。已在多種癌症類型中記載經由 KAT6A 之基因擴增、過表現或突變之失調，包括乳癌、肺腺癌、卵巢癌、結腸及直腸腺癌以及子宮頸癌(Huang 等人，*Molecular and Cellular Biology* **2016**，第 63 卷，第 1900-1907 頁；Zack 等人，*Nature Genetics* **2013**，第 45 卷，第 1134-1140 頁)。據報導，含有 KAT6A 基因(8p11-p12 擴增子)之基因座係所有癌症類型中基因體之第 12 個最常擴增之區域(Zack 等人，2013)。在急性骨髓性白血病(AML)中，已記載 KAT6A 之復發性致癌融合可驅動轉型成惡性狀態(Sheikh 等人，*Blood* **2015**，第 125 卷，第 1910-1921 頁)。已知 KAT6A 之易位及與伴侶(例如 CBP、p300、TIF2 及 NCOA3)之融合導致 AML 之侵襲性形式(Sheikh 等人，2015)。

【0005】 KAT 家族酶之催化機制之關鍵態樣係使用輔因子 Ac-CoA 作為乙醯基供體來乙醯化離胺酸殘基。一種可能的催化機制係將乙醯基自乙醯輔酶 A (Ac-CoA)逐步轉移以瞬時形成乙醯基-酶中間體。此乙醯基-酶中間體隨後係轉移至受質(通常為組蛋白上之離胺酸)之乙醯基之來源(Wapenaar 等人，2016)。在 MYST 家族 KAT 中，存在保守的半胱胺酸，其作為催化週期之一部分經瞬時醯化，如下文箭頭所指示。

MYST 家族 KAT 之 Ac-CoA 結合位點附近之胺基酸序列比對



〔0006〕　在一個實施例中，本揭示案提供可共價結合至此保守半胱胺酸之化合物。

〔0007〕　在酶之活性位點處或附近與保守半胱胺酸共價相互作用之酶抑制劑係重要的治療方式。與活性位點半胱胺酸共價且特異性反應以形成共價加成物之治療劑在效力、可能的較低劑量及增加的靶接合持續時間方面提供潛在優勢，從而降低給藥頻率。

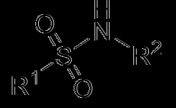
〔0008〕　除 KAT 在表觀遺傳調控方面廣的作用外，KAT 亦乙醯化非組蛋白蛋白質(Glozak 等人，2005；Das 及 Kundu，2008)。經由修飾非組蛋白蛋白質之乙醯化狀態，KAT 參與調節蛋白質功能及穩定性、蛋白質-蛋白質相互作用及蛋白質-DNA 相互作用以及調控酶活性(Glozak 等人，*Gene* 2005，第 363 卷，第 15-23 頁；Das 及 Kundu，*IUBMB Life* 2005，第 57 卷，第 137-148 頁)。

〔0009〕　本文提供可抑制 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶之式(I)化合物。本揭示案中所述之化合物抑制 MYST 家族成員，包括 KAT6A。在一些實施例中，抑制係經由共價修飾 Ac-CoA 結合位點處之半胱胺酸殘基來進行。本文所述之化合物可用於治療癌症，包括乳癌、肺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮/子宮頸癌及白血病。式 I 化合物可用作單一劑或與用於特定癌症之標準護理治療組合使用。

〔發明內容〕

〔0010〕　本文提供化合物，包含化合物之醫藥組合物，及使用化合物及組合物藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症(包括過度增生性病症及癌症)的方法。

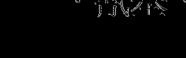
[0011] 在一個態樣中，提供式(I)化合物：

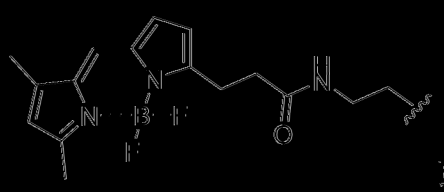
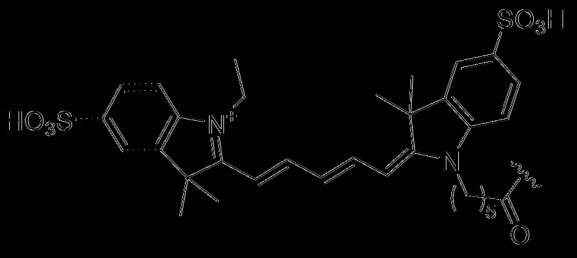


(I)

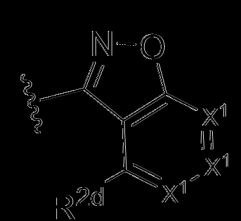
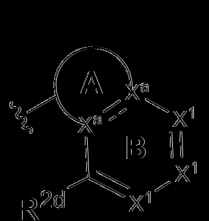
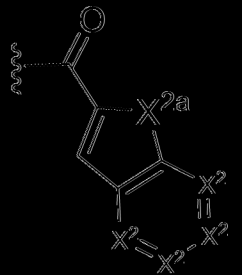
其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代之 C_3-C_8 環烷基；C_3-C_8 環烷基-C_1-C_6 烷基，其中 C_3-C_8 環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基-C_1-C_6 烷基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 8 至 10 員雙環雜芳基；

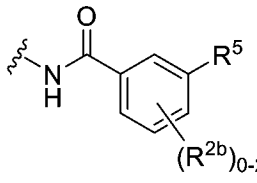
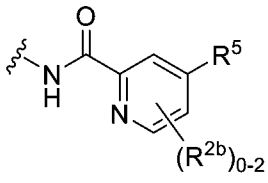
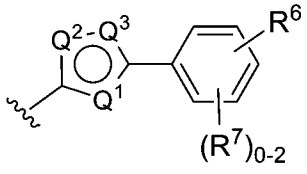
每一 R^{1a} 獨立地選自氘、鹵基、C_1-C_6 烷氧基及 C_3-C_8 環烷基氧基；

每一 R^{1b} 獨立地選自氘、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、羥基烷基氧基、-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-$C(O)OR^{1b1}$、-O-伸烷基-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-$C(O)$-  、氰基、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{1b1}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b1}R^{1b2}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$、$-(CH_2)_{0-2}OH$ 及 C_3-C_8 環烷基氧基；

R^{1b1} 係氫或 C_1-C_6 烷基；R^{1b2} 係氫或 C_1-C_6 烷基；R^{1b3} 係氫或 C_1-C_6 烷基；且 R^{1b4} 係氫、  或  ；

R^2 選自由以下組成之群：

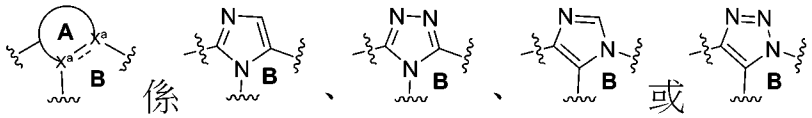

(a)、 
(b)、 
(c)、 
(d)、


(e)、

(f)及

(g)；

R^{2a}係氫或C_1-C_6烷基；

每一R^{2b}獨立地係氫、鹵基、-$(CH_2)_{0-2}OH$、C_1-C_3烷基、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3或C_3-C_8環烷基氧基；

每一R^{2e}獨立地係氫、-OH、鹵基、C_1-C_6烷基、鹵基-C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基-C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基氧基；


係

或

；

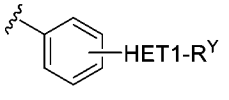
其中，對於環(a)、(b)及(c)

一個X^1係CR^3且其他X^1獨立地選自N及CR^{2b}；

R^{2d}係氫、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8-環烷基氧基；

R^3係-$(CH_2)_{0-2}Y$或-$(CH_2)_{0-2}$-L-Y；

L係-L^1-L^2-L^3-，其中L^1、L^2及L^3各自獨立地係鍵、-CRR-、O、$S(O)_{0-2}$、C(O)或NR，其中每一R獨立地係H或烷基；

Y係經R^Y取代且視情況地經R^{2e}取代之5員單環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之6員單環芳基或雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之8員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個、2個或3個R^{2e}取代之9員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個、2個或3個R^{2e}取代之10員二環雜芳基;Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之8員或9員二環雜環；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之4-9員單環或二環雜環烷基；Y係 
；Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$；或Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$；

R^Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)R^{3a}$、-$S(O)_2R^{3a}$、-

C(O)$NR^{3b}R^{3a}$、經-C(O)R^{3a}取代之 C_3-C_8雜環烷基；-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$或-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$，

R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}選自(i)、(ii)或(iii)：

(i) R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之C_1-C_6烷基；經氰基取代之C_1-C_6烷基；經氟烷氧基取代之C_1-C_6烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之C_1-C_6烷基，其中之每一者視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或C_{3-8}雜環烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之C_2-C_6烯基；經鹵基取代之C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基；氟吡嗪基；氯嘧啶基；氟嘧啶基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基、二氟苯基；及單氟苯基；且R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之其他各者選自群 b)：氫及C_1-C_6烷基；或

(ii) R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之一者選自群 a)：氫；C_1-C_6烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之C_1-C_6烷基，其中之每一者視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或C_{3-8}雜環烷基；C_2-C_6烯基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；螺環烷基；吡啶基；嘧啶基；及苯基；且R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之其他各者選自群 b)：氫及C_1-C_6烷基；或

(iii) R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}各自獨立地係氫或C_1-C_6烷基；

R^{3c}係氫或C_1-C_6烷基，且R^{3d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{3c}及R^{3d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；且

HET1 係C_3-C_8雜環烷基；

其中，對於環(d)，

X^{2a}係 O 或 S；

一個 X^2係 CR^4且其他 X^2獨立地選自 N 及 CR^{2b}；

R^4係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、-$C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}R^{4a}$、-$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$、經-$C(O)R^{4a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基(較佳地，其中 C_3-C_8雜環烷基經由 C_3-C_8雜環烷基環中之碳連接至環(d))；或-$(CH_2)_{0-2}$HET2-$C(O)R^{4a}$；

R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}選自(i)、(ii)及(iii)：

(i) R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_6烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且 R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6烷基；

(ii) R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}中之一者選自群 a)：氫；烷基；C_2-C_6烯基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；螺環烷基；吡啶基；吡嗪基；嘧啶基；及苯基；且 R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6烷基；或

(iii) R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}各自獨立地係氫或 C_1-C_6烷基；

R^{4c}係氫或 C_1-C_6烷基，且 R^{4d}係氫或 C_1-C_6烷基；或 R^{4c}及 R^{4d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係 C_3-C_8 雜環烷基；且

HET2 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員、9 員或 10 員二環雜環；

其中，對於環(e)及(f)，

R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 5 員單環雜芳基；R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 6 員單環雜芳基；R^5 係-C(O)N(R^{5b})Z；R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之雜環烷基；R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-HET1-Z；R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-Z；

Z 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、-$C(O)R^{5a}$、-$S(O)_2R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}$-$C(O)NR^{5b}R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$($C_1$-$C_6$ 伸烷基)$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、經-$NR^{5b}C(O)R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基、經-$S(O)_2R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基、或經-$C(O)R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；

R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 選自(i)、(ii)或(iii)：

(i) R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基，且 R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6 烷基；

(ii) R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 中之一者選自群 a)：氫；C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烯基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；螺環烷基；吡啶基；吡嗪基；嘧啶基；及苯基；且 R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6 烷基；或

(iii) R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 各自獨立地係氫或 C_1-C_6 烷基；

每一 R^{5c} 獨立地係氫或 C_1-C_6 烷基且 R^{5d} 係氫或 C_1-C_6 烷基；或 R^{5c} 及 R^{5d} 與其所

連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係 C_3-C_8 雜環烷基；

其中，對於環(g)，

Q^1 係 CR^{Q1}，Q^2 係 N，且 Q^3 係 O；或 Q^1 係 CR^{Q1}，Q^2 係 O，且 Q^3 係 N；或 Q^1 係 S，Q^2 係 N，且 Q^3 係 N；或 Q^1 係 N，Q^2 係 N，且 Q^3 係 O；或 Q^1 係 O，Q^2 係 N，且 Q^3 係 N；其中 R^{Q1} 係氫、C(O)C_1-C_6 烷基或 Cl；

R^6 係經 Q 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；或 R^6 係 Q；

Q 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$、-$C(O)R^{6a}$、-$C(O)NR^{6b}R^{6a}$、或經-$C(O)R^{6a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；

R^{6a} 及 R^{6b} 選自(i)、(ii)或(iii)：

(i) R^{6a} 及 R^{6b} 中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)環烷基；炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且 R^{6a} 及 R^{6b} 中之另一者選自群 b)：氫及 C_1-C_6 烷基；

(ii) R^{6a} 及 R^{6b} 中之一者選自群 a)：C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烯基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)環烷基；炔基；螺環烷基；吡啶基；吡嗪基；嘧啶基；及苯基；且 R^{6a} 及 R^{6b} 中之另一者選自群 b)：氫及 C_1-C_6 烷基；或

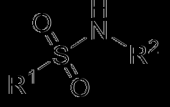
(iii) R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地係氫及 C_1-C_6 烷基；

R^{6c} 係氫或 C_1-C_6 烷基且 R^{6d} 係氫或 C_1-C_6 烷基；或 R^{6c} 及 R^{6d} 與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；且

每一 R^7 獨立地係氫、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

[0012] 在一個態樣中，提供式(I)化合物：

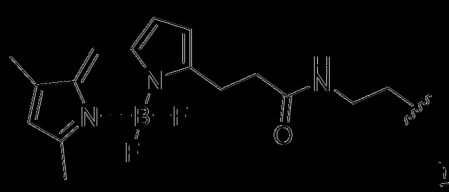
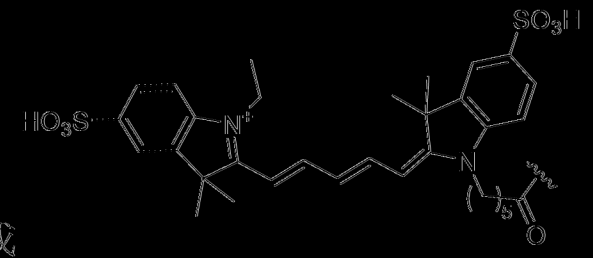


(I)

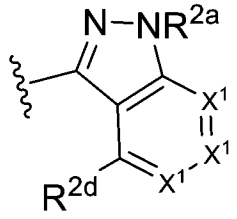
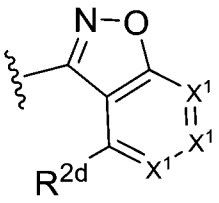
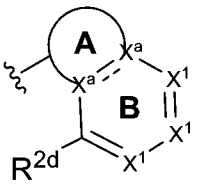
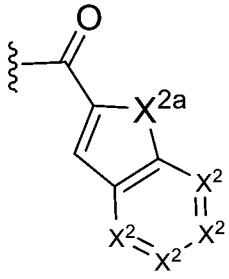
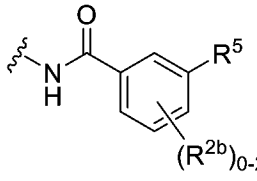
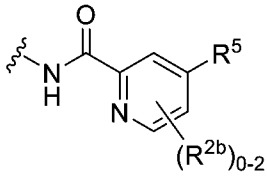
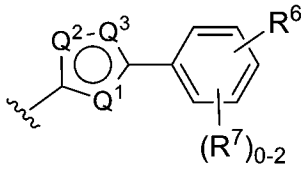
其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代之 C_3-C_8 環烷基；C_3-C_8 環烷基-C_1-C_6 烷基，其中 C_3-C_8 環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基-C_1-C_6 烷基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 8 至 10 員二環雜芳基；

每一 R^{1a} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6 烷氧基及 C_3-C_8 環烷基氧基；

每一 R^{1b} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、鹵基烷基氧基、-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-$C(O)OR^{1b1}$、-O-伸烷基-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-C(O)-  、氰基、$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{1b1}$、$(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b1}R^{1b2}$、$(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$、$(CH_2)_{0-2}OH$ 及 C_3-C_8 環烷基氧基；

R^{1b1} 係氫或 C_1-C_6 烷基；R^{1b2} 係氫或 C_1-C_6 烷基；R^{1b3} 係氫或 C_1-C_6 烷基；且 R^{1b4} 係氫、  或  ；

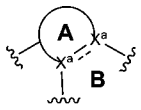
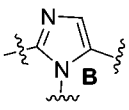
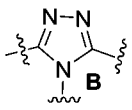
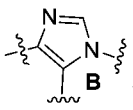
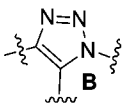
R^2 選自由以下組成之群：


(a)、 
(b)、 
(c)、 
(d)、 
(e)、 
(f)及 
(g)；

R^{2a}係氫或 C_1-C_6烷基；

每一 R^{2b}獨立地係氫、鹵基、-$(CH_2)_{0-2}$OH、C_1-C_3烷基、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3或 C_3-C_8環烷基氧基；

每一 R^{2e}獨立地係氫、-OH、鹵基、C_1-C_6烷基、鹵基-C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基-C_1-C_6烷氧基或 C_3-C_8環烷基氧基；

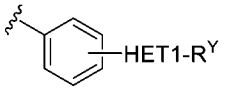

係 
、 
、 
或 
；

其中，對於環(a)、(b)及(c)

一個 X^1係 CR^3且其他 X^1獨立地選自 N 及 CR^{2b}；

R^{2d}係氫、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或 C_3-C_8-環烷基氧基；

R^3係-$(CH_2)_{0-2}$Y；

Y 係經 R^Y取代且視情況地經 R^{2e}取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e}取代之 6 員單環芳基或雜芳基；Y 係經 R^Y取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e}取代之 8 員二環雜芳基；Y 係經 R^Y取代且視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e}取代之 9 員二環雜芳基；Y 係經 R^Y取代且視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e}取代之 10 員二環雜芳基；Y 係經 R^Y取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e}取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y 係經 R^Y取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e}取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；Y 係 
；Y 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$；或 Y

係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$；

R^Y 係 -$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$ 、 -$(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$ 、 -$C(O)R^{3a}$ 、 -$S(O)_2R^{3a}$ 、 -$C(O)NR^{3b}R^{3a}$、經-$C(O)R^{3a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$或-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$(C_1-C_6伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$，

R^{3a}、R^{3b}及 R^{3b1} 中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；經氟烷氧基取代之 C_1-C_6烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之 C_1-C_6烷基，其中之每一者視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或 C_{3-8}雜環烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_6烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基；氟吡嗪基；氯嘧啶基；氟嘧啶基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基、二氟苯基；及單氟苯基；且 R^{3a}、R^{3b}及 R^{3b1} 中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6烷基；

R^{3c}係氫或 C_1-C_6烷基，且 R^{3d}係氫或 C_1-C_6烷基；或 R^{3c}及 R^{3d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；且

HET1 係 C_3-C_8雜環烷基；

其中，對於環(d)，

X^{2a}係 O 或 S；

一個 X^2係 CR^4且其他 X^2獨立地選自 N 及 CR^{2b}；

R^4 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、-$C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}R^{4a}$、-$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-C(O)$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$ 伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-

$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$、經-$C(O)R^{4a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基(較佳地，其中 C_3-C_8雜環烷基經由 C_3-C_8雜環烷基環中之碳連接至環(d))；或-$(CH_2)_{0-2}$HET2-$C(O)R^{4a}$；

R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_6烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6烯基；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1$-$C_6$烷基；$C_3$-$C_8$環烯基；$-C(O)-C_3$-$C_8$環烷基；$C_2$-$C_6$炔基；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH-CH_2-OH$；$CH\equiv CH-CH_2-O-C_1$-$C_6$烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且

R^{4a}、R^{4b}及 R^{4b1}中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6烷基；

R^{4c}係氫或 C_1-C_6烷基，且 R^{4d}係氫或 C_1-C_6烷基；或 R^{4c}及 R^{4d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係 C_3-C_8雜環烷基；且

HET2 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e}取代之 8 員、9 員或 10 員二環雜環；

其中，對於環(e)及(f)，

R^5係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e}取代之 5 員單環雜芳基；R^5係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e}取代之 6 員單環雜芳基；R^5係-$C(O)N(R^{5b})Z$；R^5係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e}取代之雜環烷基；R^5係-$(CH_2)_{0-2}O$-HET1-Z；R^5係-$(CH_2)_{0-2}O$-Z；

Z 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、-$C(O)R^{5a}$、-$S(O)_2R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}$-$C(O)NR^{5b}R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、經-$NR^{5b}C(O)R^{5a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基、經-$S(O)_2R^{5a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基、或經-$C(O)R^{5a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基；

R^{5a}、R^{5b}及 R^{5b1}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-

C_6烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_2-C_6烯基；C_2-C_6烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基，且

R^{5a}、R^{5b}及 R^{5b1}中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6烷基；

每一 R^{5c}獨立地係氫或 C_1-C_6烷基且 R^{5d}係氫或 C_1-C_6烷基；或 R^{5c}及 R^{5d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係 C_3-C_8雜環烷基；

其中，對於環(g)，

Q^1係 CR^{Q1}，Q^2係 N，且 Q^3係 O；或 Q^1係 CR^{Q1}，Q^2係 O，且 Q^3係 N；或 Q^1係 S，Q^2係 N，且 Q^3係 N；或 Q^1係 N，Q^2係 N，且 Q^3係 O；或 Q^1係 O，Q^2係 N，且 Q^3係 N；其中 R^{Q1}係氫、C(O)C_1-C_6烷基或 Cl；

R^6係經 Q 取代且視情況地經 R^{2e}取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；或 R^6係 Q；

Q 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$、-$C(O)R^{6a}$、-$C(O)NR^{6b}R^{6a}$、或經-$C(O)R^{6a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基；

R^{6a}及 R^{6b}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_6烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)環烷基；炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且

R^{6a}及R^{6b}中之另一者選自群b)：氫及C_1-C_6烷基；

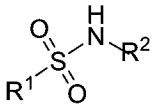
R^{6c}係氫或C_1-C_6烷基且R^{6d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{6c}及R^{6d}與其所連接之氮一起形成3-8員飽和環，其中其他2-7個環成員係碳；且

每一R^7獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0013】　在另一態樣中，提供化合物，其包含能夠不可逆及/或共價地結合至KAT6A或KAT6B之含烯基或含炔基之親電子基。亦包括其他親電子基，如腈及鹵甲基酮。

【0014】　在一個態樣中，提供式(I)化合物：



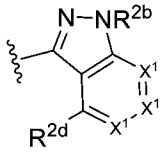
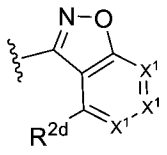
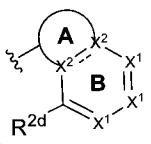
(I)

其中R^1係視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代之C_3-C_8-環烷基；C_3-C_8-環烷基烷基，其中C_3-C_8-環烷基視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之萘基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之5員或6員單環雜芳基；或視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之8-10員二環雜芳基；

每一R^{1a}獨立地選自H、鹵基、C_1-C_6烷氧基及C_3-C_8-環烷基氧基；

每一R^{1b}獨立地選自H、鹵基、C_1-C_6烷氧基、氰基及C_3-C_8-環烷基氧基；

R^2選自由以下組成之群：


(a)、

(b)及

(c)；

其中，對於環(a)，

R^{2b}係氫或C_1-C_6烷基；

一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 獨立地選自 N 及 CR^{2e}；

R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 9 員二環雜芳基；或 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 10 員二環雜芳基；且

每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、-CN、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷基氧基、$-(CH_2)_{0-1}NH_2$、$-NH(C_1$-C_6 烷基)、$-N(C_1$-C_6 烷基)$_2$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

其中，對於環(b)，

一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 獨立地選自 N 及 CR^{2e}；

R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c3} 取代之 6 員單環雜芳基；R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c3} 取代之 9 員二環雜芳基；或 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 10 員二環雜芳基；

R^{2c2} 係氫、C_1-C_6 烷基羰基、-CN、$-CH_2NH_2$、C_1-C_6 烷氧基、$-NH(C_1$-C_6 烷基)、$-N(C_1$-C_6 烷基)$_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

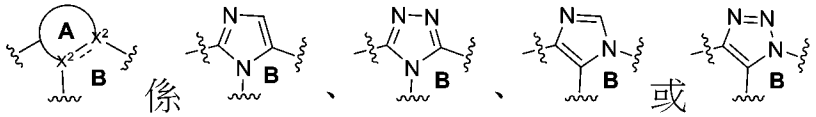
R^{2c3} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基氧基；且

每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8

環烷基氧基、-CN、-CH_2NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$CH_2NHC(O)R^{2f}$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5員或6員單環雜芳基、或9員或10員二環雜芳基；其中R^{2f}係C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烷基C_1-C_3烷基；

其中，對於環(c)，

一個X^1係$C(CH_2R^{2c})$，且另兩個X^1獨立地選自N及CR^{2e}；



係 、 、 或 ；

R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之5員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之8員或9員二環雜環；R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之6員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之9員二環雜芳基；或R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之10員二環雜芳基；且

每一R^{2c1}獨立地係H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、-CN、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基氧基、-CH_2NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-$CH_2NHC(O)R^{2f}$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5員或6員單環雜芳基、或9員或10員二環雜芳基；其中R^{2f}係C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烷基C_1-C_3烷基；

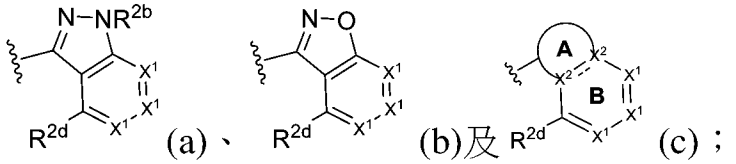
R^{2d}係鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8-環烷基氧基；且

每一R^{2e}獨立地係氫、鹵基、C_1-C_3烷基、環丙基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4烷氧基、-$OCHF_2$或-OCF_3；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0015】 在另一態樣中，本文提供R^2NH_2 (式A)化合物，其中

R^2選自由以下組成之群：



其中，對於環(a)，

R^{2b}係氫或C_1-C_6烷基；

一個X^1係$C(CH_2R^{2c})$，且另兩個X^1獨立地選自N及CR^{2e}；

R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之5員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之8員或9員二環雜環；R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之6員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之9員二環雜芳基；或R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之10員二環雜芳基；且

每一R^{2c1}獨立地係H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、-CN、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基氧基、$-(CH_2)_{0-1}NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5員或6員單環雜芳基、或9員或10員二環雜芳基；其中R^{2f}係C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烷基C_1-C_3烷基；

其中，對於環(b)，

一個X^1係$C(CH_2R^{2c})$，且另兩個X^1獨立地選自N及CR^{2e}；

R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經R^{2c3}取代之5員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之8員或9員二環雜環；R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經1個或2個R^{2c3}取代之6員單環雜芳基；R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經1個或2個R^{2c3}取代之9員二環雜芳基；或R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之10員二環雜芳基；

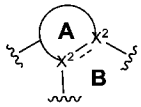
R^{2c2}係C_1-C_6烷基羰基、-CN、$-(CH_2)_{0-1}NH_2$、C_1-C_6烷氧基、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5員或6員單環雜芳基、或9員或10員二環雜芳基；其中R^{2f}係C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烷基C_1-C_3烷基；

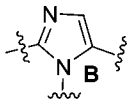
R^{2c3}獨立地係H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基氧基；且

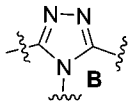
每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷基氧基、-CN、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

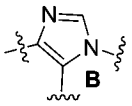
其中，對於環(c)，

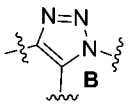
一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 獨立地選自 N 及 CR^{2e}；



係


、


或


；


；

R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 9 員二環雜芳基；或 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 10 員二環雜芳基；且

每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、-CN、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷基氧基、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

R^{2d} 係鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8-環烷基氧基；且

每一 R^{2e} 獨立地係氫、鹵基、C_1-C_3 烷基、環丙基、CHF_2、CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$ 或-OCF_3；

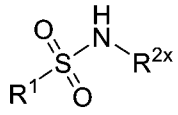
或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0016】　在另一態樣中，本文提供適用於藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療病症的醫藥組合物、單一單位劑量形式及套組，該等醫藥組合物、單一單位劑量形式及套組包含治療有效量之本文所

提供化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之一些或任一實施例之化合物)及特定化合物及其醫藥學上可接受之載劑。

【0017】 在另一態樣中，本文提供藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之方法，該方法包括 a) 投與治療有效量之本文所提供化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之一些或任一實施例之化合物)及特定化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽，或 b) 投與治療有效量之組合物，該組合物包含本文所提供之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之一些或任一實施例之化合物)及特定化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽及其醫藥學上可接受之載劑。

【0018】 在另一態樣中，本文提供製備式(I)化合物及特定化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包括處理



(I)，

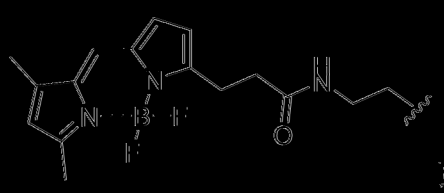
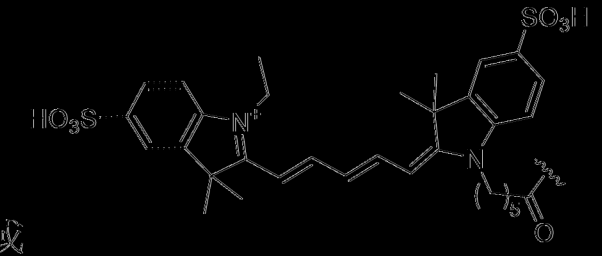
或其鹽，其中

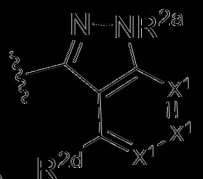
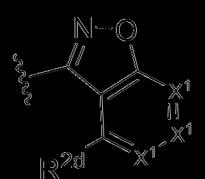
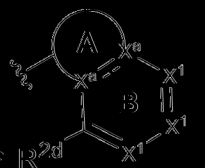
R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代之 C_3-C_8-環烷基；C_3-C_8-環烷基-C_1-C_6 烷基，其中 C_3-C_8-環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；

或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 8 至 10 員雙環雜芳基；

每一 R^{1a} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6 烷氧基及 C_3-C_8 環烷基氧基；

每一 R^{1b} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、羥基烷基氧基、-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-$C(O)OR^{1b1}$、-O-伸烷基-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-C(O)-  、氰基、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{1b1}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b2}R^{1b3}$、$-(CH_2)_{0-2}NRC(O)R$、$-(CH_2)_{0-2}OH$ 及 C_3-C_8 環烷基氧基；

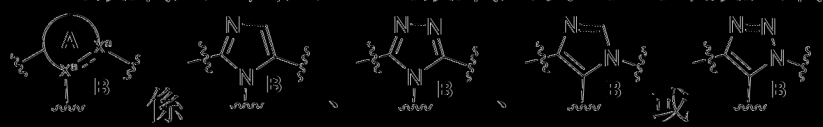
R^{1b1} 係氫或 C_1-C_6 烷基；R^{1b2} 係氫或 C_1-C_6 烷基；R^{1b3} 係氫或 C_1-C_6 烷基；且 R^{1b4} 係氫、  或  ；

a) 其中 R^{2x} 係  (ax)、  (bx)或  (cx)，且

R^{2a} 係氫或 C_1-C_6 烷基；

每一 R^{2b} 獨立地係氫、鹵基、C_1-C_3 烷基、$-(CH_2)_{0-2}OH$、環內基、氰基、$-CHF_2$、$-CF_3$、C_1-C_4 烷氧基、$-OCHF_2$、$-OCF_3$ 或 C_3-C_8 環烷基氧基；

每一 R^{2c} 獨立地係氫、-OH、鹵基、C_1-C_6 烷基、鹵基-C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 環烷基、C_1-C_6 烷氧基、鹵基-C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基氧基；

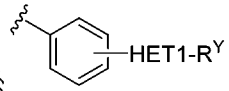
 係、、或；

一個 X^1 係 CR^3，且其他 X^1 獨立地選自 N 及 CR^{2b}；

R^{2d} 係氫、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_{1-6} 環烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基氧基；

R^3 係 $-(CH_2)_{0-2}Y^x$ 或 $-(CH_2)_{0-2}L$-Y^x；

L 係-L^1-L^2-L^3-，其中 L^1、L^2 及 L^3 各自獨立地係鍵、-CRR-、O、$S(O)_{0-2}$、C(O)或 NR，其中每一 R 獨立地係 H 或烷基；且

Y^x 係視情況地經 R^{2e} 取代之 5 員單環雜芳基；Y^x 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員二環雜芳基；Y^x 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e} 取代之 9 員二環雜芳基；Y^x 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e} 取代之 10 員二環雜芳基；Y^x 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y^x 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；或 Y^x 係 

；

a1) 其中 Y 具有作為環原子包含在 5 員單環雜芳基、8 員二環雜芳基、9 員二環雜芳基、10 員二環雜芳基及 8 員或 9 員二環雜環中之可取代氮；或

a2) 其中 Y 經-$(CH_2)_{0-2}$-NH_2 或-$(CH_2)_{0-2}$-NH-(C_1-C_6 伸烷基)NH_2 取代；

其中用式 LG-C(O)R^{3a} 之中間體處理 a1)中之基團；或

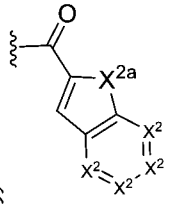
其中用下式之中間體處理 a2)中之基團：式 LG-C(O)R^{3a}、式 LG-$S(O)_2R^{3a}$；式 LG-C(O)(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b}C(O)R^{3a}$、式 LG-C(O)(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$，其中 LG 係用試劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化之離去基團，例如鹵基或 OH；

R^{3a} 及 R^{3b} 中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；經氟烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之 C_1-C_6 烷基，其中之每一者可進一步經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、氰基、C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟

嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且

R^{3a}及R^{3b}中之另一者選自群 b)：氫及C_1-C_6烷基；

R^{3c}係氫或C_1-C_6烷基，且R^{3d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{3c}及R^{3d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；或

b) 其中R^{2x}係  (dx)，且

每一R^{2b}獨立地係氫、鹵基、C_1-C_3烷基、-$(CH_2)_{0-2}$OH、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3或C_3-C_8環烷基氧基；

每一R^{2e}獨立地係氫、鹵基、-OH、C_1-C_6烷基、鹵基-C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基-C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基氧基；

X^{2a}係 O 或 S；

一個X^2係CR^{4x}且其他X^2獨立地選自 N 及CR^{2b}；且

b1)R^{4x}係-$(CH_2)_{0-2}$HET2；R^{4x}係-C(O)-HET1；R^{4x}係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}$C(O)-HET1；或R^{4x}係C_3-C_8雜環烷基；且其中 HET2 係視情況地經 1 個或 2 個R^{2e}取代之 8 員、9 員或 10 員二環雜環且具有作為環原子包含之可取代氮，且 HET1 係C_3-C_8雜環烷基且在 HET1 中包含作為環原子之可取代氮；

b2)R^{4x}係-$(CH_2)_{0-2}NH_2$；R^{4x}係-NR^{4b}(C_1-C_6伸烷基)NH_2；R^{4x}係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}$C(O)(C_1-C_6伸烷基)NH_2；R^{4x}係-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6伸烷基)NH_2；或R^{4x}係-C(O)-HET1-NH_2；

其中用式 LG-C(O)R^{4a}之中間體處理 b1)中之基團；或

其中用式 LG-C(O)R^{4a}或式 LG-$S(O)_2R^{4a}$之中間體處理 b2)中之基團；且

其中

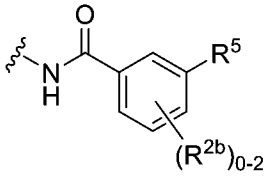
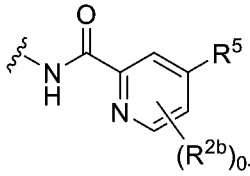
LG 係用試劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之

其他劑)活化之離去基團，例如鹵基或 OH；

R^{4a} 係經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；或單氟苯基；

R^{4b} 係氫或 C_1-C_6 烷基；

R^{4c} 係氫或 C_1-C_6 烷基，且 R^{4d} 係氫或 C_1-C_6 烷基；或 R^{4c} 及 R^{4d} 與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

c) 其中 R^{2x} 係  (ex)或  (fx)；且

每一 R^{2b} 獨立地係氫、鹵基、C_1-C_3 烷基、-$(CH_2)_{0-2}$OH、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3 或 C_3-C_8 環烷基氧基；

R^{5x} 係經 Z^x 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{5x} 係經 Z^x 取代且視情況地取代經 R^{2e} 之 6 員單環雜芳基；R^{5x} 係-C(O)LG^1；R^{5x} 係-$(CH_2)_{0-2}$O-HET1；或 R^{5x} 係-$(CH_2)_{0-2}$O-$(CH_2)_{0-3}NH_2$；其中 LG^1 係用試劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化之離去基團，例如鹵基或 OH；

c1) Z^x 係-$(CH_2)_{0-3}NH_2$；或 Z^x 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$(C_1-C_6 伸烷基)NH_2；

c2) Z^x 係 C_3-C_8 雜環烷基且包含作為環原子之可取代氮；

其中用式 LG^2-C(O)R^{5a} 或式 LG^2-$S(O)_2R^{5a}$ 之中間體處理 c1)中之基團；

其中用式 LG^2-C(O)R^{5a} 之中間體處理 c2)中之基團；且

其中

LG^2係用試劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化之離去基團，例如鹵基或 OH；

R^{5a}係經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_2-C_6烯基；C_2-C_6烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；或單氟苯基；且

R^{5b}係氫或 C_1-C_6烷基；

每一 R^{5c}獨立地係氫或 C_1-C_6烷基且 R^{5d}係氫或 C_1-C_6烷基；或 R^{5c}及 R^{5d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

以產生式(I)化合物及特定化合物；或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

【0019】　在另一態樣中，本文提供製備式(I)、式(Ih)、式(Ii)及式(Ij)之化合物及特定化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包括使用本文所述或熟習此項技術者已知之偶合條件用 $R^1S(O)_2X$(其中 X 係鹵基，較佳地氯)處理 R^2NH_2(式 A)。在一些或任何實施例中，鹵基係溴。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖 1 顯示本文所提供化合物之可逆性/不可逆性之測試之結果(參見生物實例 2)。

【實施方式】

相關申請案

【0021】　本申請案主張於 2022 年 3 月 28 日提出申請之美國臨時專利申請案

63/324,619、於 2022 年 3 月 28 日提出申請之美國臨時專利申請案 63/324,624 及於 2022 年 12 月 22 日提出申請之美國臨時專利申請案 63/476,826 的優先權。上文所提及申請案中每一者之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

定義

【0022】　在提及本文所提供之化合物時，除非另有指示，否則以下術語具有以下含義。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習此項技術者通常所理解相同之含義。在本文術語存在復數個定義之情況下，除非另有說明，否則以本部分中之彼等定義為準。除非另有規定，否則當術語定義為未經取代或經取代時，取代基清單中之基團自身係未經取代的。舉例而言，經取代烷基可經例如環烷基取代，且除非另有規定，否則環烷基未經進一步取代。

【0023】　本文提及「約」值或參數包括(且闡述)關於該值或參數本身之變化。舉例而言，提及「約 X」之描述包括「X」之描述。

【0024】　如本文所用且除非另有規定，否則術語「約」及「大約」在與組合物或劑量形式之成分之溫度、劑量、量或重量%結合使用時意指由熟習此項技術者認可來提供等效於自規定劑量、量或重量%獲得之藥理學效應之藥理學效應的劑量、量或重量%。特定而言，術語「約」及「大約」在用於此上下文中時預期在規定劑量、量或重量%之 15%內、在 10%內、在 5%內、在 4%內、在 3%內、在 2%內、在 1%內或在 0.5%內之劑量、量或重量%。

【0025】　除非上下文另外明確指明，否則如本文所用之術語「一(a)」或「一(an)」意指一或多個(種)。

【0026】　「烷基」意指具有 1 至 8 個碳原子之直鏈或具支鏈烴基。「低碳烷基」或「C_1-C_6烷基」意指具有 1 至 6 個碳原子之烷基。在一些實施例中，低碳烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基及諸如此類。「C_0」烷基(如在「C_0-C_6-烷基」中)係共價鍵。「C_6烷基」

係指例如正己基、異己基及諸如此類。

【0027】 「烷氧基」意指-OR 基團，其中 R 係如本文所定義之烷基。在一些實施例中，R 係 C_1-C_6烷基。

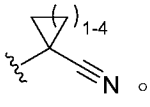
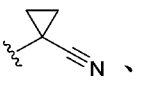
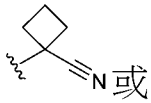
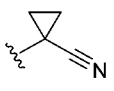
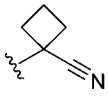
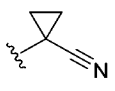
【0028】 「烷基氧基烷基」意指經一個如本文所定義之烷氧基取代之如本文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基氧基烷基係-CH_2OCH_3。

【0029】 「烯基」意指具有 2 至 8 個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或具支鏈烴基且包括乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基及諸如此類。「低碳烯基」意指具有 2 至 6 個碳原子之烯基。

【0030】 「炔基」意指具有 2 至 8 個碳原子及至少一個三鍵之直鏈或具支鏈烴基且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基及諸如此類。「低碳炔基」意指具有 2 至 6 個碳原子之炔基。

【0031】 「環烷基」意指具有 3 至 13 個碳原子之單環或多環烴基。環烷基可為飽和或部分不飽和的，但不能含芳族環。在一些實施例中，環烷基係 C_3-C_8環烷基。在一些實施例中，環烷基係 C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，環烷基包括稠合、橋接及螺環系統。在一些實施例中，環烷基係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0032】 「環烷基烷基」意指經一或兩個如本文所定義之環烷基取代之烷基。在一些實施例中，環烷基烷基包括環丙基甲基、2-環丁基-乙基及諸如此類。

【0033】 「經氰基取代之螺環烷基」意指  。在一些實施例中，經氰基取代之螺環烷基係  、  或  。在一些實施例中，經氰基取代之螺環烷基係  或  。在一些實施例中，經氰基取代之螺環烷基係  。

【0034】 「環烷基氧基」意指-OR 基團，其中 R 係如本文所定義之環烷基。

【0035】 「環烯基」意指如本文所定義之環烷基，其包含至少一個雙鍵，但其

中環不為芳族。

【0036】 「鹵烷基」意指經一或多個鹵素(例如一個、兩個、三個、四個或五個鹵基原子)取代之如本文所定義之烷基。代表性實例包括 2,2-二氟乙基、三氟甲基及 2-氯-1-氟乙基及諸如此類。

【0037】 「鹵烷氧基」意指-OR'基團，其中 R'係如本文所定義之鹵烷基，在一些實施例中，鹵烷氧基係三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基及諸如此類。

【0038】 「雜芳基」意指 5-10 個環原子之單環或二環單價芳族基團，其含有一或多個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子(例如一個、兩個或三個環雜原子)，且其餘環原子係碳。除非另有說明，否則在化合價規則允許時，連接點可位於雜芳基之任一環之任一原子上。在一些實施例中，術語雜芳基包括(但不限於) 1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、四唑基、吡啶基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、四唑基及諸如此類及其 N-氧化物。當雜芳基環含有 5 個或 6 個環原子時，其在本文中亦稱為 5 員或 6 員雜芳基。如本文所用之「雜芳基」亦包括「8-10 員二環雜芳基」。

【0039】 如本文所用之「雜環烷基」意指 3 至 9 個環原子之飽和或部分不飽和(但非芳族)單價單環基團、或 5 至 12 個環原子之飽和或部分不飽和(但非芳族)單價稠合二環基團，其中一或多個雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)獨立地選自-O-、-S(O)$_n$- (n 係 0、1 或 2)、-N=、-N(R^y)- (其中 R^y 係如雜環烷基之任一實施例中所提供之取代基，包括例如-C(O)R^{4a} 及相似基團)，其餘環原子係碳。一或兩個環碳原子可經-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基團替代。稠合二環基團包括橋接環系統及螺環系統。除非另有說明，否則在化合價規則允許時，基團之連接點可位於基團內之任一環之任一原子上。具體而言，當連接點位於氮原

子上時，R^y係不存在。更特定而言，術語雜環烷基包括(但不限於)氮雜環丁基、吡咯啶基、2-側氧基吡咯啶基、2,5-二氫-1*H*-吡咯基、六氫吡啶基、4-六氫吡啶酮基、嗎啉基、六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡嗪基、四氫哌喃基、2-側氧基六氫吡啶基、硫嗎啉基、硫代嗎啉基、全氫氮呯基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、異噁唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、奎寧環基、異噻唑啶基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、十氫異喹啉基、四氫呋喃基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、(3aR,6aS)-六氫-1H-5λ^2-吡咯并[3,4-c]吡咯基及四氫哌喃基及其 N-氧化物。

【0040】　如本文所用且除非另有規定，否則「二環雜環」係指含有一個非芳族環及一個芳族環之二環系統；其中二環系統中之任一環原子中之一或多者(在一些或任何實施例中，1 者、2 者、3 者或 4 者)係獨立地選自 O、$S(O)_{0-2}$及 N 之雜原子，且其餘環原子係碳，且其中二環雜環含有 8-12 個環原子(在一些實施例中，8 個、9 個或 10 個環原子)。術語「二環雜環」不包括全芳族二環，即不包括苯并異噁唑、吲唑及諸如此類。在一些或任何實施例中，二環雜環基團具有 8 個環原子。在一些或任何實施例中，二環雜環基團具有 9 個環原子。在一些或任何實施例中，二環雜環包含一個、兩個或三個獨立地選自氮及氧之雜原子。在一些或任何實施例中，二環雜環包含一或兩個氧雜原子。在一些或任何實施例中，二環雜環包含一個、兩個或三個氮雜原子(其中氮可如本文所述之任何態樣或實施例中所述經取代)。在一些或任何實施例中，二環雜環包含非芳族環中之一個雜原子，或包含芳族環中之一或兩個雜原子，或包含芳族環中之兩個雜原子，或包含兩個雜原子，其中一個處於芳族環中且另一個處於非芳族環中，或包含芳族環中之兩個雜原子及非芳族環中之一個雜原子。在一些或任何實施例中，二環雜環基團可為橋接或非橋接及/或稠合或非稠合二環基團。一或多個氮及硫原子可視情況地經氧化，一或多個氮原子可視情況地經四級銨化，一或多個碳原子可視情況

地經  替代。二環雜環可在任一雜原子或碳原子處連接至主要結構，此會產生穩定化合物。二環雜環可經由其任一環(包括任一芳族或非芳族環)連接至主要結構，而與環是否含有雜原子無關。在一些或任何實施例中，二環雜環包括稠合至非芳族環(較佳地包含氮環原子)之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，例如 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基、4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、或 4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶基；在一些或任何實施例中，式(I)化合物之其餘部分經由 5 員雜芳基部分連接至稠合至非芳族環(較佳地包含氮環原子)之 5 員雜芳基(較佳地吡唑基)，例如 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1-基、2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2-基、4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基、或 4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基。當二環雜環經取代時，其可在任一環上、即在二環雜環包含之任一芳族或非芳族環上經取代。在一些或任何實施例中，二環雜環包括(但不限於) 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基、苯并二氧雜環戊烯基、1,3-二氫異苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、二氫苯并呋喃基、苯并四氫噻吩基、2,2-二側氧基-1,3-二氫苯并[c]噻吩基、二氫呋喃基、二氫異吲哚基、吲哚啉基、2-側氧基-吲哚啉基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異吲哚啉基、1-側氧基-異吲哚啉基、1,3-二側氧基-異吲哚啉基；其中之每一者視情況地經 1 個、2 個、3 個或 4 個如本說明書通篇所定義之基團取代。

【0041】 如本文所用且除非另有規定，否則「羥基烷基」係指經 1 個、2 個或 3 個羥基取代之如本文所定義之烷基(條件係一個以上之羥基不在同一碳上)。在一些實施例中，羥基烷基係羥基 C_{1-6}-烷基。在一些實施例中，羥基烷基係羥基乙基。

【0042】 如本文所用且除非另有規定，否則「羥基烷基氧基」係指-OR 基團，其中 R 係如本文所定義之羥基烷基。在一些實施例中，羥基烷基氧基係羥基乙

基氧基。

【0043】　化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意指為醫藥學上可接受且具有母體化合物之期望藥理學活性之鹽。應理解，醫藥學上可接受之鹽係無毒的。關於適宜醫藥學上可接受之鹽之其他資訊可參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985，其以引用方式併入本文中；或 S. M. Berge 等人，「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19，其皆以引用方式併入本文中。亦應理解，化合物可具有一或多種與其相關之醫藥學上可接受之鹽。

【0044】　醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括與諸如以下之無機酸形成之彼等鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；以及與諸如以下之有機酸形成之彼等鹽：乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡萄庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、對甲苯磺酸及柳酸及諸如此類。

【0045】　醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子替代時形成之彼等鹽，例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。較佳鹽係銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自醫藥學上可接受之無毒有機鹼之鹽包括(但不限於)一級、二級及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂之鹽。有機鹼之實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、

普魯卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基還原葡糖胺、可可鹼、嘌呤、六氫吡嗪、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、三木甲胺、*N*-甲基還原葡糖胺、聚胺樹脂及諸如此類。例示性有機鹼係異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環已胺、膽鹼及咖啡因。

【0046】　關於組合物之術語「實質上不含」或「實質上不存在」立體異構物係指包括至少 85 重量%或 90 重量%、在某些實施例中 95 重量%、98 重量%、99 重量%或 100 重量%的組合物中化合物之指定立體異構物之組合物。在某些實施例中，在本文所提供之方法及化合物中，化合物實質上不含立體異構物。

【0047】　類似地，關於組合物之術語「經分離」係指包括至少 85 重量%、90 重量%、95 重量%、98 重量%、99 重量%至 100 重量%之規定化合物、其餘部分包含其他化學物質或立體異構物之組合物。

【0048】　如本文所用且除非另有規定，否則術語「溶劑合物」係指本文所提供之化合物或其鹽，其進一步包括藉由非共價分子間力結合之化學計量或非化學計量量之溶劑。當溶劑係水時，溶劑合物係水合物。

【0049】　如本文所用且除非另有規定，否則術語「同位素組成」係指給定原子存在之每一同位素之量，且「天然同位素組成」係指給定原子之天然同位素組成或豐度。含有其天然同位素組成之原子在本文中亦可稱為「非富集」原子。除非另外指定，否則本文所列舉化合物之原子意欲代表該原子之任一穩定同位素。舉例而言，除非另有說明，否則當位置明確指定為「H」或「氫」時，該位置應理解為具有其天然同位素組成之氫。

【0050】　如本文所用且除非另有規定，否則術語「同位素富集」係指在分子中之給定原子處，納入一定量之特定同位素替代該原子之天然同位素豐度的百分比。在某些實施例中，給定位置之 1%之氘富集意指，給定樣品中 1%之分子在規定位置含有氘。由於氘之天然分佈係約 0.0156%，使用非富集起始材料合成之

化合物中任一位置之氘富集係約 0.0156%。本文所提供化合物之同位素富集可使用熟習此項技術者已知之習用分析方法來確定，包括質譜及核磁共振譜。

【0051】　如本文所用且除非另有規定，否則術語「同位素富集」係指原子之同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。「同位素富集」亦可指化合物含有之至少一個原子之同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。

【0052】　如本文所用之「烷基」、「環烷基」及「雜環烷基」視情況地在存在氫原子之一或多個位置包含氘，且其中一或多個原子之氘組成不同於天然同位素組成。

【0053】　亦如本文所用之「烷基」、「環烷基」及「雜環烷基」視情況地包含不同於天然同位素組成之量之碳-13。

【0054】　如本文所用且除非另有規定，否則術語「IC_{50}」係指在量測最大反應之分析中達成該反應之 50%抑制之特定測試化合物的量、濃度或劑量。

【0055】　如本文所用之術語「個體」及「患者」可互換使用。術語「個體(subject)」及「個體(subjects)」係指動物，例如哺乳動物，包括非靈長類動物(例如牛、豬、馬、貓、狗、大鼠及小鼠)及靈長類動物(例如猴，例如食蟹猴、黑猩猩及人類)，且在某些實施例中係指人類。在某些實施例中，個體係農場動物(例如馬、牛、豬等)或寵物(例如狗或貓)。在某些實施例中，個體係人類。

【0056】　提及本發明化合物之「投與」及其變化形式(在一些實施例中，「投與」化合物)意指將化合物或化合物之前藥引入需要治療之動物之系統中。當本發明之化合物或其前藥與一或多種其他活性劑(在一些實施例中，手術、輻射及化學療法等)組合提供時，「投與」及其變化形式各自應理解為包括同時及依序引入化合物或其前藥及其他劑。

【0057】　「治療有效量」係化合物或組合物在投與患者時足以實現對疾患、疾病或病症之該治療(例如改善疾病症狀)之量。構成「治療有效量」之本發明化

合物之量將端視化合物、疾病狀態及其嚴重程度、欲治療患者之年齡及諸如此類而變化。就熟習此項技術者之知識及本揭示案而言，治療有效量可由熟習此項技術者以常規方式確定。

【0058】　如本文所用之術語「治療劑(therapeutic agent)」及「治療劑(therapeutic agents)」係指可用於治療或預防病症或其一或多個症狀之任何劑。在某些實施例中，術語「治療劑」包括本文所提供之化合物。在某些實施例中，治療劑係已知可用於、或已用於、或目前正用於治療或預防病症或其一或多個症狀之劑。

【0059】　如本文所用之「治療(treating)」或「治療(treatment)」疾病、病症或症候群包括(i)預防疾病、病症或症候群在人類中發生，即使疾病、病症或症候群之臨床症狀在可能暴露於或易患疾病、病症或症候群、但尚未經歷或展示疾病、病症或症候群之症狀的動物不會發展；(ii)抑制疾病、病症或症候群，即阻止其發展(穩定疾病)；及(iii)減輕疾病、病症或症候群，例如減輕或減少其症狀及/或使疾病、病症或症候群消退。如此項技術中已知，針對全身性對局部遞送、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、藥物相互作用及疾患、疾病或病症之嚴重程度進行調節可能係必要的，且將由熟習此項技術者使用常規實驗來確定。在某些實施例中，「治療(treating)」或「治療(treatment)」任一疾患、疾病或病症係指改善存在於個體中之疾患、疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括改善可能為個體無法辨別之至少一個物理參數。在另一實施例中，「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括在物理上(例如穩定可辨別之症狀)或在生理上(例如穩定物理參數)或在二者上調節疾患、疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括延遲疾患、疾病或病症之發作。

【0060】　術語「抑制」及「降低」或該等術語之任一變化形式包括任何可量測之減小或完全抑制以達成期望結果。舉例而言，與正常相比，活性之降低可為減

小約、至多約、或至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更大或其中可衍生出之任一範圍。

【0061】 如本文所用之術語「預防劑(prophylactic agent)」及「預防劑(prophylactic agents)」係指可用於預防疾患、疾病或病症或其一或多個症狀之任何劑。在某些實施例中，術語「預防劑」包括本文所提供之化合物。在某些其他實施例中，術語「預防劑」並非指本文所提供之化合物。在某些實施例中，預防劑可為已知可用於、或已用於、或目前正用於預防或阻礙疾患、疾病或病症之發作、發展、進展及/或嚴重程度之劑。

【0062】 如本文所用之片語「預防有效量」係指足以預防或減少與疾患、疾病或病症相關之一或多個症狀之發展、復發或發作、或增強或改良另一療法(例如另一預防劑)之預防效應的療法(例如預防劑)之量。

化合物

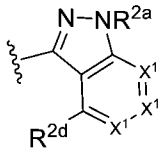
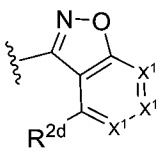
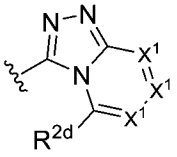
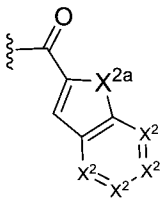
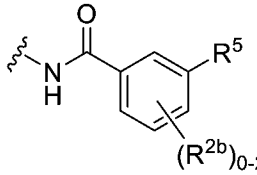
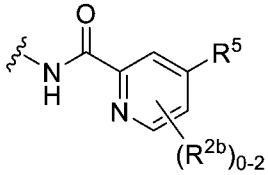
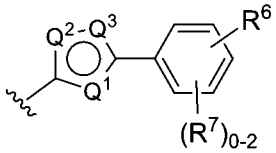
【0063】 本文所述之實施例包括所列舉化合物以及其一或多種醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、立體異構物、互變異構物或混合物。

【0064】 在一些或任何實施例中，化合物係根據式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)。在一些或任何實施例中，醫藥組合物包含式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之化合物。在一些或任何實施例中，治療方法包括投與式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之化合物。

【0065】 實施例 A：在一些或任何實施例中，化合物係其中如下之化合物：

R^1係C_3-C_8-環烷基-C_1-C_6烷基；或視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；每一R^{1b}獨立地選自氫、烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、鹵基及C_1-C_6烷氧基；

R^2選自由以下組成之群：


(a)、

(b)、

(c)、

(d)、

(e)、

(f)及

(g)；

R^{2a}係氫；

每一R^{2b}獨立地係氫、C_1-C_3烷基或-$(CH_2)_{0-2}$OH；

每一R^{2e}係氫；

其中，對於環(a)及環(b)

一個X^1係CR^3且其他X^1各自係CH；

R^{2d}係C_1-C_3烷氧基；

R^3係-$(CH_2)_{0-2}$Y或-$(CH_2)_{0-2}$-L-Y；

L係-L^1-L^2-L^3-，其中L^1、L^2及L^3各自獨立地係鍵、-CRR-、O、$S(O)_{0-2}$、C(O)或NR，其中每一R獨立地係H或烷基；

Y係經R^Y取代之5員單環雜芳基；Y係經R^Y取代之8員或9員二環雜環；或Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之4-9員單環或二環雜環烷基；

R^Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)R^{3a}$、-$S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)NR^{3b}R^{3a}$或經-$C(O)R^{3a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基；

R^{3a}係經1個或2個鹵基取代之C_1-C_6烷基；經氟烷氧基取代之C_1-C_6烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之C_1-C_6烷基，其中之每一者可進一步經1-3個各自獨

立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或C_{3-8}雜環烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之C_2-C_6烯基；經鹵基取代之C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6炔基；或-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；

R^{3b}及R^{3b1}各自獨立地係氫或C_1-C_6烷基；且

R^{3c}係氫或C_1-C_6烷基，且R^{3d}係氫或C_1-C_6烷基；

其中，對於環(d)，

X^{2a}係O；

一個X^2係CR^4且其他X^2各自係CH；

R^4係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-C(O)$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$、經-$C(O)R^{4a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基(較佳地，其中$C_3$-$C_8$雜環烷基經由$C_3$-$C_8$雜環烷基環中之碳連接至環(d))；或-$(CH_2)_{0-2}$HET2-$C(O)R^{4a}$；

R^{4a}係C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基；

R^{4b}及R^{4b1}各自係氫；

HET1係包含至少一個氮之C_3-C_8雜環烷基；且

HET2係包含至少一個氮環原子之8員、9員或10員二環雜環，且-$C(O)R^{4a}$經由HET2環中之至少一個氮環原子連接至HET2；

其中，對於環(e)及(f)，

R^5係經Z取代之5員單環雜芳基；或R^5係經Z取代之6員單環雜芳基；

Z係-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、經-$S(O)_2R^{5a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基、或經$C(O)R^{5a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基；

R^{5a}係C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基；

R^{5b}及R^{5b1}各自係氫；

其中，對於環(g)，

Q^1係CH，Q^2係N，且Q^3係O；

R^6係經Q取代之5員單環雜芳基；或R^6係Q；

Q係-$(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$；

R^{6a}係C_2-C_6烯基；

R^{6b}係氫；且

每一R^7獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0066】　實施例1：提供式(I)化合物，其中R^1係C_3-C_8-環烷基烷基，其中C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代，或視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例中所定義。

【0067】　實施例2：提供式(I)化合物，其中R^1係C_3-C_8-環烷基烷基，其中C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例中所定義。

【0068】　實施例3：提供式(I)化合物，其中R^1係C_3-C_8-環烷基，視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例中所定義。

【0069】　實施例4：提供式(I)化合物，其中每一R^{1a}獨立地係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例、包括實施例1-3中之任一者中所定義。

【0070】　實施例5：提供式(I)化合物，其中R^1係視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實

施例(包括實施例 1)中所定義。

〔00171〕　實施例 6：提供式(I)化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基 C_1-C_6 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一典或任何實施例中所定義。

〔00172〕　實施例 7：提供式(I)化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一典或任何實施例中所定義。

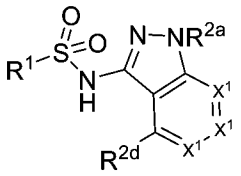
〔00173〕　實施例 8：提供式(I)化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一典或任何實施例中所定義。

〔00174〕　實施例 9：提供式(I)化合物，其中 R^1 係 8-10 員二環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一典或任何實施例中所定義。

〔00175〕　實施例 10：提供式(I)化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷基氧基、-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-C(O)-N(環)-NR^{1b4}、$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{1b1}$、$(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b2}R^{1b3}$ 及 $(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一典或任何實施例(包括實施例 1 及 5-9 中之任一者)中所定義。在實施例 10 之子實施例中，提供式(I)化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷基氧基、$C(O)OR^{1b1}$、$C(O)NHR^{1b3}$ 及 $NHC(O)R^{1b3}$。在實施例 10 之子實施例中，提供式(I)化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自氫、氟、乙基、甲氧基、氟基乙基氧基、$C(O)OH$、$C(O)O\ CH_3$ 及 $C(O)NHCH_3$。在實施例 10 及其子實施例之子實施例中，提供式(I)化合物，其中存在一個或兩個 R^{1b}。在實施例 10 及其子實施例之子實施例中，提供式(I)化合物，其中存在一個 R^{1b}。在實施例 10 及其子實施例之子實施例中，提供式(I)化合

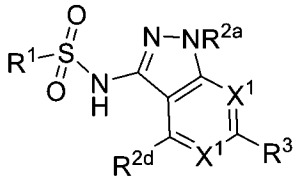
物，其中存在兩個 R^{1b}。

【0076】　實施例 11.提供根據式(Ia)之式(I)化合物：



(Ia)；

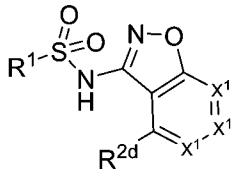
其中 R^1、R^{2a}、R^{2d} 及 X^1 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在實施例 1 之一些或任何實施例中，R^{2a} 係氫或甲基。在一些或任何實施例中，提供根據式(Ia-1)之式(I)化合物：



(Ia-1)；

其中 R^1、R^{2a}、R^{2d}、R^3 及 X^1 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在實施例 11 之一些或任何實施例中，提供式(Ia)或式(Ia-1)之化合物，其中 R^{2a} 係氫或 C_1-C_3 烷基。在實施例 11 之一些或任何實施例中，提供式(Ia)或式(Ia-1)之化合物，其中 R^{2a} 係氫或甲基。在實施例 11 之一些或任何實施例中，提供式(Ia)或式(Ia-1)之化合物，其中 R^{2a} 係氫。在實施例 11 之一些或任何實施例中，提供式(Ia)或式(Ia-1)之化合物，其中 R^{2a} 係 C_1-C_6 烷基。在實施例 11 之一些或任何實施例中，提供式(Ia)或式(Ia-1)之化合物，其中 R^{2a} 係 C_1-C_3 烷基。在實施例 11 之一些或任何實施例中，提供式(Ia)或式(Ia-1)之化合物，其中 R^{2a} 係甲基。

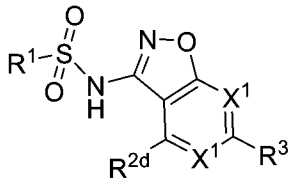
【0077】　實施例 12.提供根據式(Ib)之式(I)化合物：



；

(Ib)；

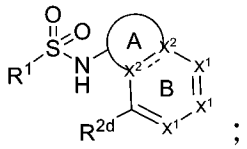
其中 R^1、R^{2d} 及 X^1 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(Ib-1)之式(I)化合物：



(Ib-1)；

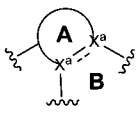
其中 R^1、R^{2d}、R^3 及 X^1 及其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

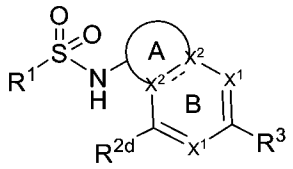
【0078】　實施例 13.提供根據式(Ic)之式(I)化合物：



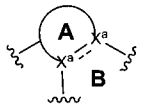
；

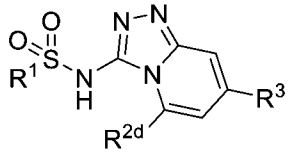
(Ic)；

其中 R^1、R^{2d}、X^1、  及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(Ic-1)之式(I)化合物：



(Ic-1)；

其中 R^1、R^{2d}、R^3、X^1、  及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(Ic-2)之式(I)化合物：



(Ic-2)；

其中 R^1、R^{2d}、R^3、X^1 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0079】 實施例 14. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^{2d} 係氫、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_{1-6} 環烷基、C_1-C_3 烷氧基或 C_3-C_6-環烷基氧基，且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-13 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物係其中 R^{2d} 係鹵基、甲基、甲氧基、異丙氧基或環丙基氧基之化合物。在一些或任何實施例中，式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物係其中 R^{2d} 係 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷氧基或甲氧基之化合物。

【0080】 實施例 15. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中每一 R^{2b} 係氫，且所有其他基團係如[發明內容]或

本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-14 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中一個 R^{2b} 係鹵基、C_1-C_3 烷基、-$(CH_2)_{0-2}$OH、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3 或 C_3-C_8 環烷基氧基且其他 R^{2b} 各自係氫，且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-14 中之任一者)中所定義。

【0081】 實施例 16：提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 N，且其他 X^1 係 CR^{2b}；或其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)且其他 X^1 係 CR^{2b} (視情況地 CH)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-15 中之任一者)中所定義。

【0082】 實施例 16a. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 N，且其他 X^1 係 CR^{2b}；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-15 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 N，且其他 X^1 係 CH。

【0083】 實施例 16b. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)且其他 X^1 係 CR^{2b}；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-15 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)且其他 X^1 係 CH。

【0084】 實施例 17. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-Y；且所有其他基團係如[發明內容]

或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-16b 中之任一者)中所定義。

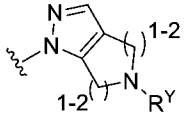
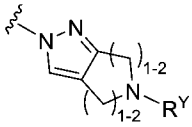
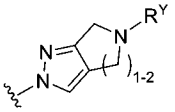
【0085】 實施例 17a. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-L-Y；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-16b 中之任一者)中所定義。

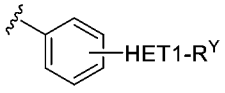
【0086】 實施例 17b. 提供式(Ib)或式(Ib-1)之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-L-Y；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-16b 中之任一者)中所定義。

【0087】 實施例 17c. 提供式(Ib)或式(Ib-1)之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-L-Y；L 係-L^1-L^2-；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-16b 中之任一者)中所定義。

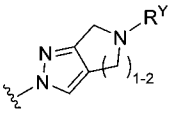
【0088】 實施例 17d. 提供式(Ib)或式(Ib-1)之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-L-Y；L 係-CH_2-O-或-O-CH_2-；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-16b 中之任一者)中所定義。

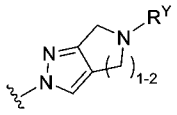
【0089】 實施例 18. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 5 員單環雜芳基(在一些實施例中係吡唑基)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 6 員單環芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 6 員單環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-

1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員二環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e} 取代之 9 員二環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e} 取代之 10 員二環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員或 9 員二環雜環(在一些實施例中係  (其中 R^Y 係-C(O)R^{3a}，其中 R^{3a} 選自群 a)))；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員或 9 員二環雜環(在一些實施例中係  (其中 R^Y 係-C(O)R^{3a}，其中 R^{3a} 選自群 a)))；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員或 9 員二環雜環(在一些實施例中係  (其中 R^Y 係-C(O)R^{3a}，其中 R^{3a} 選自群 a)))；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之

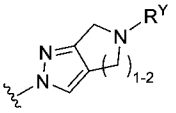
一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係 

；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

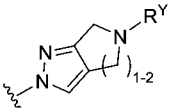
【0090】 實施例 18a. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y 係 

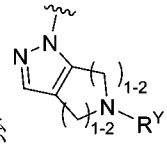
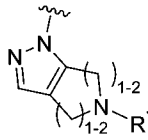
且 R^Y 係 $-S(O)_2R^{3a}$ 或 $-C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a} 選自群 a)；或 Y 係經 R^Y 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y 係 

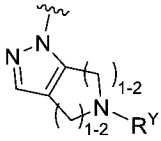
且 R^Y 係-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a} 選自群 a)；或 Y 係經 R^Y 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

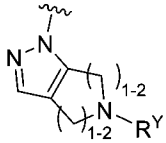
【0091】 實施例 18b. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係 

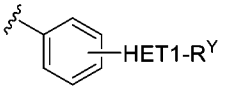
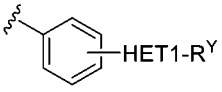
且 R^Y 係-$S(O)_2R^{3a}$ 或-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或

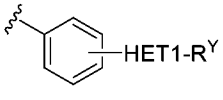
本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係  且 R^Y 係-C(O)R^{3a}，其中 R^{3a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

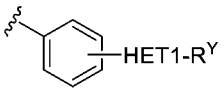
【0092】 實施例 18c. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y 係  且 R^Y 係-$S(O)_2R^{3a}$ 或-C(O)R^{3a}，其中 R^{3a} 選自群 a)；或 Y 係經 R^Y 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y 係  且 R^Y 係-C(O)R^{3a}，其中 R^{3a} 選自群 a)；或 Y 係經 R^Y 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

【0093】 實施例 18d. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係  且 R^Y

係-$S(O)_2R^{3a}$或-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a}選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y取代之吡唑基；Y 係經 R^Y取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係  且 R^Y係-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a}選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

【0094】　實施例 18e. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y取代之吡唑基；Y 係經 R^Y取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係  且 R^Y係-$S(O)_2R^{3a}$或-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a}選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係經 R^Y取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y取代之吡唑基；Y 係經 R^Y取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係  且 R^Y係-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a}選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

【0095】　實施例 18f. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 Y 係  且 R^Y係-$S(O)_2R^{3a}$或-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a}選自群 a)；HET1 係 5 至 7 員雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，

其中 Y 係  且 R^Y 係-$S(O)_2R^{3a}$或-$C(O)R^{3a}$，其中 R^{3a}選自群 a)；HET1 係在環中含有 1 或 2 個氮原子之 5 至 7 員雜環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-17 中之任一者)中所定義。

【0096】 實施例 19. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^{3b}及 R^{3b1}各自係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-18a 中之任一者)中所定義。

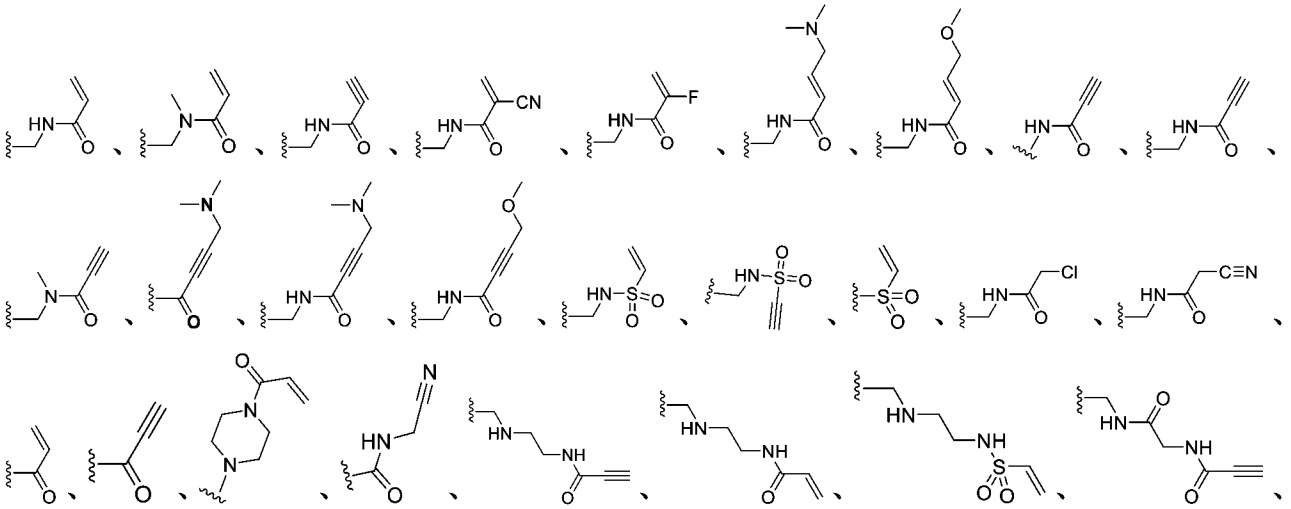
【0097】 實施例 20. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^Y係-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-2}NHS(O)_2R^{3a}$、-$C(O)R^{3a}$、-$S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、或經-$C(O)R^{3a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基；其中 R^{3a}選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-19 中之任一者)中所定義。

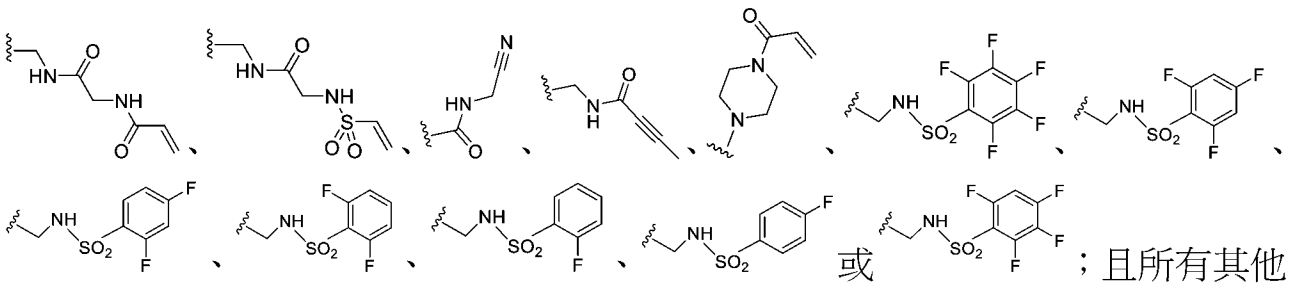
【0098】 實施例 21. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^{3a}係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}CN$；-$CH_2OCH(CF_3)_2$；-CH_2O(三氟苯基)；-CH_2O(四氟苯基)；-CH_2O(異噁唑基，視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或 C_{3-8}雜環烷基)；-CH_2O(嘧啶基，視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或 C_{3-8}雜環烷基)；-CH_2O(吡啶基，視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或 C_{3-8}雜

環烷基)；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_4烯基(在一些實施例中係-C(CN)(=CH_2))；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基(在一些實施例中係經氟取代之 C_2-C_4 烯基)；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；三氟苯基；四氟苯基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；或-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-20 中之任一者)中所定義。

【0099】 實施例 21a. 提供式(Ib)或式(Ib-1)之化合物，其中 R^{3a} 係經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_1-C_6烷基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基(在一些實施例中係-C(CN)(=CH_2))；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基(在一些實施例中係經氟取代之 C_2-C_4 烯基)；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；或單氟苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-20 中之任一者)中所定義。

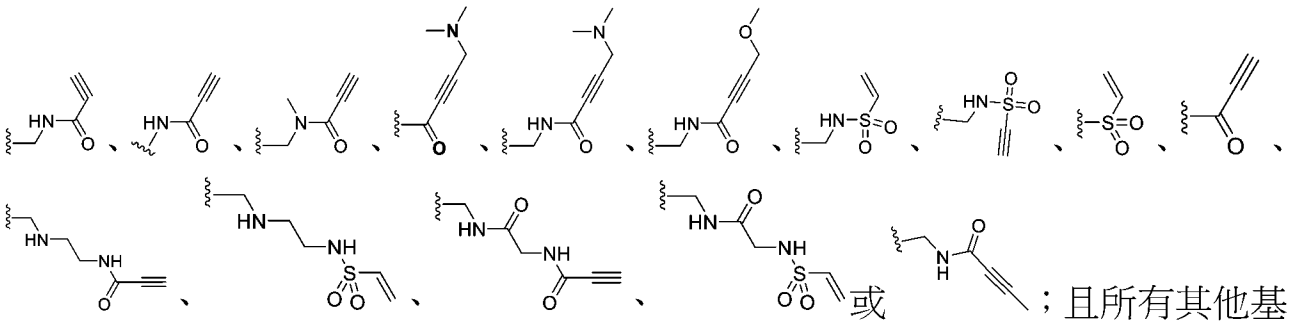
【0100】 實施例 22. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^Y 係




或

；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-19 中之任一者)中所定義。

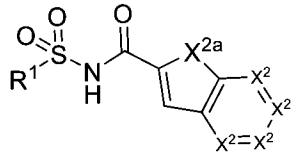
【0101】 實施例 22a. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中 R^Y 係


或

；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-19 中之任一者)中所定義。

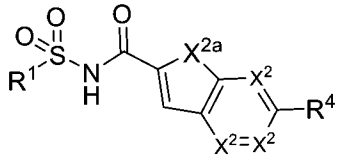
【0102】 實施例 23. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中一個 R^{2b} 係氟、C_1-C_3 烷基、-$(CH_2)_{0-2}$OH、環丙基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$ 或-OCF_3，且另一者係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-22 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)或式(Ic-2)之化合物，其中每一 R^{2e} 係氫或-OH；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-22 中之任一者)中所定義。

【0103】 實施例 24. 提供根據式(Id)之式(I)化合物：


；

(Id)；

其中 R^1、X^{2a}、X^2 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(Id-1)之式(I)化合物：



(Id-1)；

其中 R^1、X^{2a}、R^4 及 X^2 及其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0104】 實施例 25. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中每一 R^{2b} 係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中一個 R^{2b} 係鹵基、C_1-C_3 烷基、-$(CH_2)_{0-2}OH$、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3 或 C_3-C_8 環烷基氧基且其他 R^{2b} 各自係氫，且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-9 及 24 中之任一者)中所定義。

【0105】 實施例 26：在一些或任何實施例中，一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 N，且其他 X^1 係 CR^{2b}；或其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)且其他 X^1 係 CR^{2b} (視情況地 CH)，且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、24 及 25 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 N，且其他 X^1 係 CR^{2b}，且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之

一些或任何實施例(包括實施例 1-10、24 及 25 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)且其他 X^1 係 CR^{2b} (視情況地 CH)，且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、24 及 25 中之任一者)中所定義。

【0106】 實施例 26. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中一個 X^2 係 CR^4 且其他 X^2 係 CR^{2b}；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、24 及 25 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，一個 X^2 係 CR^4 且其他 X^2 係 CH。

【0107】 實施例 27. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 X^{2a} 係 O；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-26 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 X^{2a} 係 S；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-26 中之任一者)中所定義。

【0108】 實施例 28. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^{4b} 及 R^{4b1} 各自係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-27 中之任一者)中所定義。

【0109】 實施例 29. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^4 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、-$C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}R^{4a}$、-$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$ 伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$、經-$C(O)R^{4a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基(較佳地，其中 C_3-C_8 雜環烷基經由 C_3-C_8 雜環烷基環中之碳連接至環(d))；或-$(CH_2)_{0-2}$HET2-$C(O)R^{4a}$；其中 R^{4a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一

些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-28 中之任一者)中所定義。

【0110】　實施例 29a. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^4 係

$-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{4a}$；

$-NH(C_2-C_4$-伸烷基$)NHC(O)R^{4a}$；

C_3-C_8 雜環烷基，其經該 C_3-C_8 雜環烷基中之氮環原子上之 $-C(O)R^{4a}$ 取代(較佳地，其中 C_3-C_8 雜環烷基經由 C_3-C_8 雜環烷基環中之碳連接至環(d))；

$-C(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$，其中 $-C(O)R^{4a}$ 連接至 HET1 中之氮環原子；

$-C(O)$-HET1-$NHC(O)R^{4a}$，其中 $-C(O)$- 連接至 HET1 中之氮環原子；

$-C(O)NH(C_1-C_6$ 伸烷基$)NHC(O)R^{4a}$；

$-(CH_2)_{0-2}$HET2-$C(O)R^{4a}$，其中 HET2 係 5 員單環雜芳基或係 8 員或 9 員二環雜環，且其中 $-C(O)R^{4a}$ 經由 HET2 中之氮環原子連接至 HET2；

$-(CH_2)_{0-3}NHC(O)(C_1-C_6$ 伸烷基$)NHC(O)R^{4a}$；或

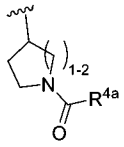
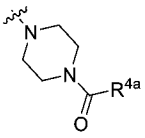
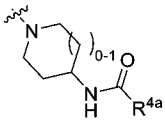
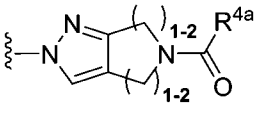
$-(CH_2)_{0-3}NHC(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$；

其中 R^{4a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-28 中之任一者)中所定義。

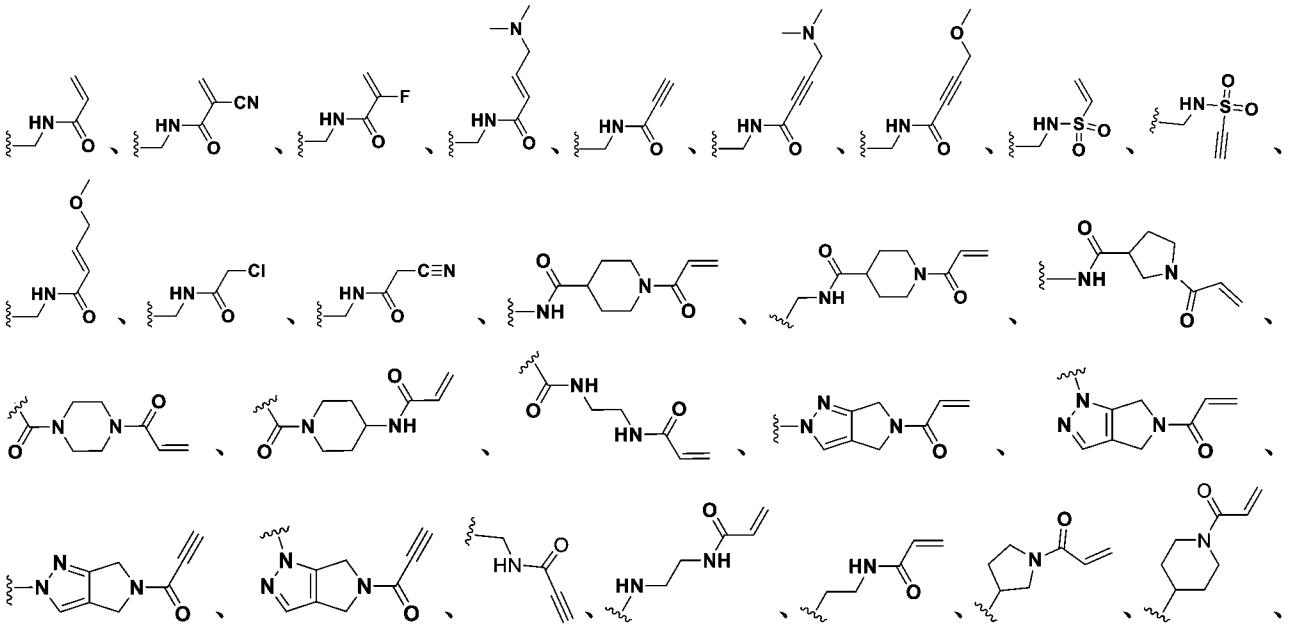
【0111】　實施例 30. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^{4a} 係 $-CH_2$(鹵基)；$-(CH_2)_{1-2}CN$；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_4 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基；$-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；$-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 烷基；C_2-C_6 炔基；$-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$；或 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-29a 中之任一者)中所定義。

【0112】　實施例 30a. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^{4a} 係經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基(在一些實施例中係 $-C(CN)(=CH_2)$)；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基

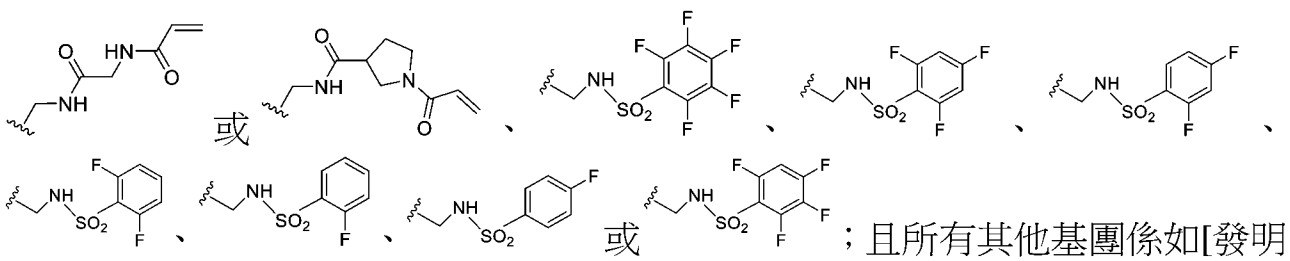
(在一些實施例中係經氟取代之 C_2-C_4 烯基)；-CH=CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；經氰基取代之螺環烷基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；或單氟苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-29a 中之任一者)中所定義。

【0113】 實施例 31. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 HET1-C(O)R^{4a} 係  或  ；HET1-NHC(O)R^{4a} 係  ；且 HET2-C(O)R^{4a} 係  ；其中 R^{4a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-30 中之任一者)中所定義。

【0114】 實施例 32. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^4 係



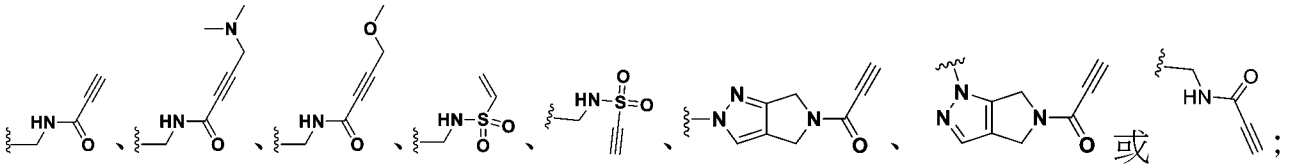
或



；且所有其他基團係如[發明

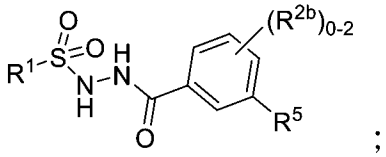
內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-28 中之任一者)中所定義。

【0115】 實施例 32a. 提供式(I)、式(Id)或式(Id-1)之化合物，其中 R^4 係



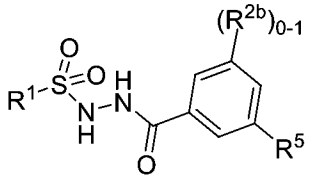
且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 24-28 中之任一者)中所定義。

【0116】 實施例 33. 提供根據式(Ie)之式(I)化合物：



(Ie)；

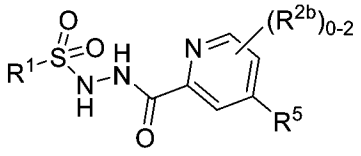
其中 R^1、R^{2b}、R^5 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(Ie-1)之式(I)化合物：



(Ie-1)；

其中 R^1、R^{2b}、R^5 及其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

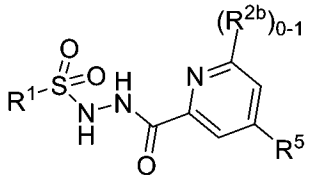
【0117】 實施例 34. 提供根據式(If)之式(I)化合物：



；

(If)；

其中 R^1、R^{2b}、R^5 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(If-1)之式(I)化合物：



(If-1)；

其中 R^1、R^{2b}、R^5 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0118】　實施例 35. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中每一 R^{2b} 獨立地係氫或 C_1-C_3 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 34 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，每一 R^{2b} 獨立地係氫或甲基。

【0119】　實施例 36. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^5 係吡啶基、吡唑基或咪唑基；其中之每一者經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、34 及 35 中之任一者)中所定義。

【0120】　實施例 36a. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^5 係-C(O)N(R^{5b})Z，其中 R^{5b} 選自群 b)；且所有其他基團係如[發明內容]或

本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、34 及 35 中之任一者)中所定義。在實施例 36a 之子實施例中，提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^5 係-C(O)NHZ；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、34 及 35 中之任一者)中所定義。

【0121】 實施例 36b. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之雜環烷基(在一些實施例中係吡咯啶基)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、34 及 35 中之任一者)中所定義。

【0122】 實施例 36c. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-HET1-Z；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、34 及 35 中之任一者)中所定義。

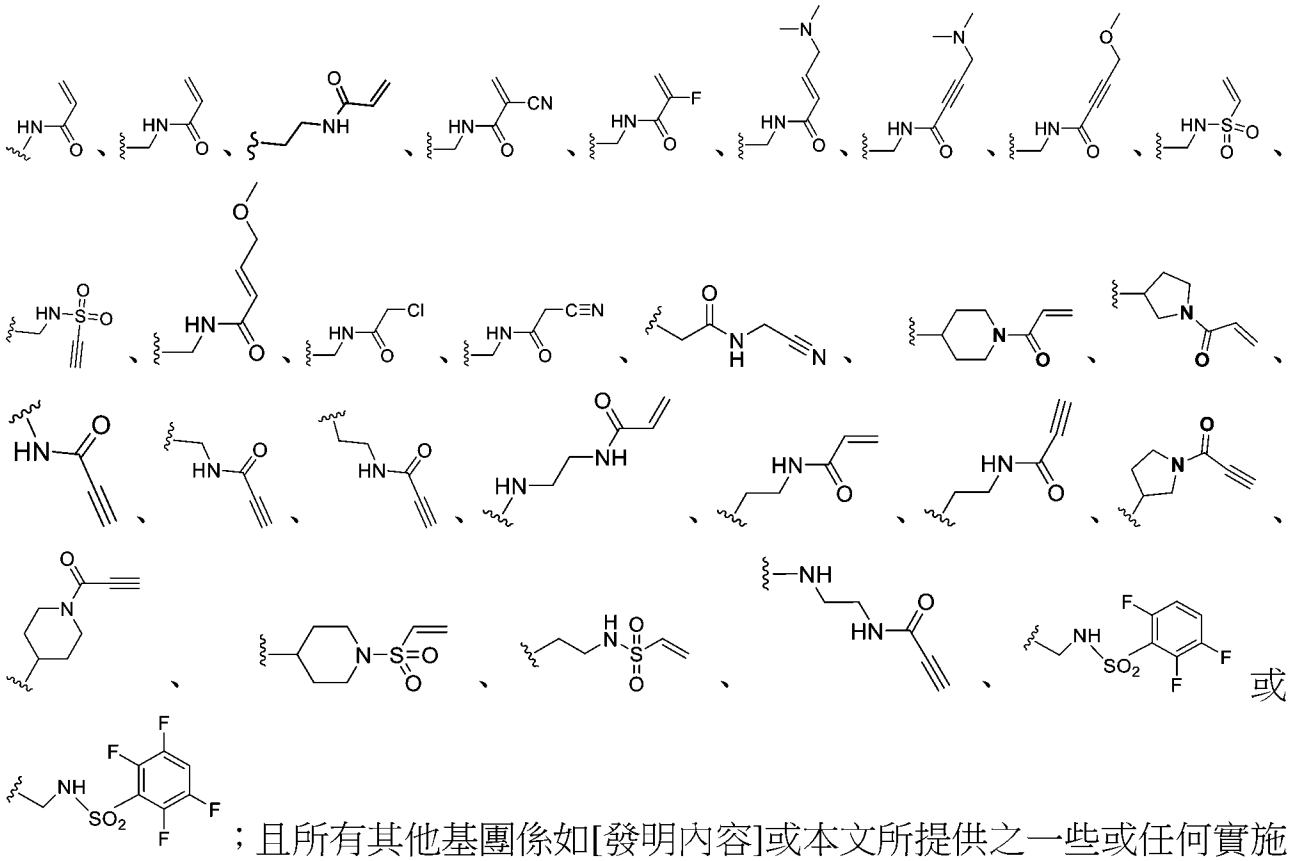
【0123】 實施例 36d. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-Z；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10、34 及 35 中之任一者)中所定義。

【0124】 實施例 37. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 R^{5a} 係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}$CN；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_4 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；經氰基取代之螺環烷基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；或單氟苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 34-36 中之任一者)中所定義。

【0125】 實施例 38. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中每一 R^{5b} 及 R^{5b1} 各自係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 34-37 中之任一者)中所定義。

【0126】 實施例 39. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 Z 係-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-2}NHS(O)_2R^{5a}$、-$C(O)R^{5a}$、-$S(O)_2R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}$-$C(O)NHR^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}NH(C_1$-$C_6$ 伸烷基$)NHC(O)R^{5a}$、經-$NHC(O)R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基、經-$S(O)_2R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基、或經-$C(O)R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；其中 R^{5a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 34-38 中之任一者)中所定義。

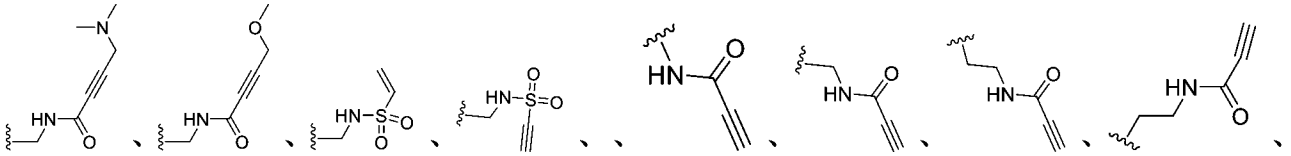
【0127】 實施例 40. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 Z 係

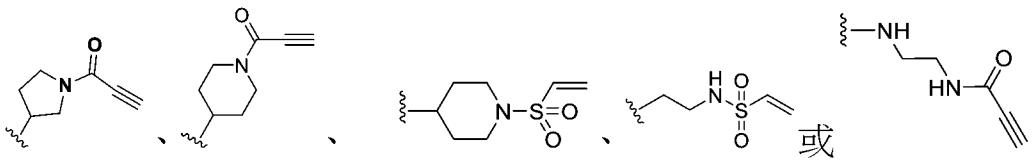


或

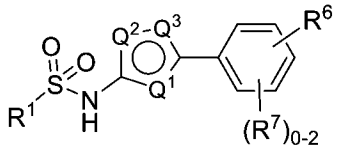
；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 34-36 中之任一者)中所定義。

【0128】 實施例 40. 提供式(I)、式(Ie)、式(If)、式(Ie-1)或式(If-1)之化合物，其中 Z 係



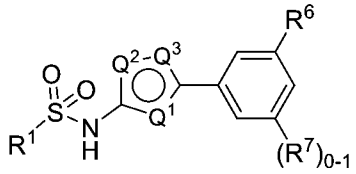
 ；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 34-36 中之任一者)中所定義。

【0129】 實施例 41. 提供根據式(Ig)之式(I)化合物：

 ；

(Ig)；

其中 R^1、Q^1、Q^2、Q^3、R^6、R^7 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在一些或任何實施例中，提供根據式(Ig-1)之式(I)化合物：



(Ig-1)；

其中 R^1、Q^1、Q^2、Q^3、R^6、R^7 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 中之任一者)中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0130】 實施例 42. 提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 Q^1 係 CR^{Q1}，Q^2 係 O，且 Q^3 係 N；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 41 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 Q^1 係 S，Q^2 係 N，且 Q^3 係 N；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 41 中之任一者)中

所定義。提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 Q^1 係 N，Q^2 係 N，且 Q^3 係 O；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 41 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 Q^1 係 O，Q^2 係 N，且 Q^3 係 N；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 41 中之任一者)中所定義。提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 Q^1 係 CR^{Q1} (視情況地其中 R^{Q1} 係氫)，Q^2 係 N，且 Q^3 係 O；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 41 中之任一者)中所定義。在一些或任何實施例中，R^{Q1} 係氫、$C(O)CH_3$ 或 Cl。在一些或任何實施例中，R^{Q1} 係氫。

【0131】 實施例 43. 提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 R^6 係經 Q 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之吡唑基；或 R^6 係-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{6a}$；其中 R^{6a} 選自群 a)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 42 中之任一者)中所定義。

【0132】 實施例 44. 提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 R^{6a} 係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}CN$；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_4 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；或-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 43 中之任一者)中所定義。

【0133】 實施例 44a. 提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 R^{6a} 係經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基(在一些實施例中係-C(CN)(=CH_2))；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基(在一些實施例中係經氟取代之 C_2-C_4 烯基)；-CH=CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-

C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 43 中之任一者)中所定義。

【0134】 實施例 45. 提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中 R^{6b}係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 42 中之任一者)中所定義。

【0135】 實施例 46. 提供式(I)、式(Ig)或式(Ig-1)之化合物，其中一個 R^7係 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或 C_3-C_8環烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 1-10 及 45 中之任一者)中所定義。

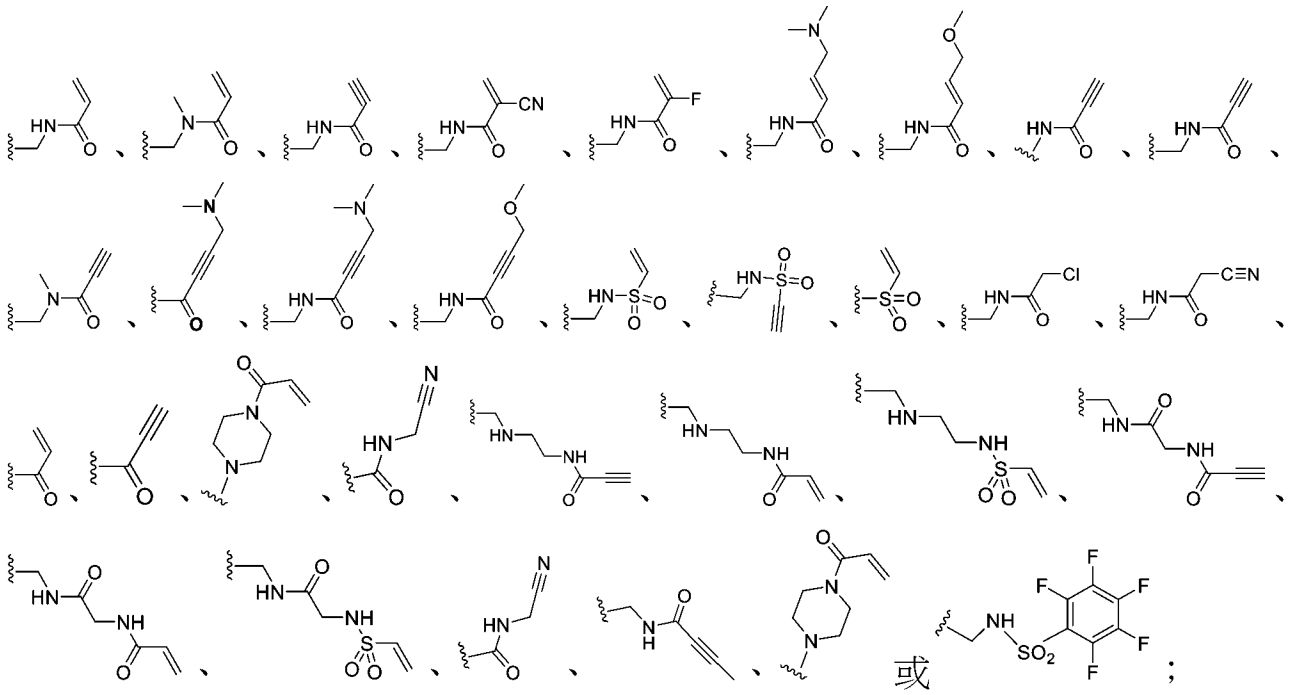
【0136】 實施例 47. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之化合物，其中 R^{3c}、R^{3d}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6c}及 R^{6d}各自獨立地係氫或 C_1-C_3烷基；或其中每對 R^{3c}及 R^{3d}、R^{4c}及 R^{4d}、R^{5c}及 R^{5d}以及 R^{6c}及 R^{6d}與其所連接之氮一起形成吡咯啶基或六氫吡啶基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括前述實施例中之任一者)中所定義。

【0137】 實施例 47a. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之化合物，其中 R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}及 R^{6a}係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}$CN；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_4烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；或-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括前述實施例中之任一者)中所定義。

【0138】 實施例 47b. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式

(Ig-1)之化合物，其中

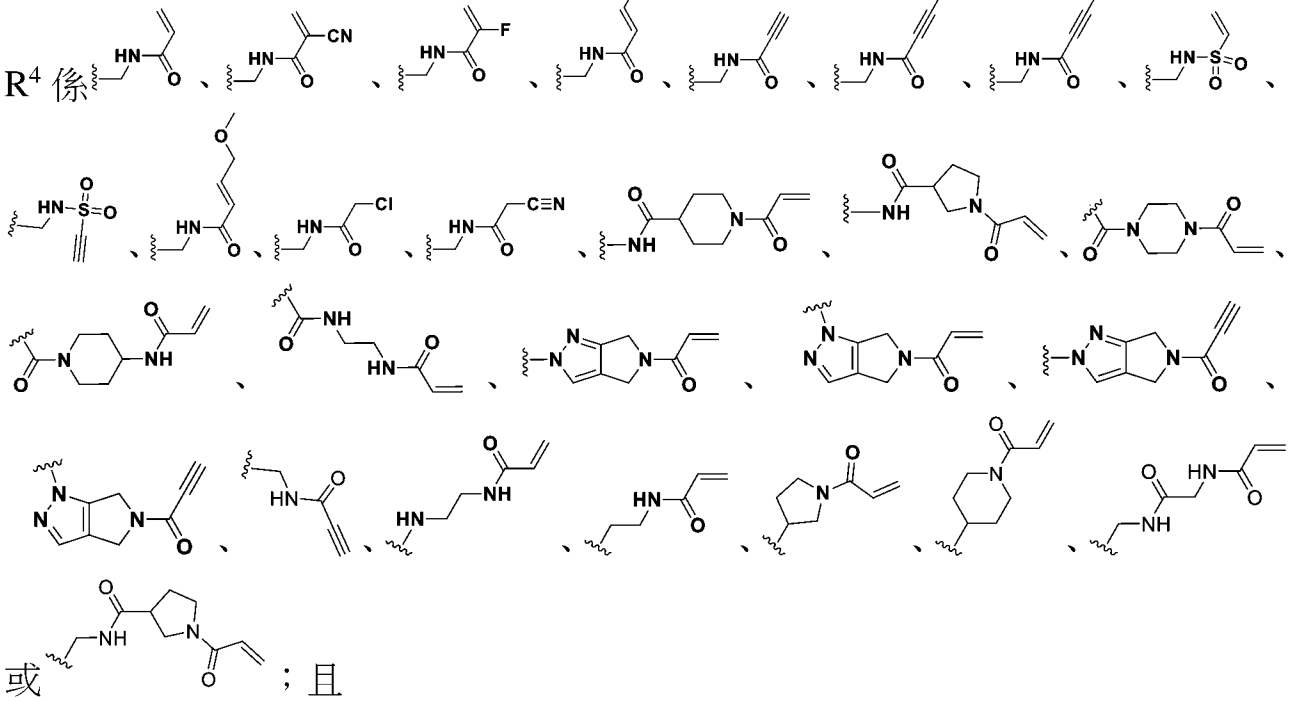
R^Y係



或

；

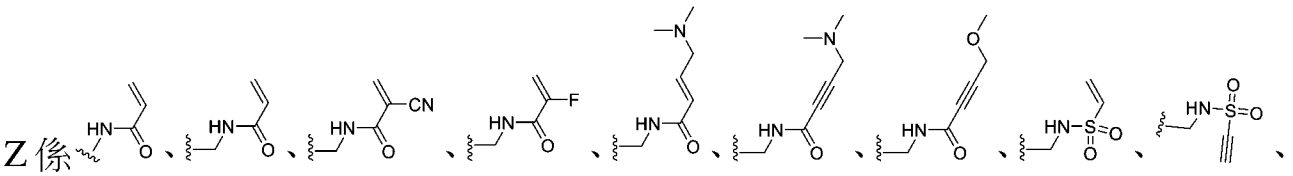
R^4係

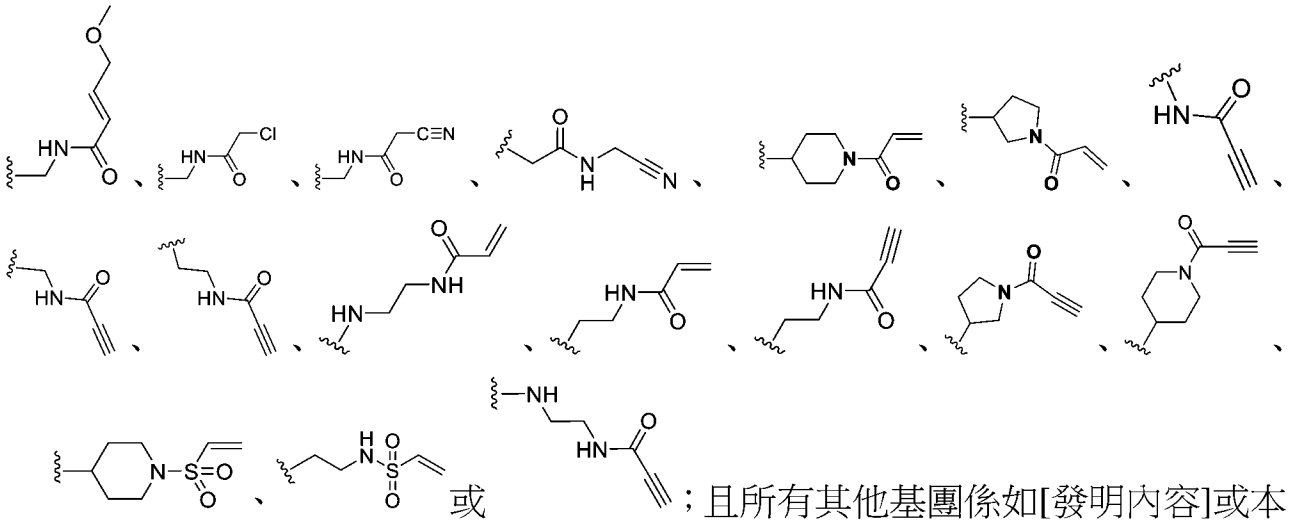


或

；且

Z係

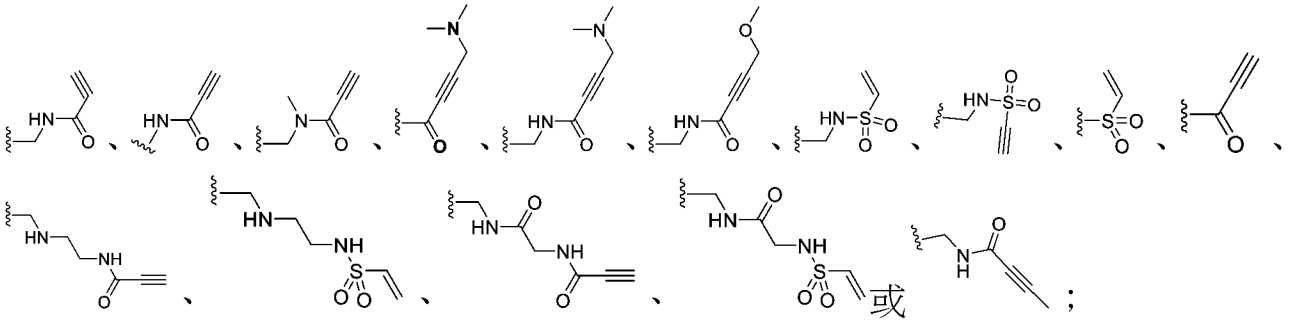




；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括前述實施例中之任一者)中所定義。

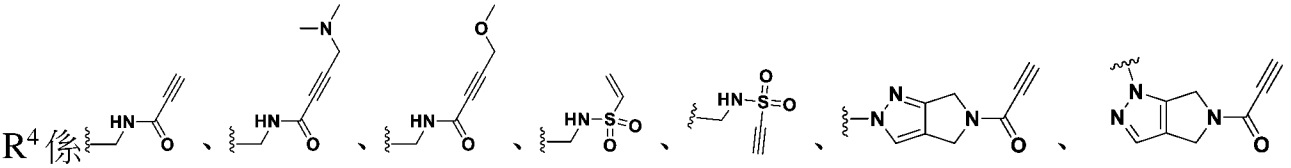
【0139】 實施例 47c. 提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)之化合物，其中

R^Y係



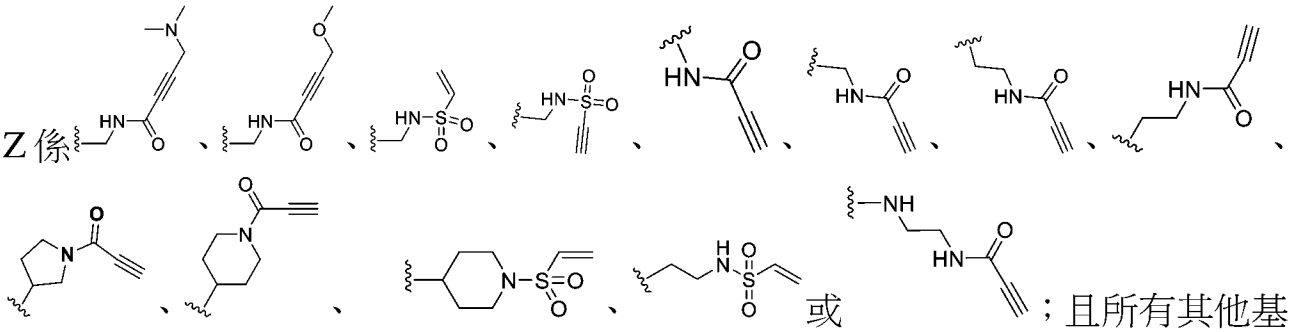
；

R^4係



；且

Z係



；且所有其他基

團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括前述實施例中之任一者)中所定義。

【0140】 實施例 48：提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地如本文所提供經取代)係視情況地如本文所提供經取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環。在實施例 48 之實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地如本文所提供經取代)係視情況地如本文所提供經取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環基團；且其中分子之其餘部分經由 5 員雜芳基部分連接至稠合至非芳族環狀基團之 5 員雜芳基。在實施例 48 之實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地如本文所提供經取代)之非芳族部分在環中包含雜原子，較佳地氮。

【0141】 實施例 49：提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 1-48 中任一者之化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【0142】 實施例 50：提供藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如實施例 1-48 中任一者之化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽或治療有效量之如實施例 49 之組合物。

【0143】 實施例 51：提供如實施例 50 之方法，其中疾患、疾病或病症係過度增生性疾病，例如癌症。在一些或任何實施例中，癌症係選自以下之特定類型：淋巴瘤、黑色素瘤、癌瘤(例如腺癌、肝細胞癌、髓質癌、乳頭狀癌、鱗狀細胞癌)、星形細胞瘤、神經膠質瘤、髓母細胞瘤、骨髓瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤及肉瘤(例如血管肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤)。在一些或任何實施例中，癌症可為 MYST 過表現癌症；相對於非癌性組織，癌症可過表現 MYST 蛋白；相對於非

癌性組織，癌症可過度產生 MYST mRNA；癌症可為 MYST 過表現癌症，其中過表現之 MYST 蛋白或 MYST mRNA 可為 MYST 家族之 KAT 中之任一者，例如 KAT6A。在一些或任何實施例中，癌症選自以下中之一或多者：白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏病、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、乳癌、乳管癌、結腸直腸癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、胃癌(gastric cancer)、腎上腺皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、腦腫瘤、女性生殖系統癌症、男性生殖系統癌症(包括睪丸癌及陰莖癌)、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童橫紋肌肉瘤、兒童肉瘤、子宮內膜癌、子宮內膜肉瘤、食管癌、眼癌、膽囊癌、胃腸道癌、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、下咽癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎癌、喉頭癌、肝癌、惡性纖維性組織細胞瘤、惡性胸腺瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經系統癌症、神經母細胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、咽癌、垂體瘤、漿細胞贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、直腸癌、呼吸系統癌症、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌(stomach cancer)、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿系統癌症、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、內分泌癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊柱軸腫瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、血管系統癌症、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)及/或威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。在一些或任何實施例中，癌症係乳癌，包括 ER 陽性乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌、卵巢癌或血液癌(包括白血病或淋巴瘤)。

【0144】　實施例 B：在一個實施例中係式(I)化合物，其中

R^1 係未經取代之 C_{3-8} 環烷基烷基(較佳地環己基甲基)，或苯基，其中苯基視情況地經一或兩個獨立地選自鹵基(較佳地氟)及 C_{1-3} 烷氧基(較佳地甲氧基)之基團取

代；

R^2係環(a)或環(b)；其中一個 X^1係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1各自係 CH；較佳地，$C(CH_2R^{2c})$處於 R^{2d}之間位；

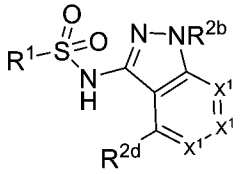
R^{2b}係氫或 C_1-C_6烷基，較佳地氫或甲基；

R^{2c}係視情況地經氰基或-$CH_2NHC(O)CH_3$取代之 5 員雜芳基，較佳地吡唑-1-基；或 R^{2c}係視情況地經 C_{1-6}烷基羰基取代之 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2-基；或 R^{2c}係 6 員雜芳基，較佳地吡啶-2-基；

R^{2d}係 C_{1-3}烷氧基；或

其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

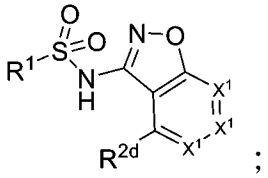
【0145】 實施例 52. 提供根據式(Ih)之式(I)化合物：



(Ih)；

其中 R^1、R^{2b}、R^{2d}及 X^1及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。在實施例 52 之一些或任何實施例中，R^{2b}係氫或甲基。

【0146】 實施例 53. 提供根據式(Ii)之式(I)化合物：

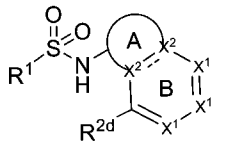


；

(Ii)；

其中 R^1、R^{2d}及 X^1及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0147】　實施例 54. 提供根據式(Ij)之式(I)化合物：



；

(Ij)；

其中 R^1、R^{2d}、X^1 及 X^2 及所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例中所定義；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【0148】　實施例 55：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^1 係 C_3-C_8-環烷基烷基，其中 C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代，或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-54 中之任一者)中所定義。

【0149】　實施例 56：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^1 係 C_3-C_8-環烷基烷基，其中 C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-54 中之任一者)中所定義。

【0150】　實施例 57：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中每一 R^{1a} 獨立地係 H；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-56 中之任一者)中所定義。

【0151】　實施例 58：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(IIc)之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-55 中之任一者)中所定義。

【0152】　實施例 59：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-54 中之任一者)中所定義。

【0153】 實施例 60：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-54 中之任一者)中所定義。

【0154】 實施例 60a：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^1 係 8-10 員二環雜芳基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-54 中之任一者)中所定義。

【0155】 實施例 61：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自 H、鹵基及 C_1-C_6 烷氧基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-55 及 58-60 中之任一者)中所定義。在實施例 61 之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自 H、鹵基及 C_1-C_3 烷氧基。在實施例 61 之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自 H、氟及甲氧基。在實施例 61 及其子實施例之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中存在一個或兩個 R^{1b}。在實施例 61 及其子實施例之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中存在一個 R^{1b}。在實施例 61 及其子實施例之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中存在兩個 R^{1b}。

【0156】 實施例 62：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^{2d} 係鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷氧基或 C_3-環烷基氧基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-61 中之任一者)中所定義。在實施例 62 之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^{2d} 係 C_1-C_6 烷氧基，較佳地 C_1-C_3 烷氧基，較佳地甲氧基。在實施例 62 之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中 R^{2d} 係甲氧基、異丙氧基或環丙基氧基。

【0157】 實施例 63：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中每一 R^{2e} 獨立地係氫、氟、C_1-C_3 烷基、環丙基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$ 或 -OCF_3；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52-61 中之任一者)中所定義。在實施例 63 之子實施例中，提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中每一 R^{2e} 係氫。

【0158】 實施例 64：提供式(I)或式(Ih)之化合物，其中

R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基；且

每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、-CN、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷基氧基、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、-$NH(C_1$-$C_6$ 烷基)、-$N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 64 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員二環雜環；或 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基。

【0159】 實施例 64a：在實施例 64 之實施例中，提供化合物，其中每一 R^{2c1} 係氫(即 R^{2c} 未經取代)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 64 之子實施例中，提供化合物，其中一個 R^{2c1} 係氫且另一 R^{2c1} 選自 C_1-C_6 烷基羰基、-CN、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$ 及-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文

所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 64 之子實施例中，提供化合物，其中一個 R^{2c1} 係氫且另一 R^{2c1} 係-CN；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0160】 實施例 64b：在實施例 64 或 64a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡唑基、吡啶基或 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基，其中之每一者視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代。在實施例 64 或 64a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基。在實施例 64 或 64a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員二環雜環。在實施例 64 或 64a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基。

【0161】 實施例 64c：在實施例 64 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡唑基、較佳地吡唑-2-基，且未經取代(即兩個 R^{2c1} 係氫)或經一個 R^{2c1} (其較佳地係氰基)取代(即另一 R^{2c1} 係氫)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 64 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡啶基、較佳地吡啶-2-基，且未經取代(即兩個 R^{2c1} 係氫)或經一個 R^{2c1} (其係氰基)取代(即另一 R^{2c1} 係氫)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 64 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基、較佳地 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2-基，且未經取代(即兩個 R^{2c1} 係氫)或經一個 R^{2c1} 取代(即另一 R^{2c1} 係氫)，其中一個 R^{2c1} 係烷基羰基、較佳地甲基羰基或乙基羰基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0162】 實施例 64d：在實施例 64 或 64a 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c}

係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0163】 實施例 64d-1：在實施例 64d 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環。

【0164】 實施例 64d-2：在實施例 64d 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環基團；且其中分子之其餘部分經由 5 員雜芳基部分連接至稠合至非芳族環狀基團之 5 員雜芳基。

【0165】 實施例 64d-3：在實施例 64d、64d-1 及 64d-2 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)之非芳族部分在環中包含雜原子，較佳地氮。

【0166】 實施例 64d-4：在實施例 64d、64d-1、64d-2 及 64d-3 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環經一個 R^{2c1} (其係氫)及第二個 R^{2c1} (其選自氫及 C_1-C_6 烷基羰基，較佳地甲基羰基或乙基羰基)取代。

【0167】 實施例 65：提供式(I)或式(Ii)之化合物，其中

R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c3} 取代之 6 員單環雜芳基；且

R^{2c2} 係 C_1-C_6 烷基羰基、-CN、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、C_1-C_6 烷氧基、-NH(C_1-C_6 烷基)、-

$N(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NHC(O)R^{2f}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f}係 $C_1\text{-}C_6$烷基、$C_3\text{-}C_6$環烷基或 $C_3\text{-}C_6$環烷基 $C_1\text{-}C_3$烷基；且

R^{2c3}獨立地係 H、鹵基、$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$烷氧基或 $C_3\text{-}C_8$環烷基氧基；

每一 R^{2c1}獨立地係 H、鹵基、$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_1\text{-}C_6$烷基羰基、$C_1\text{-}C_6$烷氧基、$C_3\text{-}C_8$環烷基氧基、-CN、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NH_2$、$\text{-}NH(C_1\text{-}C_6$烷基$)$、$\text{-}N(C_1\text{-}C_6$烷基$)_2$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NHC(O)R^{2f}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f}係 $C_1\text{-}C_6$烷基、$C_3\text{-}C_6$環烷基或 $C_3\text{-}C_6$環烷基 $C_1\text{-}C_3$烷基；

且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 65 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c}係經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代之 5 員單環雜芳基；視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1}取代之 8 員二環雜環；R^{2c}係經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代之 8 員二環雜環；或 R^{2c}係經 R^{2c2}取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c3}取代之 6 員單環雜芳基。

【0168】　實施例 65a：在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中每一 R^{2c1}係氫(即 R^{2c}未經取代)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 65 之子實施例中，提供化合物，其中一個 R^{2c1}係氫且另一 R^{2c1}選自 $C_1\text{-}C_6$烷基羰基、-CN、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NH_2$及$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NHC(O)R^{2f}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}1}NHC(O)OR^{2f}$；其中 R^{2f}係 $C_1\text{-}C_6$烷基、$C_3\text{-}C_6$環烷基或 $C_3\text{-}C_6$環烷基 $C_1\text{-}C_3$烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 65 之子實施例中，提供化合物，其中一個 R^{2c1}係氫且另一 R^{2c1}係-CN；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0169】 實施例 65b：在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c2} 係 C_1-C_6 烷基羰基、-CN、$-(CH_2)_{0-1}NH_2$ 或 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0170】 實施例 65c：在實施例 65 或 65b 之實施例中，提供化合物，其中每一 R^{2c3} 係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0171】 實施例 65d：在實施例 65、65b 或 65c 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡唑基、吡啶基或 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基，其中之每一者經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 65、65b 或 65c 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 5 員單環雜芳基。在實施例 65、65b 或 65c 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 8 員二環雜環。在實施例 65、65b 或 65c 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 6 員單環雜芳基。

【0172】 實施例 65e：在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} (其係氰基)取代之吡唑基、較佳地吡唑-2-基，且 R^{2c3} 係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} (其係氰基)取代之吡啶基、較佳地吡啶-2-基，且 R^{2c3} 係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代之 2,4,5,6-四氫吡

咯并[3,4-c]吡唑基、較佳地 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2-基，其中 R^{2c2} 係烷基羰基、較佳地甲基羰基或乙基羰基，且其中 R^{2c3} 係氫；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0173】 實施例 65f：在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0174】 實施例 65f-1：在實施例 65f 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環。

【0175】 實施例 65f-2：在實施例 65f 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環基團；且其中分子之其餘部分經由 5 員雜芳基部分連接至稠合至非芳族環狀基團之 5 員雜芳基。

【0176】 實施例 65f-3：在實施例 65f、65f-1 及 65f-2 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)之非芳族部分在環中包含雜原子，較佳地氮。

【0177】 實施例 65f-4：在實施例 65f、65f-1、65f-2 及 65f-3 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環經一個 R^{2c1} (其係氫)及第二個 R^{2c1} (其選自氫及 C_1-C_6烷基羰基，較佳地甲基羰基或乙基羰基)取代。

【0178】 實施例 65g：在實施例 65 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係經

R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代之 8 員或 9 員二環雜環;且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0179】 實施例 65g-1：在實施例 65g 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代)係經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環。

【0180】 實施例 65g-2：在實施例 65g 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代)係經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環基團；且其中分子之其餘部分經由 5 員雜芳基部分連接至稠合至非芳族環狀基團之 5 員雜芳基。

【0181】 實施例 65g-3：在實施例 65g、65g-1 及 65g-2 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(經 R^{2c2}取代且視情況地經 R^{2c3}取代)之非芳族部分在環中包含雜原子，較佳地氮。

【0182】 實施例 65g-4：在實施例 65g、65g-1、65g-2 及 65g-3 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環經 C_1-C_6烷基羰基、較佳地甲基羰基或乙基羰基取代，且 R^{2c3}係氫。

【0183】 實施例 66：提供式(I)或式(Ij)之化合物，其中

R^{2c}係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1}取代之 5 員單環雜芳基；視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1}取代之 8 員或 9 員二環雜環；或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1}取代之 6 員單環雜芳基；且

每一 R^{2c1}獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、-CN、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基氧基、$-(CH_2)_{0-1}NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-(CH_2)_{0-}$

$_1$NHC(O)R^{2f}、-$(CH_2)_{0-1}$NHC(O)OR^{2f}、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 66 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員二環雜環；或 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基。

【0184】 實施例 66a：在實施例 66 之實施例中，提供化合物，其中每一 R^{2c1} 係氫(即 R^{2c} 未經取代)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 66 之子實施例中，提供化合物，其中一個 R^{2c1} 係氫且另一 R^{2c1} 選自 C_1-C_6 烷基羰基、-CN、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$ 及-$(CH_2)_{0-1}$NHC(O)R^{2f}、-$(CH_2)_{0-1}$NHC(O)OR^{2f}；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 66 之子實施例中，提供化合物，其中一個 R^{2c1} 係氫且另一 R^{2c1} 係-CN；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0185】 實施例 66b：在實施例 66 或 66a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡唑基、吡啶基或 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基，其中之每一者視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代。在實施例 66 或 66a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基。在實施例 66 或 66a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員二環雜環。在實施例 66 或 66a 之子實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基。

【0186】 實施例 66c：在實施例 66 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡唑基、較佳地吡唑-2-基，且未經取代(即兩個 R^{2c1} 係氫)或經一個 R^{2c1} (其較佳地氰基)取代(即另一 R^{2c1} 係氫)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 66 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係吡啶基、較佳地吡啶-2-基，且未經取代(即兩個 R^{2c1} 係氫)或經一個 R^{2c1} (其係氰基)取代(即另一 R^{2c1} 係氫)；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。在實施例 66 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基、較佳地 2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2-基，且未經取代(即兩個 R^{2c1} 係氫)或經一個 R^{2c1} 取代(即另一 R^{2c1} 係氫)，其中一個 R^{2c1} 係烷基羰基、較佳地甲基羰基或乙基羰基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0187】 實施例 66d：在實施例 66 或 66a 之實施例中，提供化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 55-63 中之任一者)中所定義。

【0188】 實施例 66d-1：在實施例 66d 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環。

【0189】 實施例 66d-2：在實施例 66d 之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員雜芳基、較佳地吡唑基，其稠合至非芳族環狀基團，較佳地形成 8 員二環雜環基團；且其中分子之其餘部分經由 5 員雜芳基部分連接至稠合至非芳

族環狀基團之 5 員雜芳基。

【0190】 實施例 66d-3：在實施例 66d、66d-1 及 66d-2 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環(視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代)之非芳族部分在環中包含雜原子，較佳地氮。

【0191】 實施例 66d-4：在實施例 66d、66d-1、66d-2 及 66d-3 中任一者之子實施例中，提供化合物，其中 8 員或 9 員二環雜環經一個 R^{2c1} (其係氫)及第二個 R^{2c1} (其選自氫及 C_1-C_6烷基羰基，較佳地甲基羰基或乙基羰基)取代。

【0192】 實施例 67：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 各自係 CR^{2e}；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52 至 66d-4 中之任一者)中所定義。在子實施例中，每一 CR^{2e} 係 CH。在子實施例中，$C(CH_2R^{2c})$處於 R^{2d} 之間位。

【0193】 實施例 68：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，第二個 X^1 係 N，且第三個 X^1 係 CR^{2e}；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52 至 66d-4 中之任一者)中所定義。在子實施例中，CR^{2e} 係 CH。在子實施例中，$C(CH_2R^{2c})$處於 R^{2d} 之間位。

【0194】 實施例 69：提供式(I)、式(Ih)、式(Ii)或式(Ij)之化合物，其中一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 各自係 N；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所提供之一些或任何實施例(包括實施例 52 至 66d-4 中之任一者)中所定義。在子實施例中，$C(CH_2R^{2c})$處於 R^{2d} 之間位。

【0195】 實施例 70：提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例 52-69 中任一者之化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【0196】 實施例 71：提供藉由抑制包括 Kat6a 及 Kat6b 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之患者投

與治療有效量之如實施例 52-69 中任一者之化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽或治療有效量之如實施例 70 之組合物。

【0197】 實施例 72：提供如實施例 71 之方法，其中疾患、疾病或病症係過度增生性疾病，例如癌症。在一些或任何實施例中，癌症係選自以下之特定類型：淋巴瘤、黑色素瘤、癌瘤(例如腺癌、肝細胞癌、髓質癌、乳頭狀癌、鱗狀細胞癌)、星形細胞瘤、神經膠質瘤、髓母細胞瘤、骨髓瘤、腦膜瘤、神經母細胞瘤及肉瘤(例如血管肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤)。在一些或任何實施例中，癌症可為 MYST 過表現癌症；相對於非癌性組織，癌症可過表現 MYST 蛋白；相對於非癌性組織，癌症可過度產生 MYST mRNA；癌症可為 MYST 過表現癌症，其中過表現之 MYST 蛋白或 MYST mRNA 可為 MYST 家族之 KAT 中之任一者，例如 KAT6A。在一些或任何實施例中，癌症選自以下中之一或多者：白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏病、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、乳癌、乳管癌、結腸直腸癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、胃癌(gastric cancer)、腎上腺皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、腦腫瘤、女性生殖系統癌症、男性生殖系統癌症(包括睪丸癌及陰莖癌)、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童橫紋肌肉瘤、兒童肉瘤、子宮內膜癌、子宮內膜肉瘤、食管癌、眼癌、膽囊癌、胃腸道癌、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、下咽癌、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉頭癌、肝癌、惡性纖維性組織細胞瘤、惡性胸腺瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經系統癌症、神經母細胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、咽癌、垂體瘤、漿細胞贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、直腸癌、呼吸系統癌症、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌(stomach cancer)、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿系統癌症、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、內分泌癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、

原發性 CNS 淋巴瘤、脊柱軸腫瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、血管系統癌症、瓦登斯特隆巨球蛋白血症及/或威爾姆氏腫瘤。在一些或任何實施例中，癌症係乳癌，包括 ER 陽性乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌、卵巢癌或血液癌(包括白血病或淋巴瘤)。

【0198】 在一些實施例中，本文提供：

(a) 如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)及其醫藥學上可接受之鹽及組合物；

(b) 如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其用於藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症；

(c) 製備如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)之製程，如本文別處更詳細地闡述；

(d) 醫藥調配物，該等醫藥調配物包含如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑；

(e) 藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治

療個體之疾患、疾病或病症的方法，該方法包括投與有效治療量之如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)、其醫藥學上可接受之鹽或組合物；

(f) 醫藥調配物，該等醫藥調配物包含如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽，以及藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之一或多種其他有效劑，視情況地於醫藥學上可接受之載劑中；或

(g) 藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療個體之疾患、疾病或病症之方法，該方法包括投與有效治療量之如本文所述之化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物)、其醫藥學上可接受之鹽或組合物，與藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之一或多種劑組合及/或交替投與。

光學活性化合物

【0199】 應瞭解，本文所提供之化合物具有若干手性中心且可以光學活性及外消旋形式存在及分離。應理解，具有本文所述之有用性質之本文所提供化合物之任何外消旋、光學活性、非鏡像異構、互變異構或立體異構形式或其混合物在本發明之範圍內。此項技術中熟知製備光學活性形式之方式(在某些實施例中，藉由重結晶技術拆分外消旋形式、藉由自光學活性起始材料合成、藉由手性合

成、或藉由使用手性固定相進行層析分離)。

【0200】　在一些或任何實施例中，術語「立體異構物」包括非鏡像異構物、鏡像異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、區域異構物及幾何異構物；及其混合物。

【0201】　在某些實施例中，獲得光學活性材料之方法為此項技術中已知，且包括至少以下方法。

i)　晶體之物理分離-手動分離個別立體異構物之宏觀晶體之技術。若存在單獨立體異構物之晶體，即材料係晶團，且晶體在視覺上係不同的，則可使用此技術；

ii)　同步結晶-使個別立體異構物自外消旋物之溶液單獨結晶之技術，僅在後者係固態晶團時才有可能；

iii)　酶拆分-藉助立體異構物與酶之不同反應速率來部分或完全分離外消旋物之技術；

iv)　酶不對稱合成-至少一個合成步驟使用酶反應來獲得期望立體異構物之立體異構純或富集之合成前體的合成技術；

v)　化學不對稱合成-在產物中產生不對稱性(即手性)之條件下自非手性前體合成期望立體異構物之合成技術，其可使用手性觸媒或手性輔助劑來達成；

vi)　非鏡像異構物分離-在該技術中，使外消旋化合物與鏡像異構純試劑(手性輔助劑)反應以將個別鏡像異構物轉化成非鏡像異構物。然後藉由層析或結晶藉助所得非鏡像異構物現在更明顯之結構差異來分離該等所得非鏡像異構物，且隨後去除手性輔助劑以獲得期望鏡像異構物；

vii)　一階及二階不對稱轉型-在該技術中，使來自外消旋物之非鏡像異構物平衡以在期望鏡像異構物之非鏡像異構物之溶液中產生優勢，或期望鏡像異構物之非鏡像異構物之優先結晶擾亂平衡，使得最終原則上所有的材料皆自期望鏡像異構物轉化成結晶非鏡像異構物。然後自非鏡像異構物釋放期望鏡像異構物；

viii)　動力學拆分-此技術係指在動力學條件下藉助立體異構物與手性、非外消旋

試劑或觸媒之不同反應速率達成外消旋物之部分或完全拆分(或部分拆分化合物之進一步拆分)；

ix) 來自非外消旋前體之立體特異性合成-自非手性起始材料獲得期望立體異構物且在合成過程中立體化學完整性未受損或僅最小程度受損之合成技術；

x) 手性液相層析-藉助外消旋物之立體異構物與固定相之不同相互作用在液體移動相中分離該等立體異構物之技術。固定相可由手性材料製成，或移動相可含有另一手性材料以激發不同的相互作用；

xi) 手性氣相層析-使外消旋物揮發且藉助立體異構物在氣態移動相中與含有固定非外消旋手性吸附相之管柱之不同相互作用來分離該等立體異構物之技術；

xii) 用手性溶劑萃取-藉助一種立體異構物優先溶解於特定手性溶劑中來分離立體異構物之技術；

xiii) 穿過手性膜運輸-在該技術中，使外消旋物與薄膜障壁接觸放置。障壁通常分離兩種可混溶之流體，一種含有外消旋物，且諸如濃度或壓差之驅動力使得優先穿過膜障壁運輸。發生分離係由於膜之非外消旋手性性質，其僅允許外消旋物之一種立體異構物通過。

同位素富集之化合物

【0202】 本文亦提供同位素富集之化合物，包括(但不限於)同位素富集之二取代吡唑。

【0203】 先前已使用一些類別之藥物證實藥品之同位素富集(在某些實施例中氘化)以改良藥物動力學(「PK」)、藥效學(「PD」)及毒性概況。參見例如 Lijinsky 等人，Food Cosmet. Toxicol., 20：393 (1982)；Lijinsky 等人，J. Nat. Cancer Inst., 69：1127 (1982)；Mangold 等人，Mutation Res. 308：33 (1994)；Gordon 等人，Drug Metab. Dispos., 15：589 (1987)；Zello 等人，Metabolism, 43：487 (1994)；Gately 等人，J. Nucl. Med., 27：388 (1986)；Wade D, Chem. Biol. Interact. 117：

191 (1999)。

【0204】　在某些實施例中，藥物之同位素富集可用於(1)減少或消除不期望代謝物，(2)延長母體藥物之半衰期，(3)減少達成期望效應所需之劑量次數，(4)減小達成期望效應所需之劑量量，(5)增加活性代謝物(若形成)之形成，及/或(6)減少特定組織中有害代謝物之產生及/或產生用於組合療法之更有效藥物及/或更安全藥物，無論該組合療法是否係有意的。

【0205】　用原子之一種同位素替代原子通常將導致化學反應之反應速率發生變化。此現象稱為動力學同位素效應(「KIE」)。舉例而言，若 C-H 鍵在化學反應中之速率決定步驟(即具有最高過渡態能量之步驟)期間斷裂，則用氘取代該氫將導致反應速率減小且該過程將減慢。此現象稱為氘動力學同位素效應(「DKIE」)。參見例如 Foster 等人，Adv. Drug Res.，第 14 卷，第 1-36 頁(1985)；Kushner 等人，Can. J. Physiol. Pharmacol.，第 77 卷，第 79-88 頁(1999)。

【0206】　DKIE 之量級可表示為 C-H 鍵斷裂之給定反應之速率與用氘取代氫之相同反應之速率之間的比率。DKIE 可介於約 1 (無同位素效應)至極大數值(例如 50 或更大)範圍內，此意味著當用氘取代氫時，反應可慢 50 倍或更大。高 DKIE 值可部分歸因於稱為穿隧之現象，其係測不準原理之結果。穿隧歸因於氫原子之小質量，且發生係由於涉及質子之過渡態有時可在所需活化能不存在下形成。由於氘具有大於氫之質量，故其在統計學上經受此現象之概率低得多。

【0207】　氚(「T」)係氫之放射性同位素，用於研究、融合反應器、中子發生器及放射性藥品中。氚係在核中具有 2 個中子且原子量接近 3 之氫原子。其以極低之濃度天然存在於環境中，最通常發現為 T_2O。氚衰變緩慢(半衰期= 12.3 年)且發射無法穿過人類皮膚外層之低能 β 粒子。內部曝露係與此同位素相關之主要危險，但必須大量攝入才會造成顯著的健康風險。與氚相比，在氚達到危險水準之前必須消耗更少量之氚。用氚(「T」)取代氫會產生比氘更強之鍵且給出數

值更大之同位素效應。類似地，用同位素取代其他元素(包括但不限於用 ^{13}C 或 ^{14}C 取代碳，用 ^{33}S、^{34}S 或 ^{36}S 取代硫，用 ^{15}N 取代氮，及用 ^{17}O 或 ^{18}O 取代氧)可產生相似的動力學同位素效應。

【0208】 舉例而言，DKIE 用於藉由可能限制諸如三氟乙醯氯之活性物質之產生來降低鹵乙烷之肝毒性。然而，此方法可能並不適用於所有藥物類別。舉例而言，納入氘可能導致代謝轉換(metabolic switching)。代謝轉換之概念斷言，當由 I 相酶鉗合時，異種可在化學反應(例如氧化)之前以多種構形瞬時結合及再結合。許多 I 相酶中相對較大之結合口袋及許多代謝反應之混雜性質支持此假說。代謝轉換可潛在地產生不同比例之已知代謝物以及全新代謝物。此新代謝概況可能賦予或多或少的毒性。

【0209】 動物身體表現多種酶用於自其循環系統消除外來物質，例如治療劑。在某些實施例中，該等酶包括細胞色素 P450 酶(「CYP」)、酯酶、蛋白酶、還原酶、去氫酶及單胺氧化酶，以與該等外來物質反應且將該等外來物質轉化成更具極性之中間體或代謝物用於腎排泄。醫藥化合物之一些最常見代謝反應涉及將碳-氫(C-H)鍵氧化成碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C) pi 鍵。所得代謝物在生理條件下可為穩定或不穩定的，且可具有相對於母體化合物實質上不同之藥物動力學、藥效學以及急性及長期毒性概況。對於許多藥物，該等氧化係快速的。因此，該等藥物通常需要投與多個或高日劑量。

【0210】 因此，與具有天然同位素組成之相似化合物相比，本文所提供化合物之某些位置之同位素富集將產生可偵測到之 KIE，其將影響本文所提供化合物之藥物動力學、藥理學及/或毒物學概況。

醫藥組合物及投與方法

【0211】 本文所提供之化合物可使用此項技術中可獲得之方法及本文所揭示之彼等方法調配成醫藥組合物。本文所揭示之任一化合物可以適當醫藥組合物

提供且藉由適宜投與途徑投與。

【0212】　本文所提供之方法涵蓋投與醫藥組合物，該等醫藥組合物含有至少一種如本文所述之化合物，包括式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物，若適當呈鹽形式，單獨使用或以與一或多種相容及醫藥學上可接受之載劑(例如稀釋劑或佐劑)、或與藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之另一劑組合的形式使用。

【0213】　在某些實施例中，第二劑可與本文所提供之化合物一起調配或包裝。第二劑將僅在根據熟習此項技術者之判斷，該共調配物不會干擾劑或投與方法之活性時，與本文所提供之化合物一起調配。在某些實施例中，本文所提供之化合物及第二劑係單獨調配。其可包裝在一起，或單獨包裝，以便於熟習此項技術之實踐者。

【0214】　在臨床實踐中，本文所提供之活性劑可藉由任一習用途徑、具體而言經口、非經腸、經直腸或藉由吸入(例如以氣溶膠形式)來投與。在某些實施例中，本文所提供之化合物係經口投與。

【0215】　可使用錠劑、丸劑、硬明膠膠囊、粉末或顆粒作為用於口服投與之固體組合物。在該等組合物中，活性產物與一或多種惰性稀釋劑或佐劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。

【0216】　該等組合物可包含除稀釋劑外之物質，例如潤滑劑(例如硬脂酸鎂)或意欲用於受控釋放之包衣。

【0217】　可使用含有惰性稀釋劑(例如水或液體石蠟)之醫藥學上可接受之溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑作為用於口服投與之液體組合物。該等組合物亦可包含除稀釋劑外之物質，在某些實施例中包含潤濕、甜味或矯味產品。

【0218】　用於非經腸投與之組合物可為乳液或無菌溶液。可使用丙二醇、聚乙二醇、植物油(具體而言橄欖油)或可注射有機酯(在某些實施例中為油酸乙酯)作為溶劑或媒劑。該等組合物亦可含有佐劑，具體而言潤濕劑、等滲劑、乳化劑、分散劑及穩定劑。可以若干方式實施滅菌，在某些實施例中使用細菌過濾器、藉由輻射或藉由加熱。其亦可以無菌固體組合物之形式製備，該等組合物可在使用時溶解於無菌水或任何其他可注射無菌介質中。

【0219】　用於直腸投與之組合物係除活性成分外含有賦形劑(例如可可脂、半合成甘油酯或聚乙二醇)之栓劑或直腸膠囊。

【0220】　組合物亦可為氣溶膠。為以液體氣溶膠之形式使用，組合物可為在使用時溶解於無熱原無菌水、鹽水或任何其他醫藥學上可接受之媒劑中之穩定無菌溶液或固體組合物。為以意欲直接吸入之無水氣溶膠之形式使用，活性成分經細分且與水溶性固體稀釋劑或媒劑(在某些實施例中為聚葡萄糖、甘露醇或乳糖)組合。

【0221】　在某些實施例中，本文所提供之組合物係醫藥組合物或單一單位劑量形式。本文所提供之醫藥組合物及單一單位劑量形式包含預防或治療有效量之一或多種預防或治療劑(例如本文所提供之化合物或其他預防或治療劑)及通常一或多種醫藥學上可接受之載劑。在特定實施例及此上下文中，術語「醫藥學上可接受」意指經聯邦或州政府管理機構批准或列於美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他公認藥典中用於動物、且更具體而言用於人類中。術語「載劑」包括與治療劑一起投與之稀釋劑、佐劑(例如弗氏佐劑(Freund's adjuvant)，完全及不完全)、賦形劑或媒劑。任一實施例係針對「賦形劑」闡述。該等醫藥載劑可為無菌液體，例如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之彼等油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及諸如此類。當醫藥組合物係靜脈內投與時，水可用作載劑。鹽水溶液以及右旋糖及甘油水溶液亦可用作液體載劑，具體

而言用於可注射溶液。適宜醫藥載劑之實例闡述於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press;第 22 版(2012 年 9 月 15 日)中。

【0222】 典型醫藥組合物及劑量形式包含一或多種賦形劑。適宜賦形劑為熟習製藥技術者所熟知，且在某些實施例中，適宜賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及諸如此類。特定賦形劑是否適於納入醫藥組合物或劑量形式中取決於此項技術中所熟知之多種因素，包括(但不限於)劑量形式將投與個體之方式及劑量形式中之具體活性成分。若需要，組合物或單一單位劑量形式亦可含有少量潤濕劑或乳化劑或 pH 緩衝劑。

【0223】 本文所提供之無乳糖組合物可包含此項技術中所熟知且在某些實施例中列於美國藥典(USP 36-NF 31 S2)中之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥學上相容且醫藥學上可接受之量之活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。例示性無乳糖劑量形式包含活性成分、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

【0224】 本文進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組合物及劑量形式，此乃因水可促進一些化合物之降解。舉例而言，添加水(例如 5%)在醫藥技術中公認為模擬長期儲存以確定諸如儲放壽命或調配物隨時間之穩定性之特徵的手段。參見例如 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice，第 2 版，Marcel Dekker, New York, 1995，第 379 80 頁。實際上，水及熱會加速一些化合物分解。因此，水對調配物之效應可能至關重要，此乃因在調配物之製造、處置、包裝、儲存、運輸及使用期間通常會遇到水分及/或濕度。

【0225】 本文所提供之無水醫藥組合物及劑量形式可使用無水或含有低水分之成分及低水分或低濕度條件來製備。若預期在製造、包裝及/或儲存期間與水分及/或濕度之實質性接觸，則包含乳糖及至少一種包含一級或二級胺之活性成分的醫藥組合物及劑量形式可為無水的。

【0226】 應製備及儲存無水醫藥組合物，使得維持其無水性質。因此，無水組合物可使用已知防止水暴露之材料包裝，使得其可包括在適宜配方套組中。在某些實施例中，適宜包裝包括(但不限於)氣密密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡罩包裝及條形包裝。

【0227】 進一步提供醫藥組合物及劑量形式，其包含降低活性成分將分解之速率之一或多種化合物。該等化合物(在本文中稱為「穩定劑」)包括(但不限於)抗氧化劑，例如抗壞血酸、pH 緩衝劑或鹽緩衝劑。

【0228】 醫藥組合物及單一單位劑量形式可採取溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放調配物及諸如此類之形式。口服調配物可包括標準載劑，例如醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。該等組合物及劑量形式將含有預防或治療有效量之預防或治療劑，在某些實施例中呈經純化形式，以及適宜量之載劑，以提供適於投與個體之形式。調配物應適合投與模式。在某一實施例中，醫藥組合物或單一單位劑量形式係無菌的且呈適於投與個體(在某些實施例中為動物個體，例如哺乳動物個體，在某些實施例中為人類個體)之形式。

【0229】 醫藥組合物經調配以與其預期投與途徑相容。在某些實施例中，投與途徑包括(但不限於)非經腸投與，例如靜脈內、皮內、皮下、肌內、皮下、口服、頰側、舌下、吸入、鼻內、穿皮、局部、穿黏膜、腫瘤內、滑膜內及直腸投與。在特定實施例中，組合物係根據常規程序以適於靜脈內、皮下、肌內、口服、鼻內或局部投與人類之醫藥組合物調配。在實施例中，醫藥組合物係根據常規程序調配用於皮下投與人類。通常，用於靜脈內投與之組合物係無菌等滲水性緩衝液中之溶液。必要時，組合物亦可包括增溶劑及減輕注射位點之疼痛之局部麻醉劑(例如利多卡因(lignocamne))。

【0230】 在某些實施例中，劑量形式包括(但不限於)：錠劑；膠囊型錠劑；膠

囊，例如軟彈性明膠膠囊；扁囊劑；糖錠；菱形錠劑；分散劑；栓劑；軟膏劑；泥罨劑(敷糊藥)；糊劑；粉末；敷料；乳霜；硬膏劑；溶液；貼片；氣溶膠(例如鼻噴霧劑或吸入劑)；凝膠；適於口服或黏膜投與個體之液體劑量形式，包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酏劑；適於非經腸投與個體之液體劑量形式；及無菌固體(例如結晶或非晶形固體)，其可經復原以提供適於非經腸投與個體之液體劑量形式。

【0231】　本文所提供劑量形式之組成、形狀及類型通常將端視其應用而變化。在某些實施例中，用於病毒感染之初始治療之劑量形式可含有比用於相同感染之維持治療之劑量形式更大量的一或多種活性成分。類似地，非經腸劑量形式可含有比用於治療相同疾病或病症之口服劑量形式更小量之一或多種活性成分。本文所涵蓋之特定劑量形式將彼此不同之該等及其他方式將容易地為熟習此項技術者所明瞭。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press;第 22 版(2012 年 9 月 15 日)。

【0232】　通常，組合物之成分以單位劑量形式單獨供應或混合在一起，在某些實施例中供應為氣密密封容器(例如指示活性劑之量的安瓿或藥囊)中之無水凍乾粉末或無水濃縮物。當組合物欲藉由輸注投與時，其可使用含有無菌醫藥級水或鹽水之輸注瓶來分配。當組合物欲藉由注射投與時，可提供無菌注射用水或鹽水之安瓿，以使得可在投與前混合各成分。

【0233】　典型劑量形式包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，其範圍在約 0.1 mg 至約 1000 mg/天內，以每天一次之單一劑量在早晨給予，或在全天與食物一起以分開劑量給予。特定劑量形式可具有約 0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1.0 mg、2.0 mg、2.5 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、20.0 mg、25.0 mg、50.0 mg、100 mg、200 mg、250 mg、500 mg 或 1000 mg 之活性化合物。

口服劑量形式

【0234】 適於口服投與之醫藥組合物可呈現為離散劑量形式，例如(但不限於)錠劑(例如可咀嚼錠劑)、膠囊型錠劑、膠囊及液體(例如矯味糖漿)。該等劑量形式含有預定量之活性成分，且可藉由熟習此項技術者所熟知之製藥方法製備。通常參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press;第 22 版(2012 年 9 月 15 日)。

【0235】 在某些實施例中，口服劑量形式係固體且係在無水條件下使用無水成分製備，如本文詳細闡述。然而，本文所提供組合物之範圍超出無水固體口服劑量形式。因此，本文闡述其他形式。

【0236】 典型口服劑量形式係藉由根據習用醫藥調配技術將活性成分合併於與至少一種賦形劑之緊密混合物中來製備。賦形劑可採取眾多種形式，此端視投與所需之製劑之形式而定。在某些實施例中，適用於口服液體或氣溶膠劑量形式中之賦形劑包括(但不限於)水、二醇、油、醇、矯味劑、防腐劑及著色劑。在某些實施例中，適用於固體口服劑量形式(例如粉末、錠劑、膠囊及膠囊型錠劑)中之賦形劑包括(但不限於)澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

【0237】 由於便於投與，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位形式，在該情形下採用固體賦形劑。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術包衣。該等劑量形式可藉由任一製藥方法製備。一般而言，醫藥組合物及劑量形式係藉由將活性成分與液體載劑、細分固體載劑或二者均勻且緊密地混合、且然後使產物成型為期望呈現(若需要)來製備。

【0238】 在某些實施例中，錠劑可藉由壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可藉由在適宜機器中壓縮視情況地與賦形劑混合之呈自由流動形式之活性成分(例如粉末或顆粒)來製備。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之

粉末狀化合物之混合物來製備。

【0239】　在某些實施例中，可用於口服劑量形式中之賦形劑包括(但不限於)黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適用於醫藥組合物及劑量形式中之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成樹膠(例如阿拉伯樹膠(acacia))、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯基吡咯啶酮、甲基纖維素、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如第 2208 號、第 2906 號、第 2910 號)、微晶纖維素及其混合物。

【0240】　在某些實施例中，適用於本文所揭示醫藥組合物及劑量形式中之填充劑包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠凝澱粉及其混合物。醫藥組合物中之黏合劑或填充劑通常係以醫藥組合物或劑量形式之約 50 重量%至約 99 重量%存在。

【0241】　在某些實施例中，微晶纖維素之適宜形式包括(但不限於)以 AVICEL PH 101、AVICEL PH 103、AVICEL RC 581、AVICEL PH 105 出售之材料(可自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA 獲得)及其混合物。特定黏合劑係以 AVICEL RC 581 出售之微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉之混合物。適宜無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL PH 103™及 Starch 1500 LM。

【0242】　崩解劑用於組合物中以提供在暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存中崩解，而含有過少崩解劑之錠劑可能不會以期望速率或在期望條件下崩解。因此，應使用既不過多亦不過少而有害地改變活性成分之釋放之足量崩解劑來形成固體口服劑量形式。所用崩解劑之量基於調配物之類型而變化，且可容易地為熟習此項技術者所辨別。典型醫藥組合物包含約

0.5 重量%至約 15 重量%之崩解劑，特定而言約 1 重量%至約 5 重量%之崩解劑。

【0243】　可用於醫藥組合物及劑量形式中之崩解劑包括(但不限於)瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮、波拉克林鉀(polacrilin potassium)、羥乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、預膠凝澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻素、其他纖維素、樹膠及其混合物。

【0244】　可用於醫藥組合物及劑量形式中之潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。在某些實施例中，其他潤滑劑包括 syloid 矽膠(AEROSIL 200，由 Baltimore, MD 之 W.R. Grace Co.製造)、合成二氧化矽之凝結氣溶膠(由 Plano, TX 之 Degussa Co.出售)、CAB O SIL (由 Boston, MA 之 Cabot Co.出售之熱解二氧化矽產品)及其混合物。若使用的話，潤滑劑通常係以小於納入其之醫藥組合物或劑量形式之約 1 重量%之量使用。

延遲釋放劑量形式

【0245】　活性成分(例如本文所提供之化合物)可藉由熟習此項技術者所熟知之受控釋放構件或遞送裝置來投與。在某些實施例(但不限於)中，彼等受控釋放構件或遞送裝置闡述於以下美國專利中：美國專利第 3,845,770 號；美國專利第 3,916,899 號；美國專利第 3,536,809 號；美國專利第 3,598,123 號；美國專利第 4,008,719 號；美國專利第 5,674,533 號；美國專利第 5,059,595 號；美國專利第 5,591,767 號；美國專利第 5,120,548 號；美國專利第 5,073,543 號；美國專利第 5,639,476 號；美國專利第 5,354,556 號；美國專利第 5,639,480 號；美國專利第 5,733,566 號；美國專利第 5,739,108 號；美國專利第 5,891,474 號；美國專利第 5,922,356 號；美國專利第 5,972,891 號；美國專利第 5,980,945 號；美國專利第

5,993,855 號；美國專利第 6,045,830 號；美國專利第 6,087,324 號；美國專利第 6,113,943 號；美國專利第 6,197,350 號；美國專利第 6,248,363 號；美國專利第 6,264,970 號；美國專利第 6,267,981 號；美國專利第 6,376,461 號；美國專利第 6,419,961 號；美國專利第 6,589,548 號；美國專利第 6,613,358 號；及美國專利第 6,699,500 號；該等美國專利中之每一者之全文皆以引用方式併入本文中。該等劑量形式可用於提供一或多種活性成分之緩慢或受控釋放，在某些實施例中使用羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、脂質體、微球或其組合，以提供不同比例之期望釋放概況。可容易地選擇熟習此項技術者已知之適宜受控釋放調配物(包括本文所述之彼等受控釋放調配物)以與本文所提供之活性成分一起使用。因此，本文涵蓋適於口服投與之單一單位劑量形式，例如(但不限於)適於受控釋放之錠劑、膠囊、凝膠帽及膠囊型錠劑。

【0246】　所有受控釋放醫藥產品之共同目標係與其非受控對應部分所達成相比，改良藥物療法。理想地，在醫學治療中使用經最佳設計之受控釋放製劑之特徵在於，在最少量時間內採用最少藥物物質來治癒或控制疾患、疾病或病症。受控釋放調配物之優點包括延長的藥物活性、減少的劑量頻率及增加的個體順從性。另外，受控釋放調配物可用於影響作用開始之時間或其他特徵(例如藥物之血液水準)，且因此可影響副作用(例如不利作用)之發生。

【0247】　大多數受控釋放調配物經設計以最初釋放一定量之藥物(活性成分)以迅速產生期望治療效應，且逐步並持續釋放其他量之藥物以在延長時間段內維持此治療或預防效應之水準。為維持身體中此恆定之藥物水準，藥物必須以將替代自身體代謝及排泄之藥物量之速率自劑量形式釋放。多種條件可刺激活性成分之受控釋放，包括(但不限於) pH、溫度、酶、水或其他生理條件或化合物。

【0248】　在某些實施例中，藥物可使用靜脈內輸注、可植入滲透幫浦、穿皮貼

片、脂質體或其他投與模式來投與。在某些實施例中，可使用幫浦(參見 Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)；Buchwald 等人，*Surgery* 88:507 (1980)；Saudek 等人，*N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989))。在另一實施例中，可使用聚合物材料。在另一實施例中，受控釋放系統可置於個體之由熟習此項技術者確定之適當位點，即，因此僅需要全身性劑量之一部分(參見例如 Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*，第 2 卷，第 115-138 頁(1984))。其他受控釋放系統論述於 Langer 之綜述(*Science* 249:1527-1533 (1990))中。活性成分可分散於固體內部基質中，例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化耐綸(nylon)、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(例如丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯之水凝膠)、膠原、交聯聚乙烯醇及交聯部分水解之聚乙酸乙烯酯，其由不溶於體液中之外部聚合物膜包圍，該外部聚合物膜係例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁烯橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯與乙酸乙烯酯、氯亞乙烯、乙烯及丙烯之共聚物、離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠表氯醇橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物。然後，活性成分在釋放速率控制步驟中經由外部聚合物膜擴散。該等非經腸組合物中活性成分之百分比高度依賴於其具體性質以及個體之需求。

非經腸劑量形式

【0249】　在某些實施例中，提供非經腸劑量形式。非經腸劑量形式可藉由多種途徑投與個體，包括(但不限於)皮下、靜脈內(包括濃注注射)、肌內及動脈內。由於其投與通常繞過個體對污染物之天然防禦，故非經腸劑量形式通常係無菌

的或能夠在投與個體之前滅菌。在某些實施例中，非經腸劑量形式包括(但不限於)備用於注射之溶液、備用於溶解或懸浮於用於注射之醫藥學上可接受之媒劑中之無水產品、備用於注射之懸浮液及乳液。

【0250】　可用於提供非經腸劑量形式之適宜媒劑為熟習此項技術者所熟知。在某些實施例中，適宜媒劑包括(但不限於)：注射用水(USP)；水性媒劑，例如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液以及乳酸化林格氏注射液；水可混溶媒劑，例如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，例如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄基酯。

【0251】　增加本文所揭示之一或多種活性成分之溶解度之化合物亦可納入非經腸劑量形式中。

穿皮、局部及黏膜劑量形式

【0252】　亦提供穿皮、局部及黏膜劑量形式。穿皮、局部及黏膜劑量形式包括(但不限於)眼用溶液、噴霧劑、氣溶膠、乳霜、洗劑、軟膏劑、凝膠、溶液、乳液、懸浮液或熟習此項技術者已知之其他形式。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press;第 22 版(2012 年 9 月 15 日)；及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第 4 版，Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。適於治療口腔內之黏膜組織之劑量形式可調配為漱口水或口服凝膠。另外，穿皮劑量形式包括「貯器型」或「基質型」貼片，其可施用至皮膚且保留特定時間段以允許期望量之活性成分滲透。

【0253】　本文所涵蓋之可用於提供穿皮、局部及黏膜劑量形式之適宜賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他材料為熟習醫藥技術者所熟知，且取決於將施用給定醫藥組合物或劑量形式之具體組織。考慮到該事實，典型賦形劑包括(但不限於)水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異

丙酯、礦物油及其混合物，以形成無毒且醫藥學上可接受之洗劑、酊劑、乳霜、乳液、凝膠或軟膏劑。若需要，亦可將增濕劑或保濕劑添加至醫藥組合物及劑量形式中。該等額外成分之實例為此項技術中所熟知。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press;第 22 版(2012 年 9 月 15 日)。

【0254】 端視欲治療之特定組織，額外組分可在用所提供之活性成分治療之前、與其同時或在其之後使用。在某些實施例中，可使用滲透增強劑來幫助將活性成分遞送至組織。適宜滲透增強劑包括(但不限於)：丙酮；各種醇，例如乙醇、油醇及四氫呋喃醇；烷基亞碸，例如二甲基亞碸；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啶酮，例如聚乙烯基吡咯啶酮；Kollidon 級(聚維酮(Povidone、Polyvidone))；脲；及各種水溶性或不溶性糖酯，例如 Tween 80 (聚山梨醇酯 80)及 Span 60 (山梨醇酐單硬脂酸酯)。

【0255】 亦可調節醫藥組合物或劑量形式或施用醫藥組合物或劑量形式之組織之 pH 以改良一或多種活性成分之遞送。類似地，可調節溶劑載劑之極性、其離子強度或張力以改良遞送。亦可將諸如硬脂酸酯之化合物添加至醫藥組合物或劑量形式中以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親脂性來改良遞送。就此而言，硬脂酸酯可充當調配物之脂質媒劑、乳化劑或表面活性劑及遞送增強劑或滲透增強劑。可使用活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物來進一步調節所得組合物之性質。

劑量及單位劑量形式

【0256】 在人類治療學中，醫師將根據預防性或治癒性治療並根據年齡、體重、感染階段及欲治療個體特異之其他因素來確定其認為最適當之劑量學。在某些實施例中，劑量係約 1 mg 至約 1000 mg/天(對於成人)、或約 5 mg 至約 250 mg/天、或約 10 mg 至 50 mg/天(對於成人)。在某些實施例中，劑量係約 5 mg 至約

400 mg/天或 25 mg 至 200 mg/天/成人。在某些實施例中，亦預期約 50 mg 至約 500 mg/天之劑量率。

【0257】 在其他態樣中，提供藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療個體之疾患、疾病或病症的方法，該等方法係藉由向有需要之個體投與有效量之本文所提供化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽來實施。將有效地治療病症或其一或多個症狀之化合物或組合物之量將隨著疾患、疾病或病症之性質及嚴重程度以及投與活性成分之途徑而變化。頻率及劑量亦將根據每一個體之特異性因素而變化，此端視所投與之具體療法(例如治療劑或預防劑)、病症、疾病或疾患之嚴重程度、投與途徑以及個體之年齡、身體、體重、反應及既往病史而定。有效劑量可自衍生自活體外或動物模型測試系統之劑量-反應曲線外推而來。

【0258】 在某些實施例中，組合物之例示性劑量包括每公斤個體或樣品重量之活性化合物之毫克或微克量(例如約 10 微克/公斤至約 50 毫克/公斤、約 100 微克/公斤至約 25 毫克/公斤、或約 100 微克/公斤至約 10 毫克/公斤)。對於本文所提供之組合物，在某些實施例中，基於活性化合物之重量，投與個體之劑量係 0.140 mg/kg 至 3 mg/kg 個體體重。在某些實施例中，投與個體之劑量介於 0.20 mg/kg 與 2.00 mg/kg 之間或介於 0.30 mg/kg 與 1.50 mg/kg 個體體重之間。

【0259】 在某些實施例中，用於本文所述疾患、疾病或病症之本文所提供組合物之推薦日劑量範圍在約 0.1 mg 至約 1000 mg/天範圍內，以每天一次單一劑量或在全天以分開劑量給予。在某些實施例中，日劑量係以等分劑量每天兩次投與。在某些實施例中，日劑量範圍應為約 10 mg 至約 200 mg/天，在其他實施例中介於約 10 mg 與約 150 mg/天之間，在其他實施例中介於約 25 mg 與約 100 mg/天之間，在其他實施例中介於約 100 mg 與約 300 mg/天之間。在一些情形下，可必要地使用本文所揭示範圍外之活性成分之劑量，如熟習此項技術者應明瞭。

另外，應注意，臨床醫師或治療醫師將知曉結合個體反應來中斷、調節或終止療法之方式及時間。

【0260】 不同之治療有效量可能適用於不同之疾患、疾病或病症，如熟習此項技術者容易地已知。類似地，本文所述之劑量量及劑量頻率時間表亦涵蓋足以預防、管控、治療或改善該等病症、但不足以引起與本文所提供組合物相關之不利效應或足以減輕該等不利效應的量。另外，當向個體投與多個劑量之本文所提供組合物時，所有劑量無需相同。在某些實施例中，投與個體之劑量可增加以改良組合物之預防或治療效應，或其可減小以減輕特定個體正在經歷之一或多種副作用。

【0261】 在某些實施例中，基於活性化合物之重量，經投與以預防、治療、管控或改善個體之疾患、病症、疾病或其一或多個症狀的本文所提供組合物之日劑量係約 1 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg、約 100 mg/kg、約 125 mg/kg、約 150 mg/kg、約 175 mg/kg、約 200 mg/kg、約 225 mg/kg、約 250 mg/kg、約 275 mg/kg、約 300 mg/kg、約 325 mg/kg、約 350 mg/kg、約 375 mg/kg、約 400 mg/kg、約 425 mg/kg、約 450 mg/kg、約 475 mg/kg、約 500 mg/kg、或約 600 mg/kg。在某些實施例中，基於活性化合物之重量，經投與以預防、治療、管控或改善個體之疾患、病症、疾病或其一或多個症狀的本文所提供組合物之日劑量介於(包括端值)約 1-10 mg/kg、約 10 mg/kg、約 25-50 mg/kg、約 50-100 mg/kg、約 50-150 mg/kg、約 100-150 mg/kg、約 100-200 mg/kg、約 150-200 mg/kg、約 150-250 mg/kg、約 250-300 mg/kg、約 300-350 mg.kg、約 300-400 mg/kg、約 200-400 mg/kg、約 100-300 mg/kg、或約 400-500 mg/kg 之間。

【0262】 在某些實施例中，基於活性化合物之重量，經投與以預防、治療、管

控或改善個體之疾患、病症、疾病或其一或多個症狀的本文所提供組合物之每日兩次劑量係約 1 mg/kg、約 5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg、約 90 mg/kg、約 100 mg/kg、約 125 mg/kg、約 150 mg/kg、約 175 mg/kg、約 200 mg/kg、約 225 mg/kg、約 250 mg/kg、約 275 mg/kg、或約 300 mg/kg。在某些實施例中，基於活性化合物之重量，經投與以預防、治療、管控或改善個體之疾患、病症、疾病或其一或多個症狀的本文所提供組合物之每日兩次劑量介於(包括端值)約 1-10 mg/kg、約 10 mg/kg、約 25-50 mg/kg、約 50-100 mg/kg、約 50-150 mg/kg、約 100-150 mg/kg、約 100-200 mg/kg、約 150-200 mg/kg、或約 150-250 mg/kg 之間。

【0263】 在某些實施例中，可重複投與同一組合物且投與可間隔至少 2 小時、4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。在其他實施例中，可重複投與同一預防或治療劑且投與可間隔至少 4 小時、6 小時、8 小時、12 小時、1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。

【0264】 在某些態樣中，本文提供呈適於投與形式之單位劑量，該等單位劑量包含化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。該等形式詳細闡述於本文中。在某些實施例中，單位劑量包含 1 mg 至 1000 mg、5 mg 至 250 mg、或 10 mg 至 50 mg 活性成分。在具體實施例中，單位劑量包含約 1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、125 mg、250 mg、500 mg 或 1000 mg 活性成分。該等單位劑量可根據熟習此項技術者所熟悉之技術來製備。

【0265】 在某些實施例中，本文提供欲用於組合療法中之第二劑之劑量。在某些實施例中，在本文所提供之組合療法使用之劑量低於已用於或目前正用於藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾

患、疾病或病症的劑量。可自熟習此項技術者之知識獲得第二劑之推薦劑量。對於經批准用於臨床應用之彼等第二劑，推薦劑量闡述於例如 Hardman 等人編輯，1996, Goodman 及 Gilman 之 The Pharmacological Basis Of Therapeutics 第 9 版，Mc-Graw-Hill, New York；Physician's Desk Reference (PDR)第 57 版，2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ 中；該等文獻之全文皆以引用方式併入本文中。

【0266】 在多個實施例中，療法(例如本文所提供之化合物及第二劑)係間隔不到 5 分鐘、間隔不到 30 分鐘、間隔 1 小時、間隔約 1 小時、間隔約 1 小時至約 2 小時、間隔約 2 小時至約 3 小時、間隔約 3 小時至約 4 小時、間隔約 4 小時至約 5 小時、間隔約 5 小時至約 6 小時、間隔約 6 小時至約 7 小時、間隔約 7 小時至約 8 小時、間隔約 8 小時至約 9 小時、間隔約 9 小時至約 10 小時、間隔約 10 小時至約 11 小時、間隔約 11 小時至約 12 小時、間隔約 12 小時至 18 小時、間隔 18 小時至 24 小時、間隔 24 小時至 36 小時、間隔 36 小時至 48 小時、間隔 48 小時至 52 小時、間隔 52 小時至 60 小時、間隔 60 小時至 72 小時、間隔 72 小時至 84 小時、間隔 84 小時至 96 小時、或間隔 96 小時至 120 小時投與。在多個實施例中，療法係間隔不超過 24 小時或間隔不超過 48 小時投與。在某些實施例中，兩種或更多種療法係在同一患者訪視內投與。在其他實施例中，本文所提供之化合物及第二劑係同時投與。

【0267】 在其他實施例中，本文所提供之化合物及第二劑係間隔約 2 至 4 天、間隔約 4 天至 6 天、間隔約 1 週、間隔約 1 週至 2 週、或間隔 2 週以上投與。

【0268】 在某些實施例中，可重複投與同一劑且投與可間隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。在其他實施例中，可重複投與同一劑且投與可間隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。

【0269】 在某些實施例中，本文所提供之化合物及第二劑係以一定順序並在

一定時間間隔內投與患者，在某些實施例中投與哺乳動物，例如人類，使得本文所提供之化合物可與另一劑一起發揮作用以提供比該等劑以其他方式投與時增加的益處。在某些實施例中，第二活性劑可同時或在不同時間點以任一順序依序投與；然而，若不同時投與，則其投與時間應足夠接近以提供期望治療或預防效應。在某些實施例中，本文所提供之化合物及第二活性劑在重疊之時間發揮其作用。每一第二活性劑可以任一適當形式並藉由任一適宜途徑單獨投與。在其他實施例中，本文所提供之化合物係在投與第二活性劑之前、與其同時或在其之後投與。

【0270】　在某些實施例中，本文所提供之化合物及第二劑係週期性地投與患者。週期療法涉及在一段時間內投與第一劑(例如第一預防或治療劑)，然後在一段時間內投與第二劑及/或第三劑(例如第二及/或第三預防或治療劑)，及重複此依序投與。週期療法可減少對一或多種療法之抗性之發展，避免或減輕一種療法之副作用，及/或改良治療之功效。

【0271】　在某些實施例中，本文所提供之化合物及第二活性劑係以不到約 3 週、約每兩週一次、約每 10 天一次或約每週一次之週期投與。一個週期可包括藉由輸注在每週期約 90 分鐘、每週期約 1 小時、每週期約 45 分鐘內投與本文所提供之化合物及第二劑。每一週期可包括至少停藥 1 週、至少停藥 2 週、至少停藥 3 週。所投與之週期數係約 1 至約 12 個週期，更通常約 2 至約 10 個週期，且更通常約 2 至約 8 個週期。

【0272】　在其他實施例中，向患者同時投與多個療程，即在一定時間間隔內單獨投與第二劑之個別劑量，使得本文所提供之化合物可與第二活性劑一起發揮作用。在某些實施例中，每週一次投與之一種組分可與可每兩週一次或每三週一次投與之其他組分組合。換言之，給藥方案可同時實施，即使各治療劑並非同時或在同一天中投與。

【0273】 第二劑可與本文所提供之化合物加和或協同作用。在某些實施例中，本文所提供之化合物與一或多種第二劑於同一醫藥組合物中同時投與。在另一實施例中，本文所提供之化合物與一或多種第二劑於單獨醫藥組合物中同時投與。在另一實施例中，本文所提供之化合物係在投與第二劑之前或之後投與。亦預期藉由相同或不同投與途徑(例如口服及非經腸)來投與本文所提供之化合物及第二劑。在某些實施例中，當本文所提供之化合物與潛在地產生不利副作用(包括但不限於毒性)之第二劑同時投與時，第二活性劑可有利地以低於引發不利副作用之臨限值之劑量投與。

套組

【0274】 亦提供套組，其用於藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之方法中。套組可包括本文所提供之化合物或組合物，第二劑或組合物，及向健康護理提供者提供關於藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之用法的資訊之說明書。說明書可以列印形式或以電子媒介形式(例如軟磁碟、CD 或 DVD)或以可獲得該等說明書之網址形式提供。本文所提供之化合物或組合物或第二劑或組合物之單位劑量可包括使得在投與個體時，化合物或組合物之治療或預防有效之血漿水準可在個體中維持至少 1 天之劑量。在一些實施例中，化合物或組合物可以無菌水性醫藥組合物或乾粉(例如凍乾)組合物納入。

【0275】 在一些實施例中，提供適宜包裝。如本文所用之「包裝」包括通常用於系統中且能夠在固定限值內容納適於投與個體之本文所提供之化合物及/或第二劑的固體基質或材料。該等材料包括玻璃及塑膠(例如聚乙烯、聚丙烯及聚碳酸酯)瓶、小瓶、紙、塑膠及塑膠箔層壓封套及諸如此類。若採用電子束滅菌技術，則包裝應具有足夠低之密度以允許對內容物滅菌。

使用方法

【0276】 認為由 MYST 家族之 KAT 介導之轉譯後離胺酸乙醯化之抑制劑係有希望的抗瘤劑，且因此可為有用治療劑，例如用於治療癌症。該等劑亦可用作治療展現 MYST 蛋白過表現之癌症之治療劑。

【0277】 本文提供藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療個體之疾患、疾病或病症之方法，該方法包括使個體與治療有效量之本文所揭示化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(Ig)、式(Ih)、式(Ii)、式(Ij)、式(Ia-1)、式(Ib-1)、式(Ic-1)、式(Ic-2)、式(Id-1)、式(Ie-1)、式(If-1)或式(Ig-1)、實施例 A、B 及 1-72 之化合物，包括其單一鏡像異構物、鏡像異構物對之混合物、個別非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物、個別立體異構物、立體異構物之混合物、個別幾何異構物、幾何異構物之混合物或互變異構形式；或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、磷酸酯或活性代謝物)接觸。

【0278】 在某些實施例中，本文提供藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療個體之疾患、疾病或病症的方法。在某些實施例中，該等方法涵蓋以下步驟：向有需要之個體投與藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶有效地治療疾患、疾病或病症的量之化合物與第二劑之組合。化合物可為如本文所述之任一化合物，且第二劑可為此項技術或本文中所述之任一第二劑。在某些實施例中，化合物呈醫藥組合物或劑量形式之形式，如本文別處所述。

【0279】 可用根據本文所述之任一式之化合物(包括實施例 A、B 及 1-72 中之化合物)治療之疾病包括白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏病、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、乳癌、乳管癌、結腸直腸癌、

結腸癌、鱗狀細胞癌、胃癌(gastric cancer)、腎上腺皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、腦腫瘤、女性生殖系統癌症、男性生殖系統癌症(包括睪丸癌及陰莖癌)、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童橫紋肌肉瘤、兒童肉瘤、子宮內膜癌、子宮內膜肉瘤、食管癌、眼癌、膽囊癌、胃腸道癌、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、下咽癌、卡波西氏肉瘤、腎癌、喉頭癌、肝癌、惡性纖維性組織細胞瘤、惡性胸腺瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經系統癌症、神經母細胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、咽癌、垂體瘤、漿細胞贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、直腸癌、呼吸系統癌症、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌(stomach cancer)、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿系統癌症、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、內分泌癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊柱軸腫瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、血管系統癌症、瓦登斯特隆巨球蛋白血症及/或威爾姆氏腫瘤。

分析方法

【0280】　可根據熟習此項技術者已知之任一分析來分析化合物在藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症方面之功效。例示性分析方法提供於本文別處。

第二治療劑

【0281】　在某些實施例中，本文所提供之化合物及組合物可用於藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症的方法中，該等方法包括進一步投與第二劑。第二劑可為熟習此項技術者已知藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶有效地治療疾患、疾病或病症之任一劑，包括目前經美國食品藥品管理局(United States Food and Drug Administration)或美國以外國家之其他相似機構批准之彼等劑。

【0282】 在一些實施例中，疾病係癌症且第二劑係癌症治療。在一些實施例中，疾病係癌症且第二劑係欲治療之特定癌症之標準護理治療。在一些實施例中，疾病係癌症且第二劑係化學治療劑。在一些實施例中，第二劑選自烷基化劑(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、甲基二胺(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法崙(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine，DTIC)、亞硝基脲、替莫唑胺(temozolomide，口服達卡巴嗪))；蒽環(例如道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、脂質體多柔比星、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)及戊柔比星(valrubicin))；細胞骨架破壞劑(紫杉烷(taxane)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇及多西他賽(docetaxel))；埃坡黴素(epothilone)；組蛋白去乙醯酶抑制劑(例如伏立司他(vorinostat)及羅米地辛(romidepsin))；拓撲異構酶 I 抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)及托泊替康(topotecan))；拓撲異構酶 II 抑制劑(例如依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)及他氟泊苷(tafluposide))；激酶抑制劑(例如索拉菲尼(sorafenib)、可比米尼(cobimetinib)、卡波沙坦尼(cabozantanib)、拉帕替尼(lapatinib)、硼替佐米(bortezomib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、維莫非尼(vemurafenib)及維莫德吉(vismodegib))；核苷酸類似物及前體類似物(例如阿扎胞苷(azacitidine)、氮雜硫嘌呤、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、巯基嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)及硫鳥嘌呤)；肽抗生素(例如博萊黴素(bleomycin)及放線菌素(actinomycin))；鉑劑(例如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin))；類視色素(例如維 A 酸(tretinoin)、阿利維 A 酸(alitretinoin)及貝沙羅汀(bexarotene))；長春花生物鹼或衍生物(例如卡培他濱、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine))；艾日佈林(eribulin)；伊沙匹隆(ixabepilone)；

輻射；貝伐珠單抗(bevacizumab)；奧拉帕尼(olaparib)；芳香酶抑制劑(例如來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane))；利妥昔單抗(rituximab)；替伊莫單抗(ibritumomab)；普賴鬆(prednisone)；激酶抑制劑，例如索拉菲尼、可比米尼、卡波沙坦尼、拉帕替尼、硼替佐米、厄洛替尼、吉非替尼、伊馬替尼、維莫非尼及維莫德吉；CDK1、CDK4 及/或 CDK6 抑制劑，例如帕博西尼(palbociclib)、Kisqali 或 Verzenio；免疫療法，例如檢查點抑制劑(例如派姆單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)及阿替珠單抗(atezolizumab))；及恩雜魯胺(enzalutamide)。

【0283】　在一些實施例中，疾病係癌症且第二劑係 CDK1、CDK4 及/或 CDK6 抑制劑。在一些實施例中，疾病係癌症且第二劑係帕博西尼、瑞博西尼(ribociclib)或阿貝西尼(abemaciclib)。

【0284】　在一些實施例中，疾病係癌症且第二劑係免疫療法，例如檢查點抑制劑(例如派姆單抗、尼沃魯單抗及阿替珠單抗)。

【0285】　在一些實施例中，疾病係乳癌且第二劑係氟維司群(fulvestrant)。

【0286】　在一些實施例中，疾病係乳癌(例如絕經後乳癌)且第二劑係輻射、多西他賽、太平洋紫杉醇、鉑劑(順鉑、卡鉑)、長春瑞濱、卡培他濱、脂質體多柔比星、吉西他濱、米托蒽醌、伊沙匹隆、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、艾日佈林、曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzimab)、阿多-曲妥珠單抗(ado-trastuzumab)、拉帕替尼、貝伐珠單抗、奧拉帕尼、輻射、芳香酶抑制劑(例如來曲唑、阿那曲唑及依西美坦)或他莫昔芬(tamoxifen)。

【0287】　在一些實施例中，疾病係肝癌(例如肝細胞癌、不適於手術或局部療法之肝細胞癌)且第二劑係索拉菲尼。

【0288】　在一些實施例中，疾病係前列腺癌且第二劑係輻射、阿比特龍(abiraterone)或恩雜魯胺。

【0289】　在一些實施例中，疾病係胰臟腺癌且第二劑係輻射。

【0290】　在一些實施例中，疾病係卵巢癌且第二劑係貝伐珠單抗、奧拉帕尼、輻射、芳香酶抑制劑(例如來曲唑、阿那曲唑及依西美坦)或他莫昔芬。

【0291】　在一些實施例中，疾病係 B 細胞淋巴瘤且第二劑係利妥昔單抗、輻射、替伊莫單抗、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼或普賴鬆。

【0292】　在某些實施例中，本文所提供之化合物係與一種第二劑組合投與。在其他實施例中，本文所提供之化合物係與兩種第二劑組合投與。在其他實施例中，本文所提供之化合物係與兩種或更多種第二劑組合投與。

【0293】　如本文所用之術語「組合」包括使用一種以上之療法(例如一或多種預防及/或治療劑)。術語「組合」之使用並不限制向患有病症之個體投與療法(例如預防及/或治療劑)之順序。第一療法(例如預防或治療劑，例如本文所提供之化合物)可在向患有病症之個體投與第二療法(例如預防或治療劑)之前(例如之前 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週或 12 週)、與其同時或在其之後(例如之後 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週或 12 週)投與。

【0294】　如本文所用之術語「協同」包括本文所提供之化合物及已用於或目前正用於預防、管控或治療病症之另一療法(例如預防或治療劑)之組合，其比療法之加和效應更有效。療法之組合(例如預防或治療劑之組合)之協同效應允許使用較低劑量之一或多種療法及/或不太頻繁地向患有病症之個體投與該等療法。使用較低劑量之療法(例如預防或治療劑)及/或不太頻繁地投與該療法之能力會降低與向個體投與該療法相關之毒性，而不降低該療法在預防或治療病症方面之功效。另外，協同效應可改良劑在預防或治療病症方面之功效。最後，療法之

組合(例如預防或治療劑之組合)之協同效應可避免或減輕與單獨使用任一療法相關之不利或不期望副作用。

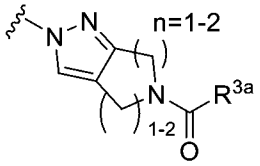
【0295】 本文所提供之活性化合物可與另一治療劑、具體而言藉由抑制包括KAT6A及KAT6B在內之MYST家族離胺酸乙醯轉移酶來有效地治療疾患、疾病或病症之劑組合或交替投與。在組合療法中，兩種或更多種劑之有效劑量係一起投與，其中如在交替或依序步驟療法中，有效劑量之每一劑係連續或依序投與。所給予之劑量將端視藥物之吸收、失活及排泄速率以及熟習此項技術者已知之其他因素而定。應注意，劑量值亦將隨著欲治療疾患、疾病或病症之嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任一特定個體，具體劑量方案及時間表應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與之人的專業判斷隨時間進行調節。

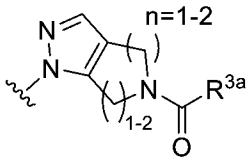
化合物之製備

【0296】 本文所提供之化合物可藉由熟習此項技術者所明瞭之任一方法製備、分離或獲得。本文所提供之化合物可根據下文所提供之例示性製備方案來製備。未在例示性製備方案中提供之反應條件、步驟及反應物應為熟習此項技術者明瞭及已知。

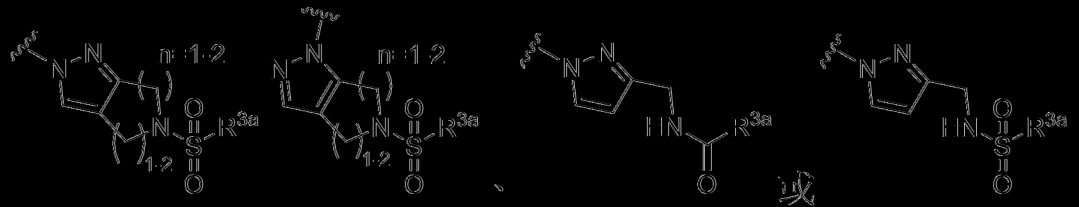
【0297】 未在例示性製備方案中提供之其他步驟及試劑應為熟習此項技術者已知。例示性製備方法詳細闡述於本文實例中。

一般方案 1

【0298】 **一般方案 1A** 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(b)；一個 X^1 係 CR^3，且另兩個係 CH；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所述之任何實施例中所定義。**一般方案 1B** 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(b)；一個 X^1 係 CR^3，且另兩個係 CH；R^3 係-$(CH_2)Y$；Y 係 

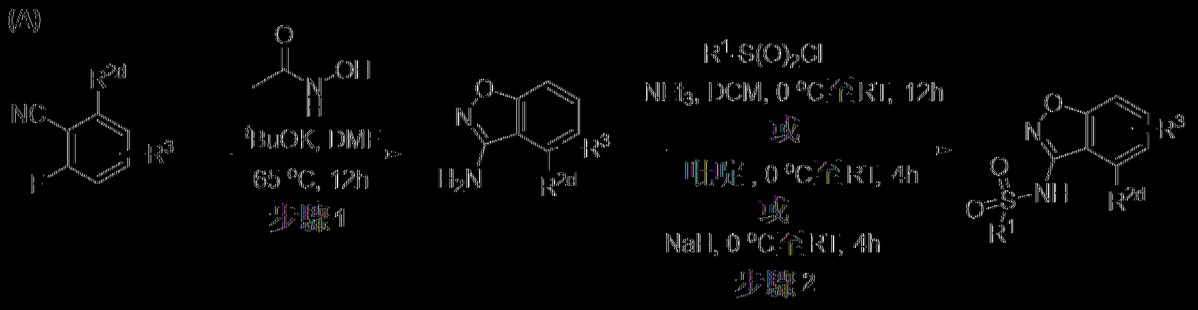
、 

、



、、或；且所有其他其團係如揭露內容或本文所述之任何實施例中所定義。

一般方案 1 闡述式(I)化合物之製備

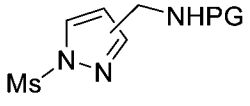


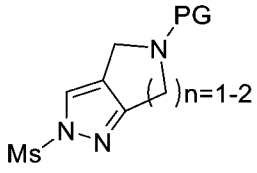


[0299] 方案(A)闡述製備經適當取代之苯并[d]異噁唑化合物之方式，其中在步驟 1 中，2-氟苯甲腈可藉由與 N-羥乙醯胺在鹼(如第三丁醇鉀)存在下反應轉化成苯并[d]異噁唑-3-胺支架。在步驟 2 中，使游離胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 在鹼(例如三乙

胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。

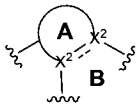
【0300】　方案(B)闡述化合物(其中 R^3 係-$(CH_2)Y$ 且 Y 係經適當取代之 5 員雜芳基，例如吡唑)之合成。熟習此項技術者可將此合成擴展至其他雜芳基，包括 C 連接之雜芳基。

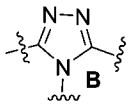
【0301】　苯并[d]異噁唑化合物之合成可起始於經適當取代之 2-氟-4-(羥基甲基)苯甲腈。羥基可藉由與式 Ms-X 化合物(其中 Ms-X 係 

或 

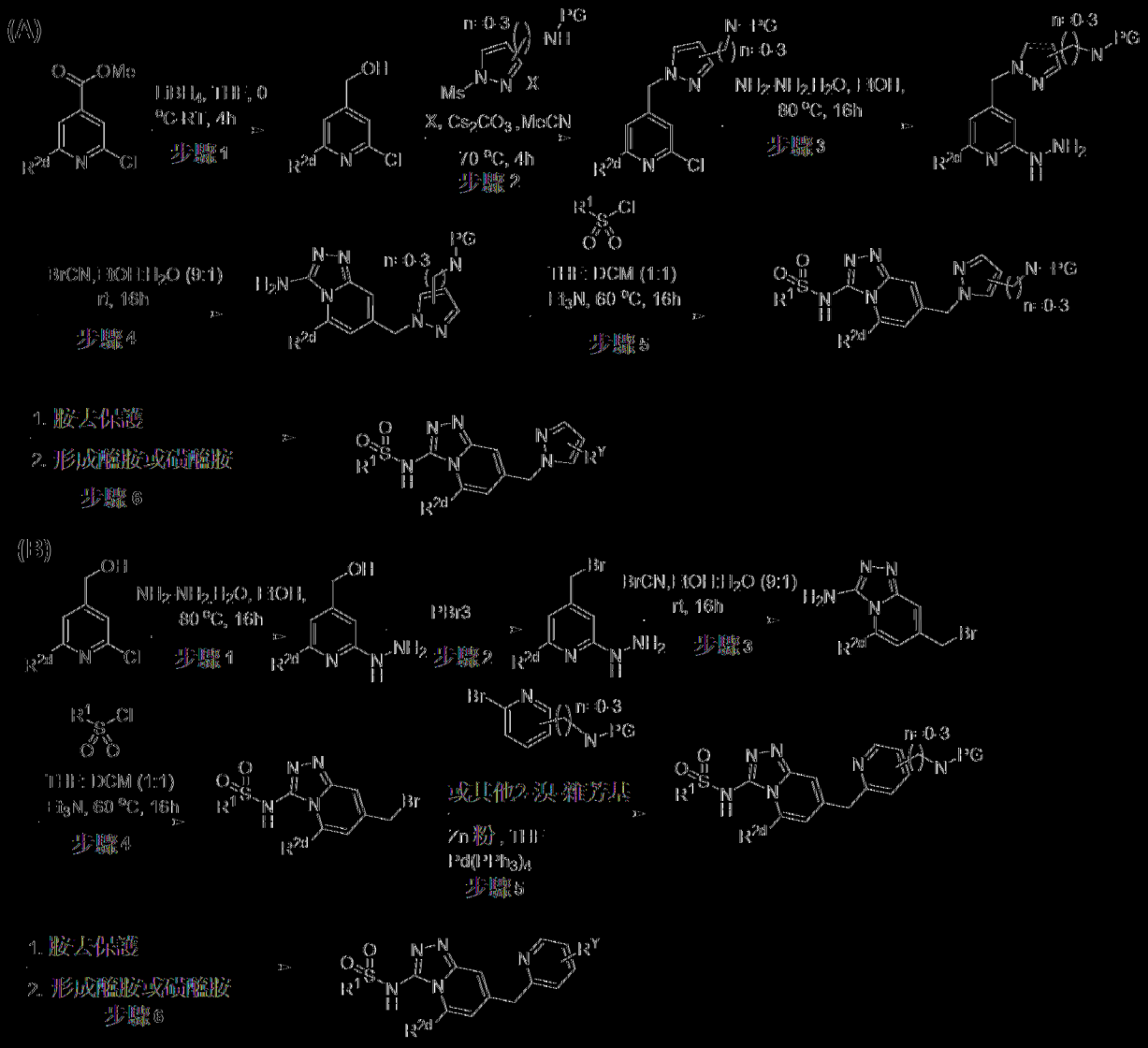
)在鹼(例如 $CsCO_3$)存在下反應轉化成經取代之吡唑部分，如上文步驟 1 中所顯示。氟苯甲腈可藉由其與 N-羥乙醯胺在鹼(如第三丁醇鉀)存在下反應轉化成苯并[d]異噁唑-3-胺支架(上文步驟 2)。在下一步驟(步驟 3)中，使游離胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。最終步驟涉及胺之去保護(步驟 4)，然後在步驟 5 中在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由使用偶合劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化 $R^{3a}C(O)OH$，其中 R^{3a} 選自群 a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中 R^{3a} 選自群 a))形成磺醯胺。

一般方案 2

【0302】　一般方案 2 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)； 

係 

；R^3 係-$(CH_2)Y$ 且 Y 係吡唑基或吡啶基，其中之每一者經 R^Y 取代；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所述之任何實施例中所定義。

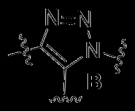


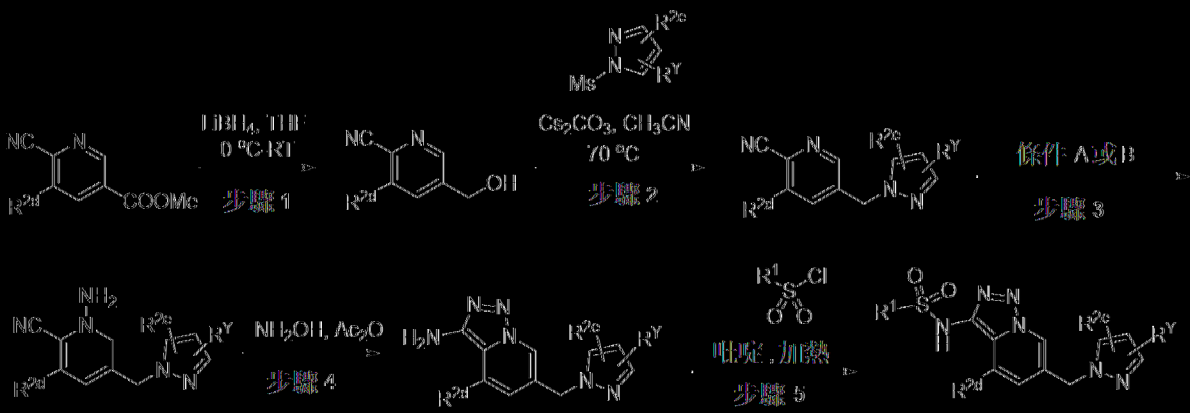
[0303] [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶化合物可藉由用經適當取代之 2-氯菸酸甲酯制始製備。在上文方案(A)中，使用還原劑(如 $LiBH_4$)，可將酯還原成醇(上文步驟 1)。與其可藉由與式 X 之 1-(甲基磺醯基)-1H-吡唑在鹼(例如 $CsCO_3$)存在下反應轉化成經取代之吡唑部分，如上文步驟 2 中所顯示。所得 2-氯吡啶可藉由在肼水合物存在下加熱轉化成相應 2-肼基吡啶(步驟 3)。在步驟 4 中，與溴化氰反應可導致[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺支架之組裝。在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下與 $R^1S(O)_2Cl$ 反應可產生 N 連接之吡唑取代之化合物。最終步驟涉及胺之去保護(步驟 4)，然後在步驟 6 中在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由使用偶合劑(例如 HATU、

HBTU、T3P、EDCI/HOBt或熟習此項技術者已知之其他劑)活化R^{3a}C(O)OH，其中R^{3a}選自群a))，或與磺醯氯(R^{3a}S(O)$_2$Cl，其中R^{3a}選自群a))形成磺醯胺。

[0304] 對於C連接之雜芳基取代之最終化合物，可使用稍有變化之方案(B)。在此情形下，主要差別在於，溴基甲基吡啶可使用三溴化磷轉化成溴甲基(步驟2)。最後，此溴甲基可經由鋅粉、然後鈀觸媒(例如Pd(三苯基膦)$_4$)之介導經歷與2-溴雜芳基化合物(方案(B)中之2-溴吡啶)之根岸偶合條件(Negishi coupling condition)。該方法亦可應用於其他雜芳基類似物。

一般方案3

[0305] 一般方案3闡述式(I)化合物之製備，其中R^{2}係環(c)；  係  ；R^{3}係-(CH$_2$)Y-且Y係經R^{Y}取代且視情況地經R^{2e}取代之吡唑基；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。



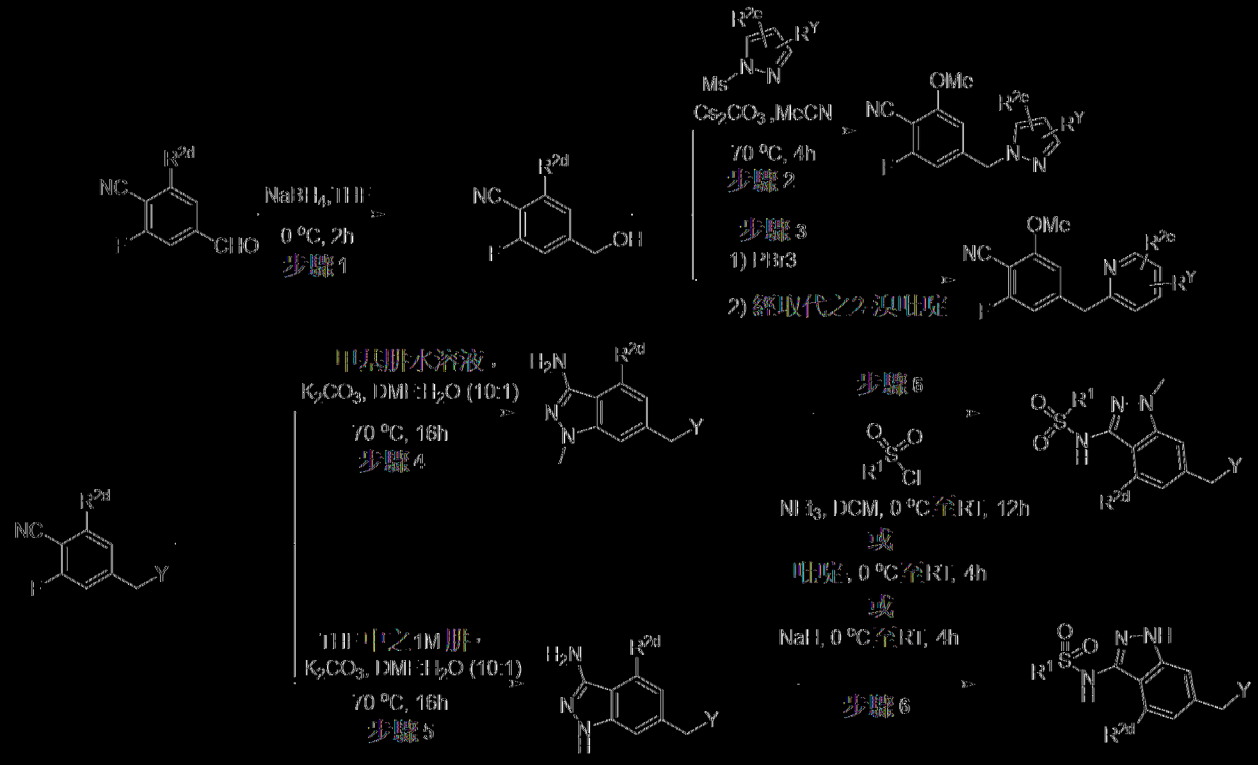
條件A：10-40% H$_2$O、DCM中之Oxone，與4-甲苯磺醯氯混合，0 °C，3h
條件B：NH$_2$OSO$_3$H、K$_2$CO$_3$、THF、H$_2$O，90 °C，3h

[0306] [1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶化合物可使用經取代之2-氨基吡啶化合物合成。可使用上文針對[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶化合物所述之程序來引入N連接之吡唑部分(步驟1及步驟2)。核心支架之組裝闡述於上文步驟3及步驟4中。2-氨基吡啶可藉由與磺醯化劑胺反應(步驟3)、然後在胺及乙酸酐存在下環化轉化成1-胺基-2-氨基吡啶。在最終步驟(步驟5)中，可使游離胺與R^{1}S(O)$_2$Cl在

鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。在此方案中，R^Y可為具有其適當保護基團之胺之基團。在步驟5中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與$R^{3a}C(O)Cl$反應，其中R^{3a}選自群a)，或經由使用偶合劑(例如HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt或熟習此項技術者已知之其他劑)活化$R^{3a}C(O)OH$，其中R^{3a}選自群a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中R^{3a}選自群a))形成磺醯胺。

一般方案4

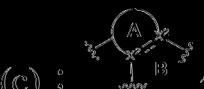
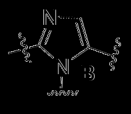
[0307] 一般方案4闡述式(I)化合物之製備，其中R^2係環(a)，R^3係$-(CH_2)Y$；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。

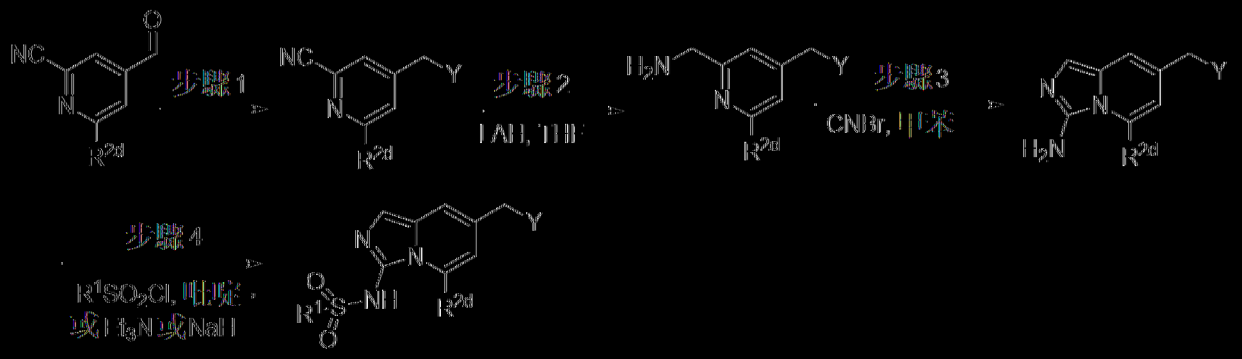


[0308] 苯并吡唑化合物可藉由使用經適當取代之2-氟苯甲腈作為起始材料來合成。步驟1、步驟2及步驟3可如先前上文一般方案2及3中所述來進行。氟苯甲腈中間體可如上文所顯示轉化成N-甲基苯并吡唑(步驟4，使用甲基肼)或未經取代之苯并吡唑(步驟5，使用肼)。在步驟6中，可使游離胺與$R^1S(O)_2Cl$在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。在此方案中，Y可為具有取代基R^Y

之雜芳基，該取代基具有具適當保護基團之胺。在步驟 6 中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由使用偶合劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化 $R^{3a}C(O)OH$，其中 R^{3a} 選自群 a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中 R^{3a} 選自群 a))形成磺醯胺。

一般方案 5

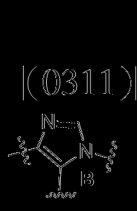
[0309] 一般方案 5 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)；  係  ；R^3 係 $(CH_2)Y$；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。

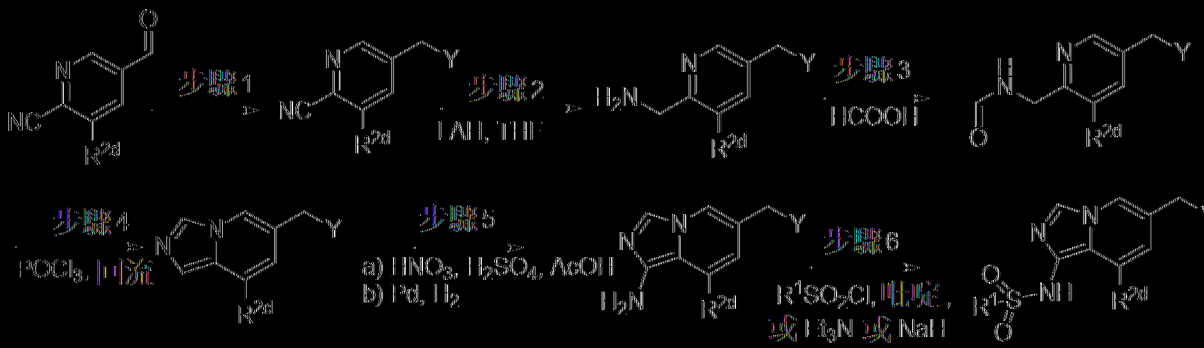


[0310] 起始於經適當取代之 2-氰基-4-醯基吡啶。步驟 1 構成用 $NaBH_4$ 將醛還原成醇，然後用離去基團(例如甲苯磺醯基或鹵化物)取代，且可如先前一般方案 4 之步驟 2 及步驟 3 中所述來進行。步驟 2 中之還原可藉由用 THF 中之 LAH 處理吡啶甲腈來實現。用甲苯中之溴化氰處理 2-胺基甲基吡啶中間體(步驟 3)可提供咪唑并[1,5-a]吡啶-3-胺中間體，其可使用 $R^1S(O)_2Cl$ 及鹼(例如吡啶、三乙胺或氫化鈉)轉化成期望式 I 化合物，如步驟 2 中所顯示及一般方案 1(A)中所述。在此方案中，Y 可為具有取代基 R^Y 之雜芳基，該取代基具有具適當保護基團之胺。在步驟 4 中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由

使用偶合劑(例如HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt或熟習此項技術者已知之其他劑)活化$R^{3a}C(O)OH$，其中R^{3a}選自群a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中R^{3a}選自群a))形成磺醯胺。

一般方案6

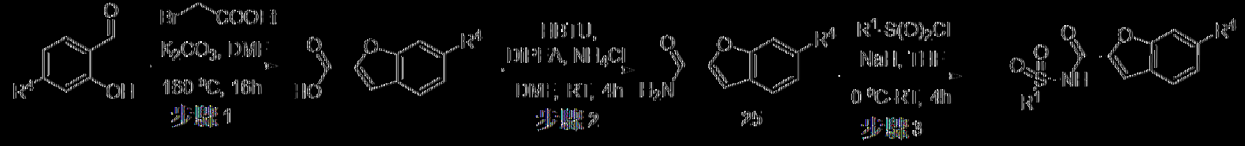
[0311] 一般方案6闡述式(I)化合物之製備，其中R^2係環(c)；  係；R^3係$-(CH_2)Y$；且所有其他基團係如本發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。



[0312] 經適當取代之2-氰基-5-甲醯基吡啶可遵循本文方案5中所述之方法經歷步驟1及步驟2。步驟3及步驟4涉及N-甲醯化，然後在氧氯化磷中回流以構築咪唑并[1,5-a]吡啶環。在步驟5中使用試劑進行硝化及還原可產生經取代之咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺。最終磺醯胺產物可藉由使此胺與$R^1S(O)_2Cl$及鹼(例如吡啶、三乙胺或氫化鈉)反應來產生，如步驟6中所顯示及一般方案1中所述。在此方案中，Y可為具有取代基R^Y之雜芳基，該取代基具有其適當保護基團之胺。在步驟6中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與$R^{3a}C(O)Cl$反應，其中R^{3a}選自群a)，或經由使用偶合劑(例如HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt或熟習此項技術者已知之其他劑)活化$R^{3a}C(O)OH$，其中R^{3a}選自群a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中R^{3a}選自群a))形成磺醯胺。

一般方案7

[0313] 一般方案 7 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(d)；X^{2a} 係 O；一個 X^2 係 CR^4 且其他 X^2 各自係 CH；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。



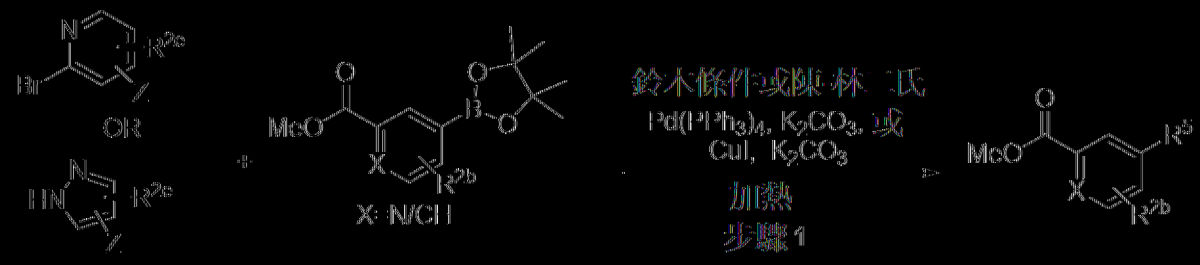
[0314] 苯并呋喃化合物之合成可起始於經適當取代之 2-羥基苯甲醛化合物。藉由用溴乙酸乙酯在鹼(例如 K_2CO_3)存在下加熱環化成苯并呋喃化合物(步驟 1)。在鹼存在下，使用氯化銨及醯胺偶合劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)，所得酸可轉化成相應一級醯胺(步驟 2)。可藉由用鹼(如 NaH)對一級醯胺去質子化且然後與經適當取代之磺醯氯反應來合成步驟 3 中之醯基磺醯胺。步驟 4 構成胺保護基團之去保護，然後係步驟 5，其中使用偶合劑(例如 HBTU)使胺與經適當取代之酸偶合，或在鹼(例如三乙胺)存在下使胺與經適當取代之醯氯或磺醯氯偶合。在此方案中，R^4 可為具有其適當保護基團之胺之連接體。在步驟 3 中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由使用偶合劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化 $R^{3a}C(O)OH$，其中 R^{3a} 選自群 a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中 R^{3a} 選自群 a))形成磺醯胺。

一般方案 8

[0315] 一般方案 8 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)或環(f)；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。

[0316] 式(I)之 N-苯甲醯基磺醯基醯胺化合物之合成可起始於經適當取代之 2-溴雜芳基羧甲基或乙基-3-羧基苯基硼酸/酯之鈴木偶合(Suzuki coupling)或經適當取代之吡唑(例如)羧甲基或乙基-3-羧基苯基硼酸/酯之陳-林-文氏偶合(Chan-

Lam coupling)(步驟 1)。在步驟 2 中，可使醛與肼水合物在加熱下反應以轉化成相應醯肼。醯肼可藉由與經適當取代之磺醯氯在鹼(如吡啶)存在下反應轉化成磺醯基醯肼。在此一般方案中，R^5 可為經 Z 取代且視情況地經 R^{2a} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基。



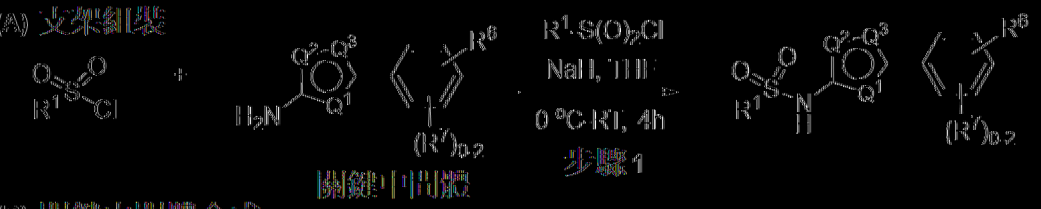
[0317] Z 具有具適當保護基團之胺。在步驟 3 中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由使用偶合劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化 $R^{3a}C(O)OH$，其中 R^{3a} 選自群 a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中 R^{3a} 選自群 a))形成磺醯胺。

一般方案 9

[0318] 一般方案 9 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(g)，其中 Q^1 及 Q^2 各自係 N 且 Q^3 係 O；或 Q^2 及 Q^3 各自係 N 且 Q^1 係 S 或 O；或 Q^1 係 CH，Q^2 係 N，且 Q^3 係 O。

[0319] 環(g)可藉由使經適當取代之苯基雜芳基胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應來組裝。在環(g)中，R^6 係經 Q 取代且視情況地經 R^{2a} 取代之單環雜芳基；或 R^6 係 Q。Q 最初具有具適當保護基團之胺。在步驟 1 中之支架組裝後，最終步驟可涉及胺之去保護，然後在鹼(例如三乙胺)存在下形成醯胺(經由與 $R^{3a}C(O)Cl$ 反應，其中 R^{3a} 選自群 a)，或經由使用偶合劑(例如

HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化 $R^{3a}C(O)OH$，其中 R^{3a} 選自群 a))，或與磺醯氯($R^{3a}S(O)_2Cl$，其中 R^{3a} 選自群 a))形成磺醯胺。



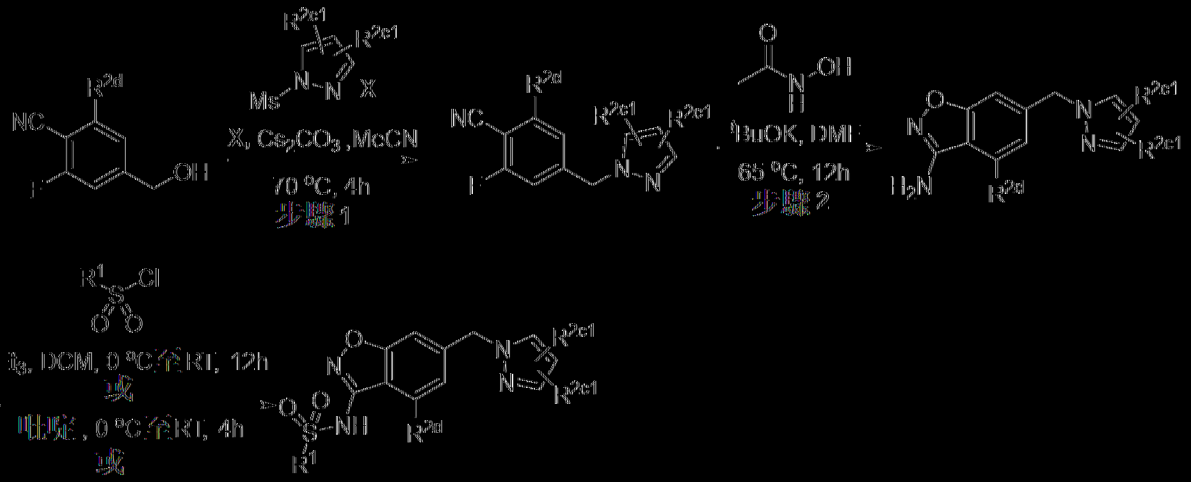


[0320] 步驟 1(A)中所顯示之關鍵中間體(苯基雜芳基胺)之組裝可經由如熟習此項技術者已知之多種方式進行。一典型例給製於方案 9(B)中。在列(1)中，可使用偶合劑(例如 HATU、HBTU、T3P、EDCI/HOBt 或熟習此項技術者已知之其他劑)活化經適當取代之苯甲酸，然後與胍反應。可經由與苯甲乙酸之介導環化成胺基雜芳基中間體。在列(2)中，經適當取代之苯甲醛可在(但不限於) NaOAc 存在下與半卡肼/硫半卡肼縮合。可在碘及鹼(例如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3)存在下氧化環化成關鍵胺基雜芳基中間體。在另一實例(列 3)中，經適當取代之甲基苯甲酸酯可使用鹼(例如 LDA)並與乙腈反應轉化成相應 3-側氧基-3-苯基丙腈。在羥胺存在下環化成胺基異噁唑化合物。列 4 圖解說明組裝此關鍵中間體之另一種、

般方法。受保護之 2-胺基-5-溴取代之雜芳基化合物可經受與經適當取代之苯基硼酸(或硼酸酯)之鈴木偶合(或熟習此項技術者已知之其他偶合條件)。隨後胺之去保護可提供期望關鍵中間體。

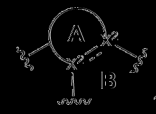
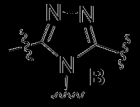
一般方案 10

[0321] 一般方案 10 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(b)；一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另外兩個 X^1 係 CR^{2c}；且 R^{2c} 係經兩個 R^{2c1} 取代之吡唑-1-基；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義。

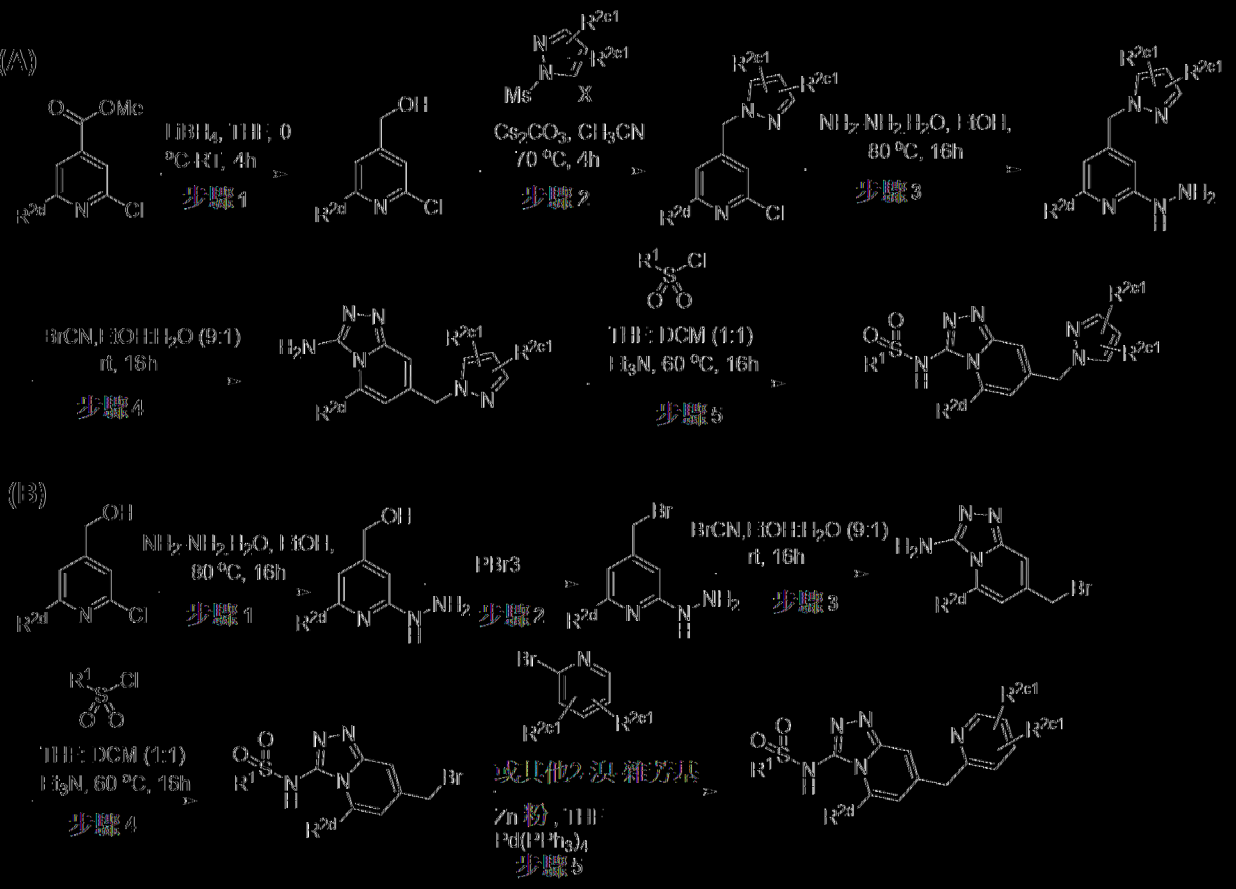


[0322] 苯并[d]異噁唑化合物之合成可起始於經適當取代之 2-氟-4-(羥基甲基)苯甲腈。羥基可藉由與式 X 之 1-(甲磺醯基)-1H-吡唑在鹼(例如 $CsCO_3$)存在下反應轉化成經取代之吡唑部分，如上文步驟 1 中所顯示。氟苯甲腈可藉由其與 N-羥乙醯胺在鹼(如第三丁醇鉀)存在下反應轉化成苯并[d]異噁唑-3-胺支架(上文步驟 2)。在最終步驟(步驟 3)中，可使游離胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。

一般方案 11

[0323] 一般方案 11 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)；  係  ；一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另外兩個 X^1 係 CR^{2c}；且 R^{2c} 係經兩個 R^{2c1} 取代

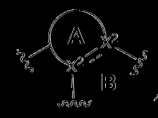
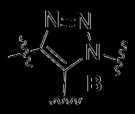
之吡唑-1-基；且所有其他基係如[發明內容]或本文所述之任何實施例中所定義。

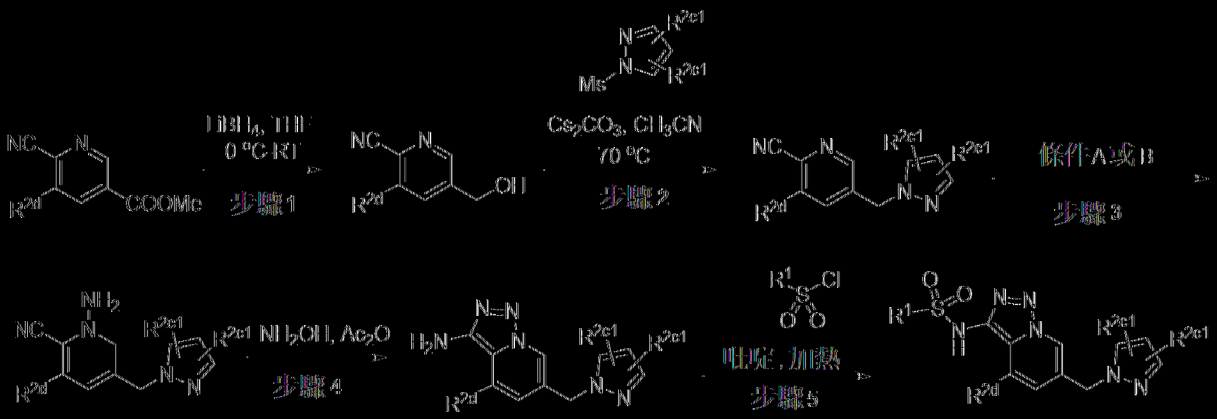


[0324] [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶化合物可藉由用經適當取代之2-氯菸酸甲酯開始製備。在上文方案(A)中，使用還原劑(如LiBH4)，可將酯還原成醇(上文步驟1)。然後可藉由與式X之1-(甲基磺醯基)-1H-吡唑在鹼(例如$CsCO_3$)存在下反應轉化成經取代之吡唑部分，如上文步驟2中所繪示。所得2-氯吡啶可藉由在肼水合物存在下加熱轉化成相應2-肼基吡啶(步驟3)。在步驟4中，與溴化氰反應可導致[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺支架之組裝。在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下與$R^1S(O)_2Cl$反應可產生N連接之吡唑取代之最終化合物。

[0325] 對於C連接之雜芳基取代之最終化合物，可使用稍有變化之方案(B)。在此情形下，主要差別在於，羥基甲基吡啶可使用三溴化磷轉化成溴甲基(步驟2)。最終，此溴甲基可經由鋅粉、然後鈀觸媒(例如四(三苯基膦)鈀)之介導經歷根岸偶合條件。該方法亦可應用於其他雜芳基類似物。

一般方案 12

[0326] 一般方案 12 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)；  係  ；一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2e})$，且另外兩個 X^1 係 CR^{2e}；且 R^{2e} 係經兩個 R^{2e1} 取代之吡唑-1-基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所述之任何實施例中所定義。

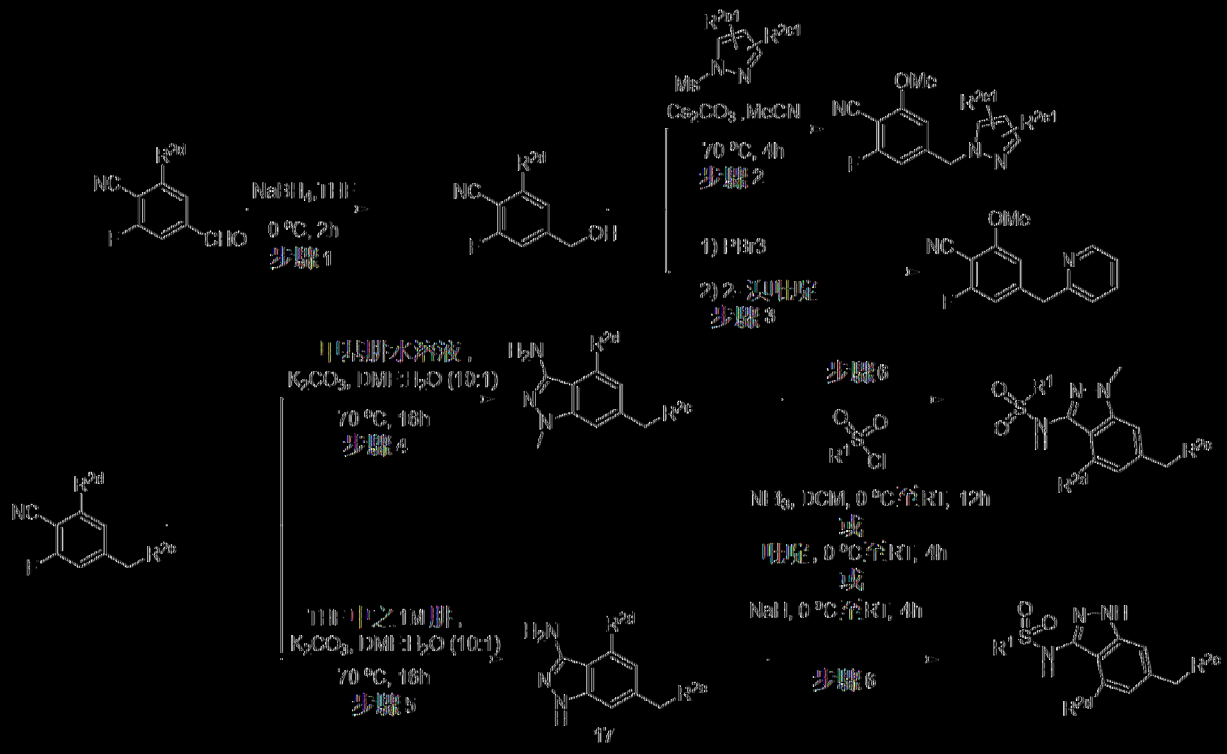


條件 A: 10-40% H_2O、DCM 中之 O-均-三甲苯磺醯基羥胺　0 °C，3h
條件 B: NH_2OSO_3H、K_2CO_3、THF、H_2O，90 °C，3h

[0327] [1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶化合物可使用經取代之 2-氧基吡啶化合物合成。可使用上文針對[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶化合物所述之程序來引入 N 連接之吡唑部分(步驟 1 及步驟 2)。核心支架之組裝闡述於上文步驟 3 及步驟 4 中。2-氧基吡啶可藉由與磺醯化羥胺反應(步驟 3)、然後在羥胺及乙酸酐存在下環化轉化成 1-胺基-2-氧基吡啶。在最終步驟(步驟 5)中，可使游離胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。

一般方案 13

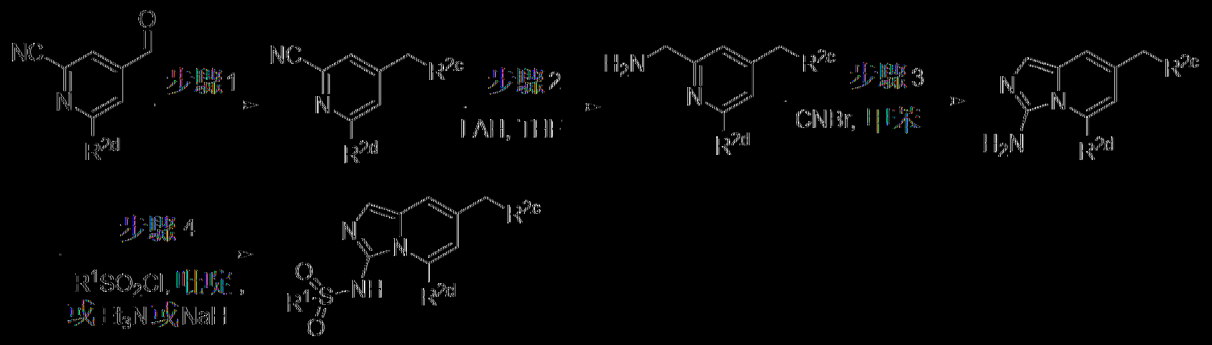
[0328] 一般方案 13 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(a)；一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2e})$，且另外兩個 X^1 係 CR^{2e}；且 R^{2e} 係經兩個 R^{2e1} 取代之吡唑-1-基；且所有其他基團係如[發明內容]或本文所述之任何實施例中所定義。



[0329] 苯并吡唑化合物可藉由使用經適當取代之 2-氟苯甲腈作為起始材料來合成。步驟 1、步驟 2 及步驟 3 可如先前[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶化合物之合成(上文一般方案 2 及 3)中所述來進行。氟苯甲腈中間體可如上文所顯示轉化成 N-甲基苯并吡唑(步驟 4，使用甲基肼)或未經取代之苯并吡唑(步驟 5，使用肼)。在最終步驟(步驟 6)中，可使游離胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 在鹼(例如三乙胺、吡啶或氫化鈉)存在下反應。

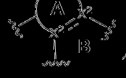
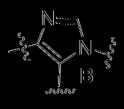
一般方案 14

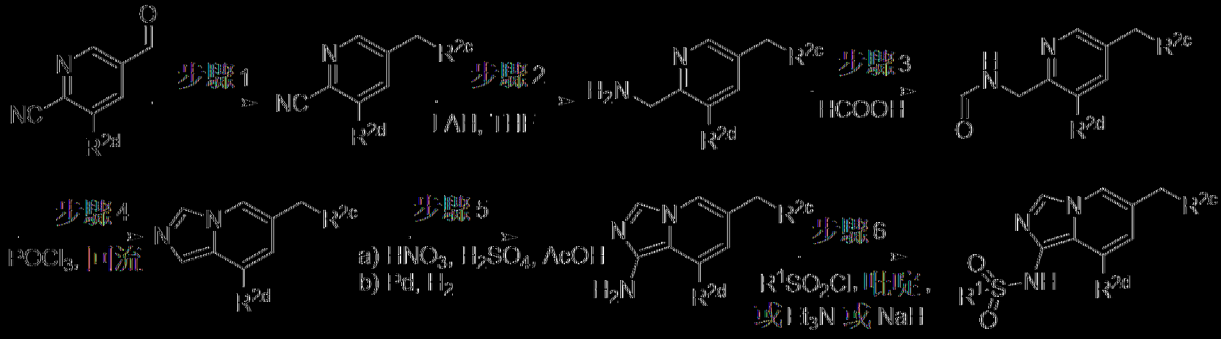
[0330] 一般方案 14 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)；  係  ；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義，可如下文所顯示來製備：



[0331] 起始於經適當取代之 2-氧基-4-甲醯基吡啶。步驟 1 構成用 $NaBH_4$ 將醛還原成醇，然後用 R^{2c}-LG 取代，其中 R^{2c} 係如本文所提供之任何態樣或實施例中所定義，且 LG 係離去基團，例如甲苯磺醯基或鹵化物，且可如先前一般方案 13 之步驟 2 及步驟 3 中所述來進行。步驟 2 中之還原可藉由用 THF 中之 LAH 處理吡啶甲腈來實現。用甲苯中之溴化氰處理 2-胺基甲基吡啶中間體(步驟 3)可提供咪唑并[1,5-a]吡啶-3-胺中間體，其可使用 $R^1S(O)_2Cl$ 及鹼(例如吡啶、三乙胺或氫化鈉)轉化成期望式 II 化合物，如步驟 4 中所顯示及一般方案 10 中所述。

一般方案 15

[0332] 一般方案 15 闡述式(I)化合物之製備，其中 R^2 係環(c)；  係  ；且所有其他基團係如發明內容或本文所述之任何實施例中所定義，可如下文所顯示來製備：



[0333] 經適當取代之 2-氧基-5-甲醯基吡啶可遵循本文方案 A 中所述之方法經歷步驟 1 及步驟 2。步驟 3 及步驟 4 涉及 N-甲醯化，然後在氧氯化磷中回流以構築咪唑并[1,5-a]吡啶環。在步驟 5 中使用試劑進行硝化及還原可產生經取代

之咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺。可藉由使此胺與 $R^1S(O)_2Cl$ 及鹼(例如吡啶、三乙胺或氫化鈉)反應來產生最終磺醯胺產物，如步驟 6 中所顯示及一般方案 10 中所述。

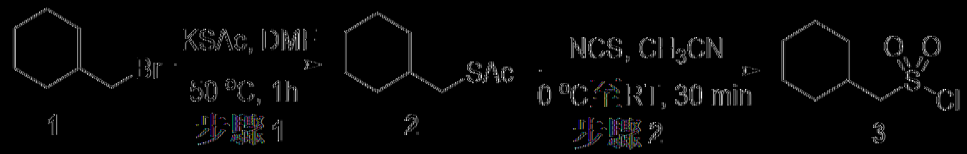
實例

【0334】 如本文所用，用於該等製程、方案及實例中之符號及慣例，無論是否明確定義特定縮寫，皆與用於當代科學文獻(例如 Journal of the American Chemical Society 或 Journal of Biological Chemistry)中之彼等符號及慣例一致。特定而言但不是限制性的，可在實例及本說明書通篇中使用以下縮寫：g (克)；mg (毫克)；mL (毫升)；μL (微升)；mM (毫莫耳濃度)；μM (微莫耳濃度)；Hz (赫茲)；MHz (兆赫)；mmol (毫莫耳)；h、hr 或 hrs (小時)；min (分鐘)；MS (質譜)；ESI (電噴霧電離)；rt (室溫)；R*f* (滯留因子)；TLC (薄層層析)；LCMS (液相層析-質譜)；HPLC (高效液相層析)；AcOH (乙酸)；*n*-BuLi (正丁基鋰)；^{t}BuOK (第三丁醇鉀)；$CDCl_3$ (氯仿-*d*)；CH_3CN (乙腈)；Cs_2CO_3 (碳酸銫)；DMF (*N*,*N*-二甲基甲醯胺)；DCM (二氯甲烷)；DEA (二乙胺)；DIPEA (二異丙基乙胺)；DMSO (二甲基亞碸)；DMSO-d_6 (二甲基亞碸-d_6)；EtOAc 或 EA (乙酸乙酯)；Et_3N (三乙胺)；EtOH (乙醇)；HCl (鹽酸)；H_2SO_4 (硫酸)；K_2CO_3 (碳酸鉀)；LiOH (氫氧化鋰)；MsCl (甲磺醯氯)；MeI (碘甲烷)；MeOH (甲醇)；MeOH-d_4 (甲醇-d_4)；$NaBH_4$ (硼氫化鈉)；NaH (氫化鈉)；$NaHCO_3$ (碳酸氫鈉)；$NaNO_2$ (亞硝酸鈉)；NaOH (氫氧化鈉)；NaOMe (甲醇鈉)；Na_2SO_4 (硫酸鈉)；$Pd(PPh_3)_4$ (四(三苯基膦)鈀(0))；SO_2 (二氧化硫)；SO_2Cl_2 (硫醯氯)；T3P (丙烷膦酸酐)；THF (四氫呋喃)；TMEDA (1,2-雙(二甲基胺基)乙烷)；Zn (鋅)；$ZnCN_2$ (氰化鋅)。

【0335】 對於所有以下實例，可使用熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另有指示，否則所有溫度皆以℃ (攝氏度)表示。除非另外注明，否則所有反應皆係在室溫下實施。本文所圖解說明之合成方法意欲經由使用具體實例來例示適用化學且並不指示本揭示案之範圍。

合成中間體實例

方案 1：合成環丁烷甲磺醯氯(3)



1　步驟 1　2　步驟 2　3

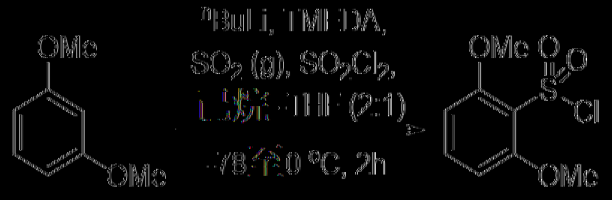
步驟 1：合成硫代乙酸 *S*-(環丁烷甲基)酯(2)

[0336]　在室溫下，以逐份方式向化合物 1 (2 g, 11.3 mmol)於 DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加硫代乙酸鉀(1.93 g, 17 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌 1 h。藉由 TLC 監測反應之進度。完成後，用冰水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供深棕色液態狀標題化合物 2 (1.8 g, 92.61%)。TLC：庚烷(R_f：0.7)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 5H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 2H)。

步驟 2：合成環丁烷甲磺醯氯(3)：

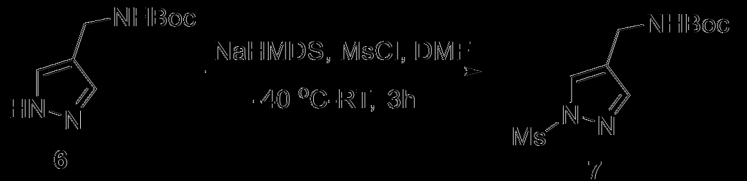
[0337]　在 0°C 下，向 *N*-氯琥珀醯亞胺(2.7 g, 20.3 mmol)於 2N HCl (1.7 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 2 (1 g, 0.58 mmol)預溶解於乙腈(10 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。藉由 TLC 監測反應之進度。完成後，在真空中濃縮反應混合物並用二乙醚萃取殘餘物。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-5% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色液態狀標題化合物 3 (0.81 g, 71%)。TLC：10% EtOAc/庚烷(R_f：0.25)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 3H)。

方案 2：合成 2,6-二甲氧基苯磺醯氯(5)



[0338] 在 0°C 下在氮氣氛下，向 1,3-二甲氧基苯 4 (2 g, 14.4 mmol)及 TMEDA (2.4 mL, 15.9 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中以逐滴方式添加 ^{n}BuLi [己烷中之 2.5 M 溶液] (6.3 mL, 15.9 mmol)，同時保持內部反應溫度低於 5°C。將內容物在相同溫度下攪拌 30 min，然後冷卻至 -78°C 且用 SO_2 氣體鼓泡 30 min。然後將反應混合物緩慢升溫至 10°C，且藉由過濾收集所得沈澱並用無水二乙醚洗滌。將固體懸浮於己烷(20 ml)中，冷卻至 0°C 且以逐滴方式添加 SO_2Cl_2 (2.2 mL, 28.8 mmol)於己烷(20 mL)中之溶液，同時保持內部溫度低於 3°C。然後將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 且藉由過濾收集固體並用冷己烷洗滌。將固體分配於二乙醚與水之間，分離各層；用二乙醚進一步萃取水層。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，以獲得白色固體狀標題化合物 5 (1 g, 29.23%)。TLC：10% EtOAc/庚烷(R_f：0.3)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H)。

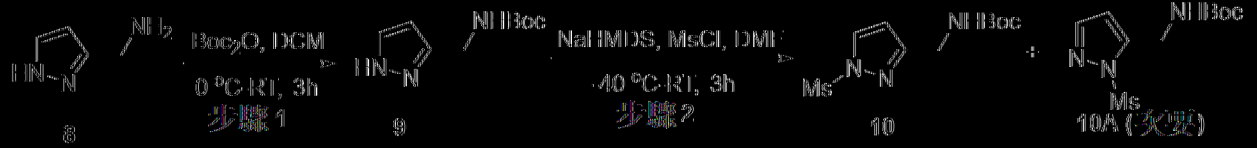
方案 3：合成((1-(甲磺醯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(7)



[0339] 在 -40°C 下，向化合物 6 (0.1 g, 0.5 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 NaHMDS (0.5 mL, 0.5 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.04 mL, 0.55 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 3 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供白色膠質固體狀標題化合物 7 (0.06

g, 42.98%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (寬單峰，1H), 4.02 (寬單峰，2H), 3.50 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。$C_{10}H_{17}N_3O_4S$ 之 LCMS 計算值：275.32；實驗值：299.90 (M+23)。

方案 4：合成((1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(10)



步驟 1：合成((1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(9)

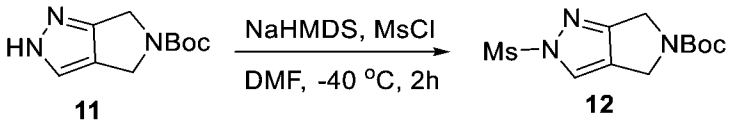
[0340] 在 0°C 下，向化合物 8 (1 g, 10.30 mmol)於 DCM (50 mL)中之攪拌溶液中添加(Boc)$_2$O (2.12 mL, 9.27 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供白色固體狀標題化合物 9 (1.7 g, 83.7%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f：0.3)。$C_9H_{15}N_3O_2$ 之 LCMS 計算值：197.24；實驗值：198.2 (M+1)。

步驟 2：合成((1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(10)及((1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-5-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(10A)

[0341] 在 40°C 下，向化合物 9 (1.7 g, 8.62 mmol)於 DMF (25 mL)中之攪拌溶液中添加 NaHMDS (8.6 mL, 8.62 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.72 mL, 9.40 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 3 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供白色膠質固體狀標題化合物 10 (0.9 g, 38.1%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。^{1}H NMR 指示 10 為主要異構物。$C_{10}H_{17}N_3O_4S$ 之 LCMS 計算值：275.32；實驗值：273.95 (M-1)，且 10A 係次要異

構物並發現不太純且丟棄。

方案 5：合成 2-(甲基磺醯基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-甲酸第三丁基酯 (**7**)



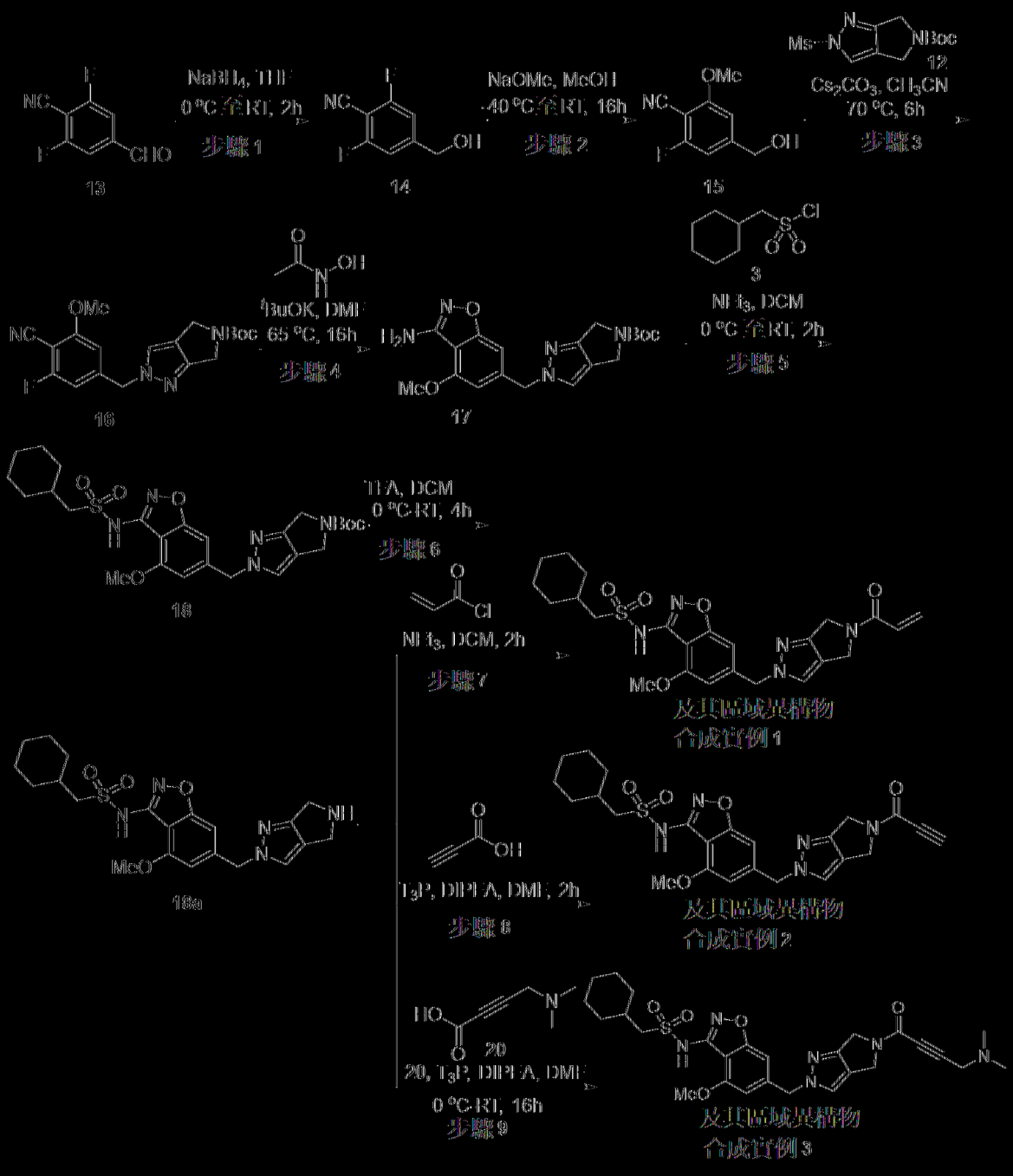
11 **12**

【0342】 在 0℃下，向化合物 **11** (2.0 g, 9.56 mmol)於 DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加 NaHMDS (9.5 mL, 9.56 mmol)，然後添加甲磺醯氯(0.85 mL, 10.51 mmol)，且將所得反應混合物在-40℃下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，將水添加至殘餘物中並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、然後用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供淡黃色液體狀標題化合物 **12** (1.2 g, 43.69%)。TLC：50% EtOAc/庚烷 (R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00-8.10 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。80℃下之 VT NMR 指示旋轉異構物之 1:1 混合物。

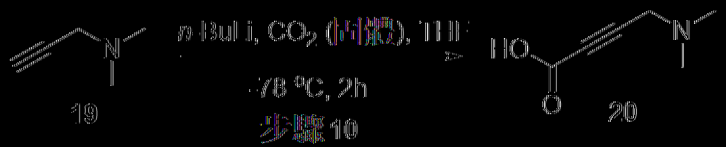
合成式(I)化合物

合成實例 1-3

方案 6：用於合成 *N*-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺、1-環己基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺及 1-環己基-*N*-(6-((5-(4-(二甲基胺基)丁-2-炔醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺之方案



(應注意，在上述方案及整個實例 1-3 中僅繪示 16、17、18 及 18a 之任一化合物之一種區域異構物；然而，二者皆存在於反應混合物中。)



合成 2,6-二氟-4-(羥甲基)苯甲腈(14)

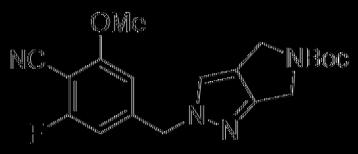
[0343] 在 0°C 下，向化合物 13 (5 g, 29.00 mmol)於 THF (50 mL)中之攪拌溶液中添加 $NaBH_4$ (1.6 g, 44.00 mmol)，且將所得反應混合物在相同溫度下攪拌 2

h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 中和反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 14 (4.5 g, 88.93%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.35-7.32 (m, 2H), 5.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

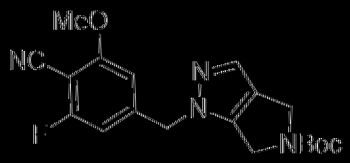
合成 2-氟-4-(羥基甲基)-6-甲氧基苯甲腈(15)

[0344] 在 40°C 下，向化合物 14 (4 g, 23.12 mmol)於 MeOH (60 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOMe (5.1 g, 94.00 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮溶劑。將水添加至殘餘物中並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 15 (3.5 g, 81.69%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.25)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.81-6.78 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。未觀察到 OH 質子。

合成 2-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基苄基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-甲酸第三丁基酯(16)



15

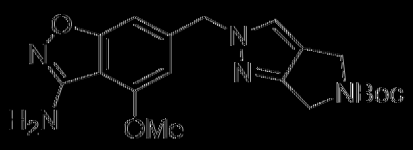


16, 區域異構物

[0345] 向化合物 15 (1.0 g, 5.5 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (3.22 g, 9.90 mmol)，然後添加化合物 12 (1.74 g, 6.07 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C 下加熱 6 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化所獲得之粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 16 (1.0 g,

48.65%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.45)。$C_{19}H_{21}FN_4O_3$之LCMS計算值：372.40；實驗值：373.85 (M+1)。^{1}H NMR係複雜的且指示異構混合物。此化合物作為混合物用於合成最終化合物，其中給製單一區域異構物。

合成 2-((3-胺基-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-2,6-二氮吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-甲酸第三丁酯(17)



17及其區域異構物

[0346] 向化合物16 (0.50 g, 1.34 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯胺肟酸(0.31 g, 4.02 mmol)，然後添加^{t}BuOK (0.45 g, 4.02 mmol)，且將反應混合物在65°C下攪拌16 h。完成反應後(藉由TLC監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200目)管柱層析使用0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化所獲得之粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物17 (0.20 g, 38.64%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f：0.40)。$C_{19}H_{23}N_5O_4$之LCMS計算值：385.42；實驗值：386.00 (M+1)。^{1}H NMR係複雜的且指示區域異構混合物。

合成 2-((3-((環丁基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-2,6-二氮吡咯并[3,4-*c*]吡唑-5(4*H*)-甲酸第三丁酯(18)

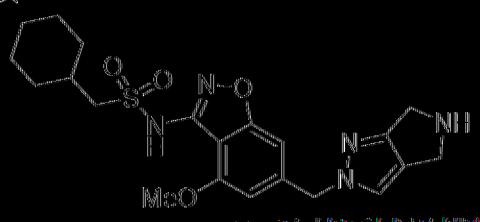


18及其區域異構物

[0347] 在0°C下，向化合物17 (0.160 g, 0.42 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌

溶液中添加 Et_3N (0.15 mL, 1.14 mmol)，然後添加環丙基甲磺醯氯(3, 0.11 g, 0.58 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物再冷卻至室溫，用 DCM 稀釋並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固態狀標題化合物 18 (0.18 g, 79.60%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。$C_{20}H_{35}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：545.66；實驗值：544.40 (M-1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。

合成 1-環丙基-*N*-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺

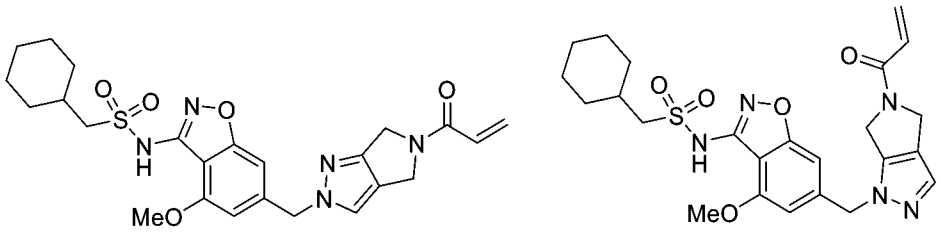


18a 及其區域異構物

[0348] 在 0°C 下，向化合物 18 (180 mg, 0.33 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.13 mL, 1.73 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物再冷卻至室溫，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液驗化並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，用二乙醚/戊烷研磨該殘餘物，以提供灰白色固態狀標題化合物 (100 mg, 67.10%，分離為不可分離之區域異構混合物)，其未經進一步純化即用於下一反應中。$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：445.54；實驗值：446.50 (M+1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。

合成實例 1

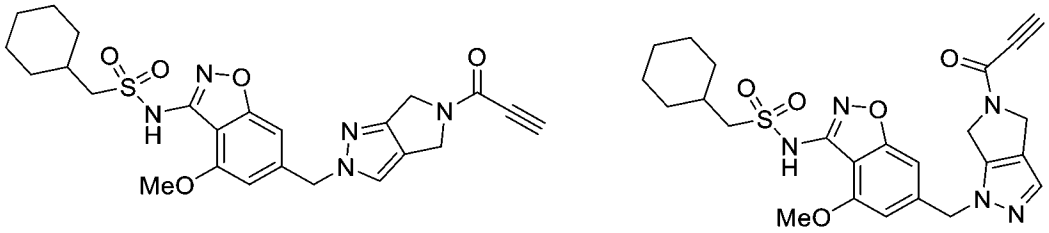
合成 *N*-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-1-環丙基甲磺醯胺及其區域異構物之混合物



【0349】 在 0°C下，向 18a (0.050 g, 0.11 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.045 mL, 0.63 mmol)，然後添加丙烯醯氯(0.01 g, 0.11 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且用水稀釋並用 5% MeOH/DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用反相 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(7 mg, 9.9%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 2

合成 1-環己基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺及其區域異構物之混合物



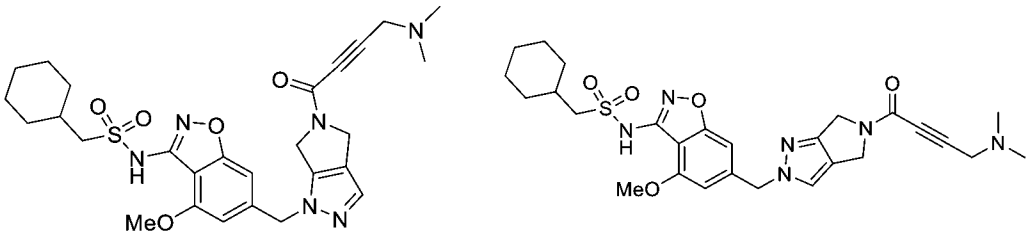
【0350】 在 0°C下，向 18a (0.050 g, 0.11 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.06 mL, 0.39 mmol)，然後添加 T_3P (0.06 mL, 0.22 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 20 min。以逐滴方式添加丙炔酸(8 mg, 0.12 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮溶劑。用水淬滅殘餘物並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用反相 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(6.1 mg, 11%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成 4-(二甲基胺基)丁-2-炔酸(**20**)

【0351】 在-78°C下在惰性氣氛下，向化合物 **19** (2.0 g, 0.24 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加 *n*-BuLi (15 mL, 0.24 mmol, 1.6M 於己烷中)。將混合物在-78°C下攪拌 1 h，然後添加至含有壓碎的 CO_2 (11.5 g, 0.241 mmol)之另一燒瓶中，且將所得反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，將反應混合物傾倒至冰水中且用乙酸乙酯洗滌。收集水層且在減壓下濃縮以提供殘餘物，用 MeOH 稀釋該殘餘物且過濾。在減壓下濃縮濾液以獲得淡棕色固體狀標題化合物 **20** (1.4 g, 45.74%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.15 (s, 2H), 2.14 (s, 6H)。$C_6H_9NO_2$ 之 LCMS 計算值：127.14；實驗值：128.2 (M+1)。

合成實例 3

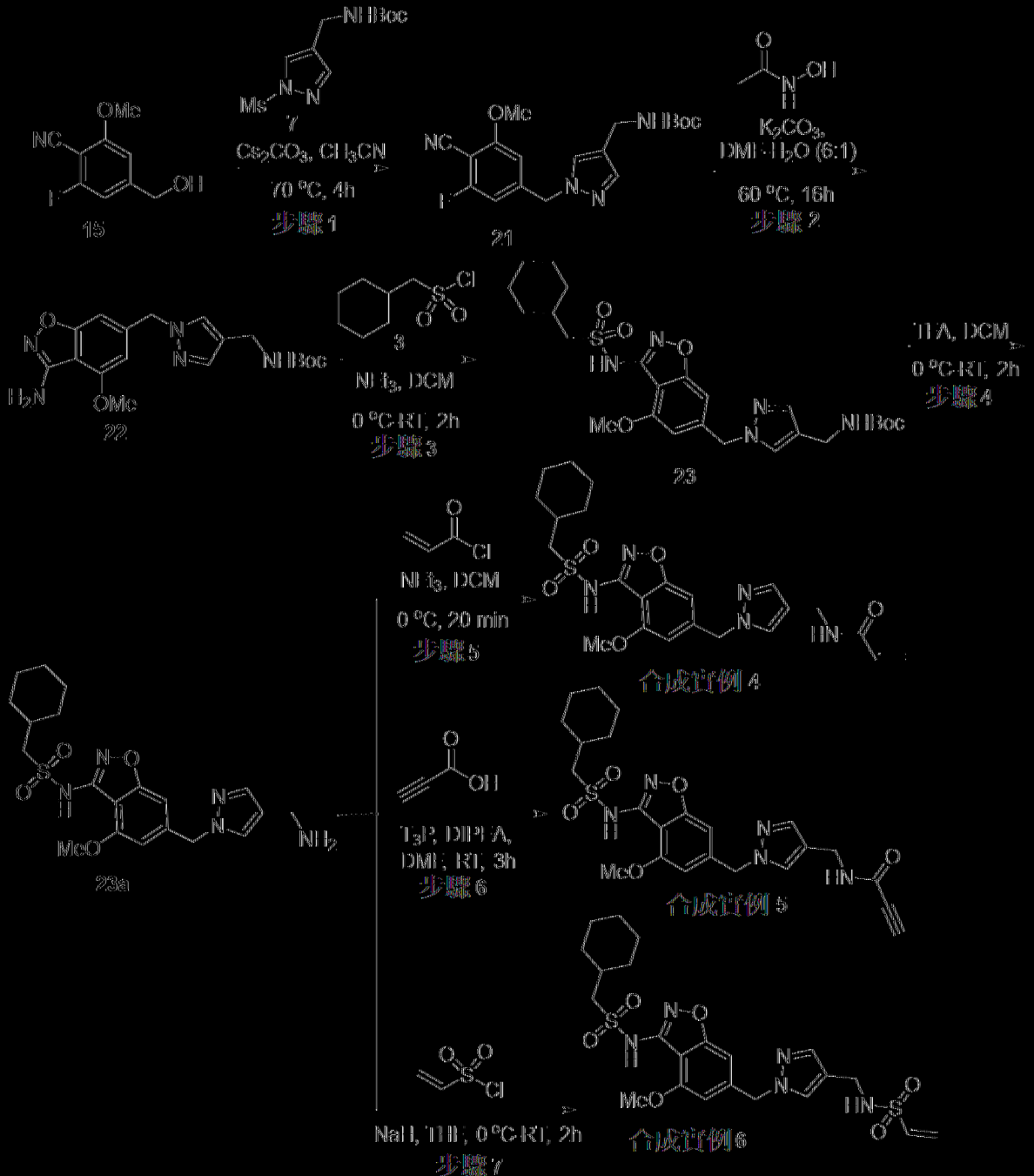
合成 1-環己基-*N*-(6-((5-(4-(二甲基胺基)丁-2-炔醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺



【0352】 在 0°C下，向化合物 **18a** (70 mg, 0.16 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.09 mL, 0.51 mmol)，然後添加化合物 **20** (18 mg, 0.14 mmol)。將所得混合物在 0°C下攪拌 5 min。此後，添加 T_3P (0.06 mL, 0.19 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供呈區域異構物之混合物形式之灰白色固體狀標題化合物(7 mg, 8%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 之分析數據)。

合成實例 4-6

[0353] 方案 7：用於合成 *N*-(6-((4-(胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-1-環丙基甲磺醯胺、*N*-((1-((3-((環丙基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙烯醯胺、*N*-((1-((3-((環丙基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺及 *N*-((1-((3-((環丙基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)乙烯磺醯胺之方案



合成((1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**21**)

【0354】 在室溫下，向化合物 **15** (0.5 g, 2.76 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.7 g, 8.28 mmol)，然後添加化合物 **7** (1.13 g, 4.14 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C下加熱 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **21** (0.400 g, 40.22%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.45)。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。**$C_{18}H_{21}FN_4O_3$之 LCMS 計算值**：360.39；**實驗值**：361.00 (M+1)。

合成((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**22**)

【0355】 在室溫下，向化合物 **21** (0.2 g, 0.55 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯羥肟酸(0.112 g, 1.50 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (0.414 g, 3.0 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加冰水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **22** (0.1 g, 48.25%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.40)。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。**$C_{18}H_{23}N_5O_4$之 LCMS 計算值**：373.41；**實驗值**：374.05 (M+1)。

合成((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(23)

【0356】 在 0°C下，向化合物 **22** (0.1 g, 0.26 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.11 mL, 0.80 mmol)，然後添加環己基甲磺醯氯(**3**, 0.057 g, 0.29 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用 DCM 稀釋反應混合物，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **23** (0.070 g, 48.98%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。$C_{25}H_{35}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：533.64；實驗值：532.43 (M-1)。

合成 *N*-(6-((4-(胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺

【0357】 在 0°C下，向化合物 **23** (70 mg, 0.13 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.1 mL, 1.31 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將其在減壓下濃縮且藉由反相 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(4 mg, 7%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (寬單峰，1H), 7.95 (寬單峰，2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (合併 s, 5H), 3.37 (合併 d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 5H)；$C_{20}H_{27}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：433.53；實驗值：434.15 (M+1)。

合成實例 4

合成 *N*-((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙烯醯胺

【0358】 在 0°C下，向化合物 **23a** (60 mg, 0.13 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.09 mL, 0.65 mmol)，然後添加丙烯醯氯(0.008 mL, 0.11 mmol)，且將反應物在相同溫度下攪拌 20 min。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，添加水並用 5% MeOH/DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(2.5 mg, 7.9%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 5

合成 *N*-((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0359】 在 0°C下，向化合物 **23a** (60 mg, 0.13 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.07 mL, 0.41 mmol)，然後添加 T_3P (0.08 mL, 0.27 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙酸(11 mg, 0.16 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(6.5 mg, 10%)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 6

合成 *N*-((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)乙烯磺醯胺

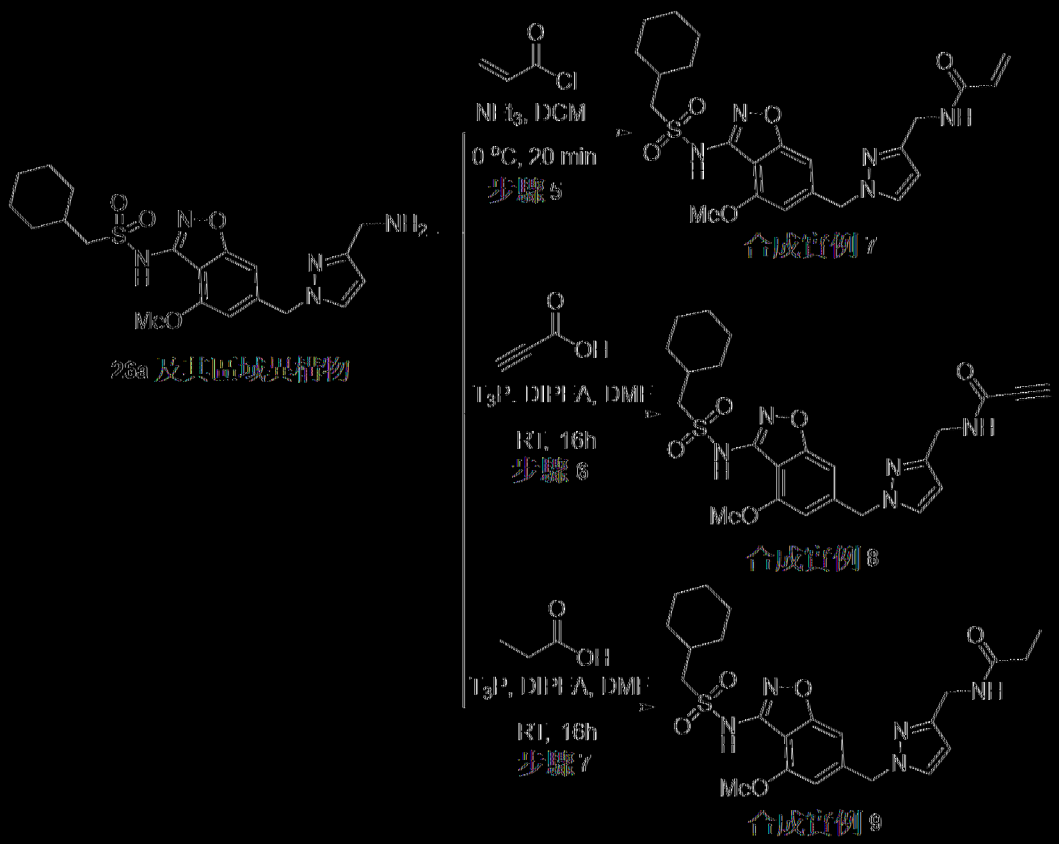
【0360】 在 0°C下，向化合物 **23a** (70 mg, 0.16 mmol)於 THF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH [礦物油中之 60%懸浮液] (12.8 mg, 0.32 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(22 mg, 0.17 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後

(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(3.5 mg, 4.0%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 7-9

方案 8：合成 *N*-(6-((3-(胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-1-環丁基甲磺醯胺、*N*-((1-((3-((環丁基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)丙烯醯胺、*N*-((1-((3-((環丁基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)丙炔醯胺及 *N*-((1-((3-((環丁基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)丙醯胺





[0361] 應注意，對於最終化合物(合成實例 7-9)，藉由純化去除了一區域異構物且獲得如給製之異構物。

合成((1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(24及其區域異構物)

[0362] 在室溫下，向化合物 15 (0.2 g, 1.10 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.07 g, 3.30 mmol)，然後添加化合物 10 (0.440 g, 1.60 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C 下加熱 6h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 24 (0.180 g, 45.4%，分離為不可分離之混合物)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.45)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。^{1}H

NMR 指示亦存在少量區域異構物；**$C_{18}H_{21}FN_4O_3$ 之 LCMS 計算值**：360.39；**實驗值**：359.0 (M-1)。

合成((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**25** 及其區域異構物)

【0363】 在室溫下，向化合物 **24** (0.18 g, 0.5 mmol)於 DMF: H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 *N*-羥乙醯胺(0.112 g, 1.50 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (0.414 g, 3.0 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加冰水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **25** (0.130 g, 69.7%，分離為不可分離之混合物)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.40)。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$)**: δ 7.78 (寬單峰，1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。^{1}H NMR 指示亦存在少量區域異構物且未觀察到 NH_2 質子；**$C_{18}H_{23}N_5O_4$ 之 LCMS 計算值**：373.41；**實驗值**：374.02 (M+1)。

合成((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**26** 及其區域異構物)

【0364】 在 0°C下，向化合物 **25** (0.130 g, 0.34 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.14 mL, 1.00 mmol)，然後添加環己基甲磺醯氯(**3**, 0.081 g, 0.41 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用 DCM 稀釋混合物，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **26** (0.065 g, 34.99%，分離為不可分離之混合物)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。**$C_{25}H_{35}N_5O_6S$ 之 LCMS**

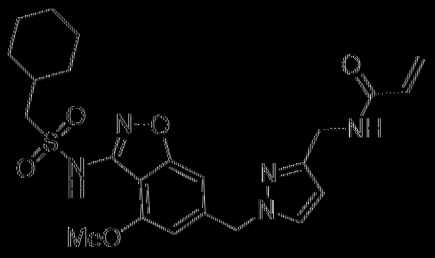
計算值：533.64；實驗值：532.03 (M-1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示存在呈與期望產物之混合物形式之少量區域異構物。

合成 *N*-(6-((3-(胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-1-環丁基甲醯胺

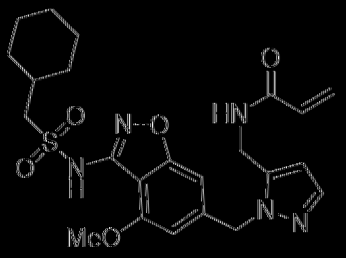
[0365] 在 0°C 下，向化合物 26 (65 mg, 0.12 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.1 mL, 1.2 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將其在減壓下濃縮且藉由反相 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(6 mg, 11.36%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (寬單峰，2H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.94 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H)。$C_{20}H_{27}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：433.53；實驗值：434.55 (M+1)。

合成實例 7

合成 *N*-((1-((3-((環丁基甲醯胺基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)丙烯醯胺及其區域異構物之混合物



約 75%



約 25%

[0366] 在 0°C 下，向 26a (60 mg, 0.13 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.09 mL, 0.65 mmol)，然後添加丙烯醯氯(0.008 mL, 0.11 mmol)，且將反應物在相同溫度下攪拌 20 min。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，添加水並用 5% MeOH/DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經

無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 7.4%，分離為不可分離之區域異構混合物，約 75% 如繪製之區域異構物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 8

合成 *N*-((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)丙炔醯胺

【0367】 在 0°C下，向化合物 **26a** (80 mg, 0.18 mmol)於 DMF (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.12 mL, 0.72 mmol)，然後添加 T_3P (0.17 mL, 0.27 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙炔酸(12 mg, 0.18 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮溶劑。用水淬滅殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由使用製備型 HPLC 純化該粗化合物，以獲得不可分離之異構物混合物。藉由使用手性 HPLC (方法：Chiral-Met-B 30%_1.0 ml.Icm；移動相：A：正己烷中之 0.1% DEA；B：DCM:MeOH (50:50)，A:B 為 70:30；注入體積：10 µL；流量：1.0 mL/min；管柱：CHIRAL PAK IG (250*4.6 mm, 5 µm)；持續時間至 25 min.)進一步分離異構物，以提供白色固體狀標題化合物(27 mg, 31%)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。因合併雜質未分離足量次要異構物。

合成實例 9

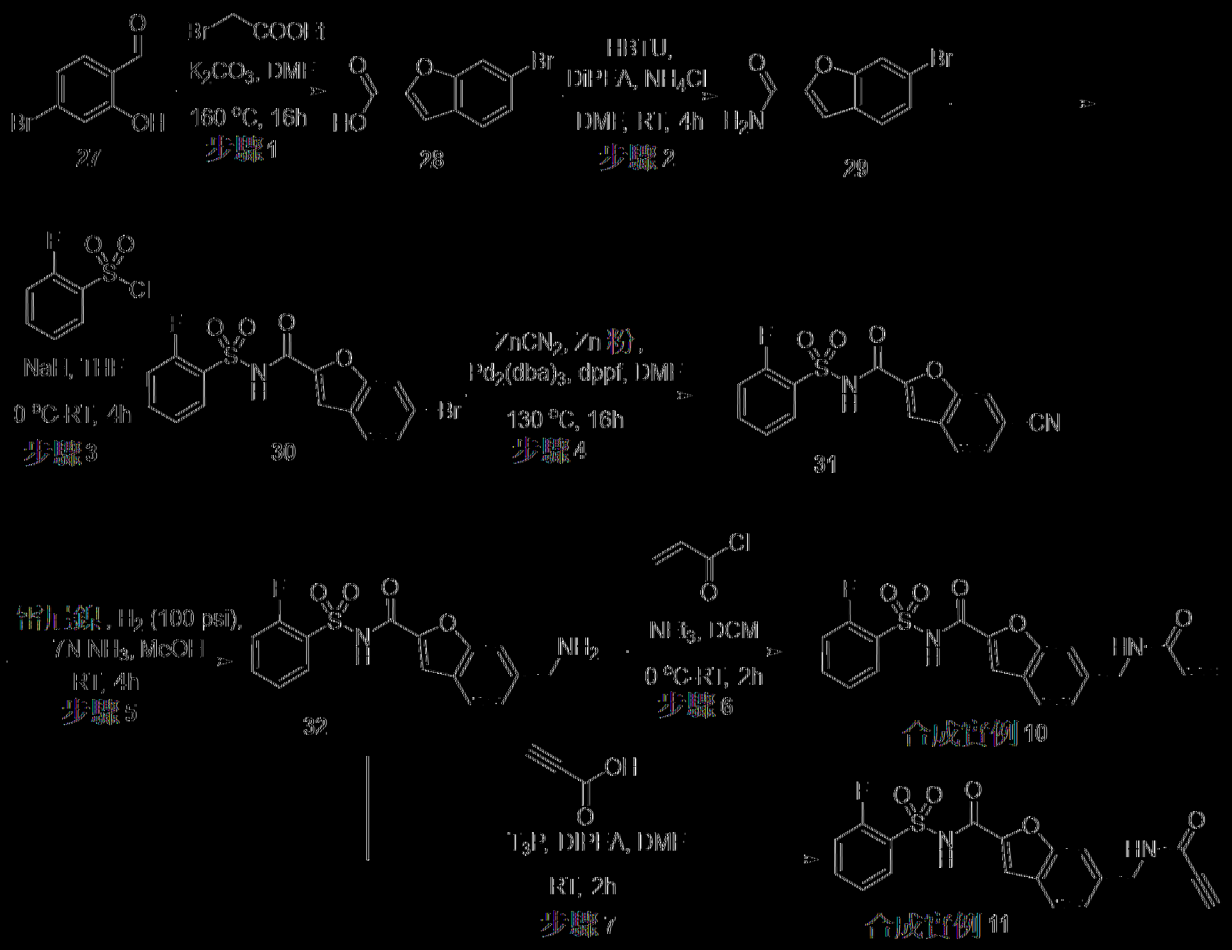
合成 *N*-((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)丙醯胺

【0368】 在 0°C下，向化合物 **26a** (80 mg, 0.18 mmol)於 DMF (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.12 mL, 0.72 mmol)，然後添加 T_3P (0.17 mL, 0.27 mmol)。

將反應物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙酸(13 mg, 0.18 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮溶劑。用水淬滅殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由使用製備型 HPLC 純化該粗化合物，以獲得不可分離之異構物混合物。藉由使用手性 HPLC (方法：Chiral-Met-B 30% 1.0 ml.Icm；移動相：A：正己烷中之 0.1% DEA；B：DCM:MEOH (50:50)，A:B 為 70:30；注入體積：5 µL；流量：1.0 mL/min；管柱：CHIRAL PAK IG (250*4.6 mm, 5 µm)；持續時間至 25 min.)進一步分離異構物，以提供灰白色固體狀標題化合物(18 mg, 20%)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。因合併雜質未分離足量次要異構物。

合成實例 10-11

方案 9：合成 6-(丙烯醯胺基甲基)-*N*-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺及 *N*-((2-氟苯基)磺醯基)-6-(丙醯胺基甲基)苯并呋喃-2-甲醯胺



合成 6-溴苯并呋喃-2-甲酸(28)

[0369] 向化合物 27 (10 g, 49.75 mmol)於 DMF (100 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (20.6 g, 149.250 mmol)，然後添加 2-溴乙酸乙酯(11 mL, 99.50 mmol)。將反應混合物在 160°C 下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用 1N HCl 酸化(調至 pH 約 4-5)並用乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供棕色固體狀標題化合物 28 (5.2 g, 43.33%)。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.5 (寬單峰，1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H)。$C_9H_5BrO_3$之 LCMS 計算值：241.04；實驗值：239.12 (M-2)。

合成 6-溴苯并呋喃-2-甲醯胺(29)

[0370] 向化合物 28 (1.5 g, 6.22 mmol)於 DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加

DIPEA (3.25 mL, 18.66 mmol)，然後添加 HBTU (2.83 g, 7.46 mmol)及 NH_4Cl (1 g, 18.66 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，添加水並用乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以提供棕色固體狀標題化合物 **29** (0.654 g, 43.78%)。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟中。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.15 (寬單峰，1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H)。$C_9H_6BrNO_2$ 之 LCMS 計算值：240.06；實驗值：241.75 (M + 1)。

合成 6-溴-*N*-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺(**30**)

【0371】 在 0°C下，向化合物 **29** (1.5 g, 6.30 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH [礦物油中之 60%懸浮液] (0.378 g, 9.45 mmol)，且將內容物攪拌 15 min。添加 2-氟苯磺醯氯(1.34 g, 6.93 mmol)且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至 0°C，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠[100 - 200 目]管柱層析純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **30** (2.01 g, 80.72%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f 0.2)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 3H)。未觀察到 NH 質子；$C_{15}H_9BrFNO_4S$ 之 LCMS 計算值：398.20；實驗值：400.15 (M + 2)。

合成 6-氰基-*N*-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺(**31**)

【0372】 向 **30** (200 mg, 50 mmol)於 DMF (5 mL)中之氬吹掃溶液中添加 $Zn(CN)_2$ (73 mg, 0.63 mmol)，然後添加 Zn 粉(32 mg, 50 mmol)，且用氬再吹掃 15 min。將 $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 2.5 mmol)及 dppf (37 mg, 5 mmol)添加至所得混合物中。將反應物在 130°C下攪拌 16 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，經由

矽藻土墊過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **31** (0.348 g, 80.18%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.4)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H)。未觀察到 NH 質子；$C_{16}H_9FN_2O_4S$ 之 LCMS 計算值：344.32；實驗值：345.05 (M+1)。

合成 6-(胺基甲基)-*N*-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺(**32**)

【0373】 向高壓釜中裝填 **31** (400 mg 1.16 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液，且將混合物用氮吹掃 5 min。在氮氣氛下添加雷尼 Ni (w/w 之 SM)預溶解於 7N NH_3/MeOH (5 mL)中之溶液。然後用氫吹掃反應混合物且在室溫下在氫氣氛(100 psi)下攪拌 4 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物，用 MeOH 洗滌矽藻土墊。將濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由 Combi 急速層析(使用 5% MeOH/DCM 之梯度方法)純化粗產物，以提供黃色固體狀期望標題化合物 **32** (0.314 g, 78.5%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (寬單峰，3H), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 4.16 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。$C_{16}H_{13}FN_2O_4S$ 之 LCMS 計算值：348.35；實驗值：347.10 (M-1)。

合成實例 10

合成 6-(丙烯醯胺基甲基)-*N*-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺

【0374】 在 0°C下，向 **32** (100 mg, 0.28 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.12 mL, 0.84 mmol)，然後添加丙烯醯氯(22.6 mg, 0.28 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，添加水並用 5% MeOH/DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用反相 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固

體狀標題化合物(5 mg, 4.3%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

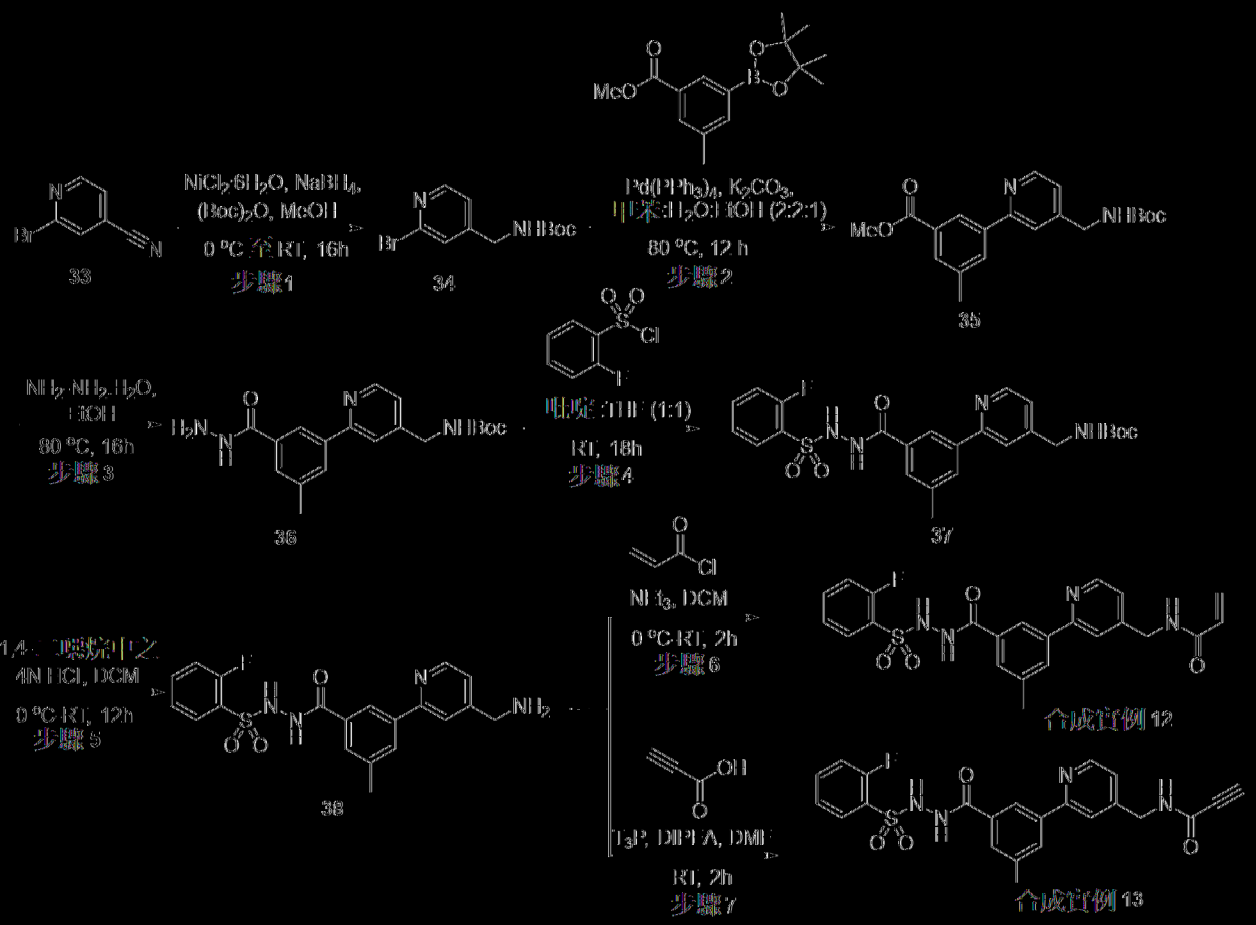
合成實例 11

合成 *N*-((2-氟苯基)磺醯基)-6-(丙醯胺基甲基)苯并呋喃-2-甲醯胺

【0375】 在 0℃下，向 **32** (150 mg, 0.43 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.22 mL, 1.29 mmol)，然後添加 T_3P (205 μL, 0.64 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙炔酸(30 mg, 0.43 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮溶劑。用水淬滅殘餘物並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用反相 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(7 mg, 4%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 12-13

方案 10：合成 *N*-((2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙烯醯胺及 *N*-((2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成((2-溴吡啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(34)

[0376] 在 0°C 下，向化合物 33 (2 g, 10.92 mmol)於 MeOH (30 mL)中之攪拌溶液中添加 $(Boc)_2O$ (2.5 mL, 10.92 mmol)，然後添加 $NiCl_2.6H_2O$ (0.490 g, 2.06 mmol)。攪拌幾分鐘後，在相同溫度下向所得混合物中添加 $NaBH_4$ (1.24 g, 32.70 mmol)，且將反應物升溫至室溫攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將水添加至反應混合物中且用乙酸乙酯萃取。收集合併之有機層，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-15% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 34 (1.0 g, 32.0%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)；^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)；$C_{11}H_{15}BrN_2O_2$之 LCMS 計算值：287.16；實驗值：286.89 (M-1)。

合成 3-(4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)吡啶-2-基)-5-甲基苯甲酸甲酯(**35**)

【0377】 向化合物 **34** (1.73 g, 6.03 mmol)於甲苯:H_2O:EtOH 之 2:2:1 混合物(37 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (2.89 g, 20.90 mmol)，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.231 g, 0.2 mmol)及 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(1.2 g, 4.19 mmol)。將所得反應混合物在 80°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **35** (0.9 g, 60.46%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.25)。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 8.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)；**$C_{20}H_{24}N_2O_4$ 之 LCMS 計算值**：356.42；**實驗值**：357.2 (M+1)。

合成((2-(3-(肼羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**34**)

【0378】 向化合物 **35** (1.5 g, 4.21 mmol)於 EtOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加肼水合物(5 mL)，且將反應物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將水添加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。收集合併之有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 **36** (1.4 g, 93.33%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)**: δ 9.83 (寬單峰，1H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；**$C_{19}H_{24}N_4O_3$ 之 LCMS 計算值**：356.43；**實驗值**：355.13 (M-1)。

合成((2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**37**)

【0379】 向化合物 **36** (100 mg, 0.28 mmol)於吡啶及 THF 之 1:1 混合物(3 mL)中之攪拌溶液中添加 2-氟苯磺醯氯(60 mg, 0.30 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 18 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮反應混合物。用乙酸乙酯稀釋殘餘物，用水淬滅並萃取。收集合併之有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 **37** (110 mg, 76.18%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.82 (s, 1H), 10.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.54 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)；$C_{25}H_{27}FN_4O_5S$ 之 LCMS 計算值：514.57；實驗值：514.89 (M+1)。

合成 *N'*-(3-(4-(胺基甲基)吡啶-2-基)-5-甲基苯甲醯基)-2-氟苯磺醯肼(**38**)

【0380】 在 0°C下，向化合物 **37** (100 mg, 0.19 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4N HCl (0.2 mL)，且將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液淬滅反應混合物並用 DCM 萃取。收集合併之有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供白色固體狀標題化合物 **38** (80 mg, 91%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 10.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)；$C_{20}H_{19}FN_4O_3S$ 之 LCMS 計算值：414.46；實驗值：415.84 (M+1)。

合成實例 12

合成 *N*-((2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙烯醯胺

【0381】 在 0°C下，向化合物 **38** (100 mg, 0.24 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.067 mL, 0.48 mmol)，然後添加丙烯醯氯(20 mg, 0.21 mmol)預溶解於 DCM (1 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮混合物，用乙酸乙酯稀釋，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(12 mg, 10.6%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.4)。(參見表 1 中之分析數據)。

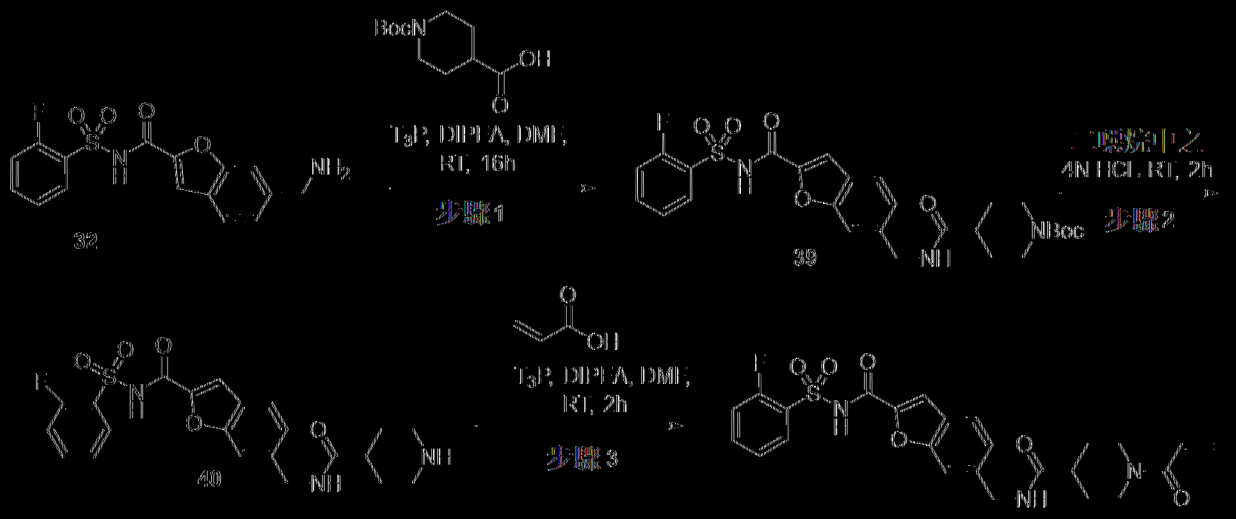
合成實例 13

合成 *N*-((2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙炔醯胺：

【0382】 在 0°C下，向化合物 **38** (100 mg, 0.22 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.66 mmol)，然後添加 T_3P (0.31 mL, 0.44 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 20 min。然後，以逐滴方式添加丙炔酸(14 mg, 0.22 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮溶劑。用水淬滅殘餘物並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 4.4%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)；(分析數據參見表 1)。

合成實例 14

方案 11：合成 1-丙烯醯基-N-((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲醯胺



合成例 14

合成 4-(((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)胺甲醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(39)

[0383] 在 0°C下，向 1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-甲酸(100 mg, 0.43 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (221 µL, 0.61 mmol)，然後添加 T3P (201 mg, 1.29 mmol)，並添加 32 (150 mg, 0.43 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮。藉由使用 DCM 及正戊烷研磨來純化粗化合物，以提供黃色固體狀化合物 39 (134 mg, 56%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.42 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.23(t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (m, 2H)；未觀察到 2 個質子；$C_{27}H_{30}FN_3O_7S$ 之 LCMS 計算值：559.61；實驗值：558.93 (M-1)。

合成 N-(2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲醯胺(40)

[0384] 在 0°C下，向化合物 39 (130 mg, 0.23 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌

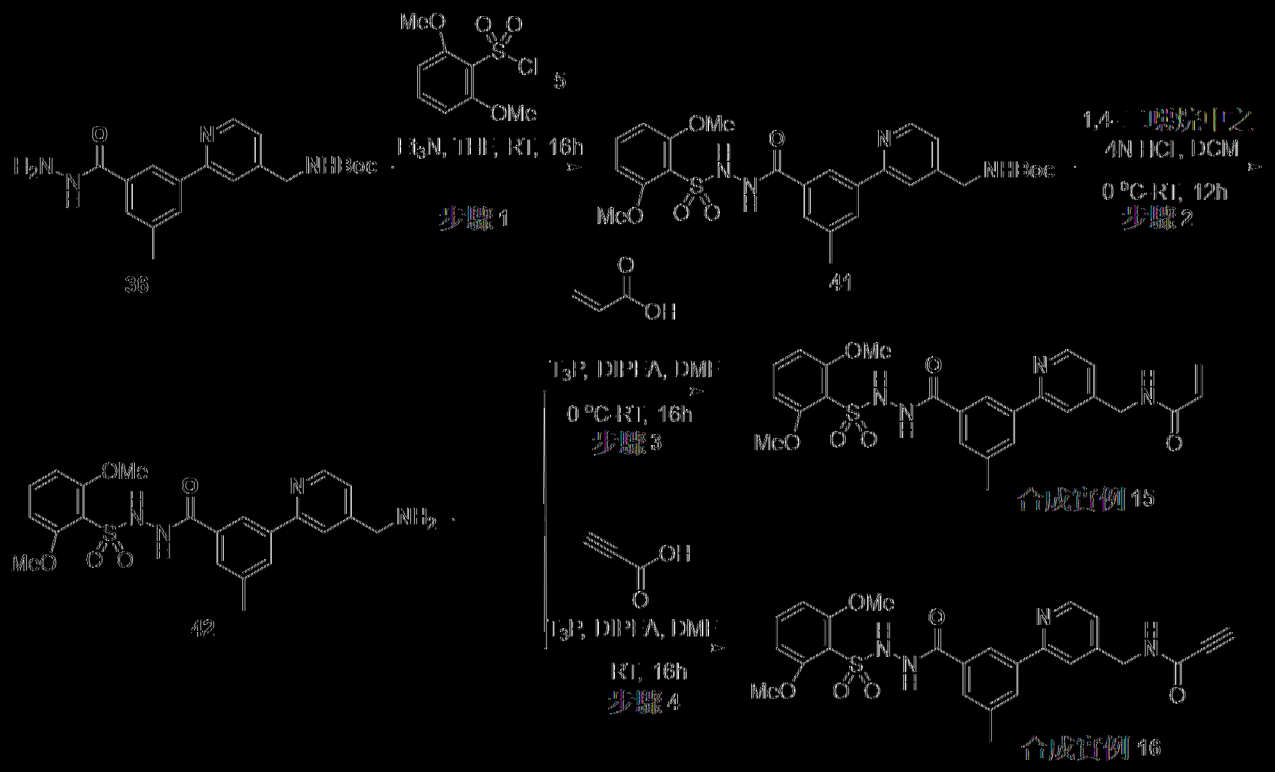
溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4N HCl (2 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在真空下去除揮發物，用 DCM/庚烷研磨所獲得之殘餘物，以提供灰白色固體狀化合物 **40** (100 mg, 93%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (brs, 1H), 8.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s,1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 (s,1H), 3.24 (m,2H), 2.88 (m,2H), 2.33 (m,1H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)；**$C_{22}H_{22}FN_3O_5S$ 之 LCMS 計算值**：459.49；**實驗值**：458.63 (M-1)。

合成 1-丙烯醯基-N-((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲醯胺

【0385】 在 0°C下，向丙烯酸(20 mg, 0.26 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (187µL, 1.08 mmol)，然後添加 T3P (104 mg, 0.32 mmol)，且將反應混合物攪拌 30 min。向上述反應混合物中添加化合物 **40** (100 mg, 0.21 mmol)且在室溫下持續攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化所獲得之粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(14 mg, 12.6%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 15-16

方案 12：合成 N-((2-(3-(2-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙烯醯胺及 N-((2-(3-(2-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成((2-(3-(2-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲氧基吡啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(41)

[0386] 向化合物 36 (450 mg, 1.26 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 5 (298 mg, 1.26 mmol)，然後添加 Et_3N (0.88 mL, 6.32 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在真空下濃縮反應混合物，用 DCM/戊烷研磨所獲得之粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 41 (350 mg, 50%)。$C_{27}H_{32}N_4O_7S$ 之 LCMS 計算值：556.63；實驗值：557.89 (M+1)。

合成 N'-(3-(4-(胺基甲基)吡啶-2-基)-5-甲氧基吡啶-2,6-二甲氧基苯磺醯肼(42)

[0387] 在 0°C 下，向化合物 41 (400 mg, 0.71 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4N HCl (0.2 mL)，且將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，使用飽和 $NaHCO_3$ 溶液中和反應混合物並用 DCM 萃取。收集合併之有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供白色固體狀標題化合物 42 (250 mg, 78.12%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)；$C_{22}H_{24}N_4O_5S$ 之 LCMS 計算值：456.52；實驗值：457.01 (M+1)。

合成實例 15

合成 N-((2-(3-(2-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙烯醯胺

【0388】 在 0°C下，向丙烯酸(15.15 mg, 0.17 mmol)於 DMF (0.8 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol)及 T_3P (111 mg, 0.35 mmol)，然後添加化合物 **42** (80 mg, 0.17 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮混合物，用乙酸乙酯稀釋，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(12 mg, 13.4%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 16

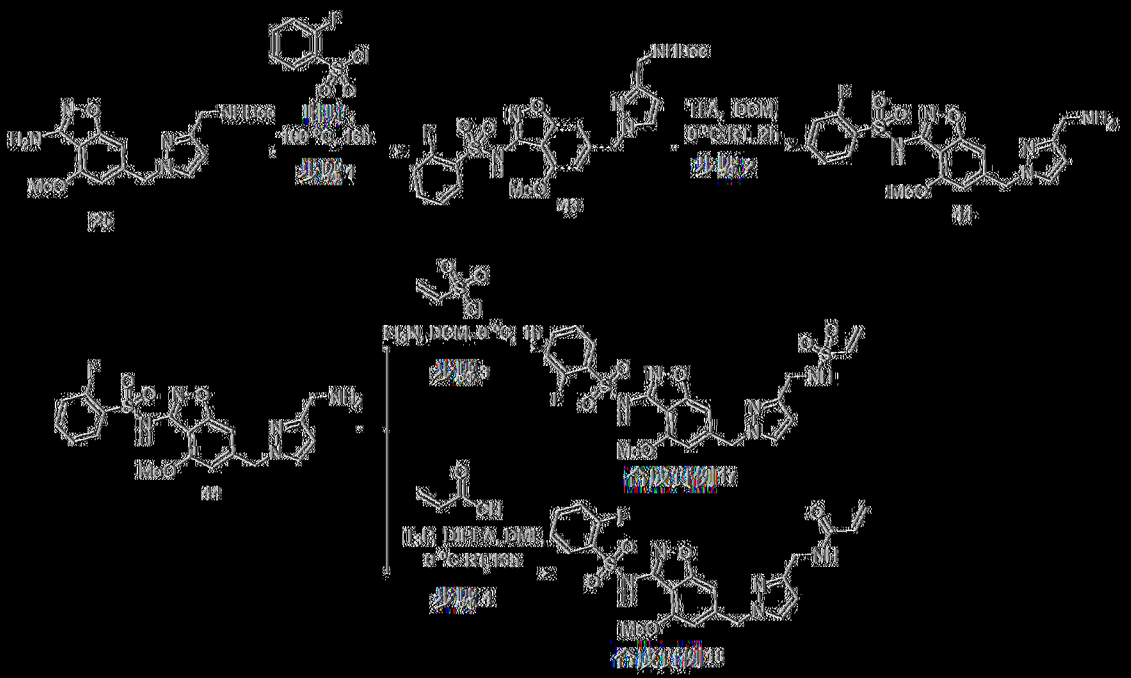
合成 N-((2-(3-(2-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0389】 在 0°C下，向丙炔酸(16.5 mg, 0.23 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.59 mmol)，然後添加 T_3P (125 mg, 0.39 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。向上述反應混合物中添加化合物 **42** (90 mg, 0.22 mmol)且將混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在真空下濃縮反應混合物並將所獲得之殘餘物溶解於 DCM 中且然後萃取。收集合併之有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以提供粗化合物，藉由使用製備型 HPLC 純化該粗化合物，以獲得白色固體狀標題化合物(10 mg, 10%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)；(參見表 1 之分析數據)。

合成實例 17-19

方案 13：合成 2-氟-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、N-((1-((3-((2-氟苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]

異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)內烯醯胺及 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成((1-((3-((2-氟苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(43)

[0390] 在室溫下，向化合物 25 (0.3 g, 0.80 mmol)於吡啶(3 mL)中之攪拌溶液中添加 2-氟苯磺醯氯(0.186 g, 0.96 mmol)，且將反應物在 100°C攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用 1N HCl 淬滅反應混合物，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-80% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供標

色膠質固體狀標題化合物 **43** (0.220 g, 51.52%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)；**$C_{24}H_{26}FN_5O_6S$ 之 LCMS 計算值**：531.56；**實驗值**：530.01 (M-1)。

合成 *N*-(6-((3-(胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-2-氟苯磺醯胺(**44**)

【0391】 在 0°C下，向化合物 **43** (0.22 g, 0.41 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.31 mL, 4.14 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **44** (0.19 g，定量)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)；$C_{19}H_{18}FN_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：431.44；實驗值：432.00 (M+1)。

合成實例 17

合成 2-氟-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0392】 在 0°C下，向化合物 **44** (160 mg, 0.37 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.15 mL, 1.07 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(42 mg, 0.33 mmol)，且將所得反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(3.8 mg, 2.03%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)

合成實例 18

合成 *N*-((1-((3-((2-氟苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)丙烯醯胺

【0393】 在 0°C下，向丙烯酸(16 mg, 0.22 mmol)於 DMF (0.8 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol)及 T_3P (86 mg, 0.27 mmol)，然後添加化合

物 **44** (85 mg, 0.18 mmol)，將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用手性 HPLC 來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(18 mg, 19%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(表 1 中之分析數據)。

合成((1-((3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**45**)

【0394】 向化合物 **25** (0.3 g, 0.80 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 2,6-二甲氧基苯磺醯氯(0.379 g, 1.60 mmol)，然後添加 NaO^tPn (0.264 g, 2.40 mmol)，且將所得反應混合物在 100°C攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用 70%-80%乙酸乙酯之 combi 急速梯度來純化粗化合物，以提供棕色固體狀標題化合物 **45** (80 mg, 17.46%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)。**$C_{26}H_{31}N_5O_8S$ 之 LCMS 計算值：**573.62；**實驗值**：572.06 (M-1)。

合成 *N*-(6-((3-(胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(**46**)

【0395】 在 0°C下，向化合物 **45** (0.15 g, 0.26 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.20 mL, 2.61 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **46** (0.13 g，定量)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。$C_{21}H_{23}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：473.50；實驗值：N.A.

合成實例 19

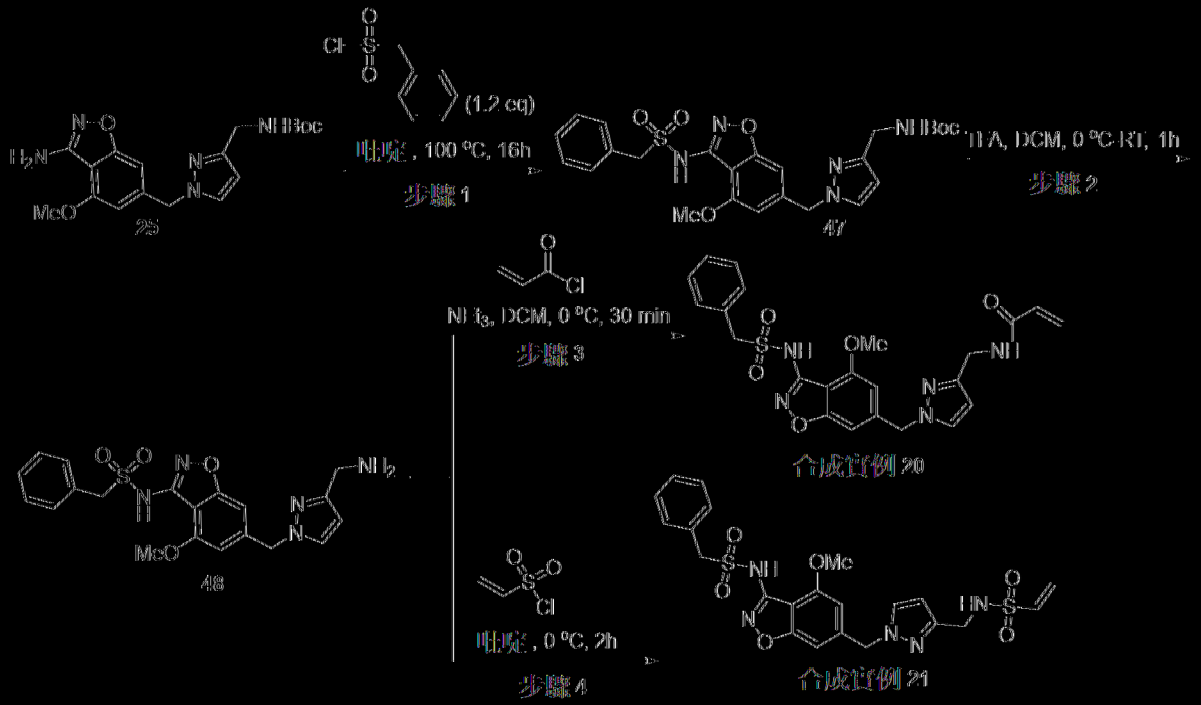
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)

苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0396] 在 0°C 下，向化合物 46 (110 mg, 0.23 mmol)於 DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.088 mL, 0.63 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(26 mg, 0.20 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(3 mg, 2.54%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 20-21

方案 14：合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((苯基甲基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)丙烯醯胺及 N-((1-((4-甲氧基-3-((苯基甲基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)乙烯磺醯胺



合成((1-((4-甲氧基-3-((苯基甲基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(47)

[0397] 在室溫下，向化合物 25 (0.3 g, 0.80 mmol)於吡啶(3 mL)中之攪拌溶

液中添加苯基甲磺醯氯(0.18 g, 0.96 mmol)，且將反應物在 100°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，將反應混合物冷卻至室溫，用 1N HCl 淬滅，並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-80% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **47** (0.220 g, 51.52%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。$C_{25}H_{29}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：527.60；實驗值：428.84 (M-Boc+1)。

合成 *N*-(4-甲氧基-6-((3-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基(azaneyl))甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)-1-苯基甲磺醯胺(**48**)

【0398】 在 0°C下，向化合物 **47** (0.22 g, 0.51 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.39 mL, 5.14 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **48** (0.18 g，定量)。藉由製備型 HPLC 純化其一部分，以提供灰白色固體狀標題化合物 **SL-IST-193** (6 mg, 11.36%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。此係純區域異構物，如繪製。

【0399】 TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{20}H_{21}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：427.48；實驗值：428.2 (M+1)。

合成實例 20

合成 *N*-((1-((4-甲氧基-3-((苯基甲基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)丙烯醯胺

【0400】 在 0°C下，向化合物 **48** (120 mg, 0.28 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.12 mL, 0.84 mmol)，然後添加丙烯醯氯(25 mg, 0.28 mmol)，且將所得反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色

固態狀標題化合物(12 mg, 8.8%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(參見表 1 之分析數據)

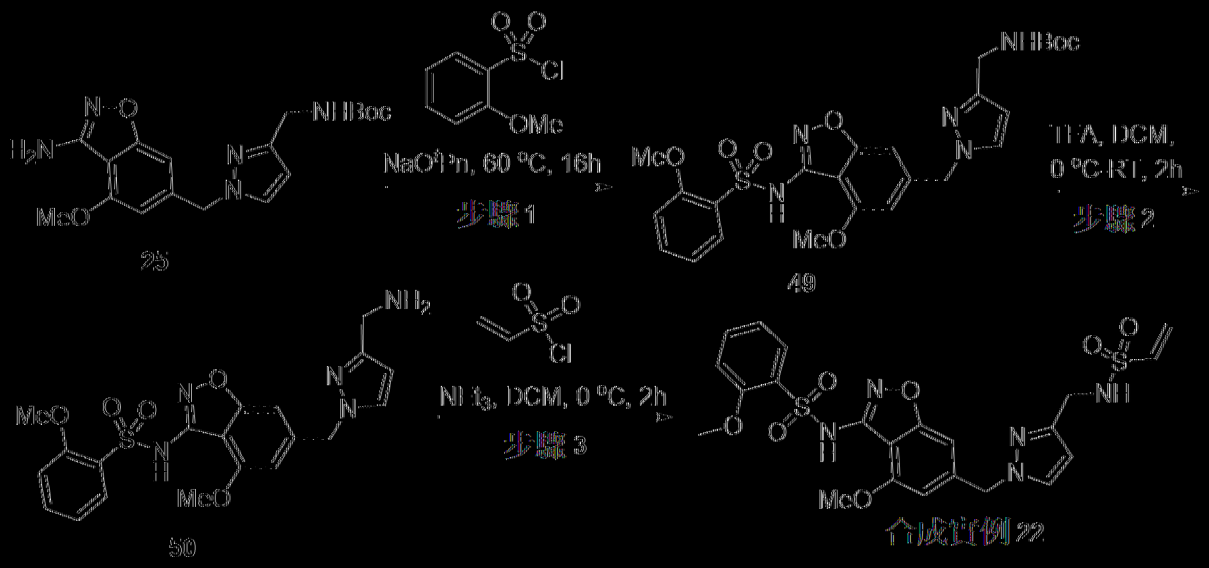
合成實例 21

合成 *N*-((1-((4-甲氧基-3-((苯基甲基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)乙烯磺醯胺

[0401] 在 0°C 下，向化合物 48 (120 mg, 0.28 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.12 mL, 0.84 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(42 mg, 0.33 mmol)，且將反應混合物在相同溫度下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固態狀標題化合物(5 mg, 3.4%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 22

方案 15：合成 2-甲氧基-*N*-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



25 49 50

合成((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(49)

[0402] 向化合物 25 (0.45 g, 1.20 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加

2-甲氧基苯磺醯氯(0.49 g, 2.41 mmol)，然後添加 NaO^{t}Pn (0.396 g, 3.60 mmol)，且將所得反應混合物在 60℃下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 60%-80%乙酸乙酯/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **49** (0.130 g, 19.9%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。**$C_{25}H_{29}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值**：543.60；**實驗值**：542.1 (M-1)。

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((3-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**50**)

【0403】　在 0℃下，向化合物 **49** (0.13 g, 0.23 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.18 mL, 2.39 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **50** (0.1 g, 94.3%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{20}H_{21}N_5O_5S$ 之 LCMS 計算值：443.48；實驗值：442.4 (M-1)。

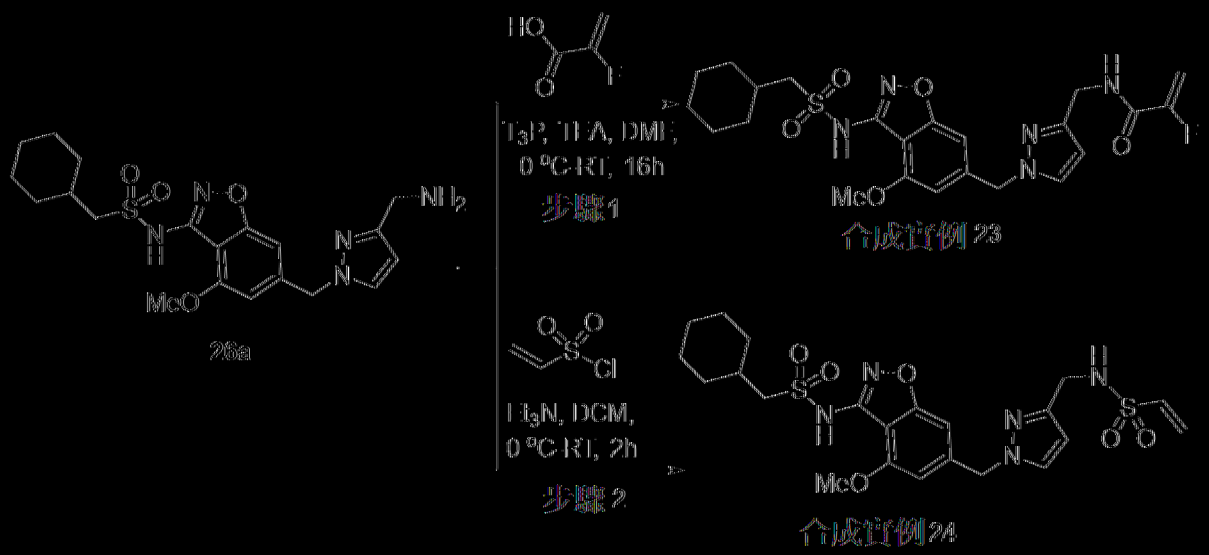
合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0404】　在 0℃下，向化合物 **50** (0.1 g, 0.22 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.1 mL, 0.66 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(27.85 mg, 0.22 mmol)，且將所得反應混合物在相同溫度下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(6 mg, 5%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 23-24

方案 16：合成 *N*-((1-((3-((環己基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲

基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-2-氟丙烯醯胺及 N-((1-((3-((環丙基胺基)磺醯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)胺基)乙烯磺醯胺



26a

合成實例 23

合成 *N*-((1-((3-((環丙基胺基)磺醯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)胺基)-1*H*-吡唑-3-基)胺基)-2-氟丙烯醯胺

[0405] 在 0°C 下，向化合物 26a (150 mg, 0.34 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.14 mL, 1.03 mmol)及 T_3P (162 mg, 0.51 mmol)，然後添加 2-氟丙烯酸(30.6 mg, 0.34 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(8.0 mg, 4.5%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 24

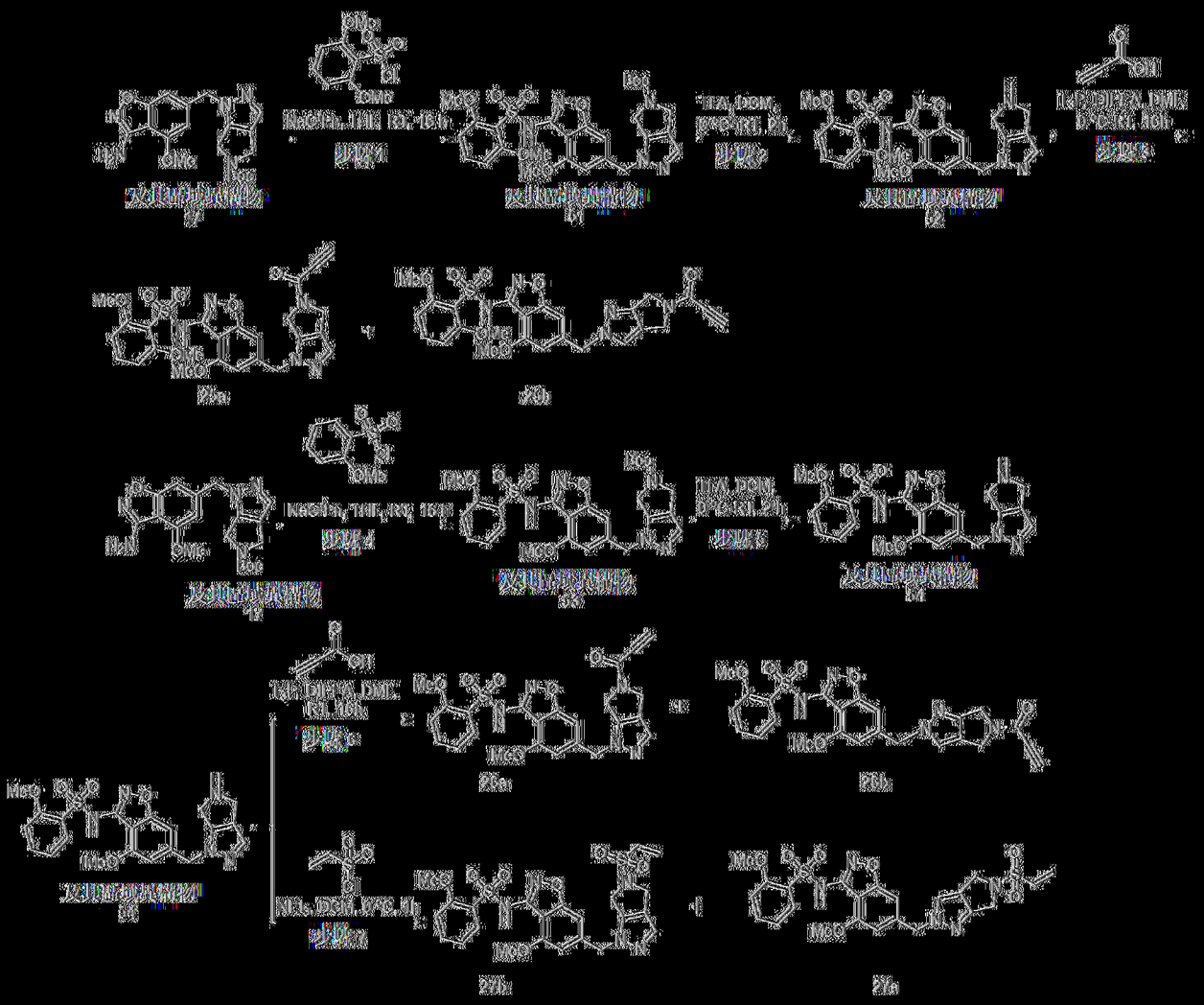
合成 N-((1-((3-((環丙基胺基)磺醯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)胺基)乙烯磺醯胺

[0406] 在 0°C 下，向化合物 26a (15 mg, 0.35 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.01 mL, 0.103 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(44 mg, 0.35 mmol)，

且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5.8 mg, 32%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 25A 及 25B、26A 及 26B 以及 27A 及 27B

方案 17：合成 2,6-二甲氧基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4*H*)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-(乙烯基磺醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-(乙烯基磺醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 1-((3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噻唑-6-基)甲基)-4,6-二氯吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸第三丁基酯(51 及其區域異構物)

[0407] 向化合物 17 (0.22 g, 0.57 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 NaO^{t}Pn (0.377 g, 3.42 mmol)，然後添加 2,6-二甲氧基磺醯氯(0.405 g, 1.71 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 50%-80%乙酸乙酯/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 51 (91 mg, 27.22%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。$C_{27}H_{31}N_5O_8S$ 之 LCMS 計算值：585.63；實驗值：586.2 (M+1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。

合成 2,6-二甲氧基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-(2,2,2-三氟乙醯基)-5,6-二氫-5l4-吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**52** 及其區域異構物)

【0408】 在 0°C下，向化合物 **51** (0.1 g, 0.17 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.13 mL, 1.70 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物以提供殘餘物，用醚研磨該殘餘物並在真空下乾燥，以提供棕色油狀化合物 **52** 之標題異構物混合物(120 mg，粗製物，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。$C_{22}H_{23}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：485.52；實驗值：486.50 (M+1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。

合成實例 25A 及 25B

合成 2,6-二甲氧基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4*H*)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0409】 在 0°C下，向化合物 **52** (0.13 g, 0.26 mmol)於 DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.16 mL, 0.937 mmol)及 T_3P (0.166 g, 0.52 mmol)，然後添加丙炔酸(21 mg, 0.309 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用手性 HPLC 來純化粗化合物，以提供標題化合物灰白色固體狀 2,6-二甲氧基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4*H*)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(7 mg, 5%)及灰白色固體狀 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(8 mg, 5.5%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(表 1 中之分析數據)。

合成 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸第三丁基酯(**53** 及其區域異構物)

【0410】 向化合物 **17** (0.3 g, 0.77 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 2-甲氧基苯磺醯氯(0.320 g, 1.55 mmol)，然後添加 NaO^{t}Pn (0.428 g, 3.89 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 70%-80%乙酸乙酯/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色固體狀標題化合物 **53** (310 mg, 71.75%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。$C_{26}H_{29}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：555.61；實驗值：556.2 (M+1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-(2,2,2-三氟乙醯基)-5,6-二氫-5l4-吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**54** 及其區域異構物)

【0411】 在 0°C下，向化合物 **53** (0.4 g, 0.72 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.54 mL, 7.2 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得殘餘物，用醚研磨該殘餘物並在真空下乾燥，以提供棕色固體狀標題化合物 **54** (410 mg，粗製物，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{21}H_{21}N_5O_5S$ 之 LCMS 計算值：455.49；實驗值：454.3 (M-1)。^{1}H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。

合成實例 26A 及 26B

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0412】 在 0°C下，向化合物 **54** (0.2 g, 0.43 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.22 mL, 1.3 mmol)及 T_3P (0.27 g, 0.86 mmol)，然後添加丙炔酸(30 mg, 0.43 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用手性 HPLC 來純化粗化合物，以提供標題化合物灰白色固體狀 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(17 mg, 7.6%)及灰白色固體狀 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(19 mg, 8.55%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 27B 及 27A

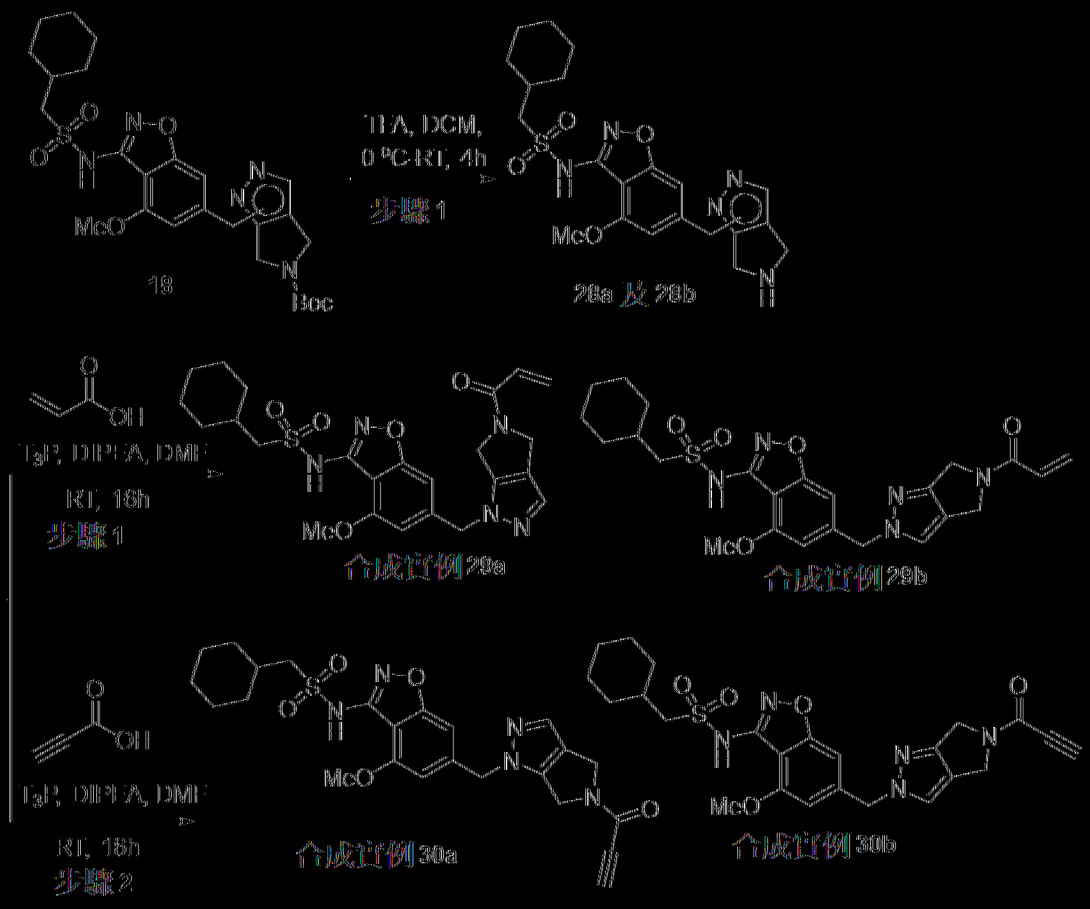
合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-(乙烯基磺醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-(乙烯基磺醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0413】 在 0°C下，向化合物 **54** (0.5 g, 1.09 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.65 mL, 4.52 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(343 mg, 2.71 mmol)，且將所得反應混合物在相同溫度下攪拌 1 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用手性 HPLC 來純化粗化合物，以提供標題化合物灰白色固體狀 27b (12 mg, 2.02%)及灰白色固體狀 27a (9 mg, 1.51%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 28A、28B、29A、29B、30A 及 30B

方案 18：合成 1-環己基-N-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)-4-甲氧

基苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺、1-環[1]基-N-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺、N-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環[1]基甲磺胺、N-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環[1]基甲磺胺、1-環[1]基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺及 1-環[1]基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺



合成實例 28A 及 28B

合成 1-環[1]基-N-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺及 1-環[1]基-N-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺

【0414】 在 0°C下，向化合物 **18** (180 mg, 0.33 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.13 mL, 1.73 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液鹼化反應混合物並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗殘餘物，用二乙醚/戊烷研磨該粗殘餘物，以提供白色固體狀混合物(100 mg, 67.10%，分離為不可分離之區域異構混合物)，將其使用手性 HPLC 純化，以獲得標題化合物白色固體狀 **28a**：(6.5 mg, 4.42%)及白色固體狀 28b：(12 mg, 8.16%)。**$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值**：445.54；**實驗值**：446.50 (M+1)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 29A 及 29B

合成 N-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺及 N-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺

【0415】 在 0°C下，向化合物 **18a** (150 mg, 0.33 mmol)於 DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.17 mL, 0.96 mmol)，然後添加 T3P (175 mg, 0.55 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。然後，以逐滴方式添加丙烯酸(22 mg, 0.31 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用手性 HPLC 來純化粗化合物，以提供標題化合物灰白色固體狀 N-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺(4 mg, 2.4%)及灰白色固體狀 N-(6-((5-丙烯醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺(6 mg, 3.6%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

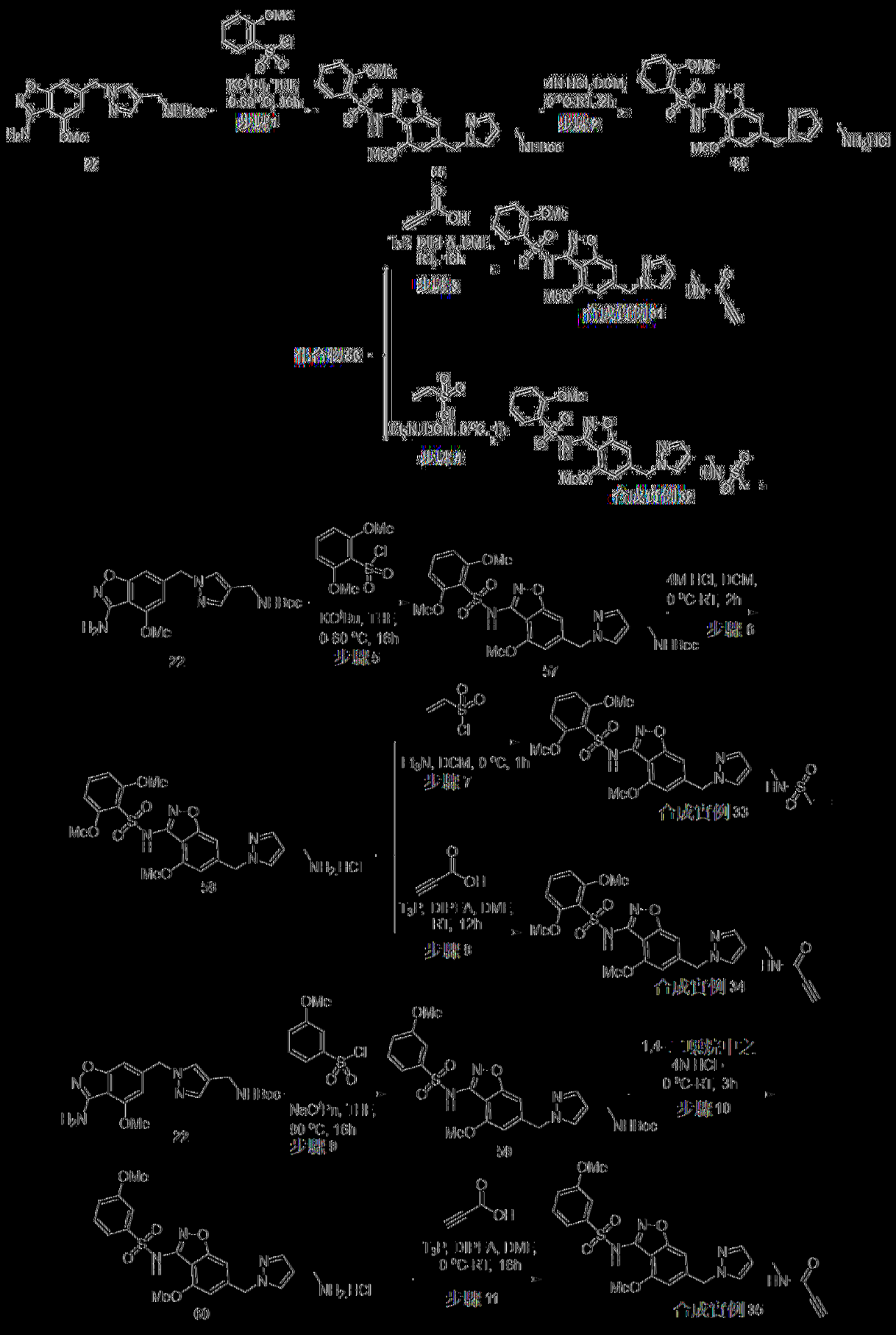
合成實例 30A 及 30B

合成 1-環己基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4*H*)-基)甲基)苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺及 1-環己基-*N*-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-*c*]吡唑-2(4*H*)-基)甲基)苯并[*d*]異噁唑-3-基)甲磺醯胺

【0416】 在 0°C下，向 1-環己基-N-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺醯胺及 1-環己基-N-(6-((5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺醯胺之混合物(130 mg, 0.29 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.15 mL, 0.87 mmol)，然後添加 T_3P (138 mg, 0.43 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。然後，以逐滴方式添加丙炔酸(20 mg, 0.29 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在高真空下濃縮反應混合物。用水淬滅殘餘物並用 DCM 萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用反相 HPLC 來純化粗化合物，以獲得灰白色固體狀混合物(16.5 mg, 11.36%，分離為不可分離之區域異構混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。藉由手性 HPLC 再次純化區域異構混合物，以提供標題化合物灰白色固體狀 30a (8 mg, 5.5%)及灰白色固體狀 30b (8.5 mg, 5.8%) (表 1 中之分析數據)。

合成實例 31-35

方案 19：合成 *N*-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺、2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺、*N*-((1-((3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺及 *N*-((1-((4-甲氧基-3-((3-甲氧基苯基)磺醯胺基)-苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯)甲)吲哚-6-基)甲基)-1H-吡

唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**55**)

【0417】　在 0°C下，向化合物 **22** (0.250 g, 0.66 mmol)於 THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加 KO^{t}Bu (0.225 g, 2.01 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(0.166 g, 0.80 mmol)，且將反應物在 60°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用 DCM 稀釋反應混合物，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **55** (0.081 g, 22.3%)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.35)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.10 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)；$C_{25}H_{29}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：543.60；實驗值：545.2 (M+2)。

合成 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)4 甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**56**)

【0418】　在 0°C下，向化合物 **55** (80 mg, 0.147 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.15 mL, 0.589 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **56** (70 mg, 98%，HCl 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 8.02 (寬單峰，2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)；$C_{20}H_{22}ClN_5O_5S$ *之 LCMS 計算值：*479.94；實驗值：444.08 (M+1)。該鹽未經任何進一步純化即用於下一步驟。

合成實例 31

合成 *N*-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0419】 在 0°C下，向化合物 **56** (70 mg, 0.145 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.08 mL, 0.437 mmol)，然後添加 T_3P (69 mg, 0.217 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙炔酸(15.2 mg, 0.217 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(27 mg, 37.3%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 32

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0420】 在 0°C下，向化合物 **56** (70 mg, 0.145 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.06 mL, 0.435 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(19 mg, 0.15 mmol)，且將所得反應混合物在相同溫度下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(1 mg, 1.2%)。TLC：100% E. A. (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 33

合成((1-((3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**57**)

【0421】 向化合物 **22** (1 g, 2.67 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加 KOtBu (8.0 mL, 8.03 mmol)，然後添加 2,6-二甲氧基苯磺醯氯(950 mg, 4.02 mmol)，

且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀化合物 **57** (650 mg, 42.31%)。TLC：100 EtOAc (Rf：0.6)。C26H31N5O8S 之 LCMS 計算值：573.19；實驗值：573.30 (M+)。

合成 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**58**)

【0422】 在 0°C下，向化合物 **57** (0.65 g, 1.13 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (1.4 mL, 5.66 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物。用 Et_2O 洗滌粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **58** (500 mg, 87.0%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.1)。C21H23N5O6S 之 LCMS 計算值：473.14；實驗值：474.30 (M+1)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0423】 在 0°C下，向化合物 **58** (70 mg, 0.137 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.06 mL, 0.411 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(19 mg, 0.15 mmol)，且將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(7.6 mg, 9.87%)。TLC：100% E.A. (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 34

合成 *N*-((1-((3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0424】 在 0°C下，向化合物 **58** (60 mg, 0.117 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.063 mL, 0.353 mmol)，然後添加 T_3P (44.5 mg, 0.140 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 5 min。此後，以逐滴方式添加丙炔酸(12.2 mg, 0.175 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(7 mg, 11.3%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 35

合成((1-((4-甲氧基-3-((3-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**59**)

【0425】 在室溫下，向化合物 **22** (0.400 g, 1.07 mmol)於 THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加 NaO^tPn (0.353 g, 3.21 mmol)，且將內容物攪拌 15 min。在室溫下添加 3-甲氧基苯磺醯氯(0.33 g, 1.60 mmol)且將反應物在 80°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至 0°C，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 70%-80%乙酸乙酯/庚烷梯度來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **59** (248 mg, 42.6%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f 0.2)；$C_{25}H_{29}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：543.60；實驗值：544.2 (M+1)。

合成 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-3-甲氧基苯磺醯胺(**60**)

【0426】 在 0°C下，向化合物 **59** (0.4 g, 0.76 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.4 mL)，且將反應物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物且用二乙醚/庚烷洗滌，以提供淡棕色固體狀標題化合物 **60** (250 mg, 70.8%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：

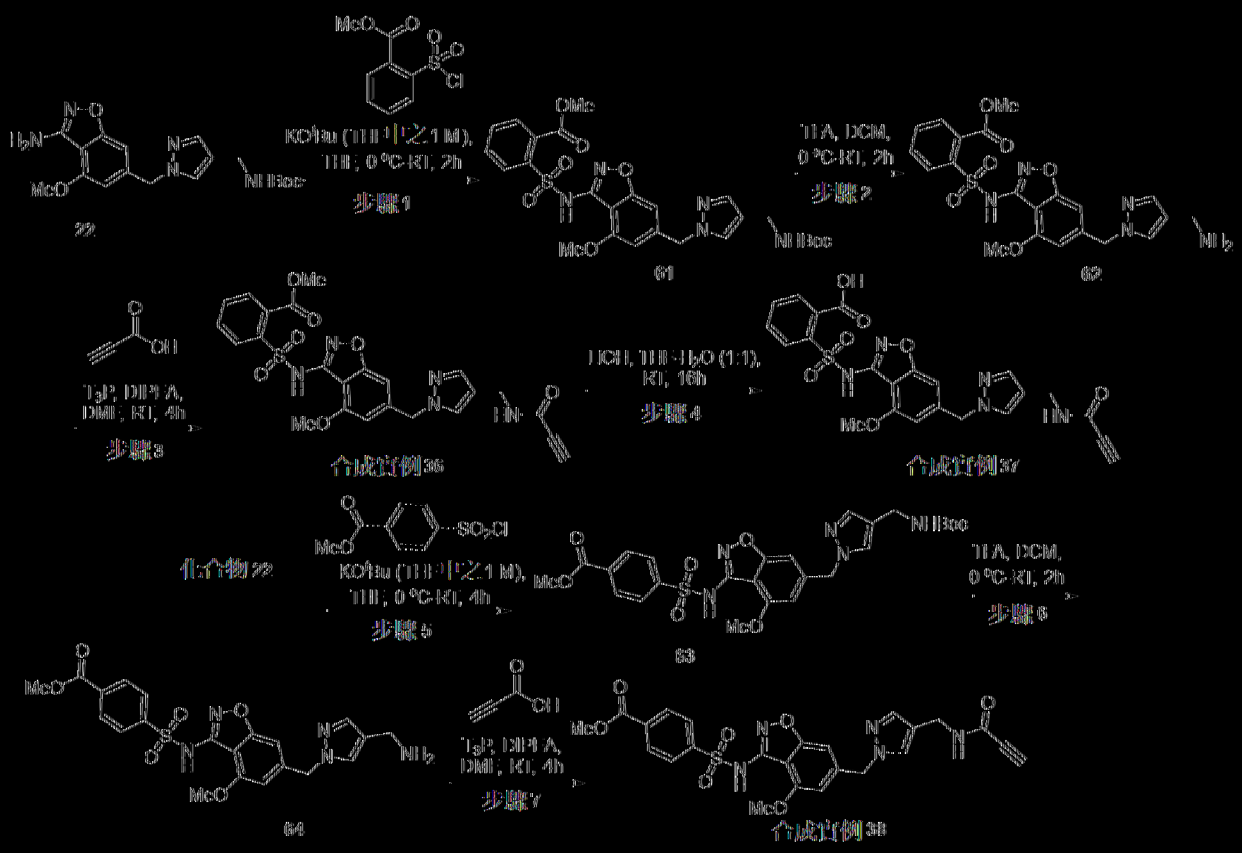
0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 8.10 (br s, 3H), 7.92 (s, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)；$C_{20}H_{22}ClN_5O_5S$ 之 LCMS 計算值：540.49；實驗值：444.08 (游離鹼+1)。

合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((3-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0427】　在 0°C下，向化合物 **60** (125 mg, 0.260 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.14 mL, 0.84 mmol)，然後添加 T_3P (270 mg, 0.846 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 5 min。此後，以逐滴方式添加丙炔酸(39.5 mg, 0.56 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(14.2 mg, 11.02%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 36-38

方案 20：合成 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯、2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸及 4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯



合成 2-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(61)

[0428] 在 0°C 下，向化合物 22 (1 g, 2.67 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 KOtBu 於 THF 中之 1M 溶液(8 mL, 8.03 mmol)，然後添加甲基 2-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(1.25 g, 5.34 mmol)，且將反應物在相同溫度下攪拌 2h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供標題化合物 61 (0.065 g, 43.9%)。TLC：70% EtOAc (R_f：0.35)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.36 (br s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H，合併), 1.35 (s, 9H)；$C_{26}H_{29}N_5O_8S$ 之 LCMS 計算值：571.61；實驗值：572.20 (M+1)。

合成 2-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(**62**)

【0429】 在 0°C下，向化合物 **61** (100 mg, 1.75 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (1.32 mL, 17.51 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **62** (75 mg, 90.90%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{21}H_{21}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：471.50；實驗值：472.3 (M+1)。

合成實例 36

合成 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯

【0430】 在 0°C下，向化合物 **62** (100 mg, 0.21 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol)，然後添加 T_3P (87 mg, 0.27 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。然後，以逐滴方式添加丙炔酸(14.7 mg, 0.211 mmol)預溶解於 DMF (0.3 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(8.5 mg, 7.7%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 37

合成 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸

【0431】 向 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(100 mg, 0.19 mmol)於 THF-H_2O 之 1:1 混合物(2 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH (13 mg, 0.57 mmol)，且將反應混合物在室溫下

攪拌 16 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，在減壓下濃縮反應混合物。用 1N HCl 中和殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物(6 mg, 6.16%)。TLC：100% EtOAc/庚烷(R_f：0.2) (表 1 中之分析數據)。

合成 4-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(**63**)

【0432】 在 0°C下，向化合物 **22** (0.50 g, 1.33 mmol)於 THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加 KO^{t}Bu 於 THF 中之 1M 溶液(4 mL, 4.01 mmol)，然後添加 4-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(0.63 g, 2.67 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **63** (0.090 g, 11.71%)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.35)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.10 (s, 1H), 7.81-7.79 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.25 (m, 2H)；$C_{26}H_{29}N_5O_8S$ 之 LCMS 計算值：571.61；實驗值：572.2 (M+1)。

合成 4-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(**64**)

【0433】 在 0°C下，向化合物 **63** (0.2 g, 0.35 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.4 mL, 3.49 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **64** (150 mg, 90.9%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{21}H_{21}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：471.49；實驗值：472.2 (M+1)。

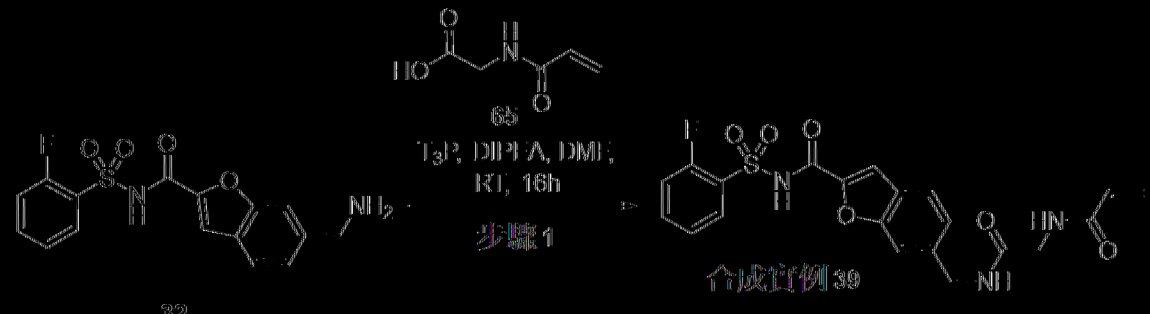
合成實例 38

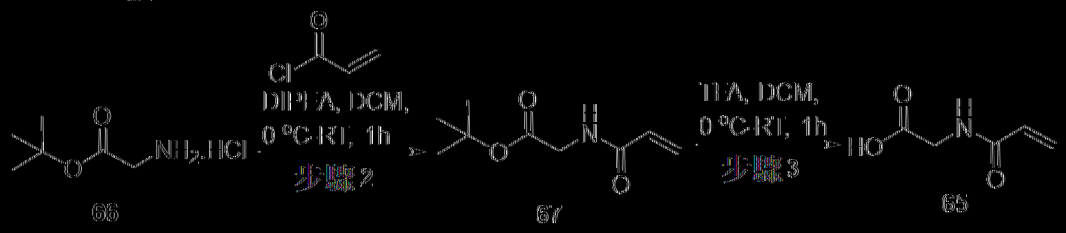
合成 4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯

[0434] 在 0°C 下，向化合物 64 (100 mg, 0.21 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.1 mL, 0.53 mmol)，然後添加 T_3P (100 mg, 0.31 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加內炔酸(15 mg, 0.217 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(2.5 mg, 2.71%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 39

方案 21：合成 6-((2-內烯醯胺基乙醯胺基)甲基)-*N*-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺





合成內烯醯基甲胺酸第三丁基酯(67)

[0435] 在 0°C 下，向 66 (0.500 g, 2.99 mmol)於 DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (1.55 mL, 8.97 mmol)，然後添加內烯醯氯(0.4 g, 4.49 mmol)。將反

應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，添加水並用 DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮，以提供黃色液體狀標題化合物 **67** (581 mg，定量)，其未經進一步純化即用於下一反應中。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (brs, 1H), 6.25 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)；$C_9H_{15}NO_3$ 之 LCMS 計算值：185.22；實驗值：187.20 (M+2)。

合成丙烯醯甘胺酸(**65**)

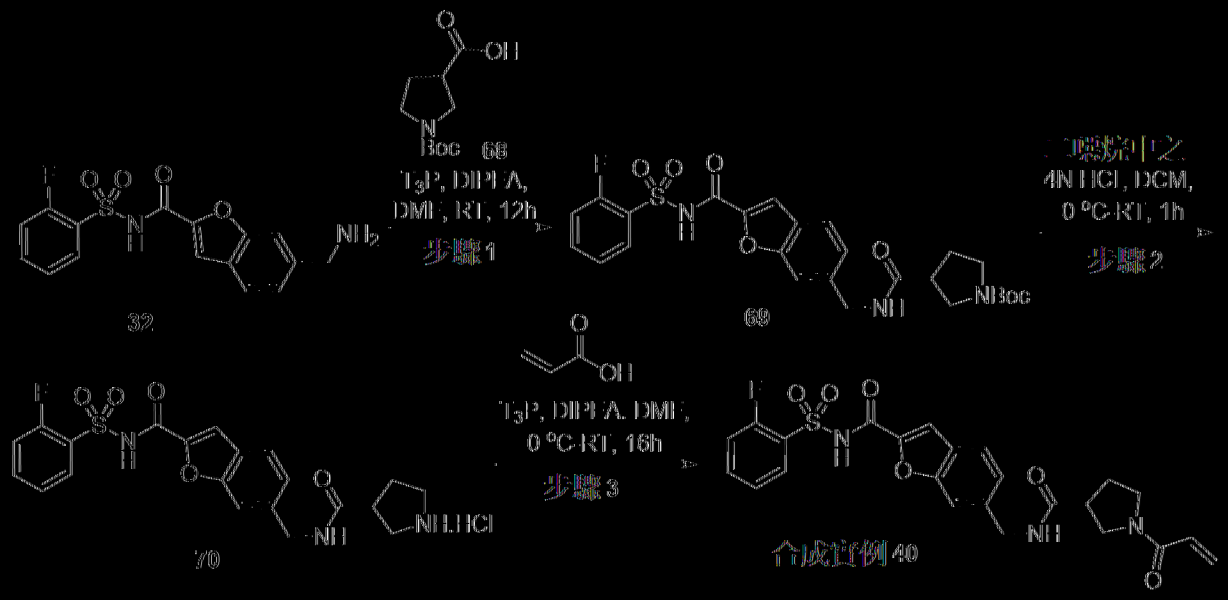
【0436】 在 0°C下，向化合物 **67** (560 mg, 3.02 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.47 mL, 6.05 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得殘餘物，用二乙醚/戊烷研磨該殘餘物，以提供黃色固體狀 **65** (420 mg，定量)，其未經進一步純化即用於下一反應中。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (brs, 1H), 6.28 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。^{1}H-NMR 未提示酸質子。$C_5H_7NO_3$ 之 LCMS 計算值：129.12；實驗值：257.05 (2M-1)。

合成 6-((2-丙烯醯胺基乙醯胺基)甲基)-N-((2-氟苯基)磺醯基)苯并呋喃-2-甲醯胺

【0437】 在 0°C下，向 **32** (200 mg, 0.57 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.294 mL, 1.71 mmol)，然後添加 T_3P (0.273 mg, 0.86 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。然後，添加化合物 **65** (112 mg, 0.86 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水淬滅反應混合物並用 25% IPA/DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(2.5 mg, 1%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 40

方案 22：合成 1-丙烯醯基-*N*-((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺



合成 3-((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(69)

[0438] 在 0°C 下，向化合物 68 (203 mg, 0.94 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.443 mL, 2.58 mmol)，然後添加 T_3P (410 mg, 1.29 mmol)。將內容物在室溫下攪拌 20 min。然後，添加化合物 32 (300 mg, 0.86 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液且將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水淬滅反應混合物並用 10% MeOH/DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，用二乙醚/戊烷研磨該殘餘物，以提供灰白色固體狀標題化合物 69 (220 mg, 47%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)；$C_{26}H_{28}FN_3O_7S$ 之 LCMS 計算值：545.58；實驗值：547.01 (M+1)。

合成 *N*-((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺鹽酸鹽(70)

[0439] 在 0°C 下，向化合物 69 (200 mg, 0.36 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4N HCl (1 mL)，且將反應物在室溫下攪拌 1h。完成

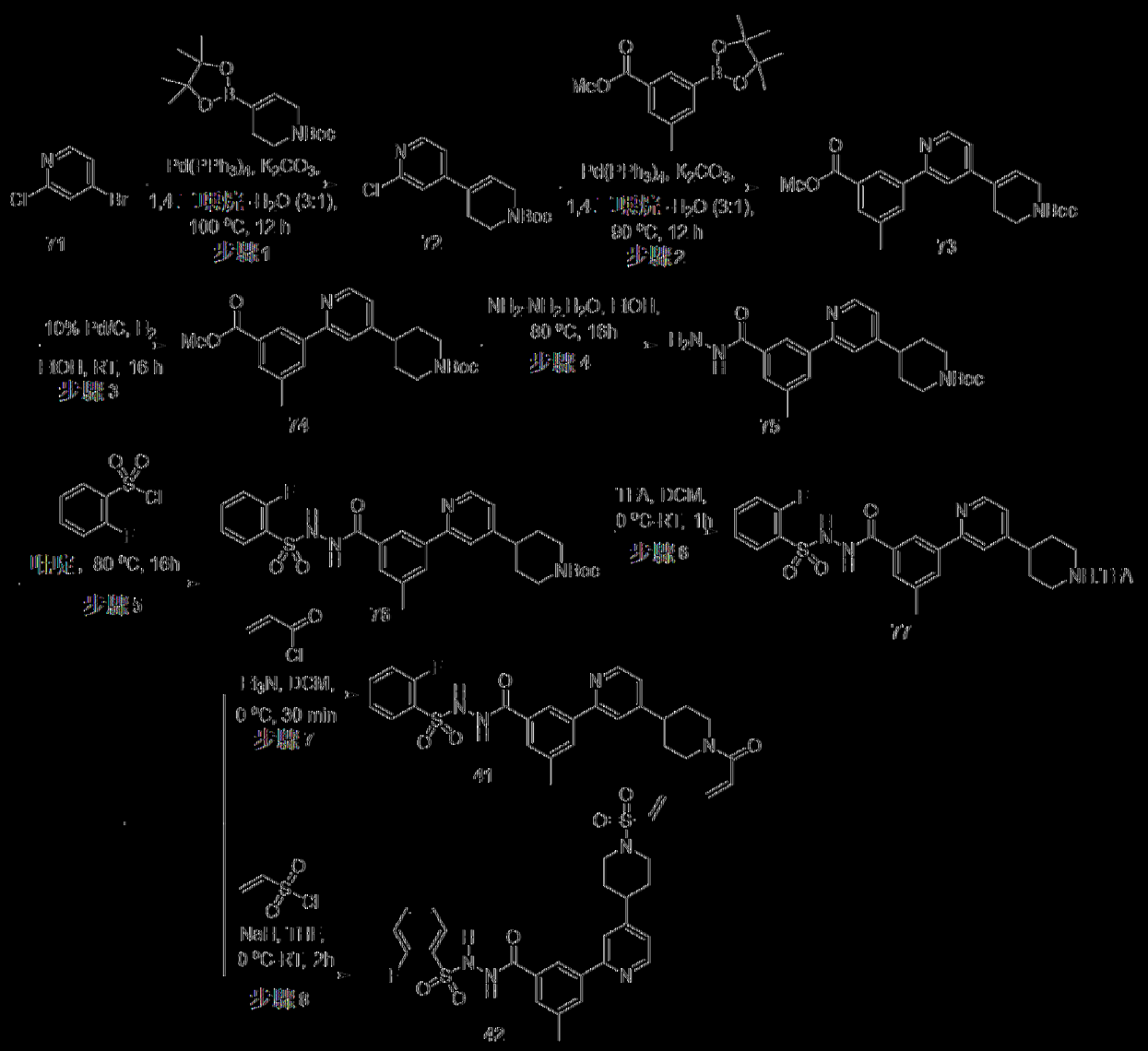
後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得殘餘物，用 DCM/正庚烷研磨該殘餘物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **70** (170 mg，HCl 鹽，96%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)；$C_{21}H_{20}ClFN_3O_5S$ 之 LCMS 計算值：481.92；實驗值：446.29 (游離鹼 M+1)。

合成 1-丙烯醯基-*N*-((2-(((2-氟苯基)磺醯基)胺甲醯基)苯并呋喃-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺

【0440】 在 0°C下，向化合物 **70** (120 mg, 0.25 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.13 mL, 0.76 mmol)，且然後添加 T_3P (120 mg, 0.39 mmol)、丙烯酸(21 mg, 0.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冷水淬滅反應混合物並用 10% IPA/DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，藉由使用製備型 HPLC 來純化該殘餘物，以提供棕色固體狀標題化合物(4.7 mg, 4%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 41 及 42

方案 23：合成 *N*'-(3-(4-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-甲基苯甲醯基)-2-氟苯磺醯肼及 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(1-(乙烯基磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼



合成 2'-氯-3,6-二氫-[4,4'-聯吡啶]-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(*I*-2)

[0441] 向 4-溴-2-氯吡啶 *I*-1 (3 g, 15.58 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物 (80 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (10.77 g, 77.94 mmol)，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.9 g, 0.779 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(5.78 g, 18.69 mmol)。將所得反應混合物在 100°C 下攪拌 12h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 *I*-2 (2.8 g, 61%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。^{1}HNMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (brs, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)；$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$之 LCMS 計算值：294.78；實驗值：294.97 (M+1)。

合成 2'-(3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基)-3,6-二氫-[4,4'-聯吡啶]-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(**73**)

【0442】 向化合物 **72** (1 g, 3.40 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(40 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (2.34 g, 17.00 mmol)，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (196 mg, 0.17 mmol)及 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯 (1.12 g, 4.08 mmol)。將反應混合物在 90°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **73** (1.0 g, 72%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)；$C_{24}H_{28}N_2O_4$之 LCMS 計算值：408.50；實驗值：409.0 (M+1)。

合成 4-(2-(3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**74**)

【0443】 向高壓釜中裝填化合物 **73** (700 mg, 1.7 mmol)於 EtOH (15 mL)中之懸浮液，且將混合物用氮吹掃 5 min。然後，在氮氣氛下添加 10% Pd/C (350 mg)。用氫氣吹掃反應混合物且在室溫下在氫氣氛(100 psi)下攪拌 16 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用 MeOH 洗滌矽藻土墊。將濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由 Combi 急速層析使用 0-5% MeOH/DCM

之梯度方法來純化粗產物，以提供白色固體狀期望標題化合物 **74** (600 mg, 85%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。$C_{24}H_{30}N_2O_4$ 之 LCMS 計算值：410.51；實驗值：411.08 (M+1)。

合成 4-(2-(3-(肼羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**75**)

【0444】 向化合物 **74** (1.0 g, 2.43 mmol)於 EtOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加肼水合物(6 mL)，且將反應物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得殘餘物，用 DCM/正庚烷研磨該殘餘物且在減壓下濃縮，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **75** (600 mg, 60%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；$C_{23}H_{30}N_4O_3$ 之 LCMS 計算值：410.52；實驗值：409.01 (M-1)。

合成 4-(2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(**76**)

【0445】 向化合物 **75** (300 mg, 0.73 mmol)於吡啶(3 mL)中之攪拌溶液中添加 2-氟苯磺醯氯(142 mg, 0.73 mmol)，且將反應物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用 1N HCl 中和反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供棕色固體狀標題化合物 **76** (230 mg，粗製物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)；$C_{29}H_{33}FN_4O_5S$ 之 LCMS 計算值：568.66；實驗值：569.86 (M+1)。

合成 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(六氫吡啶-4-基)吡啶 2 基)苯甲醯基)苯磺醯肼(**77**)

【0446】 在 0°C下，向化合物 **76** (230 mg, 0.40 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.3 mL, 4.04 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉

由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色固體狀標題化合物 **77** (180 mg，TFA 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{26}H_{25}F_4N_4O_4S$ 之 LCMS 計算值：565.56；實驗值：469.15 (游離鹼 M+1)。

合成實例 41

合成 *N*'-(3-(4-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)-5-甲基苯甲醯基)-2-氟苯磺醯肼

【0447】 在 0°C下，向 **77** (60 mg, 0.11 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.04 mL, 0.30 mmol)，然後添加丙烯醯氯(8.1 mg, 0.09 mmol)。將反應物在相同溫度下攪拌 30 min。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。使用製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(3.5 mg, 6.73%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

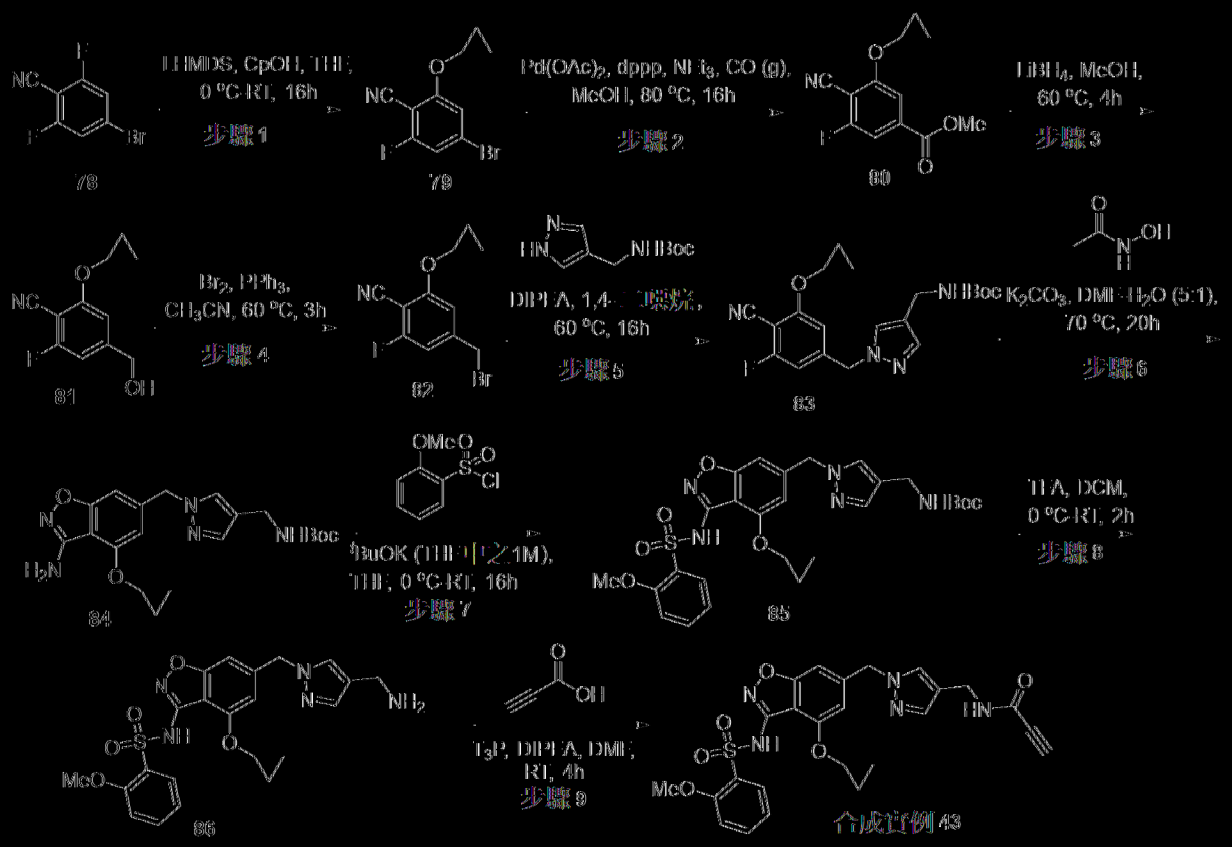
合成實例 42

合成 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(1-(乙烯基磺醯基)六氫吡啶-4-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼

【0448】 在 0°C下，向化合物 **77** (200 mg, 0.35 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH [礦物油中之 60%懸浮液] (42 mg, 1.05 mmol)，且將內容物在相同溫度下攪拌 15 min。然後，添加乙烯磺醯氯(80 mg, 0.64 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(5 mg, 2.53%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f 0.2)；(表 1 中之分析數據)。

合成實例 43

方案 24：合成 *N*-((1-((4-環丙氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成 4-溴-2-環內氧基-6-氟苯甲腈(79)

[0449] 在 0°C 下，向環內醇(1.6 g, 27.64 mmol)於 THF (50 mL)中之攪拌溶液中添加 LHMDS 於 THF 中之 1.0 M 溶液(27.64 mL, 27.64 mmol)，且將內容物在相同溫度下攪拌 1 h。然後，添加化合物 78 (5 g, 23.04 mmol)預溶解於 THF (5 mL)中之溶液，且將所得反應混合物在室溫下緩慢攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用飽和 NH4Cl 溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na2SO4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 40%-70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色液體狀標題化合物 79 (2.5 g, 42.37%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H)；$C_{10}H_7BrFNO$ 之 LCMS 計算值：256.07；實驗值：256.1 (M+1)。

合成 4-氰基-3-環內氧基-5-氟苯甲酸甲酯(80)

【0450】 向化合物 **79** (2.8 g, 10.93 mmol)於 MeOH (70 mL)中之氬吹掃溶液中添加 TEA (4.73 mL, 32.80 mmol)，然後添加 $Pd(OAC)_2$ (0.122 g, 0.54 mmol)及 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.45 g, 1.09 mmol)。將反應物用氬再吹掃 15 min。然後，向所得反應混合物填充 CO (g)且將反應物在 80°C下在鋼彈中攪拌 16 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯洗滌矽藻土墊。在減壓下濃縮濾液。藉由 combi 急速層析使用 10%-40% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色液體狀標題化合物 **80** (1.76 g, 68.71%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.91 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.81 (s, 2H)；$C_{12}H_{10}FNO_3$ 之 LCMS 計算值：235.21；實驗值：236.40 (M+1)。

合成 2-環丙氧基-6-氟-4-(羥基甲基)苯甲腈(**81**)

【0451】 在室溫下，向化合物 **80** (2 g, 8.50 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiBH_4$ (0.56 g, 25.50 mmol)，且將所得反應混合物在 60°C下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 **81** (1.5 g，粗製物)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.77 (s, 2H)；$C_{11}H_{10}FNO_2$ 之 LCMS 計算值：207.20；實驗值：208.2 (M+1)。

合成 4-(溴甲基)-2-環丙氧基-6-氟苯甲腈(**82**)

【0452】 在 0°C下，向化合物 **81** (1.5 g, 7.23 mmol)於 ACN (15 mL)中之攪拌溶液中添加 PPh_3 (3.03 g, 11.58 mmol)，然後添加 Br_2 (0.61 mL, 12.00 mmol)，且將所得反應混合物在 60°C攪拌下 3 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減

壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 20%-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **82** (1.5 g, 76.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.45)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46 (s, 1H), 7.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.78 (s, 2H)；$C_{11}H_9BrFNO$ 之 LCMS 計算值：270.10；實驗值：269.7 (M-1)。

合成((1-(4-氰基-3-環丙氧基-5-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**83**)

【0453】 在室溫下，向化合物 **82** (1.5 g, 5.55 mmol)於 1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (1.93 mL, 11.10 mmol)，然後添加((1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 g, 6.10 mmol)，且將所得反應混合物在 60°C下加熱 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，將反應混合物冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 30%-40% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色膠質固體狀標題化合物 **83** (1.25 g, 58.41%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.74 (s, 2H)；$C_{20}H_{23}FN_4O_3$ 之 LCMS 計算值：386.43；實驗值：387.43 (M+1)。

合成((1-((3-胺基-4-環丙氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**84**)

【0454】 在室溫下，向化合物 **83** (1.1 g, 2.84 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 *N*-羥乙醯胺(0.64 g, 8.54 mmol)，且然後添加 K_2CO_3 (1.97 g, 14.23 mmol)。將反應混合物在 70°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加冰水並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，

用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 50%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **84** (0.90 g, 79.64%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.30)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.81 (d, J = 4.0 Hz, 4H)；$C_{20}H_{25}N_5O_4$ 之 LCMS 計算值：399.45；實驗值：400.02 (M+1)。

合成((1-((4-環丙氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**85**)

【0455】　在 0°C下，向化合物 **84** (0.3 g, 0.75 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 KO^{t}Bu 於 THF 中之 1.0 *M* 溶液(2.25 mL, 2.25 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(0.31 g, 1.50 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋混合物，添加水並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **85** (0.180 g, 42.55%)。TLC：70% EtOAc (R_f：0.5)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.11 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, J = 6.8, Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.63 (s, 2H)；$C_{27}H_{31}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：569.63；實驗值：570.8 (M+1)。

合成 *N*-(4-環丙氧基-6-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺(**86**)

【0456】　在 0°C下，向化合物 **85** (0.15 g, 0.26 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.2 mL, 2.63 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮混合物以獲得殘餘物，用二乙醚/庚烷洗滌該

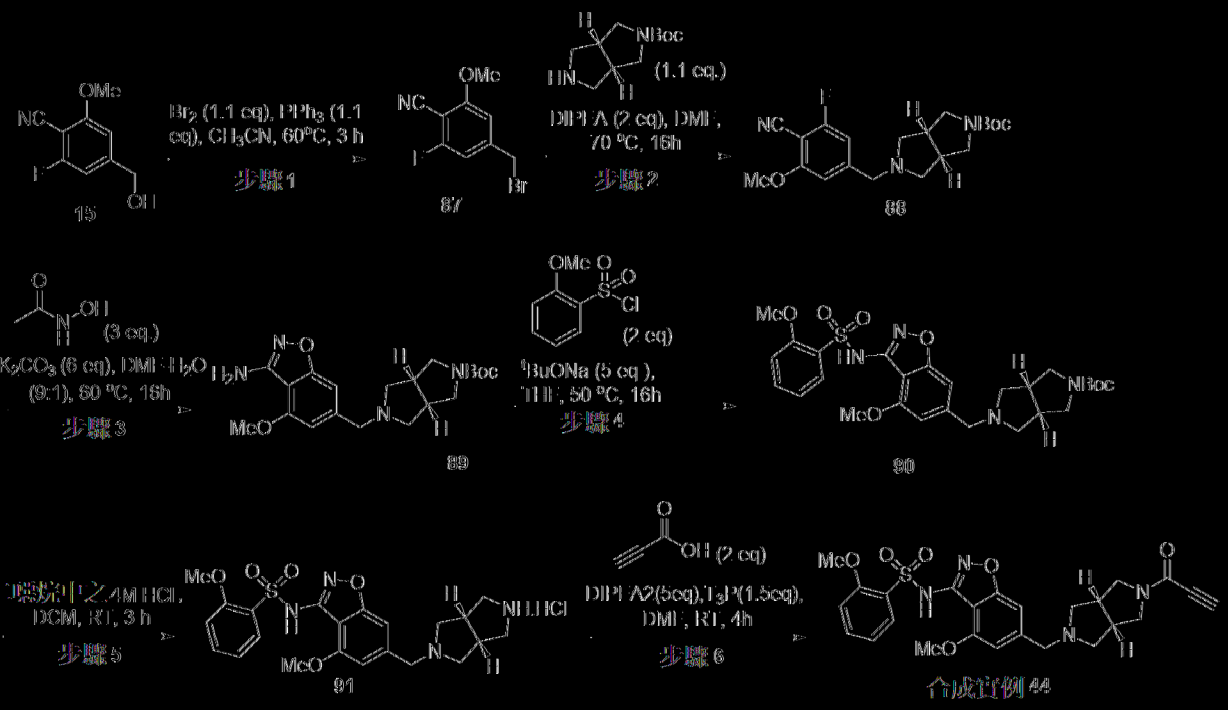
殘餘物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **86** (0.1 g, 80.8%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{22}H_{23}N_5O_5S$ 之 LCMS 計算值：469.52；實驗值：470.4 (M+1)。

合成 *N*-((1-((4-環丙氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0457】 在 0°C下，向化合物 **86** (100 mg, 0.21 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.1 mL, 0.63 mmol)，然後添加 T_3P (87 mg, 0.27 mmol)，且將內容物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙炔酸(17.6 mg, 0.25 mmol)預溶解於 DMF (0.3 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 4.5%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(表 1 中之分析數據)。

合成實例 44

方案 25：合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(((3aR,6aS)-5-丙炔醯基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈(87)

[0458] 在 0°C 下，向 2-氟-4-(羥甲基)-6-甲氧基苯甲腈 15 (3 g, 16.54 mmol) 於 ACN (15 mL) 中之攪拌溶液中添加 PPh_3 (6.94 g, 26.46 mmol)，然後添加 Br_2 (1.34 mL, 26.46 mmol)。將反應物在 60°C 下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 20%-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製化合物，以提供棕色固體狀標題化合物 87 (3 g, 74.62%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf：0.45)。C9H7BrFNO 之 LCMS 計算值：242.97；實驗值：244.7 (M+2)。

合成(3aR,6aS)-5-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯(88)

[0459] 在室溫下，向 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 87 (0.5 g, 2.048 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之攪拌溶液中添加(3aR,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯 87 (0.478 g, 2.25 mmol)，然後添加 DIPEA (1.14 mL, 4.09 mmol)。將反應混合物在 70°C 下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷

卻至室溫，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 **88** (0.550 g, 71.52%)。TLC：90% EtOAc/庚烷(Rf：0.40)。1H NMR 係複雜的且指示區域異構混合物。C20H26FN3O3 之 LCMS 計算值：375.20；實驗值：376.42 (M+1)。

合成(3aR,6aS)-5-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯(**89**)

【0460】 在室溫下，向化合物(3aR,6aS)-5-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯 **88** (0.85 g, 2.26 mmol)於 DMF:H_2O 之混合物(20 mL, 18:2)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(0.4 g, 6.79 mmol)，且然後添加 K_2CO_3 (1.87 g, 13.56 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(230-400 目二氧化矽)使用 DCM 中之 1%-5% MeOH 之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **89** (800 mg, 92%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.40)。C20H28N4O4 之 LCMS 計算值：388.21；實驗值：389.4 (M+1)。

合成(3aR,6aS)-5-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯(**90**)

【0461】 在室溫下，向(3aR,6aS)-5-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯 **89** (0.15 g, 0.386 mmol)於 THF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加 tBuONa (0.186 g, 1.93 mmol)且攪拌 15 min.，然後添加 3-甲氧基苯磺醯氯(0.159 g, 0.772 mmol)。將反應物在 50°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由經 combi 急速層析使用 5%甲醇/DCM/庚烷梯度來純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **90** (0.2 g, 93.02%)。TLC：EtOAc/庚烷(Rf：0.50)。C27H34N4O7S 之 LCMS 計算

值：558.21；實驗值：559.02 (M+1)。

合成 N-(6-(((3aR,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**91**)

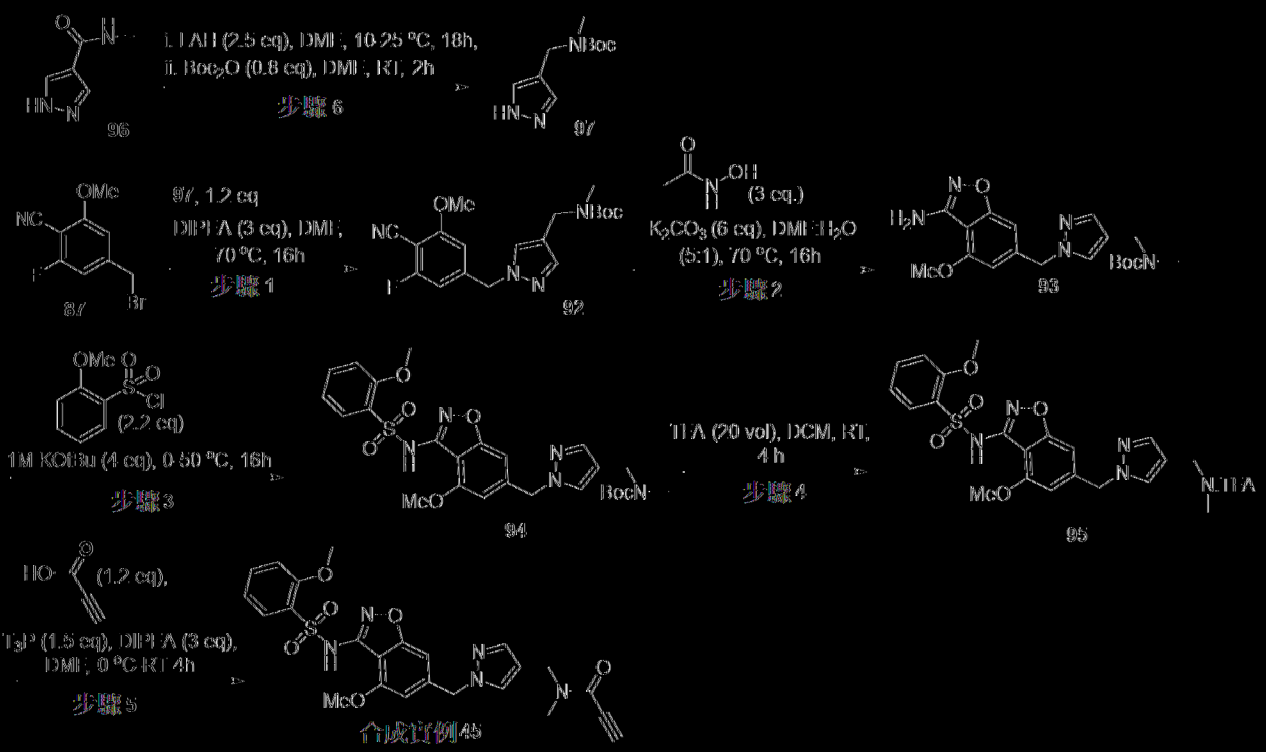
【0462】 在 0°C下，向(3aR,6aS)-5-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁基酯 **90** (0.8 g, 1.43 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (5 mL)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **91** (0.690 g, 97.45%，HCl 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C22H27ClN4O5S 之 LCMS 計算值：494.14；實驗值：NA (M+1)。鹽未經任何進一步純化即用於下一步驟。

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(((3aR,6aS)-5-丙炔醯基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0463】 在 0°C下，向 N-(6-(((3aR,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽 **91** (0.2 g, 0.404 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.176 mL, 1.01 mmol)、T_3P (0.192 g, 0.606 mmol)，然後添加丙炔酸(56 mg, 0.808 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質固體。經由 combi 急速層析使用 5%-10%梯度來純化粗製物以獲得化合物，藉由製備型 HPLC 進一步純化該化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(55 mg, 26.6%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 45

方案 26：合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基丙炔醯胺



合成((1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基下基)-1H-吡唑-4-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(92)

[0464] 在室溫下，向4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈87 (1.2 g, 4.916 mmol)於DMF (12 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (2.57 mL, 14.75 mmol)且攪拌10 min.，然後添加((1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯97 (1.2 g, 5.89 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌16 h。完成反應後(藉由TLC監測)，用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮。藉由combi急速層析(100-200目)使用0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供膠質固體狀標題化合物92 (0.6 g, 33.33%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.30)。$C_{19}H_{23}FN_4O_3$之LCMS計算值：374.18；實驗值：375.3。

合成((1-((3-胺基-4-氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯(93)

[0465] 在室溫下，向((1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基下基)-1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯92 (0.5 g, 1.33 mmol)於DMF:H_2O溶液(5 mL, 5:1)中之攪

拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(0.35 g, 3.99 mmol)及 K_2CO_3 (1.1 g, 7.98 mmol)。將反應混合物在 70°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用水及乙酸乙酯稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮，以提供棕色半固體狀((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯 **93** (0.4 g, 77.36%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf：0.20)。$C_{19}H_{25}N_5O_4$ 之 LCMS 計算值：387.19；實驗值：388.4 (M+1)。

合成((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**94**)

【0466】 在 0°C下，向((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯 **93** (0.33 g, 0.851 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 KOtBu 於 THF 中之 1.0 M 溶液(3.4 mL, 3.406 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(386 mg, 1.87 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速(100-200 目)管柱層析使用 100% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **94** (0.130 g, 27.42%)。TLC：70% EtOAc (Rf：0.5)。C26H31N5O7S 之 LCMS 計算值：557.19；實驗值：558.5 (M+1)。

2,2,2-三氟-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基乙醯胺(**95**)

【0467】 在 0°C下，向((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基) (甲基)胺基甲酸第三丁基酯 **94** (13 mg, 0.233 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.52 mL)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠

質固體狀標題化合物 **95** (100 mg, 94%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C23H22F3N5O6S 之 LCMS 計算值：553.12；實驗值：458.0 (M+1)。此化合物未經任何進一步純化即用於下一步驟。

合成 *N*-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基丙炔醯胺

【0468】 在 0°C下，向 2,2,2-三氟-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基乙醯胺 **95** (90 mg, 0.162 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.08 mL, 0.487 mmol)、T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(77 mg, 0.243 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 15 min。此後，逐滴添加丙炔酸(13.6 mg, 0.194 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(39 mg, 85%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(參見表 1 之分析數據)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.4)。C24H23N5O6S 之 LCMS 計算值：509.14；實驗值：510.1(M+1) (分析數據參見表 1)。

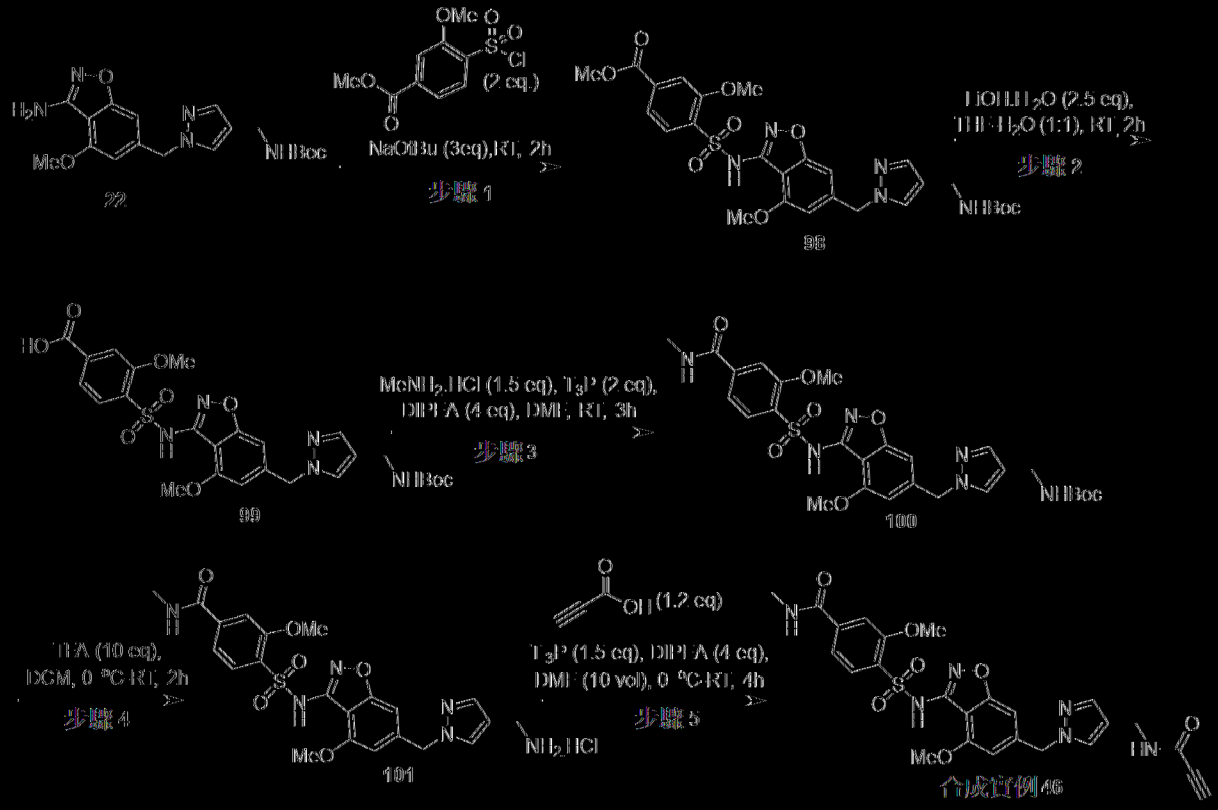
合成((1H-吡唑-4-基)甲基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**97**)

【0469】 在-10°C下，向 N-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 **96** (2 g, 15.98 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 LAH (1.5 g, 39.95 mmol)。將反應物在 80°C下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用 20% NaOH (100 mL)淬滅反應混合物且用 DCM (20 mL)稀釋。收集有機層並逐滴添加$(Boc)_2O$ (2.78 mL, 12.78 mmol)且將混合物在室溫下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮混合物。藉由 Combi 急速層析(230-400 目)純化粗化合物，以提供標題化合物 **97** (1.2 g, 35.6%)。TLC：20% EA/庚烷(Rf：0.3)。$C_{10}H_{17}N_3O_2$ 之 LCMS 計算值：211.13；

實驗值：212.60 (M+1)。

合成實例 46

方案 27：合成 (N-(4-甲氧基-6-((4-(內醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺



4-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(98)

向((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯 22 (200 mg, 0.535 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtBu (154 mg, 1.605 mmol)，然後添加 4-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯 (283 mg, 1.07 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物，然後用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供標題化合物 98 (92 mg, 28.57%)，黃色固體。TLC：100 EtOAc (Rf：0.6)。$C_{27}H_{31}N_5O_9S$ 之 LCMS 計算值：601.18；實驗值：602.5 (M+1)。

合成 4-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸(**99**)

【0471】 向 4-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯 **98** (80 mg, 0.132 mmol)於 THF-H_2O 溶液(1.6 mL, 1:1)中之攪拌溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (13.96 mg, 0.332 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯洗滌。用 1N HCl 中和水層(*p*H = 5)並用 10% MeOH/DCM 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供膠質固體狀粗標題化合物 **99** (70 mg, 89.74%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.2)。C26H29N5O9S 之 LCMS 計算值：587.17；實驗值：589.08 (M+1)。

合成((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基-4-(甲基胺甲醯基)苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**100**)

【0472】 在 0°C下，向 4-(*N*-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸 **99** (60 mg, 0.1021 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加甲胺鹽酸鹽(10.34 mg, 0.153 mmol)、DIPEA (0.071 mL, 0.408 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液 (0.129 mL, 0.204 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，在減壓下濃縮，以提供白色固體狀粗化合物 **100** (70 mg，粗製物)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。C27H32N6O8S 之 LCMS 計算值：600.20；實驗值：601.8(M+1)。粗化合物未經任何純化即用於下一反應。

合成 4-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(**101**)

【0473】 在 0°C下，向((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基-4-(甲基胺甲醯基)苯基)磺醯

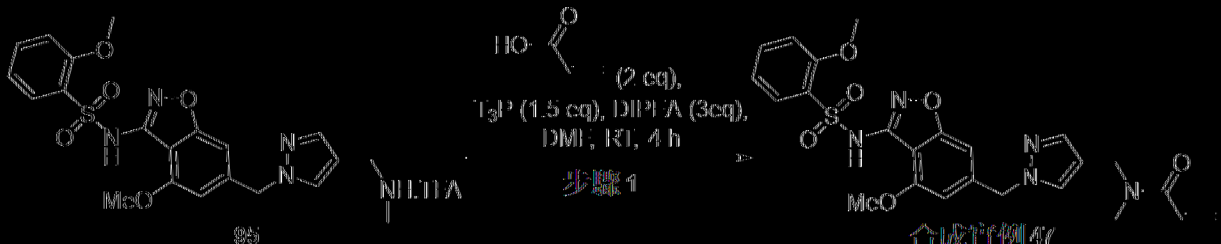
胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯 100 (70 mg, 0.1165 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.094 mL, 1.165 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物且與甲苯共蒸餾，以提供棕色油狀標題化合物 101 (72 mg，粗製物)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.3)。C22H25ClN6O6S 之 LCMS 計算值：536.12；實驗值：501.50 (M+1)。

合成 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺

[(0474)]　在 0°C 下，向 4-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 101 (50 mg, 0.093 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加丙炔酸(7.8 mg, 0.111 mmol)，然後添加 DIPEA (0.064 mL, 0.372 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 10 min 且添加 T_3P (44 mg, 0.139 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(7 mg, 13.7%)，TLC：10% MeOH/DCM (Rf：05)。(分析數據參見表 1)

合成實例 47

方案 28：合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺



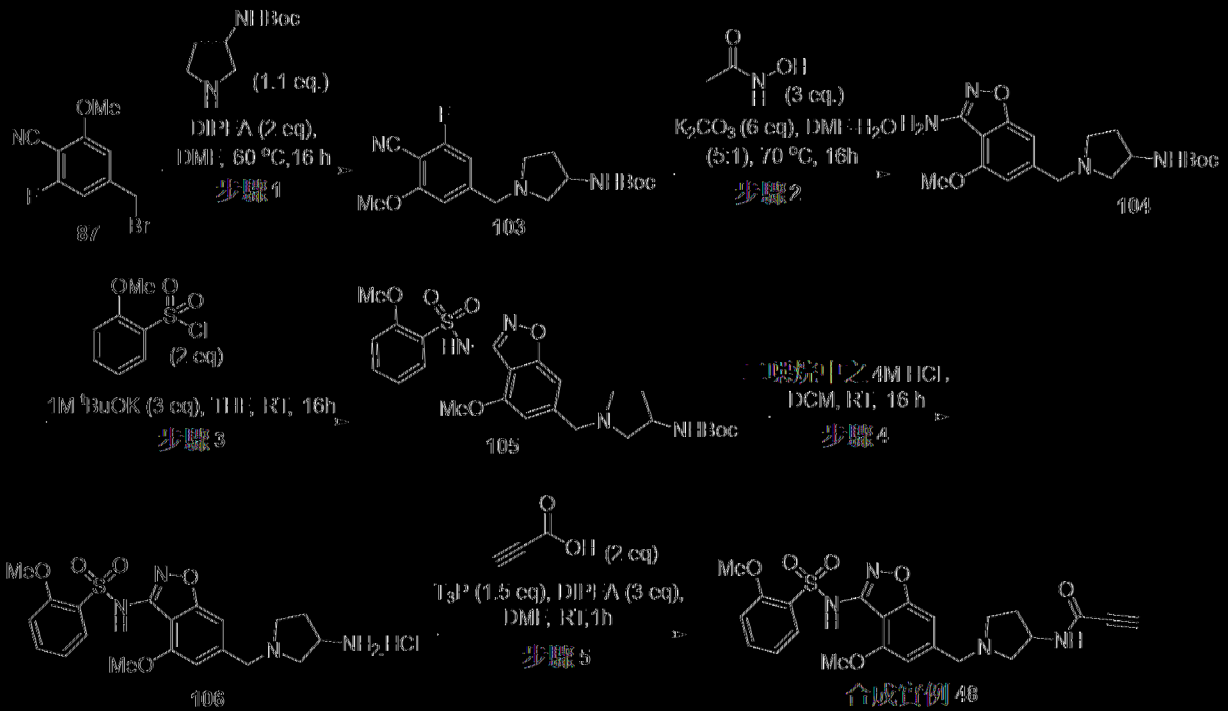
合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-

吡唑-4-基)甲基)-N-甲基丙烯醯胺

[0475] 在 0°C下，向 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-((甲基(2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺 95 (0.100 g, 0.180 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.094 mL, 0.54 mmol)及 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.114 mL, 0.270 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 10 min.，然後逐滴添加丙烯酸(25 mg, 0.360 mmol)預溶解於 DMF (0.3 mL)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 4h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(32 mg, 34.78%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(參見表 1 之分析數據)

合成實例 48

方案 29：合成 N-(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)丙炔醯胺



合成(1-(4-氯基-3-氟-5-甲氧基苯基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(103)

[0476] 在室溫下，向 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 87 (1.5 g, 6.14 mmol)

於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (2.14 mL, 12.28 mmol)，然後添加吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁基酯(1.25 g, 6.76 mmol)。將反應物在 60°C下加熱 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，添加冰冷水並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 **103** (1 g, 46.72%)。TLC：100% EtOAc (Rf：0.5)。C18H24FN3O3 之 LCMS 計算值：349.18；實驗值：350.4 (M+1)。

合成(1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(**104**)

【0477】 在室溫下，向(1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 **103** (1 g, 2.86 mmol)於 DMF:H_2O (7 mL, 6:1)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(0.644 g, 8.59 mmol)，且然後添加 K_2CO_3 (2.37 g, 17.16 mmol)。將反應混合物在 70°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物傾倒於冰水上並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **104** (600 mg, 58.25%)。TLC：100% EtOAc (Rf：0.50)；C18H26N4O4 之 LCMS 計算值：362.20；實驗值：363.02 (M+1)。

合成(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯(**105**)

【0478】 在 0°C下，向(1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 **104** (0.6 g, 1.65 mmol)於 THF (6 mL)中之攪拌溶液中添加 KOtBu 於 THF 中之 1M 溶液(5.0 mL, 4.96 mmol)，然後添加 3-甲氧基苯磺醯氯(0.681 g, 3.31 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析(230-400 目)使用 70%-

80%乙酸乙酯/庚烷梯度來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **105** (300 mg, 34.09%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf. 0.5)；C25H32N4O7S 之 LCMS 計算值：532.20；實驗值：533.02 (M+1)。

合成 N-(6-((3-胺基吡咯啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**106**)

【0479】 在 0°C下，向(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁基酯 **105** (0.3 g, 0.563 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (3 mL)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚及庚烷洗滌粗產物，以提供淡棕色半固體狀標題化合物 **106** (250 mg，鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。$C_{22}H_{24}F_3N_4O_6S$ 之 LCMS 計算值：529.14；實驗值：432.08 (游離鹼+1)。

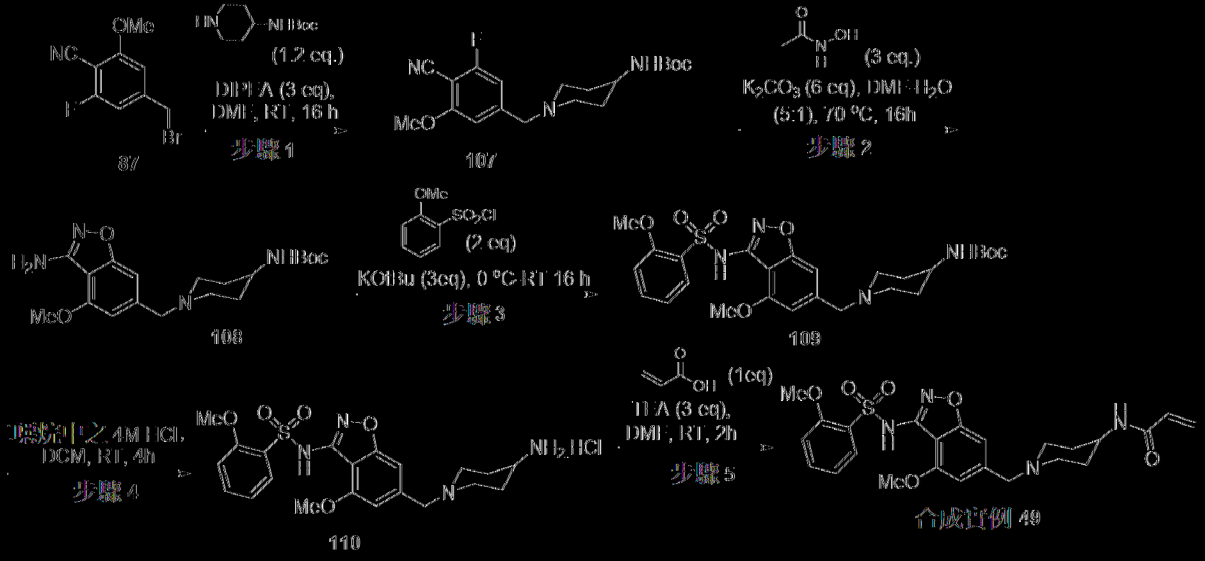
合成 N-(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-基)丙炔醯胺

【0480】 在 0°C下，向 N-(6-((3-胺基吡咯啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽 **106** (35 mg, 0.066 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.034 mL, 0.198 mmol)、T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.062 mL, 0.099 mmol)，然後添加丙炔酸(9.2 mg, 0.132 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，用冰水淬滅，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 15.62%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 49

方案 30：合成 N-(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)

甲基)六氫吡啶-4-基)丙烯醯胺



合成(1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(10')

[0481] 在 0°C 下，向 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 8' (1 g, 4.09 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加六氫吡啶-4-基胺基甲酸第三丁基酯(0.984 g, 4.915)及 DIPEA (2.14 mL, 12.27 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 20%-40% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 10' (850 mg, 57.43%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)；$C_{19}H_{26}FN_3O_3$ 之 LCMS 計算值：363.20；實驗值：364.0 (M+1)。

合成(1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(108)

[0482] 在室溫下，向化合物(1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯 10' (0.3 g, 0.825 mmol)於 DMF:H_2O 溶液(10.5 mL, 6:1)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.684 g, 4.95 mmol)。將混合物攪拌 10 min，然後添加 *N*-羥乙醯胺(0.185 g, 2.475 mmol)。將混合物在 70°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4

乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 10%-70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **108** (290 mg, 93.54%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.50)；$C_{19}H_{28}N_4O_4$ 之 LCMS 計算值：376.21；實驗值：377.4 (M+1)。

合成(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(**109**)

【0483】 在 0°C下，向化合物(1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯 **108** (0.5 g, 1.328 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 THF 中之 1.0 M KOtBu (3.98 mL, 3.98 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(0.548 g, 2.656 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 0-5% MeOH/DCM 之梯度方法來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **109** (0.250 g, 34.4%)。TLC：70% EtOAc /戊烷(Rf：0.45)；C26H34N4O7S 之 LCMS 計算值：546.21；實驗值：547.5 (M+1)。

合成 N-(6-((4-胺基六氫吡啶-1-基)甲基)4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**110**)

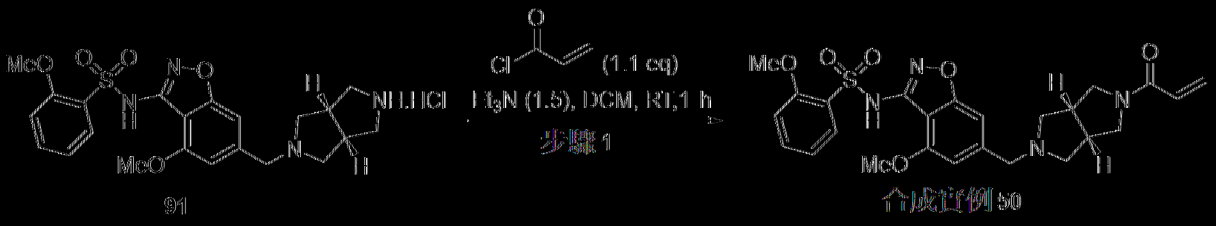
【0484】 在 0°C下，向化合物(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯 **109** (0.250 g, 0.4573 mmol)於 DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (2.5 mL)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供標題化合物 **110** (240 mg, 100%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。$C_{21}H_{27}ClN_4O_5S$ 之 LCMS 計算值：482.14；實驗值：447.0 (游離鹼+1)。

合成 N-(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)丙烯醯胺

[0485] 在 0°C下，向 N-(6-((4-胺基六氫吡啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽 110 (0.100 mg, 0.207 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.087 mL, 0.621 mmol)及丙烯醯氯(15 mg, 0.207 mmol)。將所得反應混合物在 0°C下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用 DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(15 mg, 13.3%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。$C_{27}H_{28}N_4O_6S$ 之 LCMS 計算值：500.17；實驗值：501.5 (M+1)。(分析數據參見表 1)

合成實例 50

方案 31：合成 N-(6-(((3aR,6aS)-5-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺

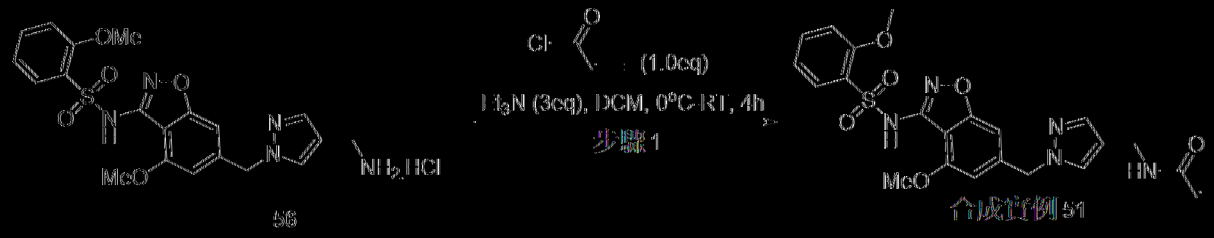


合成 N-(6-(((3aR,6aS)-5-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺

[0486] 在0°C下，向N-(6-(((3aR,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽 91 (0.1 g, 0.202 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.0425 mL, 0.303 mmol)及丙烯醯氯(20 mg, 0.222 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質產物。經 combi 急速分析使用 DCM 中之 5%-10% MeOH 梯度來純化粗製物且藉由製備型 HPLC 進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(8.5 mg, 8.09%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(參見表 1 之分析數據)。

合成實例 51

方案 32：合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯)并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙烯醯胺

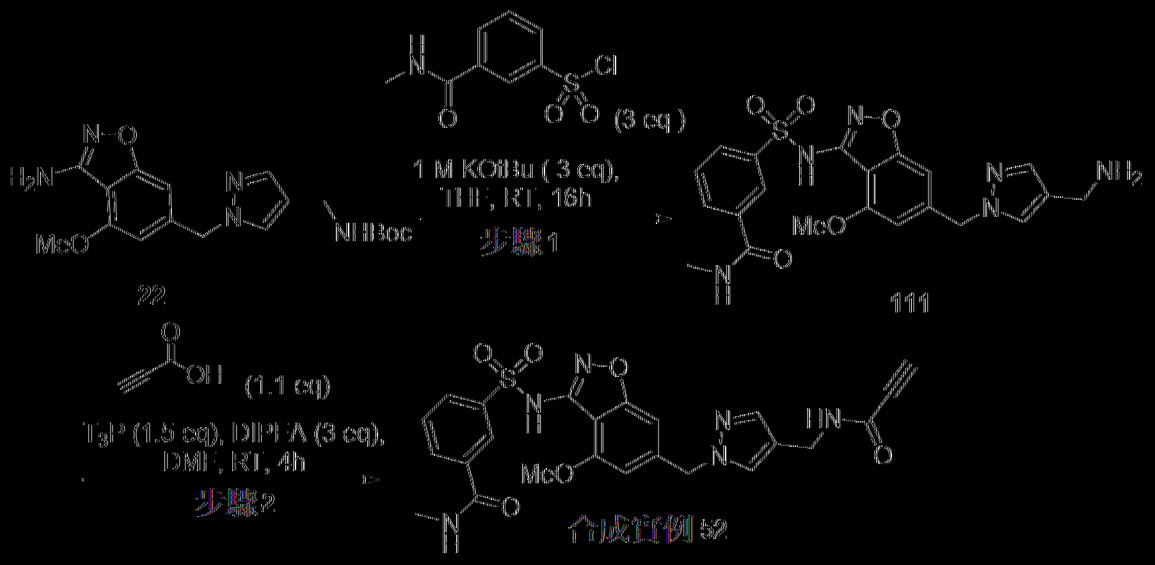


合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯)并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙烯醯胺

[0487] 在 0°C 下，向 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽 56 (60 mg, 0.125 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.05 mL, 0.375 mmol)及丙烯醯氯(11 mg, 0.125 mmol)於 DCM (0.6 mL)中之溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用 DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(8 mg, 12.90%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 52

方案 33：合成 3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙烯醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺



合成 3-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺(111)

[0488] 在 0°C下，向((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯22 (100 mg, 0.267 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 KOtBu 於 THF 中之 1.0 M 溶液(0.8 mL, 0.8034 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 15 min，然後添加3-(甲基胺甲醯基)苯磺醯氯(187 mg, 0.801 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 111 (110 mg, 88%)。TLC：70% EtOAc (Rf：0.5)。$C_{21}H_{22}N_6O_5S$之 LCMS 計算值：470.14；實驗值：471.8 (M+1)。

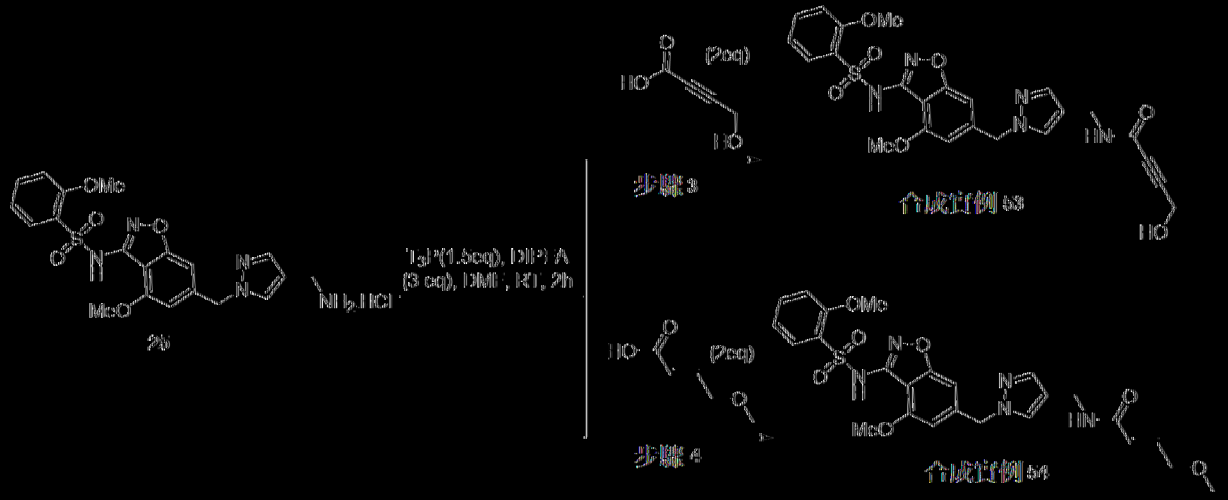
合成 3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺

[0489] 在 0°C下，向 3-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺 111 (110 mg, 0.233 mmol)於 DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (122 mg, 0.699 mmol)、T3P (111 mg, 0.349 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。此後，逐滴添加丙炔酸(44.6 mg, 0.63

mmol)預溶解於 T_3P (0.304 g, 0.95 mmol)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5.5 mg, 3.3%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.2)。$C_{24}H_{22}N_6O_6S$ 之 LCMS 計算值：522.13；實驗值：523.47 (M+1)。(分析數據參見表 1)

合成實例 53 及 54

方案 34：合成 4-羥基-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丁-2-炔醯胺及合成(E)-4-甲氧基-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丁-2-烯醯胺



合成 4-羥基-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丁-2-炔醯胺

[0490] 在 0°C 下，向 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽 25 (0.1 g, 0.208 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.626 mmol)、T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液 (0.198 mL, 0.312 mmol)，然後添加 4-羥基丁-2-炔酸(41 mg, 0.416 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，濃縮反應混合物。藉由使用

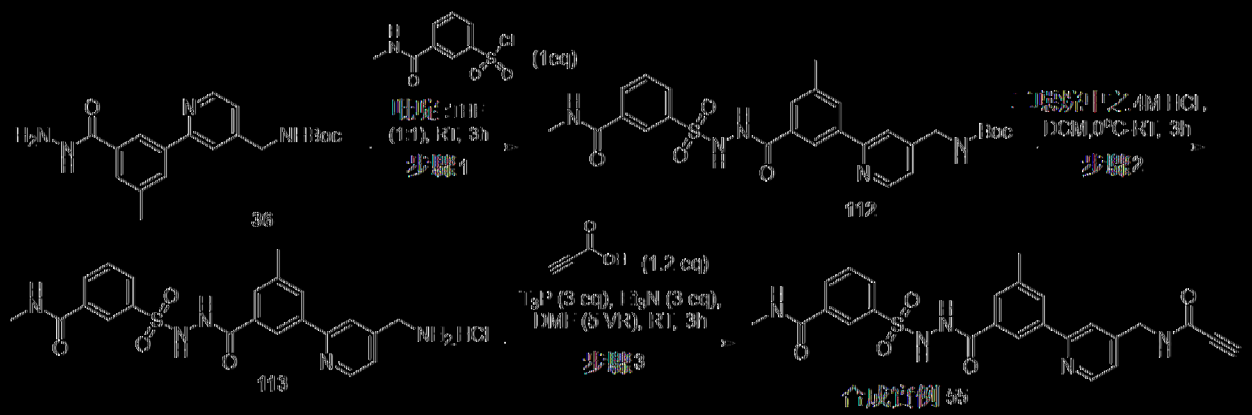
製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(20 mg, 18.34%)；TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成(E)-4-(氯基-N-((1-((4-(氯基-3-((2-(氯基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)(氯基)-1H-吡唑-4-基)(氯基)丁-2-烯醯胺

[0491] 在 0°C 下，向 N-(6-((4-(胺基(氯基)-1H-吡唑-1-基)(氯基)-4-(氯基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-(氯基苯磺醯胺鹽酸鹽 25 (0.1 g, 0.208 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.626 mmol)、T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液 (0.198 mL, 0.312 mmol)，然後添加(E)-4-(氯基丁-2-烯酸(48 mg, 0.416 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(22.5 mg, 18.86%)；TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 55

方案 35：合成 N-(氯基-3-(((3-(氯基-5-(4-((內-2-炔醯氯基胺基)(氯基)丁-2-烯醯氯基)苯基)磺醯胺基)苯基)醯胺



合成 N-(2-(3-(氯基-5-(((3-(氯基)苯基)磺醯氯基胺基)羰基)苯基)-4-吡啶基)(氯基)甲基胺氯基甲酸第三丁基酯(112)

[0492] 在室溫下，向((2-(3-(肼羰基)-5-(氯基苯基)吡啶-4-基)(氯基)胺氯基甲酸第三丁基酯 36 (0.25 g, 0.701 mmol)於 THF:吡啶(10 mL, 1:1)中之攪拌溶液中添加 3-(氯基胺基)苯磺醯氯(163 mg, 0.701 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。完

成後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 中和反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-48% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **112** (220 mg, 56.70%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)；C27H31N5O6S 之 LCMS 計算值：553.20；實驗值：554.01 (M+1)。

合成 3-((2-(3-(4-(胺基甲基)吡啶-2-基)-5-甲基苯甲醯基)肼基)磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(**113**)

【0493】 在 0°C下，向((2-(3-甲基-5-(2-((3-(甲基胺甲醯基)苯基)磺醯基)肼-1-羰基)苯基)吡啶-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯 **112** (170 mg, 0.307 mmol)於 DCM (3.4 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (1.7 mL)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚及庚烷洗滌粗化合物，以提供棕色固體狀標題化合物 **113** (0.130 g，HCl 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C20H22ClN5O5S 之 LCMS 計算值：489.12；實驗值：454.08 (游離鹼+1)。

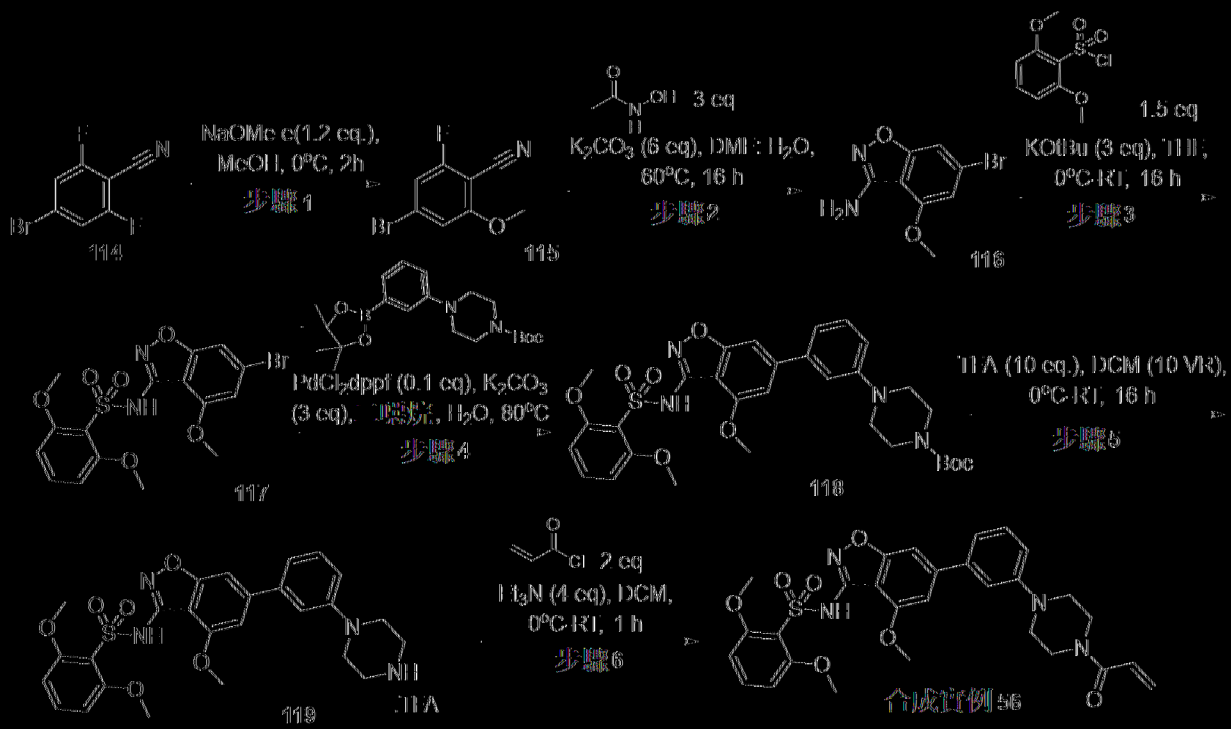
合成 N-甲基-3-[[[3-甲基-5-[4-[(丙-2-炔醯基胺基)甲基]-2-吡啶基]苯甲醯基]胺基]胺磺醯基]苯甲醯胺

【0494】 在 0°C下，向 3-((2-(3-(4-(胺基甲基)吡啶-2-基)-5-甲基苯甲醯基)肼基)磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽 **113** (80 mg, 0.163 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.068 mL, 0.489 mmol)。將反應混合物攪拌 15 min，然後添加丙炔酸(13 mg, 0.195 mmol)及 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.311 mL, 0.489 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(23 mg, 28.04%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見

表 1)

合成實例 56

方案 36：合成 N-(6-(3-(4-丙烯醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺



合成 4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲腈(115)

[0495] 向 4-溴-2,6-二氟苯甲腈 114 (50 mg, 229.35 mmol)於 MeOH (500 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOMe (14.86 g, 275.22 mmol)，且將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機相且在 30°C 下在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 115 (55 g，粗製物)。TLC：100 EtOAc (Rf：0.6)。C_8H_5BrFNO 之 LCMS 計算值：228.95；實驗值：229.5 (M+1)。粗化合物未經純化即用於下一步驟中。

合成 6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-胺(116)

[0496] 在室溫下，向 4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 115 (15 g, 65.20 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(14.68 g, 195.61

mmol)，且然後添加 K_2CO_3 (27 g, 195.6 mmol)。將反應混合物在 70°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物傾倒於冰水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **116** (7 g, 44.19%)。TLC：100% EtOAc (Rf：0.50)；C8H7BrN2O2 之 LCMS 計算值：241.97；實驗值：242.02 (M+1)。

合成 N-(6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(**117**)

【0497】 向 6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-胺 **116** (1 g, 4.11 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtPn (1.18 g, 12.34 mmol)，然後添加 2,6-二甲氧基苯磺醯氯(3.40 g, 14.4 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **117** (1 g, 54.94%)。TLC：100 EtOAc (Rf：0.6)。C16H15BrN2O6S 之 LCMS 計算值：441.98；實驗值：442.5 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**118**)

【0498】 向 N-(6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺 **117** (200 mg, 0.451 mmol)及 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(210 mg, 0.541 mmol)於 1,4-二噁烷:H_2O 之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.187 g, 1.353 mmol)。將反應混合物用氬脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0.0451 mmol)且再脫氣 5 min。將反應混合物在 80°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，在矽藻土墊上過濾且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **118** (180 mg,

64.05%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)。C31H36N4O8S 之 LCMS 計算值：624.23；實驗值：625.02 (M+1)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)-4l4-六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**119**)

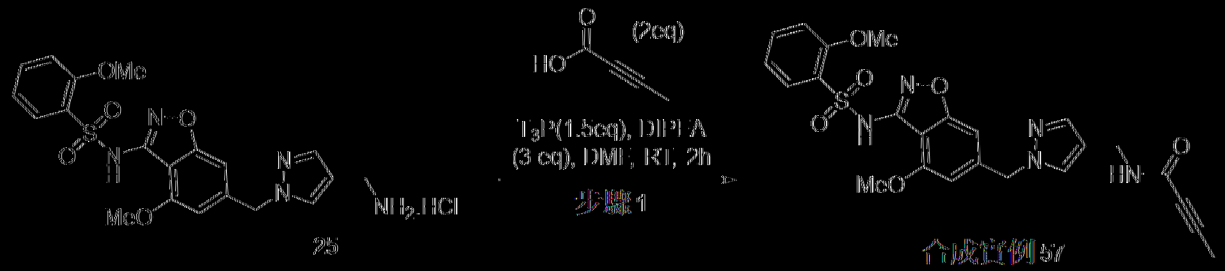
【0499】 在 0℃下，向 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯 **118** (150 mg, 0.240 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.185 mL, 2.401 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與甲苯共蒸餾，以提供棕色油狀標題化合物 **119** (120 mg，粗 TFA 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.3)。C28H28F3N4O7S 之 LCMS 計算值：621.16；實驗值：525.50 (游離鹼+1)。

合成 N-(6-(3-(4-丙烯醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺

【0500】 在 0℃下，向 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)-4l4-六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺 **119** (120 mg, 0.193 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.101 mL, 0.579 mmol)、丙烯醯氯 (20 mg, 0.231 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.184 mL, 0.289 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(8.9 mg, 8%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 57

方案 37：合成 N-[[1-[[4-甲氧基-3-[(2-甲氧基苯基)磺醯基胺基]-1,2-苯并噁唑-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]丁-2-炔醯胺

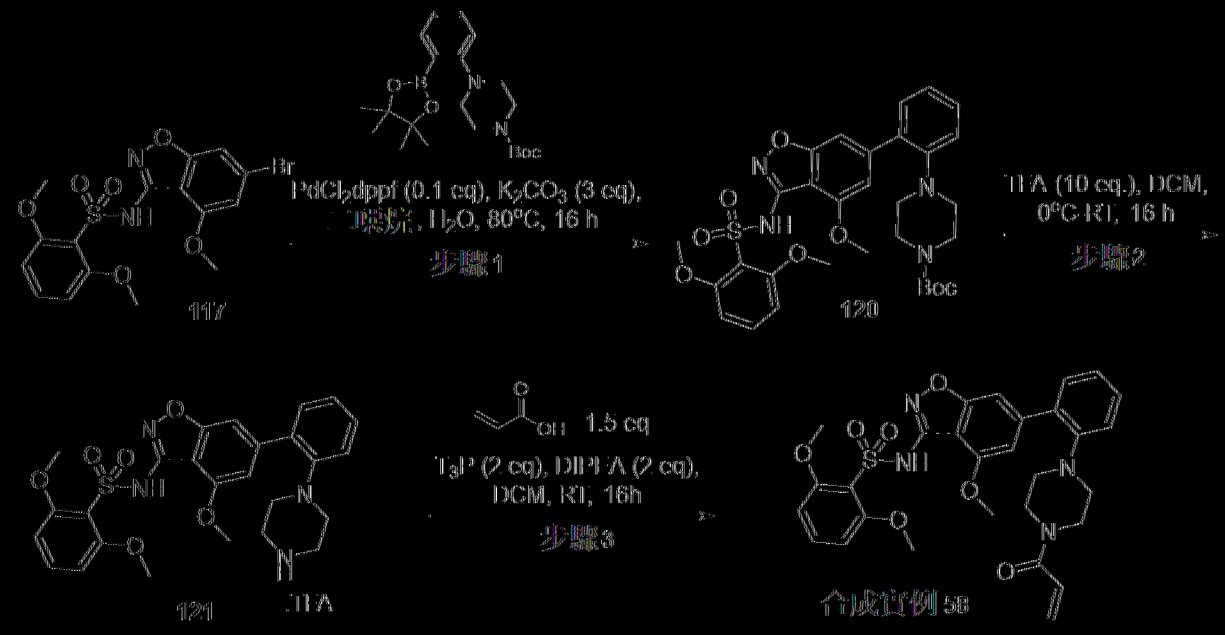


合成 N-[[1-[[4-甲氧基-3-[(2-甲氧基苯基)磺醯基胺基]-1,2-苯并噁唑-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]丁-2-炔醯胺

[0501] 在 0°C 下，向 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺胺鹽酸鹽 25 (0.1 g, 0.208 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.626 mmol)、T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液 (0.198 mL, 0.312 mmol)，然後添加丁-2-炔酸(35 mg, 0.416 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下蒸發反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(20 mg, 18.86%)；TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 58

方案 38：合成 N-(6-(2-(4-丙烯醯基六氫吡啶-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺胺



合成 4-(2-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**120**)

【0502】 向 N-(6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺 **117** (200 mg, 0.451 mmol)及 4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(210 mg, 0.541 mmol)於 1,4-二噁烷:H_2O 之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.187 g, 1.353 mmol)。將反應混合物用氬脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0.0451 mmol)且再脫氣 5 min。將反應混合物在 80°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，在矽藻土墊上過濾且在減壓下濃縮濾液。藉由 combi 急速層析使用 10-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **120** (220 mg, 72.36%)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)-4l4-六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**121**)

【0503】 在 0°C下，向 4-(2-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯 **120** (150 mg, 0.240 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.185 mL, 2.401 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與甲苯共蒸餾，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **121** (200 mg，粗 TFA 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.3)。$C_{28}H_{28}F_3N_4O_7S$ 之 LCMS 計算值：621.16；實驗值：525.50 (游離鹼 +1)。

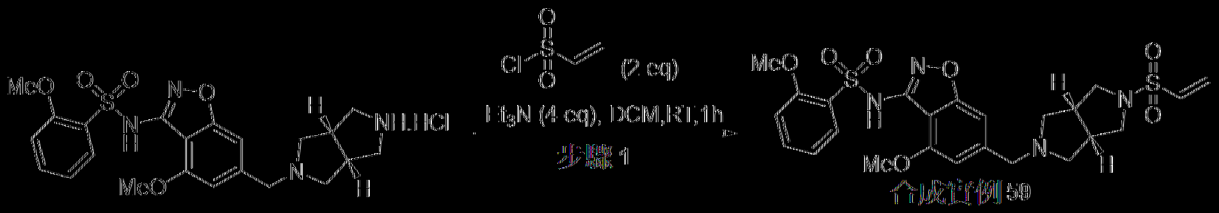
合成 N-(6-(2-(4-丙烯醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺

【0504】 在 0°C下，向 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)-4l4-六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺 **121** (100 mg, 0.160 mmol)

於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.083 mL, 0.48 mmol)、丙烯醯氯(14 mg, 0.193 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.152 mL, 0.24 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(3.6 mg, 3.87%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(參見表 1 中之分析數據)。

合成實例 59

方案 39：合成 2-甲氧基 N-(4-甲氧基 6-(((3aR,6aS)-5-(乙烯基磺醯基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

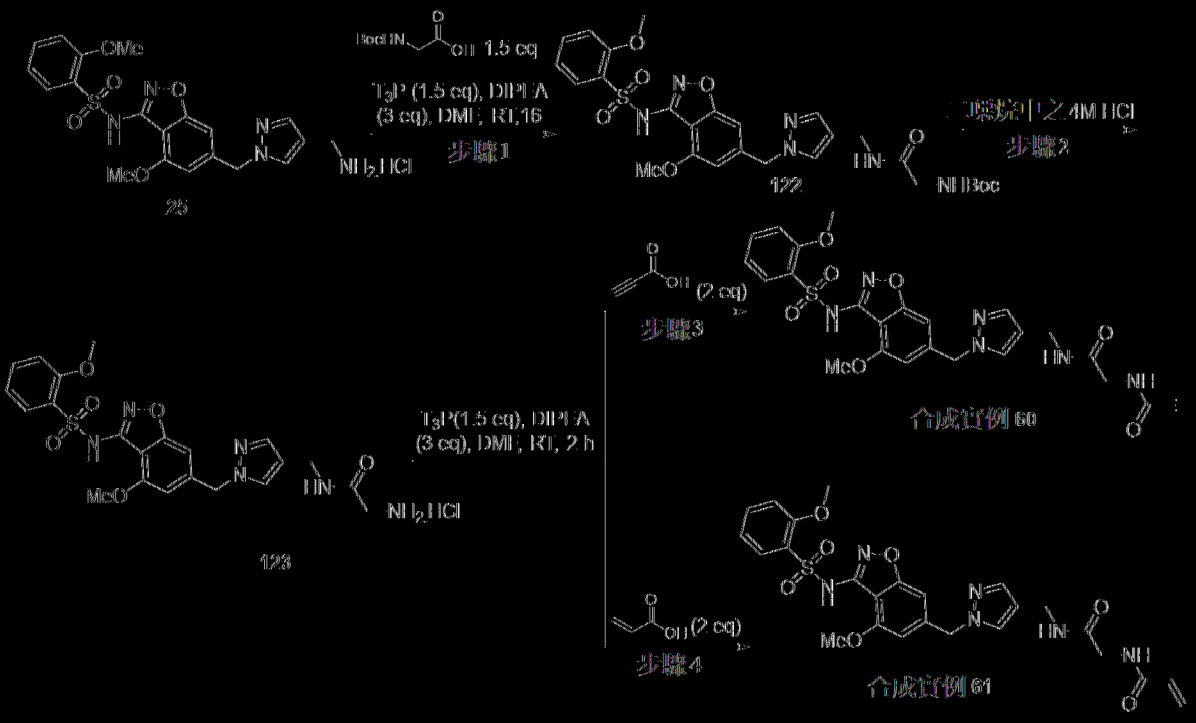


[0505] 在 0°C 下，向 N-(6-(((3aR,6aS)-六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽 91 (0.1 g, 0.202 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.0425 mL, 0.303 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(51 mg, 0.404 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(1.85 mg, 1.68%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 60 及 61

方案 40：合成 N-(2-(((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)丙炔醯胺及合成 N-[2-[[1-[[4-甲氧基-3-[(2-甲氧基苯基)磺醯基胺基]-1,2-苯并噁唑-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基

胺基]-2-側氧基乙基]內-2-烯醯胺



合成(2-(((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(122)

[0506] 在0°C下，向化合物25 (0.12 g, 0.25 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol)及(第三丁氧基羰基)甘胺酸(29 mg, 0.16 mmol)，然後添加T3P於EtOAc中之50%溶液(0.1 mL, 0.16 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。完成後(藉由TLC監測)，用氯化銨水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水Na_2SO_4乾燥有機相並濃縮，以提供白色固體狀標題化合物122 (0.110 g, 74.0%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。$C_{27}H_{32}N_6O_8S$之LCMS計算值：600.20；實驗值：601.5 (M+1)。

合成2-胺基-N-[[1-[[4-甲氧基-3-[(2-甲氧基苯基)磺醯基胺基]-1,2-苯并噁唑-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]乙醯胺;鹽酸鹽(123)

[0507] 在0°C下，向化合物122 (0.110 g, 0.183 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加1,4-二噁烷中之4M HCl (3 mL)。將反應物在室溫下攪拌2 h。完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚研磨粗製物並在減

壓下乾燥，以提供黃色固體狀標題化合物 **123** (150 mg，HCl 鹽)。TLC：15% MeOH/DCM (Rf：0.3)；C22H25ClN6O6S 之 LCMS 計算值：536.12；實驗值：501.8 (游離鹼 M+1)。

合成 N-(2-(((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)丙炔醯胺

【0508】 在 0°C下，向 2-胺基-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)乙醯胺鹽酸鹽 **123** (60 mg, 0.11 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.058 mL, 0.33 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.1 mL, 0.165 mmol)、丙炔酸(15 mg, 0.22 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供白色固體狀標題化合物(4 mg, 6.55%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

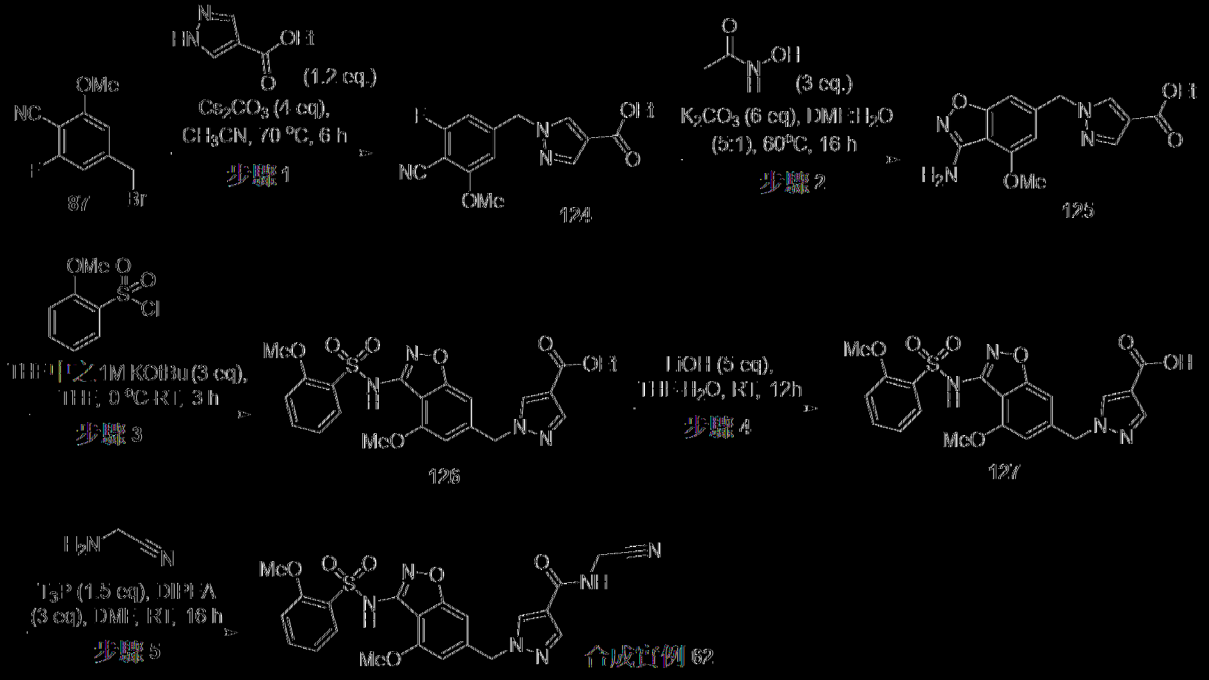
合成 N-[2-[[1-[[4-甲氧基-3-[(2-甲氧基苯基)磺醯基胺基]-1,2-苯并噁唑-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基胺基]-2-側氧基-乙基]丙-2-烯醯胺

【0509】 在 0°C下，向 2-胺基-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)乙醯胺鹽酸鹽 **123** (60 mg, 0.11 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.058 mL, 0.33 mmol)，且然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.1 mL, 0.165 mmol)及丙烯酸(15 mg, 0.22 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，藉由使用製備型 HPLC 來純化該混合物，以提供白色固體狀標題化合物(13.2 mg, 21.63%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 62

方案 41：合成 N-(氰基甲基)-1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異

噠唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



合成 1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(124)

[0510] 在室溫下，向 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 87 (1 g, 4.01 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (5.2 g, 16.04 mmol)，然後添加 1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.674 g, 4.81 mmol)，且將反應混合物在 70°C 下加熱 6 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 124 (800 mg, 45.4%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.45)。$C_{15}H_{14}FN_3O_3$ 之 LCMS 計算值：303.10；實驗值：304.08 (M+1)。

合成 1-((3-胺基-4-甲氧基苯基)[d]異噠唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(125)

[0511] 在室溫下，向 1-(4-氧基-3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 124 (800 mg, 2.63 mmol)於 DMF:H_2O 之 5:1 混合物(6 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯羥肟酸(59 mg, 7.91 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (2.18 g, 15.78 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙

酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 30%-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **125** (800 g, 95.9%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.40)。C15H16N4O4 之 LCMS 計算值：316.12；實驗值：317.02 (M+1)。

合成 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(**126**)

【0512】 在 0°C下，向 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 **125** (0.800 g, 2.52 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 THF 中之 1M tBuOK (7.5 mL, 7.58 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(0.52 g, 3.02 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色固體狀標題化合物 **126** (300 mg, 24.39%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.35)。C22H22N4O7S 之 LCMS 計算值：486.12；實驗值：487.03 (M+1)。

合成 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(**127**)

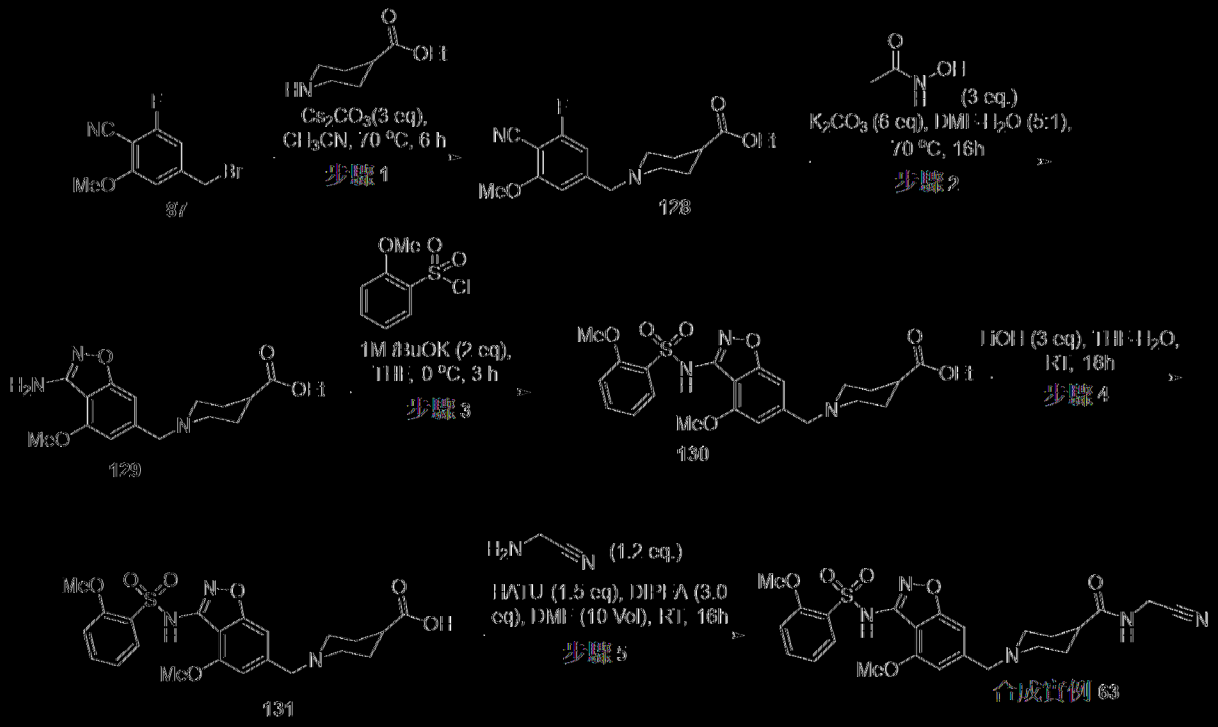
【0513】 在 0°C下，向化合物 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 **126** (150 mg, 0.308 mmol)於 THF-H2O 之(5:1)混合物(6 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH.H2O (64 mg, 1.54 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 將反應混合物中和至約 pH 7.0 並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 3%-5% MeOH/DCM 之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **127** (6 mg, 11.36%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C20H18N4O7S 之 LCMS 計算值：458.09；實驗值：459.5 (M+1)。

合成 N-(氰基甲基)-1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

[0514] 在 0°C下，向 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 127 (60 mg, 0.130 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol)、2-胺基乙腈(17 mg, 0.156 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，然後添加 HATU (74 mg, 0.195 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(15 mg, 23.43%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5) (參見表 1 之分析數據)

合成實例 63

方案 42：合成 N-(氰基甲基)-1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲醯胺



合成 1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯(128)

[0515] 在室溫下，向 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 87 (0.2 g, 0.819 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.8 g, 2.45 mmol)，然後添加 1-(甲基

磺醯基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯(0.231 g, 0.982 mmol)，且將反應混合物在 70°C下加熱 6 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 40%-70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **128** (0.180 g, 68.70%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.45)。C17H21FN2O3 之 LCMS 計算值：320.15；實驗值：321.02 (M+1)。

合成 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯(**129**)

【0516】 在室溫下，向化合物 1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯 **128** (0.18 g, 0.56 mmol)於 DMF:H2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯羥肟酸(0.126 g, 1.68 mmol)，然後添加 K2CO3 (0.465 g, 3.37 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 30%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **129** (0.150 g, 80.21%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.40)。C17H23N3O4 之 LCMS 計算值：333.17；實驗值：334.05 (M+1)。

合成 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯(**130**)

【0517】 在 0°C下，向 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯 **129** (0.150 g, 0.449 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 THF 中之 1 M tBuOK (0.9 mL, 0.899 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(185 mg, 0.898 mmol)，且將反應物在 0°C下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 DCM 稀釋反應混合物，添加水並萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **130** (120 mg, 54.09%)。TLC：80%

EtOAc/庚烷(Rf：0.35)。C24H29N3O7S 之 LCMS 計算值：503.17；實驗值：504.03 (M+1)。

合成 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲酸(**131**)

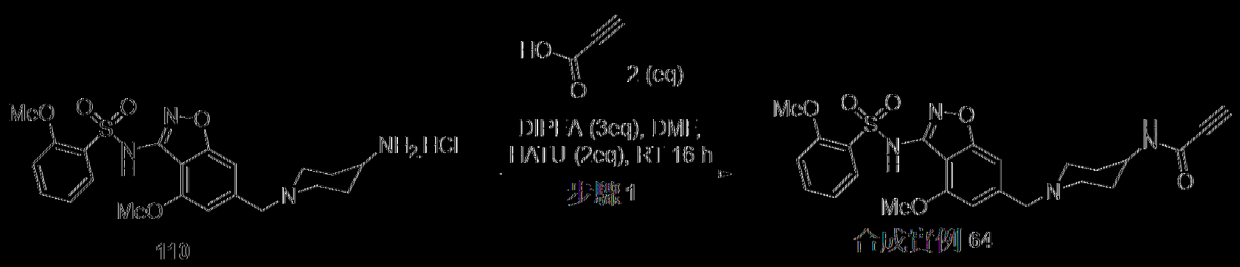
【0518】 在 0°C下，向 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲酸乙酯 **130** (120 mg, 0.238 mmol)於 THF-H_2O 之(5:1)混合物(6 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH.H_2O (30 mg, 0.714 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 將反應混合物中和至約 pH 7.0 並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 3%-5% MeOH/DCM 之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **131** (100 mg, 88.49%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C22H25N3O7S 之 LCMS 計算值：475.14；實驗值：476.05 (M+1)。

合成 N-(氰基甲基)-1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲醯胺

【0519】 在 0°C下，向 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-甲酸 **131** (100 mg, 0.210 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.630 mmol)、2-胺基乙腈(14 mg, 0.252 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，然後添加 HATU (119 mg, 0.315 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。使用製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(8.5 mg, 23.43%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5) (分析數據參見表 1)。

合成實例 64

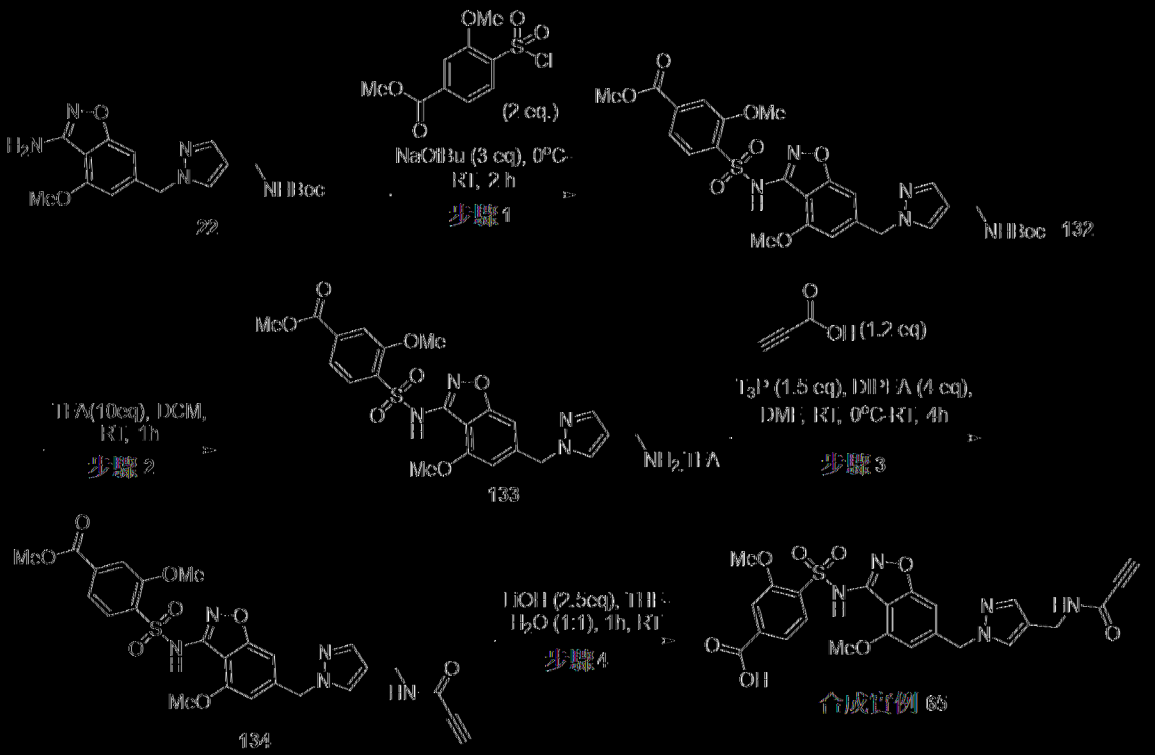
方案 43：合成 N-(1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)六氫吡啶-4-基)丙炔醯胺



[0520] 在 0°C 下，向化合物 N-[6-[(4-胺基-1-六氫吡啶基)甲基]-4-甲氧基-1,2-苯并噁唑-3-基]-2-甲氧基-苯磺醯胺 110 (50 mg, 0.103 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.054 mL, 0.310 mmol)及丙炔酸(14 mg, 0.206 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，然後添加 HATU (78 mg, 0.206 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(15 mg, 29.41%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。$C_{24}H_{26}N_4O_6S$ 之 LCMS 計算值：498.16；實驗值：499.2 (M+1)。(分析數據參見表 1)

合成實例 65

方案 44：合成 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸



合成 4-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(**132**)

【0521】 在 0°C下，向((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯 **22** (200 mg, 0.5356 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtBu (154 mg, 1.6068 mmol)，然後添加 4-(氯磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(283 mg, 1.0712 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **132** (180 g, 55.90%)。TLC：100% EtOAc (Rf：0.5)。C27H31N5O9S 之 LCMS 計算值：601.18；實驗值：602.5 (M+1)。

合成 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(**133**)

【0522】 在 0°C下，向化合物 4-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯 **132** (90 mg, 0.1495 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.12 mL, 1.49 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供標題化合物 **133** (92 mg, 100%)，C24H23F3N5O8S 之 LCMS 計算值：598.12；實驗值：502.5 (M+1)。

合成 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(**134**)

【0523】 在 0°C下，向 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯 **133** (80 mg, 0.133 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加丙炔酸(11 mg, 0.160 mmol)、DIPEA (0.09 mL, 0.532 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液

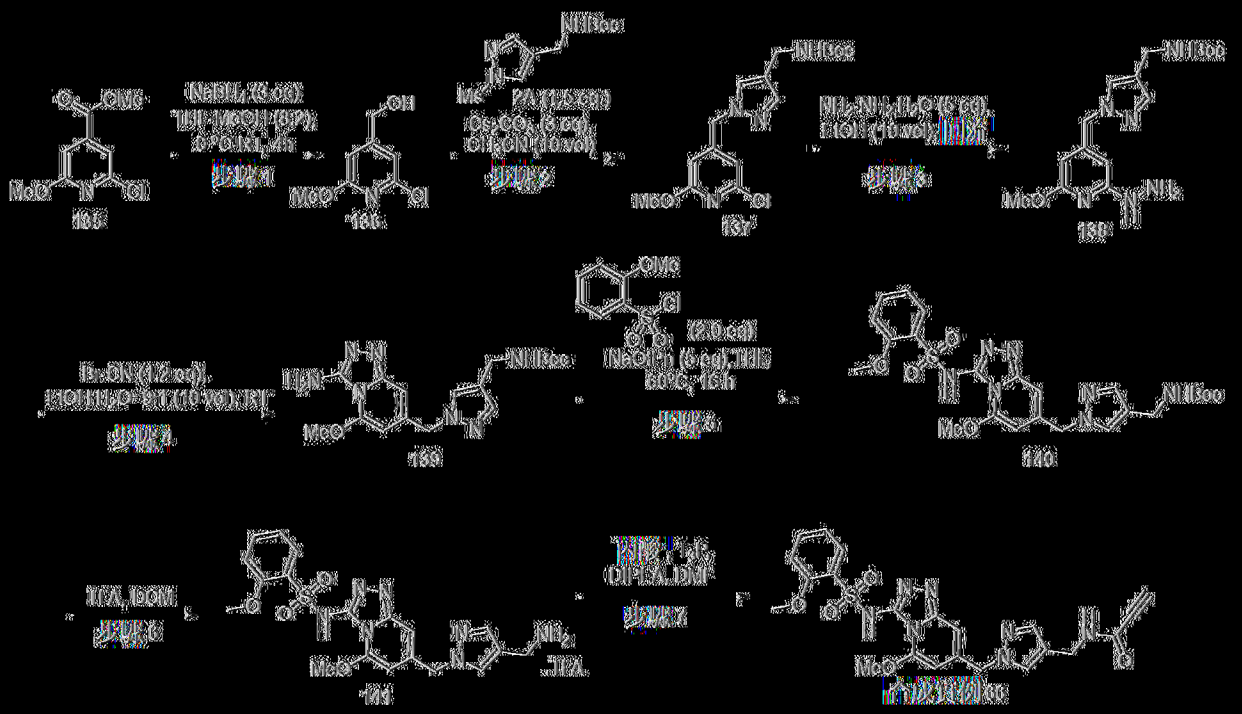
(0.126 g, 0.199 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮，以提供白色固體狀標題化合物 **134** (45 mg，粗製物)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)。C25H23N5O8S 之 LCMS 計算值：553.13；實驗值：554.8 (M+1)。粗材料未經任何進一步純化即用於下一步驟中。

合成 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸

【0524】 向 3-甲氧基-4-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯 **134** (45 mg, 0.0182 mmol)於 THF-H_2O 之 1:1 混合物(2 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiOH.H_2O$ (8.5 mg, 0.203 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。藉由 TLC 監測反應之進展。用 2 N HCl 中和反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(6.2 mg, 14.41%)。TLC：100% EtOAc/庚烷(Rf：0.2) (分析數據參見表 1)。

合成實例 66

方案 45：合成 N-((1-((5-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成(2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基)甲醇(136)

[0525] 在 0°C 下，向化合物 135 (5 g, 29.00 mmol)於 THF (50 mL)中之攪拌溶液中添加 $NaBH_4$ (1.6 g, 44.00 mmol)，且將所得反應混合物在 0°C 下攪拌 2 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 中和反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 136 (4.5 g, 88.93%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(Rf：0.35)。$C_7H_8ClNO_2$ 之 LCMS 計算值：173.02；實驗值：172.8 (M+1)。

合成((1-((2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(137)

[0526] 在 0°C 下，向化合物 136 (4.5 g, 25.91 mmol)於 ACN (50 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (25.32 g, 77.73 mmol)、((1-(甲磺醯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(8.5 g, 31.09 mmol)，且將所得反應混合物在 0°C 下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 137 (2 g, 21.88%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(Rf：0.35)。$C_{16}H_{21}ClN_4O_3$ 之 LCMS

計算值：352.13；實驗值：353.9 (M+1)。

合成((1-((2-肼基-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**138**)

【0527】 在 0°C下，向化合物 **137** (0.5 g, 1.41 mmol)於 EtOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加肼水合物(0.1 mL, 2.12 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 **138** (0.3 g, 60.85%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(Rf：0.35)。C16H24N6O3 之 LCMS 計算值：348.19；實驗值：349.2 (M+1)。

合成((1-((3-胺基-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**139**)

【0528】 在室溫下，向化合物 **138** (500 mg, 1.435 mmol)於 EtOH: H_2O 之(4:1)混合物(5 mL)中之攪拌溶液中添加溴化氰(182 mg, 1.72 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 **139** (260 mg, 48.59%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(Rf：0.3)。C17H23N7O3 之 LCMS 計算值：373.19；實驗值：374.1 (M+1)。

合成((1-((5-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**140**)

【0529】 向化合物 **139** (260 mg, 0.696 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加第三戊醇鈉(383 mg, 3.48 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(287 mg, 1.39 mmol)，且將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化

合物 **140** (160 mg, 42.32%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.6)。C24H29N7O6S 之 LCMS 計算值：543.19；實驗值：544.5 (M+1)。

合成 2-甲氧基-N-(5-甲氧基-7-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯磺醯胺(**141**)

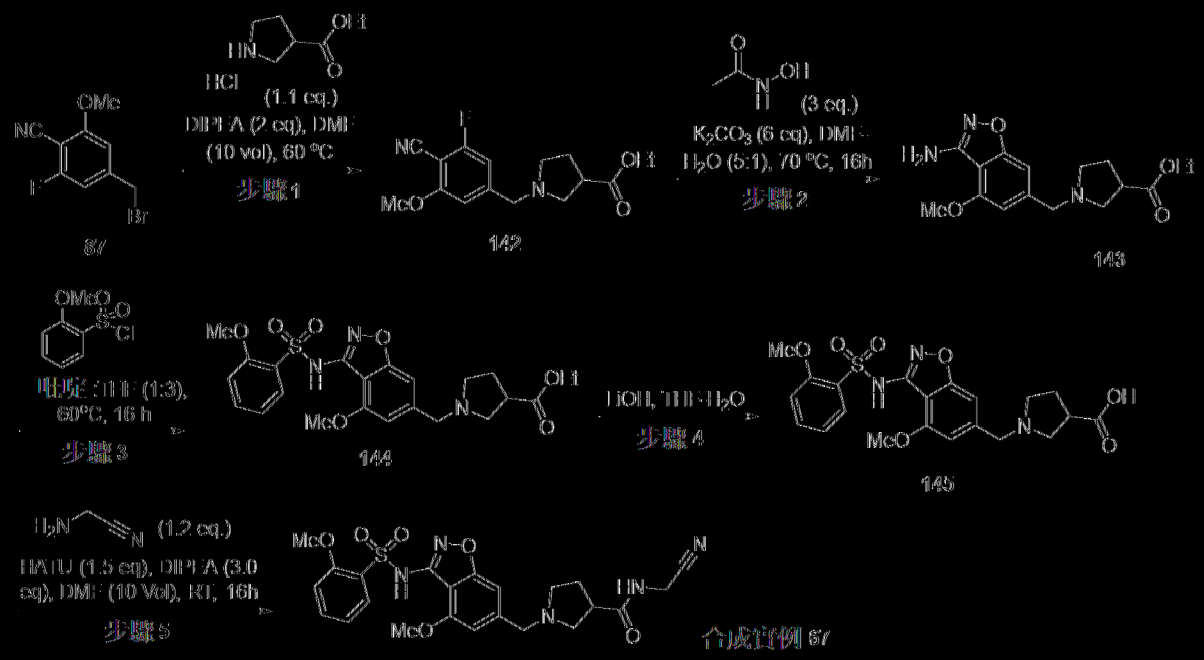
【0530】 在室溫下，向化合物 **140** (70 mg, 0.129 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.2 mL, 1.29 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色液體狀標題化合物 **141** (70 mg，TFA 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C21H20F3N7O5S 之 LCMS 計算值：539.12；實驗值：NA。

合成 N-((1-((5-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0531】 在室溫下，向化合物 **141** (70 mg, 0.129 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.067 mL, 0.389 mmol)、T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.123 mL, 0.193 mmol)，然後添加丙炔酸(10 mg, 0.154 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮，以提供白色固體狀標題化合物 (14 mg, 21.87%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 67

方案 46：合成 N-(氰基甲基)-1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺



合成 1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(142)

[0532] 在室溫下，向 4-(溴甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈 87 (1.5 g, 6.14 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (2.14 mL, 12.29 mmol)，然後添加 1-(12-氯烷基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(1.2 g, 6.75 mmol)，且將所得反應混合物在 60°C 下加熱 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 142 (1.3 g, 69.14%)。TLC：100% EtOAc (Rf：0.5)。$C_{16}H_{19}FN_2O_3$ 之 LCMS 計算值：306.14；實驗值：307.4 (M+1)。

合成 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(143)

[0533] 在室溫下，向 1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)吡咯啶-3-甲酸乙酯 142 (1.3 g, 4.24 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(0.955 g, 12.73 mmol)，且然後添加 K_2CO_3 (3.5 g, 25.44 mmol)。將反應混合物在 70°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物傾倒於冰水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕

色固體狀標題化合物 **143** (600 mg, 46.15%)。TLC：100% EtOAc (Rf：0.50)；C16H21N3O4 之 LCMS 計算值：319.15；實驗值：320.02 (M+1)。

合成 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯(**144**)

【0534】 在室溫下，向 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯 **143** (600 mg, 1.87 mmol)於 THF:吡啶之混合物(20 mL, 3:1)中之攪拌溶液中添加 2-甲氧基苯磺醯氯(465 mg, 2.25 mmol)。將反應物在 60°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 中和反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-48% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **144** (300 mg, 61.11%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)；C23H27N3O7S 之 LCMS 計算值：489.16；實驗值：490.01 (M+1)。

1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸(**145**)

【0535】 向 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯 **144** (0.3 g, 0.612 mmol)於 THF-H_2O 之 1:1 混合物(5 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH.H_2O (77 mg, 1.83 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，用檸檬酸淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。藉由 10%-15%之 MeOH/DCM 之 combi 急速層析來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **145** (0.250 g, 88.65%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.2)。C21H23N3O7S 之 LCMS 計算值：461.13；實驗值：462.4 (M+1)。

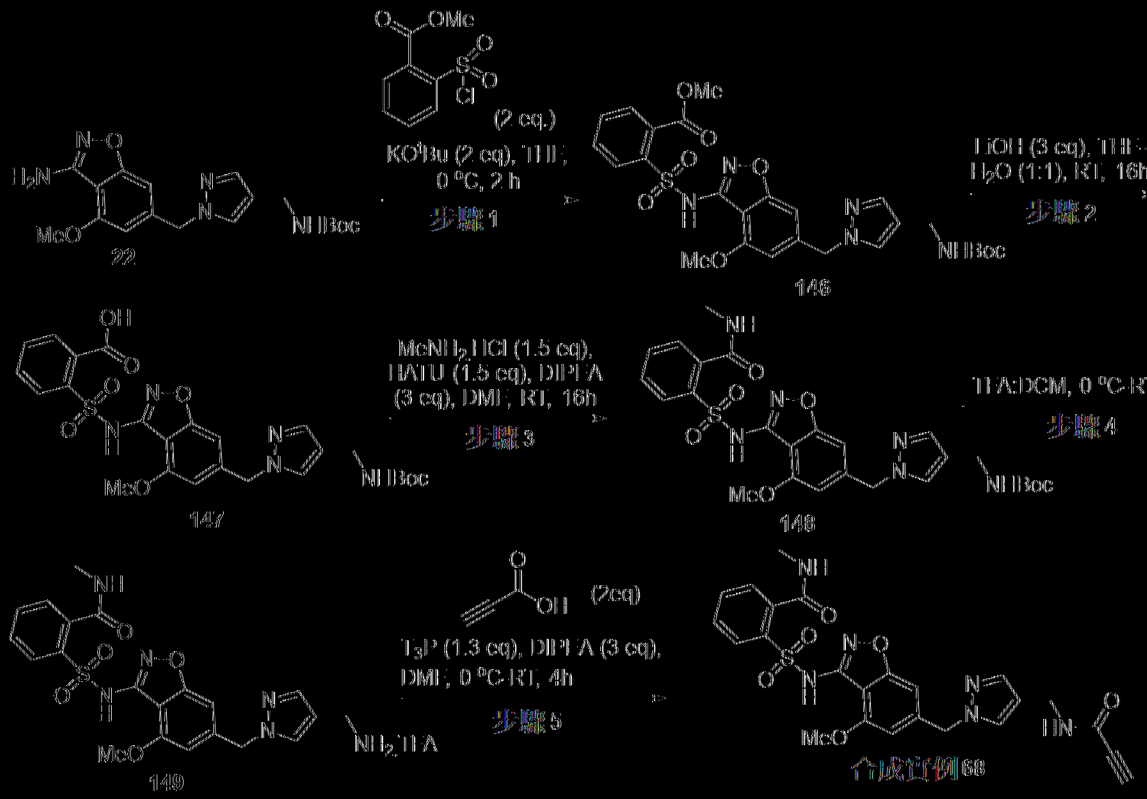
合成 N-(氰基甲基)-1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺

【0536】 在 0°C下，向 1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁

唑-6-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸 145 (50 mg, 0.108 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 2-胺基乙腈(7 mg, 0.130 mmol)、DIPEA (0.055 mL, 0.324 mmol)，然後添加 HATU (123 mg, 0.324 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮混合物。藉由使用 10%-15% EtOAc/庚烷之 combi 急速層析來純化粗製物，以提供灰白色膠質固體狀標題化合物(3 mg, 5.55%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 68

方案 47：合成 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(內醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺



合成 2-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯(146)

[0537] 在 0°C 下，向((1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯 22 (0.5 g, 1.33 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌

溶液中添加 KOtBu 於 THF 中之 1.0 M 溶液(2.67 mL, 2.67 mmol)，然後添加 2-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(0.624 mg, 2.66 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速(100-200 目)管柱層析使用 20%-80% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **146** (0.3 g, 27.42%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.5)。C26H29N5O8S 之 LCMS 計算值：571.17；實驗值：572.8 (M+1)。

合成 2-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸(**147**)

【0538】 向 2-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯 **146** (0.3 g, 0.52 mmol)於 THF-H_2O 之 1:1 混合物(2 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH.H_2O (66 mg, 1.57 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後(藉由 TLC 監測)，用檸檬酸淬滅反應混合物，在減壓下濃縮。藉由 10%-15%之 MeOH/DCM 之 combi 急速層析來純化粗製物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **147** (0.250 g, 85.61%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.2)。C25H27N5O8S 之 LCMS 計算值：557.16；實驗值：558.4 (M+1)。

合成((1-((4-甲氧基-3-((2-(甲基胺甲醯基)苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**148**)

【0539】 在 0°C下，向 2-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸 **147** (0.15 g, 0.269 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加甲胺鹽酸鹽(27 mg, 0.40 mmol)、DIPEA (0.14 mL, 0.807 mmol)，然後添加 HATU (153 mg, 0.403 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮混合物。藉由使用 10%-15%

EtOAc/庚烷之 combi 急速層析來純化粗製物，以提供白色固體狀標題化合物 **148** (0.12 g, 78.43%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.6)。C26H30N6O7S 之 LCMS 計算值：570.19；實驗值：571.4 (M+1)。

合成 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺(**149**)

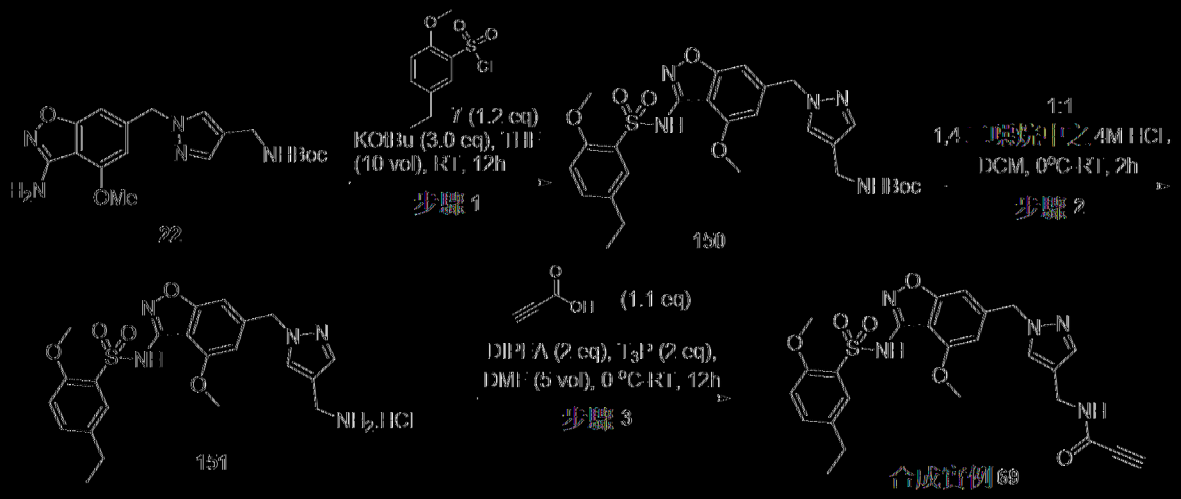
【0540】 在 0°C下，向化合物 **148** (0.2 g, 0.35 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (1 mL)，將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **149** (70 mg，TFA 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。C23H22F3N6O6S 之 LCMS 計算值：567.13；實驗值：N.A.。此化合物未經任何進一步純化即用於下一步驟。

合成 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺

【0541】 在 0°C下，向 2-(N-(4-甲氧基-6-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-l4-氮烷基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺 **149** (60 mg, 0.105 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.055 mL, 0.317 mmol)，然後添加 T_3P (43 mg, 0.136 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 min。此後，逐滴添加丙炔酸(14 mg, 0.21 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供白色固體狀標題化合物(20 mg, 36.36%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)；(參見表 1 之分析數據)。

合成實例 69

方案 48：合成 N-((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(150)

[0542] 在 0°C 下，向化合物 22 (0.150 g, 0.401 mmol)於 THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 THF 中之 1 M tBuOK (1.2 mL, 1.20 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(185 mg, 0.898 mmol)。將反應物在 0°C 下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 DCM 稀釋反應混合物，添加水並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 40%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 150 (130 mg, 56.76%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.35)。$C_{27}H_{33}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：571.21；實驗值：572.03 (M+1)。

合成 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-5-乙基-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(151)

[0543] 在 0°C 下，向((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯 150 (130 mg, 0.227 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下蒸發有機溶劑且用 DCM/庚烷研磨所獲得之殘餘物，以提供灰白色固體狀 151 (100 mg，鹽)。

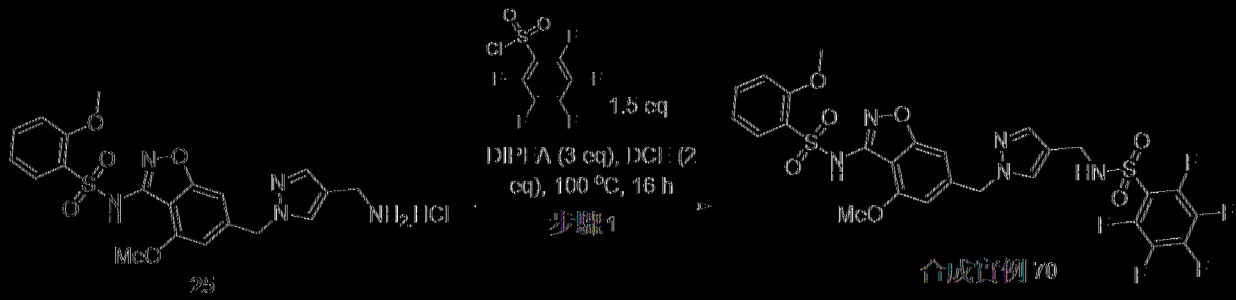
TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.3)。C22H26ClN5O5S 之 LCMS 計算值：507.13；實驗值：NA。

合成 N-((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)內炔醯胺

[0544] 在 0°C 下，向化合物 151 (100 mg, 0.196 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.068 mL, 0.393 mmol)、內炔酸(15 mg, 0.215 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.249 mL, 0.392 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，藉由使用製備型 HPLC 來純化所獲得之粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物(14 mg, 13.46%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 70

方案 49：合成 2,3,4,5,6-五氟-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺醯胺



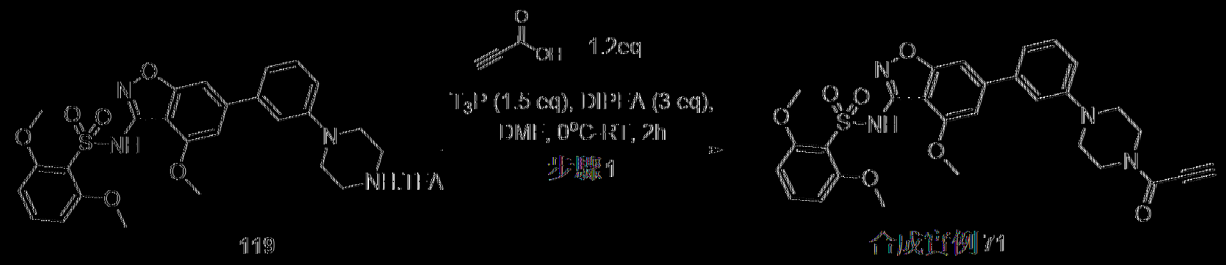
合成 2,3,4,5,6-五氟-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺醯胺

[0545] 在 0°C 下，向 25 (50 mg, 0.104 mmol)於 DCE (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.054 mL, 0.312 mmol)，然後添加 2,3,4,5,6-五氟苯磺醯氯(41 mg, 0.156 mmol)。將反應物在 100°C 下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(11.2 mg, 16%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.5)。(分析數據參見

表 1)。

合成實例 71

方案 50：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡啶-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

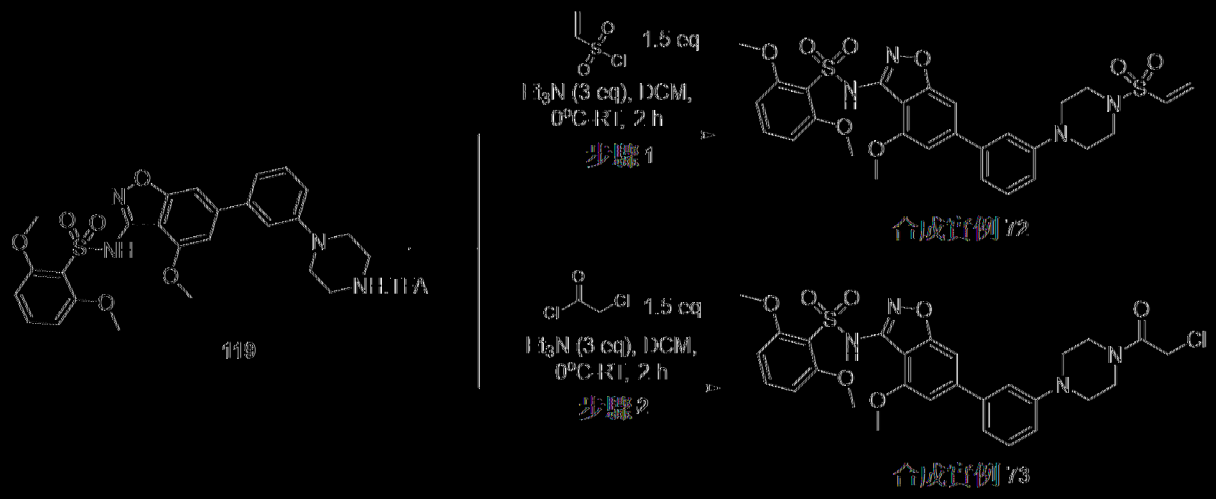


合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡啶-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0546] 在 0°C 下，向 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)-4,4-六氫吡啶-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺 119 (120 mg, 0.193 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.101 mL, 0.579 mmol)、丙炔酸(16 mg, 0.231 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.184 mL, 0.289 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗產物，以提供白色固體狀標題化合物(26 mg, 23.42%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)

合成實例 72 及 73

方案 51：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-(乙烯基磺醯基)六氫吡啶-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 N-(6-(3-(4-(2-氯乙醯基)六氫吡啶-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺



合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-(乙烯基磺醯基)六氫吡啶-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0547] 在 0°C 下，向化合物 119 (0.12 g, 0.193 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.081 mL, 0.579 mmol)，然後添加乙烯磺氯(36 mg, 0.289 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物。藉由 combi 急速層析使用 DCM 中之 5%-10% MeOH 梯度來純化粗製物以獲得期望化合物，藉由製備型 HPLC 進一步純化該化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(10 mg, 8.47%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

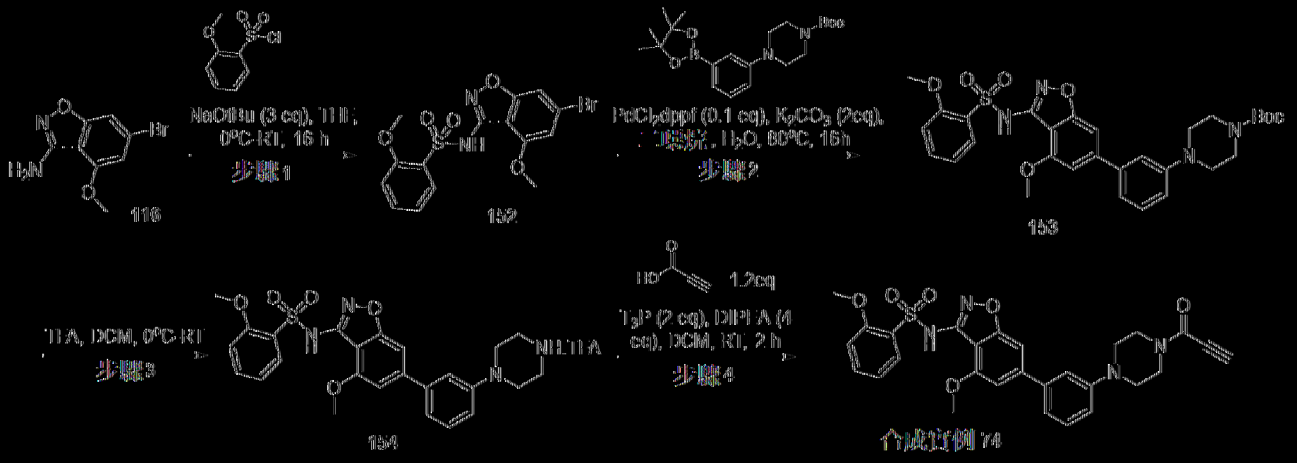
合成 N-(6-(3-(4-(2-氯乙醯基)六氫吡啶-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺

[0548] 在 0°C 下，向化合物 119 (0.12 g, 0.193 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.081 mL, 0.579 mmol)，然後添加 2-氯乙醯氯(32 mg, 0.289 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物。藉由 combi 急速層析使用 DCM 中之 5%-10% MeOH 梯度純化粗製物以獲得期望化合物，藉由製備型 HPLC 進一步純化該化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(9 mg, 7.75%)。TLC：10% MeOH/DCM

(Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 74

方案 52：合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 N-(6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺(152)

[0549] 向化合物 116 (1 g, 4.11 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtBu (1.18 g, 12.33 mmol)，然後添加 2-甲氧基苯磺醯氯(1.02 g, 4.93 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供標題化合物 152 (300 mg, 17.64%)。TLC：庚烷中之 80% EtOAc (Rf：0.5)。$C_{15}H_{13}BrN_2O_5S$ 之 LCMS 計算值：411.97；實驗值：412.5 (M+1)。

合成 4-(3-(4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(153)

[0550] 向化合物 152 (300 mg, 0.725 mmol)及 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(310 mg, 0.798 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (58 mg, 0.0725 mmol)

且再脫氣 5 min。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，在矽藻土墊上過濾且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供淡棕色固體狀標題化合物 **153** (380 mg, 86.75%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)。C30H34N4O7S 之 LCMS 計算值：594.21；實驗值：595.02 (M+1)。

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)-4l4-六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**154**)

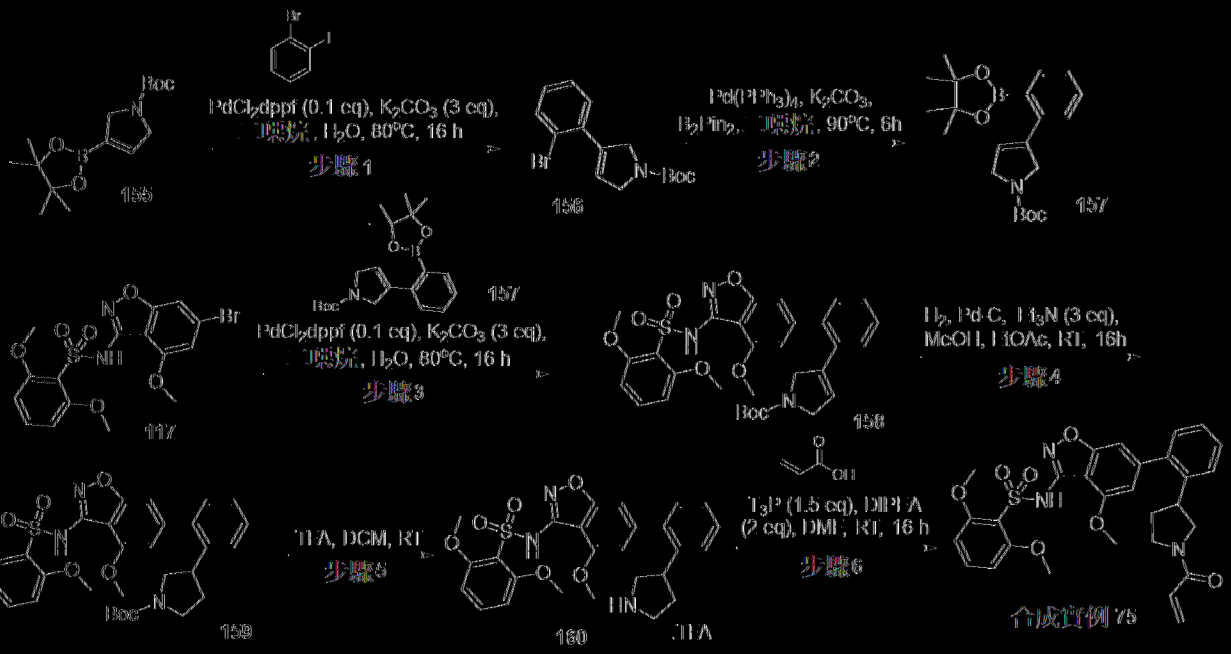
【0551】 在 0°C下，向化合物 **153** (350 mg, 0.588 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.47 mL, 5.88 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與醚共蒸餾，以提供棕色油狀標題化合物 **154** (320 mg，粗 TFA 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.3)。此化合物未經進一步分析即用於下一步驟。

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0552】 在 0°C下，向化合物 **154** (150 mg, 0.253 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.177 mL, 1.01 mmol)、丙炔酸(21 mg, 0.303 mmol)，然後添加 T3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.321 mL, 0.506 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(10 mg, 7.24%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 75

方案 53：合成 N-(6-(2-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺



3-(2-溴苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(156)

[0553] 向 155 (500 mg, 1.693 mmol)及 1-溴-2-碘苯(575 mg, 2.032 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.701 g, 5.079 mmol)。將反應混合物用氬氣氣脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (136 mg, 0.169 mmol)且在 80°C 下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，在矽藻土墊上過濾且在減壓下濃縮反應混合物。藉由 combi 急速分析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供淡棕色固體狀標題化合物 156 (400 mg, 72.85%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)。$C_{15}H_{18}BrNO_2$ 之 LCMS 計算值：323.05；實驗值：324.05 (M+1)。

3-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(157)

[0554] 向 156 (400 mg, 1.233 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(40 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (511 mg, 3.701 mmol)，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (142 mg, 0.1233 mmol)及 B_2pin_2 (469 mg, 1.849 mmol)。將所得反應混合物在 90°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，稀釋，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速

層析(使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **157** (200 mg, 43.66%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf：0.5)。C21H30BNO4 之 LCMS 計算值：371.23；實驗值：372.02 (M+1)。

合成 3-(2-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(**158**)

【0555】 向化合物 **117** (1 g, 2.25 mmol)於二噁烷:H_2O 之混合物(5:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (915 mg, 6.767 mmol)，然後添加 3-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯 **157** (1.25 g, 3.382 mmol)，且將反應混合物用氬氣脫氣 10 min。添加 $PdCl_2$dppf (167 mg, 0.22 mmol)且將混合物在 80°C下加熱 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **158** (1 g, 72.99%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(Rf：0.6)。C31H33N3O8S 之 LCMS 計算值：607.20；實驗值：608.5 (M+1)。

合成 3-(2-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯 **159**

【0556】 向高壓釜中裝填化合物 **158** (700 mg 1.151 mmol)於 MeOH:EtOAc (15 mL, 2:1)中之溶液，且將混合物用氮脫氣。在氮氣氛下添加 10% Pd/C (350 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛(100 psi)下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液。藉由 Combi 急速層析(使用 0-5% MeOH/DCM 之梯度方法)來純化粗產物，以提供白色固體狀標題化合物 **159** (150 mg, 21.36%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。C31H35N3O8S 之 LCMS 計算值：609.21；實驗值：610.08 (M+1)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(1-(2,2,2-三氟乙醯基)-1l4-吡咯啶-3-基)苯

基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(160)

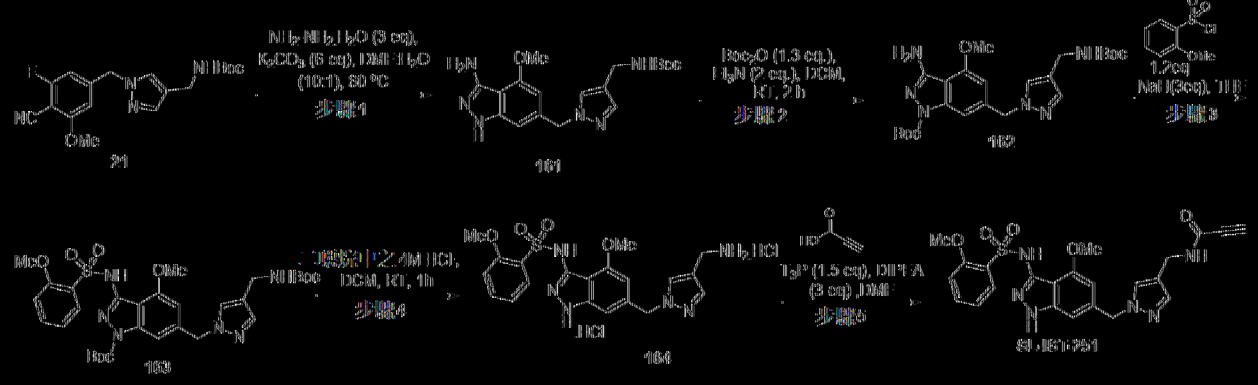
[0557] 在 0°C 下，向化合物 159 (150 mg, 0.246 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.2 mL, 2.460 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，與甲苯共蒸餾，以提供棕色油狀標題化合物 160 (120 mg，粗製品)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。粗材料未經任何表徵或純化即用於下一步驟中。

合成 N-(6-(2-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺。

[0558] 在 0°C 下，向化合物 160 (100 mg, 0.165 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.057 mL, 0.330 mmol)、丙烯酸(14 mg, 0.198 mmol)，然後添加 T3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.157 mL, 0.247 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(4 mg, 4.34%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 76

方案 54 合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-1H-吲唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺



合成((1-((3-胺基-4-甲氧基-1H-吲唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(161)

【0559】 在室溫下，向化合物 **21** (750 mg, 2.081 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加肼水合物(0.31 mL, 6.243 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (1.72 g, 12.48 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物傾倒於冰水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 70% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **161** (700 mg, 90.32%)。TLC：60% EtOAc (R_f：0.50)；C18H24N6O3 之 LCMS 計算值：372.19；實驗值：373.02 (M+1)。

合成 3-胺基-6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1H-吲唑-1-甲酸第三丁基酯(**162**)

【0560】 在 0°C下，向化合物 **161** (0.6 g, 1.61 mmol)於 MeOH (75 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.45 mL, 3.22 mmol)，然後逐滴添加$(Boc)_2O$ (0.46 mL, 2.094 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物傾倒至冰冷水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速層析使用 50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **162** (220 mg, 28.9%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.55)；**C23H32N6O5 之 LCMS 計算值**：472.24；**實驗值**：473.05 (M+1)。

合成 6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-1H-吲唑-1-甲酸第三丁基酯(**163**)

【0561】 在 0°C下，向 **162** (100 mg, 0.211 mmol)於 THF (6 mL)中之攪拌溶液中添加 60% NaH (25 mg, 0.634 mmol)，然後在室溫下添加 2-甲氧基苯磺醯氯 (0.681 g, 3.31 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並用 10% MeOH/DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮，以提供棕色膠質固體狀標題化合物

163 (150 mg，粗製物)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f 0.5)；$C_{25}H_{32}N_4O_7S$ 之 LCMS 計算值：532.20；實驗值：533.02 (M+1)。粗化合物未經任何純化即用於下一步驟中。

合成 N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1H-吲唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺二鹽酸鹽(**164**)

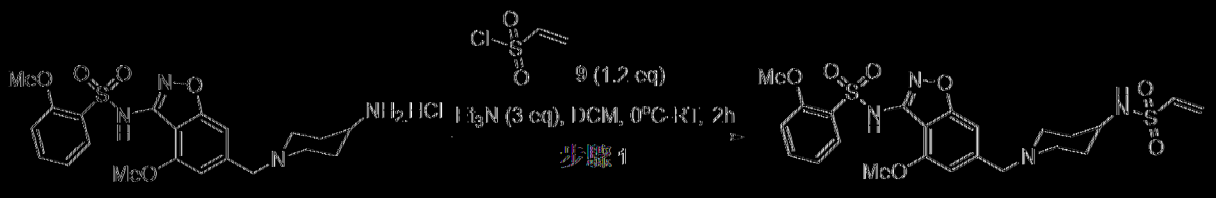
【0562】 在 0°C下，向化合物 **163** (100 mg, 0.155 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (3 mL)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚及庚烷洗滌粗製物且在減壓下乾燥，以提供淡棕色半固體狀標題化合物 **164** (110 mg，鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。其以原樣用於下一步驟中。

合成 N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-1H-吲唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)丙炔醯胺

【0563】 在 0°C下，向化合物 **164** (100 mg, 0.194 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.1 mL, 0.582 mmol)、T_3P (EtOAc 中之 50%溶液，0.185 mL, 0.291 mmol)，然後添加丙炔酸(9.2 mg, 0.132 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，用冰水淬滅，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(7.6 mg, 6.7%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 77

方案 55：合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基)六氫吡啶-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



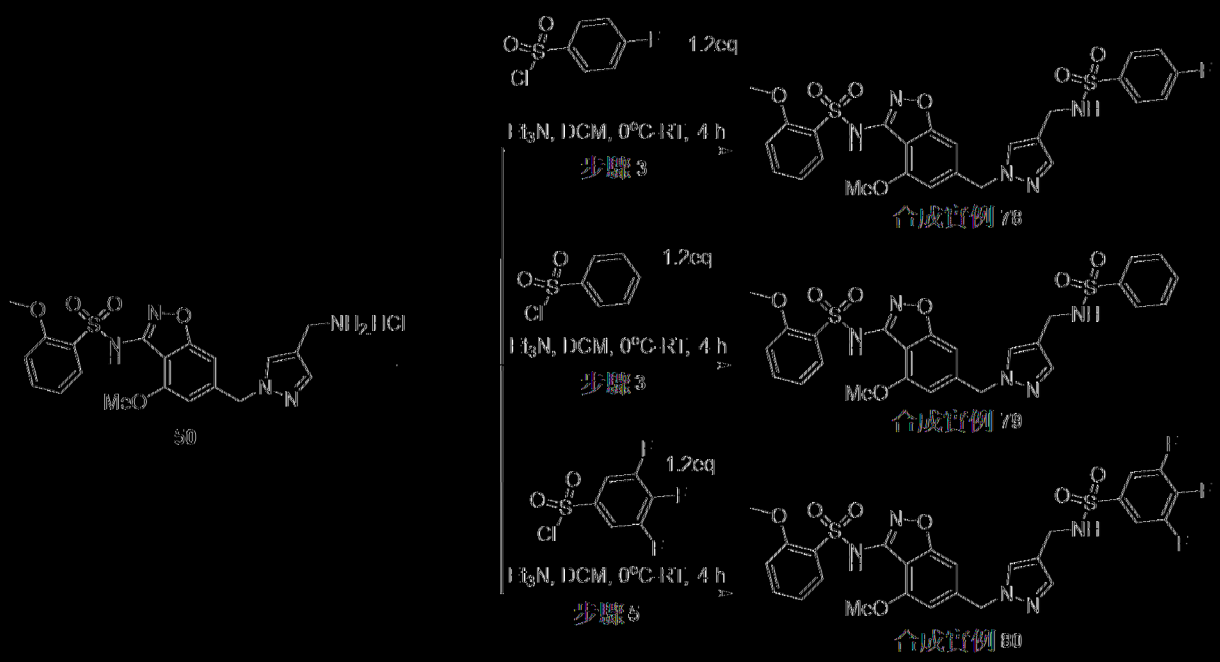
110　　合成實例 77

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基)六氫吡啶-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0564]　在 0°C 下，向化合物 110 (0.1 g, 0.207 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.087 mL, 0.621 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(31 mg, 0.248 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠質粗製物。藉由 combi 急速層析使用 5%-10%梯度來純化粗製物以獲得期望化合物，藉由製備型 HPLC 進一步純化該化合物，以提供灰白色固態狀標題化合物(20 mg, 18%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 78、79 及 80

方案 56：合成 N-(6-((4-(((4-氟苯基)磺醯胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺；合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(苯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及合成 3,4,5-三氟-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺醯胺



合成 N-(6-((4-(((4-氟苯基)磺醯胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2-甲氧基苯磺醯胺

[0565] 在 0°C 下，向化合物 50 (100 mg, 0.208 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.087 mL, 0.625 mmol)，然後添加 4-氟苯磺醯氯(48 mg, 0.249 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物，藉由 combi 急速層析使用 3% MeOH/DCM 梯度來純化該粗製物且藉由製備型 HPLC 進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 4%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(苯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

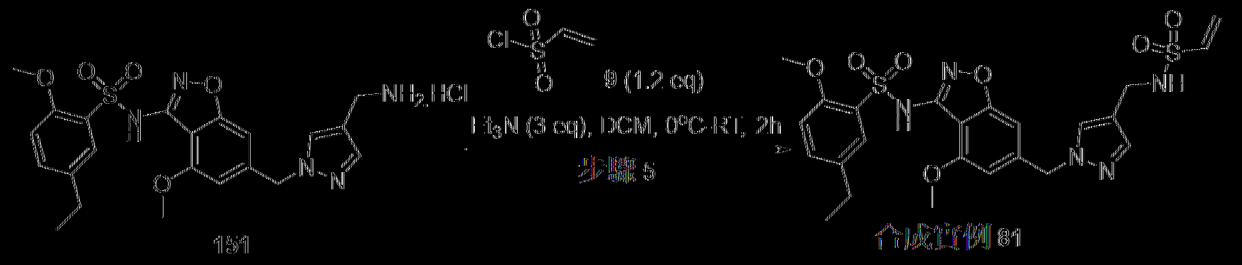
[0566] 在 0°C 下，向化合物 50 (100 mg, 0.208 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.087 mL, 0.625 mmol)，然後添加苯磺醯氯(44 mg, 0.249 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物。經由 combi 急速層析使用 3% MeOH/DCM 梯度來純化粗製物且藉由製備型 HPLC 進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 4%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成 3,4,5-三氟-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺醯胺

[0567] 在 0°C下，向化合物 50 (100 mg, 0.104 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.044 mL, 0.312 mmol)，然後添加 3,4,5-三氟苯磺醯氯(28 mg, 0.124 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以獲得棕色膠質粗製物。經由 combi 急速層析使用 3% MeOH/DCM 梯度來純化粗製物且藉由製備型 HPLC 進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(16 mg, 20.2%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 81

方案 57：合成 5-乙烯基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

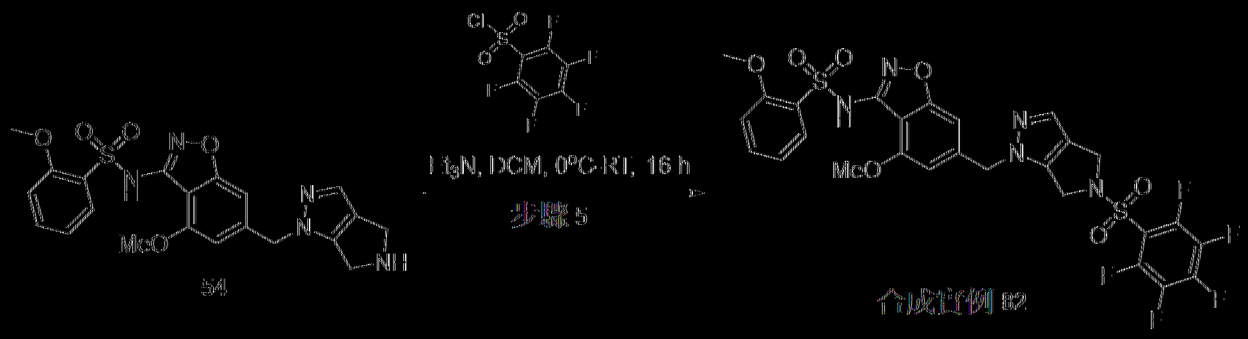


合成 5-乙烯基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(乙烯基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0568] 在 0°C下，向化合物 151 (0.1 g, 0.196 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.082 mL, 0.590 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(29 mg, 0.235 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物。藉由 combi 急速層析使用 5%-10%梯度來純化粗製物且藉由製備型 HPLC 進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(10 mg, 9.09%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)

合成實例 82

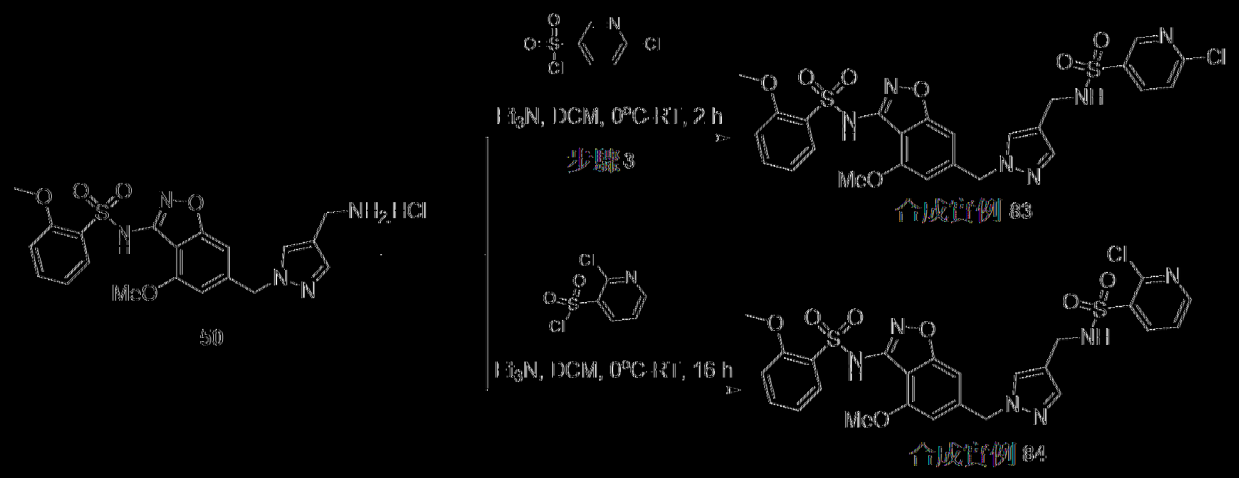
方案 58：合成 2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-((全氟苯基)磺醯基)-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



[0569] 在 0°C 下，向化合物 54 (110 mg, 0.241 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.101 mL, 0.724 mmol)，然後添加 2,3,4,5,6-五氟苯磺醯氯(77 mg, 0.289 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物。使用 5% MeOH/DCM 梯度使粗製物通過 combi 急速矽析且藉由製備型 HPLC 進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(7 mg, 4.24%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 83 及 84

方案 59：6-氯-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺及 2-氯-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺



6-氯-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺

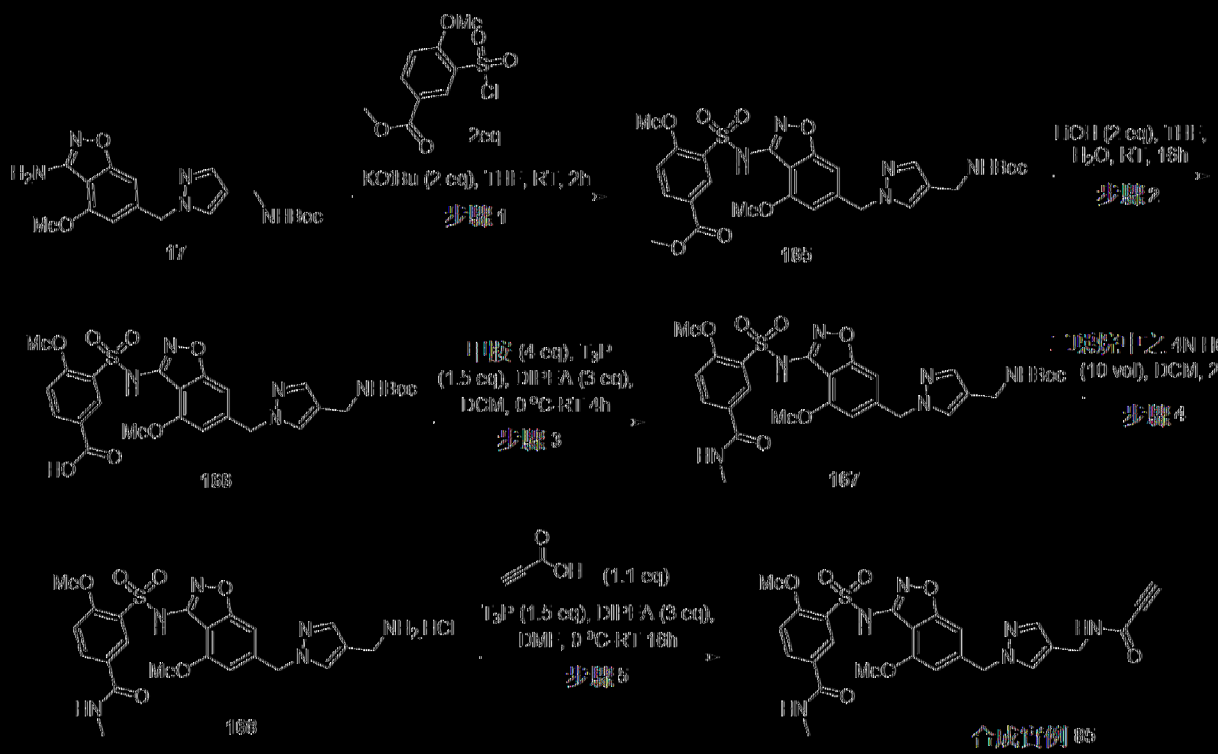
[0570] 在0°C下，向化合物50 (180 mg, 1.00 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.42 mL, 3.00 mmol)，且然後添加6-氯吡啶-3-磺醯氯(424 mg, 2.00 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h。完成後(藉由TLC監測)，在減壓下濃縮混合物，以獲得棕色膠質固體，使用3% MeOH/DCM使該固體通過combi急速層析梯度，然後藉由製備型HPLC進一步純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(26 mg, 11.11%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表1)。

合成 2-氯-N-((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶-3-磺醯胺

[0571] 使用上文針對合成實例83所述之方案，將化合物50 (100 mg, 0.208 mmol)轉化成標題化合物(12 mg, 9.37%)，其分離為灰白色固體。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表1)。

合成實例85

方案60：合成4-甲氧基-3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(內醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺



合成 3-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(165)

[05'2] 在 0°C 下，向化合物 17 (1.0 g, 2.678 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 KO'Bu 於 THF 中之 1M 溶液(0.60 g, 5.356 mmol)，然後添加 3-(氯磺醯基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(1.41 g, 5.356 mmol)，且將反應物在 0°C 下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速管柱層析使用 40%-100% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供標題化合物 165 (0.650 g, 40.37%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f：0.38)。$C_{27}H_{31}N_5O_9S$ 之 LCMS 計算值：601.18；實驗值：602.2 (M+1)。

合成 3-(N-(6-((4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-4-甲氧基苯甲酸(166)

[05'3] 向化合物 165 (0.2 g, 0.332 mmol)於 THF:H_2O 之(2:1)混合物(3 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH.H_2O (27 mg, 0.66 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌

16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用 1N HCl 中和殘餘物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 **166** (170 mg, 87.17%)。TLC：100% EtOAc/庚烷 (R_f：0.3)；C26H29N5O9S 之 LCMS 計算值：587.17；實驗值：588.50 [M+1]。

合成((1-((4-甲氧基-3-((2-甲氧基-5-(甲基胺甲醯基)苯基)磺醯胺基)苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**167**)

【0574】 在 0°C下，向化合物 **166** (170 mg, 0.289 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.155 mL, 0.867 mmol)、THF 中之 1M 甲胺溶液(1.1 mL, 1.156 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.275 mL, 0.433 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **167** (140 mg, 80.9%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。C27H32N6O8S 之 LCMS 計算值：600.20；實驗值：601.50 [M+1]。

合成 3-(N-(6-((4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-4-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽(**168**)

【0575】 在 0°C下，向化合物 **167** (140 mg, 0.233 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.29 mL, 1.165 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與醚共蒸發兩次，以提供白色固體狀標題化合物 **168** (100 mg，鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

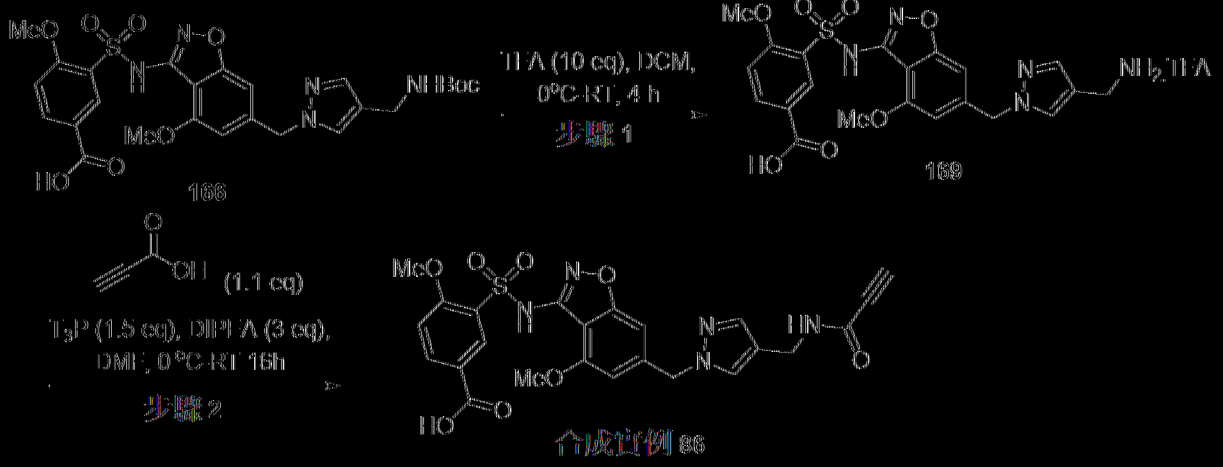
合成 4-甲氧基-3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(丙醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)-N-甲基苯甲醯胺

【0576】 在 0°C下，向化合物 **168** (100 mg, 0.280 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.146 mL, 0.840 mmol)、丙炔酸(21 mg, 0.308 mmol)，然後

添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.267 mL, 0.42 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測),在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗製物,以提供灰白色固體狀標題化合物(8 mg, 7.9%)。TLC:5% MeOH/DCM (Rf:0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 86

方案 61:合成 4-甲氧基-3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(內醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸



合成 4-甲氧基-3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(((2,2,2-三氟乙醯基)-L-麩胺醯基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸(169)

[0577] 在 0°C 下,向化合物 166 (100 mg, 0.170 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.138 mL, 1.701 mmol),且將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測),在減壓下濃縮反應混合物,用二乙醚研磨,以提供白色膠質固體狀標題化合物 169 (70 mg,鹽)。TLC:5% MeOH/DCM (Rf:0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

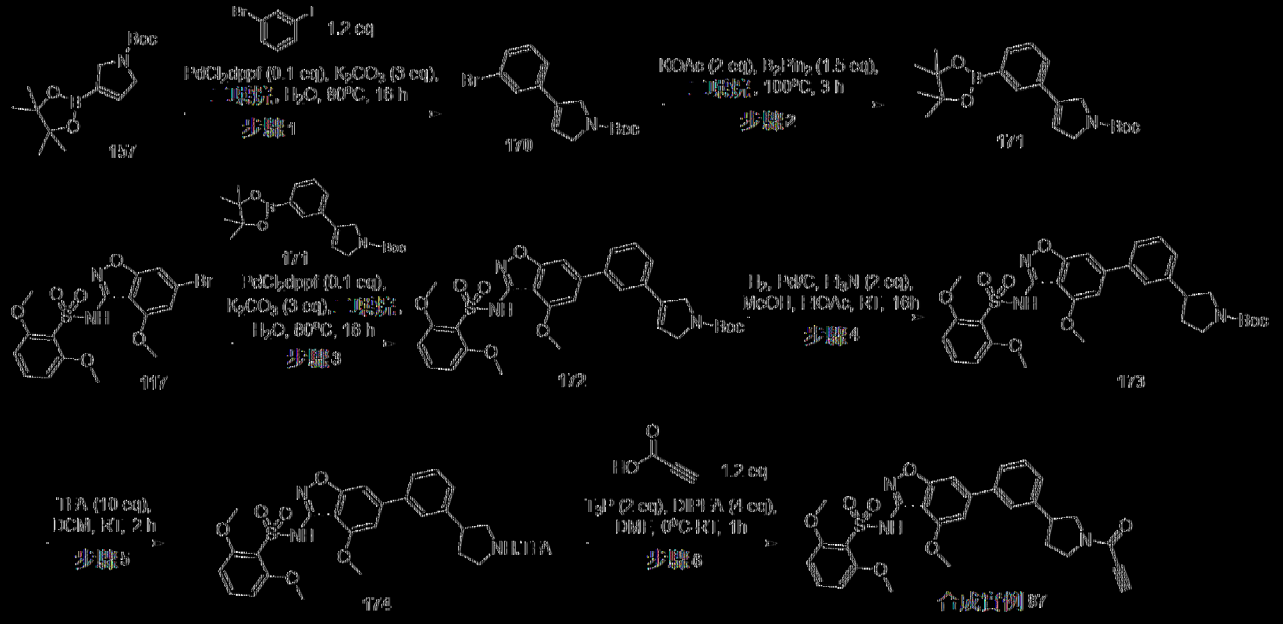
合成 4-甲氧基-3-(N-(4-甲氧基-6-((4-(內醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)胺磺醯基)苯甲酸

[0578] 在 0°C 下,向化合物 169 (70 mg, 0.119 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.062 mL, 0.359 mmol)、丙炔酸(9 mg, 0.130 mmol),然後

添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.113 mL, 0.178 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(10 mg, 10.8%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 87

方案 62：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(1-丙炔醯基)吡咯啶-3-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-甲醯胺



合成 3-(3-溴苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(170)

[(0579)]　向 157 (500 mg, 1.693 mmol)及 1-溴-3-碘苯(575 mg, 2.032 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.701 g, 5.079 mmol)，將反應混合物用氬脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (136 mg, 0.169 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在矽藻土墊上過濾反應混合物且用乙酸乙酯洗滌濾液在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供淡棕色固體狀標題化合物 170 (700 mg；粗製物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf：0.4)。$C_{15}H_{18}BrNO_2$ 之 LCMS 計算值：323.05；實驗值：324.05 (M+1)。

合成 3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(**171**)

【0580】 向 **170** (400 mg, 1.233 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(40 mL)中之攪拌溶液中添加 KOAc (242 mg, 2.46 mmol)，然後添加 $Bpin_2$ (344 mg, 1.356 mmol)。將反應混合物用氬氣脫氣 10 min.，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (142 mg, 0.12 mmol)。將反應混合物在 90°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用 EtOAC 洗滌。在減壓下濃縮濾液，以提供黃色固體狀標題化合物 **171** (480 mg，粗製物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C21H30BNO4 之 LCMS 計算值：371.23；實驗值：372.02 (M+1)。

合成 3-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(**172**)

【0581】 向化合物 **117** (200 mg, 0.451 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(4 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3(124 mg, 0.902 mmol)，然後添加化合物 **171** (184 mg, 0,496 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **172** (180 mg，粗製物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。C31H33N3O8S 之 LCMS 計算值：607.20；實驗值：608.5 (M+1)。

合成 3-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(**173**)

【0582】 向高壓釜中裝填化合物 **172** (150 mg 0.246 mmol)於 MeOH:EtOAc (15 mL, 2:1)中之溶液、TEA (0.069, 0.493 mmol)，且將混合物用氮吹掃 5 min.，然後添加 10% Pd/C (52 mg)。將反應混合物在室溫下在氫氣氛(60 psi)下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物並用 MeOH 洗滌。在減壓

下濃縮濾液。藉由 Combi 急速層析(使用 0-5% MeOH/DCM 之梯度方法)純化粗產物，以提供白色固體狀標題化合物 **173** (200 mg，粗製物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。C31H35N3O8S 之 LCMS 計算值：609.21；實驗值：610.08 (M+1)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(1-(2,2,2-三氟乙醯基)-1l4-吡咯啶-3-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(**174**)

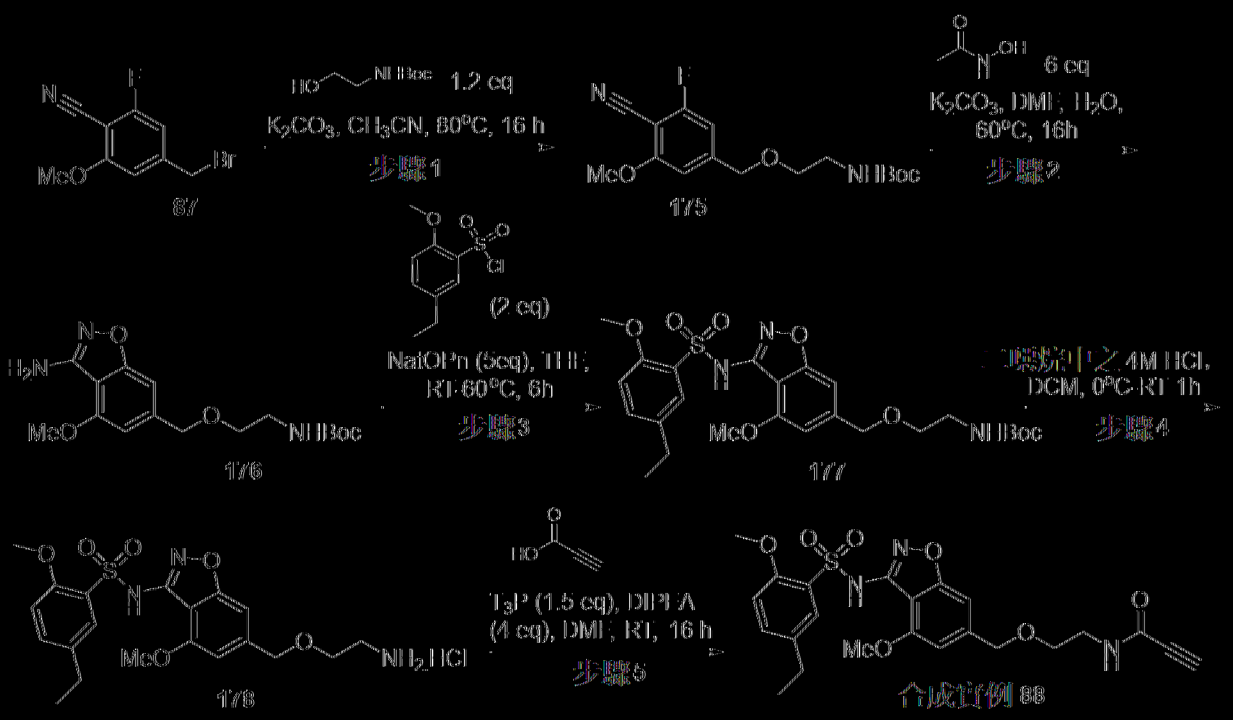
【0583】 在 0°C下，向化合物 **173** (200 mg, 0.328 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.26 mL, 3.28 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與甲苯共蒸發，以提供棕色稠油狀標題化合物 **174** (190 mg，鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。粗材料未經任何純化即用於下一步驟。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0584】 在 0°C下，向化合物 **174** (90 mg, 0.148 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.103 mL, 0.593 mmol)及丙炔酸(12 mg, 0.177 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.141 mL, 0.222 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(4 mg, 4.81%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 88

方案 63：合成 N-(2-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)乙基)丙炔醯胺



合成(2-((4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(175)

[0585] 向化合物 87 (250 mg, 1.024 mmol)於 ACN (5 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (283 mg, 2.048 mmol)，然後添加(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(54 mg, 0.339 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用冰冷水淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 175 (300 mg, 90.36%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(Rf：0.5)。C16H21FN2O4 之 LCMS 計算值：324.15；實驗值：325.5 (M+H)。

合成(2-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(176)

[0586] 在室溫下，向化合物 175 (300 mg, 0.924 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 *N*-羥乙醯胺(208 mg, 2.774 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (0.766 g, 5.544 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用冰冷水淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽

水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 50%-90% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供無色膠質油狀標題化合物 **176** (250 mg, 80.12%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.40)。C16H23N3O5 之 LCMS 計算值：337.16；實驗值：338.02 (M+1)。

合成(2-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(**177**)

【0587】 在 0°C下，向化合物 **176** (120 mg, 0.355 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 Na^tOPn (195 mg, 1.775 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(166 mg, 0.711 mmol)。將反應物在 60°C下攪拌 6 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速管柱層析使用 20%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **177** (180 mg, 94.73%)。TLC：80% EtOAc (R_f：0.5)。C25H33N3O8S 之 LCMS 計算值：535.20；實驗值：536.5 (M+1)。

合成 N-(6-((2-胺基乙氧基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-5-乙基-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**178**)

【0588】 在 0°C下，向化合物 **177** (0.15 g, 0.26 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (1 mL)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且用二乙醚及庚烷洗滌，以提供黃色固體狀標題化合物 **178** (115 mg，HCl 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。粗材料未經任何純化即用於下一步驟。

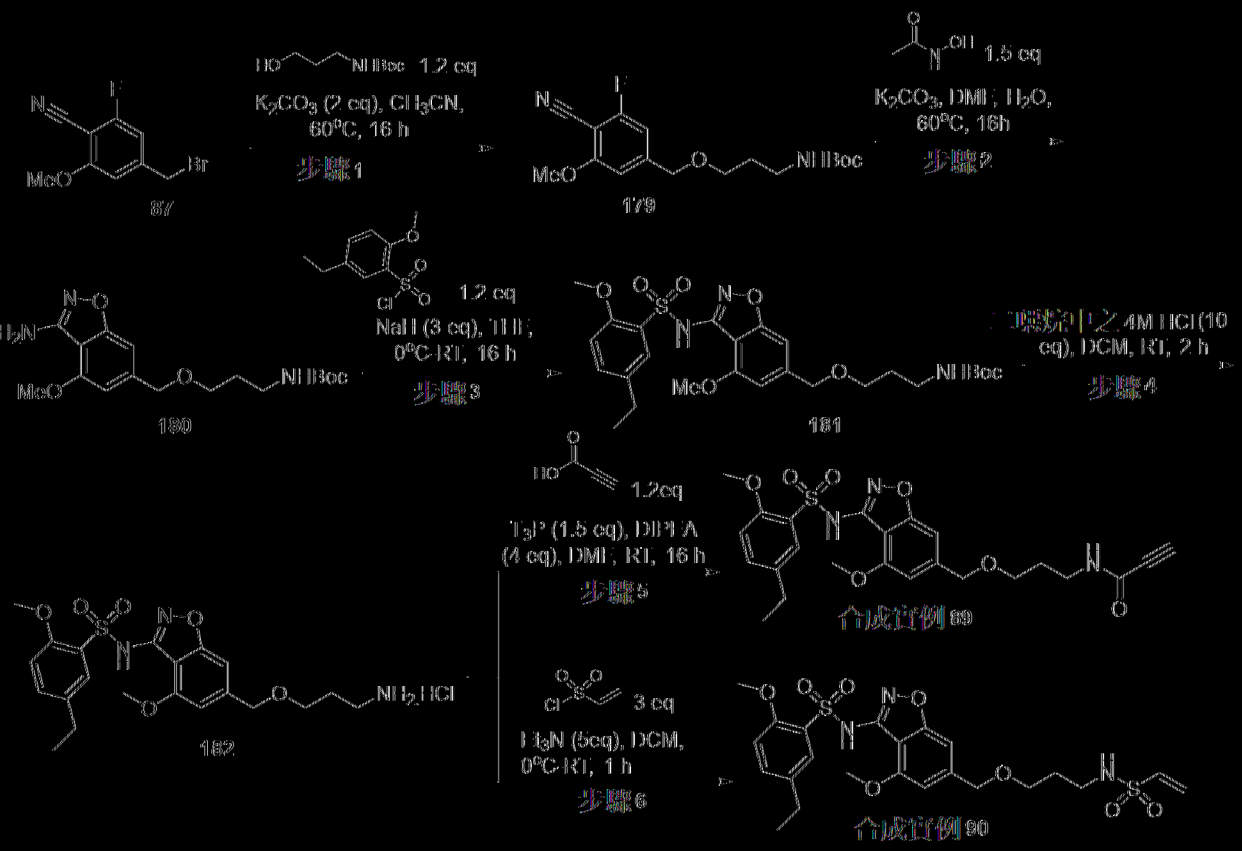
合成 N-(2-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)乙基)丙炔醯胺

【0589】 在 0°C下，向化合物 **178** (115 mg, 0.243 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪

拌溶液中添加 DIPEA (0.127 mL, 0.729 mmol)，然後添加 T_3P 於乙酸乙酯中之 50% 溶液(0.231 mL, 0.364 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 50 min。此後，逐滴添加內炔酸(34 mg, 0.486 mmol)預溶解於 DMF (0.3 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 4h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(11.4 mg, 9.66%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.5)。(分析數據參見表 1)

合成實例 89 及 90

方案 64：合成 N-(3-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)丙基)丙炔醯胺及合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基)丙氧基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成(3-((4-氧基-3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(179)

[0590] 在 0°C 下，向化合物 87 (1.5 g, 6.146 mmol)於 ACN (20 mL)中之攪拌

溶液中添加 K_2CO_3 (1.7 g, 12.292 mmol)且攪拌 15 min。然後，添加(3-羥基丙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.34 g, 6.93 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠[100 - 200 目]管柱層析純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物 **179** (1.2 g, 57.97%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf. 0.2)；C17H23FN2O4 之 LCMS 計算值：338.16；實驗值：339.15 (M + 1)。

合成(3-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(**180**)

【0591】　在室溫下，向化合物 **179** (1.2 g, 3.546 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(0.399 g, 5.319 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (1.47 g, 10.638 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供棕色半固體狀標題化合物 **180** (800 mg, 64.20%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(Rf：0.40)。C17H25N3O5 之 LCMS 計算值：351.18；實驗值：352.02 (M+1)。

合成(3-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)丙基)胺基甲酸第三丁基酯(**181**)

【0592】　在 0°C下，向化合物 **180** (0.8 g, 2.276 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH (礦物油中之 60%懸浮液，0.273 mg, 6.829 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(640 mg, 2.731 mmol)。將反應物在 60°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-50% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **181** (900 mg, 72%)。TLC：50% EtOAc (R_f：0.5)。C26H35N3O8S 之 LCMS 計算值：549.21；實驗值：

550.02 (M+1)。

合成 N-(6-((3-胺基丙氧基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-5-乙基-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**182**)

【0593】 在 0°C下，向化合物 **181** (900 mg, 1.637 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (4 mL, 16.374 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚(20 mL)研磨粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **182** (500 mg，HCl 鹽)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)。粗材料未經任何純化即用於下一步驟中。

合成 N-(3-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)丙基)丙炔醯胺

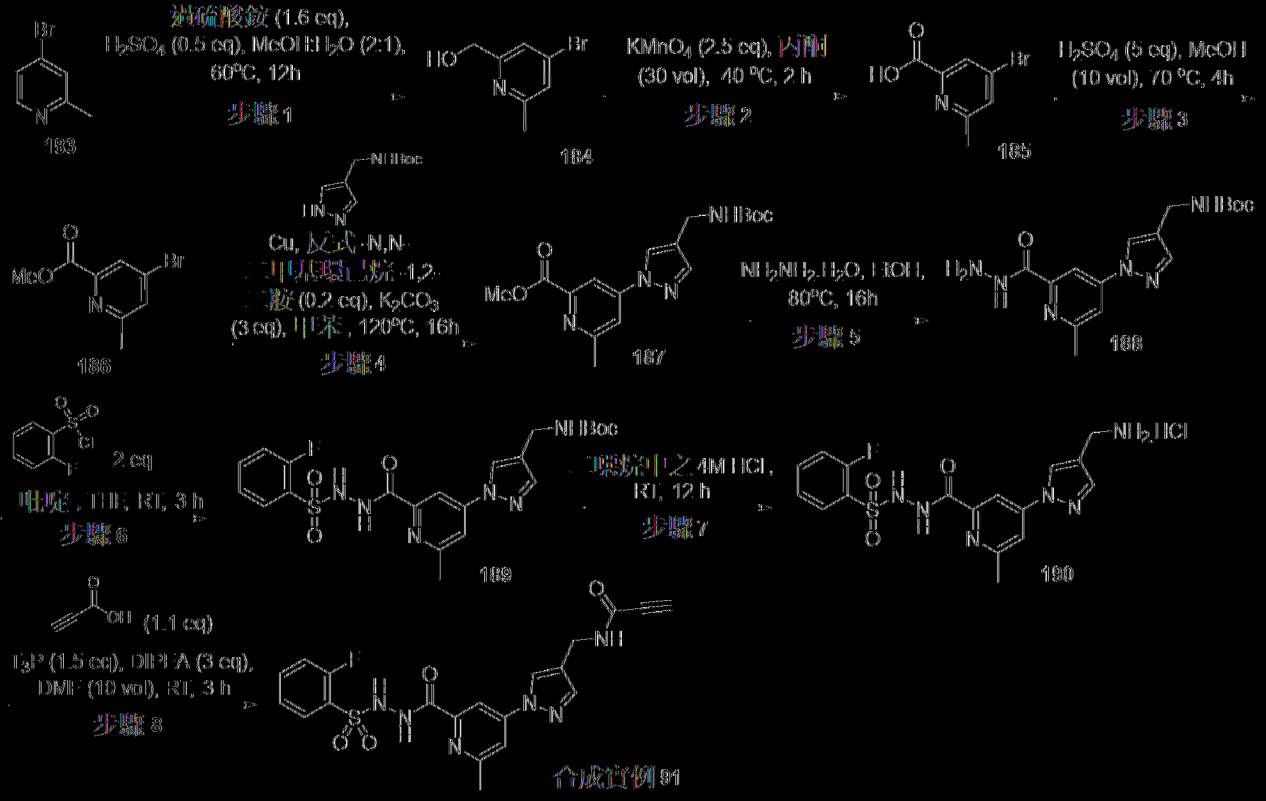
【0594】 在 0°C下，向化合物 **182** (500 mg, 1.028 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.54 mL, 3.086 mmol)、丙炔酸(86 mg, 1.233 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.98 mL, 1.542 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(47 mg, 9.1%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((3-(乙烯基磺醯胺基)丙氧基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0595】 在 0°C下，向化合物 **182** (300 mg, 0.617 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.173 mL, 1.234 mmol)，然後添加乙烯磺醯氯(0.23 mg, 1.851 mmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(24 mg, 7.20%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 91

方案 65：合成 N-((1-(2-(2-((2-氯苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)內炔醯胺



合成(4-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲醇(184)

[0596] 在 0°C 下，向化合物 183 (5 g, 29.064 mmol)於 MeOH (90 mL)中之攪拌溶液中添加 H_2SO_4 (25 mL)，且將反應物在 80°C 下攪拌 1 h。在反應混合物中添加過硫酸銨(166 mg, 87.192 mmol)於 H_2O 中之預混合溶液。將反應物在 80°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速管柱層析使用 20%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 184 (800 mg, 13.62%)。TLC：80% EtOAc (R_f：0.5)。C_7H_8BrNO 之 LCMS 計算值：200.95；實驗值：201.5 (M+1)。

合成 4-溴-6-甲基吡啶甲酸(185)

【0597】 向 **184** (3.4 g, 19.76 mmol)於 ACN (27 mL)及水(37 mL)中之攪拌溶液中添加 $KMnO_4$ (7.93 g, 50.200 mmol)。將反應混合物在 40°C下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **185** (3.6 g, 85%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。C7H6BrNO2 之 LCMS 計算值：214.96；實驗值：216.1 (M+2)。粗化合物未經純化即用於下一步驟。

合成 4-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯(**186**)

【0598】 向 4-溴-6-甲基-吡啶-2-甲酸 **185** (3.6 g, 16.66 mmol)於甲醇(75 mL, 1850 mmol)中之攪拌溶液中添加 H_2SO_4 (8.16 mL, 83.3 mmol)及水(1.8 mL)。將反應混合物在 75°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗製物。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅粗製物並用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥合併之有機層並過濾且在減壓下濃縮以獲得粗製物。藉由 combi 急速層析使用 11% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供白色固體狀標題化合物 **186** (1.4 g, 36.84%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。C8H8BrNO2 之 LCMS 計算值：228.97；實驗值：229.5 (M+1)。

合成 4-(4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡啶甲酸甲酯(**187**)

【0599】 向 4-溴-6-甲基-吡啶-2-甲酸甲酯 **186** (500 mg, 2.173 mmol)於甲苯(8 mL)中之攪拌溶液中添加((1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(557 mg, 2.825 mmol)及 K_2CO_3 (900 mg, 6.519 mmol)。將反應混合物用氮吹掃 10 min，然後添加碘化銅(I) (82 mg, 0.434 mmol)及反式-N,N-二甲基環己烷-1,2-二胺(61 mg, 0.43467 mmol)。將反應混合物在微波照射下在 150°C下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得粗化合物。藉由 combi 急速層析

使用 55% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **187** (307 mg, 40.82%)。C17H22N4O4 之 LCMS 計算值：346.16；實驗值：347.3 (M+1)。

合成((1-(2-(肼羰基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯 (**188**)

【0600】 向化合物 **187** (135 mg, 0.3897 mmol)於 EtOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加 $NH_2NH_2.H_2O$ (0.2 mL)。將反應混合物在 85°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗製物。用 DCM/戊烷(20 mL, 1:9 比率)研磨粗製物，以提供棕色固體狀標題化合物 **188** (120 mg, 88.88%產率)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成((1-(2-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(**189**)

【0601】 向化合物 **188** (110 mg, 0.3176 mmol)於 THF (1.0 mL)及吡啶(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加 2-氟苯磺醯氯(123 mg, 0.6351 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 1N HCl 淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速管柱層析使用 75%-90% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供棕色固體狀標題化合物 **189** (100 mg, 62.5%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.3)。C22H25FN6O5S 之 LCMS 計算值：504.16；實驗值：505.7 (M+1)。

合成 N'-(4-(4-(胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)-6-甲基吡啶甲基)-2-氟苯磺醯肼鹽酸鹽 (**190**)

【0602】 向化合物 **189** (90 mg, 0.1784 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.44 mL, 1.784 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用 1:9 比率之 DCM/正戊烷研磨粗製物，以提供棕色固體狀標題化合物 **190** (70 mg, 0.167 mmol, 93.8%

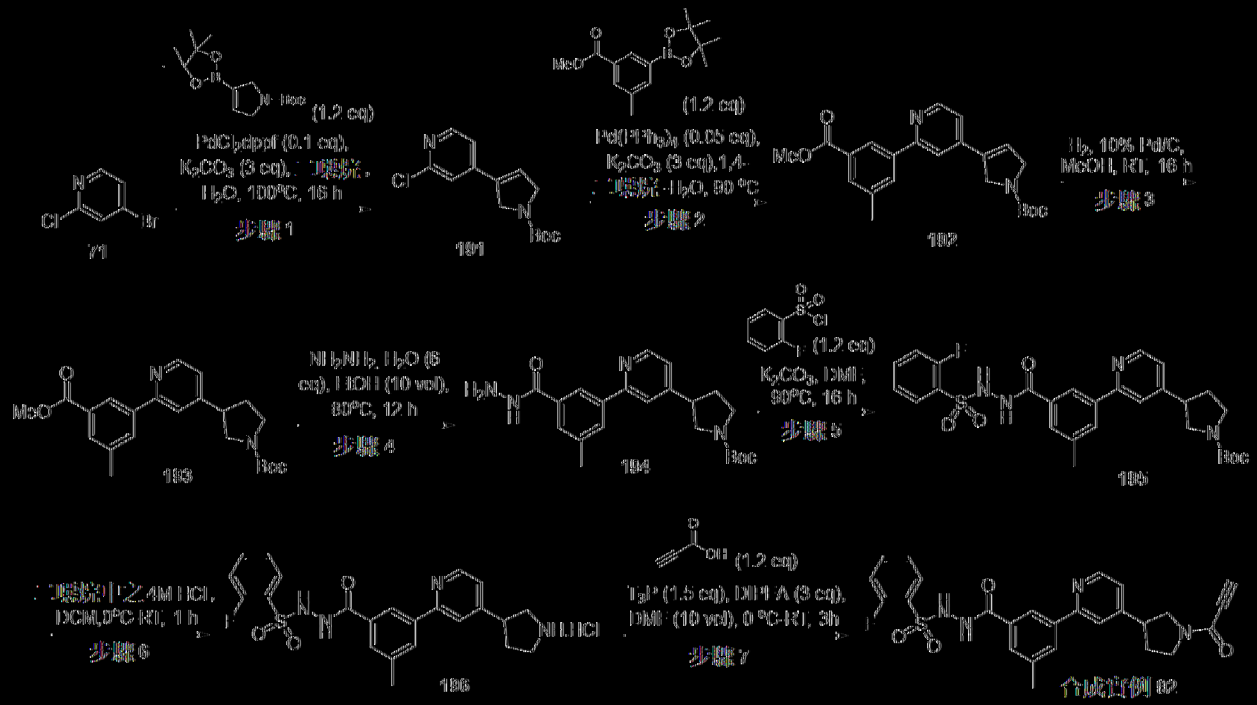
產率)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 N-((1-(2-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-6-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)內炔醯胺

[0603] 在 0°C 下，向化合物 190 (70 mg, 0.158 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.083 mL, 0.476 mmol)、內炔酸(13 mg, 0.189 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.603 mL, 0.948 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物(4.3 mg, 4.1%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.4)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 92

方案 66：合成 2-氟-N'-(3-甲氧基-5-(4-(1-內炔醯基吡咯啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼



合成 3-(2-氯吡啶-4-基)-2,5-二氮-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(191)

[0604] 向化合物 71 (400 mg, 2.078 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10

mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (862 mg, 6.235 mmol)及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(736 mg, 2.49 mmol)。在氮氣氛下吹掃反應混合物，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.120 g, 0.1039 mmol)。將反應混合物在 100°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **191** (350 mg, 60%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C14H17ClN2O2 之 LCMS 計算值：280.10；實驗值：281.5 (M+H)。

合成 3-(2-(3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(**192**)

【0605】 向化合物 **191** (350 mg, 1.246 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(40 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (517 mg, 3.73 mmol)及 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(412 mg, 1.495 mmol)。在氮氣氛下吹掃反應混合物，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (71 mg, 0.0623 mmol)。將所得反應混合物在 90°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **192** (394 mg, 80.24%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C23H26N2O4 之 LCMS 計算值：394.19；實驗值：395.5 (M+1)。

合成 3-(2-(3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(**193**)

【0606】 向高壓釜中裝填化合物 **192** (280 mg, 0.709 mmol)於 MeOH (15 mL)中之溶液且將混合物用氮氣氛脫氣三次，然後添加 10% Pd/C (50 mg)。用氫氣吹掃反應混合物且在室溫下在氫氣氛(100 psi)下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，

經由矽藻土墊過濾反應混合物並用 MeOH 洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由 combi 急速層析(使用 0-5% MeOH/DCM 之梯度方法)純化粗產物，以提供白色固體狀期望標題化合物 **193** (250 mg，粗製物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。C23H28N2O4 之 LCMS 計算值：396.20；實驗值：397.08 (M+1)。

合成 3-(2-(3-(肼羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(**194**)

【0607】 向化合物 **193** (0.3 g, 0.756 mmol)於 EtOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加肼水合物(0.22 mL, 4.539 mmol)，且將反應物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用 DCM/正庚烷研磨粗製物且在減壓下濃縮，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **194** (200 mg, 66.66%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。C22H28N4O3 之 LCMS 計算值：396.22；實驗值：397.01 (M+1)。

合成 3-(2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(**195**)

【0608】 在 0°C下，向化合物 **194** (0.200 g, 0.504 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.209 g, 1.513 mmol)，然後添加 2-氟苯磺醯氯(0.117 g, 0.604 mmol)。將反應混合物在 90°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 H_2O 稀釋反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **195** (180 mg, 80.24%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C28H31FN4O5S 之 LCMS 計算值：554.20；實驗值：555.5 (M+1)。

合成 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(吡咯啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼鹽酸鹽(**196**)

【0609】 在 0°C下，向化合物 **195** (180 mg, 0.324 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.48 mL, 1.94 mmol)。將反應物在室溫下攪拌

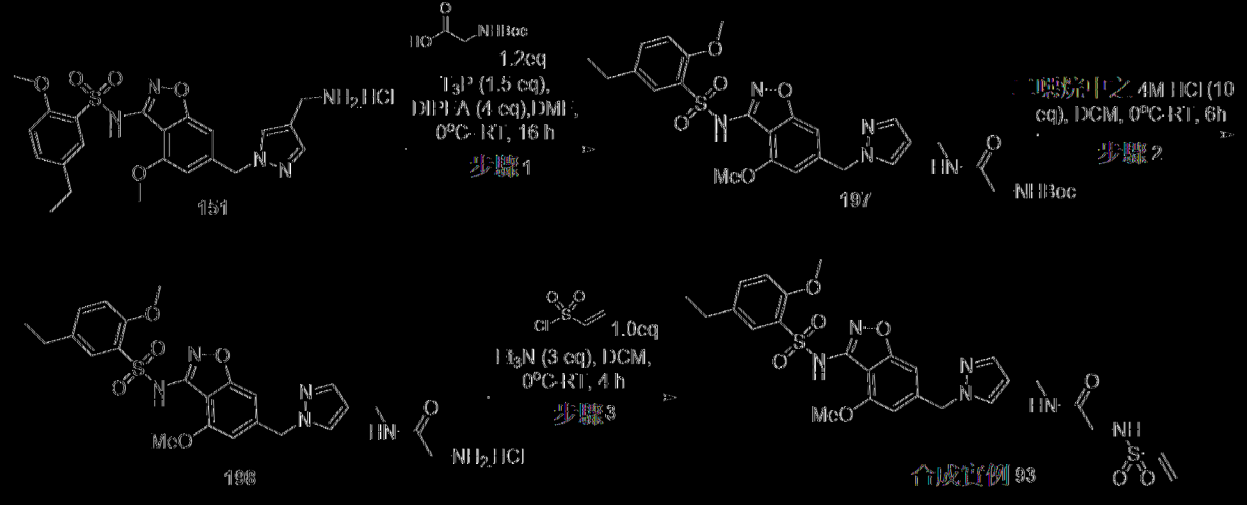
1 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二氯甲烷/甲醇梯度純化粗化合物，以提供棕色固體狀標題化合物 196 (90 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼

[0610] 在 0°C 下，向化合物 196 (90 mg, 0.183 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.096 mL, 0.549 mmol)、丙炔酸(15 mg, 0.219 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.174 mL, 0.274 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(22 mg, 4.81%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 93

方案 67：合成 N-((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(乙烯基磺醯胺基)乙醯胺



合成(2-(((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(197)

[0611] 在 0°C 下，向化合物 151 (180 mg, 0.354 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪

拌溶液中添加 DIPEA (0.185 mL, 1.063 mmol)、(第三丁氧基羰基)甘胺酸(124 mg, 0.708 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.337 mL, 0.531 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用氯化銨水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，以提供淡棕色膠質固體狀標題化合物 **197** (150 mg, 67.56%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.5)。C29H36N6O8S 之 LCMS 計算值：628.28；實驗值：629.5 (M+1)。

合成 2-胺基-N-((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)乙醯胺鹽酸鹽(**198**)

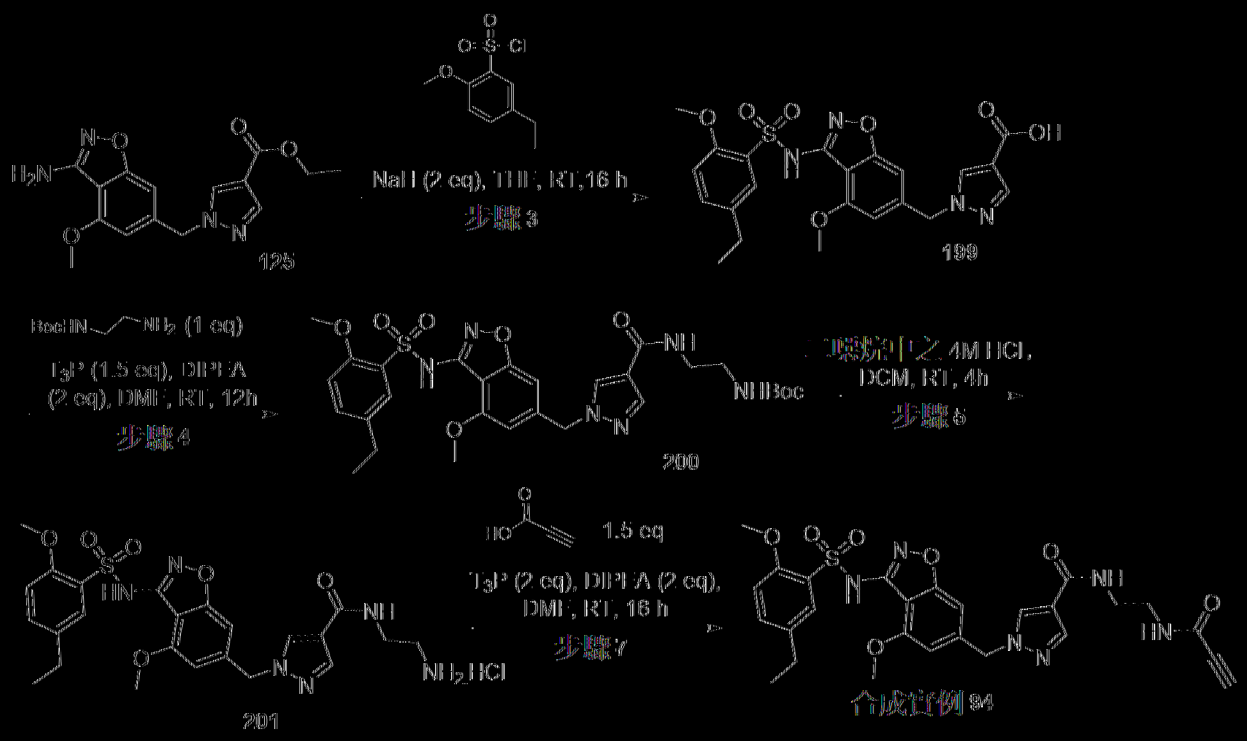
【0612】　在 0°C下，向化合物 **197** (150 g, 0.238 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.596 mL, 2.385 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與二乙醚共蒸餾，以提供黃色固體狀標題化合物 **198** (150 mg，HCl 鹽)。TLC：15% MeOH/DCM (R_f：0.2)；此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 N-((1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(乙烯基磺醯胺基)乙醯胺

【0613】　在 0°C下，向化合物 **198** (100 mg, 0.176 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.074 mL, 0.530 mmol)及乙烯磺醯氯(22 mg, 0.22 mmol)。將反應混合物在 0°C下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(9.4 mg, 9.03%)。TLC：10% MeOH/DCM (R_f：0.6)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 94

方案 68：合成 1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-N-(2-丙醯胺基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



合成 1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(199)

[0614] 在 0°C 下，向化合物 125 (400 mg, 1.264 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH 於礦物油中之 60%懸浮液(0.101 mg, 2.529 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(444 mg, 1.896 mmol)。將反應物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物，藉由檸檬酸水溶液將水層酸化至 pH 約 6。用乙酸乙酯萃取水層。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，以提供無色膠質固體狀標題化合物 199 (150 mg, 23.07%)。TLC：50% EtOAc (R_f：0.5)。C22H22N4O7S 之 LCMS 計算值：486.12；實驗值：487.02 (M+1)。

合成(2-(1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(200)

[0615] 在 0°C 下，向化合物 199 (120 mg, 0.246 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.086 mL, 0.493 mmol)、(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁基酯

(39 mg, 0.246 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.234 mL, 0.369 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 20%-50% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **200** (90 mg, 58.06%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。C29H36N6O8S 之 LCMS 計算值：628.23；實驗值：629.02 (M+1)。

合成 N-(2-胺基乙基)-1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(**201**)

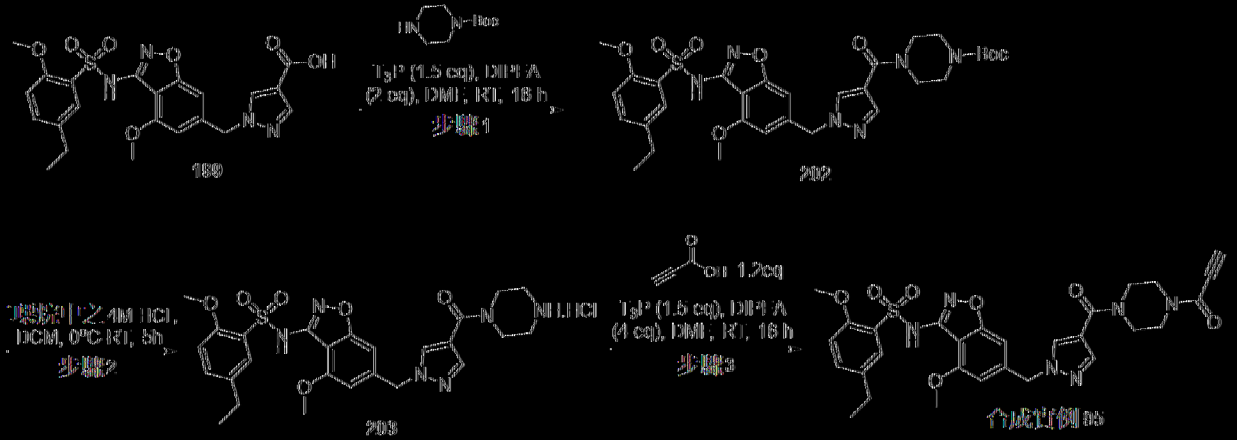
【0616】 在 0°C下，向化合物 **200** (90 mg, 0.143 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.35 mL, 1.431 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚/庚烷研磨粗製物，以提供灰白色膠質固體狀標題化合物 **201** (62 mg, 77.5%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-N-(2-丙醯胺基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0617】 在 0°C下，向化合物 **201** (62 mg, 0.109 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.038 mL, 0.218 mmol)、丙炔酸(15 mg, 0.218 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.138 mL, 0.218 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(14.8mg, 4.81%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 95

方案 69：合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(1-((3-((6-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-羰基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(202)

[0618] 在 0°C 下，向 Boc-六氫吡啶(128 mg, 0.690 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.3 mL, 1.725 mmol)、化合物 199 (280 mg, 0.575 mmol)，然後添加 T3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.548 mL, 0.862 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供棕色液態標題化合物 202 (120 mg, 31.91%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{31}H_{38}N_6O_8S$ 之 LCMS 計算值：654.28；實驗值：655.21。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(六氫吡啶-4-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(203)

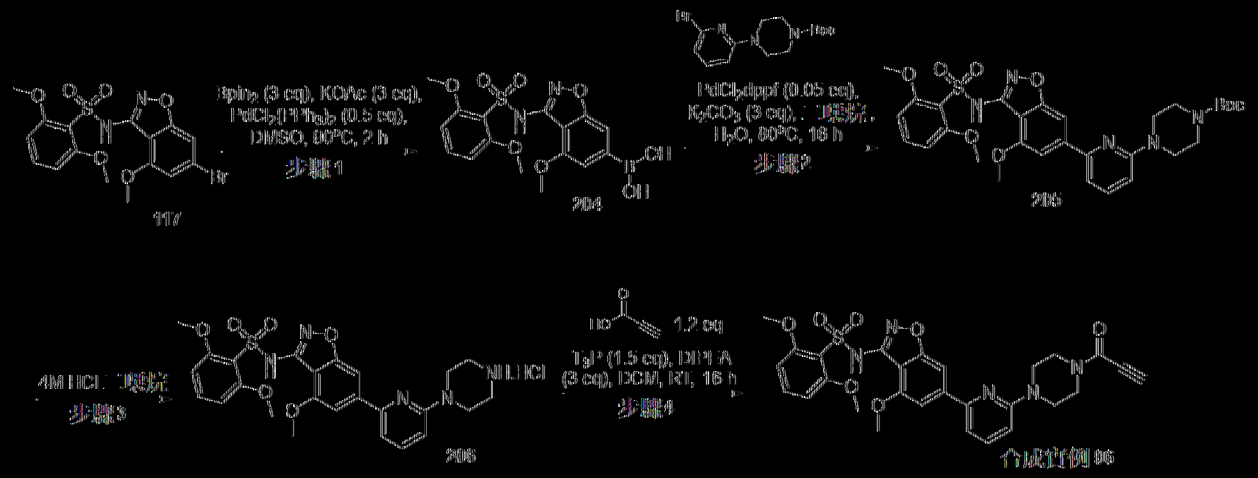
[0619] 在 0°C 下，向化合物 202 (100 mg, 0.152 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.38 mL, 1.527 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 5h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮且用二乙醚研磨粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 203 (70 mg，HCl 鹽)。TLC：50% EA/庚烷(R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(4-丙炔醯基六氫吡啶-1-羰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

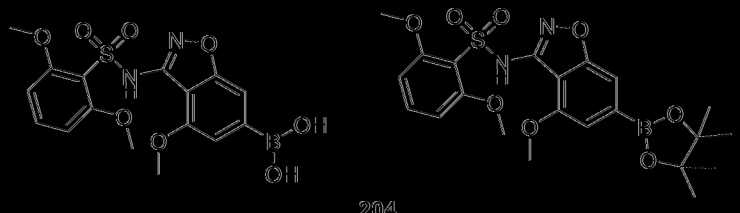
[0620] 在 0°C 下，向化合物 203 (70 mg, 0.188 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.062 mL, 0.355 mmol)、丙炔酸(15 mg, 0.225 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.179 mL, 0.282 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 6 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(41 mg, 41.84%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 96

方案 70：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(6-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)硼酸(204)



[0621] 在室溫下，向化合物 117 (1 g, 2.255 mmol)於 DMSO (3 mL)中之攪拌溶液中添加 B_2pin_2 (1.71 g, 6.765 mmol)及 KOAc (0.663 mg, 6.765 mmol)。將反應混合物用氮氣氣脫氣 10 min，然後添加雙(二苯基膦)氯化鈀(79 mg, 0.112 mmol)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物，經由矽藻土墊過濾並用乙酸乙酯萃取濾液。用鹽水洗滌有機層，經無水

Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **204** (800 mg, 86.95%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C16H17BN2O8S 之 LCMS 計算值：408.08；實驗值：409.5 及 491.6 (M+1)。(硼酸及硼酸酯之混合物)。

合成 4-(6-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**205**)

【0622】 向 4-(6-溴吡啶-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(1.0 g, 2.939 mmol)於 1,4-二噁烷:H_2O (5:1, 12 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 **204** (0.8 g, 1.959 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (0.812 g, 5.877 mmol)且用氬氣吹掃 15 min。將 $PdCl_2$(dppf) (71 mg, 0.0959 mmol)及 XPhos (45 mg, 0.0959 mmol)添加至反應混合物中且用氬吹掃 5 min。將反應混合物在 80°C下加熱 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用 H_2O 稀釋反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水溶液洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 0-35% EtOAc/己烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **205** (500 mg, 40.98%)，TLC：50% EA/庚烷(R_f：0.2)。C30H35N5O8S 之 LCMS 計算值：625.22；實驗值：626.5。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(6-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**206**)

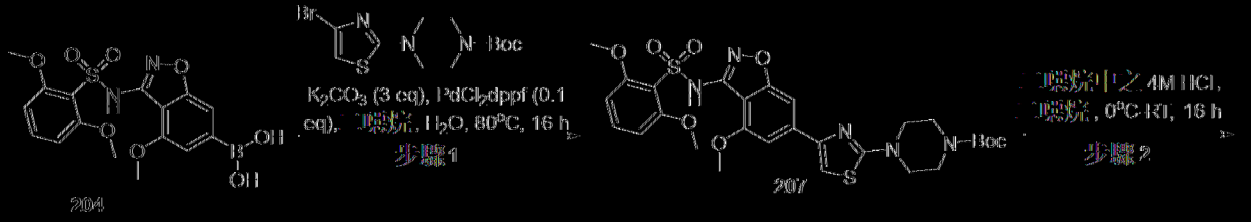
【0623】 在 0°C下，向化合物 **205** (500 mg, 0.799 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (2 mL, 7.991 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 5 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且用二乙醚研磨粗化合物，以提供無色半固體狀標題化合物 **206** (350 mg，HCl 鹽)。TLC：50% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

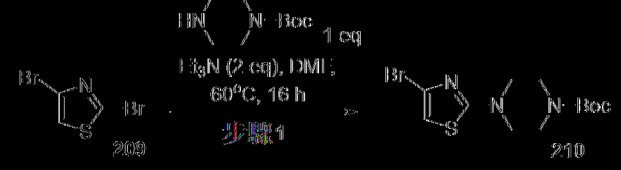
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(6-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0624] 在 0°C 下，向化合物 206 (200 mg, 0.355 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.186 mL, 1.067 mmol)、丙炔酸(29 mg, 0.426 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.338 mL, 0.532 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供棕色固體狀標題化合物(8 mg, 3.9%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 97

方案 71：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-4-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺





合成 4-(4-溴噻唑-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(210)

[0625] 在 0°C 下，向化合物 209 (1 g, 4.116 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (1.15 mL, 8.233 mmol)，然後添加六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.766 mg, 4.116 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用 二乙醚/戊烷研磨來純化粗製物，以提供

灰白色固體狀標題化合物 **210** (900 mg, 74%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。

合成 4-(4-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)噻唑-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**207**)

【0626】 向化合物 **210** (500 mg, 1.435 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(4:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (595 mg, 4.305 mmol)及化合物 **204** (702 mg, 1.722 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃 10 min，然後添加[$Pd(PPh_3)_4$] (0.117 g, 0.143 mmol)。將所得反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物。用水淬滅濾液並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **207** (0.1 g, 12.93%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C28H33N5O8S2 之 LCMS 計算值：631.18；實驗值：632.5 (M+H)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(六氫吡嗪-1-基)噻唑-4-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**208**)

【0627】 在 0°C下，向化合物 **207** (100 mg, 0.158 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.4 mL, 1.582 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且用二乙醚研磨粗化合物，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **208** (80 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

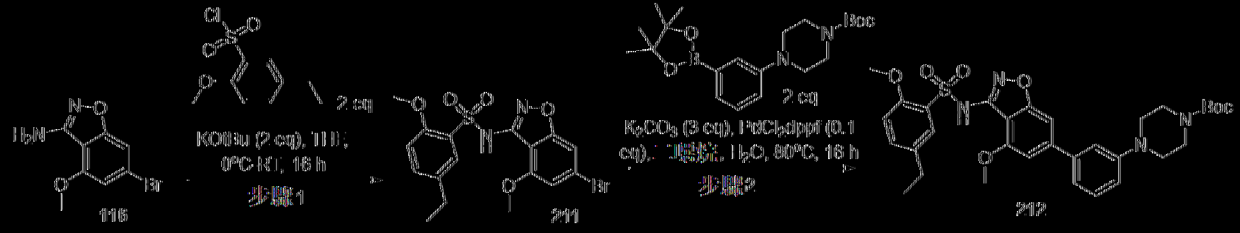
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-4-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0628】 在 0°C下，向化合物 **208** (80 mg, 0.140 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.073 mL, 0.422 mmol)、丙炔酸(11 mg, 0.168 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.133 mL, 0.21 mmol)。將反應混合物在室溫下

攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(20 mg, 24.39%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 98

方案 72：合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-內炔醯基六氫吡啶-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 N-(6-溴-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-5-乙基-2-甲氧基苯磺醯胺(211)

[0629] 在 0°C 下，向化合物 116 (800 mg, 3.291 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 KO^{t}Bu 於 THF 中之 1.0 M 溶液(9.8 mL, 9.874 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(1.5 g, 6.582 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。用二乙醚/庚烷研磨粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 211 (400 mg, 27.58%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。$C_{17}H_{17}BrN_2O_5S$ 之 LCMS 計算值：440.00；實驗值：442.5 (M+2)。

合成 4-(3-(3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(212)

[0630] 向 211 (400 mg, 0.906 mmol)及 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜

環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(386 mg, 0.996 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.375 g, 2.718 mmol)。將反應混合物用氬氣氛脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0.0906 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮反應混合物。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供淡黃色固體狀 4-(3-(3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯 **212** (300 mg, 53.15%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。$C_{32}H_{38}N_4O_7S$ 之 LCMS 計算值：622.25；實驗值：623.02 (M+1)。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**213**)

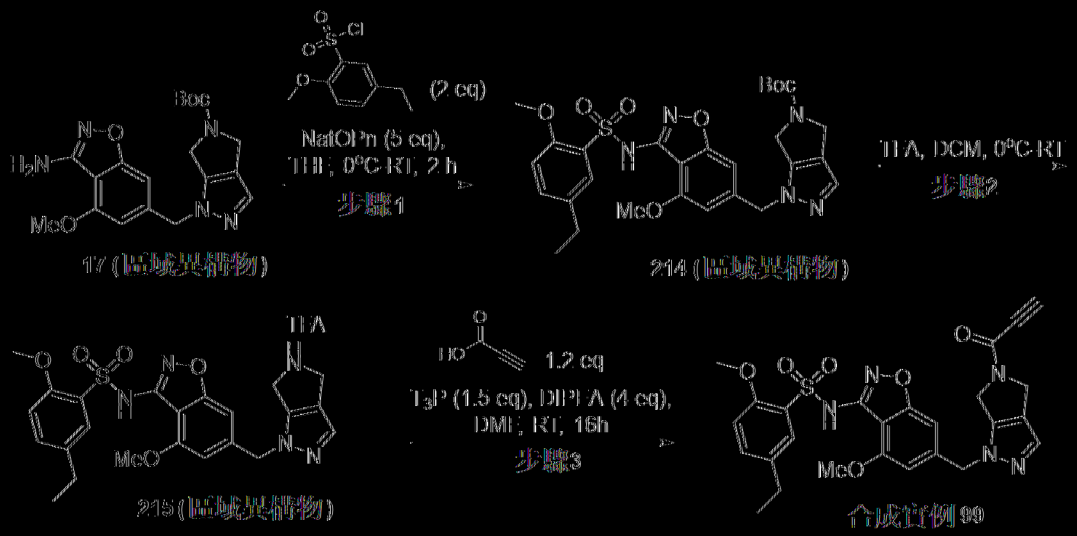
【0631】 在 0°C下，向化合物 **212** (300 mg, 0.481 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.24 mL, 0.963 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與二乙醚共蒸餾並在真空中乾燥，以提供黃色固體狀標題化合物 **213** (200 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

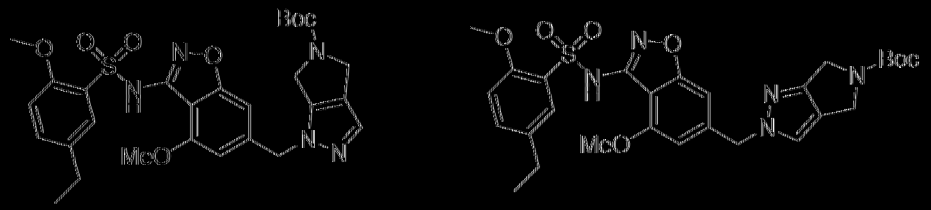
【0632】 在 0°C下，向化合物 **213** (200 mg, 0.357 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.187 mL, 1.073 mmol)、丙炔酸(50 mg, 0.714 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.340 mL, 0.535 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗產物，以提供灰白色固體狀標題化合物(65 mg, 31.70%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 99

方案 73：合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-內炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)磺醯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



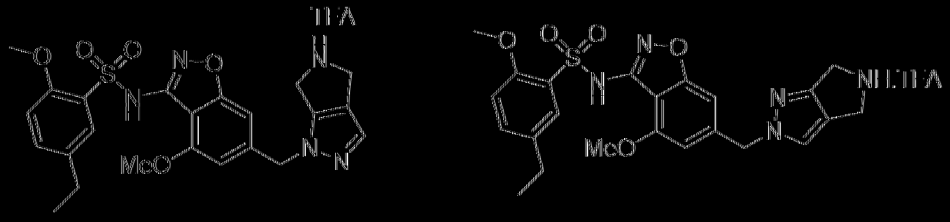
合成 1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)磺基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸第三丁酯(214)



214 (區域異構物之混合物)

[0633] 在 0°C 下，向化合物 17 (300 mg, 0.778 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtPn (428 mg, 3.89 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯 (365 mg, 1.556 mmol)，且將反應物在 60°C 下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 Combi 急速管柱層析使用 20%-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 214 (200 mg, 44.15%，獲得為區域異構物之混合物)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.5)。$C_{28}H_{33}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：583.21；實驗值：584.5 (M+1)。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-(2,2,2-三氟乙醯基)-5,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(215)



215 (區域異構物之混合物)

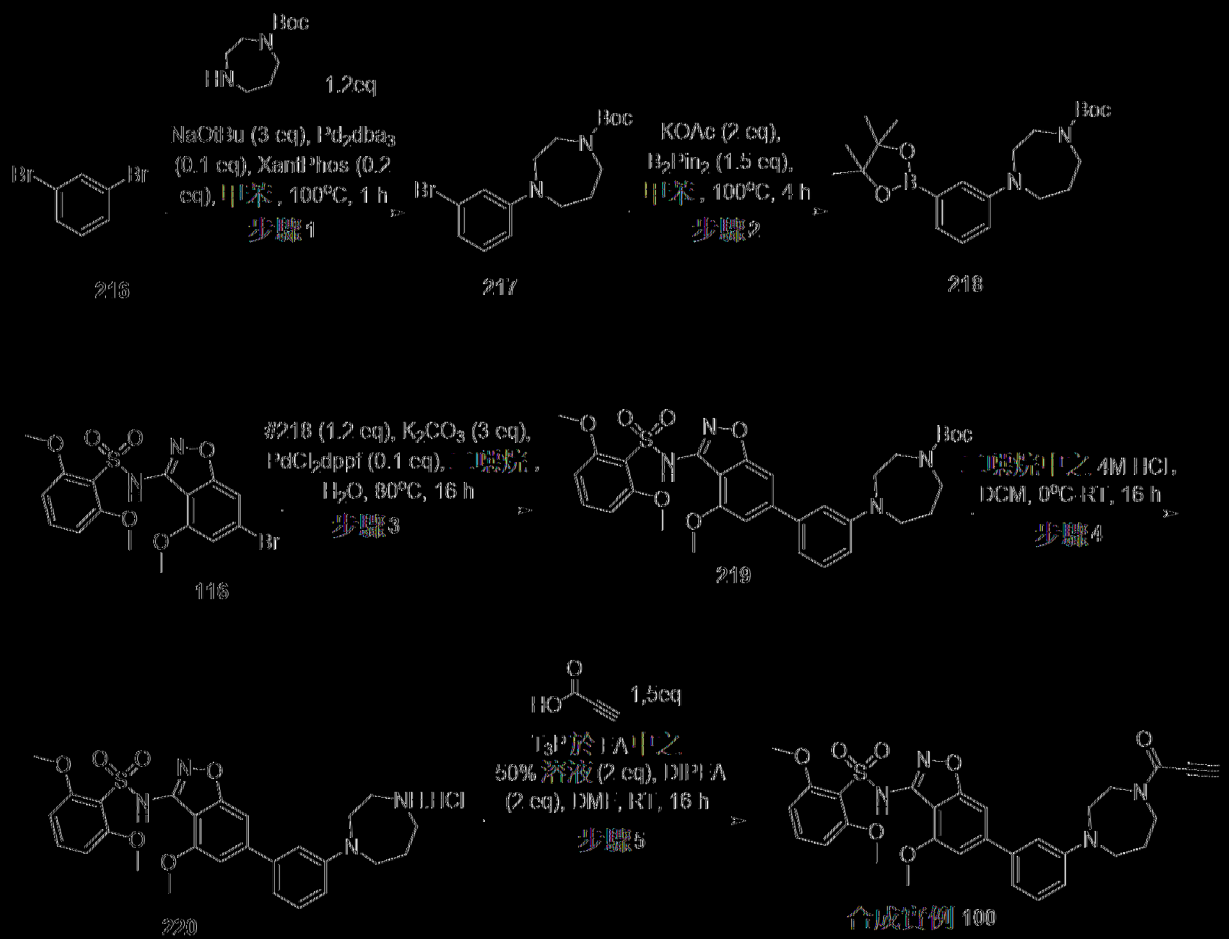
[0634] 在 0°C 下，向化合物 214 (150 mg, 0.256 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (0.2 mL, 2.569 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，用二乙醚研磨，以提供棕色膠質固體狀粗標題化合物 215 (160 mg，TFA 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此區域異構物之混合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0635] 在 0°C 下，向化合物 215 (150 mg, 0.258 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.135 mL, 0.775 mmol)、丙炔酸(27 mg, 0.387 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.328 mL, 0.516 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。藉由使用手性 HPLC 純化來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(8.5 mg, 6.1%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5) (分析數據參見表 1)。另一區域異構物無法以純品分離用於分析或測試。

合成實例 100

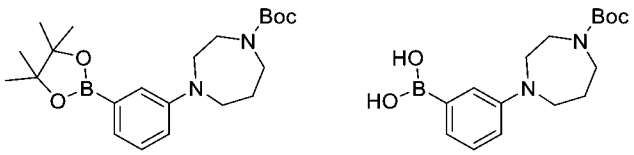
方案 74：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基-1,4-二氮雜環庚-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(3-溴苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(217)

[0636] 向化合物 216 (1 g, 4.328 mmol)於甲苯(15 mL)中之攪拌溶液中添加 NaᵗOBu (1.22 g, 12.716 mmol)，然後添加 1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯 (1.04 g, 5.193 mmol)，用氬氣吹掃 10 min，然後添加 XantPhos (500 mg, 0.865 mmol)及 Pd_2dba_3 (396 mg, 0.432 mmol)。將反應混合物在 120°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，用冰冷水淬滅濾液並用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，以獲得粗化合物。藉由 combi 急速層析使用 15% EA\庚烷梯度來純化粗製物，以提供無色液態狀標題化合物 217 (400 mg, 26.66%)。C16D23BrN2O2 之 LCMS 計算值：354.09；實驗值：355.3 (M+1)。

合成 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(218)



218

【0637】 在室溫下，向化合物 **217** (400 mg, 1.125 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加 B_2pin_2 (428 mg, 1.688 mmol)、KOAc (0.331 mg, 3.375 mmol)。將反應混合物脫氣 10 min，然後添加 Pd(dppf)**Cl_2·DCM** (92 mg, 0.1125 mmol)。將反應混合物在 100°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物，經由矽藻土墊過濾並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，以提供棕色半固體狀標題化合物 **218** (1.2 g，粗製物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C22H35BN2O4 之 LCMS 計算值：402.27；實驗值：403.5 及 321.6 (M+1)。(粗製物以相應硼酸及硼酸酯之混合物獲得)。

合成 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯(**219**)

【0638】 向 **116** (500 mg, 1.127 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (467 mg, 3.383 mmol)、化合物 **218**，且用氬氣吹掃 10 min，然後添加 Pd(dppf)Cl_2 (92 mg, 0.112 mmol)。將所得反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **219** (330 mg, 45.83%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C32H38N4O8S 之 LCMS 計算值：638.24；實驗值：639.5 (M+1)。

合成 N-(6-(3-(1,4-二氮雜環庚-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**220**)

【0639】 在 0°C下，向化合物 **219** (300 mg, 0.521 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (1.3 mL, 5.216 mmol)。將反應物在室溫下

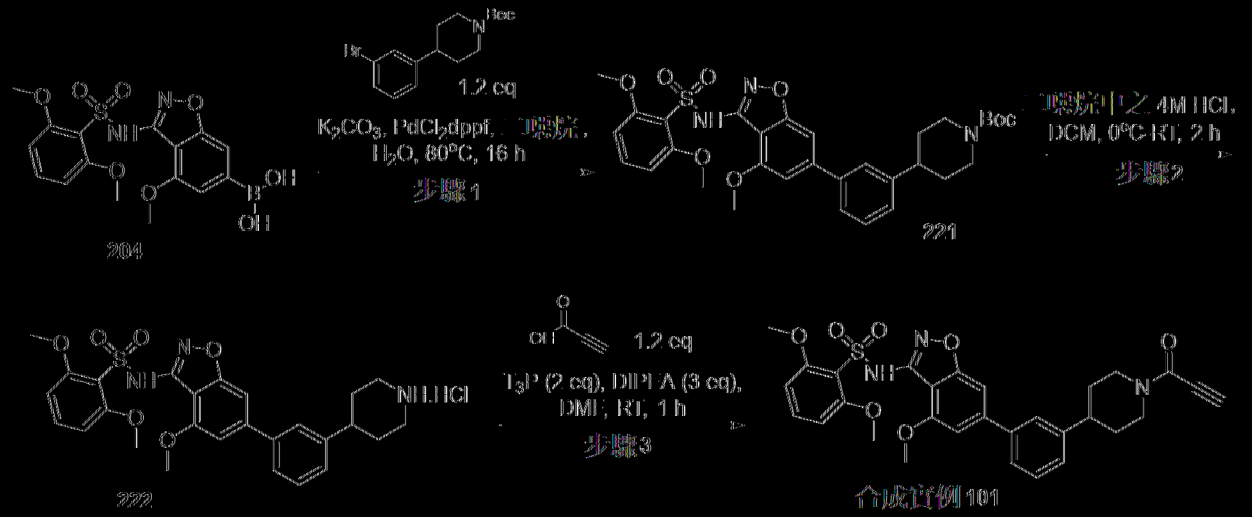
攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且與二乙醚共蒸餾，以提供黃色固體狀標題化合物 220 (200 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基-1,4-二氮雜環庚-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0640] 在 0°C 下，向化合物 220 (150 mg, 0.260 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.136 mL, 0.782 mmol)、丙炔酸(27 mg, 0.39 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.330 mL, 0.52 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(60 mg, 38.96%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 101

方案 75：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(1-丙炔醯基六氫吡啶-4-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(221)

[0641] 向化合物 204 (500 mg, 1.224 mmol)及 4-(3-溴苯基)六氫吡啶-1-甲酸

第三丁基酯(386 mg, 1.469 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 2:1 混合物(9 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (507 mg, 3.672 mmol)。將反應混合物用氬氣氛脫氣，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg, 0.1224 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，在矽藻土墊上過濾且在減壓下濃縮反應混合物。藉由 combi 急速層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗製物，以提供淡黃色固體狀化合物 **221** (270 mg, 38.24%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C32H37N3O8S 之 LCMS 計算值：623.23；實驗值：624.02 (M+1)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(六氫吡啶-4-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**222**)

【0642】 在 0°C下，向化合物 **221** (120 mg, 0.192 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.48 mL, 1.923 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用二乙醚研磨粗製物且在減壓下乾燥，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **222** (180 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

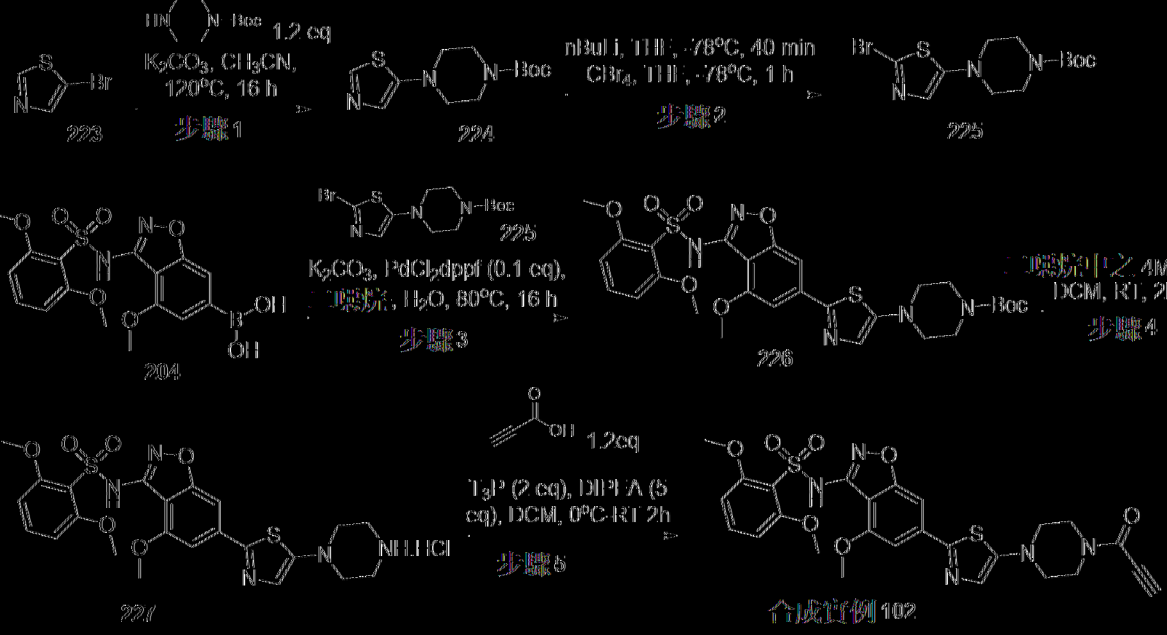
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(1-丙炔醯基六氫吡啶-4-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0643】 在 0°C下，向化合物 **222** (180 mg, 0.321 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.168 mL, 0.963 mmol)、丙炔酸(26 mg, 0.385 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.612 mL, 0.963 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(45 mg, 24.32%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 102

方案 76：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(5-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-

2-溴)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(4-溴噻唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(224)

[0644] 在 0°C 下，向化合物 223 (1.5 g, 9.145 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (3.79 g, 27.435 mmol)，然後添加六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2.0 g, 10.974 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 16h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 2% 8% EA/戊烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 224 (1.6 g, 74%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{12}H_{19}N_3O_2S$ 之 LCMS 計算值：269.12；實驗值：270.05 (M+H)。

合成 4-(2-溴噻唑-5-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(225)

[0645] 在 -78°C 下，向 4-(噻唑-5-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 224 (1.6 g, 5.940 mmol)於 THF (60 mL)中之攪拌溶液中添加 n-BuLi [1.6 mol/L 於己烷中(5.56 mL, 8.910 mmol)]。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 40 min，且添加 CBr_4 (2.95 g, 8.910 mmol)於 1.5 mL THF 中之溶液。將反應混合物在 -78°C 下再攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有

機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 4%-8% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **225** (1.6 g, 77.66%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.7)。C12H18BrN3O2S 之 LCMS 計算值：347.03；實驗值：348.05 (M+H)。

合成 4-(2-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)噻唑-5-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**226**)

【0646】 向化合物 **225** (200 mg, 0.574 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (238 mg, 1.722 mmol)及化合物 **204** (281 mg, 0.688 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min 且添加 Pd $(PPh_3)_4$ (33 mg, 0.0287 mmol)。將所得反應混合物在 100°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 80%-90% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供棕色半固體狀標題化合物 **226** (55 mg, 15.19%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C28H33N5O8S2 之 LCMS 計算值：631.18；實驗值：632.2 (M+H)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(5-(六氫吡嗪-1-基)噻唑-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**227**)

【0647】 在 0°C下，向化合物 **226** (55 mg, 0.087 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.21 mL, 0.870 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用 EtOAc (20 mL)、DCM (20 mL)研磨粗製物且在真空中乾燥，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **227** (53 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

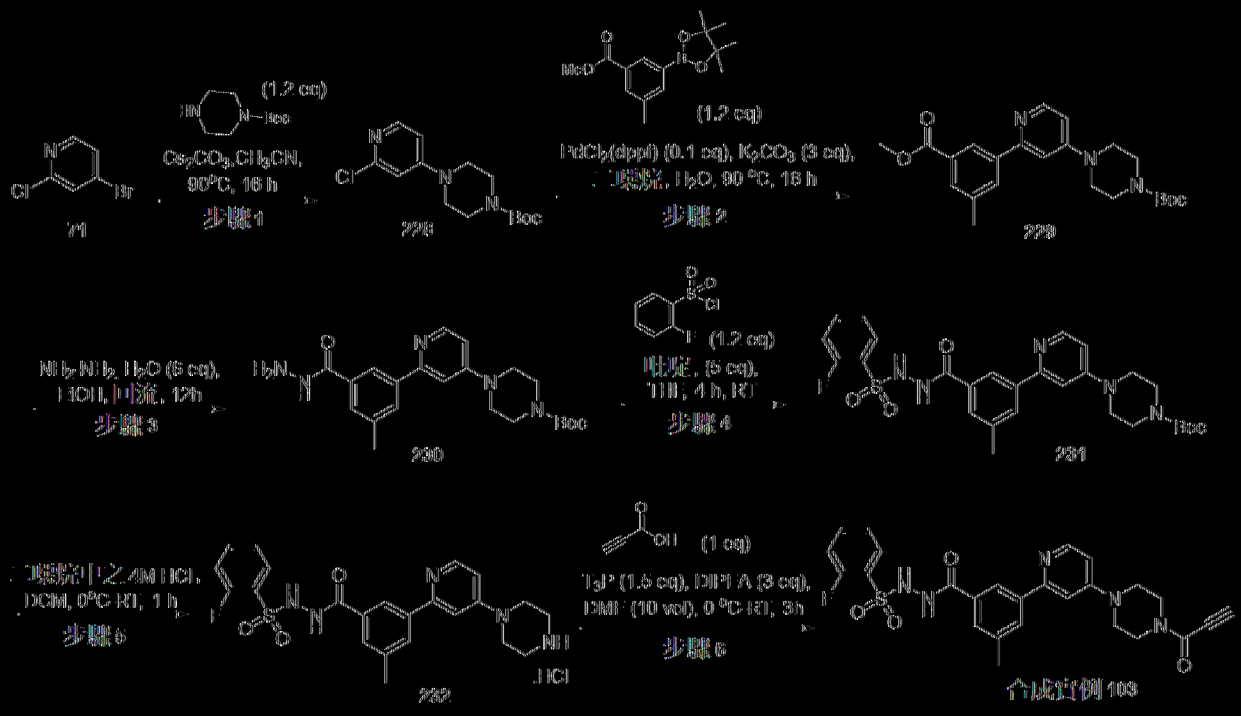
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(5-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-2-基)苯并

[d]吡啶-3-基)苯磺醯胺

[0648] 在 0°C 下，向化合物 227 (50 mg, 0.088 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.076 mL, 0.44 mmol)、丙炔酸(7.4 mg, 0.105 mmol)，然後添加 T3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.111 mL, 0.176 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5.8 mg, 11.37%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 103

方案 77：合成 2-氟-N'-(3-甲氧基-5-(4-(4-丙炔醯基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼



合成 4-(2-氯吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(228)

[0649] 向化合物 71 (1 g, 5.196 mmol)於 ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.5 g, 7.794 mmol)，然後添加六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(1.16 g, 6.235 mmol)。將反應混合物在 90°C 下攪拌 16h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在

減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **228** (600 mg, 38.96%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C14H20ClN3O2 之 LCMS 計算值：297.12；實驗值：298.05 (M+H)。

合成 4-(2-(3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**229**)

【0650】 向化合物 **228** (600 mg, 2.014 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(40 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (517 mg, 3.73 mmol)及 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(667 mg, 2.417 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min，然後添加 $PdCl_2$(dppf) (73 mg, 0.10 mmol)。將反應混合物在 90°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 30%-40% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供淡棕色固體狀標題化合物 **229** (400 mg, 48.25%)。TLC：40% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C23H29N3O4 之 LCMS 計算值：411.22；實驗值：412.2 (M+1)。

合成 4-(2-(3-(肼羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**230**)

【0651】 向化合物 **229** (400 mg, 0.972 mmol)於 EtOH (20 mL)中之攪拌溶液中添加肼單水合物(0.291 mL, 5.832 mmol)。將反應物在 90°C下攪拌 8 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗製物，用 DCM/正庚烷研磨該粗製物且在減壓下濃縮，以提供淡黃色膠質固體狀標題化合物 **230** (310 mg, 77.50%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。C22H29N5O3 之 LCMS 計算值：411.23；實驗值：412.01 (M+1)。

合成 4-(2-(3-(2-((2-氟苯基)磺醯基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)吡啶-4-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**231**)

【0652】 在 0°C下，向化合物 **230** (200 mg, 0.486 mmol)於 THF (2 mL)及吡啶

(2 mL, 24.7 mmol)中之攪拌溶液中添加 2-氟苯磺醯氯(114 mg, 0.5832 mmol)。將所得反應混合物在 RT 下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 及 LCMS 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 30%-40% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供淡棕色固體狀標題化合物 **231** (220 mg, 79.71%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。C28H32FN5O5S 之 LCMS 計算值：569.21；實驗值：570.2 (M+1)。

合成 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼鹽酸鹽 (**232**)

【0653】 在 0°C下，向化合物 **231** (200 mg, 0.351 mmol)於 DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.877 mL, 3.510 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，用 Et_2O (10 mL)研磨且在真空中乾燥，以提供棕色半固體狀標題化合物 **232** (80 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

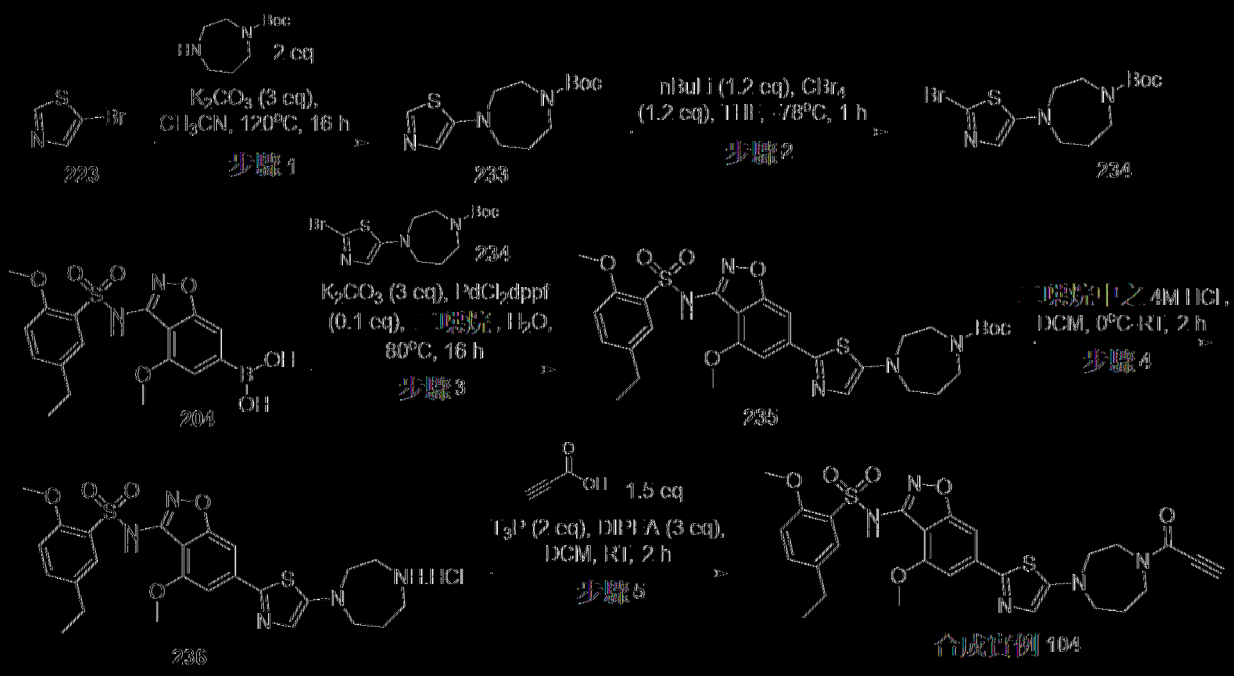
合成 2-氟-N'-(3-甲基-5-(4-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯甲醯基)苯磺醯肼

【0654】 在 0°C下，向化合物 **232** (80 mg, 0.158 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.082 mL, 0.474 mmol)、丙炔酸(13 mg, 0.189 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.150 mL, 0.237 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(6 mg, 7.3%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)

合成實例 104

方案 78：5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(5-(4-丙炔醯基-1,4-二氮雜環庚-1-基)噻

唑-2-基)苯并[d]異噻唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(噻唑-5-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯(233)

[0655] 在 0°C 下，向化合物 223 (1 g, 18.290 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (7.58 g, 54.871 mmol)及 1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯 (7.3 g, 36.58 mmol)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 10% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 233 (700 mg, 41%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。$C_{13}H_{21}N_3O_2S$ 之 LCMS 計算值：283.14；實驗值：284.05 (M+H)。

合成 4-(2-溴噻唑-5-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯(234)

[0656] 在 -78°C 下，向 233 (700 mg, 2.470 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加甲苯中之 n-BuLi (1.6 mol/L)(2.31 mL, 3.705 mmol)。將反應混合物在 -78°C 下攪拌 40 min，且添加 CBr_4 (1.2 g, 3.705 mmol)於 THF (1.5 mL)中之溶液。將反應混合物在 -78°C 下再攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應

混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 5% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供棕色油狀標題化合物 **234** (600 mg, 67.11%)。TLC：5% EA/庚烷(R_f：0.7)。C13H20BrN3O2S 之 LCMS 計算值：361.05；實驗值：362.05 (M+H)。

合成 4-(2-(3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)噻唑-5-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁基酯(**235**)

【0657】 向化合物 **234** (250 mg, 0.690 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (286 mg, 2.070 mmol)及 **204** (308 mg, 0.759 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min，然後添加 $PdCl_2$(dppf) (56 mg, 0.0690 mmol)。將所得混合物在 80°C下攪拌 6 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。用 Et_2O/庚烷研磨粗化合物且在減壓下乾燥，以提供棕色半固體狀標題化合物 **235** (300 mg, 67.56%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C30H37N5O7S2 之 LCMS 計算值：643.21；實驗值：644.2 (M+H)。

合成 N-(6-(5-(1,4-二氮雜環庚-1-基)噻唑-2-基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-5-乙基-2-甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**236**)

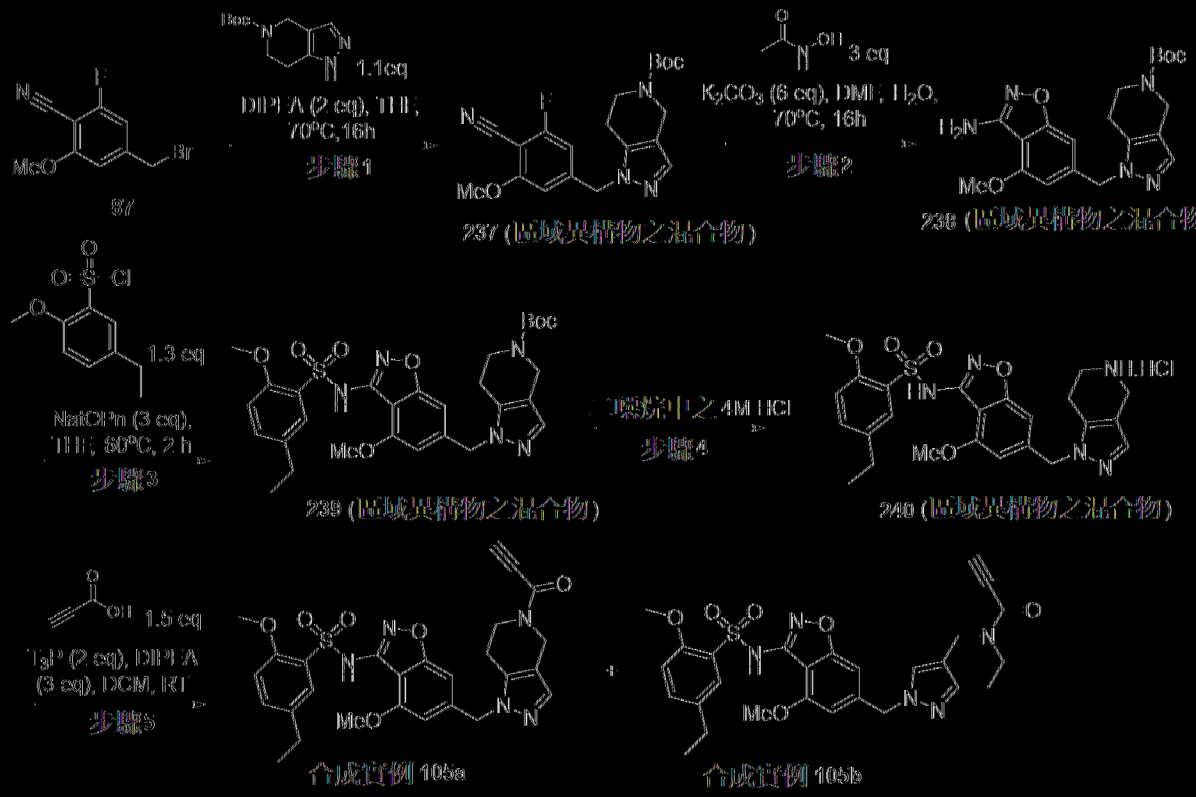
【0658】 在 0°C下，向化合物 **235** (250 mg, 0.388 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.97 mL, 3.883 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物。用 Et_2O/庚烷研磨粗化合物且在減壓下乾燥，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **236** (160 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(5-(4-丙炔醯基-1,4-二氮雜環庚-1-基)噻唑-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

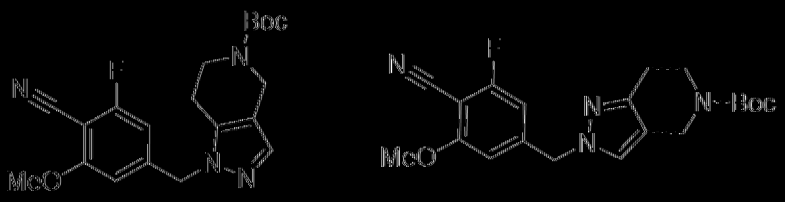
[0659] 在 0°C 下，向化合物 236 (150 mg, 0.258 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.135 mL, 0.775 mmol)、丙炔酸(27 mg, 0.387 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.328 mL, 0.516 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(5 mg, 3.24%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 105A 及 105B

方案 79：合成 5-乙炔基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 5-乙炔基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



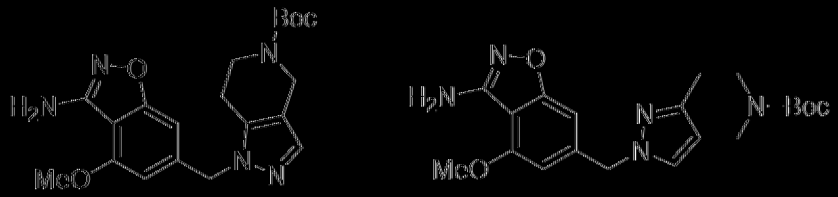
合成 1-(4-氟基-3-氟-5-甲氧基苯基)-1,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯及 2-(4-氟基-3-氟-5-甲氧基苯基)-2,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁基酯(237)



237 (區域異構物之混合物)

[0660] 在 0°C 下，向化合物 87 (2 g, 8.194 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (2.86 mL, 16.388 mmol)，然後添加 1,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(2.01 g, 9.014 mmol)。將反應物在 70°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 5% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供呈黃色油狀化合物形式之標題化合物 237 (2.1 g, 67.74%)。TLC：5% EA/庚烷(R_f：0.7)。$C_{20}H_{23}FN_4O_3$ 之 LCMS 計算值：386.18；實驗值：387.05 (M+H)。

合成 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯及 2-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-2,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(238)

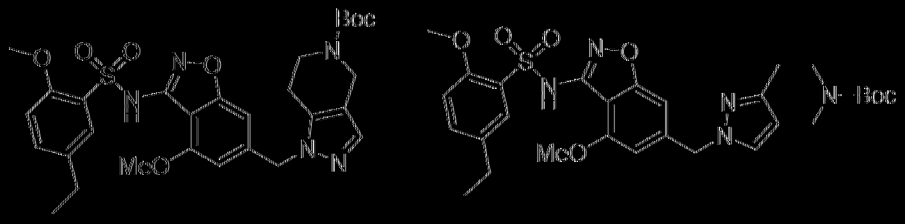


238 (區域異構物之混合物)

[0661] 在室溫下，向化合物 237 (2 g, 5.175 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 *N*-羥乙醯胺(1.165 g, 15.525 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (4.29 g, 31.053 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供棕色半固體狀標題化合物 238 (1.9 g, 76.92%，區域異構物之混合物)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.45)。$C_{20}H_{25}N_5O_4$

之 LCMS 計算值：399.19；實驗值：400.02 (M+1)。

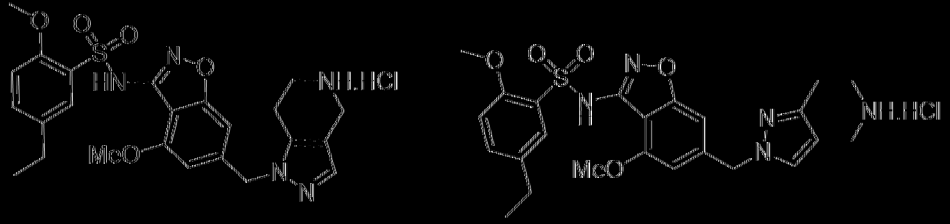
合成 1-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯及 2-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-2,4,6,7-四氫-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯(239)



239 (區域異構物之混合物)

[0662] 向化合物 238 (300 mg, 0.751 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtPn (0.248 g, 2.253 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(0.229 g, 0.976 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 239 (200 mg, 44.64%，區域異構物之混合物)。TLC：80 EtOAc (R_f: 0.5)。$C_{29}H_{35}N_5O_7S$ 之 LCMS 計算值：597.23；實驗值：598.5 (M+1)。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽及 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(240)



240 (區域異構物之混合物)

[0663] 在 0°C 下，向化合物 239 (150 mg, 0.250 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪

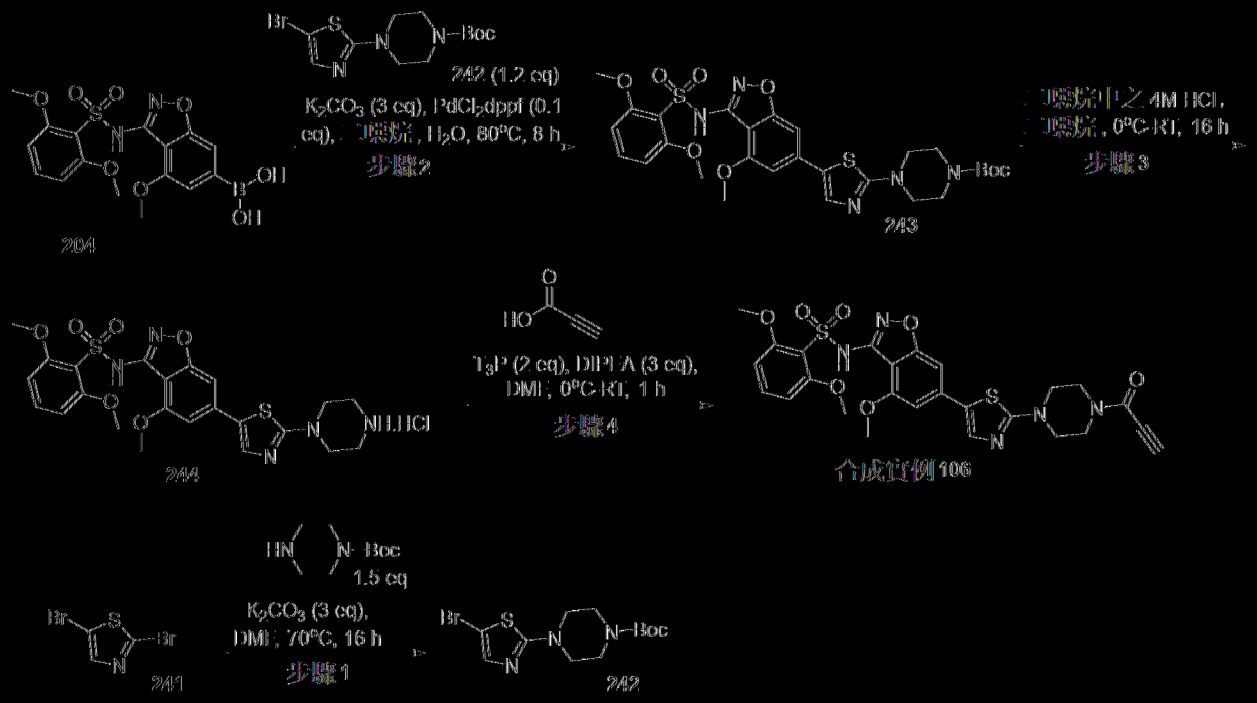
拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.627 mL, 2.509 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，濃縮反應混合物，用 Et_2O 研磨且在減壓下乾燥，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **240** (160 mg，HCl 鹽，區域異構物之混合物)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。此化合物未經進一步表徵即用於下一步驟中。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺及 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0664】　在 0°C下，向化合物 **240** (150 mg, 0.280 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.073 mL, 0.421 mmol)、丙炔酸(58 mg, 0.84 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.356 mL, 0.56 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，濃縮反應混合物且藉由手性 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(5-(4-丙炔醯基-1,4-二氮雜環庚-1-基)噻唑-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(8.5 mg, 5.5%)及灰白色固體狀 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((5-丙炔醯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺(2 mg, 1.29%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 106

方案 80：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-5-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 4-(噻唑-5-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(242)

[0665] 在 0°C 下，向化合物 241 (2 g, 8.233 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (3.41 g, 24.699 mmol)，然後添加六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.3 g, 12.349 mmol)。將反應混合物在 70°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 2%-5% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物 242 (1.4 g, 56.45%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.6)。C12H18BrN3O2S 之 LCMS 計算值：347.03；實驗值：348.05 (M+H)。

合成 4-(5-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)噻唑-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(243)

[0666] 向化合物 242 (600 mg, 1.722 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (714 mg, 5.168 mmol)，然後添加化合物 204 (843 mg, 2.066 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min，然後添加 $PdCl_2dppf.DCM$ (140 mg, 0.1722 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 8 h。完成後(藉由 TLC 監

測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 80%-90% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **243** (200 mg, 18.51%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C28H33N5O8S2 之 LCMS 計算值：631.18；實驗值：632.2 (M+H)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(六氫吡嗪-1-基)噻唑-5-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**244**)

【0667】 在 0°C下，向化合物 **243** (200 mg, 0.316 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.79 mL, 3.165 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且用 EtOAc/庚烷研磨，以提供無色膠質固體狀標題化合物 **244** (150 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。C23H26ClN5O6S2 之 LCMS 計算值：567.10；實驗值：568.2。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(2-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-5-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0668】 在 0°C下，向化合物 **244** (150 mg, 0.264 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.138 mL, 0.792 mmol)、丙炔酸(36 mg, 0.528 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.335 mL, 0.528 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 20%-50% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(98 mg, 63.63%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.4)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 107

方案 81：合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((2-(乙烯基磺醯胺基)乙氧基)甲

基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

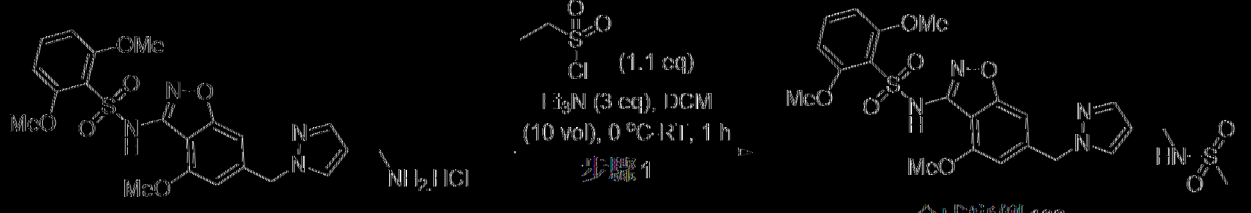


178　　合成實例 107

[0669]　　在 0°C 下，向化合物 178 (150 mg, 0.317 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.133 mL, 0.953 mmol)，且然後添加 DCM (1 mL)中之乙烯磺醯氯(48 mg, 0.381 mmol)。將反應物在 0°C 下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，以提供黃色固體狀標題化合物(6 mg, 3.4%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 108

方案 82：合成 N-(6-((4-(乙烯磺醯基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺



58　　合成實例 108

[0670]　　在 0°C 下，向化合物 58 (120 mg, 0.235 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.1 mL, 0.705 mmol)，且然後添加 DCM (0.5 mL)中之乙烯磺氯(33 mg, 0.258 mmol)。將反應物在 0°C 下攪拌 1h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用 DCM 萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，以提供灰白色固體狀標題化合物(40 mg, 27.63%)。TLC：5% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 109

方案 83：合成(S)-5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(((1-丙炔醯基吡咯烷-3-基)氧

基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成(S)-3-((4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(245)

[0671] 在 0°C 下，向化合物 87 (500 mg, 2.048 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.849 mg, 6.146 mmol)，然後添加(S)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(557 mg, 3.072 mmol)。將反應物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，以獲得無色膠質固體狀標題化合物 245 (500 mg, 48.81%)。TLC：50% EtOAc (R_f：0.5)。C18H23FN2O4 之 LCMS 計算值：350.16；實驗值：351.02 (M+1)。粗化合物未經純化即用於下一反應中。

合成(S)-3-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(246)

[0672] 在室溫下，向化合物 245 (500 mg, 1.426 mmol)於 DMF:H_2O 之 7:1 混合物(8 mL)中之攪拌溶液中添加 *N*-羥乙醯胺(0.214 g, 2.853 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (591 mg, 4.278 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由 combi 急速層析使用 40%-70% EA/庚烷梯度純化，以提供黃色固體狀標題化合物 246 (210 mg, 76.92%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f：0.40)。C18H25N3O5 之 LCMS 計算值：363.18；實驗值：364.02 (M+1)。

合成(S)-3-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲

氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(**247**)

【0673】 向化合物 **246** (210 mg, 0.577 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 Na*t*OPn (0.190 g, 1.733 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(0.162 g, 0.692 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **247** (150 mg, 46.29%)。TLC：50 EtOAc (R_f：0.5)。C27H35N3O8S 之 LCMS 計算值：561.21；實驗值：562.5 (M+1)。

合成(S)-5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((吡咯啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**248**)

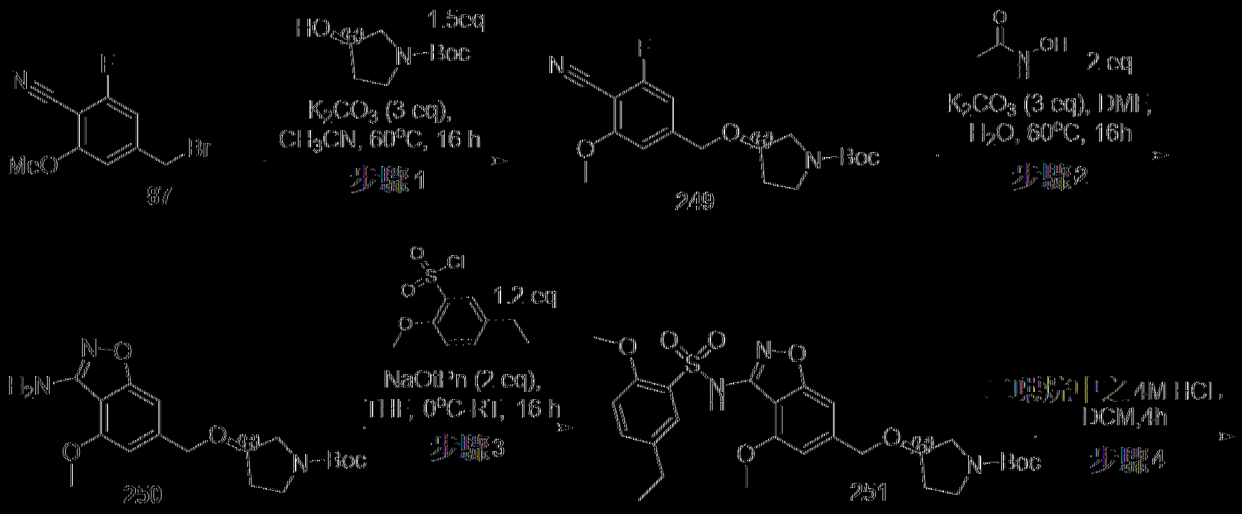
【0674】 在 0°C下，向化合物 **247** (150 mg, 0.267 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.66 mL, 2.670 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，濃縮，用 EtOAc/庚烷研磨，以提供無色黏性固體狀標題化合物 **248** (120 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。C22H27N3O6S 之 LCMS 計算值：461.16；實驗值：462.10。

合成(S)-5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(((1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)氧基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0675】 在 0°C下，向化合物 **248** (120 mg, 0.240 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.125 mL, 0.72 mmol)、丙炔酸(20 mg, 0.289 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.229 mL, 0.36 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(50 mg, 40.65%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 110

方案 84：合成(R) 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(((1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)氧基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成(R) 3-((4-氰基-3-氟-5-甲氧基苯基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(249)

[0676] 在 0°C 下，向化合物 87 (250 mg, 1.024 mmol)於 ACN (5 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.424 mg, 3.073 mmol)，然後添加(R) 3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(557 mg, 1.536 mmol)。將反應物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，以提供灰白色固體狀標題化合物 249 (300 mg, 83.79%)。TLC：50% EtOAc (R_f：0.5)。C18H23FN2O4 之 LCMS 計算值：350.16；實驗值：351.02 (M+1)。粗化合物未經純化即用於下一反應中。

合成(R) 3-((3-胺基-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(250)

【0677】 在室溫下，向化合物 **249** (300 mg, 0.856 mmol)於 DMF:H_2O 之 6:1 混合物(7 mL)中之攪拌溶液中添加 *N*-羥乙醯胺(0.128 g, 1.712 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (355 mg, 2.568 mmol)。將反應混合物在 60°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮且藉由 combi 急速層析使用 40%-70% EA/庚烷梯度純化，以提供淡黃色固體狀化合物 **250** (150 mg, 48.23%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.40)。C18H25N3O5 之 LCMS 計算值：363.18；實驗值：364.5 (M+1)。

合成(R)-3-((3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(**251**)

【0678】 向化合物 **250** (150 mg, 0.412 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 NaO^{t}Bu (0.135 g, 1.236 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(0.116 g, 0.495 mmol)。將反應混合物在 70°C下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **251** (100 mg, 43.29%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C27H35N3O8S 之 LCMS 計算值：561.21；實驗值：562.5 (M+1)。

合成(R)-5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((吡咯啶-3-基氧基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(252)

【0679】 在 0°C下，向化合物 **251** (100 mg, 0.276 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.69 mL, 2.76 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，濃縮反應混合物，用 EtOAc/庚烷研磨，以提供灰白色半固體狀標題化合物 **252** (90 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。C22H27N3O6S 之 LCMS 計算值：461.16；實驗值：462.1

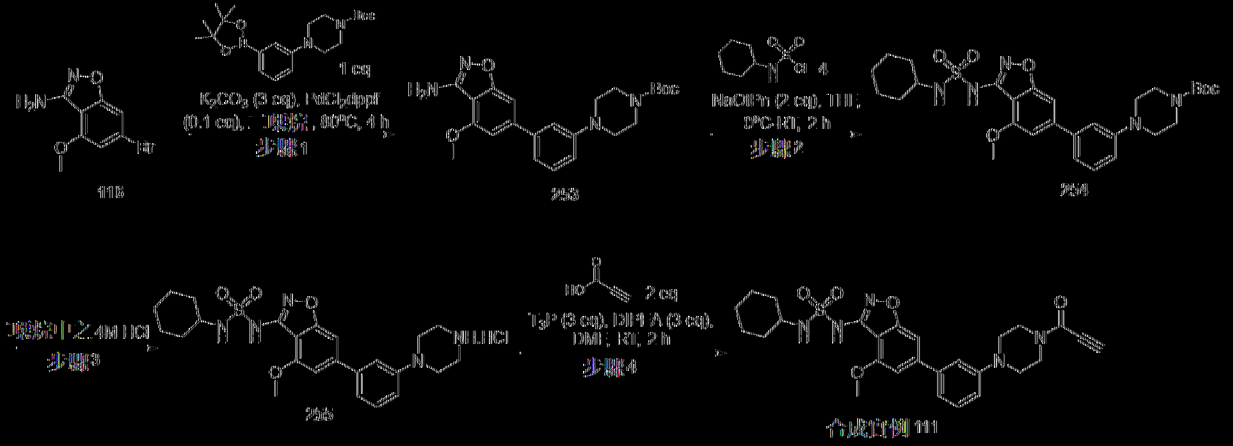
合成(R)-5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(((1-丙炔醯基吡咯啶-3-基)氧基)甲基)苯

并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

[0680] 在 0°C 下，向化合物 252 (90 mg, 0.180 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.094 mL, 0.542 mmol)、丙炔酸(15 mg, 0.216 mmol)，然後添加 T3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.229 mL, 0.36 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(17 mg, 18.37%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 111

方案 85：合成 N-((1S)-1-((4-(6-甲氧基-4-((3-吡啶基)苯基)甲基)-2-(((甲胺基)-2-側氧基乙基)噁唑并[4,5-c]吡啶-6-基)胺



合成 4-(3-(3-胺基-4-((6-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(253)

[0681] 向 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(798 mg, 2.057 mmol)於無水 1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 116 (500 mg, 2.057 mmol)及 K_2CO_3 (710 mg, 5.142 mmol)。將反應物用氬氣吹掃 5 min，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (134 mg, 0.164 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，濃縮濾液以獲得粗製物。藉由 combi 急速層析使用 36%-50% EA/PE 梯度來純化粗

製物，以提供白色固體狀標題化合物 **253** (400 mg, 45.81%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。$C_{23}H_{28}N_4O_4$ 之 LCMS 計算值：424.21；實驗值：425.02 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((N-環己基胺磺醯基)胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(254)

【0682】 向化合物 **253** (200 mg, 0.471 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 Na^tOPn (130 mg, 0.943 mmol)，然後添加環己基胺磺醯氯(186 mg, 0.942 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淺黃色固體狀標題化合物 **254** (150 mg, 54.54%)。TLC：80 EtOAc (R_f：0.5)。$C_{29}H_{39}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：585.26；實驗值：586.5 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((N-環己基胺磺醯基)胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪鹽酸鹽(**255**)

【0683】 在 0°C下，向化合物 **254** (150 mg, 0.256 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.64 mL, 2.560 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測反應)，在減壓下濃縮反應混合物並用醚研磨，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **255** (120 mg，粗 HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。$C_{24}H_{31}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：485.21；實驗值：486.4。

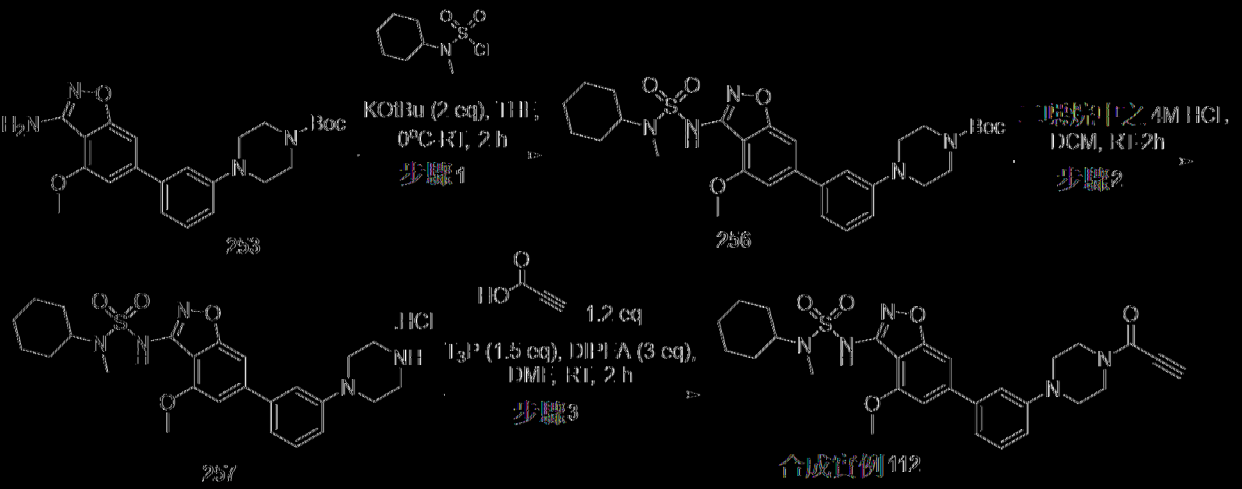
合成N-[(1S)-1-[[4-(6-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)苯基]甲基]-2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺

【0684】 在 0°C下，向化合物 **255** (120 mg, 0.229 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.12 mL, 0.687 mmol)、丙炔酸(32 mg, 0.458 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.437 mL, 0.687 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備

製 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(20 mg, 16.26%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 112

方案 86：合成 3-[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-4-甲氧基-6-[3-(4-丙-2-炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,2-苯并噁唑



合成 4-(3-(3-((N-環丙基-N-甲基胺磺醯基)胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(256)

[0685] 向 253 (200 mg, 4.711 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加 KOtBu (105 mg, 0.942 mmol)，然後添加環丙基(甲基)胺磺醯氯(199 mg, 9.422 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析使用 30%-50% EA/庚烷之(中性氧化鋁)梯度來純化粗化合物，以提供淺黃色固體狀標題化合物 256 (150 mg, 54.54%)。TLC：80 EtOAc (R_f：0.6)。$C_{30}H_{41}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：599.28；實驗值：600.5 (M+1)。

合成 3-[環丙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-4-甲氧基-6-(3-六氫吡嗪-1-基苯基)-1,2-苯并噁唑鹽酸鹽(257)

[0686] 在 0°C 下，向化合物 256 (120 mg, 0.223 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.559 mL, 2.238 mmol)。將反應物在室溫下攪

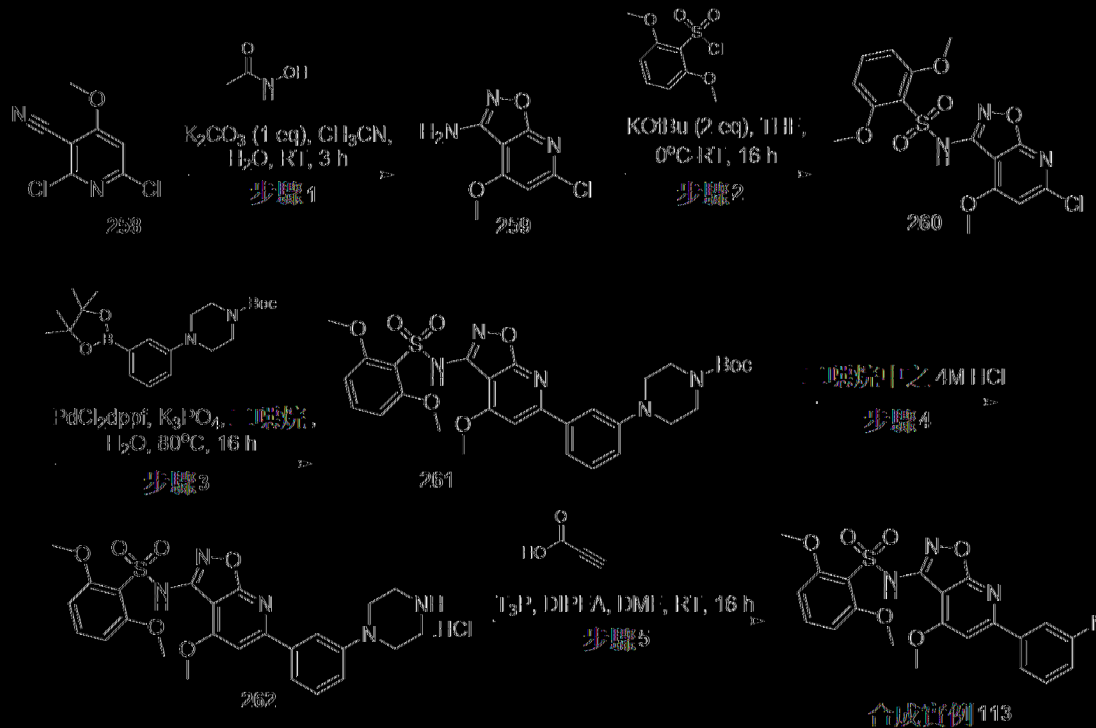
拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，濃縮反應混合物，用醚研磨，以提供淡黃色固體狀標題化合物 257 (140 mg，粗 HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。$C_{25}H_{33}N_5O_4S$ 之 LCMS 計算值：499.23；實驗值：500.3。

合成 3-甲環丙基(甲基)胺磺醯基胺基]-4-甲氧基-6-[3-(4-丙-2-炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,2-苯并噁唑

[0687] 在 0°C 下，向化合物 257 (120 mg, 0.223 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.117 mL, 0.671 mmol)、丙炔酸(31 mg, 0.44 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.425 mL, 0.669 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(28 mg, 22.76%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 113

方案 87：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺



258 259 260 261 262 合成實例 113

合成 6-氯-4-甲氧基異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-胺(**259**)

【0688】 在室溫下，向化合物 **258** (8 g, 39.41 mmol；如 WO 2018/106459 A1 中所報導合成)於 CH_3CN 之 7:1 混合物(100 mL)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(2.96 g, 39.41 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (5.44 g, 39.41 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 3 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由 combi 急速層析使用 20%-60% EA/庚烷梯度純化，以提供灰白色固體狀標題化合物 259 (1.4 g, 17.80%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(Rf：0.40)。C7H6ClN3O2 之 LCMS 計算值：199.01；實驗值：200.10 (M+1)。

合成 N-(6-氯-4-甲氧基異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(**260**)

【0689】 向化合物 **259** (1.4 g, 7.01 mmol)於 THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加 KO^tBu 於 THF 中之 1M 溶液(14 mL, 14.02 mmol)，然後添加 2,6-二甲氧基苯磺醯氯(2.98 g, 12.62 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 **260** (600 mg, 20.76%)。TLC：50 EtOAc (R_f：0.5)。C15H14ClN3O6S 之 LCMS 計算值：399.03；實驗值：399.80 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基異噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**261**)

【0690】 向 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.90 mmol)於無水 1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 **260** (300 mg, 0.75 mmol)及 K_2CO_3 (311 mg, 2.25 mmol)。將反應物用氬氣吹掃 5 min，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (54.9 mg, 0.075 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，濃

縮濾液以獲得粗製物。粗產物未經純化即原樣用於下一反應中。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(六氫吡嗪-1-基)苯基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**262**)

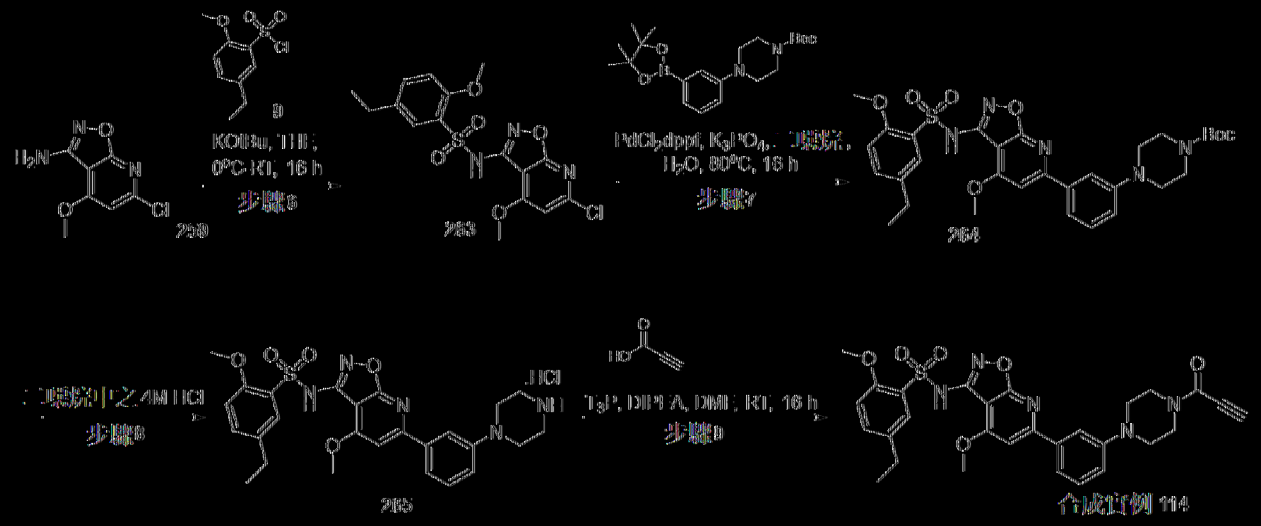
【0691】 在 0°C下，向化合物 **261** (500 mg, 0.80 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.8 mL, 3.20 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，濃縮，用 Et_2O 研磨，以提供淺棕色固體狀標題化合物 **262** (200 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。$C_{25}H_{27}N_5O_6S$ 之 LCMS 計算值：525.17；實驗值：526.10。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺

【0692】 在 0°C下，向化合物 **262** (200 mg, 0.35 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.25 mL, 1.42 mmol)、丙炔酸(30 mg, 0.43 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.453 mL, 0.71 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供淺棕色固體狀標題化合物(9.0 mg, 5.00%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 114

方案 88：合成 25-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺



合成 N-(6-氯-4-甲氧基異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-乙基-2-甲氧基苯磺醯胺(263)

[0693] 向化合物 259 (300 mg, 7.01 mmol)於 THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH 於油中之 60%分散液(14 mL, 14.02 mmol)，然後添加 5-乙基-2-甲氧基苯磺醯氯(2.98 g, 12.62 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合物 263 (350 mg, 20.76%)。TLC：50 EtOAc (R_f：0.5)。$C_{16}H_{16}ClN_3O_5S$ 之 LCMS 計算值：397.05；實驗值：398.10 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((5-乙基-2-甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基異噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(264)

[0694] 向 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(350 mg, 0.90 mmol)於無水 1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 263 (300 mg, 0.75 mmol)及 K_2CO_3 (311 mg, 2.25 mmol)。將混合物用氬氣吹掃 5 min，然後添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (54.9 mg, 0.075 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，濃縮濾液以獲得粗製物。藉由 combi 急速使用 60% EA/庚烷梯度來純化粗產物，以提供淺棕色固體狀標題化合物 264 (80 mg, 14.62%)。$C_{30}H_{35}N_5O_8S$ 之 LCMS 計

算值：623.24；實驗值：624.28 (M+1)。

合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(六氫吡嗪-1-基)苯基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**265**)

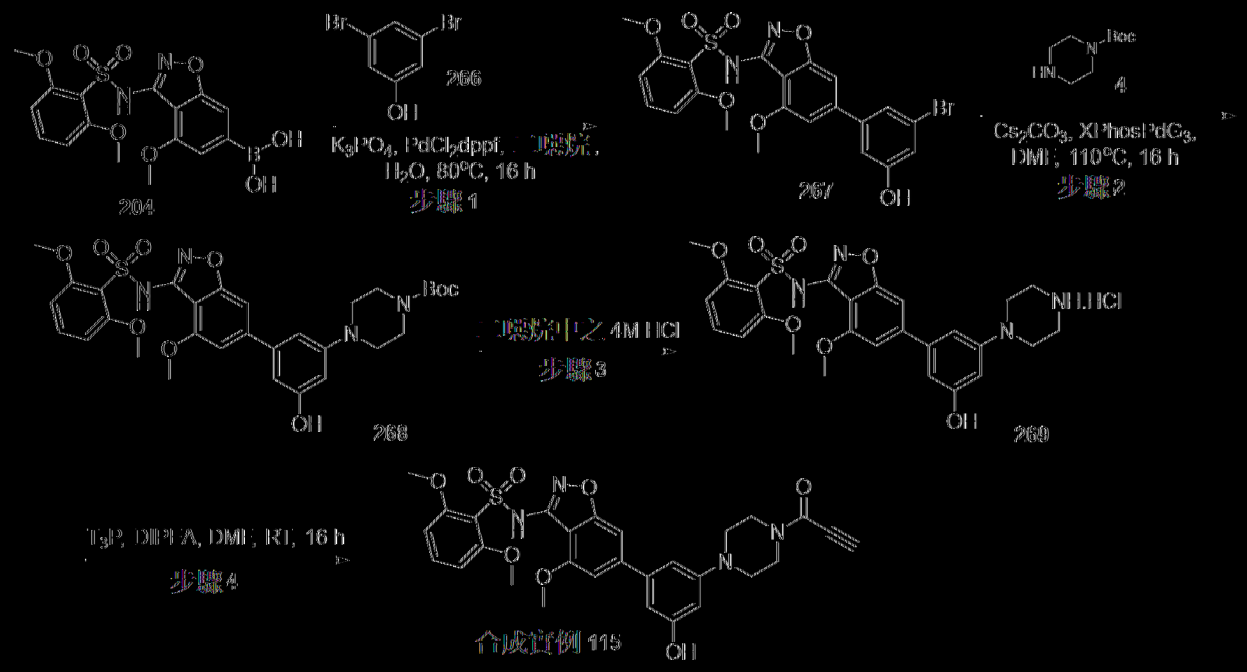
【0695】 在 0°C下，向化合物 **264** (80 mg, 0.14 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.15 mL, 0.57 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，濃縮，用 Et_2O 研磨，以提供淺棕色固體狀標題化合物 **265** (60 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。$C_{26}H_{29}N_5O_5S$ 之 LCMS 計算值：523.19；實驗值：524.35。

合成 25-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺

【0696】 在 0°C下，向化合物 **265** (60 mg, 0.107 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.075 mL, 0.42 mmol)、丙炔酸(9.6 mg, 0.128 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.14 mL, 0.214 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供淺棕色固體狀標題化合物(6.0 mg, 10.3%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 115

合成方案 89：合成 N-(6-(3-羥基-5-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺



合成 N-(6-(3-氯-5-氟苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(267)

[0697] 向化合物 204 (600 mg, 1.47 mmol)於 1,4-二噁烷:H_2O 之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 266 (667 mg, 2.64 mmol)及 K_2CO_3 (610 mg, 4.41 mmol)。將反應物用氬氣吹掃 5 min，然後添加 Pd(dppf)Cl_2 (81 mg, 0.110 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物，濃縮濾液以獲得粗製物。藉由 combi 急速層析使用 60% EA/庚烷梯度來純化粗產物，以提供淺棕色固體狀標題化合物 267 (200 mg, 14.62%)。C22H19BrN2O7S 之 LCMS 計算值：534.01；實驗值：535.20 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)-5-氟苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(268)

[0698] 向化合物 267 (200 mg, 0.37 mmol)於無水 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(83 mg, 0.44 mmol)及 Cs_2CO_3 (365 mg, 1.12 mmol)。將反應物用氬氣吹掃 5 min，然後添加 XPhosPdG3 (32 mg, 0.037 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾

反應混合物，濃縮濾液以獲得粗製物。藉由 combi 急速層析使用 60% EA/庚烷梯度來純化粗產物，以提供淺棕色固體狀標題化合物 **268** (150 mg, 62.76%)。C31H36N4O9S 之 LCMS 計算值：640.22；實驗值：641.20 (M+1)。

N-(6-(3-羥基-5-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺鹽酸鹽(**269**)

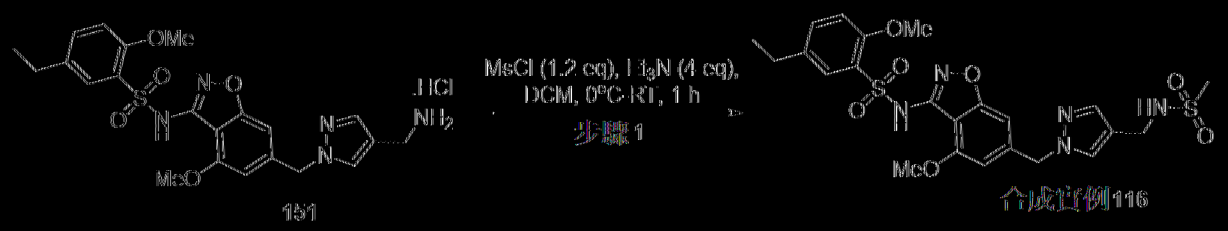
【0699】 在 0°C下，向化合物 **268** (150 mg, 0.234 mmol)於 DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.6 mL, 2.34 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，濃縮，用 Et_2O 研磨，以提供淺棕色固體狀標題化合物 **269** (90 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。C26H28N4O7S 之 LCMS 計算值：540.17；實驗值：541.30。

合成 N-(6-(3-羥基-5-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺

【0700】 在 0°C下，向化合物 **269** (90 mg, 0.16 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.11 mL, 0.62 mmol)、丙炔酸(14 mg, 0.198 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.198 mL, 0.312 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(3.0 mg, 3.20%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 116

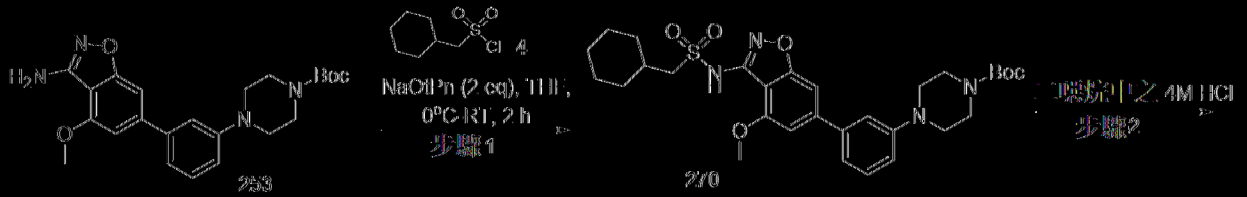
方案 90：合成 5-乙基-2-甲氧基-N-(4-甲氧基-6-((4-(甲基磺醯胺基甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



[0701] 在 0°C 下，向化合物 151 (0.15 g, 0.296 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (0.17 mL, 1.183 mmol)，然後添加甲磺氯(45 mg, 0.355 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物以獲得棕色膠質粗製物。藉由 combi 急速層析使用 DCM 中之 5%-10% MeOH 梯度來純化粗製物以獲得期望化合物，藉由製備型 HPLC 進一步純化該化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(23 mg, 14.19%)。TLC：10% MeOH/DCM (Rf：0.40)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 117

方案 91：合成 1-環丙基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺胺





[0702] 向化合物 253 (200 mg, 0.471 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 NaOtPn (0.103 g, 0.942 mmol)，然後添加環丙基甲磺氯(0.138 g, 0.706 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層並在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀標題化合

物 **270** (60 mg, 21.81%)。TLC：50 EtOAc (R_f：0.5)。$C_{30}H_{40}N_4O_6S$ 之 LCMS 計算值：584.27；實驗值：585.5 (M+1)。

合成 1-環己基-N-(4-甲氧基-6-(3-(六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺醯胺鹽酸鹽(**271**)

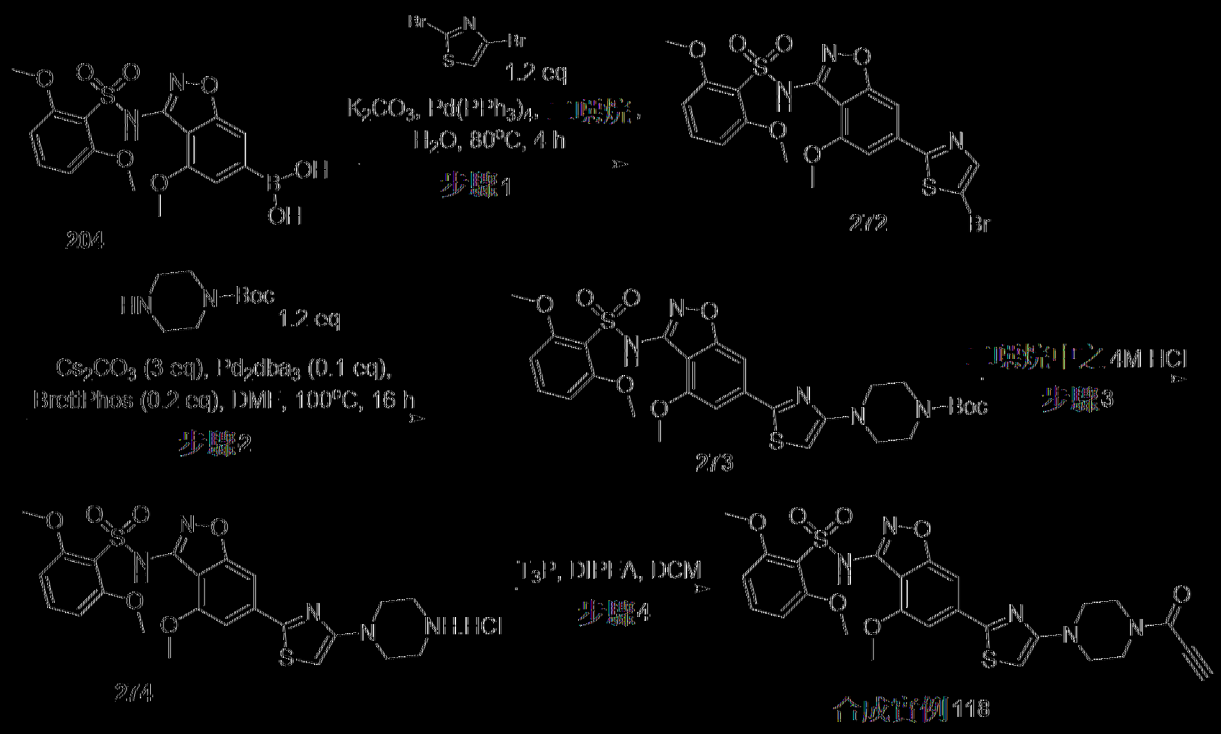
【0703】 在 0℃下，向化合物 **270** (60 mg, 0.102 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.25 mL, 1.026 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用 Et_2O 研磨且在真空中乾燥，以提供無色黏性固體狀標題化合物 **271** (50 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。$C_{25}H_{32}N_4O_4S$ 之 LCMS 計算值：484.21；實驗值：485.30。

合成 1-環己基-N-(4-甲氧基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)甲磺醯胺

【0704】 在 0℃下，向化合物 **271** (50 mg, 0.095 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.05 mL, 0.287 mmol)、丙炔酸(8 mg, 0.114 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.45 mg, 0.1425 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(4.5 mg, 8.33%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)

合成實例 118

方案 92：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(4-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 N-(6-(4-溴噻唑-2-基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基菸鹼胺(202)

[0705] 向化合物 204 (1 g, 2.449 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (1.01 g, 7.349 mmol)，然後添加 2,4-二溴噻唑(713 mg, 2.938 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃 10 min，然後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.282 g, 0.2449 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物，用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 5%-20% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供淡棕色固體狀標題化合物 202 (600 mg, 46.87%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。$C_{19}H_{16}BrN_3O_6S_2$ 之 LCMS 計算值：524.97；實驗值：525.5 (M+H)。

合成 4-(2-(3-((2,6-二甲氧基吡啶-4-基)胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(203)

[0706] 向化合物 202 (300 mg, 0.569 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (555 mg, 1.709 mmol)，然後添加六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(127 mg,

0.682 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min，然後添加 Pd_2dba_3 (52 mg, 0.0569 mmol)及 BrettPhos (61 mg, 0.113)。將反應混合物在 100°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **273** (130 mg, 36.11%)。TLC：70% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。C28H33N5O8S2 之 LCMS 計算值：631.18；實驗值：632.5 (M+H)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(4-(六氫吡嗪-1-基)噻唑-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**274**)

【0707】　在 0°C下，向化合物 **273** (130 mg, 0.2057 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.5 mL, 2.057 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用 Et_2O 研磨，以提供黃色半固體狀標題化合物 **274** (110 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.3)。C23H25N5O6S2 之 LCMS 計算值：531.12；實驗值：532.20。

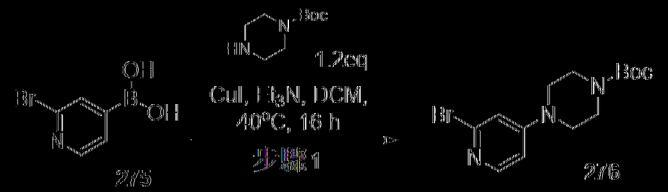
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(4-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)噻唑-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

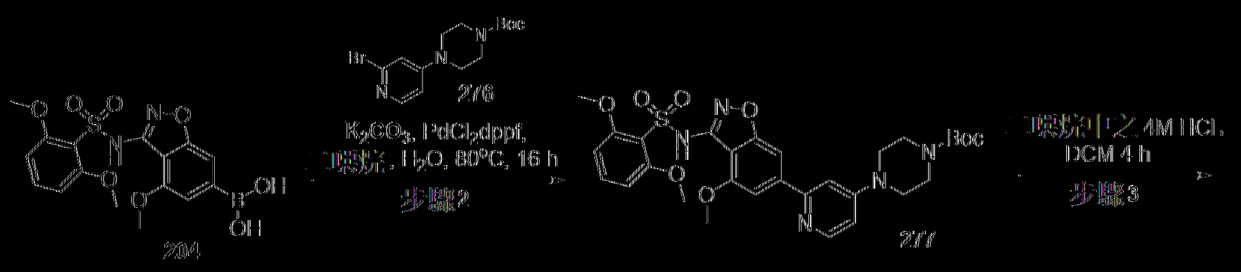
【0708】　在 0°C下，向化合物 **274** (110 mg, 0.193 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.1 mL, 0.579 mmol)、丙炔酸(16 mg, 0.2316 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.184 mL, 0.2895 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(20 mg, 17.69%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

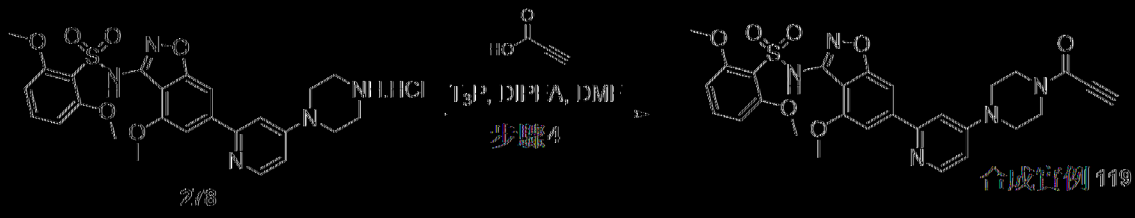
合成實例 119

合成方案 93：合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(4-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)吡

啶-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺







合成 4-(2-溴吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2/6)

[0709] 向化合物 2/5 (1 g, 4.96 mmol)於 ACN (5 mL)中之攪拌溶液中添加 TEA (2 mL, 14.87 mmol)，然後添加六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(738 mg, 3.96 mmol)及 CuI (94 mg, 0.495 mmol)。將所得反應混合物在 80°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 2/6 (250 mg, 14.79%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。$C_{14}H_{20}BrN_3O_2$ 之 LCMS 計算值：341.07；實驗值：342.5 (M+H)。

合成 4-(2-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(2/7)

[0710] 向化合物 204 (300 mg, 0.734 mmol)於 1,4-二噁烷:水之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (304 mg, 2.204 mmol)，然後添加化合物 2/6 (301

mg, 0.880 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min，然後添加 $PdCl_2$dppf (53 mg, 0.0734 mmol)。將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-20% EtOAc/庚烷之梯度方法)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **277** (100 mg, 21.78%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C30H35N5O8S 之 LCMS 計算值：625.22；實驗值：626.2 (M+H)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(4-(六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**278**)

【0711】　在 0°C下，向化合物 **277** (100 mg, 0.1598 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.40 mL, 1.598 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用 Et_2O 研磨，以提供灰白色半固體狀標題化合物 **278** (85 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。C25H27N5O6S 之 LCMS 計算值：525.17；實驗值：526.30。

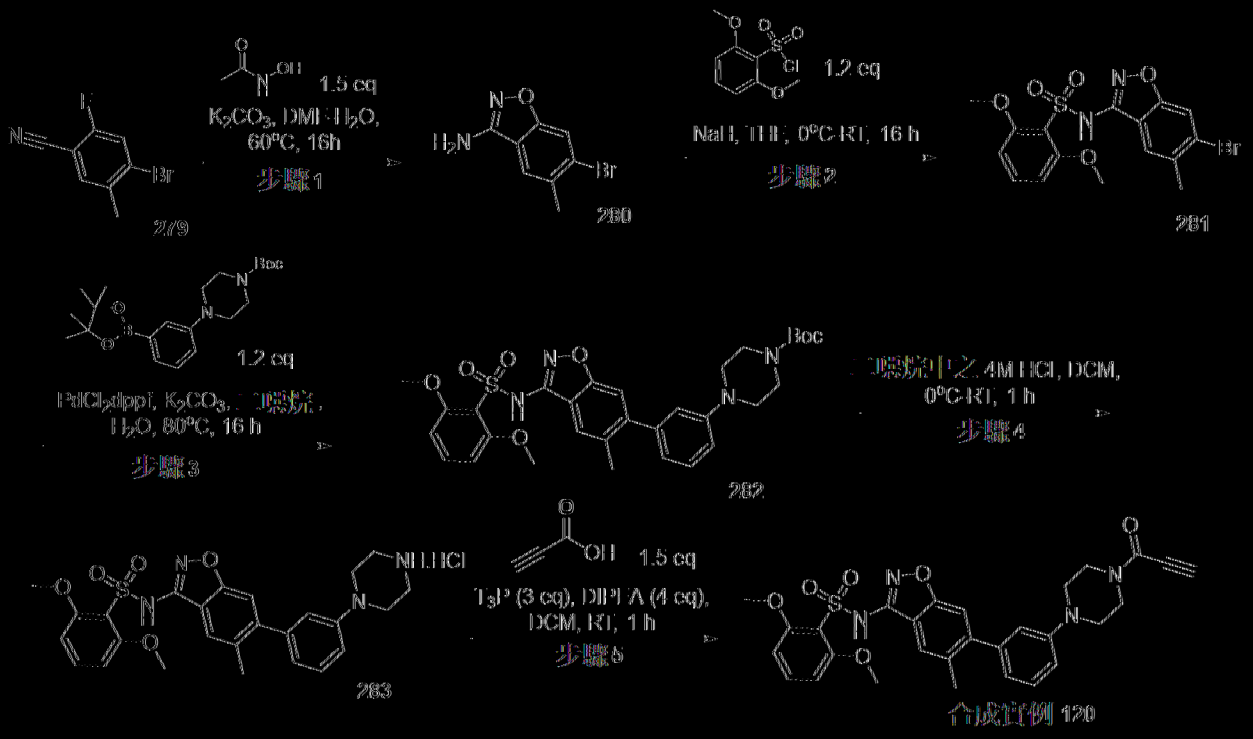
合成 2,6-二甲氧基-N-(4-甲氧基-6-(4-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0712】　在 0°C下，向化合物 **278** (85 mg, 0.151 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.08 mL, 0.453 mmol)、丙炔酸(12 mg, 0.1812 mmol)，然後添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.144 mL, 0.2265 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(22 mg, 25.28%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。(分析數據參見表 1)。

合成實例 120

方案 94：合成 2,6-二甲氧基-N-(5-甲基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯

并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺



合成 6-溴-5-甲基苯并[d]異噁唑-3-胺(280)

[0713] 向化合物 279 (2 g, 9.344 mmol)於 DMF:H_2O 之 7:1 混合物(8 mL)中之攪拌溶液中添加 N-羥乙醯胺(1.05 g, 14.016 mmol)，然後添加 K_2CO_3 (3.87 g, 28.032 mmol)。將反應混合物在 60°C 下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。藉由使用 combi 急速層析使用 40%-80% EA/庚烷梯度來純化粗製物，以提供棕色固體狀標題化合物 280 (2 g, 94.33%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.50)。$C_8H_7BrN_2O$ 之 LCMS 計算值：225.97；實驗值：226.02 (M+1)。

合成 N-(6-溴-5-甲基苯并[d]異噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(281)

[0714] 在 0°C 下，向化合物 280 (1 g, 4.404 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加 60% NaH (325 mg, 8.808 mmol)，然後添加 2,6-二甲氧基苯磺氯(1.25 g, 5.284 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(中性氧化鋁)純化粗化合物，以提供淡黃色固體狀

標題化合物 **281** (400 mg, 21.27%)。TLC：50 EtOAc (R_f：0.5)。C16H15BrN2O5S 之 LCMS 計算值：425.99；實驗值：426.5 (M+1)。

合成 4-(3-(3-((2,6-二甲氧基苯基)磺醯胺基)-5-甲基苯并[d]異噁唑-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**282**)

【0715】 向化合物 **281** (400 mg, 0.936 mmol)於 1,4-二噁烷:H_2O 之 3:1 混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (388 mg, 2.808 mmol)及 4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(436 mg, 1.123 mmol)。將反應混合物用氬氣吹掃 10 min，然後添加 $PdCl_2$dppf (68 mg, 0.0936 mmol)。將所得反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，用冰冷水淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速層析(使用 0-20% EtOAc/庚烷梯度)純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **282** (200 mg, 35.14%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。C31H36N4O7S 之 LCMS 計算值：608.23；實驗值：609.2 (M+H)。

合成 2,6-二甲氧基-N-(5-甲基-6-(3-(六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺鹽酸鹽(**283**)

【0716】 在 0°C下，向化合物 **282** (200 mg, 0.328 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 1,4-二噁烷中之 4M HCl (0.8 mL, 3.328 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 4 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物並用 Et_2O 研磨，以提供灰白色半固體狀標題化合物 **283** (150 mg，HCl 鹽)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.2)。C26H28N4O5S 之 LCMS 計算值：508.18；實驗值：509.30。

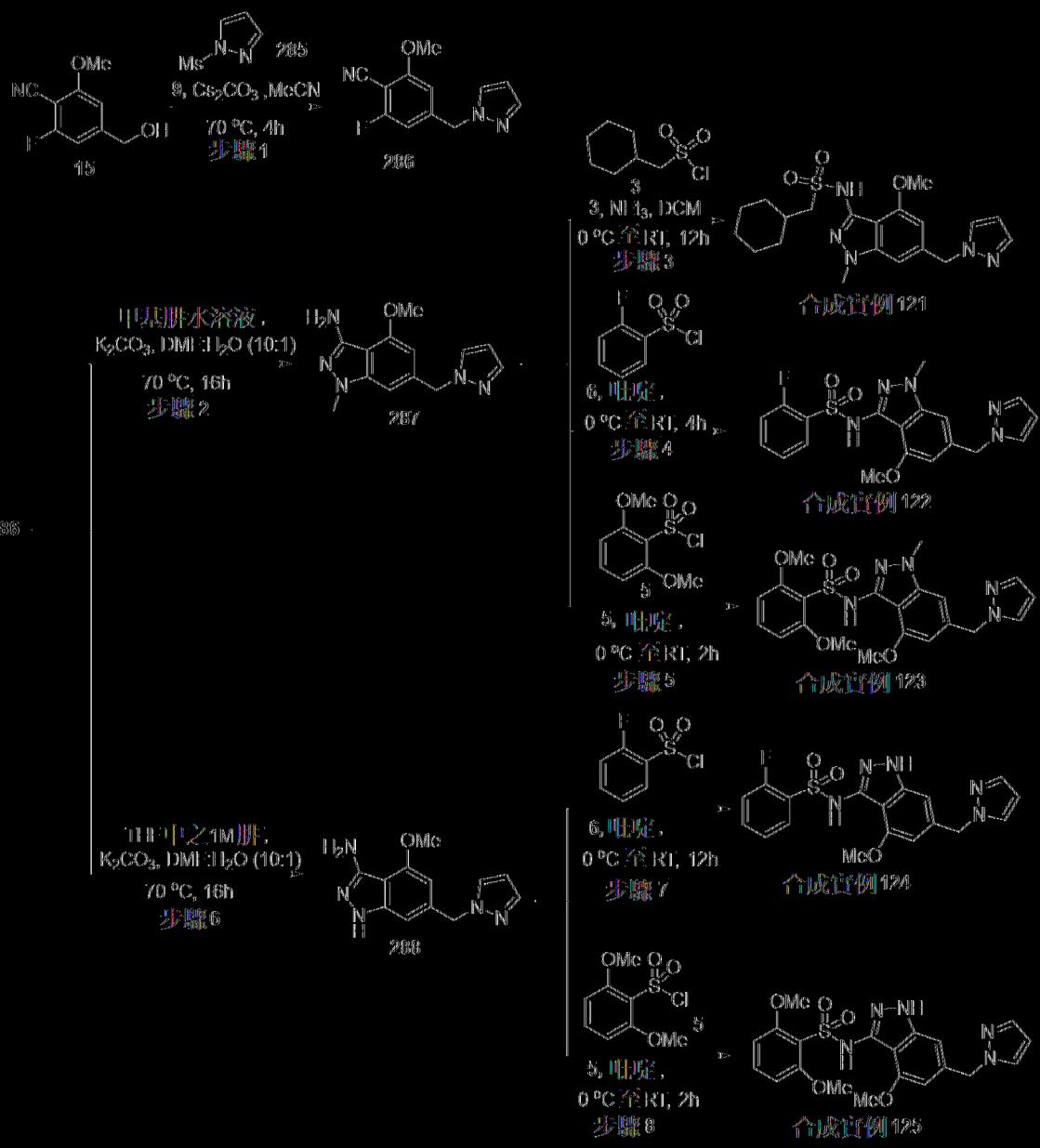
合成 2,6-二甲氧基-N-(5-甲基-6-(3-(4-丙炔醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]異噁唑-3-基)苯磺醯胺

【0717】 在 0°C下，向化合物 **283** (150 mg, 0.275 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.20 mL, 1.109 mmol)、丙炔酸(25 mg, 0.330 mmol)，然後

添加 T_3P 於 EtOAc 中之 50%溶液(0.35 mL, 0.550 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用製備型 HPLC 來純化粗製物，以提供灰白色固體狀標題化合物(27 mg, 17.53%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.5)。分析數據參見表 1。

合成實例 121、122、123、124 及 125

方案 95：合成吡唑橫醯胺化合物



合成 1-(甲基磺醯基)-1H-吡唑(285)

[(0718)] 向吡唑(2.0 g, 29.40 mmol)於 DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N

(8.2 mL, 58.80 mmol)，然後添加甲磺醯氯(2.49 mL, 32.2 mmol)，且將所得反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋並萃取。收集有機層，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液洗滌，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供無色液體狀標題化合物 **285** (1.9 g, 44.25%)。TLC：20% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.35 (s, 3H)。

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺

步驟 1：合成 4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2-氟-6-甲氧基苯甲腈(**286**)：

【0719】　在室溫下，向化合物 **15** (1.5 g, 8.20 mmol)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (4.7 g, 14.70 mmol)，然後添加化合物 **285** (1.56 g, 10.70 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C下加熱 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-35% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **286** (1.7 g, 89%)。TLC：60% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): **δ** 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。$C_{12}H_{10}FN_3O$ 之 LCMS 計算值：231.23；實驗值：231.85 (M+)。

【0720】　步驟 2：合成 6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-胺(**287**)：向化合物 **286** (0.4 g, 1.70 mmol)於 DMF:H_2O (11 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (1.4 g, 10.20 mmol)，然後添加甲基肼(水溶液) (0.3 mL, 5.17 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C下加熱 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-50% EtOAc/

庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **286** (0.2 g, 44.94%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.25)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。$C_{13}H_{15}N_5O$ 之 LCMS 計算值：257.30；實驗值：258.35 (M+1)。

步驟 3：合成 *N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)-1-環己基甲磺醯胺(合成實例 **121**)

【0721】 在 0°C下，向化合物 **287** (130 mg, 0.50 mmol)於 DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.43 mL, 0.30 mmol)，然後添加化合物 **3** (149 mg, 0.76 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物且用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(21 mg, 9.9%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.6)。分析數據參見表 1。

合成 *N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)-2-氟苯磺醯胺(合成實例 **122**)

【0722】 步驟 4：在 0°C下，向化合物 **287** (100 mg, 0.038 mmol)於吡啶(3 mL)中之攪拌溶液中添加 2-氟苯磺醯氯(9 mg, 0.046 mmol)，且在室溫下攪拌 4 h。在減壓下濃縮反應混合物且用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 **SL-IST-129** (36 mg, 22.27%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。分析數據參見表 1。

合成 *N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(合成實例 **123**)

【0723】 步驟 5：在 0°C下，向化合物 **287** (160 mg, 0.62 mmol)於吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 **5** (162 mg, 0.68 mmol)，且將所得反應混合物在室溫下攪拌 2 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在真空下濃縮反應混合物，用水淬滅殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(60 mg, 21.1%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.3)。分析數據參見表 1。

合成 *N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1*H*-吲唑-3-基)-2-氟苯磺醯胺(合成實例 **124**)

步驟 6：合成 6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1*H*-吲唑-3-胺(**288**)：

【0724】 向化合物 **286** (0.6 g, 2.59 mmol)於 DMF:H_2O (11 mL)中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (2.14 g, 15.5 mmol)，然後添加肼水合物[1M 於 THF 中] (7.7 mL, 7.7 mmol)，且將反應混合物在 70°C下加熱 16 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-60% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **288** (0.3 g, 47.5%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.25)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。$C_{12}H_{13}N_5O$ 之 LCMS 計算值：243.27；實驗值：243.95 (M+)。

【0725】 步驟 7：合成 *N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1*H*-吲唑-3-基)-2-氟苯磺醯胺(合成實例 **124**)：在 0°C下，向化合物 **288** (100 mg, 0.41 mmol)於吡啶(3 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 **6** (80 mg, 0.41 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮反應混合物。用水淬滅殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下

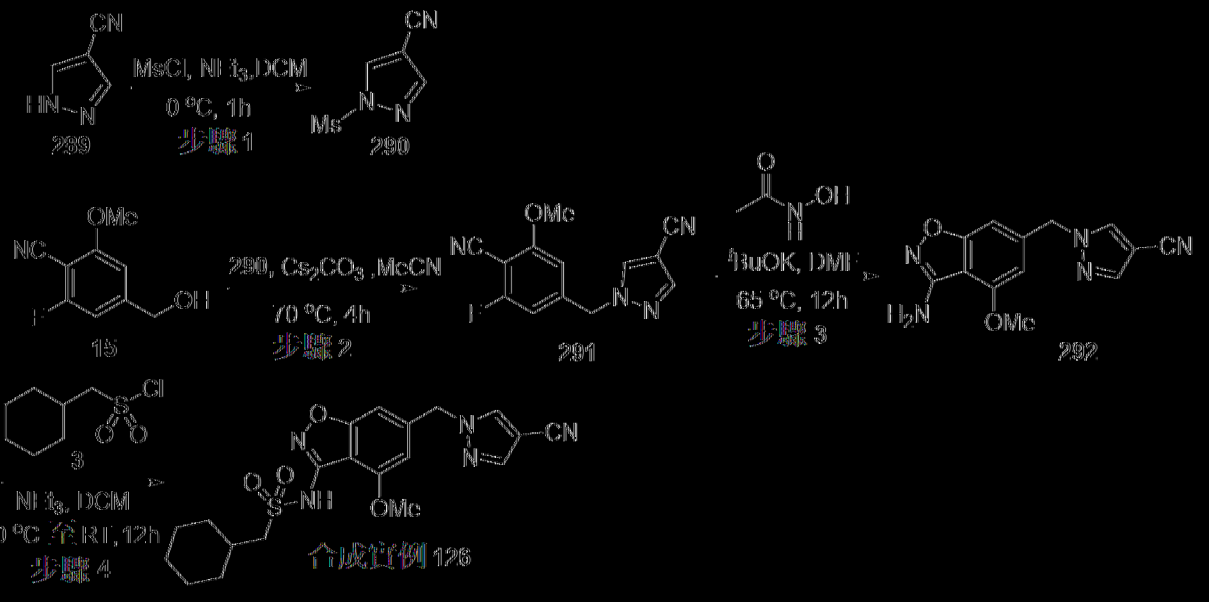
濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物(25 mg, 15.14%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.5)。分析數據參見表 1。

合成 *N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基-1*H*-吲唑-3-基)-2,6-二甲氧基苯磺醯胺(合成實例 125)

[0726] 步驟 8：在 0°C 下，向化合物 17 (160 mg, 0.65 mmol)於吡啶(5 mL)中之攪拌溶液中添加化合物 5 (170 mg, 0.72 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 2h。完成後(藉由 TLC 監測)，在高真空下濃縮反應混合物。用水淬滅殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 SL-IST-131 (38 mg, 13%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。分析數據參見表 1。

合成實例 126

方案 96：合成 N-(6-((4-氰基-1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噻唑-3-基)-1-環丙基甲磺醯胺



步驟 1：合成 1-(甲基磺醯基)-1*H*-吡唑-4-甲腈(290)

[0727] 向化合物 289 (2.0 g, 21.50 mmol)於 DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (4.5 mL, 32.2 mmol)，然後添加甲磺醯氯(2.49 mL, 32.2 mmol)，且將所得

反應混合物在 0°C下攪拌 1 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋並萃取。收集有機層；用飽和 $NaHCO_3$ 溶液洗滌；用鹽水洗滌；經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供白色固體狀標題化合物 **290** (2.1 g, 57.10%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f：0.3)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.44 (s, 3H)。

步驟 2：合成 1-(4-氰基-3-氟-5-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑-4-甲腈(**291**)

【0728】 向化合物 **15** (0.4 g, 2.20 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.31 mmol)，然後添加化合物 **290** (0.45 g, 2.65 mmol)，且將所得反應混合物在 70°C下加熱 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **291** (0.27 g, 47.72%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.45)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

步驟 3：合成 1-((3-胺基-4-甲氧基苯并[*d*]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈(**292**)

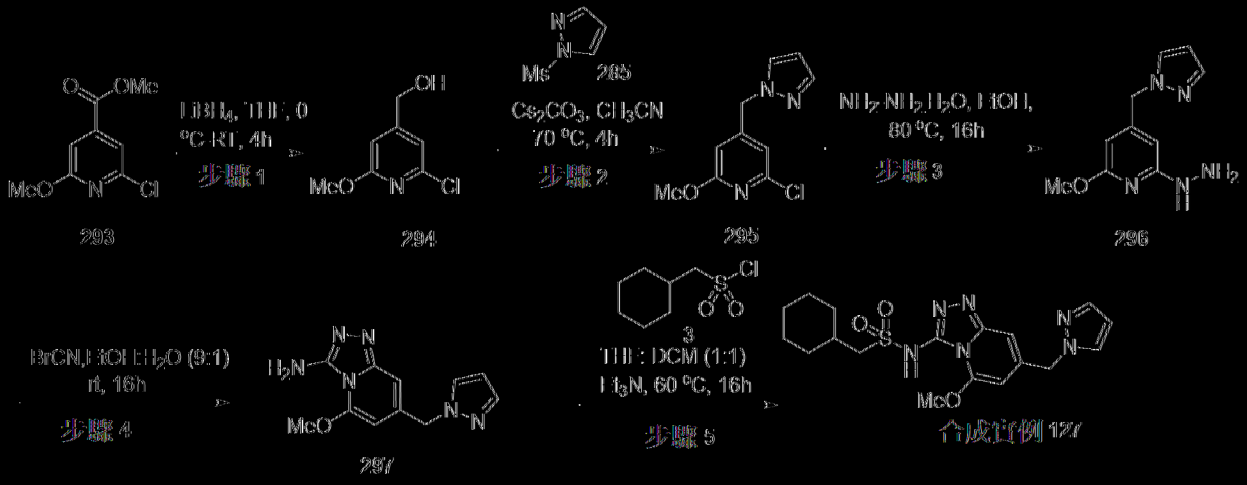
【0729】 向化合物 **291** (0.27 g, 1.05 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯羥肟酸(0.237 g, 3.16 mmol)，然後添加 ^{t}BuOK (0.35 g, 3.16 mmol)，且將反應混合物在 65°C下攪拌 12 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200 目)管柱層析使用 0-50% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物以提供標題化合物，以提供棕色固體狀粗標題化合物 **292** (0.18 g, 63.44%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。$C_{13}H_{11}N_5O_2$ 之 LCMS 計算值：269.26；實驗值：269.90。

步驟 4：合成 *N*-(6-((4-氯基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]異噻唑-3-基)-1-環丙基甲磺胺(合成實例 126)

[0730] 在 0°C 下，向化合物 292 (100 mg, 0.37 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加 Et_3N (0.05 mL, 0.40 mmol)，然後添加化合物 3 (80 mg, 0.40 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌 12 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，將反應混合物再冷卻至室溫，用 DCM 稀釋並萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用製備型 HPLC 來純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物 SLJIST134 (7 mg, 4.4%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.35)。分析數據參見表 1。

合成實例 127

方案 97：合成 *N*-(7-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-1-環丙基甲磺胺



步驟 1：合成(2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基)甲醇(294)：

[0731] 在 0°C 下，向化合物 293 (2 g, 9.95 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加 LiBH4 (0.647 g, 29.8 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。藉由 TLC 監測反應之進展。完成後，用 1N HCl 酸化混合物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，以提供黃色固體狀標題化合物 294 (1.1 g, 96.32%)。TLC：30% EtOAc/庚烷(R_f：0.3)；^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6): δ 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.50 (寬單峰, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。$C_7H_8ClNO_2$之 LCMS 計算值：173.60；實驗值：174.2 (M+1)。

步驟 2：合成 4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-6-甲氧基吡啶(**295**)：

【0732】 向化合物 **294** (0.5 g, 2.89 mmol)於 CH_3CN (5 mL)中之攪拌溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.8 g, 8.67 mmol)，然後添加化合物 **285** (0.63 g, 4.33 mmol)，且將所得混合物在 70°C下加熱 4 h。完成反應後(藉由 TLC 監測)，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯洗滌。收集濾液，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由 combi 急速管柱層析使用 0-30% EtOAc/庚烷之梯度方法來純化粗化合物，以提供黃色固體狀標題化合物 **295** (1 g, 71%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.4)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。$C_{10}H_{10}ClN_3O$之 LCMS 計算值：223.66；實驗值：223.80 (M+)。

步驟 3：合成 4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-2-肼基-6-甲氧基吡啶(**296**)：

【0733】 向化合物 **295** (1.0 g, 4.48 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加肼水合物(286 mg, 8.96 mmol)，且將反應混合物在 80°C下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在減壓下濃縮反應混合物，以提供棕色膠質固體狀標題化合物 **296** (0.4 g, 40%)。TLC：50% EtOAc/庚烷(R_f：0.2)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。$C_{10}H_{13}N_5O$之 LCMS 計算值：219.25；實驗值：219.95 (M+)。

步驟 4：合成 7-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-3-胺(**297**)

【0734】 在 0°C下，向化合物 **296** (200 mg, 0.82 mmol)於 EtOH: H_2O (9:1)之 9:1 混合物(2 mL)中之攪拌溶液中添加溴化氰(104 mg, 0.98 mmol)預溶解於 EtOH: H_2O (1:1, 2 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。藉由 TLC 及 LCMS

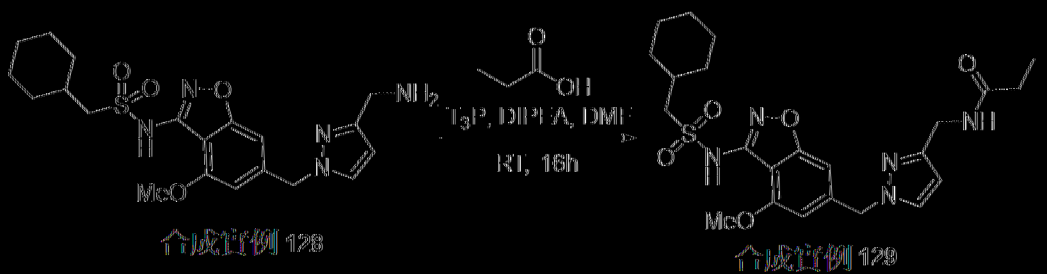
監測反應之進度。完成後，在減壓下濃縮反應混合物以獲得粗化合物，用7%戊烷/EtOAc研磨該粗化合物並在真空下乾燥，以提供棕色固體狀標題化合物297 (110 mg, 55.0%)。TLC：80% EtOAc/庚烷(R_f：0.15)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (s, 1H), 7.74-7.46 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)。$C_{11}H_{12}N_6O$之LCMS計算值：244.26；實驗值：245.2 (M+1)。

步驟5：合成*N*-(7-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-1-環丙基甲磺醯胺(合成實例127)

[0735] 向化合物297 (150 mg, 0.61 mmol)於THF:DCM (1:1, 1 mL)中之攪拌溶液中添加Et_3N (0.23 mL, 1.83 mmol)，然後添加化合物3 (140 mg, 0.737 mmol)，且將反應混合物在60°C下攪拌16 h。藉由LCMS及TLC監測反應之進度。完成後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物並萃取。收集合併之有機層，用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗化合物，以提供白色固體狀標題化合物SL-IST-104 (7 mg, 2.8%)。TLC：5% MeOH/DCM (R_f：0.25)。分析數據參見表1。

合成實例128、129

方案98：用於合成*N*-(6-((4-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-3-基)-1-環丙基甲磺醯胺及*N*-((1-((3-((環丙基甲基)磺醯胺基)-4-甲氧基苯并[d]異噁唑-6-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)內醯胺之方案



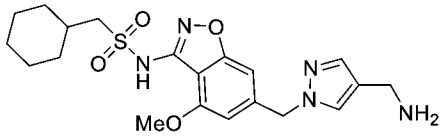
合成實例128　　合成實例129

合成實例128之合成制並於方案14之化合物48中。分析數據參見表1。

[0736] 在0°C下，向合成實例128之化合物(80 mg, 0.18 mmol)於DMF (2.5

mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (0.12 mL, 0.72 mmol)，然後添加 T_3P (0.17 mL, 0.27 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 20 min。此後，以逐滴方式添加丙酸(13 mg, 0.18 mmol)預溶解於 DMF (0.5 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌 16 h。完成後(藉由 TLC 監測)，在真空下濃縮溶劑。用水淬滅殘餘物並用乙酸乙酯萃取。收集有機層，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以提供粗產物，藉由使用製備型 HPLC 來純化該粗產物，以獲得不可分離之異構物混合物。藉由使用手性 HPLC (方法：Chiral-Met-B 30%_1.0 mL/cm；移動相：A：正己烷中之 0.1% DEA；B：DCM:MEOH (50:50)，A:B 為 70:30；注入體積：5 µL；流量：1.0 mL/min；管柱：CHIRAL PAK IG (250*4.6 mm, 5 µm)；持續時間至 25 min.)進一步分離異構物，以提供灰白色固體狀合成實例 **129** 之標題化合物(18 mg, 20%)。TLC：100% EtOAc (R_f：0.5)。因合併雜質未分離足量次要異構物。分析數據參見表 1。

合成實例 130



【0737】 合成實例 **130** 之合成闡述於方案 7 之化合物 **23a** 中。藉由製備型 HPLC 純化粗化合物，以提供灰白色固體狀標題化合物。分析數據參見表 1。

表 1：最終化合物之分析數據

合成實例編號	**質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值**	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
1	500.05 (M+1) / 499.59，對於 $C_{24}H_{29}N_5O_5S$	δ 10.41 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.69-6.50 (m, 1H), 6.21 (dd, *J* = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 2H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.28-1.05 (m, 5H)。^{1}H NMR 提示區域異構物之混合物。已捕獲主要異構物之化學位移值。
2	498.10 (M+1) / 497.57，對於 $C_{24}H_{27}N_5O_5S$	δ 10.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (m, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (d,

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
		J = 12.4 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.28-1.05 (m, 5H)。^{1}H NMR 指示區域異構物之混合物。已捕獲主要異構物之化學位移值。
3	555.35 (M+1) / 554.67，對於 $C_{27}H_{34}N_6O_5S$	δ 10.42 (寬單峰，1H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.95-1.84 (m, 3H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.24-1.03 (s, 5H)。^{1}H NMR 提示次要異構物(<5%)。
4	488.05 (M+1) / 487.05，對於 $C_{23}H_{29}N_5O_5S$	δ 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (寬單峰，2H), 2.04-1.72 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 3H), 1.31-1.04 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H)。
5	486.05 (M+1) / 485.56，對於 $C_{23}H_{27}N_5O_5S$	δ 10.37 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (合併 m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.28-1.14 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 3H)。
6	524.05 (M+1) / 523.62，對於 $C_{22}H_{29}N_5O_6S_2$	δ 10.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* =16.4, 1.2 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.28-1.04 (m, 5H)。
7	488.05 (M+1) / 487.05，對於 $C_{23}H_{29}N_5O_5S$	δ 10.37 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26-6.02 (m, 3H), 5.55 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.26 (d, *J* =5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.25-1.04 (m, 5H)。^{1}H NMR 提示區域異構物之混合物。已捕獲主要異構物之化學位移值。
8	486.10 (M+1) / 485.56，對於 $C_{23}H_{27}N_5O_5S$	δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.04 (m, 5H)。^{1}H NMR 提示單一異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
9	490.10 (M+1) / 489.59，對於 $C_{23}H_{31}N_5O_5S$	δ 10.38 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。^{1}H NMR 指示單一異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
10	401.15 (M-1) / 402.40，對於 $C_{19}H_{15}FN_2O_5S$	δ 8.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。未

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
		觀察到 NH 質子。
11	401.00 (M+1) / 400.38，對於 $C_{19}H_{13}FN_2O_5S$	δ 9.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (寬單峰，1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H)。未觀察到 NH 質子。
12	468.91 (M+1) / 468.50，對於 $C_{23}H_{21}FN_4O_4S$	δ 10.79 (寬單峰，1H), 10.26 (寬單峰，1H), 8.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 6.0, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)。
13	466.97 (M+1) / 466.19，對於 $C_{23}H_{19}FN_4O_4S$	δ 10.82 (寬單峰，1H), 10.32 (寬單峰，1H), 9.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.67 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。
14	512.15 (M-1) / 513.54，對於 $C_{25}H_{24}FN_3O_6S$	(CD_3OD): 8.09 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7-29 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H)。
15	509.07 (M-1) / 510.57，對於 $C_{25}H_{26}N_4O_6S$	δ 10.81 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)。
16	509.2 (M+1) / 508.55，對於 $C_{25}H_{24}N_4O_6S$	δ 9.38 (brs, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H) 3.86 (s, 6H), 2.40 (s, 3H)。
17	522.05 (M+1) / 521.54，對於 $C_{21}H_{20}FN_5O_6S_2$	δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)。^{1}H-NMR 未顯示可交換之質子且進一步指示區域異構物之混合物。已捕獲主要異構物之化學位移值且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
18	485.93 (M+1) / 485.49，對於 $C_{22}H_{20}FN_5O_5S$	δ 11.28 (br s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27-6.07 (m, 3H), 5.59 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
19	564.3 (M+1) /	δ 9.58 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H),

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	563.60，對於 $C_{23}H_{25}N_5O_8S_2$	6.63-6.56 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 6H，合併)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物。
20	482.2 (M+1) / 481.53，對於 $C_{23}H_{23}N_5O_5S$	δ 10.56 (s, 1H), 8.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 5H，合併), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.59 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
21	518.2 (M+1) / 517.58，對於 $C_{22}H_{23}N_5O_6S_2$	δ 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.30 (brs, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。^{1}H-NMR 未顯示一種可交換質子且指示單一區域異構物。
22	534.2 (M+1) / 533.57，對於 $C_{22}H_{23}N_5O_7S_2$	δ 10.11 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。^{1}H-NMR 未顯示一種可交換質子且指示單一區域異構物。
23	506.2 (M+1) / 505.57，對於 $C_{23}H_{28}FN_5O_5S$	δ 10.37 (s, 1H), 8.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.27 (dd, *J* = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.27-1.03 (m, 5H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
24	524.00 (M+1) / 523.62，對於 $C_{22}H_{29}N_5O_6S_2$	δ 10.37 (brs, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.27-1.03 (m, 9H)。^{1}H-NMR 顯示痕量雜質及區域異構物之混合物。已捕獲主要異構物之化學位移值。
25a	538.05 (M+1) / 537.55，對於 $C_{25}H_{23}N_5O_7S$	δ 9.59 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 5.39 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.75 (s, 6H，合併)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
25b	538.10 (M+1) / 537.55，對於 $C_{25}H_{23}N_5O_7S$	δ 9.59 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 6H，合併)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
26a	508.3 (M+1) /	δ 10.13 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H),

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	507.52，對於 $C_{24}H_{21}N_5O_6S$	7.35 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4,76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物。
26b	506.01 (M-1) / 507.52，對於 $C_{24}H_{21}N_5O_6S$	δ 10.12 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物。
27a	446.0 (M+1) / 545.59，對於 $C_{23}H_{23}N_5O_7S_2$	δ 10.12 (br s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
27b	546.0 (M+1) / 545.59，對於 $C_{23}H_{23}N_5O_7S_2$	δ 10.14 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
28a	444.3 (M-1) / 445.54，對於 $C_{21}H_{27}N_5O_4S$	δ 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.27-1.10 (m, 5H), 0.99-0.93 (m, 2H)。^{1}H-NMR 指示單一異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
28b	444.5 (M-1) / 445.54，對於 $C_{21}H_{27}N_5O_4S$	δ 7.72 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.23-1.07 (m, 5H), 0.99-0.93 (m, 2H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
29a	500.1 (M+1) / 499.59，對於 $C_{24}H_{29}N_5O_5S$	δ 10.39 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 6.20 (dt, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dt, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.65 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.27-1.04 (m, 5H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
29b	500.2 (M+1) / 499.59，對於 $C_{24}H_{29}N_5O_5S$	δ 10.32 (brs, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.21 (dt, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.73 (dt, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.29-0.98 (m, 5H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
30a	498.05 (M+1) /	δ 10.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.80 (s,

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	497.57，對於 $C_{24}H_{27}N_5O_5S$	1H), 5.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.26-1.08 (m, 5H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
30b	498.05 (M+1) / 497.57，對於 $C_{24}H_{27}N_5O_5S$	δ 10.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.25-1.07 (m, 5H)。^{1}H-NMR 指示單一區域異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
31	495.96 (M+1) / 495.51，對於 $C_{23}H_{21}N_5O_6S$	δ 10.21 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18-6.92 (m, 3H), 6.82-6.61 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。
32	534.0 (M+1) / 533.57，對於 $C_{22}H_{23}N_5O_7S_2$	δ 10.15 (brs, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 6.82 (2, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (q, *J* = 10.0,10.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3,77 (2, 3H)。
33	563.89 (M+1) / 563.60，對於 $C_{23}H_{25}N_5O_8S_2$	δ 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63-6.50 (m, 5H), 6.04-5.97 (m, 5H), 5.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。
34	525.93 (M+1) / 525.54，對於 $C_{24}H_{23}N_5O_7S$	δ 9.53 (s, 1H), 9.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 6H，合併)。
35	496.20 (M+1) / 495.51，對於 $C_{23}H_{21}N_5O_6S$	δ 10.92 (s, 1H), 9.06-9.00 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-6.95 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.11 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。
36	524.3 (M+1) / 523.52，對於 $C_{24}H_{21}N_5O_7S$	δ 10.38 (br s, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。
37	510.0 (M+1) / 509.49，對於 $C_{23}H_{19}N_5O_7S$	δ 9.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)；^{1}H-NMR 未顯示 2 種可交換質子。
38	524.2 (M+1) / 523.52，對於 $C_{24}H_{21}N_5O_7S$	δ 9.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13-7.98 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
39	459.95 (M+1) / 459.45，對於 $C_{21}H_{18}FN_3O_6S$	δ 8.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 4H), 6.33-6.26 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H)。
40	500.04 (M+1) /	δ 8.59 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz,

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	499.51，對於 $C_{24}H_{22}FN_3O_6S$	1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.24-6.96 (m, 5H), 6.61-6.52 (m,1H), 6.13 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.80-3.46 (m, 4H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 2H)。
41	523.15 (M+1) / 522.60，對於 $C_{27}H_{27}FN_4O_4S$	δ 10.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 10.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s,1H), 7.87 (s,1H), 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H)。
42	559.0 (M+1) / 558.64，對於 $C_{26}H_{27}FN_4O_5S_2$	δ 10.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 10.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H)。
43	522.4 (M+1) / 521.55，對於 $C_{25}H_{23}N_5O_6S$	δ 10.08 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.63 (s, 2H)。
44	511.5 (M+1) / 510.16，對於 $C_{25}H_{26}N_4O_6S$	δ 10.21 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.76-3.78 (m, 6H), 3.58 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.40-3.39 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 1.46-1.50 (m, 2H) 0.92-0.90 (m, 2H)。
45	510.1 (M+1)/ 509.14，對於 $C_{24}H_{23}N_5O_6S$	δ 10.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.04 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。
46	553.1 (M+1)/ 552.14，對於 $C_{25}H_{24}N_6O_7S$	δ 10.45 (s, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H)。
47	512.1 (M+1)/ 511.15，對於 $C_{24}H_{25}N_5O_6S$	δ 10.15 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.14 (dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.97-2.86 (s, 3H)。
48	485.1 (M+1)/ 484.14，對於 $C_{23}H_{24}N_4O_6S$	δ 8.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.06-2.63 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H)。
49	501.4 (M+1)/	δ 9.99 (brs, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 8.0

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	500.17，對於 $C_{24}H_{28}N_4O_6S$	Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.23-6.16 (m, 1H), 6.08 (dd, *J* = 16.8, 17.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H)。
50	513.2 (M+1)/ 512.17，對於 $C_{25}H_{28}N_4O_6S$	δ 10.04 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.63-6.50 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.4, 16.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 10.8, 10.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 -3.37 (m, 5H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.25-2.54 (m, 2H)。
51	498.5 (M+1)/ 497.14，對於 $C_{23}H_{23}N_5O_6S$	δ 10.13 (s, 1H), 8.35- 8.30 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.61-6.59 (m, 2H), 6.24-6.17 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 16.8, 16.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。
52	523.47 (M+1)/ 522.54，對於 $C_{24}H_{22}N_6O_6S$	δ 11.09 (寬單峰，1H), 9.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H)。
53	526.5 (M+1) / 525.54，對於 C24H23N5O7S	δ 10.11 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。未觀察到-OH 質子
54	542.38 (M+1) / 541.58，對於 C25H27N5O7S	δ 10.15 (s, 1H), 8.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 4.4, 4.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H)。
55	506.1 (M+1) / 05.55，對於 C25H23N5O5S	δ 10.78 (s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H)。
56	579.4(M+1) / 578.64，對於 C29H30N4O7S	δ 9.57 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.15-6.12 (m, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 4H)。
57	510.1 (M+1) / 509.54，對於 C24H23N5O6S	δ 10.14 (s, 1H), 8.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。
58	579.1 (M+1) / 578.64，對於 C29H30N4O7S	δ 9.61 (s, 1H), 7.49- 7.47 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.79-6.70 (m, 3H), 6.11 (dd, *J* = 16.4,16.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 10.0,10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.44-3.32 (m, 4H), 2.78-2.32 (m, 4H)。

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
59	548.97(M+1) / 548.63，對於 $C_{24}H_{28}N_4O_7S_2$	^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.97 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.30 (m, 2H 合併於溶劑峰中), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.44 (dd, *J* = 9.6, 9.2 Hz, 2H)。
60	553.1 (M+1) / 552.56，對於 C25H24N6O7S	δ 10.20 (s, 1H), 8.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。
61	555.1 (M+1) / 554.58，對於 C25H26N6O7S	δ 10.14 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.85-6.73 (m, 2H), 6.32-6.25 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 16.8, 17.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 10.0, 10.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.11(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77(t, *J* = 6.8 Hz, 5H)。
62	496.90 (M+1) / 496.50，對於 C22H20N6O6S	δ 8.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。
63	514.4 (M+1) / 513.57，對於 C24H27N5O6S	δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.16 (brs, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H)。
64	499.2 (M+1) / 498.55，對於 C24H26N4O6S	10.01(brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.19 (d, *J* =7.2 Hz, 3H), 6.79 (s,1H), 4.10 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65-2.49 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 2H)。
65	540.2 (M+1) / 539.52，對於 C24H21N5O8S	10.54 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (brs, 1H)。未觀察到酸質子。
66	496.4 (M+1) / 495.51，對於 C22H21N7O5S	9.05 (brs, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)。未觀察到可交換質子-NH-NH。
67	500.25 (M+1) / 499.54，對於 C23H25N5O6S	10.05 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (q, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H) 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.50-2.49 (s, 3H), 1.96 (q, *J* = 14.0, 14.0 Hz, 2H)。
68	523.1 (M+1) / 522.54，對於 C24H22N6O6S	9.90 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55-7.92 (m, 5H), 6.51-6.52 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.2 3H), 3.81(s, 3H) 2.76 (s, 2H)。
69	524.3 (M+1) /	10.05 (s, 1H), 9.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, J =

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	523.56，對於 C25H25N5O6S	2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) 5.37 (s, 2H), 7.12 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (q, J = 15,2, J =15.2 Hz, 2H) 1.23 (t, J = 9.2 Hz, 3H)。
70	673.76 (M+H) / 673.59，對於 C26H20F5N5O7S2	10.15 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.74 (brs, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。
71	577.3 (M+1) / 576.62，對於 C29H28N4O7S	9.60 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H)。
72	615.2(M+1) / 614.69，對於 C28H30N4O8S2	δ 9.59 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 10.0, 16.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.24 - 6.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.38 - 3.32 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H)。
73	600.14(M+1) / 601.07，對於 C28H29ClN4O7S	δ 9.60 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.81 - 3.77 (m, 6H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.25 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H)。
74	546.16(M+1) / 546.60，對於 C28H26N4O6S	δ 10.20 - 10.07 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H)。
75	564.2(M+1) / 563.63，對於 C29H29N3O7S	δ 8.97 - 8.91 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 2H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 6.13 - 6.09 (m, 1H), 5.75 (br d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 5.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.16 (br d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 9H)。
76	495.0(M+1)/ 494.53，對於 C23H22N6O5S	δ 12.51 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.30 - 9.13 (m, 1H), 9.11 - 8.96 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.32 - 5.29 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。
77	537.3(M+1)/ 536.62，對於 C23H28N4O7S2	δ 10.18 - 9.92 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.57 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.16 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 6.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.05 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H)。

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
78	602.2(M+1)/601.62，對於C26H24FN5O7S2	δ 10.15 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (br d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。
79	584.5(M+1)/583.63，對於C26H25N5O7S2	δ 10.13 (br s, 1H), 7.89 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.63 - 7.47 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 1H), 6.74 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H)。未觀察到-NH 質子。
80	636.0(M-1)/637.61，對於C26H22F3N5O7S2	δ 10.12 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。
81	562.2(M+1)/561.63，對於C24H27N5O7S2	δ 7.96 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 3H)。
82	686.5 (M+1)/685.60，對於C27H20F5N5O7S2	*δ* 10.03 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 3H)。
83	619.2 (M+1)/618.08，對於C25H23ClN6O7S2	*δ* 10.13 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。
84	619.1(M+1)/618.08，對於C25H23ClN6O7S21	*δ* 10.17 - 10.07 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。
85	553.5(M+1)/552.56，對於C25H24N6O7S	*δ* 9.19 - 8.85 (m, 1H), 8.57 - 8.22 (m, 1H), 8.06 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.33 (br s, 3H), 7.23 - 6.99 (m, 2H), 5.28 (br s, 3H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 3H), 2.75 (br d, *J* = 3.4 Hz, 3H)。未觀察到胺質子。
86	540.5(M+1)/539.52，對於C24H21N5O8S	*δ* 10.73 - 10.47 (m, 1H), 9.04 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 6.98 - 6.65 (m, 2H), 5.52 (s, 3H), 4.23 - 3.96 (m, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 6H)。未觀察到羧酸質子。
87	562.6 (M+1)/561.61，對於C29H27N3O7S	*δ* 13.11 - 12.97 (m, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 4H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 6H), 3.77 (br d, *J* = 11.1 Hz, 2H)。
88	488.3(M+1)/487.53，對於C23H25N3O7S	δ 10.15 - 9.88 (m, 1H), 8.85 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J =

合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
		7.6 Hz, 3H)。
89	502.1(M+1)/ 501.16，對於 C24H27N3O7S	*δ* 9.97 (s, 1H), 8.85 - 8.61 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.61 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
90	540.1(M+1)/ 539.14，對於 C23H29N3O8S2	δ 10.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 2H), 6.05 - 5.90 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
91	457.3 (M+1)/ 456.45，對於 C20H17FN6O4S	δ 10.57 - 10.42 (m, 1H), 9.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 2.50 (td, J = 1.8, 3.6 Hz, 3H)。
92	507.4 (M+1) / 506.14，對於 C26H23FN4O4S	*δ* 10.91 - 10.69 (m, 1H), 10.42 (brs,1H), 8.61 (dd, *J* = 2.3, 4.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.81 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 7.9, 11.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.54 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 1H)。
93	617.1(M-1)/ 618.16，對於 C26H30N6O8S2	*δ* 8.19 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。未觀察到胺質子。
94	581.1 (M+1)/ 580.17，對於 C27H28N6O7S	*δ* 10.27 - 10.02 (m, 1H), 8.77 (br t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 2.3, 4.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.75 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
95	607.2 (M+1)/ 606.19，對於 C29H30N6O7S	*δ* 10.21 - 9.98 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.60 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
96	578.3 (M+1)/ 577.16，對於 C28H27N5O7S	*δ* 9.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 4H)。
97	584.1 (M+1)/ 583.12，對於 C26H25N5O7S2	*δ* 9.58 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H)。

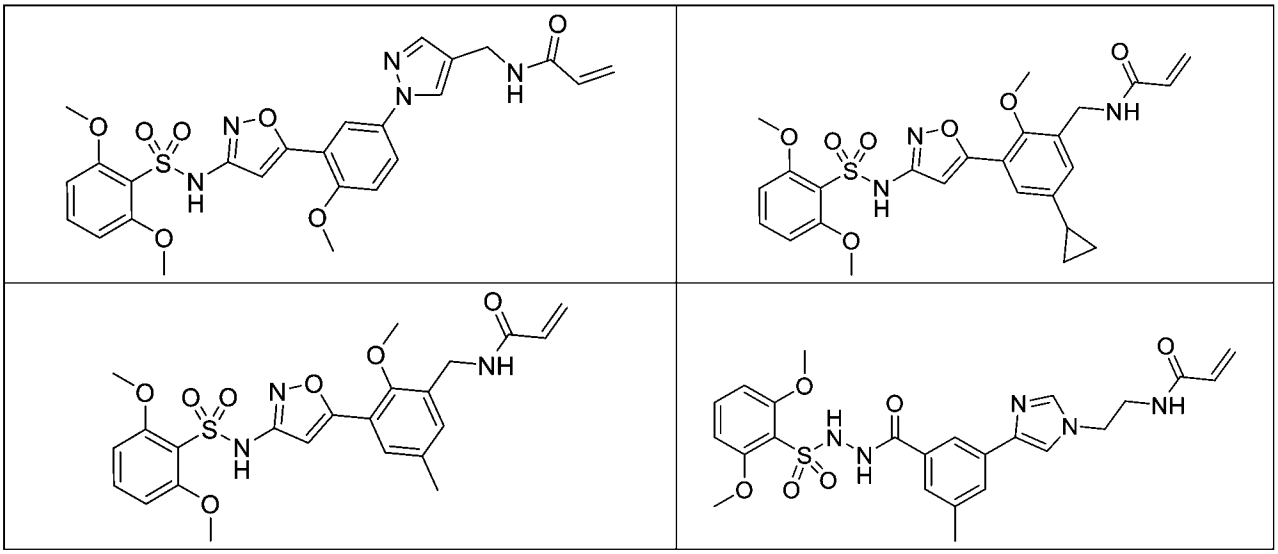
合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
98	575.3 (M+1)/574.19，對於C30H30N4O6S	δ 10.17 - 9.87 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
99	536.1 (M+1)/535.15，對於C26H25N5O6S	*δ* 10.06 (s, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41 (br d, *J* = 19.5 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 3H)。
100	591.3 (M+1)/590.18，對於C30H30N4O7S	*δ* 9.56 (br s, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 6.86 - 6.74 (m, 3H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 7H), 3.70 (s, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 1.82 (quin, *J* = 5.7 Hz, 1H)。
101	576.1 (M+1)/575.17，對於C30H29N3O7S	*δ* 9.63 (brs,1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.90 (tt, *J* = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 2.7, 12.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 2H)。
102	584.1 (M+1)/583.12，對於C26H25N5O7S2	*δ* 9.66 (br s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.71 - 3.62 (m, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H)。
103	522.2 (M+1)/521.15，對於C26H24FN5O4S	*δ* 10.94 - 10.70 (m, 1H), 10.29 (br s, 1H), 8.29 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 4H)。
104	596.2 (M+1)/595.16，對於C28H29N5O6S2	*δ* 10.06 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.12 (br dd, *J* = 5.2, 8.1 Hz, 2H), 7.01 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 8H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。
105a	550.2(M+1)/549.17，對於C27H27N5O6S	*δ* 10.01 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.78 - 4.45 (m, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.85 - 2.55 (m, 6H)。
105b	550.2(M+1)/549.17，對於C27H27N5O6S	*δ* 10.28 - 9.89 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.80 - 2.57 (m, 4H), 1.29 - 1.09 (m, 4H)。
106	584.4 (M+1)/583.12，對於C26H25N5O7S2	*δ* 9.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.45 (m, 1H)。

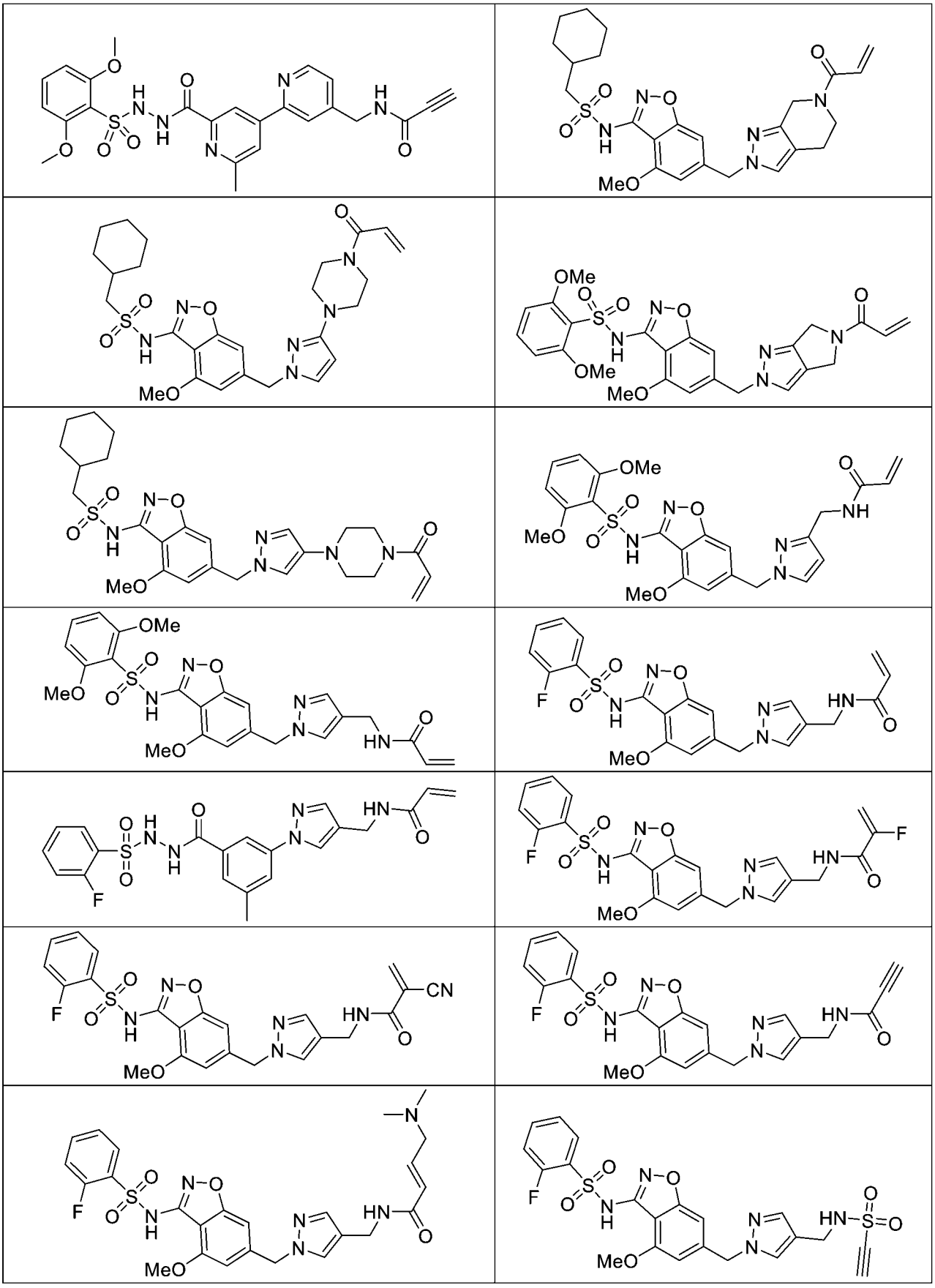
合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
107	526.3 (M+1)/ 525.12，對於 C22H27N3O8S2	δ 8.15-8.13 (m, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 2H), 6.76 - 6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H) 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 3H)。
108	566.1 (M+1)/ 565.13，對於 C23H27N5O8S2	δ 7.80 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 3.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.88 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
109	512.1(M-1)/ 513.16，對於 C25H27N3O7S	δ 9.98 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (tt, J = 2.0, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.17 - 1.90 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 3H)。
110	514.2 (M+1)/ 513.16，對於 C25H27N3O7S	δ 9.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 3.32 (s, 14H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 4H)。
111	538.3 (M+1)/ 537.20，對於 C27H31N5O5S	δ 9.73 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.34 (br s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 3H), 1.76 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 4H)。
112	552.2 (M+1)/ 551.22，對於 C28H33N5O5S	δ 10.09 - 9.91 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 1H)。
113	578.25 (M+H)/ 577.16，對於 C28H27N5O7S	δ 10.36 - 10.31 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 4.63 - (S, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H) (2H 與溶劑峰合併)。
114	576.32 (M+H)/ 575.18，對於 C29H29N5O6S	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) (未觀察到可交換之 NH 質子)。
115	593.20 (M+H) / 592.16，對於 C29H28N4O8S	1H NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ = 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 3H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.89 (s,

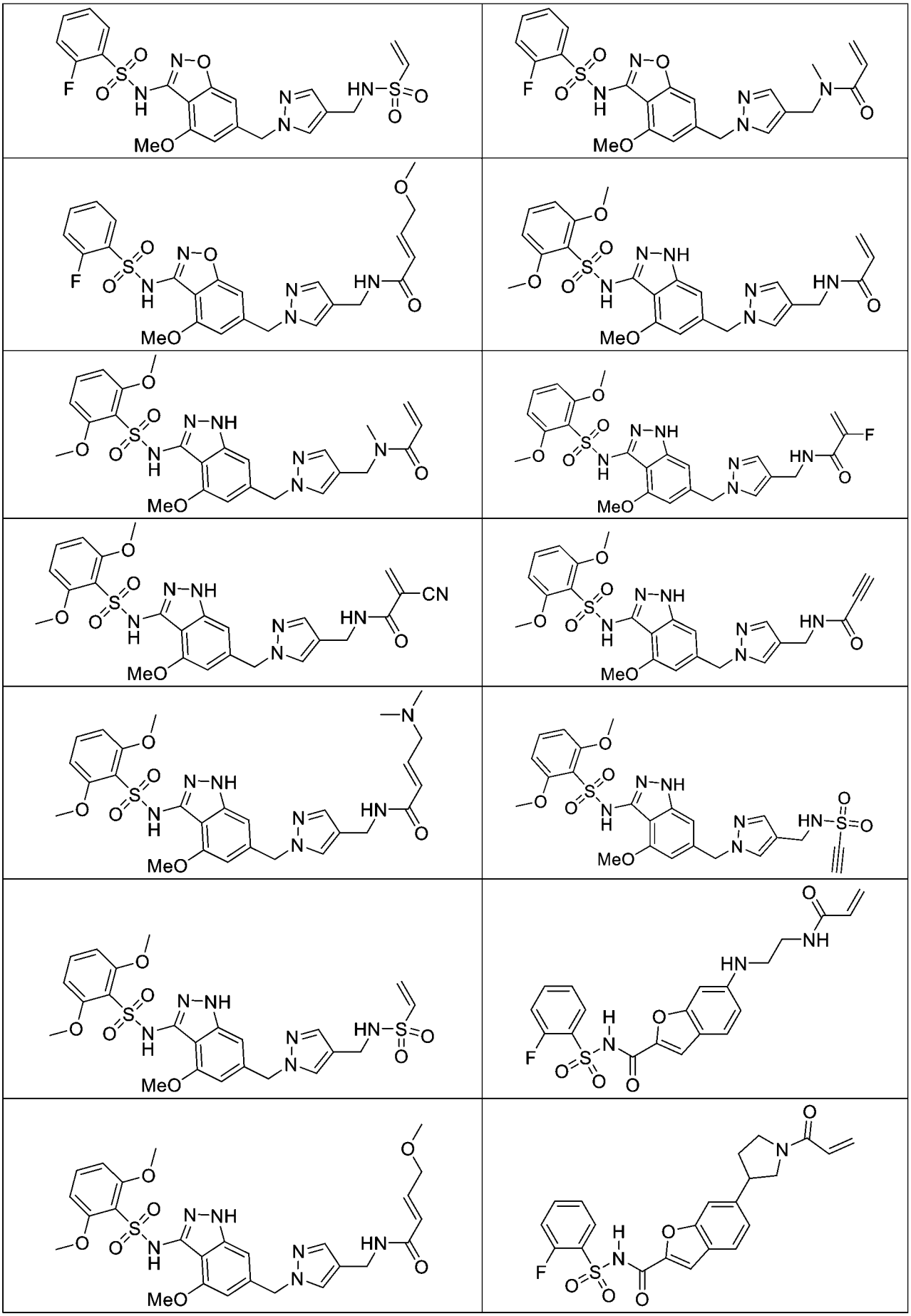
合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
		6H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H) (對 NH 及 OH 未觀察到 2H 可交換質子)。
116	550.40 (M+H) / 549.14，對於 C23H27N5O7S2	δ 10.02 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.10 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
117	537.47 (M+H) / 536.21，對於 C28H32N4O5S	δ 10.47 - 10.38 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.33 - 0.99 (m, 4H)。
118	584.00 (M+H) / 583.12，對於 C26H25N5O7S2	δ 9.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H)。
119	578.40 (M+H) / 577.16，對於 C28H27N5O7S	δ 8.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 4H), 6.89 (dd, J = 2.3, 6.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H)。
120	561.40 (M+H) / 560.17，對於 C29H28N4O6S	δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.44 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 6H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 3H)。
121	418.40 (M+1)/ 417.53，對於 $C_{20}H_{27}N_5O_3S$	δ 9.46 (寬單峰，1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.28-1.08 (m, 5H)。
122	416.2 (M+1)/ 415.44，對於 $C_{19}H_{18}FN_5O_3S$	δ 10.26 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (寬單峰，1H), 6.36 (寬單峰，1H), 6.27 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)。
123	458.2 (M+1)/ 457.51，對於 $C_{21}H_{23}N_5O_5S$	δ 8.89 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。
124	402.2 (M+1) / 401.42，對於 C18H16FN5O3S	δ 12.71 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.26 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。
125	444.2 (M+1)/ 443.48，對於 $C_{20}H_{21}N_5O_5S$	δ 12.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。
126	430.2 (M+1)/ 429.50，對於 $C_{20}H_{23}N_5O_4S$	δ 10.41 (寬單峰，1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.0 Hz, 2H),

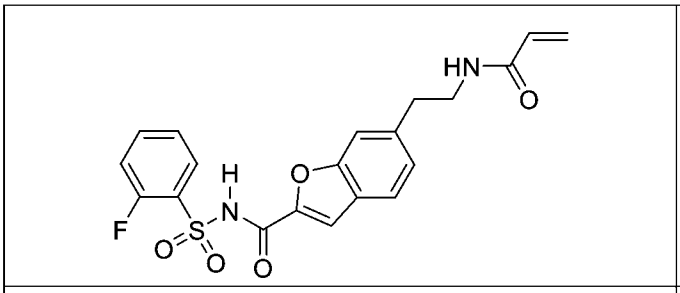
合成實例編號	質譜實驗值(*m/z*)/質譜計算值	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6，除非另有說明)
	429.50	1.66-1.53 (m, 3H), 1.28-1.05 (m, 5H)。
127	405.07 (M+1)/404.16，對於 $C_{18}H_{24}N_6O_3S$	(400 MHz, MeOH-d4) δ 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (寬單峰，1H), 5.36 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.14 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1,73-1.63 (m, 3H), 1.37-1.07 (m, 6H)。
128	434.55 (M+1)/433.53，對於 $C_{20}H_{27}N_5O_4S$	δ 8.36 (寬單峰，2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.94 (q, J = 11.2 Hz, 2H)。未觀察到 NH 質子。
129	490.10 (M+1)/489.59，對於 C23H31N5O5S	δ 10.38 (s, 1H), 8.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。1H NMR 指示單一異構物且該結構自其 nOe 研究得到進一步確認。
130	434.15 (M+1)/433.53，對於 C20H27N5O4S	δ 10.41 (寬單峰，1H), 7.95 (寬單峰，2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (合併 s, 5H), 3.37 (合併 d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 5H)。

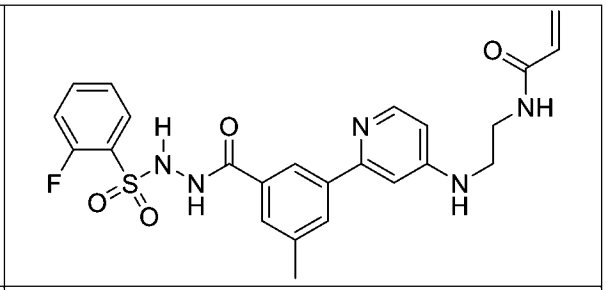
【0738】　可使用本文所揭示及熟習此項技術者已知之方法並使用可容易獲得或市售之起始材料製備之其他化合物包括以下：

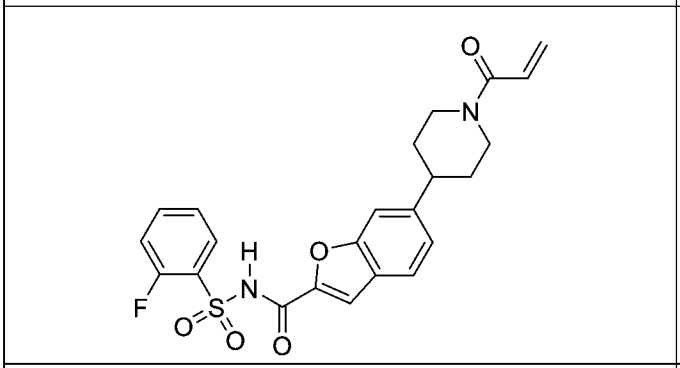


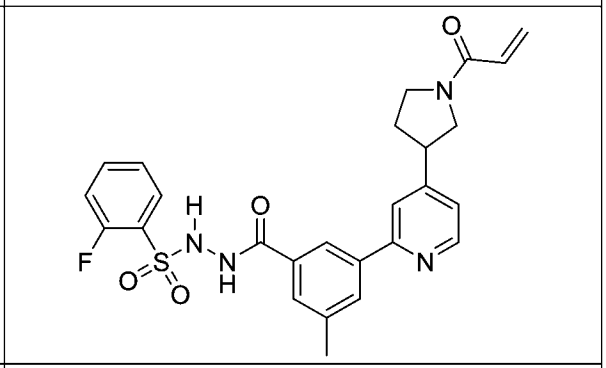


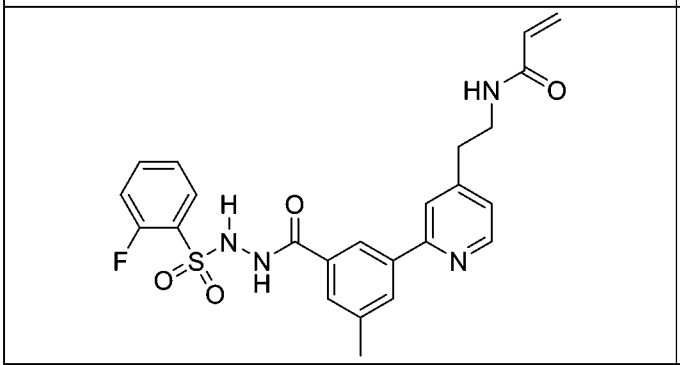


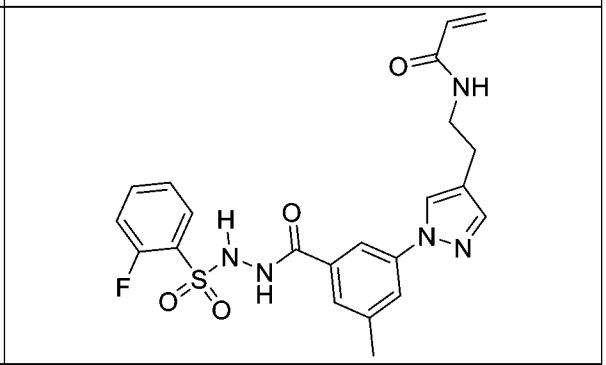


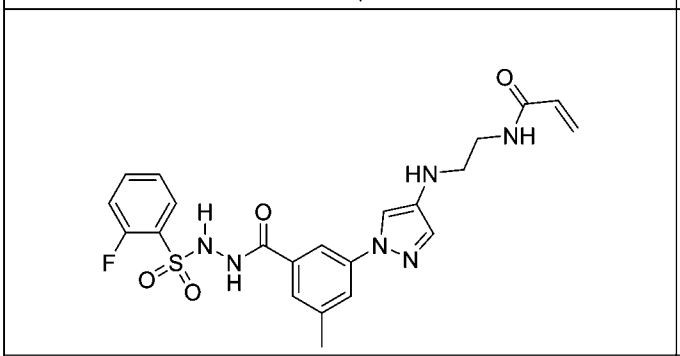


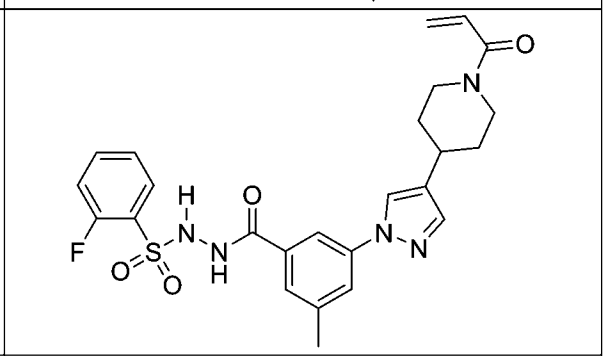


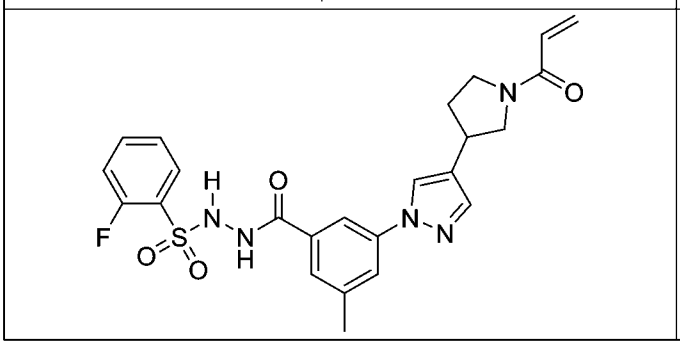


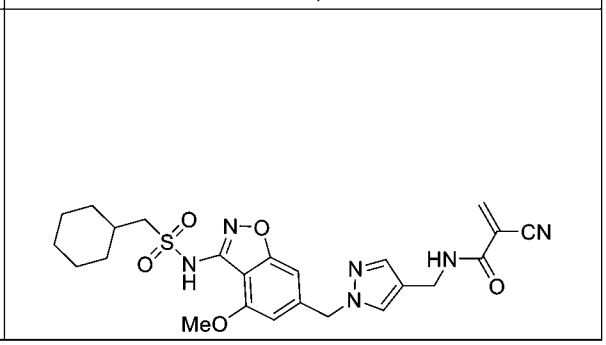


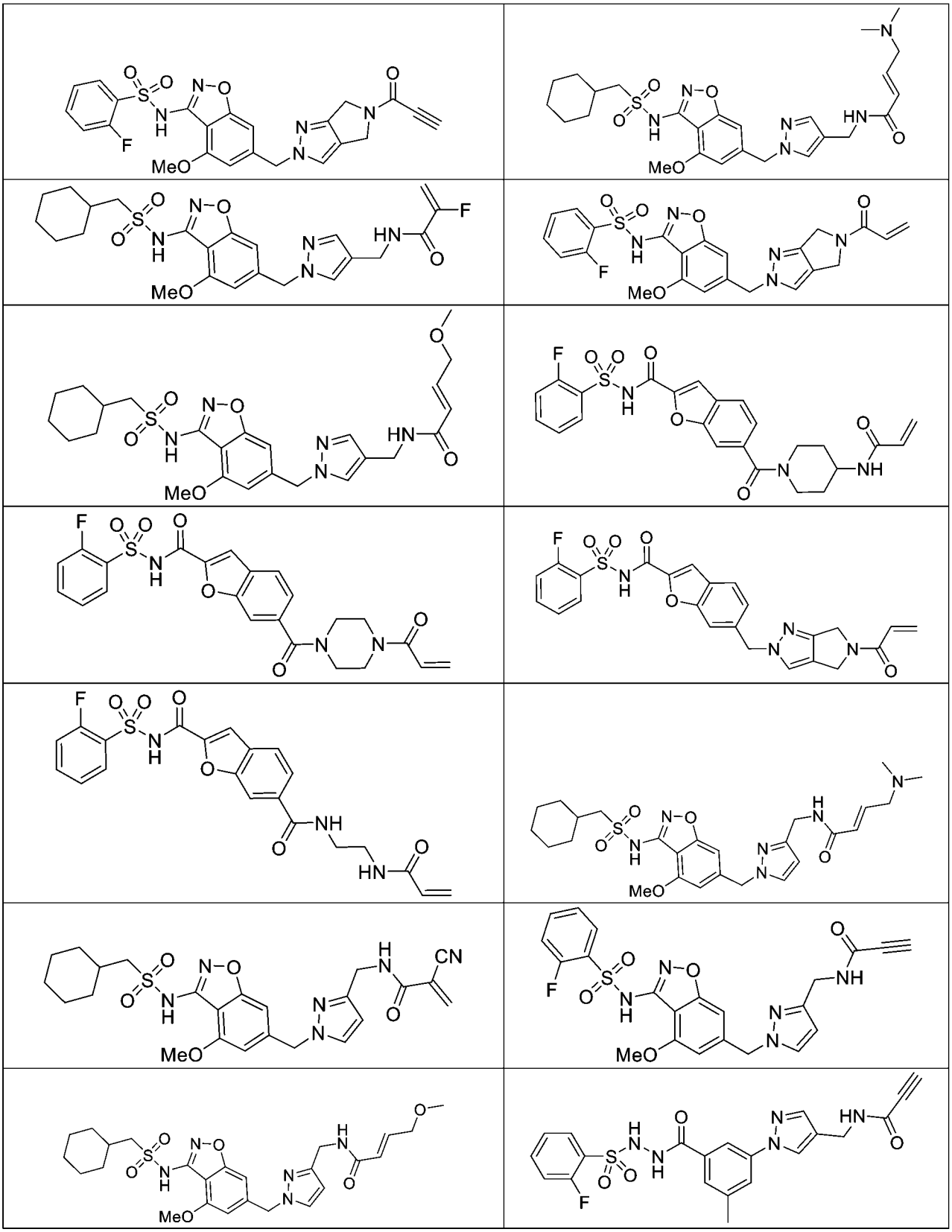


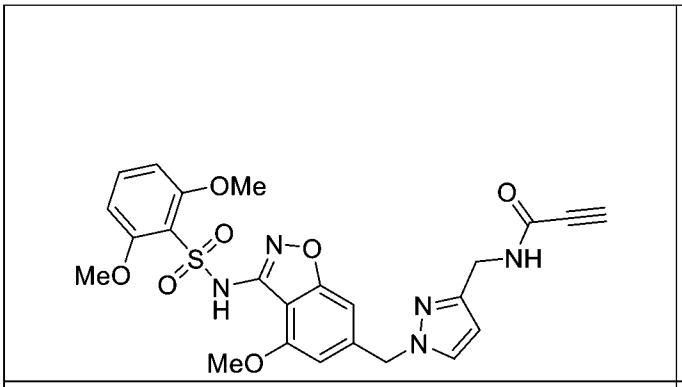


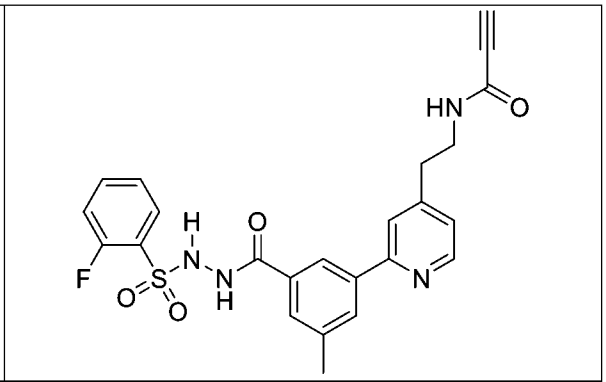


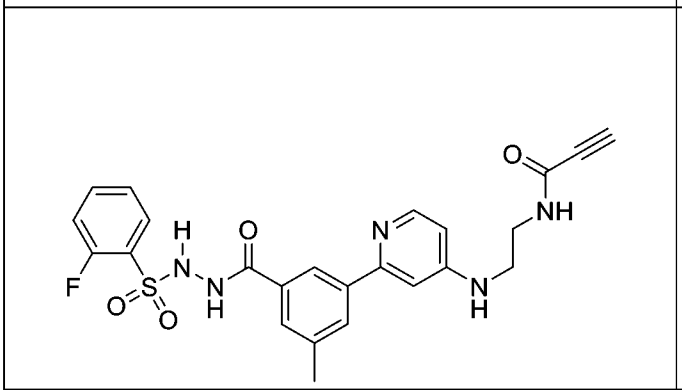


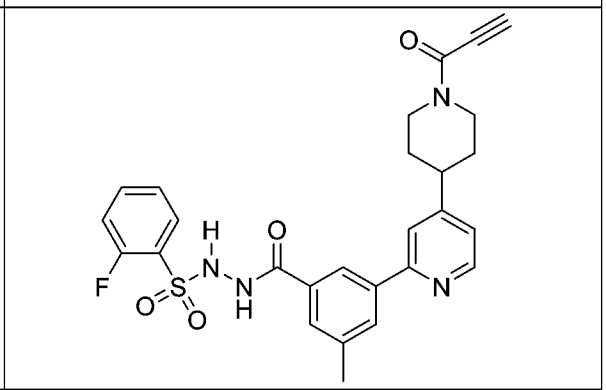


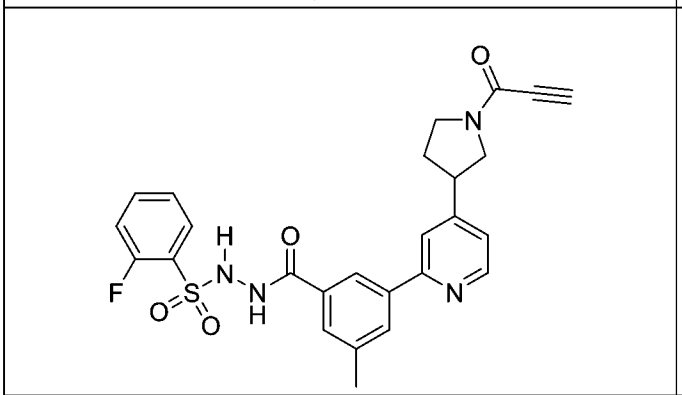


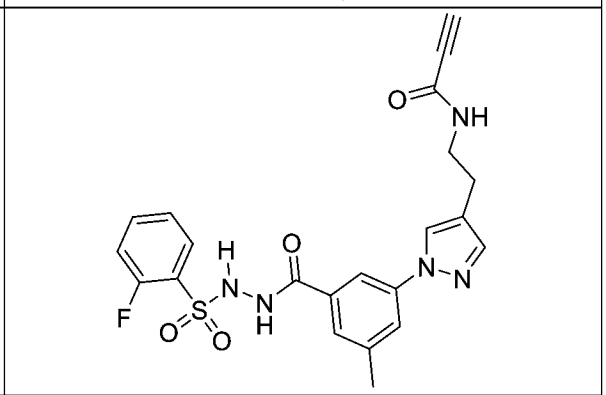


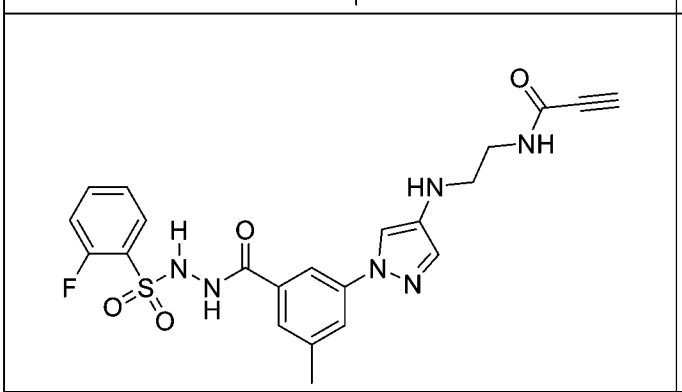


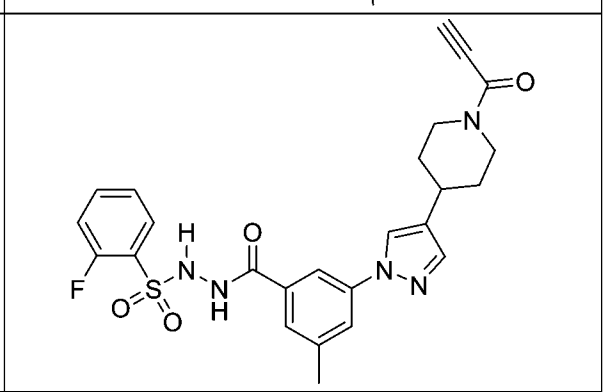


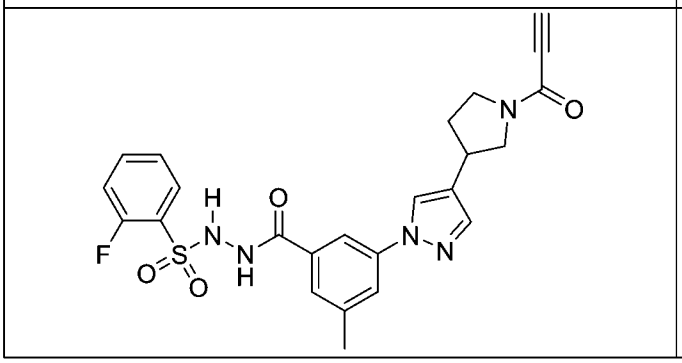


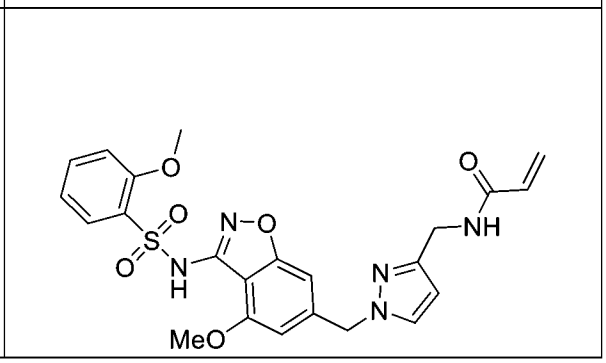


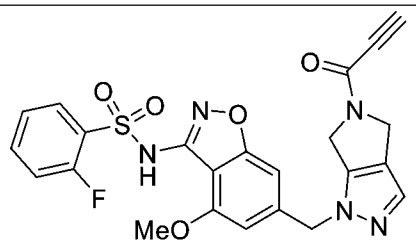
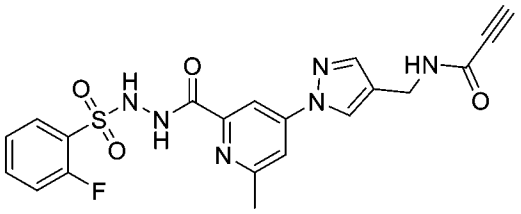
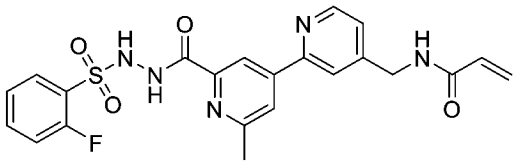
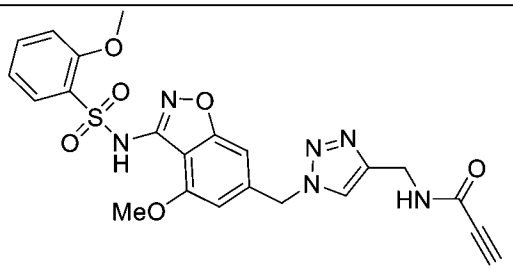
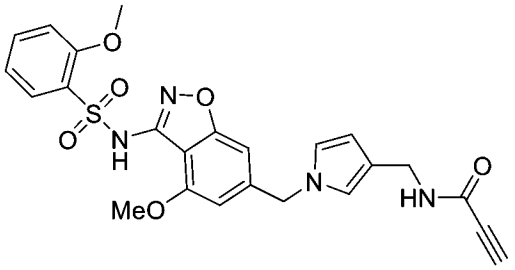
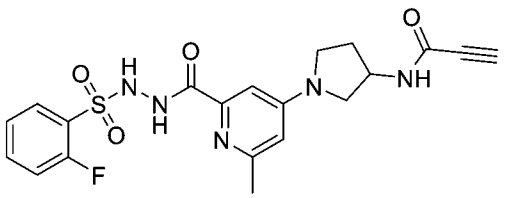
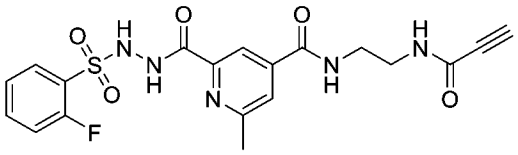
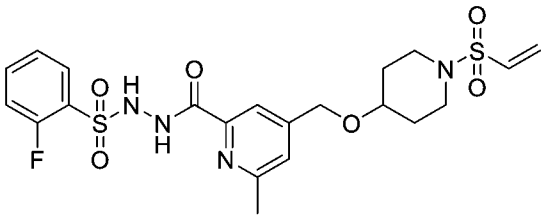
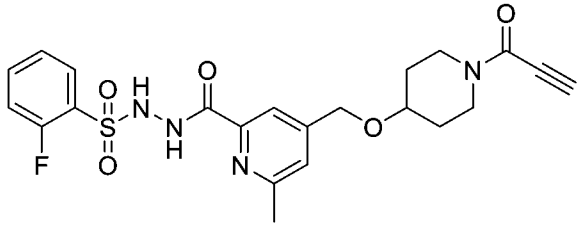
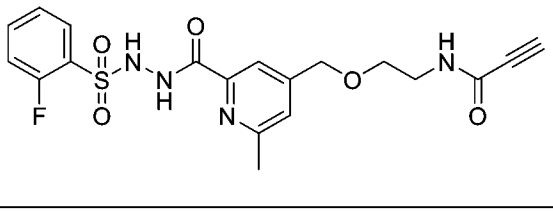
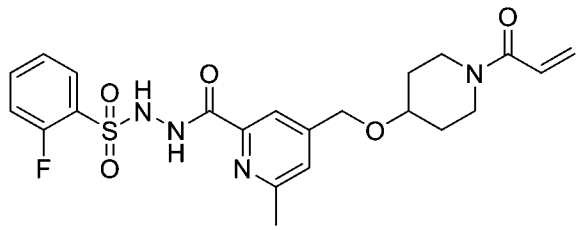
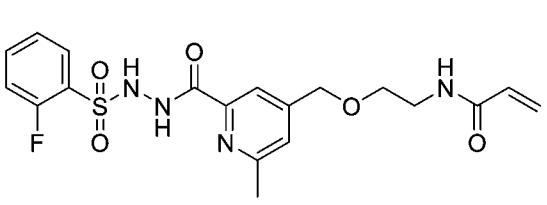
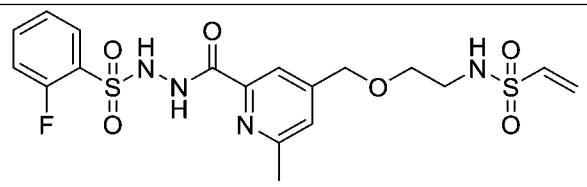
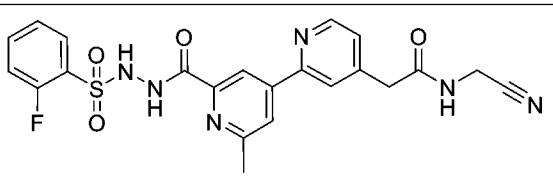


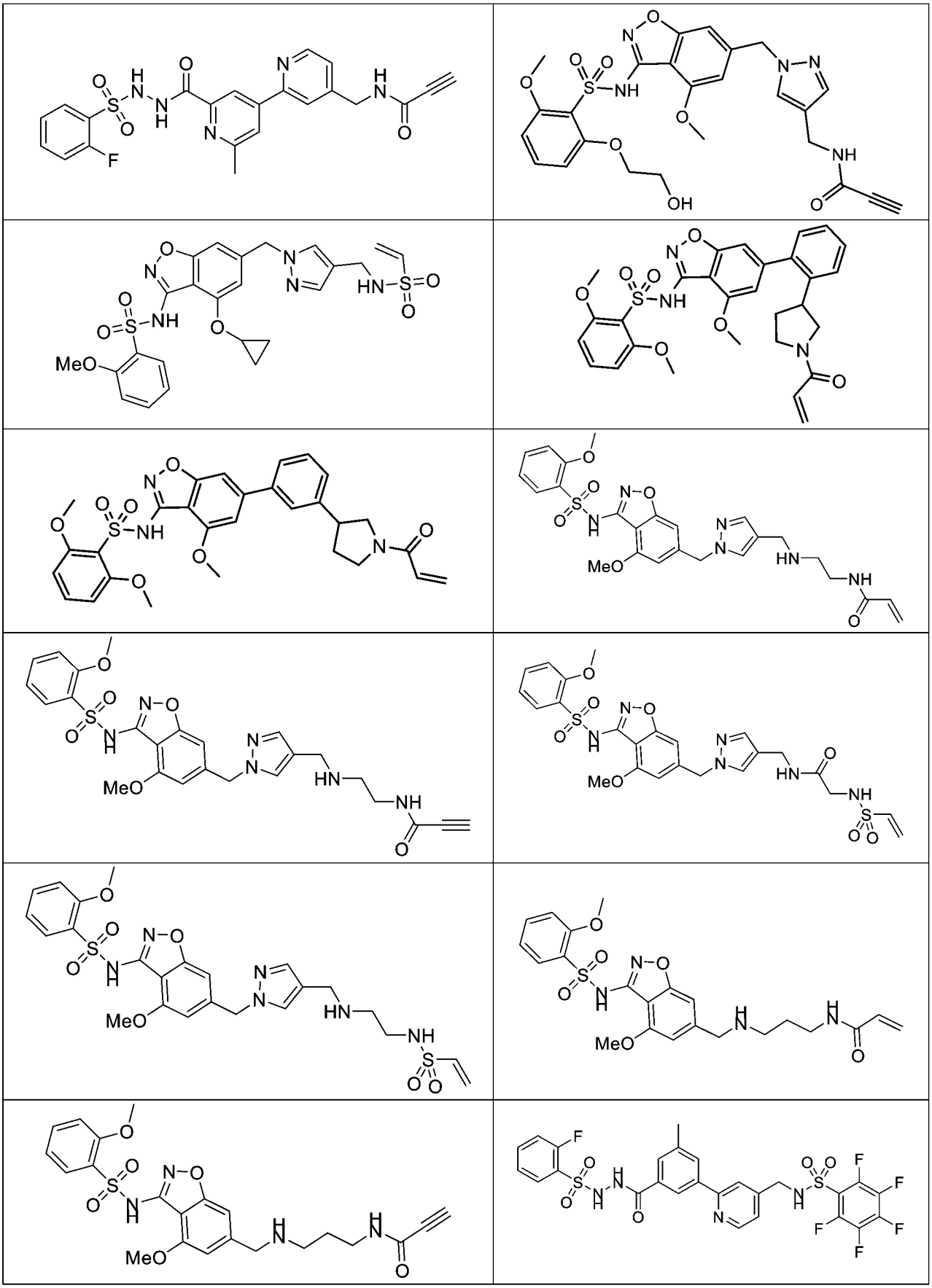


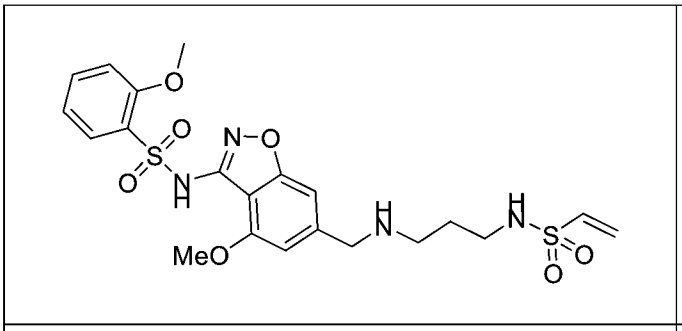
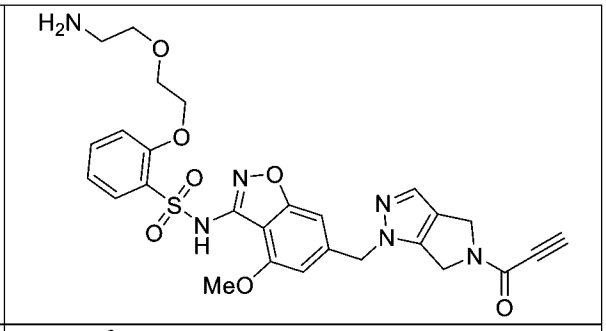
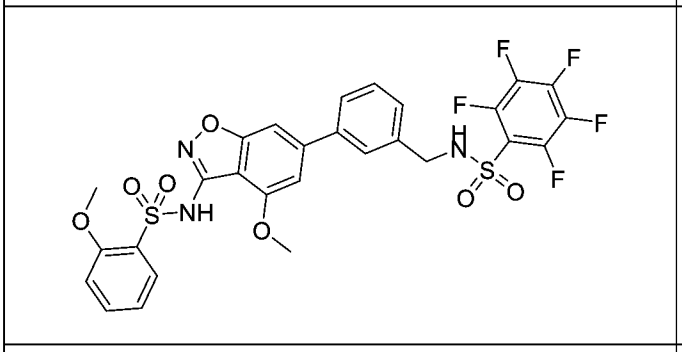
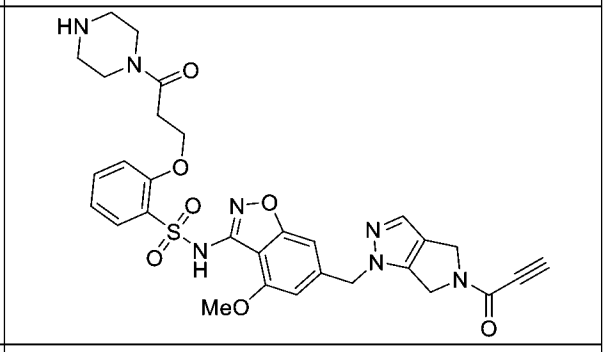
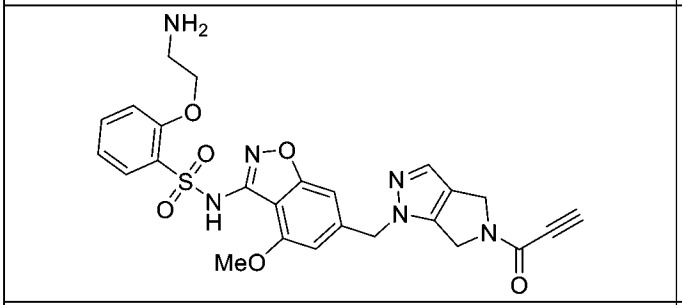
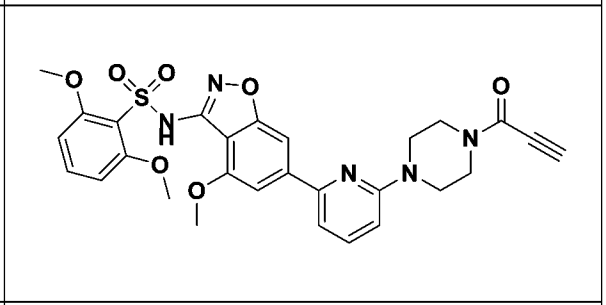
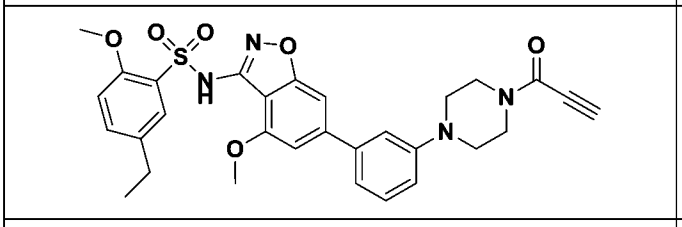
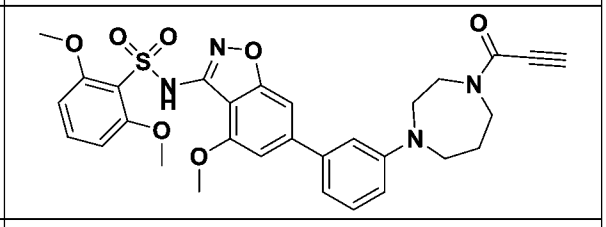
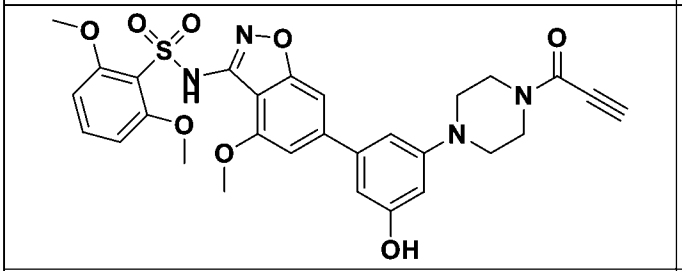
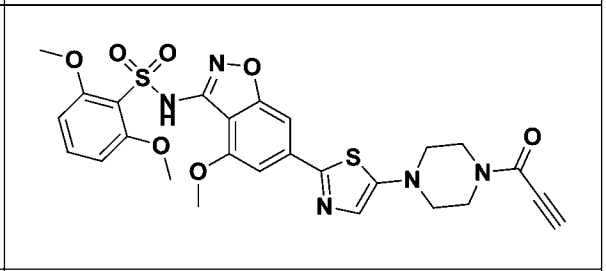
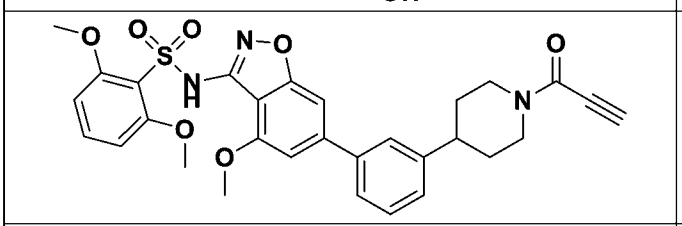
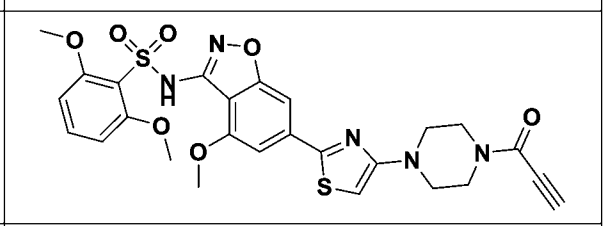
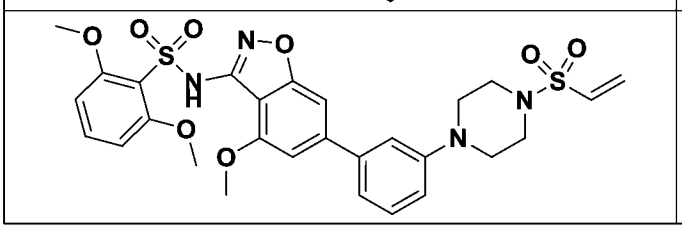
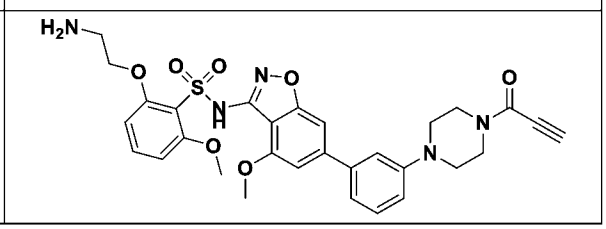


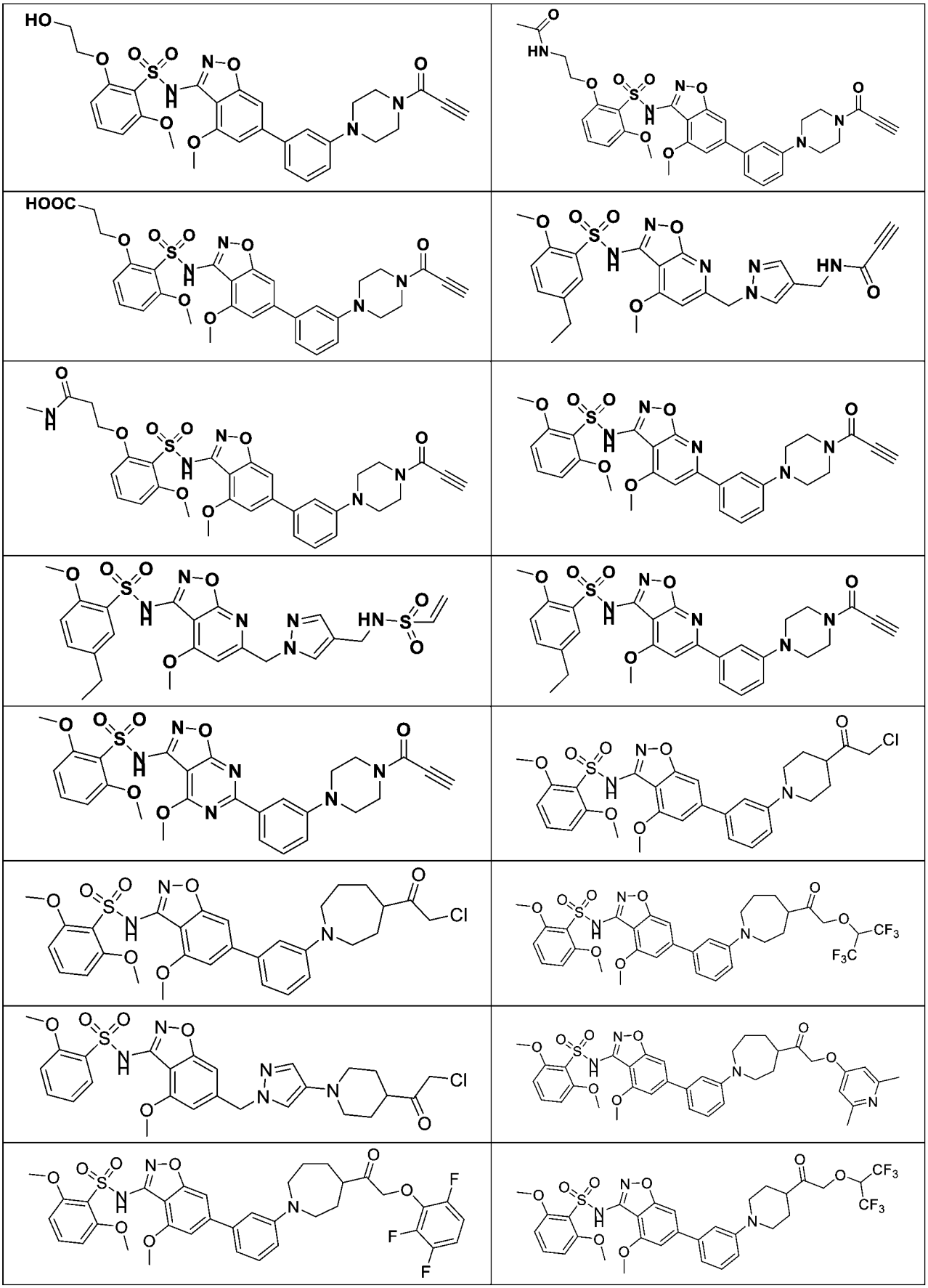


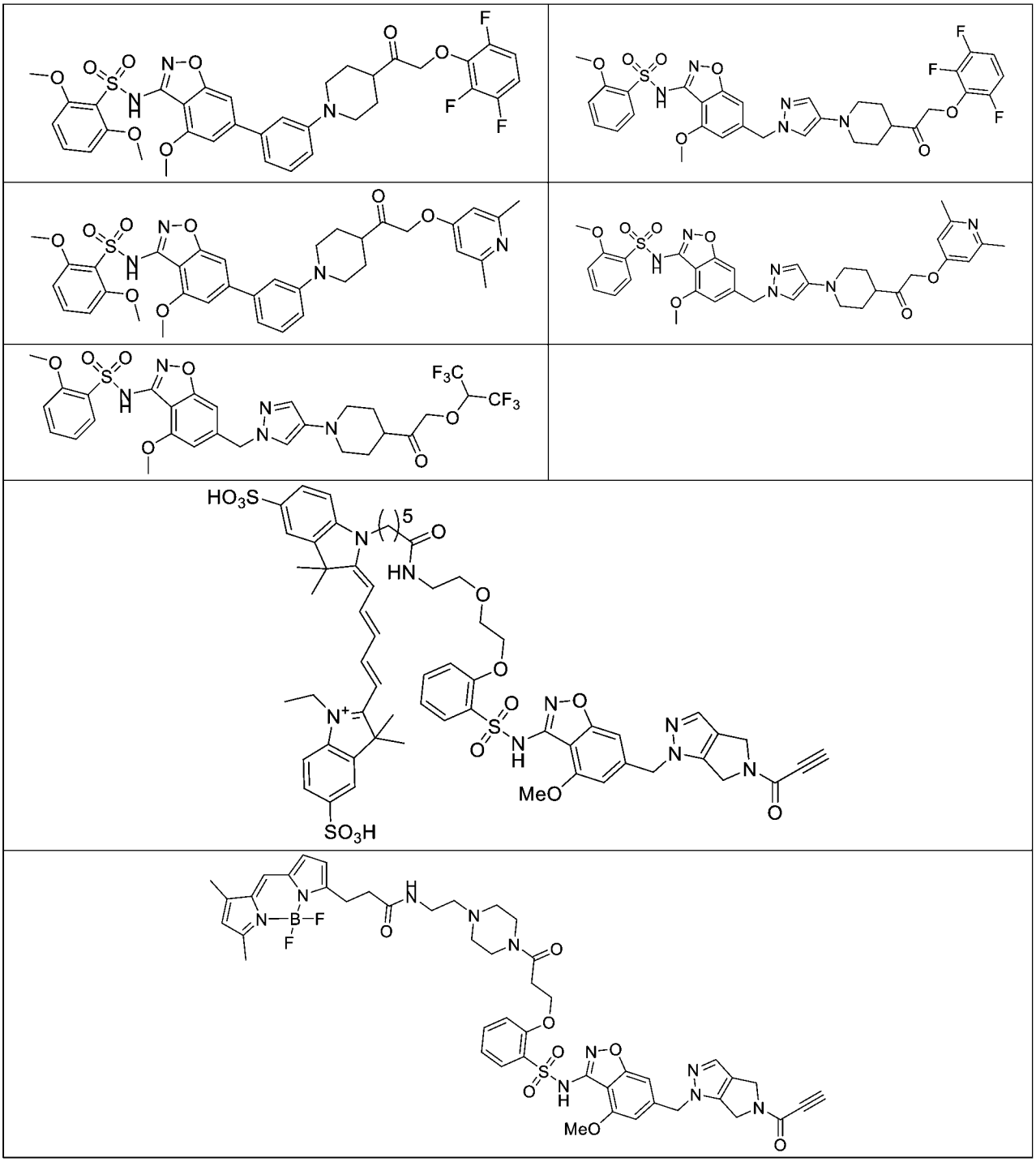




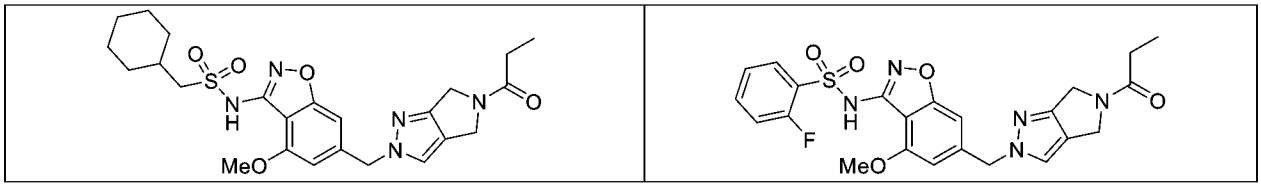















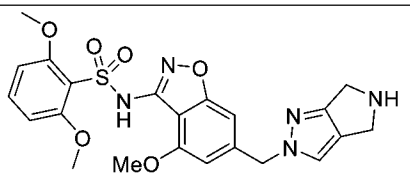
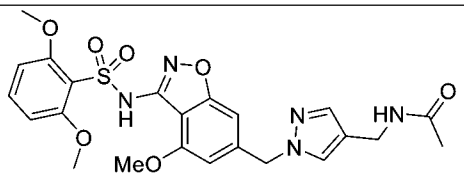
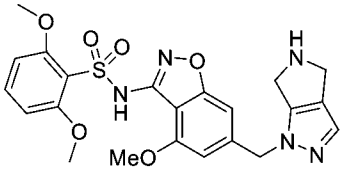
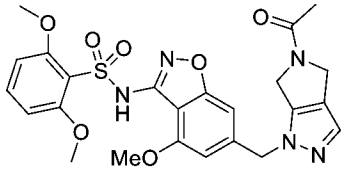
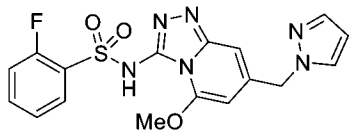
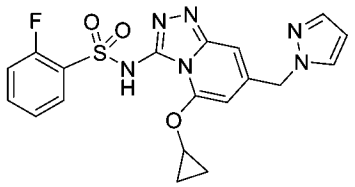
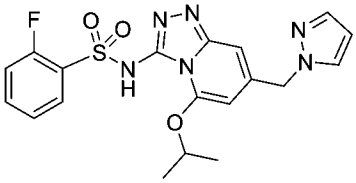
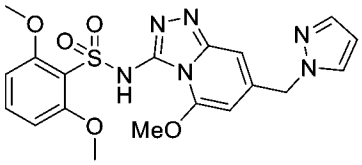
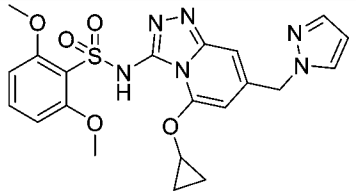
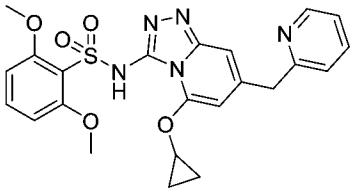
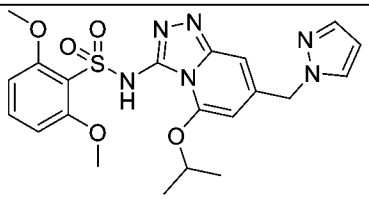
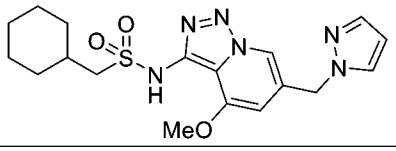
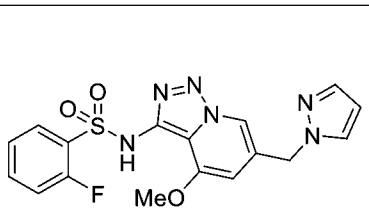
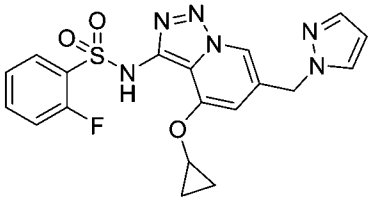
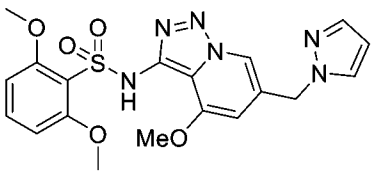
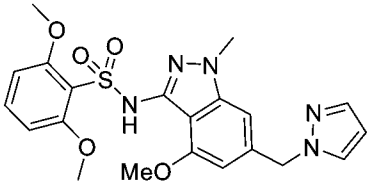
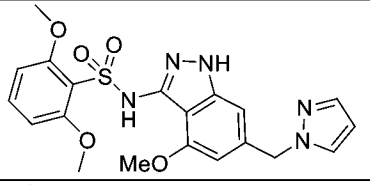
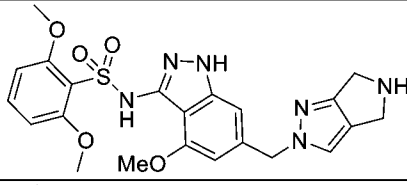
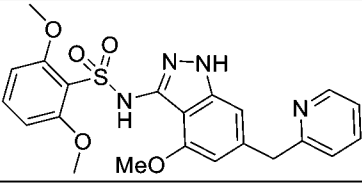
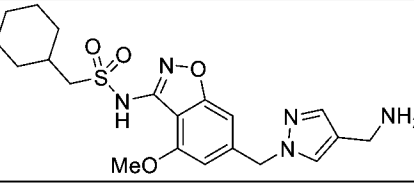


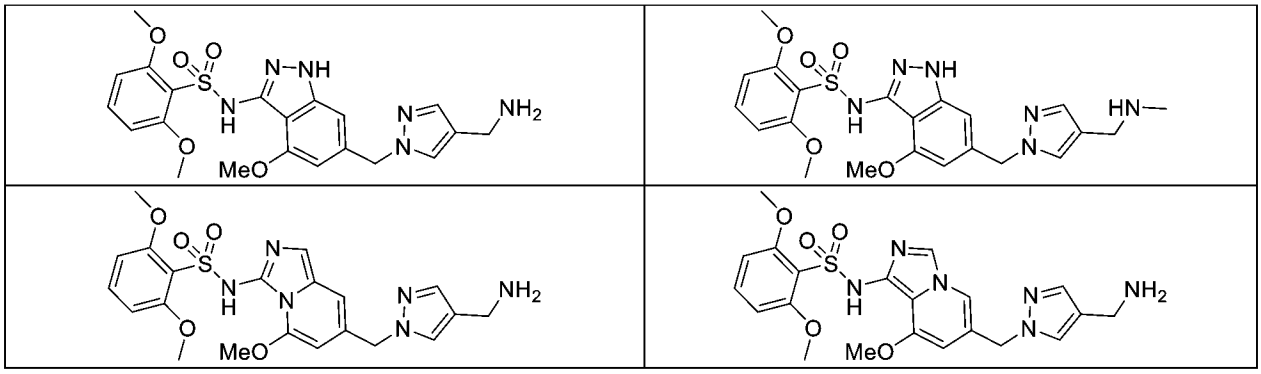


【0739】　或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

【0740】　可使用本文所揭示及熟習此項技術者已知之方法並使用可容易獲得或市售之起始材料製備之其他化合物包括以下：





【0741】　或其立體異構物、區域異構物或立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

生物實例 1

KAT6A ALPHALISA 抑制篩選分析

【0742】　使用基於 α 篩選之偵測方法來測定測試化合物之 Kat6a 抑制活性。在 α 平板白色 384 孔板(目錄號 6008280, Perkin Elmer)中以 10 μL 體積實施分析反應。在分析緩衝液(pH 8.0，50 mM Tris-HCl、0.1 mM EDTA、0.01% Tween-20、1 mM 二硫蘇糖醇、0.1% BSA (無脂肪酸)及 330 nM TSA (曲古抑菌素 A (Trichostatin A)))中實施酶反應。製備 10 μL 反應體積，其由 25 nM 重組 KAT6A / MOZ (488-778)蛋白(活性模體，目錄號 81223)、400 nM 乙醯輔酶 A (目錄號 A2056，Sigma)、200 nM 生物素標記之組蛋白 H3 肽[(胺基酸 1-21) (BPS Biosciences，目錄號 52011)]及測試/工具化合物之 10 點劑量反應曲線組成。將酶及化合物溶液在室溫下在分析板中預培育 60 min 或 10 min，然後將受質及乙醯輔酶 A 溶液添加至板中。添加後，用黏合密封件密封板且在室溫下培育 120 分鐘。

【0743】　培育 120 分鐘後，將 5 μL (10 μg/mL) AlphaLISA 抗乙醯基-離胺酸受體珠粒(Perkin Elmer，目錄號 AL143C)添加至板中且將其在室溫下培育 60 分鐘。然後，將 10 μL (10 μg/mL) α 鏈球親生物素蛋白(Streptavidin)供體珠粒(Perkin Elmer，目錄號 6760002S)添加至板中，將其在室溫下再培育 60 分鐘。培育後，

藉由使用 Perkin Elmer Envision 多模式讀數器來記錄 α 信號。相對於陽性對照(1% DMSO)確定酶活性之抑制%，且使用 GraphPad Prism 軟體(四參數-可變斜率方程)來計算 IC_{50} 值。

【0744】 如根據生物實例 1 測試之化合物之 IC_{50} 數據提供於表 2 中。NA 意指化合物在所測試濃度下無活性。A 意指化合物提供≤10 μM 之 IC_{50}；B 意指化合物提供大於 10 μM 但小於或等於 20 μM 之 IC_{50}；且 C 意指化合物提供大於 20 μM 但小於或等於 50 μM 之 IC_{50}。NT 意指未測試。

表 2：所選化合物之生物化學 IC_{50} 提供於下文中。

合成實例編號	Kat6A 生物化學分析：IC_{50} (μM)	ZR-75-1：EC_{50} (μM)
1	NT	NT
2	A^b	NT
3	A^b	NT
4	A^b	NT
5	A^b	NT
6	A^b	A
7	A^b	NT
8	A^a	NT
9	A^a	NT
10	A^a	NT
11	C^a	NT
12	A^a	NT
13	A^a	NT
14	C^a	NT
15	A^b	NT
16	A^b	NT
17	A^b	NT
18	A^b	NT
19	A^b	NT
20	A^b	NA>10
21	A^b	NA>10
22	A^b	NT
23	A^b	NT
24	A^b	NT
25a	A^b	A
25b	A^b	NA>10
26a	A^b	A
26b	A^b	NT
27a	A^b	NT
27b	A^b	A
28a	A^b	NT

合成實例編號	Kat6A 生物化學分析：IC_{50} (μM)	ZR-75-1：EC_{50} (μM)
28b	B[b]	NT
29a	A[b]	NT
29b	A[b]	NT
30a	A[b]	A
30b	A[b]	A
31	A[b]	A
32	A[b]	A
33	A[b]	A
34	A[b]	
35	A[b]	NT
36	A[b]	A
37	A[b]	A
38	A[b]	NT
39	C[a]	NT
40	NA>100[a]	NT
41	A[b]	NT
42	A[b]	NT
43	A[b]	A
27a	A[b]	NT
27b	A[b]	A
44	A[b]	
45	A[b]	
46	A[b]	
47	A[b]	
48	A[b]	
49	A[b]	
50	A[b]	
51	A[b]	
52	A[b]	
53	A[b]	
54	A[b]	
55	A[b]	
56	A[b]	
57	A[b]	
58	A[b]	
59	A[b]	
60	A[b]	
61	A[b]	
62	A[b]	NT
63	NA[b]>10	NT
64	A[b]	
65	A[b]	
66	A[b]	
67	NA[b]>10	
68	A[b]	
69	A[b]	

合成實例編號	Kat6A 生物化學分析：IC_{50} (μM)	ZR-75-1：EC_{50} (μM)
70	A^b	
71	A^b	

a：預培育 10'

b：預培育 60'

表 3：所選化合物之生物化學 IC_{50} 數據提供於下文中。

合成實例編號	Kat6A 生物化學分析：IC50 (μM)		合成實例編號	Kat6A 生物化學分析：IC50 (μM)
72	A^b		102	A^b
73	A^b		103	A^b
74	A^b		104	A^b
75	NA^b		105a	A^b
76	A^b		105b	A^b
77	A^b		106	A^b
78	A^b		107	A^b
79	A^b		108	A^b
80	A^b		109	A^b
81	A^b		110	A^b
82	A^b		111	A^b
83	A^b		112	A^b
84	A^b		113	A^b
85	A^b		114	NA^b
86	NA^b		115	A^b
87	A^b		116	A^b
88	A^b		117	A^b
89	A^b		118	A^b
90	A^b		119	A^b
91	A^b		120	A^b
92	A^b		121	B^a
93	A^b		122	C^a
94	A^b		123	B^a
95	A^b		124	C^a
96	A^b		125	A^a
97	A^b		126	A^a
98	A^b		127	A^a
99	A^b		128	C^a
100	A^b		129	A^a
101	A^b		130	A^a

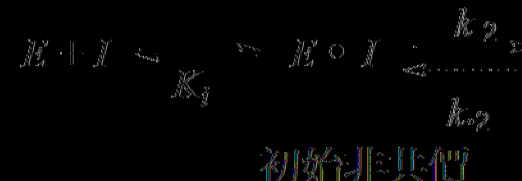
a：預培育 10'

b：預培育 60'

生物實例 2

KAT6A ALPHALISA 分析：可逆性/不可逆性之作用機制研究

[0745] 化合物可能可逆地或不可逆地抑制 MYST 家族中之酶，包括 KAT6A 及 KAT6B。下文闡述共價抑制劑之兩步抑制機制。



初始非共價複合物　最終非共價複合物

。

[0746] 在上文中，E 係靶酶，I 係抑制劑，E•I 係可逆地結合之蛋白質-抑制劑複合物，且 E-I 指示靶酶與抑制劑之間的共價鍵。K_i 定義第一可逆結合事件之速率。K_2 定義酶失活之最大活在速率。K_{inact} 定義結合事件之可逆性之活在速率。端視測試條件，抑制劑可為可逆抑制劑、不可逆抑制劑或在給定足夠時間下向不可逆抑制進展之抑制劑。

[0747] 使用以下方案來確定所測試化合物之可逆性/不可逆性。

[0748] 使用 Zeba™旋轉去鹽管柱 7K MWCO, 0.5 mL (目錄號：89882, Thermo)進行分析。藉由用分析緩衝液(50 mM Tris-HCl、0.1 mM EDTA、0.01% Tween-20、1 mM 二硫蘇糖醇、0.3% BSA (無脂肪酸)及 330 nM TSA (曲古抑菌素 A))洗滌 5 次來平衡管柱。

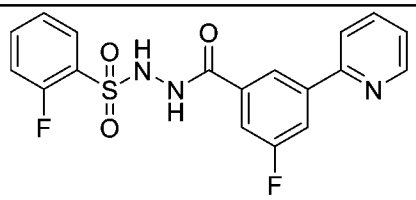
[0749] 將 100 nM 濃度之重組 KAT6A / MOZ (488-778)蛋白(活性模體，#81223)單獨及與測試化合物(20×IC_{50}濃度)一起在室溫下培育 60 min.。添加至旋轉管柱中且再培育 10 min。用酶/測試化合物溶液製備單獨管，但不使其通過旋轉管柱，且將管培育 10 min。將旋轉管柱以 1500 g 離心，且收集流經物以評價活性。WM-1119 係 KAT6A 抑制劑(*J. Med. Chem.* 2020, 63, 4655-4684)且用作陽性對照。

[0750] 在分析緩衝液中對通過旋轉管柱之樣品及未通過旋轉管柱之樣品實

施酶反應。將 10 μL 反應體積添加至板中，該反應體積由 50 nM 重組 KAT6A / MOZ (488-778)蛋白(活性模體，#81223)、400 nM 乙醯輔酶 A (目錄號 A2056，Sigma)、200 nM 生物素標記之組蛋白 H3 肽(1-21) (目錄號 52011，BPS Biosciences)及測試化合物組成。添加後，用黏合密封件密封板且在室溫下培育 120 分鐘。

【0751】　培育 120 分鐘後，將 5 μL (10 μg/mL) AlphaLISA 抗 ac-離胺酸受體珠粒(目錄號 AL143C，Perkin Elmer)添加至板中，且將板在室溫下培育 60 分鐘。將 10 μL (10 μg/mL) α 鏈球親生物素蛋白供體珠粒(目錄號 6760002S，Perkin Elmer)添加至板中，將其在室溫下再培育 60 分鐘。培育後，藉由使用 Perkin Elmer Envision 多模式讀數器來記錄 α 信號。對於兩個樣品集，相對於陽性對照(僅酶)，確定酶活性之抑制%。

所選化合物之數據顯示於下文中：

Kat6a AlphaLISA 分析：旋轉管柱				
化合物	**抑制%**			
	管柱之前		**管柱之後**	
	N=1	**N=2**	**N=1**	**N=2**
 **WM-1119**	98	98	14	40
合成實例 12	99	99	32	53
合成實例 7	95	96	2	17
合成實例 5	100	98	102	95
合成實例 6	94	90	77	69
合成實例 13	99	98	100	91

【0752】　上文及**圖 1** 中之數據證實，**WM-1119** 係可逆抑制劑；**合成實例 5**、**合成實例 6** 及**合成實例 13** 係共價抑制劑且不可逆地結合至 Kat6A；且**合成實例 7** 及**合成實例 12** 係用於測試化合物之實驗條件下之可逆抑制劑。

生物實例 3

活體外癌細胞分析

【0753】 ZR-75-1 及 T47D 係含有高 KAT6A 蛋白表現之乳癌細胞株。在用 KAT6A 抑制劑處理後，該等細胞株之增殖被抑制。使用細胞株 MCF7 作為陰性對照。MCF7 細胞具有低 KAT6A 蛋白表現且在用 KAT6A 抑制劑處理後無生長抑制。使用 WM-1119 作為陽性對照。

【0754】 將 1500 個細胞接種於每孔中且在 37°C及 5% CO_2 下培育過夜。24 小時後，用 9-10 倍稀釋之化合物(儲備溶液，DMSO 中之 10 mM)處理細胞，且最終 DMSO 濃度為 0.5%。使用 WM-1119 (10 μM 最高濃度，9-10 點 DRC，3 倍稀釋，一式兩份)作為陽性對照。與 WM-1119 一樣對測試化合物進行測試。將板在 37°C及 5% CO_2 下培育 10 天。每隔一天補充一次培養基。在第 10 天時，將 Cell Titer Glow 添加至孔中且在培育 10 min 後記錄發光。使用 DMSO 對照並減掉培養基空白將數據正規化至 100%。量測測試化合物之細胞生存力。

【0755】 可遵循上述程序來測定其他細胞株(例如 ZR-75-1、T47D、CHAGOK1 及具有高 KAT6A 表現之其他細胞株)中之活性。將基於個別細胞株之生長速率最佳化所使用之細胞數。

生物實例 4

肝臟微粒體穩定性分析

【0756】 在 2 mL 管中製備濃度為 1.428 mg/mL 之微粒體混合物(微粒體及 Kphos 緩衝液)。向此微粒體混合物中摻入 1.6 μL (1 mM)測試化合物及陽性對照；自此混合物，將 70 μL 轉移至 96 孔板且在 37°C下預培育 5 min。預培育後，使用含有內部標準之 100 μL 冰冷乙腈終止 0 分鐘時間點反應，且添加 μL NADPH (Kphos 緩衝液中之 3.33 mM)。藉由添加 30 μL NADPH (Kphos 緩衝液中之 3.33 mM)來起始 45 分鐘時間點反應且在 37°C下培育 15 min 及 45 min。在 0 分鐘、15 分鐘及 45 分鐘時亦培育不含 NADPH 及緩衝液對照(減去 NADPH)之反應，以排除培育緩衝液中之非 NADPH 代謝或化學不穩定性。用含有內部標準之 100

μL 冰冷乙腈終止培育反應。將板以 4000 RPM 離心 15 min 且提交 100 μL 等份試樣以藉由 LC-MS/MS 進行分析。(使用人類肝臟微粒體(HLM)及大鼠肝臟微粒體(RLM)中之維拉帕米(Verapamil)作為陽性對照。使用小鼠肝臟微粒體(MLM)中之伊米帕明(imipramine)作為陽性對照。)使用 LC-MS/MS 在 MRM 模式(多反應監測)中監測樣品之母體化合物消失。使用分析物對內部標準之峰面積比率來計算在 NADPH 存在下在 45 分鐘結束時之剩餘%。

生物實例 5

活體內模型

【0757】 此模型用於評估測試化合物在 5-6 週齡雌性 NOD/MarkBomTac-*Prkdc*^{scid} (NOD.SCID)小鼠(mus musculus)中之抗癌潛能，該等小鼠體重為 15 g 至 20 g，帶有 ZR-75-1 人類乳腺癌異種移植物。將動物圈養於 19°C至 25°C之溫度、30%至 70%之濕度下，且除禁食時段外，隨意飲水並隨意進食。在研究開始之前，允許雌性 NOD.SCID (未經產非懷孕雌性)適應 1 至 7 天。在此時段中，每天觀察小鼠之臨床徵象、死亡率及發病率，每天至少一次。丟棄具有任何異常或不健康或身體狀況差之小鼠。基於預定腫瘤大小隨機化帶有腫瘤之雌性 NOD.SCID 小鼠。在最終研究中選擇平均腫瘤體積為約 100-200 mm^3 之每組且隨機化。

【0758】 每天在劑量投與之前新鮮製備劑量調配物。將測試化合物以 10 mL/kg 之適宜濃度及劑量體積溶解於溶劑(例如 DMSO)中。向測試組經口投與測試/參考化合物懸浮液調配物。

【0759】 將 ZR-75-1 (人類乳腺癌細胞株)維持於 RPMI 1640 培養基中且補充 10% FBS 及大氣空氣(含有 5% CO_2)。用 1× PBS 將在對數期生長之細胞洗滌兩次並藉由胰蛋白酶化收穫，且然後懸浮於所需體積之無血清培養基中。藉由台盼藍(trypan blue)排斥測試來測定細胞生存力。製備在無血清細胞培養基中含有 50×10^6 個 MCF7 細胞/ml 之細胞懸浮液之等份試樣，且用等體積之 Matrigel 稀釋

以獲得 25×10^6/mL 之細胞懸浮液並置於冰上以維持生存力。

〔0760〕　在接種 ZR-75-1 細胞之前 3-6 天，向所有雌性 NOD.SCID 小鼠皮下(SC)注射 17-β 雌二醇小丸(0.72 mg，60 天釋放)。然後向小鼠之右側腹區域中皮下(SC)注射 0.2 mL 5.0×10^6 個細胞之懸浮液(無血清培養基:Matrigel；1:1 比率)。腫瘤發展後，藉由數位游標卡尺來量測腫瘤生長。另外，藉由下式計算腫瘤體積：腫瘤體積(mm^3)＝(長度×寬度^2)/2。選擇腫瘤體積達到約 100-200 mm^3 之動物用於實驗且其於腫瘤體積(TV)隨機化成不同的組 G1-G6。

〔0761〕　每天觀察臨床徵象/死亡率。在隨機化時及每週二次量測體重及腫瘤大小(使用數位卡尺)，直至實驗結束。根據給出之式計算每一小鼠之體重變化百分比：

$$\text{體重變化\%} = \frac{\text{第 } x \text{ 天時之體重} - \text{初始體重}}{\text{初始體重}} \times 100$$

〔0762〕　在研究結束時，在末次劑量後將所有動物人道地殺死且小心地切除腫瘤並稱重。將腫瘤之一部分快速冷凍用於西方墨點(western blot)，且將另一部分儲存在福馬林(formalin)中用於 80°C 下之 IHC (視情況存在)。根據下式自腫瘤體積數據計算平均腫瘤生長抑制(TGI)。

$$\frac{(\text{第 } x \text{ 天時媒劑對照之平均TV} - \text{第 } x \text{ 天時測試組之平均TV})}{\text{第 } x \text{ 天時媒劑對照之平均TV}} \times 100$$

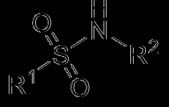
〔0763〕　按組彙總所有個別動物數據以獲得平均值及平均值之標準誤差(平均值±SEM)。藉由使用 GraphPad prism 在統計學上分析每一參數之數據且以表格及/或圖解形式表示。所有分析及比較皆係以 5%水準評估，即 $P<0.05$。使用 GraphPad Prism 統計軟體及具有鄧恩洛氏(Bonferroni)事後測試之雙因子 ANOVA 或具有圖基(Tukey)/鄧奈特(Dunnett)事後測試之單因子 ANOVA 來實施統計分析。

〔0764〕　本說明書中所引用之所有出版物、專利及專利申請案皆以引用方式

併入本文中，如同將每一個別出版物、專利或專利申請案特定且個別地指示以引用方式併入一般。儘管已根據多個實施例闡述所主張之標的物，但熟習此項技術者應瞭解，可在不背離其精神的情況下進行各種修改、取代、省略及變化。因此，所主張標的物之範圍僅意欲受到所附申請專利範圍(包括其等效內容)之範圍的限制。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種式(I)化合物，

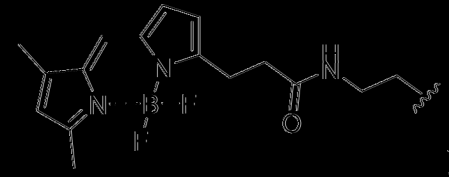


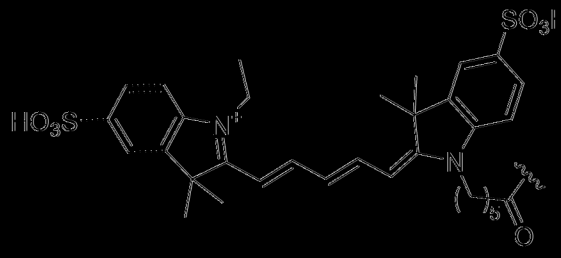
(I)

R^1係視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代之C_3-C_8環烷基；C_3-C_8環烷基-C_1-C_6烷基，其中該C_3-C_8環烷基視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基-C_1-C_6烷基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之萘基；或視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之5員或6員單環雜芳基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之8至10員雙環雜芳基；

每一R^{1a}獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6烷氧基及C_3-C_8環烷基氧基；

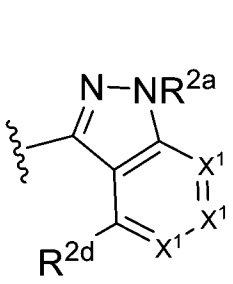
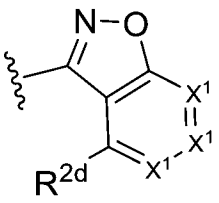
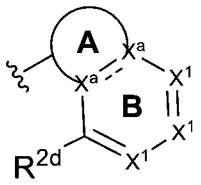
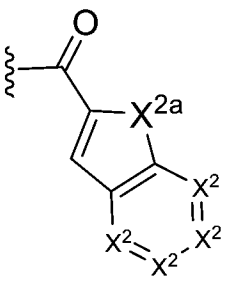
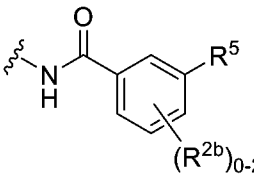
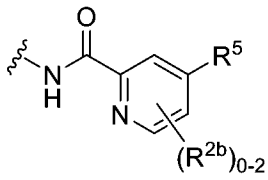
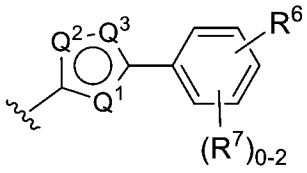
每一R^{1b}獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基烷基氧基、-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-$C(O)OR^{1b1}$、-O-伸烷基-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-$C(O)$-  、氰基、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{1b1}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b1}R^{1b2}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$、$-(CH_2)_{0-2}OH$及$C_3$-$C_8$環烷基氧基；

R^{1b1}係氫或C_1-C_6烷基；R^{1b2}係氫或C_1-C_6烷基；R^{1b3}係氫或C_1-C_6烷基；且R^{1b4}係氫、  或



；

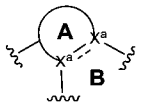
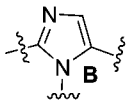
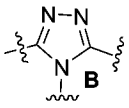
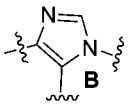
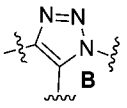
R^2選自由以下組成之群：


(a)、

(b)、

(c)、

(d)、

(e)、

(f)及

(g)；

R^{2a}係氫或C_1-C_6烷基；

每一R^{2b}獨立地係氫、鹵基、-$(CH_2)_{0-2}$OH、C_1-C_3烷基、環丙基、氰基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4烷氧基、-$OCHF_2$、-OCF_3或C_3-C_8環烷基氧基；

每一R^{2e}獨立地係氫、-OH、鹵基、C_1-C_6烷基、鹵基-C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基-C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基氧基；


係

、

、

或

；

其中，對於環(a)、(b)及(c)

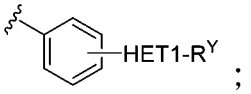
一個X^1係CR^3且其他X^1獨立地選自N及CR^{2b}；

R^{2d}係氫、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8-環烷基氧基；

R^3係-$(CH_2)_{0-2}$Y或-$(CH_2)_{0-2}$-L-Y；

L係-L^1-L^2-L^3-，其中L^1、L^2及L^3各自獨立地係鍵、-CRR-、O、$S(O)_{0-2}$、C(O)或NR，其中每一R獨立地係H或烷基；

Y係經R^Y取代且視情況地經R^{2e}取代之5員單環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之6員單環芳基或雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之8員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個、2個或3個R^{2e}取代之9員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情

況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2e} 取代之 10 員二環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；Y 係經 R^Y 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 4-9 員單環或二環雜環烷基；Y 係 

；Y 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$；或 Y 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$；

R^Y 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)R^{3a}$、-$S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)NR^{3b}R^{3a}$、經-$C(O)R^{3a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$ 或 -$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$(C_1-C_6 伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$，

R^{3a}、R^{3b} 及 R^{3b1} 選自(i)、(ii)或(iii)：

(i) R^{3a}、R^{3b} 及 R^{3b1} 中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；經氟烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之 C_1-C_6 烷基，其中之每一者視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、氰基、C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；CH≡CH-CH_2-OH；-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基；氟吡嗪基；氯嘧啶基；氟嘧啶基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基、二氟苯基；及單氟苯基；且 R^{3a}、R^{3b} 及 R^{3b1} 中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6烷基；或

(ii) R^{3a}、R^{3b} 及 R^{3b1} 中之一者選自群 a)：氫；C_1-C_6烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之 C_1-C_6 烷基，其中之每一者視情況地經 1-3 個各自獨立地選

自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或C_{3-8}雜環烷基；C_2-C_6烯基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；螺環烷基；吡啶基；嘧啶基；及苯基；且R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之其他各者選自群b)：氫及C_1-C_6烷基；或

(iii) R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}各自獨立地係氫或C_1-C_6烷基；

R^{3c}係氫或C_1-C_6烷基，且R^{3d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{3c}及R^{3d}與其所連接之氮一起形成3-8員飽和環，其中其他2-7個環成員係碳；且

HET1係C_3-C_8雜環烷基；

其中，對於環(d)，

X^{2a}係O或S；

一個X^2係CR^4且其他X^2獨立地選自N及CR^{2b}；

R^4係-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、-$C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}R^{4a}$、-$NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-$C(O)NR^{4b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$C(O)R^{4a}$、-C(O)-HET1-$NR^{4b}C(O)R^{4a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)$-HET1-$C(O)R^{4a}$、經-$C(O)R^{4a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基(較佳地，其中該$C_3$-$C_8$雜環烷基經由該$C_3$-$C_8$雜環烷基環中之碳連接至環(d))；或-$(CH_2)_{0-2}$HET2-$C(O)R^{4a}$；

R^{4a}、R^{4b}及R^{4b1}選自(i)、(ii)及(iii)：

(i) R^{4a}、R^{4b}及R^{4b1}中之一者選自群a)：經1個或2個經獨立選擇之鹵基取代之烷基；經氰基取代之C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之C_2-C_6烯基；經鹵基取代之C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；

四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且 R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4b1} 中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6 烷基；

(ii) R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4b1} 中之一者選自群 a)：氫；烷基；C_2-C_6 烯基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；螺環烷基；吡啶基；吡嗪基；嘧啶基；及苯基；且 R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4b1} 中之其他各者選自群 b)：氫及 C_1-C_6 烷基；或

(iii) R^{4a}、R^{4b} 及 R^{4b1} 各自獨立地係氫或 C_1-C_6 烷基；

R^{4c} 係氫或 C_1-C_6 烷基，且 R^{4d} 係氫或 C_1-C_6 烷基；或 R^{4c} 及 R^{4d} 與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係 C_3-C_8 雜環烷基；且

HET2 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2e} 取代之 8 員、9 員或 10 員二環雜環；

其中，對於環(e)及(f)，

R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 5 員單環雜芳基；R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之 6 員單環雜芳基；R^5 係-C(O)N(R^{5b})Z；R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之雜環烷基；R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-HET1-Z；R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-Z；

Z 係-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、-$C(O)R^{5a}$、-$S(O)_2R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}$-$C(O)NR^{5b}R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$($C_1$-$C_6$ 伸烷基)$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、經-$NR^{5b}C(O)R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基、經-$S(O)_2R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基、或經-$C(O)R^{5a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；

R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 選自(i)、(ii)或(iii)：

(i) R^{5a}、R^{5b} 及 R^{5b1} 中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之 C_1-C_6 烷基；經氰基取代之 C_1-C_6 烷基；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_6 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_6 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；C_3-C_8 環烯基；-C(O)-C_3-C_8 環烷基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-

$NR^{5c}R^{5d}$；$CH{\equiv}CH\text{-}CH_2\text{-}OH$；$CH{\equiv}CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基，且R^{5a}、R^{5b}及R^{5b1}中之其他各者選自群 b)：氫及$C_1\text{-}C_6$烷基；

(ii) R^{5a}、R^{5b}及R^{5b1}中之一者選自群 a)：氫；$C_1\text{-}C_6$烷基；$C_2\text{-}C_6$烯基；$C_3\text{-}C_8$環烯基；$\text{-}C(O)\text{-}C_3\text{-}C_8$環烷基；$C_2\text{-}C_6$炔基；螺環烷基；吡啶基；吡嗪基；嘧啶基；及苯基；且R^{5a}、R^{5b}及R^{5b1}中之其他各者選自群 b)：氫及$C_1\text{-}C_6$烷基；或

(iii) R^{5a}、R^{5b}及R^{5b1}各自獨立地係氫或$C_1\text{-}C_6$烷基；

每一R^{5c}獨立地係氫或$C_1\text{-}C_6$烷基且R^{5d}係氫或$C_1\text{-}C_6$烷基；或R^{5c}及R^{5d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係$C_3\text{-}C_8$雜環烷基；

其中，對於環(g)，

Q^1係CR^{Q1}，Q^2係 N，且Q^3係 O；或Q^1係CR^{Q1}，Q^2係 O，且Q^3係 N；或Q^1係 S，Q^2係 N，且Q^3係 N；或Q^1係 N，Q^2係 N，且Q^3係 O；或Q^1係 O，Q^2係 N，且Q^3係 N；其中R^{Q1}係氫、$C(O)C_1\text{-}C_6$烷基或 Cl；

R^6係經 Q 取代且視情況地經R^{2e}取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；或R^6係 Q；

Q 係$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$、$\text{-}C(O)R^{6a}$、$\text{-}C(O)NR^{6b}R^{6a}$、或經$\text{-}C(O)R^{6a}$取代之$C_3\text{-}C_8$雜環烷基；

R^{6a}及R^{6b}選自(i)、(ii)或(iii)：

(i) R^{6a}及R^{6b}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之$C_1\text{-}C_6$烷基；經氰基取代之$C_1\text{-}C_6$烷基；$C_2\text{-}C_6$烯基；經氰基取代之$C_2\text{-}C_6$烯基；經鹵基取代之$C_2\text{-}C_6$烯基；$\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}NR^{6c}R^{6d}$；$\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}$

C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)環烷基；炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基、氟吡啶基、氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且R^{6a}及R^{6b}中之另一者選自群b)：氫及C_1-C_6烷基；

(ii) R^{6a}及R^{6b}中之一者選自群a)：C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；C_3-C_8環烯基；-C(O)環烷基；炔基；螺環烷基；吡啶基；吡嗪基；嘧啶基；及苯基；且R^{6a}及R^{6b}中之另一者選自群b)：氫及C_1-C_6烷基；或

(iii) R^{6a}及R^{6b}各自獨立地係氫及C_1-C_6烷基；

R^{6c}係氫或C_1-C_6烷基且R^{6d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{6c}及R^{6d}與其所連接之氮一起形成3-8員飽和環，其中其他2-7個環成員係碳；且

每一R^7獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

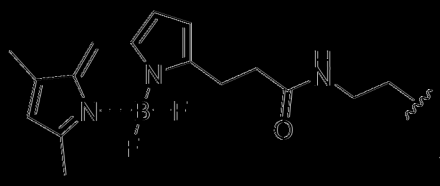
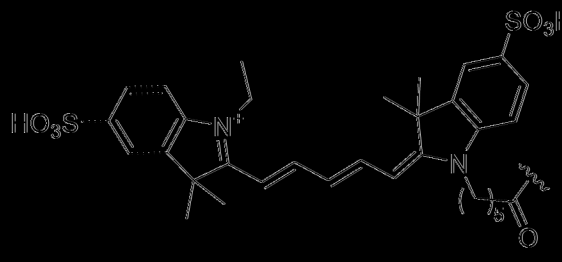
【請求項2】　如請求項1之化合物，其中：

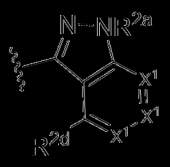
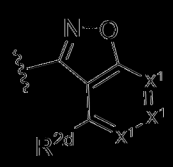
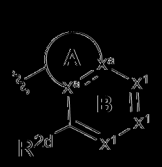
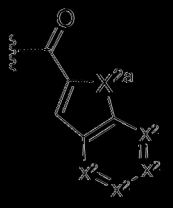
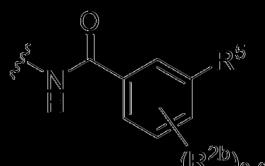
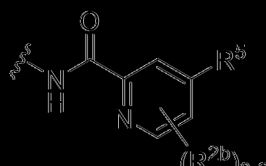
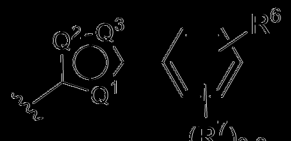
R^1係視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代之C_3-C_8-環烷基；C_3-C_8-環烷基-C_1-C_6烷基，其中該C_3-C_8-環烷基視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基-C_1-C_6烷基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之萘基；或視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之5員或6員單環雜芳基；視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之8至10員二環雜芳基；

每一R^{1a}獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6烷氧基及C_3-C_8-環烷基氧基；

每一R^{1b}獨立地選自氫、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、羥基烷基氧基、-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、-O-伸烷基-C(O)OR^{1b1}、-O-伸烷基-O-伸烷基-$NR^{1b1}R^{1b4}$、

-O-伸烷基-C(O)-  、氰基、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)OR^{1b1}、-(CH$_2$)$_{0-2}$C(O)NR^{1b2}R^{1b3}、-(CH$_2$)$_{0-2}$NRC(O)R、-(CH$_2$)$_{0-2}$OH及C$_3$-C$_8$環烷基氧基；

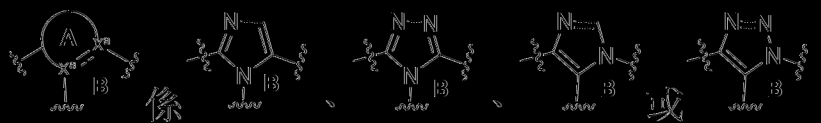
R^{1b1}係氫或C$_1$-C$_6$烷基；R^{1b2}係氫或C$_1$-C$_6$烷基；且R^{1b3}係氫或C$_1$-C$_6$烷基；且R^{1b4}係氫、  或  ；

R^{2}選自由以下組成之群：  (a)、  (b)、  (c)、  (d)、  (e)、  (f)及  (g)；

R^{2a}係氫或C$_1$-C$_6$烷基；

每一R^{2b}獨立地係氫、鹵基、-(CH$_2$)$_{0-2}$OH、C$_1$-C$_3$烷基、環內基、氰基、-CHF$_2$、-CF$_3$、C$_1$-C$_4$烷氧基、-OCHF$_2$、-OCF$_3$或C$_3$-C$_8$環烷基氧基；

每一R^{2c}獨立地係氫、鹵基、-OH、C$_1$-C$_6$烷基、鹵基C$_1$-C$_6$烷基、C$_3$-C$_8$環烷基、C$_1$-C$_6$烷氧基、鹵基C$_1$-C$_6$烷氧基或C$_3$-C$_8$環烷基氧基；

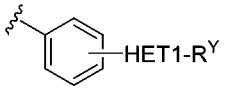
 係、、、或；

其中，對於環(a)、(b)及(c)

一個X^{1}係CR^{3}且其他X^{1}獨立地選自N及CR^{2b}；

R^{2d}係氫、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8-環烷基氧基；

R^3係-$(CH_2)_{0-2}Y$；

Y係經R^Y取代且視情況地經R^{2e}取代之5員單環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之6員單環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之8員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個、2個或3個R^{2e}取代之9員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個、2個或3個R^{2e}取代之10員二環雜芳基；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之8員或9員二環雜環；Y係經R^Y取代且視情況地經1個或2個R^{2e}取代之4-9員單環或二環雜環烷基；Y係 

；Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$；或Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$；

R^Y係-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)R^{3a}$、-$S(O)_2R^{3a}$、-$C(O)NR^{3b}R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}C(O)R^{3a}$、或-$(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$、或經-$C(O)R^{3a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基；

R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之一者選自群a)：經1個或2個經獨立選擇之鹵基取代之C_1-C_6烷基；經氰基取代之C_1-C_6烷基；經氟烷氧基取代之C_1-C_6烷基；經芳基氧基或雜芳基氧基取代之C_1-C_6烷基，其中之每一者視情況地經1-3個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、氰基、C_{3-8}環烷基或C_{3-8}雜環烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之C_2-C_6烯基；經鹵基取代之C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；

$CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}OH$；$\text{-}CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基；氟吡嗪基；氯嘧啶基；氟嘧啶基；五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且

R^{3a}、R^{3b}及R^{3b1}中之其他各者選自群 b)：氫及$C_1\text{-}C_6$烷基；

R^{3c}係氫或$C_1\text{-}C_6$烷基，且R^{3d}係氫或$C_1\text{-}C_6$烷基；或R^{3c}及R^{3d}與其所連接之氮一起形成 3-8 員飽和環，其中其他 2-7 個環成員係碳；

HET1 係$C_3\text{-}C_8$雜環烷基；

其中，對於環(d)，

X^{2a}係 O 或 S；

一個X^2係CR^4且其他X^2獨立地選自 N 及CR^{2b}；

R^4係$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$、$\text{-}C(O)R^{4a}$、$\text{-}C(O)NR^{4b}R^{4a}$、$\text{-}NR^{4b}(C_1\text{-}C_6$ 伸烷基$)NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}3}NR^{4b}C(O)(C_1\text{-}C_6$ 伸烷基$)NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$\text{-}C(O)NR^{4b}(C_1\text{-}C_6$伸烷基$)NR^{4b1}C(O)R^{4a}$、$\text{-}C(O)\text{-HET1-}C(O)R^{4a}$、$\text{-}C(O)\text{-HET1-}NR^{4b}C(O)R^{4a}$、$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}3}NR^{4b}C(O)\text{-HET1-}C(O)R^{4a}$、經$\text{-}C(O)R^{4a}$取代之$C_3\text{-}C_8$雜環烷基(較佳地，其中該$C_3\text{-}C_8$雜環烷基經由該$C_3\text{-}C_8$雜環烷基環中之碳連接至環(d))；或$\text{-}(CH_2)_{0\text{-}2}$HET2-$C(O)R^{4a}$；

R^{4a}、R^{4b}及R^{4b1}中之一者選自群 a)：經 1 個或 2 個經獨立選擇之鹵基取代之烷基；經氰基取代之$C_1\text{-}C_6$烷基；$C_2\text{-}C_6$烯基；經氰基取代之$C_2\text{-}C_6$烯基；經鹵基取代之$C_2\text{-}C_6$烯基；$\text{-}CH\text{=}CH\text{-}CH_2\text{-}NR^{4c}R^{4d}$；$\text{-}CH\text{=}CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基；$C_3\text{-}C_8$環烯基；$\text{-}C(O)\text{-}C_3\text{-}C_8$環烷基；$C_2\text{-}C_6$炔基；$\text{-}CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}NR^{4c}R^{4d}$；$CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}OH$；$CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且

R^{4a}、R^{4b}及R^{4b1}中之其他各者選自群 b)：氫及$C_1\text{-}C_6$烷基；

R^{4c}係氫或C_1-C_6烷基，且R^{4d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{4c}及R^{4d}與其所連接之氮一起形成3-8員飽和環，其中其他2-7個環成員係碳；

HET1係C_3-C_8雜環烷基；且

HET2係視情況地經1個或2個R^{2e}取代之8員、9員或10員二環雜環；

其中，對於環(e)及(f)，

R^5係經Z取代且視情況地經R^{2e}取代之5員單環雜芳基；R^5係經Z取代且視情況地經R^{2e}取代之6員單環雜芳基；R^5係-C(O)N(R^{5b})Z；R^5係經Z取代且視情況地經R^{2e}取代之雜環烷基；R^5係-$(CH_2)_{0-2}$O-HET1-Z；R^5係-$(CH_2)_{0-2}$O-Z；

Z係-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$、-$C(O)R^{5a}$、-$S(O)_2R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}$-$C(O)NR^{5b}R^{5a}$、-$(CH_2)_{0-3}NR^{5b}$($C_1$-$C_6$伸烷基)$NR^{5b1}C(O)R^{5a}$、經-$NR^{5b}C(O)R^{5a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基、經-$S(O)_2R^{5a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基、或經-$C(O)R^{5a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基；

R^{5a}、R^{5b}及R^{5b1}中之一者選自群a)：經1個或2個經獨立選擇之鹵基取代之C_1-C_6烷基；經氰基取代之C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之C_2-C_6烯基；經鹵基取代之C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)-C_3-C_8環烷基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；且

R^{5a}、R^{5b}及R^{5b1}中之其他各者選自群b)：氫及C_1-C_6烷基；

每一R^{5c}獨立地係氫或C_1-C_6烷基且R^{5d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{5c}及R^{5d}與其所連接之氮一起形成3-8員飽和環，其中其他2-7個環成員係碳；

HET1係C_3-C_8雜環烷基；

其中，對於環(g)，

Q^1係CR^{Q1}，Q^2係N，且Q^3係O；或Q^1係CR^{Q1}，Q^2係O，且Q^3係N；或Q^1係S，Q^2係N，且Q^3係N；或Q^1係N，Q^2係N，且Q^3係O；或Q^1係O，Q^2係N，且Q^3係N；其中R^{Q1}係氫、C(O)C_1-C_6烷基或Cl；

R^6係經Q取代且視情況地經R^{2e}取代之5員或6員單環雜芳基；或R^6係Q；

Q係-$(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$、-$C(O)R^{6a}$、-$C(O)NR^{6b}R^{6a}$、或經-$C(O)R^{6a}$取代之$C_3$-$C_8$雜環烷基；

R^{6a}及R^{6b}中之一者選自群a)：經1個或2個經獨立選擇之鹵基取代之C_1-C_6烷基；經氰基取代之C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；經氰基取代之C_2-C_6烯基；經鹵基取代之C_2-C_6烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；C_3-C_8環烯基；-C(O)環烷基；炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{6c}R^{6d}$；CH≡CH-CH_2-OH；CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；經氰基取代之螺環烷基；氯吡啶基；氟吡啶基；氯吡嗪基、氟吡嗪基、氯嘧啶基、氟嘧啶基、五氟苯基；四氟苯基；三氟苯基；二氟苯基；及單氟苯基；

R^{6a}及R^{6b}中之另一者選自群b)：氫及C_1-C_6烷基；

R^{6c}係氫或C_1-C_6烷基且R^{6d}係氫或C_1-C_6烷基；或R^{6c}及R^{6d}與其所連接之氮一起形成3-8員飽和環，其中其他2-7個環成員係碳；且

每一R^7獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8環烷基；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項3】　如請求項2之化合物，其中R^1係C_3-C_8-環烷基烷基，其中該C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經1個、2個或3個R^{1a}取代，或視情況地經1個、2個或3個R^{1b}取代之苯基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立

體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 4】　如請求項 2 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代之 C_3-C_8-環烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 5】　如請求項 2 之化合物，其中 R^1 係 C_3-C_8-環烷基烷基，其中該 C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 6】　如請求項 2 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 7】　如請求項 2 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基-C_1-C_6 烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 8】　如請求項 2 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

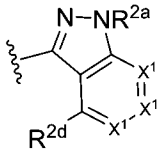
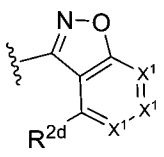
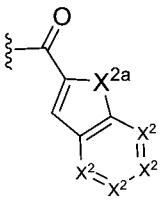
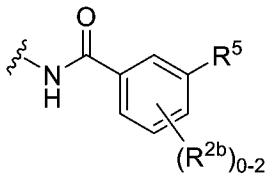
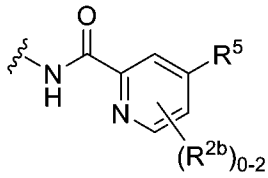
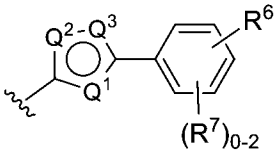
【請求項 9】　如請求項 2 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 10】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中每一 R^{1a} 獨立地係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

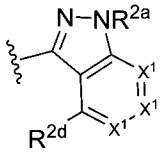
【請求項 11】 如請求項 2、3 及 6 至 9 中任一項之化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自氫、鹵基(在一些實施例中係氟)、-C(O)OH、-C(O)(OCH_3)、C_1-C_6 烷基(在

一些實施例中係甲基、乙基、正丙基或異丙基)及 C_1-C_6烷氧基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

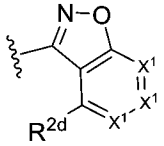
【請求項 12】 如請求項 2 至 11 中任一項之化合物，其中 R^2 選自由以下組成之群：


(a)、

(b)、

(d)、

(e)、

(f)及

(g)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

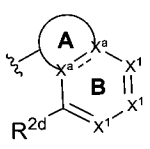
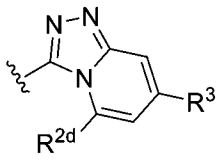
【請求項 13】 如請求項 2 至 12 中任一項之化合物，其中 R^2 係


(a)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 14】 如請求項 2 至 12 中任一項之化合物，其中 R^2 係


(b)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 15】 如請求項 2 至 11 中任一項之化合物，其中 R^2 係


(c) (在一些實施例中係

)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 16】 如請求項 2 至 13 中任一項之化合物，其中 R^{2a} 係氫；或其一或多

種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 17】 如請求項 2 至 16 中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係 C_1-C_3 烷氧基(視情況地甲氧基)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

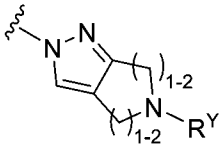
【請求項 18】 如請求項 2 至 17 中任一項之化合物，其中每一 R^{2b} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 19】 如請求項 2 至 18 中任一項之化合物，其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，一個 X^1 係 N，且其他 X^1 係 CR^{2b} (在一些實施例中係 CH)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 20】 如請求項 2 至 18 中任一項之化合物，其中一個 X^1 係 CR^3 (視情況地處於 R^{2d} 之間位)，且其他 X^1 係 CH；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

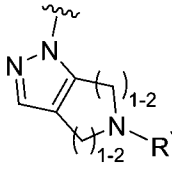
【請求項 21】 如請求項 2 至 20 中任一項之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-Y；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 22】 如請求項 2 至 20 中任一項之化合物，其中 R^3 係-(CH_2)-L-Y；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 23】 如請求項 2 至 22 中任一項之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係 

；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 24】 如請求項 2 至 22 中任一項之化合物，其中 Y 係經 R^Y 取代之 5 員

單環雜芳基；Y 係經 R^Y 取代之吡唑基；Y 係經 R^Y 取代之 8 員或 9 員二環雜環；或 Y 係  ；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

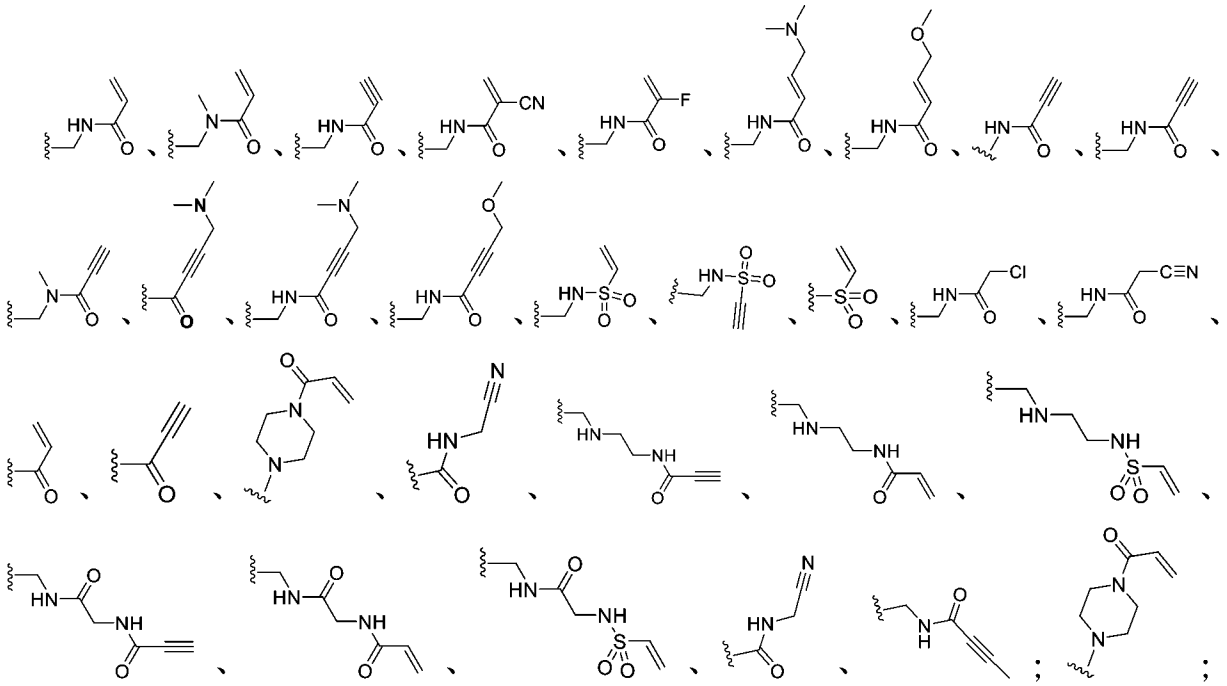
【請求項 25】 如請求項 2 至 24 中任一項之化合物，其中每一 R^{3b} 及 R^{3b1} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 26】 如請求項 2 至 24 中任一項之化合物，其中 R^Y 係-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-2}NHS(O)_2R^{3a}$、-$C(O)R^{3a}$、-$S(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NH(C_1$-$C_6$ 伸烷基)$NHC(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NH(C_1$-C_6 伸烷基)$NHS(O)_2R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)(C_1$-C_6 伸烷基)$NHC(O)R^{3a}$、-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)(C_1$-C_6 伸烷基)$NHS(O)_2R^{3a}$、或經-$C(O)R^{3a}$ 取代之 C_3-C_8 雜環烷基；其中 R^{3a} 選自群 a)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 27】 如請求項 2 至 26 中任一項之化合物，其中 R^{3a} 係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}CN$；-$CH_2OCH(CF_3)_2$；-CH_2O(三氟苯基)；-CH_2O(四氟苯基)；-CH_2O(異噁唑基，其視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、氰基、C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基)；-CH_2O(嘧啶基，其視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、氰基、C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基)；-CH_2O(吡啶基，其視情況地經 1-3 個各自獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷氧基、氰基、C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 雜環烷基)；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_4 烯基(在一些實施例中係-$C(CN)(=CH_2)$)；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基(在一些實施例中係經氟取代之 C_2-C_4 烯基)；-$CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$；-$CH=CH-CH_2-O-C_1$-C_6 烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6 炔基；-

$CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}NR^{3c}R^{3d}$；或$\text{-}CH\equiv CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

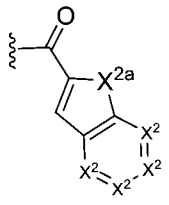
【請求項 28】 如請求項 2 至 27 中任一項之化合物，其中 R^Y 係



；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 29】 如請求項 2 至 28 中任一項之化合物，其中每一 R^{2e} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 30】 如請求項 2 至 12 中任一項之化合物，其中 R^2 係



(c)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

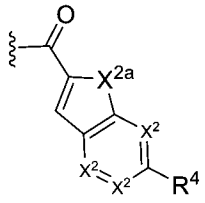
【請求項 31】 如請求項 2 至 12 及 30 中任一項之化合物，其中每一 R^{2b} 係氫；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 32】 如請求項 2 至 12、30 及 31 中任一項之化合物，其中一個 X^2 係 CR^4，一個 X^2 係 N，且其他 X^2 係 CR^{2b}；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 33】 如請求項 2 至 12 及 30 至 32 中任一項之化合物，其中一個 X^2 係 CR^4 且其他 X^2 係 CH；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 34】 如請求項 2 至 12 及 30 至 33 中任一項之化合物，其中 R^2 係



(c-1)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 35】 如請求項 2 至 12 及 30 至 34 中任一項之化合物，其中 X^{2a} 係 O；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 36】 如請求項 2 至 12 及 30 至 34 中任一項之化合物，其中 R^{4b} 及 R^{3b} 各自係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 37】 如請求項 2 至 12 及 30 至 36 中任一項之化合物，其中 R^4 係

$-(CH_2)_{0\text{-}2}NHC(O)R^{4a}$；

$-NH(C_2\text{-}C_4\text{-伸烷基})NHC(O)R^{4a}$；

$C_3\text{-}C_8$ 雜環烷基，其經該 $C_3\text{-}C_8$ 雜環烷基中之氮環原子上之 $-C(O)R^{4a}$ 取代(較佳地，其中該 $C_3\text{-}C_8$ 雜環烷基經由該 $C_3\text{-}C_8$ 雜環烷基環中之碳連接至環(d))；

-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}，其中-C(O)R^{4a}連接至 HET1 中之氮環原子；

-C(O)-HET1-NHC(O)R^{4a}，其中-C(O)-連接至 HET1 中之氮環原子；

-C(O)NH(C_1-C_6伸烷基)NHC(O)R^{4a}；

-$(CH_2)_{0-2}$HET2-C(O)R^{4a}，其中 HET2 係 5 員單環雜芳基或係 8 員或 9 員二環雜環，且其中該-C(O)R^{4a}經由 HET2 中之氮環原子連接至 HET2；

-$(CH_2)_{0-3}$NHC(O)(C_1-C_6伸烷基)NHC(O)R^{4a}；或

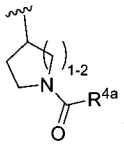
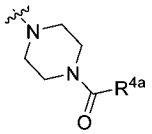
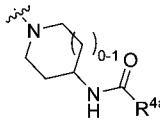
-$(CH_2)_{0-3}$NHC(O)-HET1-C(O)R^{4a}；且

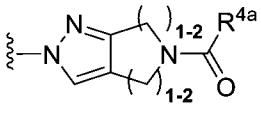
R^{4a}選自群 a)；或

其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 38】 如請求項 2 至 12 及 30 至 37 中任一項之化合物，其中 R^{4a}係 CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}$CN；C_2-C_6烯基；經氰基取代之 C_2-C_4烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{4c}R^{4d}$；或-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

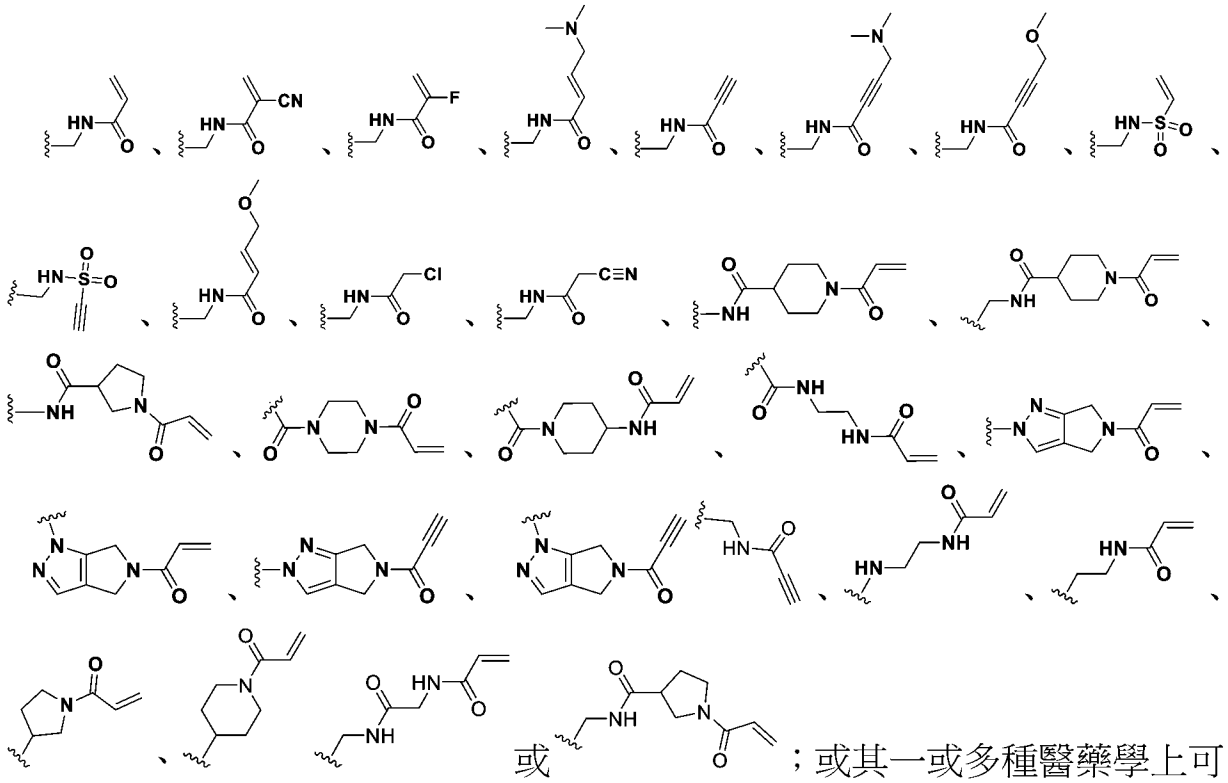
【請求項 39】 如請求項 2 至 12 及 30 至 38 中任一項之化合物，其中

HET1-C(O)R^{4a}係  或  ；HET1-NHC(O)R^{4a}係  ；且

HET2-C(O)R^{4a}係  ；且 R^{4a}選自群 a)；

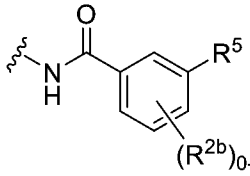
或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 40】 如請求項 2 至 12 及 30 至 36 中任一項之化合物，其中 R^4係



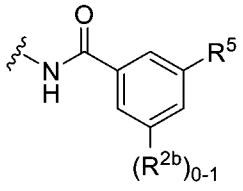
；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 41】 如請求項 2 至 12 中任一項之化合物，其中 R^2 係



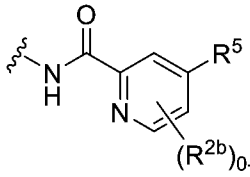
(e)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 42】 如請求項 2 至 12 及 41 中任一項之化合物，其中 R^2 係



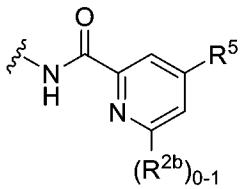
(e-1)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 43】 如請求項 2 至 12 中任一項之化合物，其中 R^2 係



(f)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 44】 如請求項 2 至 12 及 43 中任一項之化合物，其中 R^2 係



(f-1)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 45】 如請求項 2 至 12 及 41 至 44 中任一項之化合物，其中每一 R^{2b} 獨立地係氫或 C_1-C_3 烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 46】 如請求項 2 至 12 及 41 至 45 中任一項之化合物，其中 R^5 係吡啶基、吡唑基或咪唑基；其中之每一者經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代；或 R^5 係-C(O)N(R^{5b})Z，其中 R^{5b} 選自群 b)；R^5 係經 Z 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之雜環烷基(在一些實施例中係吡咯啶基)；R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-HET1-Z；或 R^5 係-$(CH_2)_{0-2}$O-Z；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

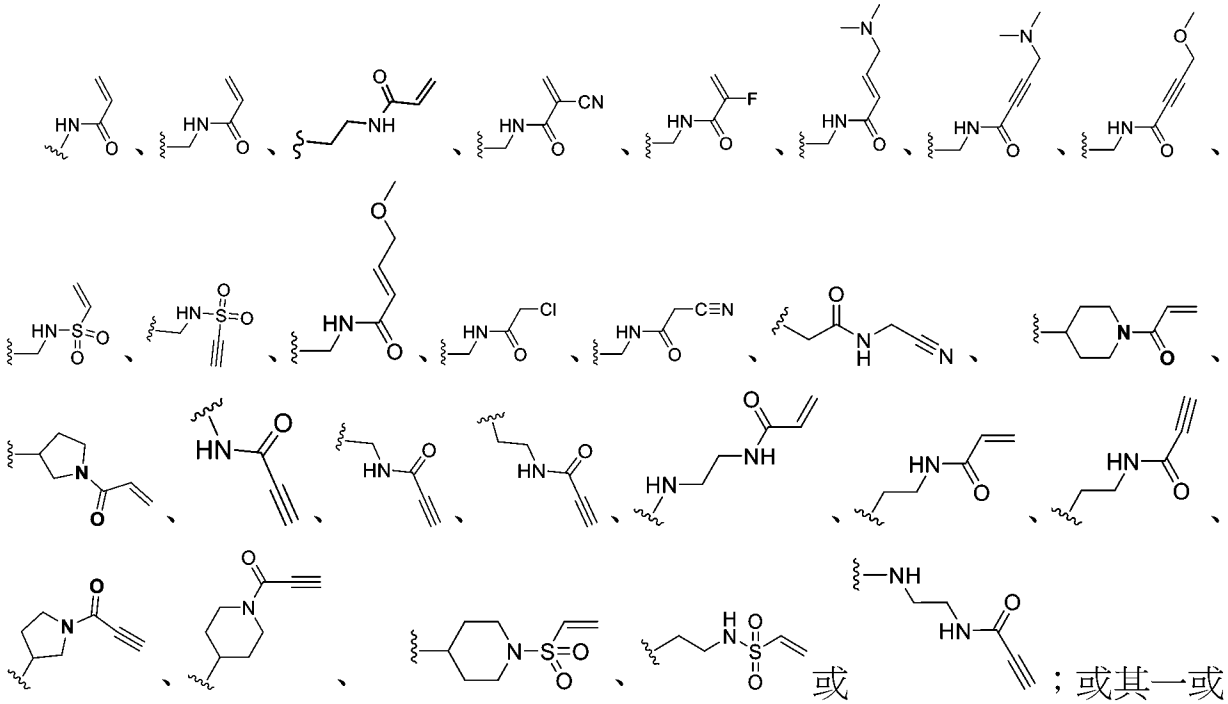
【請求項 47】 如請求項 2 至 12 及 41 至 46 中任一項之化合物，其中 R^{5a} 係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}$CN；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_4 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{5c}R^{5d}$；或-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 48】 如請求項 2 至 12 及 41 至 47 中任一項之化合物，其中每一 R^{5b} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 49】 如請求項 2 至 12 及 41 至 48 中任一項之化合物，其中 Z 係-$(CH_2)_{0-}$

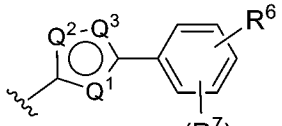
$_3$NHC(O)R^{5a}、-$(CH_2)_{0-2}$NHS(O)$_2R^{5a}$、-C(O)R^{5a}、-C(O)NHR^{5a}、-$(CH_2)_{0-3}$NH(C_1-C_6伸烷基)NHC(O)R^{5a}、經-NHC(O)R^{5a}取代之 C_3-C_8雜環烷基、經-S(O)$_2R^{5a}$取代之 C_3-C_8雜環烷基、或經 C(O)R^{5a}取代之 C_3-C_8雜環烷基；且 R^{5a}選自群 a)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 50】 如請求項 2 至 12 及 41 至 46 中任一項之化合物，其中 Z 係



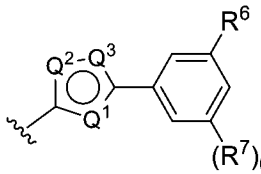
；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 51】 如請求項 2 至 12 之化合物，其中 R^2 係



(g)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 52】 如請求項 2 至 12 及 51 之化合物，其中 R^2 係



(g-1)；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體

異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 53】 如請求項 2 至 12 及 51 至 52 之化合物，其中 Q^1 係 CR^{Q1}，Q^2 係 N，且 Q^3 係 O；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 54】 如請求項 2 至 12 及 51 至 53 之化合物，其中 R^{Q1} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 55】 如請求項 2 至 12 及 51 至 54 之化合物，其中 R^6 係經 Q 取代且視情況地經 R^{2e} 取代之吡唑基；或 R^6 係-$(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{6a}$；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

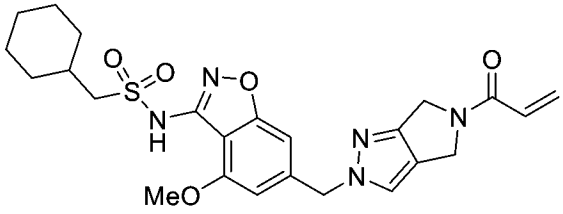
【請求項 56】 如請求項 2 至 12 及 51 至 55 之化合物，其中 R^{6a} 係-CH_2(鹵基)；-$(CH_2)_{1-2}CN$；C_2-C_6 烯基；經氰基取代之 C_2-C_4 烯基；經鹵基取代之 C_2-C_4 烯基；-CH=CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；四氟苯基；三氟苯基；C_2-C_6 炔基；-CH≡CH-CH_2-$NR^{3c}R^{3d}$；或-CH≡CH-CH_2-O-C_1-C_6 烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

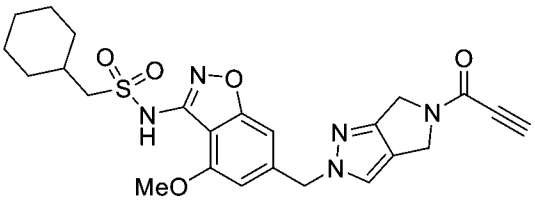
【請求項 57】 如請求項 2 至 12 及 51 至 54 之化合物，其中 R^{6b} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

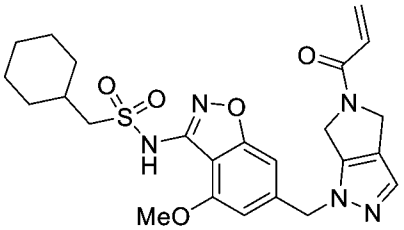
【請求項 58】 如請求項 2 至 12 及 51 至 57 之化合物，其中一個 R^7 係 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

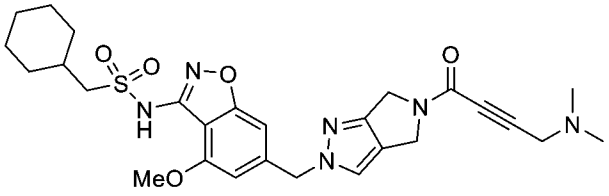
【請求項 59】 如前述請求項中任一項之化合物，其中 R^{3c}、R^{3d}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6c} 及 R^{6d} 各自獨立地係氫或 C_1-C_3 烷基；或其中 R^{3c} 及 R^{3d}、R^{4c} 及 R^{4d}、R^{5c} 及 R^{5d} 以及 R^{6c} 及 R^{6d} 中之每一對與其所連接之氮一起形成吡咯啶基或六氫吡啶基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

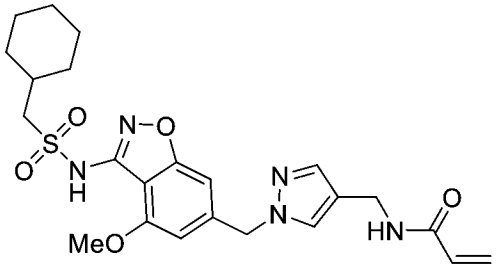
【請求項 60】 如請求項 1 之化合物，其選自

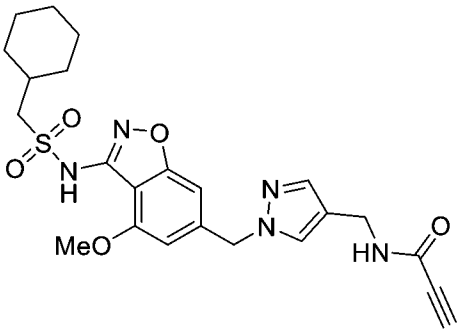


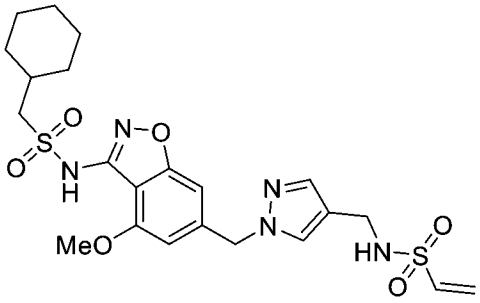


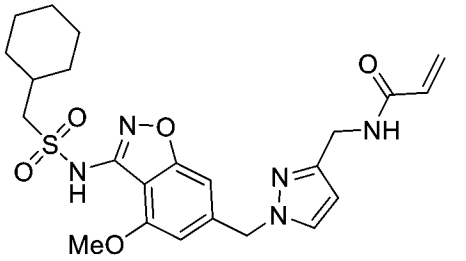


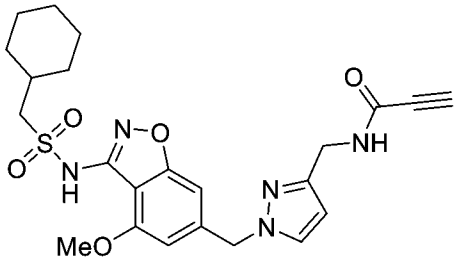


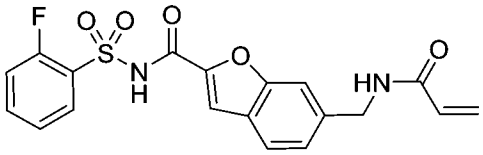


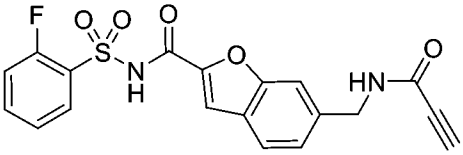


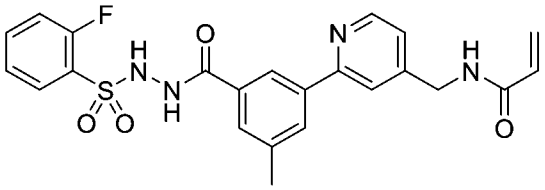


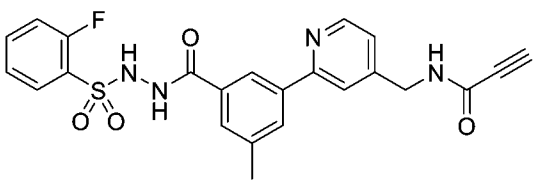


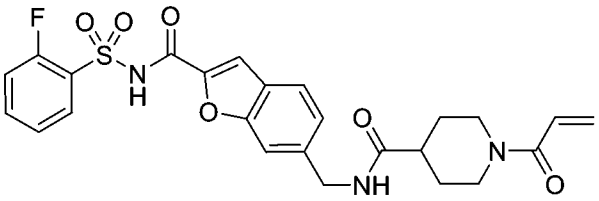


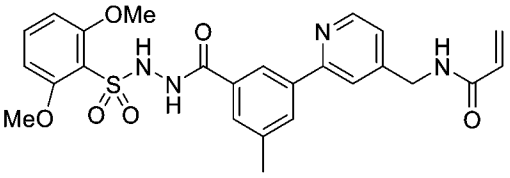


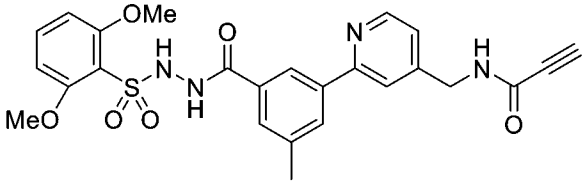


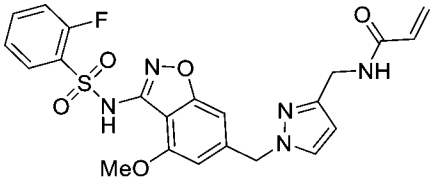


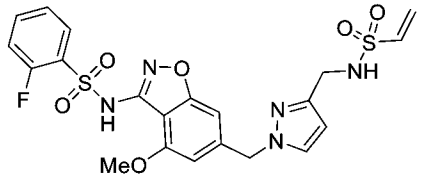


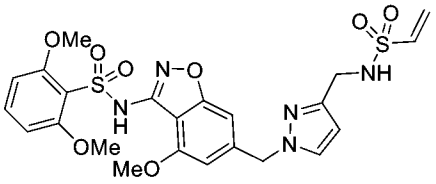


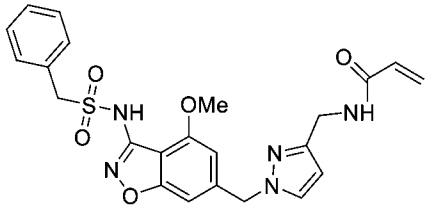


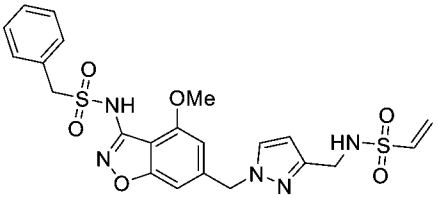


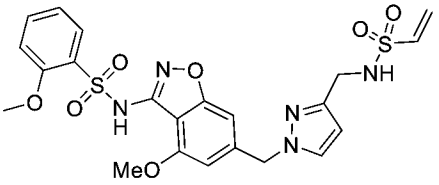


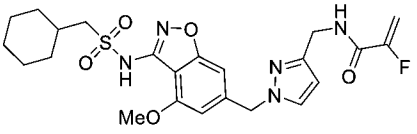


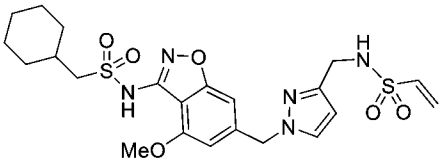


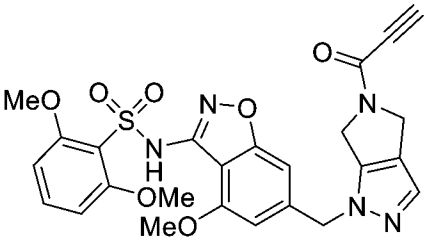


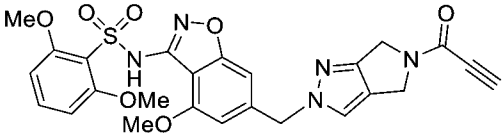


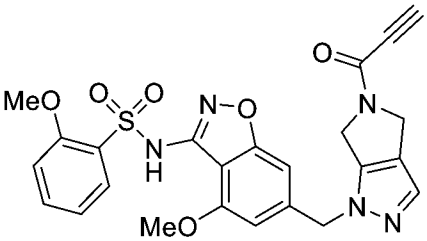


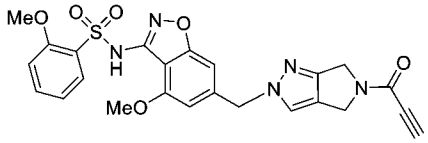


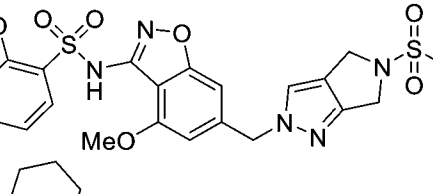


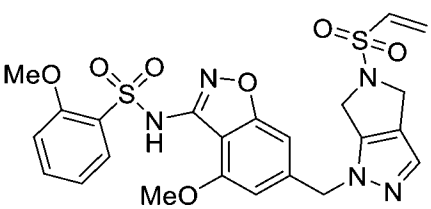


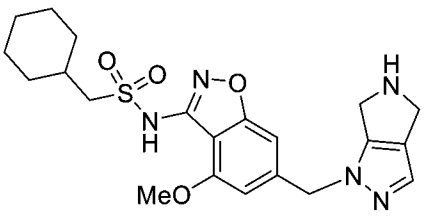


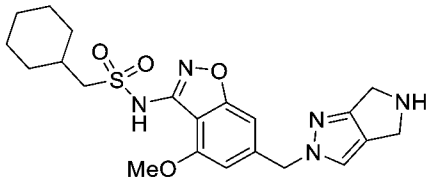


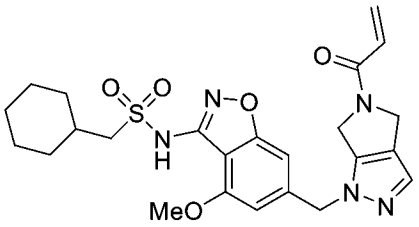


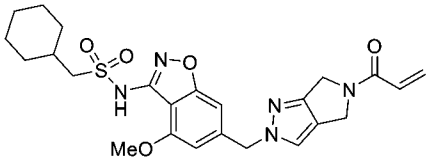


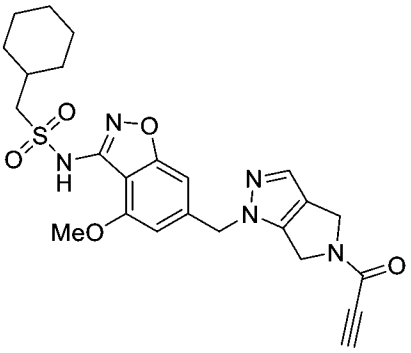


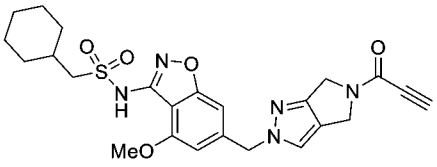


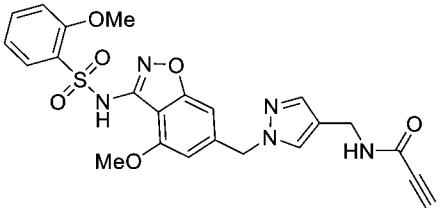


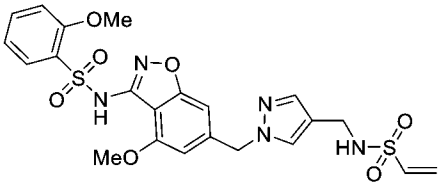


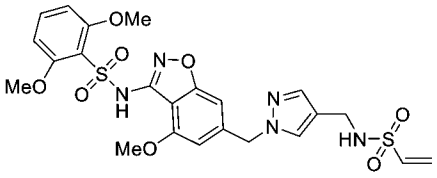


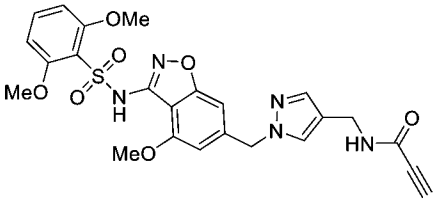


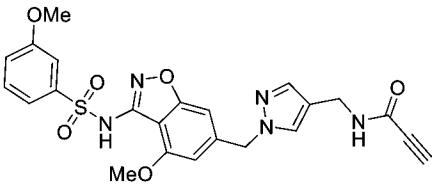


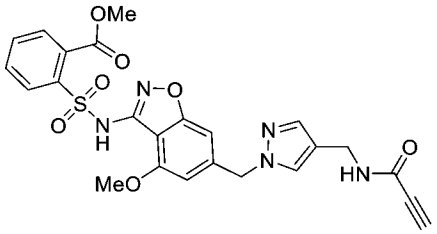


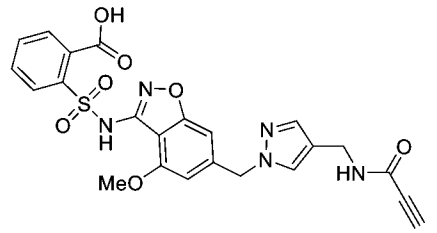


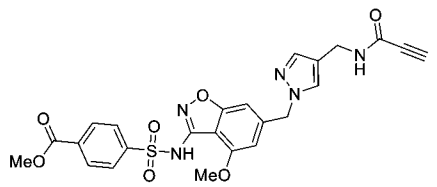


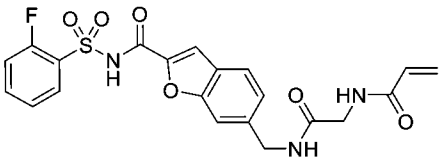


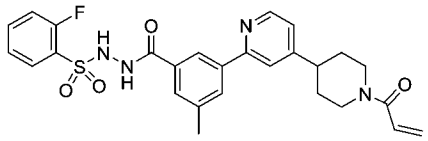


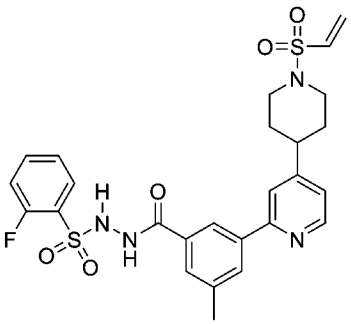


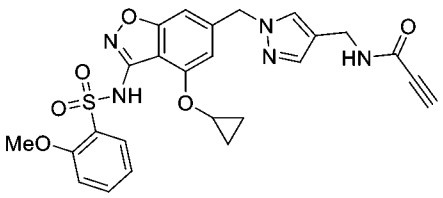


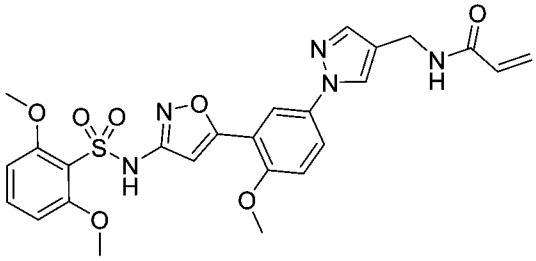


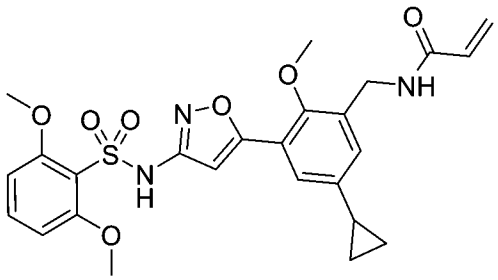


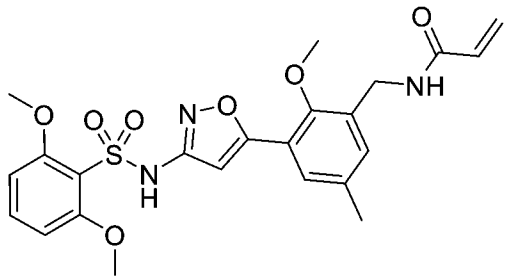


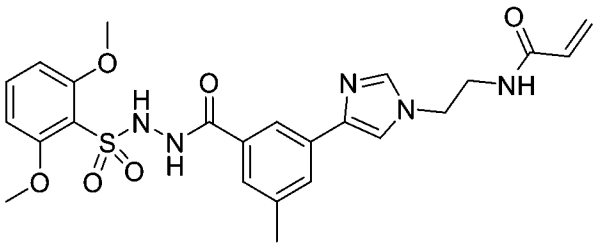


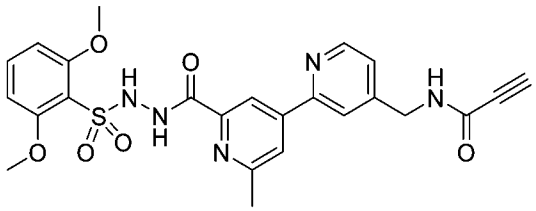


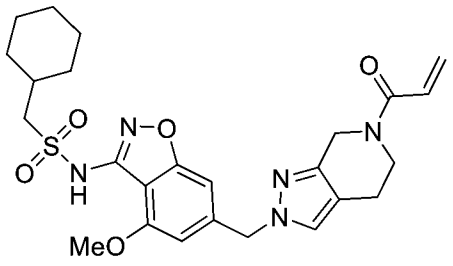


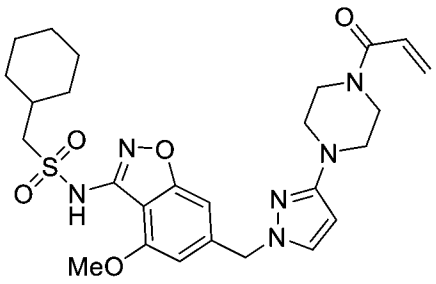


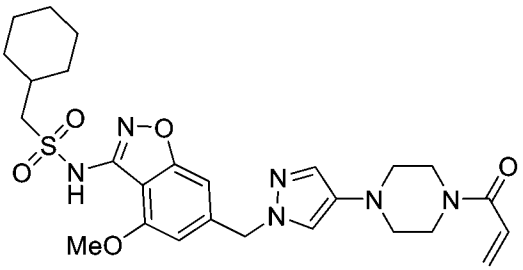


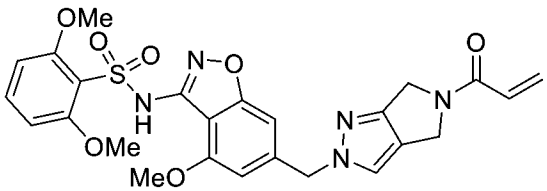


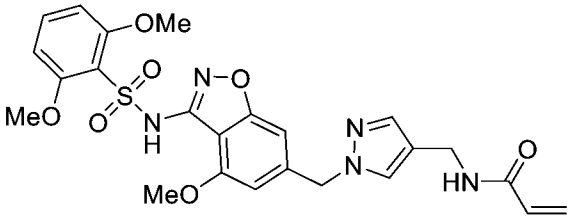


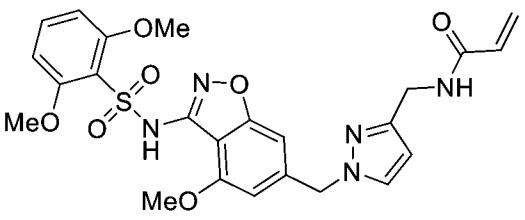


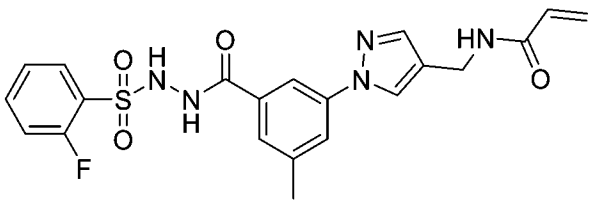
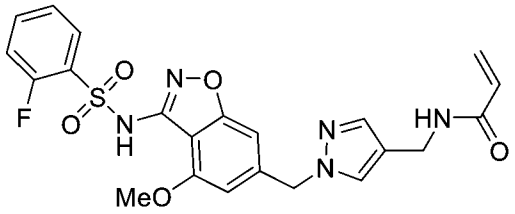
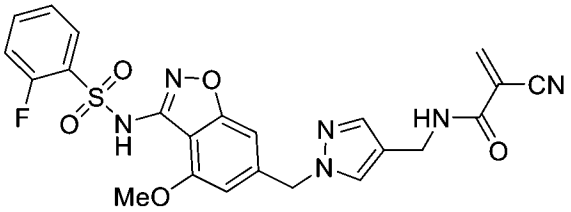
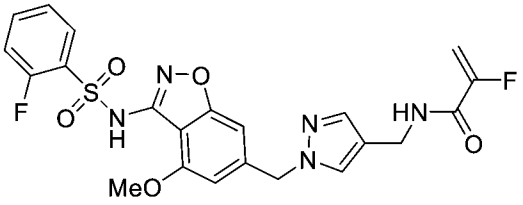
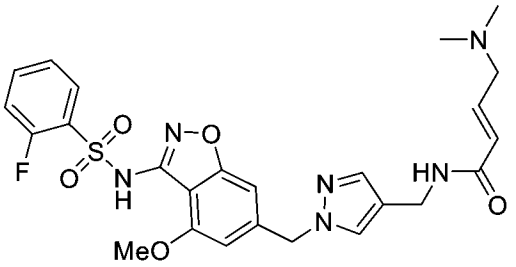
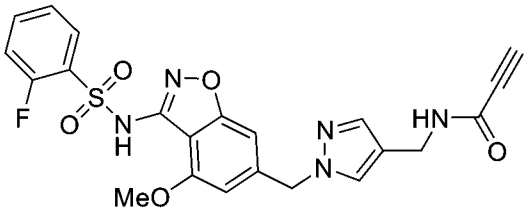
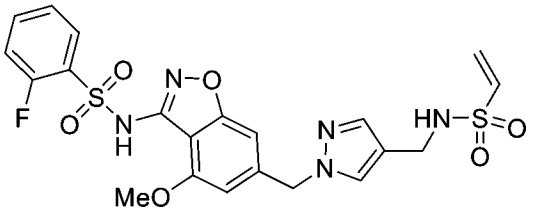
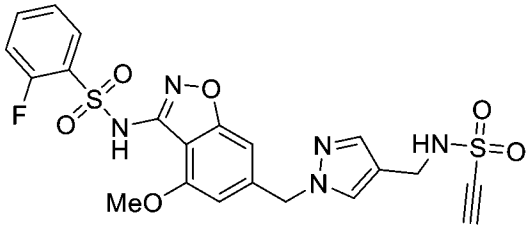
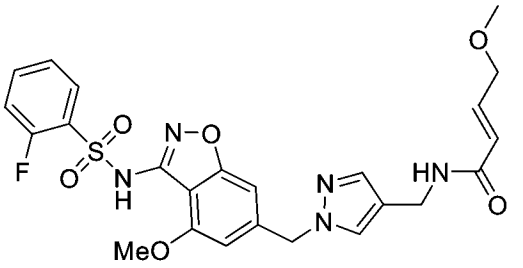
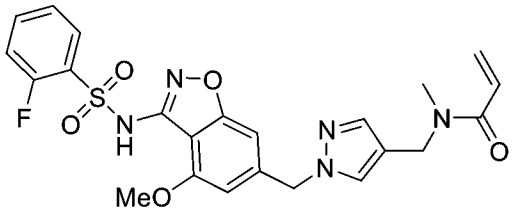
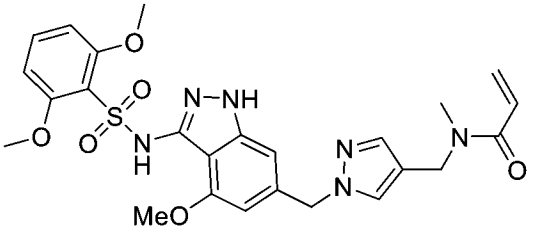
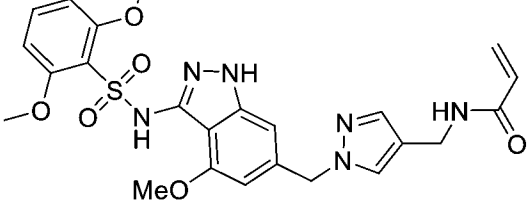


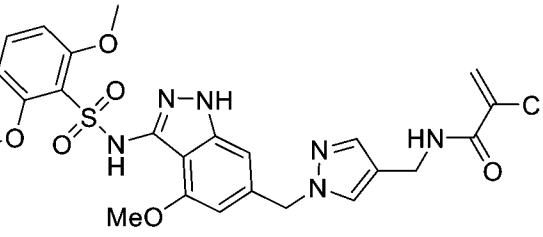
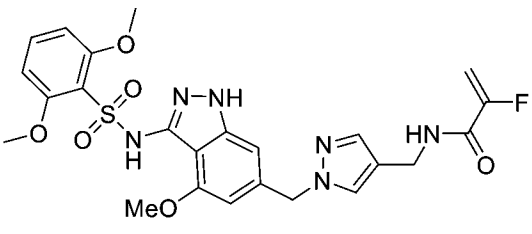


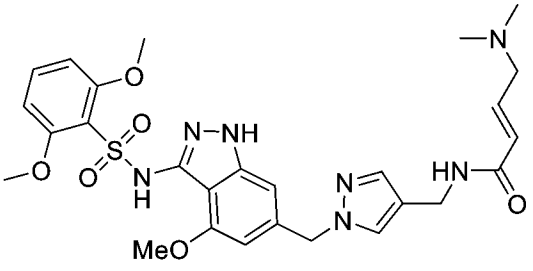
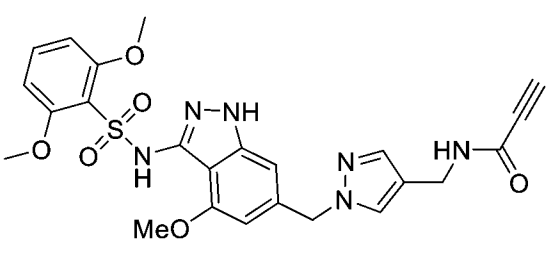


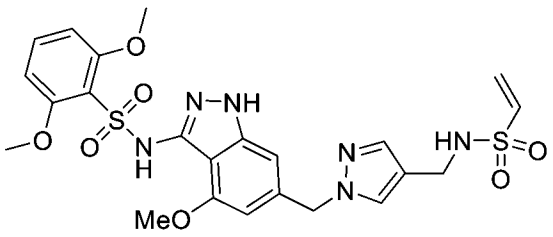


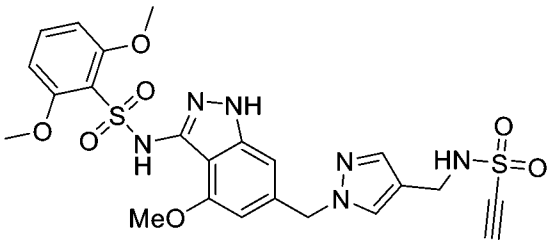


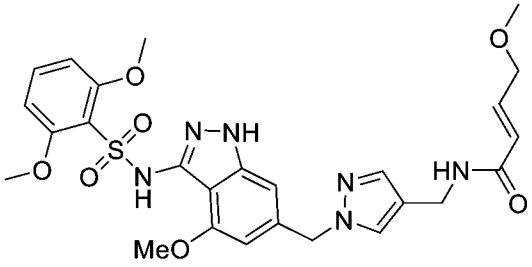













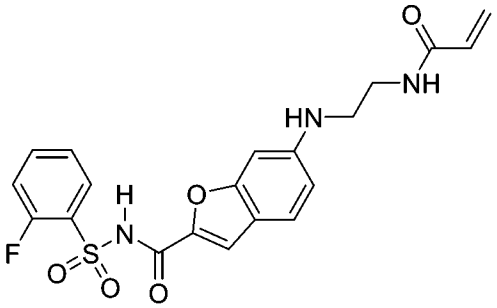



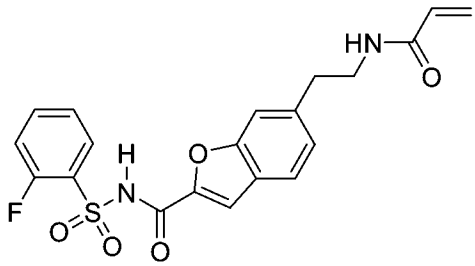



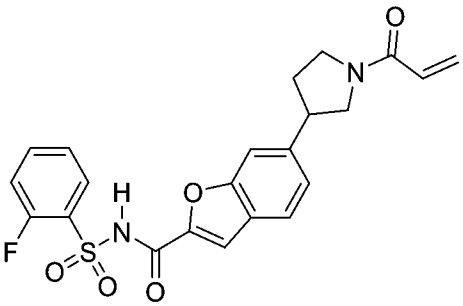


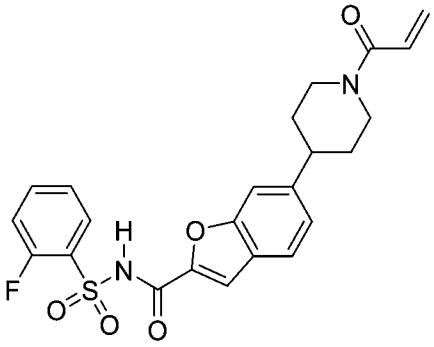


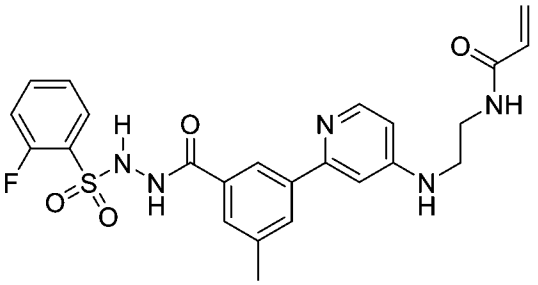


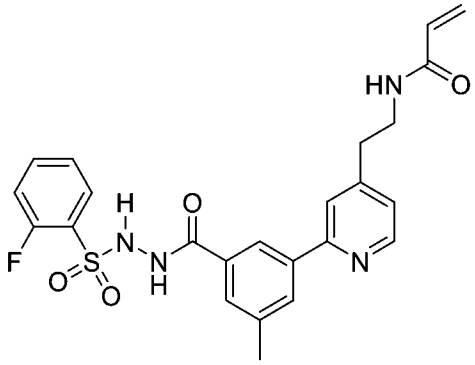


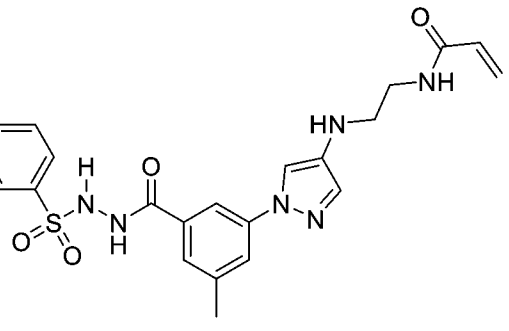


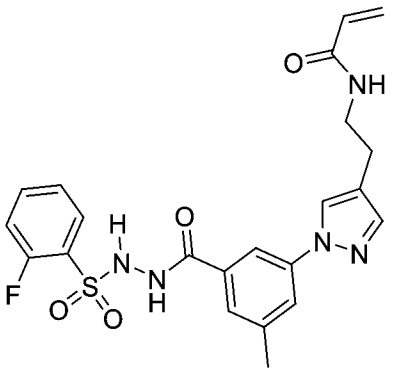


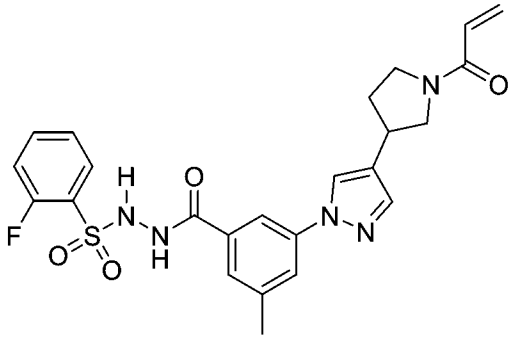


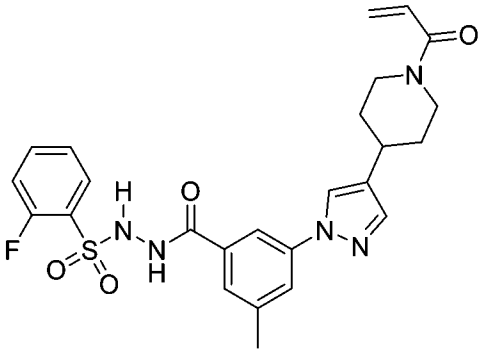


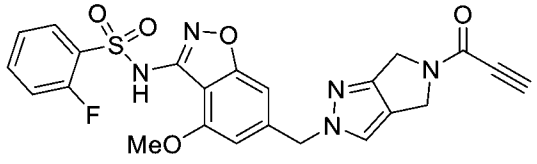


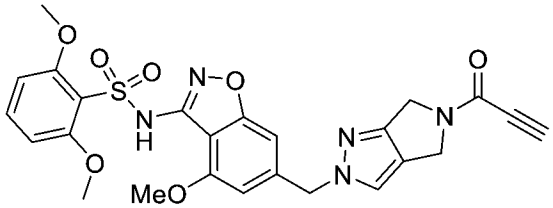


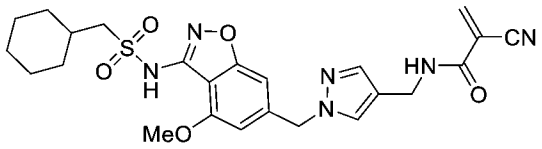


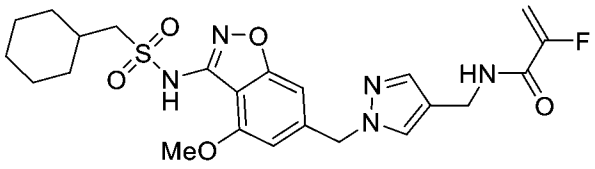


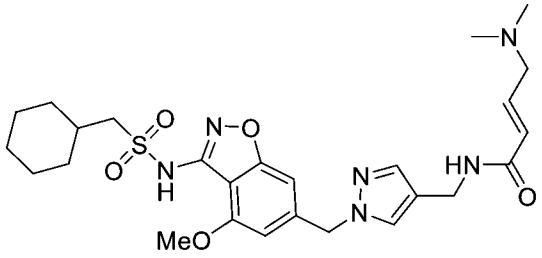


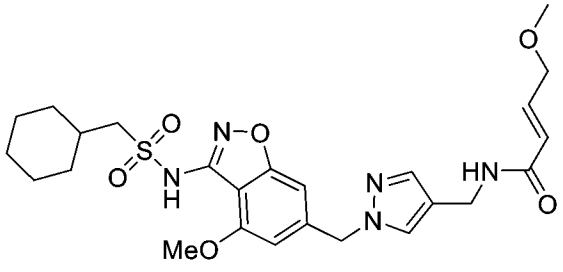


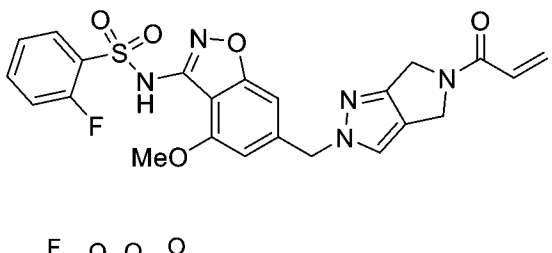


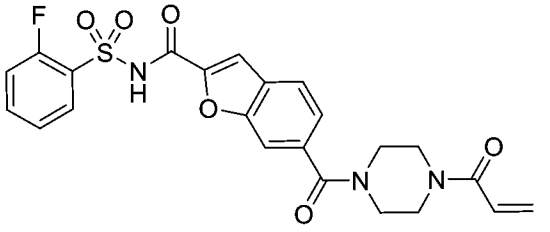


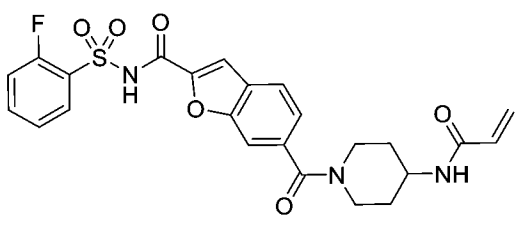


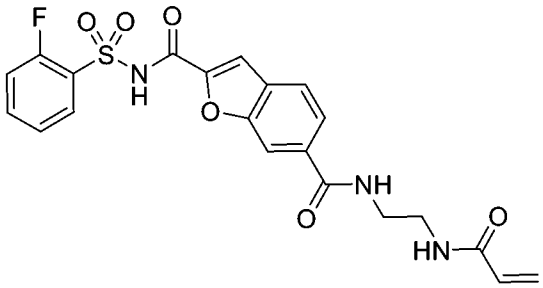


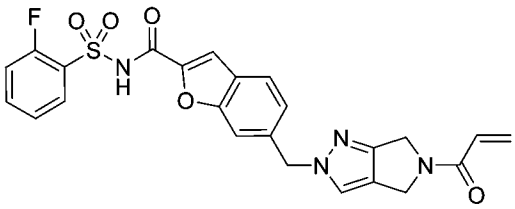


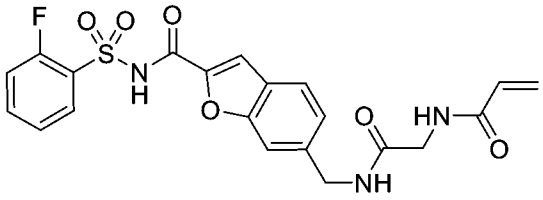


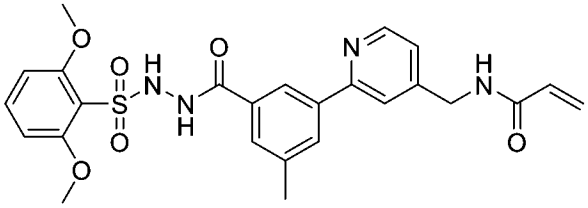


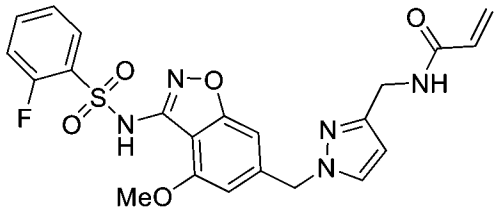


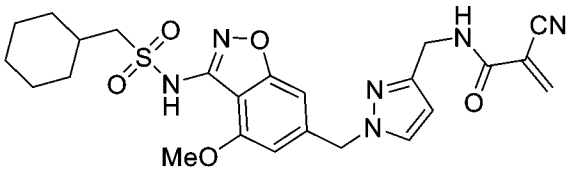


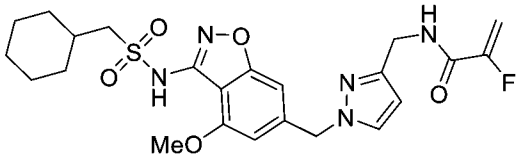


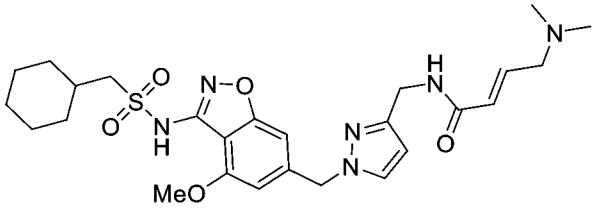


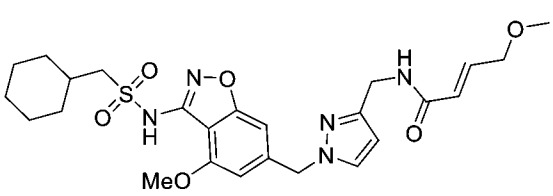


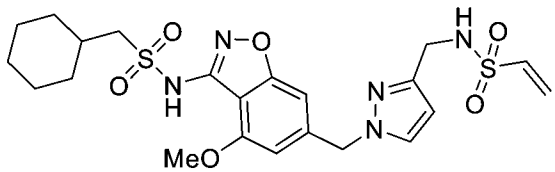


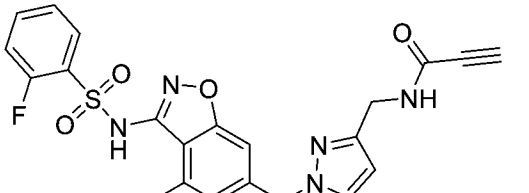


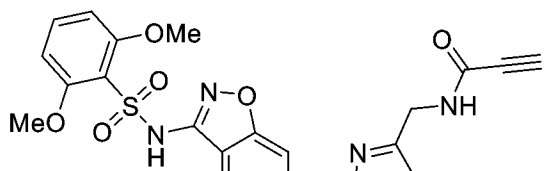


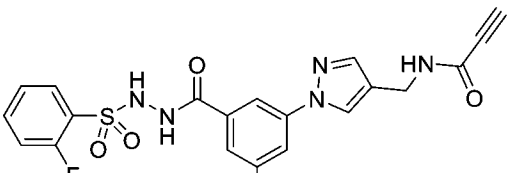


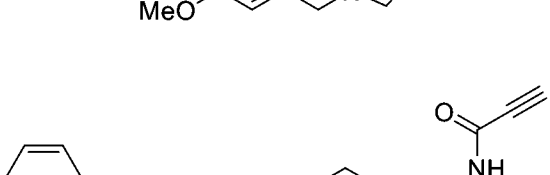




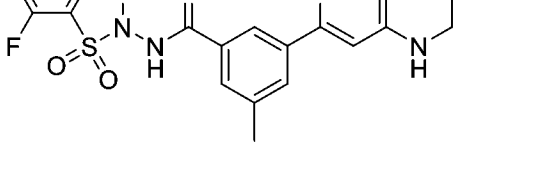


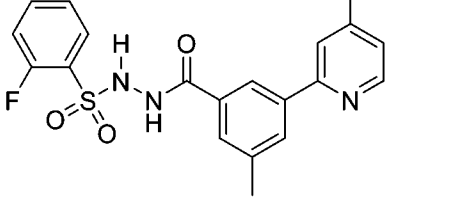


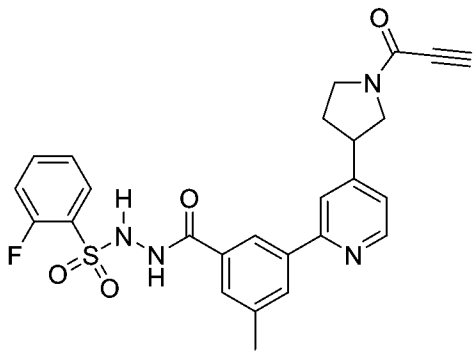


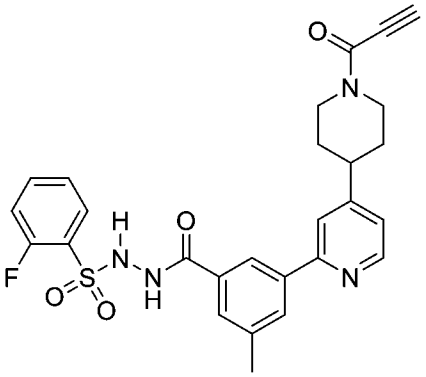


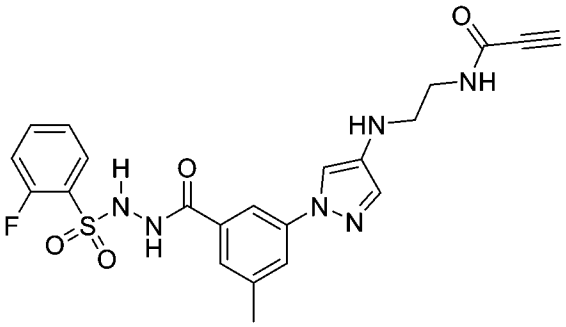


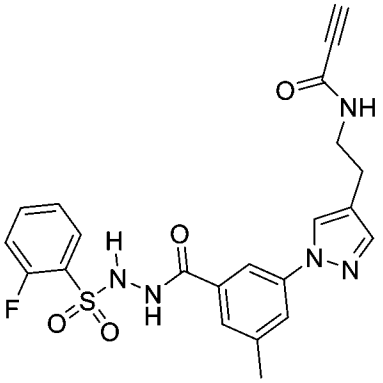


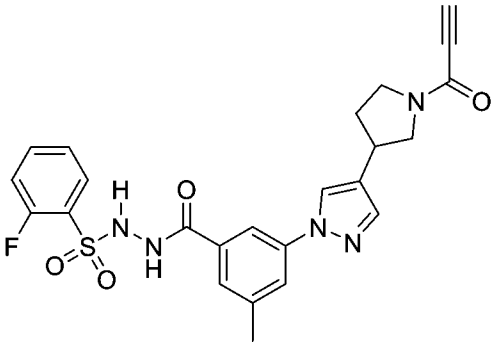


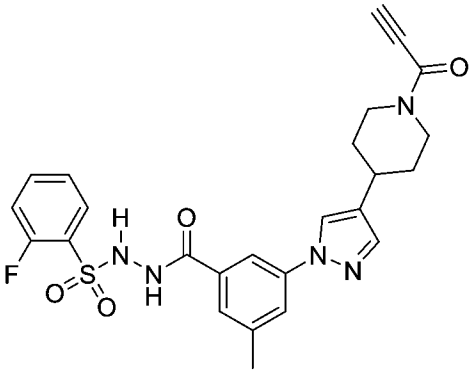


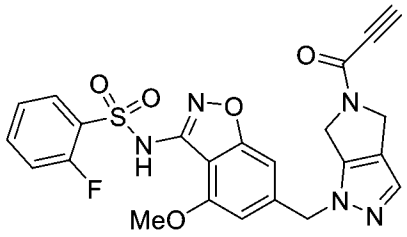


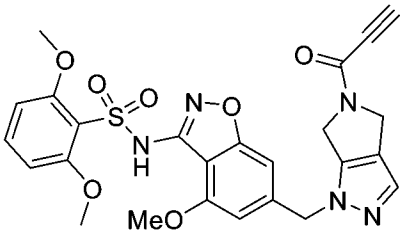


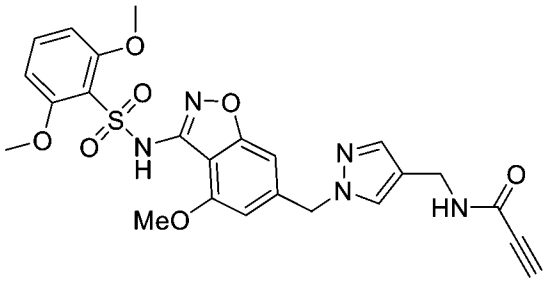


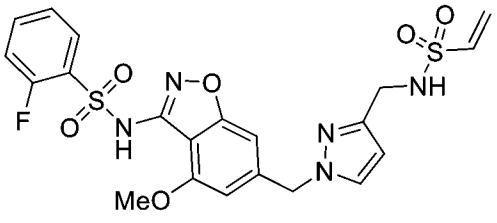


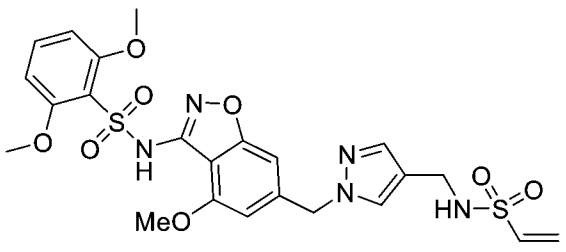


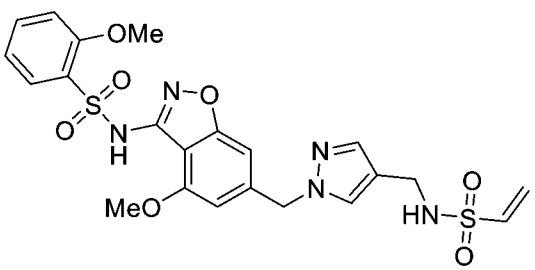


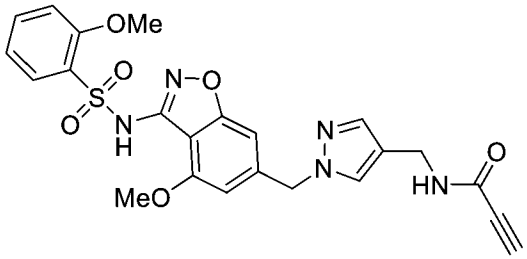
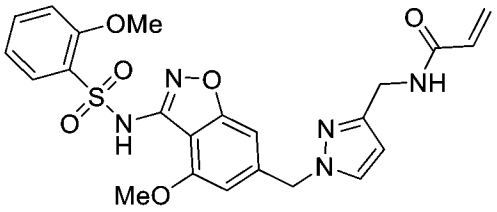
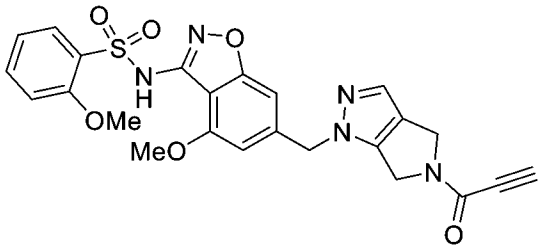
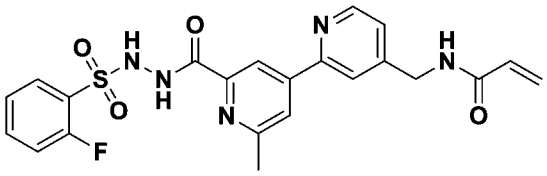
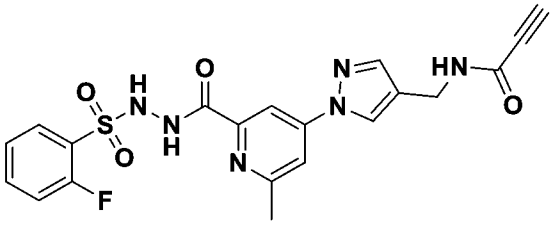
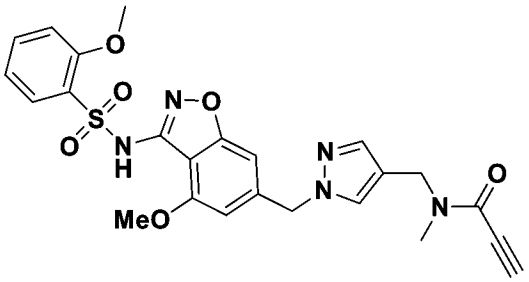
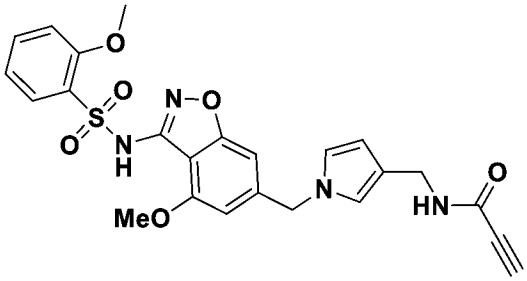
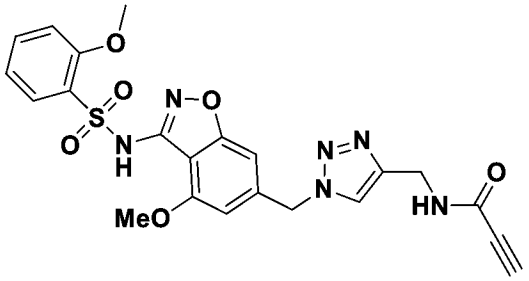
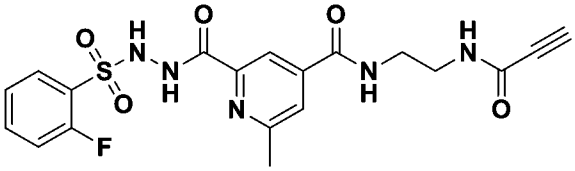
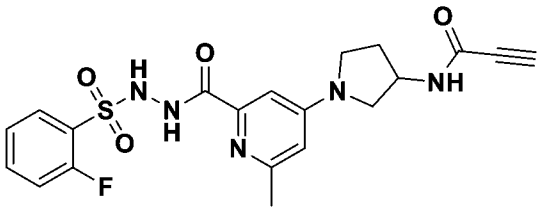
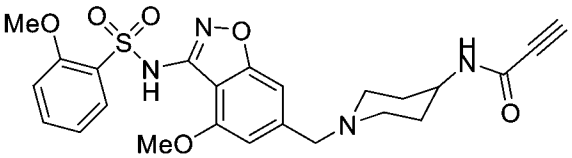
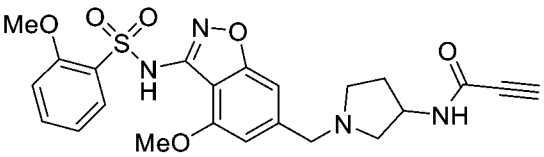
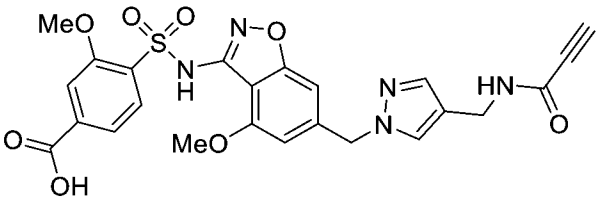
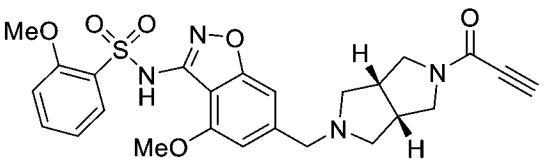
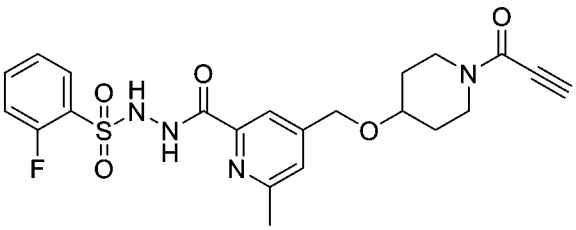
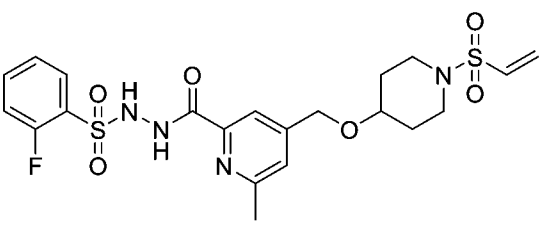


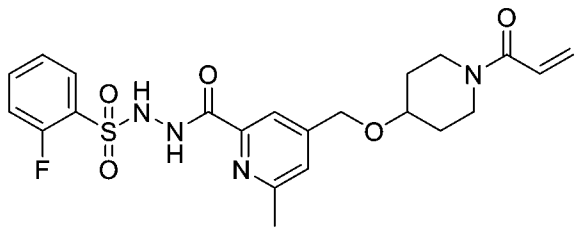


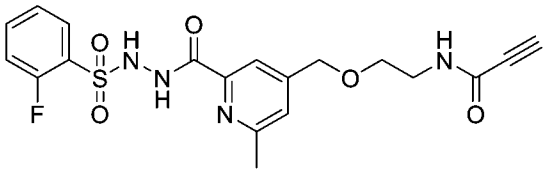


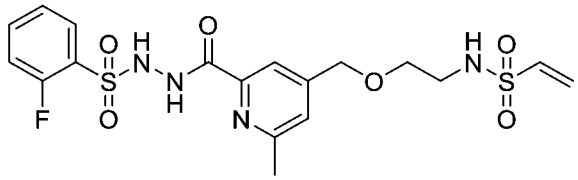


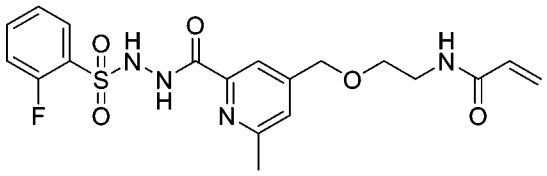


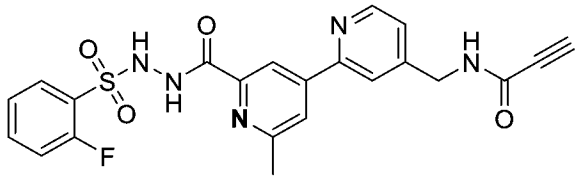

















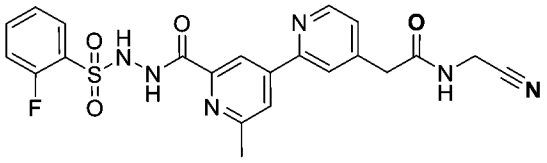


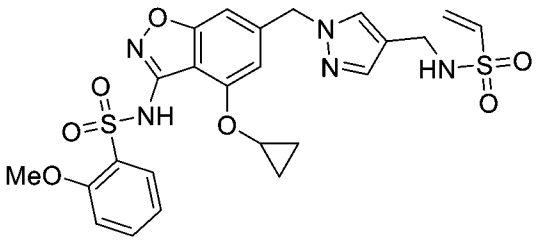


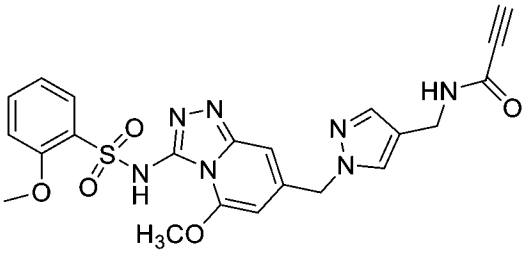


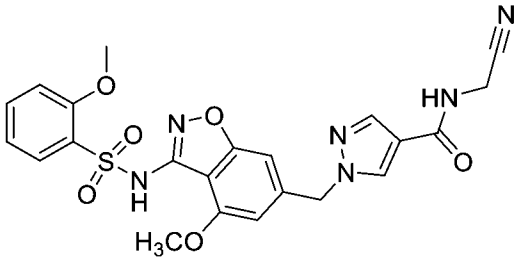


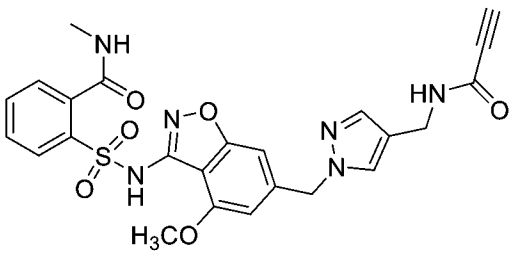


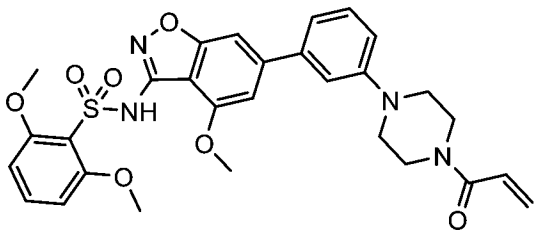


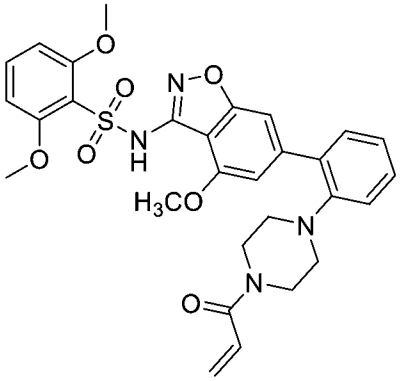


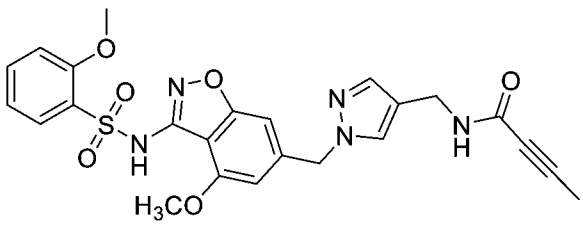


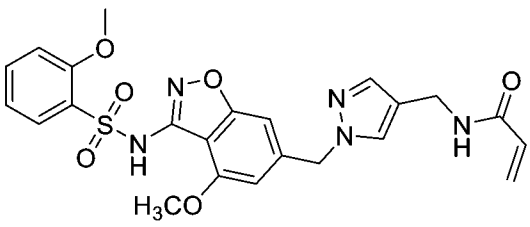


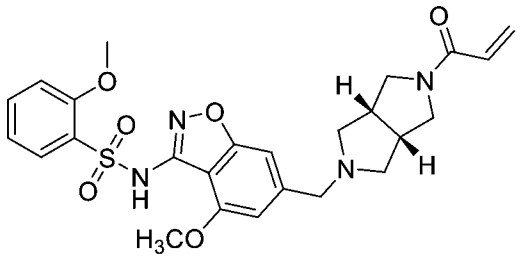


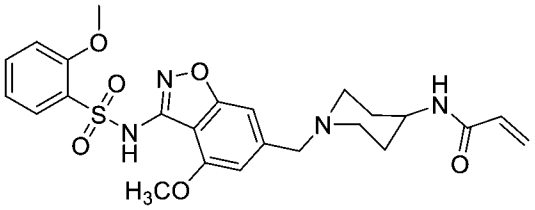


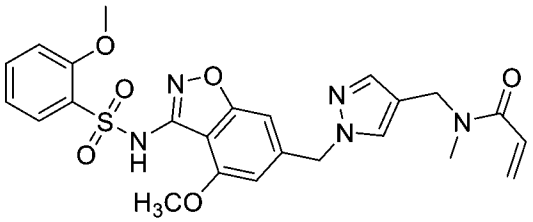


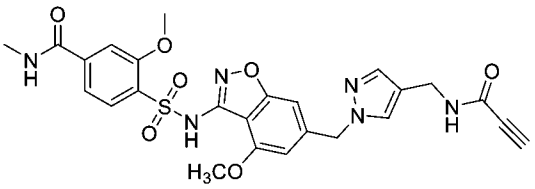


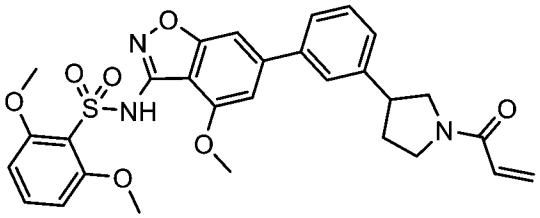


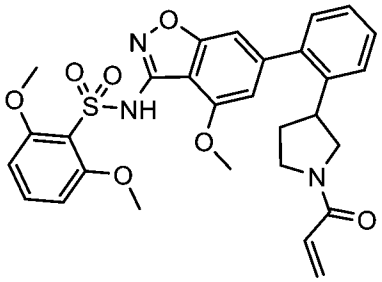


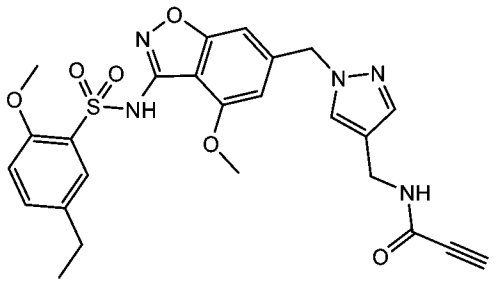


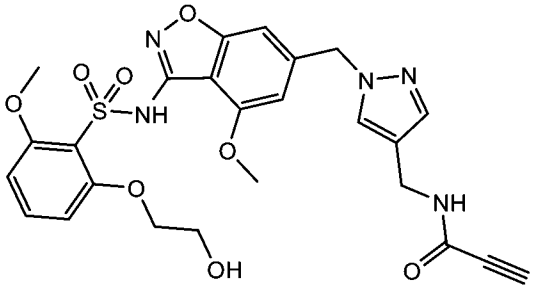


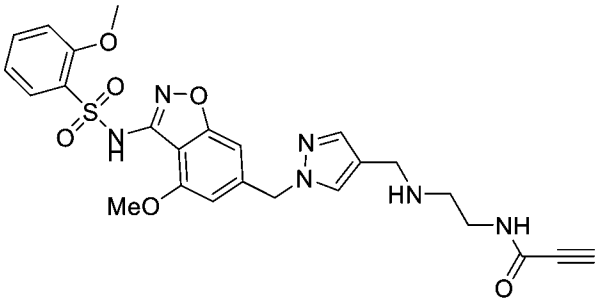


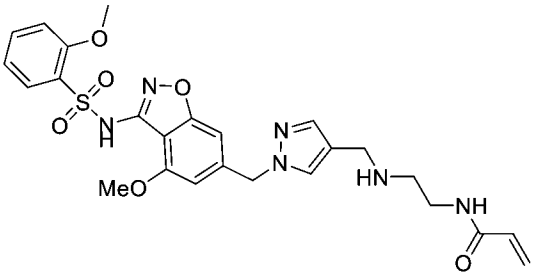


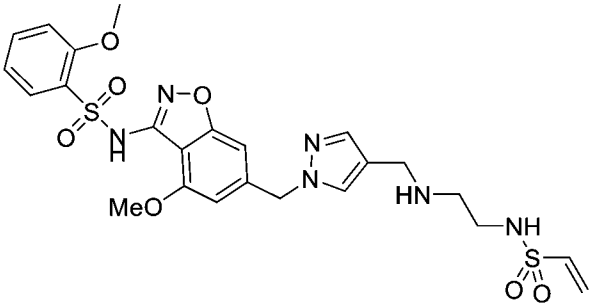


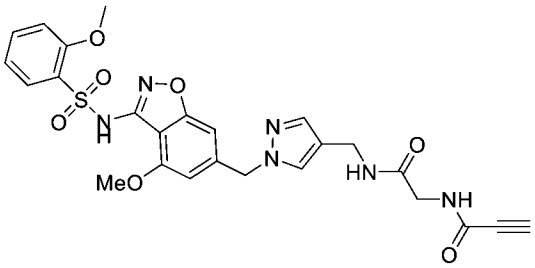


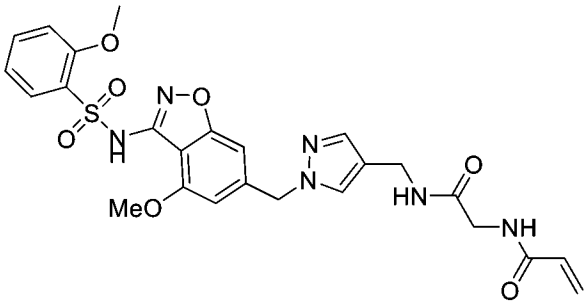


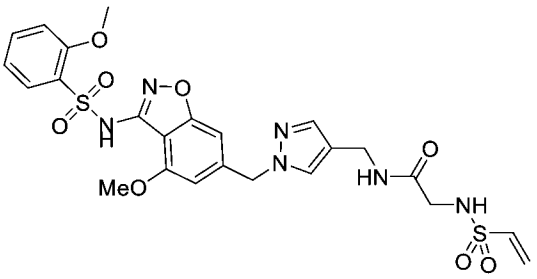


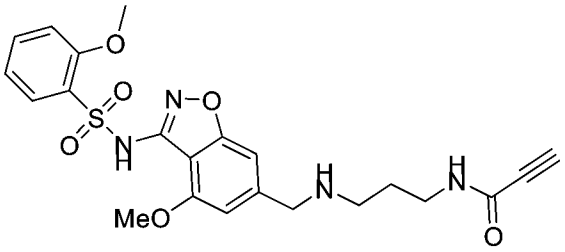


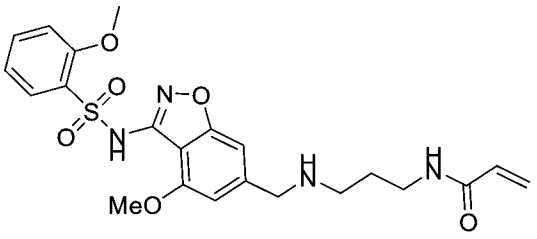


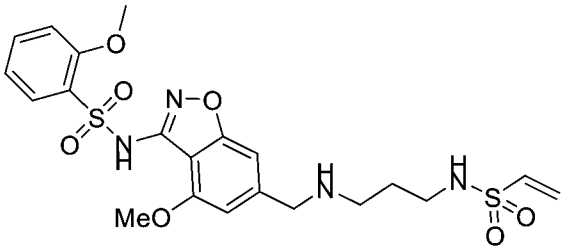


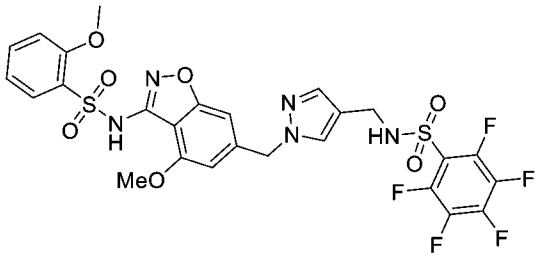


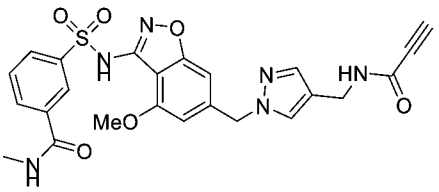


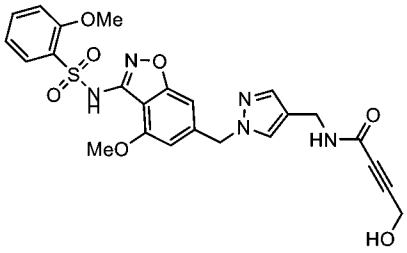


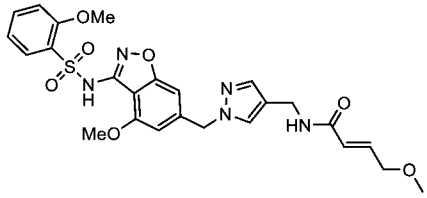


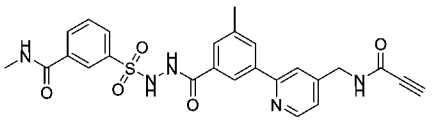


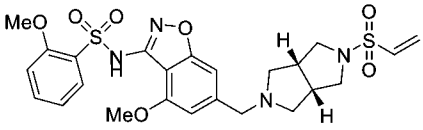


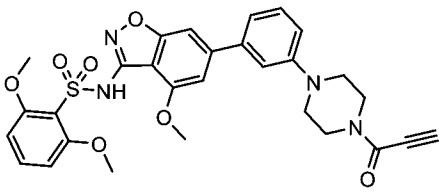


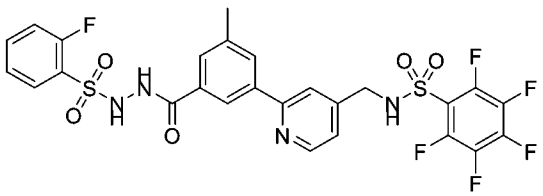


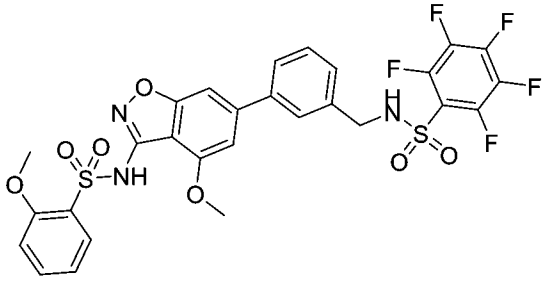


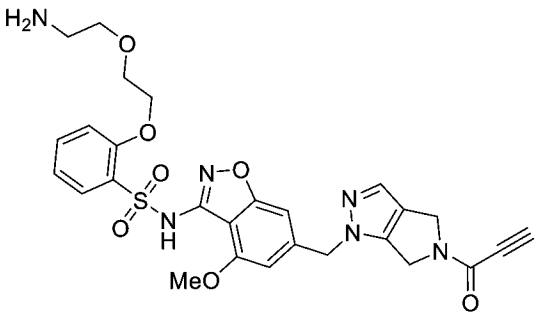


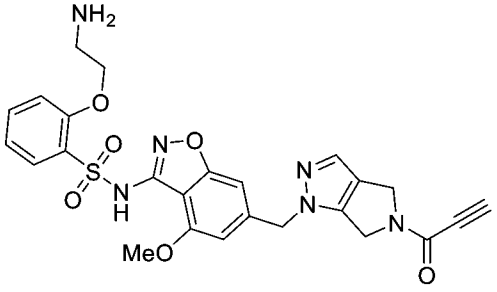


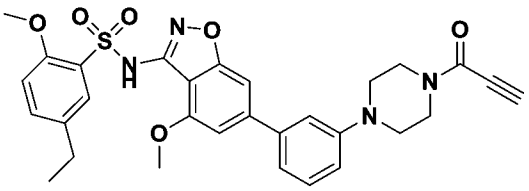


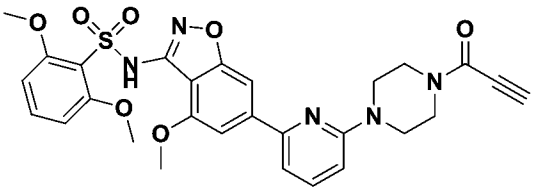


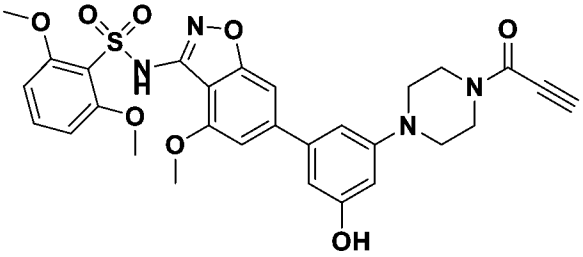


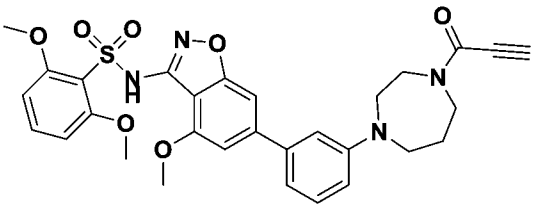


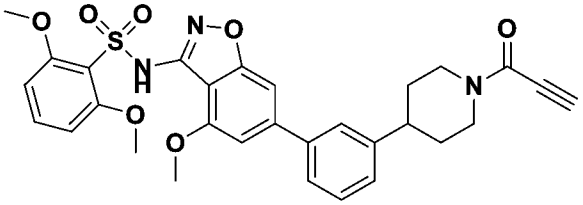


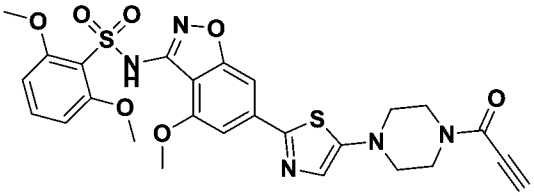


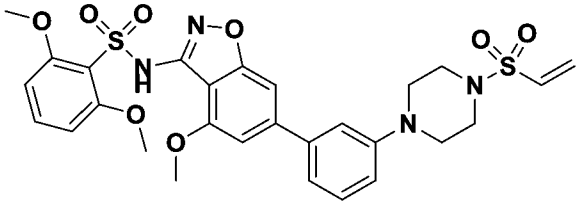


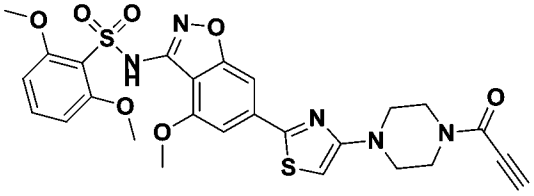


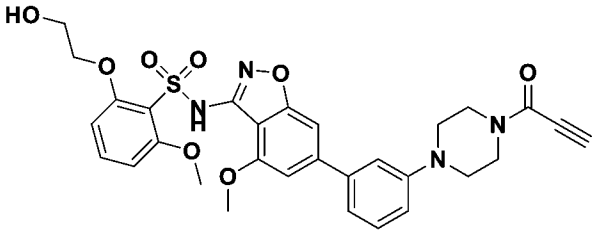


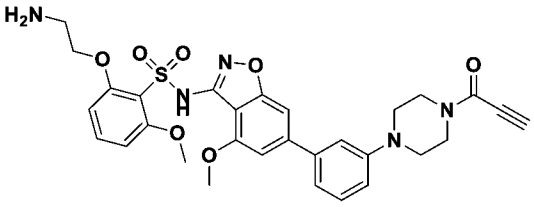


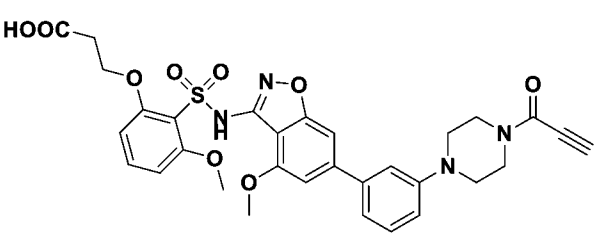


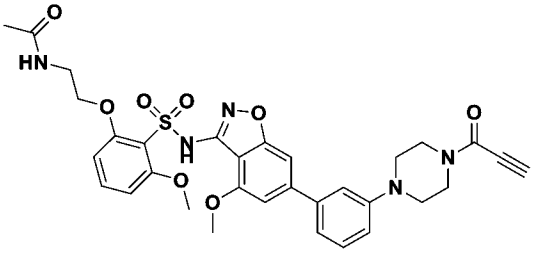


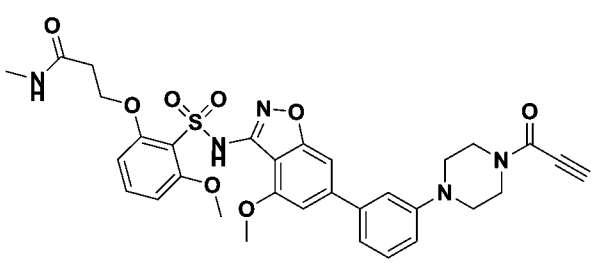


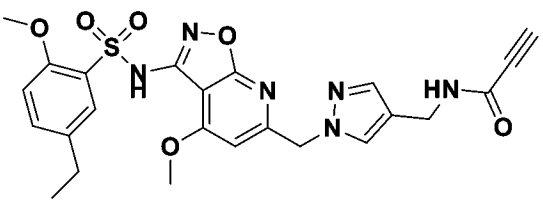


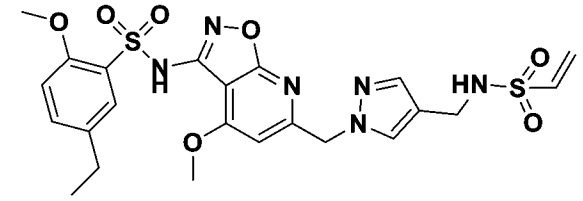
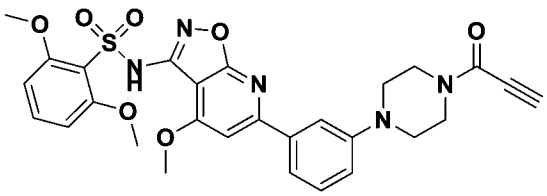
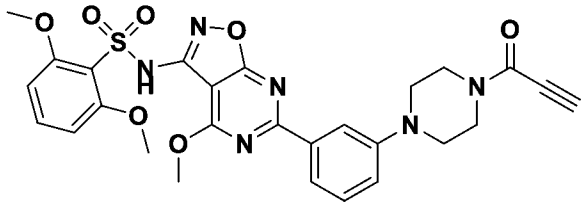


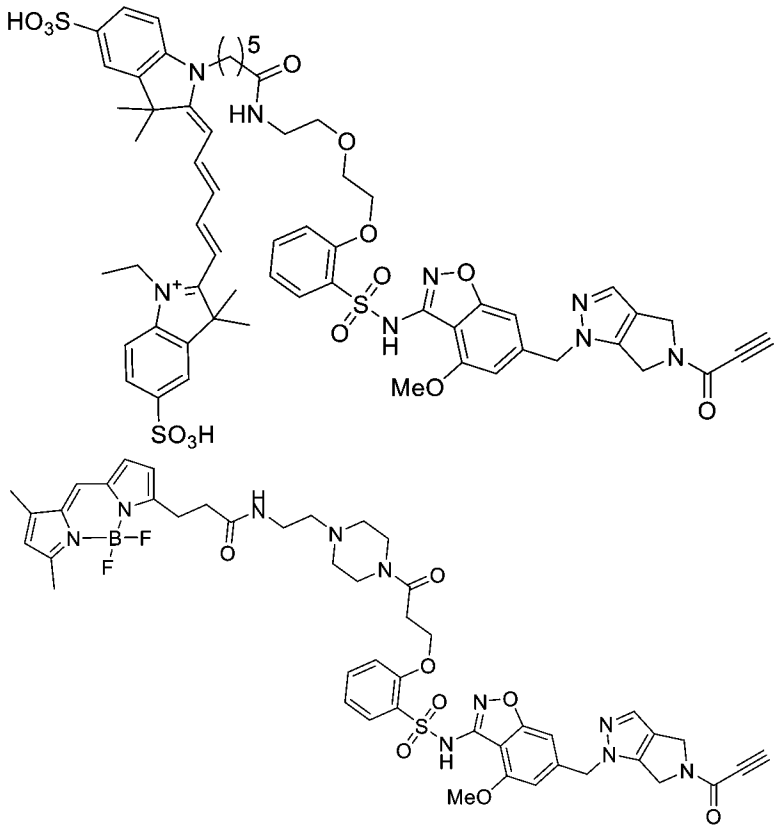










或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

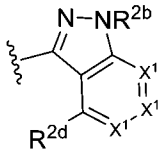
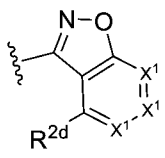
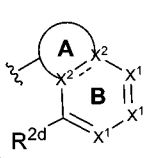
【請求項 61】 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代之 C_3-C_8-環烷基；C_3-C_8-環烷基烷基，其中該 C_3-C_8-環烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 8-10 員二環雜芳基；

每一 R^{1a} 獨立地選自 H、鹵基、C_1-C_6 烷氧基及 C_3-C_8-環烷基氧基；

每一 R^{1b} 獨立地選自 H、鹵基、C_1-C_6 烷氧基、氰基及 C_3-C_8-環烷基氧基；

R^2 選自由以下組成之群：


(a)、

(b)及

(c)；

其中，對於環(a)，

R^{2b}係氫或C_1-C_6烷基；

一個X^1係$C(CH_2R^{2c})$，且另兩個X^1獨立地選自N及CR^{2e}；

R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之5員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之8員或9員二環雜環；R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之6員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之9員二環雜芳基；或R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之10員二環雜芳基；且

每一R^{2c1}獨立地係H、鹵基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、-CN、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷基氧基、$-(CH_2)_{0-1}NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5員或6員單環雜芳基、或9員或10員二環雜芳基；其中R^{2f}係C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烷基C_1-C_3烷基；

其中，對於環(b)，

一個X^1係$C(CH_2R^{2c})$，且另兩個X^1獨立地選自N及CR^{2e}；

R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經R^{2c3}取代之5員單環雜芳基；R^{2c}係視情況地經1個或2個R^{2c1}取代之8員或9員二環雜環；R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經R^{2c3}取代之8員或9員二環雜環；R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經1個或2個R^{2c3}取代之6員單環雜芳基；R^{2c}係經R^{2c2}取代且視情況地經1個或2個R^{2c3}取代之9員二環雜芳基；或R^{2c}係視情況地經1個、2個或3個R^{2c1}取代之10員二環雜芳基；

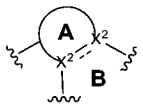
R^{2c2}係C_1-C_6烷基羰基、-CN、$-CH_2NH_2$、C_1-C_6烷氧基、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5員或6員單環雜芳基、或9員或10員二環雜芳基；其中R^{2f}係C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烷基C_1-C_3烷基；

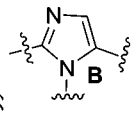
R^{2c3} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基氧基；且

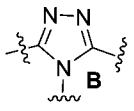
每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷基氧基、-CN、$-CH_2NH_2$、$-NH(C_1$-C_6 烷基)、$-N(C_1$-C_6 烷基)$_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

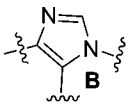
其中，對於環(c)，

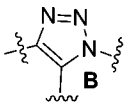
一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 獨立地選自 N 及 CR^{2e}；



係


、


、


或


；

R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 9 員二環雜芳基；或 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 10 員二環雜芳基；且

每一 R^{2c1} 獨立地係 H、鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、-CN、C_1-C_6 烷氧基、C_3-C_8 環烷基氧基、$-CH_2NH_2$、$-NH(C_1$-C_6 烷基)、$-N(C_1$-C_6 烷基)$_2$、$-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$、5 員或 6 員單環雜芳基、或 9 員或 10 員二環雜芳基；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；

R^{2d} 係鹵基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8-環烷基氧基；且

每一 R^{2e} 獨立地係氫、鹵基、C_1-C_3 烷基、環丙基、$-CHF_2$、$-CF_3$、C_1-C_4 烷氧基、$-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之

混合物。

【請求項 62】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係 C_3-C_8-環烷基烷基，其中該 C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代，或視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 63】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代之 C_3-C_8-環烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 64】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係 C_3-C_8-環烷基烷基，其中該 C_3-C_8-環烷基烷基視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1a} 取代；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 65】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之苯基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 66】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之萘基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 67】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 5 員或 6 員單環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 68】 如請求項 61 之化合物，其中 R^1 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{1b} 取代之 8-10 員二環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 69】 如請求項 61 至 64 中任一項之化合物，其中每一 R^{1a} 獨立地係 H；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 70】 如請求項 61、62 及 65 至 67 中任一項之化合物，其中每一 R^{1b} 獨立地選自 H、鹵基及 C_1-C_6 烷氧基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 71】 如請求項 61 至 70 中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷氧基或 C_3-環烷基氧基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 72】 如請求項 61 至 70 中任一項之化合物，其中 R^{2d} 係 C_1-C_6 烷氧基，較佳地 C_1-C_3 烷氧基，較佳地甲氧基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 73】 如請求項 61 至 72 中任一項之化合物，其中 R^{2e} 獨立地係氫、氟、C_1-C_3 烷基、環丙基、-CHF_2、-CF_3、C_1-C_4 烷氧基、-$OCHF_2$ 或-OCF_3；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 74】 如請求項 61 至 73 中任一項之化合物，其中一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 各自係 CR^{2e}，較佳地各自係 CH；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

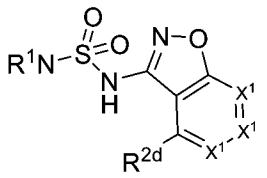
【請求項 75】 如請求項 61 至 74 中任一項之化合物，其中一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，第二個 X^1 係 N，且第三個 X^1 係 CR^{2e}，較佳地 CH；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 76】 如請求項 61 至 73 中任一項之化合物，其中一個 X^1 係 $C(CH_2R^{2c})$，且另兩個 X^1 各自係 N；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 77】 如請求項 61 至 76 中任一項之化合物，其中 $C(CH_2R^{2c})$處於 R^{2d}

之間位；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 78】 如請求項 61 至 77 中任一項之化合物，其中該式(I)化合物係根據式(Ii)：



(Ii)；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 79】 如請求項 61 至 78 中任一項之化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 5 員單環雜芳基；視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；經 R^{2c2} 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c3} 取代之 6 員單環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 80】 如請求項 79 之化合物，其中 R^{2c} 係 8 員或 9 員二環雜環，較佳地稠合至非芳族環狀基團之 5 員雜芳基(較佳地吡唑基)，其中 R^{2c} 視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 81】 如請求項 79 之化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 R^{2c3} 取代之 5 員單環雜芳基，較佳地吡唑基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 82】 如請求項 79 之化合物，其中 R^{2c} 係 8 員或 9 員二環雜環，較佳地稠合至非芳族環狀基團之 5 員雜芳基(較佳地吡唑基)，其中 R^{2c} 經 R^{2c2} 取代

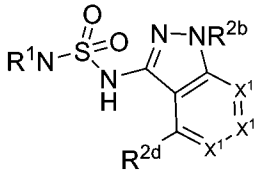
且視情況地經 R^{2c3} 取代；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 83】 如請求項 79 之化合物，其中 R^{2c} 係經 R^{2c2} 取代且視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c3} 取代之 6 員單環雜芳基，較佳地吡啶基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 84】 如請求項 79 及 81 至 83 中任一項之化合物，其中 R^{2c2} 係 C_1-C_6 烷基羰基、-CN、$-CH_2NH_2$ 或 $-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$；其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 85】 如請求項 79 及 81 至 84 中任一項之化合物，其中每一 R^{2c3} 係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

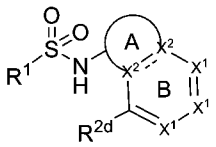
【請求項 86】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中該式(I)化合物係根據式(Ih)：



(Ih)；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 87】 如請求項 61 至 77 中任一項之化合物，其中該式(I)化合物係根據式(Ij)：



(Ij)；

或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 88】 如請求項 86 或 87 之化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

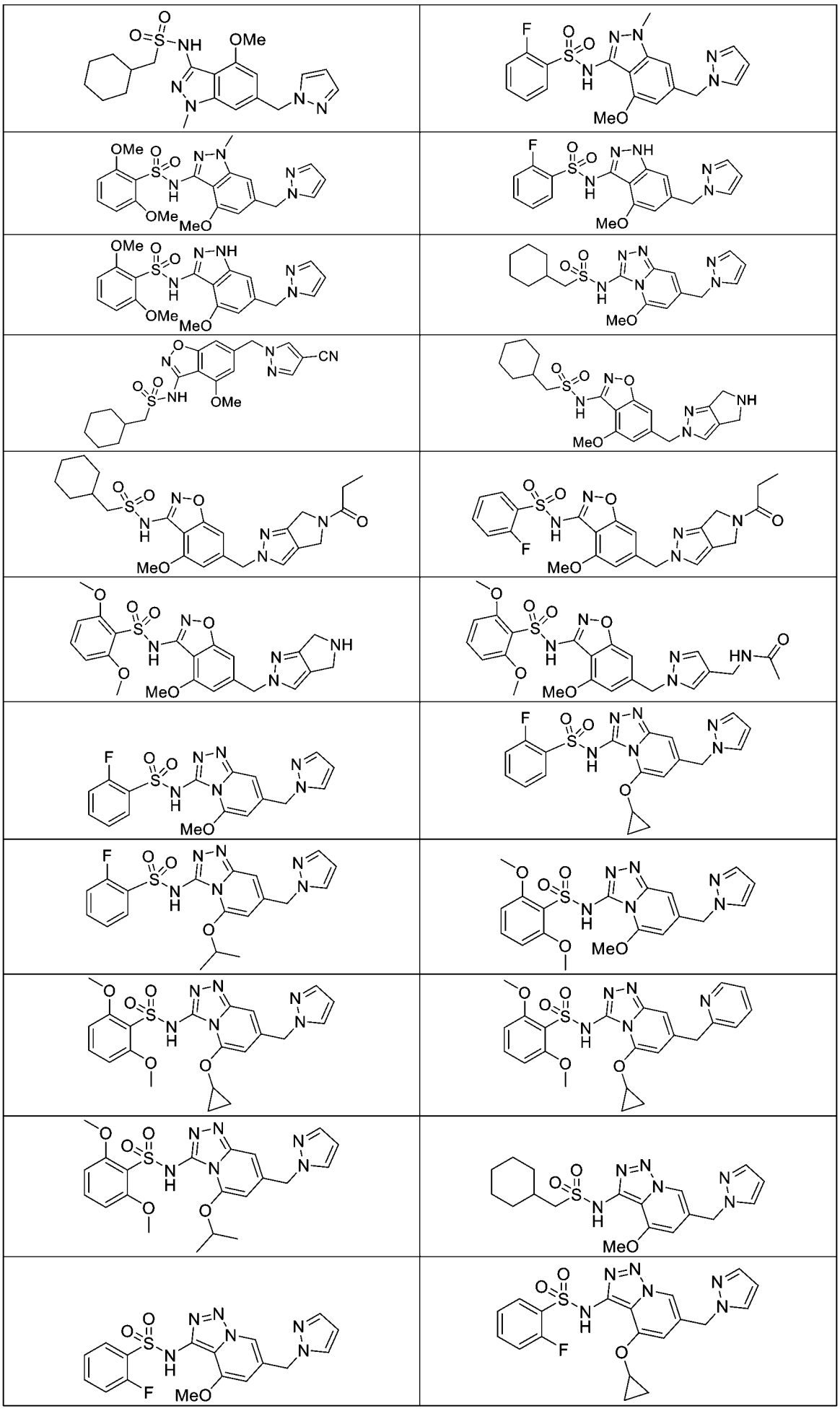
【請求項 89】 如請求項 86 或 87 之化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 5 員單環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

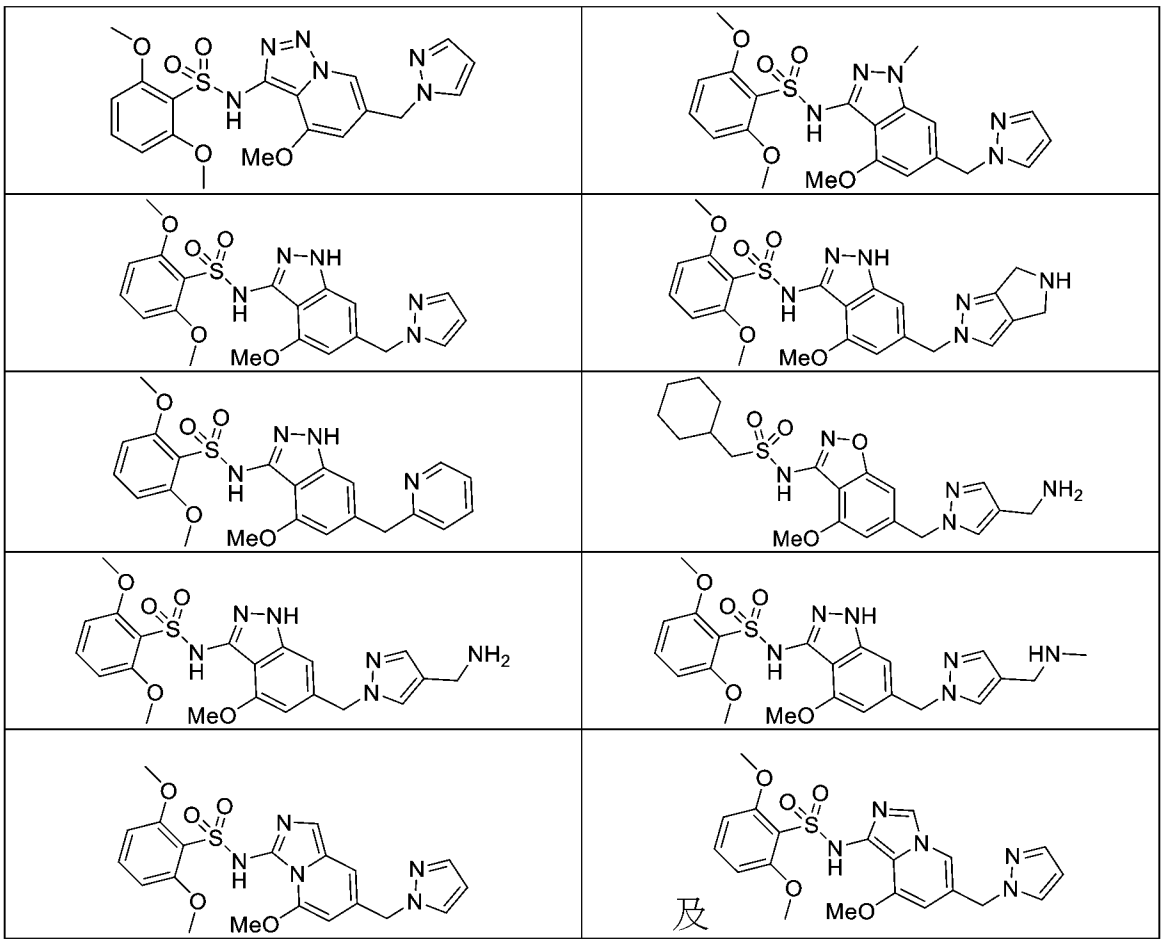
【請求項 90】 如請求項 86 或 87 之化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個或 2 個 R^{2c1} 取代之 8 員或 9 員二環雜環；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 91】 如請求項 86 或 87 之化合物，其中 R^{2c} 係視情況地經 1 個、2 個或 3 個 R^{2c1} 取代之 6 員單環雜芳基；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 92】 如請求項 61 至 80 及 86 至 91 中任一項之化合物，其中每一 R^{2c1} 係氫；或一個 R^{2c1} 選自 C_1-C_6 烷基羰基、-CN、$-CH_2NH_2$ 及 $-CH_2NHC(O)R^{2f}$、$-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$，其中 R^{2f} 係 C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 環烷基或 C_3-C_6 環烷基 C_1-C_3 烷基；且另一個或兩個 R^{2c1} 各自係氫；或一個 R^{2c1} 係-CN 且另一個或兩個 R^{2c1} 各自係氫；或其一或多種醫藥學上可接受之鹽；及/或其立體異構物或立體異構物之混合物。

【請求項 93】 如請求項 61 之化合物，其選自





或其區域異構物、立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 94】 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項 1 至 93 中任一項之化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 95】 一種藉由抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶來治療疾患、疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之患者投與治療有效量之如請求項 1 至 93 中任一項之化合物或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽或治療有效量之如請求項 94 之組合物。

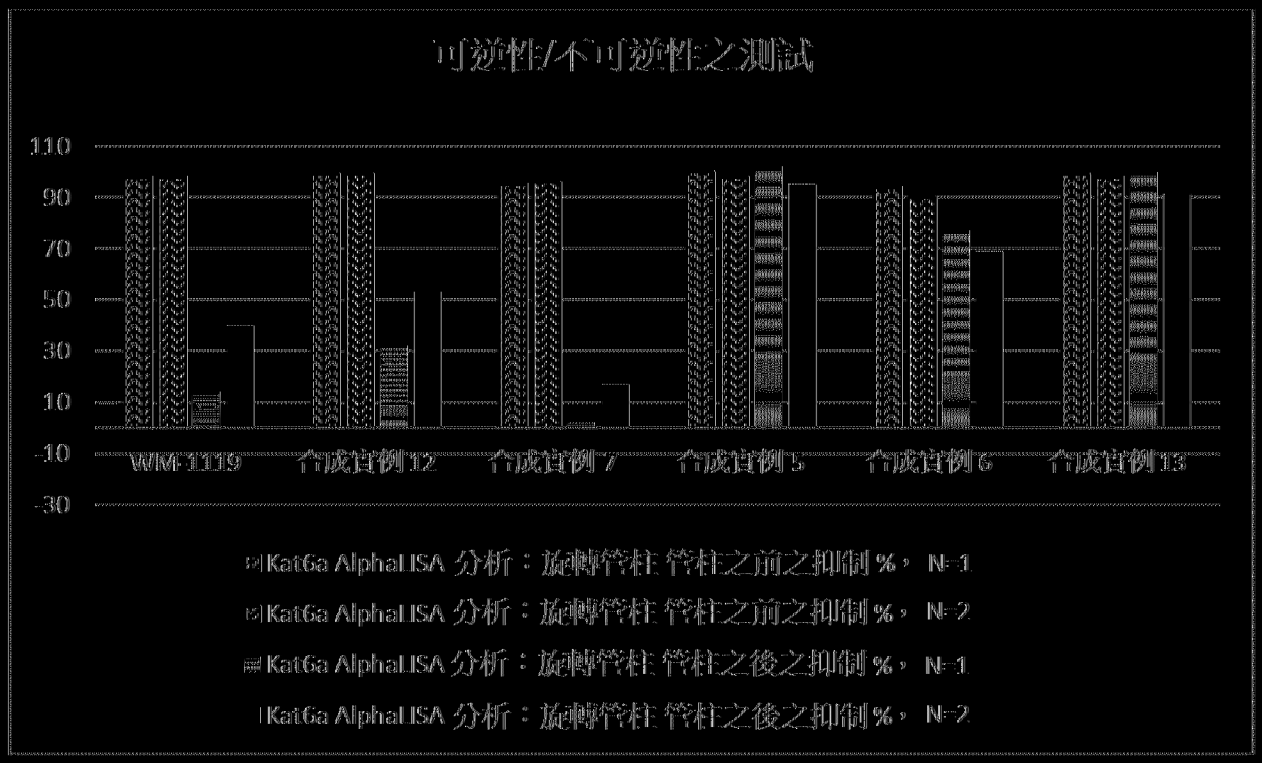
【請求項 96】 如請求項 95 之方法，其中該疾患、疾病或病症係過度增生性病症或癌症。

【請求項 97】 如請求項 96 之方法，其中該癌症選自以下中之一或多者：白血病、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏病、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、乳癌、乳管癌、結腸直腸癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、胃癌(gastric cancer)、腎上腺皮質癌、肛門癌、膀胱癌、血液癌、骨癌、腦腫瘤、女性生殖系統癌症、男性生殖系統癌症(包括睪丸癌及陰莖癌)、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童橫紋肌肉瘤、兒童肉瘤、子宮內膜癌、子宮內膜肉瘤、食管癌、眼癌、膽囊癌、胃腸道癌、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌、下咽癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎癌、喉頭癌、肝癌、惡性纖維性組織細胞瘤、惡性胸腺瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓瘤、鼻腔及副鼻竇癌、鼻咽癌、神經系統癌症、神經母細胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、咽癌、垂體瘤、漿細胞贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、直腸癌、呼吸系統癌症、視網膜母細胞瘤、唾液腺癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、胃癌(stomach cancer)、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿系統癌症、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、內分泌癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊柱軸腫瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、血管系統癌症、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)及/或威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。

【請求項 98】 如請求項 96 之方法，其中該癌症選自以下中之一或多者：包括 ER 陽性乳癌在內之乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌、卵巢癌及血液癌(包括白血病或淋巴瘤)。

【請求項 99】 一種抑制包括 KAT6A 及 KAT6B 在內之 MYST 家族離胺酸乙醯轉移酶之方法，該方法包括接觸如請求項 1 至 93 中任一項之化合物；或其立體異構物、立體異構物之混合物及/或醫藥學上可接受之鹽。

(發明圖式)


可逆性/不可逆性之測試
110
90
70
50
30
10
-10
-30
WM-1119
合成實例12
合成實例7
合成實例5
合成實例6
合成實例13
KatGa AlphaLISA 分析：旋轉管柱 管柱之前之抑制 %， N=1
KatGa AlphaLISA 分析：旋轉管柱 管柱之前之抑制 %， N=2
KatGa AlphaLISA 分析：旋轉管柱 管柱之後之抑制 %， N=1
KatGa AlphaLISA 分析：旋轉管柱 管柱之後之抑制 %， N=2

(圖 1)